



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΟΜΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΔΙΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

Σόνια Περικλέους

Φαρμακοποιός

A.M. 170506

Αθήνα 2019



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΟΜΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΔΙΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

Σόνια Περικλέους

Φαρμακοποιός

A.M. 170506

Αθήνα 2019

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

Μαρία Βερτζώνη

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

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε κατά τα έτη 2018 – 2019 στον Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη της Κας Μοίρας Συμιλλίδου, Αν. Καθηγήτριας.

Με την ολοκλήρωση της συγγραφής της παρούσας εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και με όλο το σεβασμό μου προς την επιβλέπουσα καθηγήτρια της μεταπτυχιακής μου εργασίας, Κα Μ. Συμιλλίδου, για τη διαρκή συμπαράσταση της στο έργο μου, για την καθοδήγηση της, τη σχολαστικότητα της, την παρατηρητικότητα της και για το ρόλο που διαδραμάτισε στην επίτευξη του στόχου μου. Η επιμονή της, η υπομονή της, η ανεκτικότητα, το υπέρμετρο ενδιαφέρον της αλλά και οι γνώσεις της στο ερευνητικό πεδίο συνέβαλαν τα μέγιστα στην ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας και αποτέλεσαν για μένα δίχως υπερβολή, πηγή έμπνευσης και προσπάθειας.

Ειλικρινείς ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και προς τον Καθηγητή Κο Χρήστο Ρέππα και την Επικ. Καθηγήτρια Κα Μαρία Βερτζώνη ως μέλη της εξεταστικής επιτροπής αλλά και τη σημαντική συνεισφορά τους σε επίπεδο γνώσεων και συνεργασίας κατά τις μεταπτυχιακές μου σπουδές, τις εποικοδομητικές συμβουλές και παρατηρήσεις τους.

Στυλοβάτης σε όλη αυτή την προσπάθεια μου ήταν η οικογένεια μου, η οποία μου επέδειξε απεριόριστη κατανόηση, υπομονή και στήριξη όλα αυτά τα χρόνια. Χωρίς αυτή, τίποτα δεν θα ήταν εφικτό.

Απρίλιος 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείται σχετικά με τη δυνατότητα χρησιμοποίησης των δεικτών άμεσης σύγκρισης *in vitro* καμυλών διάλυσης για την πρόβλεψη της βιοϊσοδυναμίας *per os* χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, εξετάζεται η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης *in vitro* καμυλών διάλυσης, f_1 (δείκτης διαφοράς), f_2 (δείκτης ομοιότητας) και ξ_1 , ξ_2 (δείκτες Rescigno) στο να αντανακλούν διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο που υφίστανται *in vivo* με βάση κυρίως τις παραμέτρους C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα), AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα - χρόνου) και $AUC_{T_{max},R}$ (μερική επιφάνεια μέχρι το χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης T_{max} του σκευάσματος αναφοράς R). Με τη χρήση προσομοιώσεων *in vitro* και *in vivo* εξετάζονται διάφορες περιπτώσεις φαρμάκων που θεωρείται ότι ακολουθούν μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής και πρωτοταξική κινητική διάλυσης / εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία ενώ εξετάζεται και μία μόνο περίπτωση που θεωρείται ότι η κινητική διάλυσης / εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία περιγράφεται από τη συνάρτηση Weibull. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις περιπτώσεις φαρμάκων που διαλύονται και εισέρχονται στον οργανισμό με τον ίδιο ρυθμό αλλά διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσής τους. Αναγεννήθηκαν αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα και εκτιμήθηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμυλών *in vitro* διάλυσης με σημεία και με επιφάνειες μέχρι δύο συγκεκριμένους χρόνους αποκοπής. Επίσης, αναγεννήθηκαν και αντίστοιχα προσομοιωμένα *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μετά από *per os* χορήγηση των σκευασμάτων, θεωρώντας ότι η διάλυση αντανακλά πλήρως την είσοδο του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Με βάση τα *in vivo* δεδομένα με σφάλμα έγινε ανάλυση διασποράς για τους λογαρίθμους των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ και υπολογίστηκαν τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των παραμέτρων.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη, έδειξαν ότι, για τις περιπτώσεις φαρμάκων που διαλύονται και εισέρχονται στον οργανισμό με τον ίδιο ρυθμό αλλά διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσής τους και ο λόγος της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης ως προς τη σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης είναι $k_{aR}/k_{el}>1$, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που οι δείκτες f_1 και f_2 βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων, αντανακλούν διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, οι οποίες

υφίστανται *in vivo* με βάση τη φαρμακοκινητική παράμετρο $AUC_{T_{max,R}}$ αλλά όχι πάντα με βάση την παράμετρο C_{max} , ως προς την οποία, σε ορισμένες περιπτώσεις, εμφανίζονται «αυστηροί». Όταν ο λόγος των σταθερών είναι $k_{aR}/k_{el}<1$ (χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”), οι δείκτες f_1 και f_2 στην πλειοψηφία των περιπτώσεων καταφέρνουν να προβλέψουν τις διαφορές που υφίστανται με βάση τους δείκτες βιοϊσοδυναμίας $AUC_{T_{max,R}}$ και C_{max} . Λίγες είναι οι περιπτώσεις όπου οι δείκτες αυτοί αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν τις διαφορές που υφίστανται σύμφωνα με τις παραμέτρους $AUC_{T_{max,R}}$ και C_{max} (όταν οι σταθερές του ρυθμού απορρόφησης δεν διαφέρουν πολύ, $0,75 < k_{aT}/k_{aR} < 1,32$). Όσον αφορά τους δείκτες Rescigno, ξ_1 και ξ_2 , στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν τις υπάρχουσες διαφορές μεταξύ των δύο υπό μελέτη σκευασμάτων που υφίστανται *in vivo*. Σε κάποιες μόνο περιπτώσεις, όταν οι σταθερές του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο διαφέρουν αρκετά ($k_{aT}/k_{aR} < 0,67$ και $k_{aT}/k_{aR} > 1,5$), εμφανίζονται κι αυτοί πιο αυστηροί δείχνοντας διαφορές που δεν φαίνεται να υπάρχουν σύμφωνα με την παράμετρο C_{max} , όταν $k_{aR}/k_{el} > 1$. Όμως, οι διαφορές αυτές αντανακλούνται στις περιπτώσεις που το σκεύασμα αναφοράς χαρακτηρίζεται από κινητική “flip-flop”.

Στις περιπτώσεις όπου τα δύο συγκρινόμενα σκευάσματα θεωρείται ότι ακολουθούν πρωτοταξική κινητική διάλυσης και διαφέρουν ως προς το ρυθμό αλλά και την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου, οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 εμφανίζονται ευαίσθητοι και προβλέπουν την *in vivo* συμπεριφορά, όταν $k_{aR}/k_{el} > 1$. Στην περίπτωση που ο λόγος $k_{aR}/k_{el} < 1$ και το σκεύασμα υπό έλεγχο απορροφάται σε μεγαλύτερη έκταση αλλά πιο αργά από το σκεύασμα αναφοράς, οι δείκτες δεν καταφέρνουν να ανιχνεύσουν τις διαφορές που υφίστανται με βάση την παράμετρο AUC . Στις περιπτώσεις που η κινητική διάλυσης / απορρόφησης περιγράφεται από τη συνάρτηση Weibull, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης, f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 εμφανίζονται αυστηροί και δε συμφωνούν με τις *in vivo* φαρμακοκινητικές παραμέτρους ενώ βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τους δείκτες που υπολογίστηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα κυρίως μέχρι το T_{max} του σκευάσματος αναφοράς.

Λέξεις κλειδιά: Δείκτης διαφοράς f_1 , δείκτης ομοιότητας f_2 , δείκτης Rescigno ξ_i , βιοϊσοδυναμία, δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, *in vitro* καμπύλες διάλυσης, φαρμακοκινητικές παράμετροι, C_{max} , $AUC_{T_{max,R}}$, μέγιστη έκθεση στο φάρμακο, αρχική έκθεση στο φάρμακο

SUMMARY

In recent years, there has been increasing interest in whether in vitro dissolution curve comparison indices reflect the bioequivalence of per os administered pharmaceutical products. The goal of the present study was to examine the sensitivity of in vitro dissolution curve comparison indices, namely of f_1 (difference factor), f_2 (similarity factor), ξ_1 and ξ_2 (Rescigno indices), to reflect differences observed in vivo between a reference and a test product for the parameters used in bioequivalence studies, i.e. C_{\max} (maximum drug concentration in blood), AUC (area under the blood concentration-time curve) and $AUC_{T_{\max,R}}$ (partial area up to the time of maximum concentration, T_{\max} , of the reference formulation R).

Several series of simulated in vitro and in vivo data were generated assuming one-compartment distribution model and first-order dissolution / input kinetics and one case assuming Weibull dissolution / input kinetics. Various scenarios were considered by varying rate and extent of absorption. Also, particular emphasis was given in cases of drugs that dissolve and enter the blood stream with the same rate but differ in their elimination characteristics. Simulated cumulative dissolution data with error were regenerated and the direct curve comparison indices f_1 , f_2 , ξ_1 and ξ_2 were calculated up to two cutoff points. The respective simulated in vivo data after per os administration of the formulations were regenerated assuming that dissolution fully reflects the drug input into the general circulation. Twenty four virtual subjects were generated per scenario using in vivo data with error. Analysis of variance was performed for the log transformed values of C_{\max} and $AUC_{T_{\max,R}}$, and the 90% confidence intervals for the geometric means ratios of the parameters were calculated.

The results of the study show that, for drugs that dissolve and enter the blood stream with the same rate but differ in their elimination characteristics and the ratio of the absorption to the elimination rate constant is $k_{aR}/k_{el}>1$, in the majority of cases where f_1 and f_2 are outside the similarity limits, they correctly reflect in vivo differences for the parameter $AUC_{T_{\max,R}}$, but not always for C_{\max} , thus appearing rather conservative in relation to this parameter. When the ratio of rate constants is $k_{aR}/k_{el}<1$ ("flip-flop" kinetics), f_1 and f_2 , in the majority of cases, correctly reflect in vivo differences for $AUC_{T_{\max,R}}$ and C_{\max} . In only few cases, where the absorption rate constants have quite similar values, (i.e. $0,75 < k_{aT}/k_{aR} < 1,32$) indices f_1 and f_2

fail to predict differences based on $AUC_{T_{max}, R}$ and C_{max} parameters. Rescigno ξ_1 and ξ_2 indices, in the majority of cases, fail to detect the observed in vivo differences between the two formulations. In some cases, when $k_{aR}/k_{eI} > 1$ and the absorption rate constants have quite different values (i.e. $k_{aT}/k_{aR} < 0,67$ and $k_{aT}/k_{aR} > 1,67$), ξ_1 and ξ_2 also appear conservative showing differences that do not exist in vivo according to C_{max} . However, these differences are correctly reflected in cases where the reference formulation is characterized by “flip-flop” kinetics.

In the cases where the two compared formulations follow first-order dissolution / input kinetics and show difference not only in the rate but also in the extent of absorption, the indices f_1 , f_2 , ξ_1 and ξ_2 appear to be quite sensitive and predict the in vivo behavior when the ratio of rate constants is $k_{aR}/k_{eI} > 1$. When the ratio is $k_{aR}/k_{eI} < 1$ and the test formulation is absorbed in greater extent but more slowly than the reference formulation, the indices fail to detect the differences existing in vivo according to the parameter AUC. In the case where Weibull dissolution / input kinetics was assumed, the in vitro dissolution curve comparison indices, f_1 , f_2 , ξ_1 and ξ_2 appear quite conservative and not in accordance with the in vivo pharmacokinetic parameters C_{max} and $AUC_{T_{max}, R}$ whilst they are in full agreement with the direct curve comparison indices calculated from in vivo data, mainly up to the T_{max} of the reference formulation.

Keywords: *Difference factor f_1 , similarity factor f_2 , Rescigno index ξ_i , bioequivalence, direct curve comparison indices, in vitro dissolution profiles, C_{max} , partial AUC, peak exposure to the drug, early exposure to the drug*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1.1 Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία	1
1.2 Μελέτες βιοϊσοδυναμίας – Φαρμακοκινητικές παράμετροι.....	4
1.2.1 Εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης.....	5
1.2.2 Εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης.....	6
1.2.3 Σχεδιασμός μίας μελέτης βιοϊσοδυναμίας	11
1.3 Δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών	13
1.4 Σκοπός της εργασίας.....	25
2. ΜΕΘΟΔΟΙ – ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ	27
2.1 Φαρμακοκινητικά μοντέλα προσομοίωσης	27
2.1.1 In vitro δεδομένα.....	27
2.1.2 In vivo δεδομένα	28
2.2 Προσθήκη σφάλματος στα in vitro και in vivo προσομοιωμένα δεδομένα	29
2.2.1 Προσθήκη σφάλματος στα θεωρητικά δεδομένα του ρυθμού διάλυσης και στα αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης.....	29
2.2.2 Προσθήκη σφάλματος στα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα	29
2.3 Υπολογισμός δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης του φαρμάκου ...	30
2.4 Υπολογισμός φαρμακοκινητικών παραμέτρων	31
2.5 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων	32
2.6 Περιγραφή προσομοιώσεων	34
2.6.1 Προσομοιώσεις Α	34
2.6.2 Προσομοιώσεις Β.....	37
2.6.2.1 Προσομοιώσεις in vivo δεδομένων.....	37
2.6.2.2 Προσομοιώσεις in vitro δεδομένων.....	44
2.6.3 Προσομοιώσεις Γ.....	45
2.7 Λογισμικό	46

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	47
3.1 Προσομοιώσεις A	47
3.1.1 Προσομοιώσεις A ₁	47
3.1.1.1 Προσομοίωση A ₁ (i)	48
3.1.1.2 Προσομοίωση A ₁ (ii)	50
3.1.2 Προσομοίωση A ₂	54
3.1.3 Προσομοίωση A ₃	58
3.2 Προσομοιώσεις B	64
3.2.1 Προσομοιώσεις B1	64
3.2.1.1 Προσομοιώσεις B1α	64
3.2.1.2 Προσομοίωση B1β	81
3.2.2 Προσομοιώσεις B2	85
3.2.2.1 Προσομοιώσεις B2α	85
3.2.2.2 Προσομοίωση B2β	102
3.2.3 Προσομοιώσεις B3	106
3.2.3.1 Προσομοιώσεις B3α	106
3.2.3.2 Προσομοίωση B3β	123
3.2.4 Προσομοιώσεις B4	127
3.2.4.1 Προσομοιώσεις B4α	127
3.2.4.2 Προσομοίωση B4β	143
3.2.5 Προσομοιώσεις B5	147
3.2.5.1 Προσομοιώσεις B5α	147
3.2.5.2 Προσομοίωση B5β	163
3.2.6 Προσομοιώσεις B5bis	167
3.2.6.1 Προσομοιώσεις B5abis	167
3.2.6.2 Προσομοίωση B5βbis	183
3.2.7 Προσομοιώσεις B6	187
3.2.7.1 Προσομοιώσεις B6α	187
3.2.7.2 Προσομοίωση B6β	203
3.2.8 Προσομοιώσεις B7	207
3.2.8.1 Προσομοιώσεις B7α	207
3.2.8.2 Προσομοίωση B7β	223

3.2.9 Προσομοιώσεις B8.....	227
3.2.9.1 Προσομοιώσεις B8α.....	227
3.2.9.2 Προσομοίωση B8β.....	243
3.3 Προσομοιώσεις Γ.....	248
3.3.1 Προσομοίωση Γ(i).....	249
3.3.2 Προσομοίωση Γ(ii).....	251
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	257
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	260

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία

Η έννοια της βιοδιαθεσιμότητας στηρίζεται στις πρώτες παρατηρήσεις των ερευνητών, αφού ήδη από τη δεκαετία του 1950, διαπίστωσαν ότι διάφορα *per os* χορηγούμενα σκευάσματα που περιείχαν το ίδιο δραστικό συστατικό, στην ίδια περιεκτικότητα, εμφάνιζαν διαφορετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι διαφορές αυτές οφείλονταν στις διαφορετικές ποσότητες του φαρμάκου που φθάνουν τελικά στη γενική κυκλοφορία από τα διάφορα σκευάσματα. Αυτό αποτέλεσε το θεμέλιο λίθο για την έναρξη των μελετών βιοδιαθεσιμότητας, οι οποίες στοχεύουν στον υπολογισμό της έκτασης της απορρόφησης του φαρμάκου από τα διάφορα σκευάσματα που χορηγούνται εξωαγγειακά. Εκτός αυτού, η εκτέλεση των μελετών βιοδιαθεσιμότητας αλλά και η σύγκριση βιοδιαθεσιμότητας σκευασμάτων που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, βασίζεται στην ανάγκη εξασφάλισης της «ισοδυναμίας» του θεραπευτικού αποτελέσματος των σκευασμάτων αυτών, από μέρους των Υγειονομικών αρχών¹.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, η έννοια της βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας κατέστη δημόσιο ζήτημα εξαιτίας της ανησυχίας πως ένα φάρμακο σε αντίγραφο σκεύασμα μπορεί να μην είναι τόσο βιοδιαθέσιμο όσο στο πρωτότυπο. Αυτές οι ανησυχίες αυξήθηκαν από κλινικές παρατηρήσεις σε ανθρώπους μαζί με την ικανότητα ποσοτικοποίησης μικρών ποσοτήτων φαρμάκου σε βιολογικά υγρά².

Ο όρος *βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability)* επίσημα εισήχθη από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) και εκφράζει το ρυθμό και την έκταση στην οποία το δραστικό συστατικό απορροφάται από ένα φαρμακευτικό σκεύασμα και καθίσταται διαθέσιμο στον τόπο δράσης του³. Όταν ο τόπος δράσης του φαρμάκου δεν είναι καλά καθορισμένος, η βιοδιαθεσιμότητα ορίζεται επίσης, ως ο ρυθμός και η έκταση στην οποία η δραστική ουσία απελευθερώνεται από ένα φαρμακευτικό σκεύασμα και είναι διαθέσιμη στη γενική κυκλοφορία⁴.

Διακρίνεται σε *απόλυτη (absolute)* και *σχετική-συγκριτική βιοδιαθεσιμότητα (relative)*. Οι μελέτες απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας αποσκοπούν στον υπολογισμό της ποσότητας ενός εξωαγγειακά χορηγούμενου φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία. Από την άλλη

πλευρά, οι μελέτες σχετικής βιοδιαθεσιμότητας στοχεύουν στην εκτίμηση του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης ενός φαρμάκου από ένα φαρμακευτικό σκεύασμα, σε σχέση με ένα άλλο σκεύασμα που περιέχει την ίδια δραστική ουσία. Η διαφορά αυτών των δύο, έγκειται στο γεγονός ότι, οι μελέτες απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας πραγματοποιούνται με τη χρήση δεδομένων από ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου (σκεύασμα αναφοράς) καθώς η ενδοφλέβια χορήγηση επιτρέπει την ολική διάθεση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία^{1,4,5}.

Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας (*bioequivalence studies*) είναι ουσιαστικά μελέτες συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας και διεξάγονται για τη διερεύνηση της ύπαρξης ή όχι, της ισοδυναμίας της βιοδιαθεσιμότητας ενός σκευάσματος υπό έλεγχο (*test formulation*) σε σχέση με ένα σκεύασμα αναφοράς (*reference formulation*) το οποίο έχει εγκριθεί από τις αρμόδιες υγειονομικές αρχές¹. Είναι σαφές ότι, μία μελέτη βιοδιαθεσιμότητας αποδεικνύει ότι το φάρμακο είναι βιοδιαθέσιμο, ενώ μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας αποδεικνύει ότι το σκεύασμα υπό έλεγχο είναι βιοϊσοδύναμο με το σκεύασμα αναφοράς (πρωτότυπο φάρμακο)⁶.

Αποτελεί γεγονός αναμφισβήτητο, πως οι μελέτες βιοδιαθεσιμότητας ή/και βιοϊσοδυναμίας διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην περίοδο ανάπτυξης φαρμάκων τόσο για νέα φαρμακευτικά προϊόντα όσο και για τα γενόσημα ισοδύναμά τους. Εξίσου σημαντικές είναι και κατά την περίοδο μετά την έγκριση του προϊόντος, με την παρουσία ορισμένων αλλαγών στην παραγωγική διαδικασία. Ταυτόχρονα, οι μελέτες βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας παρέχουν σημαντικές πληροφορίες, διασφαλίζοντας τη διαθεσιμότητα ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων στους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας⁷.

Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), παρατίθενται οι ορισμοί των όρων *φαρμακευτικά ισοδύναμα*, *φαρμακευτικά υποκατάστατα* και *βιοϊσοδύναμα προϊόντα*:

Δύο *per os* χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι *φαρμακευτικά ισοδύναμα* (*pharmaceutical equivalents*), όταν περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό στην ίδια χημική μορφή, στην ίδια περιεκτικότητα, στον ίδιο τεχνολογικά τύπο προϊόντος, 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 διάλυση⁸.

Δύο per os χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι *φαρμακευτικά υποκατάστατα* (*pharmaceutical alternatives*), όταν 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 διάλυση⁸.

Δύο per os χορηγούμενα προϊόντα ονομάζονται *βιοϊσοδύναμα* (*bioequivalent drug products*), όταν είναι φαρμακευτικά υποκατάστατα ή φαρμακευτικά ισοδύναμα, και τόσο ο ρυθμός όσο και η ποσότητα που φθάνει στη γενική κυκλοφορία δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, όταν χορηγούνται με απλή ή με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, στην ίδια μοριακή δόση της θεραπευτικά ενεργής ουσίας⁸.

Στο σημείο αυτό κρίνεται απαραίτητο να τονιστεί ότι, ο πιο πάνω όρος αναφέρεται σε φαρμακευτικά προϊόντα όπου το δραστικό συστατικό είναι μικρομόριο και χορηγείται εξωαγγειακά. Διαφορετικά, όταν πρόκειται για μεγαλομόρια όπως βιολογικά προϊόντα, αναφερόμαστε στην έννοια της βιο-ομοιότητας (*biosimilarity*)⁹.

Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) δύο per os χορηγούμενα σκευάσματα που περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό, θεωρούνται βιοϊσοδύναμα, εάν είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα ή φαρμακευτικά υποκατάστατα και η βιοδιαθεσιμότητά τους (ρυθμός και έκταση της απορρόφησης) μετά από χορήγηση της ίδιας μοριακής δόσης, βρίσκεται εντός των προκαθορισμένων αποδεκτών ορίων. Τα όρια αυτά καθορίζονται, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται συγκρίσιμη *in vivo* απόδοση, δηλαδή ομοιότητα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα¹⁰.

Για να μπορέσει μία εταιρεία να λάβει άδεια κυκλοφορίας ενός γενόσημου προϊόντος, δεν κρίνεται απαραίτητη η εκ νέου απόδειξη της δραστικότητας και της ασφάλειας της δραστικής ουσίας, καθώς έχει αποδειχθεί από τις μελέτες που διεξήχθησαν για το πρωτότυπο προϊόν οι οποίες ήταν απαραίτητες για την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας του. Ένα πρωτότυπο προϊόν θεωρείται καινοτόμο, του οποίου η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ποιότητα έχει τεκμηριωθεί σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες απαιτήσεις. Έτσι, αυτό που χρειάζεται να διαπιστωθεί, είναι ότι το γενόσημο προϊόν αποδίδει τη δραστική ουσία στη γενική κυκλοφορία όπως ακριβώς και το πρωτότυπο^{9,11}.

Ένα γενόσημο προϊόν θεωρείται βιοϊσοδύναμο, θεραπευτικά ισοδύναμο και εναλλάξιμο με το προϊόν αναφοράς⁷. Ο ισχύων ορισμός για τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα βρίσκεται στην Κοινοτική Οδηγία 2001/83/ΕΚ, Άρθρο 10(2), η οποία αναφέρει ότι γενόσημο είναι ένα προϊόν που έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακευτική μορφή με το σκεύασμα αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το πρωτότυπο προϊόν έχει αποδειχθεί με κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας^{10,12}. Τα γενόσημα σκευάσματα παρέχουν αξιόπιστες εναλλακτικές λύσεις στα πρωτότυπα σκευάσματα λόγω της φθηνότερης τιμής τους και των ισοδύναμων θεραπευτικών επιδράσεων στους ασθενείς¹¹.

1.2 Μελέτες βιοϊσοδυναμίας – Φαρμακοκινητικές παράμετροι

Όταν λήξει η διάρκεια ισχύος του διπλώματος ευρεσιτεχνίας, δηλαδή η περίοδος προστασίας του πρωτότυπου προϊόντος, τότε δίνεται το δικαίωμα και σε άλλες φαρμακοβιομηχανίες να παράγουν το ίδιο φάρμακο με τις ίδιες ή παρόμοιες προδιαγραφές του πρωτοτύπου και σύμφωνα με τους κανονισμούς. Για να ισχυριστεί κανείς, ότι το προϊόν υπό έλεγχο είναι ίδιο με το πρωτότυπο θεωρείται αναγκαίο και απαραίτητο να διεξαχθεί μία μελέτη σύγκρισης των δύο προϊόντων. Μία τέτοια μελέτη σύγκρισης όπως αναφέρθηκε και πιο πριν, καλείται μελέτη βιοϊσοδυναμίας που σχετίζεται άμεσα με την άδεια κυκλοφορίας του σκευάσματος και για να διεξαχθεί απαιτείται εκ των προτέρων έγκριση από τον αρμόδιο οργανισμό (π.χ. Εγκύκλιος ΕΟΦ 37500, 1995)¹².

Η απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας είναι απαραίτητη για να εξασφαλιστεί η θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ δύο φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία¹³. Διάφορες *in vivo* και *in vitro* μέθοδοι κρίνονται κατάλληλες για τον έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας όπως φαρμακοκινητικές, φαρμακοδυναμικές και *in vitro* μελέτες^{7,14}. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία μεταξύ ενός σκευάσματος αναφοράς και ενός σκευάσματος υπό έλεγχο.

Μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας, περιλαμβάνει φαρμακοκινητική και στατική ανάλυση των δεδομένων με στόχο να ληφθούν τα τελικά συμπεράσματα και οι αποφάσεις σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία ή όχι των υπό μελέτη σκευασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, η φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων στοχεύει στη σύγκριση των δεδομένων συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μετά από χορήγηση των σκευασμάτων αναφοράς και υπό έλεγχο¹⁵. Η σύγκριση αυτή

γίνεται με βάση την εκτίμηση του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης του φαρμάκου από τα σκευάσματα¹⁶⁻¹⁹.

1.2.1 Εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης

Με τον όρο «έκταση της απορρόφησης» εννοούμε την ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία και αντανακλά την ολική έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο¹⁹. Η εκτίμησή της συνήθως δεν παρουσιάζει προβλήματα¹⁵.

Η φαρμακοκινητική παράμετρος AUC (Area Under the Curve), επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου είναι η παράμετρος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης¹⁶. Στην περίπτωση per os χορήγησης, αντανακλά το κλάσμα F της δόσης του φαρμάκου που απορροφάται και φθάνει τελικά στη γενική κυκλοφορία. Αυτός είναι και ο λόγος που η παράμετρος AUC χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης^{1,15}. Η αναλογία μεταξύ των μεγεθών AUC και της βιοδιαθέσιμης δόσης F·D που απορροφάται και φθάνει στη γενική κυκλοφορία, φαίνεται από τη σχέση (1.1):

$$AUC = \frac{FD}{V_d k_{el}} = \frac{FD}{Cl} \quad (1.1)$$

όπου,

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

D: η δόση του φαρμάκου

k_{el} : η πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου

V_d : ο φαινόμενος όγκος κατανομής και

Cl: η ολική κάθαρση του φαρμάκου

Με τη βοήθεια του απλού-γραμμικού ή λογαριθμικού-γραμμικού κανόνα των τραπεζίων εκτιμώνται οι διάφορες εκφράσεις της AUC, όπως οι AUC_t και AUC_{∞} . 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 συγκέντρωσης¹⁵:

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

Η εκτίμηση της παραμέτρου θεωρείται αξιόπιστη όταν $AUC_t \geq 80\%$ της ολικής AUC^{10} . Η AUC_∞ εκτιμάται μετά από προέκταση της καμπύλης συγκέντρωσης - χρόνου μέχρι το άπειρο θεωρώντας εκθετική πτώση της συγκέντρωσης. Αποτελεί την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη μέχρι την τελευταία τιμή της συγκέντρωσης που μετρήθηκε και επιπλέον προστίθεται η επιφάνεια που απομένει από την τελευταία τιμή της συγκέντρωσης που μετρήθηκε μέχρι αυτή σχεδόν να μηδενιστεί, θεωρώντας ότι ο χρόνος τείνει στο άπειρο. Η AUC_∞ εκτιμάται από την ακόλουθη σχέση²:

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

όπου,

C_n : η τιμή της τελευταίας συγκέντρωσης που μετράται στο αίμα

λ_z : η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου

Η σταθερά λ_z εκτιμάται με γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης των τελευταίων σημείων της καμπύλης του λογαρίθμου των συγκεντρώσεων σε σχέση με το χρόνο. Αντιστοιχεί στην (-) τιμή της κλίσης της ευθείας¹⁵. Όμως, για τη σωστή εκτίμηση της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης θα πρέπει να παρατηρείται γραμμικότητα των σημείων ($\ln(C)$ vs t) που χρησιμοποιούνται και να συμπεριλαμβάνονται τουλάχιστον 3-4 σημεία για τον υπολογισμό της¹⁰.

1.2.2 Εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης

Με τον όρο «*ρυθμό απορρόφησης*» εννοούμε το ρυθμό εμφάνισης του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, έπειτα από χορήγηση ενός σκευάσματος. Αντανακλά δηλαδή τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο, $dC/dt^{7,15}$. Η εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης είναι περίπλοκη καθώς δεν αποτελεί ένα απλό αριθμό. Η απορρόφηση είναι μία διαδικασία που περιλαμβάνει διάφορα στάδια και το καθένα με ένα συγκεκριμένο ρυθμό. Συνήθως, μετά από μία *per os* χορήγηση, ο ρυθμός απορρόφησης δεν είναι σταθερός αλλά μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου¹⁵⁻¹⁶.

Στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας, ο δημοφιλέστερος δείκτης του ρυθμού απορρόφησης είναι η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, C_{max} . Εντούτοις, η παράμετρος C_{max} εμφανίζει αρκετά μειονεκτήματα. Ειδικότερα, παρουσιάζει χαμηλή κινητική ευαισθησία και δεν αντανακλά εκλεκτικά τη σταθερά ρυθμού απορρόφησης καθώς εξαρτάται και από το κλάσμα, F , της δόσης του φαρμάκου που απορροφάται¹⁵. Με άλλα λόγια, δεν παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στις αλλαγές ρυθμού εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία και είναι ένας δείκτης που εξαρτάται από το ρυθμό αλλά και από την έκταση της απορρόφησης^{4,17-19}. Επίσης, η εκτίμησή της εξαρτάται από το δειγματοληπτικό σχήμα και αποτελεί μέτρηση ενός μόνο σημείου^{15-16,20}. Όμως, αν και εμφανίζει αρκετά προβλήματα, η παράμετρος C_{max} είναι ένας χρήσιμος δείκτης που στην ουσία αντανακλά τη μέγιστη έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο και συνδέεται κλινικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος²¹.

Μία άλλη φαρμακοκινητική παράμετρος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης είναι η παράμετρος T_{max} , που αντιστοιχεί στο χρόνο που απαιτείται για να εμφανιστεί η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα. Είναι μία διακριτή μεταβλητή και εξαρτάται από το δειγματοληπτικό σχήμα^{15,20}. Δεν εξαρτάται από την έκταση της απορρόφησης, F , και δεν συνδέεται γραμμικά με τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, k_a ¹⁵. Στην πράξη, όταν οι δύο ρυθμοί απορρόφησης και απομάκρυνσης είναι «κοντά», η τιμή του T_{max} ενδέχεται να μην μπορεί να εκτιμηθεί ικανοποιητικά²²⁻²³.

Οι παράμετροι C_{max} και T_{max} αποτελούν έμμεσα μέτρα του ρυθμού απορρόφησης δεδομένου ότι ο όρος «ρυθμός» ορίζεται από μια σταθερά ρυθμού (k_a) ή το προφίλ ρυθμού²⁴⁻²⁵. Παρόλα αυτά, άμεσα μέτρα, όπως η σταθερά ρυθμού ή το προφίλ ρυθμού, δεν χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας²⁵.

Επιπρόσθετα, οι παράμετροι C_{max} και T_{max} δεν εκτιμούνται σωστά παρουσία πολλαπλών κορυφών ή όταν η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα γύρω από την κορυφή είναι επίπεδη. Βέβαια λόγω αδυναμίας χρήσης παραμετρικών στατιστικών μεθόδων για συγκρίσεις T_{max} , η C_{max} γίνεται η μόνη παράμετρος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης, στις περισσότερες περιπτώσεις, το οποίο δεν είναι πάντοτε επαρκές για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας^{20,25}.

Σύμφωνα με την οδηγία που εξέδωσε ο FDA το 2003, σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιοϊσοδυναμία φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται από το στόμα, προτάθηκε η χρήση της παραμέτρου AUC_p , μερικής επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου, για προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης, όταν κρίνεται σημαντικός ο έλεγχος του ρυθμού εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία^{3,20,24}. Ακόμη, σε περιπτώσεις όπου για λόγους αποτελεσματικότητας της θεραπείας, χρειάζεται γρήγορη έναρξη της δράσης αλλά και ελεγχόμενη διάρκεια της επίδρασης του φαρμάκου, όπως για παράδειγμα σε ορισμένα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης, προτάθηκε η χρήση της AUC_p ως πρόσθετη παράμετρος πέρα των AUC και C_{max} , για την απόδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας δύο συγκρινόμενων προϊόντων, τα οποία μπορεί να είναι βιοϊσοδύναμα^{20,26-27}.

Η παράμετρος AUC_p εξαρτάται από την έκταση της απορρόφησης F , δεν συνδέεται γραμμικά με τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης και παρουσιάζει «αποδεκτή» κινητική ευαισθησία και «αποδεκτή» στατιστική απόκριση, δηλαδή μεταβλητότητα. Όμως, επηρεάζεται από το χρόνο υστέρησης, το χρόνο αποκοπής και το δειγματοληπτικό σχήμα. Ο χρόνος αποκοπής αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα του δείκτη διότι επηρεάζει άμεσα την κινητική ευαισθησία και τη μεταβλητότητα της παραμέτρου. Έτσι, έχει προταθεί ο υπολογισμός της να γίνεται μέχρι κάποιο σταθερό χρόνο αποκοπής που να αντιστοιχεί στη διάμεσο T_{max} του σκευάσματος αναφοράς, με σκοπό τη μείωση της μεταβλητότητας ($AUC_{T_{max},R}$)^{3,15,28-29}.

Μία άλλη φαρμακοκινητική παράμετρος που έχει προταθεί για την εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης είναι η παράμετρος MRT (Mean Residence Time), που αντιστοιχεί στο μέσο χρόνο παραμονής του φαρμάκου στον οργανισμό. Δεν εξαρτάται από την έκταση της απορρόφησης και παρουσιάζει μεταβλητή κινητική ευαισθησία που εξαρτάται από τα κινητικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος αναφοράς¹⁵. Μπορεί να εκτιμηθεί κατευθείαν από τα πειραματικά δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, με αριθμητική ολοκλήρωση χρησιμοποιώντας τον κανόνα των τραπεζίων³⁰.

Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί κι άλλοι δείκτες του ρυθμού απορρόφησης όπως $intercept_{C/t}$ (η τομή της καμπύλης των λογαριθμικά τροποποιημένων δεδομένων της συγκέντρωσης συνάρτηση του χρόνου, $\ln(C/t)$ -χρόνου), C_{max}/AUC ¹⁵.

Η φαρμακοκινητική παράμετρος C_{max}/AUC δεν εξαρτάται από την έκταση της απορρόφησης, παρουσιάζει χαμηλή κινητική ευαισθησία, παρόμοια με εκείνη της C_{max} και μικρότερη

μεταβλητότητα απ' ότι η C_{max} . Παρατηρήθηκε πως όταν υπάρχει διαφορά στην έκταση της απορρόφησης, η $\pm 20\%$ διαφορά στην τιμή του δείκτη C_{max}/AUC μπορεί να επιτρέψει μεγάλες αποκλίσεις στην τιμή της C_{max} . Για το λόγο αυτό, στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας η παράμετρος αυτή προτείνεται να χρησιμοποιείται μόνο ως βοηθητικός δείκτης^{15,18,31}.

Η συστηματική έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο συχνά συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητά του και/ή την τοξικότητά του φαρμάκου, και ως εκ τούτου χρησιμοποιείται γενικά ως δείκτης για τη βελτιστοποίηση της δόσης. Για τους λόγους αυτούς, πολλοί ερευνητές καθώς και ο FDA σύμφωνα με την οδηγία που εξέδωσε το 2003, έστρεψαν την προσοχή τους από τα μέτρα του ρυθμού απορρόφησης στα μέτρα συστηματικής έκθεσης^{3,24-25}. Μία καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μπορεί να χαρακτηριστεί με τα εξής τρία κύρια γνωρίσματα έκθεσης στο φάρμακο^{3,15,21,32}:

1. Την ολική έκθεση όπου ο προσδιορισμός της είναι σημαντικός σε όλες τις περιπτώσεις και εκτιμάται ικανοποιητικά με τη βοήθεια της κλασικής φαρμακοκινητικής παραμέτρου AUC.
2. Τη μέγιστη έκθεση που είναι εξαιρετικά χρήσιμη για λόγους ασφαλείας και εκτιμάται με την παράμετρο C_{max} . Αποτελεί ένα χρήσιμο κλινικό δείκτη καθώς σχετίζεται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος.
3. Την αρχική έκθεση που η εκτίμηση της θεωρείται σημαντική σε ορισμένες περιπτώσεις όπως όταν απαιτείται γρήγορη έναρξη δράσης του φαρμάκου και σε περιπτώσεις όπου ο ρυθμός απορρόφησης φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Με τη χρήση των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων AUC και C_{max} δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν τυχόν διαφορές στην αρχική έκθεση. Σύμφωνα με τον FDA, η αρχική έκθεση εκτιμάται με τη χρήση της φαρμακοκινητικής παραμέτρου $AUC_{T_{max},R}$ μέχρι κάποιο σταθερό χρόνο που θα αντιστοιχεί στη διάμεσο του T_{max} του σκευάσματος αναφοράς ενώ σύμφωνα με τον EMA η εκτίμηση της μπορεί να γίνει με τη χρήση του δείκτη T_{max} .

Η σημασία της συστηματικής έκθεσης στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου είναι πλέον γνωστή. Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), η θεώρηση της συστηματικής έκθεσης καλό θα ήταν να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας / βιοϊσοδυναμίας²⁵.

Είναι ευρέως γνωστό, ότι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) αποτελούν τις πιο σημαντικές κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της έκτασης και του ρυθμού της απορρόφησης ή ολικής και μέγιστης έκθεσης αντίστοιχα^{13,25,33-34}. Για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας ή όχι μεταξύ δύο σκευασμάτων, υπό έλεγχο και αναφοράς απαιτείται η εκτίμηση των παραμέτρων AUC και C_{max} και ακολούθως στατιστική ανάλυση που περιλαμβάνει τον υπολογισμό του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) των λόγων των γεωμετρικών μέσων των παραμέτρων AUC και C_{max} ^{3,10}. Ένα σκεύασμα υπό έλεγχο θεωρείται ότι είναι βιοϊσοδύναμο με το σκεύασμα αναφοράς εάν το 90% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου των γεωμετρικών μέσων AUC και C_{max} μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο βρίσκεται εντός των αποδεκτών ορίων βιοϊσοδυναμίας 80-125%, όπως ορίζονται και από τις συνήθεις κανονιστικές διατάξεις EMA και FDA^{3,10}.

Σε αρκετές περιπτώσεις, στα πλαίσια μίας μελέτης βιοϊσοδυναμίας υπολογίζονται και άλλες φαρμακοκινητικές παράμετροι, όπως T_{max} , λ_z (σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης), $t_{1/2}$ (χρόνος ημιζωής), MRT, χωρίς όμως να γίνεται στατιστική αξιολόγηση για την απόφαση της βιοϊσοδυναμίας¹⁵.

Στις περιπτώσεις φαρμάκων με υψηλή μεταβλητότητα ($CV_{WR} \geq 30\%$), η εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας αποτελεί ένα δύσκολο ζήτημα που συζητήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα εξαιτίας του κίνδυνου εσφαλμένης απόρριψης της βιοϊσοδυναμίας (κίνδυνος για τον παραγωγό) εκτός κι αν στη μελέτη αυτή συμμετάσχει ένας πολύ μεγάλος αριθμός εθελοντών. Όμως η συμμετοχή μεγάλου αριθμού υγιών εθελοντών στις κλινικές μελέτες εγείρει πολλές ηθικές και οικονομικές ανησυχίες^{13,35}. Επιθυμητό λοιπόν, για τις περιπτώσεις φαρμάκων υψηλής μεταβλητότητας και μεγάλου θεραπευτικού εύρους, είναι η διεύρυνση των κανονιστικών ορίων, ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας χωρίς να χρειάζεται η συμμετοχή ενός πολύ μεγάλου αριθμού εθελοντών¹⁵. Από τους αρμόδιους οργανισμούς έλεγχου φαρμάκων, EMA και FDA έχουν προταθεί νέες προσεγγίσεις για την επίλυση αυτού του προβλήματος¹³. Αντίθετα, στις περιπτώσεις φαρμάκων με στενό θεραπευτικό εύρος, ενδέχεται να χρειαστεί περιορισμός των κανονιστικών ορίων¹⁰.

1.2.3 Σχεδιασμός μίας μελέτης βιοϊσοδυναμίας

Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας ως επί το πλείστον πραγματοποιούνται με βάση ένα τυχαιοποιημένο διασταυρωτό σχεδιασμό δύο περιόδων. Στην πρώτη περίοδο οι μισοί εθελοντές λαμβάνουν το σκεύασμα υπό έλεγχο και οι άλλοι μισοί το σκεύασμα αναφοράς. Στη δεύτερη περίοδο η χορήγηση αντιστρέφεται. Μεταξύ των δύο περιόδων χορήγησης μεσολαβεί μία περίοδο έκπλυσης έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η πλήρης απομάκρυνση του φαρμάκου που χορηγήθηκε κατά την πρώτη περίοδο και για το λόγο αυτό η διάρκεια της θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ίση με 5 χρόνους ημιζωής του φαρμάκου. Σε κάθε εθελοντή η σειρά χορήγησης των υπό μελέτη φαρμακευτικών σκευασμάτων γίνεται με τυχαίο τρόπο^{1,5,9}. Μέσω ενός διασταυρωτού σχεδιασμού ελέγχεται η ενδοατομική μεταβλητότητα και λιγότεροι εθελοντές απαιτούνται ώστε να παρέχουν τον επιθυμητό βαθμό ακρίβειας και ισχύος σε σύγκριση με άλλους σχεδιασμούς, όπως στην περίπτωση του παράλληλου σχεδιασμού². Σε ειδικές όμως περιπτώσεις, όπως όταν πρόκειται για φάρμακα με μεγάλο χρόνο ημιζωής, η μελέτη βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιείται μέσω ενός σχεδιασμού παραλλήλων ομάδων. Το μειονέκτημα του είναι ότι απαιτείται μεγάλος αριθμός εθελοντών⁹.

Οι εθελοντές που συμμετέχουν στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας, είναι στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων υγιείς ενήλικες ανεξαρτήτου φύλου. Σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις όπου η μελέτη δεν είναι δυνατή σε υγιείς εθελοντές για λόγους ασφάλειας, μπορεί να υπάρξει η συμμετοχή ασθενών όπως για φάρμακα κατά του AIDS ή αντικαρκινικά φάρμακα. Στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας δεν συμμετέχουν έγκυες, παιδιά και υπερήλικες καθώς είναι πιθανό αυτές οι ομάδες ατόμων να παρουσιάσουν τροποποίηση στην απορρόφηση per os χορηγούμενων φαρμάκων^{1,9}. Σύμφωνα με τον EMA, σε μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας θα πρέπει να συμμετάσχουν τουλάχιστον δώδεκα εθελοντές κανονικού βάρους και κατά προτίμηση μη καπνιστές και χωρίς ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ και φαρμάκων. Η επιλογή υγιών εθελοντών γίνεται προκειμένου να μειωθεί η μεταβλητότητα που δεν σχετίζεται με τις διαφορές μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων¹⁰. Σ' όλες τις περιπτώσεις, τα άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη θα πρέπει να έχουν δώσει γραπτώς τη συγκατάθεσή τους και να λάβουν μία πλήρη ενημέρωση σχετικά με τους στόχους, την πορεία, τα πιθανά οφέλη της μελέτης καθώς και τις παρενέργειες που μπορεί να εμφανισθούν^{1,9}.

Γενικά μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας πρέπει να διεξάγεται κατά τη διαπεπτική περίοδο, καθώς θεωρείται ότι είναι η πιο ευαίσθητη συνθήκη χορήγησης για την ανίχνευση πιθανής διαφοράς

μεταξύ των σκευασμάτων¹⁰. Όμως, σε ορισμένα προϊόντα (μικρογαλακτώματα, στερεές διασπορές) και προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης, η βιοϊσοδυναμία θα πρέπει να ελέγχεται και σε περίοδο πέψης εκτός εάν το προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατά τη διαπεπτική περίοδο ή μόνο σε περίοδο πέψης. Επίσης, πάντα ακολουθείται ένα αυστηρά τηρούμενο πρωτόκολλο με τυποποιημένη διατροφή, απαγόρευση λήψης άλλων φαρμάκων και αλκοόλ πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης^{1,9-10}.

Σε μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών προϊόντων άμεσης αποδέσμευσης θα πρέπει να συλλεχθεί επαρκής αριθμός δειγμάτων ώστε να περιγράφεται ικανοποιητικά η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο. Το πρόγραμμα της δειγματοληψίας πρέπει να καθοριστεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να συλλέγονται συχνά δείγματα γύρω από το προβλεπόμενο T_{max} , παρέχοντας έτσι μία αξιόπιστη εκτίμηση της μέγιστης έκθεσης. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να προγραμματιστεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να αποφευχθεί το γεγονός, η C_{max} να είναι το πρώτο σημείο της καμπύλης συγκέντρωσης - χρόνου. Το πρόγραμμα δειγματοληψίας θα πρέπει επίσης να καλύπτει αρκετά την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου ώστε να παρέχει μια αξιόπιστη εκτίμηση της έκτασης της έκθεσης η οποία επιτυγχάνεται όταν η $AUC_{(0-t)}$ καλύπτει τουλάχιστον το 80% της $AUC_{(0-\infty)}$ ¹⁰.

Εάν επιλέξει ο παραγωγός να πραγματοποιήσει μία πιλοτική μελέτη, αυτή μπορεί να διεξαχθεί πριν την πραγματοποίηση της τελικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας. Σ' αυτή τη μελέτη συμμετέχει μικρός αριθμός εθελοντών και χρησιμοποιείται για την επικύρωση της μεθόδου ανάλυσης, την εκτίμηση της διαφοράς των μέσων τιμών των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας των υπό μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων, την εκτίμηση της μεταβλητότητας των υπό μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να καθοριστεί ο αριθμός των εθελοντών που θα συμμετάσχουν στη μελέτη βιοϊσοδυναμίας, τον προσδιορισμό των βέλτιστων χρόνων δειγματοληψίας καθώς και τον καθορισμό της διάρκειας της περιόδου έκπλυσης μεταξύ των δύο χορηγήσεων^{3,7,9,32}.

1.3 Δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών

Είναι γνωστό ότι οι παράμετροι AUC και C_{max} δεν είναι πάντοτε επαρκείς δείκτες βιοϊσοδυναμίας. Στην πραγματικότητα, δύο σκευάσματα με διαφορετικούς ρυθμούς απορρόφησης μπορεί να εμφανίζουν ακριβώς την ίδια AUC και C_{max} ^{22,36}. Έτσι, η δυνατότητα της άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου παρουσίασε σημαντικό ενδιαφέρον στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας¹⁵. Η βιοϊσοδυναμία δύο σκευασμάτων του ίδιου φαρμάκου, μπορεί να προσδιοριστεί με αξιολόγηση της ομοιότητας των αντίστοιχων καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα²².

Γενικά, τα τελευταία χρόνια, η σύγκριση δύο προφίλ με τη χρήση δείκτη έγινε πολύ δημοφιλής, κυρίως επειδή δεν απαιτεί τη χρήση ενός μοντέλου. Τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση δεδομένων διάλυσης / αποδέσμευσης φαρμάκου είναι συνήθως εμπειρικά και πολυπαραμετρικά. Επομένως, ακόμη και όταν προσαρμόζονται με επιτυχία στα δεδομένα, η επακόλουθη σύγκριση των προφίλ απαιτεί συχνά μία περίπλοκη πολυπαραγοντική διαδικασία³⁷.

Έτσι σύμφωνα και με τα παραπάνω, η σύγκριση των καμπυλών διάλυσης μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας μεθόδους ανεξάρτητες ή εξαρτημένες μοντέλου³⁸⁻³⁹. Έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι που βασίζονται στη χρήση μοντέλου όπως Higuchi, μηδενικής τάξης, πρώτης τάξης, Baker-Lonsdale, Hixson-Crowell, Weibull, Korsmeyer-Peppas⁴⁰⁻⁴². Η προσέγγιση η οποία είναι ανεξάρτητη μοντέλου, στηρίζεται στη χρήση των δεικτών όπως είναι ο δείκτης διαφοράς f_1 (*difference factor*), ο δείκτης ομοιότητας f_2 (*similarity factor*)⁴³ και οι δείκτες ξ_1, ξ_2 (*Rescigno index*)²². Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, αυτοί είναι και οι δημοφιλέστεροι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα στις φαρμακευτικές επιστήμες.

Γενικά, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών χρησιμοποιούνται ευρέως για τη σύγκριση *in vitro* δεδομένων διάλυσης και εκτίμηση της διαφοράς τους, ως εργαλεία ποιοτικού ελέγχου^{10,44}. Πέρα από αυτό, οι δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση *in vivo* καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μετά τη χορήγηση δύο σκευασμάτων του ίδιου φαρμάκου, αποδίδουν συνολικά για όλες τις χρονικές στιγμές, τις διαφορές των φαρμακοκινητικών προφίλ του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο, σ' αντίθεση με την παράμετρο C_{max} που προέρχεται από μία μόνο χρονική στιγμή και πολλές φορές μπορεί να μην

είναι ίδια μεταξύ των συγκρινόμενων σκευασμάτων⁴⁵. Συνεπώς, μέσω της χρήσης των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών μπορεί να ισχυριστεί κανείς ότι δύο σκευάσματα που περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό είναι βιοϊσοδύναμα, όταν οι αντίστοιχες καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου των δύο σκευασμάτων είναι επαρκώς όμοιες²².

Συγκεκριμένα, για τη σύγκριση δύο αθροιστικών καμπυλών in vitro διάλυσης, το 1996, οι Moore και Flanner⁴³ πρότειναν τους δείκτες f_1 και f_2 (δείκτης διαφοράς και ομοιότητας αντίστοιχα). Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και ως “fit factors”^{43,46}. Είναι εύκολο να εφαρμοστούν και να ερμηνευθούν καθώς με την εκτίμησή τους λαμβάνεται μία μόνο τιμή, η οποία περιγράφει την εγγύτητα των δύο καμπυλών διάλυσης^{43,47}.

Ειδικότερα, ο δείκτης f_1 αντανακλά τη μέση σχετική διαφορά που προκύπτει όταν αθροιστούν όλα τα δεδομένα από $i=1$ έως n , το πλήθος των σημείων. Ο υπολογισμός του δείκτη διαφοράς προκύπτει από την παρακάτω σχέση^{30,43}:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{i=1}^n R_t} \right\} \times 100\% \quad (1.4)$$

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

Ο δείκτης f_1 μπορεί να υπολογισθεί και με τη χρήση επιφανειών σύμφωνα με τη σχέση⁴⁸:

$$f_1 = \frac{\int_0^{\infty} |C_r(t) - C_x(t)| dt}{\int_0^{\infty} C_r(t) dt} \quad (1.5)$$

όπου,

$C_r(t)$: η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα σε χρόνο t μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς

$C_x(t)$: η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα σε χρόνο t μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο

Ο δείκτης f_1 , χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της διαφοράς δύο αθροιστικών καμπυλών in vitro διάλυσης αλλά και για τη σύγκριση in vivo καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο^{43,49}. Παίρνει την τιμή μηδέν όταν οι καμπύλες των δύο συγκρινόμενων σκευασμάτων ταυτίζονται ενώ η τιμή του αυξάνεται ανάλογα με τη διαφορά που εμφανίζουν οι υπό εξέταση καμπύλες συγκέντρωσης (% διάλυσης) – χρόνου⁴¹. Με βάση το δείκτη διαφοράς, δύο in vitro καμπύλες διάλυσης θεωρούνται όμοιες όταν ισχύει $0 < f_1 \leq 15$ ^{30,38,42}. Ενώ, όταν συγκρίνονται in vivo καμπύλες συγκέντρωσης, το όριο βιοϊσοδυναμίας για το δείκτη f_1 είναι ίσο με 0,20 που αντιστοιχεί σε $\pm 20\%$ σχετική διαφορά του σκευάσματος αναφοράς με το ελεγχόμενο σκεύασμα⁴⁹.

Ένα μειονέκτημα του δείκτη διαφοράς, είναι ότι για την εκτίμησή του απαιτείται ο a priori ορισμός μίας από τις καμπύλες διάλυσης ή συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, ως καμπύλη αναφοράς, εξαιτίας του ότι αυτό επηρεάζει την τιμή της σχετικής διαφοράς των δύο καμπυλών⁴⁸.

Όσον αφορά το δείκτη f_2 , η χρήση του υιοθετήθηκε από τους πιο σημαντικούς οργανισμούς ελέγχου φαρμάκων, παγκοσμίως για τη σύγκριση δύο αθροιστικών καμπυλών in vitro % διάλυσης^{10,38,48}.

Ο δείκτης ομοιότητας, αποτελεί έναν λογαριθμικό μετασχηματισμό του αντιστρόφου της τετραγωνικής ρίζας του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ του σκευάσματος υπό έλεγχο και του σκευάσματος αναφοράς, σε όλα τα χρονικά σημεία^{30,40}. Με βάση αυτή την έννοια, ο δείκτης f_2 , αποτελεί μέτρο της ομοιότητας μεταξύ των δύο συγκρινόμενων καμπυλών³⁸. Δίνεται από την παρακάτω σχέση⁴³:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad (1.6)$$

όπου,

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

n : ο αριθμός των δειγμάτων και

w_t : προαιρετικός συντελεστής βαρύτητας. Κατά την εκτίμηση του δείκτη f_2 , ο συντελεστής βαρύτητας λαμβάνεται γενικά ως 1 ($w_t=1$)⁵⁰.

Οι τιμές που λαμβάνει ο δείκτης f_2 είναι από 0 έως 100. Όταν παίρνει τη μέγιστη τιμή του ($f_2=100$) οι καμπύλες διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι ταυτόσημες, ενώ όσο μεγαλώνουν οι διαφορές των καμπυλών, ο f_2 τείνει προς το μηδέν. Σύμφωνα με τον FDA και τον EMA, οι καμπύλες διάλυσης θεωρούνται όμοιες όταν ισχύει $50 \leq f_2 < 100$ ^{10,38,43}. Η χαμηλότερη αποδεκτή τιμή ($f_2=50$) αντιστοιχεί σε 10% μέση απόλυτη διαφορά μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε κάθε χρονικό σημείο⁵⁰.

Ο FDA συνιστά τη χρήση της μέσης τιμής των δεδομένων για τον υπολογισμό του δείκτη f_2 όταν ο συντελεστής μεταβλητότητας δεν είναι μεγαλύτερος από 20% στο πρώτο χρονικό σημείο και όχι μεγαλύτερος από 10% στα άλλα χρονικά σημεία διάλυσης^{38,50}. Επίσης, η χρήση του για τη σύγκριση των καμπυλών διάλυσης κρίνεται πιο κατάλληλη όταν είναι διαθέσιμα περισσότερα από τρία ή τέσσερα πειραματικά σημεία (n). Η εξίσωση (1.6) μπορεί να εφαρμοστεί μόνο όταν η μέση διαφορά του αθροιστικού ποσοστού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι μικρότερη από 100⁴³.

Ο δείκτης f_2 είναι χρήσιμος όταν η τιμή της ολικής διάλυσης του φαρμάκου από το σκεύασμα αναφοράς είναι 100, διαφορετικά θα πρέπει να εισαχθεί με ιδιαίτερη προσοχή, κατάλληλος συντελεστής βαρύτητας. Αυτό αποτελεί μειονέκτημα του f_2 σε σχέση με το δείκτη f_1 , για τον οποίο δεν απαιτείται η εισαγωγή του συντελεστή βαρύτητας, όταν η τιμή της ολικής διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς δεν είναι 100⁴⁸. Ένα άλλο μειονέκτημα του δείκτη ομοιότητας συγκριτικά με το δείκτη διαφοράς είναι ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση in vivo καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα. Αυτό έχει ως επακόλουθο να μην μπορεί να επιτευχθούν in vitro – in vivo συσχετίσεις και κατ' επέκταση προβλέψεις της in vivo συμπεριφοράς του φαρμάκου με βάση ένα συγκεκριμένο δείκτη⁵¹. Επιπρόσθετα, ο δείκτης f_2 είναι ευαίσθητος στον αριθμό των πειραματικών σημείων διάλυσης που χρησιμοποιούνται για την εκτίμησή του, γεγονός που αποτελεί ένα ακόμη πρόβλημα για τη χρήση του³³.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο δείκτης ομοιότητας δεν είναι ευαίσθητος στη μορφή των καμπυλών διάλυσης και δεν λαμβάνει υπόψη τα άνισα διαστήματα μεταξύ των χρονικών σημείων δειγματοληψίας^{40,42}.

Περαιτέρω διερεύνηση χρήζει η ικανότητα των δεικτών f_1 και f_2 να αντικατοπτρίζουν την πραγματική «διαφορά» όταν τα δεδομένα έχουν αυξημένη μεταβλητότητα^{48,50}. Η μεταβλητότητα

στα δεδομένα διάλυσης μπορεί να αποδοθεί σε ανθρώπινα σφάλματα, σε σφάλματα που σχετίζονται με τον εξοπλισμό ή με τη μορφοποίηση⁵⁰.

Συνοψίζοντας λοιπόν, οι δείκτες f_1 και f_2 είναι κυρίως ποσοτικές μέθοδοι που αντανακλούν τις διαφορές μεταξύ δύο καμπυλών. Δεν λαμβάνουν υπόψη το σχήμα της καμπύλης αλλά ούτε τη μεταβλητότητα εντός των σκευασμάτων αναφοράς και υπό έλεγχο⁵². Παρόλα αυτά, η χρήση των δεικτών f_1 και f_2 έγινε αποδεκτή από τον FDA³⁸, ενώ η χρήση του δείκτη ομοιότητας υιοθετήθηκε και από τον EMA¹⁰ αλλά και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως κριτήριο εκτίμησης της ομοιότητας μεταξύ δύο in vitro καμπυλών διάλυσης⁵³.

Η επιλογή και ο προσδιορισμός των πειραματικών σημείων που θα χρησιμοποιηθούν διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην εκτίμηση των δεικτών f_1 και f_2 καθώς και στην επακόλουθη απόφαση για το αν οι καμπύλες του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο είναι όμοιες⁵². Οι δείκτες f_1 και f_2 θα πρέπει να υπολογίζονται λαμβάνοντας υπόψη όλα τα πειραματικά σημεία μέχρι το 85% της διάλυσης του φαρμάκου και ένα μόνο επιπλέον σημείο (>85%)³⁸⁻³⁹. Ο λόγος είναι ότι τα πειραματικά δεδομένα που βρίσκονται στην περιοχή plateau, όπου οι διαφορές ανάμεσα στις καμπύλες διάλυσης μειώνονται, θα επηρεάσουν το υπολογιζόμενο μέγεθος του f_1 ή του f_2 ³⁰.

Ο δείκτης Rescigno, ξ_i , προτάθηκε το 1992 από τον Aldo Rescigno για την εκτίμηση της διαφοράς δύο καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε συνάρτηση με το χρόνο, μετά από εξωαγγειακή χορήγηση ενός σκευάσματος αναφοράς και ενός σκευάσματος υπό έλεγχο²². Ο δείκτης ξ_i εκτιμάται από τη σχέση (1.7):

$$\xi_i = \left(\frac{\int_0^{\infty} |C_r(t) - C_x(t)|^i dt}{\int_0^{\infty} |C_r(t) + C_x(t)|^i dt} \right)^{1/i} \quad (1.7)$$

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

Αν και αρχικά ο δείκτης ξ_i προτάθηκε για τη σύγκριση καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και για τη σύγκριση δυο καμπυλών διάλυσης όπως περιγράφεται κι από την ακόλουθη σχέση^{42,48,54}:

$$\xi_i = \left(\frac{\int_0^\infty |d_R(t) - d_T(t)|^i dt}{\int_0^\infty |d_R(t) + d_T(t)|^i dt} \right)^{1/i} \quad (1.8)$$

όπου,

$d_R(t)$, $d_T(t)$: μεμονωμένο ή μέσο διαλυόμενο ποσοστό σε κάθε χρονική στιγμή για τις καμπύλες διάλυσης αναφοράς και υπό έλεγχο, αντίστοιχα.

Ο δείκτης ξ_i παίρνει τιμές από 0 έως 1. Όταν ισούται με μηδέν συνεπάγεται ότι οι δύο συγκρινόμενες καμπύλες ταυτίζονται και άρα το σκεύασμα αναφοράς με το σκεύασμα υπό έλεγχο είναι βιοϊσοδύναμα. Στην αντίθετη περίπτωση όταν ισούται με τη μονάδα, συμπεραίνεται ότι ένα από τα δύο σκευάσματα δεν έχει απορροφηθεί καθόλου²²⁻²³. Το όριο βιοϊσοδυναμίας για το δείκτη Rescigno είναι $\leq 0,111$ ¹⁵⁻¹⁶.

Ο εκθέτης i , είναι ένας αδιάστατος αριθμός και συνήθως παίρνει τιμές 1 και 2. Όταν $i=1$, ο δείκτης αντανακλά τη διαφορά των επιφανειών, ενώ όταν $i=2$ ο δείκτης αντανακλά τη διαφορά των τετραγώνων των επιφανειών⁴⁸. Με την αύξηση της τιμής του i , μεγαλύτερη βαρύτητα δίνεται στη σημασία της αλλαγής της συγκέντρωσης από το ένα σκεύασμα στο άλλο, παρά στη διάρκεια αυτής της αλλαγής^{22,42,55}. Οι δύο δείκτες Rescigno εκτιμούνται με βάση τις εξισώσεις 1.7 και 1.8, ο ξ_1 αντικαθιστώντας ως $i=1$ και ο ξ_2 αντικαθιστώντας με $i=2$.

Πιο κάτω παρατίθεται μία δεύτερη σχέση εκτίμησης του δείκτη ξ_i , η οποία είναι ισοδύναμη της προαναφερθείσας εξίσωσης (1.7). Ισχύει για διακριτές τιμές της συγκέντρωσης και δεν εξαρτάται από το μαθηματικό μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί για την προσαρμογή των δεδομένων²².

$$\xi^* = \left(\frac{\sum_{j=1}^n w_j |C_r(t_j) - C_x(t_j)|^i}{\sum_{j=1}^n w_j |C_r(t_j) + C_x(t_j)|^i} \right)^{1/i} \quad (1.9)$$

όπου,

w_j : κατάλληλος συντελεστής βαρύτητας, που εκφράζει τη σημασία του χρόνου t_j στον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων $c_r(t)$ και $c_x(t)$. Η σχέση (1.9) εξαρτάται από την επιλογή των χρονικών στιγμών t_1, t_2, \dots, t_n και από τα βάρη w_j .²².

Ένα πλεονέκτημα του δείκτη ξ_i , είναι πως δεν απαιτείται η χρήση συντελεστή βαρύτητας όταν η τιμή της ολικής διάλυσης του φαρμάκου από το σκεύασμα αναφοράς είναι διαφορετική από το 100 αλλά ούτε και τον α priori ορισμό μίας από τις δύο καμπύλες ως καμπύλη αναφοράς^{23,48}. Η εγκυρότητα εκτίμησης του δείκτη Rescigno σε περιπτώσεις δεδομένων με υψηλή μεταβλητότητα δεν έχει διερευνηθεί ιδιαίτερα⁴⁸.

Το γεγονός ότι ο δείκτης αυτός δεν έχει λάβει μεγάλη προσοχή στη βιοστατιστική βιβλιογραφία μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη φαρμακολογικής ερμηνείας και στη δυσκολία καθορισμού των τιμών του δείκτη Rescigno που πρέπει να θεωρηθούν ώστε να αντιπροσωπεύουν τη βιοϊσοδυναμία⁵⁵.

Η εξάρτηση όλων των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών από τη χρονική διάρκεια της παρατήρησης, όταν χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διαφοράς δύο αθροιστικών καμπυλών, αποτελεί το βασικότερο πρόβλημα στη χρήση τους. Θεωρητικά, η δειγματοληψία θα έπρεπε να διακόπτεται σε κατάλληλο χρόνο μετά τον οποίο η τιμή του δείκτη δεν μεταβάλλεται, αλλά σταθεροποιείται σε κάποια συγκεκριμένη τιμή, που αντανακλά τη διαφορά των δεδομένων. Όμως στην πραγματικότητα, δεν υφίσταται κάτι τέτοιο κατά τη σύγκριση αθροιστικών καμπυλών, καθώς οι τιμές των δεικτών μεταβάλλονται διαρκώς και όταν ο χρόνος τείνει στο άπειρο, οι δείκτες f_1 και ξ_i προσεγγίζουν το 0, ενώ ο f_2 το 100, δηλαδή σε τιμές που αντιστοιχούν στην απόλυτη ομοιότητα των υπό μελέτη καμπυλών⁴⁸. Είναι πασιφανές λοιπόν ότι η επιλογή της χρονικής διάρκειας παρατήρησης είναι θεμελιώδους σημασίας για την τιμή των παραπάνω δεικτών και ως επακόλουθο της τελικής απόφασης για «ομοιότητα» ή όχι των συγκρινόμενων καμπυλών. Όμως, αυτό είναι πρακτικά αδύνατο με βάση αντικειμενικά κριτήρια. Για το λόγο αυτό, όταν υπάρχει ομάδα δεδομένων που καθορίζεται ως αναφοράς, οι δείκτες καλό θα ήταν να υπολογίζονται μέχρι το χρόνο που αντιστοιχεί στον πλήρη χαρακτηρισμό της καμπύλης αναφοράς³⁹. Με βάση οδηγίες που έχουν εκδώσει αρμόδιοι οργανισμοί (π.χ. FDA, EMA) μόνο ένα σημείο μετά το 85% της διάλυσης και για τα δύο προφίλ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον υπολογισμό του δείκτη^{10,30,38}.

Πέρα από αυτό, αξίζει να σημειωθεί πως οι μελέτες διάλυσης χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική βιομηχανία σε μία ευρεία ποικιλία εφαρμογών. Συνήθως, γίνεται σύγκριση των καμπυλών διάλυσης μεταξύ μίας παρτίδας αναφοράς ενός προϊόντος και μίας υπό έλεγχο παρτίδας του ίδιου προϊόντος ώστε να ελεγχθεί η ομοιότητα του προϊόντος, μετά από συγκεκριμένη αλλαγή στην παραγωγική διαδικασία. Επιπλέον, υπό προϋποθέσεις, πραγματοποιείται σύγκριση των καμπυλών διάλυσης μεταξύ των μορφών διαφορετικής περιεκτικότητας του ίδιου προϊόντος ώστε να αποφευχθούν οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που θεωρούνται απαραίτητες για την έγκριση κυκλοφορίας μορφών μικρότερης περιεκτικότητας ενώ σε αρκετές περιπτώσεις διεξάγονται και συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών προϊόντων της ίδιας δραστικής ουσίας με στόχο την αποφυγή των μελετών βιοϊσοδυναμίας³⁰. Για τη σύγκριση των καμπυλών διάλυσης, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών.

Ακολούθως, αναφέρονται κάποιες μελέτες και εργασίες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, για *in vitro* δεδομένα διάλυσης καθώς και *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο, με στόχο τη διερεύνηση της συμφωνίας μεταξύ της ομοιότητας *in vitro* και της βιοϊσοδυναμίας *in vivo*.

Συγκεκριμένα, σε μελέτη που διεξήχθη με σκοπό τη σύνδεση των δεικτών με *in vivo* δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά δεδομένα από μελέτες βιοϊσοδυναμίας⁵⁶. Τα *in vivo* δεδομένα αναλύθηκαν εκ των υστέρων, με στόχο την εκτίμηση των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών και τη συσχέτιση τους με τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας. Στη μελέτη αυτή, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών εκτιμήθηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με βάση τις υπολογισθείσες αθροιστικές καμπύλες απορρόφησης, με τη μέθοδο της αποσυνέλιξης (deconvolution). Αυτό είχε ως επακόλουθο, να προκύψουν αποτελέσματα με πολύ μεγάλη μεταβλητότητα, κάτι που συνήθως δεν παρατηρείται σε *in vitro* δεδομένα διάλυσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι σε σχέση με τα αποτελέσματα βιοϊσοδυναμίας το όριο $f_1 \leq 0,15$ θεωρείται αυστηρό για τη τιμή του δείκτη που υπολογίστηκε από τις *in vivo* καμπύλες απορρόφησης και έτσι προτείνεται το όριο για το δείκτη $f_1 \leq 0,25$, ενώ για το δείκτη f_2 προτείνεται το όριο $f_2 \geq 40$ ⁵⁶. Αξίζει βέβαια να επισημανθεί το γεγονός ότι, στη συγκεκριμένη μελέτη η σύνδεση της τιμής των δεικτών με τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιήθηκε σε συνθήκες μη ελεγχόμενες εκ των προτέρων, π.χ ως προς την ποιότητα των δεδομένων (πειραματικό σφάλμα και υπολογιστική αστάθεια), αλλά και ως προς τα συγκεκριμένα κινητικά χαρακτηριστικά των καμπυλών απορρόφησης. Επομένως,

σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι εφικτή η διερεύνηση της σημασίας της διαφοράς στην κινητική της διάλυσης ή / και της διάθεσης (κατανομής και απομάκρυνσης) του φαρμάκου στον οργανισμό, συγκριτικά με την πρόβλεψη της βιοϊσοδυναμίας με βάση την τιμή των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών⁵⁷.

Απαντήσεις σε τέτοιους είδους προβληματισμούς, μπορούν να δοθούν μόνο μετά από μελέτη της συμπεριφοράς των δεικτών με ελεγχόμενες συνθήκες προσομοίωσης δεδομένων. Αυτό αποτέλεσε αντικείμενο μίας άλλης έρευνας⁵⁸, όπου χρησιμοποιήθηκαν προσομοιωμένα δεδομένα χωρίς σφάλμα που αναγεννήθηκαν θεωρώντας ότι το φάρμακο ακολουθεί μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής με πρωτοταξική κινητική διάλυσης *in vitro* και απορρόφησης *in vivo*. Τα αποτελέσματα της μελέτης, έδειξαν ότι, γενικά οι δείκτες που εκτιμήθηκαν από *in vitro* αθροιστικά δεδομένα διάλυσης φαίνεται να υπερεκτιμούν τις διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη σκευασμάτων που υφίστανται *in vivo*. Ακόμη, όταν επιχειρούνται προβλέψεις για τη βιοϊσοδυναμία, τα όρια των δεικτών που υπολογίστηκαν από *in vitro* προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης για μη ύπαρξη διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων, φαίνεται να διαφοροποιούνται ανάλογα με την ευαισθησία της εκάστοτε *in vivo* εξεταζόμενης φαρμακοκινητικής παραμέτρου, στο να αντανakλά μεταβολές στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης.

Τα πιο πάνω συμπεράσματα ισχύουν μόνο για τις συγκεκριμένες προσομοιώσεις που μελετήθηκαν⁵⁸. Για την εξαγωγή όμως γενικότερων συμπερασμάτων, η μελέτη θα πρέπει να διευρυνθεί, θεωρώντας διαφορετική κινητική εισόδου και κατανομής του φαρμάκου στον οργανισμό, αλλά και διαφορετικές τιμές των εμπλεκόμενων παραμέτρων των φαρμακοκινητικών μοντέλων. Έτσι, σε άλλη επιστημονική εργασία⁵⁷, μελετήθηκε η συμπεριφορά των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 , που υπολογίζονται από *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης χωρίς σφάλμα σε σχέση με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που υπολογίζονται από προσομοιωμένα *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα. Στόχος αυτής της μελέτης, ήταν η *in vitro* - *in vivo* συσχέτιση των αποτελεσμάτων και η εκτίμηση της δυνατότητας πρόβλεψης της βιοϊσοδυναμίας με βάση την τιμή των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών. Χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μοντέλα διάλυσης/απορρόφησης του φαρμάκου (πρωτοταξική κινητική και κινητική Weibull), διαφορετικά φαρμακοκινητικά μοντέλα κατανομής του φαρμάκου στο σώμα (μονοδιαμερισματικό και διδιαμερισματικό μοντέλο) και διάφορα επίπεδα τιμών των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των μοντέλων. Από τα *in vitro* δεδομένα διάλυσης, οι δείκτες εκτιμήθηκαν μέχρι το 85% της διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (ref85%) και μέχρι το 85%

της διάλυσης του ταχύτερα διαλυόμενου υπό έλεγχο σκευάσματος (fast85%). Για τα in vivo προσομοιωμένα προφίλ των σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς υπολογίστηκαν οι λόγοι των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} και AUC_p (έως το T_{max} του σκευάσματος αναφοράς). Διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στο να αντανακλούν τις διαφορές που υφίστανται in vivo, διέφερε ανάλογα με τις τιμές των παραμέτρων του μοντέλου κατανομής. Στις περιπτώσεις φαρμάκων όπου η διαδικασία της απορρόφησης είναι πιο γρήγορη από τη διαδικασία απομάκρυνσης του φαρμάκου, οι δείκτες βρίσκονται σε συμφωνία έως και αυστηροί σε σχέση με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ενώ στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip – flop”, οι δείκτες κάποιες φορές εμφανίζονται ελαστικοί.

Σε άλλη επιστημονική μελέτη³³, διερευνήθηκε κατά πόσο είναι πιθανό το ενδεχόμενο δύο σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης να είναι βιοϊσοδύναμα όταν παρουσιάζουν ομοιότητα με βάση το δείκτη f_2 . Με τη χρήση ενός μοντέλου Weibull αναγεννήθηκαν in vitro καμπύλες διάλυσης χωρίς σφάλμα, αλλάζοντας τις τιμές των παραμέτρων D_{max} (μέγιστο ποσοστό διαλυόμενου φαρμάκου), MDT (μέσος χρόνος διάλυσης) και β (παράμετρος σχήματος) σε σχέση με τις τιμές του σκευάσματος αναφοράς. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε σύγκριση κάθε ενός προσομοιωμένου προφίλ με το προφίλ αναφοράς, με βάση το δείκτη f_2 . Ο δείκτης ομοιότητας υπολογίστηκε μέχρι το 85% της διάλυσης του φαρμάκου είτε του σκευάσματος αναφοράς είτε του υπό έλεγχο και ένα μόνο επιπλέον σημείο ενώ χρησιμοποιήθηκαν τουλάχιστον τέσσερα χρονικά σημεία για την εκτίμηση του. Οι in vivo καμπύλες προσομοιώθηκαν με τη χρήση ενός μη γραμμικού in vitro – in vivo μοντέλου συσχέτισης για την είσοδο του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία και μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής. Στη συνέχεια, αφού αναγεννήθηκαν οι καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου, εκτιμήθηκαν οι παράμετροι C_{max} , AUC_{∞} και T_{max} . Η βιοϊσοδυναμία καθορίστηκε με βάση τους λόγους των παραμέτρων $C_{max(test)}/C_{max(ref)}$ και $AUC_{\infty(test)}/AUC_{\infty(ref)}$. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, έδειξαν ότι και οι τρεις παράμετροι D_{max} , MDT, β έχουν επίδραση στη συμφωνία μεταξύ της ομοιότητας f_2 και της βιοϊσοδυναμίας in vivo. Όμως, πιο σημαντική παράμετρος για την ύπαρξη βιοϊσοδυναμίας των in vivo καμπυλών είναι η παράμετρος σχήματος δηλαδή τα προσομοιωμένα προφίλ υπό έλεγχο και το προφίλ αναφοράς να έχουν τις ίδιες τιμές παραμέτρου β παρά ίδιες τιμές MDT ή D_{max} . Επίσης, παρατήρησαν ότι δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία μεταξύ της ομοιότητας f_2 και της βιοϊσοδυναμίας in vivo. Σε αρκετές περιπτώσεις, φαίνεται ότι όταν οι καμπύλες διάλυσης είναι όμοιες με βάση το δείκτη f_2 , δεν υφίσταται η βιοϊσοδυναμία in vivo (το ποσοστό ψευδώς θετικών τιμών του δείκτη f_2 είναι 23,3%). Ενώ σε κάποιες άλλες περιπτώσεις

παρατηρείται το αντίθετο, δηλαδή όταν οι καμπύλες διάλυσης διαφέρουν με βάση το δείκτη ομοιότητας, παρατηρείται βιοϊσοδυναμία *in vivo* (το ποσοστό ψευδώς αρνητικών τιμών του δείκτη f_2 είναι 11,1%). Όταν η διαφορά των καμπυλών διάλυσης αναφοράς και υπό έλεγχο στην περιοχή του plateau είναι μεγαλύτερη από 10% ή οι δύο συγκρινόμενες καμπύλες «διασταυρώνονται», το πιο πιθανόν είναι τα δύο συγκρινόμενα σκευάσματα να μην είναι βιοϊσοδύναμα, ακόμη και εάν ο δείκτης f_2 βρίσκεται εντός των αποδεκτών ορίων. Όταν ο δείκτης f_2 χρησιμοποιείται για τη σύγκριση καμπυλών διάλυσης, τα plateaux των προφίλ διάλυσης δεν πρέπει να διαφέρουν περισσότερο από 10% και τα σχήματα τους επίσης δεν πρέπει να διαφέρουν σημαντικά καθώς το plateau των καμπυλών διάλυσης σχετίζεται με την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου *in vivo* ενώ το σχήμα μίας καμπύλης διάλυσης αντανακλά το ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου *in vivo*.

Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη⁵⁹, διερευνήθηκε και πάλι η συμφωνία μεταξύ της ομοιότητας *in vitro* καμπυλών διάλυσης με βάση το δείκτη f_2 και των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας *in vivo* για ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που ανήκει στην κατηγορία II του Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης Φαρμάκων (BCS). Για την προσομοίωση των θεωρητικών καμπυλών διάλυσης χρησιμοποιήθηκε πρωτοταξικό μοντέλο αποδέσμευσης μεταβάλλοντας τις τιμές των παραμέτρων F_{max} και k_d (μέγιστο κλάσμα του φαρμάκου που διαλύεται και πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού διάλυσης, αντίστοιχα) σε σχέση με τις τιμές του σκευάσματος αναφοράς, ενώ *in vivo* θωρήθηκε ότι το φάρμακο ακολουθεί μονοδιαμερισματική κινητική κατανομή. Η βιοϊσοδυναμία εκτιμήθηκε με βάση τους λόγους των παραμέτρων $C_{max(test)}/C_{max(ref)}$, $AUC_{\infty(test)}/AUC_{\infty(ref)}$ αλλά και $AUC_{0-t(test)}/AUC_{0-t(ref)}$. Από τα αποτελέσματα της έρευνας, ο δείκτης f_2 εμφανίζει 38,1% ψευδώς αρνητικών τιμών και 0% ψευδώς θετικών τιμών. Οι διαφορές αυτές στη συμφωνία ανάμεσα στην ομοιότητα *in vitro* (f_2) και τη βιοϊσοδυναμία *in vivo* μεταξύ των δύο μελετών Duan et.al.³³ και Xie et.al.⁵⁹, πιθανόν να οφείλονται σε πολλούς παράγοντες όπως στο διαφορετικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση των καμπυλών διάλυσης και το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την *in vitro* – *in vivo* συσχέτιση και αναγέννηση των *in vivo* δεδομένων. Οι ερευνητές Xie et.al, διαπίστωσαν ότι για $f_2 \geq 35$ τα ποσοστά ψευδώς θετικών και αρνητικών τιμών του δείκτη είναι χαμηλότερα (5,7% και των δύο) και αποδεκτά σ' αυτή την περίπτωση. Συμπεραίνουν λοιπόν, ότι όταν το όριο για το δείκτη $f_2 \geq 35$ παρατηρείται μία σχεδόν πλήρης συμφωνία μεταξύ της ομοιότητας f_2 και των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας *in vivo* για ένα φάρμακο της κατηγορίας II BCS, με βάση ένα πρωτοταξικό μοντέλο και μια απλή μέθοδο αριθμητικής συνέλιξης.

Τέλος, σε δύο πρόσφατες εργασίες⁶⁰⁻⁶¹ μελετήθηκε η ευαισθησία των δεικτών f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 , για δύο χρόνους αποκοπής, στο να αντανakλούν διαφορές ανάμεσα στις αθροιστικές in vitro καμπύλες αποδέσμευσης του σκευάσματος αναφοράς και των σκευασμάτων υπό έλεγχο για σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης όταν μεταβάλλονται ο ρυθμός ή/και η έκταση της απορρόφησης. Συγκεκριμένα, αναγεννήθηκαν θεωρητικά δεδομένα χωρίς σφάλμα με βάση ένα μοντέλο διφασικής αποδέσμευσης/απορρόφησης και μονοδιαμερισματικής κινητικής κατανομής της μεθυλφαινιδάτης. Έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων ομοιότητας των in vitro καμπυλών αποδέσμευσης με βάση τους δείκτες, με τα αποτελέσματα βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τα κριτήρια των οργανισμών FDA⁶² και EMA⁶³ που υπολογίστηκαν για τα σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης σε προηγούμενη εργασία⁶⁴. Υπολογίστηκαν τα ποσοστά των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (ισχύει η in vitro ομοιότητα αλλά δεν ισχύει η in vivo βιοϊσοδυναμία) και των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (δεν ισχύει η in vitro ομοιότητα αλλά ισχύει η in vivo βιοϊσοδυναμία).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πιο αυστηρός ως προς την ομοιότητα των in vitro καμπυλών αποδέσμευσης είναι ο f_2 , ενώ πιο ελαστικός ο ξ_1 . Επίσης, τη μεγαλύτερη ευαισθησία στο σημείο αποκοπής, φαίνεται να έχει ο δείκτης f_2 , ενώ τη μικρότερη, ο δείκτης ξ_1 . Μικρότερα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων παρατηρήθηκαν για τους δείκτες f_2 και f_1 . Οι ίδιοι αυτοί δείκτες φαίνεται να παρουσιάζουν και τα μεγαλύτερα ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Γενικά, παρατηρήθηκε ότι, με βάση το συγκεκριμένο μοντέλο προσομοίωσης, οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας είναι αρκετά κοντά αλλά όχι ακριβώς ίδιες με τις περιοχές ομοιότητας των in vitro καμπυλών αποδέσμευσης. Τη μεγαλύτερη συμφωνία με τα in vivo δεδομένα εμφάνισαν οι δείκτες f_2 και f_1 .

1.4 Σκοπός της εργασίας

Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείται από πλευράς των ερευνητών^{33,57,59}, για τη δυνατότητα χρησιμοποίησης των δεικτών άμεσης σύγκρισης *in vitro* καμπυλών διάλυσης για την πρόβλεψη της βιοϊσοδυναμίας. Η ερευνητική εργασία της Α. Δαλμάρα⁵⁷ που αναφέρθηκε στην ενότητα 1.3, οδήγησε σε χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών σκευασμάτων από θεωρητικά *in vitro* δεδομένα διάλυσης. Με αφορμή λοιπόν τη μελέτη αυτή, επιχειρείται στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία να διερευνηθεί η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης *in vitro* καμπυλών διάλυσης, f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 στο να αντανακλούν τα αποτελέσματα βιοϊσοδυναμίας με τη χρήση όμως προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναγέννηση *in vitro* δεδομένων διάλυσης που θα αντανακλούν ακριβώς την είσοδο του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Με την προσθήκη σφάλματος στα θεωρητικά δεδομένα διάλυσης, εξετάζεται η ικανότητα των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης στο να αντανακλούν τις διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο που υφίστανται *in vivo*. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της *in vitro* - *in vivo* συσχέτισης των αποτελεσμάτων, στόχος είναι η διερεύνηση της δυνατότητας πρόβλεψης της βιοϊσοδυναμίας των υπό μελέτη σκευασμάτων, με τη χρήση των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης.

Επίσης, στην παρούσα εργασία μελετάται η σημασία του χρόνου αποκοπής στον υπολογισμό των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης, στη δυνατότητα πρόβλεψης της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο.

Η συμφωνία μεταξύ της ομοιότητας / διαφοράς των *in vitro* καμπυλών διάλυσης των δύο συγκρινόμενων σκευασμάτων και της ύπαρξης βιοϊσοδυναμίας *in vivo* / ή μη αντίστοιχα, εξετάζεται για τις περιπτώσεις όπου τα δύο συγκρινόμενα σκευάσματα διαφέρουν ως προς την έκταση και το ρυθμό απορρόφησης / διάλυσης καθώς και για τις περιπτώσεις φαρμάκων που παρατηρείται ίδια διαφορά μεταξύ των καμπυλών διάλυσης αλλά τα φάρμακα διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσής τους.

Ειδικότερα, ελέγχεται η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης και των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων, θεωρώντας ότι το φάρμακο ακολουθεί μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής με πρωτοταξική κινητική διάλυσης / εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Για τις ανάγκες της μελέτης, αναγεννήθηκαν in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα ή χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από προηγούμενες μελέτες^{65,66}.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ – ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ

2.1 Φαρμακοκινητικά μοντέλα προσομοίωσης

2.1.1 In vitro δεδομένα

Κινητική διάλυσης Weibull

Τα in vitro αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, στην περίπτωση που θεωρείται ότι η διάλυση του φαρμάκου αποδίδεται με κινητική Weibull, περιγράφονται με την εξίσωση:

$$M = FD[1 - e^{-k_d(t)^s}] \quad (2.1)$$

όπου,

M: η αθροιστική ποσότητα του φαρμάκου που διαλύεται σε χρόνο t

D: η δόση

F: το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που διαλύεται

k_d : η σταθερά του ρυθμού διάλυσης

s: η παράμετρος σχήματος

Για την αναγέννηση θεωρητικών δεδομένων του ρυθμού διάλυσης $\left(\frac{dM}{dt}\right)$ χρησιμοποιήθηκε η διαφορική συνάρτηση Weibull:

$$\frac{dM}{dt} = F D k_d s t^{(s-1)} e^{-k_d(t)^s} \quad (2.2)$$

Πρωτοταξική κινητική διάλυσης

Γενικά, για την αναγέννηση in vitro προσομοιωμένων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Weibull, που όμως σχεδόν σ' όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν, η τιμή της παραμέτρου σχήματος θεωρήθηκε ίση με τη μονάδα (δηλ. $s=1$) και κατά συνέπεια το μοντέλο αυτό

μεταπίπτει στο απλό εκθετικό μοντέλο. Έτσι, για πρωτοταξική διαδικασία διάλυσης ισχύει η εξίσωση:

$$M = FD(1 - e^{-k_a t}) \quad (2.3)$$

Αντίστοιχα, η διαφορική συνάρτηση του απλού εκθετικού μοντέλου:

$$\frac{dM}{dt} = FDk_a e^{-k_a t} \quad (2.4)$$

Σημειώνεται ότι, ο ρυθμός διάλυσης αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για την εμφάνιση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, κι έτσι σ' όλες τις προσομοιώσεις που αναπτύχθηκαν θεωρείται ότι $k_d = k_a$.

2.1.2 In vivo δεδομένα

Για την αναγέννηση των in vivo δεδομένων, θεωρήθηκε ότι το φάρμακο ακολουθεί μονοδιαμερισματική κινητική κατανομή με πρωτοταξική κινητική εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Για την αναγέννηση in vivo δεδομένων συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση Bateman:

$$C = \frac{FD}{V_d} \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (2.5)$$

όπου,

C: η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο t

D: η δόση

F: το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που φθάνει τελικά στη γενική κυκλοφορία

V_d : ο φαινόμενος όγκος κατανομής

k_a : η πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απορρόφησης

k_{el} : η πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης

2.2 Προσθήκη σφάλματος στα in vitro και in vivo προσομοιωμένα δεδομένα

2.2.1 Προσθήκη σφάλματος στα θεωρητικά δεδομένα του ρυθμού διάλυσης και στα αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης

Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης αναγεννήθηκαν τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο με βάση τη διαφορική συνάρτηση του μοντέλου Weibull ή του απλού εκθετικού μοντέλου (εξίσωση 2.2 και 2.4 αντίστοιχα). Στη συνέχεια, στους λογαρίθμους των θεωρητικών δεδομένων του ρυθμού διάλυσης προστέθηκε τυχαίο σφάλμα με μέση τιμή μηδέν και τυπική απόκλιση 0,15 στη λογαριθμική κλίμακα που αντιστοιχεί σε συντελεστή διακύμανσης $CV=15\%$, σε κανονική κλίμακα. Ακολούθως, με βάση τα πιο πάνω δεδομένα του ρυθμού, αναγεννήθηκαν τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης και σ' αυτά προστέθηκε ένα σταθερό σφάλμα κανονικής κατανομής με μέση τιμή=0 και $SD=1$. Αυτή η διαδικασία, επαναλήφθηκε για δώδεκα φορές τόσο για το σκεύασμα αναφοράς όσο και για το σκεύασμα υπό έλεγχο κι έτσι προέκυψαν δώδεκα διαφορετικά προφίλ για κάθε σκεύασμα ώστε να έχουμε δώδεκα επαναλήψεις του in vitro πειράματος με δώδεκα θεωρητικά δισκία. Στη συνέχεια, από τις τιμές των δώδεκα δισκίων υπολογίστηκε ο μέσος όρος των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων διάλυσης με σφάλμα, για κάθε σκεύασμα.

2.2.2 Προσθήκη σφάλματος στα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα

Αρχικά, αναγεννήθηκαν τόσο για το σκεύασμα αναφοράς όσο και για το σκεύασμα υπό έλεγχο in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο, με βάση τη συνάρτηση Bateman (εξίσωση 2.5). Έπειτα, έγινε λογαριθμοποίηση των συγκεντρώσεων και πάνω σ' αυτές προστέθηκε τυχαίο σφάλμα με σταθερή τυπική απόκλιση 0,15 σε λογαριθμική κλίμακα, που αντιστοιχεί σε συντελεστή διακύμανσης $CV=15\%$, σε κανονική κλίμακα. Πιο συγκεκριμένα, αναγεννήθηκαν τυχαίοι, κανονικά κατανομημένοι αριθμοί με μέσο 0 και τυπική απόκλιση 0,15, οι οποίοι προστέθηκαν στις λογαριθμοποιημένες τιμές των συγκεντρώσεων. Με απολογαριθμοποίηση αναγεννήθηκαν in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα για 24 εθελοντές, οι οποίοι λαμβάνουν το σκεύασμα αναφοράς και το σκεύασμα υπό έλεγχο. Στη συνέχεια, με βάση αυτές τις τιμές των συγκεντρώσεων υπολογίστηκαν οι κλασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι για όλους τους εθελοντές και για τα δύο σκευάσματα.

2.3 Υπολογισμός δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης του φαρμάκου

Οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης, υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων διάλυσης με σφάλμα. Συγκεκριμένα, σε κάθε προσομοίωση in vitro, υπολογίστηκαν οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 .

Οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης εκτιμήθηκαν με σημεία και με επιφάνειες. Για τον υπολογισμό των δεικτών $f_{1,p}$ και $f_{2,p}$ με σημεία χρησιμοποιήθηκαν οι σχέσεις 1.4 και 1.6, αντίστοιχα. Οι κλασικές σχέσεις που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των δεικτών ξ_1 και ξ_2 όπως αναφέρονται στην ενότητα 1.3, χρειάστηκε να τροποποιηθούν έτσι ώστε να μην εκφράζουν τις απόλυτες διαφορές επιφανειών, αλλά σημειακές διαφορές των αθροιστικών καμπυλών in vitro διάλυσης του φαρμάκου – χρόνου, που συγκρίνονται σε κάθε χρονική στιγμή, αθροίζοντας όλα τα δεδομένα στη ζητούμενη χρονική περίοδο. Έτσι, για τον υπολογισμό των δεικτών $\xi_{1,p}$ και $\xi_{2,p}$ με σημεία χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω σχέσεις:

$$\xi_{1,p} = \frac{\sum_{i=1}^n |A_{R(t)i} - A_{T(t)i}|}{\sum_{i=1}^n (A_{R(t)i} + A_{T(t)i})} \quad (2.6)$$

$$\xi_{2,p} = \sqrt{\left(\frac{\sum_{i=1}^n (|A_{R(t)i} - A_{T(t)i}|)^2}{\sum_{i=1}^n (A_{R(t)i} + A_{T(t)i})^2} \right)} \quad (2.7)$$

όπου,

$A_{R(t)i}$ και $A_{T(t)i}$: το αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς και το σκεύασμα υπό έλεγχο, αντίστοιχα, σε χρόνο $(t)i$

n : το πλήθος των αθροιστικών δεδομένων διάλυσης για το διάστημα υπολογισμού των δεικτών $\xi_{1,p}$ και $\xi_{2,p}$

Οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 εκτιμήθηκαν και με επιφάνειες ενώ ο δείκτης f_2 υπολογίστηκε μόνο με σημεία. Συγκεκριμένα, ο δείκτης $f_{1,a}$ υπολογίστηκε με τη χρήση της σχέσης 1.5. Οι δείκτες $\xi_{1,a}$ και $\xi_{2,a}$ υπολογίστηκαν με βάση τη σχέση 1.8. Τα ολοκληρώματα των σχέσεων 1.5 και 1.8,

εκτιμήθηκαν με αριθμητική ολοκλήρωση με τον κανόνα των τραπεζίων, με τη χρήση κατάλληλου υπολογιστικού προγράμματος.

Οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης εκτιμήθηκαν με σημεία και με επιφάνειες μέχρι δύο συγκεκριμένους χρόνους αποκοπής. Οι χρόνοι αυτοί αντιστοιχούν σε ένα μόνο σημείο πάνω από το:

- 85% της διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (**ref85**).
- 85% της διάλυσης του ταχύτερα διαλυόμενου σκευάσματος, όποιο και αν είναι το σκεύασμα αυτό, είτε είναι το σκεύασμα υπό έλεγχο είτε το σκεύασμα αναφοράς (**fast85**).

Έτσι, σημειώνεται πως οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία είναι οι $f_{1ref85,p}$, $f_{1fast85,p}$, $f_{2ref85,p}$, $f_{2fast85,p}$, $\xi_{1ref85,p}$, $\xi_{1fast85,p}$, $\xi_{2ref85,p}$ και $\xi_{2fast85,p}$ ενώ οι δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες είναι οι $f_{1ref85,a}$, $f_{1fast85,a}$, $\xi_{1ref85,a}$, $\xi_{1fast85,a}$, $\xi_{2ref85,a}$ και $\xi_{2fast85,a}$.

2.4 Υπολογισμός φαρμακοκινητικών παραμέτρων

Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης και συγκεκριμένα για την Β ομάδα προσομοιώσεων (εδάφιο 2.6), υπολογίστηκαν οι κλασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα), T_{max} (χρόνος που παρατηρείται η C_{max}), AUC (η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου μέχρι την τελευταία συγκέντρωση) και $AUC_{T_{max},R}$ (η μερική επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου μέχρι τη διάμεσο τιμή των T_{max} του σκευάσματος αναφοράς, R).

Η παράμετρος T_{max} προσδιορίστηκε με απλή παρατήρηση του χρόνου που αντιστοιχεί στη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, για κάθε εθελοντή. Η C_{max} προσδιορίστηκε με απλή παρατήρηση της μέγιστης τιμής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, για κάθε εθελοντή. Η AUC υπολογίστηκε από το άθροισμα των μερικών επιφανειών σύμφωνα με τη σχέση 1.2, από τη χρονική στιγμή μηδέν έως τη χρονική στιγμή t_{last} , όπου t_{last} είναι ο χρόνος που αντιστοιχεί στην τιμή της τελευταίας συγκέντρωσης για κάθε εθελοντή στην εκάστοτε προσομοίωση. Οι μερικές επιφάνειες κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου, AUC_i , μεταξύ δύο διαδοχικών συγκεντρώσεων C_i , C_{i+1} εκτιμήθηκαν με αριθμητική ολοκλήρωση με τη βοήθεια του γραμμικού κανόνα των τραπεζίων, σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση:

$$AUC_i = \frac{1}{2}(C_i + C_{i+1})(t_{i+1} - t_i) \quad (2.8)$$

όπου,

AUC_i : οι μερικές επιφάνειες μεταξύ δύο διαδοχικών συγκεντρώσεων

C_i, C_{i+1} : οι διαδοχικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα

t : οι χρόνοι δειγματοληψίας

Για τον υπολογισμό της παραμέτρου $AUC_{T_{max},R}$ αρχικά, με τη βοήθεια υπολογιστικού προγράμματος βρέθηκε η διάμεσος τιμή των χρόνων T_{max} του σκευάσματος αναφοράς. Στη συνέχεια, η παράμετρος $AUC_{T_{max},R}$ υπολογίστηκε με τη μέθοδο των τραπεζίων, από τη χρονική στιγμή μηδέν έως τη διάμεσο τιμή των T_{max} του σκευάσματος αναφοράς.

2.5 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων

Οι τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων υπολογίστηκαν για 24 εθελοντές οι οποίοι λαμβάνουν το σκεύασμα αναφοράς και το σκεύασμα υπό έλεγχο σε μία διασταυρωτή μελέτη δύο περιόδων. Ακολούθως, μετά τον υπολογισμό των τιμών των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκε στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων ώστε να εξαχθούν τα τελικά συμπεράσματα σχετικά με την ύπαρξη βιοϊσοδυναμίας ή όχι των υπό μελέτη σκευασμάτων.

- **Ανάλυση διασποράς, λόγοι των γεωμετρικών μέσων και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης**

Για τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (Two Way Repeated Measures ANOVA). Η ανάλυση διασποράς γίνεται για να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται στις διάφορες πηγές μεταβλητότητας, να απομακρυνθεί η διασπορά που οφείλεται στις γνωστές πηγές μεταβλητότητας και να εκτιμηθεί η υπόλοιπη διασπορά, δηλαδή το ανεξήγητο σφάλμα. Ως γνωστές πηγές μεταβλητότητας θεωρήθηκαν οι εθελοντές, τα σκευάσματα (αναφοράς R ή υπό έλεγχο T), η σειρά χορήγησης των σκευασμάτων για κάθε εθελοντή (TR ή RT) και η περίοδος χορήγησης.

Αρχικά, έγινε λογαριθμοποίηση όλων των τιμών C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ και πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς για τις λογαριθμοποιημένες τιμές των παραμέτρων και εύρεση του μέσου

τετράγωνος του όρου σφάλματος (Mean Square Error, MSE). Στη συνέχεια βρέθηκαν οι αριθμητικοί μέσοι των λογαριθμοποιημένων τιμών για το σκεύασμα αναφοράς (m_R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (m_T).

Ο λόγος των γεωμετρικών μέσων (Geometrics Mean Ratios, GMR) υπολογίστηκε για καθεμία από τις παραμέτρους σύμφωνα με τη σχέση:

$$GMR = e^{(m_T - m_R)} \quad (2.9)$$

όπου,

m_T : η μέση τιμή των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για το σκεύασμα υπό έλεγχο

m_R : η μέση τιμή των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για το σκεύασμα αναφοράς

Το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Intervals, CI) για τη διαφορά των δύο αριθμητικών μέσων των λογαριθμοποιημένων τιμών των παραμέτρων για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς και η απολογαριθμοποίησή του, εκτιμήθηκε σύμφωνα με τη σχέση:

$$90\% CI = \left[e^{((m_T - m_R) \pm t_{0.95(v)} SE)} \right] 100 \quad (2.10)$$

όπου,

SE: το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης

$t_{0.95(v)}$: το σημείο που απομονώνει πιθανότητα 0,05 στο άνω άκρο της Student's t κατανομής με v βαθμούς ελευθερίας

v : οι βαθμοί ελευθερίας του όρου του σφάλματος (MSE) στην ANOVA

Σημειώνεται ότι, για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και για $v=22$ βαθμούς ελευθερίας, η τιμή του $t_{0.95(22)}=1,7171$.

Το τυπικό σφάλμα SE που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης, υπολογίστηκε σύμφωνα με τη σχέση:

$$SE = \sqrt{MSE \left(\frac{2}{n} \right)} \quad (2.11)$$

όπου,

MSE: το μέσο τετράγωνο του σφάλματος, που προκύπτει από την ανάλυση διασποράς

n: ο αριθμός των εθελοντών που συμμετέχουν σε μία μελέτη και στην παρούσα μελέτη για την ομάδα προσομοιώσεων B, το n=24.

Ο συντελεστής μεταβλητότητας (Coefficient of Variation, CV) για τις παραμέτρους, σε μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας που εκτιμάται με βάση την ανάλυση διασποράς, υπολογίζεται σύμφωνα με τη σχέση:

$$CV(\%) = 100\sqrt{e^{(MSE)} - 1} \quad (2.12)$$

2.6 Περιγραφή προσομοιώσεων

Για όλες τις περιπτώσεις φαρμάκων που μελετήθηκαν, με βάση την αθροιστική και διαφορική συνάρτηση του μοντέλου Weibull ή απλού εκθετικού μοντέλου, αναγεννήθηκαν με μικρό σταθερό βήμα χρόνου, οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) καθώς και οι θεωρητικές καμπύλες του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο.

2.6.1 Προσομοιώσεις A

Οι προσομοιώσεις A₁, A₂, A₃ in vitro πραγματοποιήθηκαν σε πλήρη αντιστοιχία με τις προσομοιώσεις 2, 3, 4 in vivo που διεξήχθησαν στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας της Σ. Κρατημένου⁶⁵, με σκοπό την in vitro – in vivo συσχέτιση των αποτελεσμάτων. Έτσι, για την αναγέννηση in vitro δεδομένων θεωρήθηκε ότι το φάρμακο ακολουθεί πρωτοταξική κινητική διάλυσης η οποία αντανακλά πλήρως την είσοδο του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Κατά συνέπεια χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες τιμές των παραμέτρων που είχαν χρησιμοποιηθεί σε προγενέστερη μελέτη⁶⁵ για την αναγέννηση in vivo δεδομένων. Στην ομάδα προσομοιώσεων A, μελετήθηκαν περιπτώσεις φαρμάκων που διέφεραν ως προς το ρυθμό και την έκταση της διάλυσης / απορρόφησης του φαρμάκου αλλά διέθεταν ίδια χαρακτηριστικά απομάκρυνσης. Για κάθε μία από τις προσομοιώσεις A, εκτιμήθηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης.

Στους πίνακες 2.1 – 2.3, παρατίθενται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, για τις προσομοιώσεις *in vitro* καμπυλών διάλυσης, αντίστοιχα A₁ – A₃.

Υπενθυμίζεται ότι σ' όλες τις προσομοιώσεις που αναπτύχθηκαν (A₁ – A₃), η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, k_a , αντιστοιχεί στη σταθερά του ρυθμού διάλυσης, k_d , θεωρώντας ότι $k_a = k_d$.

➤ Προσομοίωση A₁

Πίνακας 2.1: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) που χρησιμοποιήθηκαν στην προσομοίωση A₁ της παρούσας μελέτης, σε πλήρη συμφωνία με τις τιμές προγενέστερης μελέτης⁶⁵ προσομοίωσης *in vivo* δεδομένων.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς (R)	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)
k_a	0,6	1,08
D	100	100
F	1	1,08
(V _d)*	10	10
(k _{el})*	0,2	0,2

*παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν μόνο στην προσομοίωση *in vivo* δεδομένων⁶⁵

Στην προσομοίωση A₁, η αναγέννηση *in vitro* προσομοιωμένων δεδομένων διάλυσης πραγματοποιήθηκε με βάση δύο δειγματοληπτικά σχήματα, ένα αραιό (αντίστοιχη προσομοίωση A₁(i)) και ένα πυκνό (αντίστοιχη προσομοίωση A₁(ii)) δειγματοληπτικό σχήμα. Συγκεκριμένα, οι χρόνοι δειγματοληψίας (σε h) για τις δυο προσομοιώσεις ήταν:

Προσομοίωση A₁(i): 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24

Προσομοίωση A₁(ii): 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12

➤ Προσομοίωση A₂

Πίνακας 2.2: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) που χρησιμοποιήθηκαν στην προσομοίωση A₂ της παρούσας μελέτης, σε πλήρη συμφωνία με τις τιμές προγενέστερης μελέτης⁶⁵ προσομοίωσης *in vivo* δεδομένων.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς (R)	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)
k_a	1	3
D	100	100
F	1	1,12
(V_d)*	10	10
(k_{el})*	0,2	0,2

*παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν μόνο στην προσομοίωση *in vivo* δεδομένων⁶⁵

Οι χρόνοι δειγματοληψίας (σε h) για την προσομοίωση A₂ ήταν: 0, 0,17, 0,33, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36.

➤ Προσομοίωση A₃

Πίνακας 2.3: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) που χρησιμοποιήθηκαν στην προσομοίωση A₃ της παρούσας μελέτης, σε πλήρη συμφωνία με τις τιμές προγενέστερης μελέτης⁶⁵ προσομοίωσης *in vivo* δεδομένων.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς (R)	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)
k_a	0,1	0,08
D	100	100
F	1	1,2
(V_d)*	10	10
(k_{el})*	0,2	0,2

*παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν μόνο στην προσομοίωση *in vivo* δεδομένων⁶⁵

Οι χρόνοι δειγματοληψίας (σε h) για την προσομοίωση A₃ ήταν: 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72.

2.6.2 Προσομοιώσεις Β

Στις προσομοιώσεις Β, στόχος ήταν η εκτίμηση της ευαισθησίας των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης στο να αντανakλούν διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο που υφίστανται *in vivo*. Έτσι, αναγεννήθηκαν οκτώ περιπτώσεις *in vitro* δεδομένων με διαφορετικά χαρακτηριστικά διάλυσης που αντιστοιχούν σε διαφορετικές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης. Όμως, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις περιπτώσεις φαρμάκων που διαλύονται και εισέρχονται στον οργανισμό με τον ίδιο ρυθμό αλλά διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσής τους. Για το λόγο αυτό, για κάθε προσομοίωση *in vitro* αναγεννήθηκαν σε πλήρη αντιστοιχία οι *in vivo* καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα χρησιμοποιώντας την ίδια τιμή της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, μεταβάλλοντας όμως την τιμή της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης. Έτσι, προέκυψαν τέσσερις διαφορετικές *in vivo* προσομοιώσεις για κάθε μία από τις οκτώ διαφορετικές *in vitro* προσομοιώσεις.

Στη συνέχεια του κειμένου δίνονται αναλυτικά οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις. Συγκεκριμένα, οι προσομοιώσεις Βα αφορούν σε *in vivo* προσομοιωμένα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με την παρουσία σφάλματος ενώ οι προσομοιώσεις Ββ αφορούν σε *in vitro* προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα.

2.6.2.1 Προσομοιώσεις *in vivo* δεδομένων

Προσομοιώσεις Β1α(1-4) – Β8α(1-4)

Στην ομάδα Βα προσομοιώσεων, αναγεννήθηκαν καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση το χρόνο, θεωρώντας μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής και πρωτοταξική διαδικασία εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία (συνάρτηση Bateman, εξ. 2.5). Στον πίνακα 2.4 δίνονται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που είναι κοινές για τις προσομοιώσεις Β1α(1-4) – Β8α(1-4).

Πίνακας 2.4: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T), για τις προσομοιώσεις B1α(1-4) – B8α(1-4).

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς (R)	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)
k_a	0,6	*
D	100	100
V_d	10	10
F	1	1
k_{el}	*	*

*Οι τιμές των παραμέτρων διαφοροποιούνται ανάλογα με την προσομοίωση

Οι τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης, k_{el} που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία (πίνακας 2.5) βασίστηκαν στις τιμές της k_{el} που χρησιμοποιήθηκαν σε προγενέστερη θεωρητική μελέτη⁵⁷ με προσομοιωμένα δεδομένα χωρίς σφάλμα.

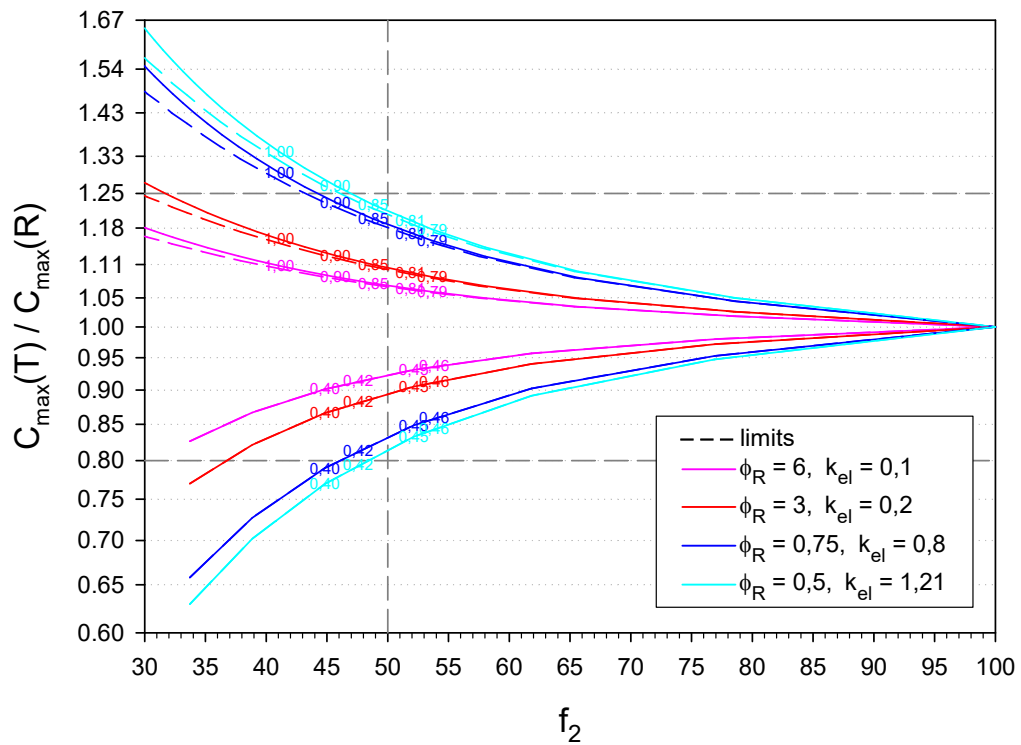
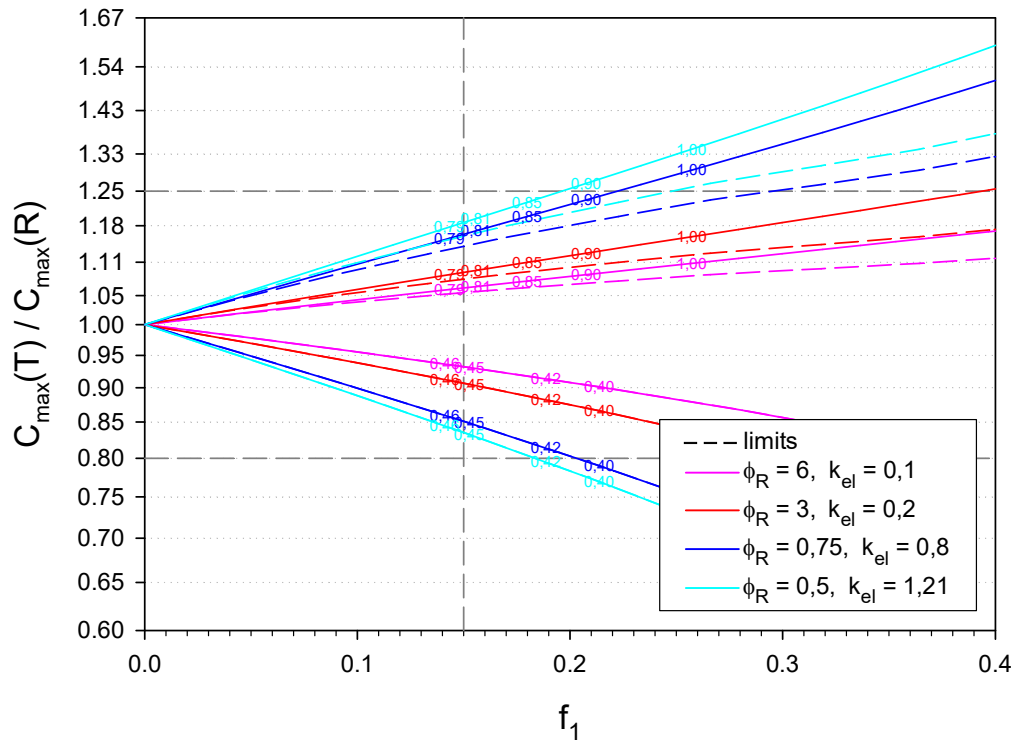
Πίνακας 2.5: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}) του σκευάσματος αναφοράς (R) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (T), σε αυθαίρετες μονάδες για τις προσομοιώσεις B1α(1-4) – B8α(1-4).

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ	k_{el}
Προσομοιώσεις B1α(1) – B8α(1)	0,1
Προσομοιώσεις B1α(2) – B8α(2)	0,2
Προσομοιώσεις B1α(3) – B8α(3)	0,8
Προσομοιώσεις B1α(4) – B8α(4)	1,21

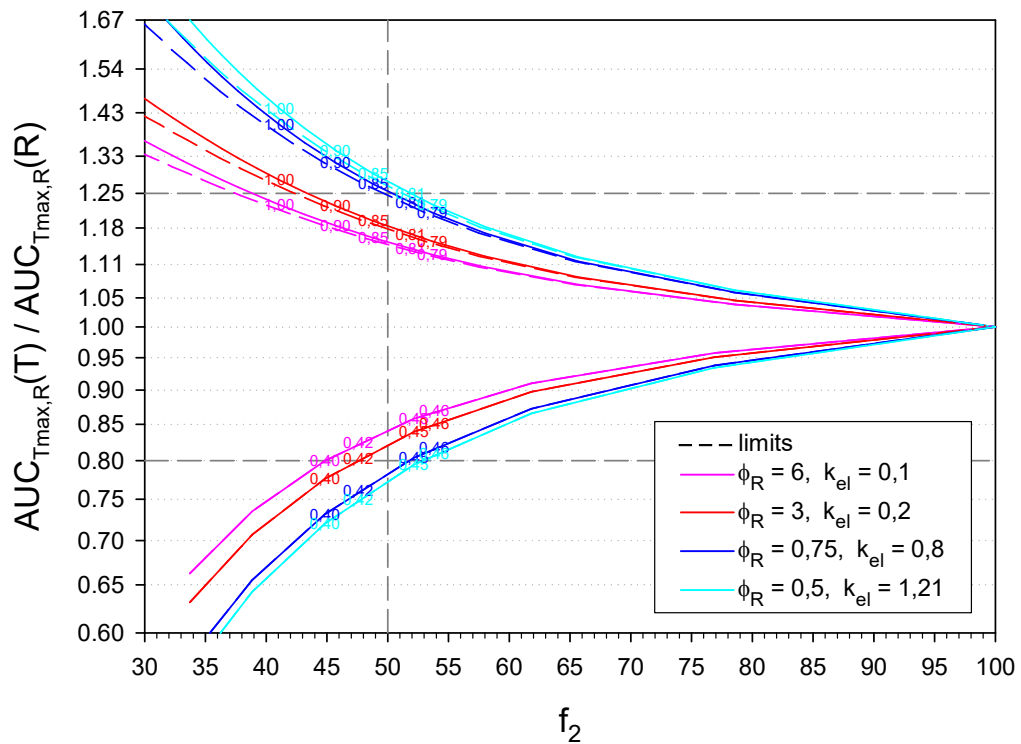
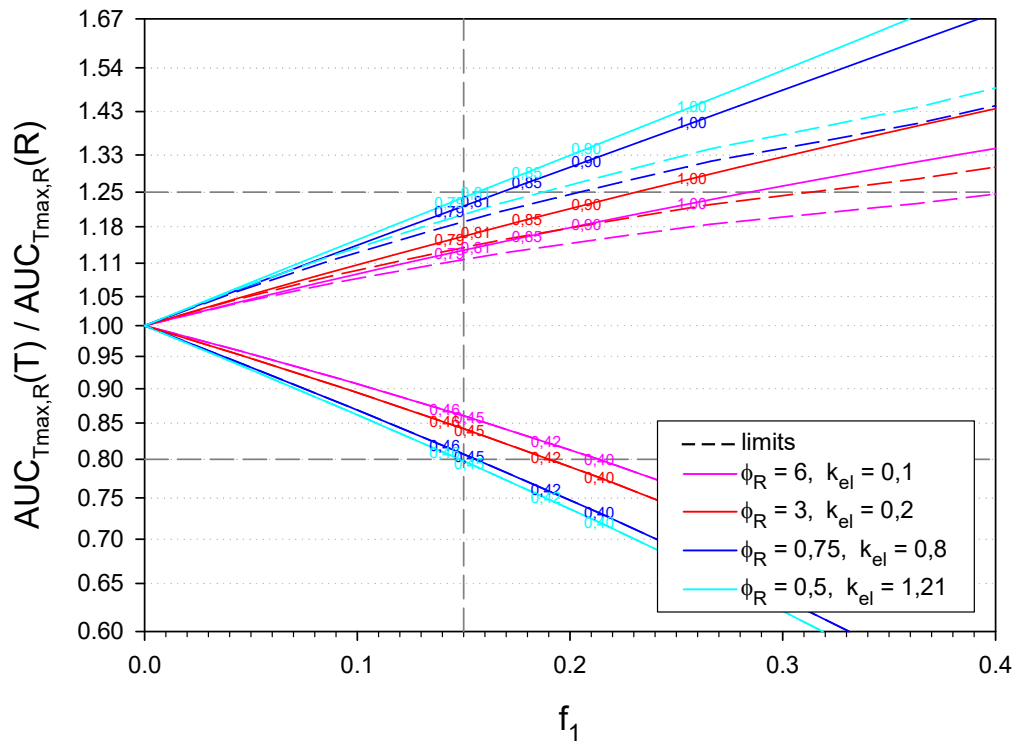
Η επιλογή των τιμών της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης βασίστηκε σε προηγούμενη θεωρητική μελέτη⁵⁷, όπου έγιναν συσχετίσεις των λόγων T/R των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ σε σχέση με τους δείκτες f_1 και f_2 . Η θεωρητική μελέτη επεκτάθηκε χρησιμοποιώντας τις τιμές των παραμέτρων του πίνακα 2.4 και πολλές διαφορετικές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο (k_{aT}). Πιο συγκεκριμένα, αναγεννήθηκαν τέσσερις διαφορετικές ομάδες in vivo δεδομένων με διαφορετική τιμή της σταθεράς k_{el} και θεωρώντας σταθερή την κάθε τιμή της σταθεράς k_a του σκευάσματος αναφοράς (R) και του

σκευάσματος υπό έλεγχο (T). Έπειτα, με βάση τις θεωρητικές τιμές in vivo δεδομένων εκτιμήθηκαν οι λόγοι των παραμέτρων $C_{max}(T)/C_{max}(R)$ και $AUC_{T_{max},R}(T)/AUC_{T_{max},R}(R)$. Σε πλήρη αντιστοιχία, αναγεννήθηκαν οι θεωρητικές καμπύλες διάλυσης και εκτιμήθηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης, f_1 και f_2 .

Στα σχήματα 2.1 και 2.2 που ακολουθούν, φαίνονται οι συσχετίσεις μεταξύ των λόγων T/R της φαρμακοκινητικής παραμέτρου C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ αντίστοιχα, που υπολογίστηκαν από θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα με βάση το μονοδιαμερισματικό μοντέλο κατανομής και των δεικτών f_1 και f_2 που υπολογίστηκαν από θεωρητικά in vitro προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης.



Σχήμα 2.1: *In vitro* – *in vivo* συσχετίσεις: Λόγοι της φαρμακοκινητικής παραμέτρου $C_{\max}(T)/C_{\max}(R)$ που υπολογίζονται από θεωρητικά *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα για διάφορες τιμές k_{aT} και k_{el} , σε σχέση με τους δείκτες f_1 και f_2 που υπολογίζονται από θεωρητικά *in vitro* αθροιστικά δεδομένα διάλυσης. Συνεχής γραμμή: f_{1ref85}, f_{2ref85} . Διακεκομμένη γραμμή: $f_{1fast85}, f_{2fast85}$.



Σχήμα 2.2: *In vitro* – *in vivo* συσχετίσεις: Λόγοι της φαρμακοκινητικής παραμέτρου $AUC_{Tmax,R}(T)/AUC_{Tmax,R}(R)$ που υπολογίζονται από θεωρητικά *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα για διάφορες τιμές k_{aT} και k_{el} , σε σχέση με τους δείκτες f_1 και f_2 που υπολογίζονται από θεωρητικά *in vitro* αθροιστικά δεδομένα διάλυσης. Συνεχής γραμμή: f_{1ref85} , f_{2ref85} . Διακεκομμένη γραμμή: $f_{1fast85}$, $f_{2fast85}$.

Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν οι τιμές της παραμέτρου k_{aT} που φαίνονται στα διαγράμματα 2.1 και 2.2, για το λόγο ότι είναι πιο κοντά στα όρια ομοιότητας των καμπυλών με βάση τους δείκτες f_1 και f_2 καθώς και στα όρια βιοϊσοδυναμίας των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$. Συγκεκριμένα, οι τιμές της παραμέτρου k_{aT} του σκευάσματος υπό έλεγχο για τις προσομοιώσεις Βα δίνονται στον πίνακα 2.6.

Πίνακας 2.6: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης (k_{aT}) του σκευάσματος υπό έλεγχο (σε αυθαίρετες μονάδες) για τις προσομοιώσεις Β1α(1-4) – Β8α(1-4).

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ	k_{aT}
Προσομοιώσεις Β1α(1-4)	0,4
Προσομοιώσεις Β2α(1-4)	0,42
Προσομοιώσεις Β3α(1-4)	0,45
Προσομοιώσεις Β4α(1-4)	0,46
Προσομοιώσεις Β5α(1-4)	0,79
Προσομοιώσεις Β6α(1-4)	0,85
Προσομοιώσεις Β7α(1-4)	0,9
Προσομοιώσεις Β8α(1-4)	1

Προσομοιώσεις Β5abis(1-4)

Αναγεννήθηκαν τέσσερις διαφορετικές ομάδες in vivo δεδομένων συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, θεωρώντας μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής με πρωτοταξική κινητική εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία αλλά τέσσερις διαφορετικές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης k_{el} . Η ομάδα προσομοιώσεων Β5abis(1-4) αποτελεί μία υποπερίπτωση της ομάδας προσομοιώσεων Β5α(1-4). Συγκεκριμένα, σ' αυτή τη σειρά προσομοιώσεων αναγεννήθηκαν in vivo προσομοιωμένα δεδομένα θεωρώντας όμως ότι το απορροφούμενο κλάσμα της δόσης του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι ίσο με 0,95 ($F_T=0,95$), δηλαδή $F_T \neq F_R$. Στόχος, είναι η μελέτη της επίδρασης της παραμέτρου F στη δυνατότητα πρόβλεψης των in vivo διαφορών με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης, στις περιπτώσεις που το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που απορροφάται (F)

διαφέρει μεταξύ των δύο υπό μελέτη σκευασμάτων. Στον πίνακα 2.7 δίνονται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που είναι κοινές για τις προσομοιώσεις B5abis(1-4).

Πίνακας 2.7: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T), για τις προσομοιώσεις B5abis(1-4).

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς (R)	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)
k_a	0,6	0,79
D	100	100
V_d	10	10
F	1	0,95
k_{el}	*	*

*Η τιμή της παραμέτρου διαφοροποιείται ανάλογα με την προσομοίωση

Οι τιμές της σταθεράς k_{el} που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις B5abis(1-4) [πίνακας 2.8] ήταν ίδιες με τις τιμές k_{el} που χρησιμοποιήθηκαν και στις άλλες in vivo προσομοιώσεις, δηλαδή τις προσομοιώσεις B1α(1-4) – B8α(1-4), [πίνακας 2.5].

Πίνακας 2.8: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}) του σκευάσματος αναφοράς (R) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (T), σε αυθαίρετες μονάδες για τις προσομοιώσεις B5abis(1-4)

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ	k_{el}
B5abis(1)	0,1
B5abis(2)	0,2
B5abis(3)	0,8
B5abis(4)	1,21

Οι χρόνοι (σε h) που χρησιμοποιήθηκαν στο δειγματοληπτικό σχήμα των προσομοιώσεων B1α(1-4) – B8α(1-4) και B5abis(1-4) ήταν: 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48.

2.6.2.2 Προσομοιώσεις in vitro δεδομένων

Προσομοιώσεις B1β – B8β

Στην ομάδα Ββ προσομοιώσεων, αναγεννήθηκαν in vitro προσομοιωμένα δεδομένα, θεωρώντας ότι το φάρμακο ακολουθεί πρωτοταξική κινητική διάλυσης. Στον πίνακα 2.9 παρατίθενται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που είναι κοινές για τις προσομοιώσεις B1β – B8β.

Πίνακας 2.9: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T), για τις προσομοιώσεις B1β – B8β.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς (R)	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)
k_a	0,6	*
D	100	100
F	1	1

**Η τιμή της παραμέτρου διαφοροποιείται ανάλογα με την προσομοίωση*

Οι τιμές της σταθεράς k_{aT} που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις των in vitro δεδομένων (πίνακας 2.10) ήταν ίδιες με τις τιμές της k_{aT} (πίνακας 2.6) που χρησιμοποιήθηκαν για την αναγέννηση των in vivo δεδομένων.

Πίνακας 2.10: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης (k_{aT}) του σκευάσματος υπό έλεγχο (σε αυθαίρετες μονάδες) για την ομάδα προσομοιώσεων B1β - B8β.

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ	k_{aT}
Προσομοίωση B1β	0,4
Προσομοίωση B2β	0,42
Προσομοίωση B3β	0,45
Προσομοίωση B4β	0,46
Προσομοίωση B5β	0,79
Προσομοίωση B6β	0,85
Προσομοίωση B7β	0,9
Προσομοίωση B8β	1

Προσομοίωση B5βbis

Η προσομοίωση B5βbis, αφορά σε in vitro προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα και αποτελεί μία υποπερίπτωση της προσομοίωσης B5β. Συγκεκριμένα, αναγεννήθηκαν in vitro δεδομένα θεωρώντας ότι $F_T \neq F_R$. Στον πίνακα 2.11 δίνονται τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της προσομοίωσης B5βbis.

Πίνακας 2.11: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T), για την προσομοίωση B5βbis.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς (R)	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)
ka	0,6	0,79
D	100	100
F	1	0,95

Οι χρόνοι (σε h) του δειγματοληπτικού σχήματος των προσομοιώσεων B1β – B8β και B5βbis ήταν: 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12.

2.6.3 Προσομοιώσεις Γ

Οι προσομοιώσεις Γ in vitro πραγματοποιήθηκαν σε πλήρη αντιστοιχία με τις προσομοιώσεις in vivo (A) που διεξήχθησαν στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας της Α. Καβακιώτη⁶⁶, με σκοπό την in vitro – in vivo συσχέτιση των αποτελεσμάτων. Στις περιπτώσεις αυτές, η κινητική διάλυσης του φαρμάκου περιγράφεται από τη συνάρτηση Weibull. Για κάθε μία από τις προσομοιώσεις εκτιμήθηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης. Οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν δίνονται στον πίνακα 2.12.

Πίνακας 2.12: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) που χρησιμοποιήθηκαν στην προσομοίωση Γ της παρούσας μελέτης, σε πλήρη αντιστοιχία με τις τιμές προγενέστερης μελέτης⁶⁶ προσομοίωσης in vivo δεδομένων.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα Αναφοράς	Σκεύασμα υπό έλεγχο
s	2	5,44
k_a^*	0,6	0,303
D	100	100
F	1	1
$(V_d)^{**}$	10	10
$(k_{el})^{**}$	0,2	0,2

*Η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης k_a θεωρήθηκε ότι αντιστοιχεί στη σταθερά του ρυθμού διάλυσης k_d . **παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν μόνο στην προσομοίωση in vivo δεδομένων⁶⁶.

Η αναγέννηση in vitro προσομοιωμένων δεδομένων διάλυσης πραγματοποιήθηκε με βάση δύο δειγματοληπτικά σχήματα, ένα αραιό (αντίστοιχη προσομοίωση Γ(i)) και ένα πυκνό (αντίστοιχη προσομοίωση Γ(ii)) δειγματοληπτικό σχήμα. Συγκεκριμένα, οι χρόνοι δειγματοληψίας (σε h) για τις δύο προσομοιώσεις ήταν:

Προσομοίωση Γ(i): 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36

Προσομοίωση Γ(ii): 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12

2.7 Λογισμικό

Η αναγέννηση in vitro και in vivo προσομοιωμένων δεδομένων, η εισαγωγή σφάλματος στα in vitro δεδομένα διάλυσης και στα προσομοιωμένα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, ο υπολογισμός των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων έγιναν με τη βοήθεια υπολογιστικών ρουτίνων/προγραμμάτων (transforms) που αναπτύχθηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή σε περιβάλλον του λογισμικού SigmaPlot® (SigmaPlot® 11.0 for Windows, Systat Software Inc.). Επίσης, η κατασκευή των διαγραμμάτων καθώς και η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του ίδιου λογισμικού.

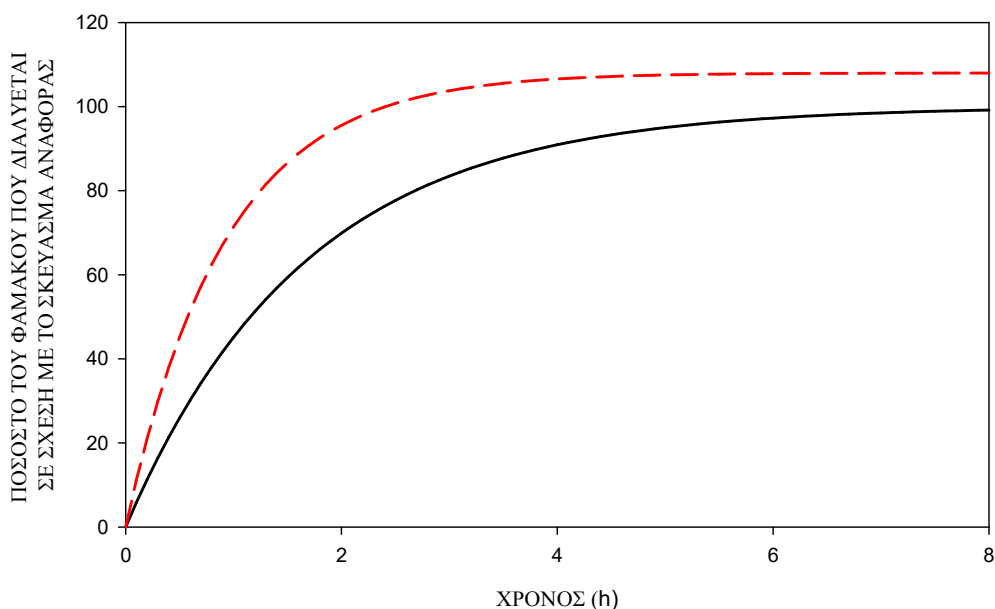
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

3.1 Προσομοιώσεις Α

Στις προσομοιώσεις Α, εκτιμάται η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης και συγκρίνονται με τα αποτελέσματα βιοϊσοδυναμίας των σκευασμάτων. Για λόγους σύγκρισης αλλά και για την πληρέστερη κατανόηση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή συμπερασμάτων, παρατίθενται πίνακες με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων καθώς και πίνακες με τις μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vivo, όπως υπολογίστηκαν στα πλαίσια προηγούμενων μελετών^{65,66}.

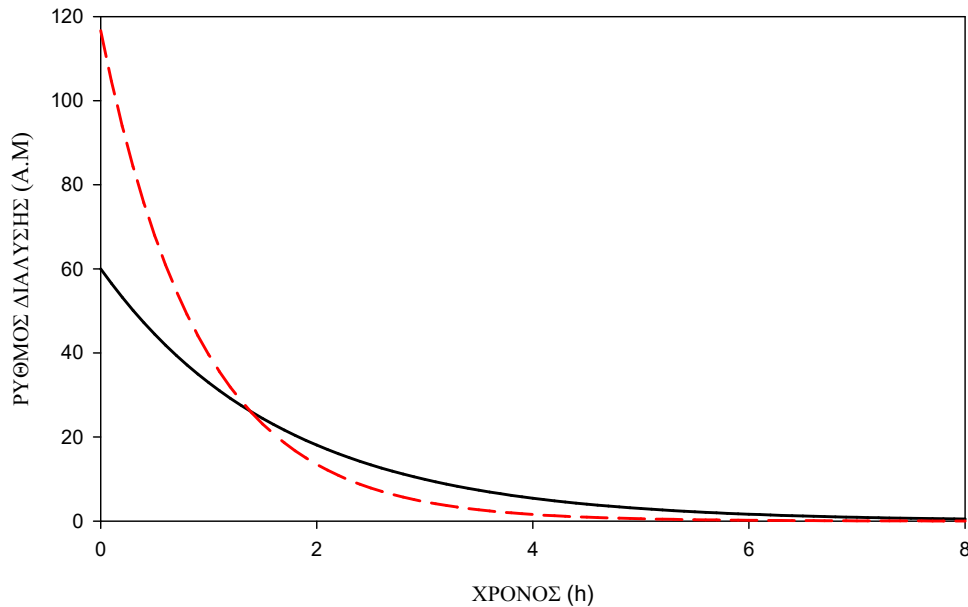
3.1.1 Προσομοιώσεις Α1

Στο σχήμα 3.1, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική συνάρτηση πρωτοταξικής διάλυσης, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



Σχήμα 3.1: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.2, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική συνάρτηση πρωτοταξικής διάλυσης, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).

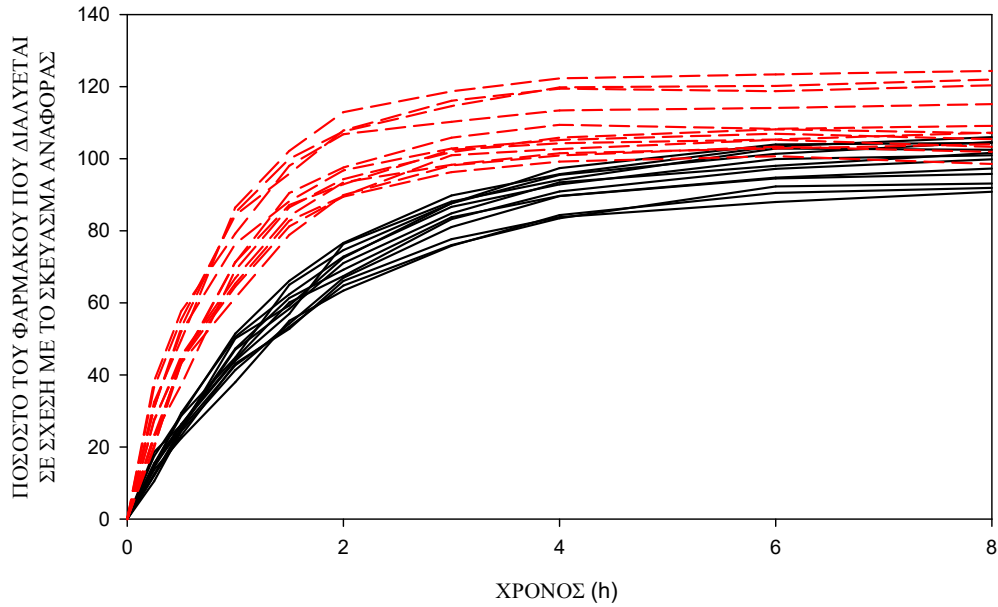


Σχήμα 3.2: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (- -) σε σχέση με το χρόνο.

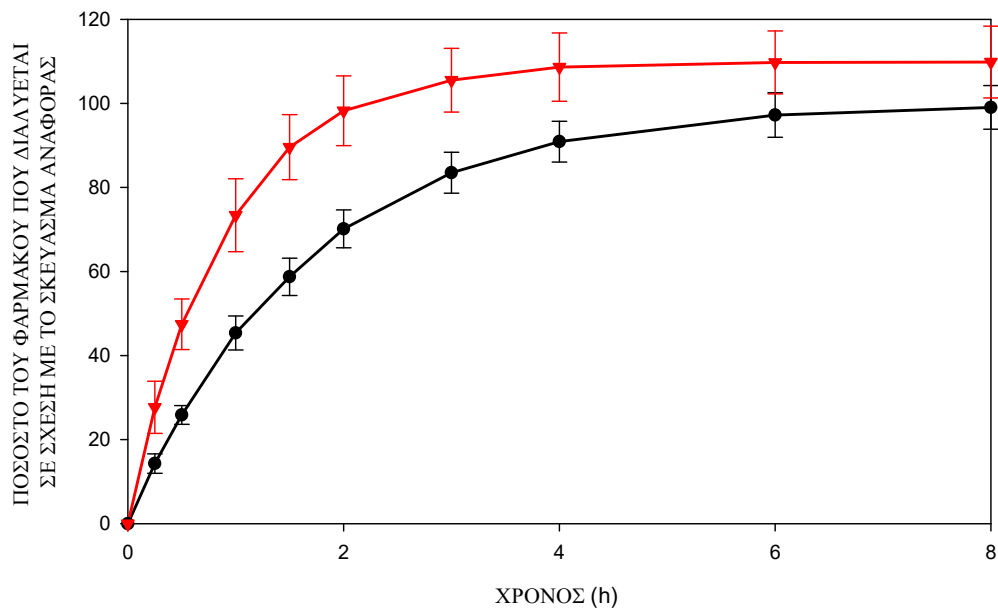
Στις προσομοιώσεις A_1 , πραγματοποιήθηκε ο υπολογισμός των δεικτών με δύο δειγματοληπτικά σχήματα τα οποία αναφέρονται ως $A_1(i)$ το αραιό και ως $A_1(ii)$ το πυκνό, όπως περιγράφονται και αναλυτικά στο εδάφιο 2.6.1.

3.1.1.1 Προσομοίωση $A_1(i)$

Στο σχήμα 3.3 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος. Στο σχήμα 3.4 που ακολουθεί, φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για το σκεύασμα αναφοράς και το σκεύασμα υπό έλεγχο.



Σχήμα 3.3: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.4: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και SD.

Στον πίνακα 3.1 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85) καθώς και η επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη.

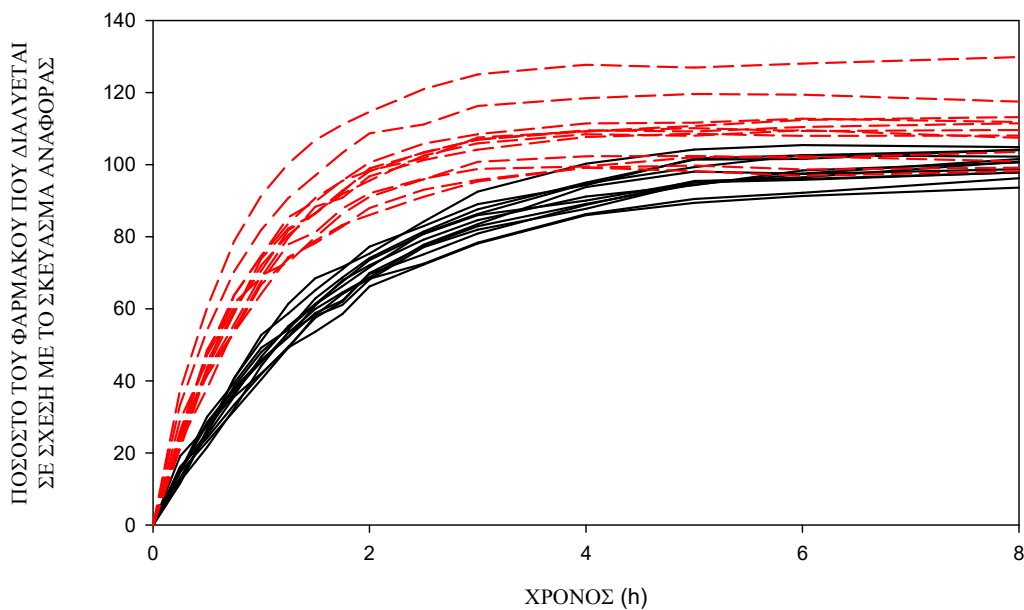
Πίνακας 3.1: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης, που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση $A_1(i)$]*

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία			Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες		
Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη	Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη
$f_{1ref85,p}$	0,416	+175,3	$f_{1ref85,a}$	0,376	+150,7
$f_{1fast85,p}$	0,650	+333,3	$f_{1fast85,a}$	0,655	+336,7
$\xi_{1ref85,p}$	0,172	+56,4	$\xi_{1ref85,a}$	0,158	+43,6
$\xi_{1fast85,p}$	0,245	+122,7	$\xi_{1fast85,a}$	0,247	+124,5
$\xi_{2ref85,p}$	0,164	+49,1	$\xi_{2ref85,a}$	0,154	+40
$\xi_{2fast85,p}$	0,235	+113,6	$\xi_{2fast85,a}$	0,238	+116,4
$f_{2ref85,p}$	31,14	-37,7			
$f_{2fast85,p}$	30,61	-38,8			

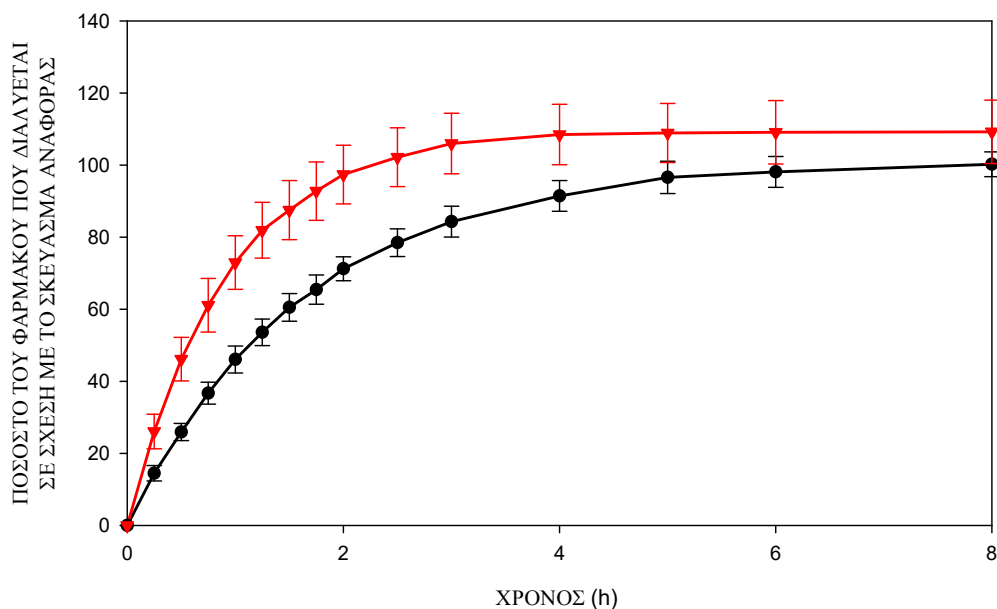
*Η προσομοίωση βασίστηκε στο αραιό δειγματοληπτικό σχήμα που αναφέρεται στο εδάφιο 2.6.1

3.1.1.2 Προσομοίωση $A_1(ii)$

Στο σχήμα 3.5 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος. Ακολουθεί το σχήμα 3.6 όπου φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δύο σκευάσματα.



Σχήμα 3.5: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.6: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και SD.

Στον πίνακα 3.2 δίνονται οι τιμές των δεικτών που εκτιμήθηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85) καθώς και η επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη.

Πίνακας 3.2: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης, που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα.

[Προσομοίωση $A_1(ii)$]*

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία			Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες		
Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη	Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη
$f_{1ref85,p}$	0,405	+170	$f_{1ref85,a}$	0,351	+134
$f_{1fast85,p}$	0,584	+289,3	$f_{1fast85,a}$	0,604	+302,7
$\xi_{1ref85,p}$	0,168	+52,7	$\xi_{1ref85,a}$	0,149	+35,5
$\xi_{1fast85,p}$	0,226	+105,5	$\xi_{1fast85,a}$	0,232	+110,9
$\xi_{2ref85,p}$	0,162	+47,3	$\xi_{2ref85,a}$	0,145	+31,8
$\xi_{2fast85,p}$	0,219	+99,1	$\xi_{2fast85,a}$	0,225	+104,5
$f_{2ref85,p}$	31,30	-37,4			
$f_{2fast85,p}$	31,17	-37,7			

*Η προσομοίωση βασίστηκε στο πυκνό δειγματοληπτικό σχήμα που αναφέρεται στο εδάφιο 2.6.1

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.1 και 3.2, ο δείκτης διαφοράς (f_1) και ομοιότητας (f_2) καθώς και οι δείκτες ξ_1 , ξ_2 που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής, βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων, δείχνοντας ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις *in vitro* καμπύλες διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο. Για το σημείο αποκοπής ref85, πιο αυστηροί εμφανίζονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία. Αντίθετα, στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε το σημείο αποκοπής fast85, πιο αυστηροί εμφανίζονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες. Επίσης, για όλες τις περιπτώσεις, πιο αυστηροί ως προς την ομοιότητα των *in vitro* καμπυλών διάλυσης φαίνονται να είναι όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85. Σύμφωνα με την επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη, τη μεγαλύτερη ευαισθησία εμφανίζει ο δείκτης f_1 και ακολουθούν ξ_1 , ξ_2 και για τους δυο χρόνους αποκοπής. Ο δείκτης f_2 φαίνεται να διαφέρει κατά 37-39% από το όριο του.

Σ' όλες τις περιπτώσεις, οι δείκτες εμφανίζονται πιο αυστηροί, όταν η εκτίμησή τους έγινε με βάση το αραιό δειγματοληπτικό σχήμα. Το πυκνό δειγματοληπτικό σχήμα, φαίνεται να μειώνει την ευαισθησία όλων των δεικτών και συγκεκριμένα για το σημείο αποκοπής ref85, οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν με επιφάνειες φαίνεται να επηρεάζονται πιο πολύ σε σχέση με την εκτίμησή τους με τα σημεία. Το αντίθετο ισχύει για το σημείο αποκοπής fast85 καθώς οι δείκτες φαίνεται να επηρεάζονται πιο πολύ με τα σημεία. Επιπρόσθετα, όταν οι δείκτες εκτιμήθηκαν με βάση το αραιό δειγματοληπτικό σχήμα υπάρχει πιο έντονη διαφοροποίηση σε σχέση με το σημείο αποκοπής τους. Και με τα δύο δειγματοληπτικά σχήματα, η διαφοροποίηση στις τιμές των δεικτών σε σχέση με τα δύο σημεία αποκοπής, ref85 και fast85 είναι πιο μεγάλη στις επιφάνειες απ' ότι με τα σημεία.

Πιο κάτω παρατίθεται ο πίνακας 3.3, με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων και ο πίνακας 3.4 με τις μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών που υπολογίστηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, στα πλαίσια προηγούμενων μελετών^{64,65}.

Πίνακας 3.3: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους, όπως υπολογίστηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα 24 εθελοντών, σε προηγούμενη μελέτη⁶⁵. Χαρακτηριστικά σκευάσματος αναφοράς: $k_{el}=0,2$, $k_{aR}/k_{el}=3$.

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR)*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
AUC	109	104,50	113,65
C _{max}	132	124,67	140,14
C _{max} /AUC	122	117,43	125,77
MRT	87	85,25	88,30
AUC _{Tmax,R}	146	139,13	152,47
Intercept _{C/t}	198	188,61	208,65

Πίνακας 3.4: Μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα όπως υπολογίστηκαν στα πλαίσια δύο προηγούμενων μελετών.

Δείκτης	Μέση Τιμή
$f_{1,0-Tmax}^A$	0,458
$\xi_{1,0-Tmax}^A$	0,182
$\xi_{2,0-Tmax}^A$	0,182
$f_{1,0-tlast}^B$	0,209 ^Γ
$\xi_{1,0-tlast}^B$	0,107
$\xi_{2,0-tlast}^B$	0,132

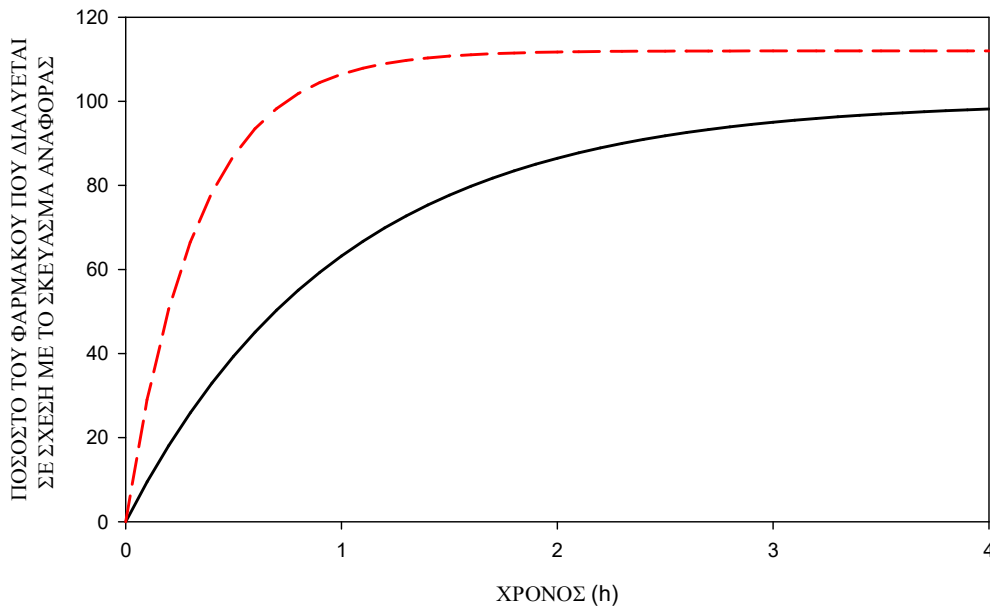
A: αποτελέσματα της μελέτης⁶⁶, B: αποτελέσματα της μελέτης⁶⁵, Γ: διάμεσος τιμή

Όπως παρατηρείται από τον πίνακα 3.3, οι *in vivo* φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} και AUC_{Tmax,R} βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων και φαίνεται να ανιχνεύουν διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων κάτι που είναι σε συμφωνία με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν από *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα διάλυσης με σφάλμα. Αντίθετα, για την AUC, το 90% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά των μέσων τιμών της παραμέτρου, του σκευάσματος υπό έλεγχο και του σκευάσματος αναφοράς είναι εντός των ορίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας.

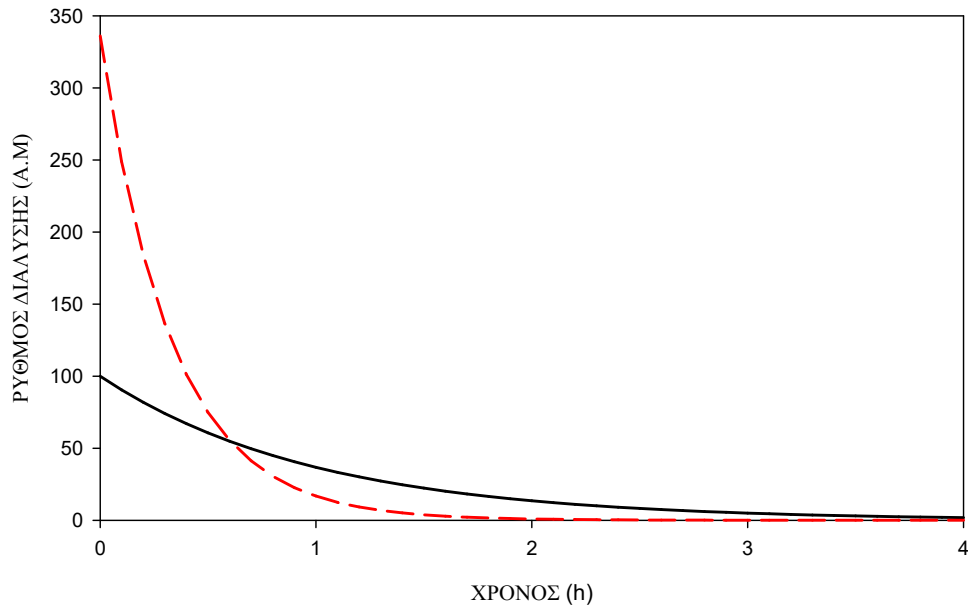
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών (πίνακας 3.4), οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν μέχρι το T_{max} αλλά και οι δείκτες f_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν μέχρι το t_{last} φαίνονται ευαίσθητοι και καταφέρνουν να ανιχνεύσουν τις διαφορές ανάμεσα στα δύο σκευάσματα. Ο δείκτης $\xi_{1,0-t_{last}}$ αποτυγχάνει να ανιχνεύσει τις διαφορές.

3.1.2 Προσομοίωση A2

Στα σχήματα 3.7 και 3.8 που ακολουθούν, φαίνονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) και οι ρυθμοί διάλυσης αντίστοιχα σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση το πρωτοταξικό μοντέλο διάλυσης, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου.

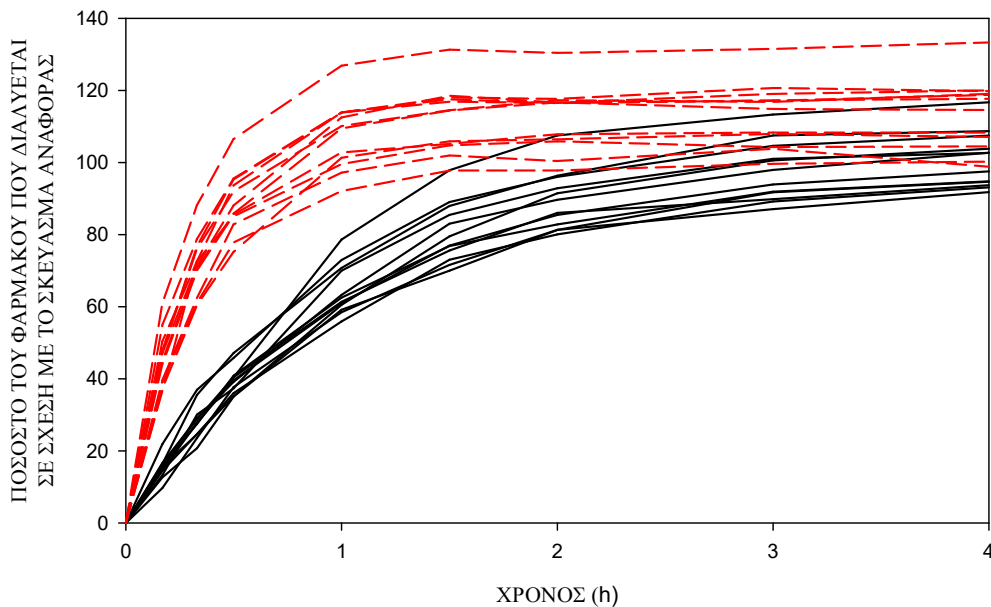


Σχήμα 3.7: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

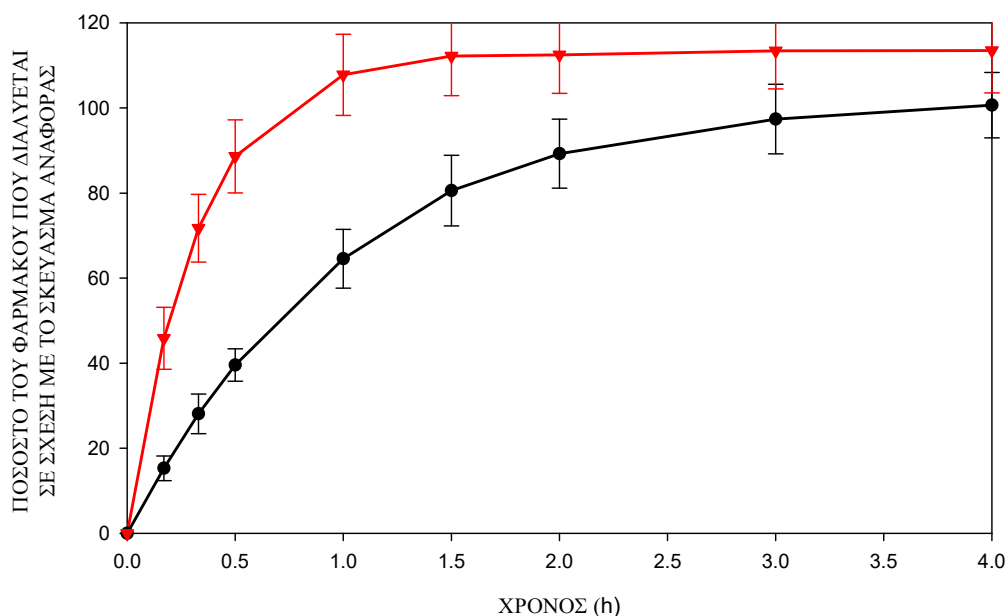


Σχήμα 3.8: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.9 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος. Στο σχήμα 3.10 που ακολουθεί, φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δύο σκευάσματα.



Σχήμα 3.9: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.10: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δύο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85) καθώς και η επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη παρατίθενται στον πίνακα 3.5.

Πίνακας 3.5: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης, που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση A₂]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία			Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες		
Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη	Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη
$f_{1ref85,p}$	0,698	+365,3	$f_{1ref85,a}$	0,624	+316
$f_{1fast85,p}$	1,487	+891,3	$f_{1fast85,a}$	1,561	+940,7
$\xi_{1ref85,p}$	0,259	+135,5	$\xi_{1ref85,a}$	0,238	+116,4
$\xi_{1fast85,p}$	0,426	+287,3	$\xi_{1fast85,a}$	0,438	+298,2
$\xi_{2ref85,p}$	0,251	+128,2	$\xi_{2ref85,a}$	0,235	+113,6
$\xi_{2fast85,p}$	0,417	+279,1	$\xi_{2fast85,a}$	0,429	+290
$f_{2ref85,p}$	21,01	-58			
$f_{2fast85,p}$	18,93	-62,1			

Από τον πίνακα 3.5, παρατηρείται πως όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής, βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων, γεγονός που δείχνει ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις *in vitro* καμπύλες διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο. Για το σημείο αποκοπής ref85, πιο αυστηροί εμφανίζονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία. Αντίθετα, στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε το σημείο αποκοπής fast85, πιο αυστηροί εμφανίζονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες. Επιπρόσθετα, για όλες τις περιπτώσεις, πιο αυστηροί ως προς την ομοιότητα των *in vitro* καμπυλών διάλυσης φαίνονται να είναι όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85. Με βάση την επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη, τη μεγαλύτερη ευαισθησία εμφανίζει ο δείκτης f_1 και ακολουθούν οι δείκτες ξ_1 , ξ_2 και για τα δύο σημεία αποκοπής. Ο δείκτης f_2 φαίνεται να διαφέρει κατά 58-62% από το όριο του.

Πιο κάτω παρατίθενται από προηγούμενη μελέτη⁶⁵ πίνακες με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων που υπολογίστηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα (πίνακας 3.6) όπως και οι μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vivo* αποδέσμευσης (πίνακας 3.7).

Πίνακας 3.6: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους, όπως υπολογίστηκαν από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα 24 εθελοντών, σε προηγούμενη μελέτη⁶⁵. Χαρακτηριστικά σκευάσματος αναφοράς: $k_{el}=0,2$, $k_{ar}/k_{el}=5$.

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR)*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
AUC	116	112,2	121,9
C_{max}	140	132,4	147,6
C_{max}/AUC	120	115,1	125,6
MRT	89	88,0	90,8
$AUC_{T_{max,R}}$	169	161,8	175,9
Intercept _{C/t}	286	266,8	306,0

Πίνακας 3.7: Μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα όπως υπολογίστηκαν σε προηγούμενη μελέτη⁶⁵.

Δείκτης	Μέση Τιμή
$f_{1,0-t_{last}}$	0,225*
$\xi_{1,0-t_{last}}$	0,109**
$\xi_{2,0-t_{last}}$	0,164

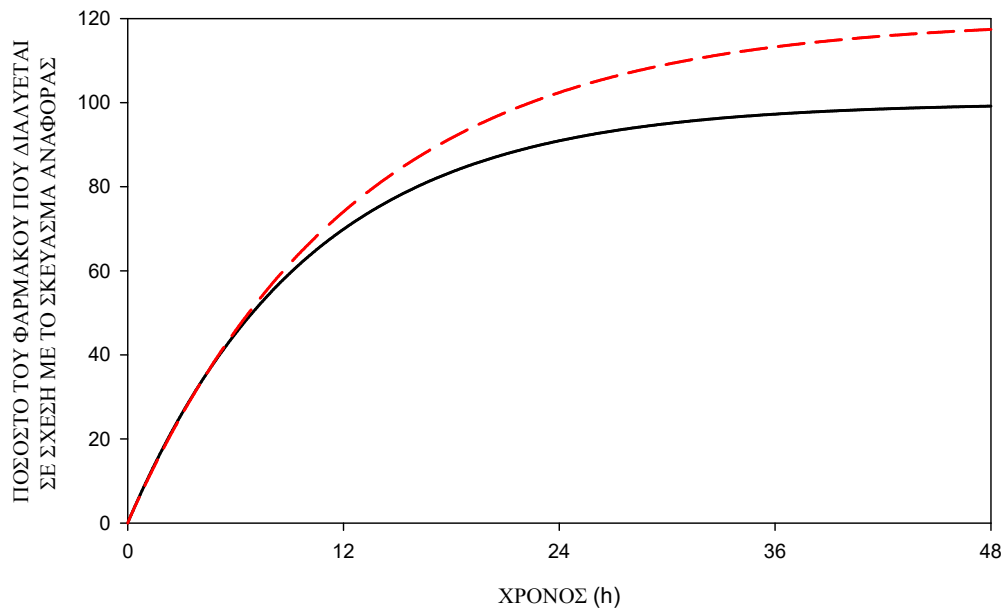
*διάμεσος τιμή, **το 90% διάστημα εμπιστοσύνης είναι εκτός των αποδεκτών ορίων

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.6, παρατηρείται ότι οι δείκτες βιοϊσοδυναμίας C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ είναι ευαίσθητοι και ανιχνεύουν τις διαφορές ανάμεσα στα δυο σκευάσματα, κάτι που είναι σε συμφωνία με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν από *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα. Αντίθετα, η παράμετρος AUC, αν και παρουσιάζει $GMR*100=116$, το 90% διάστημα εμπιστοσύνης βρίσκεται εντός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας, αποτυγχάνοντας να ανιχνεύσει διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο.

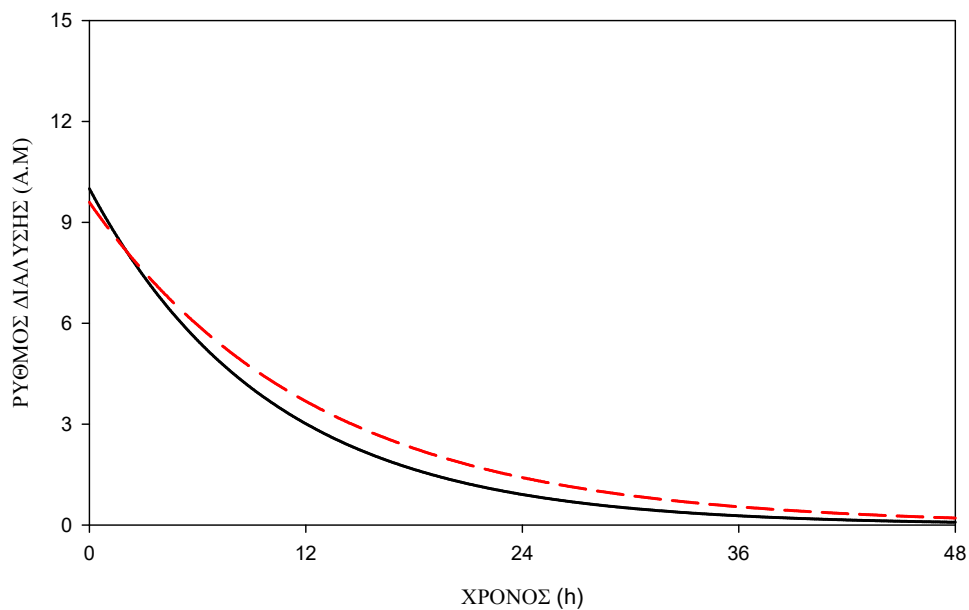
Με βάση τον πίνακα 3.7, φαίνεται ότι οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 υπολογισμένοι από το χρόνο 0 έως το t_{last} , βρίσκονται πάνω από τα προκαθορισμένα όρια, προβλέποντας διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων.

3.1.3 Προσομοίωση A3

Στα σχήματα 3.11 και 3.12 που ακολουθούν, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς και οι ρυθμοί διάλυσης αντίστοιχα σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση το πρωτοταξικό μοντέλο διάλυσης, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου.

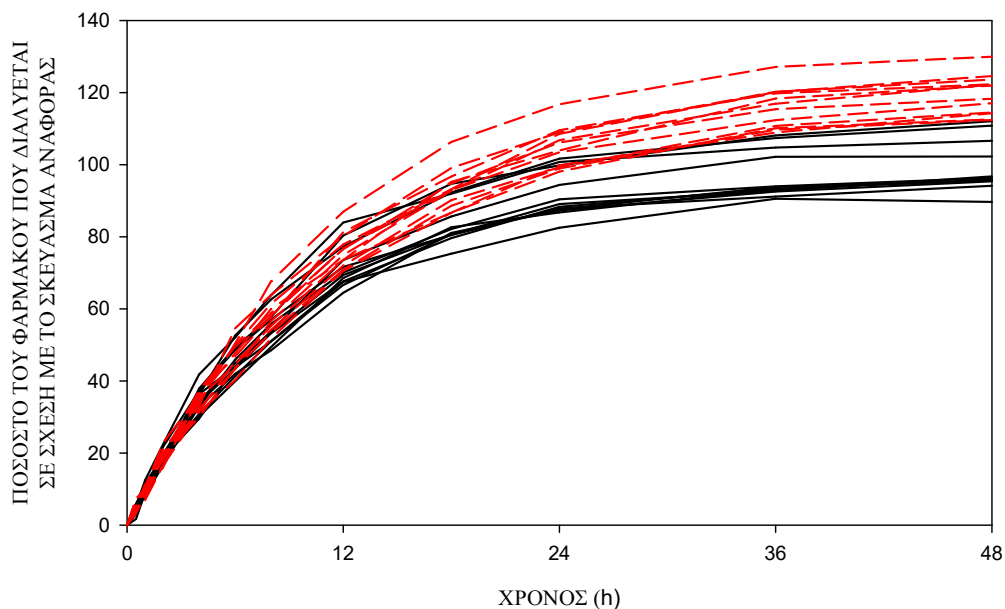


Σχήμα 3.11: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.



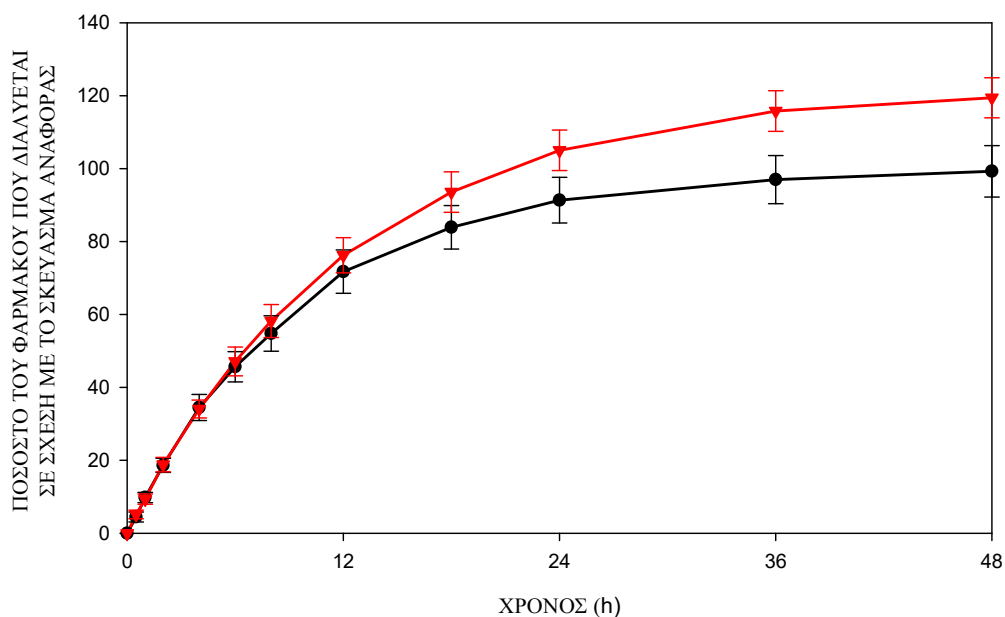
Σχήμα 3.12: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.13 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος.



Σχήμα 3.13: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.

Στο σχήμα 3.14 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.14: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.8 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85) καθώς και η επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη.

Πίνακας 3.8: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης, που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση A₃]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία			Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες		
Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη	Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη
f _{1ref85,p}	0,083	-44,7	f _{1ref85,a}	0,091	-39,3
f _{1fast85,p}	0,064	-57,3	f _{1fast85,a}	0,068	-54,7
ξ _{1ref85,p}	0,040	-63,6	ξ _{1ref85,a}	0,044	-60
ξ _{1fast85,p}	0,031	-71,8	ξ _{1fast85,a}	0,033	-70
ξ _{2ref85,p}	0,051	-53,6	ξ _{2ref85,a}	0,051	-53,6
ξ _{2fast85,p}	0,040	-63,6	ξ _{2fast85,a}	0,039	-64,5
f _{2ref85,p}	61,10	+22,2			
f _{2fast85,p}	69,22	+38,4			

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.8, οι δείκτες f₁, f₂, ξ₁ και ξ₂ που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής, βρίσκονται εντός των προκαθορισμένων ορίων, δείχνοντας ότι οι καμπύλες *in vitro* διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι όμοιες.

Πιο κάτω παρατίθεται ο πίνακας 3.9 με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων που υπολογίστηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα και ο πίνακας 3.10 με τις μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vivo* αποδέσμευσης, από προηγούμενη μελέτη⁶⁵.

Πίνακας 3.9: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους, όπως υπολογίστηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα 24 εθελοντών, σε προηγούμενη μελέτη⁶⁵. Χαρακτηριστικά σκευάσματος αναφοράς: $k_{el}=0,2$, $k_{aR}/k_{el}=0,5$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR)*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Ανω όριο (%)
AUC	127	120,6	133,0
C_{max}	113	107,7	119,4
C_{max}/AUC	91	88,0	94,6
MRT	113	109,9	115,2
$AUC_{T_{max,R}}$	111	105,3	116,2
Intercept _{C/t}	106	100,6	112,0

Πίνακας 3.10: Μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα από προηγούμενη μελέτη⁶⁵.

Δείκτης	Μέση Τιμή
$f_{1,0-t_{last}}$	0,295
$\xi_{1,0-t_{last}}$	0,125
$\xi_{2,0-t_{last}}$	0,108*

*το 90% διάστημα εμπιστοσύνης είναι εκτός των αποδεκτών ορίων

Όπως παρατηρείται από τον πίνακα 3.9, τα διαστήματα εμπιστοσύνης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ είναι εντός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας. Όμως, το άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης για την παράμετρο AUC ξεπερνά το προκαθορισμένο ανώτατο όριο βιοϊσοδυναμίας, καταφέροντας να ανιχνεύσει διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων όσον αφορά την έκταση της απορρόφησης.

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.10, οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 υπολογισμένοι από το χρόνο 0 έως το t_{last} , προβλέπουν τις διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο. Εάν επιπλέον των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης του φαρμάκου, συγκρίνονταν και τα plateaux των *in vitro* καμπυλών διάλυσης, πιθανότατα θα προβλέπονταν οι διαφορές που

υφίστανται *in vivo* σύμφωνα με την AUC καθώς οι *in vitro* καμπύλες στην περιοχή των plateaux θα αντανakλούσαν τις διαφορές στην έκταση της διάλυσης μεταξύ των δύο σκευασμάτων.

Σχολιάζοντας γενικά τις προσομοιώσεις A_1 έως A_3 , θα μπορούσε κανείς να αναφέρει ότι οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν από *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα διάλυσης με σφάλμα, εμφανίζονται αυστηροί και προβλέπουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo* όσον αφορά τους δείκτες βιοϊσοδυναμίας C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ στις περιπτώσεις φαρμάκων με λόγο των σταθερών $k_{aR}/k_{el}>1$. Όμως, αυτό δεν ισχύει στην περίπτωση που το φάρμακο διαθέτει χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” ($k_{aR}/k_{el}<1$), γιατί οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης δεν προβλέπουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo* με βάση το δείκτη βιοϊσοδυναμίας AUC.

3.2 Προσομοιώσεις Β

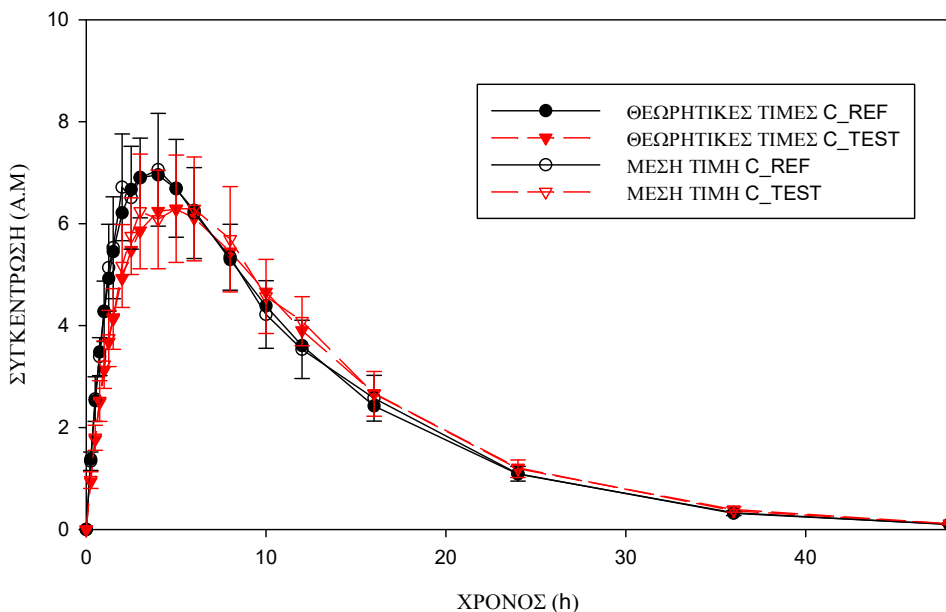
Στα πλαίσια των προσομοιώσεων Β, μελετήθηκε η συμπεριφορά των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων (προσομοιώσεις Βα) και των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης (προσομοιώσεις Ββ) με την προσθήκη σφάλματος.

3.2.1 Προσομοιώσεις Β1

3.2.1.1 Προσομοιώσεις Β1α

Α) Προσομοίωση Β1α(1): $k_{el}=0,1$, $\phi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=1,5$

Στο σχήμα 3.15, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.15: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.11 και 3.12 που ακολουθούν, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC, C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.11: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)				
	A/A	T_{max}	AUC	C_{max}	$AUC_{T_{max},R}$
1		2,50	103,05	8,34	14,59
2		5,00	99,58	9,18	15,13
3		2,00	100,14	7,51	14,67
4		4,00	102,71	8,98	14,23
5		3,00	98,63	7,96	14,51
6		4,00	99,07	7,45	13,56
7		3,00	95,29	8,09	12,95
8		4,00	105,67	9,29	14,82
9		4,00	113,36	7,99	15,50
10		1,50	102,18	7,81	14,15
11		4,00	103,98	8,02	14,53
12		2,50	102,57	7,91	14,73
13		5,00	107,86	8,79	14,15
14		3,00	98,89	7,40	15,39
15		5,00	98,05	7,75	14,40
16		6,00	110,61	7,00	14,15
17		4,00	107,15	9,31	14,61
18		2,50	102,51	8,11	15,35
19		4,00	102,62	8,24	14,97
20		2,00	91,25	8,32	13,77
21		3,00	101,92	7,60	14,19
22		2,00	94,95	9,36	15,85
23		2,50	96,37	7,29	13,66
24		2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.12: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)				
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}	AUC _{T_{max},R}
1		6,00	98,89	7,30	11,78
2		3,00	100,47	6,54	10,97
3		2,50	100,97	6,94	12,03
4		3,00	116,43	8,69	12,07
5		3,00	92,80	6,52	11,37
6		3,00	100,93	7,32	11,28
7		6,00	114,14	8,30	11,97
8		6,00	103,77	7,88	11,84
9		6,00	104,81	7,05	12,64
10		6,00	105,25	7,80	11,35
11		2,00	95,25	6,33	11,83
12		6,00	103,87	7,56	10,86
13		5,00	99,14	7,98	10,10
14		3,00	106,42	8,44	12,69
15		4,00	103,83	7,52	11,73
16		3,00	111,74	8,20	12,24
17		4,00	100,20	8,41	12,33
18		5,00	105,82	7,90	10,89
19		5,00	106,36	7,48	11,34
20		5,00	100,04	6,54	11,45
21		6,00	99,77	7,13	10,91
22		5,00	102,02	7,05	10,68
23		3,00	92,31	7,12	12,45
24		5,00	97,66	7,33	12,57

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.13 - 3.16).

- C_{max}

Πίνακας 3.13: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000252	0,0000252	0,00310	0,956
Subject (Seq)	22	0,179	0,00814		
Form	1	0,0996	0,0996	13,968	0,001
Seq x Form	1	0,00574	0,00574	0,805	0,379
Residual	22	0,157	0,00713		
Total	47	0,441	0,00939		

Πίνακας 3.14: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,007

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.15: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

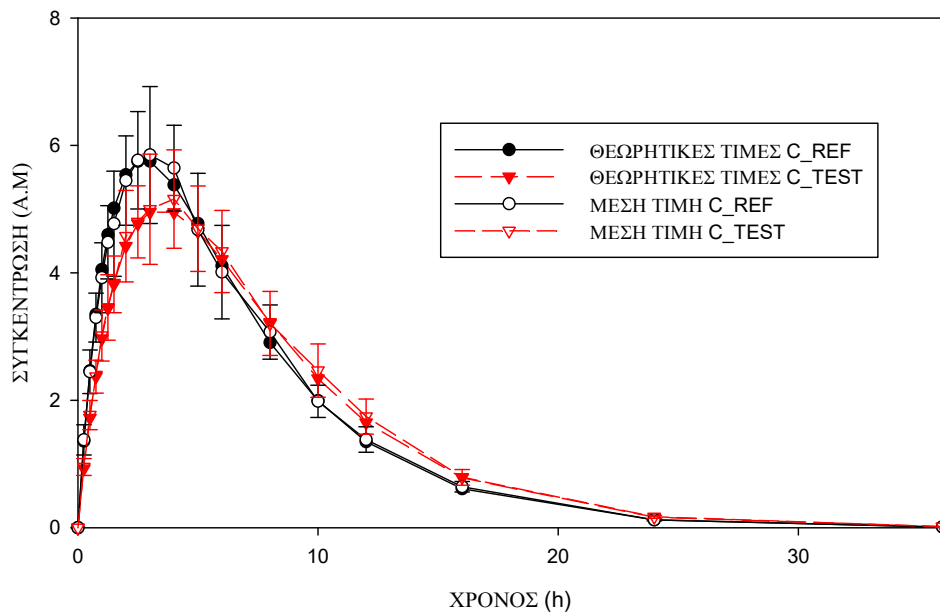
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00319	0,00319	0,974	0,334
Subject (Seq)	22	0,0722	0,00328		
Form	1	0,613	0,613	208,653	<0,001
Seq x Form	1	0,00264	0,00264	0,899	0,353
Residual	22	0,0646	0,00294		
Total	47	0,755	0,0161		

Πίνακας 3.16: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,453

B) Προσομοίωση B1α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=1,5$

Στο σχήμα 3.16, φαίνονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.16: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Στους πίνακες 3.17 και 3.18, παρατίθενται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.17: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.18: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)				
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}	AUC _{Tmax,R}
1		3,00	54,54	5,68	10,06
2		4,00	47,79	4,54	9,54
3		4,00	50,97	5,39	9,26
4		4,00	55,34	6,10	9,51
5		2,00	52,67	5,76	10,65
6		3,00	54,50	6,08	10,79
7		2,50	51,72	5,20	10,31
8		3,00	52,98	6,02	10,35
9		2,50	51,02	5,96	9,73
10		4,00	52,90	7,26	10,07
11		2,50	47,88	5,58	10,93
12		4,00	53,66	5,95	9,62
13		3,00	54,31	5,69	10,04
14		3,00	54,67	5,96	10,62
15		3,00	51,97	5,54	10,81
16		5,00	49,82	5,55	10,93
17		6,00	51,70	5,46	10,37
18		3,00	55,06	6,13	10,94
19		2,50	52,24	5,55	10,95
20		2,00	52,58	5,40	10,37
21		4,00	47,58	5,71	10,42
22		3,00	52,24	6,38	10,07
23		4,00	53,45	6,07	9,69
24		4,00	54,37	6,03	10,27

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} έγινε ανάλυση διασποράς (ANOVA) ώστε να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Πιο κάτω παρατίθενται πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους (πίνακες 3.19 - 3.22).

- C_{max}

Πίνακας 3.19: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00867	0,00867	0,751	0,395
Subject (Seq)	22		0,254	0,0115	
Form	1	0,154	0,154	16,167	<0,001
Seq x Form	1	0,00215	0,00215	0,226	0,639
Residual	22	0,210	0,00954		
Total	47	0,629	0,0134		

Πίνακας 3.20: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	1,753

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.21: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

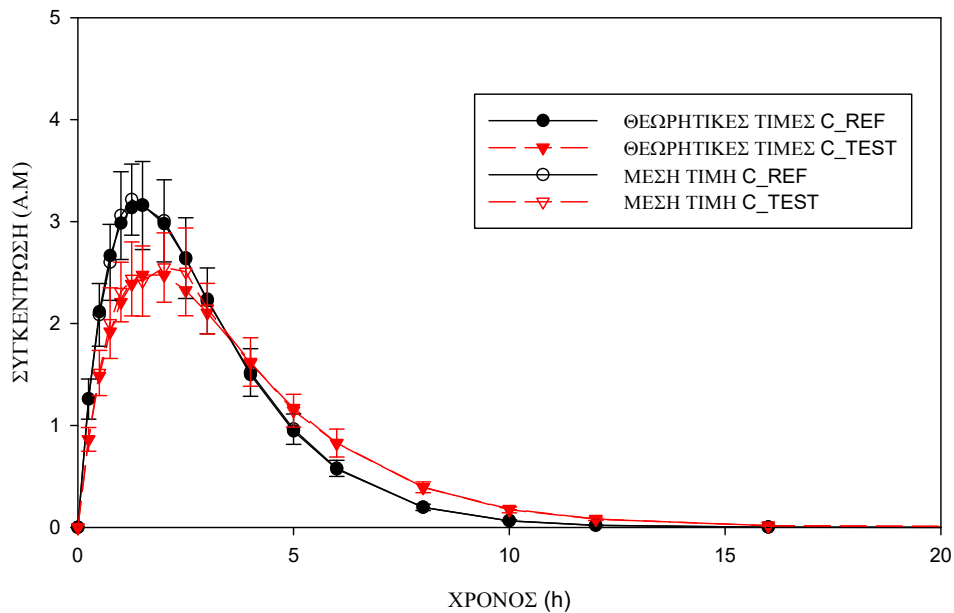
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000554	0,0000554	0,0239	0,879
Subject (Seq)	22	0,0509	0,00232		
Form	1	0,563	0,563	216,265	<0,001
Seq x Form	1	0,00149	0,00149	0,574	0,457
Residual	22	0,0572	0,00260		
Total	47	0,672	0,0143		

Πίνακας 3.22: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,327

Γ) Προσομοίωση B1α(3): $k_{el}=0,8$, $\phi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=1,5$

Στο σχήμα 3.17, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.17: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.23 και 3.24, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.23: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.24: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	13,42	2,87	2,84
2	1,25	12,53	2,75	2,40
3	2,00	13,47	3,23	2,37
4	2,00	13,77	3,14	2,87
5	2,50	13,50	3,32	2,65
6	1,25	13,11	2,73	2,49
7	2,50	13,46	3,03	2,48
8	2,50	13,24	3,62	2,66
9	2,00	12,39	2,63	2,46
10	1,50	12,51	2,75	2,57
11	2,50	12,48	2,51	2,48
12	1,00	12,95	2,61	2,61
13	1,00	12,71	2,74	2,57
14	2,50	12,31	2,47	2,57
15	1,50	12,66	2,91	2,68
16	0,75	13,34	3,14	2,81
17	1,25	12,52	2,70	2,65
18	2,00	13,60	2,77	2,36
19	1,25	12,58	3,38	2,64
20	2,00	12,90	2,80	2,68
21	1,25	12,39	2,69	2,62
22	1,50	11,98	2,85	2,63
23	2,50	11,96	2,71	2,50
24	1,25	11,86	2,74	2,42

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Στη συνέχεια παρατίθενται πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους (πίνακες 3.25 - 3.28).

- C_{max}

Πίνακας 3.25: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0199	0,0199	2,874	0,104
Subject (Seq)	22	0,152	0,00691		
Form	1	0,578	0,578	71,066	<0,001
Seq x Form	1	0,000132	0,000132	0,0162	0,900
Residual	22	0,179	0,00814		
Total	47	0,929	0,0198		

Πίνακας 3.26: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,052

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.27: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

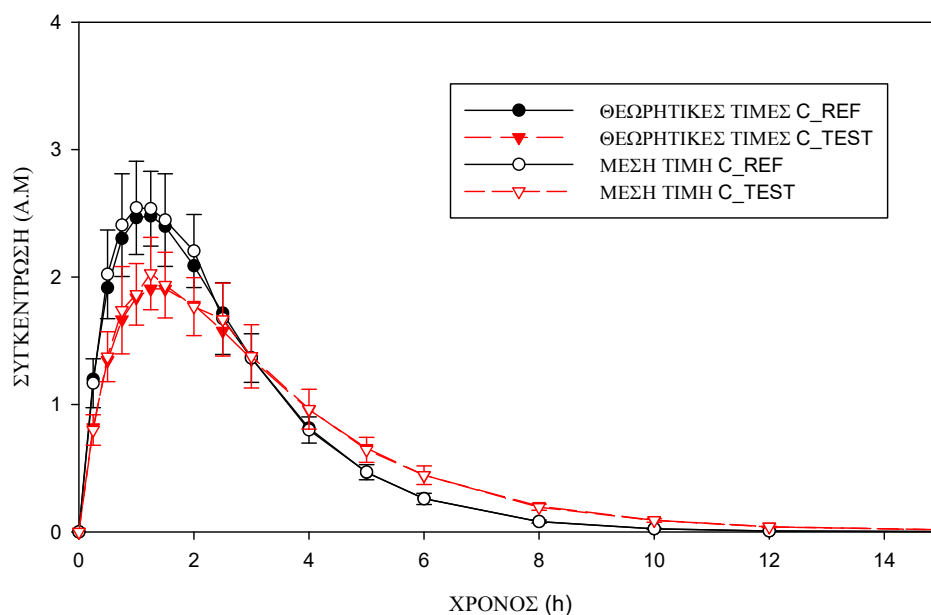
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000186	0,0000186	0,00807	0,929
Subject (Seq)	22	0,0507	0,00231		
Form	1	0,999	0,999	285,204	<0,001
Seq x Form	1	0,00811	0,00811	2,315	0,142
Residual	22	0,0771	0,00350		
Total	47	1,135	0,0242		

Πίνακας 3.28: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	0,948

Δ) Προσομοίωση B1α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=1,5$

Στο σχήμα 3.18, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.18: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.29 και 3.30, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.29: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.30: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,34	2,31	1,13
2	2,50	8,30	2,06	1,23
3	1,25	8,08	2,09	0,98
4	1,25	8,56	2,49	1,17
5	1,50	8,86	2,06	1,11
6	1,00	8,42	2,36	1,27
7	1,50	8,08	1,91	1,19
8	1,50	8,66	2,20	1,22
9	1,25	8,70	1,96	1,24
10	0,75	8,57	2,65	1,50
11	1,25	8,00	2,55	1,08
12	1,25	8,90	2,25	1,32
13	1,25	8,59	2,18	1,17
14	1,50	8,20	2,14	1,08
15	1,25	8,15	2,28	1,22
16	1,25	8,65	2,34	1,10
17	0,75	8,83	2,44	1,36
18	1,25	7,74	2,33	1,20
19	1,00	8,60	2,16	1,27
20	3,00	9,21	2,20	1,17
21	1,50	8,17	1,77	1,23
22	1,50	8,29	2,38	1,24
23	1,25	7,78	1,92	1,19
24	1,50	9,03	2,41	1,38

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.31 - 3.34)

- C_{max}

Πίνακας 3.31: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0105	0,0105	1,168	0,291
Subject (Seq)	22	0,197	0,00896		
Form	1	0,795	0,795	90,595	<0,001
Seq x Form	1	0,00124	0,00124	0,141	0,711
Residual	22	0,193	0,00877		
Total	47	1,197	0,0255		

Πίνακας 3.32: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	0,795

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.33: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00535	0,00535	0,638	0,433
Subject (Seq)	22	0,185	0,00840		
Form	1	1,459	1,459	177,694	<0,001
Seq x Form	1	0,00514	0,00514	0,627	0,437
Residual	22	0,181	0,00821		
Total	47	1,834	0,0390		

Πίνακας 3.34: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,188

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις με σφάλμα, όπως φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 3.35.

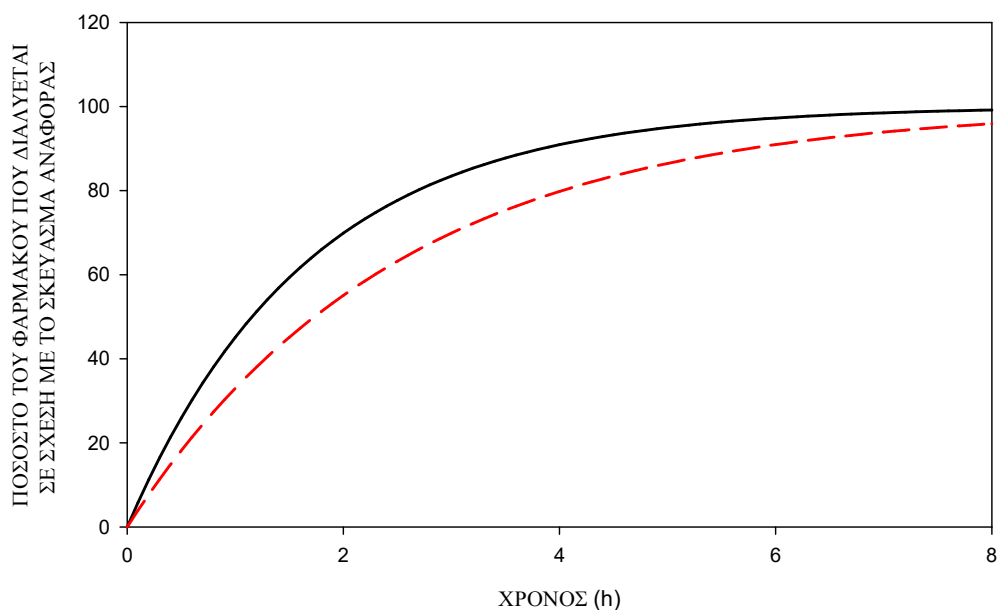
Πίνακας 3.35: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση Β1α: $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=0,4$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	91,30	87,56	95,20
$AUC_{Tmax,R}$	79,77	77,66	81,94
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	89,32	85,09	93,75
$AUC_{Tmax,R}$	80,49	78,48	82,55
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	80,25	76,74	83,92
$AUC_{Tmax,R}$	74,90	72,74	77,13
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	77,26	73,76	80,93
$AUC_{Tmax,R}$	70,54	67,44	73,78

Από τον πίνακα 3.35, φαίνεται πως όταν ο λόγος των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης του φαρμάκου για το σκεύασμα αναφοράς είναι μεγαλύτερος της μονάδας ($k_{aR}/k_{el}=6$ και $k_{aR}/k_{el}=3$), το διάστημα εμπιστοσύνης για την παράμετρο $AUC_{Tmax,R}$ βρίσκεται εκτός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας, δείχνοντας ότι τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Αντίθετα, η παράμετρος C_{max} αποτυγχάνει να ανιχνεύσει διαφορές. Επιπλέον, στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” ($k_{aR}/k_{el}<1$) όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι εκτός των ορίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας. Σημειώνεται ότι, παρατηρείται διαφοροποίηση της ευαισθησίας της παραμέτρου C_{max} στο να ανιχνεύσει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων, εξαρτώμενη από τα κινητικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος αναφοράς (φ_R) αν και η τιμή της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης παραμένει ίδια σε όλες τις περιπτώσεις.

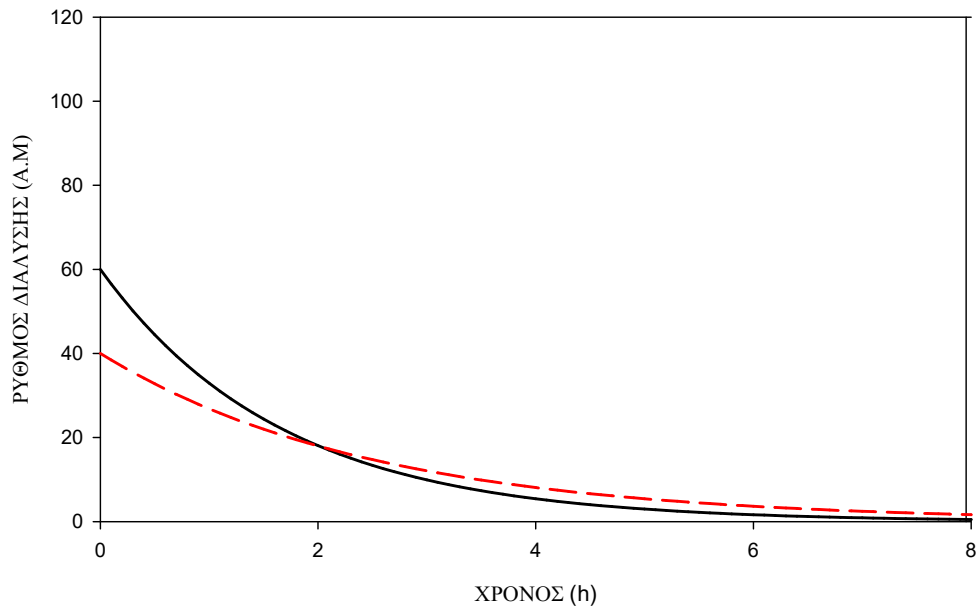
3.2.1.2 Προσομοίωση Β1β

Στο σχήμα 3.19, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



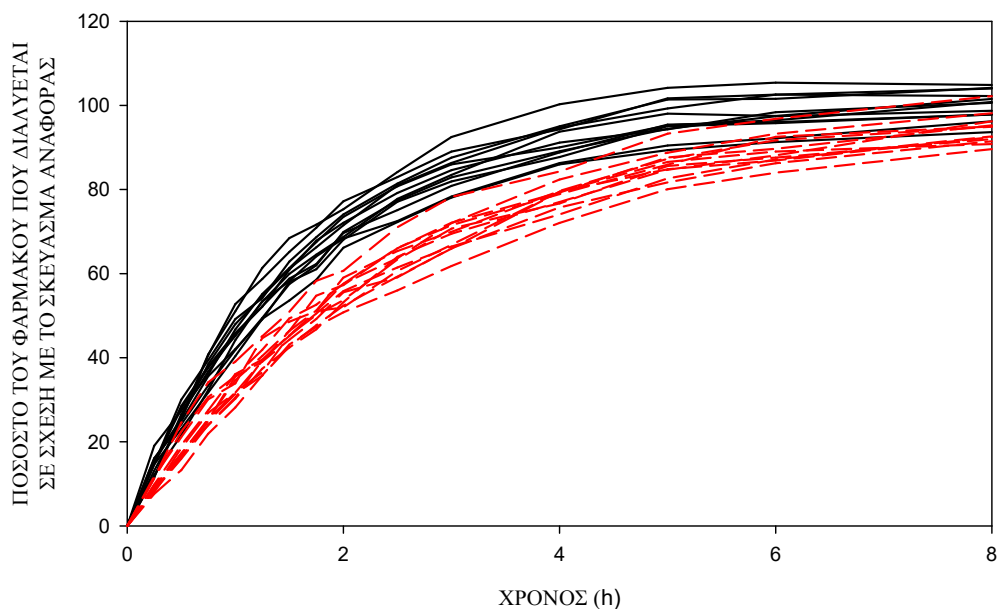
Σχήμα 3.19: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.20, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).

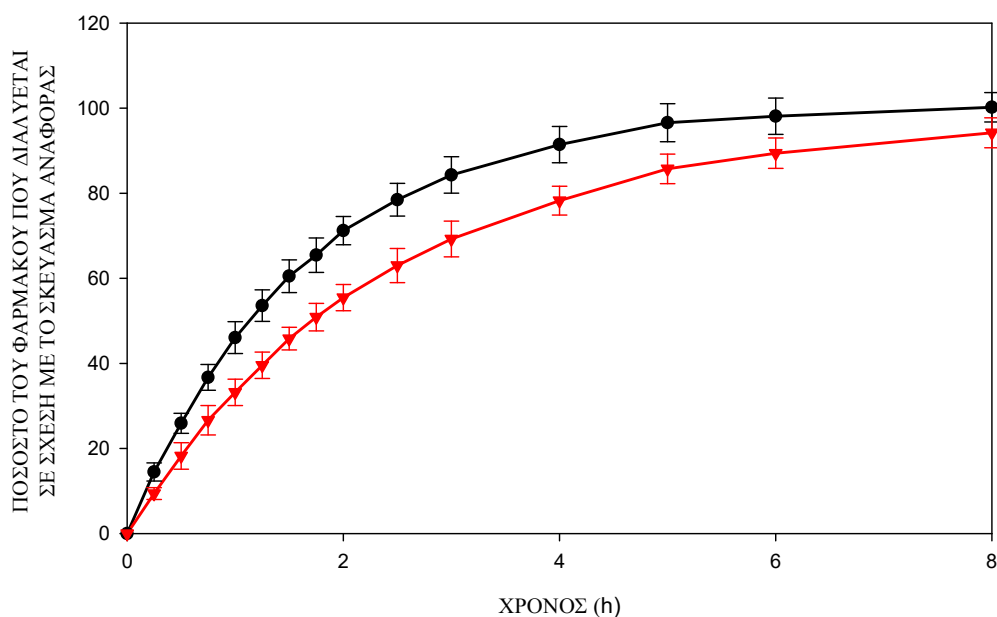


Σχήμα 3.20: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.21 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος. Στο σχήμα 3.22 που ακολουθεί, φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δύο σκευάσματα.



Σχήμα 3.21: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.22: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.36 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.36: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B1β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,220	$f_{1ref85,a}$	0,205
$f_{1fast85,p}$	0,220	$f_{1fast85,a}$	0,205
$\xi_{1ref85,p}$	0,124	$\xi_{1ref85,a}$	0,114
$\xi_{1fast85,p}$	0,124	$\xi_{1fast85,a}$	0,114
$\xi_{2ref85,p}$	0,118	$\xi_{2ref85,a}$	0,109
$\xi_{2fast85,p}$	0,118	$\xi_{2fast85,a}$	0,109
$f_{2ref85,p}$	44,21		
$f_{2fast85,p}$	44,21		

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.36, οι δείκτες f_1 και ξ_1 που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες, όπως και οι δείκτες ξ_2 και f_2 που υπολογίστηκαν με σημεία για τους δύο χρόνους αποκοπής βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων. Από την άλλη πλευρά, οι δείκτες $\xi_{2ref85,a}$ και $\xi_{2fast85,a}$ αν και βρίσκονται οριακά αυξημένοι, τελικά δεν ξεπερνούν τα προκαθορισμένα όρια και αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν τις υπάρχουσες διαφορές. Επιπλέον, όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία για τους δύο χρόνους αποκοπής φαίνονται πιο ευαίσθητοι σε σχέση με την εκτίμησή τους με επιφάνειες. Επίσης, ο δείκτης ξ_1 εμφανίζεται πιο αυστηρός από τον ξ_2 .

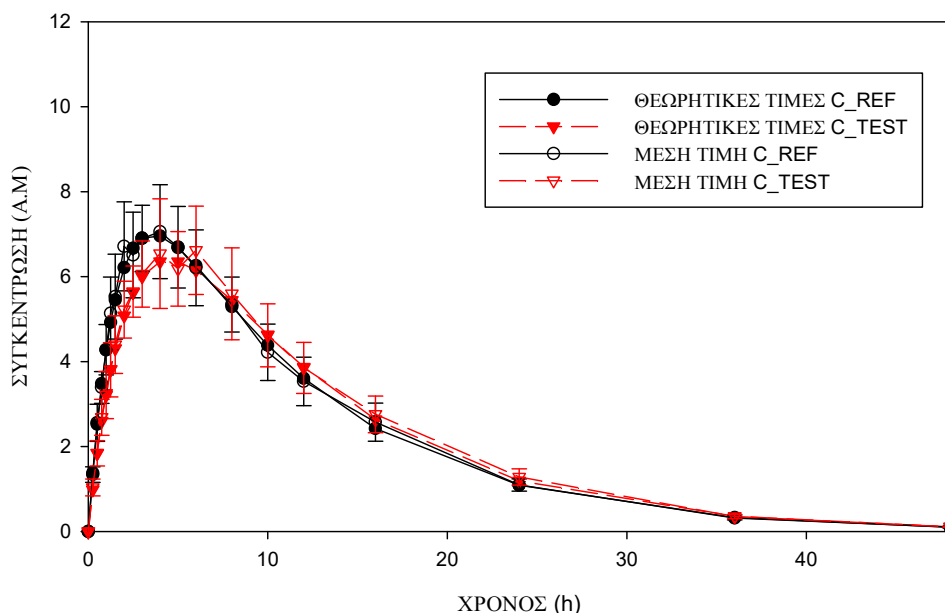
Συμπερασματικά, στην πιο πάνω περίπτωση όπου η σταθερά ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς είναι πιο μεγάλη από τη σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου ($\phi_R > 1$), οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών που βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων καταφέρνουν να ανιχνεύσουν τις υπάρχουσες διαφορές που υφίστανται in vivo όσον αφορά την παράμετρο $AUC_{Tmax,R}$ ενώ στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” οι δείκτες αυτοί βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τις in vivo φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$.

3.2.2 Προσομοιώσεις B2

3.2.2.1 Προσομοιώσεις B2α

A) Προσομοίωση B2α(1): $k_{el}=0,1$, $\phi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=1,43$

Στο σχήμα 3.23, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.23: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.37 και 3.38, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC, C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.37: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.38: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	5,00	101,89	7,11	10,54
2	4,00	109,42	8,92	11,28
3	8,00	100,38	7,06	11,71
4	5,00	100,32	6,02	11,20
5	4,00	103,95	6,62	12,35
6	4,00	102,03	6,30	10,71
7	6,00	104,66	8,62	11,93
8	8,00	100,15	6,98	10,86
9	8,00	107,72	6,82	12,36
10	6,00	106,78	7,83	12,03
11	3,00	99,09	6,51	12,24
12	3,00	101,72	6,88	13,10
13	6,00	109,14	7,42	11,44
14	6,00	105,90	8,41	12,59
15	3,00	103,09	7,75	12,60
16	3,00	104,86	6,70	12,32
17	6,00	100,10	8,01	11,03
18	4,00	105,66	9,88	11,94
19	6,00	102,53	7,81	11,92
20	4,00	106,93	7,49	11,20
21	4,00	95,54	8,15	10,86
22	6,00	109,32	7,46	12,50
23	8,00	102,12	6,80	10,91
24	4,00	104,35	7,75	12,28

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.39 - 3.42).

- C_{max}

Πίνακας 3.39: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0162	0,0162	1,391	0,251
Subject (Seq)	22	0,256	0,0117		
Form	1	0,107	0,107	11,668	0,002
Seq x Form	1	0,00320	0,00320	0,351	0,560
Residual	22	0,201	0,00913		
Total	47	0,583	0,0124		

Πίνακας 3.40: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,004

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.41: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

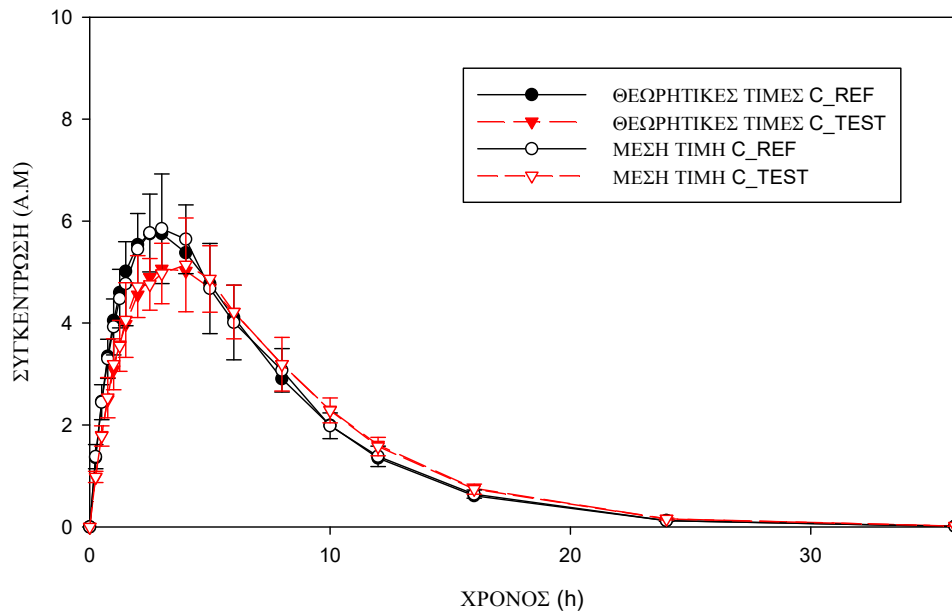
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00187	0,00187	0,406	0,531
Subject (Seq)	22	0,101	0,00460		
Form	1	0,565	0,565	308,018	<0,001
Seq x Form	1	0,00419	0,00419	2,283	0,145
Residual	22	0,0403	0,00183		
Total	47	0,712	0,0152		

Πίνακας 3.42: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,462

B) Προσομοίωση B2α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=1,43$

Στο σχήμα 3.24, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.24: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.43 και 3.44, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.43: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές		Παράμετροι (A.M.)		
A/A	T _{max}	AUC	C _{max}	AUC _{Tmax,R}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.44: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	5,00	54,99	6,36	10,09
2	5,00	49,15	5,86	10,30
3	5,00	51,66	5,60	10,67
4	5,00	51,05	5,33	10,66
5	4,00	51,69	6,94	9,93
6	3,00	53,53	5,43	10,47
7	4,00	53,30	5,61	9,82
8	6,00	50,66	5,06	10,35
9	2,50	52,45	4,91	10,17
10	4,00	50,76	5,05	9,97
11	4,00	49,45	5,40	10,41
12	3,00	48,59	5,35	10,83
13	4,00	52,05	5,27	10,47
14	1,25	51,81	4,89	10,23
15	4,00	51,65	5,65	10,49
16	4,00	54,23	7,54	10,71
17	2,00	46,80	5,38	10,69
18	1,50	49,05	6,00	10,92
19	4,00	52,39	6,28	10,62
20	3,00	51,62	5,33	10,27
21	3,00	47,72	5,40	10,76
22	2,50	51,52	5,63	11,16
23	2,00	51,75	5,18	11,39
24	2,50	50,61	6,46	10,92

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.45 - 3.48).

- C_{max}

Πίνακας 3.45: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0137	0,0137	0,961	0,338
Subject (Seq)	22	0,313	0,0142		
Form	1	0,229	0,229	20,299	<0,001
Seq x Form	1	0,000508	0,000508	0,0450	0,834
Residual	22	0,248	0,0113		
Total	47	0,805	0,0171		

Πίνακας 3.46: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	1,728

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.47: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

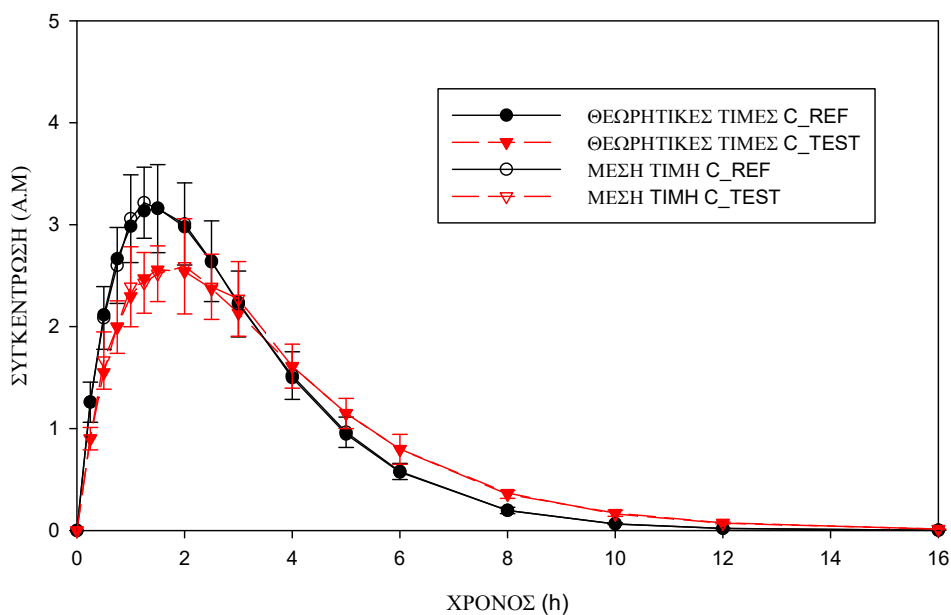
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000952	0,000952	0,512	0,482
Subject (Seq)	22	0,0409	0,00186		
Form	1	0,441	0,441	239,291	<0,001
Seq x Form	1	0,000232	0,000232	0,126	0,726
Residual	22	0,0406	0,00184		
Total	47	0,524	0,0111		

Πίνακας 3.48: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,352

Γ) Προσομοίωση B2α(3): $k_{el}=0,8$, $\varphi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=1,43$

Στο σχήμα 3.25, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.25: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.49 και 3.50, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.49: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.50: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,00	12,68	2,63	2,80
2	1,25	12,75	3,11	2,65
3	1,50	12,43	2,56	2,47
4	2,00	11,76	2,91	2,37
5	2,50	13,25	3,05	2,74
6	2,50	12,28	2,71	2,66
7	1,25	12,26	2,61	2,59
8	3,00	13,76	3,05	2,77
9	2,00	12,65	3,13	2,77
10	1,00	12,35	2,46	2,68
11	1,50	12,49	2,50	2,71
12	2,00	13,02	3,16	2,91
13	2,50	13,13	2,64	2,64
14	1,00	13,19	3,27	2,94
15	2,00	12,48	3,16	2,44
16	1,00	13,61	3,38	2,92
17	2,00	13,39	3,14	2,71
18	2,00	13,07	2,97	2,49
19	2,50	12,51	2,64	2,66
20	2,00	13,80	3,68	2,56
21	2,00	11,99	2,86	2,61
22	2,00	12,73	3,04	2,62
23	3,00	12,50	2,67	2,63
24	3,00	13,05	2,79	2,53

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.51 - 3.54).

- C_{max}

Πίνακας 3.51: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0149	0,0149	3,223	0,086
Subject (Seq)	22	0,102	0,00464		
Form	1	0,504	0,504	53,919	<0,001
Seq x Form	1	0,0633	0,0633	6,776	0,016
Residual	22	0,206	0,00935		
Total	47	0,890	0,0189		

Πίνακας 3.52: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,067

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.53: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

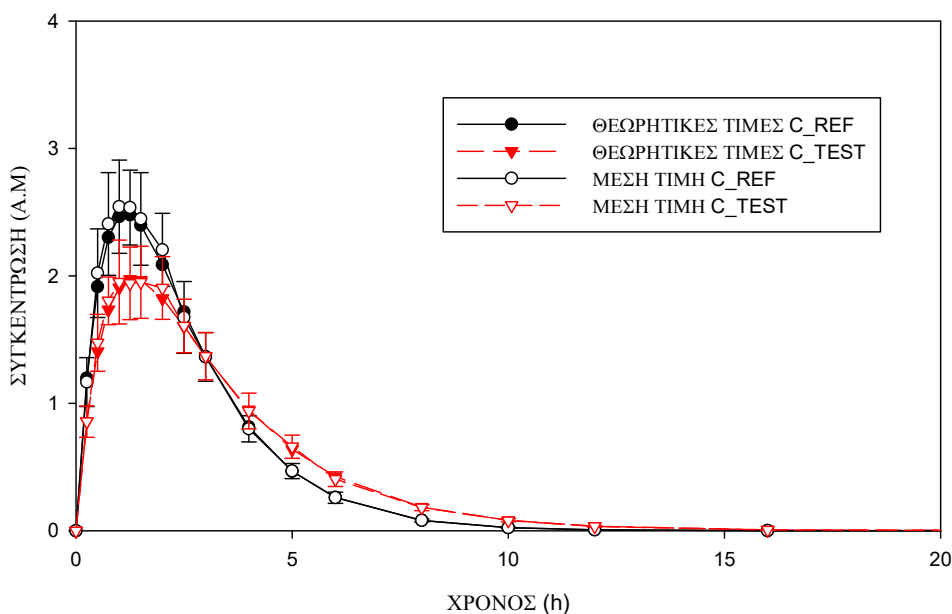
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00765	0,00765	3,133	0,091
Subject (Seq)	22	0,0537	0,00244		
Form	1	0,809	0,809	226,001	<0,001
Seq x Form	1	0,00000289	0,00000289	0,000808	0,978
Residual	22	0,0787	0,00358		
Total	47	0,949	0,0202		

Πίνακας 3.54: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	0,977

Δ) Προσομοίωση B2α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=1,43$

Στο σχήμα 3.26, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.26: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.55 και 3.56, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC, C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.55: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.56: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,00	8,38	2,24	1,39
2	1,00	8,56	2,17	1,43
3	0,75	7,97	1,92	1,24
4	1,25	8,48	2,04	1,22
5	1,25	8,59	2,10	1,25
6	2,00	8,62	2,41	1,26
7	2,00	7,96	2,19	1,19
8	1,25	8,06	2,59	1,23
9	1,25	8,07	2,11	1,13
10	1,00	8,23	2,31	1,34
11	1,25	8,46	2,42	1,27
12	2,00	7,96	2,16	1,21
13	1,00	8,74	2,25	1,33
14	1,50	9,11	2,73	1,19
15	1,00	8,65	2,20	1,38
16	1,50	8,39	2,39	1,37
17	1,25	8,29	2,03	1,23
18	2,00	8,92	2,35	1,22
19	1,25	8,04	2,15	1,30
20	1,00	8,46	2,03	1,28
21	1,50	8,24	2,01	1,25
22	1,00	8,40	2,42	1,31
23	1,00	8,72	2,49	1,28
24	1,00	8,21	2,48	1,37

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.57 - 3.60).

- C_{max}

Πίνακας 3.57: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000814	0,000814	0,0884	0,769
Subject (Seq)	22	0,203	0,00922		
Form	1	0,703	0,703	98,769	<0,001
Seq x Form	1	0,00149	0,00149	0,209	0,652
Residual	22	0,157	0,00712		
Total	47	1,065	0,0227		

Πίνακας 3.58: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	0,811

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.59: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00438	0,00438	0,607	0,444
Subject (Seq)	22	0,159	0,00722		
Form	1	1,031	1,031	219,897	<0,001
Seq x Form	1	0,00457	0,00457	0,974	0,334
Residual	22	0,103	0,00469		
Total	47	1,302	0,0277		

Πίνακας 3.60: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,244

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις με σφάλμα, όπως φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 3.61.

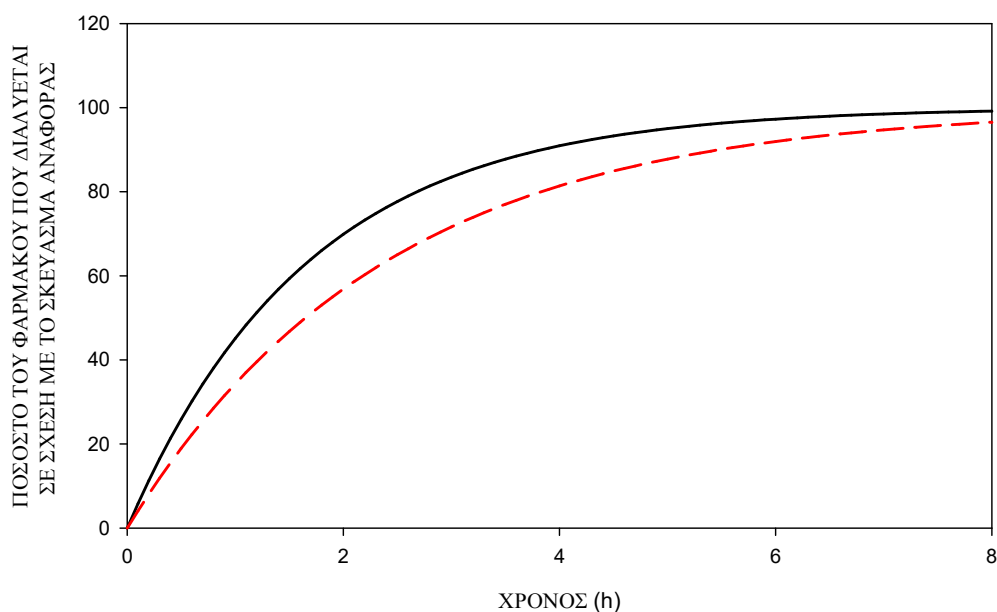
Πίνακας 3.61: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση B2α: $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=0,42$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	91,03	86,82	95,44
$AUC_{T_{max,R}}$	80,49	78,80	82,22
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	87,11	82,64	91,82
$AUC_{T_{max,R}}$	82,53	80,79	84,30
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	81,46	77,65	85,46
$AUC_{T_{max,R}}$	77,11	74,85	79,43
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	78,51	75,29	81,86
$AUC_{T_{max,R}}$	74,60	72,11	77,18

Όπως παρατηρείται στον πίνακα 3.61, όταν ο λόγος των σταθερών $k_{aR}/k_{el}=6$, η παράμετρος $AUC_{T_{max,R}}$ βρίσκεται εκτός των ορίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας ενώ η C_{max} είναι εντός των ορίων αποτυγχάνοντας να ανιχνεύσει διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο. Στις περιπτώσεις φαρμάκων που ο λόγος των σταθερών $k_{aR}/k_{el}=3$, οι in vivo φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ βρίσκονται εντός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας αν και το κάτω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης για την παράμετρο $AUC_{T_{max,R}}$ είναι οριακό για να μην βγει εκτός του προκαθορισμένου εύρους (90% CI= 80,79-84,30). Αυτό μπορεί να οφείλεται και στη μεταβλητότητα. Στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”, οι δείκτες βιοϊσοδυναμίας βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων, γεγονός που δείχνει ότι τα δύο σκευάσματα δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Αξίζει να σημειωθεί πως σ’ όλες τις περιπτώσεις ο λόγος k_{aT}/k_{aR} είναι σταθερός.

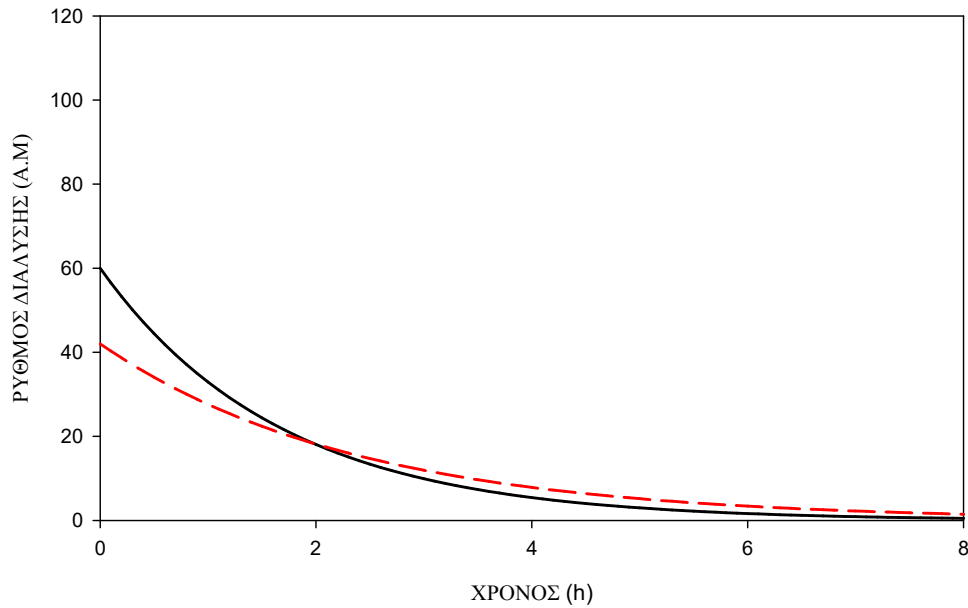
3.2.2.2 Προσομοίωση Β2β

Στο σχήμα 3.27, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



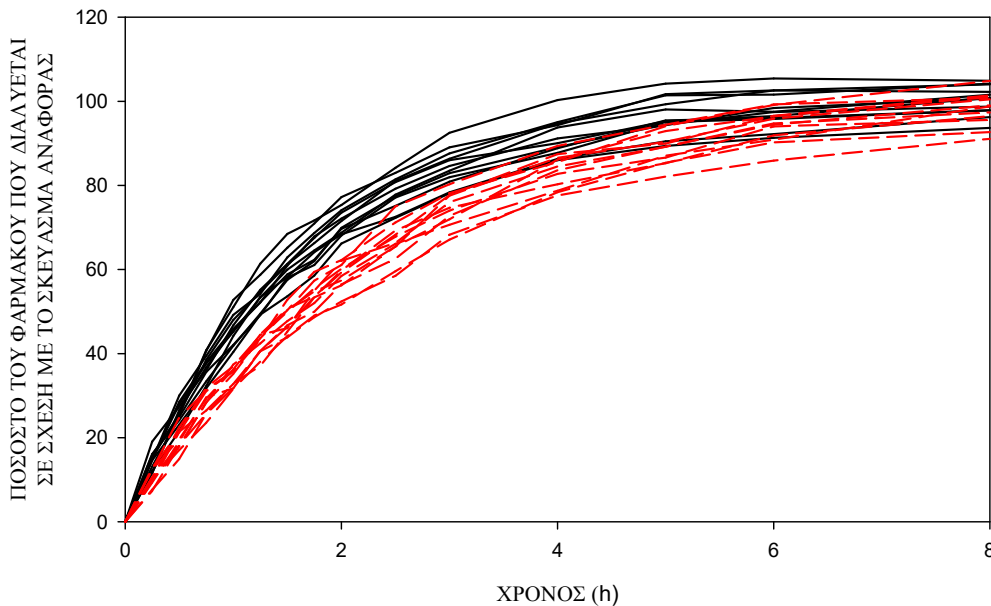
Σχήμα 3.27: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.28, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).



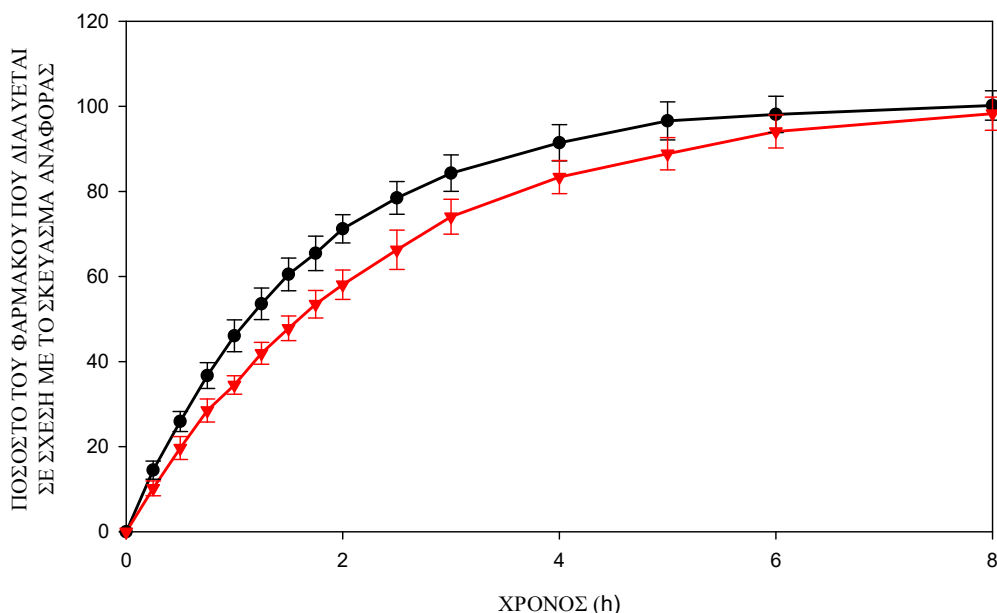
Σχήμα 3.28: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.29 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος.



Σχήμα 3.29: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.

Στο σχήμα 3.30 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.30: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.62 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.62: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B2β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,175	$f_{1ref85,a}$	0,157
$f_{1fast85,p}$	0,175	$f_{1fast85,a}$	0,157
$\xi_{1ref85,p}$	0,096	$\xi_{1ref85,a}$	0,085
$\xi_{1fast85,p}$	0,096	$\xi_{1fast85,a}$	0,085
$\xi_{2ref85,p}$	0,092	$\xi_{2ref85,a}$	0,082
$\xi_{2fast85,p}$	0,092	$\xi_{2fast85,a}$	0,082
$f_{2ref85,p}$	49,07		
$f_{2fast85,p}$	49,07		

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.62, ο δείκτης f_1 που υπολογίστηκε με σημεία και με επιφάνειες όπως και ο δείκτης f_2 που υπολογίστηκε με σημεία μέχρι το ref85 και fast85 βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων, γεγονός που δείχνει ότι οι καμπύλες *in vitro* διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο δεν είναι όμοιες. Αντίθετα, οι δείκτες Rescigno που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τα δύο σημεία αποκοπής δεν προβλέπουν διαφορές. Επίσης, παρατηρείται ότι, όλοι οι δείκτες που εκτιμήθηκαν με σημεία φαίνονται πιο αυστηροί σε σχέση με την εκτίμηση τους με επιφάνειες. Επιπλέον, παρατηρείται ότι ο δείκτης ξ_1 είναι πιο αυστηρός από τον ξ_2 .

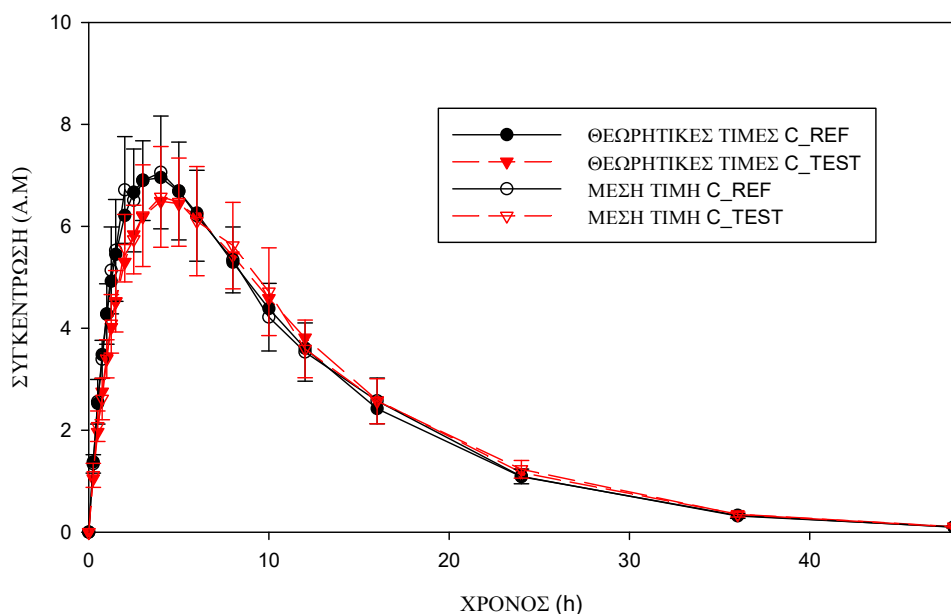
Επομένως, οι δείκτες f_1 και f_2 προβλέπουν τις διαφορές στις περιπτώσεις φαρμάκων που η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς είναι πιο μικρή από τη σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου ($\varphi_R < 1$), ενώ οι δείκτες ξ_1 και ξ_2 δεν καταφέρνουν να προβλέψουν τις υπάρχουσες διαφορές. Όταν $\varphi_R > 1$ η αυστηρότητα των δεικτών f_1 και f_2 δεν συμφωνεί πάντα με τις *in vivo* φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Δηλαδή, εμφανίζονται πιο αυστηροί, κυρίως σε σχέση με τη C_{max} .

3.2.3 Προσομοιώσεις B3

3.2.3.1 Προσομοιώσεις B3α

A) Προσομοίωση B3α(1): $k_{el}=0,1$, $\varphi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=1,33$

Στο σχήμα 3.31, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.31: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.63 και 3.64, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.63: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.64: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	4,00	107,51	8,27	11,97
2	5,00	96,86	7,89	11,51
3	3,00	108,92	7,83	11,61
4	5,00	106,12	7,26	12,46
5	6,00	96,32	7,19	12,18
6	5,00	101,46	7,87	12,35
7	5,00	101,85	7,05	13,33
8	3,00	92,43	6,79	12,28
9	8,00	97,34	7,12	12,82
10	3,00	101,33	6,79	12,33
11	6,00	104,22	7,18	12,66
12	6,00	103,82	7,57	10,69
13	2,50	101,55	7,73	12,94
14	4,00	99,93	6,91	12,23
15	4,00	97,98	8,48	12,03
16	6,00	98,45	6,48	11,84
17	4,00	104,27	7,92	12,31
18	4,00	108,24	7,39	12,55
19	3,00	103,02	8,36	12,49
20	4,00	98,19	7,57	12,50
21	4,00	98,30	7,56	12,21
22	6,00	109,36	7,52	13,06
23	8,00	102,04	6,78	11,41
24	5,00	97,11	7,04	11,81

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.65 - 3.68).

- C_{max}

Πίνακας 3.65: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000478	0,000478	0,0613	0,807
Subject (Seq)	22	0,172	0,00780		
Form	1	0,106	0,106	22,728	<0,001
Seq x Form	1	0,00239	0,00239	0,512	0,482
Residual	22	0,103	0,00467		
Total	47	0,383	0,00816		

Πίνακας 3.66: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,004

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.67: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

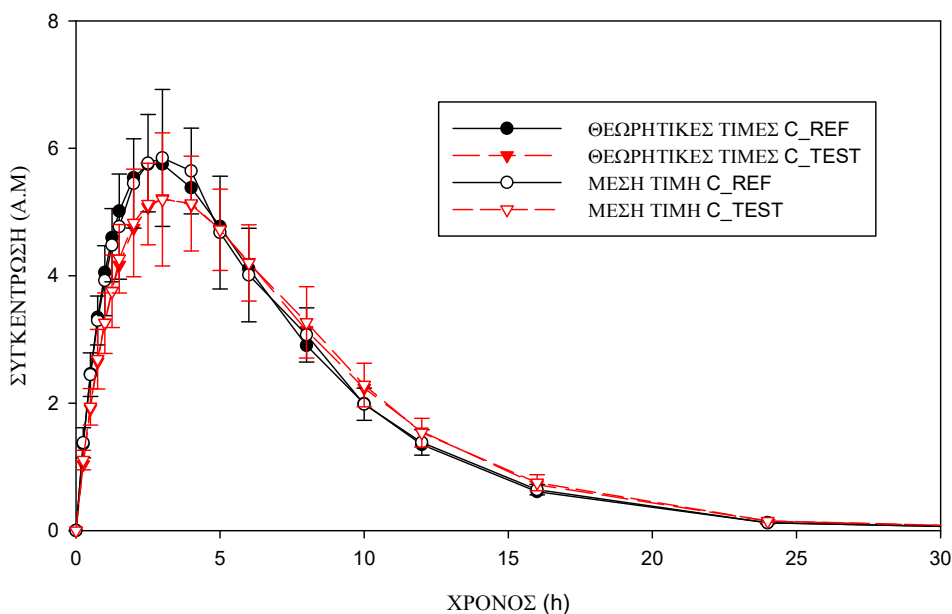
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000485	0,000485	0,213	0,649
Subject (Seq)	22	0,0500	0,00227		
Form	1	0,370	0,370	145,974	<0,001
Seq x Form	1	0,00738	0,00738	2,906	0,102
Residual	22	0,0558	0,00254		
Total	47	0,484	0,0103		

Πίνακας 3.68: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,503

B) Προσομοίωση B3α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=1,33$

Στο σχήμα 3.32, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.32: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.69 και 3.70, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.69: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.70: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	55,84	5,47	11,32
2	5,00	49,08	5,78	10,77
3	3,00	53,29	7,95	10,59
4	4,00	57,84	6,16	12,15
5	4,00	53,20	5,62	10,87
6	4,00	51,08	6,01	10,32
7	2,00	51,59	6,00	11,83
8	2,50	50,49	6,23	11,83
9	3,00	49,86	5,44	10,23
10	5,00	50,88	5,50	10,62
11	2,50	47,38	5,16	10,25
12	2,00	54,73	6,49	12,55
13	4,00	50,25	5,45	10,30
14	3,00	48,36	5,68	11,51
15	2,50	53,66	5,42	11,45
16	4,00	50,21	5,74	10,29
17	3,00	53,50	7,88	10,54
18	2,00	47,94	6,30	12,36
19	2,50	48,47	6,23	10,71
20	2,50	50,67	5,45	10,69
21	4,00	56,97	5,89	11,18
22	4,00	51,43	6,05	10,69
23	2,50	52,88	6,11	10,82
24	2,50	51,64	5,45	11,68

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.71 - 3.74).

- C_{max}

Πίνακας 3.71: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00198	0,00198	0,182	0,674
Subject (Seq)	22	0,239	0,0109		
Form	1	0,0843	0,0843	5,847	0,024
Seq x Form	1	0,00903	0,00903	0,626	0,437
Residual	22	0,317	0,0144		
Total	47	0,651	0,0139		

Πίνακας 3.72: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	1,782

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.73: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

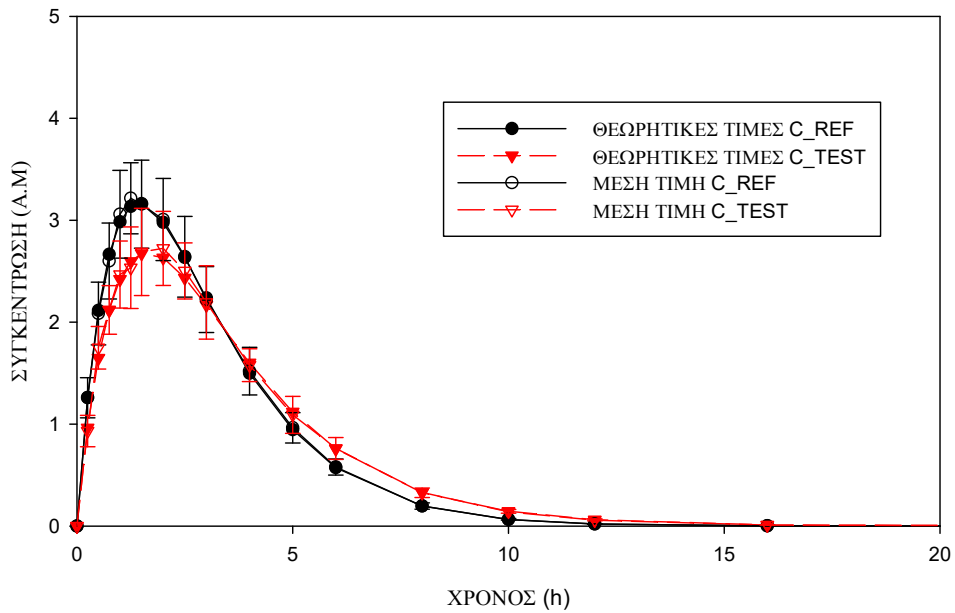
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000460	0,000460	0,126	0,726
Subject (Seq)	22	0,0802	0,00365		
Form	1	0,242	0,242	94,143	<0,001
Seq x Form	1	0,00456	0,00456	1,776	0,196
Residual	22	0,0565	0,00257		
Total	47	0,383	0,00816		

Πίνακας 3.74: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,402

Γ) Προσομοίωση B3α(3): $k_{el}=0,8$, $\phi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=1,33$

Στο σχήμα 3.33, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.33: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.75 και 3.76, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.75: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)				
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}	AUC _{Tmax,R}
1		2,00	12,34	3,49	3,18
2		1,50	12,10	3,40	3,39
3		1,25	12,36	3,91	3,38
4		1,00	12,89	4,35	3,58
5		1,50	11,37	3,19	3,22
6		1,50	13,13	4,15	3,58
7		1,50	12,27	3,63	3,21
8		2,00	12,94	3,41	3,45
9		0,75	13,50	3,48	3,76
10		1,50	12,96	3,85	3,69
11		1,50	13,25	3,58	3,57
12		2,00	12,80	3,53	3,50
13		1,00	12,46	3,77	3,18
14		1,25	11,96	3,68	3,54
15		1,00	12,81	3,56	3,50
16		2,50	12,34	3,31	3,29
17		1,25	11,83	3,52	3,28
18		2,50	13,78	3,34	3,47
19		1,25	12,57	3,60	3,73
20		1,50	13,47	3,33	3,51
21		1,50	12,75	3,29	3,42
22		2,00	12,47	3,47	3,13
23		1,25	12,25	3,22	3,45
24		1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.76: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	13,65	3,19	2,90
2	3,00	13,53	2,88	2,85
3	1,00	12,10	2,83	2,66
4	1,25	12,01	2,75	2,68
5	2,50	11,66	2,57	2,52
6	1,50	12,68	3,53	3,01
7	1,50	12,51	2,75	2,60
8	1,00	12,01	2,95	2,82
9	2,00	12,92	3,04	2,81
10	1,50	12,96	2,99	3,02
11	1,50	13,33	3,16	2,90
12	2,00	13,34	3,81	2,78
13	2,50	12,61	2,80	2,72
14	1,50	12,07	2,90	2,76
15	2,50	12,64	2,82	2,60
16	1,50	13,25	3,05	3,07
17	1,50	12,84	3,58	2,75
18	2,00	12,82	3,01	2,81
19	1,25	13,06	3,87	3,16
20	1,00	13,11	3,01	2,96
21	2,50	12,96	2,69	2,82
22	1,50	12,09	2,84	2,63
23	1,00	11,98	2,46	2,45
24	3,00	13,13	3,04	2,62

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.77 - 3.80).

- C_{max}

Πίνακας 3.77: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000440	0,0000440	0,00379	0,951
Subject (Seq)	22	0,256	0,0116		
Form	1	0,356	0,356	50,194	<0,001
Seq x Form	1	0,0185	0,0185	2,609	0,121
Residual	22	0,156	0,00710		
Total	47	0,787	0,0167		

Πίνακας 3.78: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,100

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.79: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

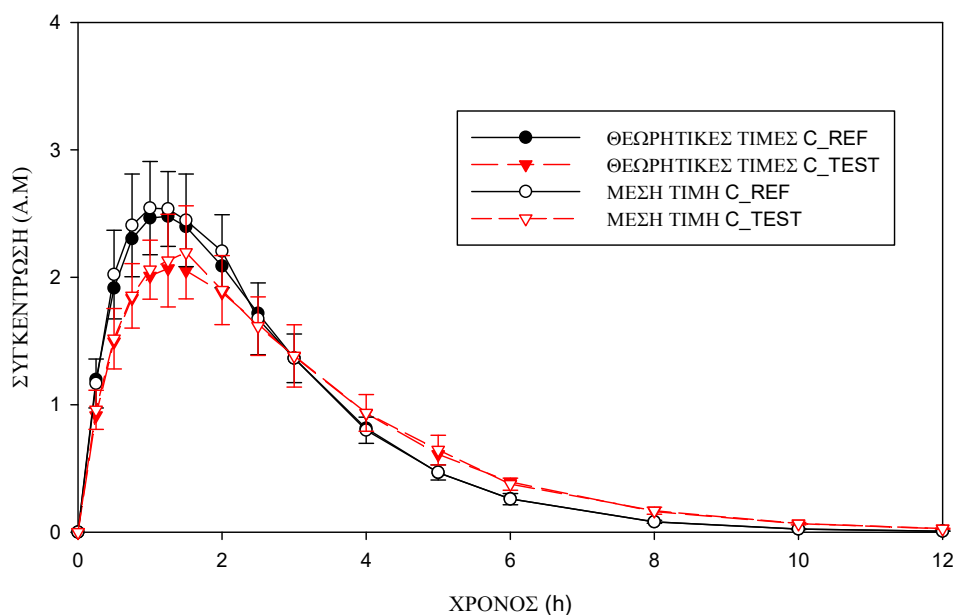
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00281	0,00281	0,594	0,449
Subject (Seq)	22	0,104	0,00472		
Form	1	0,548	0,548	220,293	<0,001
Seq x Form	1	0,00107	0,00107	0,432	0,518
Residual	22	0,0548	0,00249		
Total	47	0,711	0,0151		

Πίνακας 3.80: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	1,023

Δ) Προσομοίωση B3α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=1,33$

Στο σχήμα 3.34, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.34: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.81 και 3.82, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.81: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.82: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,68	2,82	1,26
2	1,25	7,98	2,53	1,23
3	1,00	8,11	2,40	1,34
4	2,00	9,04	2,27	1,31
5	1,00	8,27	2,52	1,30
6	1,50	9,35	2,45	1,40
7	0,75	8,14	2,38	1,39
8	1,25	8,80	2,91	1,46
9	2,00	9,21	2,53	1,31
10	1,25	8,01	2,54	1,21
11	1,25	8,20	2,40	1,39
12	1,50	8,69	2,37	1,41
13	1,25	9,45	2,66	1,48
14	1,00	7,88	2,17	1,16
15	1,25	8,38	2,05	1,30
16	2,50	8,43	2,22	1,23
17	1,50	8,27	2,53	1,34
18	1,50	8,56	2,28	1,34
19	2,00	7,58	1,71	1,21
20	2,00	8,73	2,29	1,52
21	2,00	8,76	2,10	1,58
22	1,50	8,38	2,97	1,35
23	0,75	8,25	2,39	1,34
24	1,50	8,30	2,41	1,30

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.83 - 3.86).

- C_{max}

Πίνακας 3.83: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000540	0,0000540	0,00392	0,951
Subject (Seq)	22	0,303	0,0138		
Form	1	0,384	0,384	45,332	<0,001
Seq x Form	1	0,00357	0,00357	0,422	0,523
Residual	22	0,186	0,00847		
Total	47	0,876	0,0186		

Πίνακας 3.84: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	0,874

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.85: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00315	0,00315	0,444	0,512
Subject (Seq)	22	0,156	0,00709		
Form	1	0,728	0,728	101,684	<0,001
Seq x Form	1	0,00298	0,00298	0,417	0,525
Residual	22	0,157	0,00716		
Total	47	1,048	0,0223		

Πίνακας 3.86: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,290

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις με σφάλμα, όπως φαίνονται στον πίνακα 3.87.

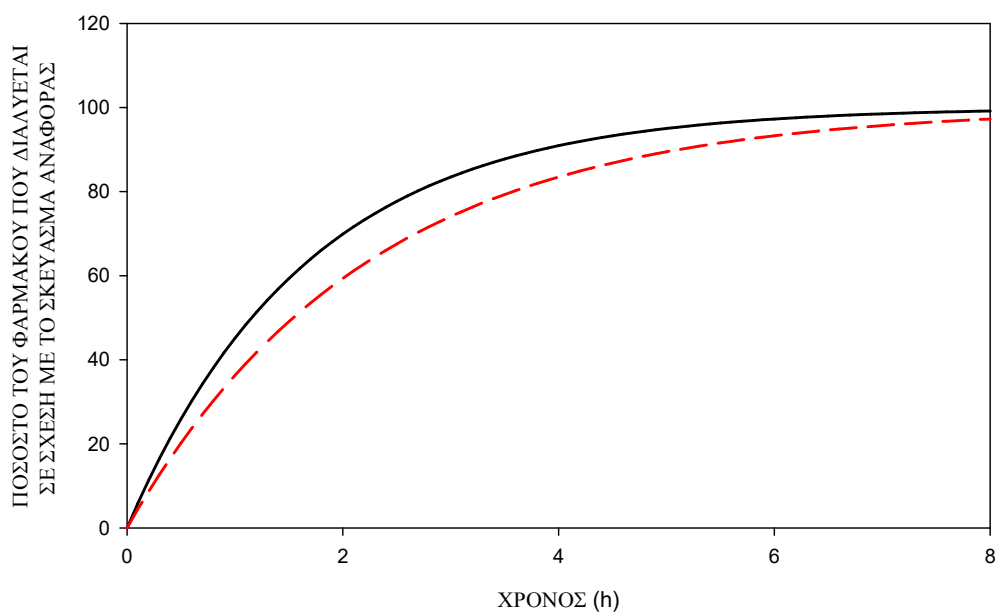
Πίνακας 3.87: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση Β3α: $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=0,45$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	91,03	88,00	94,16
$AUC_{Tmax,R}$	83,86	81,79	85,98
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	91,94	86,63	97,58
$AUC_{Tmax,R}$	86,76	84,61	88,97
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	84,20	80,75	87,79
$AUC_{Tmax,R}$	80,73	78,76	82,76
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	83,61	79,88	87,51
$AUC_{Tmax,R}$	78,11	74,91	81,46

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.87, διαπιστώνεται πως όταν ο λόγος των σταθερών $k_{aR}/k_{el} > 1$, οι κλασικές in vivo φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ βρίσκονται εντός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας, δείχνοντας ότι τα δύο σκευάσματα είναι βιοϊσοδύναμα. Όταν ο λόγος των σταθερών $k_{aR}/k_{el} = 0,75$ η παράμετρος $AUC_{Tmax,R}$ ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων σ' αντίθεση με την C_{max} η οποία βρίσκεται εντός των αποδεκτών ορίων, αποτυγχάνοντας να ανιχνεύσει διαφορές. Πιθανόν, αυτό να οφείλεται εν μέρει στη χαμηλότερη κινητική ευαισθησία της παραμέτρου C_{max} σε σχέση με την $AUC_{Tmax,R}$ και εν μέρει στη μεταβλητότητα. Στις περιπτώσεις φαρμάκων με έντονα χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” και οι δύο παράμετροι καταφέρνουν να ανιχνεύσουν διαφορές ανάμεσα στα δύο σκευάσματα.

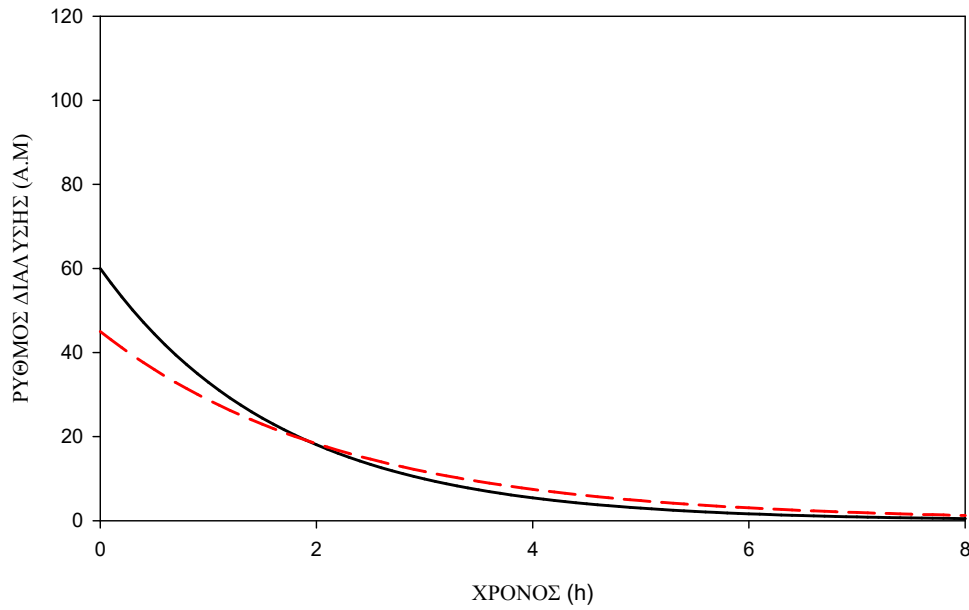
3.2.3.2 Προσομοίωση Β3β

Στο σχήμα 3.35, απεικονίζονται τα θεωρητικά προφίλ ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



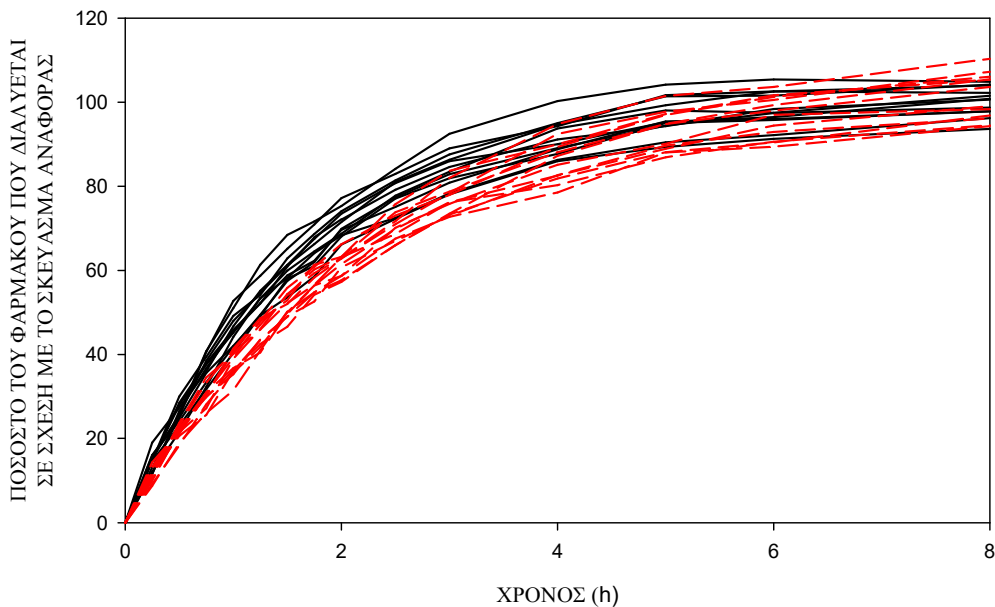
Σχήμα 3.35: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.36, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).



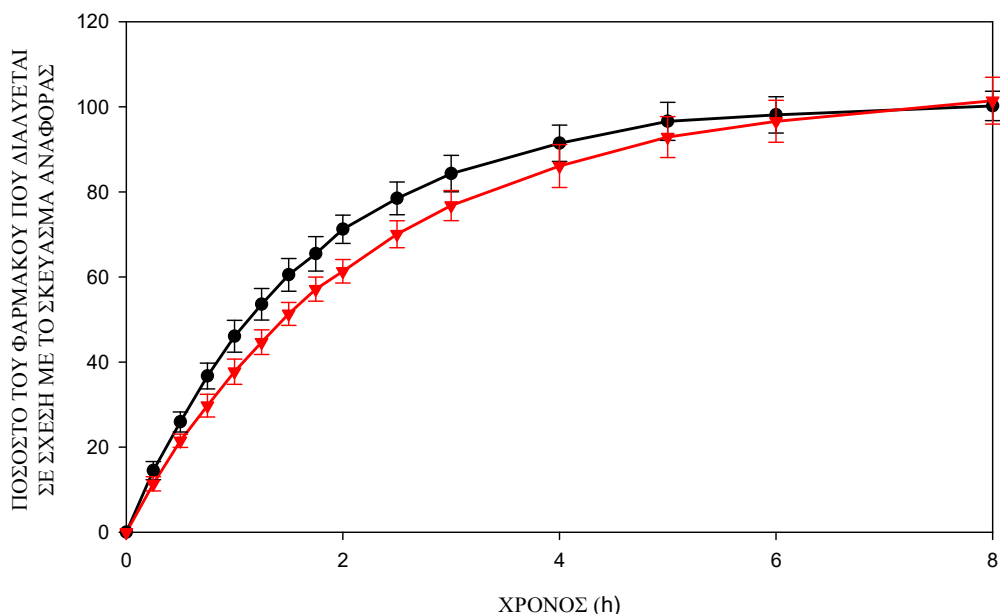
Σχήμα 3.36: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.37 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος.



Σχήμα 3.37: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.

Στο σχήμα 3.38 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.38: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.88 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.88: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B3β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,128	$f_{1ref85,a}$	0,114
$f_{1fast85,p}$	0,128	$f_{1fast85,a}$	0,114
$\xi_{1ref85,p}$	0,068	$\xi_{1ref85,a}$	0,060
$\xi_{1fast85,p}$	0,068	$\xi_{1fast85,a}$	0,060
$\xi_{2ref85,p}$	0,065	$\xi_{2ref85,a}$	0,058
$\xi_{2fast85,p}$	0,065	$\xi_{2fast85,a}$	0,058
$f_{2ref85,p}$	55,81		
$f_{2fast85,p}$	55,81		

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.88, όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δύο χρόνους αποκοπής βρίσκονται εντός των προκαθορισμένων ορίων δείχνοντας ότι οι καμπύλες *in vitro* διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι όμοιες. Επίσης, όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία φαίνονται πιο ευαίσθητοι σε σχέση με την εκτίμησή τους με επιφάνειες. Ο δείκτης ξ_1 εμφανίζεται πιο ευαίσθητος από τον ξ_2 , αν και οι διαφορές είναι πολύ μικρές.

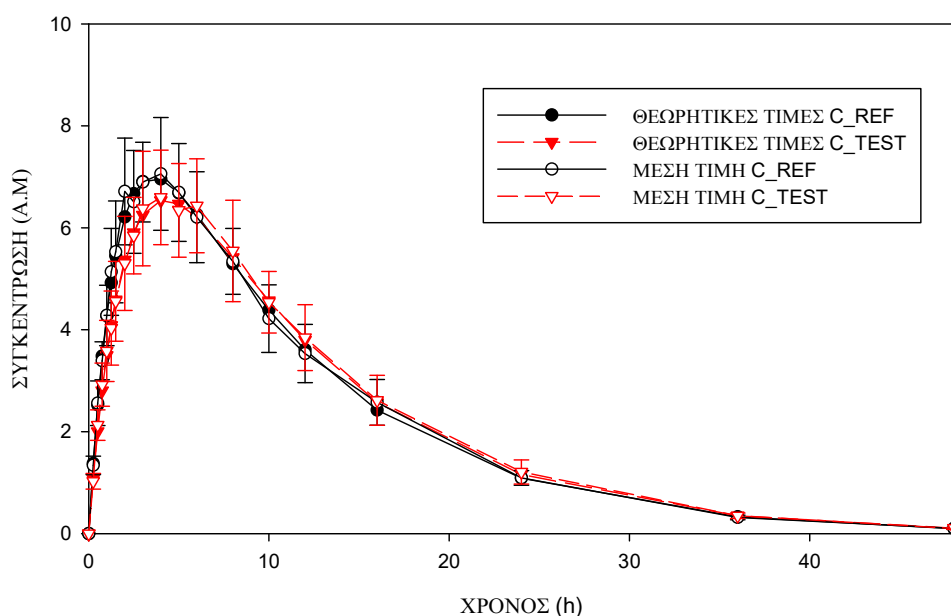
Συνεπώς, όλοι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών συμφωνούν πλήρως με τους δείκτες βιοϊσοδυναμίας στις περιπτώσεις που η σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου παίρνει τιμές $k_{el}=0,1$ και $k_{el}=0,2$. Στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”, οι δείκτες αποτυγχάνουν να προβλέψουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo*. Δηλαδή, εμφανίζονται πιο «χαλαροί» σε σχέση με τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας.

3.2.4 Προσομοιώσεις B4

3.2.4.1 Προσομοιώσεις B4α

A) Προσομοίωση B4α(1): $k_{el}=0,1$, $\varphi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=1,30$

Στο σχήμα 3.39, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.39: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.89 και 3.90, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.89: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.90: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	97,20	6,73	12,69
2	2,50	91,21	6,24	12,35
3	3,00	95,80	6,98	12,20
4	3,00	100,27	7,13	13,14
5	4,00	100,31	7,28	13,64
6	3,00	106,21	8,58	12,70
7	6,00	103,05	8,41	12,81
8	2,00	102,42	8,64	13,58
9	4,00	100,06	7,44	12,29
10	4,00	106,80	7,47	11,84
11	5,00	99,29	7,85	11,49
12	4,00	99,99	8,07	11,27
13	4,00	99,94	8,02	10,96
14	4,00	97,06	6,60	11,24
15	8,00	113,12	7,84	12,27
16	3,00	109,98	6,69	11,39
17	4,00	97,90	6,58	11,96
18	6,00	105,70	7,57	11,25
19	4,00	113,97	7,56	12,05
20	3,00	97,63	7,35	12,53
21	6,00	114,84	8,97	14,70
22	3,00	103,25	7,58	13,70
23	4,00	97,09	7,94	11,18
24	4,00	104,80	7,40	12,02

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.91 - 3.94).

- C_{max}

Πίνακας 3.91: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00152	0,00152	0,215	0,647
Subject (Seq)	22	0,155	0,00707		
Form	1	0,0822	0,0822	8,914	0,007
Seq x Form	1	0,00101	0,00101	0,109	0,744
Residual	22	0,203	0,00922		
Total	47	0,443	0,00943		

Πίνακας 3.92: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,016

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.93: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

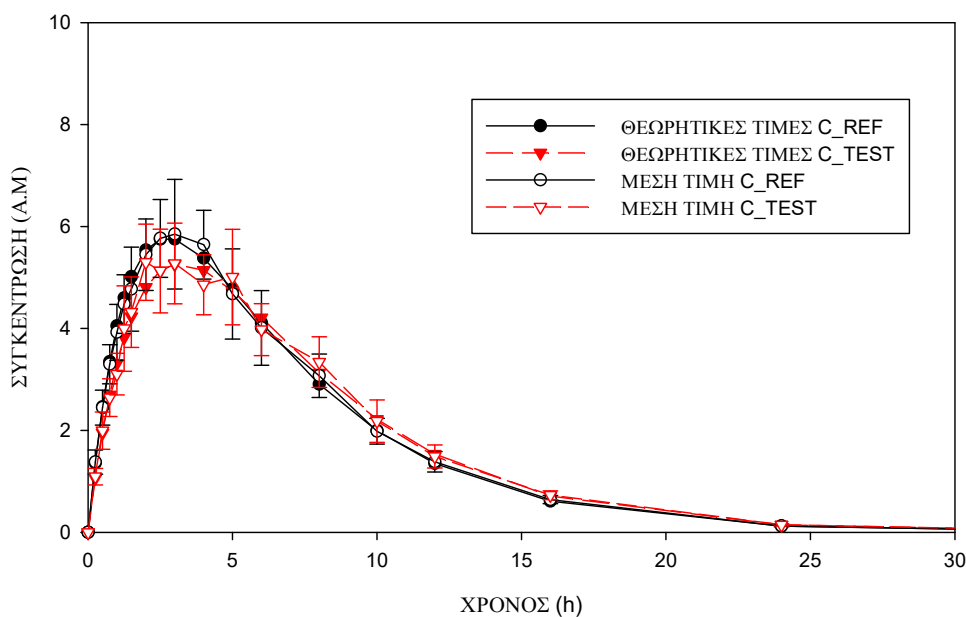
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00927	0,00927	2,471	0,130
Subject (Seq)	22	0,0825	0,00375		
Form	1	0,354	0,354	77,304	<0,001
Seq x Form	1	0,000135	0,000135	0,0295	0,865
Residual	22	0,101	0,00458		
Total	47	0,547	0,0116		

Πίνακας 3.94: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,507

B) Προσομοίωση B4α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=1,30$

Στο σχήμα 3.40, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.40: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.95 και 3.96, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.95: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.96: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	4,00	50,62	6,79	10,95
2	4,00	48,77	5,41	10,01
3	2,00	51,41	5,49	12,06
4	1,25	54,41	6,94	11,80
5	2,00	52,30	6,65	11,82
6	1,50	54,27	5,85	11,17
7	3,00	47,93	5,64	10,75
8	3,00	53,09	6,45	11,68
9	5,00	50,00	6,49	10,95
10	5,00	54,32	7,17	11,55
11	3,00	48,89	5,44	10,98
12	2,00	51,65	5,54	11,53
13	2,50	53,48	6,32	12,13
14	3,00	52,24	6,87	10,64
15	3,00	49,42	6,09	11,39
16	3,00	48,31	5,54	11,01
17	3,00	50,47	6,18	10,62
18	2,50	51,37	5,48	11,51
19	5,00	54,40	5,58	10,98
20	2,00	48,68	7,02	11,86
21	2,50	53,83	8,09	12,09
22	3,00	48,32	5,60	10,73
23	3,00	51,16	5,83	11,45
24	2,00	53,51	6,17	12,97

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.97 - 3.100).

- C_{max}

Πίνακας 3.97: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000233	0,000233	0,0153	0,903
Subject (Seq)	22	0,334	0,0152		
Form	1	0,0283	0,0283	2,784	0,109
Seq x Form	1	0,0240	0,0240	2,357	0,139
Residual	22	0,224	0,0102		
Total	47	0,610	0,0130		

Πίνακας 3.98: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	1,818

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.99: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

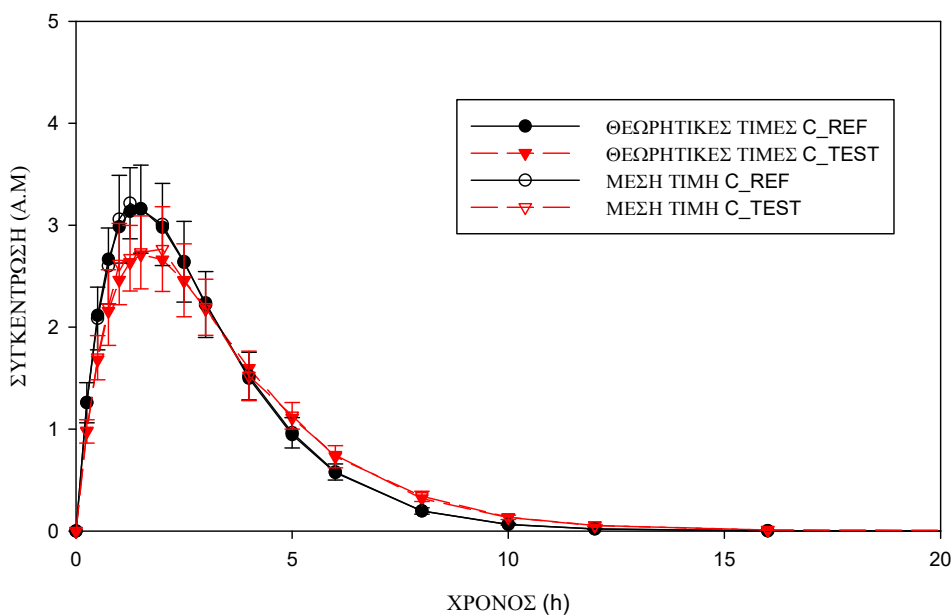
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000139	0,000139	0,0383	0,847
Subject (Seq)	22	0,0798	0,00363		
Form	1	0,159	0,159	80,458	<0,001
Seq x Form	1	0,00118	0,00118	0,594	0,449
Residual	22	0,0435	0,00198		
Total	47	0,284	0,00604		

Πίνακας 3.100: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,429

Γ) Προσομοίωση B4α(3): $k_{el}=0,8$, $\phi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=1,30$

Στο σχήμα 3.41, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.41: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.101 και 3.102, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.101: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.102: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	12,28	3,05	2,77
2	1,50	12,99	3,43	2,72
3	1,00	12,84	3,42	3,19
4	1,50	13,80	3,11	2,95
5	2,00	14,17	2,95	3,03
6	1,50	13,04	2,86	2,93
7	2,00	12,60	2,93	2,82
8	1,25	11,85	2,98	2,67
9	0,75	13,21	3,57	3,32
10	2,00	12,65	3,26	2,91
11	1,50	12,42	3,42	3,19
12	1,00	12,15	2,92	2,97
13	2,00	12,27	2,65	2,59
14	1,50	12,14	2,89	2,74
15	2,00	12,32	2,92	2,73
16	2,00	13,87	3,49	2,97
17	1,25	13,14	3,09	2,93
18	2,00	12,20	2,98	2,79
19	1,00	12,01	2,70	2,73
20	1,25	12,92	3,20	3,00
21	1,00	12,19	3,04	2,73
22	1,50	12,41	2,93	2,90
23	1,50	13,18	3,07	2,75
24	2,00	13,05	3,33	2,89

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.103 - 3.106).

- C_{max}

Πίνακας 3.103: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00226	0,00226	0,388	0,540
Subject (Seq)	22	0,128	0,00582		
Form	1	0,258	0,258	38,955	<0,001
Seq x Form	1	0,00671	0,00671	1,013	0,325
Residual	22	0,146	0,00662		
Total	47	0,541	0,0115		

Πίνακας 3.104: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,125

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.105: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

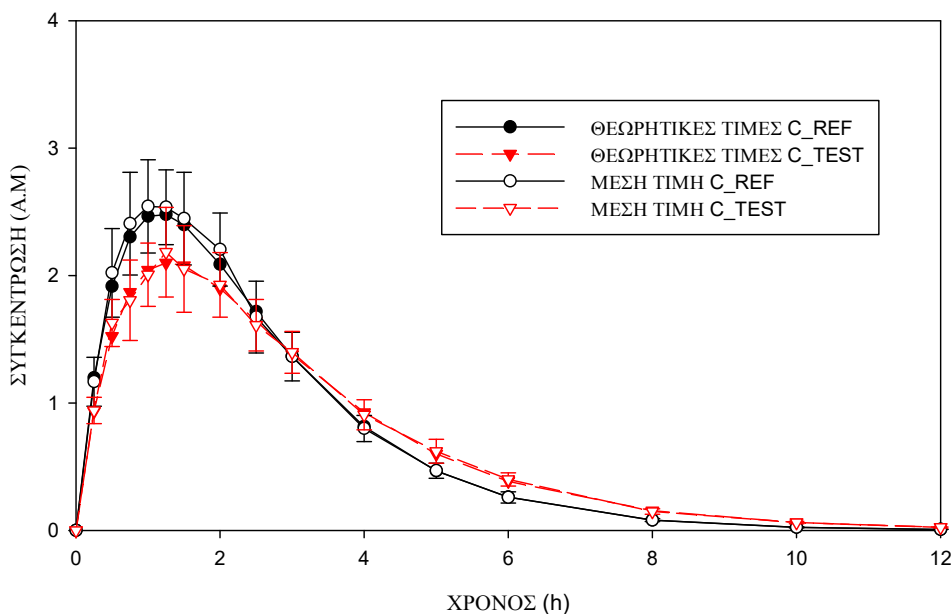
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00296	0,00296	0,694	0,414
Subject (Seq)	22	0,0939	0,00427		
Form	1	0,388	0,388	148,507	<0,001
Seq x Form	1	0,000982	0,000982	0,376	0,546
Residual	22	0,0575	0,00261		
Total	47	0,543	0,0116		

Πίνακας 3.106: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	1,057

Δ) Προσομοίωση B4α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=1,30$

Στο σχήμα 3.42, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.42: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.107 και 3.108, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.107: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.108: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,00	8,21	2,54	1,26
2	0,75	8,30	2,37	1,51
3	1,50	8,58	2,26	1,22
4	1,25	8,29	2,34	1,30
5	1,00	8,29	2,29	1,38
6	2,00	8,13	2,05	1,26
7	1,25	7,94	2,65	1,28
8	1,25	8,39	2,15	1,36
9	1,50	8,59	2,58	1,36
10	2,00	8,42	2,26	1,32
11	1,50	8,26	2,53	1,07
12	1,25	7,78	2,09	1,36
13	1,25	7,64	2,26	1,33
14	0,50	8,62	2,05	1,46
15	1,00	8,17	2,40	1,30
16	1,50	8,86	2,57	1,49
17	1,50	8,52	2,26	1,41
18	2,00	8,95	2,61	1,41
19	0,75	8,37	2,61	1,52
20	1,25	8,56	2,66	1,30
21	1,25	9,12	3,03	1,33
22	1,25	8,30	2,76	1,34
23	2,00	8,36	2,13	1,32
24	1,25	8,31	2,53	1,36

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.109 - 3.112).

- C_{max}

Πίνακας 3.109: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00611	0,00611	0,648	0,429
Subject (Seq)	22	0,207	0,00942		
Form	1	0,372	0,372	39,944	<0,001
Seq x Form	1	0,000122	0,000122	0,0131	0,910
Residual	22	0,205	0,00933		
Total	47	0,791	0,0168		

Πίνακας 3.110: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	0,877

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.111: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00694	0,00694	0,622	0,439
Subject (Seq)	22	0,245	0,0111		
Form	1	0,709	0,709	273,450	<0,001
Seq x Form	1	0,00670	0,00670		0,122
Residual	22	0,0570	0,00259		
Total	47	1,025	0,0218		

Πίνακας 3.112: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,294

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις με σφάλμα, όπως φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 3.113.

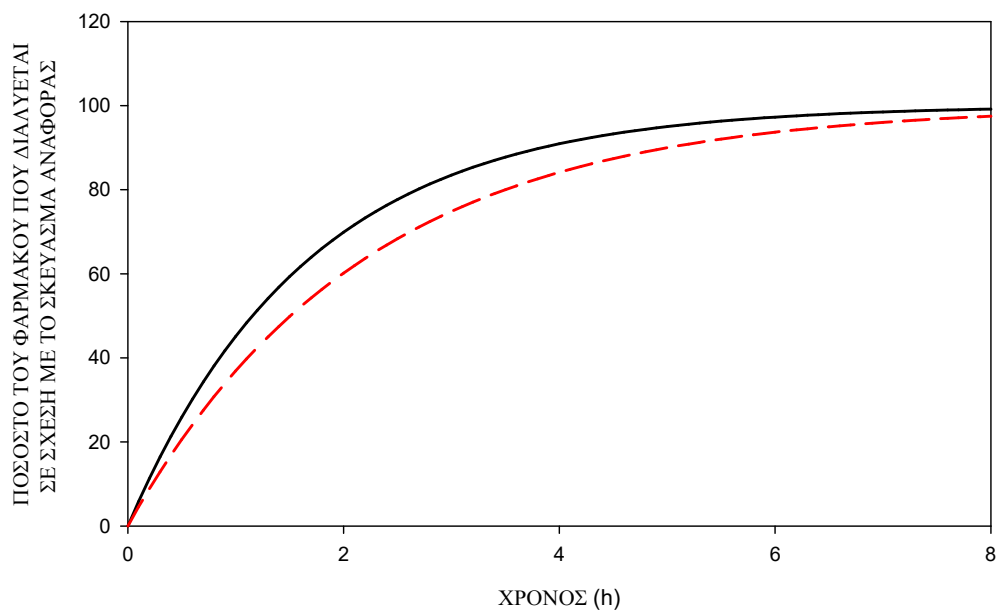
Πίνακας 3.113: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση B4α: $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=0,46$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	92,13	87,85	96,62
$AUC_{Tmax,R}$	84,20	81,42	87,07
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	95,31	90,66	100,21
$AUC_{Tmax,R}$	89,14	87,19	91,12
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	86,33	82,92	89,88
$AUC_{Tmax,R}$	83,53	81,44	85,67
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	83,86	79,94	87,97
$AUC_{Tmax,R}$	78,43	76,47	80,43

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 3.113, στις περιπτώσεις φαρμάκων όπου ο λόγος $k_{aR}/k_{el}>1$ και $k_{aR}/k_{el}=0,75$, τα διαστήματα εμπιστοσύνης των in vivo φαρμακοκινητικών παραμέτρων βρίσκονται εντός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας δείχνοντας ότι τα δύο σκευάσματα είναι βιοϊσοδύναμα. Στις περιπτώσεις φαρμάκων με έντονα χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” ($k_{aR}/k_{el} = 0,5$) οι δείκτες C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων.

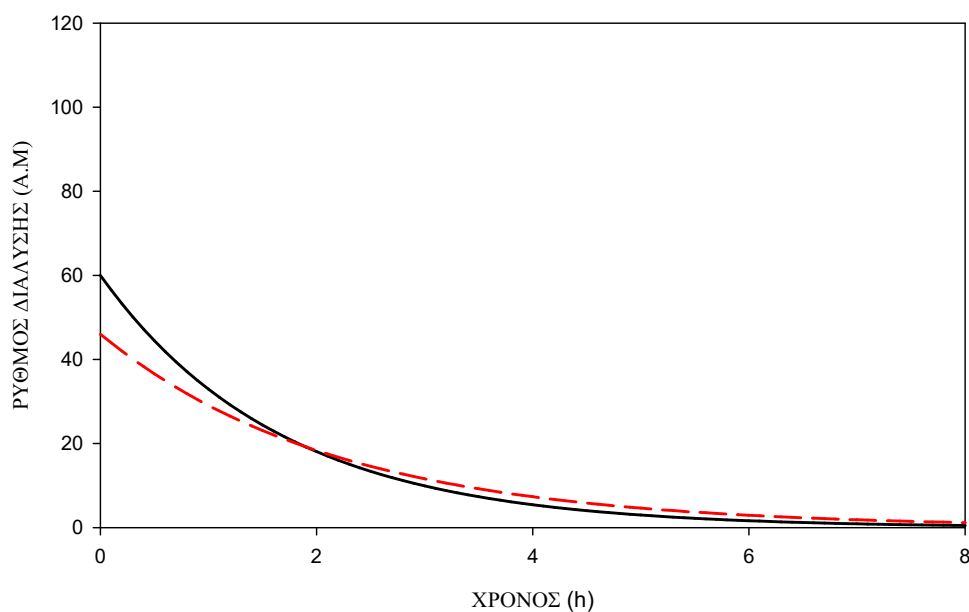
3.2.4.2 Προσομοίωση B4β

Στο σχήμα 3.43, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



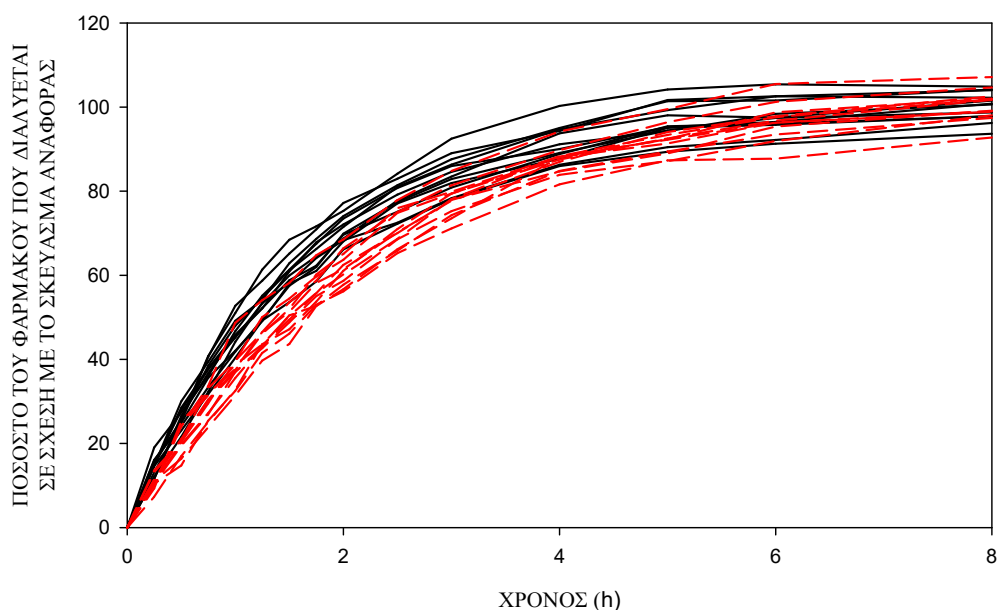
Σχήμα 3.43: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.44, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).



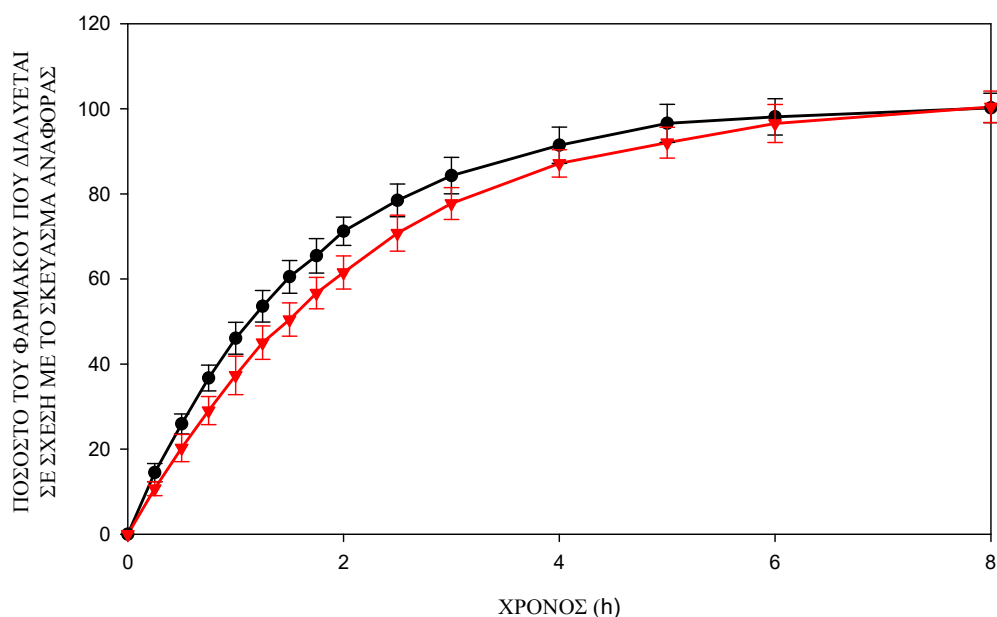
Σχήμα 3.44: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.45 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος.



Σχήμα 3.45: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.

Στο σχήμα 3.46 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.46: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.114 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.114: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B4β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,130	$f_{1ref85,a}$	0,111
$f_{1fast85,p}$	0,130	$f_{1fast85,a}$	0,111
$\xi_{1ref85,p}$	0,069	$\xi_{1ref85,a}$	0,059
$\xi_{1fast85,p}$	0,069	$\xi_{1fast85,a}$	0,059
$\xi_{2ref85,p}$	0,066	$\xi_{2ref85,a}$	0,057
$\xi_{2fast85,p}$	0,066	$\xi_{2fast85,a}$	0,057
$f_{2ref85,p}$	55,60		
$f_{2fast85,p}$	55,60		

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.114, όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δύο χρόνους αποκοπής είναι εντός των αποδεκτών ορίων, δείχνοντας ότι οι καμπύλες *in vitro* διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι όμοιες. Επίσης, σ' όλες τις περιπτώσεις οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία φαίνονται πιο αυστηροί σε σχέση με την εκτίμησή τους με επιφάνειες.

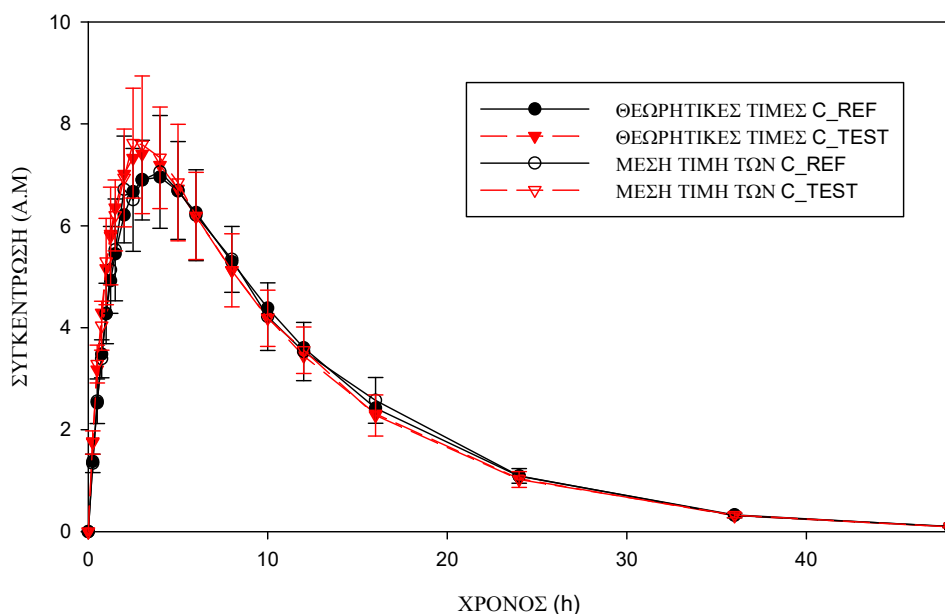
Κατά συνέπεια, στις περιπτώσεις φαρμάκων με έντονα χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών δεν προβλέπουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo* ενώ στις περιπτώσεις που η σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου παίρνει τιμές $k_{el}=0,1$, $k_{el}=0,2$ και $k_{el}=0,8$ οι δείκτες βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τις *in vivo* φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$.

3.2.5 Προσομοιώσεις B5

3.2.5.1 Προσομοιώσεις B5a

A) Προσομοίωση B5a(1): $k_{el}=0,1$, $\phi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.47, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.47: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.115 και 3.116, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.115: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.116: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	3,00	96,17	8,54	16,15
2	3,00	102,27	8,67	17,86
3	2,50	103,81	9,77	17,76
4	2,50	98,77	9,95	17,87
5	5,00	103,55	7,99	15,82
6	4,00	101,92	8,42	16,48
7	2,50	95,32	9,18	17,67
8	5,00	99,19	8,47	14,93
9	1,25	102,66	8,03	16,53
10	3,00	99,90	8,63	16,21
11	2,00	105,47	8,30	17,02
12	4,00	99,82	8,87	15,21
13	3,00	103,75	9,07	17,14
14	3,00	106,99	10,68	18,38
15	2,50	93,89	7,55	16,45
16	3,00	108,70	7,94	15,32
17	2,50	94,07	8,34	15,46
18	5,00	105,12	8,46	16,11
19	4,00	112,84	8,31	16,09
20	3,00	100,32	8,18	16,70
21	3,00	99,91	7,98	16,09
22	4,00	101,86	8,06	15,82
23	3,00	93,71	9,01	18,11
24	3,00	104,29	8,44	16,00

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.117 - 3.120).

- C_{max}

Πίνακας 3.117: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000287	0,0000287	0,00436	0,948
Subject (Seq)	22	0,145	0,00660		
Form	1	0,0328	0,0328	4,651	0,042
Seq x Form	1	0,00427	0,00427	0,607	0,444
Residual	22	0,155	0,00704		
Total	47	0,337	0,00717		

Πίνακας 3.118: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,151

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.119: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

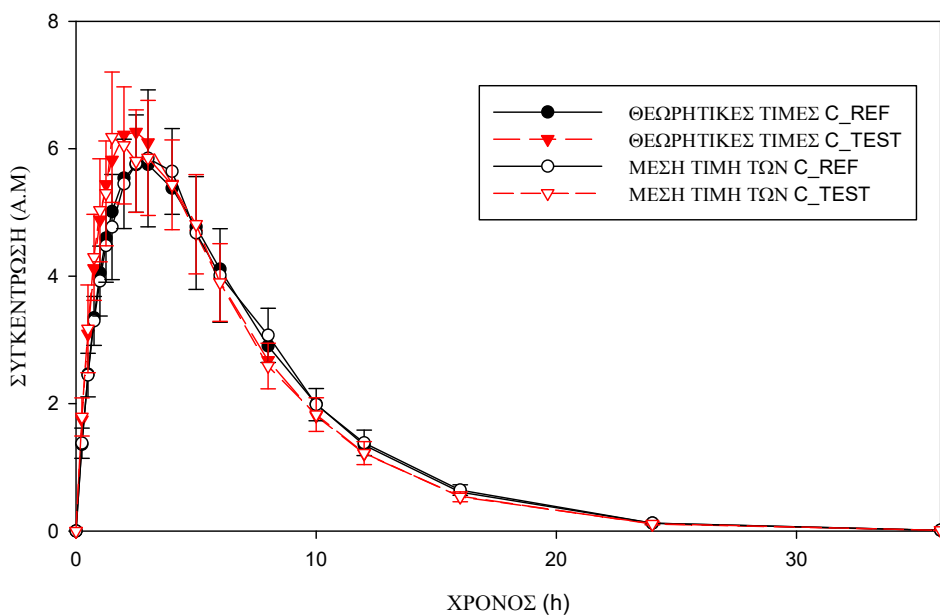
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000000339	0,000000339	0,000139	0,991
Subject (Seq)	22	0,0537	0,00244		
Form	1	0,190	0,190	56,084	<0,001
Seq x Form	1	0,0115	0,0115	3,392	0,079
Residual	22	0,0747	0,00340		
Total	47	0,330	0,00703		

Πίνακας 3.120: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,805

B) Προσομοίωση B5α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.48, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.48: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.121 και 3.122, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.121: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.122: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	3,00	51,93	7,34	15,45
2	1,50	49,19	7,20	15,33
3	2,00	50,93	6,88	13,87
4	3,00	51,73	7,61	14,90
5	2,00	51,43	8,17	16,03
6	2,50	46,80	6,64	13,45
7	2,00	49,24	6,11	13,88
8	1,50	51,35	7,03	14,93
9	1,50	49,83	7,14	14,82
10	3,00	51,31	6,71	14,38
11	2,00	49,14	6,52	14,81
12	5,00	50,13	6,44	13,47
13	1,50	48,88	7,13	13,76
14	2,00	50,77	6,99	14,56
15	1,25	48,41	6,53	13,98
16	1,50	51,88	6,95	14,63
17	2,50	50,30	6,49	14,48
18	1,50	52,62	8,73	15,39
19	2,50	48,29	6,03	13,45
20	2,50	49,12	7,24	15,22
21	2,00	53,60	7,44	15,05
22	3,00	52,00	7,79	15,24
23	2,00	50,67	6,48	13,88
24	2,00	55,55	7,09	15,68

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.123 - 3.126).

- C_{max}

Πίνακας 3.123: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000460	0,000460	0,0547	0,817
Subject (Seq)	22	0,185	0,00842		
Form	1	0,0766	0,0766	6,278	0,020
Seq x Form	1	0,0259	0,0259	2,124	0,159
Residual	22	0,268	0,0122		
Total	47	0,557	0,0118		

Πίνακας 3.124: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	1,946

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.125: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

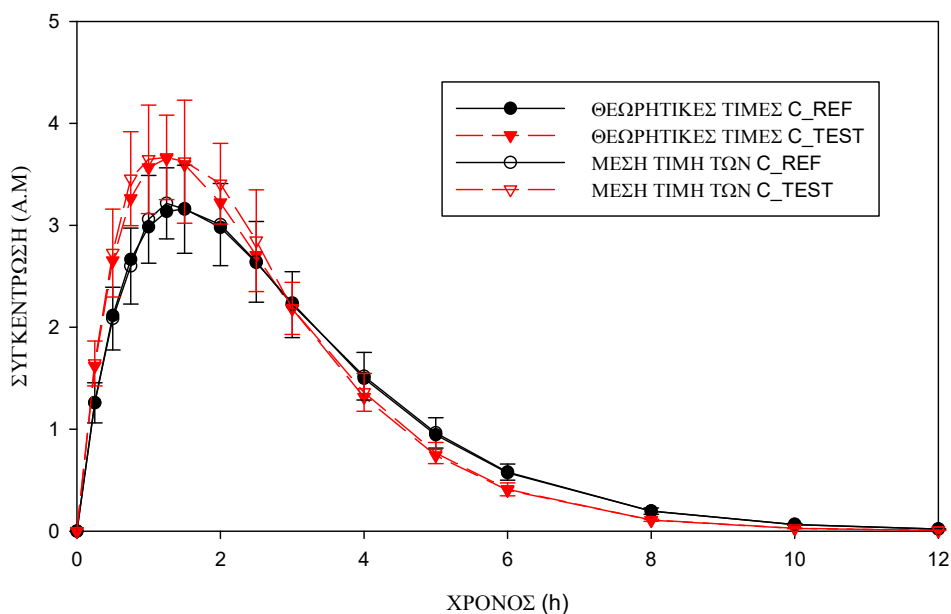
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00139	0,00139	0,820	0,375
Subject (Seq)	22	0,0372	0,00169		
Form	1	0,224	0,224	72,970	<0,001
Seq x Form	1	0,00694	0,00694	2,259	0,147
Residual	22	0,0676	0,00307		
Total	47	0,337	0,00718		

Πίνακας 3.126: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,680

Γ) Προσομοίωση B5α(3): $k_{el}=0,8$, $\phi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.49, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.49: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.127 και 3.128, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.127: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.128: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	13,65	5,34	4,59
2	1,25	12,00	4,00	4,04
3	1,25	12,77	3,63	4,30
4	0,75	12,89	3,92	4,10
5	0,75	12,43	4,87	4,50
6	1,25	13,72	4,17	4,24
7	1,50	11,94	4,40	3,72
8	1,25	13,37	4,17	4,13
9	0,75	12,80	3,72	4,28
10	2,00	12,52	4,12	4,04
11	2,00	13,19	4,27	4,20
12	1,50	12,96	4,05	4,06
13	1,50	12,76	4,31	4,26
14	1,00	12,31	4,34	4,22
15	1,00	13,82	4,66	4,62
16	1,50	13,18	4,44	4,24
17	1,00	13,32	4,46	4,43
18	1,25	13,31	3,82	4,39
19	1,25	12,95	4,17	4,43
20	0,75	13,67	3,89	4,22
21	2,00	12,88	3,78	4,08
22	1,00	12,74	4,55	4,29
23	1,25	12,99	4,31	4,26
24	1,00	12,53	4,38	4,06

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.129 - 3.132).

- C_{max}

Πίνακας 3.129: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0215	0,0215	4,379	0,048
Subject (Seq)	22	0,108	0,00491		
Form	1	0,342	0,342	40,375	<0,001
Seq x Form	1	0,000295	0,000295	0,0348	0,854
Residual	22	0,187	0,00848		
Total	47	0,659	0,0140		

Πίνακας 3.130: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,441

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.131: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

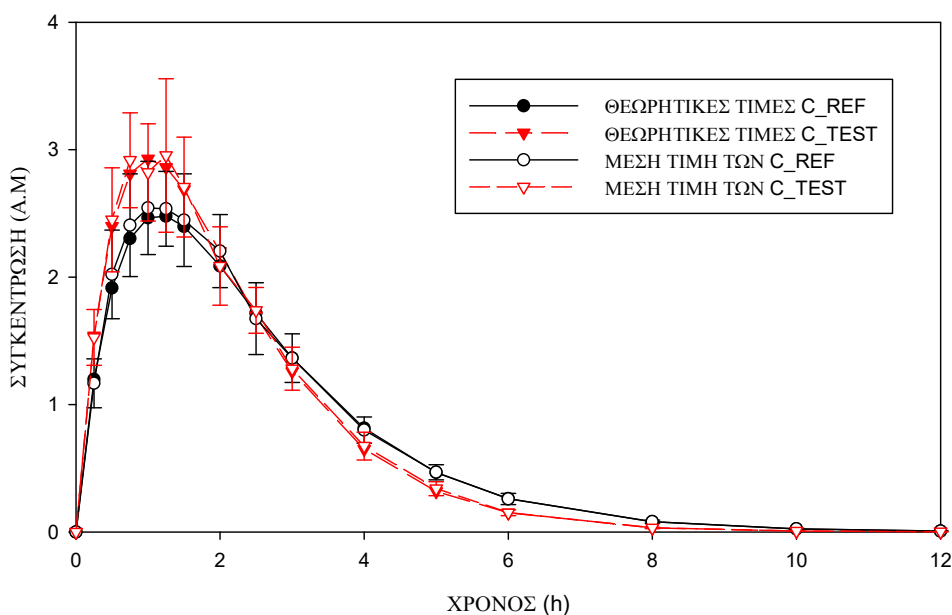
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000912	0,000912	0,388	0,540
Subject (Seq)	22	0,0517	0,00235		
Form	1	0,511	0,511	172,558	<0,001
Seq x Form	1	0,00309	0,00309	1,042	0,319
Residual	22	0,0652	0,00296		
Total	47	0,632	0,0134		

Πίνακας 3.132: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	1,443

Δ) Προσομοίωση B5α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.50, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.50: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.133 και 3.134, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.133: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.134: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	0,75	7,71	3,12	2,12
2	0,75	8,71	3,78	2,35
3	1,25	8,46	3,01	2,01
4	1,00	8,06	2,95	1,84
5	1,25	8,94	3,98	2,16
6	1,25	8,23	3,43	2,08
7	0,75	8,77	3,37	2,29
8	1,50	8,46	2,99	2,00
9	0,75	8,61	3,21	2,14
10	1,25	8,59	3,62	2,09
11	1,25	8,72	4,45	2,12
12	1,25	8,84	3,81	1,91
13	1,00	8,51	3,71	2,16
14	1,50	8,03	2,79	1,88
15	1,50	8,53	2,87	1,92
16	0,50	8,55	3,63	2,32
17	0,75	7,82	2,95	2,00
18	0,75	7,78	3,16	2,21
19	1,00	7,90	3,12	1,91
20	1,50	8,67	3,51	2,18
21	1,25	8,71	3,49	2,14
22	0,75	8,04	3,04	1,99
23	0,75	8,68	3,26	2,03
24	0,75	7,84	3,35	2,00

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.135 - 3.138).

- C_{max}

Πίνακας 3.135: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000306	0,000306	0,0311	0,862
Subject (Seq)	22	0,216	0,00983		
Form	1	0,278	0,278	22,960	<0,001
Seq x Form	1	0,00246	0,00246	0,203	0,656
Residual	22	0,266	0,0121		
Total	47	0,763	0,0162		

Πίνακας 3.136: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	1,205

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.137: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000421	0,000421	0,0626	0,805
Subject (Seq)	22	0,148	0,00672		
Form	1	0,442	0,442	67,902	<0,001
Seq x Form	1	0,000363	0,000363	0,0559	0,815
Residual	22	0,143	0,00651		
Total	47	0,734	0,0156		

Πίνακας 3.138: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,729

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις με σφάλμα που αναγεννήθηκαν, όπως φαίνονται στον πίνακα 3.139.

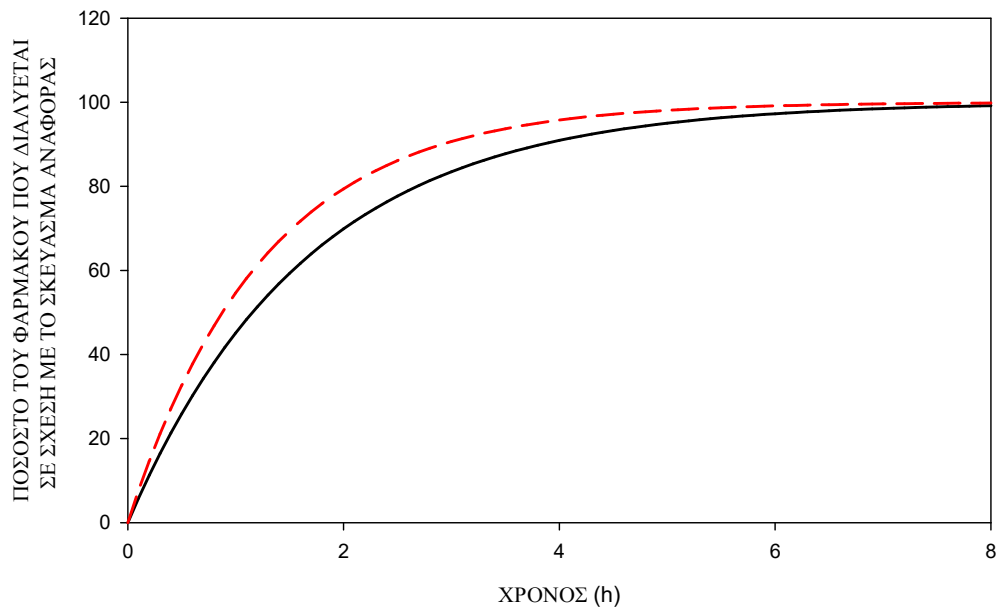
Πίνακας 3.139: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση B5α: $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=0,79$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	105,44	101,15	109,92
$AUC_{Tmax,R}$	113,43	110,20	116,75
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	108,33	102,56	114,43
$AUC_{Tmax,R}$	114,57	111,46	117,76
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	118,41	113,13	123,94
$AUC_{Tmax,R}$	122,88	119,61	126,23
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	116,42	110,24	122,94
$AUC_{Tmax,R}$	121,17	116,42	126,11

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα (πίνακας 3.139), φαίνεται πως στις περιπτώσεις που η σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου παίρνει τιμές $k_{el}= 0,1$ και $k_{el}= 0,2$, οι παράμετροι C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ βρίσκονται εντός των προκαθορισμένων ορίων δείχνοντας ότι τα δύο σκευάσματα είναι βιοϊσοδύναμα. Όμως, όταν πρόκειται για φάρμακα με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”, η $AUC_{Tmax,R}$ είναι εκτός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας σε αντίθεση με την παράμετρο C_{max} που δεν καταφέρνει να δείξει διαφορά μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο.

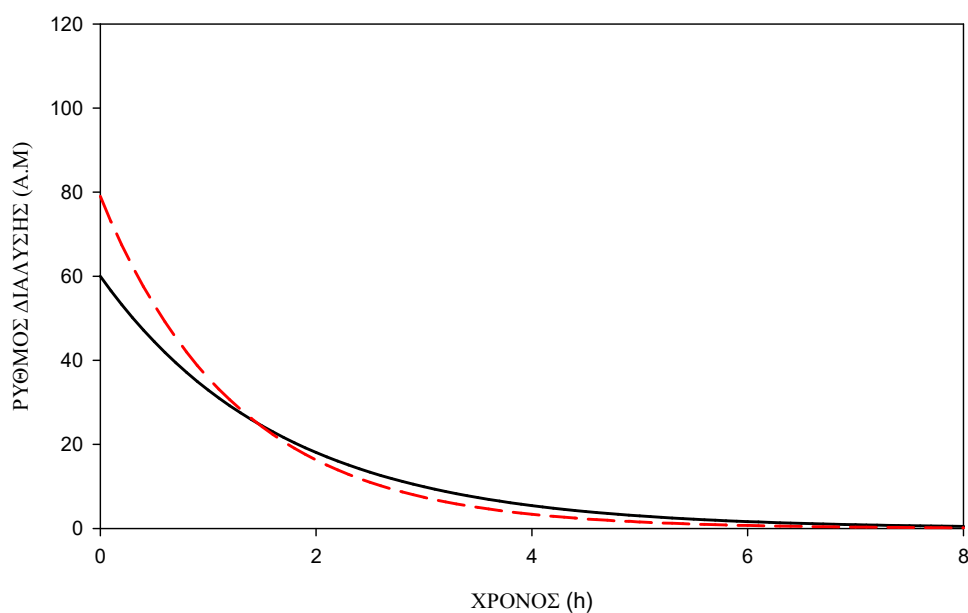
3.2.5.2 Προσομοίωση B5β

Στο σχήμα 3.51, απεικονίζονται τα θεωρητικά προφίλ ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκευάσμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



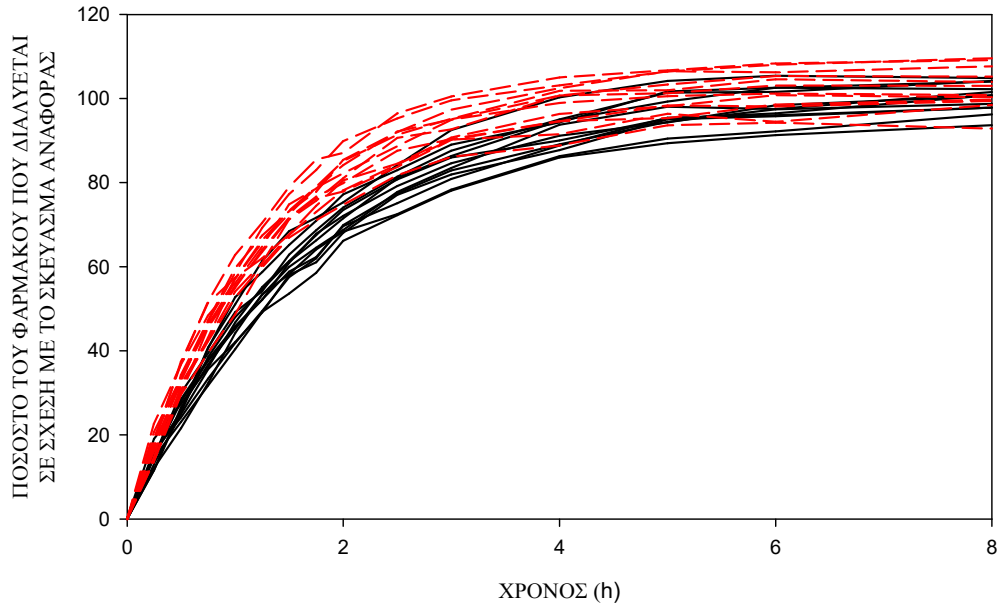
Σχήμα 3.51: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.52, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).

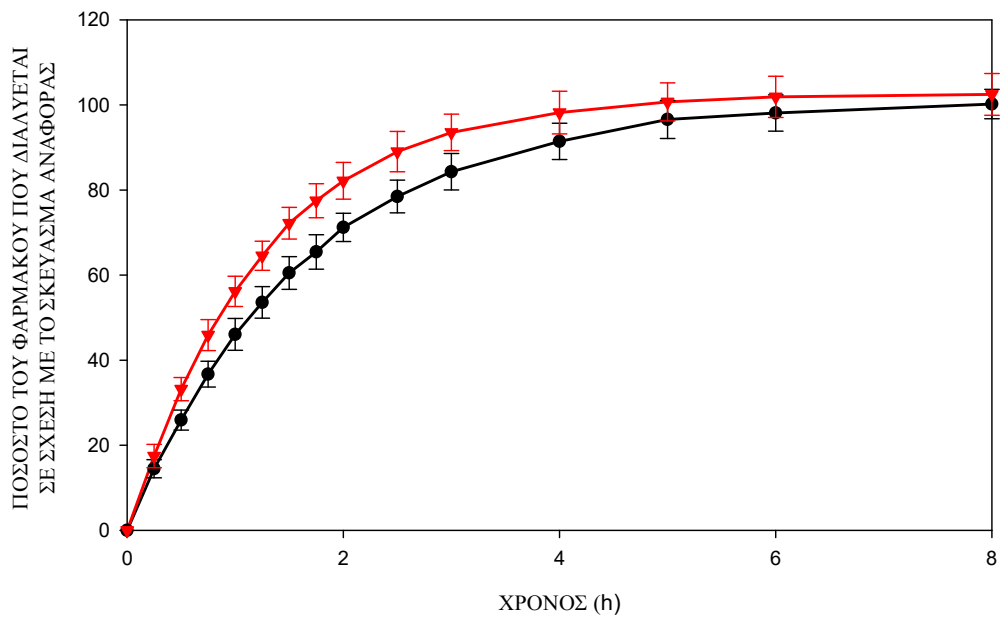


Σχήμα 3.52: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.53 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ενώ στο σχήμα 3.54 τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.53: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.54: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.140 δίνονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.140: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B5β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,162	$f_{1ref85,a}$	0,143
$f_{1fast85,p}$	0,190	$f_{1fast85,a}$	0,187
$\xi_{1ref85,p}$	0,075	$\xi_{1ref85,a}$	0,067
$\xi_{1fast85,p}$	0,087	$\xi_{1fast85,a}$	0,086
$\xi_{2ref85,p}$	0,073	$\xi_{2ref85,a}$	0,065
$\xi_{2fast85,p}$	0,084	$\xi_{2fast85,a}$	0,083
$f_{2ref85,p}$	50,77		
$f_{2fast85,p}$	50,11		

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 3.140, οι δείκτες $f_{1ref85,p}$, $f_{1fast85,p}$, $f_{1fast85,a}$ φαίνονται αυστηροί και αντανakλούν διαφορές ανάμεσα στα δύο σκευάσματα. Όμως, οι δείκτες ξ_1 , ξ_2 που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες όπως και οι $f_{2ref85,p}$, $f_{2fast85,p}$ και $f_{1ref85,a}$ δεν ξεπερνούν τα προκαθορισμένα όρια, αποτυγχάνοντας να ανιχνεύσουν διαφορές. Επιπρόσθετα, παρατηρείται ότι οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία φαίνονται πιο ευαίσθητοι σε σχέση με την εκτίμηση τους με επιφάνειες αν και για το σημείο αποκοπής fast85 οι διαφορές στις τιμές των δεικτών είναι πολύ μικρές. Ακόμη, σ' όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηροί ως προς την ομοιότητα των *in vitro* καμπυλών διάλυσης φαίνονται να είναι όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85.

Επομένως, οι δείκτες $f_{1ref85,p}$, $f_{1fast85,p}$, $f_{1fast85,a}$ φαίνονται αυστηροί και καταφέρνουν να ανιχνεύσουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo* με βάση την παράμετρο $AUC_{Tmax,R}$, στις περιπτώσεις που η σταθερά ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς είναι πιο μικρή από τη σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου (φαινόμενο “flip-flop”). Στις περιπτώσεις που η σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου παίρνει τιμές $k_{el}=0,1$ και $k_{el}=0,2$ η αυστηρότητα των δεικτών αυτών δεν συμφωνεί με τις *in vivo* φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Όλοι οι άλλοι δείκτες που βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων, δεν καταφέρνουν να

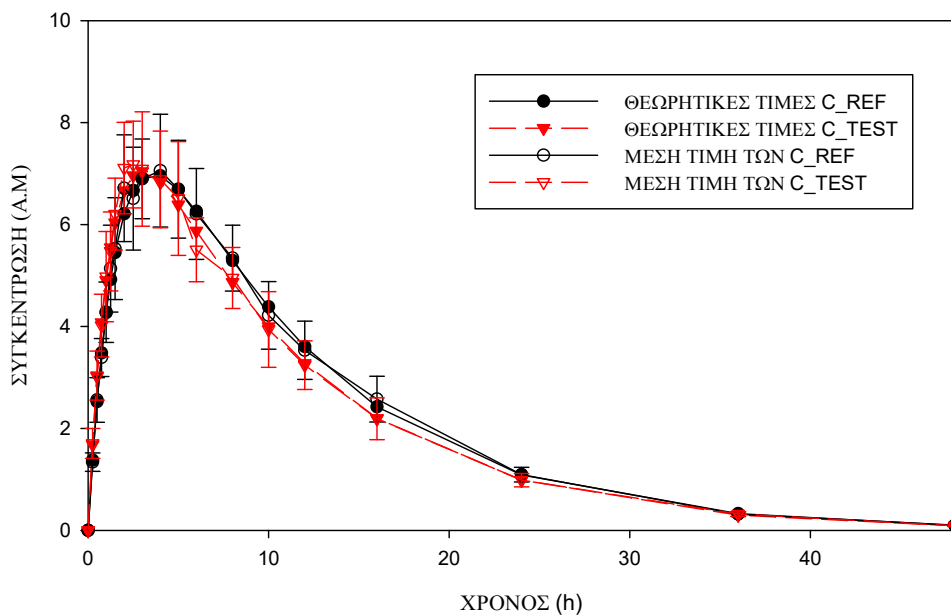
προβλέψουν τις διαφορές στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” ενώ βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τις in vivo φαρμακοκινητικές παραμέτρους όταν $\phi_R > 1$.

3.2.6 Προσομοιώσεις B5bis

3.2.6.1 Προσομοιώσεις B5abis

A) Προσομοίωση B5abis(1): $F_T=0,95$, $k_{el}=0,1$, $\phi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.55, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.55: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.141 και 3.142, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC, C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.141: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.142: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	99,16	7,65	15,90
2	5,00	96,49	8,17	16,60
3	4,00	93,70	9,11	15,86
4	2,50	96,67	7,10	15,28
5	2,00	94,39	8,20	16,63
6	2,00	98,29	8,55	17,92
7	5,00	97,11	8,84	16,28
8	2,50	100,52	8,57	17,55
9	2,50	98,99	8,73	16,66
10	3,00	96,07	7,73	15,92
11	2,00	89,71	6,96	15,64
12	3,00	89,14	7,49	15,32
13	2,50	91,73	9,47	17,56
14	5,00	96,74	9,21	15,30
15	4,00	93,03	7,98	14,69
16	1,50	93,23	6,94	15,33
17	2,00	94,57	7,61	15,27
18	4,00	102,24	7,78	16,21
19	3,00	98,08	9,51	16,00
20	4,00	93,95	7,96	16,10
21	3,00	99,89	9,73	15,22
22	3,00	103,92	7,02	16,05
23	2,00	97,05	8,27	16,65
24	3,00	92,49	7,72	15,16

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.143 - 3.146).

- C_{max}

Πίνακας 3.143: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00945	0,00945	1,364	0,255
Subject (Seq)	22	0,152	0,00693		
Form	1	0,0000436	0,0000436	0,00409	0,950
Seq x Form	1	0,000701	0,000701	0,0659	0,800
Residual	22	0,234	0,0106		
Total	47	0,397	0,00844		

Πίνακας 3.144: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,097

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.145: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

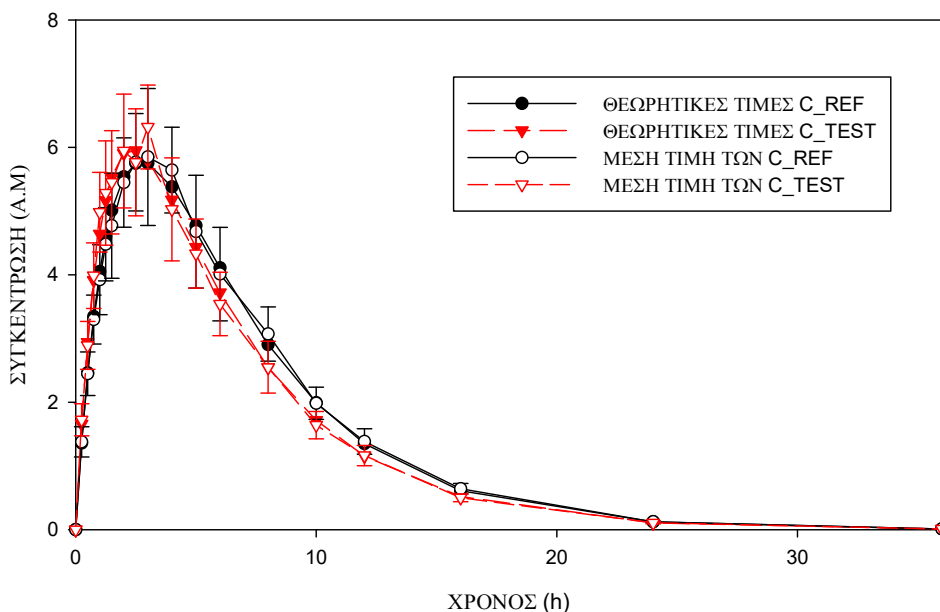
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00609	0,00609	3,287	0,083
Subject (Seq)	22	0,0407	0,00185		
Form	1	0,109	0,109	32,974	<0,001
Seq x Form	1	0,000892	0,000892	0,269	0,609
Residual	22	0,0730	0,00332		
Total	47	0,230	0,00490		

Πίνακας 3.146: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,774

B) Προσομοίωση B5abis(2): $F_T=0,95$, $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.56, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.56: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.147 και 3.148, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.147: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.148: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	49,51	6,64	14,32
2	2,50	51,35	6,97	15,27
3	2,50	44,73	5,94	13,17
4	3,00	45,07	6,69	13,53
5	3,00	47,63	6,30	12,71
6	3,00	50,81	7,45	15,61
7	1,50	44,29	6,70	13,80
8	3,00	47,34	6,95	13,25
9	3,00	49,82	7,41	15,56
10	3,00	50,94	6,47	13,29
11	1,25	46,54	6,69	13,03
12	3,00	48,43	6,71	14,04
13	3,00	47,01	6,87	14,07
14	1,50	48,49	6,68	14,52
15	2,50	48,95	6,35	14,13
16	2,00	49,04	7,20	13,87
17	1,50	50,51	6,98	14,96
18	2,00	47,88	6,01	13,33
19	2,00	48,43	7,82	15,21
20	2,00	47,47	6,49	13,85
21	3,00	46,58	6,06	13,97
22	2,50	47,43	6,81	14,08
23	3,00	47,82	7,16	15,65
24	2,00	48,55	7,34	15,50

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.149 - 3.152).

- C_{max}

Πίνακας 3.149: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00491	0,00491	0,468	0,501
Subject (Seq)	22	0,231	0,0105		
Form	1	0,0247	0,0247	3,060	0,094
Seq x Form	1	0,00483	0,00483	0,598	0,447
Residual	22	0,178	0,00807		
Total	47	0,443	0,00942		

Πίνακας 3.150: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	1,912

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.151: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

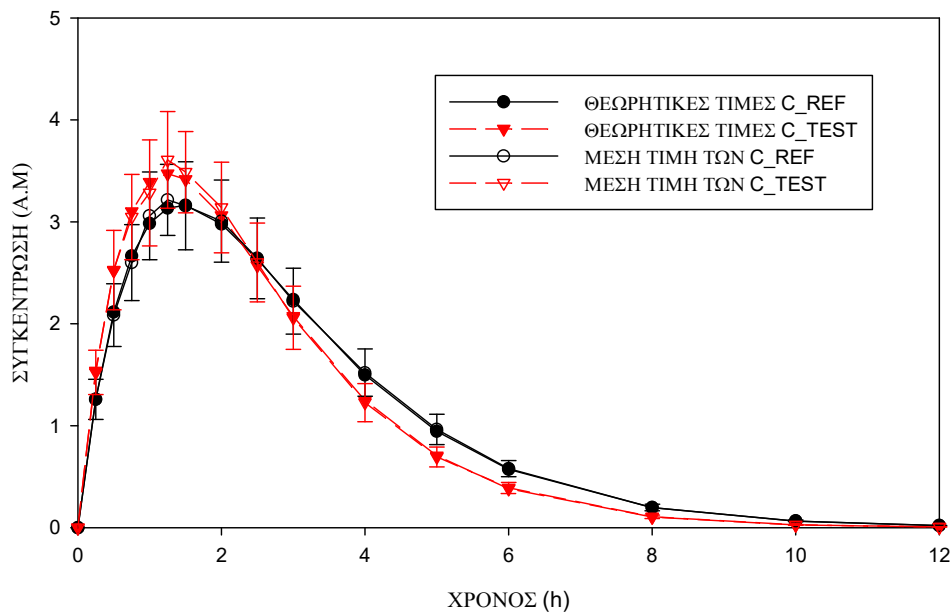
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000408	0,000408	0,139	0,713
Subject (Seq)	22	0,0646	0,00294		
Form	1	0,138	0,138	41,321	<0,001
Seq x Form	1	0,00439	0,00439	1,313	0,264
Residual	22	0,0736	0,00335		
Total	47	0,281	0,00598		

Πίνακας 3.152: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,651

Γ) Προσομοίωση B5abis(3): $F_T=0,95$, $k_{el}=0,8$, $\varphi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.57, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.57: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.153 και 3.154, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.153: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές		Παράμετροι (A.M.)		
A/A	T _{max}	AUC	C _{max}	AUC _{Tmax,R}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.154: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,25	11,92	4,22	4,07
2	1,50	12,23	4,24	3,84
3	1,25	11,58	3,89	3,65
4	1,00	12,75	3,96	3,79
5	2,00	11,14	3,52	3,62
6	1,50	12,61	3,99	3,86
7	1,50	11,87	3,68	3,94
8	1,00	12,11	3,84	3,95
9	1,25	11,47	3,61	3,81
10	2,00	12,45	4,31	3,83
11	1,00	11,67	3,62	3,98
12	1,00	11,93	3,34	3,72
13	1,00	12,37	3,73	3,94
14	0,75	12,24	4,04	4,40
15	1,25	12,10	4,56	4,29
16	1,25	12,39	3,51	3,98
17	1,50	12,10	3,35	3,81
18	1,50	11,85	3,50	3,65
19	1,25	11,89	3,67	3,84
20	1,25	11,81	3,78	3,88
21	1,50	11,96	4,17	4,07
22	1,25	11,60	4,29	3,99
23	1,00	12,42	4,49	4,16
24	1,25	11,90	4,45	4,34

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.155 - 3.158).

- C_{max}

Πίνακας 3.155: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0206	0,0206	2,576	0,123
Subject (Seq)	22	0,176	0,00798		
Form	1	0,0898	0,0898	13,881	0,001
Seq x Form	1	0,000196	0,000196	0,0303	0,863
Residual	22	0,142	0,00647		
Total	47	0,428	0,00912		

Πίνακας 3.156: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,358

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.157: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

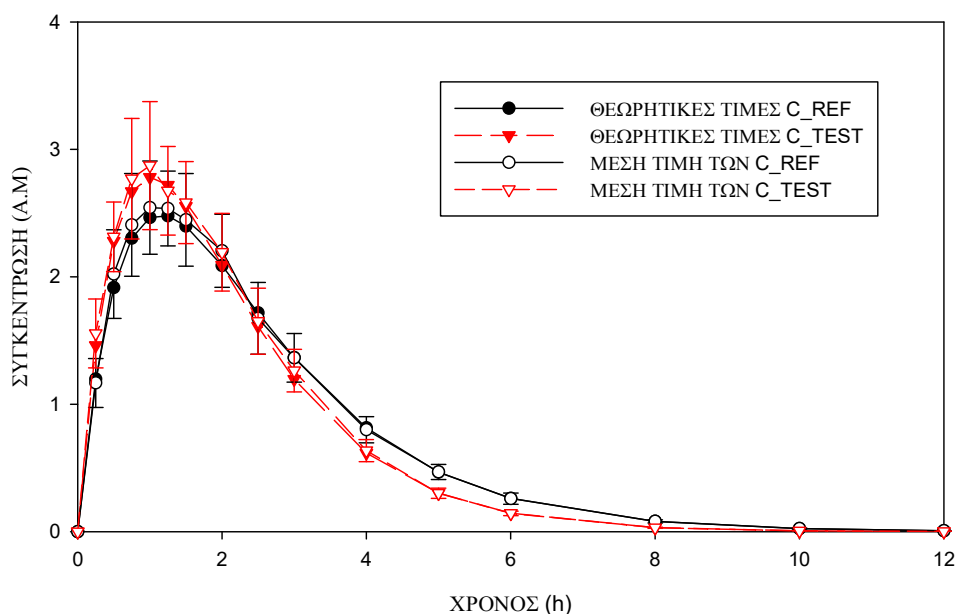
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000525	0,000525	0,158	0,695
Subject (Seq)	22	0,0732	0,00333		
Form	1	0,207	0,207	83,712	<0,001
Seq x Form	1	0,00395	0,00395	1,598	0,219
Residual	22	0,0544	0,00247		
Total	47	0,339	0,00721		

Πίνακας 3.158: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	1,368

Δ) Προσομοίωση B5abis(4): $F_T=0,95$, $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=0,76$

Στο σχήμα 3.58, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.58: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.159 και 3.160, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.159: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.160: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	7,63	2,55	1,72
2	1,25	8,12	2,94	1,99
3	0,75	8,19	3,08	2,09
4	1,00	8,00	4,04	2,09
5	1,25	8,38	3,10	2,18
6	1,50	7,95	3,15	1,84
7	0,75	8,47	3,75	2,26
8	1,25	7,98	3,06	1,92
9	0,75	8,33	3,47	2,42
10	1,00	8,43	3,59	2,13
11	1,50	8,06	3,03	1,95
12	1,00	8,31	3,20	2,08
13	1,00	8,62	3,60	2,15
14	1,00	7,95	3,45	1,91
15	1,25	7,66	2,89	1,85
16	0,75	8,52	3,27	2,06
17	0,75	7,96	3,23	2,02
18	1,25	8,05	3,38	1,86
19	1,00	7,28	2,74	1,79
20	0,75	7,97	2,74	1,87
21	0,75	7,90	2,76	1,87
22	0,75	8,62	3,53	2,35
23	1,00	8,63	3,20	2,14
24	1,00	7,81	3,51	1,90

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.161 - 3.164).

- C_{max}

Πίνακας 3.161: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00665	0,00665	0,679	0,419
Subject (Seq)	22	0,216	0,00980		
Form	1	0,146	0,146	13,206	0,001
Seq x Form	1	0,000209	0,000209	0,0189	0,892
Residual	22	0,244	0,0111		
Total	47	0,613	0,0130		

Πίνακας 3.162: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	1,163

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.163: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00242	0,00242	0,279	0,603
Subject (Seq)	22	0,191	0,00867		
Form	1	0,316	0,316	41,164	<0,001
Seq x Form	1	0,00256	0,00256	0,334	0,569
Residual	22	0,169	0,00767		
Total	47	0,680	0,0145		

Πίνακας 3.164: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,699

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις που αναγεννήθηκαν με σφάλμα, όπως φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 3.165.

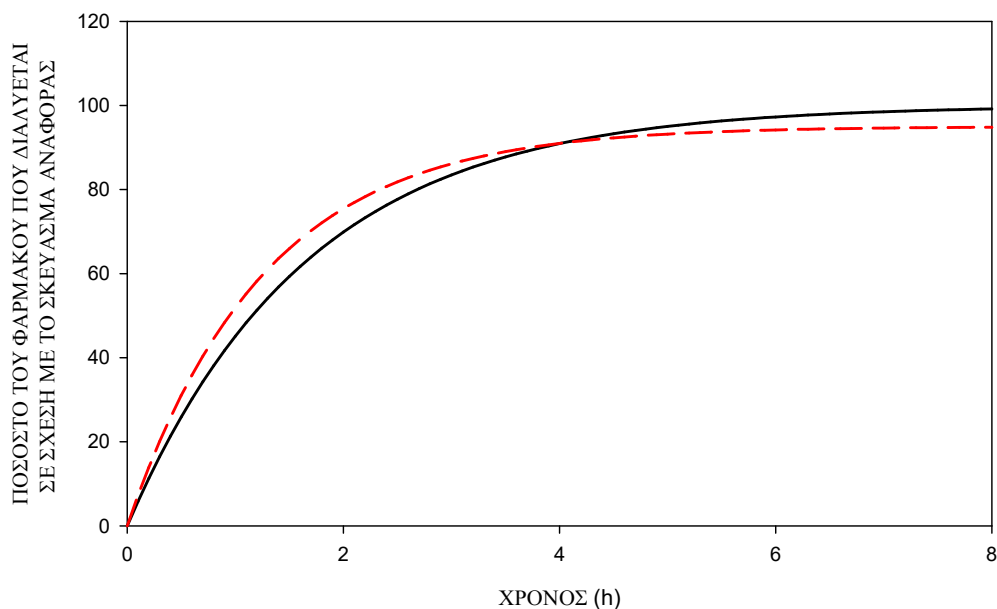
Πίνακας 3.165: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση B5abis: $F_R=1$, $k_{aR}=0,6$, $F_T=0,95$, $k_{aT}=0,79$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Ανω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	99,90	94,93	105,13
$AUC_{Tmax,R}$	109,97	106,87	113,15
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	104,71	100,15	109,48
$AUC_{Tmax,R}$	111,29	108,15	114,53
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	108,98	104,72	113,41
$AUC_{Tmax,R}$	114	111,22	116,84
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	111,63	105,95	117,61
$AUC_{Tmax,R}$	117,59	112,59	122,80

Από τον πίνακα 3.165, φαίνεται πως σ' όλες τις περιπτώσεις φαρμάκων, τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι εντός των ορίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας και οι παράμετροι δεν φαίνεται να ανιχνεύουν διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων.

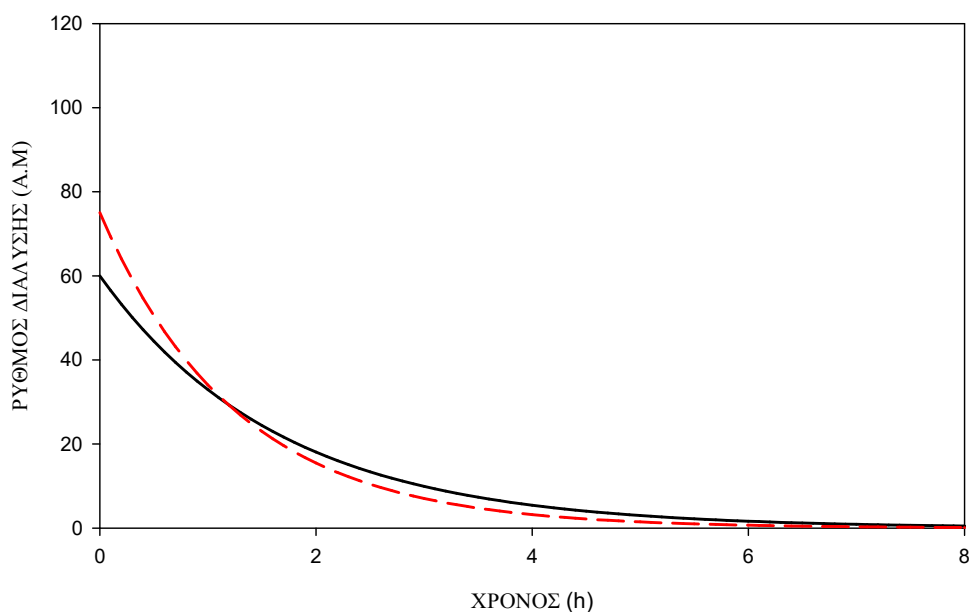
3.2.6.2 Προσομοίωση B5bbis

Στο σχήμα 3.59, απεικονίζονται τα θεωρητικά προφίλ ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



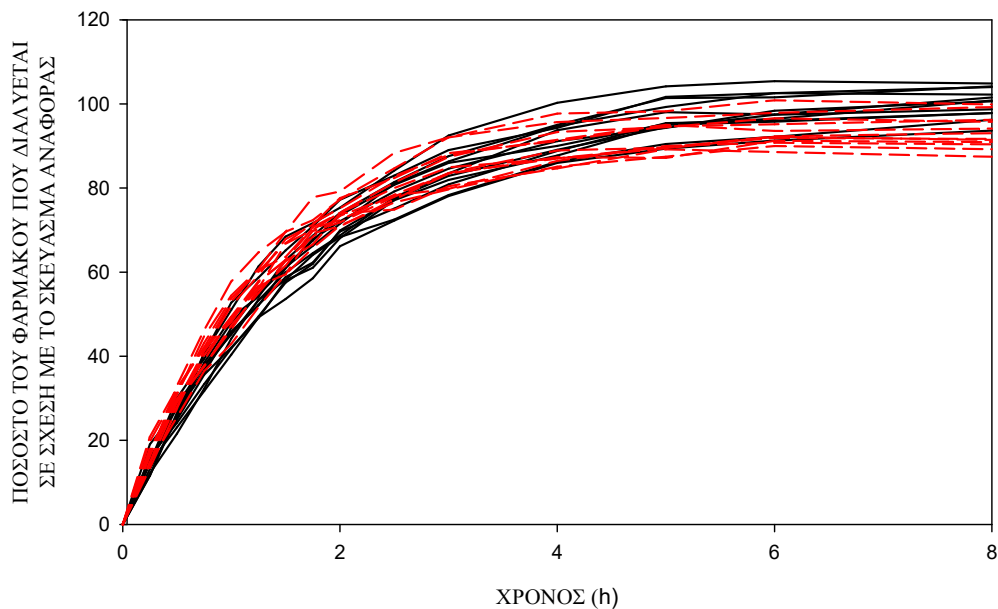
Σχήμα 3.59: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.60, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).



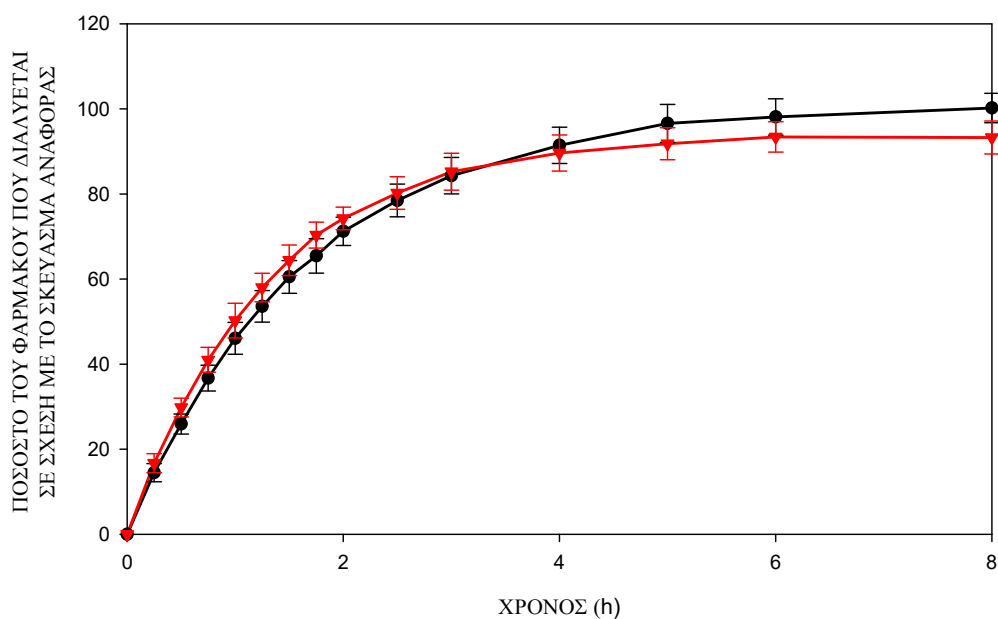
Σχήμα 3.60: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.61 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος.



Σχήμα 3.61: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.

Στο σχήμα 3.62 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.62: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.166 παρατίθενται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.166: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B5βbis]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,056	$f_{1ref85,a}$	0,042
$f_{1fast85,p}$	0,062	$f_{1fast85,a}$	0,057
$\xi_{1ref85,p}$	0,027	$\xi_{1ref85,a}$	0,021
$\xi_{1fast85,p}$	0,030	$\xi_{1fast85,a}$	0,028
$\xi_{2ref85,p}$	0,027	$\xi_{2ref85,a}$	0,022
$\xi_{2fast85,p}$	0,030	$\xi_{2fast85,a}$	0,028
$f_{2ref85,p}$	72,24		
$f_{2fast85,p}$	71,53		

Σύμφωνα με τα πιο πάνω αποτελέσματα (πίνακας 3.166), φαίνεται πως όλοι οι δείκτες δεν ξεπερνούν τα αποδεκτά όρια δείχνοντας ότι οι καμπύλες *in vitro* διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο είναι όμοιες. Ακόμη, όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία φαίνονται πιο αυστηροί σε σχέση με την εκτίμησή τους με επιφάνειες. Επιπρόσθετα, παρατηρείται πως σ' όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηροί ως προς την ομοιότητα των *in vitro* καμπυλών διάλυσης φαίνονται να είναι όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85.

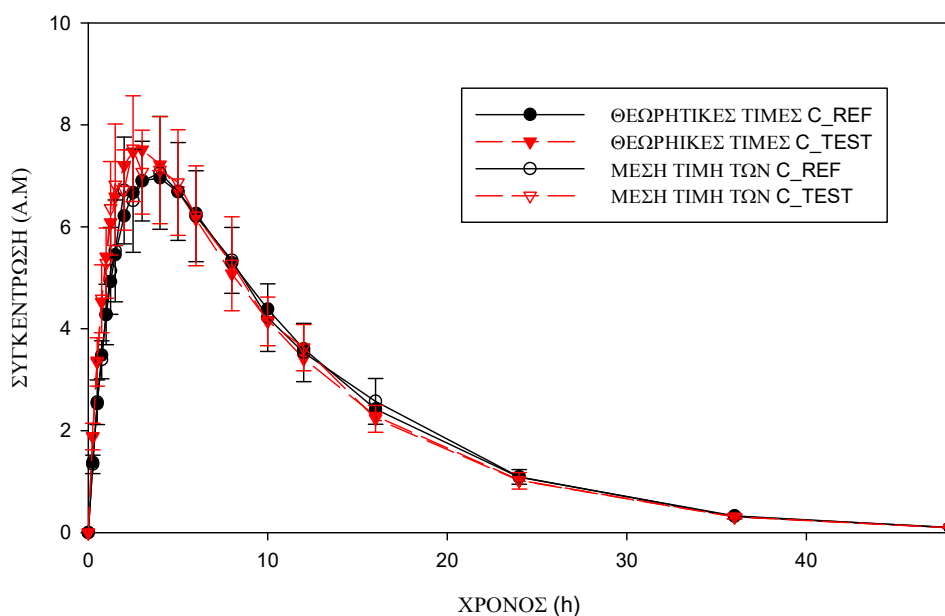
Συνεπώς, φαίνεται η επίδραση της μεταβολής του κλάσματος της δόσης του φαρμάκου που απορροφάται (F), καθώς μεταβάλλοντας ταυτόχρονα το F_T και τη σταθερά k_{aT} , όλοι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης του φαρμάκου βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τις *in vivo* φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$.

3.2.7 Προσομοιώσεις B6

3.2.7.1 Προσομοιώσεις B6α

A) Προσομοίωση B6α(1): $k_{el}=0,1$, $\varphi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=0,71$

Στο σχήμα 3.63, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.63: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.167 και 3.168, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC, C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.167: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.168: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	3,00	100,31	8,73	18,26
2	3,00	100,35	7,65	16,38
3	2,50	98,96	7,36	17,29
4	4,00	100,64	8,53	16,65
5	1,50	102,50	9,33	18,46
6	2,00	101,39	7,65	16,05
7	2,00	99,43	7,42	15,94
8	5,00	104,19	8,81	17,16
9	2,50	99,44	8,74	17,17
10	1,50	106,59	9,33	18,57
11	2,50	98,68	9,60	18,31
12	3,00	101,59	7,77	16,26
13	4,00	104,14	9,01	17,19
14	4,00	102,46	8,60	15,73
15	4,00	105,95	9,73	16,16
16	2,50	103,21	8,35	17,02
17	2,50	100,18	7,83	16,32
18	2,50	99,40	8,56	18,60
19	5,00	97,67	7,55	16,18
20	5,00	101,70	7,27	15,75
21	5,00	100,57	8,04	16,97
22	3,00	90,18	7,18	15,72
23	1,50	107,67	8,47	15,98
24	4,00	103,88	7,14	15,65

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.169 - 3.172).

- C_{max}

Πίνακας 3.169: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000821	0,000821	0,122	0,730
Subject (Seq)	22	0,148	0,00674		
Form	1	0,00133	0,00133	0,139	0,713
Seq x Form	1	0,00988	0,00988	1,028	0,322
Residual	22	0,211	0,00961		
Total	47	0,372	0,00791		

Πίνακας 3.170: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,109

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.171: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

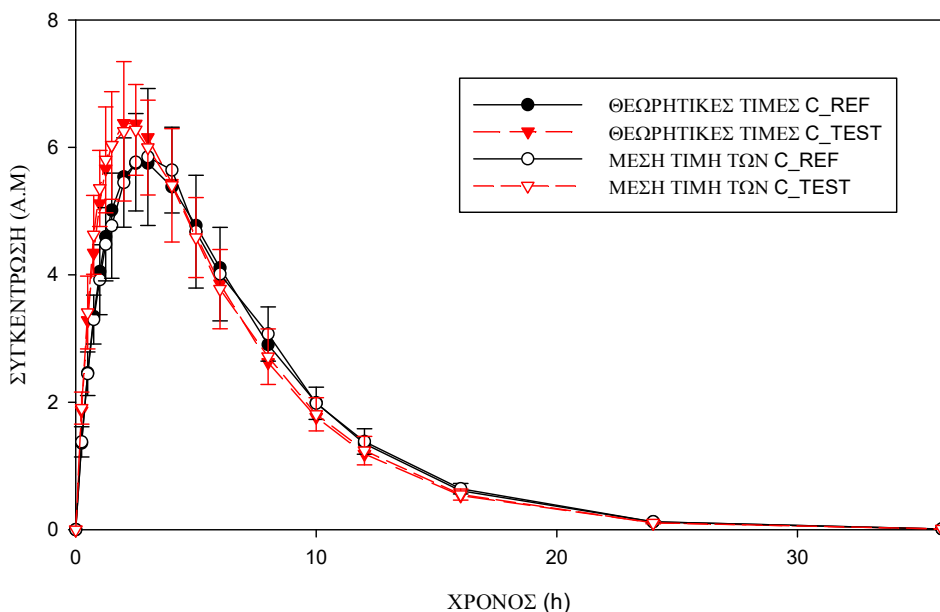
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000916	0,000916	0,295	0,593
Subject (Seq)	22	0,0683	0,00311		
Form	1	0,243	0,243	85,777	<0,001
Seq x Form	1	0,00603	0,00603	2,124	0,159
Residual	22	0,0624	0,00284		
Total	47	0,381	0,00811		

Πίνακας 3.172: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,821

B) Προσομοίωση B6α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=0,71$

Στο σχήμα 3.64, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.64: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.173 και 3.174, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.173: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.174: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	49,20	6,90	14,26
2	2,00	53,02	8,95	16,69
3	1,50	50,35	6,87	15,61
4	2,50	54,23	7,38	16,44
5	3,00	51,01	6,78	15,27
6	3,00	49,29	6,98	14,76
7	2,00	48,72	7,64	14,34
8	1,50	50,44	6,72	15,49
9	3,00	49,85	7,37	14,38
10	2,00	52,17	7,03	15,09
11	1,25	52,16	7,34	16,07
12	1,25	55,22	7,71	16,19
13	2,00	49,53	6,81	14,80
14	3,00	51,74	7,56	15,66
15	4,00	54,23	7,18	15,04
16	2,50	53,24	6,60	14,81
17	2,00	49,33	6,60	15,01
18	2,50	50,01	7,26	16,06
19	2,50	46,64	6,16	14,65
20	1,50	48,50	6,78	15,77
21	2,00	52,88	7,37	16,03
22	2,50	54,19	7,29	16,07
23	4,00	51,17	6,41	13,87
24	1,50	52,22	7,69	14,85

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.175 - 3.178).

- C_{max}

Πίνακας 3.175: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000135	0,000135	0,0163	0,899
Subject (Seq)	22	0,181	0,00823		
Form	1	0,113	0,113	10,444	0,004
Seq x Form	1	0,0228	0,0228	2,119	0,160
Residual	22	0,237	0,0108		
Total	47	0,554	0,0118		

Πίνακας 3.176: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	1,963

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.177: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

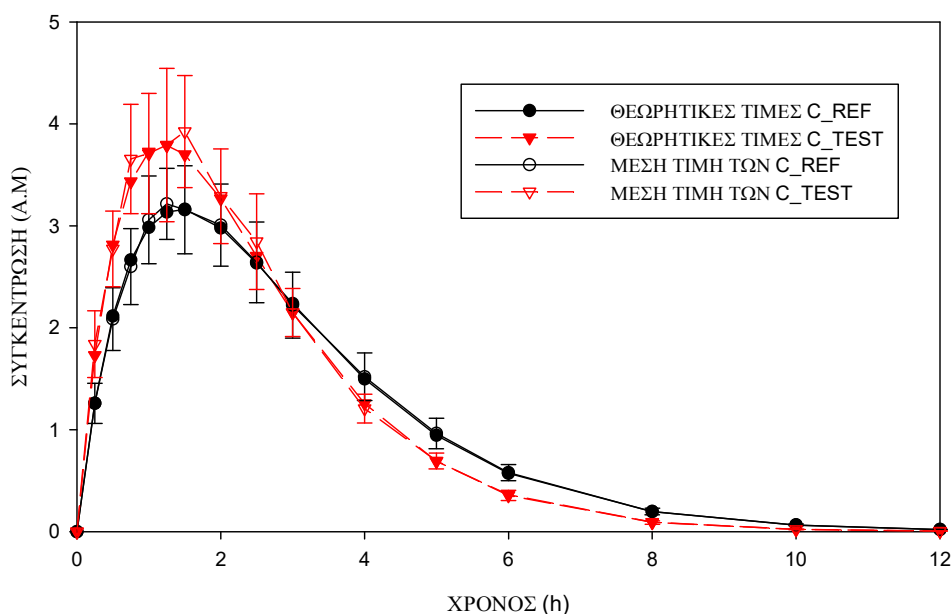
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000671	0,000671	0,268	0,610
Subject (Seq)	22	0,0550	0,00250		
Form	1	0,402	0,402	185,011	<0,001
Seq x Form	1	0,00518	0,00518	2,384	0,137
Residual	22	0,0478	0,00217		
Total	47	0,511	0,0109		

Πίνακας 3.178: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,727

Γ) Προσομοίωση B6α(3): $k_{el}=0,8$, $\phi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=0,71$

Στο σχήμα 3.65, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.65: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.179 και 3.180, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.179: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.180: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	12,24	4,48	4,29
2	1,00	12,72	4,90	4,74
3	1,50	12,85	4,95	4,54
4	1,25	13,16	4,48	4,38
5	0,75	13,16	4,33	4,55
6	0,75	13,10	3,90	4,62
7	1,25	12,80	5,77	4,80
8	1,00	12,19	4,21	4,36
9	1,25	13,32	4,79	4,96
10	0,75	13,29	4,44	4,41
11	1,00	12,18	3,62	4,15
12	1,25	13,56	5,21	4,86
13	1,25	12,15	4,47	4,10
14	0,75	13,08	4,65	4,36
15	1,25	11,28	3,77	4,06
16	1,50	13,29	4,45	4,55
17	1,50	12,38	3,94	4,37
18	1,50	13,73	4,82	4,18
19	1,50	12,93	3,99	4,23
20	1,00	13,27	5,14	4,70
21	0,75	13,19	4,66	4,68
22	1,50	11,92	3,88	4,35
23	2,00	12,68	3,68	4,04
24	0,75	12,06	3,92	4,12

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.181 - 3.184).

- C_{max}

Πίνακας 3.181: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000501	0,000501	0,0489	0,827
Subject (Seq)	22	0,225	0,0102		
Form	1	0,532	0,532	52,437	<0,001
Seq x Form	1	0,0230	0,0230	2,270	0,146
Residual	22	0,223	0,0102		
Total	47	1,005	0,0214		

Πίνακας 3.182: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,483

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.183: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

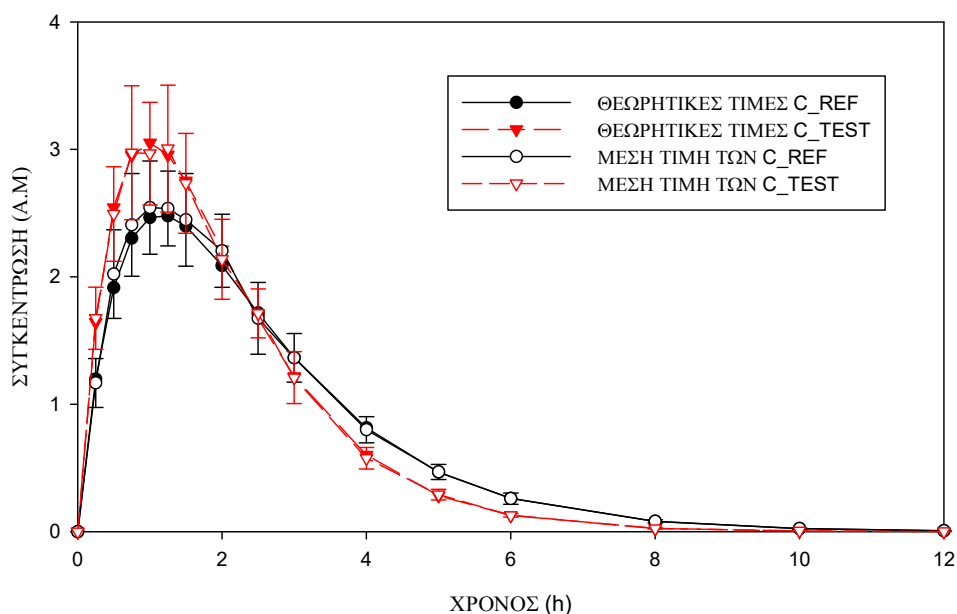
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0165	0,0165	6,214	0,021
Subject (Seq)	22	0,0583	0,00265		
Form	1	0,754	0,754	219,377	<0,001
Seq x Form	1	0,00181	0,00181	0,527	0,475
Residual	22	0,0756	0,00344		
Total	47	0,906	0,0193		

Πίνακας 3.184: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	1,487

Δ) Προσομοίωση Β6α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=0,71$

Στο σχήμα 3.66, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.66: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.185 και 3.186, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.185: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.186: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,00	7,52	2,91	2,07
2	1,00	8,61	3,09	2,13
3	1,25	7,76	3,80	2,16
4	1,00	7,77	3,25	2,15
5	1,50	8,04	3,22	1,84
6	1,50	7,70	3,22	1,71
7	1,00	8,37	3,56	2,04
8	1,25	7,52	2,76	2,03
9	1,00	8,16	3,49	1,96
10	0,75	8,73	3,58	2,24
11	0,75	7,93	2,98	2,17
12	1,50	8,57	3,68	2,37
13	1,00	9,02	3,60	2,06
14	2,00	8,33	2,84	2,27
15	0,75	7,89	2,99	2,26
16	1,25	8,01	3,65	2,03
17	1,25	8,74	3,04	2,32
18	1,25	9,31	4,28	2,52
19	1,25	8,63	3,55	2,06
20	0,75	8,57	3,65	2,35
21	1,00	8,64	3,45	2,43
22	1,25	7,67	2,92	1,83
23	1,00	8,18	3,37	2,27
24	0,75	8,51	4,37	2,46

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.187 - 3.190).

- C_{max}

Πίνακας 3.187: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000129	0,0000129	0,00328	0,955
Subject (Seq)	22	0,0868	0,00395		
Form	1	0,304	0,304	15,652	<0,001
Seq x Form	1	0,00403	0,00403	0,207	0,653
Residual	22	0,428	0,0194		
Total	47	0,823	0,0175		

Πίνακας 3.188: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	1,212

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.189: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00375	0,00375	0,478	0,497
Subject (Seq)	22	0,173	0,00786		
Form	1	0,620	0,620	59,772	<0,001
Seq x Form	1	0,00358	0,00358	0,345	0,563
Residual	22	0,228	0,0104		
Total	47	1,028	0,0219		

Πίνακας 3.190: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,764

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις με σφάλμα που αναγεννήθηκαν, όπως φαίνονται στον πίνακα 3.191.

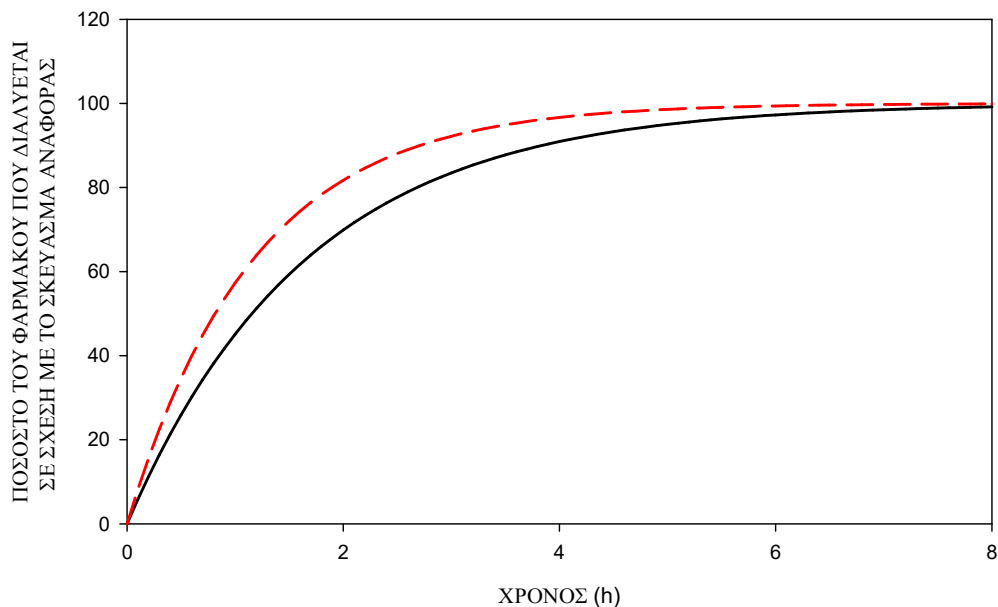
Πίνακας 3.191: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση Β6α: $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=0,85$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	101,11	96,31	106,14
$AUC_{Tmax,R}$	115,26	112,25	118,34
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	110,19	104,65	116,01
$AUC_{Tmax,R}$	120,08	117,34	122,89
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	123,49	117,46	129,83
$AUC_{Tmax,R}$	128,40	124,72	132,19
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	117,23	109,41	125,61
$AUC_{Tmax,R}$	125,48	119,30	131,99

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.191, στις περιπτώσεις φαρμάκων που ο λόγος των σταθερών $k_{aR}/k_{el} > 1$, τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ βρίσκονται εντός του αποδεκτού εύρους της βιοϊσοδυναμίας ενώ όταν $k_{aR}/k_{el} < 1$ (φαινόμενο “flip-flop”) είναι εκτός των αποδεκτών ορίων, δείχνοντας ότι τα δύο σκευάσματα δεν είναι βιοϊσοδύναμα.

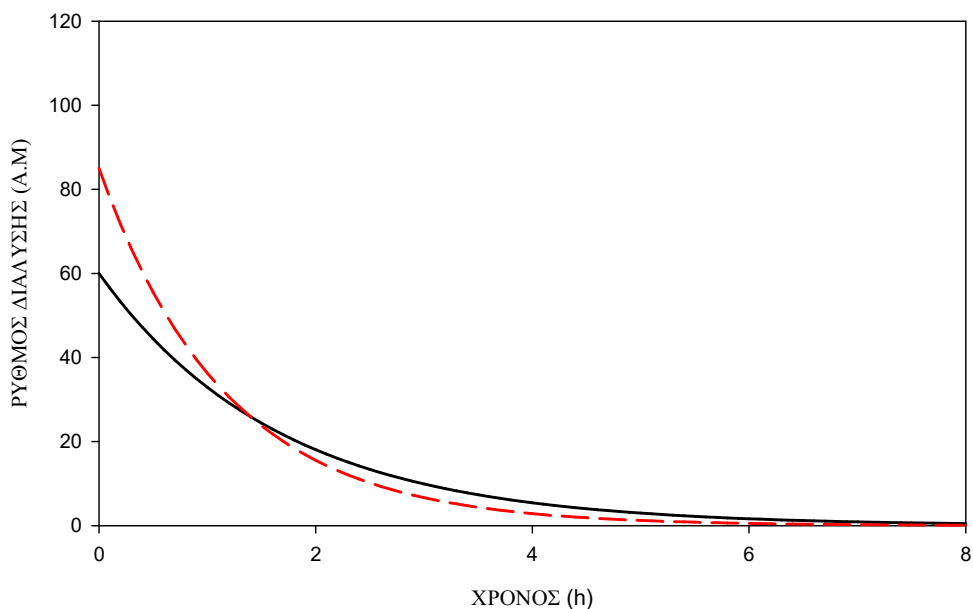
3.2.7.2 Προσομοίωση Β6β

Στο σχήμα 3.67, φαίνονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



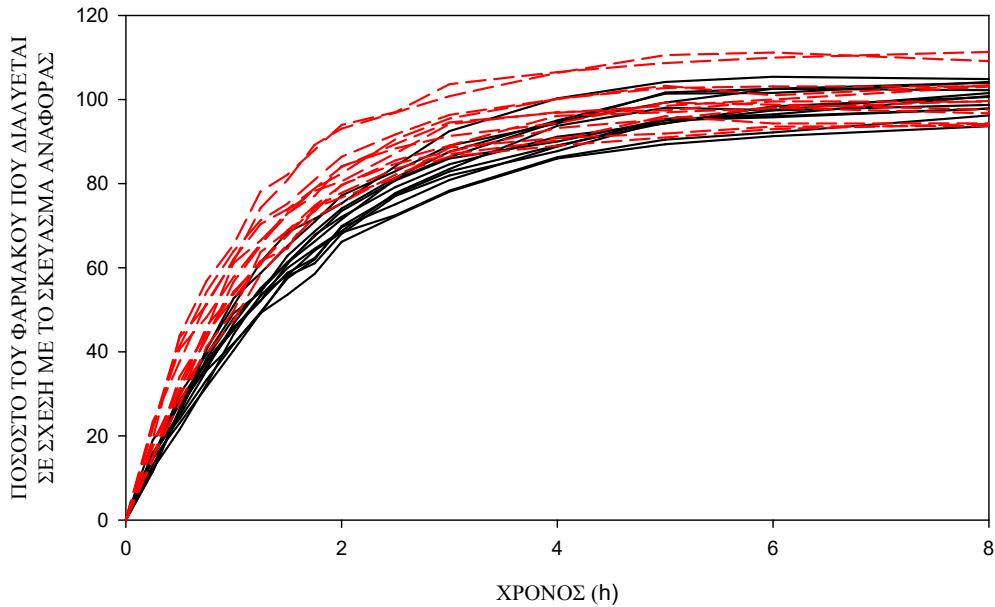
Σχήμα 3.67: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.68, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).

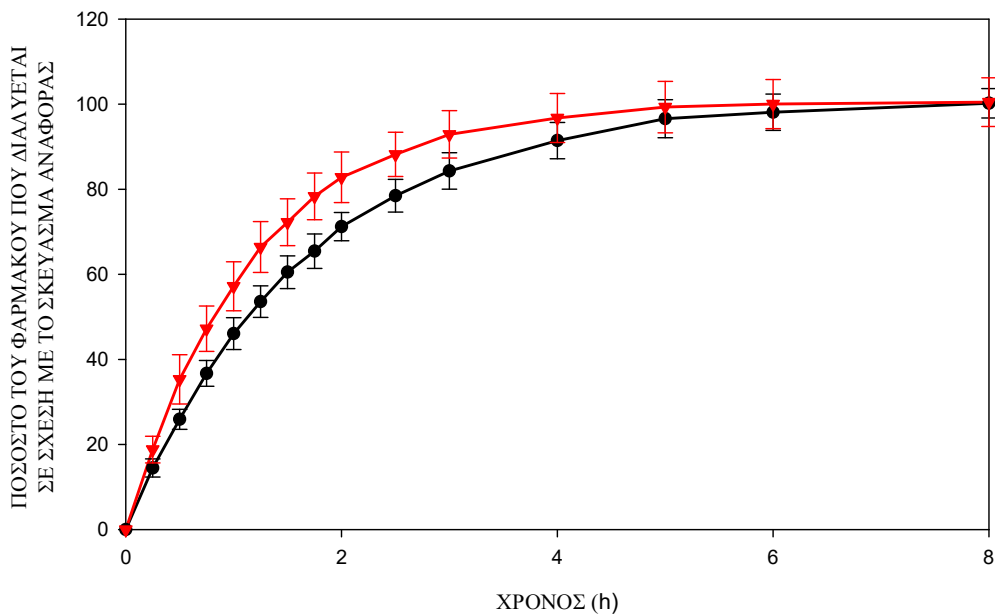


Σχήμα 3.68: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.69 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος και στο σχήμα 3.70 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.69: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.70: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.192 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.192: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B6β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,172	$f_{1ref85,a}$	0,146
$f_{1fast85,p}$	0,208	$f_{1fast85,a}$	0,205
$\xi_{1ref85,p}$	0,079	$\xi_{1ref85,a}$	0,068
$\xi_{1fast85,p}$	0,094	$\xi_{1fast85,a}$	0,093
$\xi_{2ref85,p}$	0,077	$\xi_{2ref85,a}$	0,067
$\xi_{2fast85,p}$	0,091	$\xi_{2fast85,a}$	0,089
$f_{2ref85,p}$	49,50		
$f_{2fast85,p}$	48,35		

Από τον πίνακα 3.192, διαπιστώνεται πως οι δείκτες f_1 και f_2 που υπολογίστηκαν με σημεία μέχρι το χρόνο σημείο αποκοπής ref85 και fast85 όπως και ο δείκτης $f_{1fast85,a}$ φαίνονται αυστηροί και ανιχνεύουν διαφορές ανάμεσα στα δύο σκευάσματα. Αντίθετα, οι δείκτες Rescigno όπως και ο δείκτης $f_{1ref85,a}$, δεν ξεπερνούν τα προκαθορισμένα όρια. Ακόμη, παρατηρείται ότι όλοι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία φαίνονται πιο αυστηροί συγκριτικά με την εκτίμησή τους με επιφάνειες. Επιπλέον, σ' όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηροί φαίνονται να είναι όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85.

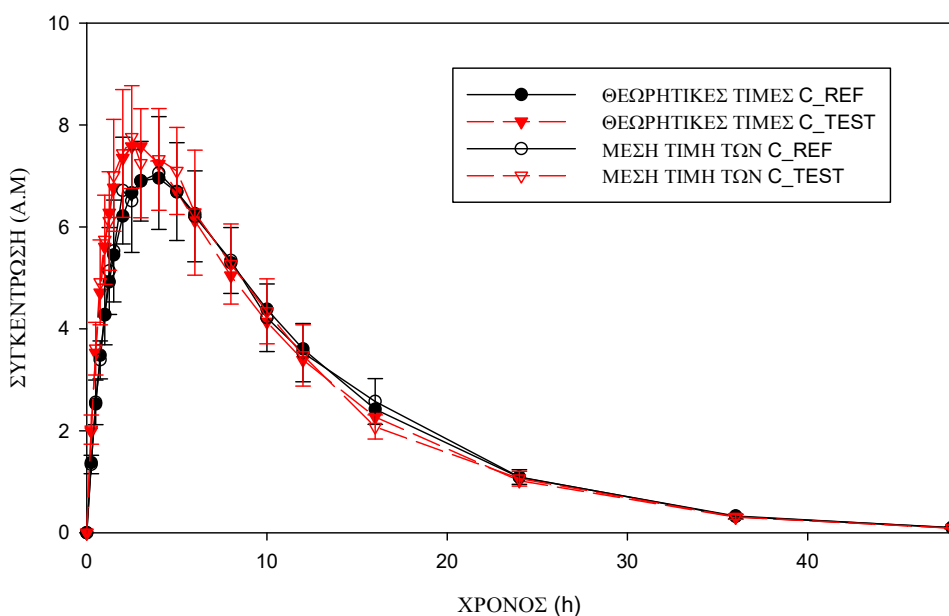
Άρα, οι δείκτες που είναι εκτός των αποδεκτών ορίων συμφωνούν πλήρως με τις in vivo φαρμακοκινητικές παραμέτρους στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”. Αντίθετα, όταν $\varphi_R > 1$ οι δείκτες αυτοί φαίνεται να υπερεκτιμούν τις διαφορές που δεν ανιχνεύονται in vivo.

3.2.8 Προσομοιώσεις B7

3.2.8.1 Προσομοιώσεις B7a

A) Προσομοίωση B7a(1): $k_{el}=0,1$, $\varphi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=0,67$

Στο σχήμα 3.71, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.71: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.193 και 3.194, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.193: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.194: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	107,11	8,83	16,82
2	2,00	111,70	9,46	19,36
3	3,00	97,60	8,17	16,82
4	4,00	93,47	8,07	14,87
5	2,00	109,83	9,99	18,26
6	2,50	91,60	8,70	17,19
7	1,50	102,43	9,07	17,95
8	5,00	106,15	8,92	17,24
9	4,00	106,90	8,19	16,48
10	2,50	94,48	8,18	16,97
11	1,50	95,03	9,08	17,63
12	4,00	106,14	8,27	16,97
13	1,50	100,72	9,29	18,84
14	2,50	102,27	9,03	17,59
15	2,00	108,11	9,52	19,44
16	2,50	103,68	8,38	17,94
17	3,00	110,60	9,66	19,73
18	4,00	98,30	9,73	17,70
19	2,00	103,94	8,46	17,69
20	2,50	102,66	9,93	18,56
21	2,00	97,05	7,94	16,81
22	3,00	109,75	8,39	18,94
23	4,00	95,10	7,68	16,17
24	3,00	96,42	8,09	17,51

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.195 - 3.198).

- C_{max}

Πίνακας 3.195: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0125	0,0125	1,554	0,226
Subject (Seq)	22	0,177	0,00803		
Form	1	0,0632	0,0632	13,378	0,001
Seq x Form	1	0,00168	0,00168	0,355	0,557
Residual	22	0,104	0,00472		
Total	47	0,358	0,00761		

Πίνακας 3.196: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,171

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.197: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

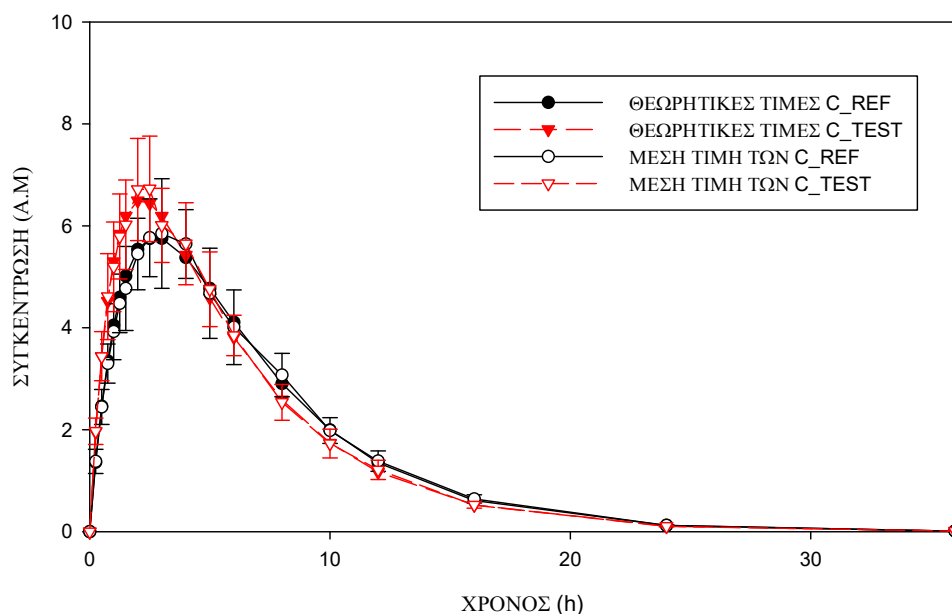
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00686	0,00686	1,864	0,186
Subject (Seq)	22	0,0810	0,00368		
Form	1	0,432	0,432	137,706	<0,001
Seq x Form	1	0,000629	0,000629	0,200	0,659
Residual	22	0,0691	0,00314		
Total	47	0,590	0,0125		

Πίνακας 3.198: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,868

B) Προσομοίωση B7α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=0,67$

Στο σχήμα 3.72, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.72: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.199 και 3.200, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC, C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.199: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.200: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	48,26	8,79	16,81
2	3,00	51,67	7,19	15,56
3	2,00	51,51	7,05	15,19
4	1,50	48,93	7,58	15,33
5	2,50	51,78	7,69	15,71
6	2,00	49,50	8,22	16,36
7	3,00	49,84	6,52	14,79
8	2,00	51,44	7,07	15,07
9	2,50	52,75	8,40	17,59
10	1,50	48,70	6,93	13,80
11	3,00	53,16	6,74	15,08
12	2,00	51,57	7,14	16,07
13	2,00	52,33	7,93	15,58
14	1,50	57,07	8,17	17,20
15	2,50	50,31	7,62	16,35
16	2,50	56,76	8,40	16,96
17	1,25	48,94	6,98	14,69
18	2,50	49,91	6,41	14,96
19	2,50	52,27	7,77	15,73
20	2,00	50,78	7,97	16,89
21	2,50	51,76	8,24	16,13
22	1,25	51,95	6,38	15,44
23	2,50	50,31	7,05	15,07
24	2,00	51,31	7,55	15,26

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.201 - 3.204).

- C_{max}

Πίνακας 3.201: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000557	0,000557	0,0383	0,847
Subject (Seq)	22	0,320	0,0146		
Form	1	0,247	0,247	33,211	<0,001
Seq x Form	1	0,0134	0,0134	1,803	0,193
Residual	22	0,164	0,00745		
Total	47	0,746	0,0159		

Πίνακας 3.202: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	2,010

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.203: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

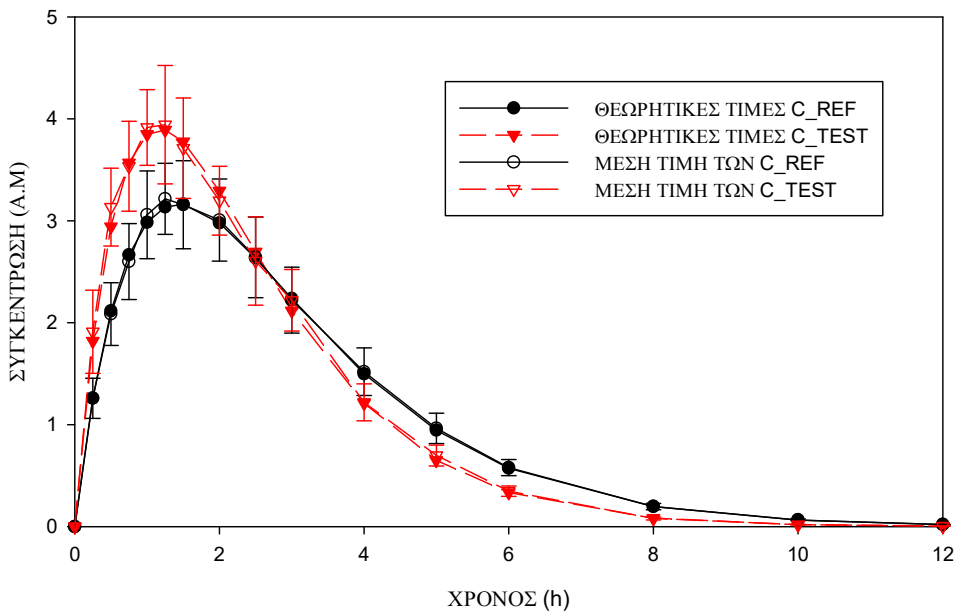
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000677	0,000677	0,279	0,603
Subject (Seq)	22	0,0534	0,00243		
Form	1	0,532	0,532	169,544	<0,001
Seq x Form	1	0,00520	0,00520	1,657	0,211
Residual	22	0,0690	0,00314		
Total	47	0,660	0,0140		

Πίνακας 3.204: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,754

Γ) Προσομοίωση B7α(3): $k_{el}=0,8$, $\phi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=0,67$

Στο σχήμα 3.73, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.73: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.205 και 3.206, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.205: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.206: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,00	11,90	4,14	4,49
2	1,25	12,84	4,47	4,62
3	1,00	13,40	4,15	4,79
4	1,25	13,08	4,60	4,87
5	1,50	12,52	4,04	4,39
6	1,25	12,48	4,63	4,41
7	1,25	13,01	4,09	4,52
8	1,00	12,52	4,12	4,65
9	1,25	12,52	4,16	4,76
10	1,00	11,96	4,37	4,47
11	1,00	12,95	4,11	4,32
12	1,50	12,72	4,59	4,49
13	1,25	12,76	4,55	4,67
14	1,25	13,34	5,30	4,95
15	1,50	12,78	4,31	4,54
16	1,00	12,65	4,45	4,67
17	1,25	12,68	4,64	4,84
18	0,75	12,91	4,03	4,21
19	1,00	12,94	4,36	4,52
20	1,00	12,31	4,16	4,52
21	1,50	12,93	4,08	4,46
22	1,00	12,78	4,19	4,40
23	0,75	12,48	4,48	4,41
24	1,50	12,80	4,83	4,82

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.207 - 3.210).

- C_{max}

Πίνακας 3.207: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000792	0,000792	0,102	0,752
Subject (Seq)	22	0,170	0,00774		
Form	1	0,481	0,481	180,671	<0,001
Seq x Form	1	0,0103	0,0103	3,851	0,062
Residual	22	0,0586	0,00266		
Total	47	0,721	0,0153		

Πίνακας 3.208: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,472

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.209: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

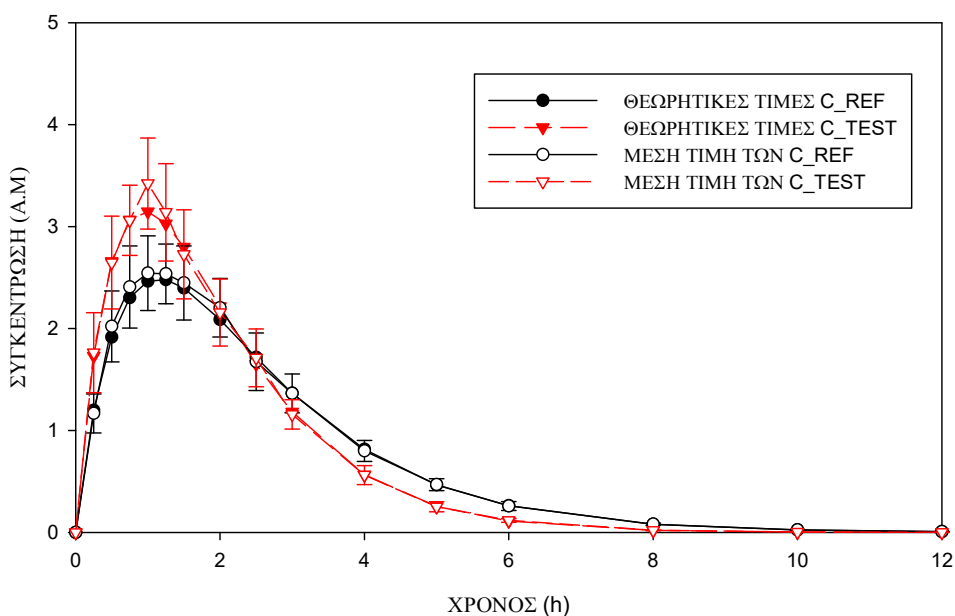
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00313	0,00313	1,162	0,293
Subject (Seq)	22	0,0592	0,00269		
Form	1	0,959	0,959	460,893	<0,001
Seq x Form	1	0,000889	0,000889	0,427	0,520
Residual	22	0,0458	0,00208		
Total	47	1,068	0,0227		

Πίνακας 3.210: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	1,519

Δ) Προσομοίωση B7α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=0,67$

Στο σχήμα 3.74, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.74: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.211 και 3.212, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.211: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,52
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.212: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,00	8,35	3,78	2,39
2	1,00	8,74	3,66	2,31
3	1,25	8,13	3,89	2,31
4	1,00	9,27	3,91	2,45
5	1,00	8,82	3,81	2,31
6	1,00	7,97	3,60	2,28
7	1,00	8,34	3,37	2,07
8	1,00	8,79	3,58	2,48
9	0,75	8,57	3,28	2,53
10	1,00	7,63	3,23	2,26
11	0,50	8,31	3,63	2,41
12	1,00	8,72	4,27	2,34
13	1,25	8,68	4,16	2,32
14	1,00	8,64	3,37	2,14
15	1,00	8,68	4,13	2,46
16	0,50	8,20	3,18	2,30
17	0,75	7,82	3,26	2,41
18	1,00	8,12	3,63	2,57
19	1,00	8,30	3,41	2,04
20	1,00	7,89	2,97	2,12
21	1,50	8,00	3,32	1,98
22	1,00	8,49	3,29	2,06
23	1,00	8,47	3,73	2,51
24	1,00	8,08	3,46	2,05

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.213 - 3.216).

- C_{max}

Πίνακας 3.213: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00897	0,00897	1,360	0,256
Subject (Seq)	22	0,145	0,00659		
Form	1	0,573	0,573	56,638	<0,001
Seq x Form	1	0,000761	0,000761	0,0752	0,787
Residual	22	0,223	0,0101		
Total	47	0,951	0,0202		

Πίνακας 3.214: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	1,271

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.215: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0000143	0,0000143	0,00271	0,959
Subject (Seq)	22	0,116	0,00527		
Form	1	1,020	1,020	107,614	<0,001
Seq x Form	1	0,0000273	0,0000273	0,00288	0,958
Residual	22	0,209	0,00948		
Total	47	1,345	0,0286		

Πίνακας 3.216: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,828

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις με σφάλμα που αναγεννήθηκαν, όπως φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 3.217.

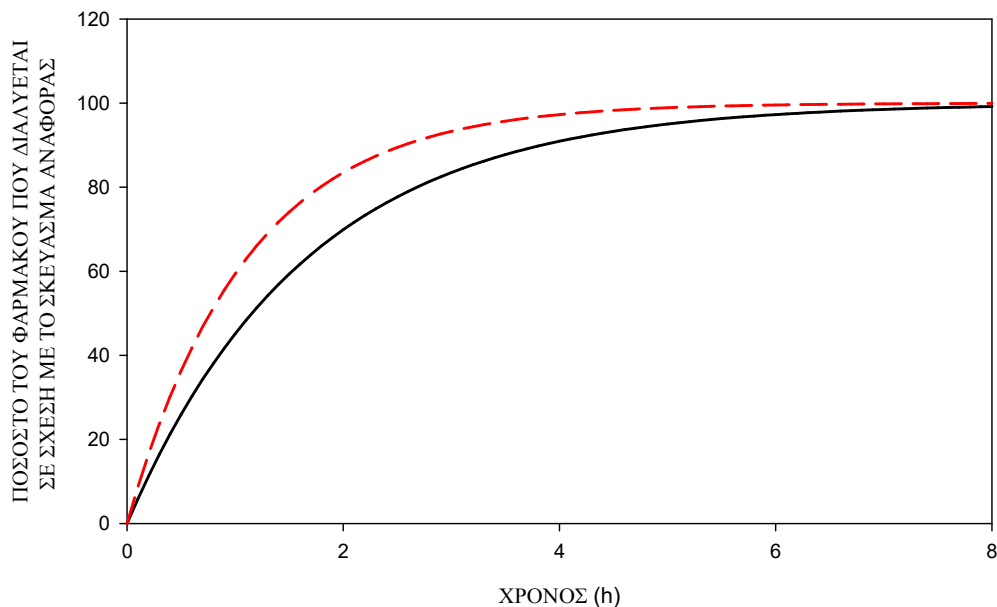
Πίνακας 3.217: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση B7α: $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=0,9$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Ανω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	107,57	103,97	111,30
$AUC_{Tmax,R}$	120,80	117,49	124,21
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	115,49	110,65	120,54
$AUC_{Tmax,R}$	123,37	119,99	126,84
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	122,14	119,06	125,30
$AUC_{Tmax,R}$	132,58	129,61	135,61
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	124,36	118,32	130,71
$AUC_{Tmax,R}$	133,78	127,47	140,39

Από τον πίνακα 3.217, φαίνεται πως όταν ο λόγος $k_{aR}/k_{el}=6$ οι δείκτες βιοϊσοδυναμίας βρίσκονται εντός των ορίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας (οριακά η $AUC_{Tmax,R}$) δείχνοντας ότι τα δύο σκευάσματα είναι βιοϊσοδύναμα. Όμως, όταν $k_{aR}/k_{el}=3$, η παράμετρος $AUC_{Tmax,R}$ φαίνεται ευαίσθητη και καταφέρνει να ανιχνεύσει διαφορές ανάμεσα στα δύο σκευάσματα σ' αντίθεση με την C_{max} η οποία είναι εντός των αποδεκτών ορίων. Στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” και οι δύο παράμετροι είναι εκτός του αποδεκτού εύρους βιοϊσοδυναμίας.

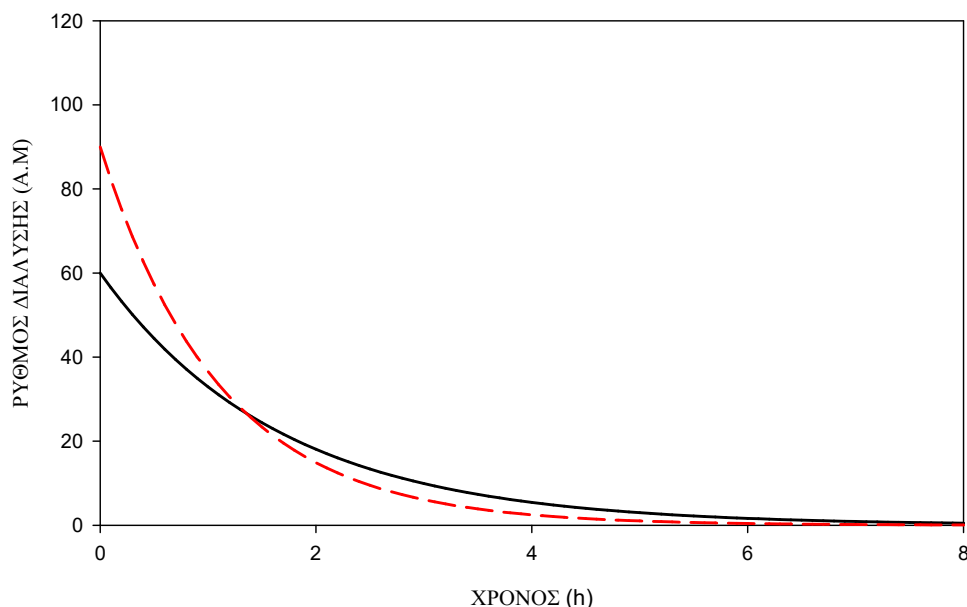
3.2.8.2 Προσομοίωση B7β

Στο σχήμα 3.75, απεικονίζονται τα θεωρητικά προφίλ ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



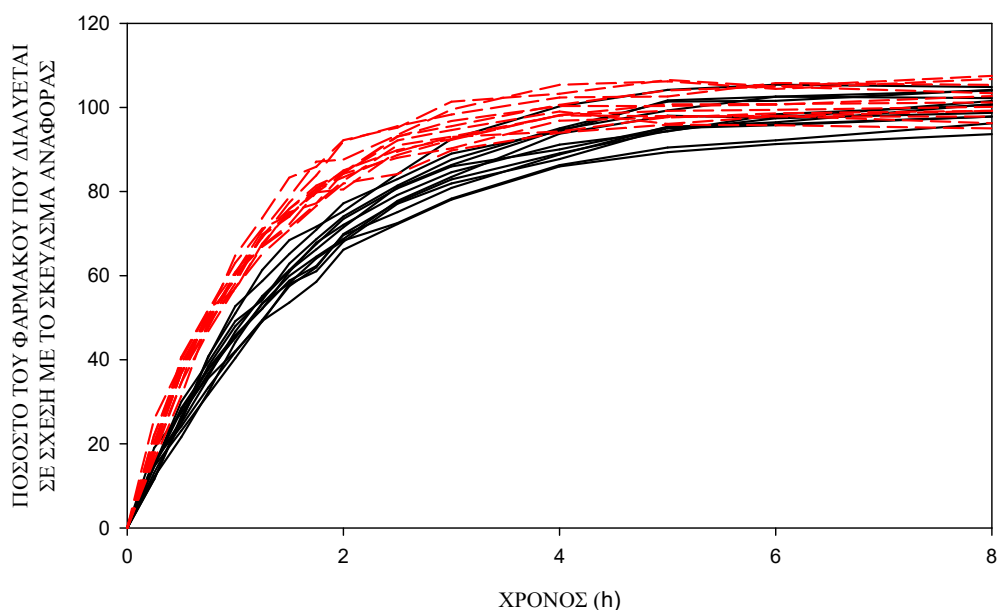
Σχήμα 3.75: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.76, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).



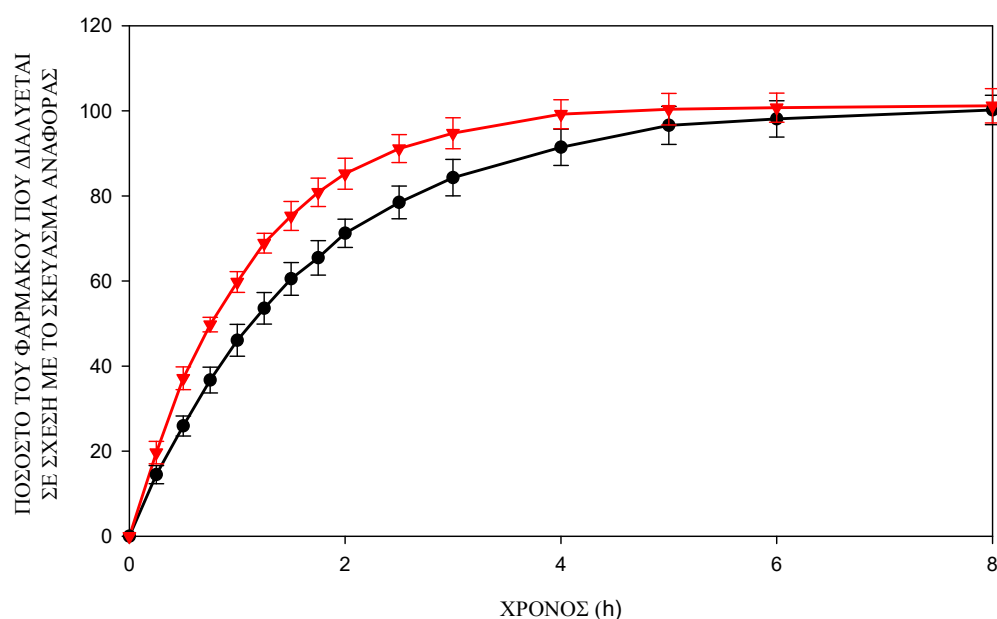
Σχήμα 3.76: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.77 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος.



Σχήμα 3.77: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.

Στο σχήμα 3.78 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.78: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.218 δίνονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.218: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B7β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,213	$f_{1ref85,a}$	0,182
$f_{1fast85,p}$	0,275	$f_{1fast85,a}$	0,283
$\xi_{1ref85,p}$	0,096	$\xi_{1ref85,a}$	0,083
$\xi_{1fast85,p}$	0,121	$\xi_{1fast85,a}$	0,124
$\xi_{2ref85,p}$	0,093	$\xi_{2ref85,a}$	0,081
$\xi_{2fast85,p}$	0,117	$\xi_{2fast85,a}$	0,120
$f_{2ref85,p}$	45,02		
$f_{2fast85,p}$	43,87		

Από τον πίνακα 3.218 φαίνεται πως οι τιμές των δεικτών f_1 που υπολογίστηκε με σημεία και με επιφάνειες μέχρι το σημείο αποκοπής ref85 και fast85, οι ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες μέχρι το σημείο αποκοπής fast85 καθώς και ο δείκτης $f_{2ref85,p}$ και $f_{2fast85,p}$ είναι εκτός των προκαθορισμένων ορίων. Αντίθετα, οι δείκτες ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες μέχρι το σημείο αποκοπής ref85 δεν καταφέρνουν να προβλέψουν τις διαφορές. Ακόμη, παρατηρείται ότι για το σημείο αποκοπής ref85 φαίνονται πιο αυστηροί οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία, ενώ για το σημείο αποκοπής fast85 πιο αυστηροί φαίνονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες. Επίσης, σ' όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηροί ως προς την ομοιότητα των *in vitro* καμπυλών διάλυσης φαίνονται να όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85.

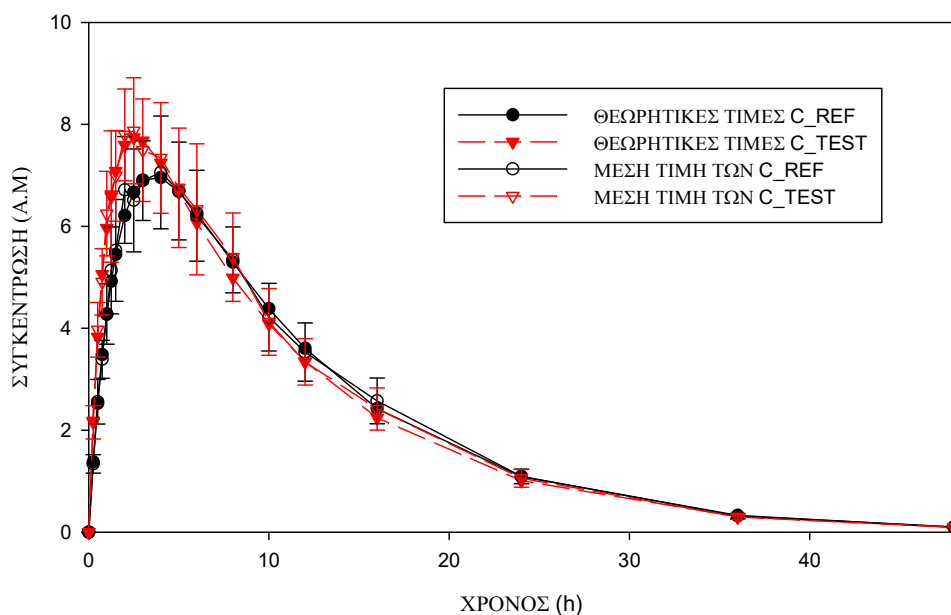
Επομένως, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών που βρίσκονται εκτός των ορίων καταφέρνουν να προβλέψουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo* όταν $\varphi_R < 1$ και $\varphi_R = 3$ ενώ φαίνεται να υπερεκτιμούν τις διαφορές στις περιπτώσεις φαρμάκων με $k_{el} = 0,1$. Επίσης, παρατηρείται πως όσο πιο πολύ διαφέρουν οι ρυθμοί απορρόφησης των δύο σκευασμάτων, τόσο αυξάνεται η ευαισθησία των δεικτών ξ_1 και ξ_2 , καταφέροντας κι αυτοί να προβλέψουν διαφορές που υφίστανται *in vivo*.

3.2.9 Προσομοιώσεις B8

3.2.9.1 Προσομοιώσεις B8α

A) Προσομοίωση B8α(1): $k_{el}=0,1$, $\varphi_R=6$, $k_{aR}/k_{aT}=0,6$

Στο σχήμα 3.79, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.79: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.219 και 3.220, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.219: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	103,05	8,34	14,59
2	5,00	99,58	9,18	15,13
3	2,00	100,14	7,51	14,67
4	4,00	102,71	8,98	14,23
5	3,00	98,63	7,96	14,51
6	4,00	99,07	7,45	13,56
7	3,00	95,29	8,09	12,95
8	4,00	105,67	9,29	14,82
9	4,00	113,36	7,99	15,50
10	1,50	102,18	7,81	14,15
11	4,00	103,98	8,02	14,53
12	2,50	102,57	7,91	14,73
13	5,00	107,86	8,79	14,15
14	3,00	98,89	7,40	15,39
15	5,00	98,05	7,75	14,40
16	6,00	110,61	7,00	14,15
17	4,00	107,15	9,31	14,61
18	2,50	102,51	8,11	15,35
19	4,00	102,62	8,24	14,97
20	2,00	91,25	8,32	13,77
21	3,00	101,92	7,60	14,19
22	2,00	94,95	9,36	15,85
23	2,50	96,37	7,29	13,66
24	2,00	100,83	8,65	16,19

Πίνακας 3.220: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,50	112,07	9,62	19,02
2	2,50	104,97	8,90	18,48
3	3,00	104,17	8,89	19,07
4	2,50	96,78	8,64	17,48
5	1,50	98,94	8,17	18,84
6	1,25	106,07	7,74	18,20
7	3,00	99,77	8,70	17,48
8	3,00	112,46	9,44	19,14
9	5,00	103,16	8,68	17,28
10	6,00	104,52	9,45	17,32
11	2,50	109,33	8,58	19,76
12	1,25	101,57	10,32	20,50
13	2,00	102,15	9,85	18,77
14	2,00	109,37	8,56	19,63
15	2,50	106,36	9,40	19,27
16	4,00	103,34	8,72	17,03
17	3,00	96,83	9,36	17,10
18	5,00	97,92	7,35	16,85
19	4,00	96,06	8,83	17,47
20	6,00	106,27	8,61	18,78
21	2,50	112,19	8,92	17,78
22	2,50	110,77	9,59	18,56
23	4,00	98,42	8,86	17,57
24	2,50	99,26	8,18	17,74

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{T_{max},R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.221 - 3.224).

- C_{max}

Πίνακας 3.221: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00238	0,00238	0,286	0,598
Subject (Seq)	22	0,184	0,00834		
Form	1	0,0840	0,0840	20,142	<0,001
Seq x Form	1	0,0143	0,0143	3,426	0,078
Residual	22	0,0918	0,00417		
Total	47	0,376	0,00800		

Πίνακας 3.222: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,098
Ελέγχου	2,182

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.223: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

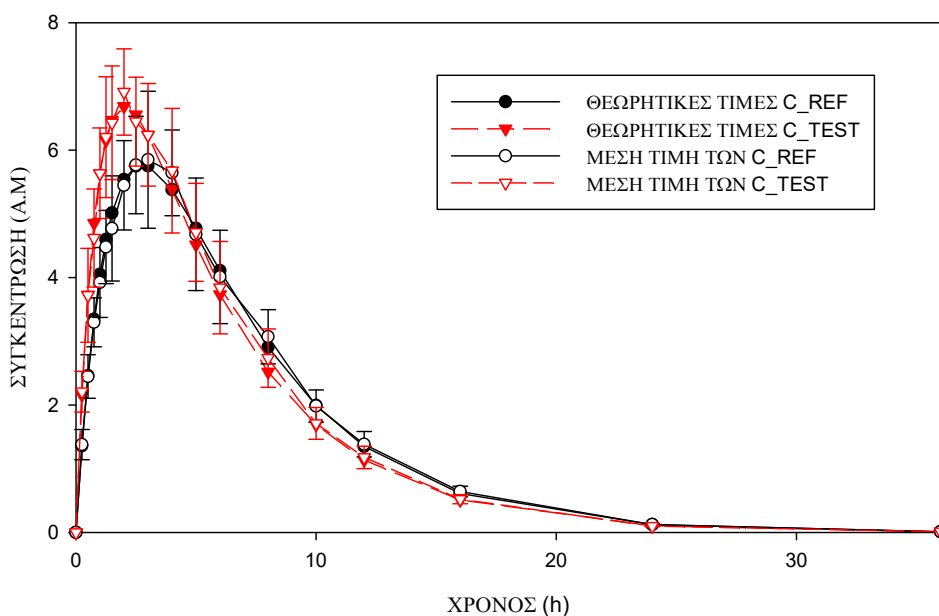
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00425	0,00425	1,425	0,245
Subject (Seq)	22	0,0656	0,00298		
Form	1	0,616	0,616	242,553	<0,001
Seq x Form	1	0,00182	0,00182	0,718	0,406
Residual	22	0,0559	0,00254		
Total	47	0,744	0,0158		

Πίνακας 3.224: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,679
Ελέγχου	2,905

B) Προσομοίωση B8α(2): $k_{el}=0,2$, $\varphi_R=3$, $k_{aR}/k_{aT}=0,6$

Στο σχήμα 3.80, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.80: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.225 και 3.226, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.225: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	49,56	6,50	12,54
2	2,50	51,80	5,71	12,54
3	3,00	51,22	6,58	13,74
4	3,00	53,50	5,93	12,11
5	4,00	48,24	5,15	11,57
6	2,00	49,52	5,87	12,65
7	1,50	53,58	6,63	13,25
8	4,00	51,86	7,04	12,96
9	4,00	46,90	6,87	12,03
10	3,00	51,13	7,15	13,64
11	2,00	49,26	6,50	12,93
12	4,00	53,28	6,36	13,20
13	2,50	50,17	6,08	12,68
14	2,50	56,03	6,52	13,22
15	5,00	53,10	5,93	12,08
16	3,00	54,10	8,86	12,86
17	4,00	52,85	5,60	11,51
18	3,00	52,37	6,05	12,68
19	3,00	51,89	7,27	13,18
20	2,50	51,23	6,64	12,86
21	2,50	52,10	7,92	13,35
22	4,00	50,97	6,03	12,11
23	2,50	51,24	6,19	12,76
24	2,50	49,86	6,77	13,33

Πίνακας 3.226: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	50,26	8,11	17,31
2	1,25	49,22	7,42	15,29
3	2,00	52,40	7,03	15,64
4	2,00	52,49	8,08	17,40
5	2,00	52,87	8,49	16,90
6	4,00	55,14	7,14	15,11
7	2,50	51,75	7,54	17,13
8	2,00	48,87	6,36	15,26
9	1,25	51,83	7,11	16,07
10	2,00	47,49	6,68	14,76
11	1,50	53,07	7,59	16,29
12	1,25	53,08	8,71	16,23
13	4,00	52,41	7,96	17,13
14	2,00	48,77	6,83	15,53
15	3,00	58,94	8,14	17,86
16	1,50	51,88	7,23	16,48
17	3,00	56,66	7,31	16,52
18	2,00	53,21	7,07	15,16
19	1,50	51,41	7,46	16,65
20	2,00	48,90	7,13	15,38
21	1,50	54,43	7,05	16,78
22	1,50	53,51	7,21	16,32
23	1,25	51,65	7,55	16,96
24	2,50	51,95	7,14	15,83

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.227 - 3.230).

- C_{max}

Πίνακας 3.227: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0163	0,0163	3,200	0,087
Subject (Seq)	22	0,112	0,00511		
Form	1	0,224	0,224	15,972	<0,001
Seq x Form	1	0,000137	0,000137	0,00975	0,922
Residual	22	0,309	0,0140		
Total	47	0,662	0,0141		

Πίνακας 3.228: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,866
Ελέγχου	2,003

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.229: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

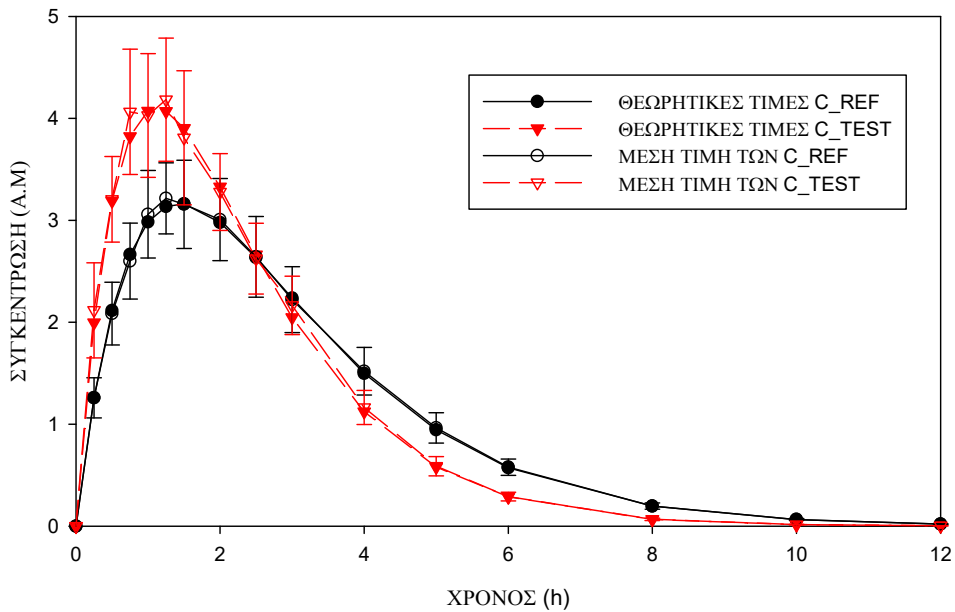
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0121	0,0121	11,530	0,003
Subject (Seq)	22	0,0231	0,00105		
Form	1	0,709	0,709	206,324	<0,001
Seq x Form	1	0,00408	0,00408	1,188	0,287
Residual	22	0,0756	0,00344		
Total	47	0,824	0,0175		

Πίνακας 3.230: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	2,544
Ελέγχου	2,787

Γ) Προσομοίωση B8α(3): $k_{el}=0,8$, $\phi_R=0,75$, $k_{aR}/k_{aT}=0,6$

Στο σχήμα 3.81, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.81: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.231 και 3.232, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.231: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	2,00	12,34	3,49	3,18
2	1,50	12,10	3,40	3,39
3	1,25	12,36	3,91	3,38
4	1,00	12,89	4,35	3,58
5	1,50	11,37	3,19	3,22
6	1,50	13,13	4,15	3,58
7	1,50	12,27	3,63	3,21
8	2,00	12,94	3,41	3,45
9	0,75	13,50	3,48	3,76
10	1,50	12,96	3,85	3,69
11	1,50	13,25	3,58	3,57
12	2,00	12,80	3,53	3,50
13	1,00	12,46	3,77	3,18
14	1,25	11,96	3,68	3,54
15	1,00	12,81	3,56	3,50
16	2,50	12,34	3,31	3,29
17	1,25	11,83	3,52	3,28
18	2,50	13,78	3,34	3,47
19	1,25	12,57	3,60	3,73
20	1,50	13,47	3,33	3,51
21	1,50	12,75	3,29	3,42
22	2,00	12,47	3,47	3,13
23	1,25	12,25	3,22	3,45
24	1,25	13,85	3,82	3,78

Πίνακας 3.232: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,25	12,60	4,34	5,04
2	0,75	13,49	5,22	4,97
3	1,50	13,47	4,83	4,66
4	0,75	13,33	4,61	4,92
5	1,00	12,81	4,29	4,86
6	1,50	12,74	4,68	5,15
7	1,25	12,41	4,65	4,59
8	0,75	12,59	4,60	4,82
9	0,75	12,72	4,88	4,87
10	1,00	12,68	4,82	4,94
11	0,75	12,14	4,57	4,55
12	1,25	12,86	5,64	5,47
13	1,25	12,68	5,16	5,01
14	0,75	12,46	4,48	4,55
15	0,75	12,98	4,25	4,99
16	1,25	12,44	4,41	4,63
17	1,00	13,15	4,65	5,24
18	1,50	12,50	5,03	4,66
19	1,25	12,25	4,09	4,56
20	1,50	12,83	4,32	4,62
21	0,75	12,51	4,76	5,20
22	1,50	12,75	5,10	5,02
23	1,00	12,99	4,82	4,80
24	1,25	12,95	5,29	4,91

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.233 - 3.236).

- C_{max}

Πίνακας 3.233: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,000000275	0,000000275	0,0000394	0,995
Subject (Seq)	22	0,154	0,00699		
Form	1	0,932	0,932	192,763	<0,001
Seq x Form	1	0,0169	0,0169	3,492	0,075
Residual	22	0,106	0,00484		
Total	47	1,209	0,0257		

Πίνακας 3.234: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,272
Ελέγχου	1,551

- $AUC_{Tmax,R}$

Πίνακας 3.235: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

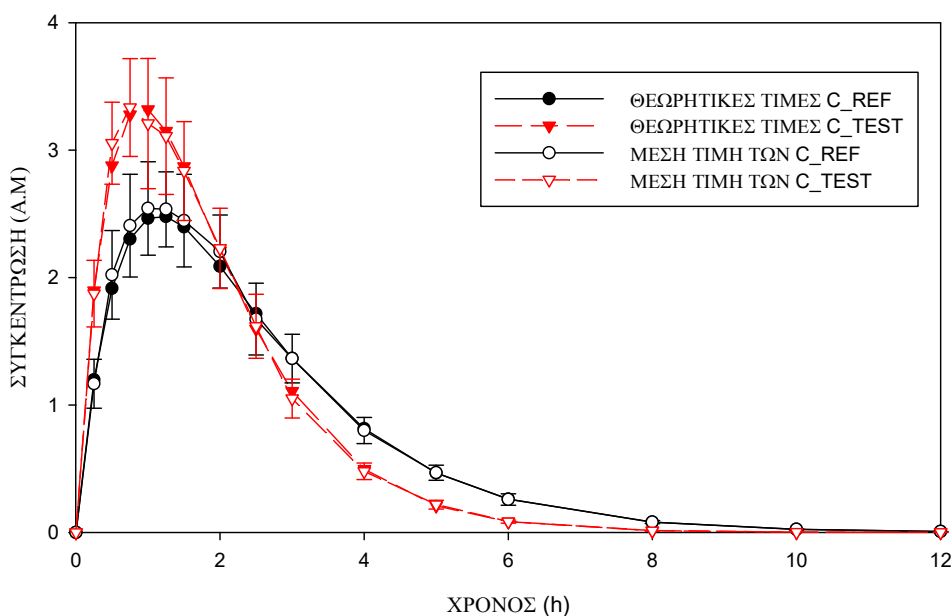
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00820	0,00820	3,927	0,060
Subject (Seq)	22	0,0459	0,00209		
Form	1	1,439	1,439	435,760	<0,001
Seq x Form	1	0,0000229	0,0000229	0,00694	0,934
Residual	22	0,0727	0,00330		
Total	47	1,566	0,0333		

Πίνακας 3.236: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,237
Ελέγχου	1,583

Δ) Προσομοίωση B8α(4): $k_{el}=1,21$, $\varphi_R=0,5$, $k_{aR}/k_{aT}=0,6$

Στο σχήμα 3.82, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (REF) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (TEST) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 3.82: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε συνάρτηση με το χρόνο.

Οι πίνακες 3.237 και 3.238, περιλαμβάνουν τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων T_{max} , AUC , C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι οποίες υπολογίστηκαν για τους 24 εθελοντές για τα σκευάσματα αναφοράς και υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες.

Πίνακας 3.237: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος αναφοράς. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	1,50	8,79	3,02	1,66
2	1,00	8,84	3,40	1,88
3	1,50	7,68	2,64	1,65
4	1,25	8,29	2,99	1,60
5	0,75	8,15	2,77	1,62
6	1,00	8,65	2,73	1,59
7	1,25	8,64	2,80	1,77
8	0,75	8,73	3,03	1,87
9	1,25	8,40	3,07	1,63
10	1,25	8,81	2,64	1,51
11	1,50	8,45	3,25	1,32
12	2,00	8,09	2,40	1,62
13	0,75	8,38	2,78	1,76
14	1,00	8,61	3,02	1,77
15	1,00	8,18	2,81	1,87
16	0,75	8,70	2,97	1,87
17	1,00	8,50	3,36	1,74
18	0,75	8,61	2,64	1,69
19	0,75	8,01	2,85	1,83
20	1,00	8,30	2,62	1,74
21	1,25	8,37	2,72	1,79
22	0,75	8,89	3,09	2,10
23	1,25	8,38	2,94	1,70
24	1,00	8,20	2,50	1,62

Πίνακας 3.238: Τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τους 24 εθελοντές μετά από λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο. A/A: αύξων αριθμός εθελοντή, A.M.: Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές	Παράμετροι (A.M.)			
	A/A	T _{max}	AUC	C _{max}
1	0,75	8,38	3,52	2,65
2	1,00	8,09	3,68	2,32
3	1,00	8,31	3,76	2,45
4	1,00	9,16	4,19	2,73
5	1,50	8,30	3,47	2,56
6	0,75	8,10	3,43	2,39
7	0,50	8,71	3,76	2,58
8	1,00	8,03	3,54	2,51
9	1,50	7,79	2,92	2,16
10	1,00	8,35	3,75	2,43
11	0,75	8,76	3,91	2,71
12	0,50	8,21	3,58	2,44
13	1,25	8,02	3,78	2,31
14	1,25	7,97	3,96	2,30
15	1,25	8,00	3,54	2,32
16	0,75	8,30	3,96	2,49
17	0,75	7,73	3,20	2,32
18	1,25	8,17	3,37	2,44
19	1,50	8,43	3,57	2,22
20	0,75	8,24	3,33	2,50
21	0,75	8,70	4,32	2,92
22	1,00	8,48	3,78	2,63
23	0,75	8,43	3,31	2,39
24	0,75	7,99	3,60	2,43

Για τις παραμέτρους C_{max} και AUC_{Tmax,R} πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται σε διάφορες πηγές μεταβλητότητας, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο παραμέτρους.

Οι πίνακες ανάλυσης διασποράς και οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών για καθεμία από τις παραμέτρους παρατίθενται στη συνέχεια (πίνακες 3.239 - 3.242).

- C_{max}

Πίνακας 3.239: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,0183	0,0183	2,650	0,118
Subject (Seq)	22	0,152	0,00689		
Form	1	0,659	0,659	82,285	<0,001
Seq x Form	1	0,00463	0,00463	0,578	0,455
Residual	22	0,176	0,00801		
Total	47	1,009	0,0215		

Πίνακας 3.240: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	1,053
Ελέγχου	1,287

- $AUC_{T_{max},R}$

Πίνακας 3.241: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: το κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Form: σκεύασμα, Subject: εθελοντής, Residual: υπόλοιπο σφάλμα

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0,00140	0,00140	0,240	0,629
Subject (Seq)	22	0,128	0,00584		
Form	1	1,589	1,589	204,971	<0,001
Seq x Form	1	0,00151	0,00151	0,195	0,663
Residual	22	0,171	0,00775		
Total	47	1,891	0,0402		

Πίνακας 3.242: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση τιμή
Αναφοράς	0,537
Ελέγχου	0,901

Υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική διάλυσης για κάθε μία από τις τέσσερις διαφορετικές in vivo προσομοιώσεις που αναγεννήθηκαν με σφάλμα, όπως φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 3.243.

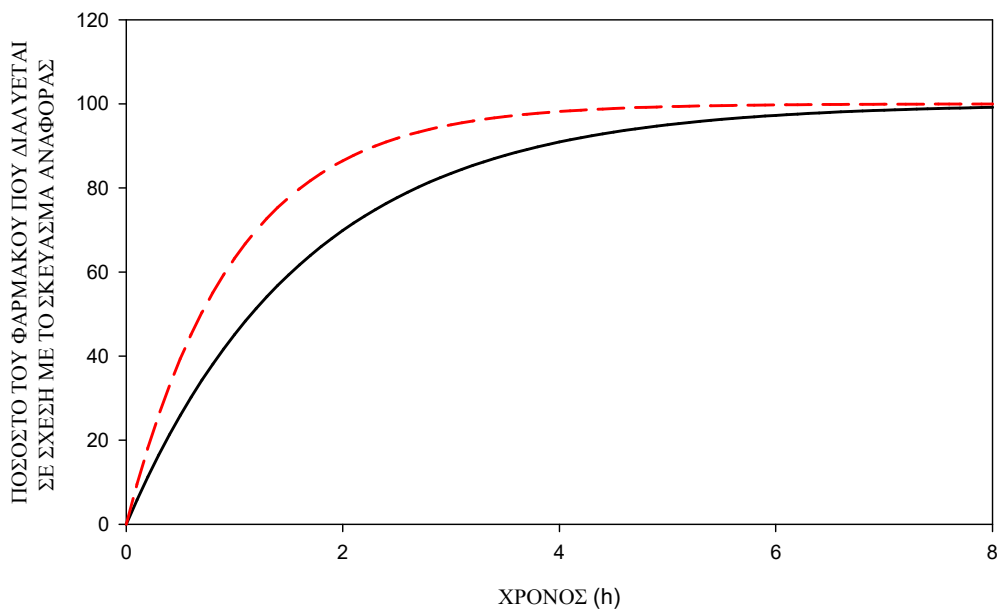
Πίνακας 3.243: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Προσομοίωση Βδ α : $k_{aR}=0,6$, $k_{aT}=1$

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων GMR*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Ανω όριο (%)
$k_{el} = 0,1$, $k_{aR}/k_{el} = 6$			
C_{max}	108,76	105,34	112,30
$AUC_{T_{max,R}}$	125,36	122,26	128,53
$k_{el} = 0,2$, $k_{aR}/k_{el} = 3$			
C_{max}	114,68	108,15	121,61
$AUC_{T_{max,R}}$	127,51	123,85	131,27
$k_{el} = 0,8$, $k_{aR}/k_{el} = 0,75$			
C_{max}	132,18	127,70	136,82
$AUC_{T_{max,R}}$	141,34	137,37	145,42
$k_{el} = 1,21$, $k_{aR}/k_{el} = 0,5$			
C_{max}	126,36	120,88	132,10
$AUC_{T_{max,R}}$	143,91	137,76	150,33

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 3.243, στις περιπτώσεις φαρμάκων που ο λόγος $k_{aR}/k_{el}>1$, η παράμετρος $AUC_{T_{max,R}}$ φαίνεται ευαίσθητη δείχνοντας ότι τα δύο σκευάσματα δεν είναι βιοϊσοδύναμα ενώ η C_{max} αποτυγχάνει να προβλέψει διαφορές. Στις περιπτώσεις φαρμάκων που ο λόγος $k_{aR}/k_{el}<1$ και οι δύο παράμετροι βρίσκονται εκτός των ορίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας.

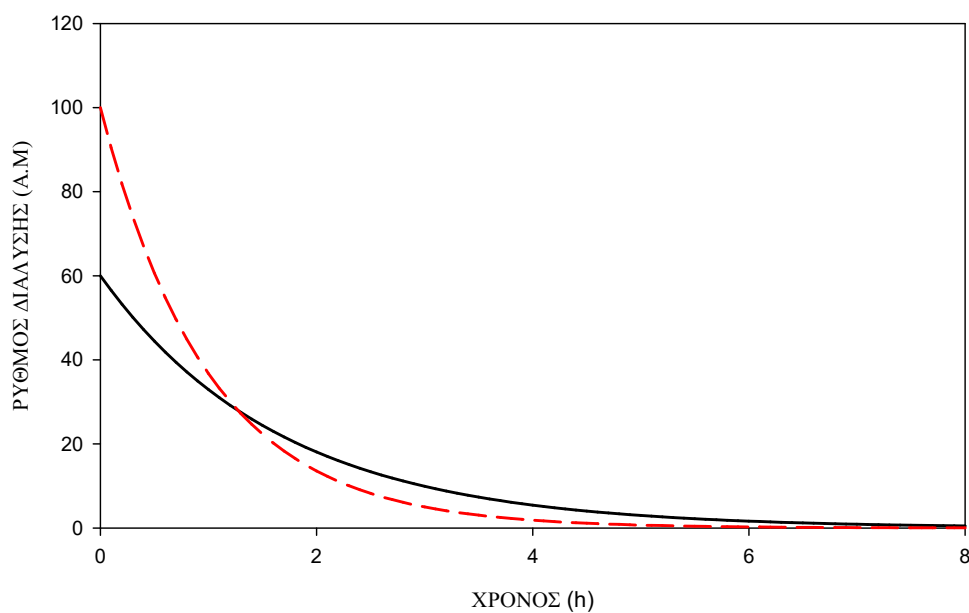
3.2.9.2 Προσομοίωση Βδ β

Στο σχήμα 3.83, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.3).



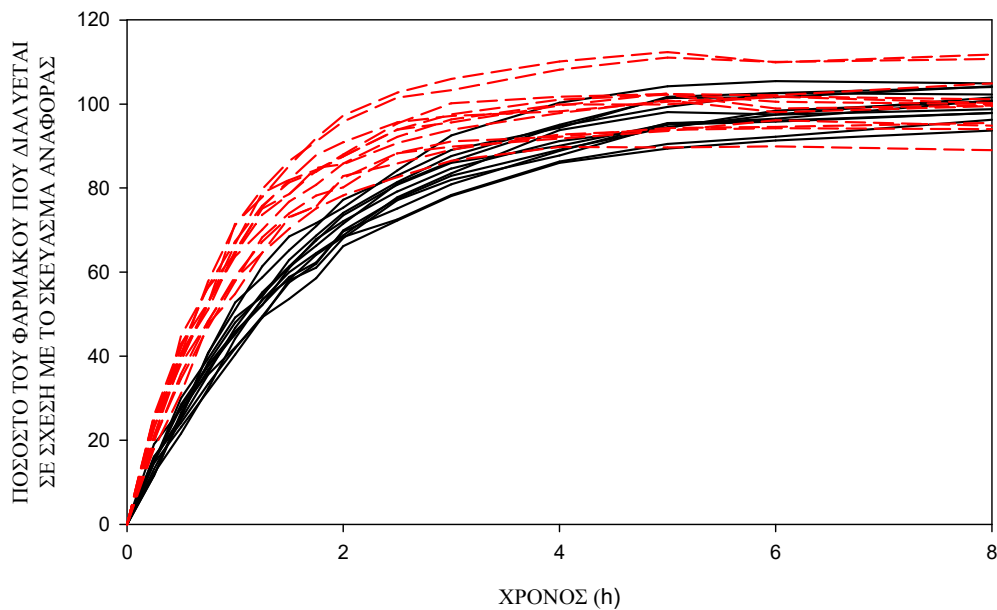
Σχήμα 3.83: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.84, φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική πρωτοταξική συνάρτηση, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.4).



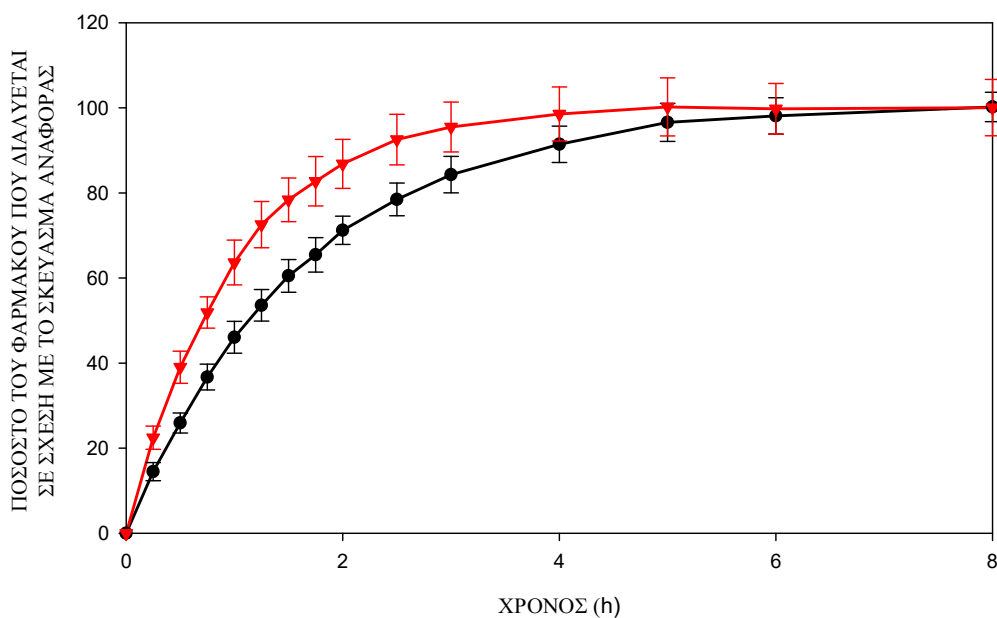
Σχήμα 3.84: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.85 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος.



Σχήμα 3.85: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.

Στο σχήμα 3.86 φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.86: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.244 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85).

Πίνακας 3.244: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών in vitro διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση B8β]

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία		Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες	
Δείκτης	Τιμή	Δείκτης	Τιμή
$f_{1ref85,p}$	0,248	$f_{1ref85,a}$	0,207
$f_{1fast85,p}$	0,331	$f_{1fast85,a}$	0,342
$\xi_{1ref85,p}$	0,111	$\xi_{1ref85,a}$	0,094
$\xi_{1fast85,p}$	0,142	$\xi_{1fast85,a}$	0,146
$\xi_{2ref85,p}$	0,108	$\xi_{2ref85,a}$	0,093
$\xi_{2fast85,p}$	0,136	$\xi_{2fast85,a}$	0,140
$f_{2ref85,p}$	41,61		
$f_{2fast85,p}$	40,02		

Από τον πίνακα 3.244 φαίνεται πως οι τιμές των δεικτών f_1 που υπολογίστηκε με σημεία και με επιφάνειες μέχρι το σημείο αποκοπής ref85 και fast85, ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες μέχρι το σημείο αποκοπής fast85 καθώς και ο δείκτης $f_{2ref85,p}$ και $f_{2fast85,p}$ είναι εκτός των αποδεκτών ορίων. Αντίθετα, οι δείκτες ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες μέχρι το σημείο αποκοπής ref85 δεν καταφέρνουν να προβλέψουν διαφορές. Επίσης, για το σημείο αποκοπής ref85 φαίνονται πιο αυστηροί οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία, ενώ για το σημείο αποκοπής fast85 πιο αυστηροί φαίνονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες. Ακόμη, παρατηρείται πως σ' όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηροί ως προς την ομοιότητα των in vitro καμπυλών διάλυσης φαίνονται να είναι όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85.

Συνεπώς, οι παραπάνω δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών που βρίσκονται εκτός των ορίων προβλέπουν τις διαφορές στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop” και βρίσκονται σε συμφωνία με την in vivo φαρμακοκινητική παράμετρο $AUC_{T_{max},R}$ στις

περιπτώσεις που η σταθερά ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς είναι πιο μεγάλη από τη σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου.

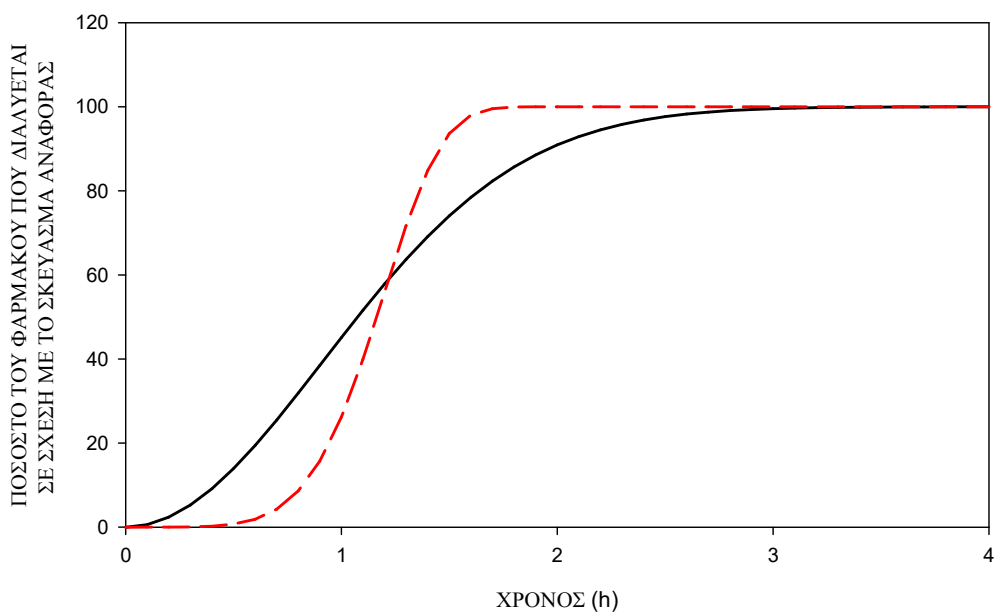
Σχολιάζοντας γενικά τις προσομοιώσεις 1 έως 8, θα μπορούσαμε να σημειώσουμε πως όταν το σκεύασμα υπό έλεγχο απορροφάται πιο αργά σε σχέση με σκεύασμα αναφοράς συμπεραίνουμε τα εξής: 1) οι δείκτες f_1 και f_2 που υπολογίστηκαν με σημεία αλλά και ο f_1 που υπολογίστηκε με επιφάνειες για τους δύο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85), βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με την *in vivo* φαρμακοκινητική παράμετρο $AUC_{T_{max,R}}$ όταν ο λόγος $k_{aR}/k_{el}>1$ καθώς η C_{max} δεν δείχνει πάντα να υπάρχουν διαφορές, 2) στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”, οι παράμετροι C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ φαίνονται ευαίσθητες ενώ σ’ αυτές τις περιπτώσεις οι δείκτες που υπολογίστηκαν από *in vitro* αθροιστικά δεδομένα διάλυσης με σφάλμα, δεν μπορούν να προβλέψουν πάντα τις υπάρχουσες διαφορές (κυρίως όταν $k_{aT}/k_{aR}<0,7$), 3) πιο αυστηροί φαίνονται οι δείκτες f_1 που υπολογίστηκε με σημεία και με επιφάνειες και ο f_2 που υπολογίστηκε με σημεία σε σχέση με τους δείκτες ξ_1 και ξ_2 , 4) όσο περισσότερο διαφέρουν οι ρυθμοί απορρόφησης μεταξύ των δύο σκευασμάτων, του σκευάσματος υπό έλεγχο σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς, οι δείκτες Rescigno εμφανίζονται αυστηροί και καταφέρνουν κι αυτοί να προβλέψουν τις διαφορές των παραμέτρων και 5) οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία εμφανίζονται πιο αυστηροί σε σχέση με την εκτίμησή τους με επιφάνειες.

Όταν το σκεύασμα υπό έλεγχο απορροφάται πιο γρήγορα σε σχέση με σκεύασμα αναφοράς παρατηρήθηκαν τα εξής: 1) Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι δείκτες f_1 και f_2 που υπολογίστηκαν με σημεία αλλά και ο f_1 που υπολογίστηκε με επιφάνειες μέχρι το χρόνο αποκοπής fast85 καταφέρνουν να προβλέψουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo* όταν ο λόγος $k_{aR}/k_{el}<1$ ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υπερεκτιμήσουν τις διαφορές που δεν υφίστανται *in vivo* όταν ο λόγος $k_{aR}/k_{el}>1$, 2) πιο ευαίσθητοι φαίνονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85, 3) πιο αυστηροί φαίνονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία. Όμως, αυτό δεν ισχύει σ’ όλες τις περιπτώσεις καθώς όσο περισσότερο διαφέρουν οι ρυθμοί απορρόφησης μεταξύ των δύο σκευασμάτων, πιο ευαίσθητοι φαίνονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες μέχρι το σημείο αποκοπής fast85, 4) όσο περισσότερο διαφέρουν οι ρυθμοί απορρόφησης μεταξύ των δύο σκευασμάτων, του σκευάσματος υπό έλεγχο σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς, οι δείκτες Rescigno εμφανίζονται αυστηροί και καταφέρνουν κι αυτοί να προβλέψουν τις διαφορές των παραμέτρων.

3.3 Προσομιώσεις Γ

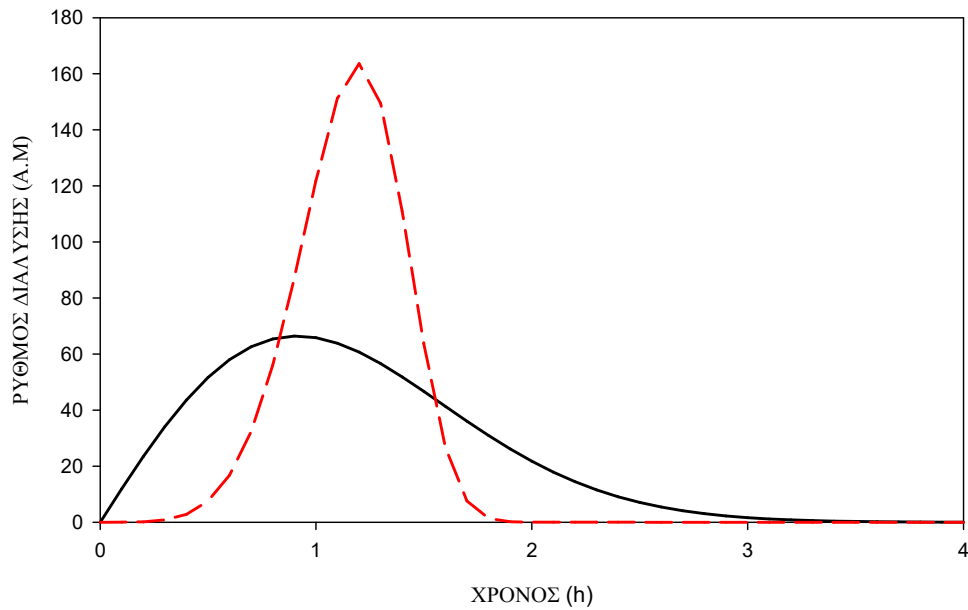
Στα πλαίσια των προσομιώσεων Γ, εκτιμώνται οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 από *in vitro* αθροιστικά προσομιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα. Για λόγους σύγκρισης αλλά και για την πληρέστερη κατανόηση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή συμπερασμάτων, παρατίθενται από προηγούμενη μελέτη⁶⁶ πίνακες με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων όπως και οι μέσες τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vivo* αποδέσμευσης του φαρμάκου.

Στο σχήμα 3.87 φαίνονται τα θεωρητικά προφίλ ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται (σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς) σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση την αθροιστική συνάρτηση Weibull, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.1).



Σχήμα 3.87: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο.

Στο σχήμα 3.88, απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο σε σχέση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με βάση τη διαφορική συνάρτηση Weibull, με μικρό σταθερό βήμα χρόνου (σχέση 2.2).

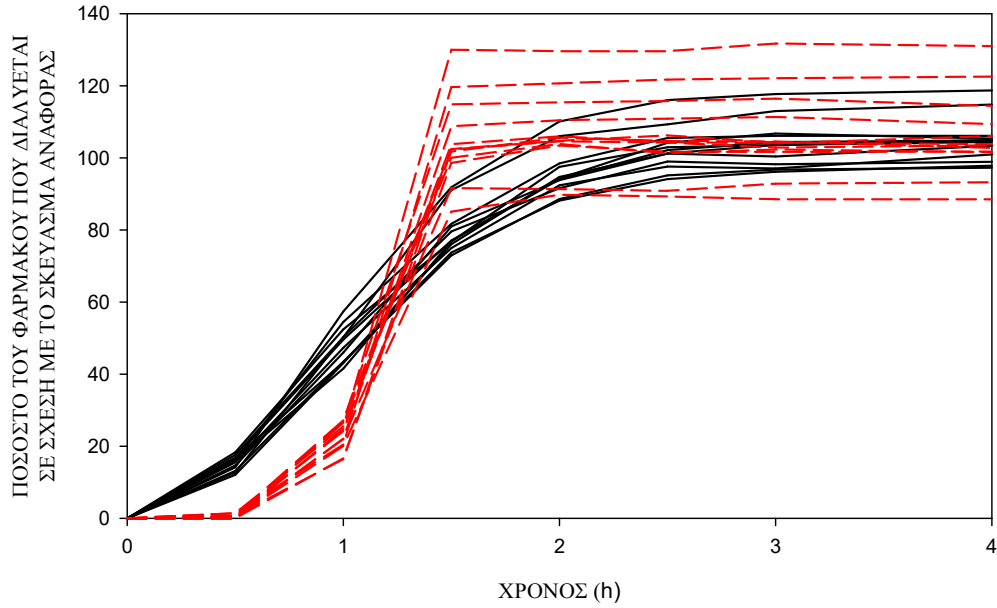


Σχήμα 3.88: Ρυθμός διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς (—) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (- - -) σε σχέση με το χρόνο.

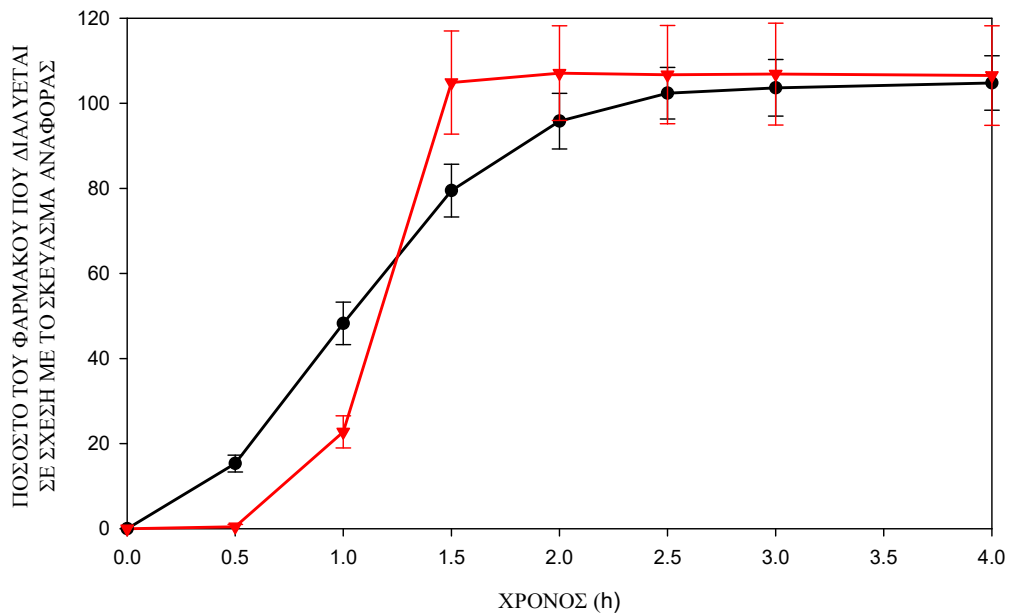
Στις προσομοιώσεις Γ, έγινε ο υπολογισμός των δεικτών με δύο δειγματοληπτικά σχήματα τα οποία αναφέρονται ως Γ(i) το αραιό και ως Γ(ii) το πυκνό, όπως περιγράφονται και αναλυτικά στο εδάφιο 2.6.3.

3.3.1 Προσομοίωση Γ(i)

Στα σχήματα που ακολουθούν, απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος (σχήμα 3.89) και τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα (σχήμα 3.90).



Σχήμα 3.89: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.90: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.245 παρατίθενται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δυο χρόνους αποκοπής (ref85 και fast85) καθώς και η επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη.

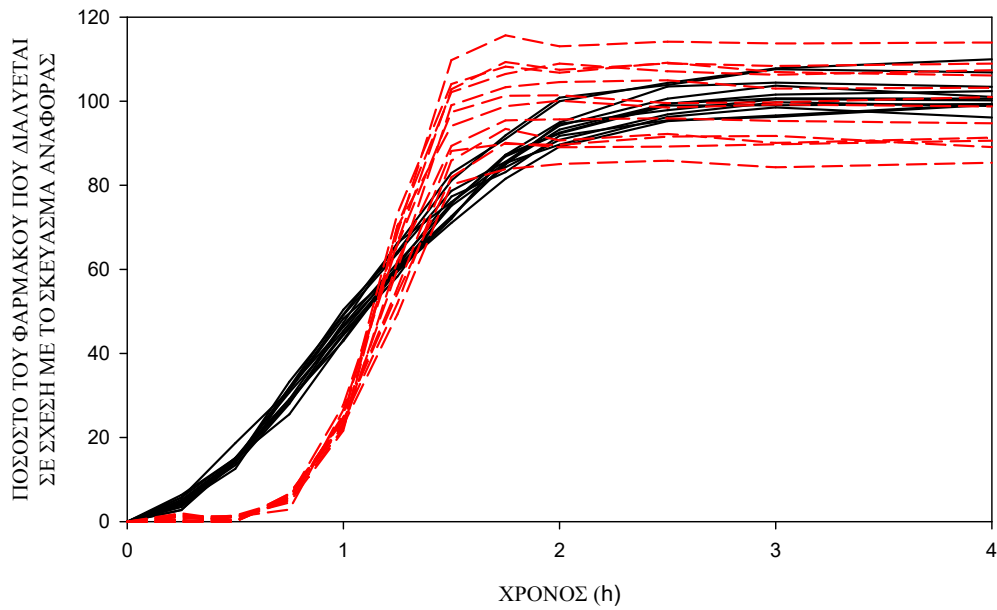
Πίνακας 3.245: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης, που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση $\Gamma(i)$]*

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία			Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες		
Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη	Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη
$f_{1ref85,p}$	0,323	+115,3	$f_{1ref85,a}$	0,374	+149,3
$f_{1fast85,p}$	0,460	+206,7	$f_{1fast85,a}$	0,514	+242,7
$\xi_{1ref85,p}$	0,163	+48,2	$\xi_{1ref85,a}$	0,192	+74,5
$\xi_{1fast85,p}$	0,243	+120,9	$\xi_{1fast85,a}$	0,297	+170
$\xi_{2ref85,p}$	0,143	+30	$\xi_{2ref85,a}$	0,163	+48,2
$\xi_{2fast85,p}$	0,197	+79,1	$\xi_{2fast85,a}$	0,232	+110,9
$f_{2ref85,p}$	34,63	-30,74			
$f_{2fast85,p}$	32,38	-35,24			

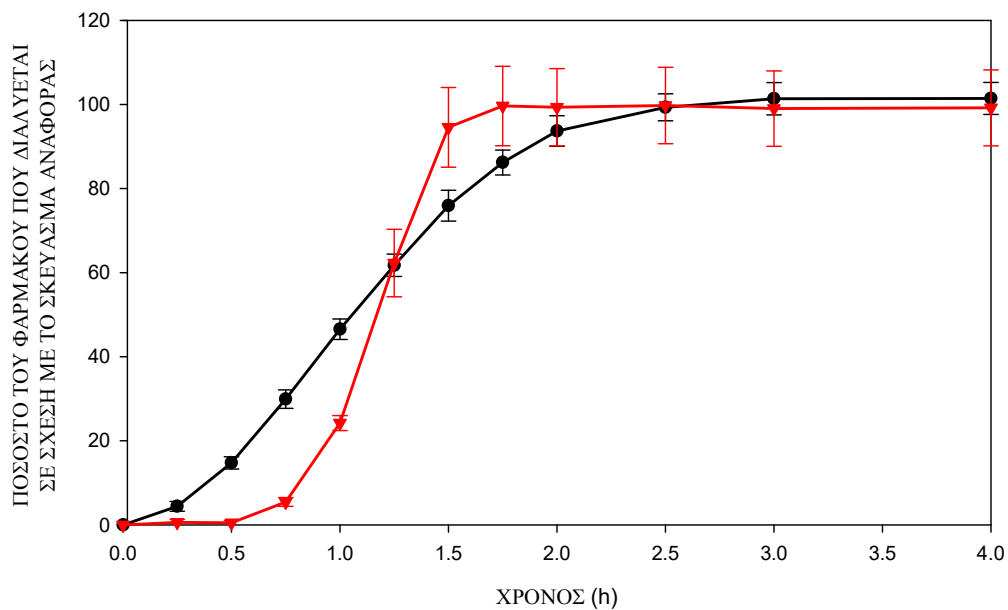
*Η προσομοίωση βασίστηκε στο αραιό δειγματοληπτικό σχήμα που αναφέρεται στο εδάφιο 2.6.3

3.3.2 Προσομοίωση $\Gamma(ii)$

Στο σχήμα 3.91 απεικονίζονται τα προσομοιωμένα δεδομένα για 12 δισκία που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος και στο σχήμα 3.92 που ακολουθεί, φαίνονται τα αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τα δυο σκευάσματα.



Σχήμα 3.91: Αθροιστικό ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (---) σε σχέση με το χρόνο, για 12 δισκία.



Σχήμα 3.92: Ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται για το σκεύασμα αναφοράς (—●—) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (—▼—) σε σχέση με το χρόνο. Μέση τιμή από 12 επαναλήψεις και τυπική απόκλιση.

Στον πίνακα 3.246 παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τα δύο σημεία αποκοπής (ref85 και fast85) καθώς και η επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη.

Πίνακας 3.246: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vitro* διάλυσης που υπολογίστηκαν για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, με βάση το μέσο όρο των αθροιστικών προσομοιωμένων δεδομένων με σφάλμα, από 12 δισκία για κάθε σκεύασμα. [Προσομοίωση $\Gamma(ii)$]*

Δείκτες που υπολογίστηκαν με σημεία			Δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες		
Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη	Δείκτης	Τιμή	% σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη
$f_{1ref85,p}$	0,305	+103,3	$f_{1ref85,a}$	0,328	+118,7
$f_{1fast85,p}$	0,360	+140	$f_{1fast85,a}$	0,383	+155,3
$\xi_{1ref85,p}$	0,161	+46,4	$\xi_{1ref85,a}$	0,177	+60,9
$\xi_{1fast85,p}$	0,200	+81,8	$\xi_{1fast85,a}$	0,223	+102,7
$\xi_{2ref85,p}$	0,147	+33,6	$\xi_{2ref85,a}$	0,160	+45,5
$\xi_{2fast85,p}$	0,181	+64,5	$\xi_{2fast85,a}$	0,202	+83,6
$f_{2ref85,p}$	39,45	-21,1			
$f_{2fast85,p}$	38,89	-22,2			

*Η προσομοίωση βασίστηκε στο πυκνό δειγματοληπτικό σχήμα που αναφέρεται στο εδάφιο 2.6.3

Όπως παρατηρείται από τους πίνακες 3.245 και 3.246, ο δείκτης διαφοράς (f_1) και ομοιότητας (f_2) καθώς και οι δείκτες Rescigno (ξ_1 , ξ_2) που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες για τους δύο χρόνους αποκοπής, βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων, γεγονός που δείχνει ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις *in vitro* καμπύλες διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο. Πιο αυστηροί φαίνονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με επιφάνειες. Επιπλέον, για όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηροί ως προς την ομοιότητα των *in vitro* καμπυλών διάλυσης εμφανίζονται όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν μέχρι το σημείο αποκοπής fast85. Σύμφωνα με την επί τοις εκατό σχετική διαφορά από το όριο του κάθε δείκτη, τη μεγαλύτερη ευαισθησία εμφανίζει ο δείκτης f_1 . Ακολουθούν οι δείκτες ξ_1 , ξ_2 και για τους δύο χρόνους αποκοπής.

Όλοι οι δείκτες που εκτιμήθηκαν με βάση το αραιό δειγματοληπτικό σχήμα, με σημεία και με επιφάνειες για τους δύο χρόνους αποκοπής, φαίνονται πιο αυστηροί συγκριτικά με την εκτίμηση που έγινε με βάση το πυκνό, με εξαίρεση το δείκτη $\xi_{2ref85,p}$ που παρουσιάζει παρόμοιες τιμές. Επιπλέον, παρατηρείται πως οι δείκτες $\xi_{1ref85,p}$ και $\xi_{2ref85,p}$ που υπολογίστηκαν με σημεία και με επιφάνειες, δεν φαίνεται να επηρεάζονται πολύ από το δειγματοληπτικό σχήμα. Επίσης, όταν οι δείκτες υπολογίστηκαν με βάση το αραιό δειγματοληπτικό σχήμα υπάρχει πιο έντονη διαφοροποίηση σε σχέση με το σημείο αποκοπής τους. Ο δείκτης f_2 όταν εκτιμήθηκε με βάση το

αραιό δειγματοληπτικό σχήμα φαίνεται να διαφέρει κατά 31-35% από το όριο του ενώ όταν η εκτίμησή του έγινε με βάση το πυκνό, η % σχετική διαφορά από το όριο του φαίνεται να μειώνεται σε 21-22%.

Παρακάτω παρατίθενται από προηγούμενη μελέτη⁶⁶, ο πίνακας 3.247 με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων και ο πίνακας 3.248 με τις μέσες τιμές των δεικτών f_1 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν από *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.247: Διαστήματα εμπιστοσύνης και λόγοι των γεωμετρικών μέσων για τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους, όπως υπολογίστηκαν από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα, σε προηγούμενη μελέτη⁶⁶. sdlog: τυπική απόκλιση τυχαίου σφάλματος που προστέθηκε στις λογαριθμοποιημένες τιμές των συγκεντρώσεων, N: αριθμός εθελοντών

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR)*100	90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	
		Κάτω όριο (%)	Άνω όριο (%)
sdlog=0,05, N=12			
C _{max}	114,68	113,19	116,20
AUC	99,20	98,07	100,35
MRT	99,90	99,39	100,41
AUC _{Tmax,R}	97,73	96,61	99,88
AUC _{Tmax-tlast}	99,40	98,33	100,48
sdlog=0,10, N=12			
C _{max}	112,98	109,43	116,64
AUC	98,22	96,02	100,46
MRT	99,70	98,69	100,72
AUC _{Tmax,R}	97,43	93,30	101,76
AUC _{Tmax-tlast}	98,51	96,42	100,65
sdlog=0,20, N=24			
C _{max}	117,70	111,33	124,44
AUC	100,10	97,30	102,98
MRT	99,20	97,66	100,77
AUC _{Tmax,R}	98,51	92,98	104,37
AUC _{Tmax-tlast}	100,40	97,34	103,56
sdlog=0,30, N=24			
C _{max}	109,20	101,41	117,59
AUC	98,91	96,52	101,35
MRT	100,10	98,36	101,87
AUC _{Tmax,R}	100,00	95,85	104,33
AUC _{Tmax-tlast}	98,61	95,36	101,97

Πίνακας 3.248: Τιμές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, που υπολογίστηκαν σε προηγούμενη μελέτη⁶⁶ για το σκεύασμα αναφοράς σε σχέση με το σκεύασμα υπό έλεγχο, από δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα. sdlog: τυπική απόκλιση τυχαίου σφάλματος που προστέθηκε στις λογαριθμοποιημένες τιμές των συγκεντρώσεων, N: αριθμός εθελοντών

Δείκτης	Μέση τιμή			
	sdlog=0,05 N=12	sdlog=0,10 N=12	sdlog=0,20 N=24	sdlog=0,30 N=24
$f_{1,0-T_{max}}$	0,352	0,361	0,383	0,406
$f_{1,0-t_{last}}$	0,100	0,142	0,184*	0,270
$\xi_{1,0-T_{max}}$	0,178	0,182	0,245	0,202
$\xi_{1,0-t_{last}}$	0,050	0,072	0,150	0,136
$\xi_{2,0-T_{max}}$	0,156	0,165	0,220	0,189
$\xi_{2,0-t_{last}}$	0,079	0,091	0,135	0,164

*το διάστημα εμπιστοσύνης είναι εκτός των αποδεκτών ορίων

Σύμφωνα με τους παραπάνω πίνακες (3.247 και 3.248) όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης των *in vivo* φαρμακοκινητικών παραμέτρων είναι εντός των ορίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας και δεν φαίνεται να ανιχνεύουν διαφορές ανάμεσα στα δύο σκευάσματα. Η C_{max} αν και φαίνεται πιο ευαίσθητη αποτυγχάνει να ανιχνεύσει τις διαφορές. Ακόμη, παρατηρείται ότι στις περιπτώσεις που προστέθηκε τυχαίο σφάλμα με τυπική απόκλιση 0,05 και 0,10 στα δεδομένα χωρίς σφάλμα, οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν μέχρι τον τελευταίο χρόνο δειγματοληψίας (t_{last}) απέτυχαν να ανιχνεύσουν διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο. Όμως, οι τιμές των δεικτών f_1 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν μέχρι το T_{max} βρίσκονται πάνω από τα προκαθορισμένα όρια καταφέροντας να ανιχνεύσουν τις διαφορές στα αρχικά προφίλ ανάμεσα στα δύο σκευάσματα κάτι που είναι σε συμφωνία και με τους δείκτες που υπολογίστηκαν από τα *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα.

Σύμφωνα με τις προσομοιώσεις Γ, αξίζει να σημειωθεί ότι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών *in vivo* αποδέσμευσης υπολογισμένοι μέχρι το T_{max} του σκευάσματος αναφοράς όπως και οι δείκτες που υπολογίστηκαν από *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα διάλυσης με σφάλμα προβλέπουν τις διαφορές ανάμεσα στα δύο σκευάσματα. Οι δείκτες που υπολογίστηκαν από δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα μέχρι το t_{last} δεν προβλέπουν πάντα τις υπάρχουσες διαφορές. Επίσης, η $AUC_{T_{max},R}$ θεωρείται ένας ευαίσθητος δείκτης και παρόλα αυτά δεν καταφέρνει να ανιχνεύσει τις διαφορές στα αρχικά προφίλ.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στις περιπτώσεις φαρμάκων που ακολουθούν μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής και πρωτοταξική κινητική διάλυσης / εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν από *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα μέχρι το χρόνο αποκοπής $ref85$, συνήθως παρουσιάζουν υψηλότερη τιμή όταν εκτιμήθηκαν με σημεία. Όσον αφορά το σημείο αποκοπής $fast85$, σε αρκετές περιπτώσεις οι δείκτες αυτοί εμφανίζονται πιο αυστηροί όταν εκτιμήθηκαν με επιφάνειες, αν και οι διαφορές είναι μικρές σε σχέση με την εκτίμησή τους με τα σημεία. Ακόμη, όταν οι δείκτες υπολογίζονται με επιφάνειες υπάρχει πιο έντονη διαφοροποίηση σε σχέση με το σημείο αποκοπής τους ($ref85$ και $fast85$) συγκριτικά με τα σημεία όπου οι τιμές των δεικτών συγκλίνουν. Επίσης, σ' όλες τις περιπτώσεις όπου το σκεύασμα υπό έλεγχο απορροφάται πιο γρήγορα από το σκεύασμα αναφοράς, το σημείο αποκοπής $fast85$ είναι πάντοτε πιο ευαίσθητο, όπως αναμένεται και από τις θεωρητικές καμπύλες $C_{max}(T)/C_{max}(R)$ vs f_{1ref85} , $f_{1fast85}$, $AUC_{Tmax,R}(T)/AUC_{Tmax,R}(R)$ vs f_{1ref85} , $f_{1fast85}$ και από τις αντίστοιχες καμπύλες για το δείκτη f_2 (σχήματα 2.1 - 2.2).

Στις περιπτώσεις φαρμάκων που διαλύονται και εισέρχονται στον οργανισμό με τον ίδιο ρυθμό αλλά διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσής τους, συμπεραίνονται τα ακόλουθα:

- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που μελετήθηκαν, όταν ο λόγος των σταθερών $k_{aR}/k_{eI} > 1$, οι δείκτες f_1 και f_2 όταν βρίσκονται εκτός των αποδεκτών ορίων, αντανakλούν διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, οι οποίες υφίστανται με βάση την *in vivo* φαρμακοκινητική παράμετρο $AUC_{Tmax,R}$ αλλά όχι πάντα με βάση την παράμετρο C_{max} . Έτσι, οι δείκτες f_1 και f_2 μπορεί να υπερεκτιμήσουν τις διαφορές που δεν υφίσταται *in vivo* κυρίως για την C_{max} και πολύ λιγότερο για την $AUC_{Tmax,R}$.
- Στις περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής “flip-flop”, οι δείκτες f_1 και f_2 στην πλειοψηφία των περιπτώσεων καταφέρνουν να προβλέψουν τις διαφορές που υφίστανται *in vivo* με βάση τους δείκτες βιοϊσοδυναμίας $AUC_{Tmax,R}$ και C_{max} . Επίσης, λίγες είναι οι περιπτώσεις όπου οι δείκτες αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν τις διαφορές που υφίστανται σύμφωνα με τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ (όταν οι σταθερές του ρυθμού απορρόφησης δεν διαφέρουν πολύ, π.χ. $0,75 < k_{aT}/k_{aR} < 1,32$). Ο λόγος είναι ότι οι *in vivo* φαρμακοκινητικές παράμετροι καθίστανται πιο ευαίσθητες από τους δείκτες κι έτσι αυτοί δεν μπορούν να προβλέψουν τις διαφορές. Η κινητική ευαισθησία των *in vivo*

φαρμακοκινητικών παραμέτρων αλλάζει ανάλογα με το λόγο των σταθερών k_{aR}/k_{el} του σκευάσματος αναφοράς. Είναι γνωστό, πως όταν $\varphi_R < 1$ (φαινόμενο “flip-flop”) οι in vivo φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι πολύ πιο ευαίσθητες. Φάρμακα τα οποία διαλύονται και εισέρχονται με τον ίδιο ρυθμό στη γενική κυκλοφορία αλλά απομακρύνονται με διαφορετικό ρυθμό μπορεί να εμφανίζουν αρκετά διαφορετικό C_{max} .

- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι δείκτες ξ_1 και ξ_2 δεν προβλέπουν τις υπάρχουσες διαφορές μεταξύ του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο που υφίστανται in vivo. Πιο ευαίσθητοι παρουσιάζονται στο χρόνο αποκοπής fast85. Επιπλέον, ο δείκτης ξ_1 είναι πιο αυστηρός από τον ξ_2 . Σε κάποιες περιπτώσεις, όταν οι σταθερές ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς και υπό έλεγχο διαφέρουν αρκετά, εμφανίζονται κι αυτοί πιο αυστηροί ($k_{aT}/k_{aR}=0,67, 1,5, 1,67$) δείχνοντας διαφορές που δεν φαίνεται να υπάρχουν σύμφωνα με την παράμετρο C_{max} , όταν $\varphi_R > 1$. Όμως, οι διαφορές αυτές αντανακλούνται όπως και στην περίπτωση των άλλων δεικτών (f_1, f_2), όταν το σκεύασμα αναφοράς χαρακτηρίζεται από κινητική “flip-flop”.

Στις περιπτώσεις όπου τα δύο συγκρινόμενα σκευάσματα θεωρείται ότι ακολουθούν πρωτοταξική κινητική διάλυσης και διαφέρουν ως προς το ρυθμό αλλά και την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου, οι δείκτες f_1, f_2, ξ_1 και ξ_2 που υπολογίστηκαν από in vitro αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με σφάλμα, βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τους δείκτες βιοϊσοδυναμίας C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Συγκεκριμένα, όταν ο λόγος των σταθερών $k_{aR}/k_{el} > 1$, οι δείκτες αυτοί εμφανίζονται ευαίσθητοι και προβλέπουν την in vivo συμπεριφορά των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Όμως, στην περίπτωση που ο λόγος $k_{aR}/k_{el} < 1$ και το σκεύασμα υπό έλεγχο απορροφάται σε μεγαλύτερη έκταση αλλά πιο αργά από το σκεύασμα αναφοράς, οι δείκτες δεν καταφέρνουν να ανιχνεύσουν τις διαφορές που υφίστανται in vivo με βάση το δείκτη βιοϊσοδυναμίας AUC. Γι’ αυτό σε ορισμένες περιπτώσεις, καλό θα ήταν να συγκρίνονταν και τα plateaux των καμπυλών διάλυσης για την ανίχνευση πιθανής διαφοράς στην έκταση της διάλυσης και κατά συνέπεια της απορρόφησης μεταξύ των σκευασμάτων.

Στις περιπτώσεις που η κινητική διάλυσης/εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία περιγράφεται από τη συνάρτηση Weibull, ο δείκτης διαφοράς και ομοιότητας όπως και οι δείκτες Rescigno εμφανίζονται αυστηροί και συμφωνούν απόλυτα με τους δείκτες που υπολογίστηκαν από in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα κυρίως μέχρι το T_{max} του σκευάσματος αναφοράς, ενώ φαίνεται η αδυναμία της $AUC_{T_{max},R}$ να ανιχνεύσει τις διαφορές ανάμεσα στο σκεύασμα αναφοράς και υπό έλεγχο. Περιπτώσεις που η κινητική

διάλυσης των συγκρινόμενων σκευασμάτων περιγράφεται από τη συνάρτηση Weibull, είτε διαφέρει ο τύπος κινητικής του σκευάσματος αναφοράς με το σκεύασμα υπό έλεγχο, χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μαχαίρας Π., Συμιλλίδου Μ., Φαρμακοκινητική, Πανεπιστημιακές σημειώσεις για το προπτυχιακό μάθημα "Βιοφαρμακευτική - Φαρμακοκινητική Ι", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα (2012-2013)
2. Chow S. C., Liu J. P., Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies, 2nd Edition, Marcel Dekker, New York (2000)
3. 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
4. Toutain P. L., Bousquet - Mélou A., Bioavailability and its assessment. J. Vet. Pharmacol. Therap., 27:455–466 (2004)
5. Βαλσαμή Γ., Βιοδιαθεσιμότητα - Βιοϊσοδυναμία, στις διαφάνειες του προπτυχιακού μαθήματος "Βιοφαρμακευτική - Φαρμακοκινητική Ι", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2014)
6. Φιλόπουλος Γ., Βιοδιαθεσιμότητα και Βιοϊσοδυναμία, Τμήμα Μελετών, ΙΦΕΤ αε (2005)
Available at: https://www.ifet.gr/site_lab/article.htm
7. Chen M. L., Shah V., Patnaik R., Adams W., Hussain A., Conner D., et al., Bioavailability and bioequivalence: An FDA regulatory overview, Pharmaceutical Research, 18(12):1645-1650 (2001)
8. 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>
9. Ρέππας Χ., In vivo μεθοδολογίες για την εκτίμηση της διαδικασίας άφιξης ενός μορίου στη γενική κυκλοφορία μετά από per os χορήγηση σε προκλινικό επίπεδο και στον άνθρωπο, στις σημειώσεις του μεταπτυχιακού μαθήματος "Προχωρημένη Βιοφαρμακευτική - Φαρμακοκινητική" του Μ.Δ.Ε. "Βιομηχανική Φαρμακευτική", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2017)
10. 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

11. Γραΐκας Ν., Δροσινός Ε., Ευαγγελίου Μ., Καλοβιδούρη Μ., Κουφάκη Γ., Παπαταξιάργου Κ., Σταθόλος Σ., Τσαρούχης Χ., Χονδρέλης Ι., Εγχειρίδιο Δοκιμών Βιοϊσοδυναμίας, Σ/ΕΕ (2016)
12. Νικολαΐδη Ε., Κανονιστικές οδηγίες EMA - Εγκρίσεις Φαρμάκων, διαφάνειες στα πλαίσια των σεμιναρίων του Μ.Δ.Ε. "Βιομηχανική Φαρμακευτική", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2017)
13. Karalis V., Symillides M., Macheras P., Bioequivalence of highly variable drugs: A comparison of the newly proposed regulatory approaches by FDA and EMA, *Pharm. Res.*, 29:1066–1077 (2012)
14. Wang R., Conner D. P., Li B. V., Bioavailability and bioequivalence aspects of oral modified-release drug products, *The AAPS Journal*, 19(2):360–366 (2017)
15. Συμυλλίδου Μ., Μελέτες Βιοϊσοδυναμίας: Φαρμακοκινητική - Στατιστική ανάλυση, στις σημειώσεις του μεταπτυχιακού μαθήματος "Προχωρημένη Βιοφαρμακευτική - Φαρμακοκινητική" του Μ.Δ.Ε. "Βιομηχανική Φαρμακευτική", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2017)
16. Farolfi M., Powers J. D., Rescigno A., On the determination of bioequivalence, *Pharmacological Research*, 39(1):1-4 (1999)
17. Bois F. Y., Tozer T. N., Hauck W. W., Chen M. L., Patnaik R., Williams R. L., Bioequivalence: Performance of several measures of rate of absorption, *Pharmaceutical Research*, 11(7):966–974 (1994)
18. Endrenyi L., Fritsch S. and Yan W., C_{max}/AUC is a clearer measure than C_{max} for absorption rates in investigations of bioequivalence, *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 29(10):394–399 (1991)
19. Tozer T. N., Bois F. Y., Hauk W. W., Chen M. L., and Williams R. L., Absorption rate vs. exposure: Which is more useful for bioequivalence testing?, *Pharmaceutical Research*, 13(3):453-456 (1996)
20. Chen M. L., An alternative approach for assessment of rate of absorption in bioequivalence studies, *Pharmaceutical Research*, 9(11):1380-1385 (1992)
21. Chen M., Lesko L., Williams R. L., Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption, *Clinical Pharmacokinetics*, 40(8):565-572 (2001)
22. Rescigno A., Bioequivalence, *Pharmaceutical Research*, 9(7):925–928 (1992)
23. Rescigno A., Marzo A., Thyroff-Friesinger U., Mefenamic acid bioequivalence assessment with a new statistical procedure, *Pharmacological Research*, 34(3/4):149–152 (1996)

24. Zirkelbach J. F., Jackson A. J., Wang Y., Schuirmann D. J., Use of partial AUC (PAUC) to evaluate bioequivalence - A case study with complex absorption: methylphenidate, *Pharm. Research*, 30:191–202 (2013)
25. Chen M. L., Davit B., Lionberger R., Wahba Z., Ahn H. U., Yu L. X., Using partial area for evaluation of bioavailability and bioequivalence, *Pharm. Research.*, 28:1939-1947 (2011)
26. Polli J. E., Cook J. A., Davit B. M., Dickinson P. A., Argenti D., Barbour N., 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)
27. Chen M. L., Shah V. P., Ganes D., Midha K.K., Caro J., Nambiar P. et al, Challenges and opportunities in establishing scientific and regulatory standards for assuring therapeutic equivalence of modified-release products: Workshop summary report, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 40:148-153 (2010)
28. Endrenyi L., Csizmadia F., Tothfalusi L., Balch A. H., Chen, M. L., The duration of measuring partial AUCs for the assessment of bioequivalence, *Pharmaceutical Research* 15(3):399–404 (1998)
29. Macheras P., Symillides M., Reppas C., The cutoff time point of the partial area method for assessment of rate of absorption in bioequivalence studies, *Pharmaceutical Research*, 11(6):831–834 (1994)
30. Βαλσαμή Γ., Συμιλλίδου Μ. (Επιμέλεια Συγγραφής), Σημειώσεις εργαστηριακών μαθημάτων και ασκήσεων "Βιοφαρμακευτικής - Φαρμακοκινητικής", ΕΚΠΑ, Αθήνα (2014)
31. Macheras P., Symillides M., Reppas C., An improved intercept method for the assessment of absorption rate in bioequivalence studies, *Pharmaceutical Research*, 13(11):1755-1758 (1996)
32. 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 Submitted in NDAs or INDs - General considerations. Revised March 2014. Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf>
33. Duan J. Z., Riviere K., Marroum P., 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. Research*, 28:1144–1156 (2011)

34. Endrenyi L., Tothfalusi L., Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations, *The AAPS Journal*, 14(4):813–819 (2012)
35. Karalis V., Symillides M., Macheras P., Comparison of the reference scaled bioequivalence semi-replicate method with other approaches: Focus on human exposure to drugs, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38:55–63 (2009)
36. Rescigno A., Powers J. D., AUC and C_{\max} are not sufficient to prove bioequivalence, *Pharmacological Research*, 37(2):93-95 (1998)
37. Dressman J., Krämer J., *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor and Francis Group (2005)
38. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Revised August 1997. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070237.pdf>
39. Shah V. P., Tsong Y., Sathe P., Liu J. P., In vitro dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor, f_2 , *Pharmaceutical Research*, 15(6):889-896 (1998)
40. Costa P., An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing, *International Journal of Pharmaceutics*, 220:77–83 (2001)
41. Anderson N. H., Bauer M., Boussac N., Khan-Malek R., Munden P., Sardaro M., An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 17:811–822 (1998)
42. Costa P., Lobo J. M. S., Modeling and comparison of dissolution profiles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13:123-133 (2001)
43. Moore J. W., Flanner H. H., Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharmaceutical Technology*, 20:64-74 (1996)
44. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center of Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Immediate release solid oral dosage forms. Scale up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls; In vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. Revised November 1995. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070636.pdf>
45. Polli J. E., Mclean A. M., Novel direct curve comparison metrics for bioequivalence, *Pharmaceutical Research*, 18(6):734–741 (2001)

46. Simionato L. D., Petrone L., Baldut M., Bonafede S. L. , Segall A. I., Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26:578–584 (2018)
47. Yuksel N., Kanik A. E., Baykara T., Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods, *International Journal of Pharmaceutics*, 209:57–67 (2000)
48. Vertzoni M., Symillides M., Iliadis A., Nicolaidis E. and Reppas C, Comparison of simulated cumulative drug versus time data sets with indices, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56:421–428 (2003)
49. Marston S. A., Polli J. E., Evaluation of direct curve comparison metrics applied to pharmacokinetic profiles and relative bioavailability and bioequivalence, *Pharmaceutical Research* 14(10):1363–1369 (1997)
50. Gohel M. C., Sarvaiya K. G., Mehta N. R., Soni C. D., Vyas V. U., Dave R. K., Assessment of similarity factor using different weighting approaches, *Dissolution Technologies*, 22-27 (2005)
51. Liu J., Ma M., Ghow S., Statistical evaluation of similarity factor f_2 as a criterion for assessment of similarity between dissolution profiles, *Drug Information Journal*, 31:1255-1271 (1997)
52. Costa F. O., Sousa J. J. S., Pais A. A. C. C., Formosinho S. J., Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets, *Journal of Controlled Release* 89:199–212 (2003)
53. World Health Organization (WHO), Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability, Technical Report Series No. 937, Annex 7 (2006)
54. Polli J. E., Rekhi G. S., Augsburger L. L., Shah V. P., Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets, *Journal of Pharmaceutical of Sciences*, 86(6):690–700 (1997)
55. Mauger D. T. and Chinchilli V. M., An alternative index for assessing profile similarity in bioequivalence trials, *Statistics in Medicine*, 19:2855–2866 (2000)
56. Boyer M., Biodisponibilité, tests de comparaison, et outils mathématiques dans les études de l'absorption et de la bioéquivalence. Thèse pour l' obtention du Diplôme d' Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Paris V-Rêne Descartes Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologies (2001)

57. Δαλμάρα Α., Εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών σκευασμάτων από in vitro δεδομένα αποδέσμευσης: Δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και σημασία της κινητικής της αποδέσμευσης και διάθεσης του φαρμάκου στο σώμα, Διπλωματική Εργασία, Μ.Δ.Ε "Βιομηχανική Φαρμακευτική", ΕΚΠΑ (2010)
58. Μαγκλάρα Ε., Ανάλυση in vitro δεδομένων διάλυσης με δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, με στόχο την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών σκευασμάτων, Διπλωματική Εργασία, Μ.Δ.Ε "Βιομηχανική Φαρμακευτική", ΕΚΠΑ (2009)
59. Xie F., Ji S., Cheng Z., In vitro dissolution similarity factor (f2) 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)
60. Αλεξανδρή Ε., Ομοιότητα in vitro καμπυλών διφασικής αποδέσμευσης και βιοϊσοδυναμία των φαρμακευτικών σκευασμάτων όταν μεταβάλλονται παράλληλα ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης, Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2018)
61. Παναγόπουλος Ρ. Μ., Ομοιότητα in vitro καμπυλών διφασικής αποδέσμευσης και βιοϊσοδυναμία των φαρμακευτικών σκευασμάτων όταν μεταβάλλεται ο ρυθμός απορρόφησης του φάρμακου, Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2018)
62. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Draft Guidance on Methylphenidate Hydrochloride. Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM281454.pdf>
63. 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:
https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf
64. Κουταλίδη Σ., Εκτίμηση της Βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης, Διπλωματική Εργασία, ΜΔΕ «Βιομηχανική Φαρμακευτική», ΕΚΠΑ (2016)
65. Κρατημένου Σ., Εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων: Δείκτες του ρυθμού απορρόφησης και δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών σε προσομοιωμένα δεδομένα με σφάλμα, Διπλωματική Εργασία ΜΔΕ "Βιομηχανική Φαρμακευτική", ΕΚΠΑ (2004)
66. Καβακιώτη Α., Εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών σκευασμάτων: Έμφαση στην αρχική έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο, Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2017)