



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

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

**ΟΜΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΔΙΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΟΤΑΝ Η ΕΙΣΟΔΟΣ ΤΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ
ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ WEIBULL – ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΟ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ζαχάριου Ισμήνη

Χημικός Μηχανικός

A.M. 190406

Αθήνα 2021

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 2020-2021 στον Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Κας Μοίρας Συμιλλίδου.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας τόσο για την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος, το οποίο είχε τεράστιο ενδιαφέρον, όσο και για τις γνώσεις που μου παρείχε συνολικά κατά τη διάρκεια του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού. Η συμβολή της και η καθοδήγησή της ήταν πολύ σημαντικές παράμετροι στην ολοκλήρωση της εργασίας, παρά τις αντίξοες συνθήκες των δύο τελευταίων χρόνων.

Ακόμη, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή Κο Χρήστο Ρέππα και την Επικ. Καθηγήτρια Κα Μαρία Βερτζώνη για την πολύτιμη συμβολή τους ως μέλη της εξεταστικής επιτροπής αλλά και για τις γνώσεις που αποκόμισα στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Τελειώνοντας, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το αξίζει η οικογένεια μου, καθώς σε αυτούς οφείλω ό,τι έχω καταφέρει μέχρι σήμερα και για την αμέριστη υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια.

Σεπτέμβριος 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας αποτελούν την κύρια μέθοδο απόδειξης θεραπευτικής ισοδυναμίας μεταξύ ενός πρωτότυπου φαρμακευτικού σκευάσματος κι ενός γενόσημου, που χορηγούνται per os. Παρά τη μεγάλη χρησιμότητα των μελετών βιοϊσοδυναμίας, για λόγους εξοικονόμησης πόρων και χρόνου αλλά και για λόγους ηθικής, υπάρχει η τάση διερεύνησης της δυνατότητας ανάπτυξης άλλων μεθόδων οι οποίες θα είναι ικανές να εξασφαλίσουν την ομοιότητα των δύο σκευασμάτων τόσο ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα όσο και ως προς την ασφάλειά τους. Για το λόγο αυτόν, υπήρξε ενδιαφέρον προς την αξιοποίηση των δεικτών άμεσης σύγκρισης in vitro καμπυλών διάλυσης ως μέσο για την πρόβλεψη της in vivo συμπεριφοράς των σκευασμάτων. Με γνώμονα αυτό, στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζεται, σε πρώτη φάση, η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης και πιο συγκεκριμένα των δεικτών διαφοράς (f_1), ομοιότητας (f_2) και Rescigno (ξ_1 , ξ_2), στο να αντανakλούν τις διαφορές που υφίστανται στα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) σε σχέση με το λόγο T/R της φαρμακοκινητικής παραμέτρου T_{max} (χρόνος που αντιστοιχεί στη μέγιστη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα), όταν τα σκευάσματα χορηγούνται per os. Μελετήθηκαν περιπτώσεις σκευασμάτων που το φάρμακο θεωρείται ότι ακολουθεί μονοδιαμερισματική κατανομή και κινητική διάλυσης που περιγράφεται από τη συνάρτηση Weibull και με την παραδοχή ότι η διάλυση αποτελεί το καθοριστικό βήμα εμφάνισης του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Χρησιμοποιήθηκαν θεωρητικά in vitro και in vivo δεδομένα για διαφορετικές τιμές της παραμέτρου σχήματος της συνάρτησης Weibull (u_T), της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης/απορρόφησης (k_d , k_a) και απομάκρυνσης (k_{el}) για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναπτύχθηκαν in vitro – in vivo συσχετίσεις (IVIVC) προκειμένου να εξεταστεί η συμφωνία του λόγου T/R της παραμέτρου T_{max} με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 στο να αντανakλούν διαφορές στα συγκρινόμενα σκευάσματα.

Παρατηρήθηκε ότι η τιμή της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό έλεγχο παίζει καθοριστικό ρόλο στις IVIVC. Πιο συγκεκριμένα, για $u_T < 1$ και $k_{aT}/k_{aR} > 1$, η T_{max} είναι αρκετά ευαίσθητη στο να αντανakλά τις διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων και βρίσκεται σε μεγαλύτερη συμφωνία με τους δείκτες όταν $k_{aR} > k_{el}$, σε αντίθεση με την περίπτωση όπου $k_{aR} < k_{el}$, που in vitro-in vivo συμφωνία παρατηρείται για αρκετά χαμηλές τιμές της παραμέτρου u_T . Όταν $k_{aT}/k_{aR} < 1$, η T_{max} δεν είναι σε ιδιαίτερη συμφωνία με τους δείκτες καθώς φαίνεται να μην μπορεί να ανιχνεύσει

διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων, εκτός από τις περιπτώσεις όπου $k_{aR} < k_{el}$ και η παράμετρος σχήματος λαμβάνει χαμηλές τιμές ($u_T = 0.2, 0.5$). Από την άλλη μεριά, όταν $u_T > 1$ και $k_{aR} > k_{el}$, για $k_{aT} > k_{aR}$ η T_{max} είναι σε πλήρη συμφωνία με τους δείκτες, ενώ για $k_{aT} < k_{aR}$, in vitro-in vivo συμφωνία παρατηρείται για τις μεγαλύτερες τιμές u_T . Τέλος, υπάρχει in vitro-in vivo ασυμφωνία και για $k_{aR} < k_{el}$, όπου η T_{max} φαίνεται να είναι λιγότερο ευαίσθητη στο να εντοπίζει διαφορές, σε σχέση με τους δείκτες.

Με βάση τα συμπεράσματα από τις IVIVC αλλά και τη συμπεριφορά της T_{max} ως προς την αρχική έκθεση στο φάρμακο, επιλέχθηκαν οι κατάλληλες τιμές των u_T , k_{aT} και k_{el} προκειμένου να προστεθεί σφάλμα στα θεωρητικά δεδομένα και να εξεταστεί η συμπεριφορά των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , T_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ στο να αντανάκλουν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο στα πλαίσια προσομοιωμένων μελετών βιοϊσοδυναμίας. Πρακτικά, αναγεννήθηκαν προσομοιωμένα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς για τους λογαρίθμους των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ και εκτιμήθηκαν τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των παραμέτρων ενώ για την παράμετρο T_{max} εφαρμόστηκε μη παραμετρική στατιστική ανάλυση (Wilcoxon Signed Rank Test).

Παρατηρήθηκε ότι για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα δεδομένα με σφάλμα, στην πλειοψηφία τους, συμφωνούν με τα αντίστοιχα που προέκυψαν από τα θεωρητικά δεδομένα, πλην ορισμένων περιπτώσεων. Οι εξαιρέσεις αφορούν τιμές των λόγων T/R των παραμέτρων που εντοπίζονταν πολύ κοντά στα όρια βιοϊσοδυναμίας και είναι ασφαλώς αναμενόμενο λόγω της προσθήκης του σφάλματος στα δεδομένα. Όσον αφορά την T_{max} , παρατηρήθηκαν αρκετές διαφοροποιήσεις από τη θεωρητική συμπεριφορά, οι οποίες όμως δεν εντοπίζονται μόνο σε λόγους T/R πλησίον των ορίων βιοϊσοδυναμίας.

Παρατηρήθηκε ότι, όταν $u_T < 1$ και $k_{aT} < k_{aR}$, της περιπτώσεις που $k_{aR} > k_{el}$, η παράμετρος T_{max} εμφανίζεται λιγότερο ευαίσθητη στο να ανιχνεύει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο σε σχέση με τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Το αντίθετο παρατηρείται όταν $k_{aR} < k_{el}$. Όταν όμως $k_{aT} > k_{aR}$, η παράμετρος T_{max} εμφανίζεται πιο ευαίσθητη σε σχέση με τις δύο παραμέτρους. Σε αυτές

τις περιπτώσεις η T_{max} μπορεί να φανεί ιδιαίτερη χρήσιμη στο να δείξει τις διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο που δεν μπορούν να ανιχνεύσουν οι C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, δηλαδή διαφορές στο χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης της τάξης της 1.5 ώρας.

Όταν $u_T > 1$ και $k_{aR} > k_{el}$, της περιπτώσεις που $k_{aT} > k_{aR}$, και οι τρεις παράμετροι δείχνουν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο, αν και οριακά σε ορισμένες περιπτώσεις για τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Η T_{max} εμφανίζει θεωρητικά τη μεγαλύτερη ευαισθησία και θα μπορούσε να αποτελέσει μια χρήσιμη παράμετρο της αρχικής έκθεσης στο φάρμακο. Δεν εμφανίζει όμως πάντοτε και την αναμενόμενη στατιστική ευαισθησία και κυρίως για τις περιπτώσεις όπου οι διαφορές στο χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης μπορεί να είναι μικρότερες από μία ώρα περίπου. Σε αυτές τις περιπτώσεις η T_{max} επηρεάζεται πολύ από το δειγματοληπτικό σχήμα με αποτέλεσμα μια μη σταθερή και μη αναμενόμενη στατιστικά συμπεριφορά. Όταν $k_{aR} < k_{el}$ και $k_{aT} < k_{aR}$, η παράμετρος T_{max} εμφανίζει παρόμοια ή ακόμη και μεγαλύτερη ευαισθησία στο να ανιχνεύει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο σε σχέση με την $AUC_{T_{max},R}$. Η C_{max} παρουσιάζει τη χαμηλότερη ευαισθησία. Το αντίθετο της παρατηρείται όταν $k_{aT} > k_{aR}$.

Η παράμετρος T_{max} , θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τις $AUC_{T_{max},R}$ και C_{max} για μια πιο αποτελεσματική εκτίμηση της αρχικής έκθεσης στο φάρμακο.

Λέξεις κλειδιά: αρχική έκθεση στο φάρμακο, T_{max} , συνάρτηση Weibull, in vitro-in vivo συσχετίσεις (IVIVC), μελέτες βιοϊσοδυναμίας, δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης, δείκτης διαφοράς f_1 , δείκτης ομοιότητας f_2 , δείκτης Rescigno ξ_i , $AUC_{T_{max},R}$, C_{max} .

SUMMARY

Bioequivalence studies is the main method of demonstrating therapeutic equivalence between an original and a generic drug product after a per os administration. Despite the great usefulness of bioequivalence studies, because of cost and time savings but also for ethical reasons, there has been an effort to develop new methods that can assure similarity of the two products in terms of their therapeutic effect and safety. One of these methods is the use of direct curve comparison indices (DCCIs) to predict the in vivo behavior of the products. Therefore, a part of the goal of the present study is to examine the sensitivity of the in vitro dissolution curve comparison indices, namely of the difference factor (f_1), the similarity factor (f_2) and the Rescigno indices (ξ_i), in reflecting the in vivo differences between test (T) and the reference (R) products, in relation to the T/R ratio of the pharmacokinetic parameter T_{max} (time of maximum drug concentration in blood), after a per os administration. Various cases have been studied assuming one compartment distribution model and dissolution kinetics are described by the Weibull function. It was also assumed that dissolution of the drug is the limiting step and therefore fully reflects the drug input into the general circulation. Simulated theoretical in vitro dissolution data and in vivo drug concentration in blood data were used with various values of the shape parameter (u_T) of the Weibull function of the test product, dissolution/absorption rate constant (k_d , k_a) and elimination rate constant (k_{el}). In vitro-in vivo correlation (IVIVC) graphs were constructed in order to examine the agreement of the T/R ratio of T_{max} with the indices f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 in reflecting the differences between the compared formulations.

The results of the study showed that the value of the shape parameter of the test product is an important factor in IVIVC. More specifically, when $u_T < 1$ and $k_{aT}/k_{aR} > 1$, T_{max} is sensitive enough to reflect differences between the products and is in agreement with the indices when $k_{aR} > k_{el}$. On the other hand, when $k_{el} > k_{aR}$, there is in vitro-in vivo agreement, especially for low values of u_T . When $k_{aT}/k_{aR} < 1$, T_{max} is not in particular agreement with the indices, as it seems that is unable to detect differences between the products, apart from the cases that $k_{el} > k_{aR}$ and $u_T = 0.2, 0.5$. When $u_T > 1$, $k_{aR} > k_{el}$ and $k_{aT} > k_{aR}$, T_{max} is in alignment with the indices but when $k_{aT} < k_{aR}$, there is in vitro-in vivo agreement only for high values of u_T . Finally, when $k_{el} > k_{aR}$, T_{max} is less sensitive than the

indices in reflecting differences between the products, therefore there is no in vitro-in vivo agreement.

Based on the results of IVIVC and the behavior of T_{max} concerning the early exposure to the drug, the appropriate values of u_T , k_{aT} and k_{el} were selected in order to study the behavior of the pharmacokinetic parameters C_{max} (maximum drug concentration in blood), T_{max} and $AUC_{T_{max},R}$ (area under the blood concentration-time curve) using the corresponding in vivo data with error and their ability to reflect differences in early exposure in the context of simulated bioequivalence studies. Therefore, simulated in vivo data with error were regenerated, 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. For T_{max} , a non-parametric analysis (Wilcoxon Signed Rank Test) was performed.

It has been observed that for C_{max} and $AUC_{T_{max},R}$, in the majority of cases, the results from in vivo data with error are in agreement with the respective results from the theoretical data. The few exceptions observed, concern cases where the values of the T/R ratios are close to the bioequivalence limits, something that is expected after the addition of error to the theoretical data. Regarding T_{max} , the results based on the in vivo data with error are in many cases different from the expected results based on the theoretical data. The discrepancy of the results is not only observed for values of the T/R ratio of the parameter that are close to the bioequivalence limits.

When $u_T < 1$ and $k_{aT} < k_{aR}$, for the cases that $k_{aR} > k_{el}$, T_{max} appears to be less sensitive than C_{max} and $AUC_{T_{max},R}$, in detecting difference in early exposure. The opposite is observed when $k_{aR} < k_{el}$. However, when $k_{aT} > k_{aR}$, T_{max} appears to be the most sensitive parameter. In these cases, T_{max} could be very useful in detecting differences in early exposure that the other two parameters cannot detect, i.e. differences in the time of maximum drug concentration about of 1.5 hour.

When $u_T > 1$ and $k_{aR} > k_{el}$, at cases that $k_{aT} > k_{aR}$, all the three parameters show differences in the early exposure, although marginal for C_{max} and $AUC_{T_{max},R}$. T_{max} theoretically is the most sensitive parameter, and could be a very useful parameter of the early exposure. However, it does not always show the expected statistical sensitivity, especially for cases that the differences in time of

maximum drug concentration can be less than about an hour. In these cases, T_{\max} is strongly influenced by the sampling schedule and therefore often resulting in statistically unexpected behavior. When $k_{aR} < k_{el}$ and $k_{aT} < k_{aR}$, T_{\max} shows similar or even greater sensitivity than $AUC_{T_{\max},R}$, in detecting differences in the early exposure. C_{\max} is the least sensitive of the three parameters. The opposite is observed when $k_{aT} > k_{aR}$.

It is particularly useful to use the T_{\max} parameter T_{\max} in combination with C_{\max} and $AUC_{T_{\max},R}$ for a more effective assessment of early exposure.

Keywords: early exposure, T_{\max} , Weibull function, in vitro-in vivo correlations (IVIVC), bioequivalence studies, direct curve comparison indices, difference factor f_1 , similarity factor f_2 , Rescigno indices ξ_i , $AUC_{T_{\max},R}$, C_{\max} .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1	Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία	1
1.2	Η σημασία των γενόσημων φαρμάκων στην αγορά.....	4
1.3	Μελέτες βιοϊσοδυναμίας – Φαρμακοκινητικές παράμετροι	6
1.3.1	Σχεδιασμός μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας.....	6
1.3.2	Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Βιοδιαθεσιμότητας.....	9
1.3.2.1	Εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης.....	10
1.3.2.2	Εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης.....	11
1.3.2.3	Συστηματική έκθεση στο φάρμακο	14
1.3.3	Στατιστική ανάλυση των δεδομένων	16
1.3.4	Ειδικές περιπτώσεις μελετών βιοϊσοδυναμίας	19
1.4	Βιοαπαλλαγή (Biowaivers)	22
1.5	Δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών	25
1.6	Σχετικές μελέτες στην βιβλιογραφία.....	31
1.6.1	Μελέτες που εξετάζουν τη χρήση των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών	31
1.6.2	Μελέτες που εξετάζουν τη συμφωνία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης με τους δείκτες βιοϊσοδυναμίας.....	34
1.7	Σκοπός της εργασίας.....	40
2	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	43
2.1	Φαρμακοκινητικά μοντέλα προσομοίωσης.....	43
2.1.1	In vitro δεδομένα	43
2.1.2	In vivo δεδομένα.....	44
2.2	Προσθήκη σφάλματος στα in vivo δεδομένα.....	45
2.3	Υπολογισμός Φαρμακοκινητικών Παραμέτρων	46

2.4	Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων.....	46
2.5	Περιγραφή Προσομοιώσεων	47
2.5.1	In vitro – in vivo συσχετίσεις (IVIVC) για τα θεωρητικά δεδομένα όταν $u_T \neq u_R$...	47
2.5.1.1	Προσομοιώσεις in vitro δεδομένων όταν $u_T \neq u_R$	47
2.5.1.2	Προσομοιώσεις in vivo δεδομένων όταν $u_T \neq u_R$	49
2.5.2	Προσομοιώσεις in vivo δεδομένων με προσθήκη σφάλματος	50
2.5.2.1	Προσομοιώσεις A με προσθήκη σφάλματος.....	51
2.5.2.2	Προσομοιώσεις B με προσθήκη σφάλματος.....	53
2.5.2.3	Προσομοιώσεις Γ με προσθήκη σφάλματος	55
2.6	Λογισμικό.....	56
3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
3.1	In vitro – in vivo συσχετίσεις (IVIVC) για τα θεωρητικά δεδομένα όταν $u_T \neq u_R$	57
3.1.1	IVIVC: $u_R=1, u_T= 0.2$	62
3.1.2	IVIVC: $u_R=1, u_T= 0.5$	62
3.1.3	IVIVC: $u_R=1, u_T= 0.7$	63
3.1.4	IVIVC: $u_R=1, u_T= 1$	63
3.1.5	IVIVC: $u_R=1, u_T= 1.5$	64
3.1.6	IVIVC: $u_R=1, u_T= 2$	65
3.1.7	IVIVC: $u_R=1, u_T= 5$	65
3.2	Προσομοιώσεις A με προσθήκη σφάλματος.....	68
3.2.1	Προσομοιώσεις A1(1)-A7(1)	68
3.2.2	Προσομοιώσεις A1(2)-A7(2)	75
3.2.3	Προσομοιώσεις A1(3)-A7(3)	82
3.3	Προσομοιώσεις B με προσθήκη σφάλματος.....	91
3.3.1	Προσομοιώσεις B1(1) – B7(1)	91

3.3.2	Προσομοιώσεις B1(2) – B7(2)	98
3.3.3	Προσομοιώσεις B1(3) – B7(3)	105
3.4	Προσομοιώσεις Γ με προσθήκη σφάλματος	114
3.4.1	Προσομοιώσεις Γ1(1) – Γ7(1).....	114
3.4.2	Προσομοιώσεις Γ1(2) – Γ7(2).....	121
3.4.3	Προσομοιώσεις Γ1(3) – Γ7(3).....	128
4	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	137
4.1	In vitro – in vivo συσχετίσεις για τα θεωρητικά δεδομένα	137
4.2	Προσομοιώσεις μελετών βιοϊσοδυναμίας με προσθήκη σφάλματος.....	138
5	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	141
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I: IN VITRO – IN VIVO ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ (IVIVC) ΓΙΑ ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΟΤΑΝ $u_T \neq u_R$		147
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕ ΣΦΑΛΜΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ (R) ΚΑΙ ΥΠΟ ΕΛΕΓΧΟ (T) ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΘΕΛΟΝΤΗ (INDIVIDUAL PROFILES) ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ (A, B ΚΑΙ Γ)		163
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III: ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ (R) ΚΑΙ ΥΠΟ ΕΛΕΓΧΟ (T) ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ (A, B ΚΑΙ Γ)		173
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ (A, B ΚΑΙ Γ)		237

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία

Η έννοια της βιοδιαθεσιμότητας πρωτοεμφανίστηκε τη δεκαετία του 1950, όταν παρατηρήθηκε ότι διάφορα *per os* χορηγούμενα σκευάσματα που περιείχαν την ίδια δραστική ουσία, τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά, εμφάνιζαν διαφορετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Είναι γεγονός ότι η οδός χορήγησης ενός φαρμάκου έχει μεγάλη σημασία για την έναρξη, την ένταση και τη διάρκεια της φαρμακολογικής δράσης. Πιο συγκεκριμένα, κατά την ενδοφλέβια χορήγηση η εκδήλωση της δράσης του φαρμάκου είναι άμεση, σε αντίθεση με τις *per os* χορηγήσεις που έχουν περισσότερα στάδια, καθώς το φάρμακο πρέπει να διαπεράσει ιστούς για να φτάσει στη γενική κυκλοφορία. Αυτός είναι και ο λόγος που ενδέχεται να παρατηρηθεί απώλεια της δραστικής ουσίας κατά τη μεταφορά του φαρμάκου και η ποσότητα που φτάνει τελικά στο σημείο δράσης να διαφέρει από τη χορηγούμενη. Συνεπώς, δεν διασφαλίζεται πάντοτε η συνολική απόδοση της χορηγούμενης δόσης στη γενική κυκλοφορία. Οι παρατηρήσεις αυτές αποτέλεσαν την κινητήρια δύναμη στην ανάπτυξη μελετών βιοδιαθεσιμότητας προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου. Το μέγεθος αυτό αποτελεί το μέτρο σύγκρισης διάφορων σκευασμάτων με την ίδια δραστική ουσία, προκειμένου να αποδειχθεί η ισοδυναμία του θεραπευτικού τους αποτελέσματος.

Ο όρος βιοδιαθεσιμότητα υποδηλώνει το ρυθμό και τη σχετική ποσότητα του χορηγηθέντος φαρμάκου που φτάνει στη γενική κυκλοφορία και καθίσταται διαθέσιμο στο σημείο δράσης του. Αν ένα φάρμακο χορηγηθεί ενδοφλεβίως, τότε υπάρχει 100% βιοδιαθεσιμότητα καθώς φτάνει όλη η ποσότητα στη γενική κυκλοφορία, πράγμα το οποίο δεν ισχύει αν η χορήγηση γίνει από διαφορετική οδό. Η ποσότητα της χορηγούμενης δόσης του φαρμάκου που φτάνει τελικά στην γενική κυκλοφορία ονομάζεται βιοδιαθέσιμη δόση. Σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), η **βιοδιαθεσιμότητα** ορίζεται ως ο ρυθμός και η έκταση που απορροφάται η δραστική ουσία ενός φαρμακευτικού σκευάσματος και γίνεται διαθέσιμη στο σημείο δράσης. Πρόκειται για ένα μέγεθος με καθοριστική σημασία για το θεραπευτικό αποτέλεσμα ενός φαρμακευτικού προϊόντος. ⁽¹⁾⁻⁽⁴⁾

Η βιοδιαθεσιμότητα διακρίνεται σε απόλυτη και σχετική ή συγκριτική. Η **απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα** είναι το κλάσμα ή το ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, το οποίο φτάνει στη

γενική κυκλοφορία. Για να εκτιμηθεί το μέγεθος αυτό, γίνεται σύγκριση της βιοδιαθεσιμότητας ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που χορηγείται ενδοφλεβίως, το οποίο λειτουργεί ως προϊόν αναφοράς, με σκεύασμα που περιέχει την ίδια δραστική ουσία και σε ισοδύναμη ποσότητα με το αναφοράς, το οποίο χορηγείται από διαφορετική οδό (π.χ. per os, διαδερμικά, ενδομυϊκά κ.λ.π.). Συνεπώς, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ισούται με τον λόγο της συνολικής επιφάνειας που βρίσκεται κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με τον χρόνο για ένα σκεύασμα που χορηγείται εξωαγγειακά $((AUC_T)_{abs})$ προς την αντίστοιχη επιφάνεια ενός σκευάσματος που χορηγείται ενδοφλεβίως $((AUC_T)_{IV})$, όπως φαίνεται και στην εξίσωση 1.1 που ακολουθεί. Να σημειωθεί ότι τα δύο χορηγούμενα σκευάσματα πρέπει να έχουν ισοδύναμες δόσεις δραστικής ουσίας, εναλλακτικά θα πρέπει να εισάγεται διορθωτικός παράγοντας.

$$\text{απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα} = \frac{(AUC_T)_{abs}}{(AUC_T)_{IV}} \quad (1.1)$$

Από την άλλη μεριά, η **σχετική βιοδιαθεσιμότητα** αναφέρεται στον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης ενός φαρμακευτικού σκευάσματος σε σχέση με ένα άλλο σκεύασμα που περιέχει την ίδια δραστική ουσία. Στην προκειμένη περίπτωση συγκρίνεται η βιοδιαθεσιμότητα ενός υπό μελέτη προϊόντος (test) σε σχέση με κάποιο προϊόν αναφοράς (reference) με το ίδιο δραστικό συστατικό, το οποίο είναι είτε κάποιο διάλυμα που χορηγείται από το στόμα είτε κάποιο εγκεκριμένο εμπορικό προϊόν. Επομένως, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα ισούται με τον λόγο της συνολικής επιφάνειας που βρίσκεται κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με τον χρόνο για το υπό μελέτη σκεύασμα $((AUC_T)_{test})$ προς την αντίστοιχη επιφάνεια του σκευάσματος αναφοράς $((AUC_T)_{reference})$ ύστερα από χορήγηση απλής δόσης, όπως φαίνεται και στη σχέση 1.2 που ακολουθεί.

$$\text{σχετική βιοδιαθεσιμότητα} = \frac{(AUC_T)_{test}}{(AUC_T)_{reference}} \quad (1.2)$$

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα χρησιμοποιείται συχνά για να εκτιμηθεί η επίδραση των διάφορων παραγόντων στη βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος, όπως είναι η φαρμακοτεχνική μορφή (π.χ. δισκίο, εναιώρημα, διάλυμα κλπ.), η σύνθεση, η δόση και η διαδικασία παραγωγής.⁽⁵⁾

Όσον αφορά τις μελέτες σχετικής βιοδιαθεσιμότητας, στην περίπτωση που το σκεύασμα αναφοράς είναι κάποιο εγκεκριμένο εμπορικό προϊόν, τότε πρόκειται για μελέτες βιοϊσοδυναμίας. Οι τελευταίες πραγματοποιούνται με στόχο να αποδείξουν ότι δύο διαφορετικές συνθέσεις φαρμακευτικών προϊόντων με την ίδια δραστική ουσία είναι όμοιες μεταξύ τους όσον αφορά την αποτελεσματικότητα (θεραπευτικό όφελος) και την ασφάλεια (πιθανές παρενέργειες). Σύμφωνα με τους οργανισμούς EMA (European Medicines Agency) και FDA, ο όρος **βιοϊσοδυναμία** υποδηλώνει την απουσία σημαντικών διαφορών στον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης ενός φαρμάκου από δύο προϊόντα που είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα ή φαρμακευτικά υποκατάστατα, τα οποία έχουν χορηγηθεί υπό τις ίδιες συνθήκες, στην ίδια μοριακή δόση της θεραπευτικής ενεργής ουσίας. Αυτό βασίζεται στη θεμελιώδη υπόθεση ότι όταν δύο φαρμακευτικά προϊόντα είναι ισοδύναμα όσον αφορά τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης του δραστικού συστατικού στο πλάσμα, και από τη στιγμή που η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα συσχετίζεται με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο σημείο δράσης του, τα δύο προϊόντα θα εμφανίζουν θεραπευτική ισοδυναμία. ^{(2)-(4), (6)-(10)}

Σύμφωνα με τον προαναφερθέντα ορισμό της βιοϊσοδυναμίας, δύο φαρμακευτικά σκεύασματα για να είναι βιοϊσοδύναμα, θα πρέπει να είναι φαρμακευτικά υποκατάστατα ή φαρμακευτικά ισοδύναμα. Δύο φαρμακευτικά προϊόντα είναι **φαρμακευτικά υποκατάστατα**, 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 από την άποψη της δόσης, της καθαρότητας των συστατικών και, αν προβλέπεται, της ομοιομορφίας στην περιεκτικότητα, της αποσάθρωσης και της διάλυσης. Αντίστοιχα, δύο φαρμακευτικά προϊόντα είναι **φαρμακευτικά ισοδύναμα**, 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 από την άποψη της δόσης, της καθαρότητας των συστατικών και αν προβλέπεται, της ομοιομορφίας στην περιεκτικότητα, της αποσάθρωσης και της διάλυσης. ^{(4), (6), (7)}

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι μελέτες σχετικής βιοδιαθεσιμότητας είναι ουσιαστικά μελέτες βιοϊσοδυναμίας που πραγματοποιούνται για τη διερεύνηση της ισοδυναμίας της βιοδιαθεσιμότητας ενός υπό μελέτη σκεύασματος (test) σε σχέση με ένα σκεύασμα αναφοράς

(reference), το οποίο έχει πάρει έγκριση από τις αρμόδιες φαρμακευτικές αρχές. Πρακτικά, συγκρίνονται τα προφίλ συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα των δύο σκευασμάτων.^{(1), (6)}

Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο φαρμακευτικών προϊόντων είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τροποποιήσεις στη σύνθεση ή την παραγωγή ενός προϊόντος που συμβαίνουν στο στάδιο ανάπτυξής του ή σε μετεγκριτικές φάσεις και για την είσοδο νέων συνθέσεων και γενόσημων προϊόντων στην αγορά.^{(3), (4), (6)}

Σύμφωνα με το άρθρο 10(2) της ευρωπαϊκής οδηγίας 2001/83/EK, ως **γενόσημο φάρμακο** ορίζεται το φάρμακο με την ίδια ποσοτική και ποιοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακευτική μορφή όπως το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί βάσει των κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μίγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θεωρούνται ως μία και αυτή δραστική, εκτός εάν οι ιδιότητες τους διαφέρουν σημαντικά από άποψη ασφάλειας ή/και αποτελεσματικότητας· στην περίπτωση αυτή πρέπει να παρασχεθούν επιπλέον στοιχεία που να αποδεικνύουν την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της δραστικής ουσίας. Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης αποδέσμευσης, θεωρούνται ως μία και αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.^{(11), (12)}

1.2 Η σημασία των γενόσημων φαρμάκων στην αγορά

Σήμερα, περισσότερο από ποτέ, τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης έχουν ανάγκη την ανάπτυξη γενόσημων φαρμάκων καθώς ελέγχεται καλύτερα η αγορά και μετριάζονται τα κόστη. Η μείωση του φαρμακευτικού κόστους είναι πολύ σημαντική προκειμένου να είναι βιώσιμη η ιατροφαρμακευτική περίθαλψη.⁽¹³⁾

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, τα γενόσημα φάρμακα κρατάνε υπό έλεγχο τον δημόσιο προϋπολογισμό και δίνουν πρόσβαση σε φάρμακα προς όφελος των ασθενών. Παρέχουν τη δυνατότητα παροχής ίδιας θεραπείας με το πρωτότυπο φάρμακο σε χαμηλότερο κόστος και ταυτόχρονα εκμετάλλευσης πόρων για την ανάπτυξη νέων καινοτόμων φαρμάκων. Συνολικά η ανάπτυξη γενόσημων φαρμάκων έχει πολλαπλά οφέλη τόσο άμεσα όσο και έμμεσα. Πρώτο και

κύριο πλεονέκτημα, το οποίο αποτελεί και τη βάση για όλα τα επόμενα, είναι το γεγονός ότι δίνεται άμεση πρόσβαση στους ασθενείς σε φάρμακα, τα οποία νωρίτερα δεν είχαν τη δυνατότητα να αποκτήσουν, βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Αυτό συμβαίνει διότι το κόστος τους είναι κατά 61% χαμηλότερο του κόστους των πρωτότυπων φαρμάκων κατά την περίοδο της αποκλειστικότητάς τους στην αγορά. Η αύξηση αυτή του ανταγωνισμού στην αγορά που παρέχουν τα γενόσημα φάρμακα έχει ως αποτέλεσμα την πτώση των τιμών των φαρμάκων και κατ' επέκταση δίνει την ευκαιρία σε ολοένα και περισσότερους ασθενείς να τα αγοράσουν. Επίσης, συνεισφέρει σημαντικά στο να μην παρουσιάζονται ελλείψεις στην αγορά, από τη στιγμή που η παροχή αυξάνεται, καθώς πλέον δεν καλύπτεται ολόκληρη την αγορά από ένα μόνο προϊόν, αυξάνοντας έτσι τη διαθεσιμότητα. Ακόμα, προσφέρει στη συνολική οικονομία καθώς εξοικονομούνται σημαντικά ποσά, τα οποία μπορούν να αξιοποιηθούν για επενδύσεις και για ανοίγματα νέων θέσεων εργασίας, κυρίως στον κλάδο της βιομηχανίας φαρμάκων. Τέλος, από τη στιγμή που διευκολύνεται η πρόσβαση των ασθενών σε φάρμακα, είναι κι αυτοί με τη σειρά τους πιο συνεπείς και συμμορφώνονται στη θεραπεία που τους δίνεται ενώ παράλληλα μειώνονται οι νοσηλείες στα νοσοκομεία. ^{(13), (14)}

Στην Ευρώπη, τα γενόσημα φάρμακα έχουν καταλάβει μεγάλο μέρος της αγοράς, ειδικά σε χώρες όπως η Γερμανία, η Γαλλία και η Φινλανδία. Αντίθετα, στην Ελλάδα δεν είναι ακόμα το ίδιο διαδεδομένα.

Η οικονομική κρίση του 2008 ήταν αυτή που ώθησε την Ελλάδα να αυξήσει την κατανάλωση των γενόσημων φαρμάκων προκειμένου να μειωθούν οι δαπάνες της. Μέχρι τότε υπήρχαν επιφυλάξεις γύρω από το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου σε σχέση με το πρωτότυπο. Δυστυχώς, αρκετοί διατηρούν ακόμα αυτές τις αμφιβολίες και θεωρούν ότι η χαμηλότερη τιμή του γενόσημου φαρμάκου συνεπάγεται και χαμηλή ποιότητα και αποτελεσματικότητά, γεγονός το οποίο απέχει παρασάγγας από την πραγματικότητα. Τα γενόσημα φάρμακα δεν υστερούν σε τίποτα ως προς τα πρωτότυπα καθώς έχουν εξεταστεί λεπτομερώς πριν λάβουν έγκριση κυκλοφορίας ώστε να είναι εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή με το αντίστοιχο πρωτότυπο προϊόν. Αυτή η αντίληψη συνήθως σχετίζεται με την ηλικία, το εκπαιδευτικό υπόβαθρο και την πληροφόρηση των ανθρώπων. Για να αλλάξει αυτή η τάση, θα πρέπει να γίνουν σωστές ενέργειες από το Υπουργείο

Υγείας ώστε να ενημερωθούν σωστά οι καταναλωτές για τα γενόσημα φάρμακα και να μην τα αντιμετωπίζουν με φόβο και επιφυλακτικότητα. ^{(13)- (15)}

1.3 Μελέτες βιοϊσοδυναμίας – Φαρμακοκινητικές παράμετροι

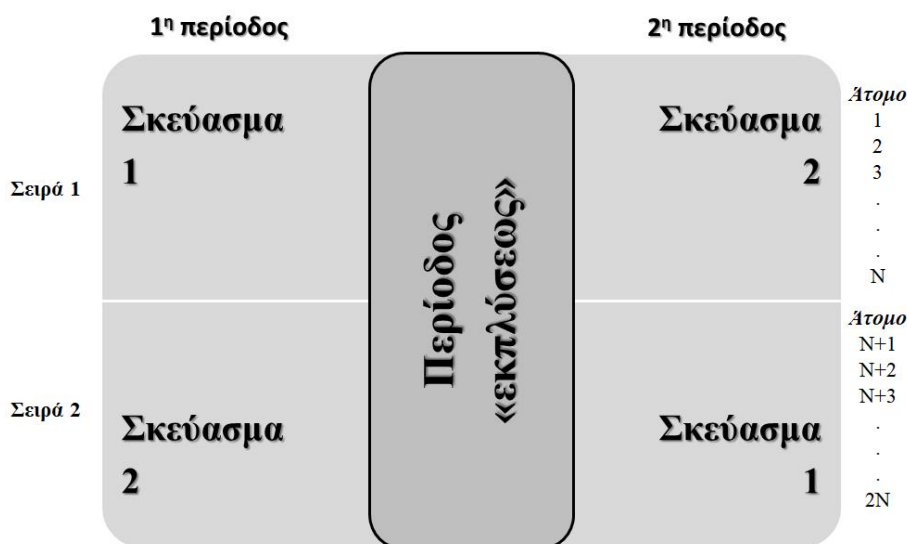
Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο, στόχος των οποίων είναι η απόδειξη ύπαρξης βιοϊσοδυναμίας μεταξύ ενός φαρμακευτικού σκευάσματος υπό μελέτη και του αντίστοιχου αναφοράς, παρακάμπτοντας με αυτόν τον τρόπο προκλινικές και κλινικές μελέτες και αποφεύγοντας επιπλέον μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Διάφορες μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την απόδειξη ύπαρξης βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο προϊόντων, όπως είναι φαρμακοκινητικές, φαρμακοδυναμικές, *in vitro* αναλύσεις και συγκριτικές κλινικές μελέτες. Οι πιο συνηθισμένες είναι οι φαρμακοκινητικές μελέτες, οι οποίες αναπτύσσονται πιο αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο και αντιστοιχούν στις μελέτες συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας. ⁽⁶⁾

1.3.1 Σχεδιασμός μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας

Για τη σύγκριση δύο φαρμακευτικών προϊόντων ο πιο συνηθισμένος σχεδιασμός που προτείνεται είναι ένας τυχαιοποιημένος διασταυρωτός σχεδιασμός, δύο περιόδων, απλής δόσης. Οι δύο περίοδοι χορήγησης διαχωρίζονται μεταξύ τους από μια περίοδο έκπλυσης, τέτοια ώστε να είναι σίγουρο ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα είναι κάτω από τα όρια ποσοτικοποίησης για όλους τους εθελοντές στην αρχή της δεύτερης περιόδου. Συνήθως η διάρκεια αυτή αντιστοιχεί σε 5 χρόνους ημιζωής του δραστικού συστατικού. Ο λόγος που προτιμάται ο συγκεκριμένος σχεδιασμός έναντι άλλων είναι διότι ελέγχεται η ενδοατομική μεταβλητότητα και οι διαφορές που εντοπίζονται οφείλονται κατά κύριο λόγο στις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των σκευασμάτων. ^{(3), (6), (7), (9)}

Παρόλα αυτά, υπάρχουν περιπτώσεις που ο τυποποιημένος διασταυρωτός σχεδιασμός δύο περιόδων δεν επαρκεί και χρειάζονται εναλλακτικοί σχεδιασμοί. Για παράδειγμα, είναι αποδεκτή η επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε ασθενείς, αν η απλή δόση σε υγιείς εθελοντές δεν μπορεί να διεξαχθεί και παράλληλα η απλή δόση δεν είναι εφικτή στους ασθενείς. Ωστόσο, να σημειωθεί ότι γενικά δεν συνίστανται οι μελέτες πολλαπλών δόσεων καθώς δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στο να ανιχνεύουν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων σε σχέση με μια μελέτη απλής δόσης. Αυτό συμβαίνει γιατί με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων μειώνεται η ευαισθησία των

φαρμακοκινητικών παραμέτρων και έτσι μειώνεται η πιθανότητα αποτυχίας της μελέτης βιοϊσοδυναμίας. Επιπλέον, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση είναι αποδεκτή και σε περιπτώσεις που η αναλυτική μέθοδος παρουσιάζει προβλήματα ευαισθησίας και κατ' επέκταση και αξιοπιστίας, καθώς δεν είναι ικανή να εκτιμήσει με ακρίβεια τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ύστερα από μία απλή χορήγηση. Ακόμη, αντί για διασταυρωτό σχεδιασμό μπορεί να εφαρμοστεί σχεδιασμός παράλληλων ομάδων σε περιπτώσεις δραστικών ουσιών με μεγάλο χρόνο ημιζωής, όμως τότε απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός εθελοντών. ^{(3), (7), (9), (16)}



Εικόνα 1.1: Διασταυρωτός Σχεδιασμός

Ο αριθμός των εθελοντών που συμμετέχουν σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας δεν πρέπει να είναι κάτω από 12 καθώς απαιτείται ένα κατάλληλο δείγμα προκειμένου να εξαχθεί σωστό συμπέρασμα. Είναι σημαντικό να είναι επαρκής ο αριθμός αυτός προκειμένου να καλύπτεται και το ενδεχόμενο αποχώρησης κάποιου εθελοντή που δεν επιθυμεί να προχωρήσει τη διαδικασία. Σε αυτήν την περίπτωση, ο τελευταίος δεν μπορεί να αντικατασταθεί γιατί θα δημιουργούσε πρόβλημα στις περαιτέρω αναλύσεις γι' αυτό και ο υπολειπόμενος αριθμός εθελοντών θα πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες της μελέτης. Γενικά, πολύ μικρός αριθμός εθελοντών επηρεάζει την πιθανότητα εσφαλμένης αποδοχής της υπόθεσης, ότι δηλαδή τα δύο προϊόντα δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Αντίθετα, πολύ μεγάλος αριθμός επηρεάζει σημαντικά τόσο τη διάρκεια όσο και το κόστος της μελέτης. Σε κάθε περίπτωση, η λανθασμένη επιλογή εθελοντών είναι εις βάρος του παρασκευαστή του υπό μελέτη φαρμάκου. Συνήθως, το επιθυμητό στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας

είναι ο αριθμός των εθελοντών να κυμαίνεται μεταξύ 18 και 24, προκειμένου να υπάρχει ένα αξιόπιστο αποτέλεσμα στατιστικά, ωστόσο σε φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας είναι πιθανό να απαιτείται και μεγαλύτερος αριθμός. ^{(3), (5)- (7), (9)}

Οι εθελοντές επιλέγονται με τέτοιον τρόπο ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση των διαφορών μεταξύ των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Προκειμένου να μειωθεί η μεταβλητότητα που δεν σχετίζεται με τις διαφορές μεταξύ των προϊόντων, οι μελέτες διεξάγονται σε υγιείς εθελοντές εκτός εάν υπάρχουν αμφιβολίες γύρω από την ασφάλεια του φαρμάκου. Ως επί το πλείστον, το μοντέλο αυτό των *in vivo* μελετών σε υγιείς εθελοντές θεωρείται ικανό να ανιχνεύει τις διαφορές γύρω από τη σύνθεση των σκευασμάτων και να επιτρέπει την επέκταση των αποτελεσμάτων στις ομάδες πληθυσμού για τις οποίες έχει πάρει έγκριση το σκεύασμα αναφοράς (ηλικιωμένοι, παιδιά, ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια κοκ.). Ποτέ μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί σε αρμόδιες Αρχές ότι δύο βιοϊσοδύναμα προϊόντα συμπεριφέρονται βιοανισοδύναμα σε άλλη κατηγορία πληθυσμού. Επιπλέον, και για λόγους ηθικής οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιούνται σε υγιείς εθελοντές. ^{(6), (7), (9)}

Οι εθελοντές που συμμετέχουν στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας πρέπει να είναι ενήλικες μεταξύ 15 και 55 ετών και ο δείκτης μάζας σώματός τους να είναι από 18.5 έως 30 kg/m². Προτιμώνται μη καπνιστές, κυρίως γιατί το κάπνισμα επάγει τη δραστηριότητα ορισμένων ενζύμων που βιομετατρέπουν τα φάρμακα, και χωρίς ιστορικό αλκοολισμού ή κατάχρησης ουσιών. Συνήθως επιλέγονται εθελοντές και των δύο φύλων, ωστόσο όσον αφορά τις γυναίκες, λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα τεκνοποίησης. Επιπροσθέτως, οι εθελοντές εξετάζονται σωματικά, μέσω κλινικών εργαστηριακών δοκιμών και ελέγχεται το ιατρικό ιστορικό τους. Τέλος, ανάλογα με το δραστικό συστατικό και την ασφάλεια του, γίνονται επιπλέον έλεγχοι και λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. ^{(3), (4), (7), (9)}

Στην περίπτωση που εφαρμόζεται σχεδιασμός παράλληλων ομάδων, είναι απαραίτητο οι ομάδες χορήγησης να είναι συγκρίσιμες όσον αφορά όλες τις γνωστές πηγές μεταβλητότητας που μπορεί να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική της δραστικής ουσίας, όπως είναι για παράδειγμα το φύλο, το βάρος, η ηλικία, η εθνικότητα, το κάπνισμα, ο μεταβολισμός. ^{(7), (9)}

Εάν η δραστική ουσία είναι γνωστή για δυσμενείς επιδράσεις και το φαρμακολογικό αποτέλεσμα ή το ρίσκο είναι σε μη αποδεκτά επίπεδα για τους υγιείς εθελοντές, όπως σε περιπτώσεις αντικαρκινικών φαρμάκων ή φαρμάκων κατά του AIDS, τότε η μελέτη πραγματοποιείται σε ασθενείς αφού έχουν ληφθεί οι απαιτούμενες προφυλάξεις και βρίσκονται υπό συνεχή επίβλεψη. (7), (9)

Κατά τη διεξαγωγή μιας μελέτης, οι συνθήκες πρέπει να είναι τυποποιημένες προκειμένου να μειωθούν όλες οι άλλες πηγές μεταβλητότητας εκτός αυτών που αφορούν τα χορηγούμενα προϊόντα, για το λόγο αυτό προτείνονται στους εθελοντές ορισμένη δίαιτα, πρόσληψη υγρών και άσκηση. Γενικά, οι κύριες πηγές μεταβλητότητας στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας είναι τα σκευάσματα, οι εθελοντές, οι περίοδοι της μελέτης και η σειρά χορήγησης, δηλαδή η σειρά με την οποία ο κάθε εθελοντής λαμβάνει τα σκευάσματα. (7), (9), (17)

Οι εθελοντές πρέπει να βρίσκονται σε περίοδο νηστείας για τουλάχιστον 8 ώρες πριν τη χορήγηση των φαρμάκων και 4 ώρες μετά τη χορήγηση, εναλλακτικά θα πρέπει να υπάρχει ανάλογη αιτιολόγηση. Στο μεσοδιάστημα επιτρέπεται η λήψη νερού έως μια ώρα πριν τη χορήγηση και μία ώρα μετά. Ακόμη, σε περιπτώσεις per os σκευασμάτων, η χορήγηση θα πρέπει να συνοδεύεται από συγκεκριμένη ποσότητα υγρού (τουλάχιστον 150 mL). Υπάρχουν και περιπτώσεις που οι μελέτες πραγματοποιούνται σε συνθήκες πέψης όπου προτείνεται να χορηγείται γεύμα ορισμένων θερμίδων 30 λεπτά πριν τη χορήγηση του φαρμάκου και το γεύμα να ολοκληρώνεται εντός μισής ώρας. Ο λόγος που προτιμάται περίοδος νηστείας κατά τη διεξαγωγή των μελετών βιοϊσοδυναμίας είναι γιατί οι συνθήκες αυτές θεωρούνται πιο ευαίσθητες ώστε να ανιχνευτούν πιθανές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Ωστόσο αν οι οδηγίες από το προϊόν αναφοράς είναι να λαμβάνεται σε περίοδο πέψης, τότε και η μελέτη βιοϊσοδυναμίας πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ανάλογες συνθήκες. (7), (9)

1.3.2 Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Βιοδιαθεσιμότητας

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι συνηθέστερες αναλύσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας είναι οι φαρμακοκινητικές. Στόχος της φαρμακοκινητικής ανάλυσης είναι η σύγκριση των δεδομένων συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα ύστερα από

χορήγηση των υπό μελέτη σκευασμάτων. Η σύγκριση αυτή γίνεται με βάση την εκτίμηση του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης του φαρμάκου από τα σκευάσματα. ⁽¹⁷⁾

1.3.2.1 Εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης

Η έκταση της απορρόφησης εκφράζεται από τη φαρμακοκινητική παράμετρο AUC, δηλαδή την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου (Area Under Curve), η οποία αντανακλά το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που απορροφάται. Πρόκειται για μια παράμετρο που είναι ανάλογη της ποσότητας του φαρμάκου που φτάνει τελικά στη γενική κυκλοφορία και γι' αυτό κατέχει πρωταγωνιστικό ρόλο στον προσδιορισμό της έκτασης της απορρόφησης. Στην περίπτωση μιας *per os* χορήγησης με μονοδιαμερισματική κινητική η παράμετρος AUC δίνεται από τη σχέση (1.3) που ακολουθεί.

$$AUC = \frac{F D}{V_d k_{el}} = \frac{F D}{Cl} \quad (1.3)$$

Όπου:

F, το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που φτάνει στη γενική κυκλοφορία

D, η χορηγηθείσα δόση του φαρμάκου

V_d , ο φαινόμενος όγκος κατανομής

k_{el} , η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης

Cl, η ολική κάθαρση του φαρμάκου

Η εκτίμησή της παραμέτρου AUC, με βάση τα πειραματικά δεδομένα, γίνεται με τον κανόνα των τραπεζίων και υπολογίζεται μέχρι το τελευταίο πειραματικό σημείο n σε χρόνο t , από το άθροισμα των μερικών επιφανειών AUC_i όπως φαίνεται και στην εξίσωση (1.4). Για να θεωρηθεί αξιόπιστη η εκτίμηση αυτή, θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση του 80% της συνολικής AUC. ^{(4), (16)- (19)}

$$AUC_t = \sum_{i=1}^{n-1} AUC_i = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{1}{2} (C_i + C_{i+1})(t_{i+1} + t_i) \quad (1.4)$$

Η παραπάνω σχέση με την προσθήκη ενός επιπλέον όρου μπορεί να προεκταθεί μέχρι το άπειρο (AUC_∞), όπως φαίνεται και από τη σχέση (1.5). Ο όρος αυτός είναι ο λόγος της τελευταίας

συγκέντρωσης του φαρμάκου που μετράται στο αίμα (C_n) προς τη σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}).

$$AUC_{\infty} = \sum_{i=1}^{n-1} AUC_i + \frac{C_n}{k_{el}} \quad (1.5)$$

Τέλος, υπάρχει άλλη μια έκφραση της έκτασης της απορρόφησης, η οποία αντιστοιχεί στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου, αλλά μέχρι έναν ορισμένο χρόνο αποκοπής, ο οποίος είναι ίδιος και για το προϊόν αναφοράς και για το υπό έλεγχο προκειμένου να υπάρχει μέτρο σύγκρισης (Partial Area Under Curve - AUC_p). Αυτή η παράμετρος προτιμάται σε περιπτώσεις φαρμάκων με μεγάλο χρόνο ημιζωής και για προϊόντα με μικρή ενδοατομική μεταβλητότητα και συνήθως σαν χρόνος αποκοπής επιλέγονται οι 72 ώρες. ⁽¹⁶⁾⁻⁽¹⁸⁾

1.3.2.2 Εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης

Με τον όρο «ρυθμός απορρόφησης» εννοείται ο ρυθμός εμφάνισης του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, κατόπιν χορήγησης του σκευάσματος. Με άλλα λόγια, αντανακλά τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο (dC/dt). Το μέγεθος αυτό χαρακτηρίζεται από πολυπλοκότητα, καθώς δεν αποτελεί έναν σταθερό αριθμό μετά από μια *per os* χορήγηση αλλά συνήθως μεταβάλλεται με το χρόνο. ⁽¹⁷⁾

Η εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης μπορεί να γίνει είτε με απεικονίσεις απορρόφησης είτε με εκτίμηση της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_a . Στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας δεν είναι δυνατή η εφαρμογή των παραπάνω λόγω αυξημένης πολυπλοκότητας και υψηλής μεταβλητότητας, γι' αυτό και εκτιμάται εμμέσως η σταθερά k_a μέσω ορισμένων φαρμακοκινητικών παραμέτρων που αποτελούν και τους δείκτες του ρυθμού απορρόφησης. ^{(17), (18)}

Οι επιθυμητές ιδιότητες που θα πρέπει να χαρακτηρίζουν τους δείκτες απορρόφησης είναι να είναι *εκλεκτικοί* ως προς τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, να συνδέονται *γραμμικά* με τη σταθερά

του ρυθμού απορρόφησης, να παρουσιάζουν *κινητική ευαισθησία*, δηλαδή να μεταβάλλονται ανάλογα με τη σταθερά k_a , και τέλος, να έχουν *χαμηλή στατιστική απόκριση*.⁽¹⁷⁾

Η πιο διαδεδομένη φαρμακοκινητική παράμετρος που χρησιμοποιείται για την έκφραση του ρυθμού απορρόφησης είναι η **μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα (C_{max})**, η οποία συνδέεται με τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης με τη σχέση (1.6).^{(17), (19)}

$$C_{max} = \frac{FD}{V_d} \left(\frac{k_a}{k_{el}} \right)^{\frac{k_{el}}{k_{el} - k_a}} \quad (1.6)$$

Όπου,

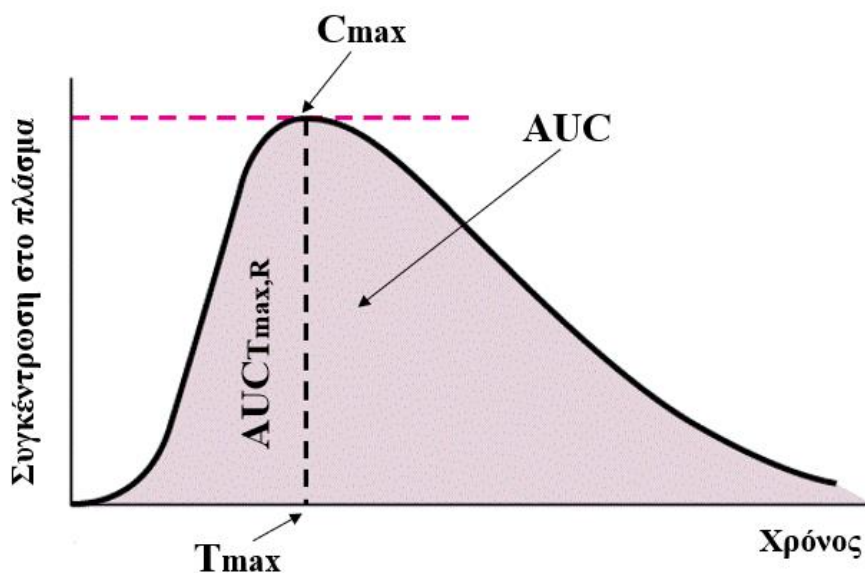
k_a , η πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απορρόφησης

Να σημειωθεί ότι, παρόλο που η παράμετρος C_{max} δεν διαθέτει όλα τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά, αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη φαρμακοκινητική παράμετρο για την έκφραση του ρυθμού απορρόφησης. Πιο συγκεκριμένα, δεν είναι εκλεκτική ως προς την k_a , καθώς εξαρτάται και από το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που απορροφάται. Ακόμα, δεν παρουσιάζει γραμμικότητα σε σχέση με τη σταθερά k_a , και η κινητική της ευαισθησία δεν είναι σταθερή. Έχει παρατηρηθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, k_a , σε σχέση με τη σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης, k_{el} ($k_a/k_{el} > 1$), τόσο λιγότερο γραμμική είναι η σχέση μεταξύ k_a και C_{max} , υποδεικνύοντας χαμηλότερη ευαισθησία της C_{max} στο να ανιχνεύει διαφορές μεταξύ του προϊόντος υπό έλεγχο και του προϊόντος αναφοράς. Αντίθετα, όταν το σκεύασμα χαρακτηρίζεται από κινητική flip-flop, δηλαδή η k_a είναι μικρότερη από την k_{el} ($k_a/k_{el} < 1$), αυξάνεται η ευαισθησία της C_{max} . Τέλος, η C_{max} χαρακτηρίζεται από αποδεκτή στατιστική απόκριση, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν παρουσιάζει μεταβλητότητα και δεν επηρεάζεται από τα σφάλματα των μετρήσεων.^{(8), (9), (16), (18)}

Παρόλα αυτά υπάρχουν κι άλλοι δείκτες που χρησιμοποιούνται ανάλογα με το φάρμακο που εξετάζεται και τις ανάγκες της μελέτης. Ένας από αυτούς είναι ο **χρόνος που παρατηρείται η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου (T_{max})**, ο οποίος συνδέεται με τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης με τη σχέση (1.7).

$$T_{max} = \frac{1}{k_a - k_{el}} \ln \left(\frac{k_a}{k_{el}} \right) \quad (1.7)$$

Το κύριο μειονέκτημα της παραμέτρου αυτής είναι ότι πρόκειται για διακριτή μεταβλητή, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά από το δειγματοληπτικό σχήμα και παράλληλα να είναι δύσκολη η χρήση στατιστικής για αξιολόγηση αυτής της μεταβλητής. Συνεπώς, υστερεί σημαντικά ως προς τη στατιστική απόκριση. Επιπλέον, δεν συνδέεται γραμμικά με την σταθερά του ρυθμού απορρόφησης και παρουσιάζει χαμηλή κινητική ευαισθησία κυρίως για προϊόντα που απορροφώνται αργά, σε αντίθεση με τη C_{max} . Ωστόσο, είναι εκλεκτικός δείκτης ως προς τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης. Παρά τα μειονεκτήματά του όμως είναι ένας ιδιαίτερα σημαντικός δείκτης, καθώς αν παρατηρηθούν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων ως προς την παράμετρο T_{max} , τότε αυτό προκαλεί διαφορές στο ρυθμό απορρόφησης. ^{(16), (17)}



Εικόνα 1.2: Κύριες φαρμακοκινητικές παράμετροι που μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας

Ένας άλλος δείκτης που είναι δυνατό να υπολογιστεί στα πλαίσια μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας αλλά δεν αξιολογείται στατιστικά, είναι ο μέσος χρόνος παραμονής του φαρμάκου στον οργανισμό (MRT), ο οποίος παρουσιάζει παρόμοια χαρακτηριστικά με τον T_{max} , καθώς κι αυτός είναι εκλεκτικός ως προς την k_a , παρουσιάζει υψηλή στατιστική απόκριση και μεταβλητή κινητική

ευαισθησία ανάλογα με την απορρόφηση. Τέλος, δεν συνδέεται γραμμικά με την k_a αλλά με τον λόγο $1/k_a$.⁽¹⁷⁾

Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί κι άλλοι δείκτες, οι οποίοι όμως δεν έχουν ιδιαίτερη εφαρμογή στην πράξη στα πλαίσια μελετών βιοϊσοδυναμίας. Αυτοί είναι ο λόγος της μέγιστης συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα προς την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου (C_{max}/AUC) και το σημείο τομής με τον κατακόρυφο άξονα της καμπύλης $\ln(C/t) - t$ ($Intercept_{C/t}$). Όσον αφορά τον πρώτο δείκτη, είναι εκλεκτικός ως προς την k_a και παρουσιάζει αποδεκτή στατιστική απόκριση, καλύτερη της C_{max} . Εντούτοις, δεν συνδέεται γραμμικά με την k_a και έχει σχετικά χαμηλή κινητική ευαισθησία, όμοια με αυτήν της C_{max} . Το κύριο μειονέκτημά του είναι ότι αν παρουσιάζονται διαφορές στην έκταση της απορρόφησης, ο συγκεκριμένος δείκτης μπορεί να βρίσκεται εντός των ορίων βιοϊσοδυναμίας αλλά να επιτρέπει σημαντικές αποκλίσεις στην τιμή της C_{max} , γι' αυτό και προτείνεται να χρησιμοποιείται μόνο ως βοηθητικός δείκτης και σε συνδυασμό με τη C_{max} . Αντίθετα με τον δείκτη C_{max}/AUC , ο $Intercept_{C/t}$ δεν είναι εκλεκτικός ως προς τη σταθερά k_a , συνδέεται γραμμικά με αυτήν και παρουσιάζει υψηλή κινητική ευαισθησία. Όμοια όμως με τον C_{max}/AUC , κι αυτός εμφανίζει αποδεκτή στατιστική απόκριση, επηρεάζεται όμως από το δειγματοληπτικό σχήμα και το χρόνο υστέρησης.⁽¹⁷⁾

Γενικά είναι εμφανές ότι κανένας δείκτης δεν είναι ιδανικός, από τη στιγμή που κανένας δεν παρουσιάζει όλα τα επιθυμητά χαρακτηριστικά που πρέπει να έχει ο δείκτης απορρόφησης, ωστόσο οι επικρατέστεροι που χρησιμοποιούνται και από τις Αρχές είναι οι δείκτες AUC και C_{max} και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις οι AUC_p και T_{max} .^{(17), (18)}

1.3.2.3 Συστηματική έκθεση στο φάρμακο

Είναι δυνατόν οι δείκτες που εξετάζονται για τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης να μην εμφανίζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων υπό μελέτη και αναφοράς, παρόλα αυτά οι καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου να μην είναι παρόμοιες. Αυτό έχει να κάνει με την ευαισθησία των δεικτών. Για το λόγο αυτό εισήχθη η θεώρηση της «συστηματικής έκθεσης» στο φάρμακο σύμφωνα με την οποία η βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι η συστηματική έκθεση στο φάρμακο θα είναι παρόμοια μετά τη χορήγηση των δύο σκευασμάτων.

Συνεπώς, η συστηματική έκθεση στο φάρμακο κατέχει πολύ σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου. ^{(17), (18)}

Η συστηματική έκθεση στο φάρμακο θεωρείται ότι έχει τρία χαρακτηριστικά:

1. την **ολική έκθεση**, η οποία θεωρείται σημαντική σε κάθε περίπτωση και εκτιμάται με τη βοήθεια της AUC.
2. τη **μέγιστη έκθεση**, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για λόγους ασφαλείας και εκτιμάται με την παράμετρο C_{max} .
3. την **αρχική έκθεση**, η οποία είναι σημαντική σε ορισμένες περιπτώσεις όπως για παράδειγμα σε προϊόντα που χρειάζεται γρήγορη δράση του φαρμάκου ή για προϊόντα που δεν επιθυμείται γρήγορη απορρόφηση γιατί μπορεί να προκληθούν παρενέργειες. Η $AUC_{T_{max},R}$ (AUC μέχρι την T_{max} του σκευάσματος αναφοράς) έχει προταθεί για την εκτίμηση της αρχικής έκθεσης στο φάρμακο. Επίσης και η παράμετρος T_{max} θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αρχικής έκθεσης. ⁽⁹⁾

Η $AUC_{T_{max},R}$ είναι στην ουσία μια AUC_p όπου σαν σημείο αποκοπής επιλέγεται ο χρόνος που παρατηρείται η μέγιστη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα για το σκεύασμα αναφοράς ($T_{max,R}$). Αυτό προτείνεται ώστε ο χρόνος αποκοπής να είναι συγκεκριμένος, προκειμένου να μειώνεται η μεταβλητότητα. Είναι αποδεδειγμένο ότι ο χρόνος αποκοπής μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την απόφαση για ύπαρξη ή μη βιοϊσοδυναμίας, εκτός εάν και τα δύο προϊόντα παρουσιάζουν ίδιο ρυθμό απορρόφησης καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης της απορρόφησης. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παραμέτρου AUC_p είναι ότι παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στο να ανιχνεύει διαφορές στους ρυθμούς απορρόφησης μεταξύ των σκευασμάτων. Η ευαισθησία αυτή εξαρτάται από τις διαφορές στην απορρόφηση μεταξύ των σκευασμάτων, τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα, το δειγματοληπτικό σχήμα και το μέγεθος του δείγματος. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η ευαισθησία του δείκτη επηρεάζεται και από τον χρόνο αποκοπής, καθώς όσο περισσότερο απομακρύνεται ο χρόνος αποκοπής από το $T_{max,R}$, τόσο μειώνεται η ευαισθησία. ⁽³⁾
(16)- (18)

Στην εικόνα 1.3 παρουσιάζονται οι δείκτες που χρησιμοποιούνται στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας με βάση τις ευρωπαϊκές (EU) ⁽⁹⁾ και αμερικανικές (US) ⁽³⁾ οδηγίες.

Έκταση απορρόφησης/ Ολική έκθεση	Ρυθμός απορρόφησης/ Μέγιστη έκθεση	Αρχική έκθεση (σε ειδικές περιπτώσεις μόνο)
<ul style="list-style-type: none"> • AUC_t – απλή χορήγηση (EU,US) • AUC_{∞} - απλή χορήγηση (EU,US) • AUC_{τ} – σταθεροποιημένη κατάσταση (EU,US) 	<ul style="list-style-type: none"> • C_{max} – απλή χορήγηση (EU,US) • $C_{max,ss}$ – σταθεροποιημένη κατάσταση (EU,US) 	<ul style="list-style-type: none"> • T_{max} – απλή χορήγηση (EU) • $AUC_{T_{max,R}}$ – απλή χορήγηση (US)

Εικόνα 1.3: "Επίσημοι" Δείκτες Βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με οδηγίες του EMA⁽⁹⁾ (EU) και FDA⁽³⁾ (US)

1.3.3 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων

Για να ολοκληρωθούν οι φαρμακοκινητικές μελέτες και να αποδειχθεί αν τα δύο σκευάσματα είναι ή όχι βιοϊσοδύναμα, πρέπει να πραγματοποιηθεί και στατιστική ανάλυση των δεδομένων που έχουν προκύψει.⁽¹⁷⁾

Αρχικά, η στατιστική ανάλυση βασιζόταν στη μηδενική υπόθεση, ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των σκευασμάτων, δηλαδή τα δύο σκευάσματα θεωρούνταν βιοϊσοδύναμα εξ αρχής. Ο έλεγχος γινόταν στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους AUC και C_{max} , και χρησιμοποιούταν το κριτήριο F ύστερα από ανάλυση διασποράς (ANOVA). Σύμφωνα με το κριτήριο αυτό, αν η τιμή F που προκύπτει από την ANOVA είναι μικρότερη από μια κρίσιμη τιμή της F που προκύπτει από πίνακες, τότε η μηδενική υπόθεση είναι αληθής. Παράλληλα, εκτιμάτο και η ισχύς της δοκιμασίας στο να ανιχνεύει μέση διαφορά 20% μεταξύ των σκευασμάτων.^{(17), (20)}

Ωστόσο, στην πορεία τα πράγματα άλλαξαν. Η στατιστική ανάλυση πλέον βασίζεται στη μηδενική υπόθεση, ότι τα σκευάσματα παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους, δηλαδή δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Η αλλαγή στη μηδενική υπόθεση έγινε για να μειωθεί στο ελάχιστο το ρίσκο για τον ασθενή (συνήθως 5%) και να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα να αποφασιστεί ότι τα δύο σκευάσματα είναι βιοϊσοδύναμα ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι (σφάλμα τύπου I), πράγμα το οποίο δεν εξασφαλιζόταν πριν. Επιπλέον, βασίζεται στην προσέγγιση που χρησιμοποιεί το 90%

διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval –CI) για τη *διαφορά των μέσων τιμών* των παραμέτρων του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) και του σκευάσματος αναφοράς (R). Με αυτόν τον τρόπο αναγνωρίζεται ότι δύο σκευάσματα δεν είναι δυνατό να έχουν ακριβώς τις ίδες μέσες τιμές των παραμέτρων και γι' αυτό χρησιμοποιείται μια δοκιμασία που εξασφαλίζει, με επαρκή βεβαιότητα, ότι η μέση διαφορά είναι αποδεκτή. ^{(6), (17), (20), (21)}

Παραδοσιακά, διαφορές στις μέσες τιμές των παραμέτρων μεταξύ του σκευάσματος υπό έλεγχο και αναφοράς μικρότερες του 20% θεωρούνται χωρίς κλινική σημασία. Βάσει αυτού, το γενική κριτήριο βιοϊσοδυναμίας διατυπώνεται ως εξής:

$$|\mu_T - \mu_R| \leq 0.2\mu_R \quad (1.8)$$

όπου, μ_T και μ_R οι μέσες τιμές των παραμέτρων έκτασης και ρυθμού απορρόφησης για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς αντίστοιχα. ^{(5), (9), (10), (17)}

Βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή της κλασικής παραμετρικής στατιστικής ανάλυσης είναι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι να ακολουθούν κανονική κατανομή. Οι μη τροποποιημένες φαρμακοκινητικές παράμετροι των σκευασμάτων θεωρούνται ότι ακολουθούν λογαριθμική – κανονική κατανομή, γι' αυτό και πριν ξεκινήσει η στατιστική επεξεργασία γίνεται λογαριθμική τροποποίηση των δεδομένων, πράγμα το οποίο ορίζεται και από τις κανονιστικές διατάξεις. Τέλος, αν εξετάζεται η φαρμακοκινητική παράμετρος T_{max} , που είναι διακριτή μεταβλητή, τότε ακολουθείται μη παραμετρική στατιστική ανάλυση. ^{(5), (9), (17), (19)}

Κατόπιν λογαριθμοποίησης των δεδομένων, το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας μετασχηματίζεται στην ακόλουθη ανισότητα που αποτελεί και το εύρος αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας.

$$0.2 \leq \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 1.25 \quad (1.9)$$

όπου μ_T / μ_R ο λόγος των γεωμετρικών μέσων των παραμέτρων. Ο γεωμετρικός μέσος προκύπτει από την απολογαριθμοποίηση της μέσης τιμής των λογαριθμοποιημένων δεδομένων.

Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά τα βήματα που ακολουθούνται για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας. ^{(17), (19)}

1. Λογαριθμοποίηση όλων των τιμών της εξεταζόμενης παραμέτρου
2. Εκτίμηση των αριθμητικών μέσων των λογαριθμοποιημένων δεδομένων για τα σκευάσματα υπό έλεγχο ($m_{T,obs}$) και αναφοράς ($m_{R,obs}$)
3. Υπολογισμός της διαφοράς τους ($m_{T,obs} - m_{R,obs}$)
4. Προσδιορισμός του λόγου των γεωμετρικών μέσων με απολογαριθμοποίηση της παραπάνω διαφοράς.

$$GMR = e^{m_{T,obs} - m_{R,obs}} \quad (1.10)$$

5. Ανάλυση διασποράς (ANOVA) για τις λογαριθμοποιημένες τιμές και εύρεση του μέσου τετραγώνου του όρου του σφάλματος (Mean Square Error – MSE)
6. Εκτίμηση του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης (90% CI) για τη διαφορά των δύο αριθμητικών μέσων των λογαριθμοποιημένων τιμών της εξεταζόμενης παραμέτρου για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς

$$m_{T,obs} - m_{R,obs} \pm t_{0.95(v)} s \sqrt{\frac{2}{n}} \quad (1.11)$$

όπου,

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

$t_{0.95(v)}$: το σημείο που απομονώνει πιθανότητα 0.05 στο άνω άκρο της κατανομή Student με v βαθμούς ελευθερίας

s : η τετραγωνική ρίζα του MSE από την ANOVA του διασταυρωτού σχεδιασμού

n : ο ολικός αριθμός των εθελοντών που λαμβάνουν μέρος στο διασταυρωτό σχεδιασμό

7. Απολογαριθμοποίηση των διαστημάτων εμπιστοσύνης
8. Σύγκριση με το εύρος βιοϊσοδυναμίας (80.00% - 125.00%)

Για να θεωρηθούν τα δύο σκευάσματα βιοϊσοδύναμα, σύμφωνα με τις κανονιστικές διατάξεις, θα πρέπει τόσο το άνω όσο και το κάτω όριο του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης να είναι εντός του εύρους βιοϊσοδυναμίας. ^{(3), (9)}

1.3.4 Ειδικές περιπτώσεις μελετών βιοϊσοδυναμίας

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, τα όρια βιοϊσοδυναμίας είναι 80.00% - 125.00%. Τα όρια αυτά είναι απόλυτα, ως επί το πλείστον, ωστόσο υπάρχουν ορισμένες κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων που δίνεται η δυνατότητα διεύρυνσης ή περιορισμού αυτών ανάλογα με τις ανάγκες, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. ^{(9), (18), (22)}

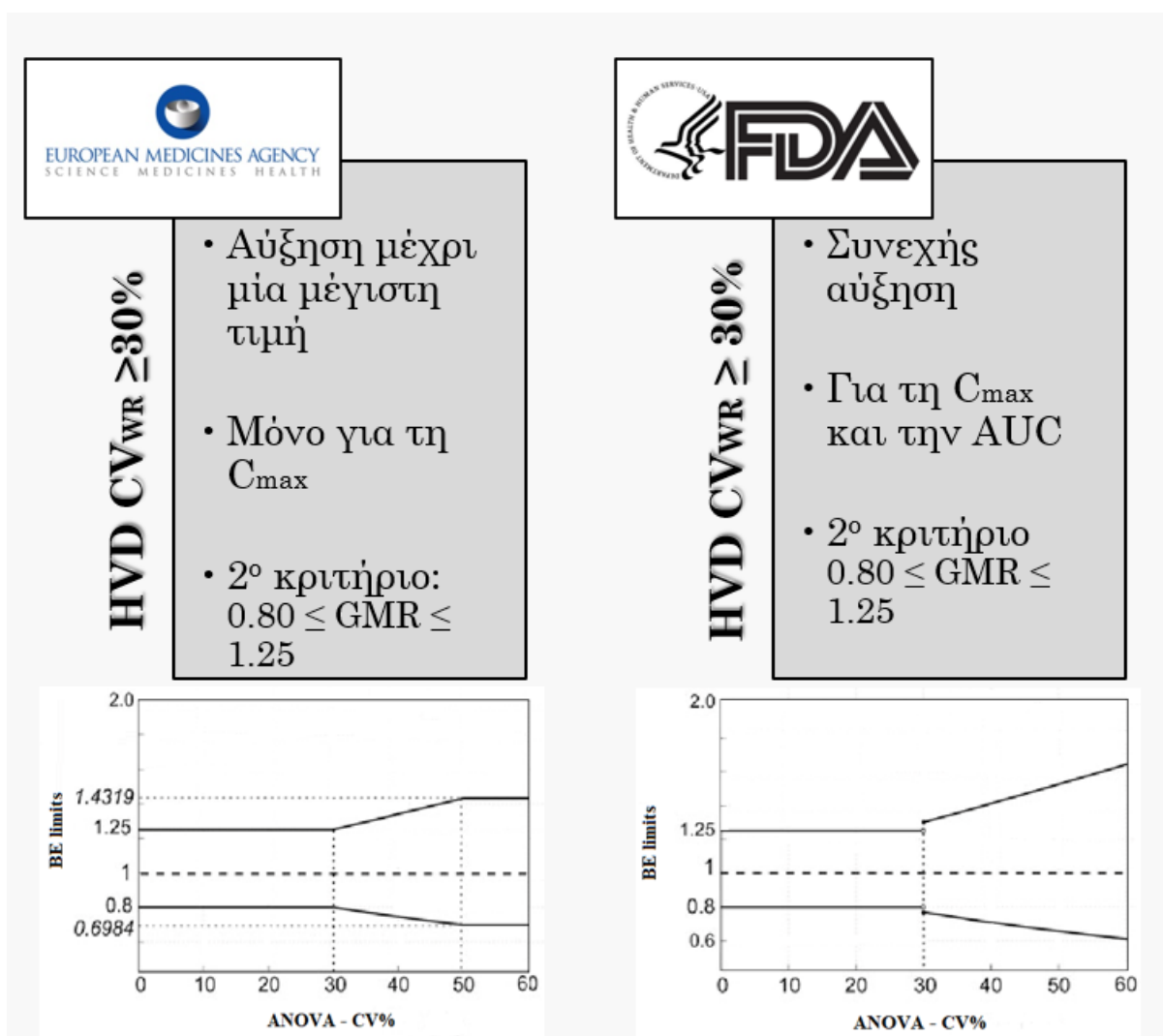
Είναι δυνατόν σκευάσματα που παρουσιάζουν σχετικά μεγάλη μεταβλητότητα να μην θεωρηθούν βιοϊσοδύναμα διότι τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης τους ξεπερνούν τα όρια βιοϊσοδυναμίας. Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά μεταξύ των σκευασμάτων, το πρόβλημα αυτό θεωρητικά θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με την αύξηση των εθελοντών, καθώς έτσι θα μειώνονταν τα διαστήματα εμπιστοσύνης. ⁽¹⁷⁾

Τέτοιες περιπτώσεις σκευασμάτων είναι τα φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας (HVD – High Variable Drugs) τα οποία εμφανίζουν ενδοατομική μεταβλητότητα του σκευάσματος αναφοράς υψηλότερη από 30% (CV > 30%). Για να εκτιμηθεί η ενδοατομική μεταβλητότητα του προϊόντος και να μπορεί να χαρακτηριστεί ως HVD, στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας δεν ακολουθείται ο κλασικός διασταυρωτός σχεδιασμός δύο περιόδων αλλά τριών (TRR, RTR, RRT) ή πιο συχνά τεσσάρων (RTRT, TRTR) περιόδων, όπου το προϊόν αναφοράς χορηγείται δύο φορές στους εθελοντές. ^{(9), (17), (23)}

Τα HVD προϊόντα είναι σχεδόν αδύνατο να ικανοποιήσουν τα κλασικά κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με το συνήθη αριθμό εθελοντών. Από την άλλη μεριά όμως για την επαρκή μείωση των διαστημάτων εμπιστοσύνης προκειμένου να είναι εντός των ορίων, θα απαιτούταν εξαιρετικά μεγάλος αριθμός εθελοντών, πράγμα το οποίο προκαλεί προβλήματα πρακτικά και ηθικά.

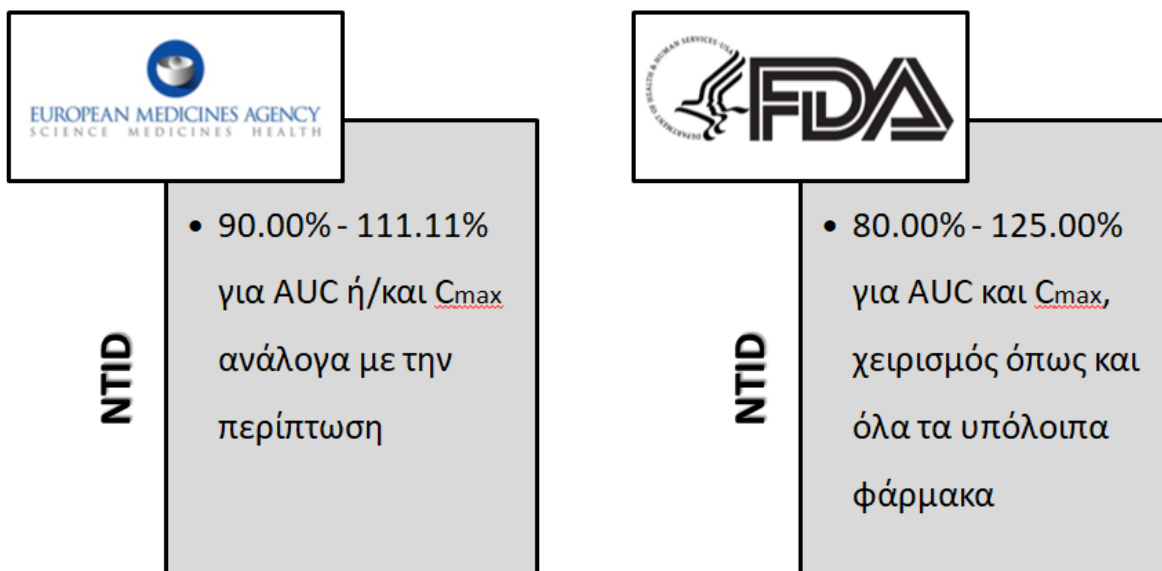
Σκευάσματα με πολύ υψηλή ενδοατομική μεταβλητότητα είναι πολύ εύκολο να παρουσιάζουν διαφορές υψηλότερες της τάξης του 0-20%, όριο που αφορά τα συνηθισμένα σκευάσματα, λόγω των διαφορών που μπορεί να παρατηρηθούν ακόμα και στον ίδιο εθελοντή από μέρα σε μέρα. Για να μην απαιτείται μεγάλος αριθμός εθελοντών, αυτό που έχει προταθεί είναι η διεύρυνση των ορίων βιοϊσοδυναμίας ανάλογα με τη μεταβλητότητα που παρουσιάζει το σκεύασμα αναφοράς.

Οι περιπτώσεις που έχουν εξεταστεί είναι κλιμακούμενα όρια με συνεχή αύξηση των ορίων ανάλογα με την ενδοατομική μεταβλητότητα και κλιμακούμενα όρια μέχρι ένα μέγιστο όριο. Η δεύτερη πρόταση εφαρμόζεται από τον EMA από το 2010. Η μέγιστη διεύρυνση των ορίων που παρατηρείται είναι για μεταβλητότητα μεγαλύτερη του 50%, όπου εκεί τα όρια κυμαίνονται μεταξύ 69.84% και 143.19%. Η συνεχής αύξηση των ορίων σε απεριόριστο βαθμό μπορεί να παραβλέψει μεγάλες αποκλίσεις των γεωμετρικών μέσων και να οδηγήσει σε ουσιαστικά προβλήματα γι' αυτό και πρέπει να συνοδεύεται από κάποιο επιπλέον κριτήριο. Στην εικόνα 1.4 παρουσιάζονται τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας που εφαρμόζονται σε Ευρώπη και Αμερική για φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας. ⁽⁹⁾, ⁽¹⁷⁾, ⁽²³⁾



Εικόνα 1.4: Κλιμακούμενα όρια Βιοϊσοδυναμίας για φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρώπης ⁽⁹⁾ και της Αμερικής ⁽²⁴⁾.

Μία ακόμα ειδική κατηγορία φαρμάκων είναι αυτά με στενό θεραπευτικό δείκτη (NTID – Narrow Therapeutic Index Drugs). Πρόκειται για προϊόντα που τα όρια της τοξικής συγκέντρωσης είναι πολύ κοντά στα όρια των θεραπευτικών δόσεων και μικρές διαφοροποιήσεις στη δόση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές παρενέργειες (τοξική συγκέντρωση/ θεραπευτική συγκέντρωση ≤ 2). Τα προϊόντα αυτά, σε αντίθεση με τα HVD, παρουσιάζουν πολύ μικρή μεταβλητότητα και με βάση τα κλασικά όρια βιοϊσοδυναμίας, γίνονται αποδεκτές μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ των δύο σκευασμάτων. Αυτό μπορεί να αποτελεί μεγάλο ρίσκο σε περιπτώσεις αλλαγής από ένα σκεύασμα σε άλλο, του ίδιου φαρμάκου. Για το λόγο αυτόν έχει προταθεί ο περιορισμός των ορίων βιοϊσοδυναμίας προκειμένου να είναι πιο δύσκολη η αποδοχή αυτής. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.5 αυτό έχει εφαρμοστεί στην Ευρώπη, όχι όμως και στην Αμερική. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει γενικός κανόνας που να κατατάσσει τα προϊόντα σε προϊόντα στενού θεραπευτικού εύρους γι' αυτό κάθε περίπτωση εξετάζεται ξεχωριστά ανάλογα με τη δραστική ουσία. (3), (6), (9), (17), (23)



Εικόνα 1.5: Όρια Βιοϊσοδυναμίας για φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους σε Ευρώπη και Αμερική

1.4 Βιοαπαλλαγή (Biowaivers)

Υπάρχουν περιπτώσεις που οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας μπορούν να παρακαμφθούν και να χρησιμοποιηθούν μόνο *in vitro* αναλύσεις για να εξεταστεί η βιοϊσοδυναμία των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Για παράδειγμα οι μελέτες διάλυσης μπορούν να δικαιολογήσουν επαρκώς την ύπαρξη βιοϊσοδυναμίας αν πραγματοποιηθούν μικροαλλαγές στο προϊόν κατόπιν εγκρίσεως από τις αρχές ή για τη σύγκριση προϊόντων που έχουν διαφορετική δόση δραστικής στη σύνθεσή τους. Οι *in vitro* αναλύσεις πλεονεκτούν έναντι των *in vivo* μελετών βιοϊσοδυναμίας διότι εξοικονομούν χρόνο, είναι πολύ πιο οικονομικές σαν διαδικασίες και δεν εμπλέκονται εθελοντές, εξαλείφοντας και τα ηθικά ζητήματα. ^{(3), (6), (23), (25)}

Λόγω των ποικίλων βιοφαρμακευτικών ιδιοτήτων που χαρακτηρίζουν τα φάρμακα, έγινε μια προσπάθεια ταξινόμησης των φαρμάκων σε μικρότερες κατηγορίες. Η ταξινόμηση BCS (Biopharmaceutics Classification System) κατατάσσει τα φάρμακα σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με τη διαλυτότητά τους στο νερό και τη διαπερατότητα τους. Αρχικά η ταξινόμηση αυτή προτάθηκε για το χαρακτηρισμό *per os* χορηγούμενων σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης, που οι *in vivo* μελέτες βιοϊσοδυναμίας δεν κρίνονταν απαραίτητες. Ωστόσο φάνηκε αρκετά χρήσιμη και για την πρόβλεψη πιθανών θεμάτων βιοδιαθεσιμότητας που θα μπορούσαν να προκύψουν κατά τις φάσεις της ανάπτυξης των προϊόντων και γι' αυτό πλέον χρησιμοποιείται ευρέως κι από τις αρχές, ενώ ακόμη παρέχει μια βάση για την πρόβλεψη της πιθανότητας μιας επιτυχούς *in vitro* – *in vivo* συσχέτισης (IVIVC). Ουσιαστικά, με βάση την ταξινόμηση αυτήν περιγράφονται οι σημαντικοί παράγοντες για την πρόβλεψη της απορρόφησης του φαρμάκου στον άνθρωπο και αναγνωρίζεται σε τι βαθμό αλλαγές στη σύνθεση ή την παραγωγική διαδικασία επηρεάζουν τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του προϊόντος και κατ' επέκταση την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του. ^{(6), (23), (26)-(28)}

Οι τέσσερις τάξεις που περιλαμβάνονται στο συγκεκριμένο σύστημα ταξινόμησης είναι οι ακόλουθες:

- Τάξη I: φάρμακα υψηλής διαλυτότητας και διαπερατότητας
- Τάξη II: φάρμακα χαμηλής διαλυτότητας και υψηλής διαπερατότητας
- Τάξη III: φάρμακα υψηλής διαλυτότητας και χαμηλής διαπερατότητας
- Τάξη IV: φάρμακα χαμηλής διαλυτότητας και διαπερατότητας



Εικόνα 1.6: Ταξινόμηση BCS (Biopharmaceutics Classification System)

Ένα φάρμακο χαρακτηρίζεται από υψηλή διαλυτότητα, αν η υψηλότερη δόση του είναι διαλυτή σε υδατικό μέσο μέγιστης ποσότητας 250mL με pH εύρους 1 έως 8. Αν απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα από 250mL, τότε το προϊόν είναι χαμηλής διαλυτότητας. Επιπλέον, ένα φάρμακο χαρακτηρίζεται από υψηλή διαπερατότητα, αν η έκταση της απορρόφησης αναμένεται να ξεπερνάει το 90% της χορηγούμενης δόσης. Όταν η έκταση της απορρόφησης ξεπερνάει το 85%, τότε θεωρούμε ότι επιτυγχάνεται πλήρης απορρόφηση. ^{(6), (9), (27), (28)}

Όπως έχει προαναφερθεί, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου αξιολογείται με την ανάπτυξη μελετών βιοϊσοδυναμίας, δηλαδή συγκρίνοντας τη φαρμακοκινητική του σκευάσματος υπό έλεγχο και του αναφοράς ύστερα από χορήγηση αυτών σε εθελοντές. Το

σύστημα ταξινόμησης BCS (Biopharmaceutics Classification System) έχει σαν στόχο τη μείωση των in vivo μελετών που πραγματοποιούνται για την εξέταση της ύπαρξης βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο προϊόντων. Για να γίνει αυτό, θα πρέπει οι in vitro μελέτες διάλυσης να είναι ικανές να περιγράψουν επιτυχώς την in vivo συμπεριφορά των προϊόντων. ^{(9), (23), (26)}

Τα σκευάσματα που δικαιούνται βιοαπαλλαγή είναι υψηλής διαλυτότητας με γνωστή απορρόφηση στον άνθρωπο και δεν θεωρούνται στενού θεραπευτικού εύρους. Επίσης, απευθύνεται σε προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης, στερεά που προορίζονται για per os χορήγηση. Βιοαπαλλαγή με βάση την ταξινόμηση BCS εφαρμόζεται όταν: ^{(9), (23), (25), (28)}

- Η δραστική ουσία εμφανίζει υψηλή διαλυτότητα και πλήρη απορρόφηση (σκευάσματα τάξης I)
- Εμφανίζει πολύ γρήγορη διάλυση (>85% σε 15 λεπτά) ή αρκετά γρήγορη διάλυση (85% σε 30 λεπτά) σε pH 1.2, 4.5, 6.8
- Τα έκδοχα που πιθανώς επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα είναι τα ίδια τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά.

Ή

- Η δραστική ουσία χαρακτηρίζεται από υψηλή διαλυτότητα και περιορισμένη απορρόφηση (σκευάσματα τάξης III)
- Παρουσιάζει πολύ γρήγορη διάλυση (>85% σε 15 λεπτά)
- Τα έκδοχα που πιθανώς επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα είναι τα ίδια τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά και τα υπόλοιπα έκδοχα είναι τα ίδια ποιοτικά και πολύ παρόμοια ποσοτικά.

Η βιοαπαλλαγή εξετάζεται όταν οι δραστικές ουσίες στο σκεύασμα αναφοράς και το υπό μελέτη είναι πανομοιότυπες ή όταν τα δύο σκευάσματα περιέχουν διαφορετικά άλατα αλλά και τα δύο ανήκουν στην τάξη I της ταξινόμησης BCS. Αντίθετα, η βιοαπαλλαγή δεν μπορεί να εφαρμοστεί όταν το υπό εξέταση σκεύασμα περιέχει διαφορετικό εστέρα, αιθέρα, ισομερές, μίγμα ισομερών, σύμπλοκο ή παράγωγο της δραστικής, σε σχέση πάντα με το σκεύασμα αναφοράς, καθώς οι διαφορές αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικές βιοδιαθεσιμότητες. Τέλος, η δραστική ουσία δεν πρέπει να περιέχεται στην κατηγορία των δραστικών στενού θεραπευτικού εύρους. ⁽⁹⁾

(29)

Υπάρχουν περιπτώσεις που η βιοαπαλλαγή εφαρμόζεται ανεξαρτήτως της τάξης της ταξινόμησης BCS στην οποία ανήκει το φάρμακο. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι όταν πραγματοποιούνται μικροαλλαγές στο προϊόν, οι οποίες όμως δεν επηρεάζουν τη διαπερατότητα και τη διαλυτότητα του φαρμάκου, επομένως οι *in vitro* μελέτες διάλυσης είναι ικανές για να εξασφαλίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος. Είναι σημαντικό να ορίζεται εξαρχής μια σχέση μεταξύ των *in vitro* αναλύσεων και της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του προϊόντος, έτσι ώστε οι μελέτες διάλυσης να είναι ικανές να αντικαταστήσουν τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε περιπτώσεις μετεγκριτικών αλλαγών στο προϊόν. Γενικότερα, μελέτες βιοϊσοδυναμίας είναι σκόπιμο να γίνονται μόνο για μεταβλητές που παρουσιάζουν υψηλό ρίσκο στο να επηρεάσουν τα χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος και κατ' επέκταση την ποιότητά του. ⁽²⁶⁾

Ένα ακόμα πολύ σημαντικό εργαλείο για την εφαρμογή βιοαπαλλαγής είναι οι *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεις (IVIVC), οι οποίες μπορούν κι αυτές με τη σειρά τους να υποκαταστήσουν τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας. Οι IVIVC χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό στο στάδιο ανάπτυξης του φαρμάκου και αποτελούν σημαντικό κομμάτι του σχεδιασμού ποιότητας για την κατανόηση της συμπεριφοράς του προϊόντος είναι η διάλυση. Μέσω της διάλυσης είναι δυνατόν να προβλεφθεί τι αντίκτυπο θα έχουν στο προϊόν πιθανές αλλαγές στη διαδικασία παραγωγής και πώς θα επηρεάσουν την *in vivo* συμπεριφορά του. Δεν είναι δυνατή η εφαρμογή τους σε περιπτώσεις φαρμάκων που ανήκουν στις τάξεις I και III με βάση την ταξινόμηση BCS, ωστόσο μπορούν να εφαρμοστούν σε φάρμακα με χαμηλή διαλυτότητα στο νερό (τάξη II). ^{(26), (27), (29)}

1.5 Δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών

Είναι πιθανό διαφορετικές καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου μετά τη χορήγηση διαφορετικών σκευασμάτων του ίδιου φαρμάκου να παρουσιάζουν ίδιες τιμές C_{max} και AUC, με αποτέλεσμα αυτές οι φαρμακοκινητικές παράμετροι να μην είναι ικανές να εκτιμήσουν με ακρίβεια τη βιοϊσοδυναμία. Για το λόγο αυτό η επιστημονική κοινότητα έδειξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην άμεση σύγκριση των δύο καμπυλών του σκευάσματος αναφοράς και του υπό μελέτη. Στόχος της άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης είναι η εύρεση ενός δείκτη ικανού να αποδώσει συνολικά τις διαφορές μεταξύ των δύο προφίλ. Ο Aldo Rescigno, το 1992, πρότεινε το δείκτη Rescigno (ξ). ^{(17), (30)}

Επίσης, τα διαγράμματα *in vitro* διάλυσης είναι πολύ χρήσιμα κατά την ανάπτυξη ενός σκευάσματος καθώς χρησιμοποιούνται για να οριστούν οι προδιαγραφές διάλυσης του προϊόντος, για να ελέγχεται η ομοιομορφία και η ποιότητα του προϊόντος από παρτίδα σε παρτίδα και τέλος, είναι αυτά που καθορίζουν κατά πόσο είναι όμοιες οι δοσολογικές μορφές σε περιπτώσεις που παρατηρηθούν διαφοροποιήσεις κατά τη σύνθεση, την παραγωγική διαδικασία, την κλίμακα παραγωγής ή τον εξοπλισμό σε καθορισμένα, πάντα, όρια. Επιπλέον, τα διαγράμματα διάλυσης μπορούν να χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεων, οι οποίες με τη σειρά τους συνεισφέρουν στη μείωση του κόστους, επιταχύνουν το στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος και μειώνουν σε μεγάλο βαθμό την ανάγκη εκτέλεσης μελετών βιοϊσοδυναμίας, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. ^{(22), (27), (31)}

Η άμεση σύγκριση καμπυλών διάλυσης χρησιμοποιείται ακόμα και ως υποκατάστατο των μελετών βιοϊσοδυναμίας σε περιπτώσεις που εξετάζονται προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης με χαμηλότερη δόση δραστικής ουσίας. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται κανονικά μελέτη βιοϊσοδυναμίας στο σκεύασμα με την υψηλότερη δόση της δραστικής, ωστόσο στις χαμηλότερες δόσεις η απευθείας σύγκριση των καμπυλών διάλυσης επαρκεί για να αποδείξει τη βιοϊσοδυναμία των υπόλοιπων προϊόντων. ⁽²⁷⁾

Για την άμεση σύγκριση καμπυλών διάλυσης οι Jeffrey Moore και Henry Flanner, το 1996, πρότειναν τους δείκτες ομοιότητας και διαφοράς, f_2 και f_1 αντίστοιχα. ⁽³⁰⁾

Ο **δείκτης ομοιότητας**, f_2 , έχει προταθεί για τη σύγκριση δύο καμπυλών διάλυσης και είναι πλέον αποδεκτός από πολλούς νομοθετικούς φορείς παγκοσμίως. ^{(9), (27)} Ο δείκτης αυτός είναι χρήσιμος όταν το πλατό του ποσοστού διάλυσης του φαρμάκου φτάνει το 100%, σε αντίθετη περίπτωση απαιτείται η χρήση συντελεστή βαρύτητας. Έχει προταθεί διαδικασία κατά την οποία εκτιμάται ο δείκτης αυτός σε βάση διαστημάτων εμπιστοσύνης ώστε να αποφευχθούν τυχόν λανθασμένα συμπεράσματα. Μέχρι τώρα η αποτελεσματικότητα του δείκτη f_2 στο να αντανακλά τις διαφορές που παρουσιάζουν δύο σκευάσματα είναι αποδεδειγμένη σε δεδομένα με χαμηλή μεταβλητότητα. ⁽³²⁾

$$f_2(t_n) = 50 \log \left[100 \left(1 / \sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n w_t [R_t - T_t]^2} \right) \right] \quad (1.12)$$

Όπου:

R_t , T_t οι αθροιστικές συγκεντρώσεις φαρμάκου για το σκεύασμα αναφοράς και υπό έλεγχο αντίστοιχα

n ο αριθμός του δείγματος

t ο χρόνος

w ο συντελεστής βαρύτητας, εφόσον χρειάζεται

Ο δείκτης f_2 αντανακλά την απόσταση στο τετράγωνο των δύο σειρών δεδομένων. Πρόκειται για τον λογαριθμικό μετασχηματισμό της μέσης τιμής του τετραγώνου των αποστάσεων των μέσων τιμών διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς και υπό μελέτη για κάθε χρονική στιγμή, πολλαπλασιασμένο με κατάλληλο συντελεστή βαρύτητας, όπου αυτός κρίνεται απαραίτητος. Η τιμή του δείκτη αυξάνει, όσο μειώνεται η διαφορά μεταξύ των δύο προφίλ διάλυσης. Λαμβάνει την τιμή 100 όταν το προϊόν αναφοράς και το υπό μελέτη είναι πανομοιότυπα. Για να εφαρμοστεί η σχέση (1.12), η μέγιστη απόσταση μεταξύ των μέσων καμπυλών διάλυσης δεν πρέπει να ξεπερνάει το 100, που σε αυτήν την περίπτωση η τιμή του δείκτη θα προσεγγίζει το 0. Ομοιότητα μεταξύ των καμπυλών διάλυσης υπάρχει όταν ο δείκτης f_2 λαμβάνει τιμές από 50 έως 100, όπου το 50 αντιστοιχεί σε μία μέση διαφορά της τάξης του 10%, και σε αυτήν την περίπτωση τα δύο προϊόντα θεωρούνται ισοδύναμα. Τα όρια αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας δύο προϊόντων με βάση το δείκτη ομοιότητας είναι δύσκολο να καθοριστούν διότι το μοντέλο που προσαρμόζεται στα δεδομένα και η μεταβλητότητα των διαφορετικών συνθέσεων δεν μπορούν να προβλεφθούν εκ των προτέρων. Γι' αυτό κι εμπειρικά έχει οριστεί το 50 ως όριο αποδοχής. ^{(3), (9), (22), (27), (29), (31)- (34)}

Ο δείκτης f_2 δεν ενδείκνυται για περιπτώσεις σκευασμάτων που εμφανίζουν πολύ γρήγορη διάλυση ($\geq 85\%$ διάλυση σε 15min ή λιγότερο). ⁽³⁾

Ο **δείκτης διαφοράς**, f_1 , προτάθηκε κι αυτός για να ελέγχει το κατά πόσο δύο προφίλ διάλυσης διαφέρουν μεταξύ τους. Σε αντίθεση με τον δείκτη ομοιότητας, ο δείκτης διαφοράς δεν απαιτεί την προσθήκη συντελεστή βαρύτητας στην περίπτωση που το πλατό του προφίλ διάλυσης δεν

φτάνει το 100, ωστόσο απαιτεί την ύπαρξη ενός προφίλ αναφοράς καθώς αυτό θα καθορίσει τη σχετική διαφορά μεταξύ των δύο προφίλ. Όπως και στην περίπτωση του f_2 , έτσι και η χρήση του f_1 δεν έχει εξεταστεί σε δεδομένα αυξημένης μεταβλητότητας. ^{(32), (35)}

$$f_1(t_n) = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \cdot 100 \quad (1.13)$$

Όπου:

R_t, T_t οι αθροιστικές συγκεντρώσεις φαρμάκου για το σκεύασμα αναφοράς και υπό έλεγχο αντίστοιχα

n ο αριθμός του δείγματος

t ο χρόνος

Ο δείκτης f_1 αντανακλά το άθροισμα της απόλυτης διαφοράς μεταξύ των σημείων του σκευάσματος αναφοράς και υπό μελέτη. Παίρνει την τιμή 0 όταν οι καμπύλες διάλυσης του σκευάσματος υπό μελέτη και αναφοράς είναι πανομοιότυπες και από εκεί και πέρα η τιμή του αυξάνει με την αύξηση της διαφοράς μεταξύ των δύο προφίλ διάλυσης, ενώ η οριακή τιμή που οι δύο καμπύλες θεωρούνται όμοιες είναι η τιμή 15. ^{(27), (31), (32)}

Για την εκτίμηση του δείκτη f_1 έχει προταθεί κι άλλη μια σχέση, η οποία χρησιμοποιεί επιφάνειες κι όχι σημεία, δηλαδή λαμβάνει υπόψη και την απόσταση μεταξύ των σημείων δειγματοληψίας. Η εξίσωση (1.14) που ακολουθεί, εκφράζει το δείκτη διαφοράς με βάση επιφάνειες. ⁽³²⁾

$$f_1 = \frac{\int_0^{\tau} |R_T - T_t| dt}{\int_0^{\tau} R_T dt} \quad (1.14)$$

Όπου:

R_t, T_t οι αθροιστικές συγκεντρώσεις φαρμάκου για το σκεύασμα αναφοράς και υπό έλεγχο αντίστοιχα

n ο αριθμός του δείγματος

t ο χρόνος

τ το διάστημα παρατήρησης

Με βάση τις οδηγίες από τον FDA, για την εκτίμηση των δεικτών ομοιότητας και διαφοράς προαπαιτούνται τα ακόλουθα: ^{(27), (31)}

- Τουλάχιστον 12 τεμάχια από το κάθε προϊόν
- Τουλάχιστον 3 σημεία για τον υπολογισμό του
- Τα χρονικά σημεία πρέπει να είναι ίδια και για τα δύο σκευάσματα (υπό μελέτη και αναφοράς) και οι μετρήσεις να έχουν ληφθεί υπό τις ίδιες ακριβώς συνθήκες
- Ένα σημείο μόνο μετά το 85% της διάλυσης ενός εκ των δύο σκευασμάτων
- Η σχετική τυπική απόκλιση ή ο συντελεστής μεταβλητότητας κάθε προϊόντος πρέπει να είναι χαμηλότερος από 20% για το πρώτο σημείο και χαμηλότερος από 10% για όλα τα υπόλοιπα σημεία.
- Οι μέσες τιμές διάλυσης για το προϊόν αναφοράς λαμβάνονται είτε από την τελευταία παρτίδα είτε από δύο ή περισσότερες τελευταίες διαδοχικές παρτίδες

Τα κύρια πλεονεκτήματά των δεικτών f_1 και f_2 είναι ότι είναι ιδιαίτερα εύκολος ο υπολογισμός τους και στο τέλος η σύγκριση των προφίλ διάλυσης γίνεται με έναν αριθμό μόνο. Στον αντίποδα, τα μειονεκτήματά τους είναι ότι δεν λαμβάνουν υπόψη τη μεταβλητότητα ή τη συσχέτιση των δεδομένων, κάτι το οποίο ο FDA έχει προσπαθήσει να περιορίσει με επιπλέον οδηγίες και έρευνες, κυρίως γύρω από το δείκτη f_2 . Ακόμη, οι τιμές των δύο δεικτών εξαρτώνται μόνο από τον αριθμό των σημείων που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό τους κι όχι την απόσταση μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να μην συνυπολογίζεται ο χρόνος που μεσολαβεί από τη μία δειγματοληψία στην άλλη, εκτός εάν πρόκειται για δειγματοληψίες πυκνές, με ίσα χρονικά διαστήματα μεταξύ τους. Τέλος, δεν είναι ξεκάθαρα τα κριτήρια με βάση τα οποία καθορίζεται η ομοιότητα ή η διαφορά των καμπυλών διάλυσης από τους δείκτες αυτούς. ^{(22), (31)- (33)}

Ο δείκτης *Rescigno*, ξ_i , όπου το i παίρνει συνήθως τις τιμές 1 και 2, αρχικά είχε προταθεί για να εξετάσει τις διαφορές που υπάρχουν στα προφίλ συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με τον χρόνο ύστερα από εξωαγγειακή χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο τελικά θεωρήθηκε ικανός να εξετάσει και τις διαφορές σε δύο προφίλ διάλυσης. Ο δείκτης αυτός, όπως και ο f_1 , δεν απαιτεί την εισαγωγή συντελεστή βαρύτητας και όπως και για τους δύο προαναφερθέντες δείκτες, ο ξ_i έχει εξεταστεί μόνο για δεδομένα που παρουσιάζουν χαμηλή μεταβλητότητα. ^{(30), (32)}

$$\xi_i(\tau) = \left[\frac{\int_0^\tau |R_t - T_t|^i dt}{\int_0^\tau |R_t + T_t|^i dt} \right]^{1/i} \quad (1.15)$$

Όπου:

R_t , T_t οι αθροιστικές συγκεντρώσεις φαρμάκου για το σκεύασμα αναφοράς και υπό έλεγχο αντίστοιχα (όταν χρησιμοποιείται για αθροιστικά δεδομένα in vitro διάλυσης)

n ο αριθμός του δείγματος

t ο χρόνος

τ το διάστημα παρατήρησης

Ο δείκτης ξ_i μπορεί να θεωρηθεί ως ο σταθμισμένος μέσος των αποστάσεων μεταξύ των μέσων τιμών των δύο σκευασμάτων για κάθε χρονική στιγμή. Η τιμή του αυξάνει με την αύξηση της διαφοράς των δύο προφίλ και μπορεί να πάρει τιμές από 0 έως 1, όπου το μηδέν αντιστοιχεί σε δύο πανομοιότυπα προφίλ. Ωστόσο τα σκευάσματα θεωρούνται όμοια για τιμές του ξ_i που δεν ξεπερνούν το 0.111. ^{(17), (30)- (33)}

Οι δείκτες ξ_i , σε αντίθεση με τους δείκτες f_1 και f_2 , προσδιορίζονται πιο δύσκολα, όμως πλεονεκτούν έναντι του f_2 καθώς για τον υπολογισμό τους λαμβάνουν υπόψη και τις αποστάσεις μεταξύ των δειγμάτων, αξιολογώντας έτσι επιφάνειες και όχι σημεία. Ωστόσο, όμοια με τους άλλους δύο, τα κριτήρια με βάση τα οποία καθορίζεται κατά πόσο οι δύο καμπύλες διάλυσης είναι όμοιες, δεν είναι ξεκάθαρα, καθώς έχουν οριστεί περισσότερο εμπειρικά, και ούτε αυτοί λαμβάνουν υπόψη τη συσχέτιση ή τη μεταβλητότητα μεταξύ των σημείων διάλυσης. ^{(29), (31), (32)}

Όταν οι δείκτες f_1 και ξ_i χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση φαρμακοκινητικών προφίλ, δεν αντανακλούν γραμμικά τις μεταβολές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης. Ωστόσο ο πρώτος συνδέεται γραμμικά ενώ ο δεύτερος λογαριθμικά γραμμικά με την έκταση της απορρόφησης. Όσον αφορά την κινητική τους ευαισθησία, εξαρτάται από τις σταθερές του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης του σκευάσματος αναφοράς, καθώς σε περιπτώσεις αργής απορρόφησης παρατηρείται καλύτερη κινητική ευαισθησία. Ένα σημαντικό μειονέκτημα που χαρακτηρίζει τους δείκτες f_1 και ξ_i είναι ότι σε περιπτώσεις γρήγορης απορρόφησης, είναι δυνατό να επιτρέπουν

πολύ υψηλές τιμές της παραμέτρου C_{max} , που βρίσκονται εκτός των ορίων βιοϊσοδυναμίας. Αντίστοιχο πρόβλημα παρατηρείται με τον δείκτη ξ_2 και τη φαρμακοκινητική παράμετρο AUC, όπου σε περιπτώσεις αργής απορρόφησης είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ανεπίτρεπτες τιμές της AUC. Για τους λόγους αυτούς συστήνεται οι δείκτες f_1 και ξ_1 να μελετώνται συνδυαστικά με τη C_{max} και ο δείκτης ξ_2 συνδυαστικά με την AUC προκειμένου να μειωθεί το ρίσκο να θεωρηθούν τα σκευάσματα βιοϊσοδύναμα ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι. ^{(17), (36)}

1.6 Σχετικές μελέτες στις βιβλιογραφία

Η άμεση σύγκριση καμπυλών δεν αποτελεί μια πρόσφατη μέθοδο και ήδη έχουν γίνει αρκετές έρευνες γύρω από αυτήν. Παρακάτω παρατίθενται κάποιες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τη χρήση των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών από πολλούς ερευνητές τόσο σε *in vitro* δεδομένα διάλυσης όσο και σε *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα καθώς και τη διερεύνηση της συμφωνίας μεταξύ των *in vitro* και *in vivo* αποτελεσμάτων.

1.6.1 Μελέτες που εξετάζουν τη χρήση των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών

Το 1997, οι Marston και Polli χρησιμοποίησαν τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών ξ_i ($i= 3, 1$ και $1/3$), f_1 και Chinchilli με στόχο την εκτίμηση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας και σύγκριση των αποτελεσμάτων με αυτά που προέκυψαν βάσει των κλασικών δεικτών βιοϊσοδυναμίας, AUC και C_{max} . Στη συγκεκριμένη έρευνα, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 18 μελέτες βιοϊσοδυναμίας. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν ήταν ότι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών δεν ήταν σε ιδιαίτερη συμφωνία με τους κλασικούς φαρμακοκινητικούς δείκτες, καθώς από την άμεση σύγκριση καμπυλών πολλές μελέτες φάνηκε να αποτυγχάνουν, ενώ από τους δείκτες AUC και C_{max} τα προϊόντα ήταν βιοϊσοδύναμα. Οι δείκτες άμεσης σύγκρισης φάνηκε να είναι πιο αυστηροί και να ανιχνεύουν διαφορές, που οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν εντόπιζαν, στις περιπτώσεις που τα προϊόντα εμφάνιζαν πολλαπλές κορυφές. Παρόλα αυτά, τα προϊόντα που εμφάνιζαν ταχεία κινητική απορρόφησης εμφάνιζαν βιοϊσοδυναμία όταν εξετάστηκαν με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και τα αποτελέσματα δεν συμφωνούσαν με αυτά που προέκυπταν από τους δείκτες AUC και C_{max} . Ο δείκτης ξ_3 , ήταν γενικά σε ασυμφωνία με όλους τους υπόλοιπους δείκτες. Το τελευταίο δείχνει ότι και οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών δεν ήταν ούτε μεταξύ τους σε απόλυτη συμφωνία, καθώς παρουσίαζαν διαφορετική ευαισθησία. ⁽³⁷⁾

Το 2002, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα έρευνάς ⁽³⁶⁾, στην οποία εξετάστηκε η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών (f_1 , ξ_1 και ξ_2) όσον αφορά την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων. Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στη μέθοδο υπολογισμού των δεικτών και στο δειγματοληπτικό σχήμα. Οι προσομοιώσεις των *in vivo* δεδομένων βασίστηκαν σε μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης. Στις προσομοιώσεις εξετάστηκαν τέσσερις διαφορετικοί λόγοι της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης προς τη σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{aR}/k_{e1}). Προτάθηκε ότι για καλύτερη αξιοπιστία είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται επιφάνειες αντί για σημεία για την εκτίμησή των δεικτών f_1 , ξ_1 και ξ_2 . Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι οι δείκτες δεν συνδέονται γραμμικά με το κλάσμα της δόσης που απορροφάται (F), με εξαίρεση το f_1 , ούτε με τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης (k_a), ενώ η ευαισθησία τους εξαρτάται από τα κινητικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος αναφοράς. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι για τα φάρμακα που παρουσιάζουν γρήγορη απορρόφηση ($k_{aR}/k_{e1} \geq 3$), οι δείκτες f_1 και ξ_1 επέτρεπαν μεγάλες αποκλίσεις της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης με αποτέλεσμα ο δείκτης C_{max} να φτάνει σε τιμές εκτός ορίων βιοϊσοδυναμίας. Τέλος, για προϊόντα που παρουσίαζαν χαρακτηριστικά κινητικής flip – flop ($k_{aR}/k_{e1} < 1$), ο δείκτης ξ_2 ήταν πιθανό να επιτρέπει τιμές της AUC, οι οποίες ήταν εκτός των ορίων βιοϊσοδυναμίας. Συμπερασματικά, αυτό που προέκυψε από τη μελέτη αυτή είναι ότι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών εμφανίζουν μεγαλύτερη ελαστικότητα σε ορισμένες περιπτώσεις φαρμάκων, γι' αυτό και είναι καλό να εξετάζονται μαζί με τους φαρμακοκινητικούς δείκτες C_{max} και AUC για μεγαλύτερη αξιοπιστία, και γενικά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας. ⁽³⁶⁾

Μία άλλη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2003 ⁽³²⁾, εξετάζοταν η χρησιμοποίηση των δεικτών άμεσης σύγκρισης *in vitro* καμπυλών διάλυσης (f_1 , f_2 και ξ_i), καθώς επίσης και η δυνατότητα εφαρμογής τους σε βάση διαστημάτων εμπιστοσύνης σε διάφορα επίπεδα μεταβλητότητας. Ο δείκτης f_2 προσδιορίστηκε με βάση χρονικά σημεία, ενώ οι υπόλοιποι δείκτες με βάση επιφάνειες, με τελευταίο σημείο δειγματοληψίας ένα σημείο μετά το 85% διάλυσης του σκευάσματος αναφοράς. Για την προσομοίωση των δεδομένων διάλυσης χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Weibull για τρεις διαφορετικές τιμές της παραμέτρου σχήματος. Στα προσομοιωμένα δεδομένα προστέθηκε σφάλμα με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 2, 4 και 8, προκειμένου να προσεγγίζει

καλύτερα τα πραγματικά δεδομένα. Σε κάθε περίπτωση πραγματοποιήθηκαν 3 ή 12 επαναλήψεις και οι τιμές από τα προσομοιωμένα προφίλ χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή των διαστημάτων εμπιστοσύνης. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης κατασκευάστηκαν με δύο τρόπους, είτε προσδιορίστηκαν τα 90% μη παραμετρικά διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση τις διάμεσες τιμές είτε εφαρμόστηκε η διαδικασία bootstrap και χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη μελέτη αυτή ήταν ότι κανένας δείκτης δεν είναι κατάλληλος για γενική χρήση αλλά εξαρτάται από την κάθε περίπτωση. Πιο συγκεκριμένα, για δεδομένα χαμηλής μεταβλητότητας ο δείκτης f_2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί και με εισαγωγή κατάλληλου συντελεστή βαρύτητας εάν το plateau του προϊόντος αναφοράς δεν φτάνει το 100. Επίσης ο f_1 είναι αρκετά αξιόπιστος, καθώς αντανακλά τη σχετική διαφορά μεταξύ του προφίλ αναφοράς και του αντίστοιχου υπό εξέταση. Ο βασικός περιορισμός του τελευταίου δείκτη είναι ότι πάντα πρέπει να υπάρχουν δεδομένα αναφοράς για να χρησιμοποιηθεί. Σε προϊόντα υψηλής μεταβλητότητας, όσον αφορά την εκτίμηση των διαστημάτων εμπιστοσύνης προτιμάται η χρήση της μεθόδου bootstrap γιατί δεν υπάρχει ιδιαίτερη εξάρτηση από τον αριθμό των επαναλήψεων, όπως συμβαίνει με τα μη παραμετρικά διαστήματα εμπιστοσύνης.⁽³²⁾

Το 2013, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα έρευνάς⁽³⁸⁾ γύρω από την εκτίμηση της ευαισθησίας των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στο να αντανακλούν τις διαφορές των φαρμακοκινητικών προφίλ στην αρχική και ολική έκθεση στο φάρμακο. Η προσομοίωση των δεδομένων διάλυσης και εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία έγινε με βάση το μοντέλο Weibull, για διάφορες τιμές των παραμέτρων της συνάρτησης, και τα *in vivo* δεδομένα αναγεννήθηκαν με τη μέθοδο της συνέλιξης όπου θεωρήθηκε μονοδιαμερισματική κατανομή. Οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 εκτιμήθηκαν μέχρι τη χρονική στιγμή t_{max} του σκευάσματος αναφοράς και τη χρονική στιγμή t_{last} , δηλαδή την τελευταία χρονική στιγμή. Επιπλέον εκτιμήθηκαν και οι φαρμακοκινητικοί δείκτες C_{max} , T_{max} , AUC, $AUC_{T_{max},R}$ και MRT. Όταν μεταβάλλεται το κλάσμα της δόσης που απορροφάται ή/και η παράμετρος κλίμακας ή σχήματος της συνάρτησης Weibull, τότε η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης των καμπυλών εξαρτάται από τη χρονική στιγμή μέχρι την οποία εκτιμήθηκαν. Στην περίπτωση που οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 υπολογιστούν μέχρι τη χρονική στιγμή t_{last} , παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία και δεν είναι ικανοί να ανιχνεύσουν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων, σε αντίθεση με την περίπτωση που ο υπολογισμός τους γίνει μέχρι την t_{max} όπου αντανακλούν τις *in vivo* διαφορές που εμφανίζουν τα

σκευάσματα. Όταν όμως η μεταβολή της παραμέτρου σχήματος δεν είναι ιδιαίτερα έντονη, τότε οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 αντανακλούν τις in vivo διαφορές ακόμα και μέχρι τη χρονική στιγμή t_{last} . Σε κάθε περίπτωση, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών αποτελούν ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη σύγκριση των φαρμακοκινητικών προφίλ των σκευασμάτων, σε συνδυασμό με τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους. ⁽³⁸⁾

1.6.2 Μελέτες που εξετάζουν τη συμφωνία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης με τους δείκτες βιοϊσοδυναμίας

Το 2010, στα πλαίσια διπλωματικής εργασίας ^{(39), (40)} εξετάστηκε η ικανότητα των δεικτών άμεσης σύγκρισης in vitro καμπυλών διάλυσης στο να αντανακλούν τις in vivo διαφορές μεταξύ σκευασμάτων προκειμένου να μπορούν να προβλέψουν την ύπαρξη ή μη βιοϊσοδυναμίας. Αυτό πραγματοποιήθηκε με την ανάπτυξη in vitro – in vivo συγκρίσεων μεταξύ των δεικτών άμεσης σύγκρισης in vitro καμπυλών διάλυσης (f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2) και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$). Οι μεν πρώτοι υπολογίστηκαν από in vitro αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης για δύο χρόνους αποκοπής (85% της διάλυσης συν ένα σημείο του σκευάσματος αναφοράς, ref85% και 85% της διάλυσης συν ένα σημείο του ταχύτερα διαλυόμενου σκευάσματος, fast85%) ενώ οι δεύτεροι από in vivo προσομοιωμένα δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα, τα οποία προέκυψαν με τη μέθοδο της αριθμητικής συνέλιξης. Για τις προσομοιώσεις τόσο των in vitro όσο και των in vivo δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μοντέλα διάλυσης/απορρόφησης του φαρμάκου (πρωτοταξικό μοντέλο και μοντέλο Weibull), διαφορετικά φαρμακοκινητικά μοντέλα κατανομής φαρμάκου (μονό- και δι-διαμερισματικά μοντέλα) και για διαφορετικά επίπεδα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των μοντέλων. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη αυτή είναι ότι η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στο να αντανακλούν τις in vivo διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των σκευασμάτων εξαρτάται από τις τιμές των παραμέτρων του μοντέλου. Πιο συγκεκριμένα, οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 είναι πιο αυστηροί από την παράμετρο C_{max} για περιπτώσεις που η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης παίρνει χαμηλές τιμές ενώ κατά τ' άλλα υπάρχει σχετική συμφωνία. Σε σχέση με την παράμετρο $AUC_{Tmax,R}$ αυτό που παρατηρήθηκε είναι ότι για σκευάσματα που παρουσιάζουν flip - flop κινητική απομάκρυνσης του φαρμάκου από το σώμα, οι δείκτες είναι πιο ελαστικοί. Παρά τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω

έρευνα και σε προσομοιωμένα δεδομένα με την προσθήκη σφάλματος για διάφορα κινητικά μοντέλα, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η καταλληλότητα των δεικτών f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 για την πρόβλεψη της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ σκευασμάτων. ^{(39), (40)}

Οι J.Z.Duan et. al ⁽²²⁾, το 2011, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της έρευνάς τους γύρω από τη συμφωνία του δείκτη ομοιότητας f_2 και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σε μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η προσομοίωση των in vitro δεδομένων διάλυσης έγινε σύμφωνα με τη συνάρτηση Weibull, ενώ τα in vivo δεδομένα προέκυψαν από ένα μοντέλο in vitro – in vivo συσχέτισης και της μεθόδου της αριθμητικής συνέλιξης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, φάνηκε όλες οι παράμετροι της εξίσωσης Weibull (παράμετρος σχήματος (B), μέγιστο ποσοστό διάλυσης (D_{max}) και μέσος χρόνος διάλυσης (MDT)) να επηρεάζουν τη συμφωνία του δείκτη f_2 με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Μεγαλύτερη ασυμφωνία μεταξύ των δεικτών παρατηρήθηκε όταν τα προσομοιωμένα δεδομένα απείχαν σημαντικά από το προϊόν αναφοράς. Το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, δηλαδή να υπάρχει ομοιότητα των καμπυλών βάσει του f_2 αλλά βιοανισοδυναμία βάσει των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, για την περίπτωση που μελέτησαν ήταν 23.3%. Η αντίθετη περίπτωση, τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, δηλαδή να μην παρατηρείται ομοιότητα με βάση τον f_2 αλλά υπάρχει βιοϊσοδυναμία βάσει των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, παρουσίαζε ποσοστό 11.1%. Συμπερασματικά, για να εξασφαλιστεί πραγματική ομοιότητα μεταξύ των προϊόντων αναφοράς και υπό μελέτη, όταν χρησιμοποιείται ο δείκτης ομοιότητας, θα πρέπει το plateau που εμφανίζει το υπό εξέταση προϊόν να μην διαφέρει πάνω από 10% από αυτό που εμφανίζει το προϊόν αναφοράς. Ακόμη, τα σχήματα των καμπυλών διάλυσης των δύο προϊόντων δεν θα πρέπει να διαφέρουν πολύ μεταξύ τους και τα προφίλ να μην διασταυρώνονται. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή βασίστηκε στην παραδοχή ότι ο ρυθμός διάλυσης αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για την εμφάνιση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία κι επίσης το μοντέλο της in vitro – in vivo συσχέτισης είναι προϊόν υπόθεσης και δεν είναι γνωστό αν αυτή η σχέση ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. ⁽²²⁾

Τρία χρόνια μετά, το 2014, οι F. Xie, S. Ji και Z. Cheng ⁽⁴¹⁾, σε συνέχεια της προαναφερθείσας έρευνας των Duan et. al, παρουσίασαν τη δικιά τους μελέτη, στην οποία εξετάστηκε η συμφωνία του δείκτη ομοιότητας f_2 και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σε μελέτη βιοϊσοδυναμίας για

ένα προϊόν της τάξης II της ταξινόμησης BCS. Η αναγέννηση των δεδομένων διάλυσης έγινε με χρήση του πρωτοταξικού μοντέλου ενώ τα *in vivo* δεδομένα προήλθαν ύστερα από αριθμητική συνέλιξη των *in vitro* δεδομένων διάλυσης. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης, η συμφωνία μεταξύ των δεικτών φάνηκε να επηρεάζεται από τις παραμέτρους του πρωτοταξικού μοντέλου, δηλαδή τη σταθερά του ρυθμού διάλυσης (k_d) και το μέγιστο ποσοστό διάλυσης (F_{max}). Το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν 0%, ενώ των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ήταν 38.1%. Οι δύο μελέτες παρουσιάζουν διαφορές, οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες όπως στο γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μοντέλα για την προσομοίωση των δεδομένων διάλυσης, όπως και διαφορετικά σημεία δειγματοληψίας. Ακόμη, υπήρχαν διαφορές και στη μέθοδο της αριθμητικής συνέλιξης για τη μετατροπή των *in vitro* δεδομένων διάλυσης σε *in vivo* δεδομένα. Τέλος, η μελέτη αυτή κατέληξε σε συμπέρασμα ότι ο δείκτης ομοιότητας f_2 είναι ιδιαίτερα αυστηρός και συνιστά τη μείωση του ορίου αποδοχής ομοιότητας των καμπυλών διάλυσης, προκειμένου να υπάρχει μεγαλύτερη *in vitro* – *in vivo* συμφωνία. Το νέο όριο που προτείνει είναι το 35 έναντι του 50 που είναι αυτήν τη στιγμή.⁽⁴¹⁾

Την ίδια χρονιά, οι Gomez – Mantilla et. al⁽²⁹⁾ εστίασαν σε φάρμακα παρατεταμένης αποδέσμευσης (πραμιπεξόλη, διλτιαζέμη και μετορφίνη) κι εξέτασαν το κατά πόσο η άμεση σύγκριση των καμπυλών διάλυσης είναι ικανή να ανιχνεύσει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων και κατ' επέκταση την απουσία βιοϊσοδυναμίας. Πρότειναν δύο στατιστικά εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται για την άμεση σύγκριση των προφίλ διάλυσης κατά περίπτωση για να οριοθετηθεί η περιοχή ομοιότητας *in vitro*, προκειμένου να αυξηθεί η αξιοπιστία τους. Πραγματοποιήθηκαν προσομοιωμένες μελέτες βιοϊσοδυναμίας με μεταβολές διαφόρων παραμέτρων (π.χ. σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, αριθμός εθελοντών, χρόνος υστέρησης κλπ) ώστε να καθοριστεί ο χώρος βιοϊσοδυναμίας (bioequivalence space). Για την προσομοίωση των *in vitro* δεδομένων διάλυσης χρησιμοποιήθηκαν τα μοντέλα Weibull και Hill, ενώ για την προσομοίωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές εξισώσεις βασισμένες στην *in vitro* – *in vivo* συσχέτιση των μοντέλων. Πιο συγκεκριμένα, για τις διλτιαζέμη και μετορφίνη για την περιγραφή της διάλυσης και της εισόδου της δραστικής στο αίμα χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Hill, ενώ για τα προσομοιωμένα *in vivo* δεδομένα θεωρήθηκε μονοδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με πρωτοταξικό ρυθμό απομάκρυνσης.

Αντίστοιχα, για την πραιμπεξόλη για την περιγραφή του ρυθμού διάλυσης χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Weibull, ενώ για την περιγραφή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα θεωρήθηκε διδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξικό ρυθμό απορρόφησης και απομάκρυνσης. Επιπλέον, να σημειωθεί ότι σε όλα τα σημεία διάλυσης προστέθηκε σφάλμα ($CV = 10\%$) όπως και σε κάθε παράμετρο των *in vivo* μοντέλων προστέθηκε σφάλμα που αντιστοιχεί στη διατομική μεταβλητότητα ($CV = 15\%$) ώστε να προσομοιάζουν καλύτερα τα πειραματικά δεδομένα. Με βάση τα προσομοιωμένα δεδομένα κατασκευάστηκαν διαγράμματα στα οποία παρουσιάζονταν οι περιοχές ομοιότητας *in vitro* και βιοϊσοδυναμίας. Από τη μελέτη φάνηκε ότι οι περιοχές αυτές διαφοροποιούνται ανάλογα με το προϊόν και ότι δεν υπάρχει πλήρης *in vitro* και *in vivo* συμφωνία. Επιπλέον, οι περιοχές αυτές φάνηκε να επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωσή τους έπαιξε το μέγεθος του δείγματος, ενώ τα αποτελέσματα διαφοροποιούνταν ανάλογα με το αν λαμβανόταν υπόψη η μεταβλητότητα ή όχι. Ένας ακόμη παράγοντας που φάνηκε να επηρεάζει την περιοχή βιοϊσοδυναμίας, κυρίως στην περίπτωση της C_{max} , είναι ο λόγος της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης προς τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, όπου για $k_{el}/k_a > 0.2$, η περιοχή βιοϊσοδυναμίας μειωνόταν. Τέλος, σημαντική επίδραση είχε και ο χρόνος υστέρησης, καθώς μεγάλοι χρόνοι υστέρησης μείωναν την περιοχή βιοϊσοδυναμίας των AUC και C_{max} .⁽²⁹⁾

Στα πλαίσια διπλωματικής εργασίας⁽⁴²⁾ που εκπονήθηκε το 2019 στο τμήμα Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ και σε συνέχεια προγενέστερης έρευνας^{(39), (40)} που αναφέρθηκε παραπάνω, εξέτασε τη συμφωνία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} , AUC και $AUC_{T_{max},R}$ όσον αφορά τις *in vivo* διαφορές που παρουσιάζουν τα σκευάσματα. Χρησιμοποιήθηκαν προσομοιωμένα *in vitro* και *in vivo* δεδομένα για φάρμακα που ακολουθούν μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής και η κινητική διάλυσης/ εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία περιγράφεται κυρίως από το πρωτοταξικό μοντέλο και, σε μία περίπτωση, από το μοντέλο Weibull. Αναγεννήθηκαν αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης στα οποία είχε προστεθεί σφάλμα και υπολογίστηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης (f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2) με σημεία και επιφάνειες μέχρι δύο χρόνους αποκοπής. Ακόμη, αναγεννήθηκαν αντίστοιχα προσομοιωμένα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, με την παραδοχή ότι η διάλυση περιγράφει πλήρως την είσοδο του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, ενώ στη συνέχεια, με βάση τα δεδομένα αυτά πραγματοποιήθηκε στατιστική

ανάλυση των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{max,R}$. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη συγκεκριμένη μελέτη έδειξαν ότι στις περιπτώσεις που μεταβάλλονταν μόνο τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσης, για προϊόντα που η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης παίρνει χαμηλές τιμές, οι δείκτες f_1 και f_2 είναι σε συμφωνία με βάση την φαρμακοκινητική παράμετρο $AUC_{T_{max},R}$ και αντανακλούν τις διαφορές που παρουσιάζονται in vivo, ωστόσο σε σχέση με την παράμετρο C_{max} φαίνεται να είναι πιο αυστηροί. Για προϊόντα που εμφανίζουν χαρακτηριστικά κινητικής flip – flop, όπου η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης παίρνει μεγαλύτερες τιμές από τη σταθερά του ρυθμού διάλυσης/απορρόφησης, οι δείκτες f_1 και f_2 είναι ικανοί να προβλέψουν την in vivo συμπεριφορά και είναι σε μεγάλο βαθμό σε συμφωνία τόσο με την $AUC_{T_{max},R}$ όσο και με τη C_{max} . Οι δείκτες Rescigno δεν παρουσίασαν την ίδια συμπεριφορά, καθώς στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν υπήρχε ιδιαίτερη in vitro – in vivo συμφωνία. Από την άλλη μεριά, όταν τα συγκρινόμενα σκευάσματα διέφεραν και ως προς το ρυθμό αλλά και την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου, τότε για χαμηλές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης ήταν αρκετά ευαίσθητοι στο να προβλέπουν την in vivo συμπεριφορά. Αντίθετα, σε περιπτώσεις κινητικής flip – flop οι δείκτες δεν συμφωνούσαν τόσο με τις in vivo φαρμακοκινητικές παραμέτρους, και κυρίως με την AUC. Τέλος, στη μοναδική περίπτωση που μελετήθηκε όπου τα σκευάσματα εκείνα που η κινητική διάλυσης/ απορρόφησης περιγραφόταν από τη συνάρτηση Weibull, οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 φαίνεται να είναι πιο αυστηροί από τις in vivo φαρμακοκινητικές παραμέτρους. ⁽⁴²⁾

Στα πλαίσια πτυχιακής εργασίας ⁽⁴³⁾, που πραγματοποιήθηκε το 2020, μελετήθηκε η ευαισθησία των δεικτών f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 στο να αντανακλούν τις in vivo διαφορές που παρουσιάζουν τα σκευάσματα υπό έλεγχο κι αναφοράς με βάση τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, δίνοντας έμφαση στην παράμετρο T_{max} , με βάση προσομοιωμένα δεδομένα στα οποία είχε προστεθεί σφάλμα. Πιο συγκεκριμένα, αναγεννήθηκαν in vitro και in vivo δεδομένα, τα οποία ακολουθούν μονοδιαμερισματική κατανομή και πρωτοταξική κινητική διάλυσης/ εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Εξετάστηκε η συμπεριφορά των δεικτών f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 αλλά και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων όταν οι λόγοι των σταθερών του ρυθμού διάλυσης του σκευάσματος υπό μελέτη προς του αναφοράς (k_{dT}/k_{dR}), των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό μελέτη προς του αναφοράς (k_{aT}/k_{aR}) και των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος αναφοράς προς τις σταθερές του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{aR}/k_{el})

παραμένουν σταθεροί αλλά διαφέρουν οι απόλυτες τιμές των επιμέρους σταθερών (k_d , k_a , k_{el}). Αρχικά, εκτιμήθηκε η παράμετρος T_{max} σε θεωρητικά δεδομένα χωρίς σφάλμα και παρατηρήθηκε ευαισθησία για φάρμακα με λόγο $k_{aR}/k_{el} > 1$, ένα αποτέλεσμα που δεν συμφωνούσε πάντοτε με το αντίστοιχο που πρόκυπτε από δεδομένα με προσθήκη σφάλματος, στα οποία πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική στατιστική ανάλυση της T_{max} . Με αφορμή τα αποτελέσματα αυτά, η έρευνα προχώρησε με αναγέννηση *in vivo* δεδομένων με σφάλμα για μια πιο αργή πορεία του φαρμάκου. Προσομοιώθηκαν μελέτες βιοϊσοδυναμίας, ακολούθησε ανάλυση διασποράς ANOVA στις λογαριθμοποιημένες τιμές των C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ και εκτιμήθηκαν τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των γεωμετρικών μέσων των παραμέτρων, ενώ για την T_{max} πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική στατιστική ανάλυση. Ακόμη, προσδιορίστηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης (f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2) από *in vitro* αθροιστικά δεδομένα διάλυσης με σφάλμα, με χρήση σημείων και επιφανειών. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι οι παράμετροι C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ αλλά και οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 , σε αντίθεση με την παράμετρο T_{max} , παρουσίαζαν μια σταθερή συμπεριφορά μεταξύ δεδομένων με ίδιους λόγους k_{dT}/k_{dR} , k_{aT}/k_{aR} και k_{aR}/k_{el} αλλά διαφορετικές απόλυτες τιμές των σταθερών. Καταληκτικά, από την παρούσα εργασία είναι εμφανές ότι η παράμετρος T_{max} επηρεάζεται σημαντικά από το δειγματοληπτικό σχήμα αλλά και την προσθήκη σφάλματος στα προσομοιωμένα δεδομένα. ⁽⁴³⁾

Την ίδια χρονιά, στα πλαίσια άλλης μελέτης ⁽⁴⁴⁾, εξετάστηκε η θεωρητική ευαισθησία των δεικτών f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 στο να αντανακλούν τις διαφορές που παρουσιάζονται *in vivo* μεταξύ των σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς βάσει των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Αναγεννήθηκαν *in vitro* αθροιστικά προσομοιωμένα δεδομένα διάλυσης με βάση το μοντέλο Weibull, από τα οποία υπολογίστηκαν οι δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 μέχρι δύο χρόνους αποκοπής, καθώς και αντίστοιχα *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με τη μέθοδο της αριθμητικής συνέλιξης, με βάση τα οποία εκτιμήθηκαν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} , T_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Στην συνέχεια, για τη διερεύνηση της συμφωνίας μεταξύ των δεικτών f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, κατασκευάστηκαν διαγράμματα *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεων. Μελετήθηκαν τρεις ομάδες προσομοιώσεων. Στη μεν πρώτη, τα σκευάσματα υπό έλεγχο διαφέρουν από το αναφοράς ως προς τη σταθερά του ρυθμού διάλυσης/απορρόφησης και την τιμή της παραμέτρου σχήματος της συνάρτησης Weibull, στη δεύτερη τα σκευάσματα υπό έλεγχο διαφέρουν από το αναφοράς μόνο

ως προς τη σταθερά του ρυθμού διάλυσης/απορρόφησης και τέλος, στην τρίτη προσομοίωση τα σκευάσματα υπό έλεγχο έχουν μια τιμή παραμέτρου σχήματος, διαφορετική από αυτήν του σκευάσματος αναφοράς, ίδιο λόγο k_{aR}/k_{el} και ίδιους λόγους k_{aT}/k_{aR} ανά εξεταζόμενο ζεύγος διαφορετικών απόλυτων τιμών k_{aR} και k_{el} . Για τις πρώτες δύο προσομοιώσεις εξετάστηκαν και οι περιπτώσεις σκευασμάτων που εμφανίζουν ίδιο ρυθμό διάλυσης αλλά διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσης. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν ότι για τιμές της παραμέτρου σχήματος της εξίσωσης Weibull γύρω από τη μονάδα, σε γενικές γραμμές, υπήρχε συμφωνία με το πρωτοταξικό μοντέλο με βάση τα συμπεράσματα των Α. Δαλμάρα (39) και Σ. Περικλέους (42) που αναφέρθηκαν παραπάνω. Παρατηρήθηκε ότι η μεταβολή της παραμέτρου σχήματος επηρέαζε αρκετά την *in vitro* – *in vivo* συμφωνία καθώς για πολύ χαμηλές τιμές αυτής οι δείκτες φαίνονταν πιο αυστηροί από τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$, για τιμές γύρω από τη μονάδα οι δείκτες συμφωνούν περισσότερο με την $AUC_{Tmax,R}$, ενώ είναι πιο αυστηροί από τη C_{max} και τέλος, για υψηλές τιμές της παραμέτρου οι δείκτες είναι σε μεγαλύτερη συμφωνία με τη C_{max} εκτός από ορισμένες περιπτώσεις που είναι πιο αυστηροί τόσο από την $AUC_{Tmax,R}$ όσο και από τη C_{max} . Τέλος, όσον αφορά τις τελευταίες προσομοιώσεις, *in vitro* – *in vivo* συμφωνία υπήρχε για χαμηλές τιμές των σταθερών ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης και γενικά παρατηρήθηκε ότι όταν η κινητική του σκευάσματος υπό έλεγχο διαφέρει από του αναφοράς, τότε η ευαισθησία των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών εξαρτάται τόσο από τους λόγους των σταθερών των ρυθμών όσο και από τις απόλυτες τιμές τους.

(44)

1.7 Σκοπός της εργασίας

Από τις έρευνες που αναφέρθηκαν παραπάνω, φαίνεται να υπάρχει ενδιαφέρον για τους δείκτες άμεσης σύγκρισης *in vitro* καμπυλών διάλυσης, προκειμένου να διερευνηθεί η δυνατότητα αξιοποίησης τους για την πρόβλεψη της *in vivo* συμπεριφοράς των φαρμάκων και κατ' επέκταση της ύπαρξης ή μη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο σκευασμάτων. Προγενέστερες διπλωματικές εργασίες^{(39), (42), (44)} που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια του ίδιου μεταπτυχιακού διπλώματος σπουδών και αναφέρθηκαν σε προηγούμενη ενότητα παρουσίασαν πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα και αποτελούν την βάση για την παρούσα εργασία. Κατά την εκπόνηση αυτών των διπλωματικών ερευνηθήκε η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 στο να αντανakλούν τις *in vivo* διαφορές για δεδομένα που ακολουθούν πρωτοταξική

κινητική διάλυσης αλλά και κινητική Weibull. Στην πρώτη περίπτωση εξετάστηκαν δεδομένα τόσο με την προσθήκη σφάλματος⁽⁴²⁾ όσο και χωρίς⁽³⁹⁾ ενώ στην περίπτωση που η κινητική διάλυσης περιγραφόταν με την εξίσωση Weibull εξετάστηκαν μόνο δεδομένα χωρίς σφάλμα⁽⁴⁴⁾.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας σκοπός είναι η περαιτέρω διερεύνηση των *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεων σε περιπτώσεις που η κινητική διάλυσης των φαρμάκων ακολουθεί το μοντέλο Weibull. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζεται η συμφωνία των αποτελεσμάτων της ομοιότητας δύο *in vitro* καμπυλών διάλυσης για ένα σκεύασμα υπό έλεγχο (T) κι ένα σκεύασμα αναφοράς (R) με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών (f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2) και των αποτελεσμάτων βιοϊσοδυναμίας των δύο αυτών σκευασμάτων, όπως προκύπτουν με σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας, γίνεται η παραδοχή ότι η *in vitro* διάλυση προσομοιώνει πλήρως την είσοδο του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Όπως προαναφέρθηκε, σε προγενέστερη εργασία⁽⁴⁴⁾ μελετήθηκαν θεωρητικά *in vitro* δεδομένα διάλυσης και *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, χωρίς την προσθήκη σφάλματος και εξετάστηκε η *in vitro* – *in vivo* συμφωνία μεταξύ των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Εδώ επεκτείνεται η έρευνα και στην *in vitro* – *in vivo* συμφωνία σε σχέση με τη φαρμακοκινητική παράμετρο T_{max} .

Στο δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας, προστίθεται σφάλμα σε *in vivo* θεωρητικά δεδομένα προκειμένου η προσομοίωση να αντανakλά αποτελεσματικότερα την πραγματικότητα. Στόχος είναι να μελετηθεί η ευαισθησία των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} στο να ανιχνεύουν τις διαφορές που υφίστανται μεταξύ των σκευασμάτων αναφοράς και υπό έλεγχο, και συγκεκριμένα στο να αντανakλούν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο στα πλαίσια προσομοιωμένων μελετών βιοϊσοδυναμίας.

Οι προσομοιώσεις επιλέχθηκαν με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν από προηγούμενη έρευνα που εξέτασε τα θεωρητικά δεδομένα *in vivo*.⁽⁴⁴⁾ Εντοπίστηκαν κάποιες ενδιαφέρουσες περιπτώσεις για να μελετηθεί η ευαισθησία των παραμέτρων στα να αντανakλούν διαφορές στο ρυθμό απορρόφησης. Οι προσομοιώσεις γίνονται για διαφορετικές τιμές της παραμέτρου σχήματος της συνάρτησης Weibull και για διάφορες τιμές των σταθερών του ρυθμού διάλυσης

και απορρόφησης, ενώ επίσης εξετάζονται περιπτώσεις φαρμάκων που διαλύονται και εισέρχονται στον οργανισμό με τον ίδιο ρυθμό, ωστόσο διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσης.

Έτσι μελετάται η συμφωνία των θεωρητικά αναμενόμενων αποτελεσμάτων με τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας που λαμβάνονται μετά την προσθήκη σφάλματος στα δεδομένα και τη στατιστική επεξεργασία συγκριτικά και για τις τρεις παραμέτρους, C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} .

2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Φαρμακοκινητικά μοντέλα προσομοίωσης

Σε προηγούμενη εργασία ⁽⁴⁴⁾ αναγεννήθηκαν *in vitro* και *in vivo* θεωρητικά δεδομένα διάλυσης και συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μετά από *per os* χορήγηση. Στη συνέχεια, στα κεφάλαια 2.1.1 και 2.1.2, αναφέρονται συνοπτικά τα φαρμακοκινητικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για την αναγέννηση των θεωρητικών δεδομένων.

2.1.1 *In vitro* δεδομένα

Η κινητική διάλυσης περιγράφεται από το μοντέλο Weibull γι' αυτό και η αναγέννηση των *in vitro* αθροιστικών δεδομένων διάλυσης πραγματοποιήθηκε με χρήση της εξίσωσης (2.1) που ακολουθεί. ^{(45), (46)}

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

Όπου:

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

F, το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που διαλύεται

D, η χορηγούμενη δόση του φαρμάκου

k_d , η σταθερά του ρυθμού διάλυσης

u, η παράμετρος σχήματος

Με παραγωγή της σχέσης 2.1 ως προς το χρόνο αναγεννώνται τα θεωρητικά δεδομένα του ρυθμού διάλυσης, όπως φαίνεται στη σχέση που ακολουθεί.

$$\frac{dM}{dt} = FDk_d u t^{(u-1)} e^{-k_d t^u} \quad (2.2)$$

Το μοντέλο Weibull αποτελεί τη γενικευμένη μορφή του πρωτοταξικού μοντέλου, γι' αυτό και αν η παράμετρος σχήματος λάβει την τιμή 1 ($u = 1$), η εξίσωση (2.1) παίρνει τη μορφή του απλού εκθετικού μοντέλου, όπως φαίνεται στην ακόλουθη σχέση.

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

2.1.2 In vivo δεδομένα

Η αναγέννηση των in vivo δεδομένων έγινε με χρήση του ολοκληρώματος συνέλιξης όπως αυτό παρουσιάζεται στην εξίσωση (2.4).^{(47), (48)}

$$R(t) = \int_0^t I(\theta)W(t - \theta)d\theta \quad (2.4)$$

Όπου:

$R(t)$, η συνάρτηση απόκρισης του συστήματος

$I(t)$, η συνάρτηση εισόδου του φαρμάκου στο σύστημα

$W(t)$, η χαρακτηριστική συνάρτηση του συστήματος

Η χαρακτηριστική συνάρτηση του συστήματος $W(t)$, αποτελεί την απόκριση του συστήματος σε μία μοναδιαία στιγμιαία είσοδο, η οποία αντιστοιχεί στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μοναδιαίας δόσης (εξίσωση 2.5).

$$W(t) = \frac{1}{V_d} e^{-k_{el} t} \quad (2.5)$$

Όπου:

$W(t)$, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (χαρακτηριστική συνάρτηση συστήματος)

V_d , ο φαινόμενος όγκος κατανομής

k_{el} , η πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης

Η συνάρτηση εισόδου, εκφράζει το ρυθμό εμφάνισης του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Από τη στιγμή που η είσοδος του φαρμάκου εκφράζεται από τη συνάρτηση Weibull, ο ρυθμός εισόδου αποδίδεται με τη διαφορική μορφή της τελευταίας (εξίσωση 2.6).⁽⁴⁶⁾

$$I(t) = \frac{dM}{dt} = FDu k_a t^{u-1} e^{-k_a t^u} \quad (2.6)$$

Όπου:

F, το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που διαλύεται

D, η χορηγούμενη δόση του φαρμάκου

k_a , η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης

u, η παράμετρος σχήματος

Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας, έχει γίνει η παραδοχή ότι η διάλυση αποτελεί το καθοριστικό στάδιο για την εμφάνιση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, γι' αυτό και για όλες τις προσομοιώσεις που θα αναπτυχθούν παρακάτω θεωρείται ότι $k_d = k_a$. Επιπλέον, για την αναγέννηση των *in vivo* δεδομένων έχει θεωρηθεί ότι το φάρμακο ακολουθεί κλασικό μονοδιαμερισματικό μοντέλο, με ακαριαία κατανομή και πρωτοταξική απομάκρυνση.

2.2 Προσθήκη σφάλματος στα *in vivo* δεδομένα

Σε προηγούμενη εργασία⁽⁴⁴⁾, όπως αναφέρθηκε πιο πριν, αναγεννήθηκαν για τα σκευάσματα υπό έλεγχο κι αναφοράς *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με βάση το ολοκλήρωμα της συνέλιξης που αναφέρεται παραπάνω (εξίσωση 2.4). Στα ήδη υπάρχοντα θεωρητικά δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα πραγματοποιήθηκε λογαριθμική τροποποίηση. Στις λογαριθμοποιημένες πλέον τιμές προστέθηκε τυχαίο σφάλμα με σταθερή τυπική απόκλιση 0,15 σε λογαριθμική κλίμακα, η οποία αντιστοιχεί σε συντελεστή διακύμανσης CV=15%, σε κανονική κλίμακα. Με τον τρόπο αυτόν, αναγεννήθηκαν τυχαίοι, κανονικά κατανομημένοι αριθμοί με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 0,15, οι οποίοι προστέθηκαν στις λογαριθμοποιημένες τιμές των συγκεντρώσεων. Τέλος, πραγματοποιήθηκε απολογαριθμοποίηση των συγκεντρώσεων λαμβάνοντας έτσι τα *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε για 24 εθελοντές τόσο για το σκεύασμα αναφοράς

όσο και για το σκεύασμα υπό μελέτη για κάθε περίπτωση που μελετήθηκε. Οι τιμές των συγκεντρώσεων που ελήφθησαν, στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, όπως αυτός αναλύεται σε επόμενη ενότητα.

2.3 Υπολογισμός Φαρμακοκινητικών Παραμέτρων

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν ήταν η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα (C_{max}), ο χρόνος που παρατηρείται η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα (T_{max}) και τέλος, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου μέχρι το χρόνο T_{max} του σκευάσματος αναφοράς ($AUC_{T_{max},R}$). Οι παράμετροι C_{max} και T_{max} προσδιορίστηκαν με απλή παρατήρηση της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα και του χρόνου στον οποίο αντιστοιχεί αυτή η συγκέντρωση, αντίστοιχα. Η παράμετρος $AUC_{T_{max},R}$ εκτιμήθηκε μαθηματικά με τη μέθοδο της αριθμητικής ολοκλήρωσης με τον κανόνα των τραπεζίων όπως παρουσιάστηκε και στην εξίσωση (1.4). Ο υπολογισμός έγινε από τη χρονική στιγμή μηδέν μέχρι τη χρονική στιγμή T_{max} του σκευάσματος αναφοράς.

2.4 Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων

Για κάθε προσομοιωμένη μελέτη βιοϊσοδυναμίας με 24 εθελοντές έγινε στατιστική ανάλυση των παραμέτρων που υπολογίστηκαν. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων γίνεται για να εξεταστεί αν τα σκευάσματα υπό μελέτη (T) και αναφοράς (R) είναι βιοϊσοδύναμα. Για τις παραμέτρους C_{max} , και $AUC_{T_{max},R}$ πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA) στις λογαριθμοποιημένες τιμές του. Στόχος της ANOVA είναι να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται στις διάφορες πηγές μεταβλητότητας, προκειμένου να διαχωριστεί η διασπορά που οφείλεται στις γνωστές πηγές μεταβλητότητας και να υπολογιστεί η υπόλοιπη διασπορά, που αποτελεί και το ανεξήγητο σφάλμα. Γνωστές πηγές μεταβλητότητας αποτελούν τα σκευάσματα (υπό μελέτη και αναφοράς), οι εθελοντές, οι περίοδοι της μελέτης και η σειρά χορήγησης των σκευασμάτων σε κάθε εθελοντή. (17) Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων των παραμέτρων και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η διαδικασία πραγματοποίησης της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων έχει παρουσιαστεί αναλυτικά στην ενότητα 1.3.3.

Στην περίπτωση της παραμέτρου T_{max} , δεν είναι εφικτό να χρησιμοποιηθεί η ανάλυση διασποράς καθώς πρόκειται για διακριτή μεταβλητή γι' αυτό και απαιτείται μια μη παραμετρική μέθοδος στατιστική ανάλυσης. Για τη στατιστική επεξεργασία της T_{max} χρησιμοποιείται το Wilcoxon Signed Rank Test.

2.5 Περιγραφή Προσομοιώσεων

2.5.1 In vitro – in vivo συσχετίσεις (IVIVC) για τα θεωρητικά δεδομένα όταν $u_T \neq u_R$

Η ομάδα αυτή των προσομοιώσεων πραγματοποιήθηκε σε πλήρη αντιστοιχία με τις προσομοιώσεις Α της Σ. Ηλιοπούλου⁽⁴⁴⁾ στα πλαίσια της διπλωματικής της εργασίας, με στόχο την in vitro – in vivo συσχέτιση των αποτελεσμάτων.

Στην ενότητα αυτή αναπτύχθηκαν in vitro – in vivo συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών f_1 , f_2 , ξ_1 , ξ_2 και του λόγου T/R της φαρμακοκινητικής παραμέτρου T_{max} και εξετάστηκε η επίδραση της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης, k_d , και απορρόφησης, k_a , της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης, k_{el} , και της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό έλεγχο, u_t , στη συμφωνία μεταξύ των in vivo και in vitro αποτελεσμάτων.

Τόσο τα in vitro όσο και τα in vivo δεδομένα για τις συσχετίσεις ελήφθησαν έτοιμα από προγενέστερη εργασία⁽⁴⁴⁾. Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά οι συνθήκες και οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για κάθε προσομοίωση.

2.5.1.1 Προσομοιώσεις in vitro δεδομένων όταν $u_T \neq u_R$

Στις προσομοιώσεις αυτές μελετήθηκαν επτά περιπτώσεις για επτά διαφορετικές τιμές της παραμέτρου σχήματος της συνάρτησης Weibull για το σκεύασμα υπό μελέτη. Για κάθε τιμή της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό μελέτη, αναγεννήθηκαν in vitro αθροιστικά δεδομένα διάλυσης για ένα σκεύασμα αναφοράς και τριάντα πέντε σκευάσματα υπό έλεγχο, ανάλογα με την τιμή που λαμβάνει η σταθερά του ρυθμού διάλυσης σε κάθε περίπτωση. Η

αναγέννηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με βάση ένα πυκνό δειγματοληπτικό σχήμα, το οποίο έφτανε τις 48 ώρες ($t_{last} = 48h$) με σταθερό βήμα χρόνου 0.01 ώρες ($step = 0.01h$). Στον πίνακα 2.1 παρατίθεται οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την αναγέννηση των *in vitro* δεδομένων διάλυσης με βάση τη συνάρτηση Weibull, τόσο για το σκεύασμα υπό μελέτη (T) όσο και το αναφοράς (R).

*Πίνακας 2.1: Τιμές παραμέτρων διάλυσης (σε αυθαίρετες μονάδες) του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) και του σκευάσματος αναφοράς (R) που χρησιμοποιήθηκαν για την αναγέννηση των *in vitro* δεδομένων.*

Παράμετρος μοντέλου Weibull	Test (T)	Reference (R)
F	1	1
D	100	100
k_d	*	0.6
u	**	1

* $k_{d,T}$: 0.21, 0.25, 0.3, 0.35, **0.4**, **0.42**, **0.45**, **0.46**, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, **0.79**, **0.85**, **0.9**, 0.95, **1**, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8

(οι τιμές με τα έντονα γράμματα αντιστοιχούν σε ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που εξετάστηκαν σε προηγούμενες μελέτες καθώς και στην παρούσα εργασία)

** u_T : 0.2, 0.5, 0.7, 1, 1.5, 2, 5

Η περίπτωση που η παράμετρος σχήματος του σκευάσματος υπό έλεγχο είναι ίση με αυτή του σκευάσματος αναφοράς ($u_T = u_R = 1$) έχει εξεταστεί σε προγενέστερες μελέτες ⁽³⁹⁾, ⁽⁴²⁾ και αντιστοιχεί στο πρωτοταξικό μοντέλο. Παρόλα αυτά παρουσιάζεται και στην παρούσα εργασία για λόγους σύγκρισης του μοντέλου Weibull με το πρωτοταξικό. Οι τιμές της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης ($k_{d,T}$) που αναγράφονται με έντονα γράμματα αντιστοιχούν στις τιμές εκείνες που, βάσει παλαιότερης διπλωματικής εργασίας ⁽⁴²⁾, φάνηκε να 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 $AUC_{Tmax,R}$.

Από τις προσομοιώσεις αυτές προσδιορίστηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης (f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2) για τους δύο χρόνους αποκοπής (fast85, ref85), για κάθε τιμή της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό μελέτη, u_T .

2.5.1.2 Προσομοιώσεις *in vivo* δεδομένων όταν $u_T \neq u_R$

Οι προσομοιώσεις των *in vivo* δεδομένων εξετάστηκαν σε αντιστοιχία με αυτές των *in vitro* δεδομένων, που προαναφέρθηκαν, για τις επτά διαφορετικές τιμές της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό μελέτη. Για κάθε τιμή της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό μελέτη εξετάστηκαν τέσσερις διαφορετικές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης. Έτσι, για κάθε συνδυασμό μιας τιμής της παραμέτρου σχήματος και μιας τιμής της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης αναγεννήθηκαν *in vivo* δεδομένα για ένα σκεύασμα αναφοράς και τριάντα πέντε σκευάσματα υπό έλεγχο, ανάλογα με την τιμή που λαμβάνει η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό μελέτη. Όπως έχει επισημανθεί και παραπάνω, στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας, έχει γίνει η παραδοχή ότι η διάλυση προσομοιώνει πλήρως την είσοδο του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία γι' αυτό και ισχύει η σχέση $k_d = k_a$. Οι τιμές των παραμέτρων του ολοκληρώματος συνέλιξης της συνάρτησης Weibull με τη χαρακτηριστική συνάρτηση του συστήματος, που χρησιμοποιήθηκε για την αναγέννηση των *in vivo* δεδομένων, παρατίθενται στον πίνακα 2.2. Η αναγέννηση των *in vivo* δεδομένων πραγματοποιήθηκε με βάση ένα πυκνό δειγματοληπτικό σχήμα, το οποίο έφτανε τις 48 ώρες ($t_{last} = 48h$), με σταθερό βήμα χρόνου 0.05 ώρες (step = 0.05h).

Πίνακας 2.2: : Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες μονάδες) του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) και του σκευάσματος αναφοράς (R) που χρησιμοποιήθηκαν για την αναγέννηση των *in vivo* δεδομένων.

Παράμετρος εξίσωσης συνέλιξης	Test (T)	Reference (R)
F	1	1
D	100	100
Vd	10	10
ka	*	0.6
u	**	1
k_{el}	***	***

***k_{a,T}**: 0.21, 0.25, 0.3, 0.35, **0.4, 0.42, 0.45, 0.46**, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, **0.79, 0.85, 0.9**, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8

(οι τιμές με τα έντονα γράμματα αντιστοιχούν σε ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που εξετάστηκαν σε προηγούμενες μελέτες καθώς και στην παρούσα εργασία)

** **u_T**: 0.2, 0.5, 0.7, 1, 1.5, 2, 5

*****k_{el,R}=k_{el,T}=k_{el}**: 0.1, 0.2, 0.8, 1.21

Από τις προσομοιώσεις αυτές εκτιμήθηκαν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max}, T_{max} και AUC_{Tmax,R} για κάθε τιμή της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό μελέτη.

2.5.2 Προσομοιώσεις *in vivo* δεδομένων με προσθήκη σφάλματος

Οι προσομοιώσεις Α, Β και Γ που παρουσιάζονται παρακάτω αφορούν *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα. Στόχος των προσομοιώσεων είναι η εκτίμηση της ευαισθησίας των φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο να εντοπίζουν διαφορές που υφίστανται μεταξύ των σκευασμάτων αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για δεδομένα στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα και κατά πόσο τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αντίστοιχα που προέκυψαν από τα θεωρητικά δεδομένα⁽⁴⁴⁾. Για τις προσομοιώσεις αυτές θεωρήθηκε μονοδιαμερισματική κινητική κατανομής και ότι η είσοδος του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία περιγράφεται από το μοντέλο Weibull.

Στα πλαίσια των προσομοιώσεων αυτών αναγεννήθηκαν δεδομένα με σφάλμα για περιπτώσεις που μεταβαλλόταν η τιμή της παραμέτρου σχήματος. Σε κάθε τιμή της παραμέτρου σχήματος αντιστοιχούν επτά περιπτώσεις *in vivo* δεδομένων με διαφορετικές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης. Ακόμη, εξετάστηκαν περιπτώσεις φαρμάκων που διαλύονται και εισέρχονται στον οργανισμό με τον ίδιο ρυθμό, ωστόσο διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσης. Επομένως, αναγεννήθηκαν *in vivo* καμπύλες συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα στις οποίες διατηρούταν σταθερή η τιμή της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης αλλά μεταβαλλόταν η τιμή της σταθεράς απομάκρυνσης. Συνεπώς, σε κάθε προσομοίωση *in vivo* αντιστοιχούν τρεις διαφορετικές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης. Η αναγέννηση των *in vivo* δεδομένων έγινε με βάση αραιό δειγματοληπτικό σχήμα το οποίο έφτανε στις 48 ώρες ($t_{last}=48h$).

Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε προσομοίωση. Η επιλογή των τιμών των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις βασίστηκε στα αποτελέσματα που προέκυψαν από θεωρητικά δεδομένα σε προγενέστερη μελέτη ⁽⁴⁴⁾ στις *in vitro-in vivo* συσχετίσεις της παρούσας εργασίας καθώς επίσης και με γνώμονα αντίστοιχες εργασίες που έγιναν πάνω στο πρωτοταξικό μοντέλο ^{(42), (43)}, προκειμένου να είναι εφικτή και η σύγκριση με αυτό. Θεωρήθηκε ότι αποτελούσαν ενδιαφέρουσες περιπτώσεις για μελέτη με την παρουσία σφάλματος. Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε προσομοίωση.

2.5.2.1 Προσομοιώσεις A με προσθήκη σφάλματος

Οι προσομοιώσεις A αναφέρονται σε σκευάσματα υπό μελέτη, για τα οποία η παράμετρος σχήματος (u_T) της συνάρτησης Weibull λαμβάνει την τιμή 0.5. Στον πίνακα 2.3 παρουσιάζονται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που είναι κοινές για όλες τις προσομοιώσεις A.

Πίνακας 2.3: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες) μονάδες για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T), για τις προσομοιώσεις A1(1-3) – A7(1-3).

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)	Σκεύασμα αναφοράς (R)
F	1	1
D	100	100
V_d	10	10
u	0.5	1
k_a	*	0.6
k_{el}	*	*

* Οι τιμές των παραμέτρων διαφοροποιούνται ανάλογα με την προσομοίωση (βλέπε πίνακες 2.4 και 2.5)

Στους πίνακες 2.4 και 2.5 παρατίθενται οι τιμές των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης, αντίστοιχα, που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε προσομοίωση.

Πίνακας 2.4: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης (k_a) για το σκεύασμα υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες, για τις προσομοιώσεις A1(1-3) – A7(1-3).

Προσομοίωση	k_{aT}
A1(1-3)	0.40
A2(1-3)	0.42
A3(1-3)	0.46
A4(1-3)	0.79
A5(1-3)	0.85
A6(1-3)	0.90
A7(1-3)	1.00

Πίνακας 2.5: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}) για το σκεύασμα αναφοράς και το σκεύασμα υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες, για τις προσομοιώσεις A1(1-3) – A7(1-3).

Προσομοιώσεις	k_{el}
A1(1) – A7(1)	0.1
A1(2) – A7(2)	0.2
A1(3) – A7(3)	1.21

2.5.2.2 Προσομοιώσεις B με προσθήκη σφάλματος

Σε αυτή την ομάδα προσομοιώσεων, η παράμετρος σχήματος (u_T) για τα σκευάσματα υπό μελέτη είναι ίση με 1.5. Στον πίνακα 2.6 παρουσιάζονται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που είναι κοινές για όλες τις προσομοιώσεις B.

Πίνακας 2.6: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες) μονάδες για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T), για τις προσομοιώσεις B1(1-3) – B7(1-3).

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)	Σκεύασμα αναφοράς (R)
F	1	1
D	100	100
V_d	10	10
u	1.5	1
k_a	*	0.6
k_{el}	*	*

* Οι τιμές των παραμέτρων διαφοροποιούνται ανάλογα με την προσομοίωση (βλέπε πίνακες 2.7 και 2.8)

Οι τιμές των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις είναι οι ίδιες με αυτές των προσομοιώσεων A1(1-3) – A7(1-3).

Στους πίνακες 2.7 και 2.8 παρατίθενται οι τιμές των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης, αντίστοιχα, που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε προσομοίωση.

Πίνακας 2.7: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης (k_a) για το σκεύασμα υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες, για τις προσομοιώσεις B1(1-3) – B7(1-3).

Προσομοίωση	k_{aT}
B1(1-3)	0.40
B2(1-3)	0.42
B3(1-3)	0.46
B4(1-3)	0.79
B5(1-3)	0.85
B6(1-3)	0.90
B7(1-3)	1.00

Πίνακας 2.8: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}) για το σκεύασμα αναφοράς και το σκεύασμα υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες, για τις προσομοιώσεις B1(1-3) – B7(1-3).

Προσομοιώσεις	k_{el}
B1(1) – B7(1)	0.1
B1(2) – B7(2)	0.2
B1(3) – B7(3)	1.21

2.5.2.3 Προσομοιώσεις Γ με προσθήκη σφάλματος

Στις προσομοιώσεις Γ, η παράμετρος σχήματος (u_T) της συνάρτησης Weibull για τα σκεύασματα υπό έλεγχο παίρνει την τιμή 2. Στον πίνακα 2.9 παρουσιάζονται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που είναι κοινές για όλες τις προσομοιώσεις Γ.

Πίνακας 2.9: Τιμές των παραμέτρων (σε αυθαίρετες) μονάδες για το σκεύασμα αναφοράς (R) και το σκεύασμα υπό έλεγχο (T), για τις προσομοιώσεις Γ1(1-3) – Γ7(1-3).

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)	Σκεύασμα αναφοράς (R)
F	1	1
D	100	100
V_d	10	10
u	2	1
k_a	*	0.6
k_{el}	*	*

* Οι τιμές των παραμέτρων διαφοροποιούνται ανάλογα με την προσομοίωση (βλέπε πίνακες 2.10 και 2.11)

Οι τιμές των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις είναι οι ίδιες με αυτές των προσομοιώσεων A1(1-3) – A7(1-3) και B1(1-3) – B7(1-3).

Στους πίνακες 2.10 και 2.11 παρατίθενται οι τιμές των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης, αντίστοιχα, που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε προσομοίωση.

Πίνακας 2.10: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης (k_a) για το σκεύασμα υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες, για τις προσομοιώσεις Γ1(1-3) – Γ7(1-3).

Προσομοίωση	$k_{aΓ}$
Γ1(1-3)	0.40
Γ2(1-3)	0.42
Γ3(1-3)	0.46
Γ4(1-3)	0.79
Γ5(1-3)	0.85
Γ6(1-3)	0.90
Γ7(1-3)	1.00

Πίνακας 2.11: Τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}) για το σκεύασμα αναφοράς και το σκεύασμα υπό έλεγχο, σε αυθαίρετες μονάδες, για τις προσομοιώσεις Γ1(1-3) – Γ7(1-3).

Προσομοιώσεις	k_{el}
Γ1(1) – Γ7(1)	0.1
Γ1(2) – Γ7(2)	0.2
Γ1(3) – Γ7(3)	1.21

2.6 Λογισμικό

Η αναγέννηση των *in vitro* δεδομένων διάλυσης και των *in vivo* δεδομένων συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα, η προσθήκη σφάλματος στα δεδομένα αυτά, ο υπολογισμός των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή μέσω υπολογιστικών ρουτίνων/προγραμμάτων (transforms) που αναπτύχθηκαν μέσω του λογισμικού SigmaPlot® (SigmaPlot® 11.0 for Windows, Systat Software Inc.). Τέλος, με τη βοήθεια του ίδιου λογισμικού κατασκευάστηκαν τα διαγράμματα και εκτελέστηκε και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

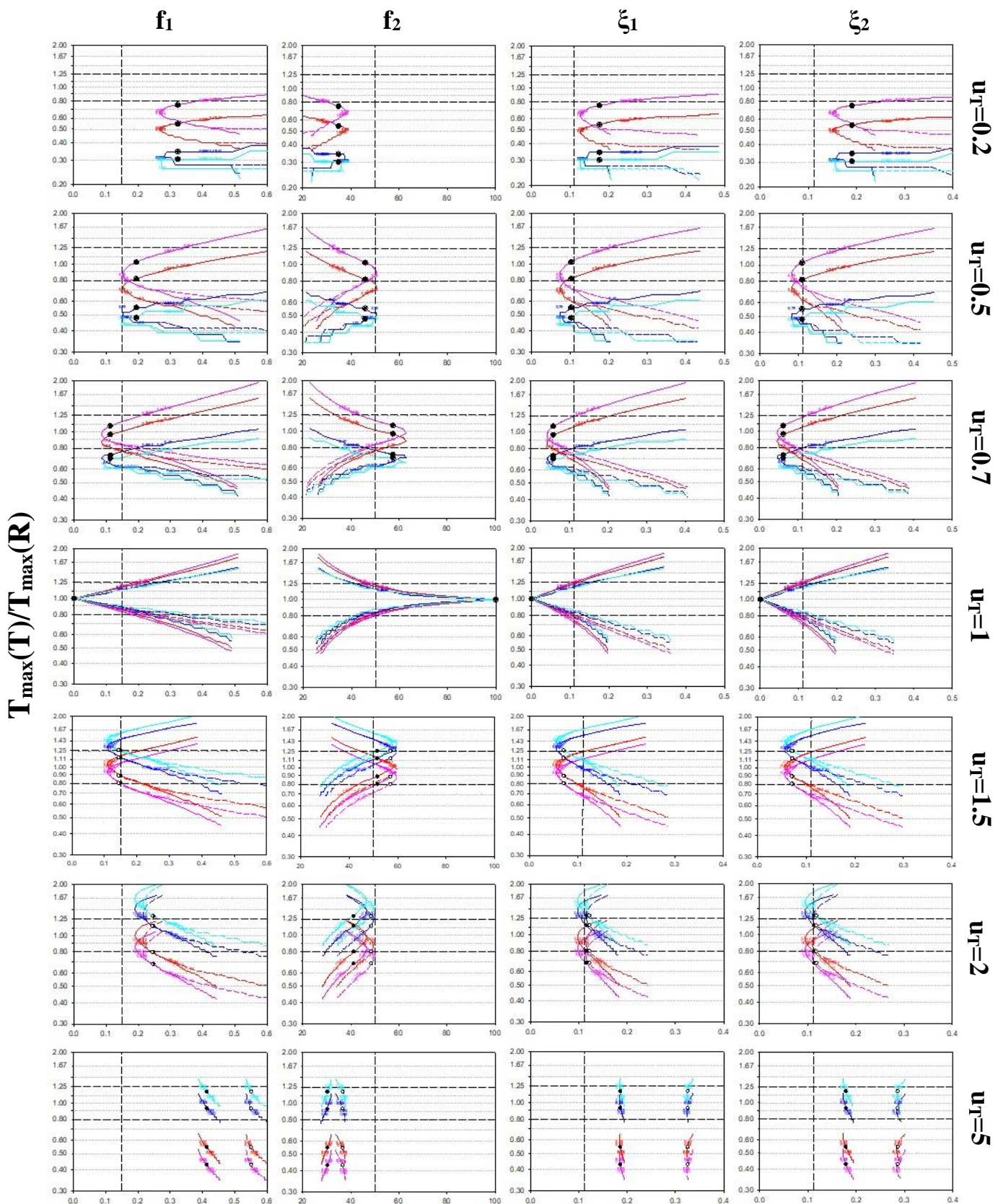
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

3.1 In vitro – in vivo συσχετίσεις (IVIVC) για τα θεωρητικά δεδομένα όταν $u_T \neq u_R$

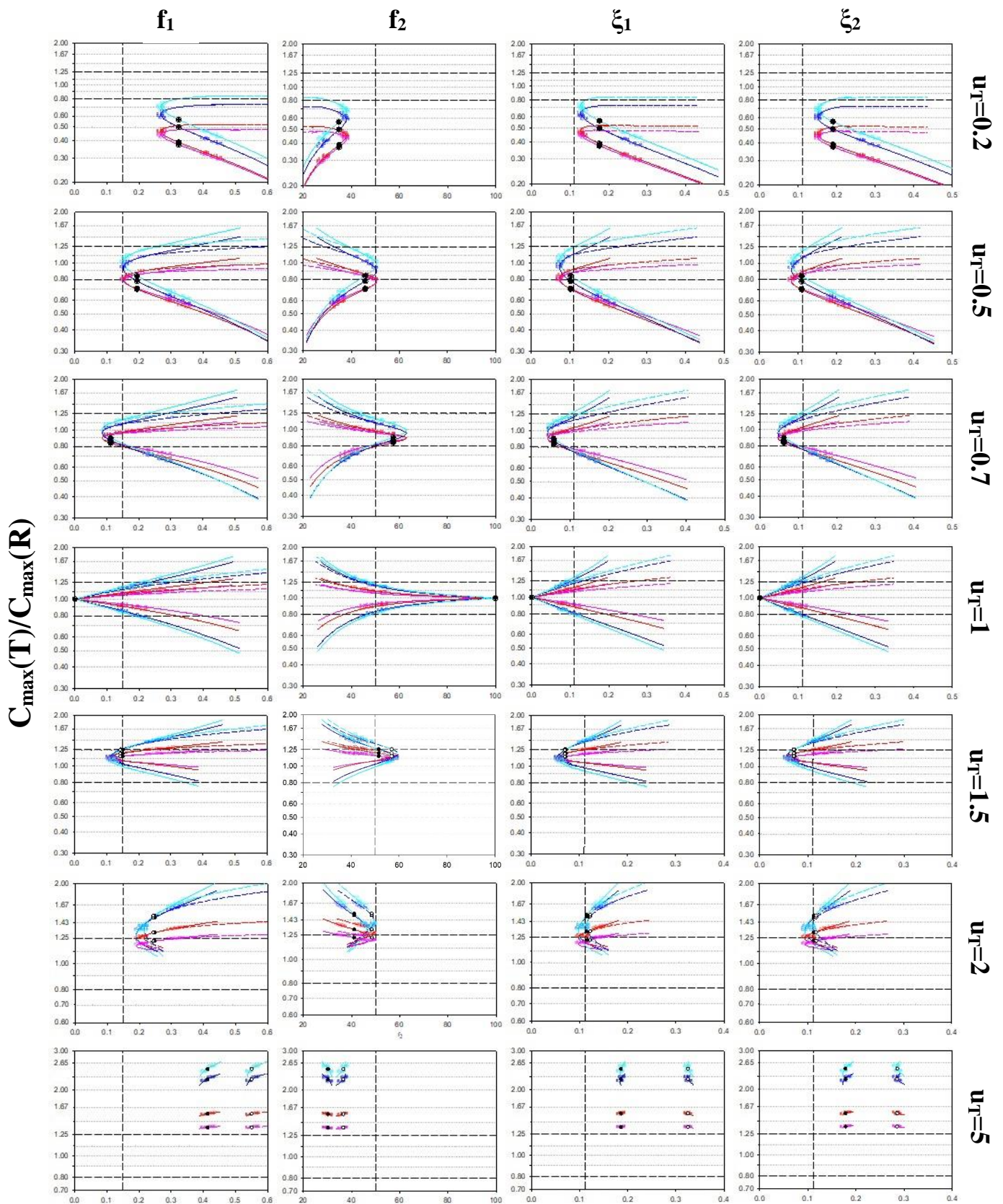
Στα πλαίσια των προσομοιώσεων αυτών εκτιμάται η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης στο να αντανakλούν τις in vivo διαφορές που παρουσιάζουν τα σκευάσματα μεταξύ τους. Πραγματοποιήθηκαν in vitro – in vivo συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης (f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2), και των λόγων T/R της φαρμακοκινητικής παραμέτρου T_{max} , προκειμένου να εξεταστεί η in vitro – in vivo συμφωνία. Συνεπώς, σε κάθε τιμή της παραμέτρου σχήματος και για καθεμία φαρμακοκινητική παράμετρο, αντιστοιχούν τέσσερα διαγράμματα. Οι συσχετίσεις της παραμέτρου T_{max} αναπαρίστανται γραφικά στα διαγράμματα που απεικονίζονται στο Παράρτημα I. Ωστόσο, παρακάτω, για λόγους σύγκρισης, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά και σε σμίκρυνση τόσο οι συσχετίσεις της παραμέτρου T_{max} , όσο και αυτές των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια προγενέστερης διπλωματικής εργασίας⁽⁴⁴⁾ (Σχήμα 3.1 - 3.3).

Στο κάθε διάγραμμα παρουσιάζεται η επίδραση της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης, k_{el} , στο λόγο T/R των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, γι' αυτό και στο κάθε σχήμα απεικονίζονται τέσσερις καμπύλες, μία για κάθε τιμή της σταθεράς k_{el} που μελετήθηκε. Στα διαγράμματα, οι έγχρωμες συνεχείς γραμμές αντιστοιχούν στις περιπτώσεις που οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών προσδιορίστηκαν για χρόνο αποκοπής ref85, ενώ οι έγχρωμες διακεκομμένες σε αυτές που ο προσδιορισμός έγινε σε χρόνο αποκοπής fast85. Οι μαύρες διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια ομοιότητας των in vitro καμπυλών και τα όρια βιοϊσοδυναμίας. Ο κλειστός μαύρος κύκλος αντιστοιχεί στις περιπτώσεις που οι σταθερές των ρυθμών απορρόφησης των σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς ταυτίζονται ($k_{a,T} = k_{a,R}$) και οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών έχουν προσδιοριστεί με βάση το χρόνο αποκοπής ref85, ενώ αντίστοιχα ο ανοιχτός μαύρος κύκλος αναφέρεται στις ίδιες περιπτώσεις, όπου όμως οι δείκτες υπολογίστηκαν για χρόνο αποκοπής fast85. Αυτά τα δύο σημεία στις θεωρητικές καμπύλες είναι ιδιαίτερος χρήσιμα καθώς δείχνουν καθαρά την επίδραση της τιμής της παραμέτρου σχήματος του σκευάσματος υπό έλεγχο, χωρίς την επιρροή της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης. Τέλος, οι αριθμοί - σύμβολα που παρατηρούνται πάνω στις καμπύλες αντιστοιχούν στις τιμές της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης

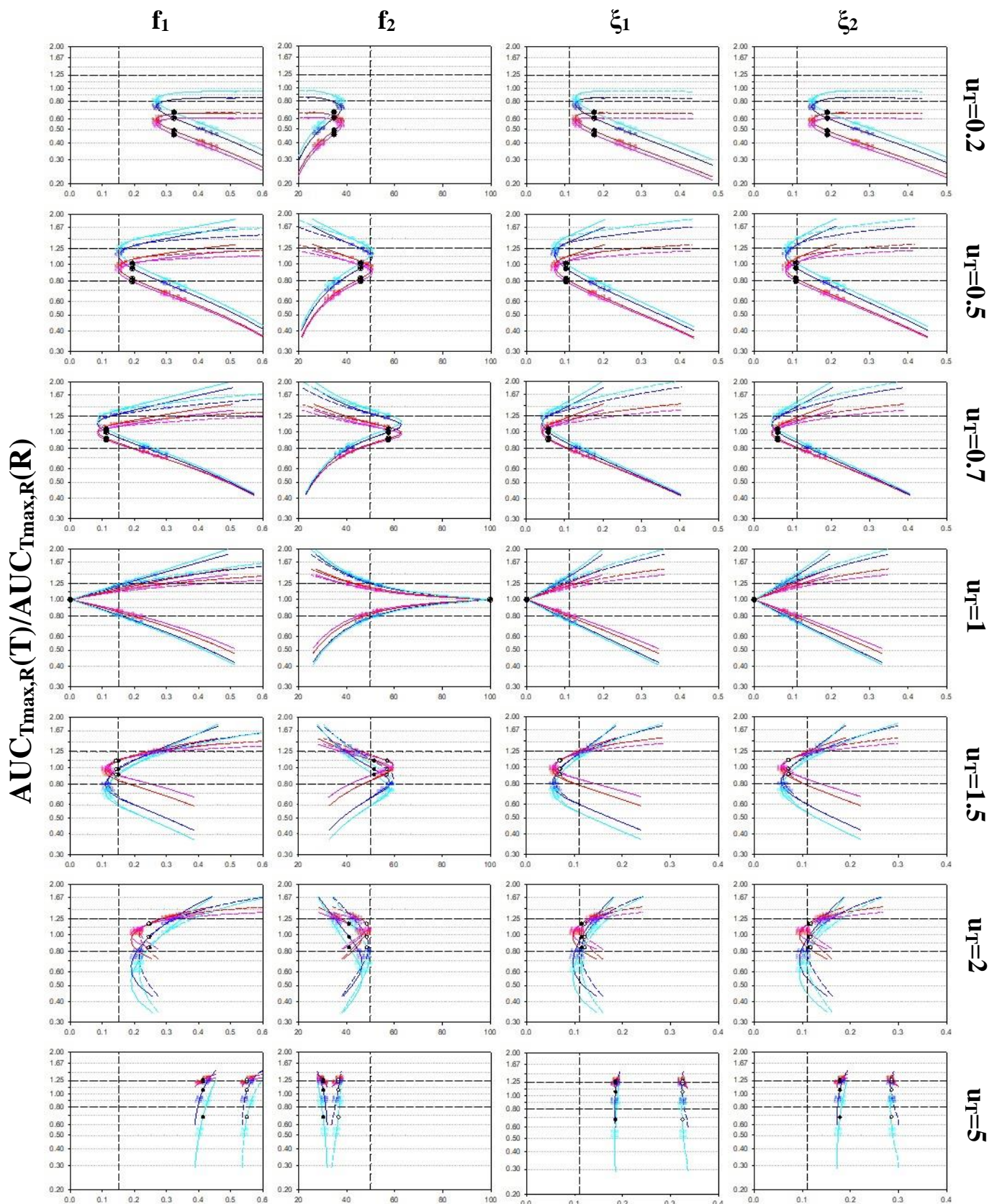
που μελετήθηκαν από τη Σ. Περικλέους⁽⁴²⁾ και για το πρωτοταξικό μοντέλο, ήταν οι περιπτώσεις αυτές που παρουσίαζαν αποτελέσματα πιο κοντά στα όρια ομοιότητας των καμπυλών βάσει των δεικτών f_1 και f_2 αλλά και στα όρια βιοϊσοδυναμίας των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$. Υπενθυμίζεται ότι οι εν λόγω τιμές της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης είναι οι ακόλουθες: 0.4, 0.42, 0.45, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9, 1. Τα σημεία αυτά είναι ιδιαίτερα βοηθητικά καθώς αποτελούν ένα μέτρο σύγκρισης σε σχέση με το πρωτοταξικό μοντέλο και παρουσιάζουν άμεσα την επίδραση της μεταβολής της τιμής παραμέτρου σχήματος.



Σχήμα 3.1: *In vitro* – *in vivo* συσχετίσεις: Λόγοι T/R της T_{max} σε σχέση με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 , ξ_2 . $k_{aR}=0.6$, $u_R=1$, $-k_{el}=0.1(k_{aR}/k_{el}=6)$, $-k_{el}=0.2(k_{aR}/k_{el}=3)$, $-k_{el}=0.8(k_{aR}/k_{el}=0.75)$, $-k_{el}=1.21(k_{aR}/k_{el}=0.5)$. Συνεχείς έγχρωμες γραμμές: *ref85*. Διακεκομμένες έγχρωμες γραμμές: *fast85*. --- όρια ομοιότητας *in vitro* καμπυλών και βιοϊσοδυναμίας. Οι αριθμοί-σύμβολα πάνω στις θεωρητικές καμπύλες για κάθε τιμή της k_{el} αντιστοιχούν σε οκτώ ειδικές περιπτώσεις συσχετίσεων για ορισμένες τιμές k_{aT} (βλέπε επεξήγηση στο κείμενο).



Σχήμα 3.2: *In vitro* – *in vivo* συσχετίσεις: Λόγοι T/R της C_{max} σε σχέση με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 , ξ_2 . $k_{aR}=0.6$, $u_R=1$, $-k_{el}=0.1(k_{aR}/k_{el}=6)$, $-k_{el}=0.2(k_{aR}/k_{el}=3)$, $-k_{el}=0.8(k_{aR}/k_{el}=0.75)$, $-k_{el}=1.21(k_{aR}/k_{el}=0.5)$. Συνεχείς έγχρωμες γραμμές: *ref85*. Διακεκομμένες έγχρωμες γραμμές: *fast85*. --- όρια ομοιότητας *in vitro* καμπυλών και βιοϊσοδυναμίας. Οι αριθμοί-σύμβολα πάνω στις θεωρητικές καμπύλες για κάθε τιμή της k_{el} αντιστοιχούν σε οκτώ ειδικές περιπτώσεις συσχετίσεων για ορισμένες τιμές k_{aT} (βλέπε επεξήγηση στο κείμενο).



Σχήμα 3.3: *In vitro* – *in vivo* συσχετίσεις: Λόγοι T/R της $AUC_{Tmax,R}$ σε σχέση με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 , ξ_2 . $k_{aR}=0.6$, $u_R=1$, — $k_{el}=0.1$ ($k_{aR}/k_{el}=6$), — $k_{el}=0.2$ ($k_{aR}/k_{el}=3$), — $k_{el}=0.8$ ($k_{aR}/k_{el}=0.75$), — $k_{el}=1.21$ ($k_{aR}/k_{el}=0.5$). Συνεχείς έγχρωμες γραμμές: *ref85*. Διακεκομμένες έγχρωμες γραμμές: *fast85*. --- όρια ομοιότητας *in vitro* καμπυλών και βιοϊσοδυναμίας. Οι αριθμοί-σύμβολα πάνω στις θεωρητικές καμπύλες για κάθε τιμή της k_{el} αντιστοιχούν σε οκτώ ειδικές περιπτώσεις συσχετίσεων για ορισμένες τιμές k_{aT} (βλέπε επεξήγηση στο κείμενο).

Συνολικά, σε όλα τα διαγράμματα όπου $u_T \neq u_R$ παρατηρείται μετατόπιση των καμπυλών IVIVC σε σχέση με το πρωτοταξικό μοντέλο, η οποία οφείλεται καθαρά στη διαφοροποίηση της παραμέτρου σχήματος καθώς οι τιμές των παραμέτρων k_{aT} , k_{aR} και k_{el} παραμένουν ίδιες. Στις περιπτώσεις αυτές δεν παρατηρείται συμμετρία των καμπυλών τόσο γύρω από τα όρια ομοιότητας για τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 , ξ_2 όσο και γύρω από τα όρια βιοϊσοδυναμίας για τις παραμέτρους T_{max} , C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$. Το τελευταίο γίνεται ακόμα πιο εμφανές, αν κανείς εστιάσει στα σημεία για τα οποία ισχύει $k_{aT}=k_{aR}$, τα οποία μετακινούνται με την αλλαγή της παραμέτρου u_T και ακόμα περισσότερο όταν αυτή αποκλίνει κατά πολύ από τη μονάδα.

3.1.1 IVIVC: $u_R=1$, $u_T=0.2$

Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 1$ όταν $k_{aR} > k_{el}$ ως επί το πλείστον παρατηρείται in vitro – in vivo συμφωνία και για τις τρεις φαρμακοκινητικές παραμέτρους με εξαίρεση μόνο την T_{max} για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 0.8$ κυρίως όταν $k_{el} \ll k_{aR}$, όπου δεν μπορεί να ανιχνεύσει διαφορές που υφίστανται στα σκευάσματα όπως κάνουν οι C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ και οι δείκτες. Όταν $k_{aR} < k_{el}$ υπάρχει πλήρης συμφωνία με τους δείκτες για όλες τις παραμέτρους.

Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} > 1$ όταν $k_{aR} > k_{el}$ υπάρχει in vitro – in vivo συμφωνία για όλες τις περιπτώσεις. Προβλήματα παρουσιάζονται στην περίπτωση που $k_{aR} < k_{el}$ όπου μόνο η T_{max} φαίνεται να συμφωνεί πλήρως με τους δείκτες. Οι παράμετροι C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ με αύξηση του k_{el} δεν αντανakλούν τις διαφορές στην αρχική έκθεση κυρίως για $k_{aT}/k_{aR} > 2$.

3.1.2 IVIVC: $u_R=1$, $u_T=0.5$

Σε αντίθεση με την προηγούμενη περίπτωση, δεν παρατηρείται τόσο μεγάλη in vitro – in vivo συμφωνία. Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 1$, όταν $k_{aR} > k_{el}$, οι δείκτες συμφωνούν με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$, ενώ η T_{max} παρουσιάζει αδυναμία στο να ανιχνεύσει διαφορές για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 0.7$. Όταν $k_{aR} < k_{el}$, υπάρχει in vitro – in vivo συμφωνία με τη C_{max} και την T_{max} , ενώ η $AUC_{Tmax,R}$ φαίνεται να μην μπορεί να ανιχνεύσει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο κυρίως για $k_{aT}/k_{aR} > 0.75$.

Σε περιπτώσεις σκευασμάτων με $k_{aT}/k_{aR} > 1$ οι δείκτες f_1 , f_2 είναι πιο αυστηροί από τους ξ_1 , ξ_2 καθώς οι τελευταίοι δεν μπορούν να ανιχνεύσουν διαφορές που υφίστανται μεταξύ των

σκευασμάτων κυρίως για $k_{aT}/k_{aR} < 1.67$. Όταν $k_{aR} > k_{el}$, παρατηρείται in vitro – in vivo ασυμφωνία κυρίως με τους δείκτες f_1 και f_2 . Οι τελευταίοι φαίνονται πιο ικανοί να ανιχνεύουν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο. Όταν $k_{aR} < k_{el}$, η T_{max} είναι σε συμφωνία με τους f_1 , f_2 για οποιοδήποτε λόγο των σταθερών ρυθμού απορρόφησης των σκευασμάτων, όμως in vitro – in vivo συμφωνία παρατηρείται για $k_{aT}/k_{aR} > 1.67$. Όσον αφορά τις άλλες δύο φαρμακοκινητικές παραμέτρους, υπάρχει μεγαλύτερη συμφωνία με την $AUC_{T_{max},R}$ σε σχέση με τη C_{max} καθώς φαίνεται να αντανakλά κάπως καλύτερα τις διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο.

3.1.3 IVIVC: $u_R=1$, $u_T=0.7$

Όταν $k_{aT}/k_{aR} < 1$ και $k_{aR} > k_{el}$ φαίνεται να υπάρχει in vitro – in vivo συμφωνία με τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, ενώ η T_{max} για ορισμένα σκευάσματα ($0.6 < k_{aT}/k_{aR} < 0.9$) φαίνεται να μην μπορεί να ανιχνεύσει διαφορές. Στις περιπτώσεις με $k_{aR} < k_{el}$ μεγαλύτερη συμφωνία παρατηρείται με τη C_{max} . Η T_{max} είναι σε πλήρη ασυμφωνία με τους δείκτες καθώς φαίνεται να μην αντανakλά τις διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο, ενώ το ίδιο πρόβλημα εμφανίζει η $AUC_{T_{max},R}$ για σκευάσματα με $0.7 < k_{aT}/k_{aR} < 0.9$.

Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} > 1$ οι δείκτες f_1 , f_2 , για ακόμα μια φορά, φαίνεται να είναι πιο αυστηροί από τους ξ_1 , ξ_2 καθώς οι δεύτεροι για ορισμένα σκευάσματα ($1.4 < k_{aT}/k_{aR} < 1.7$) δεν ανιχνεύουν διαφορές. Όταν $k_{aR} > k_{el}$, μεγαλύτερη in vitro – in vivo συμφωνία υπάρχει για την T_{max} . Σε αντίθεση με την T_{max} , που μπορεί να ανιχνεύσει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο, η $AUC_{T_{max},R}$ και ακόμα περισσότερο η C_{max} δεν παρουσιάζουν την ίδια ικανότητα γι' αυτό και δεν υπάρχει τόσο μεγάλη in vitro – in vivo συμφωνία. Αντίθετα με την παραπάνω περίπτωση, για $k_{aR} < k_{el}$ η $AUC_{T_{max},R}$ και η C_{max} συμφωνούν περισσότερο με τους δείκτες για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 1.4$, ενώ η T_{max} σε αυτό το διάστημα φαίνεται να είναι η πιο αυστηρή παράμετρος και να ανιχνεύει τις διαφορές στην αρχική έκθεση που και οι δείκτες και οι υπόλοιπες παράμετροι αγνοούν.

3.1.4 IVIVC: $u_R=1$, $u_T=1$

Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 1$ όταν $k_{aR} > k_{el}$ παρατηρείται in vitro – in vivo συμφωνία κυρίως όσον αφορά τις παραμέτρους T_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Η C_{max} συμφωνεί με τους δείκτες στην πλειοψηφία, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις που φαίνεται να μην ανιχνεύει διαφορές στην

αρχική έκθεση στο φάρμακο. Η T_{max} φαίνεται να έχει την καλύτερη συμφωνία με τους δείκτες. Αντίθετα, όταν $k_{aR} < k_{el}$, σε γενικές γραμμές, όλες οι παράμετροι είναι σε συμφωνία με τους δείκτες. Στις περιπτώσεις αυτές, την καλύτερη in vitro – in vivo συμφωνία την εμφανίζει η $AUC_{T_{max},R}$ και έπειτα η C_{max} , η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις είναι λιγότερο ευαίσθητη στο να ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων.

Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με αυτά που παρουσιάστηκαν από τη Χ.Ε. Βασιλακοπούλου στα πλαίσια της πτυχιακής της εργασίας⁽⁴³⁾.

3.1.5 IVIVC: $u_R=1$, $u_T= 1.5$

Για ακόμα μια φορά οι δείκτες ξ_1 και ξ_2 είναι πιο ελαστικοί από τους f_1 και f_2 για $0.58 < k_{aT}/k_{aR} < 0.66$ και $1 < k_{aT}/k_{aR} < 1.32$ καθώς δεν ανιχνεύουν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων.

Συνολικά δεν παρατηρείται μεγάλη συμφωνία μεταξύ των δεικτών και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Πιο συγκεκριμένα, για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 1$ και $k_{aR} > k_{el}$ οι φαρμακοκινητικές παράμετροι T_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ είναι κυρίως σε συμφωνία με τους δείκτες ξ_1 και ξ_2 καθώς φαίνεται κι αυτές να μην αντανακλούν τις διαφορές των σκευασμάτων για $0.58 < k_{aT}/k_{aR} < 0.67$, κατά τα άλλα όμως παρατηρείται in vitro – in vivo συμφωνία. Η C_{max} είναι ακόμα λιγότερο ευαίσθητη στο να ανιχνεύσει διαφορές για $k_{aT}/k_{aR} < 0.67$. Όταν $k_{aR} < k_{el}$ η T_{max} μοιάζει να είναι η πιο αυστηρή παράμετρος και με αύξηση της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης επικρατεί κυρίως in vitro – in vivo ασυμφωνία. Παρόμοια είναι και η συμπεριφορά της $AUC_{T_{max},R}$. Η C_{max} πάλι φαίνεται η λιγότερο ευαίσθητη στις διαφορές.

Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} > 1$ και $k_{aR} > k_{el}$ in vitro – in vivo συμφωνία υπάρχει γενικά για την T_{max} με εξαίρεση τις περιπτώσεις σκευασμάτων με $1 < k_{aT}/k_{aR} < 1.25$ όπου δεν είναι ικανή να ανιχνεύσει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο. Σχετική συμφωνία υπάρχει και με την $AUC_{T_{max},R}$ με εξαίρεση τις περιπτώσεις που $k_{aT}/k_{aR} < 1.42$. Αντίθετα in vitro – in vivo ασυμφωνία υπάρχει για την C_{max} , η οποία αδυνατεί να εντοπίσει τις διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Τέλος, όταν $k_{aR} < k_{el}$, η C_{max} είναι αυτή που συμφωνεί με τους δείκτες περισσότερο, ενώ οι άλλες δύο παράμετροι, και κυρίως η T_{max} , δεν μπορούν να αποδώσουν τις διαφορές που υφίστανται τα σκευάσματα.

3.1.6 IVIVC: $u_R=1$, $u_T=2$

Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 1$ οι δείκτες f_1 και f_2 δεν συμφωνούν με τους δείκτες ξ_1 , ξ_2 καθώς οι δεύτεροι, κυρίως για λόγους $0.5 < k_{aT}/k_{aR} < 0.9$, είναι πιο ελαστικοί και δεν αναγνωρίζουν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Συνολικά παρατηρείται κυρίως in vitro – in vivo ασυμφωνία. Πιο συγκεκριμένα, όταν $k_{aR} > k_{el}$ και οι τρεις φαρμακοκινητικές παράμετροι συμφωνούν περισσότερο με τους δείκτες ξ_1 και ξ_2 , ενώ για $k_{aT}/k_{aR} < 0.5$ φαίνεται να μην μπορούν να ανιχνεύσουν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο, οι οποίες όμως ανιχνεύονται από τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 , ξ_2 . Όταν $k_{aR} < k_{el}$ η ευαισθησία των T_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ στο να ανιχνεύουν τις διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο φαίνεται να μεγαλώνει με την αύξηση του k_{el} . Η C_{max} σε κάθε περίπτωση αδυνατεί να εντοπίσει τις διαφορές στην αρχική έκθεση για $k_{aT}/k_{aR} < 0.5$.

Για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} > 1$ όταν $k_{aR} > k_{el}$ μεγαλύτερη in vitro – in vivo συμφωνία παρατηρείται για την T_{max} . Επίσης η C_{max} συμφωνεί με τους δείκτες καθώς αυξάνεται η k_{el} . Αντίθετα, η $AUC_{Tmax,R}$ δεν ανιχνεύει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο για $k_{aT}/k_{aR} < 1.41$, κάτι που δεν ισχύει για τους δείκτες και τις άλλες δύο φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Τέλος, όταν $k_{aR} < k_{el}$ η C_{max} συμφωνεί με τους δείκτες σε αντίθεση με τις άλλες παραμέτρους. Ειδικά η T_{max} παρουσιάζει τη χαμηλότερη ευαισθησία στο να αποτυπώσει τις διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο.

3.1.7 IVIVC: $u_R=1$, $u_T=5$

Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται in vitro – in vivo συμφωνία για τη C_{max} σε όλες τις περιπτώσεις. Όσον αφορά τις άλλες φαρμακοκινητικές παραμέτρους, για σκευάσματα με $k_{aT}/k_{aR} < 1$, όταν $k_{aR} > k_{el}$, η T_{max} συμφωνεί με τους δείκτες ενώ η $AUC_{Tmax,R}$ δεν είναι ικανή να ανιχνεύει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο για $k_{aT}/k_{aR} > 0.35$. Για $k_{aR} < k_{el}$, με αύξηση της k_{el} φαίνεται να αυξάνεται και η ευαισθησία των δυο παραμέτρων στο να αντανakλούν τις διαφορές στην αρχική έκθεση, με την $AUC_{Tmax,R}$ να παρουσιάζει λίγο καλύτερη συμπεριφορά και να συμφωνεί περισσότερο με τους δείκτες.

Για $k_{aT}/k_{aR} > 1$ και όταν $k_{aR} > k_{el}$ τόσο η T_{max} όσο και η $AUC_{T_{max},R}$ είναι σε συμφωνία με τους δείκτες. Αντίθετα, για $k_{aR} < k_{el}$ δεν υπάρχει in vitro – in vivo συμφωνία καθώς δεν έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο.

Συμπερασματικά παρατηρείται ότι για $u_T < 1$ και $k_{aT}/k_{aR} > 1$, όπως και στο πρωτοταξικό μοντέλο, η T_{max} έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία στο να αναγνωρίζει τις διαφορές των σκευασμάτων και βρίσκεται σε μεγαλύτερη συμφωνία με τους δείκτες f_1, f_2 όταν $k_{aR} > k_{el}$. Ακολουθεί η $AUC_{T_{max},R}$ και τέλος η C_{max} . Όταν $k_{aR} < k_{el}$, δεν υπάρχει συμφωνία με το πρωτοταξικό μοντέλο καθώς το τελευταίο παρουσιάζει την $AUC_{T_{max},R}$ σαν την πιο ευαίσθητη παράμετρο στο να ανιχνεύει τις in vivo διαφορές, ενώ από το μοντέλο Weibull φαίνεται τον ρόλο αυτόν να τον έχει η T_{max} . Για $k_{aT}/k_{aR} < 1$ και $k_{aR} > k_{el}$ η T_{max} είναι η λιγότερο ευαίσθητη παράμετρος στο να ανιχνεύει τις διαφορές, η ευαισθησία όμως αυτή μεγαλώνει με την αύξηση του k_{el} . Αυτό όμως δεν είναι σε συμφωνία με το πρωτοταξικό μοντέλο το οποίο δείχνει ότι τη μεγαλύτερη αδυναμία στο να αντανakλά τις διαφορές την έχει η C_{max} . Σε περιπτώσεις φαρμάκων με χαρακτηριστικά κινητικής flip - flop ($k_{el} > k_{aR}$) στο πρωτοταξικό μοντέλο καλύτερη in vitro – in vivo συμφωνία παρουσιάζουν οι παράμετροι C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ ενώ η T_{max} είναι πιο ελαστική και δεν μπορεί να αναγνωρίσει διαφορές που υπάρχουν στα σκευάσματα. Το μοντέλο Weibull δεν συμφωνεί με το πρωτοταξικό όταν η παράμετρος σχήματος απέχει από τη μονάδα καθώς για $u_T = 0.2$ και $u_T = 0.5$ η T_{max} φαίνεται να είναι αρκετά ευαίσθητη στο να ανιχνεύει διαφορές. Τέλος, όπως και στο πρωτοταξικό μοντέλο έτσι και σε όλες τις περιπτώσεις του μοντέλου Weibull για $u_T < 1$ οι δείκτες f_1 και f_2 είναι πιο αυστηροί από τους ξ_1 και ξ_2 .

Για $u_T > 1$, όταν η παράμετρος σχήματος δεν απέχει πολύ από τη μονάδα ($u_T = 1.5$), και $k_{aT}/k_{aR} < 1$, όταν $k_{aR} > k_{el}$ όπως και στο πρωτοταξικό μοντέλο οι παράμετροι $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} εμφανίζουν τη μεγαλύτερη in vitro – in vivo συμφωνία και τη μεγαλύτερη ευαισθησία στο να αντανakλούν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων σε αντίθεση με τη C_{max} . Αντίθετα όταν παρατηρούνται έντονα σιγμοειδή χαρακτηριστικά, δηλαδή η παράμετρος σχήματος απέχει πολύ από τη μονάδα ($u_T > 2$), δεν υπάρχει συμφωνία με το πρωτοταξικό μοντέλο. Σε περιπτώσεις σκευασμάτων με χαρακτηριστικά κινητικής flip – flop ($k_{el} > k_{aR}$) και $k_{aT}/k_{aR} < 1$ δεν παρατηρείται συμφωνία με το πρωτοταξικό μοντέλο καθώς για $1 < u_T < 2$ η T_{max} εμφανίζει τη μεγαλύτερη ευαισθησία στο να ανιχνεύει in vivo διαφορές, ακολουθεί η $AUC_{T_{max},R}$ και τέλος η C_{max} ενώ το αντίθετο συμβαίνει

για $u_T = 5$ όπου η C_{max} είναι η πιο ευαίσθητη και συμφωνεί περισσότερο με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 . Όταν $k_{aT}/k_{aR} > 1$ και $k_{aR} > k_{el}$ παρατηρείται συμφωνία με το πρωτοταξικό μοντέλο όσον αφορά την T_{max} καθώς και στα δύο μοντέλα είναι η πιο ευαίσθητη φαρμακοκινητική παράμετρος και εμφανίζει τη μεγαλύτερη in vitro – in vivo συμφωνία. Για τις παραμέτρους όμως C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, όταν $u_T = 5$ η C_{max} φαίνεται πιο ευαίσθητη από την $AUC_{T_{max},R}$ κάτι το οποίο δεν ισχύει στο πρωτοταξικό μοντέλο. Τέλος, όταν $k_{aR} < k_{el}$ στο μοντέλο Weibull η C_{max} είναι η παράμετρος με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και με τη μεγαλύτερη in vitro – in vivo συμφωνία, σε αντίθεση με το πρωτοταξικό μοντέλο που τον αντίστοιχο ρόλο τον έχει η $AUC_{T_{max},R}$. Συμφωνία μεταξύ των δύο μοντέλων παρατηρείται όσον αφορά την T_{max} καθώς και στις 2 περιπτώσεις είναι η παράμετρος με τη χαμηλότερη ευαισθησία στο να αναγνωρίσει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων.

Συνολικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι όταν η παράμετρος σχήματος κυμαίνεται γύρω από τη μονάδα, το μοντέλο Weibull συμφωνεί περισσότερο με το πρωτοταξικό μοντέλο. Αντίθετα, όσο η παράμετρος απομακρύνεται από τη μονάδα δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ενός γενικού συμπεράσματος.

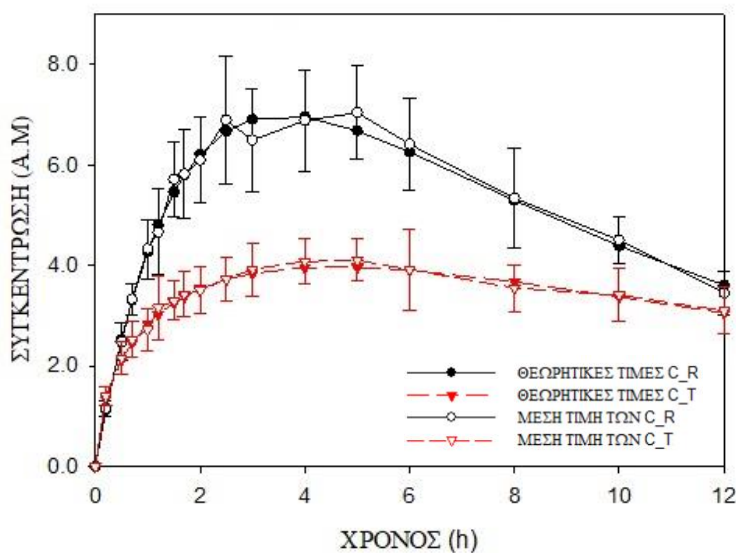
3.2 Προσομοιώσεις A με προσθήκη σφάλματος

Στα πλαίσια των προσομοιώσεων A, εξετάστηκε η συμπεριφορά των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} για δεδομένα στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα.

Στα σχήματα 3.4–3.24 απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (R) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο για τις προσομοιώσεις A1(1-3)-A7(1-3). Στο παράρτημα II παρουσιάζονται οι καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο για κάθε εθελοντή, μετά τη χορήγηση του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) για τις προσομοιώσεις A1(1-3)-A7(1-3).

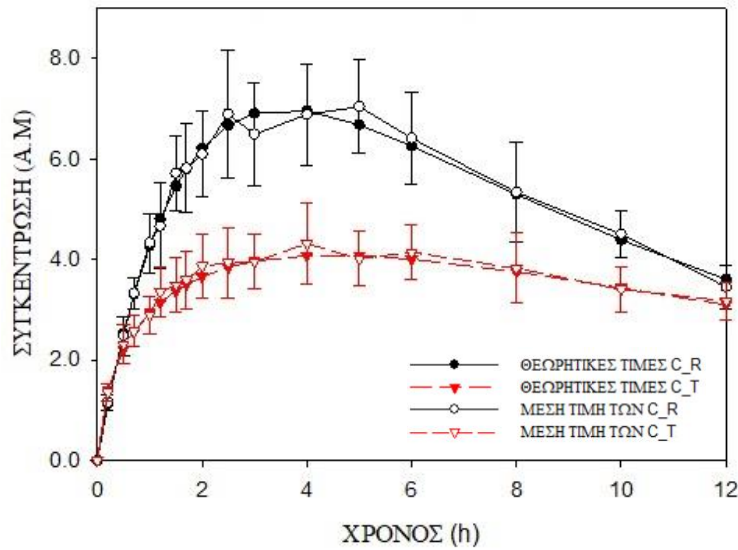
3.2.1 Προσομοιώσεις A1(1)-A7(1)

A) Προσομοίωση A1(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



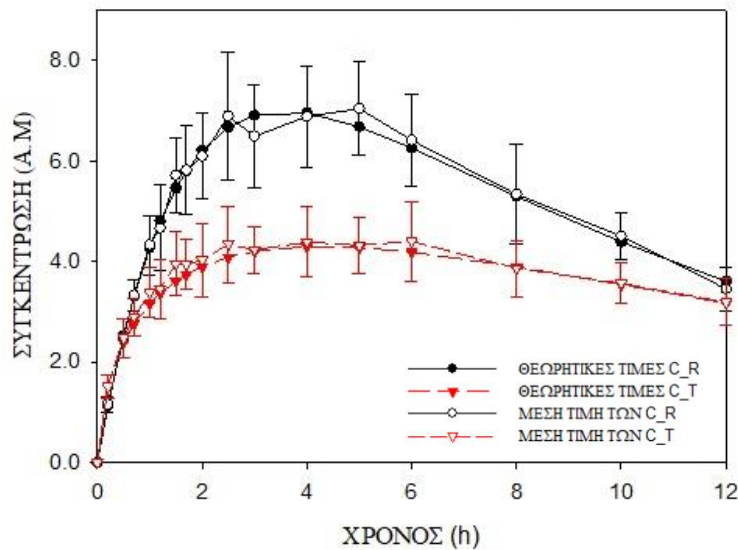
Σχήμα 3.4: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Β) Προσομοίωση A2(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



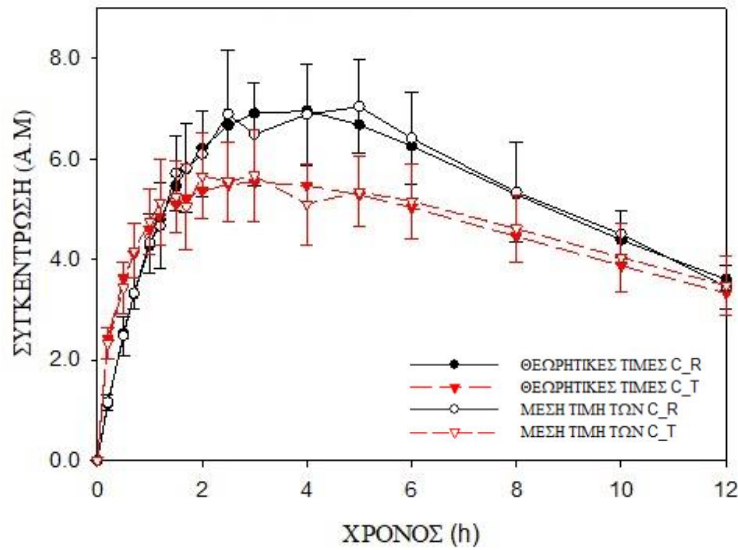
Σχήμα 3.5: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

Γ) Προσομοίωση A3(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



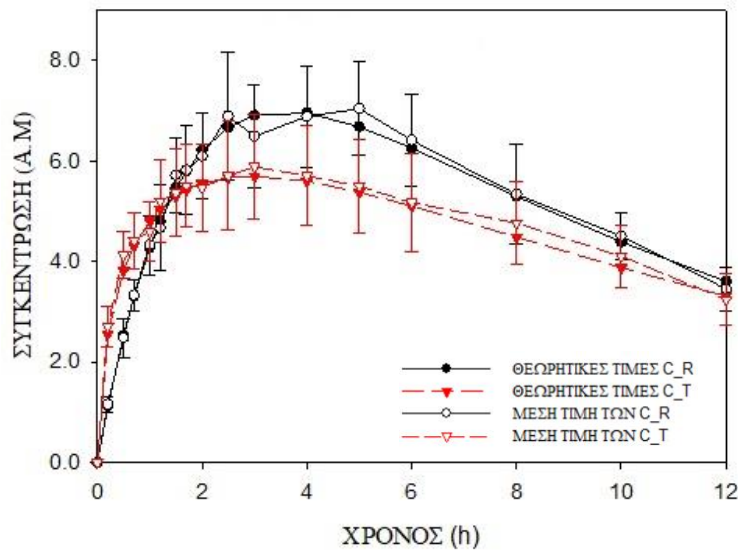
Σχήμα 3.6: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

Δ) Προσομοίωση A4(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



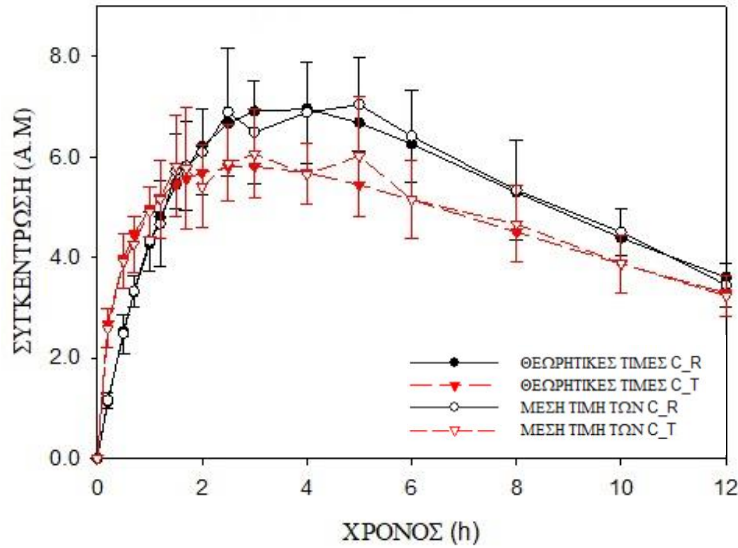
Σχήμα 3.7: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Ε) Προσομοίωση A5(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



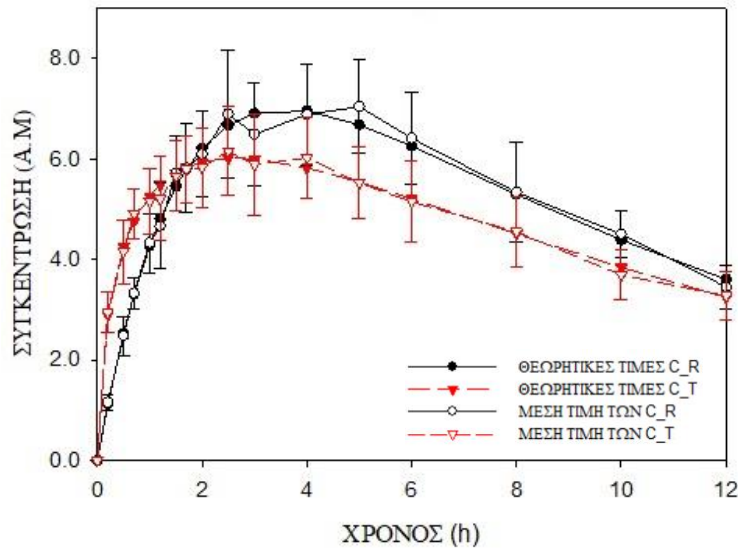
Σχήμα 3.8: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

ΣΤ) Προσομοίωση A6(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



Σχήμα 3.9: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Ζ) Προσομοίωση A7(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



Σχήμα 3.10: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Με βάση τα δεδομένα με την προσθήκη σφάλματος προσδιορίστηκαν οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} , οι οποίες παρατίθενται σε πίνακες στο παράρτημα III. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA) για τις λογαριθμικά τροποποιημένες παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται στις διάφορες πηγές μεταβλητότητας και το υπόλοιπο σφάλμα. Έπειτα, υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς καθώς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Επιπλέον, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test για τη σύγκριση των τιμών της παραμέτρου μετά τη λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο και αναφοράς. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όπως και οι τιμές P που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.1 και 3.2 που ακολουθούν παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.1: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	56.83	56.16	53.70	58.73
	$AUC_{Tmax,R}$	60.40	61.94	60.75	63.16
0.42	C_{max}	58.45	64.08	60.89	67.44
	$AUC_{Tmax,R}$	62.55	75.50	72.89	78.20
0.46	C_{max}	61.50	62.75	60.03	65.60
	$AUC_{Tmax,R}$	66.66	71.18	69.12	73.30
0.79	C_{max}	79.25	81.14	77.94	84.47
	$AUC_{Tmax,R}$	92.37	97.34	94.86	99.88
0.85	C_{max}	81.47	84.96	80.99	89.12
	$AUC_{Tmax,R}$	95.77	100.70	97.65	103.85
0.90	C_{max}	83.15	87.20	84.42	90.06
	$AUC_{Tmax,R}$	98.36	102.33	100.80	103.88
1.00	C_{max}	86.10	85.98	82.64	89.46
	$AUC_{Tmax,R}$	102.96	106.61	104.22	109.05

Πίνακας 3.2: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	1.28	3.60	4.60	3.50*		5.00*	
				2.50	5.00	4.00	6.00
0.42	1.24	3.60	4.45	1.20*		0.70*	
				1.10	1.50	0.50	0.70
0.46	1.18	3.60	4.25	3.50		2.75	
				2.50	5.00	2.00	4.00
0.79	0.86	3.60	3.10	3.50*		2.50*	
				2.50	5.00	1.85	3.00
0.85	0.82	3.60	2.95	3.50		2.75	
				2.50	5.00	2.00	4.00
0.90	0.79	3.60	2.85	3.50		3.00	
				2.50	5.00	1.70	4.00
1.00	0.74	3.60	2.65	3.50		2.50	
				2.50	5.00	1.70	3.00

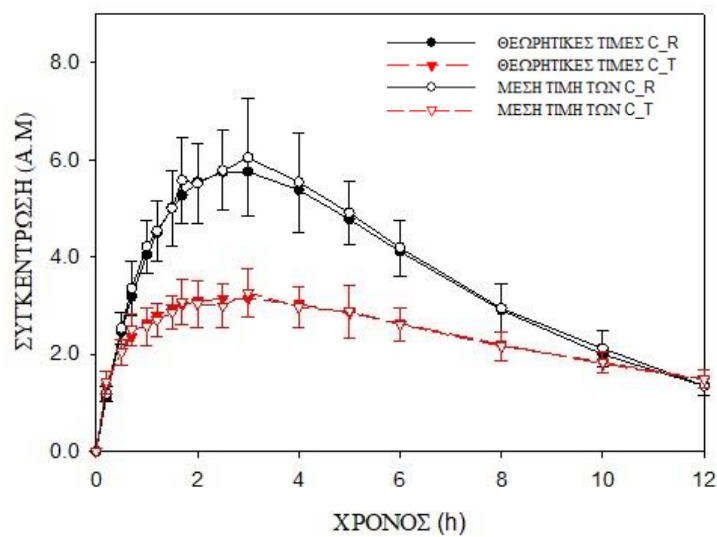
*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στους πίνακες 3.1-3.2 για τις προσομοιώσεις A1(1)-A3(1), όπου $k_{aT}<k_{aR}$, παρατηρείται ότι οι τρεις παράμετροι συμφωνούν ως προς τη βιοανισοδυναμία των σκευασμάτων με εξαίρεση την T_{max} που για $k_{aT}=0.46$ δεν εντοπίζει διαφορές. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ συμφωνούν με τα θεωρητικά δεδομένα που αναγεννήθηκαν σε προγενέστερη μελέτη⁽⁴⁴⁾, σε αντίθεση με την T_{max} που για $k_{aT}=0.46$ διαφέρει από τη θεωρητικά αναμενόμενη καθώς είναι πιο ελαστική. Για τις υπόλοιπες προσομοιώσεις όπου $k_{aT}>k_{aR}$, στην πλειοψηφία υπάρχει συμφωνία μεταξύ των παραμέτρων. Πιο συγκεκριμένα για $k_{aT}>0.85$ υπάρχει ομοφωνία ως προς τη βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων, ενώ

για $k_{aT}=0.79$ οι παράμετροι C_{max} και T_{max} βρίσκουν τα σκευάσματα βιοανισοδύναμα, σε αντίθεση με την $AUC_{T_{max},R}$ που δεν εντοπίζει διαφορές. Τέλος, να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα που αφορούν την C_{max} και την $AUC_{T_{max},R}$ είναι σε συμφωνία με αυτά που προέκυψαν από τα in vivo θεωρητικά δεδομένα χωρίς σφάλμα. Αντίθετα, όσον αφορά την T_{max} τα αποτελέσματα δεν συμφωνούν με αυτά που προβλέπονταν θεωρητικά για τις περιπτώσεις που $k_{aT}=0.9$ και 1.00 .

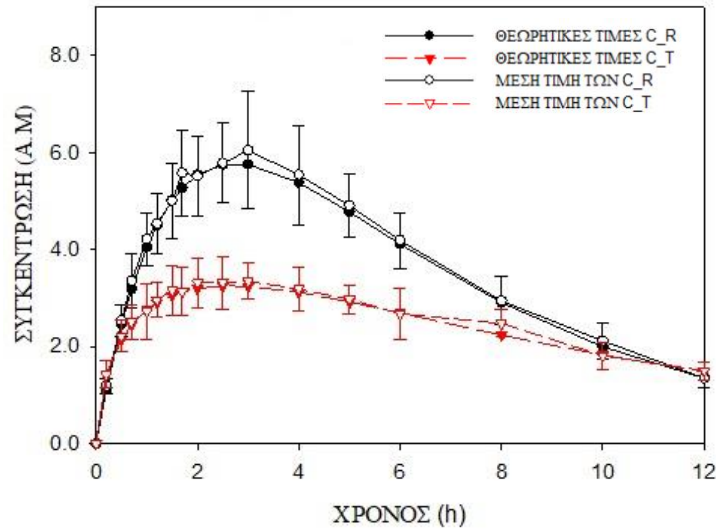
3.2.2 Προσομοιώσεις A1(2)-A7(2)

A) Προσομοίωση A1(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



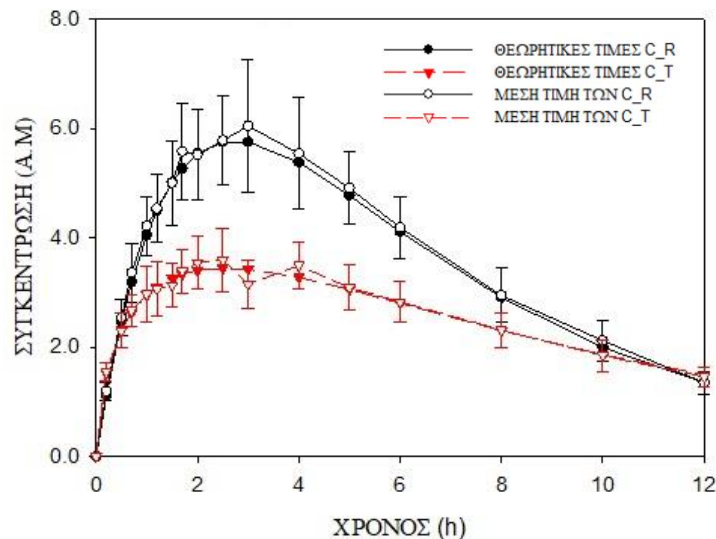
Σχήμα 3.11: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

B) Προσομοίωση A2(2): $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{aT}=0.42, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



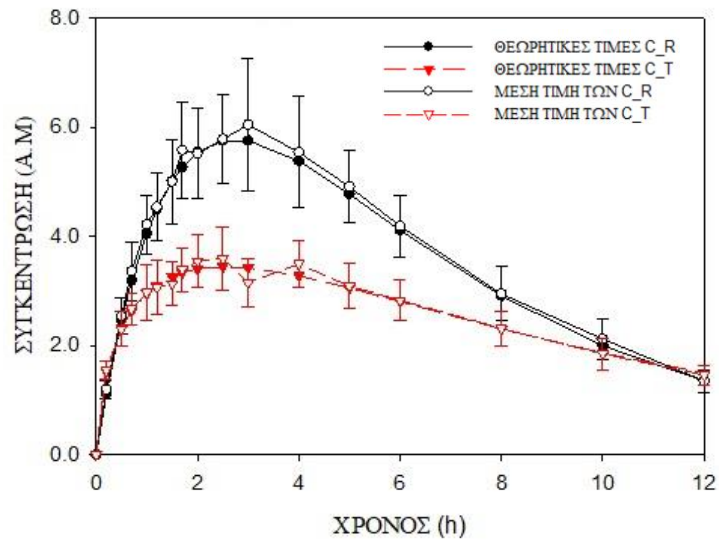
Σχήμα 3.12: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{aT}=0.42, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

Γ) Προσομοίωση A3(2): $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{aT}=0.46, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



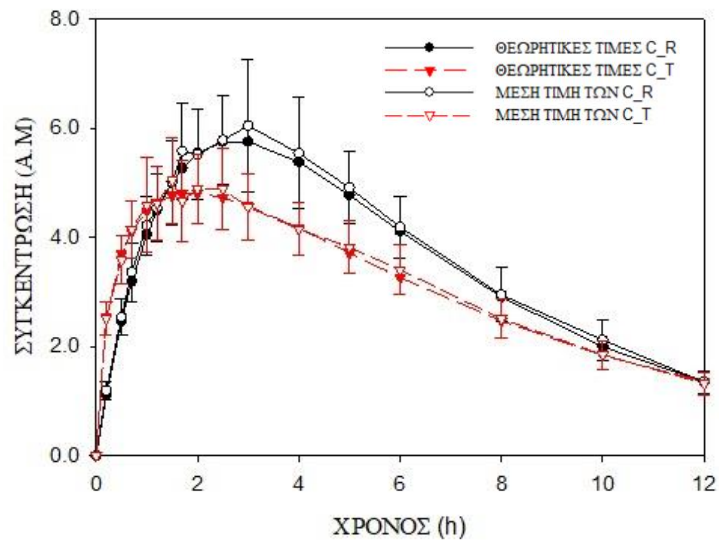
Σχήμα 3.13: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{aT}=0.46, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

Δ) Προσομοίωση A4(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



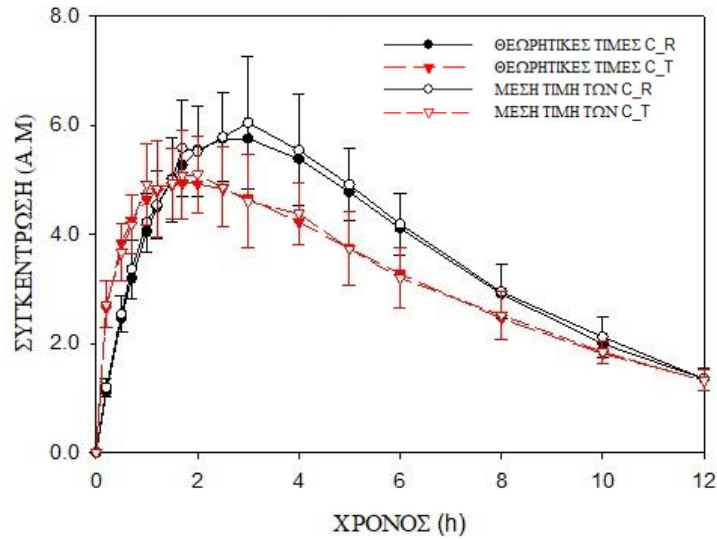
Σχήμα 3.14: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Ε) Προσομοίωση A5(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



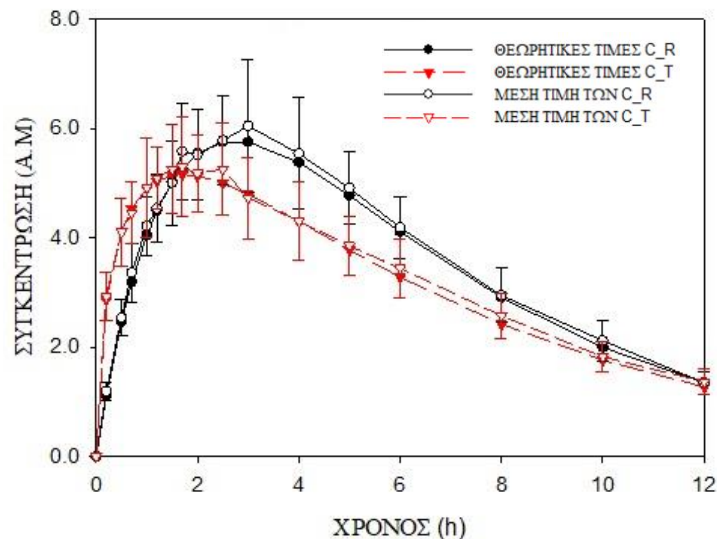
Σχήμα 3.15: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

ΣΤ) Προσομοίωση A6(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



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 με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Ζ) Προσομοίωση A7(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



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 με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Από τα δεδομένα με την προσθήκη σφάλματος προσδιορίστηκαν οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} , οι οποίες παρατίθενται σε πίνακες στο παράρτημα III. Στη συνέχεια, για τις λογαριθμικά τροποποιημένες παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς καθώς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test για τη σύγκριση των τιμών της παραμέτρου μετά τη λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο και αναφοράς. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όπως και οι τιμές P που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.3 και 3.4 που ακολουθούν παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.3: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	54.53	54.55	51.03	58.31
	$AUC_{Tmax,R}$	62.02	59.27	57.32	61.30
0.42	C_{max}	56.31	58.04	54.95	61.31
	$AUC_{Tmax,R}$	64.31	63.25	61.42	65.14
0.46	C_{max}	59.67	59.63	56.52	62.92
	$AUC_{Tmax,R}$	68.72	66.43	64.55	68.37
0.79	C_{max}	80.51	84.11	78.94	86.63
	$AUC_{Tmax,R}$	97.03	93.61	90.44	96.89
0.85	C_{max}	83.30	85.47	80.42	90.84
	$AUC_{Tmax,R}$	100.91	97.24	94.87	99.66
0.90	C_{max}	85.44	88.51	83.61	93.70
	$AUC_{Tmax,R}$	103.89	100.10	97.55	102.72
1.00	C_{max}	89.28	93.33	88.03	98.95
	$AUC_{Tmax,R}$	109.25	105.34	101.90	108.89

Πίνακας 3.4: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	0.98	2.75	2.70	3.00		2.75	
				2.25	3.50	1.85	3.50
0.42	0.96	2.75	2.65	3.00		2.00	
				2.25	3.50	1.60	2.75
0.46	0.93	2.75	2.55	3.00		2.50	
				2.25	3.50	2.00	3.25
0.79	0.71	2.75	1.95	3.00*		1.85*	
				2.25	3.50	1.20	2.50
0.85	0.69	2.75	1.90	3.00*		1.50*	
				2.25	3.50	1.35	1.85
0.90	0.67	2.75	1.85	3.00*		1.70*	
				2.25	3.50	1.20	2.00
1.00	0.62	2.75	1.70	3.00*		1.70*	
				2.25	3.50	1.35	2.25

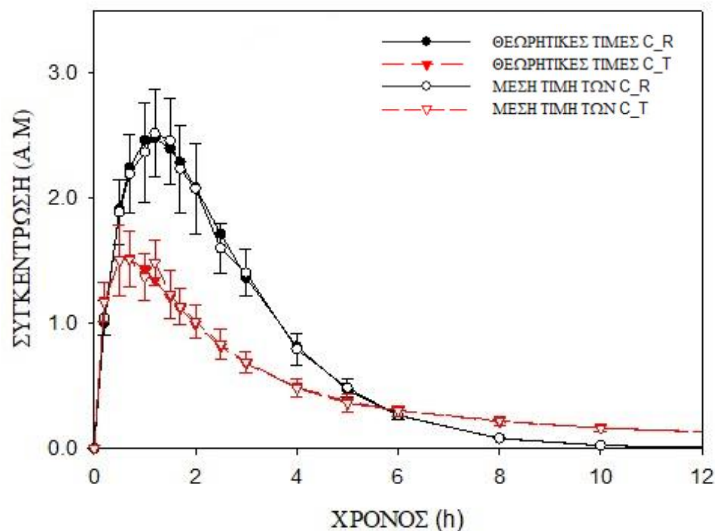
*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Από τις προσομοιώσεις A1(2)-A3(2), που $k_{aT} < k_{aR}$, παρατηρείται ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ βρίσκουν τα σκεύασμα βιανισοδύναμα, σε αντίθεση με την T_{max} η οποία δεν ανιχνεύει διαφορές. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που προέκυψαν από την επεξεργασία των θεωρητικών δεδομένων χωρίς την προσθήκη σφάλματος⁽⁴⁴⁾. Για τις προσομοιώσεις A4(2)-A7(2), όπου $k_{aT} > k_{aR}$, η παράμετρος T_{max} είναι η πιο αυστηρή στο να ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων, τις οποίες η $AUC_{Tmax,R}$ αγνοεί, ενώ η C_{max} συμφωνεί με την T_{max} μόνο στην περίπτωση που $k_{aT}=0.79$. Να σημειωθεί ότι γενικά υπάρχει συμφωνία των in vivo θεωρητικών δεδομένων με αυτά στα οποία προστέθηκε σφάλμα με

μοναδική εξαίρεση το σκεύασμα με σταθερά ρυθμού απορρόφησης ίση με 0.79, όπου η C_{max} δεν παρουσιάζει το αποτέλεσμα που προβλεπόταν από τα θεωρητικά δεδομένα αλλά είναι πιο αυστηρή.

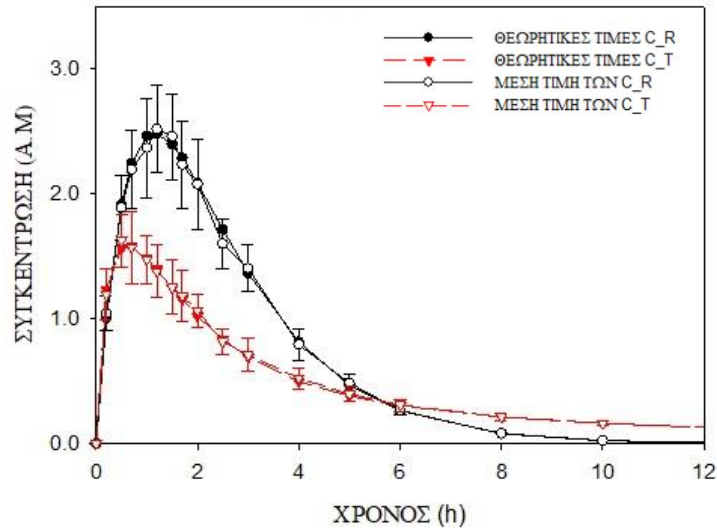
3.2.3 Προσομοιώσεις A1(3)-A7(3)

A) Προσομοίωση A1(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



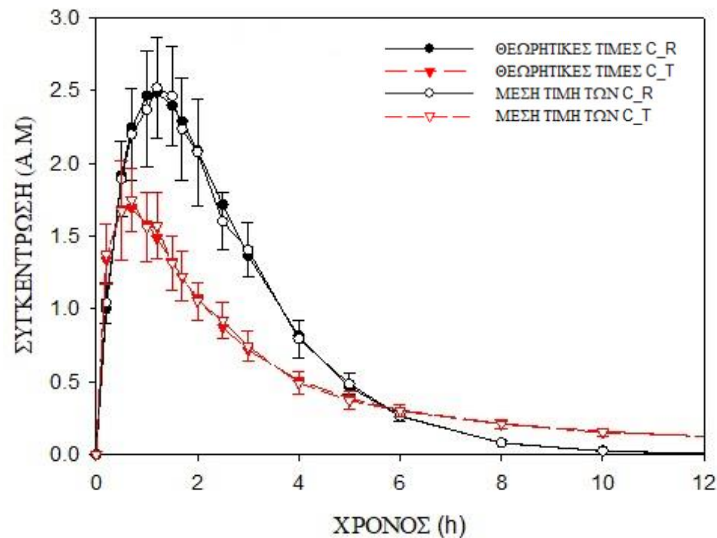
Σχήμα 3.18: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

B) Προσομοίωση A2(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$



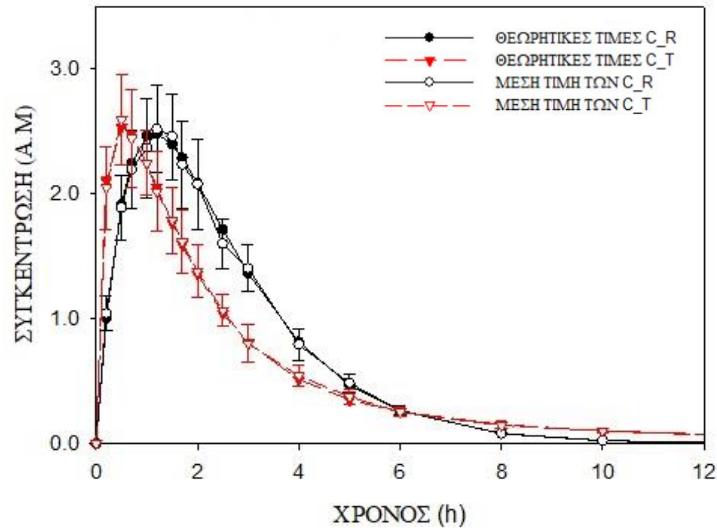
Σχήμα 3.19: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$.

Γ) Προσομοίωση A3(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$



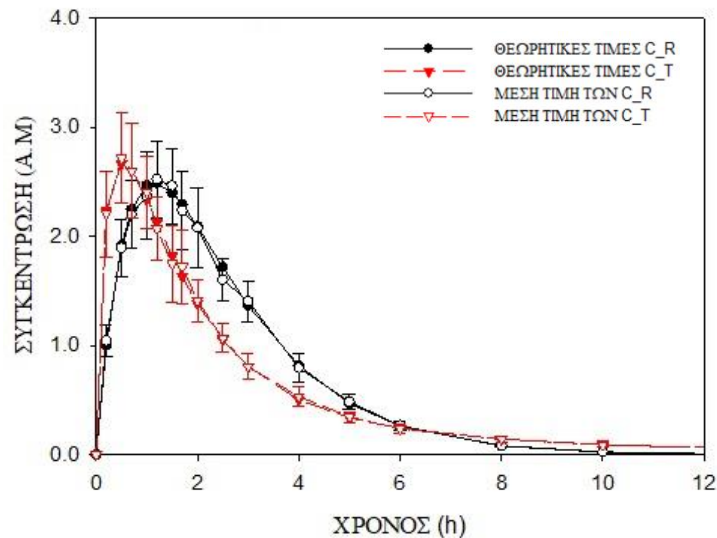
Σχήμα 3.20: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$.

Δ) Προσομοίωση A4(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



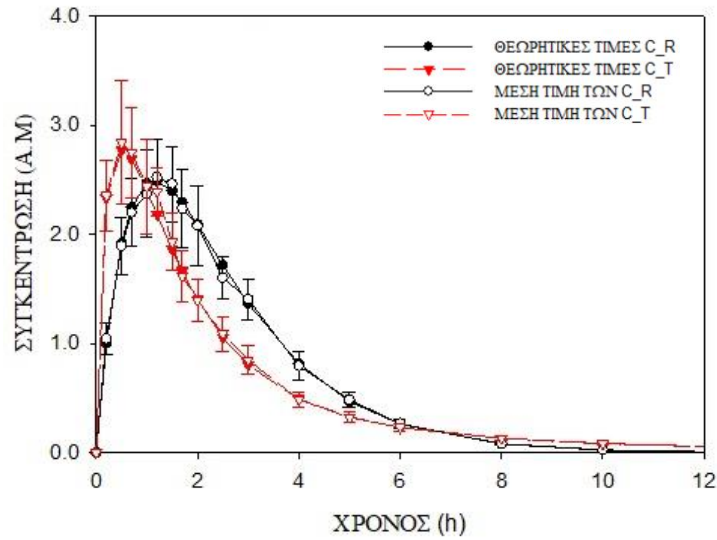
Σχήμα 3.21: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

Ε) Προσομοίωση A5(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



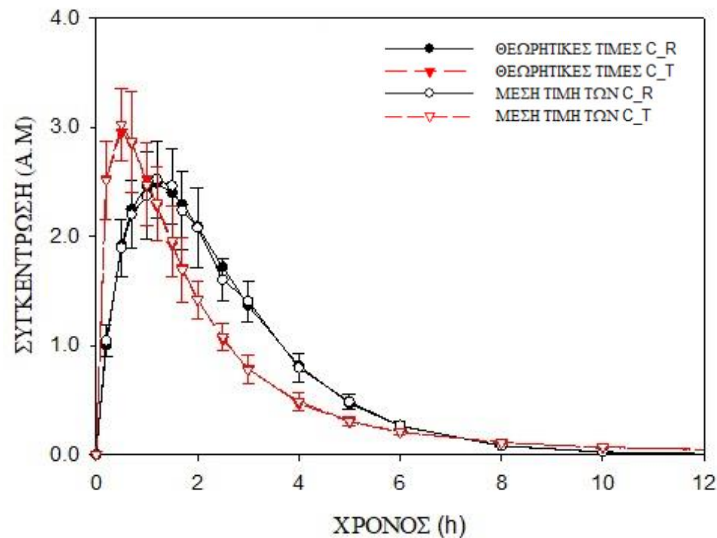
Σχήμα 3.22: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

ΣΤ) Προσομοίωση A6(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



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 με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$

Ζ) Προσομοίωση A7(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



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 με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

Ομοίως με τις προαναφερθείσες προσομοιώσεις, έτσι κι εδώ προσδιορίστηκαν οι τιμές των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$, T_{max} , οι οποίες παρουσιάζονται σε πίνακες στο παράρτημα III. Για τις λογαριθμικά τροποποιημένες παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όπως και οι τιμές P από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.5 και 3.6 που ακολουθούν παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.5: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	61.13	61.75	58.57	65.11
	$AUC_{Tmax,R}$	74.07	72.40	70.07	74.81
0.42	C_{max}	63.60	64.08	60.89	67.44
	$AUC_{Tmax,R}$	77.08	75.50	72.89	78.20
0.46	C_{max}	68.42	68.66	65.11	72.41
	$AUC_{Tmax,R}$	82.92	82.04	78.95	85.24
0.79	C_{max}	101.98	100.20	95.44	105.20
	$AUC_{Tmax,R}$	123.25	119.12	115.29	123.09
0.85	C_{max}	107.14	106.40	100.62	112.51
	$AUC_{Tmax,R}$	129.26	126.11	121.63	130.76
0.90	C_{max}	111.23	111.29	104.09	118.99
	$AUC_{Tmax,R}$	134.00	132.98	127.67	138.50
1.00	C_{max}	118.84	115.72	109.91	121.84
	$AUC_{Tmax,R}$	142.78	138.54	134.03	143.20

Πίνακας 3.6: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

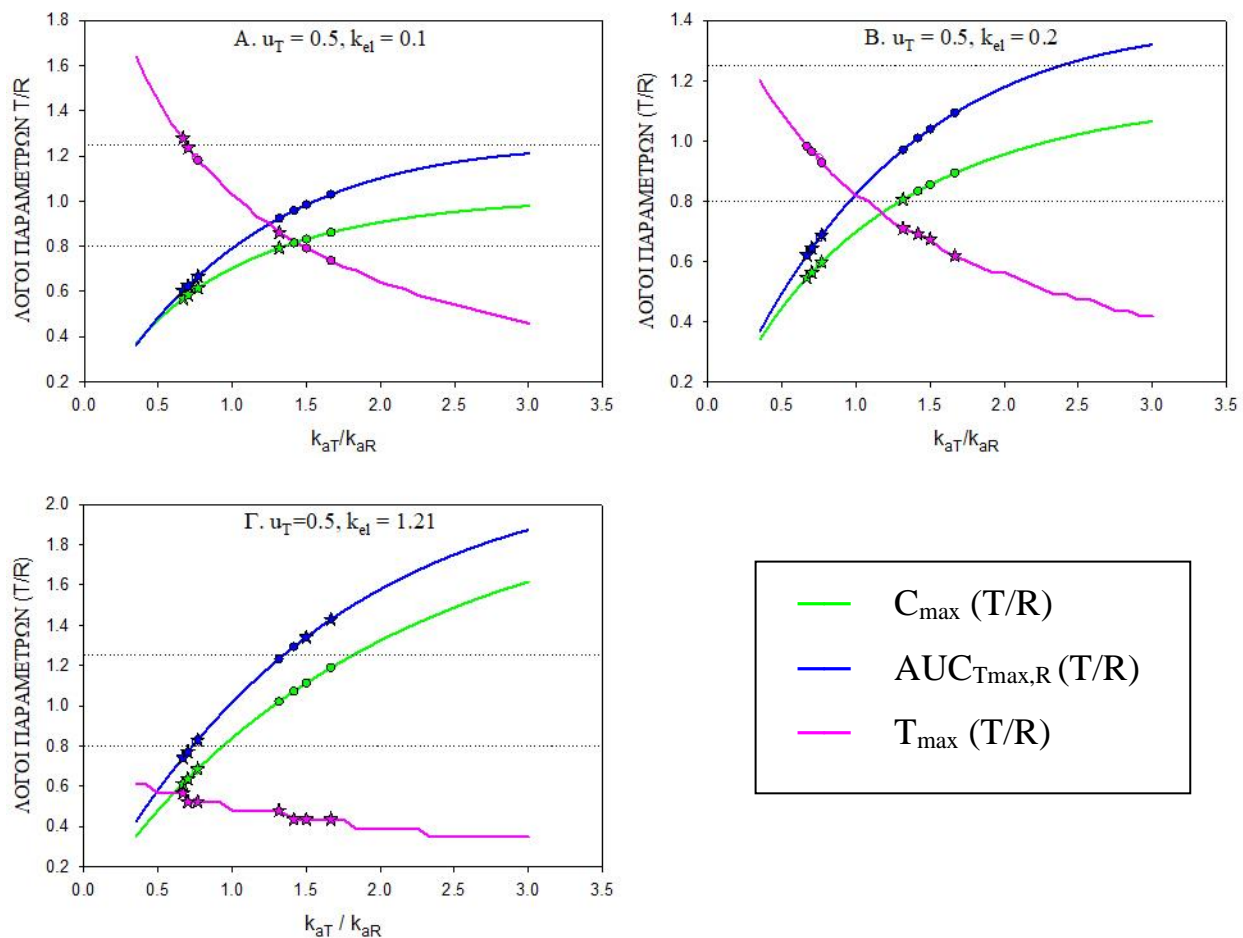
Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	0.57	1.15	0.65	1.20*		0.70*	
				1.10	1.50	0.50	1.00
0.42	0.52	1.15	0.60	1.20*		0.70*	
				1.10	1.50	0.50	0.70
0.46	0.52	1.15	0.60	1.20*		0.70*	
				1.10	1.50	0.50	0.85
0.79	0.48	1.15	0.55	1.20*		0.50*	
				1.10	1.50	0.50	0.70
0.85	0.44	1.15	0.50	1.20*		0.60*	
				1.10	1.50	0.50	0.70
0.90	0.44	1.15	0.50	1.20*		0.70*	
				1.10	1.50	0.50	0.70
1.00	0.44	1.15	0.50	1.20*		0.50*	
				1.10	1.50	0.50	0.70

*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Για τις προσομοιώσεις A1(3)-A3(3), που $k_{aT} < k_{aR}$, παρατηρείται ομοφωνία ως προς τη βιοανισοδυναμία των σκευασμάτων και από τις τρεις παραμέτρους. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με αυτά που προέκυψαν από την επεξεργασία των θεωρητικών δεδομένων χωρίς προσθήκη σφάλματος που πραγματοποιήθηκε σε προγενέστερη διπλωματική εργασία ⁽⁴⁴⁾ με μοναδική εξαίρεση την περίπτωση που $k_{aT}=0.46$, όπου η $AUC_{Tmax,R}$ δεν ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Για τις προσομοιώσεις A4(3)-A7(3), όπου $k_{aT} > k_{aR}$, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν συμφωνούν τόσο μεταξύ τους. Παρατηρείται ότι η T_{max} είναι

η πιο ευαίσθητη στο να ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων, σε αντίθεση με τη C_{max} που δεν είναι ικανή να τις εντοπίσει. Τέλος, η ευαισθησία της $AUC_{T_{max},R}$ φαίνεται να μεγαλώνει με αύξηση της k_{aT} . Η συμπεριφορά των παραμέτρων C_{max} και T_{max} είναι σε συμφωνία με τη θεωρητικά προβλεπόμενη. Το ίδιο ισχύει και για την $AUC_{T_{max},R}$ με μοναδική εξαίρεση την περίπτωση που $k_{aT}=0.85$ που με βάση τα δεδομένα χωρίς την προσθήκη σφάλματος είναι πιο αυστηρή και ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων.

Στο σχήμα 3.25 που ακολουθεί παρουσιάζονται συγκεντρωτικά για τις προσομοιώσεις A1(1-3) – A7(1-3) οι περιπτώσεις βιοϊσοδυναμίας τόσο για τα in vivo δεδομένα χωρίς σφάλμα που μελετήθηκαν σε προηγούμενη διπλωματική εργασία⁽⁴⁴⁾ όσο και γι' αυτά στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα. Στα διαγράμματα αυτά απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες μεταβολής των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} σε σχέση με το λόγο της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο προς την αντίστοιχη του σκευάσματος αναφοράς. Στις καμπύλες αυτές φαίνονται με σύμβολα-κύκλους οι περιπτώσεις που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία για τις οποίες τα σκευάσματα βρέθηκαν βιοϊσοδύναμα, ενώ με αστερίσκο οι περιπτώσεις αυτές για τις οποίες τα σκευάσματα παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.



Σχήμα 3.25: Θεωρητική απεικόνιση του λόγου των *in vivo* φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} σε σχέση με το λόγο των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο, T και αναφοράς, R (συνεχείς γραμμές) για την προσομοίωση A , όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$ και (A) $k_{el}=0.1$, (B) $k_{el}=0.2$, (Γ) $k_{el}=1.21$. Τα σύμβολα πάνω στις καμπύλες των θεωρητικών δεδομένων αντιστοιχούν στις τιμές της σταθερά απορρόφησης $k_{aT}=0.4, 0.42, 0.45, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9$ και 1 . Οι κύκλοι αντιστοιχούν στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε βιοϊσοδυναμία με βάση τις C_{max} ή $AUC_{T_{max},R}$, ή δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων T και R με βάση την T_{max} για τα δεδομένα που προστέθηκε σφάλμα. Οι αστερίσκοι αντιστοιχούν στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε βιοανισοδυναμία με βάση τις C_{max} ή $AUC_{T_{max},R}$, ή βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων T και R με βάση την T_{max} για τα δεδομένα που προστέθηκε σφάλμα.

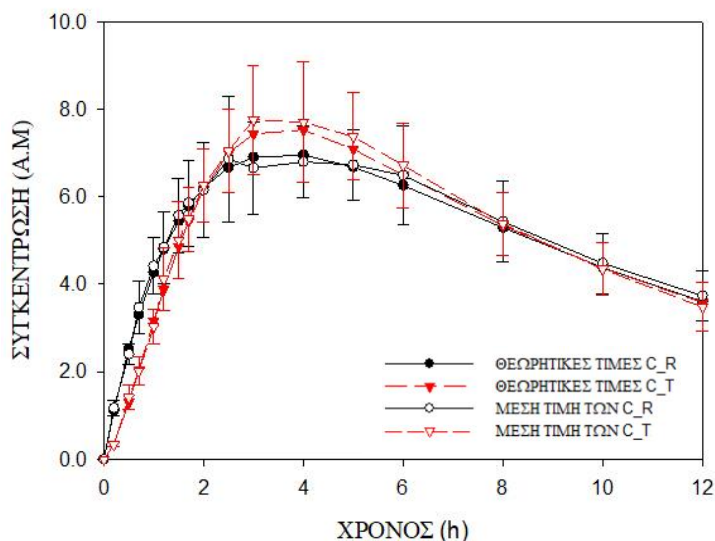
3.3 Προσομοιώσεις B με προσθήκη σφάλματος

Όμοια με τις προσομοιώσεις A, έτσι και για τις προσομοιώσεις B εξετάστηκε η συμπεριφορά των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} για δεδομένα στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα.

Στα σχήματα 3.26–3.46 απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (R) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο για τις προσομοιώσεις B1(1-3)-B7(1-3). Στο παράρτημα II παρουσιάζονται οι καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο για κάθε εθελοντή, μετά από χορήγηση του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) για τις προσομοιώσεις B1(1-3)-B7(1-3).

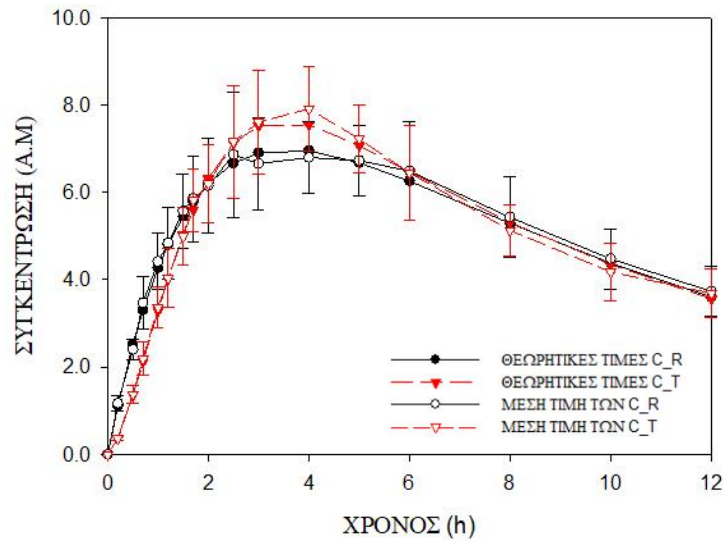
3.3.1 Προσομοιώσεις B1(1) – B7(1)

A) Προσομοίωση B1(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



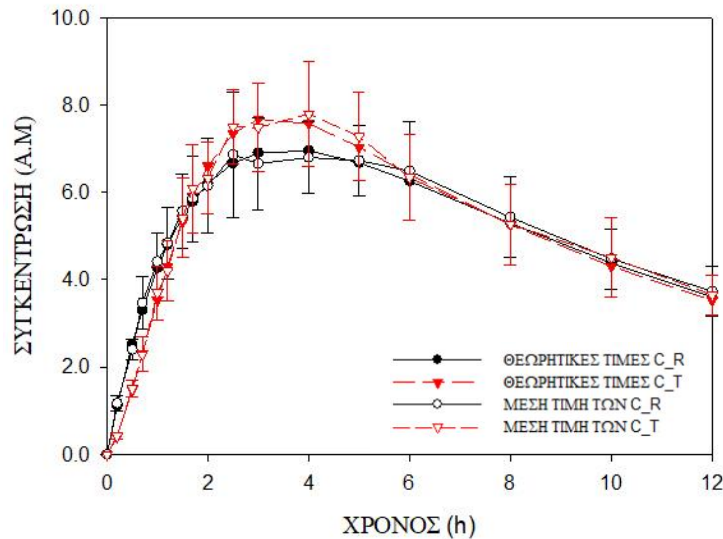
Σχήμα 3.26: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

B) Προσομοίωση B2(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



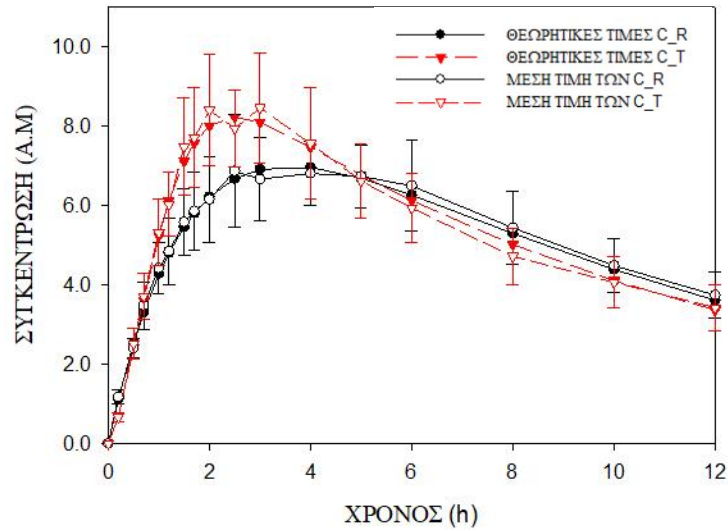
Σχήμα 3.27: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

Γ) Προσομοίωση B3(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



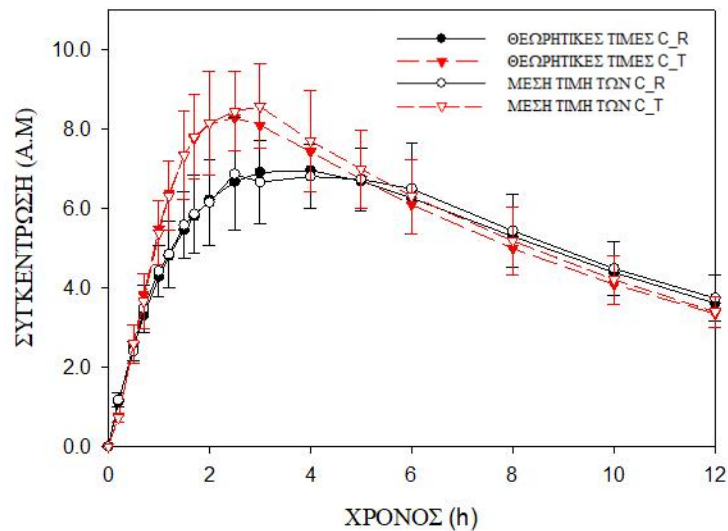
Σχήμα 3.28: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

Δ) Προσομοίωση B4(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



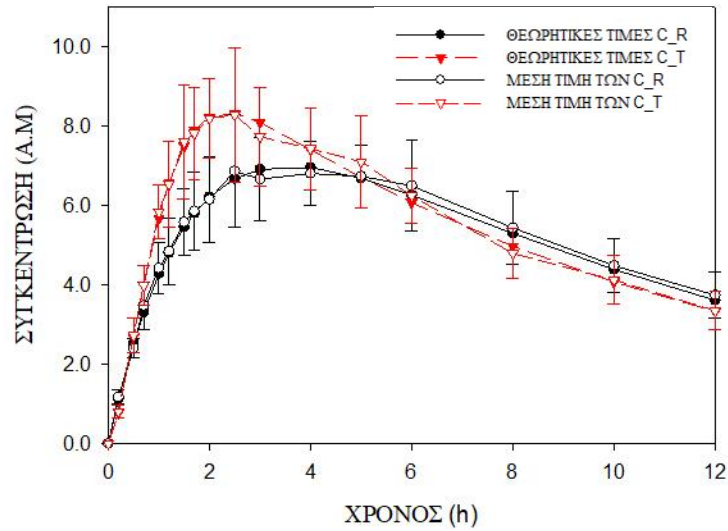
Σχήμα 3.29: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

Ε) Προσομοίωση B5(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



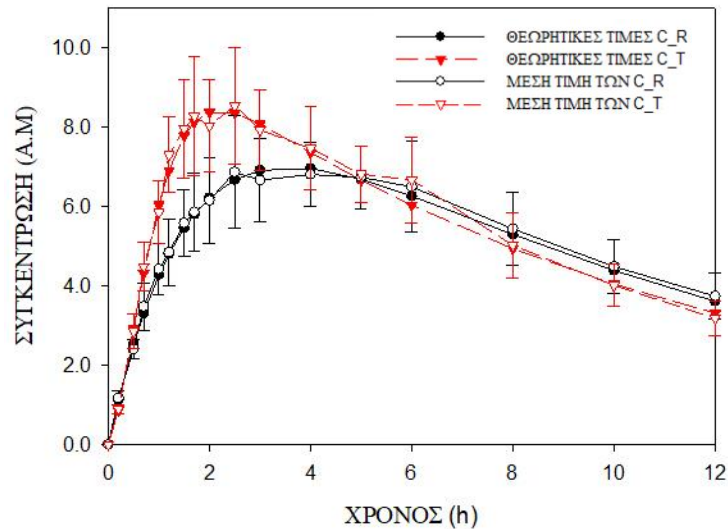
Σχήμα 3.30: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

ΣΤ) Προσομοίωση B6(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



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 με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

Ζ) Προσομοίωση B7(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



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 με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

Από τα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα προσδιορίστηκαν οι τιμές των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$, T_{max} , οι οποίες παρουσιάζονται σε πίνακες στο παράρτημα ΙΙΙ. Για τις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όπως και οι τιμές P από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα ΙV. Στους πίνακες 3.7 και 3.8 που ακολουθούν παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.7: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $\mu_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $\mu_T=1.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	108.61	104.71	97.64	112.29
	$AUC_{Tmax,R}$	94.91	96.85	91.65	102.35
0.42	C_{max}	109.33	108.33	102.91	114.03
	$AUC_{Tmax,R}$	96.96	100.20	96.98	103.53
0.46	C_{max}	110.63	108.33	103.78	113.08
	$AUC_{Tmax,R}$	100.70	102.33	99.55	105.24
0.79	C_{max}	117.66	119.84	112.76	127.37
	$AUC_{Tmax,R}$	119.99	121.53	117.73	125.46
0.85	C_{max}	118.51	118.89	112.76	125.35
	$AUC_{Tmax,R}$	122.16	123.49	120.04	127.04
0.90	C_{max}	119.17	119.48	112.40	127.01
	$AUC_{Tmax,R}$	123.78	121.29	117.72	124.96
1.00	C_{max}	120.34	120.32	115.25	125.62
	$AUC_{Tmax,R}$	126.61	125.11	122.28	128.00

Πίνακας 3.8: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	1.00	3.60	3.60	4.00		4.00	
				2.50	5.00	3.00	5.00
0.42	0.97	3.60	3.50	4.00		3.50	
				2.50	5.00	3.00	4.00
0.46	0.93	3.60	3.35	4.00		4.00	
				2.50	5.00	2.50	4.00
0.79	0.69	3.60	2.50	4.00*		2.50*	
				2.50	3.50	2.00	3.00
0.85	0.67	3.60	2.40	4.00*		2.75*	
				2.50	5.00	2.00	3.00
0.90	0.65	3.60	2.35	4.00*		2.50*	
				2.50	5.00	1.85	2.75
1.00	0.61	3.60	2.20	4.00*		2.25*	
				2.50	5.00	1.70	2.50

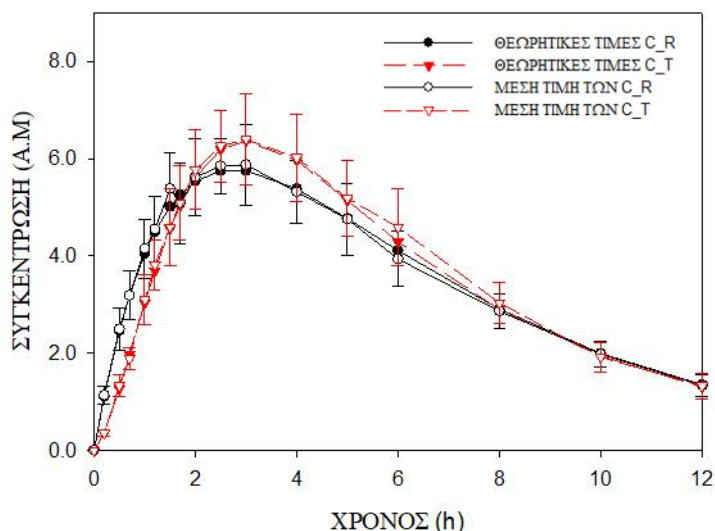
*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στους πίνακες 3.7 και 3.8 για τις προσομοιώσεις B1(1) – B7(1) παρατηρείται ότι για χαμηλές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης και πιο συγκεκριμένα για $k_{aT} < k_{aR}$, οι τρεις παράμετροι είναι σε συμφωνία μεταξύ τους και βρίσκουν τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς βιοϊσοδύναμα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με αυτά που προέκυψαν από τα θεωρητικά δεδομένα, τα οποία εξετάστηκαν σε προγενέστερη μελέτη (44). Στις περιπτώσεις σκευασμάτων για τα οποία $k_{aT} > k_{aR}$, ως επί το πλείστον οι φαρμακοκινητικές παράμετροι συμφωνούν μεταξύ τους και βρίσκουν τα σκευάσματα βιοανισοδύναμα. Εξάιρεση σε αυτό αποτελεί η $AUC_{Tmax,R}$, η οποία για $k_{aT}=0.9$ δεν εντοπίζει

διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Επιπλέον, ενώ για την T_{max} τα συμπεράσματα από τα δεδομένα με σφάλμα συμφωνούν με τα αντίστοιχα θεωρητικά δεδομένα, δεν ισχύει το ίδιο για τις άλλες δύο παραμέτρους. Για τα δεδομένα χωρίς σφάλμα, η C_{max} δεν φαίνεται να είναι καθόλου ευαίσθητη στο να ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων, κάτι το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα δεδομένα με την προσθήκη σφάλματος. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για την $AUC_{T_{max},R}$ για τις τιμές $k_{aT}=0.79$ και 0.85 . Αντίθετα, για τις υψηλότερες τιμές k_{aT} η συμπεριφορά της $AUC_{T_{max},R}$ είναι σε συμφωνία με αυτήν που προβλέπεται από τα θεωρητικά δεδομένα.

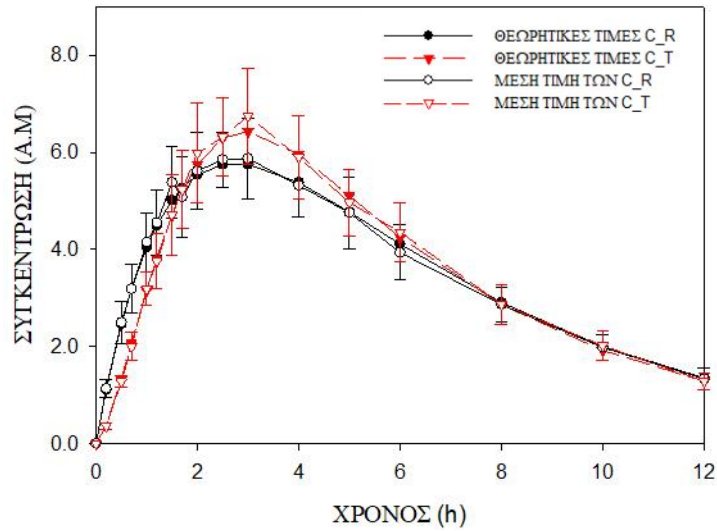
3.3.2 Προσομοιώσεις B1(2) – B7(2)

A) Προσομοίωση B1(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



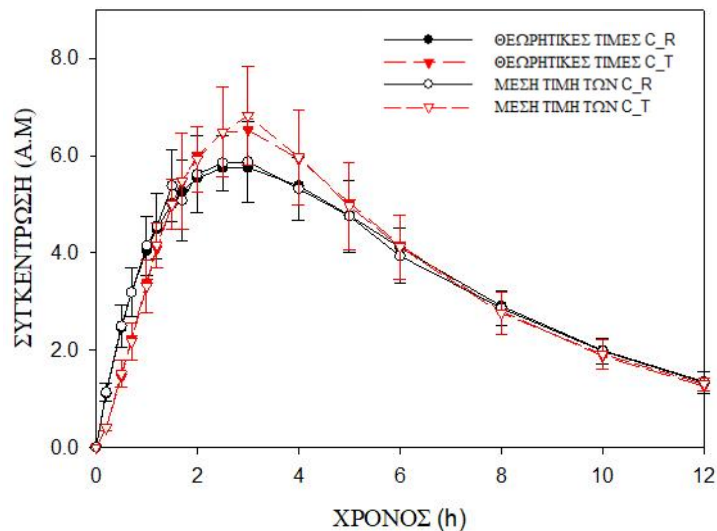
Σχήμα 3.33: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

B) Προσομοίωση B2(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



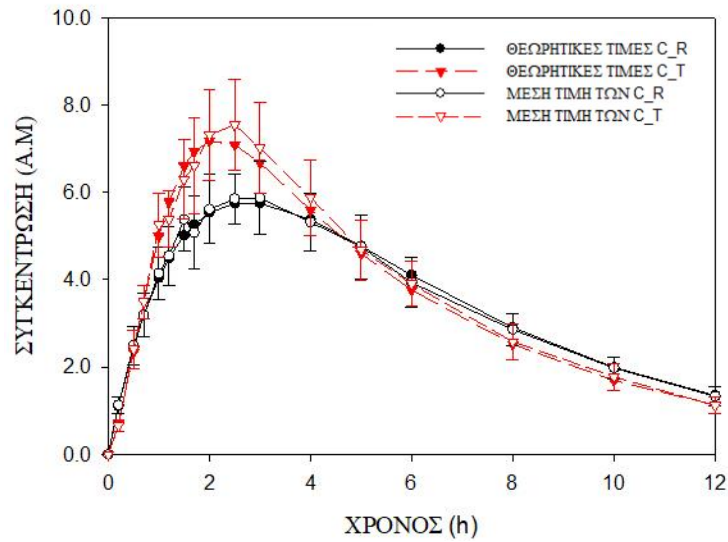
Σχήμα 3.34: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

Γ) Προσομοίωση B3(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



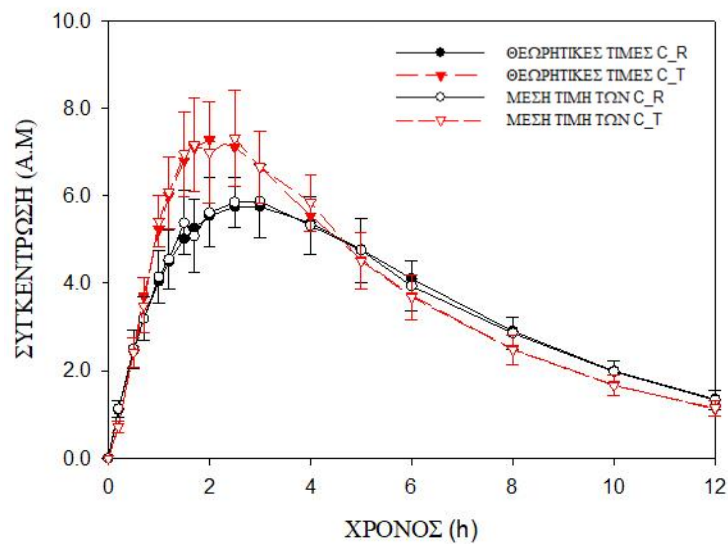
Σχήμα 3.35: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

Δ) Προσομοίωση B4(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



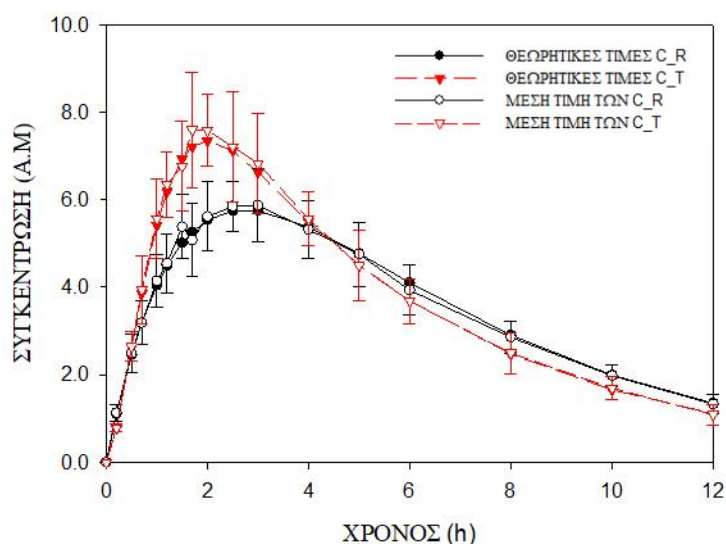
Σχήμα 3.36: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

Ε) Προσομοίωση B5(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



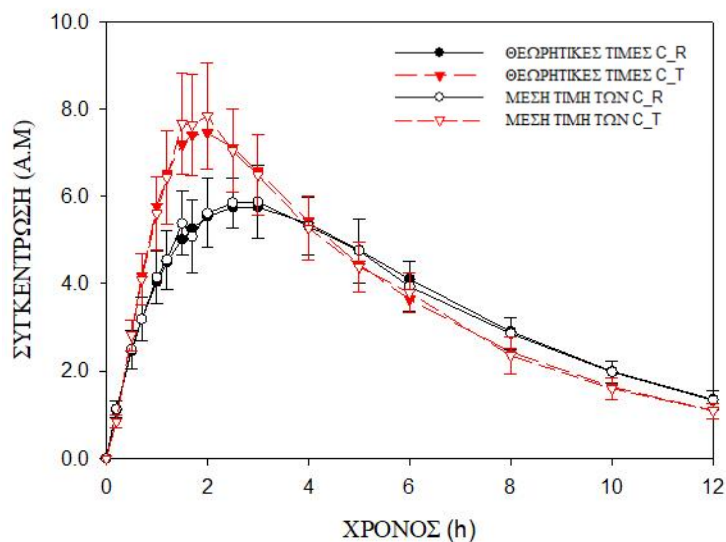
Σχήμα 3.37: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

ΣΤ) Προσομοίωση B6(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



Σχήμα 3.38: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.90$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

Ζ) Προσομοίωση B7(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$



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 με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=1.00$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$.

Ομοίως με τις προαναφερθείσες προσομοιώσεις, προσδιορίστηκαν οι τιμές των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$, T_{max} από τα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα, οι οποίες παρουσιάζονται στο παράρτημα III. Για τις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όπως και οι τιμές P από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.9 και 3.10 παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.9: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.2$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	110.24	110.96	107.73	114.29
	$AUC_{Tmax,R}$	89.81	87.28	85.54	86.06
0.42	C_{max}	111.36	114.10	109.18	119.27
	$AUC_{Tmax,R}$	92.29	89.14	86.99	91.34
0.46	C_{max}	113.39	116.18	112.52	119.97
	$AUC_{Tmax,R}$	96.89	93.05	94.40	94.73
0.79	C_{max}	124.78	130.08	123.10	137.46
	$AUC_{Tmax,R}$	122.61	120.92	118.26	123.65
0.85	C_{max}	126.21	129.18	123.41	135.21
	$AUC_{Tmax,R}$	125.71	124.23	121.15	127.40
0.90	C_{max}	127.31	136.75	131.31	142.42
	$AUC_{Tmax,R}$	128.05	129.82	126.27	133.48
1.00	C_{max}	129.30	138.68	133.89	143.64
	$AUC_{Tmax,R}$	132.15	134.04	130.40	137.79

Πίνακας 3.10: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	1.09	2.75	3.00	2.50*		3.00*	
				1.60	3.00	2.50	3.50
0.42	1.07	2.75	2.95	2.50		3.00	
				1.60	3.00	2.25	3.00
0.46	1.02	2.75	2.80	2.50		3.00	
				1.60	3.00	2.50	3.00
0.79	0.78	2.75	2.15	2.50		2.25	
				1.60	3.00	2.00	2.50
0.85	0.75	2.75	2.05	2.50		2.00	
				1.60	3.00	1.70	2.50
0.90	0.73	2.75	2.00	2.50		2.00	
				1.60	3.00	1.70	2.50
1.00	0.69	2.75	1.90	2.50		1.85	
				1.60	3.00	1.60	2.00

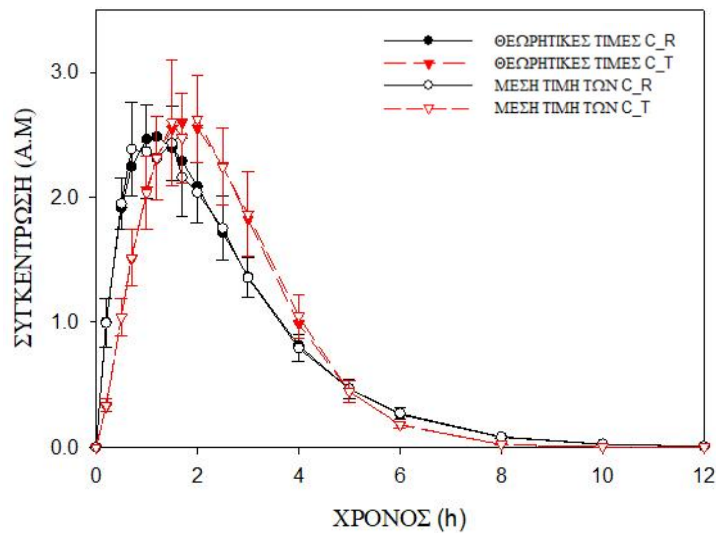
*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στους πίνακες 3.9 και 3.10 παρατηρείται ότι για χαμηλές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο ($k_{aT} < k_{aR}$) υπάρχει ομοφωνία των τριών παραμέτρων σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων, εκτός από της περίπτωση που $k_{aT}=0.4$, που η T_{max} εντοπίζει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων σε αντίθεση με τις C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$. Επιπλέον, γενικά παρατηρείται και συμφωνία με τη θεωρητικά προβλεπόμενη συμπεριφορά των παραμέτρων που εξετάστηκε σε προγενέστερη διπλωματική εργασία⁽⁴⁴⁾, εκτός από την περίπτωση για την οποία $k_{aT}=0.4$ που η T_{max} φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων με την προσθήκη

σφάλματος στα θεωρητικά δεδομένα. Από την άλλη μεριά, όταν $k_{aT} > k_{aR}$, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν συμφωνούν ιδιαίτερα. Πιο συγκεκριμένα, η παράμετρος C_{max} εμφανίζει τη μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση διαφορών, με την $AUC_{Tmax,R}$ να την ακολουθεί, σε αντίθεση με την T_{max} που δεν είναι ικανή να εντοπίσει αυτές τις διαφορές. Οι παρατηρήσεις αυτές δεν συμφωνούν με τις αντίστοιχες που προέκυψαν από τα θεωρητικά δεδομένα, καθώς με βάση τα τελευταία η T_{max} ήταν η πιο αυστηρή παράμετρος και για $k_{aT} > 0.85$ υπήρχε και συμφωνία των παραμέτρων ως προς τη βιοανισοδυναμία των σκευασμάτων.

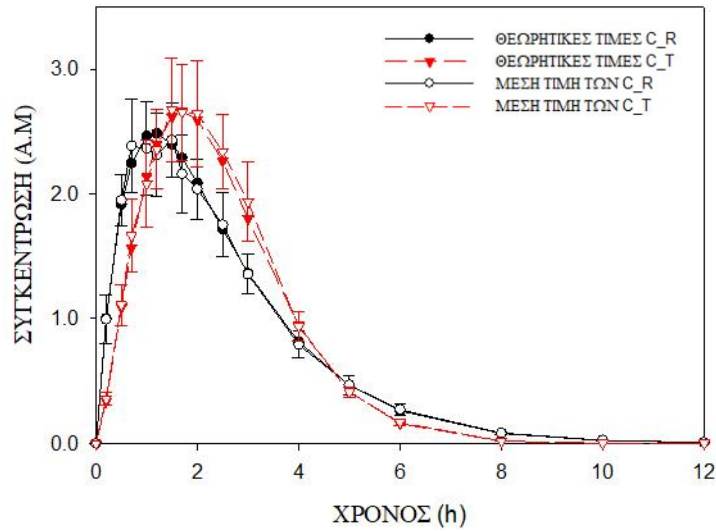
3.3.3 Προσομοιώσεις B1(3) – B7(3)

A) Προσομοίωση B1(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



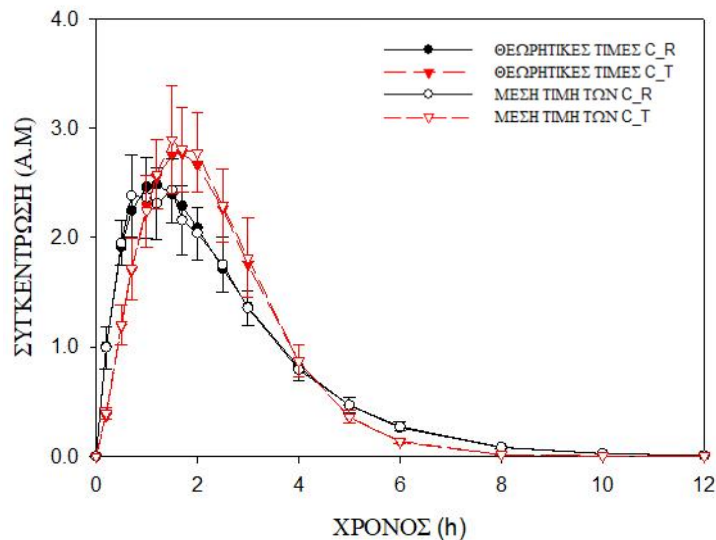
Σχήμα 3.40: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

B) Προσομοίωση B2(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$



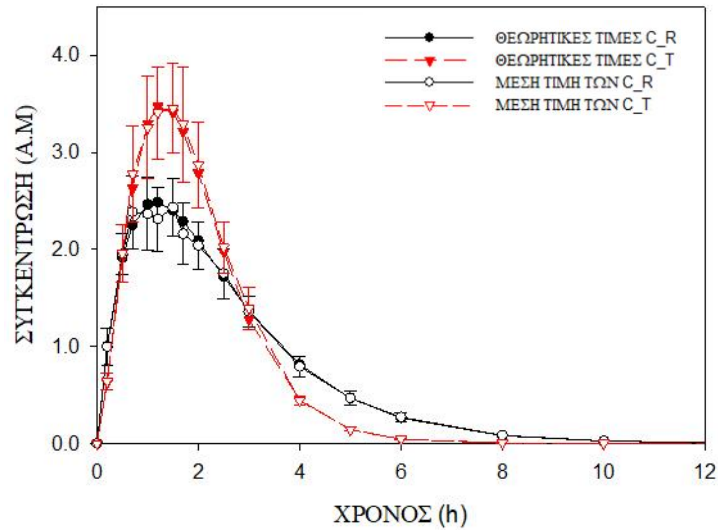
Σχήμα 3.41: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.42$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$.

Γ) Προσομοίωση B3(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$



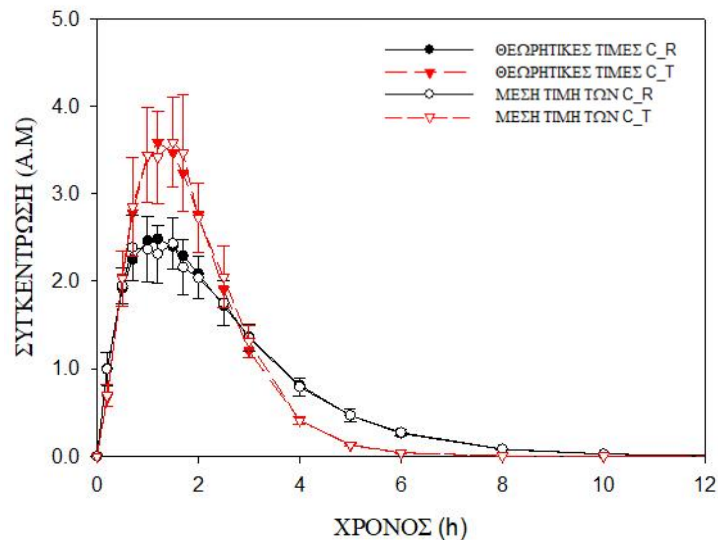
Σχήμα 3.42: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.46$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$

Δ) Προσομοίωση B4(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$



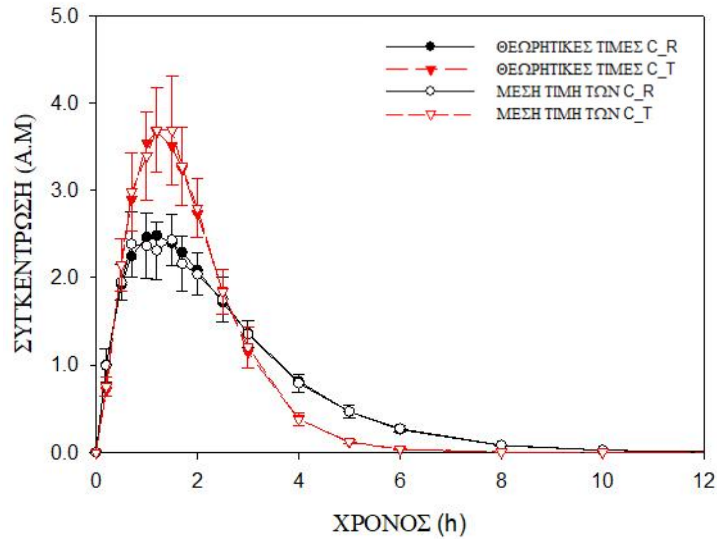
Σχήμα 3.43: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.79$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$

Ε) Προσομοίωση B5(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$



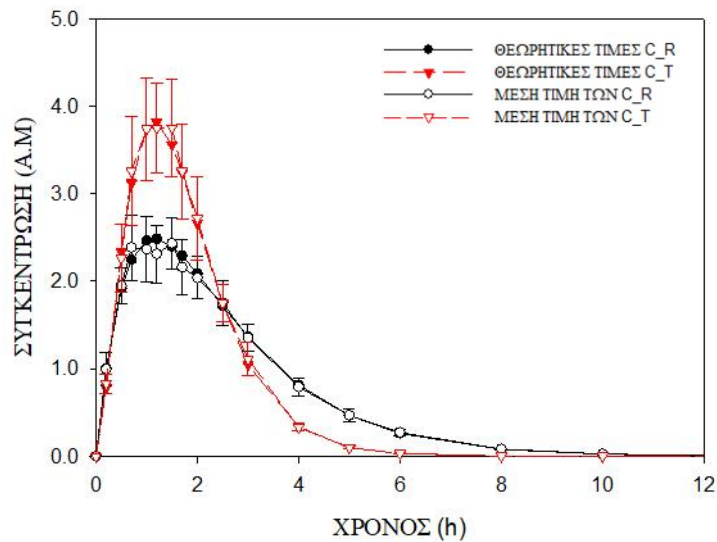
Σχήμα 3.44: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{aT}=0.85$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$

ΣΤ) Προσομοίωση B6(3): $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=1.5, k_{aT}=0.90, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



Σχήμα 3.45: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=1.5, k_{aT}=0.90, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$

Ζ) Προσομοίωση B7(3): $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=1.5, k_{aT}=1.00, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



Σχήμα 3.46: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=1.5, k_{aT}=1.00, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$

Όπως και στις προηγούμενες προσομοιώσεις, προσδιορίστηκαν οι τιμές των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$, T_{max} από τα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα, οι οποίες παρουσιάζονται στο παράρτημα III. Για τις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όπως και οι τιμές P από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.11 και 3.12 παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.11: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	104.51	107.79	102.11	113.78
	$AUC_{Tmax,R}$	65.46	67.91	65.13	70.80
0.42	C_{max}	106.91	109.53	103.38	116.04
	$AUC_{Tmax,R}$	68.19	71.39	68.34	74.58
0.46	C_{max}	111.46	115.72	109.68	122.09
	$AUC_{Tmax,R}$	73.53	76.34	73.12	79.70
0.79	C_{max}	140.31	139.24	131.82	147.07
	$AUC_{Tmax,R}$	111.61	115.84	111.03	120.85
0.85	C_{max}	144.42	147.26	139.66	155.26
	$AUC_{Tmax,R}$	117.53	120.32	116.37	124.40
0.90	C_{max}	147.62	146.96	139.23	155.13
	$AUC_{Tmax,R}$	122.26	124.73	119.72	129.96
1.00	C_{max}	153.66	153.88	145.85	162.36
	$AUC_{Tmax,R}$	131.18	134.31	128.64	140.23

Πίνακας 3.12: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

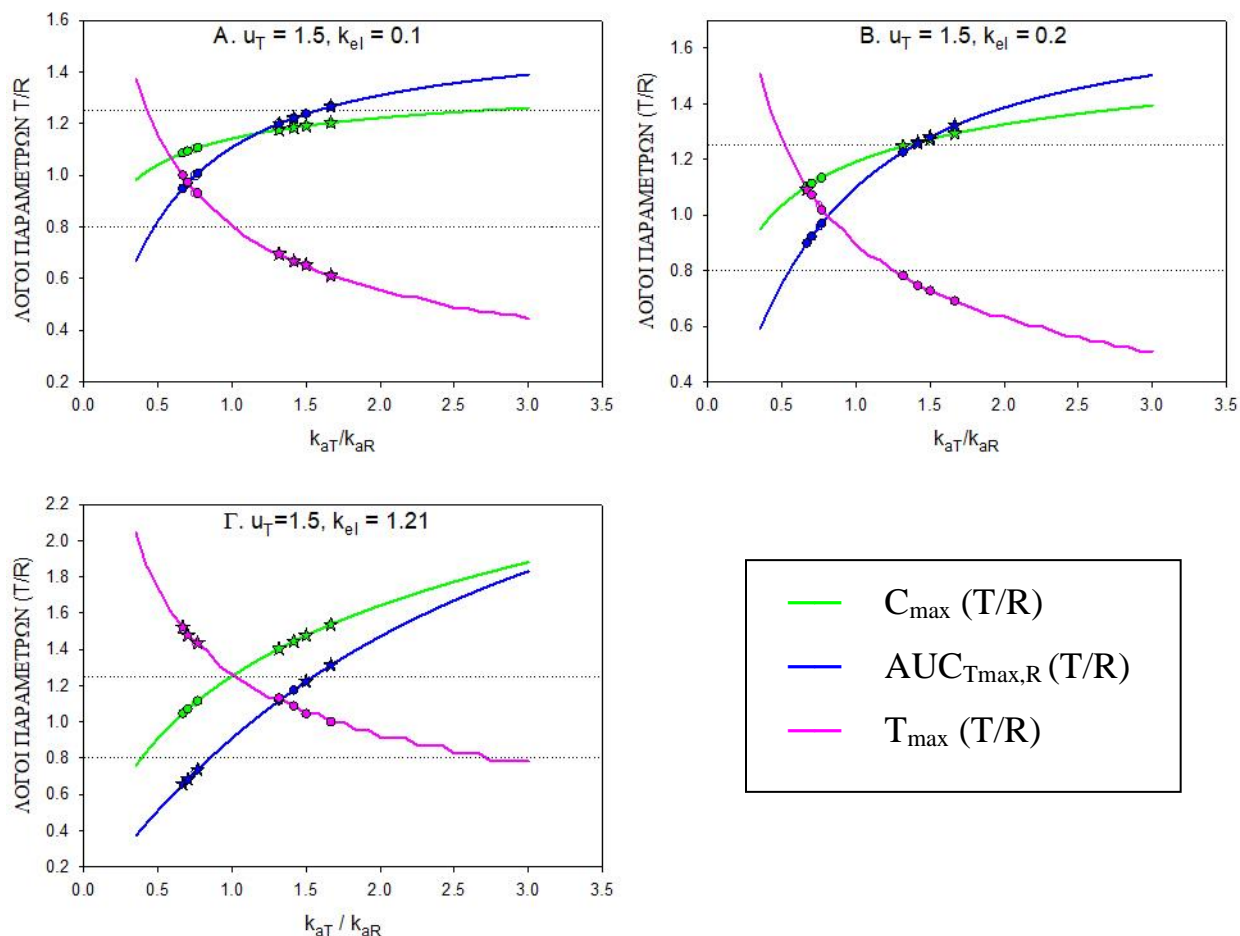
Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	1.52	1.15	1.75	1.20*		1.70*	
				1.00	1.50	1.50	2.00
0.42	1.48	1.15	1.70	1.20*		1.70*	
				1.00	1.50	1.50	2.00
0.46	1.43	1.15	1.65	1.20*		1.70*	
				1.00	1.50	1.50	1.85
0.79	1.13	1.15	1.30	1.20		1.50	
				1.00	1.50	2.20	1.70
0.85	1.09	1.15	1.25	1.20		1.35	
				1.00	1.50	1.00	1.50
0.90	1.04	1.15	1.20	1.20		1.20	
				1.00	1.50	1.00	1.50
1.00	1.00	1.15	1.15	1.20		1.20	
				1.00	1.50	1.00	1.50

*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στους πίνακες 3.11 και 3.12 παρατηρείται ότι για τις προσομοιώσεις B1(3) – B3(3), όπου $k_{aT} < k_{aR}$, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν συμφωνούν μεταξύ τους ως προς τη βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, οι παράμετροι $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} ανιχνεύουν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς σε αντίθεση με τη C_{max} που είναι πιο ελαστική. Οι παρατηρήσεις αυτές έρχονται σε συμφωνία με αυτές που προέκυψαν από τα θεωρητικά δεδομένα⁽⁴⁴⁾. Στις προσομοιώσεις B4(3) – B7(3), όπου $k_{aT} > k_{aR}$, η φαρμακοκινητική παράμετρος C_{max} είναι η πιο αυστηρή ως προς τη βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων. Όσον αφορά την παράμετρο $AUC_{Tmax,R}$ η ευαισθησία της στην ανίχνευση

διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων αυξάνεται με την αύξηση της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης, ενώ τέλος, η T_{max} δεν είναι ικανή να εντοπίσει τις διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Ως επί τω πλείστον, η συμπεριφορά αυτή των παραμέτρων είναι σε συμφωνία με αυτή που προβλεπόταν από τα θεωρητικά δεδομένα, με εξαίρεση την παράμετρο $AUC_{T_{max},R}$, για την οποία, όταν $k_{aT}=0.9$ η ευαισθησία της στην ανίχνευση διαφορών είναι μεγαλύτερη για τα δεδομένα με σφάλμα.

Στο σχήμα 3.47 που ακολουθεί παρουσιάζονται συγκεντρωτικά για τις προσομοιώσεις B1(1-3) – B7(1-3) οι περιπτώσεις βιοϊσοδυναμίας τόσο για τα *in vivo* δεδομένα χωρίς σφάλμα που εξετάστηκαν σε προηγούμενη μελέτη⁽⁴⁴⁾ όσο και γι' αυτά στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα. Στα διαγράμματα που ακολουθούν απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες μεταβολής των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} σε σχέση με το λόγο των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο προς του σκευάσματος αναφοράς. Στις καμπύλες αυτές φαίνονται με σύμβολα-κύκλους οι περιπτώσεις που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία για τις οποίες τα σκευάσματα βρέθηκαν βιοϊσοδύναμα, ενώ με αστερίσκο οι περιπτώσεις αυτές για τις οποίες τα σκευάσματα παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.



Σχήμα 3.47: Θεωρητική απεικόνιση του λόγου των *in vivo* φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} σε σχέση με το λόγο των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο, T και αναφοράς, R (συνεχείς γραμμές) για την προσομοίωση B , όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$ και (Α) $k_{el}=0.1$, (Β) $k_{el}=0.2$, (Γ) $k_{el}=1.21$. Τα σύμβολα πάνω στις καμπύλες των θεωρητικών δεδομένων αντιστοιχούν στις τιμές της σταθερά απορρόφησης $k_{aT}= 0.4, 0.42, 0.45, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9$ και 1 . Οι κύκλοι αντιστοιχούν στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε βιοϊσοδυναμία με βάση τις C_{max} ή $AUC_{T_{max},R}$, ή δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων T και R με βάση την T_{max} για τα δεδομένα που προστέθηκε σφάλμα. Οι αστερίσκοι αντιστοιχούν στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε βιοανισοδυναμία με βάση τις C_{max} ή $AUC_{T_{max},R}$, ή βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων T και R με βάση την T_{max} για τα δεδομένα που προστέθηκε σφάλμα.

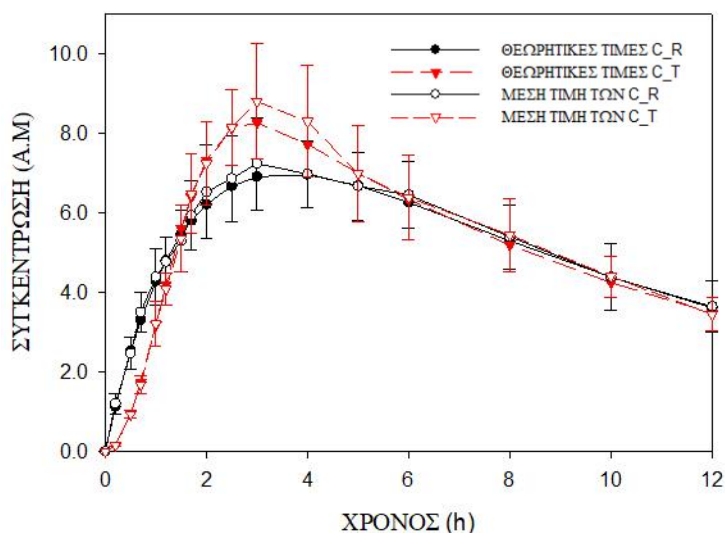
3.4 Προσομοιώσεις Γ με προσθήκη σφάλματος

Όμοια με τις προσομοιώσεις Α και Β, έτσι και για τις προσομοιώσεις Γ εξετάστηκε η συμπεριφορά των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για δεδομένα στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα.

Στα σχήματα 3.48–3.69 απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες των συγκεντρώσεων του σκευάσματος αναφοράς (R) και του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) αλλά και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, σε σχέση με το χρόνο για τις προσομοιώσεις Γ1(1-3)-Γ7(1-3). Στο παράρτημα ΙΙ παρουσιάζονται οι καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο για κάθε εθελοντή, ύστερα από χορήγηση του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) για τις προσομοιώσεις Γ1(1-3)-Γ7(1-3).

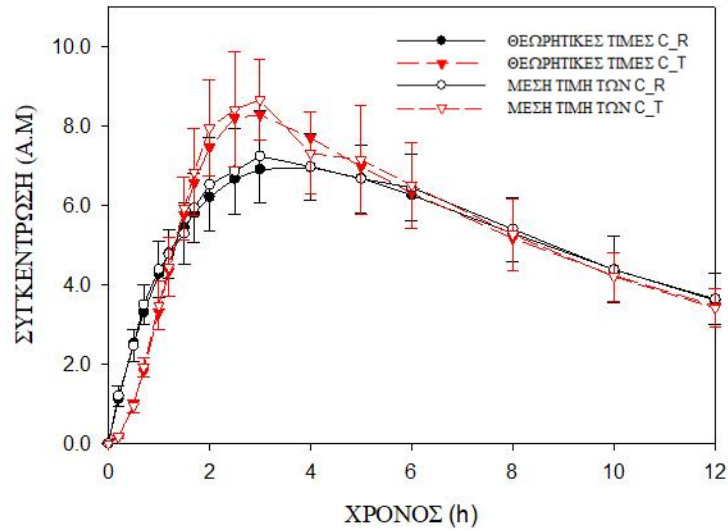
3.4.1 Προσομοιώσεις Γ1(1) – Γ7(1)

Α) Προσομοίωση Γ1(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.40$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$



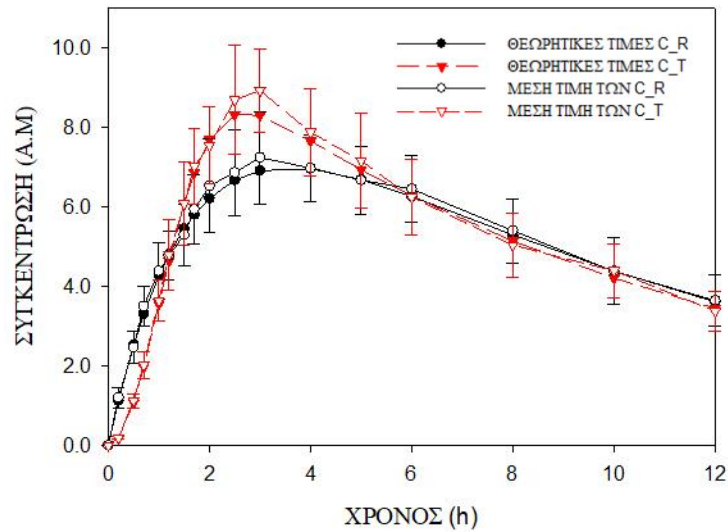
Σχήμα 3.48: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.40$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$.

B) Προσομοίωση Γ2(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.42$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



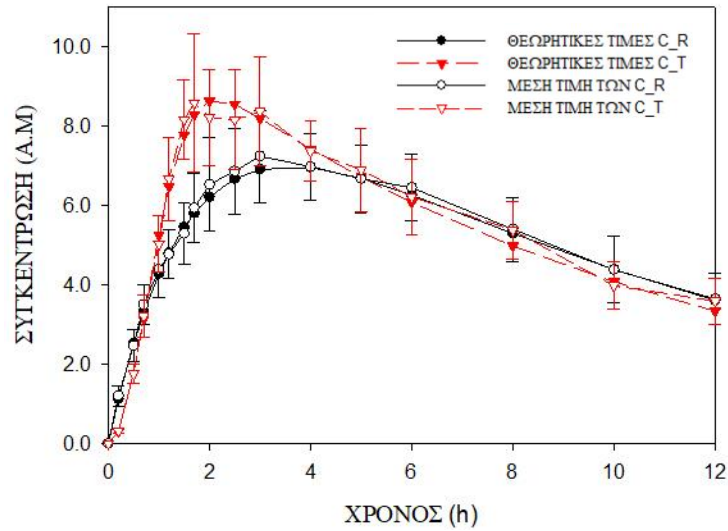
Σχήμα 3.49: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.42$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Γ) Προσομοίωση Γ3(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.46$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



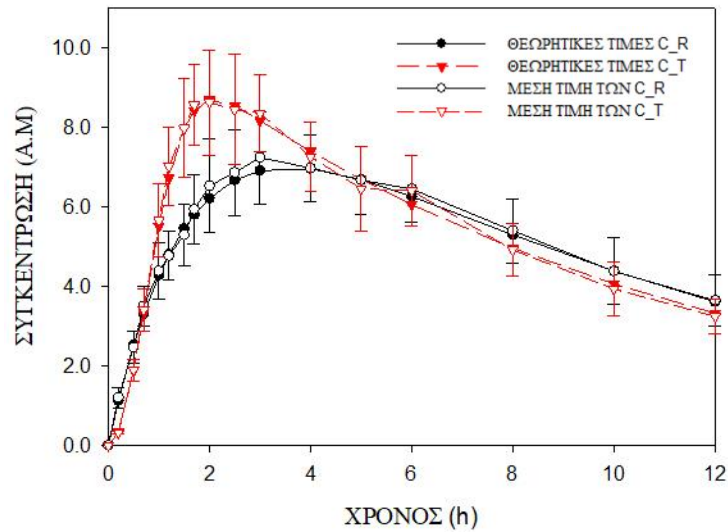
Σχήμα 3.50: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.46$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Δ) Προσομοίωση Γ4(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



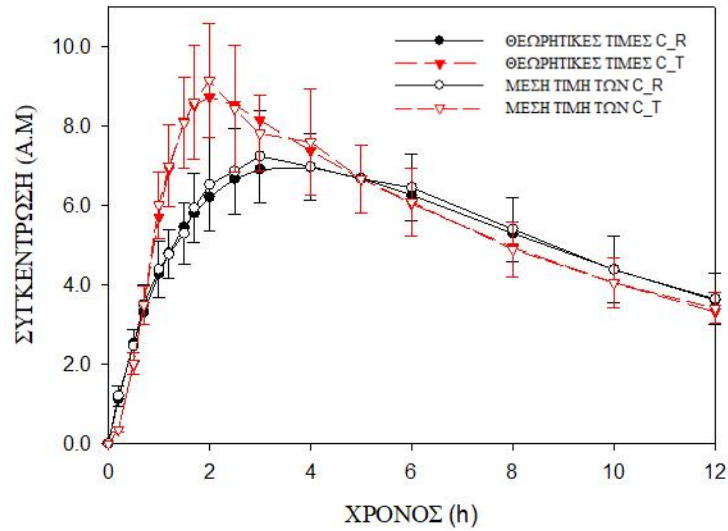
Σχήμα 3.51: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Ε) Προσομοίωση Γ5(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



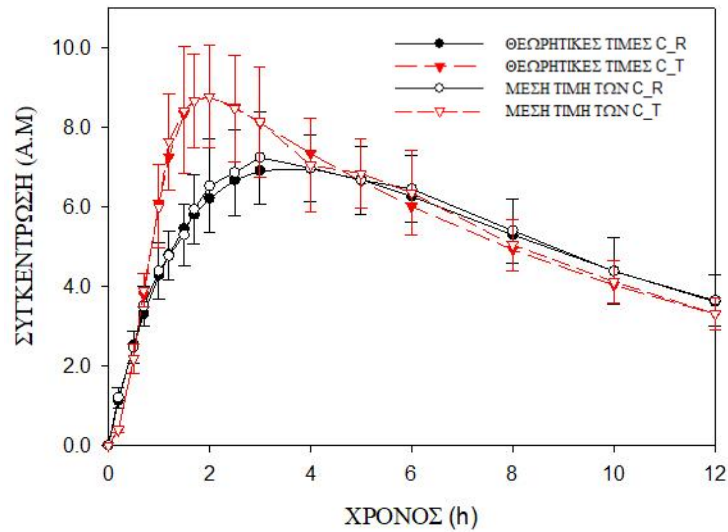
Σχήμα 3.52: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

ΣΤ) Προσομοίωση Γ6(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



Σχήμα 3.53: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Ζ) Προσομοίωση Γ7(1): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$



Σχήμα 3.54: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$.

Από τα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα προσδιορίστηκαν οι τιμές των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max,R}}$, T_{max} , οι οποίες παρουσιάζονται στο παράρτημα III. Για τις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ όπως και οι τιμές P από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.13 και 3.14 παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

ξΠίνακας 3.13: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	118.38	116.30	110.49	122.42
	$AUC_{Tmax,R}$	105.15	99.20	96.54	101.94
0.42	C_{max}	118.81	116.07	110.87	121.50
	$AUC_{Tmax,R}$	106.64	104.92	101.74	108.20
0.46	C_{max}	119.61	118.41	113.71	123.31
	$AUC_{Tmax,R}$	109.32	107.25	104.46	110.12
0.79	C_{max}	123.90	118.53	113.66	123.62
	$AUC_{Tmax,R}$	122.78	121.29	118.51	124.13
0.85	C_{max}	124.43	119.24	113.65	125.11
	$AUC_{Tmax,R}$	124.30	125.23	121.77	128.79
0.90	C_{max}	124.83	122.02	115.65	128.74
	$AUC_{Tmax,R}$	125.45	126.87	123.03	130.83
1.00	C_{max}	125.56	122.88	117.53	128.46
	$AUC_{Tmax,R}$	127.48	129.30	126.10	132.58

Πίνακας 3.14: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	0.81	3.60	2.90	3.00		3.00	
				2.50	4.00	2.50	4.00
0.42	0.79	3.60	2.85	3.00		2.50	
				2.50	4.00	2.50	3.00
0.46	0.75	3.60	2.70	3.00		3.00	
				2.50	4.00	2.50	3.00
0.79	0.60	3.60	2.15	3.00*		2.00*	
				2.50	4.00	1.70	3.00
0.85	0.58	3.60	2.10	3.00*		2.25*	
				2.50	4.00	1.70	2.50
0.90	0.57	3.60	2.05	3.00*		2.00*	
				2.50	4.00	1.70	2.50
1.00	0.54	3.60	1.95	3.00*		2.00*	
				2.50	4.00	1.70	2.50

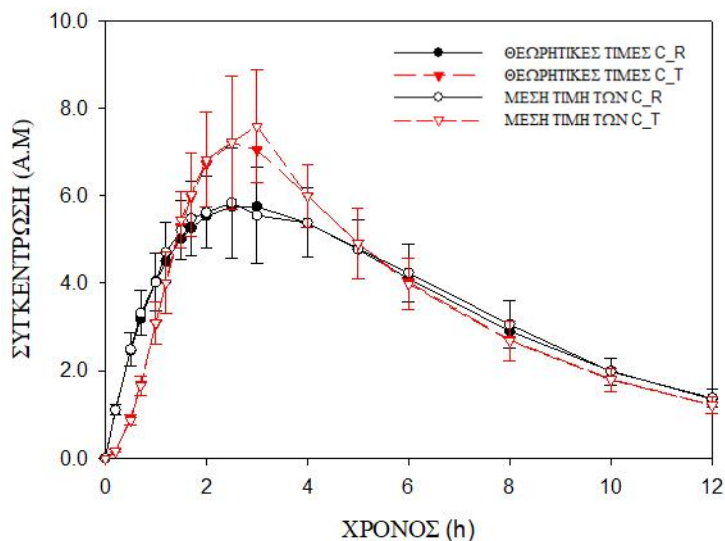
*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Για τις προσομοιώσεις Γ1(1) - Γ3(1), όπου $k_{aT} < k_{aR}$, παρατηρείται ομοφωνία των τριών παραμέτρων ως προς τη βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων υπό έλεγχο κι αναφοράς, κάτι το οποίο δεν συμφωνεί με τη θεωρητικά προβλεπόμενη συμπεριφορά βάσει της οποίας η T_{max} για τις τιμές $k_{aT}=0.42$ και 0.46 είναι πιο αυστηρή από τις C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ και ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων⁽⁴⁴⁾. Για τις προσομοιώσεις με $k_{aT} > k_{aR}$, η T_{max} είναι η πιο ευαίσθητη στο να ανιχνεύει διαφορές και για $k_{aT}=0.79$ είναι η μόνη που κρίνει τα σκευάσματα βιοανισοδύναμα. Για τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ η ευαισθησία τους στο να εντοπίζουν διαφορές φαίνεται να

αυξάνεται με την αύξηση της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο. Τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που είχαν προκύψει από τα θεωρητικά δεδομένα όσον αφορά τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$. Πιο συγκεκριμένα, για $k_{aT}=0.85$ η συμπεριφορά και των δύο παραμέτρων είναι πιο αυστηρή σε σχέση με τη θεωρητικά προβλεπόμενη, ενώ για τη C_{max} ισχύει το ίδιο και για $k_{aT}=0.9$.

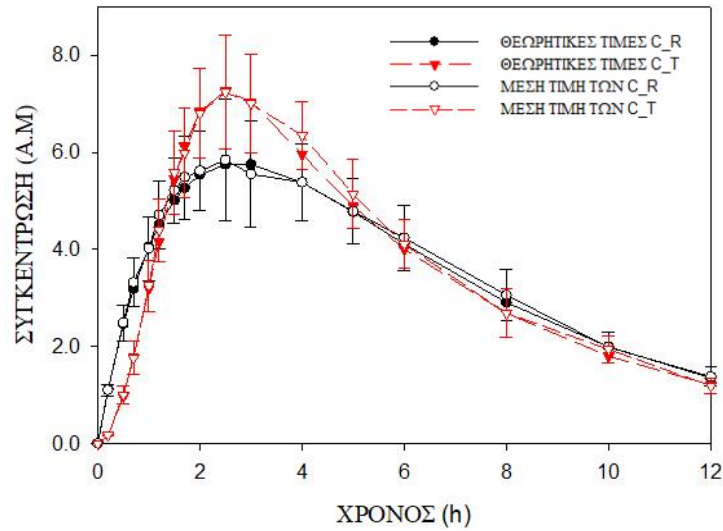
3.4.2 Προσομοιώσεις $\Gamma(2) - \Gamma(2)$

A) Προσομοίωση $\Gamma(2)$: $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



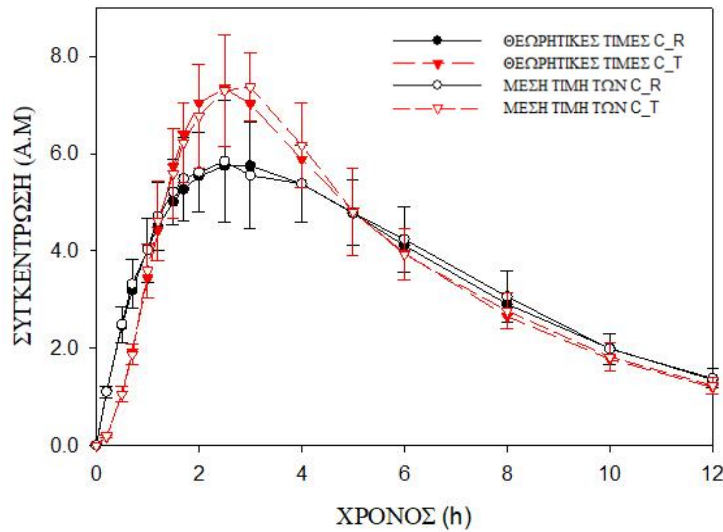
Σχήμα 3.55: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ , όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

B) Προσομοίωση Γ2(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.42$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



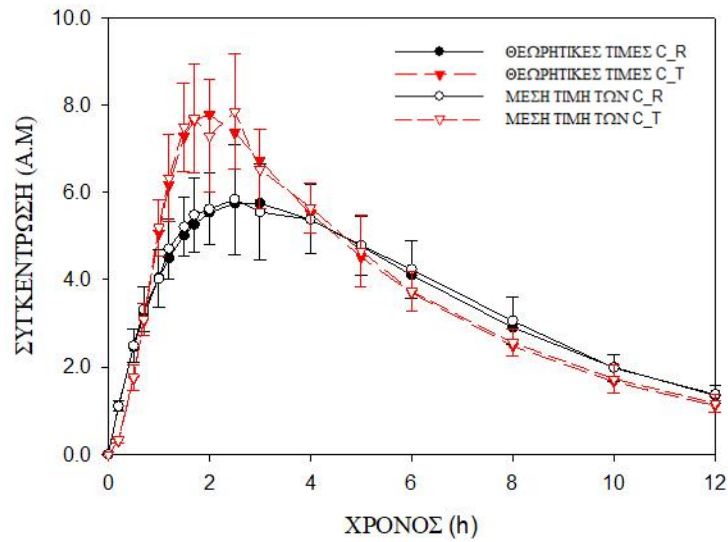
Σχήμα 3.56: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.42$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Γ) Προσομοίωση Γ3(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.46$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



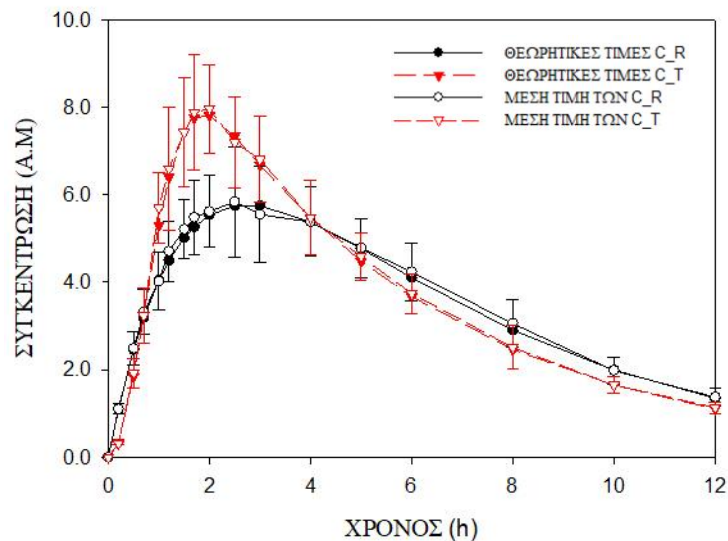
Σχήμα 3.57: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.46$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Δ) Προσομοίωση Γ4(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



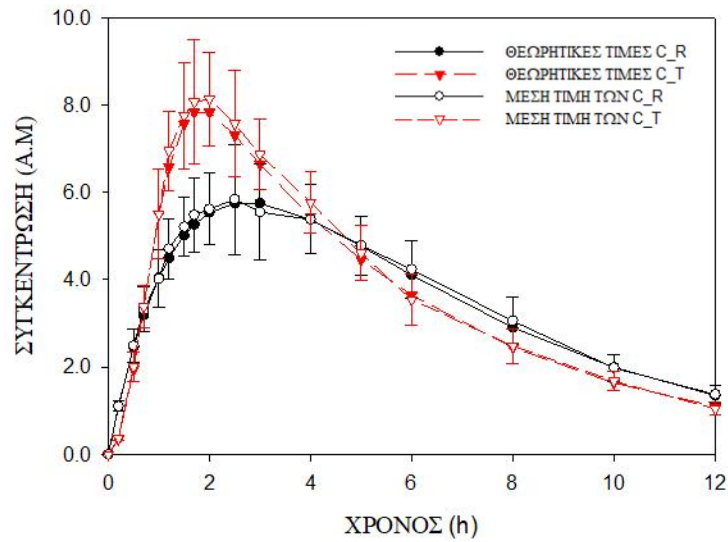
Σχήμα 3.58: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Ε) Προσομοίωση Γ5(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



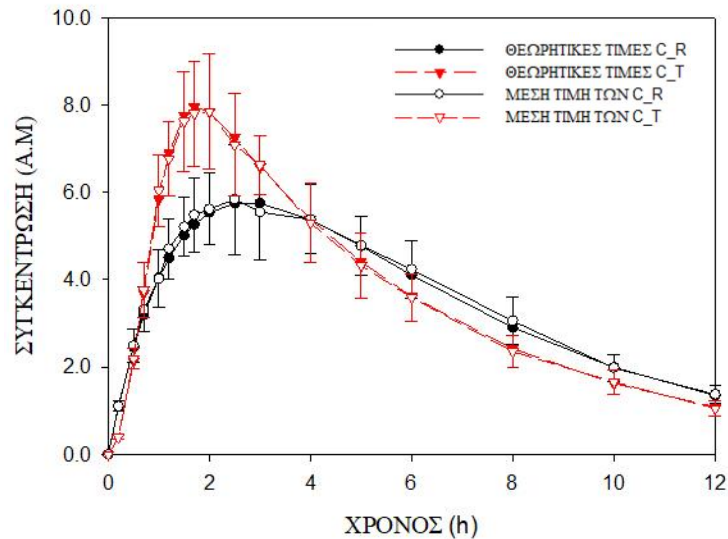
Σχήμα 3.59: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

ΣΤ) Προσομοίωση Γ6(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



Σχήμα 3.60: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Ζ) Προσομοίωση Γ7(2): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$



Σχήμα 3.61: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$.

Από τα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα προσδιορίστηκαν οι τιμές των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max,R}}$, T_{max} , οι οποίες παρουσιάζονται στο παράρτημα III. Για τις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$ όπως και οι τιμές P από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.15 και 3.16 παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max,R}}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.15: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	125.17	124.61	117.58	132.05
	$AUC_{Tmax,R}$	100.69	85.30	82.50	88.19
0.42	C_{max}	125.91	118.41	112.52	124.61
	$AUC_{Tmax,R}$	102.79	88.16	85.91	90.47
0.46	C_{max}	127.28	118.65	113.39	124.16
	$AUC_{Tmax,R}$	106.64	91.48	89.14	93.89
0.79	C_{max}	134.87	128.92	123.11	135.00
	$AUC_{Tmax,R}$	126.63	122.02	118.77	125.36
0.85	C_{max}	135.81	135.80	128.25	143.79
	$AUC_{Tmax,R}$	128.93	127.25	123.01	131.64
0.90	C_{max}	136.55	136.34	129.44	143.62
	$AUC_{Tmax,R}$	130.65	130.87	127.21	1234.62
1.00	C_{max}	137.87	133.11	126.64	139.91
	$AUC_{Tmax,R}$	133.69	132.05	127.47	136.79

Πίνακας 3.16: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	0.95	2.75	2.60	2.00*		2.50*	
				1.70	3.00	2.25	3.00
0.42	0.93	2.75	2.55	2.00		2.50	
				1.70	3.00	2.50	3.00
0.46	0.89	2.75	2.45	2.25		2.5	
				1.85	3.00	2.00	3.00
0.79	0.71	2.75	1.95	2.00		2.00	
				1.70	3.00	1.70	2.50
0.85	0.69	2.75	1.90	2.00*		1.85*	
				1.70	3.00	1.70	2.00
0.90	0.67	2.75	1.85	2.00*		1.70*	
				1.70	3.00	1.50	2.00
1.00	0.64	2.75	1.75	2.00*		2.00*	
				1.70	3.00	1.60	2.00

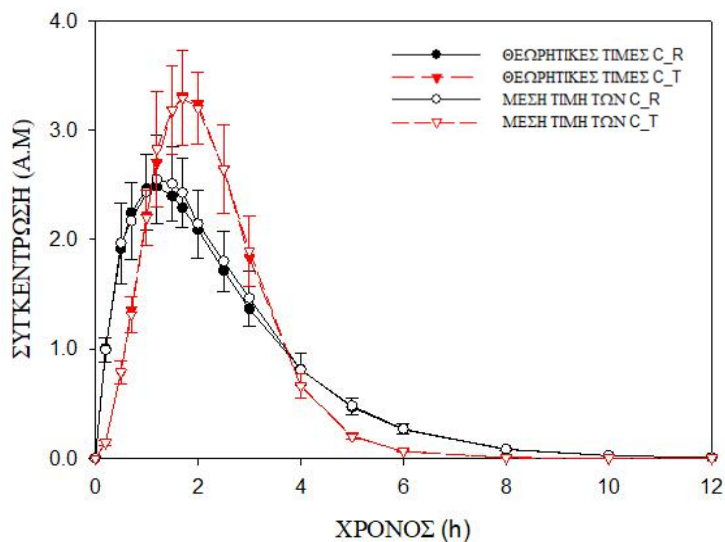
*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τις προσομοιώσεις $\Gamma_1(2) - \Gamma_3(2)$, όπου $k_{aT} < k_{aR}$, παρατηρείται ότι για τις πιο χαμηλές τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο ($k_{aT}=0.4$) οι φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} και T_{max} συμφωνούν ως προς τη βιοανισοδυναμία των σκευασμάτων, σε αντίθεση με την $AUC_{Tmax,R}$ που δεν ανιχνεύει διαφορές. Για μεγαλύτερες τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο ($k_{aT}=0.42, 0.46$) και οι τρεις παράμετροι βρίσκουν τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς βιοϊσοδύναμα. Τα αποτελέσματα αυτά δεν συμφωνούν απόλυτα με αυτά που

προέκυψαν από τα αντίστοιχα θεωρητικά δεδομένα χωρίς σφάλμα που εξετάστηκαν σε προηγούμενη διπλωματική⁽⁴⁴⁾. Με βάση την τελευταία, η C_{max} είναι πιο αυστηρή στις περιπτώσεις που η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο λαμβάνει τις τιμές 0.42 και 0.46 και βρίσκει τα σκευάσματα βιοανισοδύναμα. Επιπλέον, όσον αφορά την T_{max} , όταν η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης ισούται με 0.4, η παράμετρος είναι πιο ελαστική για τα θεωρητικά δεδομένα και δεν εντοπίζει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Για τις προσομοιώσεις όπου $k_{aT} > k_{aR}$, ως επί το πλείστον οι φαρμακοκινητικές παράμετροι συμφωνούν μεταξύ τους ως προς τη βιοανισοδυναμία των σκευασμάτων εκτός από την περίπτωση που η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης λαμβάνει την τιμή 0.79 που η T_{max} είναι η μοναδική που δεν ανιχνεύει διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Τέλος να σημειωθεί ότι, εκτός από την τελευταία περίπτωση που αναφέρθηκε, τα αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά που προέκυψαν από τα θεωρητικά δεδομένα χωρίς την προσθήκη σφάλματος.

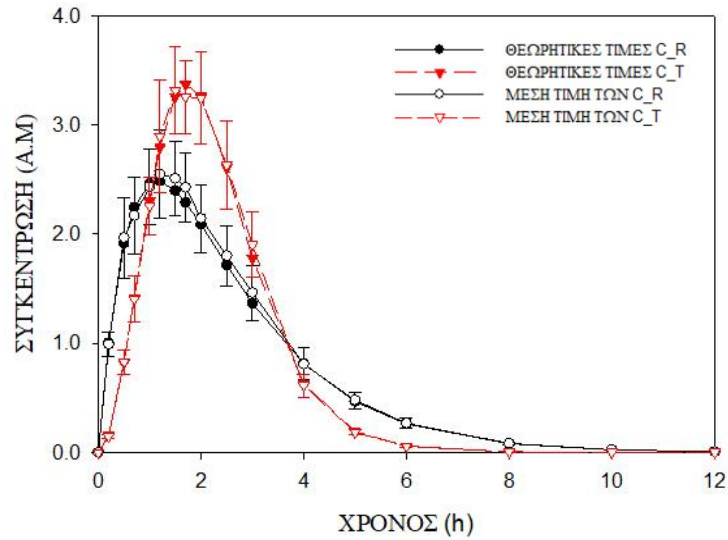
3.4.3 Προσομοιώσεις Γ1(3) – Γ7(3)

A) Προσομοίωση Γ1(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



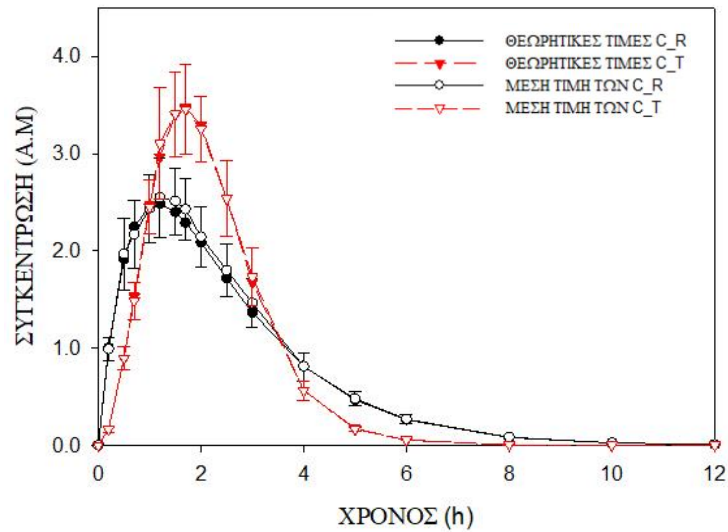
Σχήμα 3.62: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.40$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

B) Προσομοίωση Γ2(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.42$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



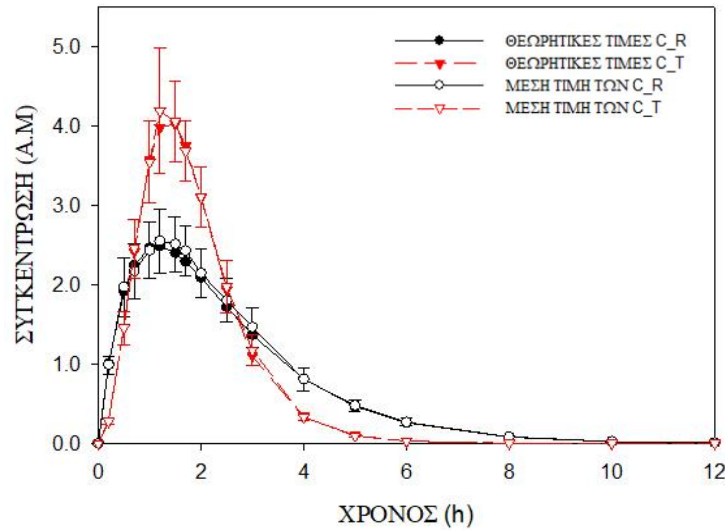
Σχήμα 3.63: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.42$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

Γ) Προσομοίωση Γ3(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.46$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



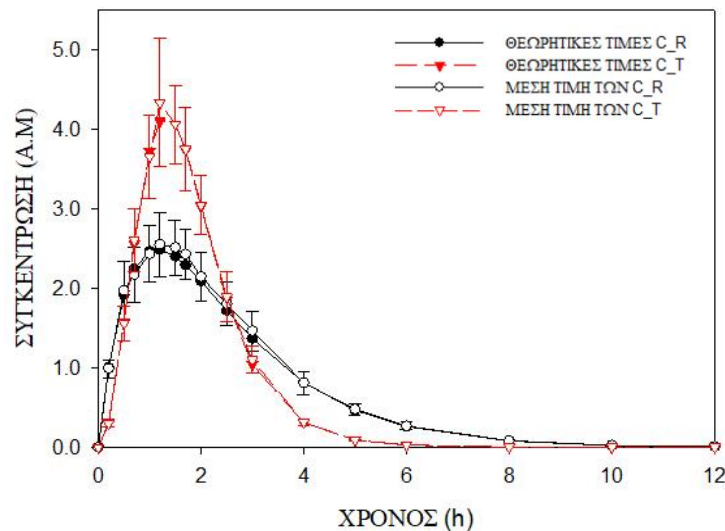
Σχήμα 3.64: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.46$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

Δ) Προσομοίωση Γ4(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



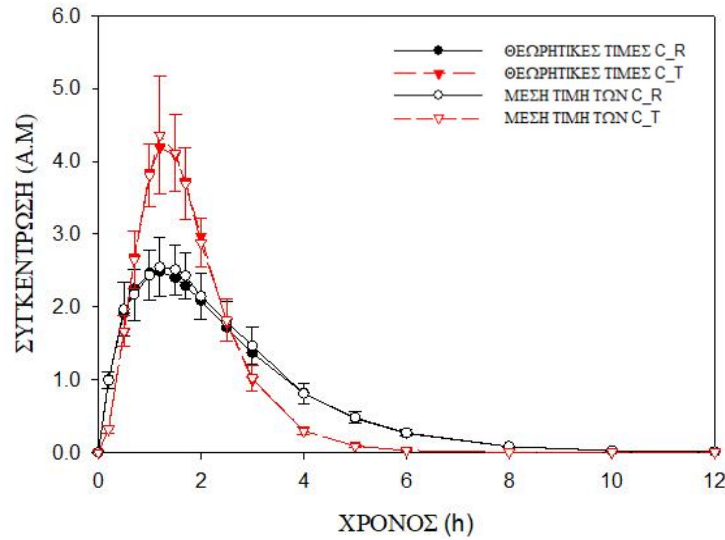
Σχήμα 3.65: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.79$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

Ε) Προσομοίωση Γ5(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



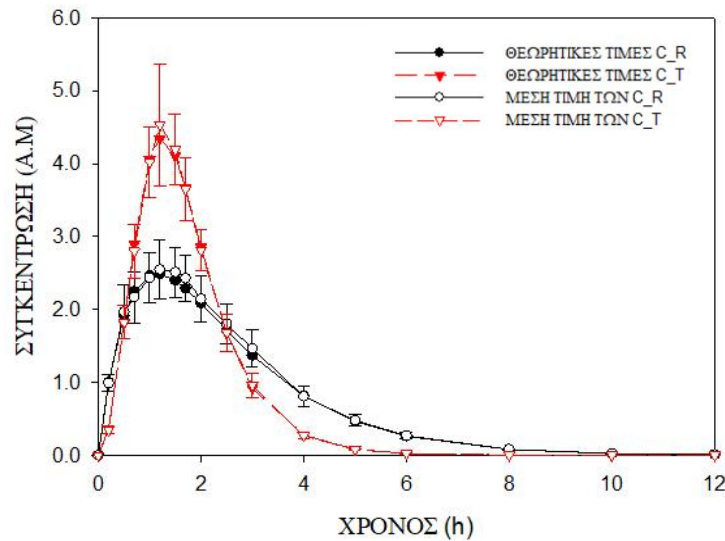
Σχήμα 3.66: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.85$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

ΣΤ) Προσομοίωση Γ6(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



Σχήμα 3.67: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=0.90$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

Ζ) Προσομοίωση Γ7(3): $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$



Σχήμα 3.68: Θεωρητικές τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και των συγκεντρώσεων που αναγεννήθηκαν με την προσθήκη σφάλματος ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση με το χρόνο στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{aT}=1.00$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$.

Από τα δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με σφάλμα προσδιορίστηκαν οι τιμές των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$, T_{max} , οι οποίες παρουσιάζονται στο παράρτημα III. Όμοια με τις προαναφερθείσες προσομοιώσεις, για τις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA), υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Αντίστοιχα, για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διασποράς των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όπως και οι τιμές P από τη στατιστική ανάλυση της παραμέτρου T_{max} παρατίθεται σε πίνακες στο Παράρτημα IV. Στους πίνακες 3.17 και 3.18 παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, καθώς και τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την παράμετρο T_{max} , τα οποία υπολογίστηκαν από τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα.

Πίνακας 3.17: Θεωρητικός λόγος, λόγος των γεωμετρικών μέσων (GMR) και 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και $AUC_{Tmax,R}$ για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Σταθερά k_{aT}	Φαρμακοκινητική Παράμετρος	Θεωρητικός λόγος παραμέτρων (T/R)*100	Λόγος των Γεωμετρικών Μέσων GMR*100	90% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω Όριο (%)	Άνω Όριο(%)
0.40	C_{max}	133.50	126.62	120.12	133.47
	$AUC_{Tmax,R}$	60.71	65.12	62.70	67.63
0.42	C_{max}	135.65	127.89	121.44	134.68
	$AUC_{Tmax,R}$	63.24	67.57	65.07	70.17
0.46	C_{max}	139.63	132.45	125.39	139.90
	$AUC_{Tmax,R}$	68.17	72.83	70.13	75.64
0.79	C_{max}	164.09	154.84	145.40	164.82
	$AUC_{Tmax,R}$	103.26	109.64	105.17	114.29
0.85	C_{max}	167.44	158.57	148.47	169.34
	$AUC_{Tmax,R}$	108.70	114.68	109.95	119.62
0.90	C_{max}	170.16	159.36	149.59	169.77
	$AUC_{Tmax,R}$	113.04	118.89	114.55	123.38
1.00	C_{max}	175.06	163.56	153.29	174.51
	$AUC_{Tmax,R}$	121.24	126.11	121.69	130.70

Πίνακας 3.18: Θεωρητικές τιμές της παραμέτρου T_{max} για το σκεύασμα υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), ο θεωρητικός λόγος αυτών, η διάμεσος τιμή και τα εκατοστημόρια 25% και 75% για κάθε σκεύασμα στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

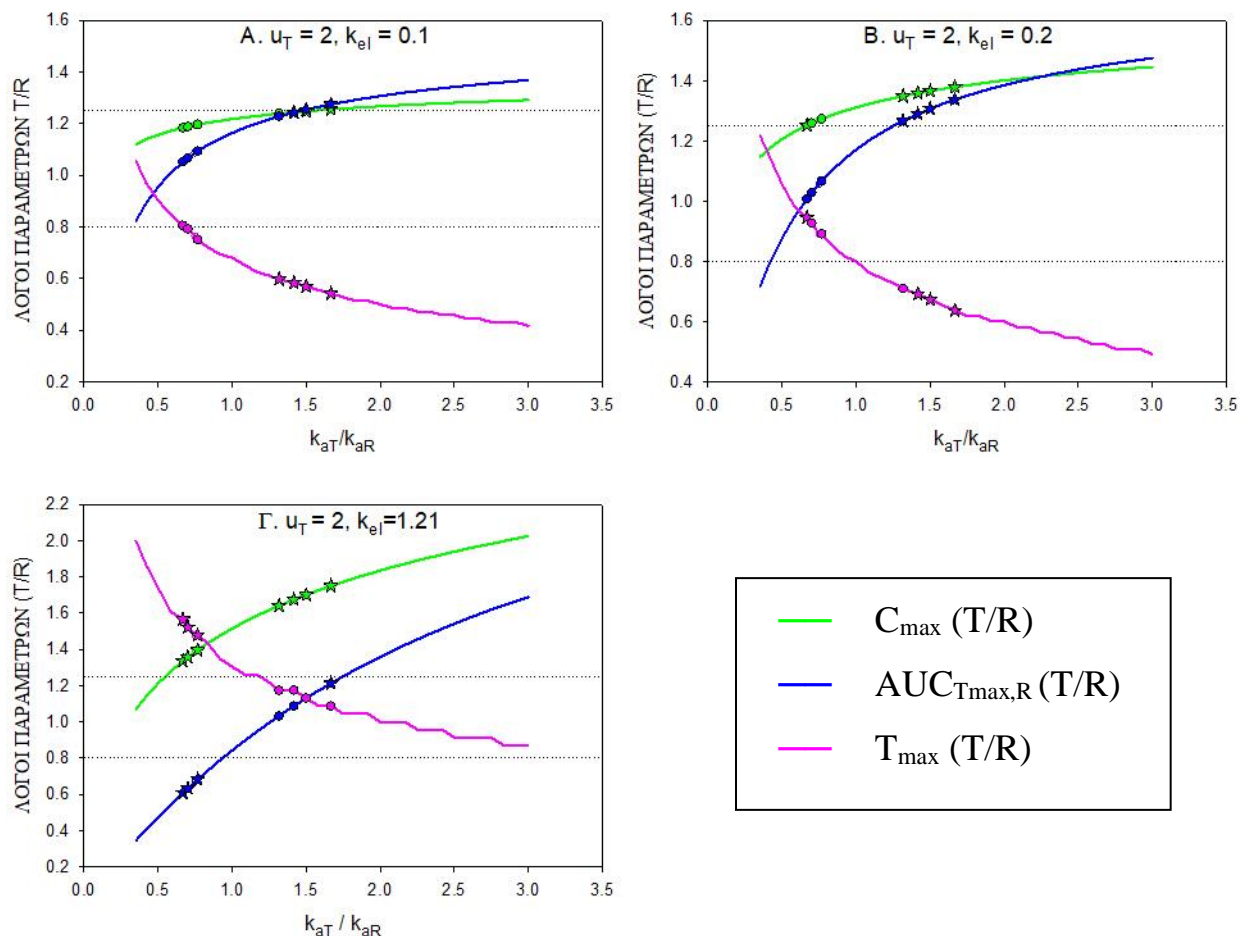
Σταθερά k_{aT}	Θεωρητικές Τιμές			Διάμεσος (R)		Διάμεσος (T)	
	Λόγος (T/R)	(R)	(T)	Όριο 25%	Όριο 75%	Όριο 25%	Όριο 75%
0.40	1.57	1.15	1.80	1.20*		1.70*	
				1.00	1.50	1.50	2.00
0.42	1.52	1.15	1.75	1.20*		1.70*	
				1.00	1.50	1.50	2.00
0.46	1.48	1.15	1.70	1.20*		1.70*	
				1.00	1.50	1.50	2.00
0.79	1.17	1.15	1.35	1.20		1.50	
				1.00	1.50	1.20	1.50
0.85	1.17	1.15	1.35	1.20		1.50	
				1.00	1.50	1.20	1.50
0.90	1.13	1.15	1.30	1.20		1.50	
				1.00	1.50	1.20	1.50
1.00	1.09	1.15	1.25	1.20		1.20	
				1.00	1.50	1.10	1.50

*Τα δεδομένα του σκευάσματος υπό έλεγχο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα του σκευάσματος αναφοράς.

Για τις προσομοιώσεις Γ1(3) – Γ3(3), όπου $k_{aT} < k_{aR}$, παρατηρείται ομοφωνία ως προς τη βιοανισοδυναμία των σκευασμάτων και από τις τρεις παραμέτρους, αποτελέσματα τα οποία είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που προέκυψαν από τα θεωρητικά δεδομένα⁽⁴⁴⁾. Στις προσομοιώσεις Γ4(3) – Γ7(3), όπου $k_{aT} > k_{aR}$, η C_{max} είναι η πιο αυστηρή από τις παραμέτρους και βρίσκει τα σκεύασμα βιοανισοδύναμα, σε αντίθεση με τις T_{max} και $AUC_{Tmax,R}$, οι οποίες δεν εντοπίζουν διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Η μοναδική περίπτωση στην οποία η $AUC_{Tmax,R}$ ανιχνεύει διαφορές και συμφωνεί με τη C_{max} είναι όταν $k_{aT}=1.00$. Η συμπεριφορά αυτή των παραμέτρων είναι σε συμφωνία με τη θεωρητικά προβλεπόμενη, με μοναδική εξαίρεση την περίπτωση που

αναφέρθηκε και προηγουμένως για $k_{aT}=1.00$, που η $AUC_{T_{max,R}}$ είναι πιο αυστηρή για τα δεδομένα με σφάλμα.

Στο σχήμα 3.69 που ακολουθεί παρουσιάζονται συγκεντρωτικά για τις προσομοιώσεις Γ1(1-3) – Γ7(1-3) οι περιπτώσεις βιοϊσοδυναμίας τόσο για τα *in vivo* δεδομένα χωρίς σφάλμα που μελετήθηκαν σε προγενέστερη διπλωματική εργασία⁽⁴⁴⁾ όσο και γι' αυτά στα οποία έχει προστεθεί σφάλμα. Στα διαγράμματα αυτά απεικονίζονται οι θεωρητικές καμπύλες μεταβολής των παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max,R}}$ και T_{max} σε σχέση με το λόγο των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο προς του σκευάσματος αναφοράς. Στις καμπύλες αυτές φαίνονται με σύμβολα-κύκλους οι περιπτώσεις που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία για τις οποίες τα σκευάσματα βρέθηκαν βιοϊσοδύναμα, ενώ με αστερίσκο οι περιπτώσεις αυτές για τις οποίες τα σκευάσματα παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.



Σχήμα 3.69: Θεωρητική απεικόνιση του λόγου των *in vivo* φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} σε σχέση με το λόγο των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης του σκευάσματος υπό έλεγχο, T και αναφοράς, R (συνεχείς γραμμές) για την προσομοίωση Γ , όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$ και (Α) $k_{el}=0.1$, (Β) $k_{el}=0.2$, (Γ) $k_{el}=1.21$. Τα σύμβολα πάνω στις καμπύλες των θεωρητικών δεδομένων αντιστοιχούν στις τιμές της σταθερά απορρόφησης $k_{aT}=0.4, 0.42, 0.45, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9$ και 1 . Οι κύκλοι αντιστοιχούν στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε βιοϊσοδυναμία με βάση τις C_{max} ή $AUC_{T_{max},R}$, ή δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων T και R με βάση την T_{max} για τα δεδομένα που προστέθηκε σφάλμα. Οι αστερίσκοι αντιστοιχούν στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε βιοανισοδυναμία με βάση τις C_{max} ή $AUC_{T_{max},R}$, ή βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων T και R με βάση την T_{max} για τα δεδομένα που προστέθηκε σφάλμα.

4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

4.1 In vitro – in vivo συσχετίσεις για τα θεωρητικά δεδομένα

Στην παρούσα διπλωματική εξετάστηκαν σκευάσματα των οποίων η κινητική διάλυσης κατ' επέκταση και η εμφάνιση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, την οποία προσομοιώνει, περιγράφεται από την εξίσωση Weibull. Σε πρώτο στάδιο αναπτύχθηκαν in vitro – in vivo συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 και του λόγου T/R της παραμέτρου T_{max} για διαφορετικές τιμές της παραμέτρου σχήματος της εξίσωσης Weibull και των σταθερών του ρυθμού διάλυσης (ή απορρόφησης) και απομάκρυνσης. Στο σημείο αυτό να αναφερθεί για ακόμα μια φορά ότι έχει γίνει η παραδοχή ότι η διάλυση αποτελεί το καθοριστικό βήμα για την εμφάνιση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία.

Παρατηρήθηκε ότι η τιμή της παραμέτρου σχήματος του σκευάματος υπό έλεγχο παίζει καθοριστικό ρόλο στις in vitro – in vivo συσχετίσεις. Αυτό είναι εμφανές από τη μετατόπιση των καμπυλών IVIVC σε σχέση με το πρωτοταξικό μοντέλο, η οποία οφείλεται αποκλειστικά στη διαφοροποίηση των τιμών της παραμέτρου σχήματος από τη στιγμή που οι τιμές των σταθερών των ρυθμών διάλυσης, απομάκρυνσης και απορρόφησης δεν αλλάζουν. Επιπλέον, όσο πιο πολύ διαφοροποιείται η τιμή της παραμέτρου σχήματος από τη μονάδα τόσο περισσότερο μετακινούνται οι καμπύλες και παρατηρείται λιγότερη συμμετρία γύρω από τα όρια βιοϊσοδυναμίας των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και των ορίων ομοιότητας για τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών. Το τελευταίο μπορεί να γίνει πιο εύκολα κατανοητό, αν κανείς εστιάσει στα σημεία για τα οποία οι σταθερές του ρυθμού απορρόφησης για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς λαμβάνουν την ίδια τιμή ($k_{aT}=k_{aR}$).

Όταν η τιμή της παραμέτρου σχήματος ισούται με τη μονάδα ($u_T=1$), τότε η εξίσωση Weibull εκφράζει το πρωτοταξικό μοντέλο, το οποίο εξετάστηκε σε προγενέστερη μελέτη⁽⁴³⁾ και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την τελευταία και την παρούσα διπλωματική είναι σε πλήρη συμφωνία. Σε γενικές γραμμές, η παράμετρος T_{max} είναι σε συμφωνία με τους δείκτες f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 και για $k_{aR}>k_{el}$ παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων. Αντίθετα, στις περιπτώσεις κινητικής flip – flop, όπου $k_{aR}<k_{el}$, η ευαισθησία της T_{max} φαίνεται να μειώνεται με την αύξηση της τιμής της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης.

Για σχετικά ακραίες τιμές της παραμέτρου σχήματος (π.χ. $u_T=0.2$) φαίνεται να υπάρχει *in vitro* - *in vivo* συμφωνία μεταξύ των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης και της παραμέτρου T_{max} ως προς τις διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο. Μάλιστα η T_{max} φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ οι οποίες δείχνουν μειωμένη ευαισθησία, κυρίως σε περιπτώσεις όπου $k_{aR}<k_{el}$, και $k_{aT}>k_{aR}$. Όταν η τιμή της παραμέτρου σχήματος αυξάνει (π.χ. $u_T=0.5$) παρατηρείται ασυμφωνία μεταξύ των δεικτών και της T_{max} όταν $k_{aR}>k_{el}$ και $k_{aT}<k_{aR}$, πλεονεκτεί όμως έναντι των C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ όταν $k_{aT}>k_{aR}$. Η τάση αυτή φαίνεται να υποχωρεί όταν $u_T=0.7$, όπου η ευαισθησία της T_{max} αυξάνει όταν $k_{aR}>k_{el}$ ενώ μειώνεται στις περιπτώσεις όπου $k_{aR}<k_{el}$ και $k_{aT}<k_{aR}$.

Για τιμές της παραμέτρου σχήματος μεγαλύτερες της μονάδας ($u_T>1$), όταν $k_{aR}>k_{el}$ και $k_{aT}<k_{aR}$, μεγαλύτερη *in vitro* – *in vivo* συμφωνία για την T_{max} παρατηρείται με την αύξηση της παραμέτρου σχήματος, καθώς φαίνεται ότι στις πιο χαμηλές τιμές (π.χ. $u_T=1.5, 2$) η ευαισθησία της είναι περιορισμένη και οι δείκτες f_1 και f_2 είναι πιο αυστηροί. Επιπλέον, η ευαισθησία της αυξάνεται και με την αύξηση της τιμής της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης καθώς για $k_{aT}>k_{aR}$ είναι σε συμφωνία με τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών. Στις περιπτώσεις που $k_{aR}<k_{el}$ και όταν $k_{aT}<k_{aR}$, η T_{max} δεν είναι σε συμφωνία με τους δείκτες f_1, f_2, ξ_1 και ξ_2 και μάλιστα για χαμηλές τιμές της u_T φαίνεται να είναι η πιο αυστηρή όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Η ευαισθησία της αυτή μειώνεται με την αύξηση της τιμής της u_T , καθώς όταν $u_T=5$, η T_{max} αποτελεί την πιο ελαστική παράμετρο. Τέλος, για $k_{aT}>k_{aR}$ η παράμετρος T_{max} εμφανίζει χαμηλή ικανότητα ανίχνευσης διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων και δεν παρουσιάζει *in vitro* – *in vivo* συμφωνία.

4.2 Προσομοιώσεις μελετών βιοϊσοδυναμίας με προσθήκη σφάλματος

Στο δεύτερο στάδιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, με βάση τα συμπεράσματα από τις *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεις αλλά και τη συμπεριφορά της T_{max} σε σχέση με την αρχική έκθεση στο φάρμακο, με βάση τα θεωρητικά δεδομένα εντοπίστηκαν ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και επιλέχθηκαν οι κατάλληλες τιμές της παραμέτρου σχήματος, των σταθερών του ρυθμού απορρόφησης και απομάκρυνσης ώστε να προστεθεί σφάλμα στα θεωρητικά δεδομένα και να εξεταστεί η συμπεριφορά των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , T_{max} και $AUC_{T_{max},R}$.

Παρατηρήθηκε ότι, όταν $u_T < 1$ και $k_{aR} > k_{el}$, στις περιπτώσεις που $k_{aT} < k_{aR}$, η παράμετρος T_{max} εμφανίζεται λιγότερο ευαίσθητη στο να ανιχνεύει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο σε σχέση με τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Το αντίθετο παρατηρείται όταν τα σκευάσματα παρουσιάζουν χαρακτηριστικά τύπου κινητικής flip-flop ($k_{aR} < k_{el}$) και $k_{aT} < k_{aR}$, όπου η παράμετρος T_{max} εμφανίζει παρόμοια ή ακόμη και μεγαλύτερη ευαισθησία στο να ανιχνεύει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο σε σχέση με τις C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Όταν $k_{aT} > k_{aR}$, η παράμετρος T_{max} εμφανίζεται πιο ευαίσθητη σε σχέση με τις άλλες δύο παραμέτρους. Είναι οι περιπτώσεις που η T_{max} μπορεί να φανεί ιδιαίτερη χρήσιμη στο να δείξει τις διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο που δεν μπορούν να ανιχνεύσουν οι C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, δηλαδή διαφορές στο χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης της τάξης της 1.5 ώρας. Τέλος, γενικά παρατηρείται συμφωνία των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης για βιοϊσοδυναμία με βάση τα δεδομένα με σφάλμα, σε σχέση με τις προβλέψεις των θεωρητικών δεδομένων. Χαμηλότερη στατιστική ευαισθησία παρατηρείται στην περίπτωση της παραμέτρου T_{max} κυρίως όταν ο λόγος T/R είναι κοντά στο όριο βιοϊσοδυναμίας. Έτσι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ παρουσιάζουν μια σταθερή και αναμενόμενη συμπεριφορά, όπου λόγω της προσθήκης του συγκεκριμένου επιπέδου σφάλματος στα δεδομένα, τιμές των λόγων των παραμέτρων περίπου εκτός των τιμών (0.84, 1.18) έχουν σαν αποτέλεσμα τη βιοανισοδυναμία με βάση τη στατιστική ανάλυση των παραμέτρων. Όμως, η συμπεριφορά της παραμέτρου T_{max} σε δεδομένα με σφάλμα δεν είναι πάντοτε η αναμενόμενη, κάτι που πιθανώς οφείλεται τόσο στα χαρακτηριστικά της παραμέτρου (διακριτή παράμετρος – εξάρτηση από το δειγματοληπτικό σχήμα) όσο και στη στατιστική ανάλυση (μη παραμετρική δοκιμασία).

Όταν $u_T > 1$ και $k_{aR} > k_{el}$, στις περιπτώσεις που $k_{aT} < k_{aR}$, σε γενικές γραμμές υπάρχει συμφωνία μεταξύ των τριών παραμέτρων, τόσο σε θεωρητικό όσο και σε στατιστικό επίπεδο, και δεν ανιχνεύονται διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Στις περιπτώσεις που $k_{aT} > k_{aR}$, και οι τρεις παράμετροι δείχνουν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο, αν και οριακά σε ορισμένες περιπτώσεις για τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Η T_{max} εμφανίζει θεωρητικά τη μεγαλύτερη ευαισθησία και θα μπορούσε να αποτελέσει μια χρήσιμη παράμετρο της αρχικής έκθεσης στο φάρμακο. Όμως, δεν εμφανίζει πάντοτε και την αναμενόμενη στατιστική ευαισθησία και κυρίως για τις περιπτώσεις όπου οι διαφορές στο χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης μπορεί να είναι μικρότερες από μία ώρα περίπου. Σε αυτές τις περιπτώσεις η T_{max} επηρεάζεται πολύ από το

δειγματοληπτικό σχήμα με αποτέλεσμα μια μη σταθερή και αναμενόμενη στατιστικά συμπεριφορά. Όταν τα σκευάσματα παρουσιάζουν χαρακτηριστικά τύπου κινητικής flip-flop ($k_{aR} < k_{el}$) και $k_{aT} < k_{aR}$, η παράμετρος T_{max} εμφανίζει παρόμοια ή ακόμη και μεγαλύτερη ευαισθησία στο να ανιχνεύει διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο σε σχέση με την $AUC_{T_{max},R}$. Η C_{max} παρουσιάζει τη χαμηλότερη ευαισθησία. Το αντίθετο της παρατηρείται όταν $k_{aT} > k_{aR}$ όπου, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που μελετήθηκαν, οι T_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ δε δείχνουν διαφορές στην αρχική έκθεση ενώ η C_{max} δείχνει τόσο θεωρητικά όσο και στατιστικά της μεγάλες διαφορές που υφίστανται στη μέγιστη έκθεση. Σε αυτές της περιπτώσεις, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι οι παράμετροι T_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι δείκτες της αρχικής έκθεσης, σε αντίθεση με τη C_{max} που εμφανίζεται της χρήσιμος δείκτης της αρχικής και της μέγιστης έκθεσης στο φάρμακο.

Καταληκτικά, η παράμετρος T_{max} , παρόλα τα προβλήματα σχετικά με την εκτίμηση και τη στατιστική της ανάλυση, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τις $AUC_{T_{max},R}$ και C_{max} για μια πιο αποτελεσματική εκτίμηση της αρχικής έκθεσης στο φάρμακο όταν αυτή κρίνεται σημαντική στα πλαίσια μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Κλείνοντας, να σημειωθεί ότι ίσως, σε ορισμένες περιπτώσεις, θα ήταν σκόπιμο να μελετηθούν επιπλέον τιμές της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης, για τις οποίες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι λαμβάνουν τιμές πιο κοντά στα όρια βιοϊσοδυναμίας, καθώς σε αυτά τα σημεία παρατηρείται η μεγαλύτερη ασυμφωνία μεταξύ των θεωρητικών δεδομένων και των δεδομένων με σφάλμα. Με τον τρόπο αυτό, θα σχηματιστεί μια πιο σφαιρική εικόνα για τον πώς επηρεάζει η προσθήκη σφάλματος τη συμπεριφορά των παραμέτρων. Ακόμη, χρήσιμο θα ήταν να εξεταστούν και τα *in vitro* δεδομένα με προσθήκη σφάλματος και να αναπτυχθούν *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεις, όπως έγινε και για τα θεωρητικά δεδομένα ⁽⁴⁴⁾ και όπως έχει πραγματοποιηθεί αντίστοιχη μελέτη για το πρωτοταξικό μοντέλο ⁽⁴²⁾ σε προγενέστερες διπλωματικές εργασίες, προκειμένου να διερευνηθεί το κατά πόσο μπορεί να προβλεφθεί η *in vivo* συμπεριφορά από τις *in vitro* μελέτες.

5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **M. Ashford.** Introduction to biopharmaceutics. [book auth.] Kevin M.G. Taylor Michael E. Aulton. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. s.l. : Elsevier, pp. 295-299, (2018).
2. **S.C. Chow, J.P. Liu.** Introduction. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Third Edition. s.l. : CRC Press, pp. 1-30, (2009).
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. [Ηλεκτρονικό] Revised March 2003. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Guidance-for-Industry-Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-for-Orally-Administered-Drug-Products---General-Considerations.PDF>.
4. **D. Hauschke, V. Steinijans, I. Pigeot.** Introduction. *Bioequivalence Studies in Drug Development. Methods and Applications*. s.l. : WILEY, pp. 1-16, (2007).
5. **U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research.** Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. [Ηλεκτρονικό] January 2001. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-approaches-establishing-bioequivalence>.
6. **M. Ashford.** Assessment of biopharmaceutical properties. [book auth.] Kevin M.G. Taylor Michael E.Aulton. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. s.l. : Elsevier, pp. 339-362, (2018).
7. **X. Ρέππας.** Εκτίμηση της απορρόφησης και της άφιξης στη γενική κυκλοφορία μετά από per os χορήγηση σε πειραματόζωα και σχεδιασμός αντίστοιχων μελετών (βιοϊσοδυναμίας) στον άνθρωπο. στις σημειώσεις (eclass) του μεταπτυχιακού μαθήματος "Προχωρημένη Βιοφαρμακευτική - Φαρμακοκινητική" του Π.Μ.Σ. "Βιομηχανική Φαρμακευτική". Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ (2019).
8. **Π. Μαχαίρας, Μ. Συμιλλίδου.** *Φαρμακοκινητική*. Αθήνα : ΕΚΠΑ. Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, (2014).
9. **European Medicines Agency (EMA).** CHMP. *Guideline On The Investigation of Bioequivalence*, January 2010. Available from: [Online]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.

10. **S.D. Patterson & B. Jones.** History and Regulation of Bioequivalence. *Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology*. 2nd Edition. s.l. : CRC Press, pp. 15-30, (2017).

11. **Ε. Νικολαΐδη.** Εγκρίσεις Φαρμακευτικών Προϊόντων - Κανονιστικό Πλαίσιο. στις σημειώσεις (eclass) του μεταπτυχιακού μαθήματος "Ειδικά Μαθήματα στη Βιομηχανική Φαρμακευτική", του Π.Μ.Σ. "Βιομηχανική Φαρμακευτική". Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2020).

12. **Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.** της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Available from: [Ηλεκτρονικό] <https://media.gov.gr/nomothesia/%CE%92%CE%B9%CE%B2%CE%BB%CE%B9%CE%BF%209%CE%BF/9.2.1.pdf>.

13. **IMS Institute for Healthcare Informatics.** The role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective. [Online] 2015. Available from: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS_Health_2015_-_The_Role_of_Generic_Medicines_in_Sustaining_Healthcare_Systems_-_A_European_Perspective.pdf.

14. **IGES.** Value of Generic Medicines - Health Economics Study. [Online] 2015. Available from: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IGES_Study_Report_final_05-10-2015.pdf.

15. **S.S. Xanthopoulou, K. Katsaliaki.** Policies and perceptions on generic drugs: The case of Greece. *SAGE*. Vol. 32, No. 1, pp. 49-56, (2019).

16. **R. Wang, D. P. Conner, B. V.Li.** Bioavailability and Bioequivalence Aspects of Oral Modified-Release Drug Products. *The AAPS Journal*. Vol. 19, No. 2, pp. 360-366, (2017).

17. **Μ. Συμιλλίδου.** Μελέτες Βιοϊσοδυναμίας: Φαρμακοκινητική - Στατιστική Ανάλυση. στις σημειώσεις (eclass) του μεταπτυχιακού μαθήματος "Προχωρημένη Βιοφαρμακευτική-Φαρμακοκινητική" του Π.Μ.Σ. "Βιομηχανική Φαρμακευτική". Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2019).

18. **M.L. Chen, B. Davit, R. Lionberger, Z. Wahba, H.Y. Ahn, L. X. Yu.** Using Partial Area for Evaluation of Bioavailability and Bioequivalence. *Pharmaceutical Research*. Vol. 28, pp. 1939-1941, (2011).

19. **S.K. Niazi.** Bioequivalence Testing Rationale and Principles. *Handbook of Bioequivalence Testing*. 2nd Edition. s.l. : CRC Press, pp. 95-150, (2015).
20. **X. Ρέππας.** Στατιστική Συμπερασματολογία. στις σημειώσεις (eclass) του μεταπτυχιακού μαθήματος "Στατιστικές Μέθοδοι και Εφαρμογές τους στις φαρμακευτικές επιστήμες", του Π.Μ.Σ. "Βιομηχανική Φαρμακευτική". Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2019).
21. **D. Hauschke, V. Steinijans, I. Pigeot.** Basic Statistical Considerations. *Bioequivalence Studies in Drug Development. Methods and applications*. s.l. : WILEY, pp. 37-68, (2007).
22. **J. Z. Duan, K. Riviere, P. Marroum.** In Vivo Bioequivalence and In Vitro Similarity Factor (f2) vs Dissolution Profile Comparisons of Extended Release Formulations: How and When Do They Match? *Pharmaceutical Research*. Vol. 28, No.5, pp. 1144-1156, (2011).
23. **V. Karalis, M. Symillides & P. Macheras.** Novel methods to assess bioequivalence. *Expert Opinion*. Vol. 7, No.1, pp. 79-88, (2011).
24. **US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).** FDA Draft Guidance for Industry, Bioequivalence recommendations for Progesterone oral capsules. [Ηλεκτρονικό] Silver Spring, 2011. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm209294.pdf>.
25. **J.E. Polli.** In vitro Studies are Sometimes Better than Conventional Human Pharmacokinetic In Vivo Studies in Assessing Bioequivalence of Immediate-Release Oral Dosage Forms. *The AAPS Journal*. Vol. 10, No.2, pp. 289-299, (2008).
26. **P. A. Dickinson, W. W. Lee, P. W. Stott, A. I. Townsend, J. P. Smart, P. Ghahramani, T. Hammett, L. Billett, S. Behn, R. C. Gibb, B. Abrahamsson.** Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design. *The AAPS Journal*. Vol. 10, No.2, pp. 280-290, (2008).
27. **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. [Ηλεκτρονικό] August 1997. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms>.
28. **U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research.** Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate - Release Solid Oral Dosage Forms Based on a

Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry. [Ηλεκτρονικό] December 2017. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-forms>.

29. **J.D. Gomez - Mantilla, U.F. Schaefer, V.G. Casabo, T. Lehr, C.M. Lehr.** Statistical Comparison of Dissolution Profiles to Predict the Bioequivalence of Extended Release Formulations. *The AAPS Journal*. Vol. 16, No. 4, pp. 791-802, (2014).

30. **A. Rescigno.** Bioequivalence. *Pharmaceutical Research*. Vol. 9, No. 7, pp. 925-928, (1992).

31. **T. O'Hara, A. Dunne, J. Butler, J. Devane.** A review of methods used to compare dissolution profile data. *Research Focus*. Vol. 1, No.5, pp. 214-223, (1998).

32. **M. Vertzoni, M. Symillides, A. Iliadis, E. Nicolaidis, C. Reppas.** Comparison of simulated cumulative drug versus time data sets with indices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 56, No.3, pp. 421-428, (2003).

33. **J.W. Moore, H.H. Flanner.** Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. *Pharmaceutical Technology*. Vol. 20, No. 6, pp. 64-75, (1996).

34. **F. Langenbucher.** IVIVC: Indices for Comparing Release and Response Profiles. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 25, No. 11, pp. 1223-1225, (1999).

35. **E. Nicolaidis, M. Symillides, J. B. Dressman, C. Reppas.** Biorelevant Dissolution Testing to Predict the Plasma Profile of Lipophilic Drugs After Oral Administration. *Pharmaceutical Research*. Vol. 18, No. 3, pp. 380-388, (2001).

36. **E. Dimitrakopoulou, M. Symillides, C. Reppas, P. Macheras.** Direct Curve Comparison Indices for the Assessment of Bioequivalence. *International Symposium On Scientific and Regulatory Aspects of Dissolution and Bioequivalence, Athens, Greece*. (2002).

37. **S.A. Marston, J. E.Polli.** Evaluation of Direct Curve Comparison Metrics Applied to Pharmacokinetic Profiles and Relative Bioavailability and Bioequivalence. *Pharmaceutical Research*. Vol. 14, No. 10, pp. 1363-1369, (1997).

38. **M. Symillides, E. Michou, P. Papadopoulou & C. Reppas.** Pharmacokinetic profile comparison: Sensitivity om metrics and curve comparison indices in reflecting differences in early and overall exposure. *5th WCSATD EUFEPS, Uppsala, Sweden, June 24-26, (2013)*.

39. **A. Δαλμάρα.** 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, ΜΔΕ "Βιομηχανική Φαρμακευτική"*. ΕΚΠΑ (2009).

40. **A. Dalmara, C. Reppas, M. Symillides.** In vitro dissolution profile comparison and in vivo bioequivalence: The impact of in vivo input and disposition kinetics of the drug. *AAPS Annual Meeting and Exposition*. Chicago, IL., October 14-18 (2012).

41. **F. Xie, S. Ji, Z. Cheng.** 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*. Vol. 66, pp. 163-172, (2014).

42. **Σ. Περικλέους.** Ομοιότητα καμπυλών διάλυσης και βιοϊσοδυναμία φαρμακευτικών σκευασμάτων. *Διπλωματική Εργασία, ΜΔΕ "Βιομηχανική Φαρμακευτική"*. ΕΚΠΑ 2019.

43. **Χ.Ε. Βασιλακοπούλου.** Ομοιότητα καμπυλών διάλυσης και βιοϊσοδυναμία σκευασμάτων: έμφαση στη συμπεριφορά της παραμέτρου T_{max}. *Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Φαρμακευτικής*. ΕΚΠΑ 2020.

44. **Σ.Ι. Ηλιοπούλου.** Σύγκριση καμπυλών διάλυσης και βιοϊσοδυναμία φαρμακευτικών σκευασμάτων όταν η απορρόφηση του φαρμάκου περιγράφεται από τη συνάρτηση Weibull. *Διπλωματική Εργασία, ΜΔΕ "Βιομηχανική Φαρμακευτική"*. ΕΚΠΑ 2020.

45. **F. Langerbucher.** Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *J. Pharm. Pharmac.* Vol. 24, pp. 979, (1972).

46. **V.K. Piotrovskii.** The Use of Weibull Distribution to Describe the In Vivo Absorption Kinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. Vol. 15, No.6, pp. 681-686, (1987).

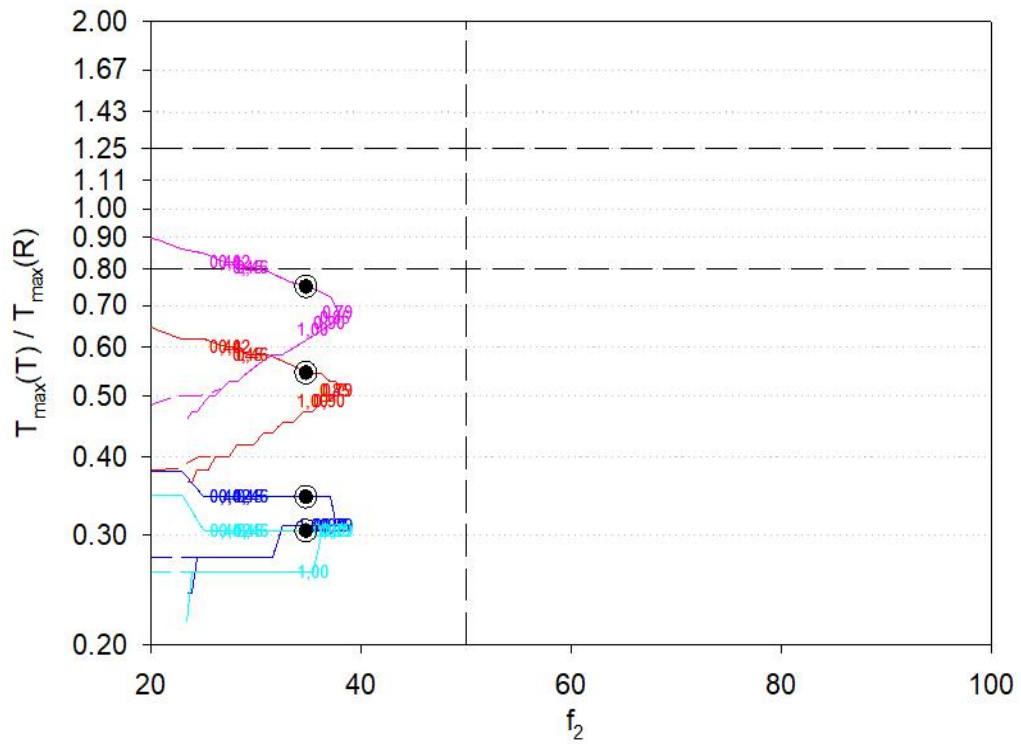
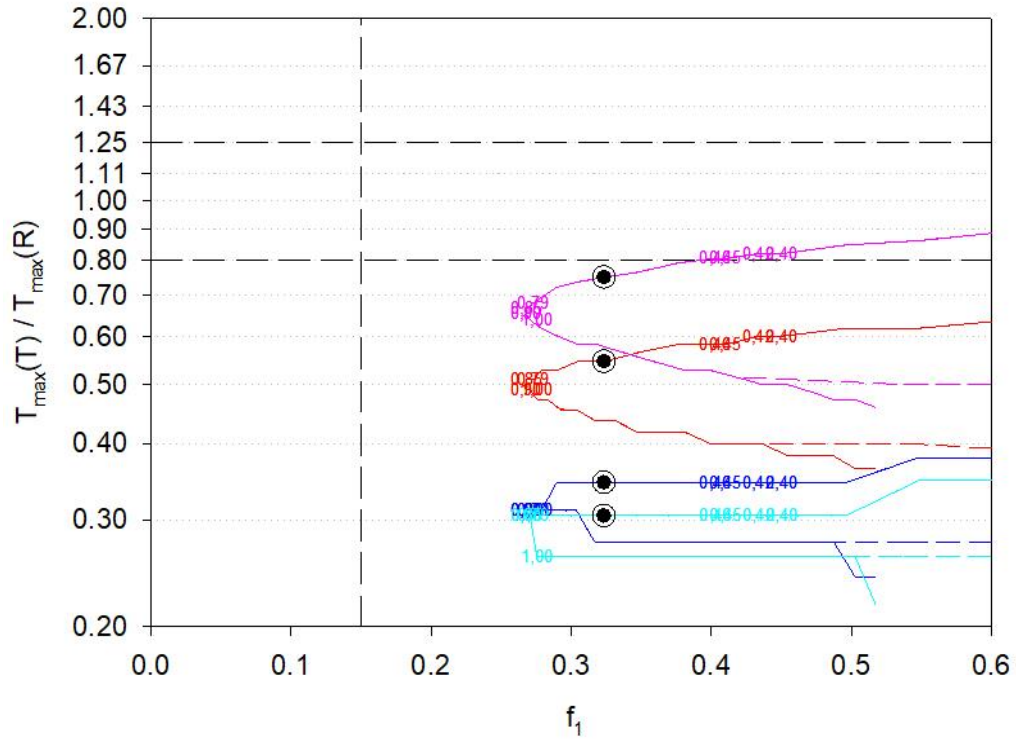
47. **Μ. Συμιλλίδου.** Μη διαμερισματική Φαρμακοκινητική Ανάλυση (Noncompartmental analysis). στις σημειώσεις (eclass) του μεταπτυχιακού μαθήματος "Προχωρημένη Βιοφαρμακευτική- Φαρμακοκινητική" του Π.Μ.Σ. "Βιομηχανική Φαρμακευτική". Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2019).

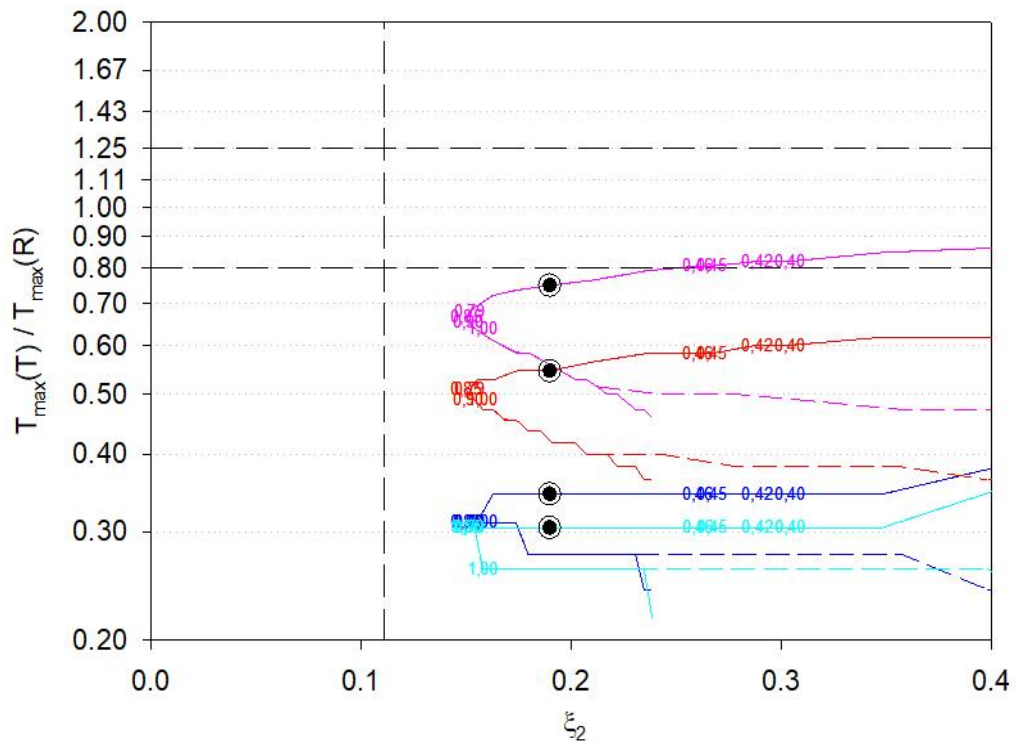
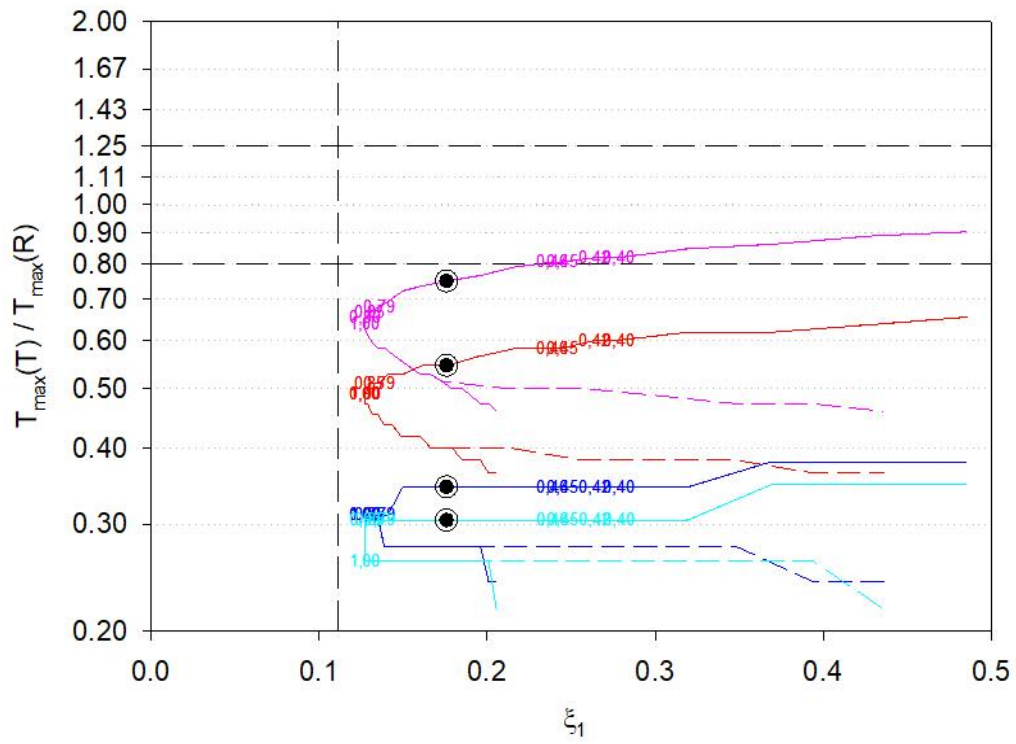
48. **F. Langenbucher.** Numerical Convolution/Deconvolution as a Tool for Correlating in Vitro with in Vivo Drug Availability". *Pharm. Ind.* Vol. 44, pp. 1166, (2003).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: IN VITRO – IN VIVO ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ (IVIVC) ΓΙΑ ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΟΤΑΝ $u_T \neq u_R$

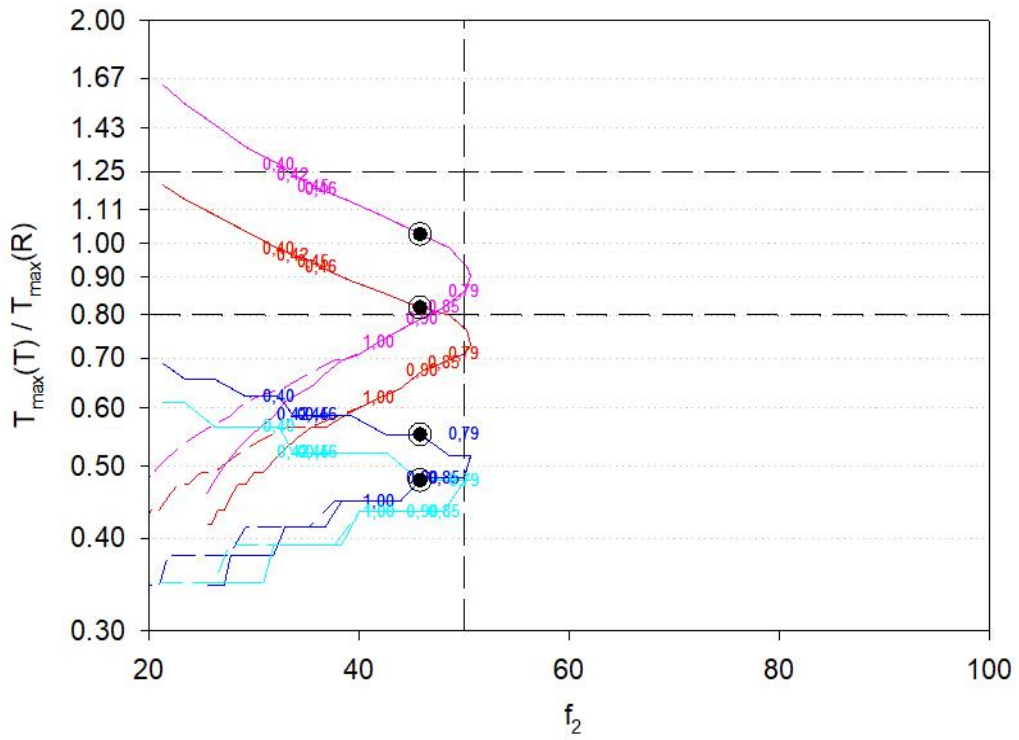
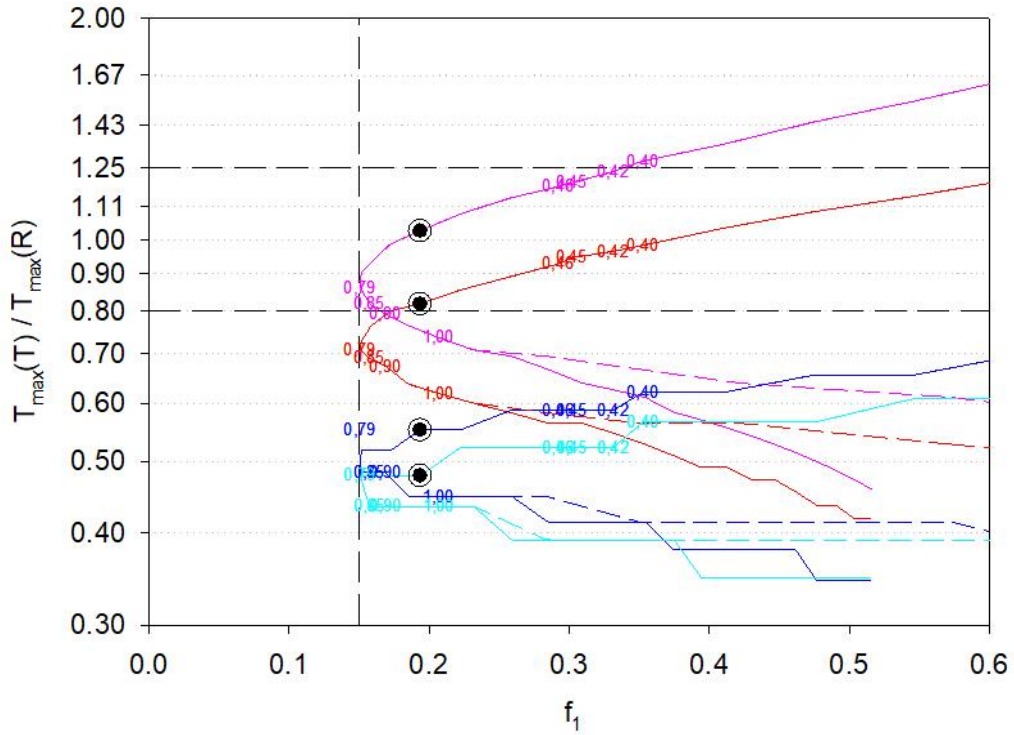
Στα διαγράμματα που ακολουθούν απεικονίζονται οι λόγοι T/R της φαρμακοκινητικής παραμέτρου T_{max} , που προσδιορίστηκαν με βάση τα in vivo δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σε σχέση με τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών διάλυσης, f_1 , f_2 , ξ_1 και ξ_2 , που προσδιορίστηκαν με βάση τα vitro δεδομένα διάλυσης. Στα διαγράμματα, οι έγχρωμες συνεχείς γραμμές αντιστοιχούν στις περιπτώσεις που οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών προσδιορίστηκαν για χρόνο αποκοπής ref85 ($-k_{el}=0.1$, $k_{aR}/k_{el}=6$, $-k_{el}=0.2$, $k_{aR}/k_{el}=3$, $-k_{el}=0.8$, $k_{aR}/k_{el}=0.75$, $-k_{el}=1.21$, $k_{aR}/k_{el}=0.5$). Οι έγχρωμες διακεκομμένες σε αυτές που ο προσδιορισμός έγινε σε χρόνο αποκοπής fast85 ($--k_{el}=0.1$, $k_{aR}/k_{el}=6$, $--k_{el}=0.2$, $k_{aR}/k_{el}=3$, $--k_{el}=0.8$, $k_{aR}/k_{el}=0.75$, $--k_{el}=1.21$, $k_{aR}/k_{el}=0.5$). Οι μαύρες διακεκομμένες γραμμές (---) αντιστοιχούν στα όρια ομοιότητας των in vitro καμπυλών και τα όρια βιοϊσοδυναμίας. Ο κλειστός μαύρος κύκλος (●) αντιστοιχεί στις περιπτώσεις που οι σταθερές των ρυθμών απορρόφησης των σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς ταυτίζονται ($k_{a,T} = k_{a,R}$) και οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών έχουν προσδιοριστεί με βάση το χρόνο αποκοπής ref85, ενώ αντίστοιχα ο ανοιχτός μαύρος κύκλος (○) αναφέρεται στις ίδιες περιπτώσεις, όπου όμως οι δείκτες υπολογίστηκαν για χρόνο αποκοπής fast85. Τέλος, οι αριθμοί- σύμβολα που παρατηρούνται πάνω στις καμπύλες αντιστοιχούν στις τιμές της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης που μελετήθηκαν από τη Σ. Περικλέους (42) και για το πρωτοταξικό μοντέλο, ήταν οι περιπτώσεις αυτές που παρουσίαζαν αποτελέσματα πιο κοντά στα όρια ομοιότητας των καμπυλών βάσει των δεικτών f_1 και f_2 αλλά και στα όρια βιοϊσοδυναμίας των παραμέτρων C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$. Υπενθυμίζεται ότι οι εν λόγω τιμές της σταθεράς του ρυθμού διάλυσης είναι οι ακόλουθες: 0.4, 0.42, 0.45, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9, 1.

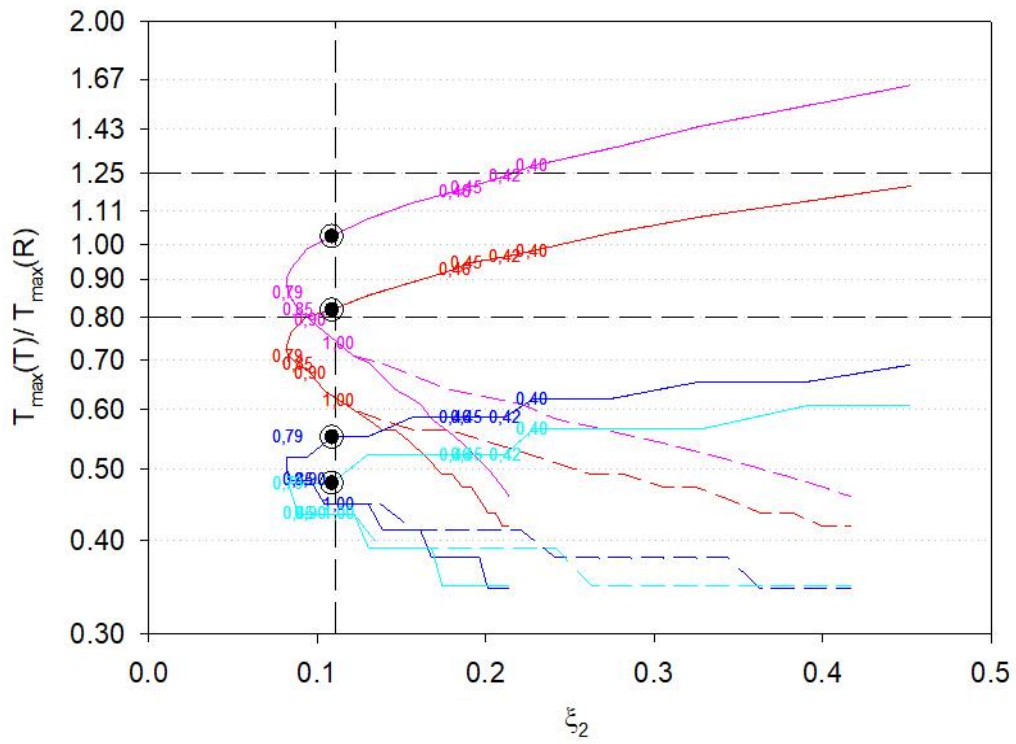
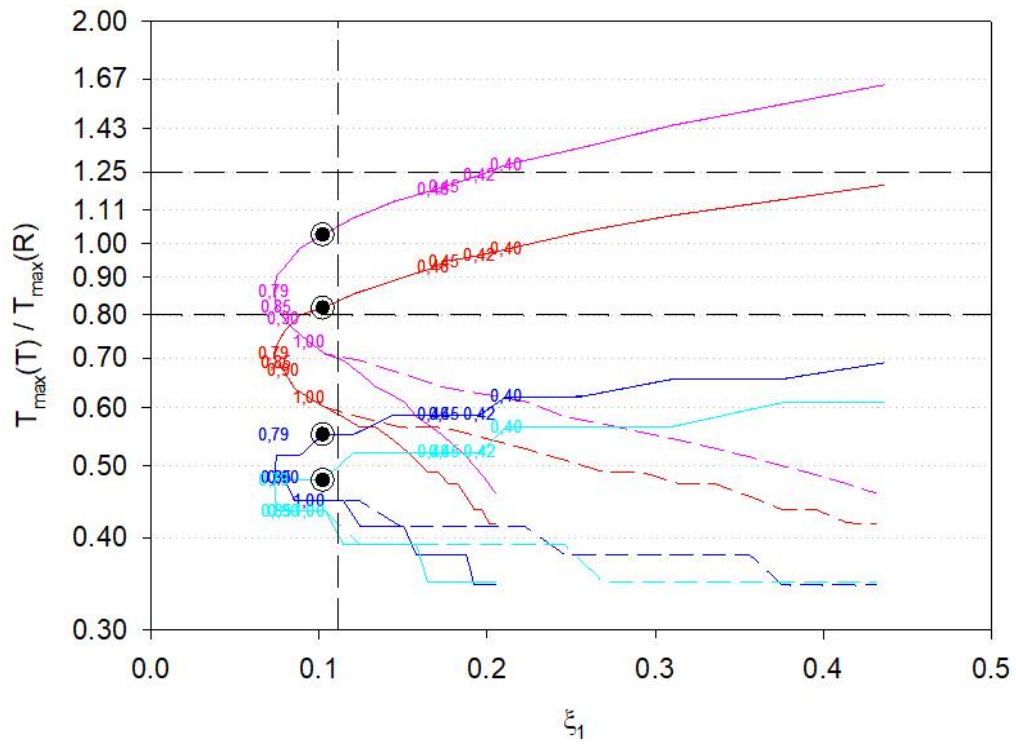
I.1 IVIVC: $u_R = 1$, $u_T = 0.2$, $k_{a,R} = k_{d,R} = 0.6$, $k_{a,T} = k_{d,T} = [0.21 - 1.8]$



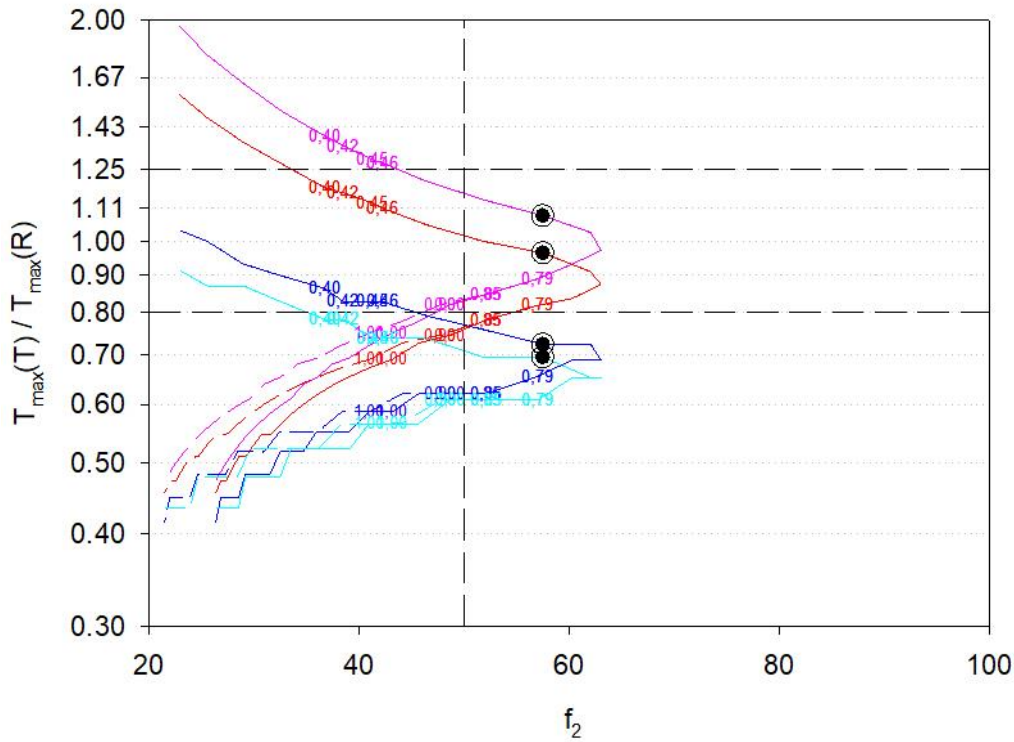
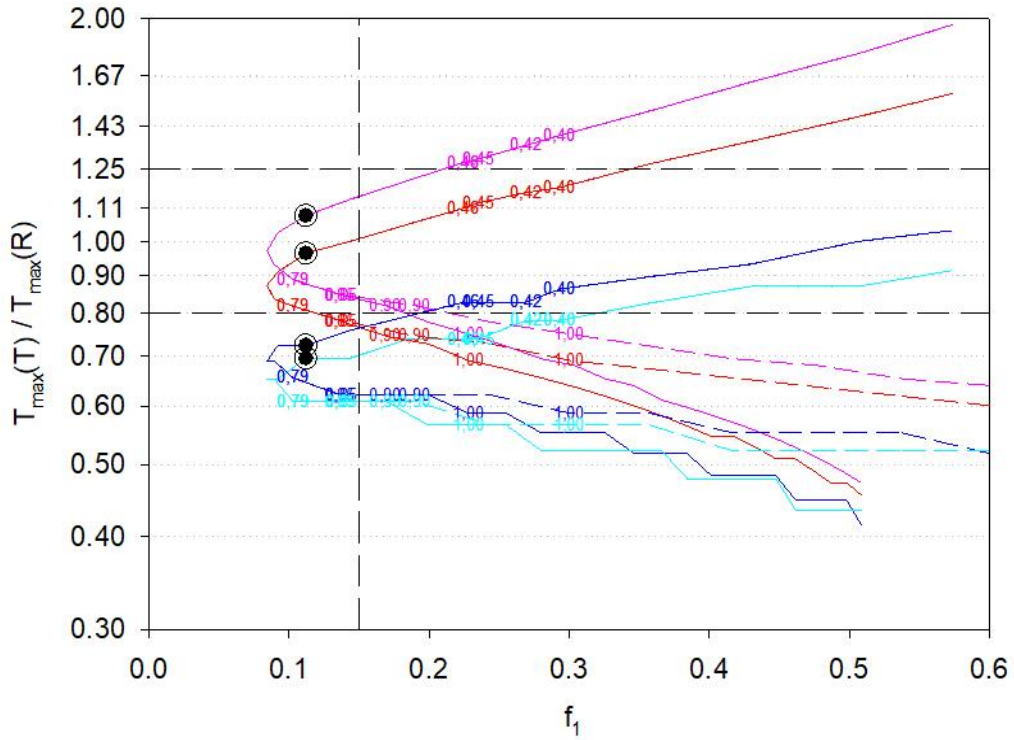


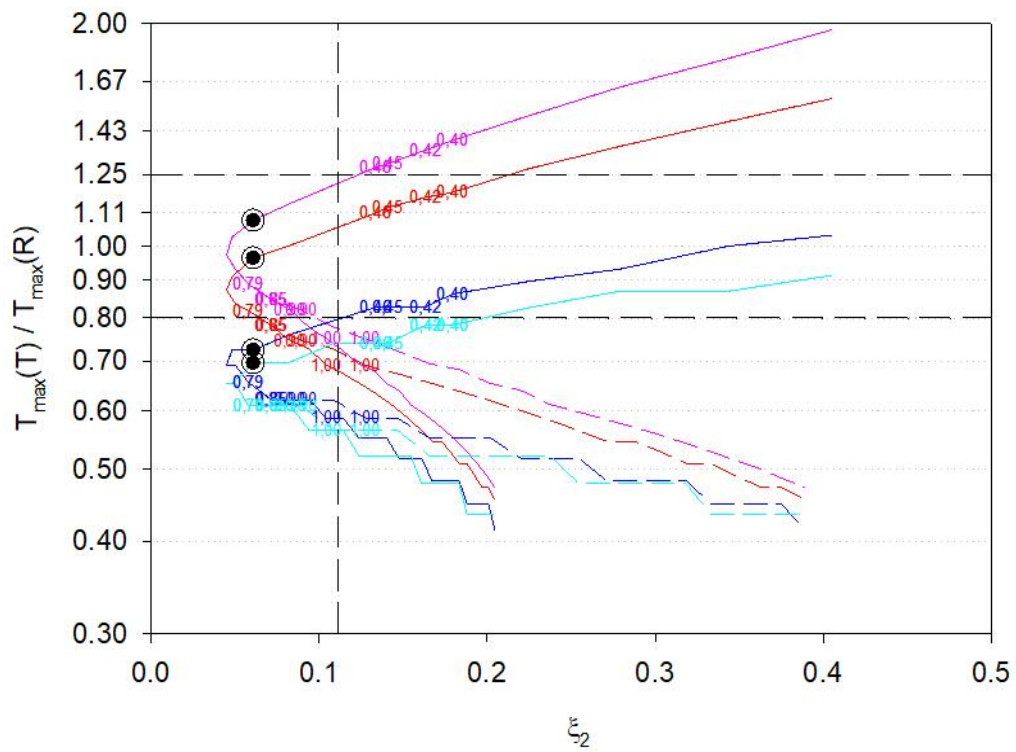
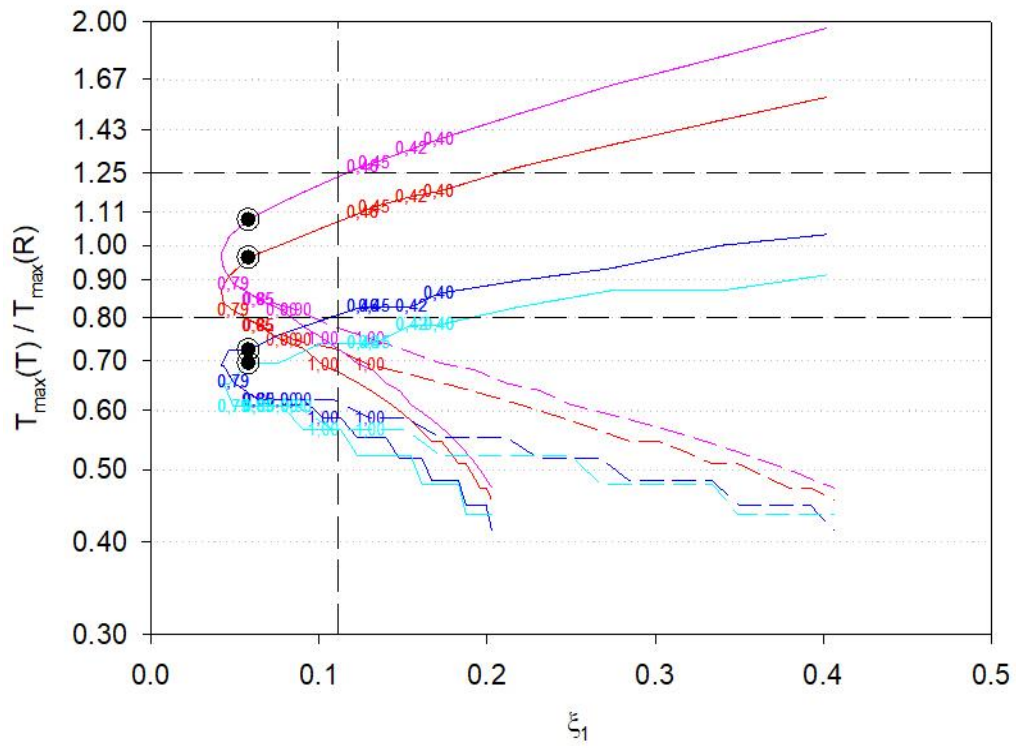
I.2 IVIVC: $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R} = k_{d,R} = 0.6, k_{a,T} = k_{d,T} = [0.21 - 1.8]$



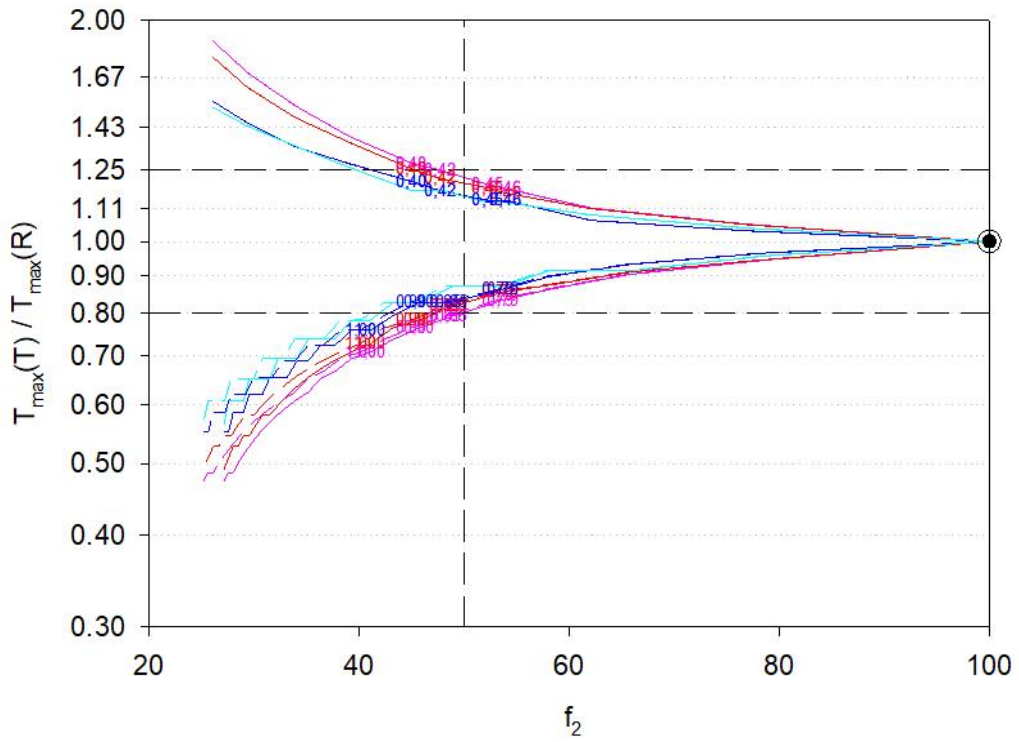
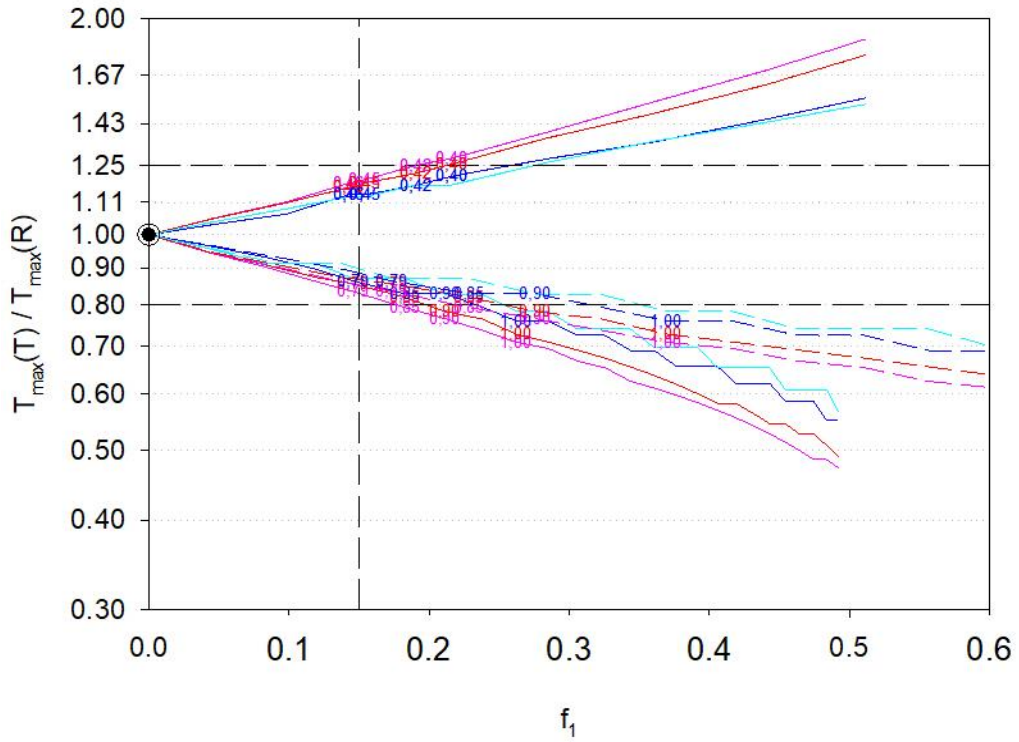


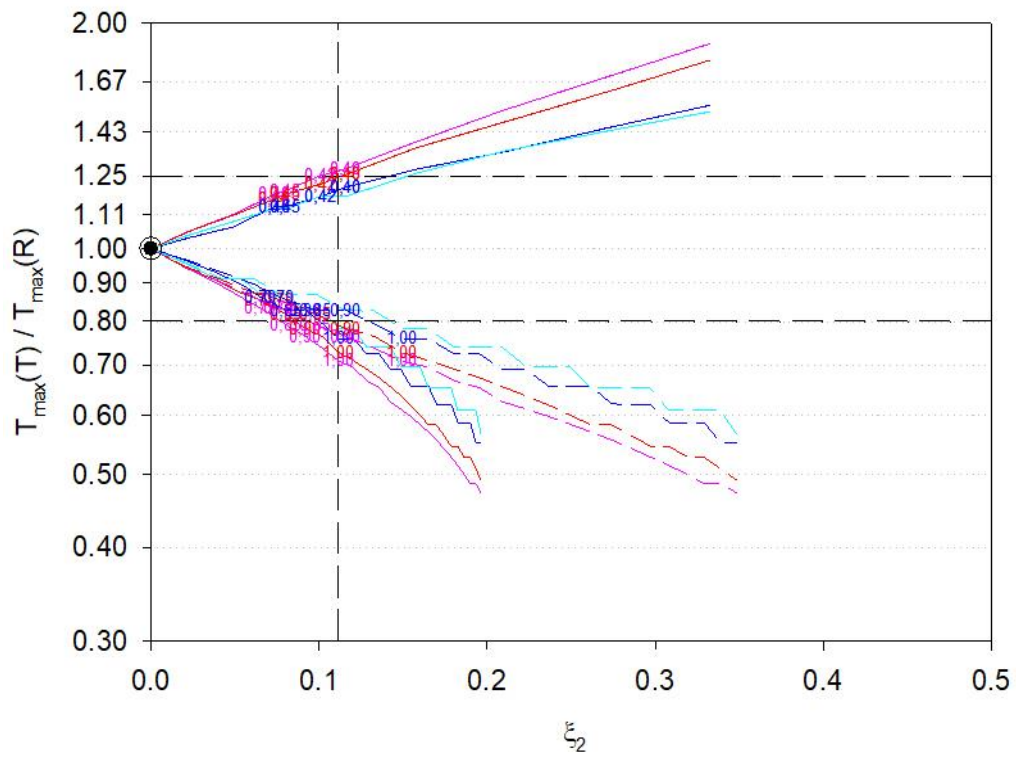
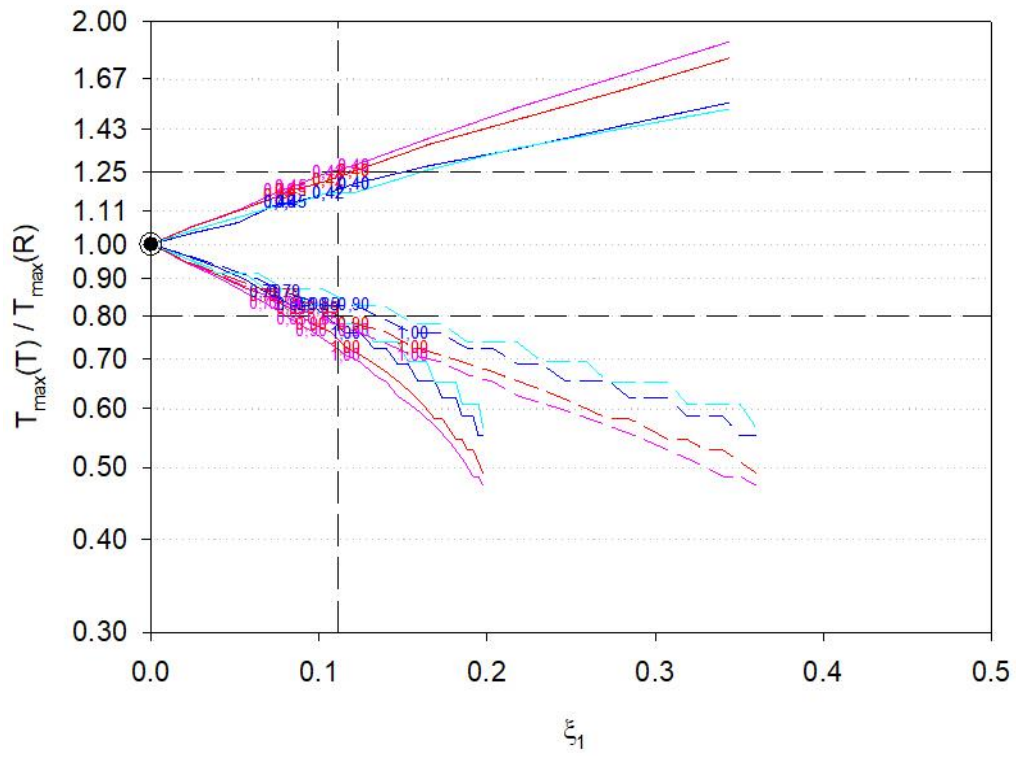
I.3 IVIVC: $u_R = 1, u_T = 0.7, k_{a,R} = k_{d,R} = 0.6, k_{a,T} = k_{d,T} = [0.21 - 1.8]$



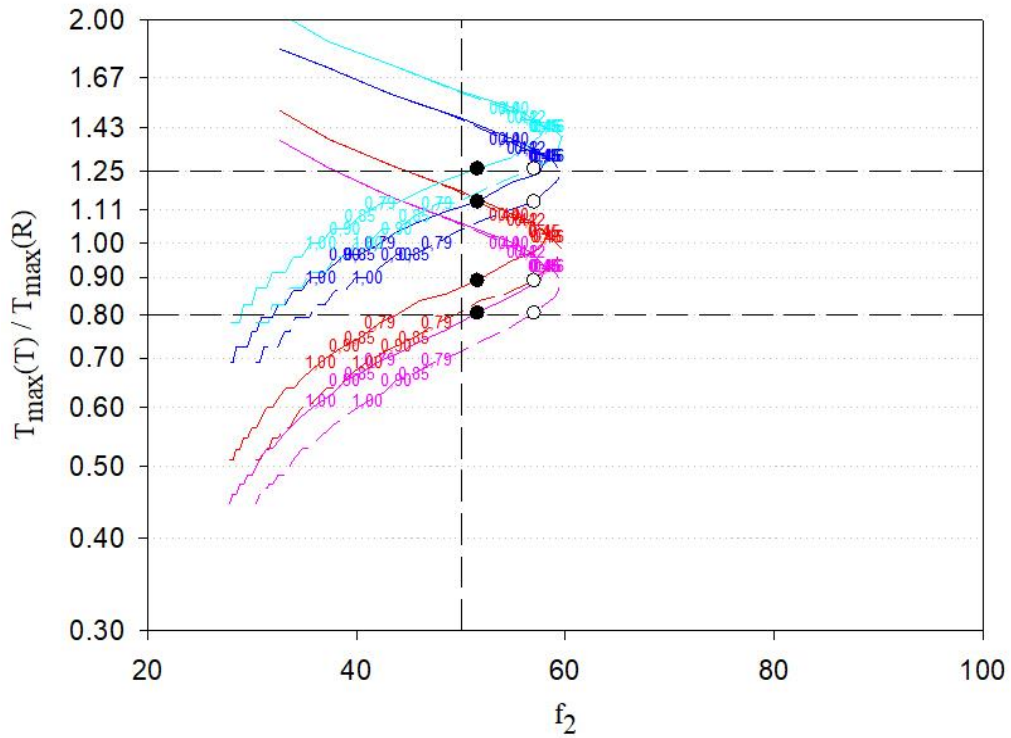
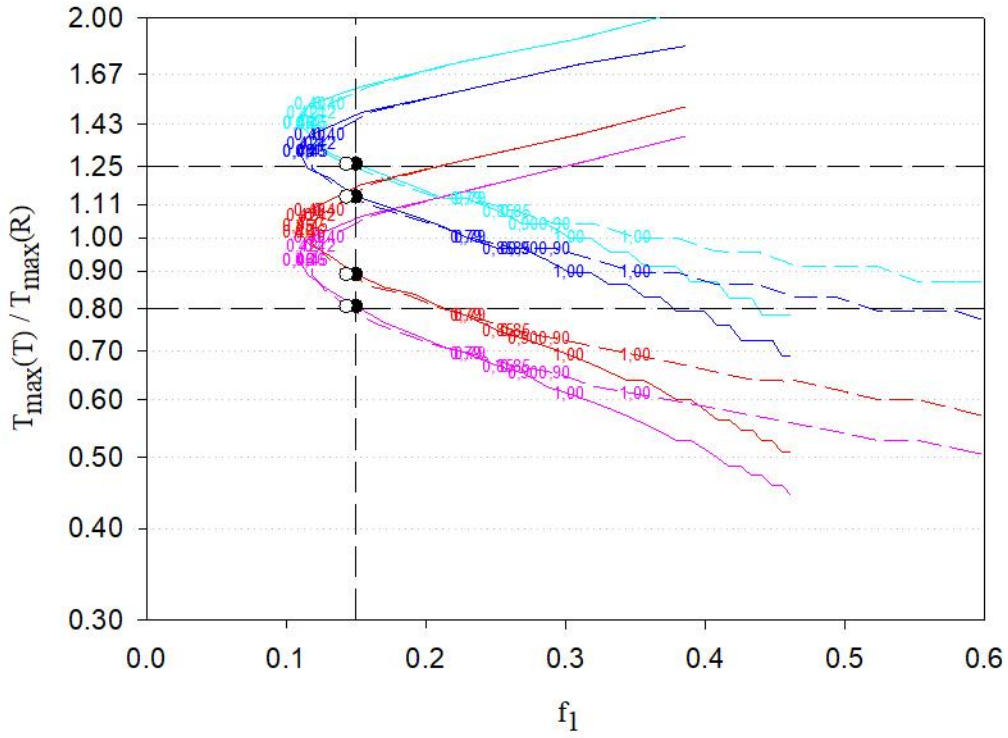


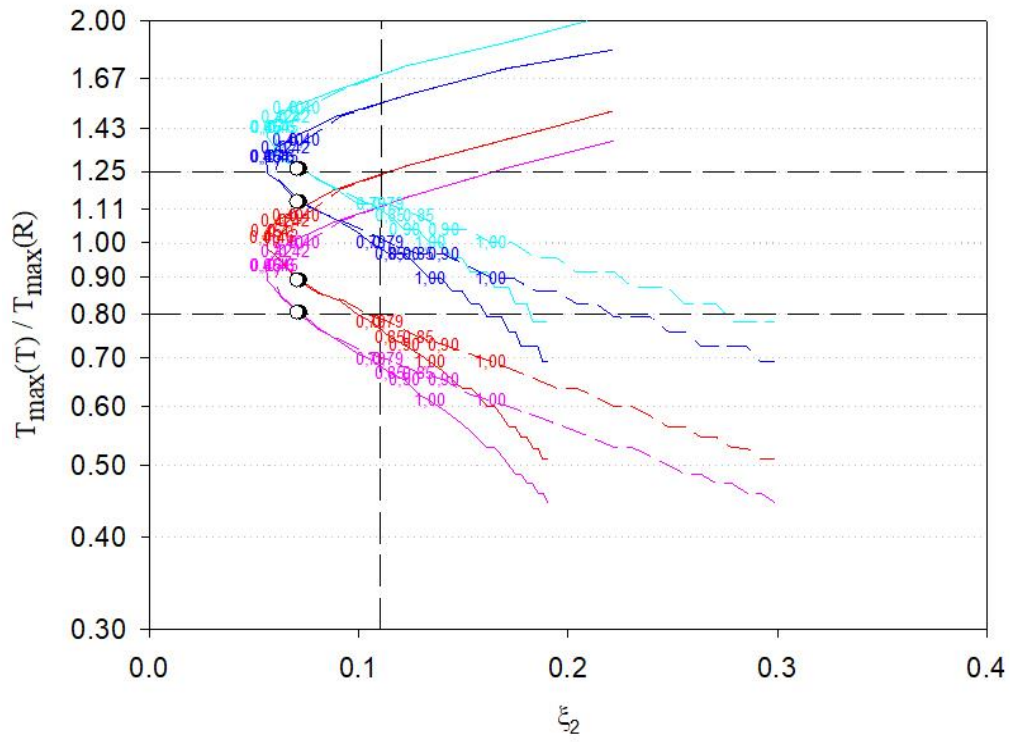
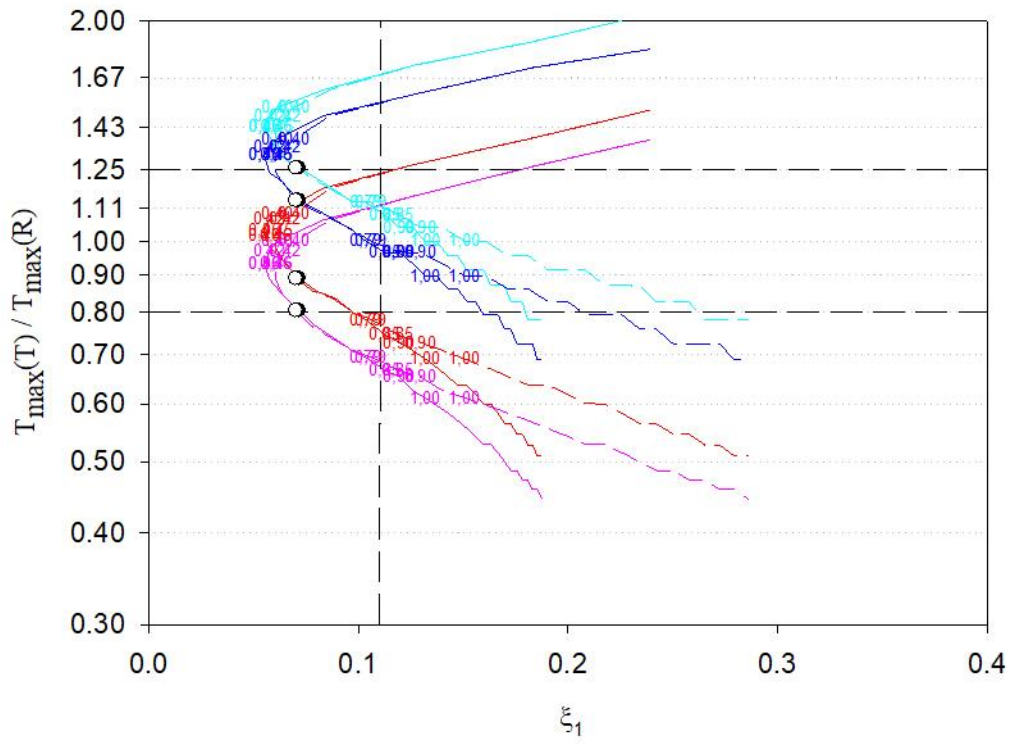
I.4 IVIVC: $u_R = 1, u_T = 1, k_{a,R} = k_{d,R} = 0.6, k_{a,T} = k_{d,T} = [0.21 - 1.8]$



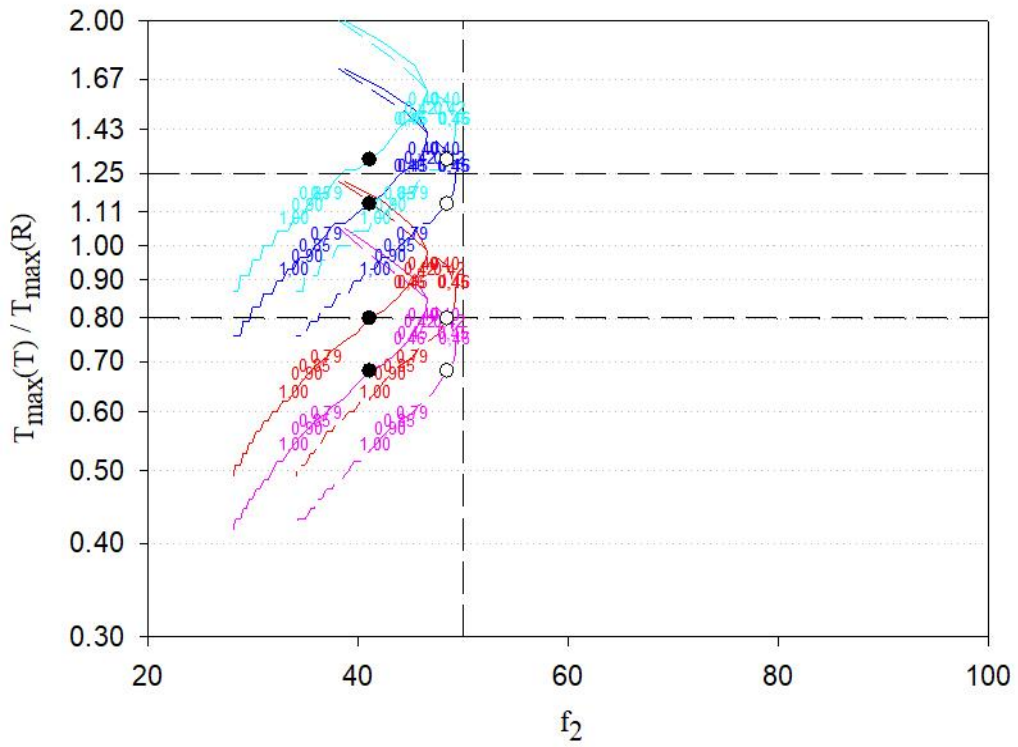
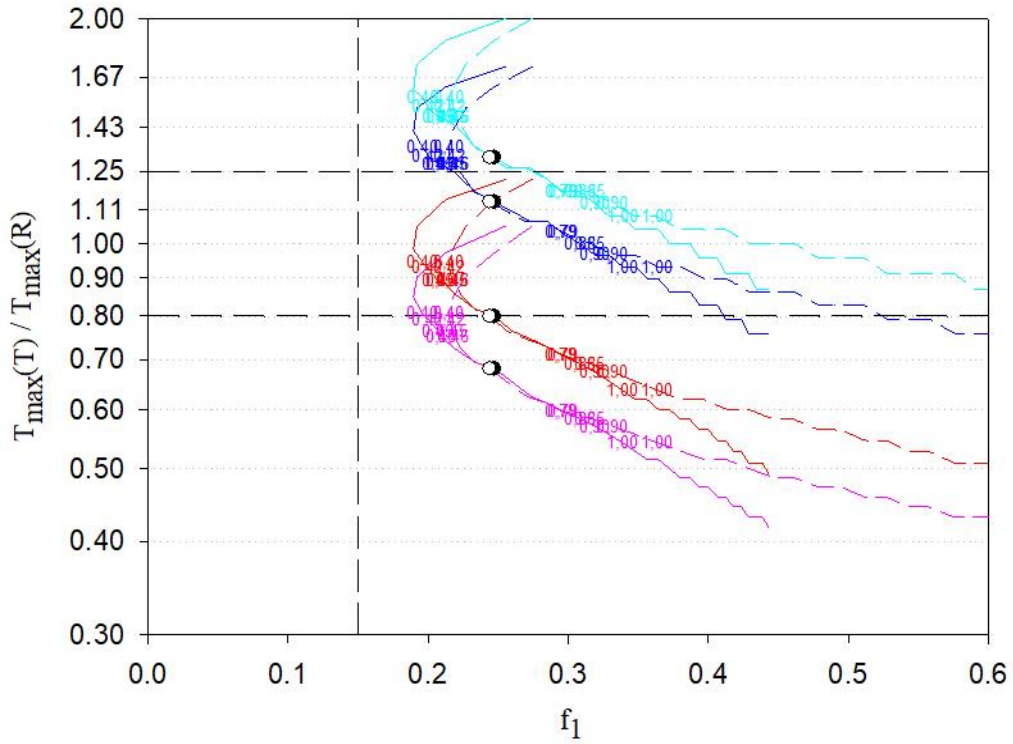


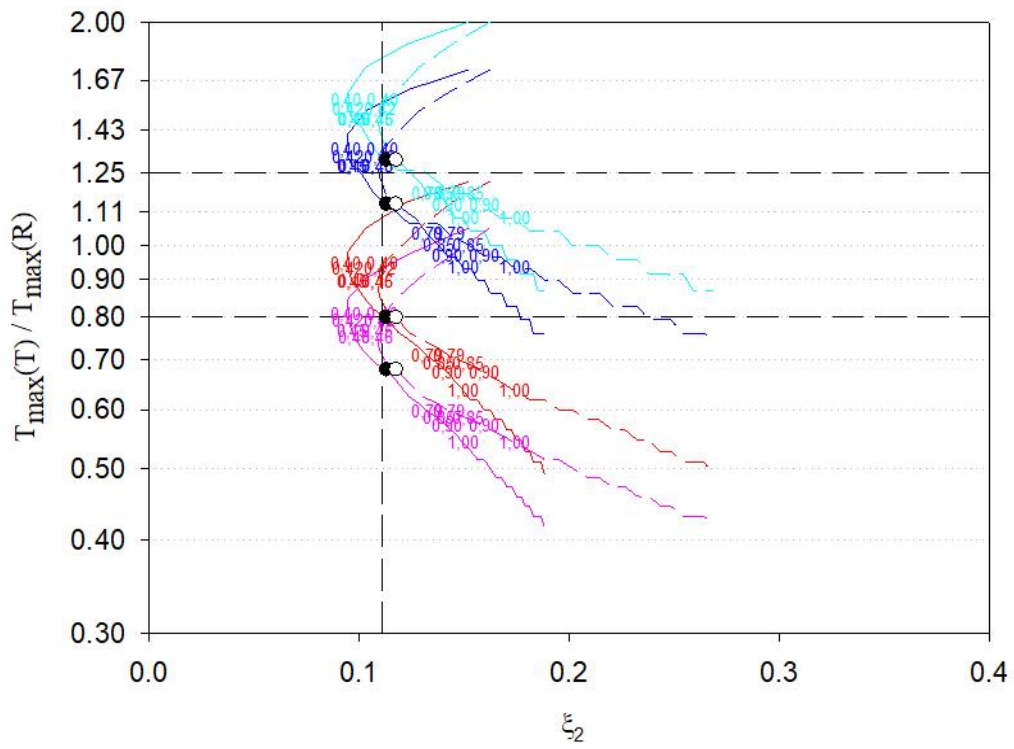
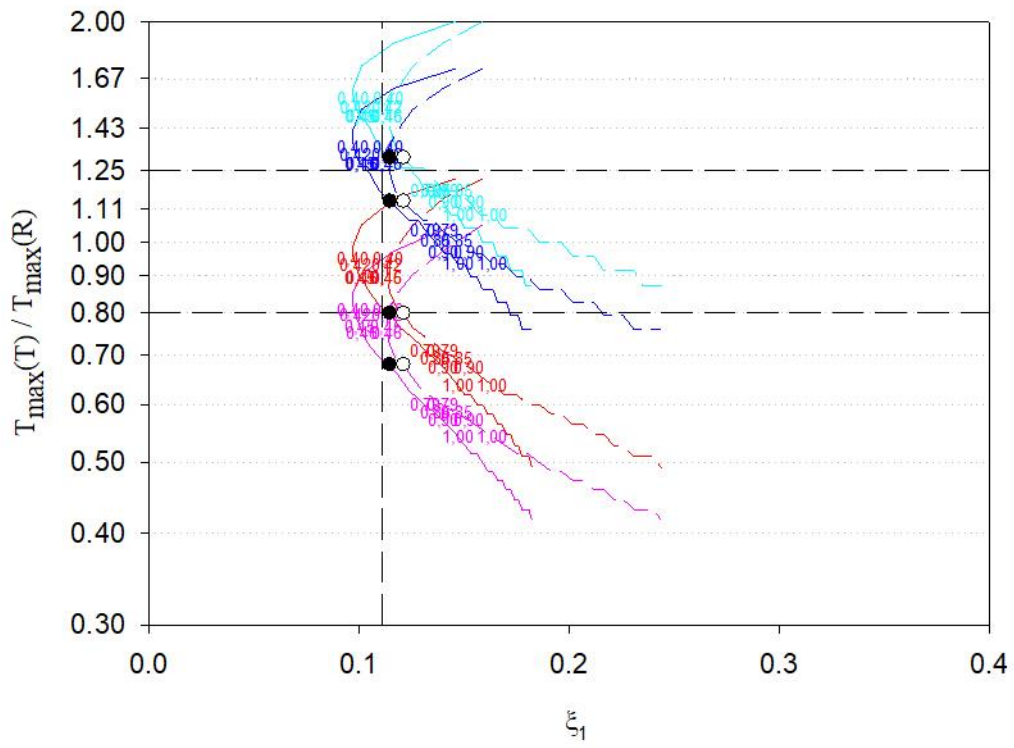
I.5 IVIVC: $u_R = 1$, $u_T = 1.5$, $k_{a,R} = k_{d,R} = 0.6$, $k_{a,T} = k_{d,T} = [0.21 - 1.8]$



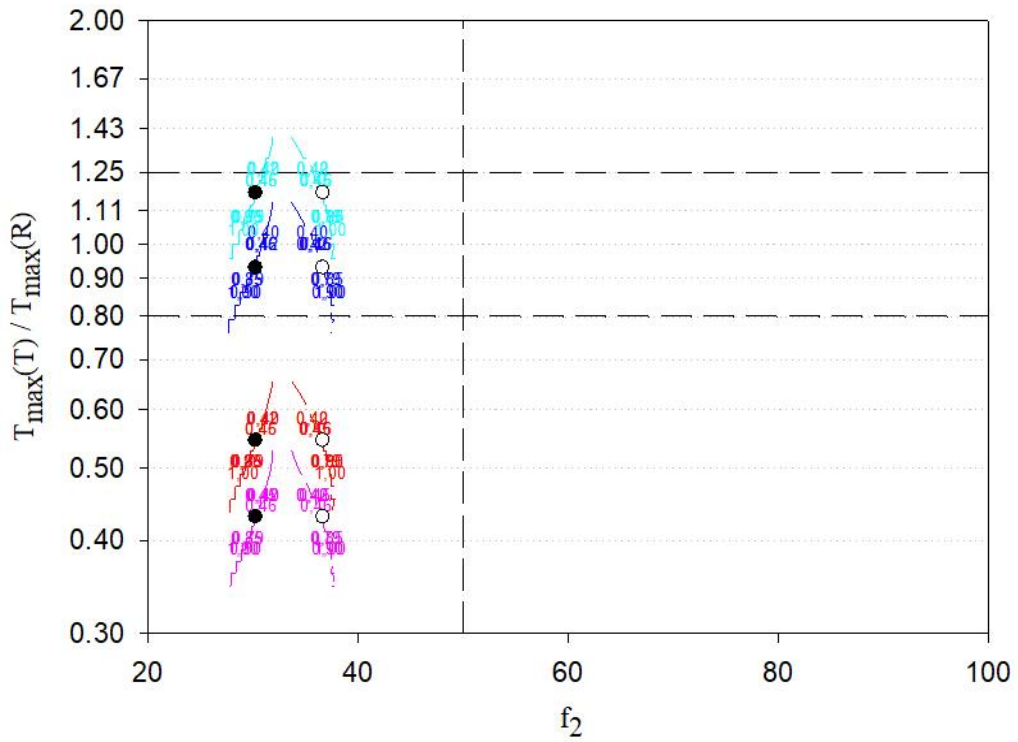
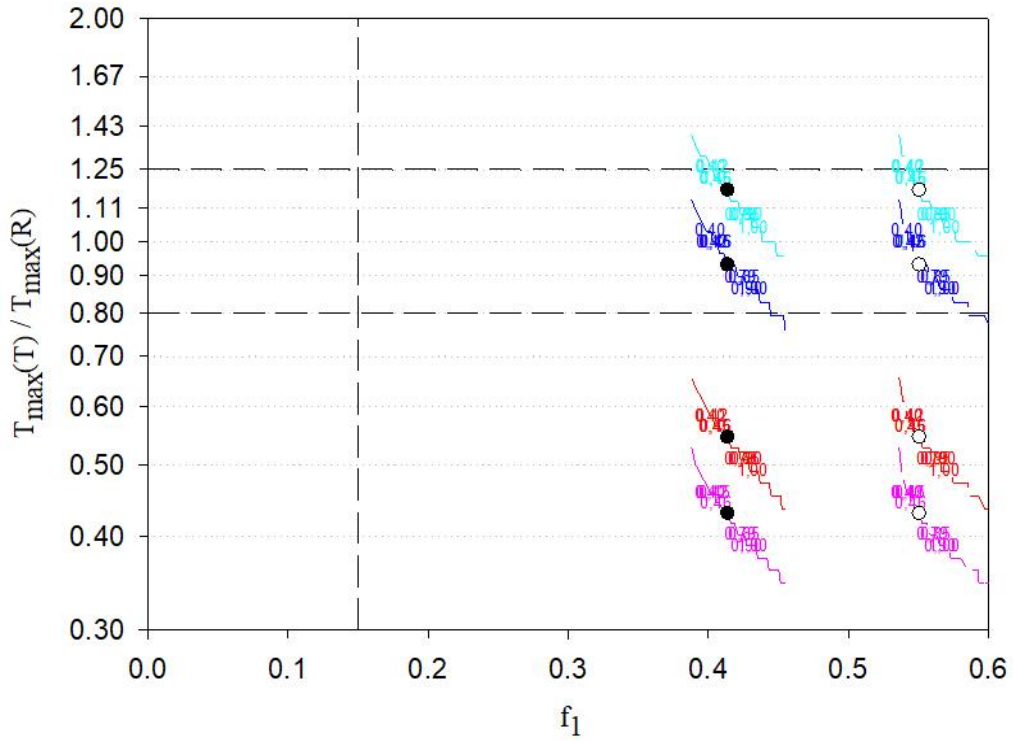


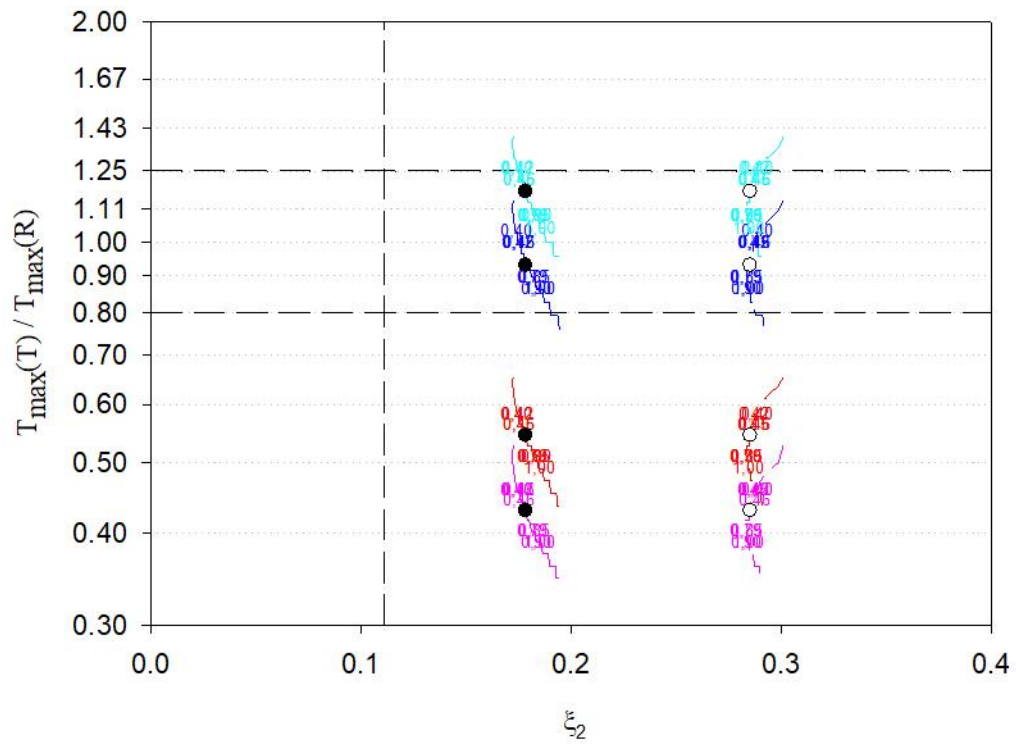
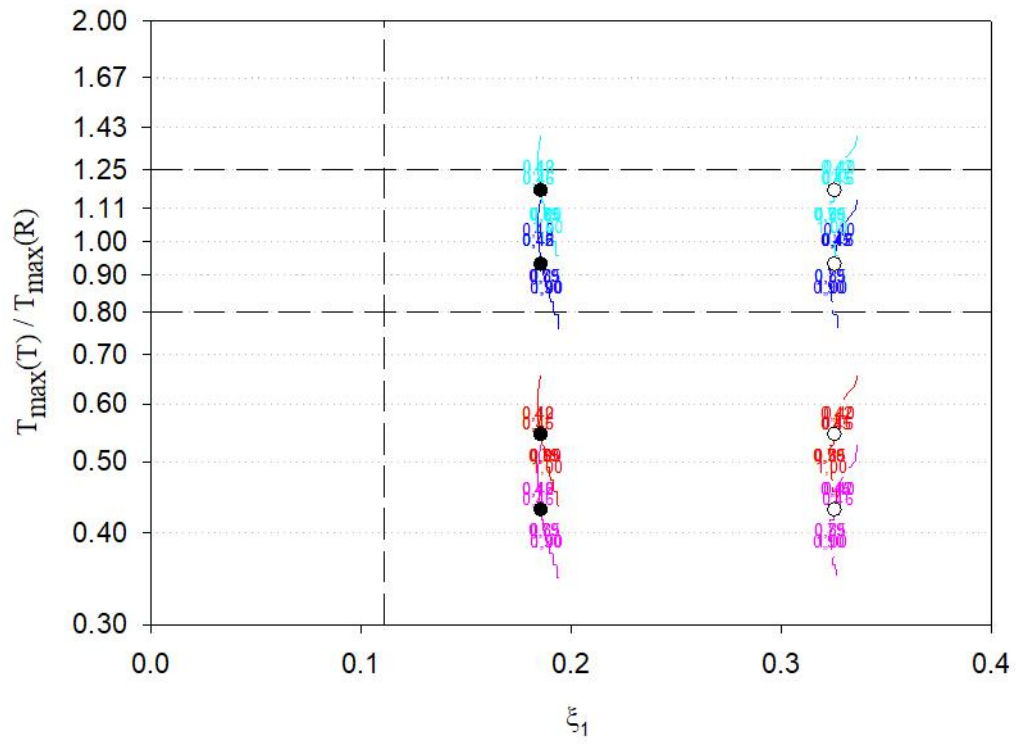
I.6 IVIVC: $u_R = 1$, $u_T = 2$, $k_{a,R} = k_{d,R} = 0.6$, $k_{a,T} = k_{d,T} = [0.21 - 1.8]$





I.7 IVIVC: $u_R = 1, u_T = 5, k_{a,R} = k_{d,R} = 0.6, k_{a,T} = k_{d,T} = [0.21 - 1.8]$





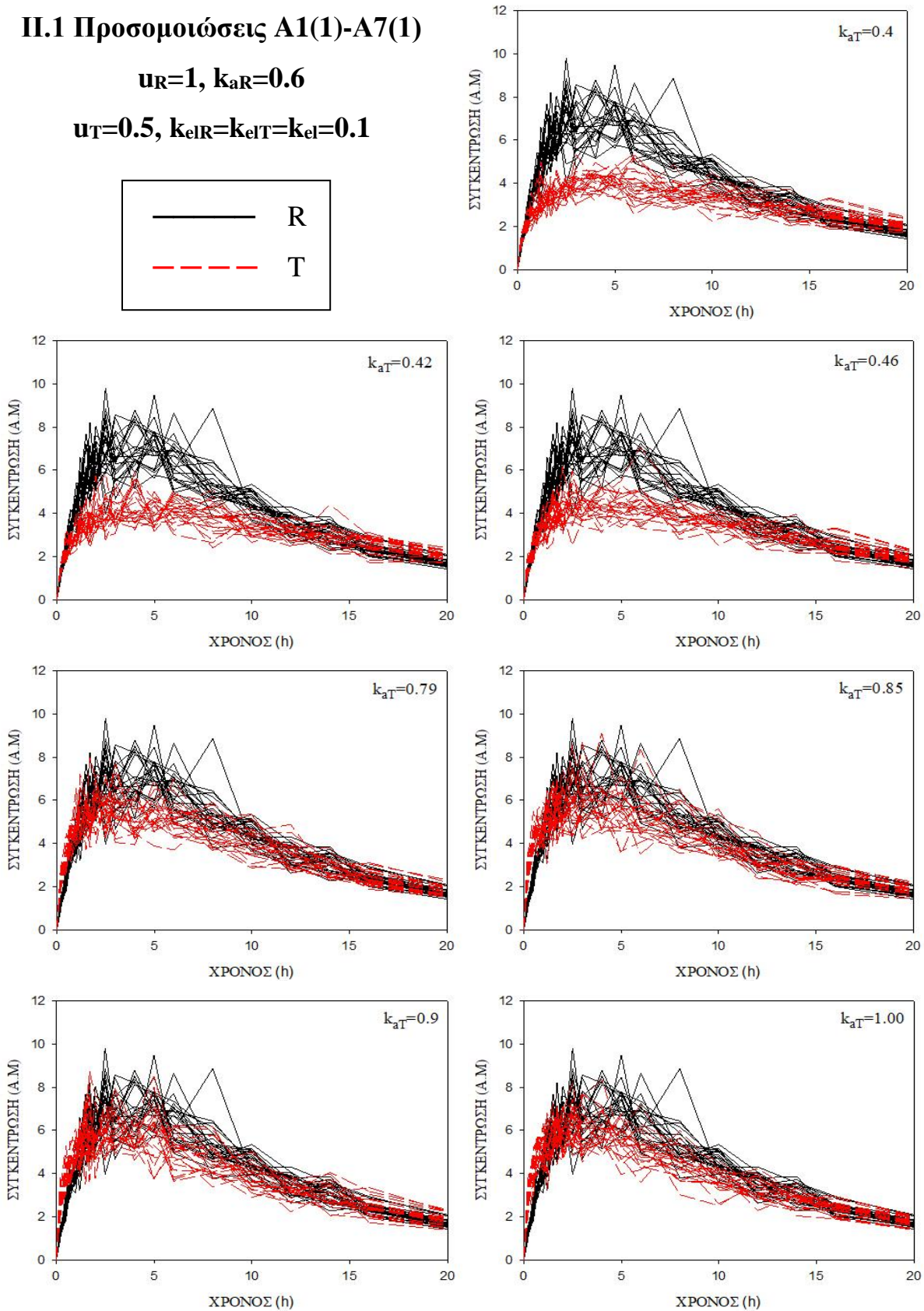
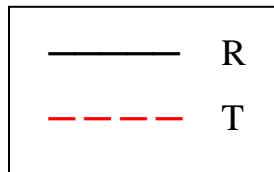
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕ ΣΦΑΛΜΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ (R) ΚΑΙ ΥΠΟ ΕΛΕΓΧΟ (T) ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΘΕΛΟΝΤΗ (INDIVIDUAL PROFILES) ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ (Α, Β ΚΑΙ Γ)

Στο παράρτημα αυτό παρουσιάζονται τα διαγράμματα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο για καθέναν από τους 24 εθελοντές μετά από τη λήψη σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T), όταν η παράμετρος σχήματος (u_T) λαμβάνει τις τιμές 0.5, 1.5 και 2, η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης των σκευασμάτων υπό έλεγχο (k_{aT}) λαμβάνει τις τιμές 0.4, 0.42, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9, 1 και η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}) παίρνει τις τιμές 0.1, 0.2, 1.21. Οι συγκεντρώσεις προέκυψαν ύστερα από προσθήκη τυχαίου σφάλματος στα θεωρητικά δεδομένα με συντελεστή διακύμανσης $CV=15\%$.

II.1 Προσομοιώσεις A1(1)-A7(1)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=0.5, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$$

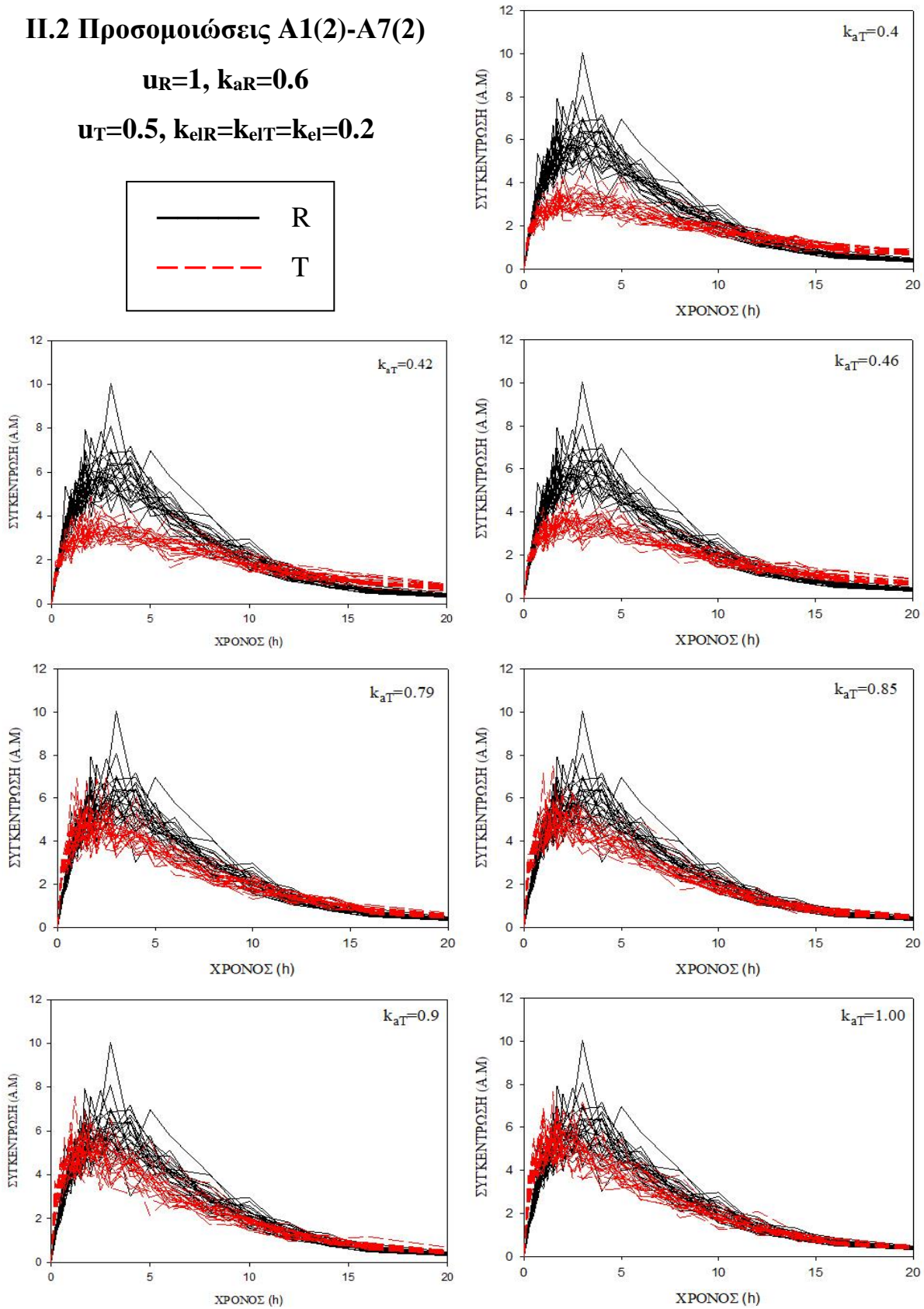
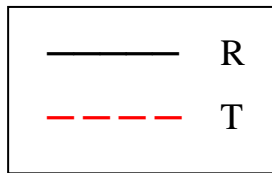


Σχήμα II.1: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

II.2 Προσομοιώσεις A1(2)-A7(2)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$$

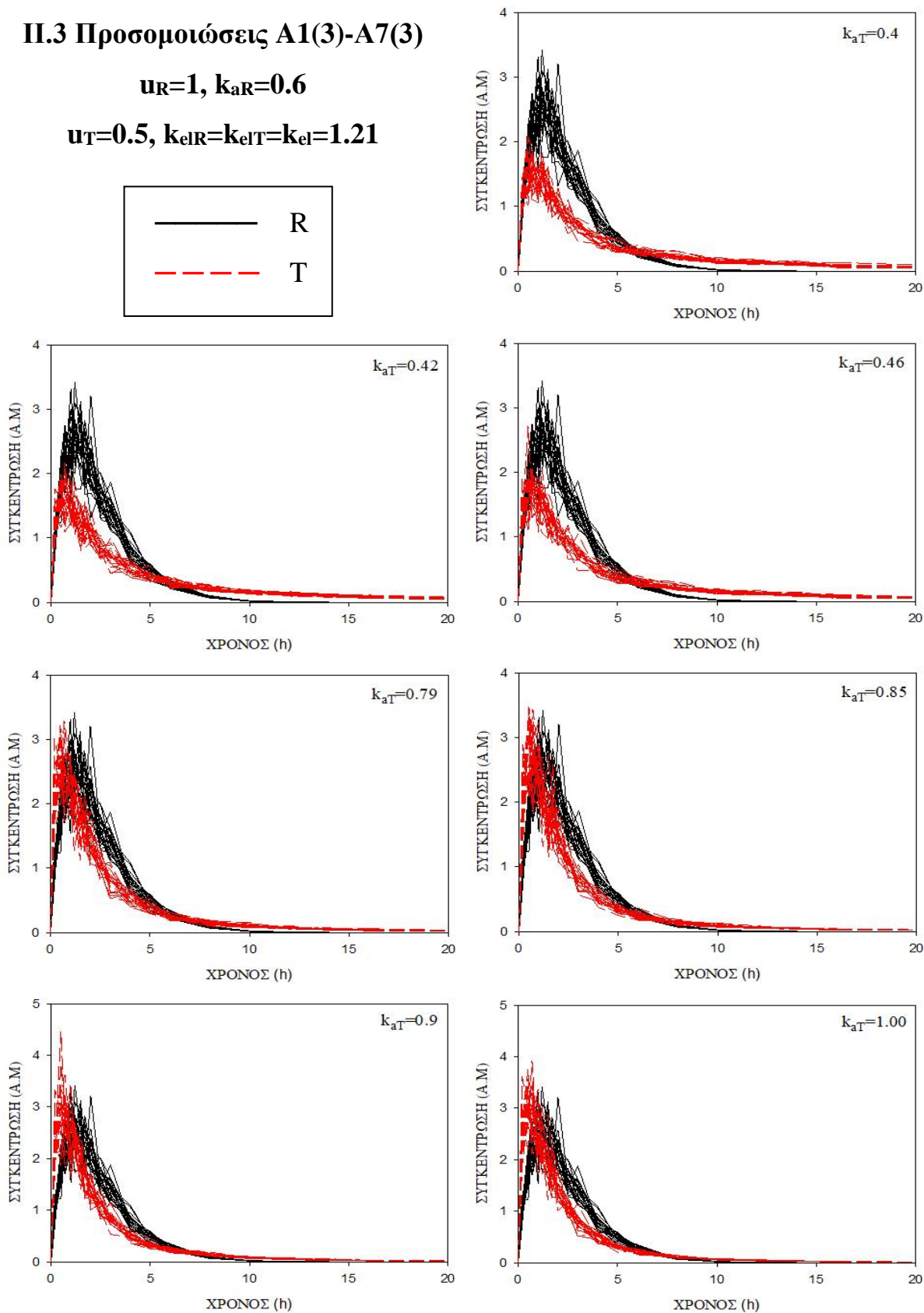
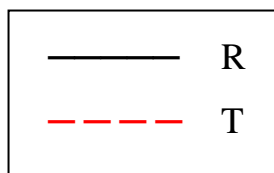


Σχήμα II.2: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

II.3 Προσομοιώσεις A1(3)-A7(3)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=0.5, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{eI}=1.21$$

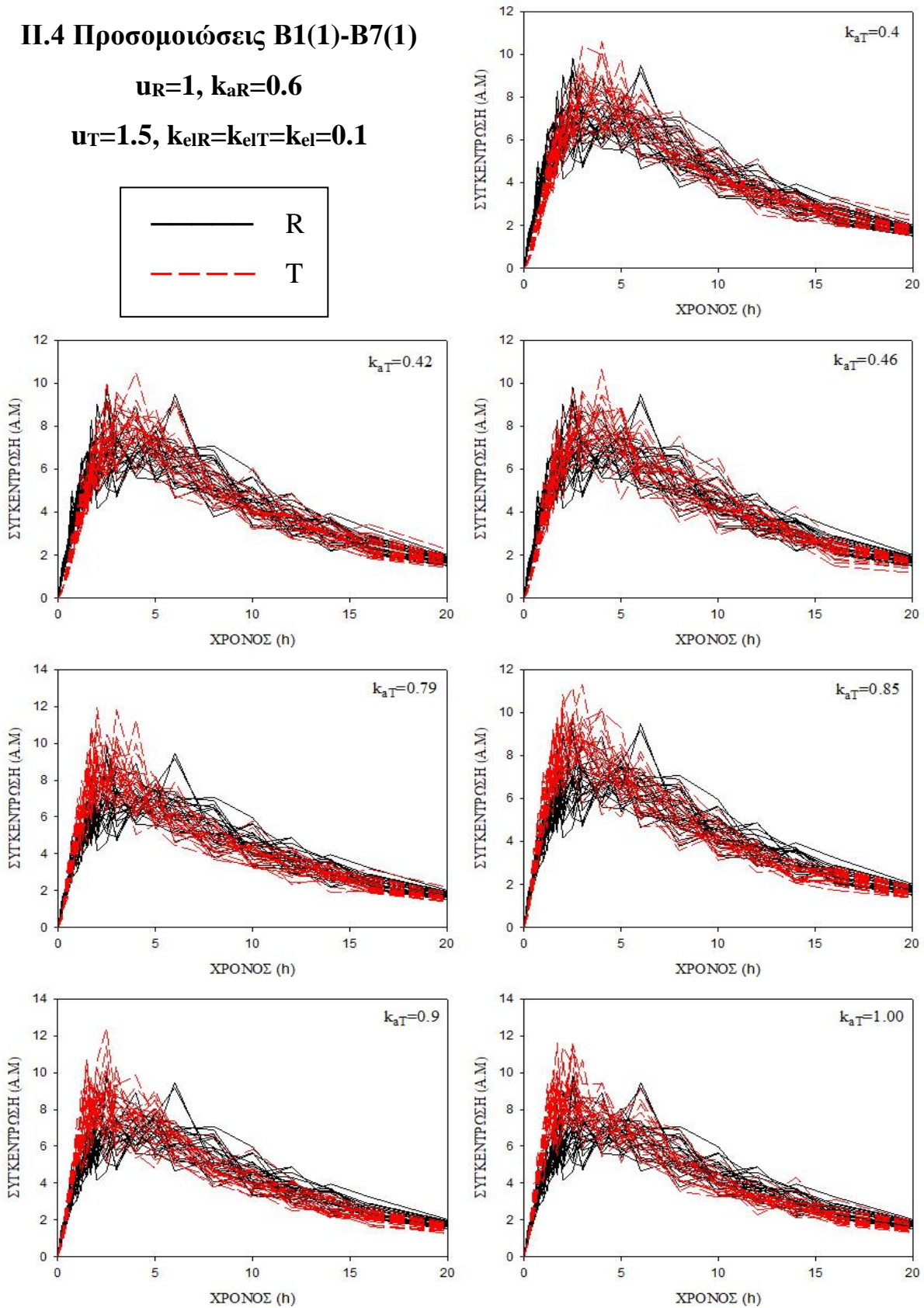
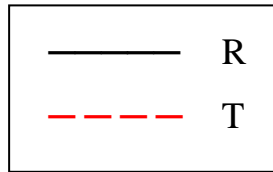


Σχήμα II.3: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{eI}=1.21$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

II.4 Προσομοιώσεις B1(1)-B7(1)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=1.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$$

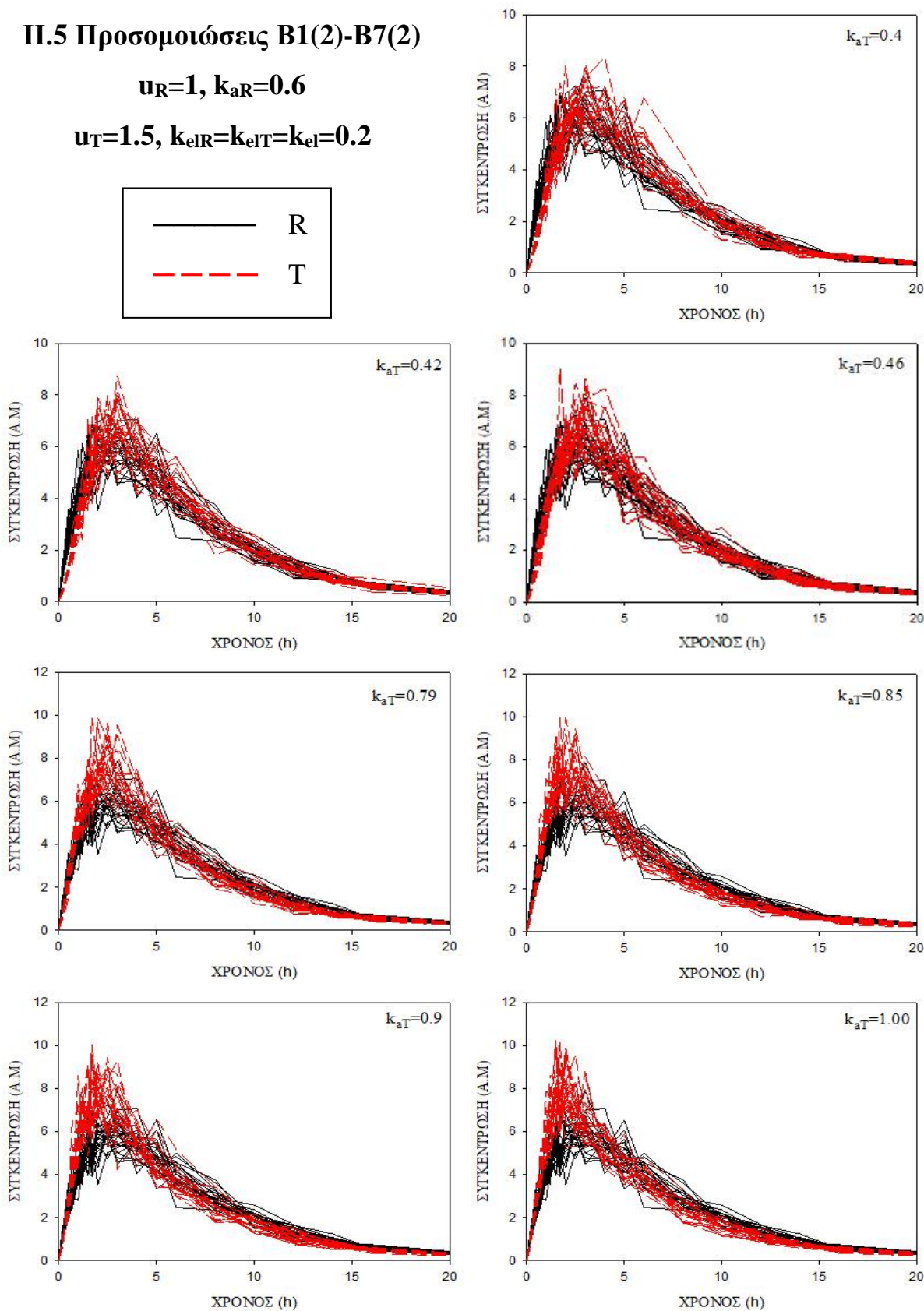
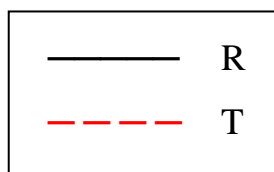


Σχήμα II.4: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

II.5 Προσομοιώσεις B1(2)-B7(2)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=1.5, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{eI}=0.2$$

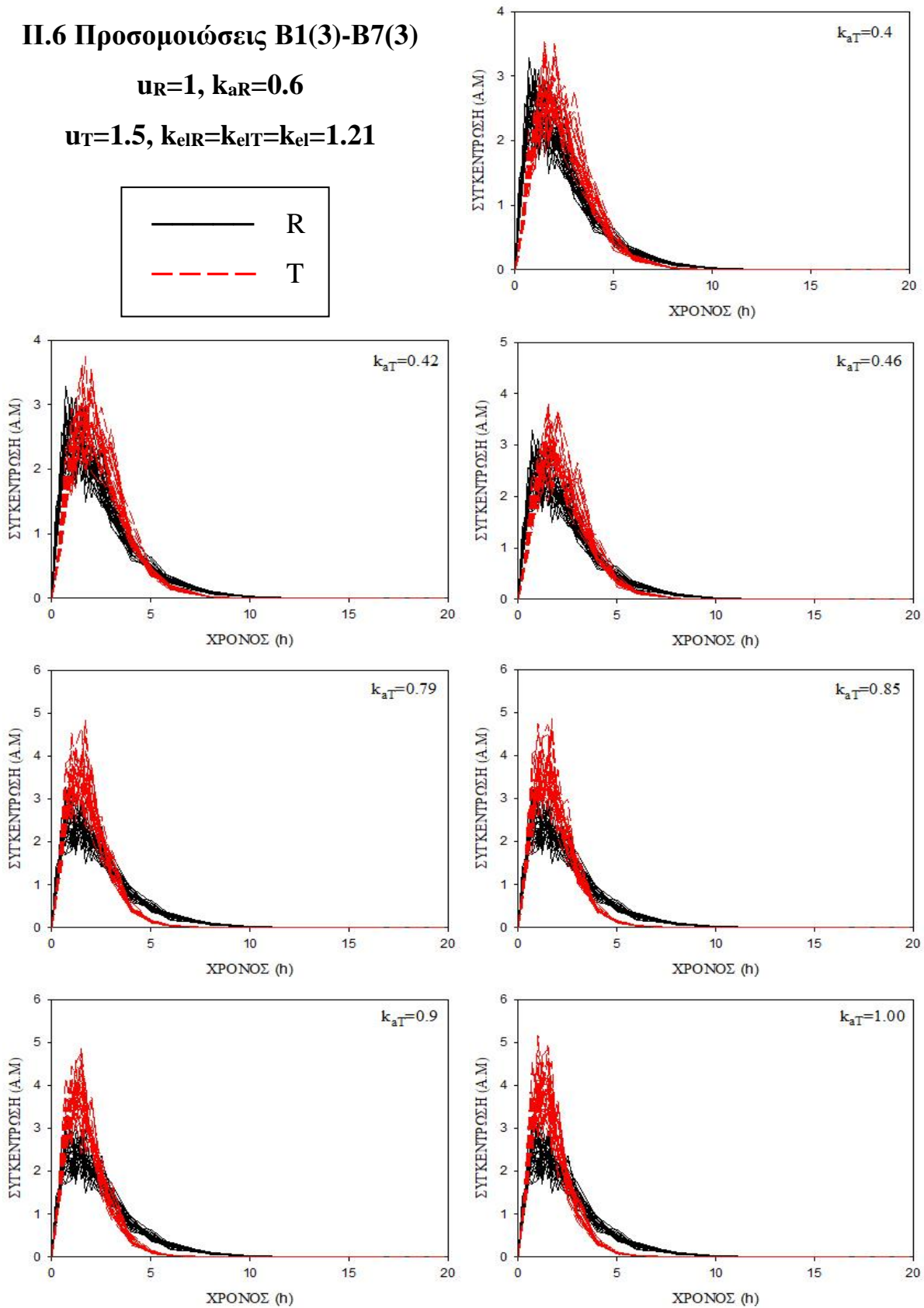
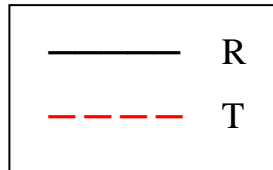


Σχήμα II.5: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{eI}=0.2$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

II.6 Προσομοιώσεις B1(3)-B7(3)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=1.5, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$$

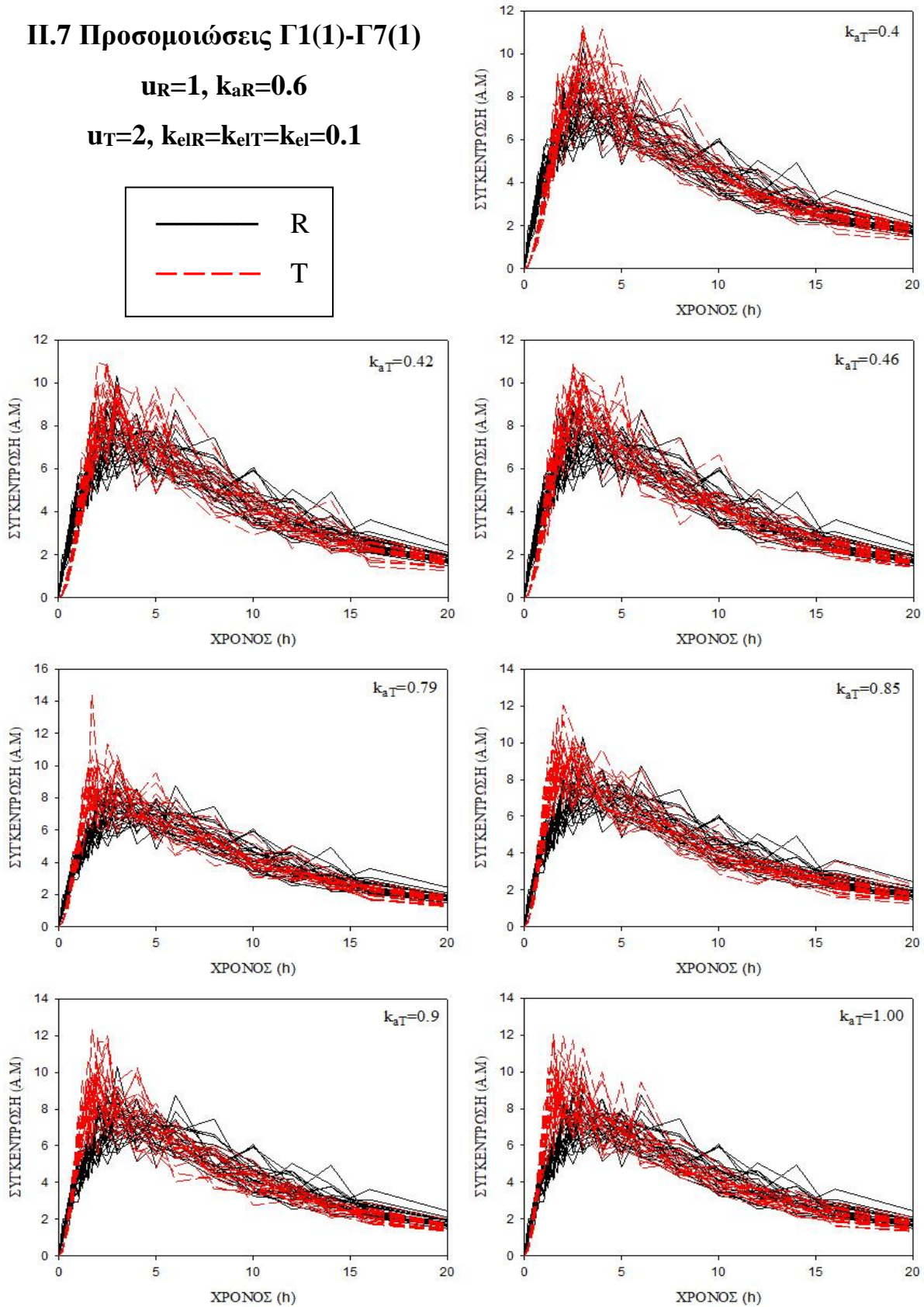
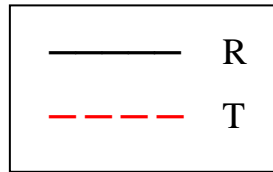


Σχήμα II.6: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=1.21$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

II.7 Προσομοιώσεις Γ1(1)-Γ7(1)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=2, k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$$

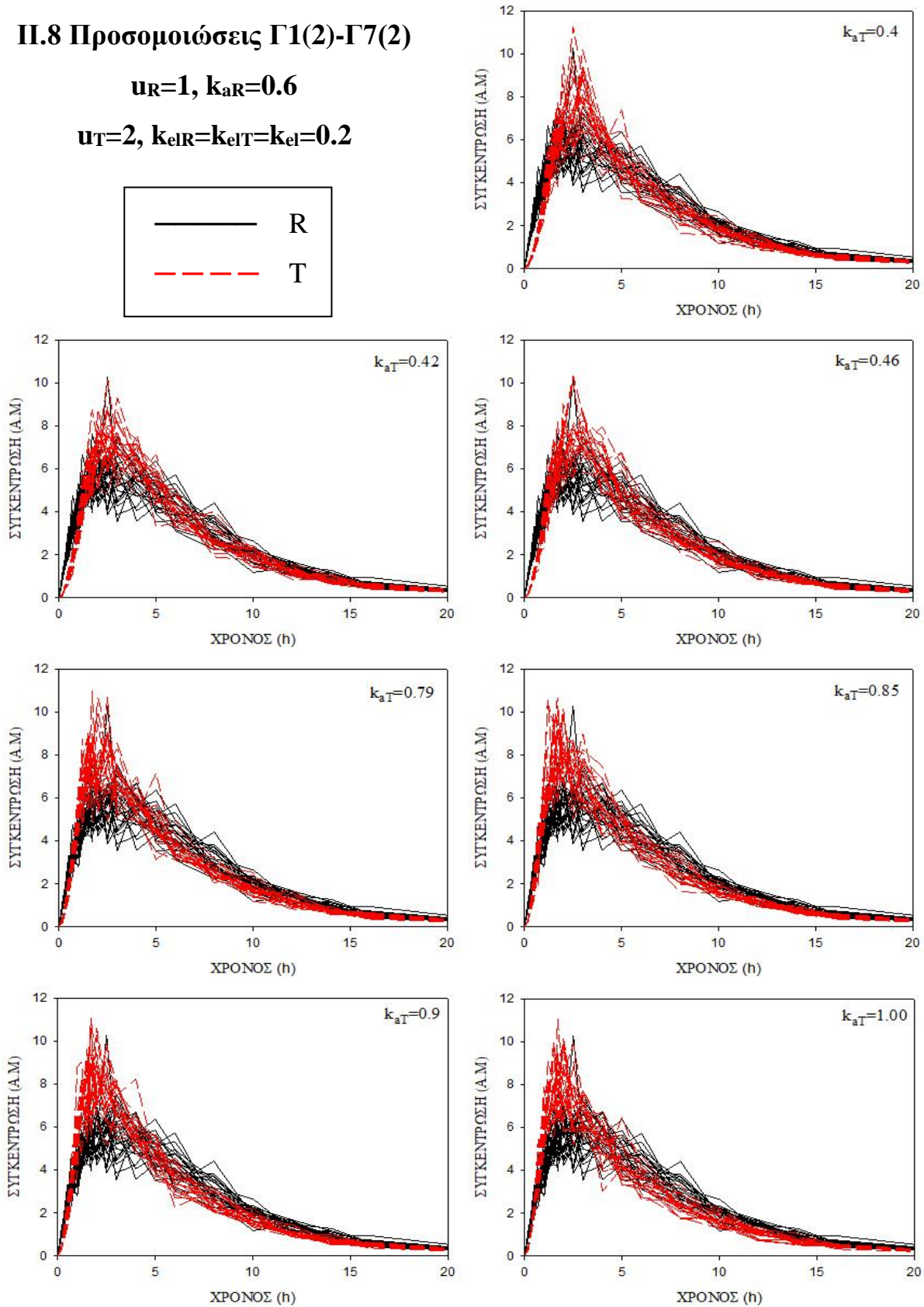
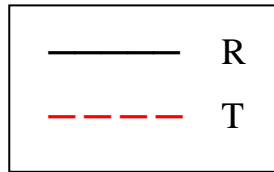


Σχήμα II.7: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{eIR}=k_{eIT}=k_{el}=0.1$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Π.8 Προσομοιώσεις Γ1(2)-Γ7(2)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=2, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$$

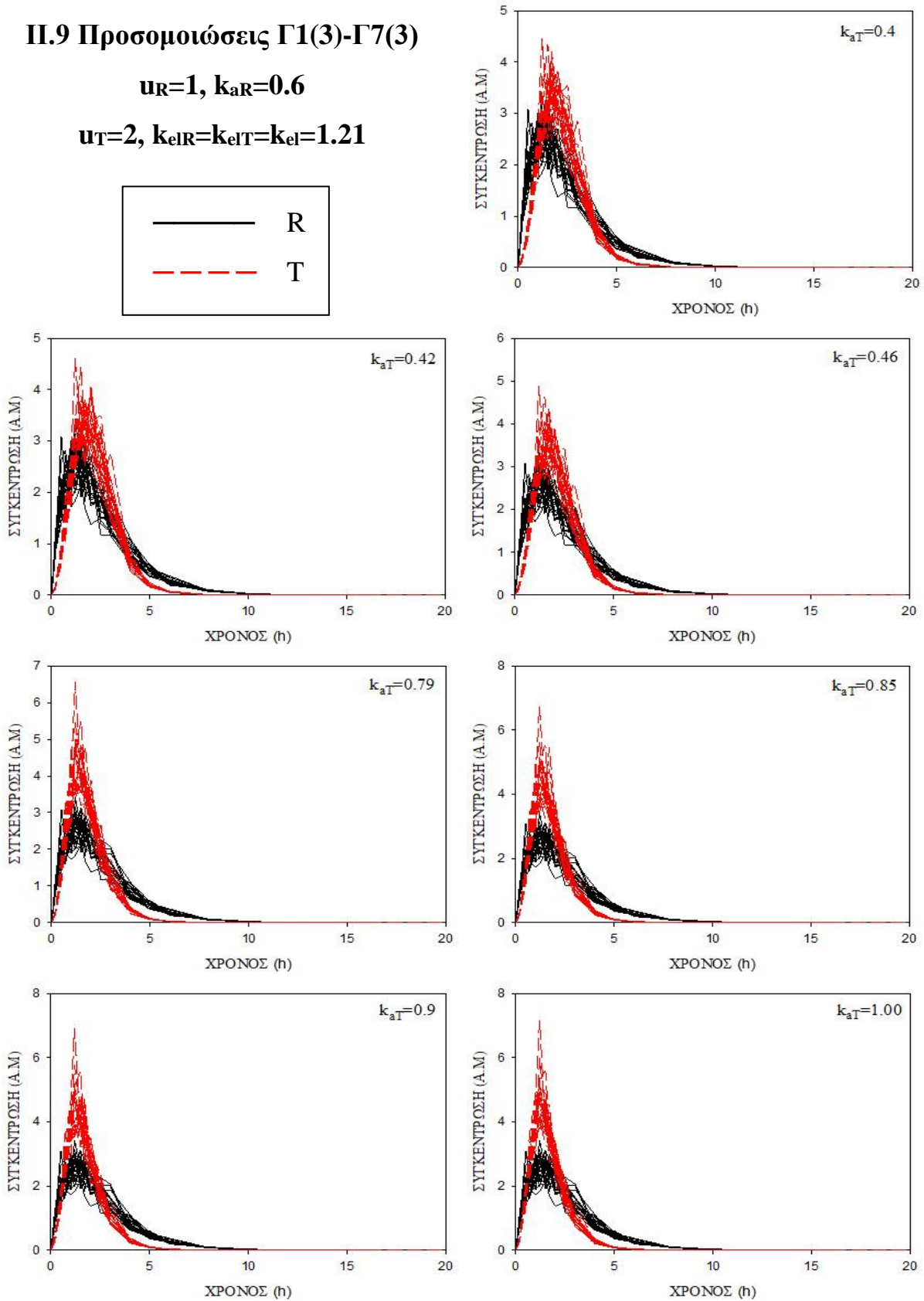
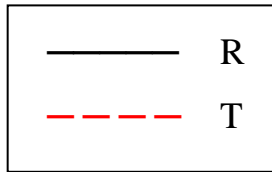


Σχήμα Π.8: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

Π.9 Προσομοιώσεις Γ1(3)-Γ7(3)

$$u_R=1, k_{aR}=0.6$$

$$u_T=2, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$$



Σχήμα Π.9: Συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, για το σκεύασμα αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) για 24 εθελοντές σε συνάρτηση με το χρόνο, που αναγεννήθηκαν με προσθήκη σφάλματος στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$, και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ: ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ (R) ΚΑΙ ΥΠΟ ΕΛΕΓΧΟ (T) ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ (Α, Β ΚΑΙ Γ)

Στο παράρτημα αυτό παρατίθενται σε πίνακες οι τιμές των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για 24 εθελοντές μετά από τη λήψη σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T), όταν η παράμετρος σχήματος (u_T) λαμβάνει τις τιμές 0.5, 1.5 και 2, η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης των σκευασμάτων υπό έλεγχο (k_{aT}) λαμβάνει τις τιμές 0.4, 0.42, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9, 1 και η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης (k_{el}) παίρνει τις τιμές 0.1, 0.2, 1.21. Οι τιμές που παρουσιάζονται παρακάτω προέκυψαν ύστερα από προσθήκη τυχαίου σφάλματος στα θεωρητικά δεδομένα με συντελεστή διακύμανσης $CV=15\%$.

III.1 Προσομοιώσεις Α

III.1.1 Προσομοίωση A1(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.4, k_{el}=0.1$

Πίνακας III.1: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.4$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.77	13.25	5.00	4.96	8.69	4.00
2	8.27	13.46	4.00	4.86	9.27	8.00
3	7.61	15.70	2.00	5.00	9.49	1.20
4	8.64	13.80	6.00	4.36	9.48	4.00
5	8.05	14.85	2.50	4.06	8.70	8.00
6	8.79	14.75	4.00	4.89	9.25	5.00
7	9.49	14.69	5.00	4.33	8.97	5.00
8	7.10	13.75	4.00	4.23	8.45	5.00
9	9.80	15.18	2.50	4.18	8.24	5.00
10	8.48	14.40	5.00	5.35	9.47	3.00
11	8.86	14.44	8.00	5.17	8.81	6.00
12	8.85	16.09	2.50	4.41	9.36	4.00
13	8.45	14.29	3.00	5.38	8.71	6.00
14	7.63	14.27	5.00	4.43	8.98	2.50
15	7.81	14.58	3.00	4.44	9.05	10.00
16	7.00	12.74	2.00	5.13	8.91	6.00
17	8.12	14.16	4.00	4.27	8.99	5.00
18	8.03	14.47	2.00	4.43	8.60	4.00
19	8.57	14.00	3.00	4.33	8.70	3.00
20	8.33	14.71	2.50	4.45	8.48	4.00
21	7.69	14.41	1.50	5.30	8.74	6.00
22	7.42	13.93	5.00	4.39	8.97	1.20
23	8.59	14.44	2.50	4.45	8.75	4.00
24	8.36	14.74	4.00	4.21	8.78	10.00

III.1.2 Προσομοίωση A2(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.42, k_{el}=0.1$

Πίνακας III.2: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.77	13.25	5.00	5.00	9.34	4.00
2	8.27	13.46	4.00	5.58	8.89	4.00
3	7.61	15.70	2.00	4.43	9.16	6.00
4	8.64	13.80	6.00	4.82	9.43	8.00
5	8.05	14.85	2.50	5.10	9.26	8.00
6	8.79	14.75	4.00	5.91	9.40	4.00
7	9.49	14.69	5.00	5.09	10.22	6.00
8	7.10	13.75	4.00	4.56	9.27	5.00
9	9.80	15.18	2.50	4.71	9.71	5.00
10	8.48	14.40	5.00	5.35	9.99	4.00
11	8.86	14.44	8.00	4.81	9.22	4.00
12	8.85	16.09	2.50	5.15	8.94	3.00
13	8.45	14.29	3.00	5.59	9.20	4.00
14	7.63	14.27	5.00	4.17	9.10	3.00
15	7.81	14.58	3.00	4.52	9.35	5.00
16	7.00	12.74	2.00	5.56	9.80	4.00
17	8.12	14.16	4.00	4.90	9.40	2.00
18	8.03	14.47	2.00	4.81	8.84	4.00
19	8.57	14.00	3.00	4.59	9.03	6.00
20	8.33	14.71	2.50	5.84	10.76	2.50
21	7.69	14.41	1.50	5.00	9.61	5.00
22	7.42	13.93	5.00	5.44	8.81	3.00
23	8.59	14.44	2.50	4.10	8.84	6.00
24	8.36	14.74	4.00	5.00	9.34	4.00

III.1.3 Προσομοίωση A3(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.46, k_{el}=0.1$

Πίνακας III.3: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.77	13.25	5.00	4.77	10.63	1.50
2	8.27	13.46	4.00	5.43	10.08	4.00
3	7.61	15.10	2.00	6.00	10.26	2.50
4	8.64	13.80	6.00	5.41	10.92	2.50
5	8.05	14.85	2.50	4.74	9.99	3.00
6	8.79	14.75	4.00	5.04	9.85	2.00
7	9.49	14.69	5.00	5.09	9.88	1.50
8	7.10	13.75	4.00	5.16	9.97	4.00
9	9.80	15.18	2.50	7.09	10.28	6.00
10	8.48	14.40	5.00	4.52	8.68	8.00
11	8.86	14.44	8.00	4.78	10.68	2.50
12	8.85	16.10	2.50	4.54	10.21	2.00
13	8.45	14.29	3.00	4.93	10.82	1.50
14	7.63	14.27	5.00	5.01	10.84	2.50
15	7.81	14.58	3.00	5.71	9.53	4.00
16	7.00	12.74	2.00	5.15	10.52	4.00
17	8.12	14.16	4.00	5.06	10.34	2.00
18	8.03	14.47	2.00	4.69	10.05	4.00
19	8.57	14.00	3.00	6.17	11.11	2.00
20	8.33	14.71	2.50	4.58	10.36	3.00
21	7.69	14.41	1.50	4.61	10.17	3.00
22	7.42	13.93	5.00	5.66	11.10	2.50
23	8.59	14.44	2.50	5.18	9.58	4.00
24	8.36	14.74	4.00	5.01	9.90	3.00

III.1.4 Προσομοίωση A4(1) $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.79, k_{el}=0.1$

Πίνακας III.4: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.77	13.25	5.00	6.50	14.42	2.00
2	8.27	13.46	4.00	7.02	14.31	2.50
3	7.61	15.70	2.00	6.30	12.87	1.20
4	8.64	13.80	6.00	7.21	14.93	1.20
5	8.05	14.85	2.50	6.02	13.21	2.50
6	8.79	14.75	4.00	7.42	14.35	3.00
7	9.49	14.69	5.00	6.95	13.97	5.00
8	7.10	13.75	4.00	6.90	14.28	4.00
9	9.80	15.18	2.50	6.50	13.92	5.00
10	8.48	14.40	5.00	6.56	13.77	3.00
11	8.86	14.44	8.00	6.96	13.37	2.00
12	8.85	16.09	2.50	7.98	14.76	1.70
13	8.45	14.29	3.00	6.67	13.57	3.00
14	7.63	14.27	5.00	7.77	14.29	3.00
15	7.81	14.58	3.00	5.78	13.71	1.20
16	7.00	12.74	2.00	7.16	14.53	2.00
17	8.12	14.16	4.00	6.53	13.73	1.00
18	8.03	14.47	2.00	7.00	14.31	6.00
19	8.57	14.00	3.00	6.25	13.98	2.00
20	8.33	14.71	2.50	6.06	13.80	2.00
21	7.69	14.41	1.50	6.14	12.94	3.00
22	7.42	13.93	5.00	6.59	14.03	1.20
23	8.59	14.44	2.50	6.00	14.36	2.50
24	8.36	14.74	4.00	6.16	14.34	2.50

III.1.5 Προσομοίωση A5(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.85, k_{el}=0.1$

Πίνακας III.5: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.77	13.25	5.00	7.42	15.47	2.50
2	8.27	13.46	4.00	8.59	16.26	2.50
3	7.61	15.70	2.00	6.48	13.78	4.00
4	8.64	13.80	6.00	6.77	14.91	1.70
5	8.05	14.85	2.50	6.65	14.48	1.70
6	8.79	14.75	4.00	6.20	14.42	2.50
7	9.49	14.69	5.00	7.35	14.33	3.00
8	7.10	13.75	4.00	7.21	14.84	3.00
9	9.80	15.18	2.50	6.56	14.02	5.00
10	8.48	14.40	5.00	8.68	16.23	3.00
11	8.86	14.44	8.00	6.34	13.77	5.00
12	8.85	16.09	2.50	6.18	14.34	6.00
13	8.45	14.29	3.00	6.64	14.08	2.00
14	7.63	14.27	5.00	6.22	13.16	1.70
15	7.81	14.58	3.00	7.51	14.99	3.00
16	7.00	12.74	2.00	7.16	14.43	5.00
17	8.12	14.16	4.00	7.55	14.54	2.50
18	8.03	14.47	2.00	6.11	14.74	2.50
19	8.57	14.00	3.00	7.03	13.99	5.00
20	8.33	14.71	2.50	6.65	15.21	2.00
21	7.69	14.41	1.50	6.56	15.11	4.00
22	7.42	13.93	5.00	6.97	13.58	1.70
23	8.59	14.44	2.50	9.12	12.76	4.00
24	8.36	14.74	4.00	6.48	14.26	1.20

III.1.6 Προσομοίωση A6(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.90, k_{el}=0.1$

Πίνακας III.6: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.77	13.25	5.00	6.67	13.91	5.00
2	8.27	13.46	4.00	6.58	14.80	4.00
3	7.61	15.70	2.00	7.55	14.58	1.70
4	8.64	13.80	6.00	6.86	14.00	3.00
5	8.05	14.85	2.50	8.01	14.76	5.00
6	8.79	14.75	4.00	6.68	14.01	1.50
7	9.49	14.69	5.00	7.02	15.20	1.70
8	7.10	13.75	4.00	6.33	14.79	5.00
9	9.80	15.18	2.50	8.52	15.52	5.00
10	8.48	14.40	5.00	6.87	14.89	3.00
11	8.86	14.44	8.00	8.08	15.20	1.70
12	8.85	16.09	2.50	8.74	17.06	1.70
13	8.45	14.29	3.00	7.12	15.16	2.50
14	7.63	14.27	5.00	7.43	14.44	1.50
15	7.81	14.58	3.00	7.88	14.19	3.00
16	7.00	12.74	2.00	6.37	13.48	4.00
17	8.12	14.16	4.00	7.02	14.50	5.00
18	8.03	14.47	2.00	6.46	13.85	4.00
19	8.57	14.00	3.00	7.15	15.24	2.50
20	8.33	14.71	2.50	6.81	15.21	3.00
21	7.69	14.41	1.50	7.32	14.97	2.00
22	7.42	13.93	5.00	6.25	14.31	2.00
23	8.59	14.44	2.50	7.94	14.55	3.00
24	8.36	14.74	4.00	6.83	14.78	1.70

III.1.7 Προσομοίωση A7(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=1.00, k_{el}=0.1$

Πίνακας III.7: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.77	13.25	5.00	7.18	16.09	3.00
2	8.27	13.46	4.00	6.37	14.10	1.50
3	7.61	15.70	2.00	6.86	14.77	3.00
4	8.64	13.80	6.00	7.21	15.18	1.70
5	8.05	14.85	2.50	7.45	14.84	2.50
6	8.79	14.75	4.00	8.22	16.38	2.50
7	9.49	14.69	5.00	6.83	15.61	2.00
8	7.10	13.75	4.00	6.50	14.39	3.00
9	9.80	15.18	2.50	6.94	15.55	1.70
10	8.48	14.40	5.00	6.77	15.27	5.00
11	8.86	14.44	8.00	6.80	16.28	1.50
12	8.85	16.09	2.50	6.95	14.16	4.00
13	8.45	14.29	3.00	7.18	14.97	6.00
14	7.63	14.27	5.00	7.30	15.37	1.50
15	7.81	14.58	3.00	7.71	16.23	3.00
16	7.00	12.74	2.00	6.92	15.19	4.00
17	8.12	14.16	4.00	7.66	15.40	3.00
18	8.03	14.47	2.00	6.73	15.18	2.00
19	8.57	14.00	3.00	7.19	16.32	2.00
20	8.33	14.71	2.50	6.62	15.32	1.70
21	7.69	14.41	1.50	8.38	15.39	4.00
22	7.42	13.93	5.00	6.78	15.95	3.00
23	8.59	14.44	2.50	6.39	15.13	1.70
24	8.36	14.74	4.00	6.80	15.00	1.20

III.1.8 Προσομοίωση A1(2): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.40, k_{el}=0.2$

Πίνακας III.8: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0,40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.93	13.75	3.00	3.23	7.36	6.00
2	6.96	13.30	4.00	4.58	8.13	3.00
3	5.45	11.70	2.50	3.88	8.27	3.00
4	6.42	12.44	3.00	3.63	7.96	3.00
5	6.03	12.59	2.50	3.37	7.36	1.70
6	6.45	12.54	4.00	4.28	7.67	5.00
7	7.85	14.10	2.50	3.60	7.51	4.00
8	6.39	12.64	3.00	4.06	8.07	5.00
9	6.84	13.72	2.50	4.10	8.20	4.00
10	8.08	15.24	3.00	3.35	7.74	2.50
11	5.70	13.15	2.00	3.25	7.59	1.70
12	6.44	12.57	4.00	4.40	8.44	2.00
13	6.15	12.92	3.00	3.82	7.47	1.70
14	6.73	13.29	4.00	3.39	7.65	4.00
15	6.99	13.46	1.70	3.54	7.76	1.20
16	7.93	14.63	1.70	3.52	7.43	1.70
17	7.57	13.89	2.00	3.21	7.40	3.00
18	7.19	12.10	4.00	3.28	7.53	3.00
19	6.25	12.48	1.70	4.13	7.88	2.00
20	7.03	13.19	3.00	3.45	7.68	3.00
21	6.62	13.46	4.00	3.94	8.32	2.50
22	10.04	15.08	3.00	3.51	7.47	2.00
23	5.80	13.07	2.50	3.80	8.43	2.50
24	6.08	11.62	1.50	3.80	8.26	1.70

III.1.9 Προσομοίωση A2(2): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.42, k_{el}=0.2$

Πίνακας III.9: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.93	13.75	3.00	3.70	8.67	1.70
2	6.96	13.30	4.00	3.65	8.06	1.50
3	5.45	11.70	2.50	3.97	8.83	1.00
4	6.42	12.44	3.00	4.01	8.19	1.00
5	6.03	12.59	2.50	3.58	7.97	2.00
6	6.45	12.54	4.00	3.51	7.90	3.00
7	7.85	14.10	2.50	3.89	7.98	4.00
8	6.39	12.64	3.00	3.60	7.76	3.00
9	6.84	13.72	2.50	4.30	8.47	2.50
10	8.08	15.24	3.00	3.90	8.45	2.50
11	5.70	13.15	2.00	3.27	7.96	2.00
12	6.44	12.57	4.00	3.91	8.64	1.70
13	6.15	12.92	3.00	3.84	7.98	2.00
14	6.73	13.29	4.00	4.10	8.13	1.50
15	6.99	13.46	1.70	4.49	9.25	2.50
16	7.93	14.63	1.70	4.12	8.08	6.00
17	7.57	13.89	2.00	3.87	8.28	2.00
18	7.19	12.10	4.00	3.53	8.20	4.00
19	6.25	12.48	1.70	4.25	8.83	4.00
20	7.03	13.19	3.00	3.96	8.76	1.50
21	6.62	13.46	4.00	4.09	8.10	2.50
22	10.04	15.08	3.00	4.08	8.62	1.50
23	5.80	13.07	2.50	4.17	8.68	1.70
24	6.08	11.62	1.50	4.93	8.32	2.00

III.1.10 Προσομοίωση A3(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.10: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.93	2.62	3.00	3.33	2.07	1.70
2	6.96	2.59	4.00	3.93	2.15	4.00
3	5.45	2.46	2.50	4.10	2.22	2.50
4	6.42	2.52	3.00	3.92	2.14	4.00
5	6.03	2.53	2.50	4.43	2.21	1.70
6	6.45	2.53	4.00	4.38	2.10	4.00
7	7.85	2.65	2.50	4.03	2.20	4.00
8	6.39	2.54	3.00	3.95	2.07	1.50
9	6.84	2.62	2.50	3.91	2.20	2.50
10	8.08	2.72	3.00	4.57	2.19	2.50
11	5.70	2.58	2.00	3.77	2.10	2.00
12	6.44	2.53	4.00	4.83	2.18	2.50
13	6.15	2.56	3.00	3.66	2.22	2.00
14	6.73	2.59	4.00	3.79	2.13	2.50
15	6.99	2.60	1.70	3.84	2.12	1.20
16	7.93	2.68	1.70	4.47	2.27	2.00
17	7.57	2.63	2.00	4.53	2.27	2.50
18	7.19	2.49	4.00	4.21	2.20	1.00
19	6.25	2.52	1.70	3.96	2.22	2.00
20	7.03	2.58	3.00	4.03	2.19	2.00
21	6.62	2.60	4.00	3.75	2.12	2.50
22	10.04	2.71	3.00	3.81	2.18	4.00
23	5.80	2.57	2.50	4.37	2.23	2.00
24	6.08	2.45	1.50	3.71	2.09	4.00

III.1.11 Προσομοίωση A4(2): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.79, k_{el}=0.2$

Πίνακας III.11: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.93	13.75	3.00	5.30	11.39	1.20
2	6.96	13.30	4.00	4.81	11.52	3.00
3	5.45	11.70	2.50	5.47	12.24	2.50
4	6.42	12.44	3.00	5.76	13.40	2.50
5	6.03	12.59	2.50	5.46	12.21	2.50
6	6.45	12.54	4.00	5.28	11.75	4.00
7	7.85	14.10	2.50	5.66	12.36	3.00
8	6.39	12.64	3.00	6.10	12.37	1.00
9	6.84	13.72	2.50	5.41	12.43	1.50
10	8.08	15.24	3.00	5.04	11.79	1.20
11	5.70	13.15	2.00	6.15	11.68	4.00
12	6.44	12.57	4.00	6.27	13.28	0.70
13	6.15	12.92	3.00	5.93	12.53	2.50
14	6.73	13.29	4.00	4.87	11.50	2.50
15	6.99	13.46	1.70	5.41	11.72	4.00
16	7.93	14.63	1.70	6.89	12.74	2.00
17	7.57	13.89	2.00	5.48	13.02	1.70
18	7.19	12.10	4.00	5.16	11.40	1.70
19	6.25	12.48	1.70	6.98	13.57	2.50
20	7.03	13.19	3.00	5.67	12.94	1.20
21	6.62	13.46	4.00	6.94	13.23	1.00
22	10.04	15.08	3.00	5.80	11.97	1.20
23	5.80	13.07	2.50	5.67	12.00	1.50
24	6.08	11.62	1.50	5.97	13.31	1.20

III.1.12 Προσομοίωση A5(2): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.85, k_{el}=0.2$

Πίνακας III.12: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.93	13.75	3.00	5.21	12.07	1.70
2	6.96	13.30	4.00	5.02	12.44	1.00
3	5.45	11.70	2.50	5.41	12.67	1.50
4	6.42	12.44	3.00	6.29	13.22	1.20
5	6.03	12.59	2.50	5.66	12.70	2.50
6	6.45	12.54	4.00	5.88	11.86	1.50
7	7.85	14.10	2.50	5.68	12.97	1.50
8	6.39	12.64	3.00	5.73	12.80	1.50
9	6.84	13.72	2.50	5.68	12.99	1.20
10	8.08	15.24	3.00	5.61	12.84	1.70
11	5.70	13.15	2.00	7.16	13.86	1.00
12	6.44	12.57	4.00	5.46	12.63	1.50
13	6.15	12.92	3.00	5.73	12.32	1.70
14	6.73	13.29	4.00	6.07	12.96	2.50
15	6.99	13.46	1.70	6.24	14.06	1.70
16	7.93	14.63	1.70	6.60	13.86	2.00
17	7.57	13.89	2.00	7.50	14.08	1.50
18	7.19	12.10	4.00	5.94	12.15	1.50
19	6.25	12.48	1.70	5.10	12.39	0.70
20	7.03	13.19	3.00	5.76	12.75	3.00
21	6.62	13.46	4.00	5.50	12.26	2.50
22	10.04	15.08	3.00	5.16	12.67	1.70
23	5.80	13.07	2.50	6.11	12.77	2.00
24	6.08	11.62	1.50	5.18	12.40	0.70

III.1.13 Προσομοίωση A6(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.13: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.93	13.75	3.00	5.98	13.35	1.70
2	6.96	13.30	4.00	6.30	13.46	2.00
3	5.45	11.70	2.50	5.95	12.28	1.20
4	6.42	12.44	3.00	6.42	12.76	1.00
5	6.03	12.59	2.50	6.14	13.79	2.50
6	6.45	12.54	4.00	6.65	14.22	2.00
7	7.85	14.10	2.50	6.91	14.03	1.70
8	6.39	12.64	3.00	5.35	13.16	2.00
9	6.84	13.72	2.50	5.81	12.50	1.70
10	8.08	15.24	3.00	7.58	14.34	1.20
11	5.70	13.15	2.00	5.35	12.07	1.20
12	6.44	12.57	4.00	5.79	13.55	1.20
13	6.15	12.92	3.00	5.66	12.57	1.20
14	6.73	13.29	4.00	5.89	12.90	2.50
15	6.99	13.46	1.70	5.83	13.14	1.50
16	7.93	14.63	1.70	5.89	12.95	1.00
17	7.57	13.89	2.00	6.06	13.58	1.70
18	7.19	12.10	4.00	6.38	13.59	2.00
19	6.25	12.48	1.70	6.49	13.81	1.70
20	7.03	13.19	3.00	5.84	13.49	1.50
21	6.62	13.46	4.00	5.77	13.51	1.70
22	10.04	15.08	3.00	4.86	12.22	2.00
23	5.80	13.07	2.50	5.98	13.03	3.00
24	6.08	11.62	1.50	5.56	12.45	2.50

III.1.14 Προσομοίωση A7(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.14: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.93	13.75	3.00	5.84	14.22	2.00
2	6.96	13.30	4.00	5.84	13.27	4.00
3	5.45	11.70	2.50	6.46	14.52	2.50
4	6.42	12.44	3.00	5.79	13.21	1.50
5	6.03	12.59	2.50	5.93	13.20	2.00
6	6.45	12.54	4.00	7.19	13.87	3.00
7	7.85	14.10	2.50	6.91	15.27	1.00
8	6.39	12.64	3.00	7.03	13.21	1.70
9	6.84	13.72	2.50	5.77	13.95	2.00
10	8.08	15.24	3.00	6.59	14.42	1.70
11	5.70	13.15	2.00	6.81	14.64	2.50
12	6.44	12.57	4.00	6.06	13.56	1.20
13	6.15	12.92	3.00	6.49	14.49	1.20
14	6.73	13.29	4.00	5.69	13.66	1.00
15	6.99	13.46	1.70	5.48	12.33	4.00
16	7.93	14.63	1.70	6.75	14.26	1.00
17	7.57	13.89	2.00	6.40	13.34	1.00
18	7.19	12.10	4.00	6.05	14.01	1.70
19	6.25	12.48	1.70	6.67	14.05	1.70
20	7.03	13.19	3.00	6.56	14.32	1.70
21	6.62	13.46	4.00	5.79	13.17	1.50
22	10.04	15.08	3.00	6.25	12.85	1.70
23	5.80	13.07	2.50	6.15	14.31	2.50
24	6.08	11.62	1.50	7.68	15.13	1.50

III.1.15 Προσομοίωση A1(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.15: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.56	2.04	1.20	2.09	1.60	0.50
2	3.32	2.38	1.00	1.43	1.35	0.50
3	2.66	1.94	1.70	1.57	1.56	1.00
4	2.62	2.27	1.20	1.59	1.60	0.70
5	2.57	2.26	1.00	1.73	1.52	1.20
6	2.81	2.04	1.50	1.51	1.36	0.70
7	2.56	2.18	1.00	1.85	1.55	1.20
8	2.77	2.01	1.50	2.07	1.78	0.50
9	2.70	2.17	1.00	1.75	1.62	0.50
10	3.09	2.09	1.20	1.85	1.53	0.50
11	2.44	1.91	1.50	1.68	1.63	0.50
12	2.59	2.03	2.00	1.71	1.43	0.70
13	2.33	2.05	1.50	1.72	1.54	1.20
14	2.72	2.07	1.20	1.76	1.55	0.50
15	2.82	2.02	1.20	1.43	1.42	0.70
16	3.21	2.00	2.00	1.82	1.59	0.70
17	2.47	1.98	1.20	1.82	1.51	0.70
18	2.77	2.34	1.20	1.72	1.55	1.00
19	2.84	2.19	1.20	1.56	1.40	1.00
20	2.75	2.31	0.70	1.61	1.54	1.00
21	3.42	2.16	1.20	1.68	1.59	0.70
22	3.12	2.25	1.50	1.81	1.59	0.70
23	2.52	2.09	1.50	1.69	1.57	1.20
24	2.88	2.29	1.00	1.63	1.58	0.50

III.1.16 Προσομοίωση A2(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.16: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.56	2.04	1.20	1.98	1.68	0.50
2	3.32	2.38	1.00	1.82	1.69	0.70
3	2.66	1.94	1.70	1.99	1.80	0.70
4	2.62	2.27	1.20	1.92	1.73	0.70
5	2.57	2.26	1.00	1.80	1.57	0.50
6	2.81	2.04	1.50	1.98	1.55	0.50
7	2.56	2.18	1.00	1.59	1.50	0.50
8	2.77	2.01	1.50	1.98	1.67	1.00
9	2.70	2.17	1.00	2.17	1.67	0.70
10	3.09	2.09	1.20	1.81	1.67	0.50
11	2.44	1.91	1.50	1.63	1.56	1.00
12	2.59	2.03	2.00	1.62	1.57	1.00
13	2.33	2.05	1.50	1.69	1.47	0.50
14	2.72	2.07	1.20	1.66	1.53	0.50
15	2.82	2.02	1.20	1.97	1.69	0.70
16	3.21	2.00	2.00	1.76	1.82	0.70
17	2.47	1.98	1.20	1.64	1.52	0.50
18	2.77	2.34	1.20	1.99	1.71	0.50
19	2.84	2.19	1.20	1.48	1.41	1.20
20	2.75	2.31	0.70	1.41	1.44	0.70
21	3.42	2.16	1.20	1.67	1.53	0.70
22	3.12	2.25	1.50	1.89	1.59	0.70
23	2.52	2.09	1.50	1.76	1.79	0.20
24	2.88	2.29	1.00	1.48	1.43	1.50

III.1.17 Προσομοίωση A3(3): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.46, k_{el}=1.21$

Πίνακας III.17: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6, u_T=0.5, k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.56	2.04	1.20	1.70	1.59	0.70
2	3.32	2.38	1.00	2.06	1.62	0.70
3	2.66	1.94	1.70	1.74	1.73	1.00
4	2.62	2.27	1.20	1.76	1.68	0.20
5	2.57	2.26	1.00	1.78	1.63	0.50
6	2.81	2.04	1.50	1.91	1.84	0.70
7	2.56	2.18	1.00	2.04	1.73	1.20
8	2.77	2.01	1.50	1.85	1.83	1.00
9	2.70	2.17	1.00	1.89	1.84	0.70
10	3.09	2.09	1.20	1.72	1.72	1.00
11	2.44	1.91	1.50	1.82	1.65	0.70
12	2.59	2.03	2.00	2.72	2.07	0.50
13	2.33	2.05	1.50	2.04	1.94	0.50
14	2.72	2.07	1.20	1.98	1.74	0.50
15	2.82	2.02	1.20	1.86	1.76	0.70
16	3.21	2.00	2.00	2.03	1.78	0.70
17	2.47	1.98	1.20	2.03	1.69	0.70
18	2.77	2.34	1.20	1.91	1.73	1.00
19	2.84	2.19	1.20	1.73	1.56	1.00
20	2.75	2.31	0.70	1.52	1.55	0.70
21	3.42	2.16	1.20	1.88	1.77	0.70
22	3.12	2.25	1.50	2.02	1.78	0.70
23	2.52	2.09	1.50	1.91	1.92	0.20
24	2.88	2.29	1.00	1.83	1.76	0.50

III.1.18 Προσομοίωση A4(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.18: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.56	2.04	1.20	3.09	2.71	0.50
2	3.32	2.38	1.00	2.75	2.69	0.70
3	2.66	1.94	1.70	2.62	2.31	0.70
4	2.62	2.27	1.20	2.72	2.48	0.50
5	2.57	2.26	1.00	2.76	2.73	0.50
6	2.81	2.04	1.50	3.20	2.46	0.50
7	2.56	2.18	1.00	2.46	2.37	1.20
8	2.77	2.01	1.50	3.02	2.62	0.50
9	2.70	2.17	1.00	2.41	2.32	0.70
10	3.09	2.09	1.20	2.99	2.58	0.50
11	2.44	1.91	1.50	2.46	2.47	1.00
12	2.59	2.03	2.00	2.52	2.49	0.50
13	2.33	2.05	1.50	2.74	2.33	0.50
14	2.72	2.07	1.20	2.68	2.43	0.50
15	2.82	2.02	1.20	3.11	2.70	0.70
16	3.21	2.00	2.00	2.80	2.89	0.50
17	2.47	1.98	1.20	2.66	2.42	0.50
18	2.77	2.34	1.20	3.22	2.72	0.50
19	2.84	2.19	1.20	2.32	2.24	0.50
20	2.75	2.31	0.70	3.28	2.86	0.70
21	3.42	2.16	1.20	2.63	2.43	0.70
22	3.12	2.25	1.50	2.98	2.51	0.70
23	2.52	2.09	1.50	3.01	2.85	0.20
24	2.88	2.29	1.00	2.29	2.26	0.50

III.1.19 Προσομοίωση A5(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.19: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.56	2.04	1.20	3.02	2.56	0.70
2	3.32	2.38	1.00	2.51	2.51	0.20
3	2.66	1.94	1.70	3.15	2.76	0.50
4	2.62	2.27	1.20	2.86	2.78	0.70
5	2.57	2.26	1.00	2.80	2.71	0.70
6	2.81	2.04	1.50	3.24	3.15	1.00
7	2.56	2.18	1.00	2.97	2.76	0.50
8	2.77	2.01	1.50	2.80	2.72	1.00
9	2.70	2.17	1.00	2.52	2.43	0.70
10	3.09	2.09	1.20	3.15	2.71	0.50
11	2.44	1.91	1.50	3.48	2.71	0.50
12	2.59	2.03	2.00	3.19	2.66	0.50
13	2.33	2.05	1.50	2.36	2.31	0.50
14	2.72	2.07	1.20	2.96	2.90	0.50
15	2.82	2.02	1.20	3.25	2.83	0.70
16	3.21	2.00	2.00	2.82	2.66	0.50
17	2.47	1.98	1.20	3.25	2.79	0.50
18	2.77	2.34	1.20	3.39	2.85	0.50
19	2.84	2.19	1.20	2.73	2.63	0.70
20	2.75	2.31	0.70	3.43	3.00	0.70
21	3.42	2.16	1.20	2.75	2.55	0.70
22	3.12	2.25	1.50	3.12	2.63	0.70
23	2.52	2.09	1.50	2.74	2.46	1.00
24	2.88	2.29	1.00	2.40	2.37	0.50

III.1.20 Προσομοίωση A6(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.20: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.56	2.04	1.20	3.13	2.81	0.50
2	3.32	2.38	1.00	2.66	2.52	0.50
3	2.66	1.94	1.70	3.82	3.21	0.50
4	2.62	2.27	1.20	3.44	3.03	1.00
5	2.57	2.26	1.00	2.61	2.49	0.70
6	2.81	2.04	1.50	2.62	2.54	0.70
7	2.56	2.18	1.00	3.63	3.23	0.70
8	2.77	2.01	1.50	2.81	2.93	0.70
9	2.70	2.17	1.00	3.00	2.94	0.70
10	3.09	2.09	1.20	2.77	2.74	0.50
11	2.44	1.91	1.50	2.88	2.65	0.70
12	2.59	2.03	2.00	4.46	3.32	0.50
13	2.33	2.05	1.50	3.35	3.11	0.50
14	2.72	2.07	1.20	3.25	2.80	0.50
15	2.82	2.02	1.20	2.95	2.82	0.70
16	3.21	2.00	2.00	3.23	2.86	0.70
17	2.47	1.98	1.20	3.23	2.71	0.70
18	2.77	2.34	1.20	2.88	2.76	1.00
19	2.84	2.19	1.20	2.54	2.43	0.50
20	2.75	2.31	0.70	2.57	2.50	0.20
21	3.42	2.16	1.20	2.98	2.83	0.70
22	3.12	2.25	1.50	3.20	2.86	0.70
23	2.52	2.09	1.50	3.33	3.10	0.20
24	2.88	2.29	1.00	3.01	2.82	0.50

III.1.21 Προσομοίωση A7(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.21: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης A, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.56	2.04	1.20	3.18	3.15	0.70
2	3.32	2.38	1.00	3.38	2.96	0.50
3	2.66	1.94	1.70	2.91	3.01	1.00
4	2.62	2.27	1.20	3.53	3.12	0.70
5	2.57	2.26	1.00	3.31	2.93	0.70
6	2.81	2.04	1.50	2.92	2.66	0.50
7	2.56	2.18	1.00	3.00	2.75	0.50
8	2.77	2.01	1.50	3.36	3.03	1.00
9	2.70	2.17	1.00	3.92	3.06	0.70
10	3.09	2.09	1.20	3.41	3.08	0.50
11	2.44	1.91	1.50	3.06	2.83	0.70
12	2.59	2.03	2.00	2.93	2.87	0.50
13	2.33	2.05	1.50	3.58	3.30	0.50
14	2.72	2.07	1.20	3.13	2.81	0.50
15	2.82	2.02	1.20	3.13	3.00	0.70
16	3.21	2.00	2.00	3.26	3.34	0.50
17	2.47	1.98	1.20	3.09	2.79	0.50
18	2.77	2.34	1.20	3.76	3.15	0.50
19	2.84	2.19	1.20	2.71	2.58	0.50
20	2.75	2.31	0.70	2.79	2.66	0.20
21	3.42	2.16	1.20	3.01	2.81	0.70
22	3.12	2.25	1.50	3.40	3.04	0.70
23	2.52	2.09	1.50	3.61	3.30	0.20
24	2.88	2.29	1.00	2.67	2.61	0.50

III.2 Προσομοιώσεις Β

III.2.1 Προσομοίωση Β1(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.22: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Β, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.07	22.74	4.00	6.64	18.47	2.00
2	7.86	18.87	5.00	8.80	23.47	3.00
3	8.69	22.56	2.50	10.58	22.17	4.00
4	7.82	21.74	2.00	7.37	19.80	3.00
5	8.24	18.97	4.00	8.48	20.24	4.00
6	8.05	20.08	1.70	8.33	20.24	5.00
7	7.45	21.88	2.50	7.73	21.62	4.00
8	7.51	23.93	6.00	8.40	21.21	4.00
9	7.46	20.79	2.00	8.25	19.57	4.00
10	7.07	20.22	4.00	8.36	18.55	5.00
11	7.86	20.65	3.00	10.40	24.04	3.00
12	8.69	21.50	2.50	8.00	18.89	5.00
13	7.82	22.41	2.50	9.58	21.09	3.00
14	8.24	20.72	5.00	8.35	21.51	3.00
15	8.05	21.80	4.00	9.24	22.47	3.00
16	7.45	20.13	6.00	9.23	22.02	3.00
17	7.51	22.07	4.00	8.14	19.85	6.00
18	7.46	23.95	3.00	8.36	21.24	3.00
19	7.07	18.78	5.00	8.87	20.96	3.00
20	7.86	22.43	2.50	9.77	21.82	5.00
21	8.69	19.92	5.00	10.08	21.02	4.00
22	7.82	20.83	5.00	8.93	21.38	5.00
23	8.24	19.97	5.00	8.85	22.08	4.00
24	8.05	22.30	2.50	4.21	12.25	10.00

III.2.2 Προσομοίωση B2(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.23: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	8.91	22.74	4.00	7.52	20.36	5.00
2	7.52	18.87	5.00	8.98	20.28	6.00
3	9.83	22.56	2.50	8.66	20.97	4.00
4	6.96	21.74	2.00	8.92	22.82	3.00
5	7.08	18.97	4.00	8.46	21.35	4.00
6	7.46	20.08	1.70	8.49	20.63	3.00
7	9.22	21.88	2.50	9.57	22.55	3.00
8	9.47	23.93	6.00	8.41	20.83	4.00
9	9.02	20.79	2.00	9.03	22.89	2.50
10	7.59	20.22	4.00	8.83	23.14	2.50
11	7.55	20.65	3.00	9.28	22.63	2.50
12	9.25	21.50	2.50	8.02	18.64	4.00
13	9.24	22.41	2.50	9.08	22.76	3.00
14	7.40	20.72	5.00	8.13	20.24	3.00
15	7.48	21.80	4.00	7.94	19.65	4.00
16	7.07	20.13	6.00	8.53	21.15	4.00
17	7.86	22.07	4.00	9.22	20.34	4.00
18	8.69	23.95	3.00	8.26	21.70	2.00
19	7.82	18.78	5.00	8.65	21.90	4.00
20	8.24	22.43	2.50	8.00	21.61	3.00
21	8.05	19.92	5.00	7.68	19.78	5.00
22	7.45	20.83	5.00	9.46	20.81	3.00
23	7.51	19.97	5.00	10.51	23.54	4.00
24	7.46	22.30	2.50	10.07	19.69	2.50

III.2.3 Προσομοίωση B3(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.24: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	8.91	22.74	4.00	9.61	23.11	3.00
2	7.52	18.87	5.00	7.78	19.53	2.50
3	9.83	22.56	2.50	9.41	20.63	4.00
4	6.96	21.74	2.00	7.74	21.10	1.70
5	7.08	18.97	4.00	8.53	22.29	5.00
6	7.46	20.08	1.70	9.46	23.42	4.00
7	9.22	21.88	2.50	7.85	21.46	3.00
8	9.47	23.93	6.00	8.88	23.47	2.50
9	9.02	20.79	2.00	7.84	19.93	4.00
10	7.59	20.22	4.00	8.75	20.15	5.00
11	7.55	20.65	3.00	8.71	23.02	4.00
12	9.25	21.50	2.50	8.92	20.43	5.00
13	9.24	22.41	2.50	9.04	22.38	3.00
14	7.40	20.72	5.00	8.82	21.21	5.00
15	7.48	21.80	4.00	9.42	22.94	3.00
16	7.07	20.13	6.00	7.37	20.23	2.50
17	7.86	22.07	4.00	8.90	21.39	4.00
18	8.69	23.95	3.00	10.64	21.72	4.00
19	7.82	18.78	5.00	8.67	22.53	4.00
20	8.24	22.43	2.50	7.75	20.95	5.00
21	8.05	19.92	5.00	8.55	22.14	2.50
22	7.45	20.83	5.00	8.87	22.30	2.50
23	7.51	19.97	5.00	8.67	22.26	4.00
24	7.46	22.30	2.50	9.69	22.12	2.50

III.2.4 Προσομοίωση B4(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.25: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	8.91	22.74	4.00	8.52	25.33	4.00
2	7.52	18.87	5.00	7.95	23.34	2.00
3	9.83	22.56	2.50	9.55	26.32	3.00
4	6.96	21.74	2.00	9.90	26.49	2.50
5	7.08	18.97	4.00	10.50	26.39	2.50
6	7.46	20.08	1.70	9.39	25.22	2.00
7	9.22	21.88	2.50	9.43	27.92	4.00
8	9.47	23.93	6.00	8.42	23.38	2.00
9	9.02	20.79	2.00	10.34	27.62	3.00
10	7.59	20.22	4.00	8.06	23.32	2.50
11	7.55	20.65	3.00	10.82	25.60	2.00
12	9.25	21.50	2.50	8.90	23.82	3.00
13	9.24	22.41	2.50	11.24	25.86	4.00
14	7.40	20.72	5.00	10.83	27.16	1.70
15	7.48	21.80	4.00	8.59	25.84	3.00
16	7.07	20.13	6.00	11.81	29.02	3.00
17	7.86	22.07	4.00	10.56	26.62	1.70
18	8.69	23.95	3.00	9.61	25.15	2.00
19	7.82	18.78	5.00	11.93	26.22	2.00
20	8.24	22.43	2.50	9.13	26.02	2.00
21	8.05	19.92	5.00	8.12	25.09	2.50
22	7.45	20.83	5.00	9.95	25.55	3.00
23	7.51	19.97	5.00	9.97	25.79	4.00
24	7.46	22.30	2.50	9.47	25.79	1.50

III.2.5 Προσομοίωση B5(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.26: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	8.91	22.74	4.00	10.01	26.65	2.00
2	7.52	18.87	5.00	8.66	25.41	3.00
3	9.83	22.56	2.50	10.03	28.66	4.00
4	6.96	21.74	2.00	9.81	24.92	1.70
5	7.08	18.97	4.00	10.84	26.48	2.00
6	7.46	20.08	1.70	8.79	25.39	1.50
7	9.22	21.88	2.50	8.73	24.55	3.00
8	9.47	23.93	6.00	9.54	26.95	3.00
9	9.02	20.79	2.00	8.63	25.30	3.00
10	7.59	20.22	4.00	9.41	26.94	1.70
11	7.55	20.65	3.00	10.23	27.42	4.00
12	9.25	21.50	2.50	8.66	25.56	3.00
13	9.24	22.41	2.50	9.18	23.44	1.50
14	7.40	20.72	5.00	9.15	26.13	4.00
15	7.48	21.80	4.00	9.85	24.96	2.00
16	7.07	20.13	6.00	11.15	27.77	2.50
17	7.86	22.07	4.00	9.84	25.91	2.50
18	8.69	23.95	3.00	11.30	28.11	3.00
19	7.82	18.78	5.00	8.39	25.39	3.00
20	8.24	22.43	2.50	9.04	26.29	2.00
21	8.05	19.92	5.00	9.30	24.72	2.50
22	7.45	20.83	5.00	9.92	28.14	4.00
23	7.51	19.97	5.00	9.86	27.29	3.00
24	7.46	22.30	2.50	9.90	26.26	2.50

III.2.6 Προσομοίωση B6(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.27: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	8.91	22.74	4.00	10.03	26.24	2.50
2	7.52	18.87	5.00	9.29	25.52	2.50
3	9.83	22.56	2.50	9.71	26.71	1.70
4	6.96	21.74	2.00	10.38	24.87	2.50
5	7.08	18.97	4.00	10.29	24.69	2.00
6	7.46	20.08	1.70	9.41	22.82	1.70
7	9.22	21.88	2.50	9.37	27.23	3.00
8	9.47	23.93	6.00	9.39	24.80	2.00
9	9.02	20.79	2.00	9.85	27.30	4.00
10	7.59	20.22	4.00	8.70	26.32	2.00
11	7.55	20.65	3.00	9.19	25.11	4.00
12	9.25	21.50	2.50	9.41	27.63	1.70
13	9.24	22.41	2.50	7.86	23.95	4.00
14	7.40	20.72	5.00	10.34	25.30	3.00
15	7.48	21.80	4.00	12.40	28.71	2.50
16	7.07	20.13	6.00	10.69	26.46	1.50
17	7.86	22.07	4.00	8.94	23.94	2.00
18	8.69	23.95	3.00	9.02	24.97	2.50
19	7.82	18.78	5.00	8.08	22.90	2.00
20	8.24	22.43	2.50	8.49	24.78	1.70
21	8.05	19.92	5.00	11.43	27.00	2.50
22	7.45	20.83	5.00	10.79	26.63	1.50
23	7.51	19.97	5.00	9.18	25.22	2.50
24	7.46	22.30	2.50	9.73	28.61	3.00

III.2.7 Προσομοίωση B7(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.28: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	8.91	22.74	4.00	11.53	30.12	2.50
2	7.52	18.87	5.00	9.65	25.75	1.70
3	9.83	22.56	2.50	11.57	28.68	2.50
4	6.96	21.74	2.00	9.81	25.78	1.70
5	7.08	18.97	4.00	9.31	26.03	1.50
6	7.46	20.08	1.70	8.46	25.85	3.00
7	9.22	21.88	2.50	8.50	26.01	4.00
8	9.47	23.93	6.00	10.68	26.02	2.00
9	9.02	20.79	2.00	9.71	27.87	2.50
10	7.59	20.22	4.00	8.50	25.54	3.00
11	7.55	20.65	3.00	9.55	25.77	2.50
12	9.25	21.50	2.50	11.60	26.56	1.70
13	9.24	22.41	2.50	9.30	25.26	1.50
14	7.40	20.72	5.00	9.36	25.81	2.50
15	7.48	21.80	4.00	11.33	28.04	2.50
16	7.07	20.13	6.00	8.54	24.08	1.50
17	7.86	22.07	4.00	8.72	26.97	3.00
18	8.69	23.95	3.00	8.97	27.59	2.00
19	7.82	18.78	5.00	10.12	26.30	1.50
20	8.24	22.43	2.50	11.41	28.68	2.00
21	8.05	19.92	5.00	9.01	26.52	1.20
22	7.45	20.83	5.00	9.34	25.88	1.70
23	7.51	19.97	5.00	8.17	23.07	2.50
24	7.46	22.30	2.50	10.67	28.81	3.00

III.2.8 Προσομοίωση B1(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.29: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.70	10.82	1.50	7.15	8.87	1.50
2	6.00	9.35	1.50	6.34	7.82	3.00
3	6.20	10.02	2.50	6.66	8.97	2.00
4	5.93	9.52	2.50	6.80	9.08	5.00
5	6.07	10.08	2.50	7.22	8.54	2.50
6	7.89	10.49	3.00	8.02	9.50	2.00
7	6.26	9.62	1.50	7.24	9.21	4.00
8	6.32	10.17	2.00	7.19	8.69	2.50
9	6.29	9.87	4.00	6.67	9.19	4.00
10	6.91	10.49	3.00	7.03	8.31	2.50
11	6.88	10.84	1.70	8.35	9.17	4.00
12	6.37	10.43	3.00	6.36	8.69	4.00
13	5.97	10.26	1.20	6.68	9.04	3.00
14	6.34	10.05	1.50	7.37	9.40	1.70
15	7.06	10.12	4.00	7.53	8.29	3.00
16	6.82	10.83	2.00	7.50	8.66	3.00
17	6.42	10.41	2.50	7.86	9.37	3.00
18	7.00	10.40	1.70	6.90	9.16	3.00
19	6.51	10.24	5.00	7.00	8.49	4.00
20	7.23	10.60	2.50	6.75	9.24	2.50
21	5.85	9.42	2.50	6.59	8.80	3.00
22	5.81	10.01	3.00	7.24	9.16	2.50
23	5.88	10.58	1.00	8.08	8.63	3.00
24	6.10	10.19	2.00	7.08	9.63	2.50

III.2.9 Προσομοίωση B2(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.30: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.70	10.82	1.50	6.92	8.87	3.00
2	6.00	9.35	1.50	8.00	9.03	3.00
3	6.20	10.02	2.50	7.30	8.75	2.50
4	5.93	9.52	2.50	8.20	9.33	3.00
5	6.07	10.08	2.50	7.06	9.23	1.50
6	7.89	10.49	3.00	6.74	8.75	3.00
7	6.26	9.62	1.50	6.42	9.18	2.00
8	6.32	10.17	2.00	7.89	7.93	3.00
9	6.29	9.87	4.00	7.55	9.29	3.00
10	6.91	10.49	3.00	8.73	9.61	3.00
11	6.88	10.84	1.70	6.48	9.73	3.00
12	6.37	10.43	3.00	7.62	10.24	2.00
13	5.97	10.26	1.20	7.79	8.70	3.00
14	6.34	10.05	1.50	7.07	9.05	1.70
15	7.06	10.12	4.00	7.24	8.74	4.00
16	6.82	10.83	2.00	7.89	10.10	2.00
17	6.42	10.41	2.50	7.79	9.52	2.00
18	7.00	10.40	1.70	6.54	8.11	3.00
19	6.51	10.24	5.00	8.00	9.58	2.50
20	7.23	10.60	2.50	7.05	8.94	3.00
21	5.85	9.42	2.50	7.06	9.17	2.50
22	5.81	10.01	3.00	6.57	8.33	3.00
23	5.88	10.58	1.00	7.76	9.19	2.50
24	6.10	10.19	2.00	6.95	9.01	4.00

III.2.10 Προσομοίωση B3(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.31: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.70	10.82	1.50	8.47	9.88	2.50
2	6.00	9.35	1.50	7.79	8.35	3.00
3	6.20	10.02	2.50	7.86	9.84	2.50
4	5.93	9.52	2.50	6.63	9.50	3.00
5	6.07	10.08	2.50	6.81	9.29	4.00
6	7.89	10.49	3.00	9.05	10.56	1.70
7	6.26	9.62	1.50	7.10	9.66	2.50
8	6.32	10.17	2.00	8.26	9.05	4.00
9	6.29	9.87	4.00	6.07	9.22	2.00
10	6.91	10.49	3.00	8.66	9.82	3.00
11	6.88	10.84	1.70	7.56	9.70	4.00
12	6.37	10.43	3.00	7.49	9.72	3.00
13	5.97	10.26	1.20	7.60	9.09	3.00
14	6.34	10.05	1.50	7.25	9.49	2.00
15	7.06	10.12	4.00	7.07	9.57	2.00
16	6.82	10.83	2.00	7.51	9.02	3.00
17	6.42	10.41	2.50	6.57	9.29	2.50
18	7.00	10.40	1.70	8.35	9.56	3.00
19	6.51	10.24	5.00	8.24	10.03	3.00
20	7.23	10.60	2.50	7.14	9.37	2.50
21	5.85	9.42	2.50	7.51	9.47	3.00
22	5.81	10.01	3.00	6.67	9.57	3.00
23	5.88	10.58	1.00	7.45	9.34	2.50
24	6.10	10.19	2.00	6.96	9.48	3.00

III.2.11 Προσομοίωση B4(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.32: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.70	10.82	1.50	7.76	12.24	2.00
2	6.00	9.35	1.50	9.55	11.60	3.00
3	6.20	10.02	2.50	7.76	12.79	2.50
4	5.93	9.52	2.50	9.32	12.20	2.50
5	6.07	10.08	2.50	9.44	13.26	2.00
6	7.89	10.49	3.00	7.95	12.99	2.00
7	6.26	9.62	1.50	7.78	12.34	2.00
8	6.32	10.17	2.00	8.71	13.31	2.00
9	6.29	9.87	4.00	7.75	11.94	1.50
10	6.91	10.49	3.00	8.52	11.55	2.50
11	6.88	10.84	1.70	9.62	12.25	2.50
12	6.37	10.43	3.00	8.36	13.18	1.70
13	5.97	10.26	1.20	9.93	13.48	1.70
14	6.34	10.05	1.50	9.87	13.46	2.00
15	7.06	10.12	4.00	7.43	11.95	2.00
16	6.82	10.83	2.00	7.31	11.73	3.00
17	6.42	10.41	2.50	7.23	11.87	2.00
18	7.00	10.40	1.70	7.38	11.61	2.50
19	6.51	10.24	5.00	8.98	11.20	2.50
20	7.23	10.60	2.50	8.07	12.94	1.50
21	5.85	9.42	2.50	8.50	12.00	3.00
22	5.81	10.01	3.00	9.07	12.08	3.00
23	5.88	10.58	1.00	8.64	12.36	2.50
24	6.10	10.19	2.00	6.86	11.95	2.50

III.2.12 Προσομοίωση B5(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.33: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.70	10.82	1.50	7.71	11.90	2.50
2	6.00	9.35	1.50	9.94	13.87	2.00
3	6.20	10.02	2.50	8.14	12.08	3.00
4	5.93	9.52	2.50	7.59	11.60	1.50
5	6.07	10.08	2.50	7.65	12.66	2.00
6	7.89	10.49	3.00	8.70	13.76	2.00
7	6.26	9.62	1.50	9.43	12.77	2.50
8	6.32	10.17	2.00	7.42	11.09	3.00
9	6.29	9.87	4.00	9.24	13.10	2.00
10	6.91	10.49	3.00	8.12	12.15	1.50
11	6.88	10.84	1.70	9.97	12.92	1.70
12	6.37	10.43	3.00	7.57	12.57	2.50
13	5.97	10.26	1.20	7.71	11.80	1.70
14	6.34	10.05	1.50	7.76	12.69	2.00
15	7.06	10.12	4.00	7.11	12.55	1.70
16	6.82	10.83	2.00	9.19	13.50	1.50
17	6.42	10.41	2.50	7.57	12.62	2.00
18	7.00	10.40	1.70	7.58	12.48	2.50
19	6.51	10.24	5.00	8.63	13.52	1.70
20	7.23	10.60	2.50	8.41	12.17	2.50
21	5.85	9.42	2.50	8.67	12.96	1.50
22	5.81	10.01	3.00	7.95	12.53	2.00
23	5.88	10.58	1.00	9.20	13.23	2.50
24	6.10	10.19	2.00	9.06	13.92	2.50

III.2.13 Προσομοίωση B6(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.34: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.70	10.82	1.50	7.47	12.58	2.50
2	6.00	9.35	1.50	9.30	14.83	3.00
3	6.20	10.02	2.50	9.58	13.72	1.70
4	5.93	9.52	2.50	9.36	13.18	1.70
5	6.07	10.08	2.50	8.60	14.14	1.00
6	7.89	10.49	3.00	9.45	13.38	2.50
7	6.26	9.62	1.50	8.81	13.40	1.50
8	6.32	10.17	2.00	9.27	12.63	2.00
9	6.29	9.87	4.00	8.16	12.90	2.00
10	6.91	10.49	3.00	8.98	13.57	1.50
11	6.88	10.84	1.70	8.69	12.61	2.00
12	6.37	10.43	3.00	8.70	13.28	2.00
13	5.97	10.26	1.20	8.37	12.69	1.70
14	6.34	10.05	1.50	8.90	14.02	2.50
15	7.06	10.12	4.00	9.08	13.14	1.70
16	6.82	10.83	2.00	8.13	13.39	2.00
17	6.42	10.41	2.50	8.12	12.43	2.00
18	7.00	10.40	1.70	9.02	12.50	2.50
19	6.51	10.24	5.00	8.01	13.09	1.20
20	7.23	10.60	2.50	8.28	12.11	3.00
21	5.85	9.42	2.50	10.03	13.82	1.70
22	5.81	10.01	3.00	9.20	13.00	1.50
23	5.88	10.58	1.00	8.96	14.09	2.50
24	6.10	10.19	2.00	9.03	13.50	1.70

III.2.14 Προσομοίωση B7(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.35: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.70	10.82	1.50	9.87	13.02	1.50
2	6.00	9.35	1.50	8.31	13.70	2.00
3	6.20	10.02	2.50	9.57	14.23	2.50
4	5.93	9.52	2.50	8.80	13.67	3.00
5	6.07	10.08	2.50	9.29	13.91	2.00
6	7.89	10.49	3.00	9.92	14.09	2.00
7	6.26	9.62	1.50	8.91	14.64	1.70
8	6.32	10.17	2.00	10.20	13.61	1.70
9	6.29	9.87	4.00	8.95	13.64	1.70
10	6.91	10.49	3.00	8.39	13.62	2.50
11	6.88	10.84	1.70	8.57	13.13	3.00
12	6.37	10.43	3.00	9.86	14.26	2.00
13	5.97	10.26	1.20	7.98	13.12	3.00
14	6.34	10.05	1.50	8.92	13.80	1.70
15	7.06	10.12	4.00	9.93	14.36	1.50
16	6.82	10.83	2.00	7.91	12.57	1.50
17	6.42	10.41	2.50	7.93	12.65	2.00
18	7.00	10.40	1.70	10.21	14.95	1.50
19	6.51	10.24	5.00	9.62	14.51	2.00
20	7.23	10.60	2.50	8.06	12.13	1.20
21	5.85	9.42	2.50	8.04	13.44	2.00
22	5.81	10.01	3.00	7.65	13.24	1.70
23	5.88	10.58	1.00	8.36	13.36	1.50
24	6.10	10.19	2.00	9.55	14.68	1.70

III.2.15 Προσομοίωση B1(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.36: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	3.29	2.46	0.70	3.28	1.58	2.00
2	2.87	1.94	1.50	2.40	1.36	1.20
3	2.67	2.04	1.00	2.98	1.51	1.20
4	2.82	2.33	0.70	3.51	1.46	1.50
5	2.76	2.08	1.50	2.99	1.40	2.00
6	2.66	2.18	1.50	2.78	1.42	1.20
7	2.35	1.93	1.70	2.79	1.50	1.50
8	2.95	2.11	1.50	2.70	1.35	2.00
9	3.09	2.39	1.20	2.87	1.35	1.70
10	2.33	2.05	1.50	3.50	1.67	2.00
11	2.86	2.30	0.70	2.99	1.32	1.70
12	2.93	2.20	1.50	2.84	1.52	1.50
13	2.54	2.08	1.50	2.66	1.43	2.00
14	2.50	2.17	0.70	3.47	1.39	1.50
15	2.80	2.20	1.00	2.85	1.30	2.50
16	2.86	2.19	1.00	2.68	1.49	1.70
17	2.93	2.35	1.00	2.59	1.47	1.50
18	2.57	2.27	1.00	2.72	1.43	2.00
19	2.82	1.90	1.50	2.66	1.38	1.70
20	2.36	1.82	1.50	2.84	1.74	1.20
21	2.97	2.20	0.70	3.22	1.51	1.70
22	3.12	2.36	1.00	3.34	1.51	1.50
23	2.87	2.09	1.20	3.53	1.48	1.50
24	2.36	2.07	1.20	3.40	1.55	2.00

III.2.16 Προσομοίωση B2(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.37: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	3.29	2.46	0.70	2.78	1.49	1.70
2	2.87	1.94	1.50	2.87	1.55	1.70
3	2.67	2.04	1.00	2.67	1.49	1.70
4	2.82	2.33	0.70	3.29	1.46	2.00
5	2.76	2.08	1.50	3.06	1.54	1.50
6	2.66	2.18	1.50	2.40	1.52	2.00
7	2.35	1.93	1.70	2.59	1.43	1.70
8	2.95	2.11	1.50	3.05	1.74	2.00
9	3.09	2.39	1.20	2.78	1.53	1.50
10	2.33	2.05	1.50	3.56	1.73	2.00
11	2.86	2.30	0.70	3.06	1.77	2.00
12	2.93	2.20	1.50	2.90	1.35	1.70
13	2.54	2.08	1.50	2.70	1.49	2.00
14	2.50	2.17	0.70	3.57	1.44	1.50
15	2.80	2.20	1.00	3.75	1.42	1.70
16	2.86	2.19	1.00	3.12	1.29	1.70
17	2.93	2.35	1.00	2.97	1.51	2.50
18	2.57	2.27	1.00	3.07	1.53	1.50
19	2.82	1.90	1.50	2.72	1.44	1.70
20	2.36	1.82	1.50	2.94	1.82	1.20
21	2.97	2.20	0.70	3.09	1.54	2.00
22	3.12	2.36	1.00	2.78	1.70	1.20
23	2.87	2.09	1.20	3.63	1.54	1.50
24	2.36	2.07	1.20	3.46	1.61	2.00

III.2.17 Προσομοίωση B3(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.38: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	3.29	2.46	0.70	3.63	1.68	2.00
2	2.87	1.94	1.50	3.02	1.80	1.20
3	2.67	2.04	1.00	3.26	1.52	1.70
4	2.82	2.33	0.70	2.93	1.73	1.70
5	2.76	2.08	1.50	3.18	1.57	1.50
6	2.66	2.18	1.50	3.53	1.68	1.50
7	2.35	1.93	1.70	3.01	1.68	1.50
8	2.95	2.11	1.50	2.81	1.51	2.00
9	3.09	2.39	1.20	2.92	1.65	1.50
10	2.33	2.05	1.50	3.65	1.87	2.00
11	2.86	2.30	0.70	3.19	1.48	1.70
12	2.93	2.20	1.50	3.02	1.45	1.70
13	2.54	2.08	1.50	2.78	1.60	2.00
14	2.50	2.17	0.70	3.75	1.55	1.50
15	2.80	2.20	1.00	2.86	1.45	2.50
16	2.86	2.19	1.00	2.85	1.67	1.70
17	2.93	2.35	1.00	2.80	1.65	1.50
18	2.57	2.27	1.00	3.22	1.65	1.50
19	2.82	1.90	1.50	2.84	1.55	1.70
20	2.36	1.82	1.50	3.13	1.96	1.20
21	2.97	2.20	0.70	3.43	1.69	1.70
22	3.12	2.36	1.00	3.61	1.69	1.50
23	2.87	2.09	1.20	3.81	1.66	1.50
24	2.36	2.07	1.20	3.55	1.74	2.00

III.2.18 Προσομοίωση B4(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.39: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	3.29	2.46	0.70	4.11	2.60	1.70
2	2.87	1.94	1.50	3.71	2.49	1.50
3	2.67	2.04	1.00	3.42	2.42	1.20
4	2.82	2.33	0.70	3.53	2.36	2.00
5	2.76	2.08	1.50	3.98	2.48	1.50
6	2.66	2.18	1.50	2.99	2.48	0.70
7	2.35	1.93	1.70	3.31	2.32	1.50
8	2.95	2.11	1.50	4.56	2.80	1.00
9	3.09	2.39	1.20	3.81	2.48	1.20
10	2.33	2.05	1.50	4.14	2.79	1.00
11	2.86	2.30	0.70	4.00	2.88	1.00
12	2.93	2.20	1.50	3.50	2.18	1.70
13	2.54	2.08	1.50	3.35	2.43	1.50
14	2.50	2.17	0.70	4.65	2.33	1.50
15	2.80	2.20	1.00	4.53	2.28	1.70
16	2.86	2.19	1.00	3.86	2.08	1.50
17	2.93	2.35	1.00	3.62	2.44	1.50
18	2.57	2.27	1.00	4.00	2.50	1.50
19	2.82	1.90	1.50	3.29	2.34	1.70
20	2.36	1.82	1.50	4.25	2.95	1.20
21	2.97	2.20	0.70	3.32	2.52	2.00
22	3.12	2.36	1.00	4.02	2.75	1.20
23	2.87	2.09	1.20	4.83	2.43	1.70
24	2.36	2.07	1.20	3.80	2.60	1.00

III.2.19 Προσομοίωση B5(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.40: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	3.29	2.46	0.70	4.46	3.24	1.00
2	2.87	1.94	1.50	3.72	2.61	1.00
3	2.67	2.04	1.00	3.92	2.59	1.20
4	2.82	2.33	0.70	3.88	2.47	1.50
5	2.76	2.08	1.50	3.86	2.40	1.20
6	2.66	2.18	1.50	3.16	2.62	0.70
7	2.35	1.93	1.70	3.39	2.44	1.00
8	2.95	2.11	1.50	4.75	2.94	1.00
9	3.09	2.39	1.20	4.04	2.63	1.50
10	2.33	2.05	1.50	4.81	2.71	1.70
11	2.86	2.30	0.70	4.17	3.03	1.00
12	2.93	2.20	1.50	3.60	2.29	1.20
13	2.54	2.08	1.50	4.52	2.43	1.70
14	2.50	2.17	0.70	4.73	2.45	1.50
15	2.80	2.20	1.00	4.56	2.40	1.70
16	2.86	2.19	1.00	3.93	2.19	1.50
17	2.93	2.35	1.00	3.68	2.56	1.50
18	2.57	2.27	1.00	4.06	2.63	1.50
19	2.82	1.90	1.50	4.49	2.37	1.50
20	2.36	1.82	1.50	3.89	2.49	1.00
21	2.97	2.20	0.70	3.29	2.65	2.00
22	3.12	2.36	1.00	4.15	2.89	1.20
23	2.87	2.09	1.20	4.86	2.56	1.70
24	2.36	2.07	1.20	3.96	2.73	1.00

III.2.20 Προσομοίωση B6(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.41: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{T_{max},R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{T_{max},R}$	T_{max}
1	3.29	2.46	0.70	3.71	2.80	1.00
2	2.87	1.94	1.50	4.57	2.59	1.20
3	2.67	2.04	1.00	4.16	2.49	1.20
4	2.82	2.33	0.70	3.84	2.86	1.20
5	2.76	2.08	1.50	4.05	2.58	1.50
6	2.66	2.18	1.50	4.50	2.75	1.50
7	2.35	1.93	1.70	3.85	2.76	1.20
8	2.95	2.11	1.50	3.76	2.47	1.20
9	3.09	2.39	1.20	4.03	2.71	1.20
10	2.33	2.05	1.50	4.45	3.04	1.00
11	2.86	2.30	0.70	3.74	2.43	1.70
12	2.93	2.20	1.50	3.68	2.38	1.20
13	2.54	2.08	1.50	3.56	2.66	0.70
14	2.50	2.17	0.70	4.78	2.54	1.50
15	2.80	2.20	1.00	3.38	2.39	1.50
16	2.86	2.19	1.00	3.75	2.73	0.70
17	2.93	2.35	1.00	4.19	2.69	1.00
18	2.57	2.27	1.00	4.11	2.74	1.50
19	2.82	1.90	1.50	3.32	2.56	1.70
20	2.36	1.82	1.50	4.50	3.23	1.20
21	2.97	2.20	0.70	4.05	2.78	1.00
22	3.12	2.36	1.00	4.60	2.77	1.50
23	2.87	2.09	1.20	4.86	2.72	1.50
24	2.36	2.07	1.20	4.09	2.84	1.00

III.2.21 Προσομοίωση B7(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.42: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	3.29	2.46	0.70	4.09	2.78	1.70
2	2.87	1.94	1.50	3.79	2.69	1.00
3	2.67	2.04	1.00	4.24	2.66	1.50
4	2.82	2.33	0.70	3.86	2.75	1.20
5	2.76	2.08	1.50	4.16	2.89	1.50
6	2.66	2.18	1.50	4.57	2.94	1.50
7	2.35	1.93	1.70	3.70	2.71	1.00
8	2.95	2.11	1.50	5.18	3.26	1.00
9	3.09	2.39	1.20	4.19	2.90	1.20
10	2.33	2.05	1.50	4.70	3.25	1.00
11	2.86	2.30	0.70	4.54	3.37	1.00
12	2.93	2.20	1.50	3.83	2.54	1.20
13	2.54	2.08	1.50	3.83	2.86	0.70
14	2.50	2.17	0.70	4.86	2.72	1.50
15	2.80	2.20	1.00	4.56	2.66	1.70
16	2.86	2.19	1.00	4.03	2.43	1.50
17	2.93	2.35	1.00	4.43	2.88	1.00
18	2.57	2.27	1.00	4.17	2.93	1.50
19	2.82	1.90	1.50	3.38	2.74	1.00
20	2.36	1.82	1.50	4.68	3.46	1.20
21	2.97	2.20	0.70	3.64	2.96	0.70
22	3.12	2.36	1.00	4.53	3.22	0.70
23	2.87	2.09	1.20	4.94	2.92	1.50
24	2.36	2.07	1.20	4.31	3.03	1.00

III.3 Προσομοιώσεις Γ

III.3.1 Προσομοίωση Γ1(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.43: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.91	15.02	2.50	11.29	15.23	3.00
2	7.74	14.81	4.00	9.08	13.59	4.00
3	8.67	14.42	3.00	11.12	14.73	3.00
4	8.02	15.94	2.00	11.17	14.46	4.00
5	7.69	14.99	2.00	9.08	14.54	1.70
6	8.55	15.65	4.00	9.64	14.20	4.00
7	8.51	15.07	2.00	9.60	13.79	3.00
8	8.53	14.32	4.00	7.59	13.07	3.00
9	9.15	15.83	2.50	8.67	13.95	2.50
10	10.31	15.00	3.00	8.35	14.20	3.00
11	7.27	15.00	2.50	9.84	15.33	3.00
12	8.73	15.54	2.50	9.60	15.61	4.00
13	7.66	13.40	4.00	8.44	13.35	4.00
14	8.80	15.63	1.70	10.90	15.65	3.00
15	9.00	14.63	3.00	10.02	16.99	2.50
16	7.98	13.78	5.00	9.45	14.66	2.50
17	7.28	13.80	5.00	8.79	13.47	2.50
18	7.81	14.07	3.00	10.39	15.46	4.00
19	8.14	15.83	2.00	9.75	14.70	3.00
20	7.11	13.07	6.00	10.73	15.13	3.00
21	8.76	14.25	6.00	9.34	15.14	2.50
22	8.57	15.05	2.50	9.71	14.54	4.00
23	8.38	14.11	3.00	9.01	15.00	2.50
24	8.31	14.39	3.00	10.03	14.34	4.00

III.3.2 Προσομοίωση Γ2(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.44: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.50	15.02	7.91	2.50	14.45	8.47
2	4.00	14.81	7.74	3.00	14.90	9.45
3	3.00	14.42	8.67	6.00	15.01	9.76
4	2.00	15.94	8.02	2.00	16.16	9.51
5	2.00	14.99	7.69	2.50	15.96	10.75
6	4.00	15.65	8.55	2.00	14.94	8.30
7	2.00	15.07	8.51	2.50	15.73	9.23
8	4.00	14.32	8.53	3.00	15.66	9.18
9	2.50	15.83	9.15	2.50	15.02	9.44
10	3.00	15.00	10.31	3.00	15.38	9.02
11	2.50	15.00	7.27	3.00	15.20	9.87
12	2.50	15.54	8.73	3.00	14.34	9.17
13	4.00	13.40	7.66	4.00	14.71	9.81
14	1.70	15.63	8.80	3.00	16.31	8.68
15	3.00	14.63	9.00	3.00	14.11	9.94
16	5.00	13.78	7.98	2.50	16.27	10.94
17	5.00	13.80	7.28	2.50	16.39	9.68
18	3.00	14.07	7.81	2.50	16.40	9.55
19	2.00	15.83	8.14	2.00	17.52	10.95
20	6.00	13.07	7.11	2.50	17.32	10.11
21	6.00	14.25	8.76	3.00	13.87	9.94
22	2.50	15.05	8.57	2.50	15.37	9.08
23	3.00	14.11	8.38	2.00	15.89	10.03
24	3.00	14.39	8.31	5.00	14.42	9.80

III.3.3 Προσομοίωση Γ3(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.45: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.91	15.02	2.50	10.38	16.30	2.50
2	7.74	14.81	4.00	9.03	15.01	4.00
3	8.67	14.42	3.00	10.12	14.94	3.00
4	8.02	15.94	2.00	8.88	14.71	4.00
5	7.69	14.99	2.00	8.94	14.75	3.00
6	8.55	15.65	4.00	10.35	17.19	2.50
7	8.51	15.07	2.00	10.87	16.01	2.50
8	8.53	14.32	4.00	10.48	16.01	3.00
9	9.15	15.83	2.50	9.97	16.00	2.00
10	10.31	15.00	3.00	8.75	14.42	3.00
11	7.27	15.00	2.50	10.00	14.60	3.00
12	8.73	15.54	2.50	9.48	16.53	1.70
13	7.66	13.40	4.00	9.66	15.31	3.00
14	8.80	15.63	1.70	9.21	17.01	2.50
15	9.00	14.63	3.00	10.48	17.45	3.00
16	7.98	13.78	5.00	10.78	16.74	2.50
17	7.28	13.80	5.00	9.19	16.17	2.50
18	7.81	14.07	3.00	10.33	15.49	3.00
19	8.14	15.83	2.00	9.84	16.24	3.00
20	7.11	13.07	6.00	9.86	15.89	3.00
21	8.76	14.25	6.00	9.62	15.77	4.00
22	8.57	15.05	2.50	8.50	15.23	3.00
23	8.38	14.11	3.00	10.77	16.08	2.50
24	8.31	14.39	3.00	9.67	15.29	2.50

III.3.4 Προσομοίωση Γ4(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.46: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{T_{max},R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{T_{max},R}$	T_{max}
1	7.91	15.02	2.50	8.53	17.52	3.00
2	7.74	14.81	4.00	9.90	18.85	2.00
3	8.67	14.42	3.00	8.65	17.09	2.00
4	8.02	15.94	2.00	11.38	18.24	2.50
5	7.69	14.99	2.00	10.01	18.22	1.70
6	8.55	15.65	4.00	10.67	18.51	3.00
7	8.51	15.07	2.00	9.49	17.32	1.50
8	8.53	14.32	4.00	8.47	17.15	3.00
9	9.15	15.83	2.50	10.15	17.76	3.00
10	10.31	15.00	3.00	14.54	19.87	1.70
11	7.27	15.00	2.50	10.33	18.08	2.00
12	8.73	15.54	2.50	9.92	16.88	3.00
13	7.66	13.40	4.00	10.29	17.55	3.00
14	8.80	15.63	1.70	10.14	18.25	3.00
15	9.00	14.63	3.00	9.07	16.33	1.50
16	7.98	13.78	5.00	9.61	17.99	2.50
17	7.28	13.80	5.00	10.18	19.76	2.00
18	7.81	14.07	3.00	8.92	16.73	1.70
19	8.14	15.83	2.00	9.87	18.35	1.50
20	7.11	13.07	6.00	8.92	17.28	2.50
21	8.76	14.25	6.00	8.46	17.34	2.00
22	8.57	15.05	2.50	10.63	18.85	1.70
23	8.38	14.11	3.00	9.56	17.33	1.50
24	8.31	14.39	3.00	8.91	17.75	2.50

III.3.5 Προσομοίωση Γ5(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.47: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{T_{max},R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{T_{max},R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{T_{max},R}$	T_{max}
1	7.91	15.02	2.50	12.06	19.82	2.00
2	7.74	14.81	4.00	11.38	19.92	1.70
3	8.67	14.42	3.00	9.76	18.67	2.50
4	8.02	15.94	2.00	8.68	17.46	2.50
5	7.69	14.99	2.00	10.41	18.89	2.50
6	8.55	15.65	4.00	9.66	18.09	3.00
7	8.51	15.07	2.00	10.00	17.94	1.70
8	8.53	14.32	4.00	9.97	18.23	2.00
9	9.15	15.83	2.50	9.73	17.91	1.50
10	10.31	15.00	3.00	8.92	16.84	3.00
11	7.27	15.00	2.50	8.72	17.52	1.50
12	8.73	15.54	2.50	9.77	18.70	3.00
13	7.66	13.40	4.00	9.71	17.61	2.50
14	8.80	15.63	1.70	9.35	17.13	3.00
15	9.00	14.63	3.00	9.75	18.74	2.50
16	7.98	13.78	5.00	10.17	17.65	1.50
17	7.28	13.80	5.00	11.20	19.91	2.00
18	7.81	14.07	3.00	10.60	19.77	1.50
19	8.14	15.83	2.00	9.75	18.76	2.00
20	7.11	13.07	6.00	10.00	18.59	2.50
21	8.76	14.25	6.00	9.23	18.68	2.50
22	8.57	15.05	2.50	10.02	18.46	3.00
23	8.38	14.11	3.00	9.26	19.00	1.70
24	8.31	14.39	3.00	8.96	18.69	2.00

III.3.6 Προσομοίωση Γ6(1): $u_R=1$, $u_T=$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.48: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.91	15.02	2.50	8.74	17.38	2.00
2	7.74	14.81	4.00	10.69	18.47	1.50
3	8.67	14.42	3.00	9.82	18.17	1.70
4	8.02	15.94	2.00	12.33	20.79	1.70
5	7.69	14.99	2.00	10.10	18.02	2.00
6	8.55	15.65	4.00	9.74	19.20	1.70
7	8.51	15.07	2.00	10.01	18.13	4.00
8	8.53	14.32	4.00	11.98	20.65	2.50
9	9.15	15.83	2.50	9.20	18.32	3.00
10	10.31	15.00	3.00	8.57	17.67	2.00
11	7.27	15.00	2.50	10.32	19.12	4.00
12	8.73	15.54	2.50	8.68	17.26	2.00
13	7.66	13.40	4.00	9.74	19.35	2.50
14	8.80	15.63	1.70	10.51	19.04	2.00
15	9.00	14.63	3.00	11.92	18.88	2.00
16	7.98	13.78	5.00	10.15	17.23	2.50
17	7.28	13.80	5.00	9.73	18.68	2.00
18	7.81	14.07	3.00	9.57	18.80	1.70
19	8.14	15.83	2.00	9.84	18.67	4.00
20	7.11	13.07	6.00	11.64	21.28	2.50
21	8.76	14.25	6.00	9.65	18.63	1.50
22	8.57	15.05	2.50	9.01	17.20	1.70
23	8.38	14.11	3.00	9.50	17.85	2.00
24	8.31	14.39	3.00	11.53	20.10	2.50

III.3.7 Προσομοίωση Γ7(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας III.49: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	7.91	15.02	2.50	9.51	19.35	2.00
2	7.74	14.81	4.00	9.99	18.87	1.70
3	8.67	14.42	3.00	11.76	19.26	1.50
4	8.02	15.94	2.00	11.92	20.87	2.00
5	7.69	14.99	2.00	9.58	19.59	1.70
6	8.55	15.65	4.00	10.45	21.38	2.50
7	8.51	15.07	2.00	12.04	19.47	1.50
8	8.53	14.32	4.00	8.00	16.60	2.00
9	9.15	15.83	2.50	9.96	19.90	2.00
10	10.31	15.00	3.00	10.36	17.98	3.00
11	7.27	15.00	2.50	10.20	18.82	2.50
12	8.73	15.54	2.50	10.19	18.44	1.20
13	7.66	13.40	4.00	9.99	18.25	4.00
14	8.80	15.63	1.70	9.21	18.97	1.70
15	9.00	14.63	3.00	11.70	20.48	2.50
16	7.98	13.78	5.00	9.49	19.05	4.00
17	7.28	13.80	5.00	10.01	17.52	1.70
18	7.81	14.07	3.00	11.20	21.24	1.70
19	8.14	15.83	2.00	8.34	17.71	2.50
20	7.11	13.07	6.00	10.12	19.05	1.70
21	8.76	14.25	6.00	9.60	18.27	2.00
22	8.57	15.05	2.50	11.29	19.76	3.00
23	8.38	14.11	3.00	9.67	18.99	2.50
24	8.31	14.39	3.00	10.06	17.85	1.50

III.3.8 Προσομοίωση Γ1(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.50: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.67	7.61	4.00	9.48	6.59	2.00
2	6.79	7.59	3.00	7.46	6.16	2.50
3	6.37	7.19	2.50	11.27	6.66	2.50
4	6.82	7.13	2.00	10.16	5.77	3.00
5	6.48	6.92	2.00	6.67	5.68	2.00
6	6.75	7.44	1.70	7.72	6.47	1.70
7	6.11	7.58	1.70	7.18	6.31	4.00
8	6.38	7.46	1.70	8.36	6.52	2.00
9	6.36	7.94	1.50	9.44	7.17	2.50
10	7.27	6.83	3.00	9.40	6.57	3.00
11	6.95	7.23	2.00	9.34	7.34	3.00
12	6.27	7.46	3.00	8.91	6.59	2.50
13	6.89	7.79	1.50	8.05	6.77	3.00
14	7.04	7.20	3.00	8.83	5.72	3.00
15	6.64	6.93	2.00	8.63	6.92	2.00
16	6.01	7.75	1.70	7.59	6.06	3.00
17	10.26	7.91	2.50	8.02	5.69	3.00
18	6.59	7.17	2.50	7.76	6.15	3.00
19	6.68	7.56	2.00	9.22	6.07	3.00
20	6.66	7.49	3.00	8.71	7.33	2.50
21	7.63	8.27	1.70	9.95	5.89	2.50
22	6.68	7.60	1.20	8.10	6.15	2.50
23	7.52	7.50	3.00	6.79	5.74	3.00
24	5.84	6.66	2.50	7.21	6.02	2.00

III.3.9 Προσομοίωση Γ2(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.51: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.67	7.61	4.00	8.89	6.95	2.50
2	6.79	7.59	3.00	8.23	6.70	3.00
3	6.37	7.19	2.50	7.60	6.19	4.00
4	6.82	7.13	2.00	7.48	6.08	2.00
5	6.48	6.92	2.00	7.71	6.68	2.50
6	6.75	7.44	1.70	8.67	7.10	3.00
7	6.11	7.58	1.70	7.42	6.05	3.00
8	6.38	7.46	1.70	7.68	6.18	3.00
9	6.36	7.94	1.50	10.12	6.56	2.50
10	7.27	6.83	3.00	7.56	6.90	2.50
11	6.95	7.23	2.00	6.95	6.31	2.50
12	6.27	7.46	3.00	8.72	6.23	2.50
13	6.89	7.79	1.50	8.77	6.57	2.00
14	7.04	7.20	3.00	9.32	6.82	3.00
15	6.64	6.93	2.00	6.76	6.01	3.00
16	6.01	7.75	1.70	8.04	6.77	2.00
17	10.26	7.91	2.50	7.92	6.54	2.50
18	6.59	7.17	2.50	8.70	6.54	2.50
19	6.68	7.56	2.00	7.43	7.08	2.00
20	6.66	7.49	3.00	8.75	7.88	1.70
21	7.63	8.27	1.70	8.07	6.67	3.00
22	6.68	7.60	1.20	8.16	6.39	3.00
23	7.52	7.50	3.00	7.69	6.07	2.50
24	5.84	6.66	2.50	6.83	6.09	3.00

III.3.10 Προσομοίωση Γ3(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.52: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.67	7.61	4.00	8.02	6.95	2.50
2	6.79	7.59	3.00	8.20	6.61	1.70
3	6.37	7.19	2.50	7.72	7.11	2.50
4	6.82	7.13	2.00	9.01	7.27	2.00
5	6.48	6.92	2.00	7.38	6.87	3.00
6	6.75	7.44	1.70	8.24	6.09	3.00
7	6.11	7.58	1.70	7.53	7.17	2.00
8	6.38	7.46	1.70	8.69	6.32	3.00
9	6.36	7.94	1.50	7.32	6.91	1.50
10	7.27	6.83	3.00	7.13	6.73	4.00
11	6.95	7.23	2.00	8.29	7.37	2.00
12	6.27	7.46	3.00	7.69	7.04	2.00
13	6.89	7.79	1.50	7.95	6.28	4.00
14	7.04	7.20	3.00	10.34	6.84	2.50
15	6.64	6.93	2.00	7.86	6.30	3.00
16	6.01	7.75	1.70	7.76	6.48	3.00
17	10.26	7.91	2.50	8.28	6.88	2.00
18	6.59	7.17	2.50	7.25	6.99	4.00
19	6.68	7.56	2.00	8.56	7.18	3.00
20	6.66	7.49	3.00	7.88	7.26	2.50
21	7.63	8.27	1.70	7.85	6.84	2.50
22	6.68	7.60	1.20	10.12	6.62	2.50
23	7.52	7.50	3.00	7.99	6.53	3.00
24	5.84	6.66	2.50	6.72	6.50	5.00

III.3.11 Προσομοίωση Γ4(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.53: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.67	7.61	4.00	10.04	9.49	2.00
2	6.79	7.59	3.00	9.50	9.22	2.00
3	6.37	7.19	2.50	8.65	9.21	1.70
4	6.82	7.13	2.00	8.70	9.40	2.50
5	6.48	6.92	2.00	7.77	8.79	1.70
6	6.75	7.44	1.70	8.97	8.63	2.50
7	6.11	7.58	1.70	8.77	8.57	2.50
8	6.38	7.46	1.70	8.72	9.34	1.70
9	6.36	7.94	1.50	10.69	9.20	2.50
10	7.27	6.83	3.00	9.01	8.43	1.50
11	6.95	7.23	2.00	8.21	9.18	2.50
12	6.27	7.46	3.00	7.34	8.54	1.70
13	6.89	7.79	1.50	8.88	9.11	2.50
14	7.04	7.20	3.00	9.08	9.69	2.50
15	6.64	6.93	2.00	8.99	9.03	2.50
16	6.01	7.75	1.70	7.65	9.13	1.50
17	10.26	7.91	2.50	10.67	9.22	2.00
18	6.59	7.17	2.50	8.69	9.72	1.70
19	6.68	7.56	2.00	10.96	9.90	1.70
20	6.66	7.49	3.00	8.98	9.63	1.70
21	7.63	8.27	1.70	7.12	7.86	1.50
22	6.68	7.60	1.20	7.39	8.88	3.00
23	7.52	7.50	3.00	8.84	8.89	2.50
24	5.84	6.66	2.50	7.44	8.47	1.50

III.3.12 Προσομοίωση Γ5(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.54: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.67	7.61	4.00	8.56	8.97	2.50
2	6.79	7.59	3.00	9.17	9.93	1.70
3	6.37	7.19	2.50	9.80	10.36	2.00
4	6.82	7.13	2.00	9.30	10.42	1.70
5	6.48	6.92	2.00	7.81	8.44	2.50
6	6.75	7.44	1.70	8.71	8.61	2.00
7	6.11	7.58	1.70	9.90	9.22	1.50
8	6.38	7.46	1.70	10.14	9.44	2.00
9	6.36	7.94	1.50	9.48	9.43	1.50
10	7.27	6.83	3.00	9.08	9.84	2.00
11	6.95	7.23	2.00	10.64	10.07	1.70
12	6.27	7.46	3.00	9.78	9.48	1.50
13	6.89	7.79	1.50	7.98	8.63	2.00
14	7.04	7.20	3.00	10.58	9.82	1.20
15	6.64	6.93	2.00	9.07	8.94	1.70
16	6.01	7.75	1.70	9.91	9.20	2.00
17	10.26	7.91	2.50	8.31	8.96	2.00
18	6.59	7.17	2.50	7.89	9.71	2.00
19	6.68	7.56	2.00	8.29	9.05	2.50
20	6.66	7.49	3.00	8.15	8.91	2.00
21	7.63	8.27	1.70	9.66	9.96	1.70
22	6.68	7.60	1.20	8.92	9.16	1.70
23	7.52	7.50	3.00	10.09	9.69	1.70
24	5.84	6.66	2.50	10.41	10.89	1.20

III.3.13 Προσομοίωση Γ6(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.55: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.67	7.61	4.00	8.63	9.21	2.00
2	6.79	7.59	3.00	9.05	10.54	1.70
3	6.37	7.19	2.50	10.52	10.02	1.70
4	6.82	7.13	2.00	8.74	10.40	1.50
5	6.48	6.92	2.00	9.89	8.84	2.50
6	6.75	7.44	1.70	10.26	9.95	2.00
7	6.11	7.58	1.70	8.76	9.67	1.70
8	6.38	7.46	1.70	8.89	9.17	1.50
9	6.36	7.94	1.50	9.45	9.89	2.00
10	7.27	6.83	3.00	10.59	9.36	2.00
11	6.95	7.23	2.00	9.38	10.43	1.50
12	6.27	7.46	3.00	8.30	9.13	1.50
13	6.89	7.79	1.50	9.37	9.70	1.70
14	7.04	7.20	3.00	9.74	10.41	2.50
15	6.64	6.93	2.00	9.64	9.83	1.50
16	6.01	7.75	1.70	8.81	10.23	1.50
17	10.26	7.91	2.50	9.07	9.73	2.00
18	6.59	7.17	2.50	8.51	8.97	2.50
19	6.68	7.56	2.00	6.85	8.08	2.00
20	6.66	7.49	3.00	9.51	9.79	1.50
21	7.63	8.27	1.70	11.05	11.47	1.70
22	6.68	7.60	1.20	8.43	9.40	1.50
23	7.52	7.50	3.00	8.68	9.40	1.70
24	5.84	6.66	2.50	10.69	10.03	1.70

III.3.14 Προσομοίωση Γ7(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας III.56: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1, k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.2$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	6.67	7.61	4.00	9.90	9.60	2.50
2	6.79	7.59	3.00	9.51	10.81	1.70
3	6.37	7.19	2.50	8.61	10.18	2.00
4	6.82	7.13	2.00	9.71	10.51	2.00
5	6.48	6.92	2.00	9.86	10.53	1.50
6	6.75	7.44	1.70	8.20	9.16	2.00
7	6.11	7.58	1.70	7.74	9.11	3.00
8	6.38	7.46	1.70	8.68	10.04	1.70
9	6.36	7.94	1.50	7.89	8.98	2.50
10	7.27	6.83	3.00	9.06	10.17	2.50
11	6.95	7.23	2.00	9.39	10.37	1.50
12	6.27	7.46	3.00	7.96	8.98	1.50
13	6.89	7.79	1.50	8.00	8.91	1.50
14	7.04	7.20	3.00	9.08	10.09	1.20
15	6.64	6.93	2.00	11.06	10.65	1.70
16	6.01	7.75	1.70	9.86	10.69	2.00
17	10.26	7.91	2.50	10.07	9.91	1.50
18	6.59	7.17	2.50	10.11	10.00	2.00
19	6.68	7.56	2.00	8.09	9.58	1.70
20	6.66	7.49	3.00	8.85	8.80	2.00
21	7.63	8.27	1.70	9.21	10.39	1.70
22	6.68	7.60	1.20	8.74	9.91	2.00
23	7.52	7.50	3.00	7.67	8.49	2.00
24	5.84	6.66	2.50	10.12	9.90	2.00

III.3.15 Προσομοίωση Γ1(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.57: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.40$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.75	2.20	1.00	3.69	1.36	2.00
2	2.56	1.95	1.00	4.20	1.38	1.70
3	2.78	2.04	1.70	3.88	1.41	1.70
4	2.27	1.75	2.50	2.94	1.27	1.50
5	2.92	1.92	1.50	3.49	1.42	1.50
6	2.68	2.11	1.70	3.78	1.34	1.50
7	2.98	2.15	1.70	3.77	1.41	1.70
8	2.84	2.06	1.00	3.54	1.24	1.70
9	2.93	1.84	1.50	3.61	1.52	1.70
10	2.82	2.02	1.20	4.34	1.32	1.50
11	3.14	2.27	1.20	3.20	1.31	1.50
12	2.77	2.34	1.20	3.56	1.33	2.00
13	3.02	2.11	1.00	3.49	1.35	2.00
14	3.42	2.16	1.20	3.44	1.42	2.00
15	2.52	2.07	1.20	4.11	1.44	1.70
16	2.82	2.43	0.70	3.08	1.31	1.70
17	2.68	2.37	1.00	4.45	1.78	1.20
18	3.02	2.30	1.20	3.82	1.38	2.00
19	2.86	2.04	1.50	3.48	1.47	1.70
20	3.07	2.18	1.50	3.65	1.40	1.50
21	2.93	2.24	1.20	3.80	1.37	2.00
22	3.13	2.26	1.50	3.10	1.36	1.70
23	2.74	2.07	1.50	3.54	1.43	2.50
24	3.09	2.60	0.50	3.27	1.45	2.00

III.3.16 Προσομοίωση Γ2(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.58: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.42$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.75	2.20	1.00	3.64	1.47	1.50
2	2.56	1.95	1.00	3.67	1.40	1.50
3	2.78	2.04	1.70	4.09	1.67	2.00
4	2.27	1.75	2.50	3.50	1.22	1.70
5	2.92	1.92	1.50	3.28	1.36	1.70
6	2.68	2.11	1.70	3.88	1.40	1.50
7	2.98	2.15	1.70	3.84	1.47	1.70
8	2.84	2.06	1.00	3.60	1.29	1.70
9	2.93	1.84	1.50	3.68	1.59	1.70
10	2.82	2.02	1.20	4.45	1.38	1.50
11	3.14	2.27	1.20	3.28	1.36	1.50
12	2.77	2.34	1.20	3.58	1.38	2.00
13	3.02	2.11	1.00	3.52	1.40	2.00
14	3.42	2.16	1.20	3.47	1.47	2.00
15	2.52	2.07	1.20	3.89	1.44	2.00
16	2.82	2.43	0.70	3.16	1.36	1.20
17	2.68	2.37	1.00	4.60	1.85	1.20
18	3.02	2.30	1.20	3.85	1.44	2.00
19	2.86	2.04	1.50	3.54	1.53	1.70
20	3.07	2.18	1.50	3.74	1.46	1.50
21	2.93	2.24	1.20	3.83	1.42	2.00
22	3.13	2.26	1.50	3.16	1.42	1.70
23	2.74	2.07	1.50	3.50	1.49	2.50
24	3.09	2.60	0.50	3.29	1.51	2.00

III.3.17 Προσομοίωση Γ3(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.59: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.46$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.75	2.20	1.00	3.75	1.52	2.00
2	2.56	1.95	1.00	4.40	1.54	1.70
3	2.78	2.04	1.70	4.08	1.58	1.20
4	2.27	1.75	2.50	3.14	1.42	1.50
5	2.92	1.92	1.50	3.73	1.59	1.50
6	2.68	2.11	1.70	4.05	1.50	1.50
7	2.98	2.15	1.70	3.95	1.58	1.70
8	2.84	2.06	1.00	3.71	1.39	1.70
9	2.93	1.84	1.50	3.79	1.70	1.70
10	2.82	2.02	1.20	4.64	1.48	1.50
11	3.14	2.27	1.20	3.42	1.47	1.50
12	2.77	2.34	1.20	3.62	1.48	2.00
13	3.02	2.11	1.00	3.55	1.51	2.00
14	3.42	2.16	1.20	3.50	1.58	2.00
15	2.52	2.07	1.20	4.31	1.61	1.70
16	2.82	2.43	0.70	3.35	1.46	1.20
17	2.68	2.37	1.00	4.89	1.98	1.20
18	3.02	2.30	1.20	3.89	1.55	2.00
19	2.86	2.04	1.50	3.65	1.65	1.70
20	3.07	2.18	1.50	3.90	1.57	1.50
21	2.93	2.24	1.20	3.86	1.53	2.00
22	3.13	2.26	1.50	3.25	1.52	1.70
23	2.74	2.07	1.50	3.41	1.60	2.00
24	3.09	2.60	0.50	3.48	1.62	1.20

III.3.18 Προσομοίωση Γ4(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.60: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.79$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.75	2.20	1.00	4.83	2.40	1.50
2	2.56	1.95	1.00	5.46	2.71	1.20
3	2.78	2.04	1.70	4.81	2.70	1.20
4	2.27	1.75	2.50	4.17	1.96	1.50
5	2.92	1.92	1.50	3.90	2.18	1.50
6	2.68	2.11	1.70	4.79	2.24	1.50
7	2.98	2.15	1.70	3.88	2.49	1.20
8	2.84	2.06	1.00	4.01	2.08	1.70
9	2.93	1.84	1.50	4.90	2.53	1.20
10	2.82	2.02	1.20	5.49	2.20	1.50
11	3.14	2.27	1.20	4.04	2.20	1.50
12	2.77	2.34	1.20	4.05	2.22	1.50
13	3.02	2.11	1.00	3.78	2.26	1.50
14	3.42	2.16	1.20	5.00	2.35	1.20
15	2.52	2.07	1.20	3.72	2.33	1.70
16	2.82	2.43	0.70	4.50	2.17	1.20
17	2.68	2.37	1.00	6.55	2.94	1.20
18	3.02	2.30	1.20	4.51	2.31	1.50
19	2.86	2.04	1.50	4.25	2.45	1.00
20	3.07	2.18	1.50	4.61	2.33	1.50
21	2.93	2.24	1.20	3.63	2.29	2.00
22	3.13	2.26	1.50	3.74	2.28	1.50
23	2.74	2.07	1.50	3.92	2.38	1.00
24	3.09	2.60	0.50	4.67	2.42	1.20

ΠΙ.3.19 Προσομοίωση Γ5(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας ΠΙ.61: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.85$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.75	2.20	1.00	5.46	2.29	1.70
2	2.56	1.95	1.00	5.63	2.84	1.20
3	2.78	2.04	1.70	4.95	2.84	1.20
4	2.27	1.75	2.50	4.21	2.06	1.50
5	2.92	1.92	1.50	3.94	2.29	1.50
6	2.68	2.11	1.70	4.83	2.35	1.50
7	2.98	2.15	1.70	4.00	2.62	1.20
8	2.84	2.06	1.00	3.99	2.18	1.70
9	2.93	1.84	1.50	5.05	2.65	1.20
10	2.82	2.02	1.20	5.54	2.31	1.50
11	3.14	2.27	1.20	4.08	2.32	1.50
12	2.77	2.34	1.20	4.09	2.33	1.50
13	3.02	2.11	1.00	3.81	2.37	1.50
14	3.42	2.16	1.20	5.16	2.47	1.20
15	2.52	2.07	1.20	3.73	2.45	1.50
16	2.82	2.43	0.70	4.63	2.28	1.20
17	2.68	2.37	1.00	6.75	3.08	1.20
18	3.02	2.30	1.20	4.55	2.43	1.50
19	2.86	2.04	1.50	4.44	2.57	1.00
20	3.07	2.18	1.50	4.66	2.45	1.50
21	2.93	2.24	1.20	3.70	2.41	1.20
22	3.13	2.26	1.50	3.78	2.39	1.50
23	2.74	2.07	1.50	4.09	2.50	1.00
24	3.09	2.60	0.50	4.81	2.54	1.20

III.3.20 Προσομοίωση Γ6(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.62: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=0.90$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.75	2.20	1.00	4.47	2.71	1.50
2	2.56	1.95	1.00	4.82	2.50	1.20
3	2.78	2.04	1.70	5.76	2.54	1.20
4	2.27	1.75	2.50	3.77	2.33	1.50
5	2.92	1.92	1.50	4.48	2.59	1.50
6	2.68	2.11	1.70	4.86	2.44	1.50
7	2.98	2.15	1.70	4.23	2.58	1.70
8	2.84	2.06	1.00	3.97	2.27	1.70
9	2.93	1.84	1.50	5.16	2.75	1.20
10	2.82	2.02	1.20	5.57	2.40	1.50
11	3.14	2.27	1.20	4.11	2.41	1.50
12	2.77	2.34	1.20	4.12	2.42	1.50
13	3.02	2.11	1.00	3.83	2.46	1.50
14	3.42	2.16	1.20	4.41	2.58	1.20
15	2.52	2.07	1.20	4.61	2.62	1.70
16	2.82	2.43	0.70	4.73	2.36	1.20
17	2.68	2.37	1.00	6.90	3.19	1.20
18	3.02	2.30	1.20	4.58	2.52	1.50
19	2.86	2.04	1.50	4.58	2.66	1.00
20	3.07	2.18	1.50	4.68	2.54	1.50
21	2.93	2.24	1.20	3.78	2.50	1.20
22	3.13	2.26	1.50	3.80	2.49	1.50
23	2.74	2.07	1.50	4.22	2.60	1.00
24	3.09	2.60	0.50	4.92	2.64	1.20

III.3.21 Προσομοίωση Γ7(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας III.63: Τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} , $AUC_{Tmax,R}$ και T_{max} για 24 εθελοντές μετά τη λήψη του σκευάσματος αναφοράς (R) και υπό έλεγχο (T) στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=1.21$ και $k_{aT}=1.00$. A/A: Αύξων Αριθμός εθελοντή, A.M. Αυθαίρετες Μονάδες

Εθελοντές A/A	Παράμετροι (A.M.)					
	Σκεύασμα Αναφοράς (R)			Σκεύασμα υπό έλεγχο (T)		
	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}	C_{max}	$AUC_{Tmax,R}$	T_{max}
1	2.75	2.20	1.00	4.45	2.70	1.20
2	2.56	1.95	1.00	4.76	2.62	1.20
3	2.78	2.04	1.70	5.97	2.71	1.20
4	2.27	1.75	2.50	4.26	2.28	1.50
5	2.92	1.92	1.50	4.56	2.77	1.20
6	2.68	2.11	1.70	5.03	2.61	1.20
7	2.98	2.15	1.70	4.17	2.76	1.70
8	2.84	2.06	1.00	3.91	2.42	1.70
9	2.93	1.84	1.50	5.35	2.94	1.20
10	2.82	2.02	1.20	5.60	2.56	1.50
11	3.14	2.27	1.20	4.13	2.57	1.50
12	2.77	2.34	1.20	4.14	2.58	1.50
13	3.02	2.11	1.00	3.89	2.64	1.20
14	3.42	2.16	1.20	4.57	2.76	1.20
15	2.52	2.07	1.20	4.63	2.81	1.00
16	2.82	2.43	0.70	4.91	2.52	1.20
17	2.68	2.37	1.00	7.16	3.41	1.20
18	3.02	2.30	1.20	4.60	2.69	1.50
19	2.86	2.04	1.50	4.84	2.84	1.00
20	3.07	2.18	1.50	4.88	2.71	1.00
21	2.93	2.24	1.20	3.92	2.68	1.00
22	3.13	2.26	1.50	4.00	2.66	1.00
23	2.74	2.07	1.50	4.46	2.77	1.00
24	3.09	2.60	0.50	5.10	2.82	1.20

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ (Α, Β ΚΑΙ Γ)

Για τις λογαριθμικά τροποποιημένες παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων (Two Way Repeated Measures ANOVA) προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της διασποράς που οφείλεται στις διάφορες πηγές μεταβλητότητας και το υπόλοιπο σφάλμα. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων (GMR) των παραμέτρων για το σκεύασμα υπό έλεγχο και αναφοράς καθώς και τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των παραμέτρων. Για την παράμετρο T_{max} πραγματοποιήθηκε Wilcoxon Signed Rank Test, για τη σύγκριση των τιμών της παραμέτρου μετά τη λήψη του σκευάσματος υπό έλεγχο (T) κι αναφοράς (R). Στο παράρτημα αυτά παρατίθενται οι πίνακες που προέκυψαν από την ANOVA για τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$, οι μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων δεδομένων για τις παραμέτρους C_{max} και $AUC_{T_{max},R}$ από τις οποίες προέκυψαν τα όρια βιοϊσοδυναμίας για την κάθε παράμετρο και τέλος, οι τιμές P από το Wilcoxon Signed Rank Test για την παράμετρο T_{max} . Οι πίνακες αναφέρονται σε σκευάσματα με τιμές παραμέτρου σχήματος $u_T=0.5, 1.5$ και 2 , τιμές της σταθεράς ρυθμού απορρόφησης για τα σκευάσματα υπό έλεγχο $k_{at}=0.40, 0.42, 0.46, 0.79, 0.85, 0.9, 1.00$ και τιμές της σταθεράς του ρυθμού απομάκρυνσης $k_{el}=0.1, 0.2, 1.21$.

IV.1 Προσομοιώσεις A

IV.1.1 Προσομοίωση A1(1): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.1: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0107	0.0107	1.810	0.192
Subject(Seq)	22	0.130	0.00591		
Form	1	4.005	4.005	489.921	<0.001
Seq x Form	1	0.0135	0.0135	1.651	0.212
Residual	22	0.180	0.00817		
Total	47	4.339	0.0923		

Πίνακας IV.2: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα Αναφοράς	Μέση Τιμή
Υπό έλεγχο	1.528

Πίνακας IV.3: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max,R}})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000128	0.000128	0.0553	0.816
Subject(Seq)	22	0.0508	0.00231		
Form	1	2.744	2.744	1786.438	<0.001
Seq x Form	1	0.00673	0.00673	4.381	0.048
Residual	22	0.0338	0.00154		
Total	47	2.835	0.0603		

Πίνακας IV.4: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.665
Υπό έλεγχο	2.427

IV.1.2 Προσομοίωση A2(1): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.5: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000102	0.000102	0.0117	0.915
Subject(Seq)	22	0.190	0.00865		
Form	1	3.024	3.024	350.104	<0.001
Seq x Form	1	0.00000691	0.00000691	0.000800	0.978
Residual	22	0.190	0.00864		
Total	47	3.404	0.0724		

Πίνακας IV.6: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.105
Υπό έλεγχο	1.603

Πίνακας IV.7: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000101	0.0000101	0.00251	0.961
Subject(Seq)	22	0.0889	0.00404		
Form	1	0.950	0.950	188.969	<0.001
Seq x Form	1	0.0188	0.0188	3.748	0.066
Residual	22	0.111	0.00503		
Total	47	1.169	0.0249		

Πίνακας IV.8: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.665
Υπό έλεγχο	2.238

IV.1.3 Προσομοίωση A3(1): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.9: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00430	0.00430	0.390	0.538
Subject(Seq)	22	0.242	0.0110		
Form	1	2.610	2.610	325.917	<0.001
Seq x Form	1	0.00613	0.00613	0.765	0.391
Residual	22	0.176	0.00801		
Total	47	3.039	0.0647		

Πίνακας IV.10: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.105
Υπό έλεγχο	1.639

Πίνακας IV.11: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000718	0.000718	0.337	0.568
Subject(Seq)	22	0.0469	0.00213		
Form	1	1.385	1.385	395.424	<0.001
Seq x Form	1	0.00443	0.00443	1.264	0.273
Residual	22	0.0770	0.00350		
Total	47	1.514	0.0322		

Πίνακας IV.12: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.665
Υπό έλεγχο	2.325

IV.1.4 Προσομοίωση A4(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.79, k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.13: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00338	0.00338	0.444	0.512
Subject(Seq)	22	0.167	0.00761		
Form	1	0.525	0.525	79.563	<0.001
Seq x Form	1	0.00206	0.00206	0.312	0.582
Residual	22	0.145	0.00660		
Total	47	0.843	0.0179		

Πίνακας IV.14: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.105
Υπό έλεγχο	1.896

Πίνακας IV.15: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00294	0.00294	2.278	0.145
Subject(Seq)	22	0.0284	0.00129		
Form	1	0.00878	0.00878	3.251	0.085
Seq x Form	1	0.00153	0.00153	0.567	0.459
Residual	22	0.0594	0.00270		
Total	47	0.101	0.00215		

Πίνακας IV.16: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.665
Υπό έλεγχο	2.638

IV.1.5 Προσομοίωση A5(1): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.17: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0157	0.0157	1.781	0.196
Subject(Seq)	22	0.195	0.00884		
Form	1	0.319	0.319	34.303	<0.001
Seq x Form	1	0.0191	0.0191	2.053	0.166
Residual	22	0.205	0.00930		
Total	47	0.753	0.0160		

Πίνακας IV.18: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.105
Υπό έλεγχο	1.942

Πίνακας IV.19: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00613	0.00613	3.134	0.091
Subject(Seq)	22	0.0430	0.00196		
Form	1	0.000603	0.000603	0.157	0.696
Seq x Form	1	0.000226	0.000226	0.0587	0.811
Residual	22	0.0846	0.00385		
Total	47	0.135	0.00286		

Πίνακας IV.20: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.665
Υπό έλεγχο	2.672

IV.1.6 Προσομοίωση A6(1): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.21: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000478	0.000478	0.0393	0.845
Subject(Seq)	22	0.268	0.0122		
Form	1	0.227	0.227	53.472	<0.001
Seq x Form	1	0.0000837	0.0000837	0.0197	0.890
Residual	22	0.0935	0.00425		
Total	47	0.589	0.0125		

Πίνακας IV.22: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.105
Υπό έλεγχο	1.968

Πίνακας IV.23: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max,R}})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00712	0.00712	1.873	0.185
Subject(Seq)	22	0.0837	0.00380		
Form	1	0.00680	0.00680	7.377	0.013
Seq x Form	1	0.0000799	0.0000799	0.0866	0.771
Residual	22	0.0203	0.000922		
Total	47	0.118	0.00251		

Πίνακας IV.24: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max,R}}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.665
Υπό έλεγχο	2.688

IV.1.7 Προσομοίωση A7(1): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=1.00, k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.25: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00196	0.00196	0.337	0.567
Subject(Seq)	22	0.128	0.00582		
Form	1	0.276	0.276	43.278	<0.001
Seq x Form	1	0.000997	0.000997	0.156	0.697
Residual	22	0.140	0.00639		
Total	47	0.548	0.0117		

Πίνακας IV.26: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.105
Υπό έλεγχο	1.954

Πίνακας IV.27: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000880	0.0000880	0.0456	0.833
Subject(Seq)	22	0.0424	0.00193		
Form	1	0.0504	0.0504	24.066	<0.001
Seq x Form	1	0.0105	0.0105	5.042	0.035
Residual	22	0.0460	0.00209		
Total	47	0.149	0.00318		

Πίνακας IV.28: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.665
Υπό έλεγχο	2.729

IV.1.8 Προσομοίωση A1(2): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.40, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.29: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00224	0.00224	0.212	0.650
Subject(Seq)	22	0.233	0.0106		
Form	1	4.401	4.401	243.476	<0.001
Seq x Form	1	0.0192	0.0192	1.065	0.313
Residual	22	0.398	0.0181		
Total	47	5.053	0.108		

Πίνακας IV.30: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	1.307

Πίνακας IV.31: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00165	0.00165	0.732	0.402
Subject(Seq)	22	0.0496	0.00225		
Form	1	3.284	3.284	716.661	<0.001
Seq x Form	1	0.0117	0.0117	2.559	0.124
Residual	22	0.101	0.00458		
Total	47	3.448	0.0734		

Πίνακας IV.32: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.578
Υπό έλεγχο	2.311

IV.1.9 Προσομοίωση A2(2): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.42, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.33: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00517	0.00517	0.366	0.551
Subject(Seq)	22	0.311	0.0141		
Form	1	3.545	3.545	291.709	<0.001
Seq x Form	1	0.000378	0.000378	0.0311	0.862
Residual	22	0.267	0.0122		
Total	47	4.129	0.0878		

Πίνακας IV.34: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	1.369

Πίνακας IV.35: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0154	0.0154	5.032	0.035
Subject(Seq)	22	0.0675	0.00307		
Form	1	2.520	2.520	718.081	<0.001
Seq x Form	1	0.000609	0.000609	0.173	0.681
Residual	22	0.0772	0.00351		
Total	47	2.680	0.0570		

Πίνακας IV.36: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.578
Υπό έλεγχο	2.120

IV.1.10 Προσομοίωση A3(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.37: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000143	0.000143	0.0101	0.921
Subject(Seq)	22	0.309	0.0141		
Form	1	3.202	3.202	273.731	<0.001
Seq x Form	1	0.0107	0.0107	0.912	0.350
Residual	22	0.257	0.0117		
Total	47	3.780	0.0804		

Πίνακας IV.38: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	1.396

Πίνακας IV.39: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0124	0.0124	2.535	0.126
Subject(Seq)	22	0.108	0.00489		
Form	1	2.011	2.011	597.606	<0.001
Seq x Form	1	0.00141	0.00141	0.419	0.524
Residual	22	0.0740	0.00337		
Total	47	2.207	0.0470		

Πίνακας IV.40: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.578
Υπό έλεγχο	2.169

IV.1.11 Προσομοίωση A4(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.41: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0129	0.0129	1.044	0.318
Subject(Seq)	22	0.272	0.0124		
Form	1	0.355	0.355	21.714	<0.001
Seq x Form	1	0.000500	0.000500	0.0305	0.863
Residual	22	0.360	0.0164		
Total	47	1.001	0.0213		

Πίνακας IV.42: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	1.740

Πίνακας IV.43: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00319	0.00319	1.004	0.327
Subject(Seq)	22	0.0698	0.00317		
Form	1	0.0527	0.0527	10.920	0.003
Seq x Form	1	0.00855	0.00855	1.770	0.197
Residual	22	0.106	0.00483		
Total	47	0.240	0.00512		

Πίνακας IV.44: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.578
Υπό έλεγχο	2.512

IV.1.12 Προσομοίωση A5(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.45: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00451	0.00451	0.328	0.573
Subject(Seq)	22	0.303	0.0138		
Form	1	0.293	0.293	19.393	<0.001
Seq x Form	1	0.000584	0.000584	0.0387	0.846
Residual	22	0.332	0.0151		
Total	47	0.933	0.0198		

Πίνακας IV.46: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	1.756

Πίνακας IV.47: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0134	0.0134	3.038	0.095
Subject(Seq)	22	0.0968	0.00440		
Form	1	0.00951	0.00951	3.846	0.063
Seq x Form	1	0.00111	0.00111	0.448	0.510
Residual	22	0.0544	0.00247		
Total	47	0.175	0.00373		

Πίνακας IV.48: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.578
Υπό έλεγχο	2.550

IV.1.13 Προσομοίωση A6(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.49: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00500	0.00500	0.366	0.551
Subject(Seq)	22	0.300	0.0137		
Form	1	0.178	0.178	13.539	0.001
Seq x Form	1	0.000426	0.000426	0.0324	0.859
Residual	22	0.289	0.0132		
Total	47	0.773	0.0165		

Πίνακας IV.50: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	1.791

Πίνακας IV.51: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00111	0.00111	0.258	0.617
Subject(Seq)	22	0.0947	0.00431		
Form	1	0.00000602	0.00000602	0.00222	0.963
Seq x Form	1	0.0134	0.0134	4.926	0.037
Residual	22	0.0597	0.00271		
Total	47	0.169	0.00359		

Πίνακας IV.52: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.578
Υπό έλεγχο	2.579

IV.1.14 Προσομοίωση A7(2): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.53: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00295	0.00295	0.246	0.625
Subject(Seq)	22	0.264	0.0120		
Form	1	0.0571	0.0571	4.109	0.055
Seq x Form	1	0.00137	0.00137	0.0989	0.756
Residual	22	0.306	0.0139		
Total	47	0.631	0.0134		

Πίνακας IV.54: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	1.844

Πίνακας IV.55: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0128	0.0128	4.350	0.049
Subject(Seq)	22	0.0649	0.00295		
Form	1	0.0316	0.0316	7.064	0.014
Seq x Form	1	0.00127	0.00127	0.284	0.600
Residual	22	0.0985	0.00448		
Total	47	0.209	0.00445		

Πίνακας IV.56: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.578
Υπό έλεγχο	2.630

IV.1.15 Προσομοίωση A1(3): $u_R=1, u_T=0.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.40, k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.57: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00116	0.00116	0.146	0.706
Subject(Seq)	22	0.174	0.00793		
Form	1	2.785	2.785	243.775	<0.001
Seq x Form	1	0.00512	0.00512	0.448	0.510
Residual	22	0.251	0.0114		
Total	47	3.217	0.0685		

Πίνακας IV.58: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.015
Υπό έλεγχο	0.533

Πίνακας IV.59: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00207	0.00207	0.637	0.433
Subject(Seq)	22	0.0714	0.00325		
Form	1	1.258	1.258	288.481	<0.001
Seq x Form	1	0.00786	0.00786	1.802	0.193
Residual	22	0.0959	0.00436		
Total	47	1.435	0.0305		

Πίνακας IV.60: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.753
Υπό έλεγχο	0.430

IV.1.16 Προσομοίωση A2(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.61: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000604	0.000604	0.0494	0.826
Subject(Seq)	22	0.269	0.0122		
Form	1	2.376	2.376	223.862	<0.001
Seq x Form	1	0.00656	0.00656	0.618	0.440
Residual	22	0.234	0.0106		
Total	47	2.886	0.0614		

Πίνακας IV.62: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.015
Υπό έλεγχο	0.570

Πίνακας IV.63: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000101	0.0000101	0.00251	0.961
Subject(Seq)	22	0.0889	0.00404		
Form	1	0.950	0.950	188.969	<0.001
Seq x Form	1	0.0188	0.0188	3.748	0.066
Residual	22	0.111	0.00503		
Total	47	1.169	0.0249		

Πίνακας IV.64: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.753
Υπό έλεγχο	0.472

IV.1.17 Προσομοίωση A3(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.65: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0134	0.0134	1.349	0.258
Subject(Seq)	22	0.219	0.00997		
Form	1	1.694	1.694	147.220	<0.001
Seq x Form	1	0.000109	0.000109	0.00943	0.924
Residual	22	0.253	0.0115		
Total	47	2.180	0.0464		

Πίνακας IV.66: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.015
Υπό έλεγχο	0.639

Πίνακας IV.67: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00753	0.00753	2.755	0.111
Subject(Seq)	22	0.0601	0.00273		
Form	1	0.471	0.471	78.884	<0.001
Seq x Form	1	0.00224	0.00224	0.375	0.547
Residual	22	0.131	0.00598		
Total	47	0.673	0.0143		

Πίνακας IV.68: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.753
Υπό έλεγχο	0.555

IV.1.18 Προσομοίωση A4(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.69: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00306	0.00306	0.256	0.618
Subject(Seq)	22	0.263	0.0120		
Form	1	0.0000595	0.0000595	0.00617	0.938
Seq x Form	1	0.00252	0.00252	0.261	0.614
Residual	22	0.212	0.00965		
Total	47	0.481	0.0102		

Πίνακας IV.70: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.015
Υπό έλεγχο	1.017

Πίνακας IV.71: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00465	0.00465	0.848	0.367
Subject(Seq)	22	0.121	0.00549		
Form	1	0.366	0.366	83.953	<0.001
Seq x Form	1	0.00434	0.00434	0.997	0.329
Residual	22	0.0958	0.00436		
Total	47	0.591	0.0126		

Πίνακας IV.72: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.753
Υπό έλεγχο	0.928

IV.1.19 Προσομοίωση A5(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.73: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000812	0.000812	0.0816	0.778
Subject(Seq)	22	0.219	0.00994		
Form	1	0.0463	0.0463	3.639	0.070
Seq x Form	1	0.00594	0.00594	0.467	0.502
Residual	22	0.280	0.0127		
Total	47	0.552	0.0117		

Πίνακας IV.74: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.015
Υπό έλεγχο	1.077

Πίνακας IV.75: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0121	0.0121	3.203	0.087
Subject(Seq)	22	0.0828	0.00377		
Form	1	0.646	0.646	121.101	<0.001
Seq x Form	1	0.000589	0.000589	0.111	0.743
Residual	22	0.117	0.00533		
Total	47	0.858	0.0183		

Πίνακας IV.76: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.753
Υπό έλεγχο	0.985

IV.1.20 Προσομοίωση A6(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.77: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00351	0.00351	0.356	0.557
Subject(Seq)	22	0.216	0.00984		
Form	1	0.136	0.136	7.504	0.012
Seq x Form	1	0.0271	0.0271	1.495	0.234
Residual	22	0.400	0.0182		
Total	47	0.783	0.0167		

Πίνακας IV.78: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.015
Υπό έλεγχο	1.122

Πίνακας IV.79: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max,R}})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000386	0.000386	0.0929	0.763
Subject(Seq)	22	0.0915	0.00416		
Form	1	0.970	0.970	143.798	<0.001
Seq x Form	1	0.0236	0.0236	3.504	0.075
Residual	22	0.148	0.00675		
Total	47	1.234	0.0263		

Πίνακας IV.80: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max,R}}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.753
Υπό έλεγχο	1.038

IV.1.21 Προσομοίωση A7(3): $u_R=1$, $u_T=0.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.81: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000636	0.000636	0.0661	0.799
Subject(Seq)	22	0.212	0.00961		
Form	1	0.257	0.257	23.660	<0.001
Seq x Form	1	0.00645	0.00645	0.595	0.449
Residual	22	0.239	0.0108		
Total	47	0.714	0.0152		

Πίνακας IV.82: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.015
Υπό έλεγχο	1.161

Πίνακας IV.83: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00133	0.00133	0.324	0.575
Subject(Seq)	22	0.0902	0.00410		
Form	1	1.276	1.276	286.363	<0.001
Seq x Form	1	0.0291	0.0291	6.530	0.018
Residual	22	0.0980	0.00446		
Total	47	1.495	0.0318		

Πίνακας IV.84: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.753
Υπό έλεγχο	1.079

Πίνακας IV.85: Τιμές P που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση (*Wilcoxon Signed Rank Test*) της παραμέτρου T_{max} , για σύγκριση των σκευασμάτων υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), στα πλαίσια της προσομοίωσης A , όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=0.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1, 0.2, 1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

$u_T=0.5$	P value		
	$k_{el}=0.1, k_{aR}/k_{el}=6$	$k_{el}=0.2, k_{aR}/k_{el}=3$	$k_{el}=1.21, k_{aR}/k_{el}=0.5$
$k_{aT}=0.40$	0.049	0.984	≤ 0.001
$k_{aT}=0.42$	0.013	0.080	≤ 0.001
$k_{aT}=0.46$	0.262	0.145	≤ 0.001
$k_{aT}=0.79$	0.030	0.020	≤ 0.001
$k_{aT}=0.85$	0.293	≤ 0.001	≤ 0.001
$k_{aT}=0.90$	0.237	≤ 0.001	≤ 0.001
$k_{aT}=1.00$	0.064	≤ 0.001	≤ 0.001

IV.2 Προσομοιώσεις Β

IV.2.1 Προσομοίωση Β1(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.86: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0123	0.0123	0.496	0.489
Subject(Seq)	22	0.547	0.0249		
Form	1	0.0250	0.0250	1.260	0.274
Seq x Form	1	0.0222	0.0222	1.117	0.302
Residual	22	0.437	0.0199		
Total	47	1.044	0.0222		

Πίνακας IV.87: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.085
Υπό έλεγχο	2.131

Πίνακας IV.88: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max,R}})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00944	0.00944	1.062	0.314
Subject(Seq)	22	0.195	0.00888		
Form	1	0.0118	0.0118	0.951	0.340
Seq x Form	1	0.0137	0.0137	1.110	0.304
Residual	22	0.272	0.0124		
Total	47	0.502	0.0107		

Πίνακας IV.89: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	3.053
Υπό έλεγχο	3.021

IV.2.2 Προσομοίωση B2(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.90: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00245	0.00245	0.326	0.574
Subject(Seq)	22	0.165	0.00751		
Form	1	0.0757	0.0757	7.061	0.014
Seq x Form	1	0.00764	0.00764	0.713	0.407
Residual	22	0.236	0.0107		
Total	47	0.487	0.0104		

Πίνακας IV.91: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.085
Υπό έλεγχο	2.165

Πίνακας IV.92: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00754	0.00754	2.045	0.167
Subject(Seq)	22	0.0811	0.00369		
Form	1	0.0000713	0.0000713	0.0164	0.899
Seq x Form	1	0.0114	0.0114	2.627	0.119
Residual	22	0.0956	0.00434		
Total	47	0.196	0.00416		

Πίνακας IV.93: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	3.053
Υπό έλεγχο	3.055

IV.2.3 Προσομοίωση B3(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.94: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00199	0.00199	0.167	0.687
Subject(Seq)	22	0.263	0.0120		
Form	1	0.0762	0.0762	10.168	0.004
Seq x Form	1	0.0000454	0.0000454	0.00606	0.939
Residual	22	0.165	0.00750		
Total	47	0.506	0.0108		

Πίνακας IV.95: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.085
Υπό έλεγχο	2.165

Πίνακας IV.96: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000195	0.000195	0.0417	0.840
Subject(Seq)	22	0.103	0.00467		
Form	1	0.00642	0.00642	2.004	0.171
Seq x Form	1	0.00115	0.00115	0.360	0.555
Residual	22	0.0705	0.00320		
Total	47	0.181	0.00385		

Πίνακας IV.97: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	3.053
Υπό έλεγχο	3.076

IV.2.4 Προσομοίωση B4(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.98: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00545	0.00545	0.540	0.470
Subject(Seq)	22	0.222	0.0101		
Form	1	0.395	0.395	26.117	<0.001
Seq x Form	1	0.0125	0.0125	0.826	0.373
Residual	22	0.332	0.0151		
Total	47	0.967	0.0206		

Πίνακας IV.99: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.085
Υπό έλεγχο	2.266

Πίνακας IV.100: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00110	0.00110	0.288	0.597
Subject(Seq)	22	0.0835	0.00380		
Form	1	0.460	0.460	111.714	<0.001
Seq x Form	1	0.00282	0.00282	0.685	0.417
Residual	22	0.0906	0.00412		
Total	47	0.638	0.0136		

Πίνακας IV.101: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	3.053
Υπό έλεγχο	3.248

IV.2.5 Προσομοίωση B5(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.102: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000726	0.000726	0.105	0.749
Subject(Seq)	22	0.152	0.00693		
Form	1	0.357	0.357	31.294	<0.001
Seq x Form	1	0.00421	0.00421	0.369	0.550
Residual	22	0.251	0.0114		
Total	47	0.766	0.0163		

Πίνακας IV.103: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.085
Υπό έλεγχο	2.258

Πίνακας IV.104: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000596	0.0000596	0.0140	0.907
Subject(Seq)	22	0.0933	0.00424		
Form	1	0.538	0.538	164.604	<0.001
Seq x Form	1	0.000768	0.000768	0.235	0.633
Residual	22	0.0719	0.00327		
Total	47	0.704	0.0150		

Πίνακας IV.105: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	3.053
Υπό έλεγχο	3.264

IV.2.6 Προσομοίωση B6(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.106: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000235	0.000235	0.0303	0.863
Subject(Seq)	22	0.170	0.00775		
Form	1	0.381	0.381	25.005	<0.001
Seq x Form	1	0.000511	0.000511	0.0336	0.856
Residual	22	0.335	0.0152		
Total	47	0.887	0.0189		

Πίνακας IV.107: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.085
Υπό έλεγχο	2.263

Πίνακας IV.108: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000514	0.0000514	0.00972	0.922
Subject(Seq)	22	0.116	0.00529		
Form	1	0.449	0.449	124.104	<0.001
Seq x Form	1	0.000738	0.000738	0.204	0.656
Residual	22	0.0797	0.00362		
Total	47	0.646	0.0137		

Πίνακας IV.109: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	3.053
Υπό έλεγχο	3.148

IV.2.7 Προσομοίωση B7(1): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.110: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00172	0.00172	0.0998	0.755
Subject(Seq)	22	0.380	0.0173		
Form	1	0.411	0.411	54.444	<0.001
Seq x Form	1	0.0000130	0.0000130	0.00172	0.967
Residual	22	0.166	0.00755		
Total	47	0.959	0.0204		

Πίνακας IV.111: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.085
Υπό έλεγχο	2.270

Πίνακας IV.112: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00314	0.00314	0.498	0.488
Subject(Seq)	22	0.139	0.00630		
Form	1	0.604	0.604	284.219	<0.001
Seq x Form	1	0.00130	0.00130	0.611	0.443
Residual	22	0.0468	0.00213		
Total	47	0.794	0.0169		

Πίνακας IV.113: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	3.053
Υπό έλεγχο	3.277

IV.2.8 Προσομοίωση B1(2): $u_R=1, u_T=1.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.40, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.114: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00162	0.00162	0.200	0.659
Subject(Seq)	22	0.178	0.00810		
Form	1	0.128	0.128	36.065	<0.001
Seq x Form	1	0.00614	0.00614	1.724	0.203
Residual	22	0.0783	0.00356		
Total	47	0.393	0.00836		

Πίνακας IV.115: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.861
Υπό έλεγχο	1.965

Πίνακας IV.116: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000457	0.0000457	0.0176	0.896
Subject(Seq)	22	0.0570	0.00259		
Form	1	0.220	0.220	132.067	<0.001
Seq x Form	1	0.00362	0.00362	2.175	0.154
Residual	22	0.0366	0.00166		
Total	47	0.317	0.00674		

Πίνακας IV.117: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.322
Υπό έλεγχο	2.186

IV.2.9 Προσομοίωση B2(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.118: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000234	0.000234	0.0425	0.839
Subject(Seq)	22	0.121	0.00551		
Form	1	0.208	0.208	26.129	<0.001
Seq x Form	1	0.00285	0.00285	0.358	0.556
Residual	22	0.175	0.00795		
Total	47	0.507	0.0108		

Πίνακας IV.119: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.861
Υπό έλεγχο	1.993

Πίνακας IV.120: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00324	0.00324	1.008	0.326
Subject(Seq)	22	0.0707	0.00321		
Form	1	0.159	0.159	65.616	<0.001
Seq x Form	1	0.0000125	0.0000125	0.00517	0.943
Residual	22	0.0533	0.00242		
Total	47	0.286	0.00609		

Πίνακας IV.121: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.322
Υπό έλεγχο	2.207

IV.2.10 Προσομοίωση B3(2): $u_R=1, u_T=1.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.46, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.122: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000230	0.000230	0.0191	0.891
Subject(Seq)	22	0.265	0.0120		
Form	1	0.268	0.268	64.291	<0.001
Seq x Form	1	0.00283	0.00283	0.679	0.419
Residual	22	0.0919	0.00418		
Total	47	0.628	0.0134		

Πίνακας IV.123: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.861
Υπό έλεγχο	2.011

Πίνακας IV.124: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00377	0.00377	1.547	0.227
Subject(Seq)	22	0.0536	0.00244		
Form	1	0.0619	0.0619	47.426	<0.001
Seq x Form	1	0.0000646	0.0000646	0.0495	0.826
Residual	22	0.0287	0.00130		
Total	47	0.148	0.00315		

Πίνακας IV.125: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.322
Υπό έλεγχο	2.250

IV.2.11 Προσομοίωση B4(2): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.126: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000615	0.000615	0.103	0.752
Subject(Seq)	22	0.132	0.00600		
Form	1	0.826	0.826	66.557	<0.001
Seq x Form	1	0.00395	0.00395	0.318	0.578
Residual	22	0.273	0.0124		
Total	47	1.236	0.0263		

Πίνακας IV.127: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.861
Υπό έλεγχο	2.124

Πίνακας IV.128: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000339	0.000339	0.130	0.722
Subject(Seq)	22	0.0575	0.00261		
Form	1	0.435	0.435	214.710	<0.001
Seq x Form	1	0.00515	0.00515	2.546	0.125
Residual	22	0.0445	0.00202		
Total	47	0.542	0.0115		

Πίνακας IV.129: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.322
Υπό έλεγχο	2.512

IV.2.12 Προσομοίωση B5(2): $u_R=1, u_T=1.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.85, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.130: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000000384	0.000000384	0.0000483	0.995
Subject(Seq)	22	0.175	0.00795		
Form	1	0.787	0.787	92.785	<0.001
Seq x Form	1	0.00150	0.00150	0.176	0.678
Residual	22	0.187	0.00848		
Total	47	1.150	0.0245		

Πίνακας IV.131: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.861
Υπό έλεγχο	2.117

Πίνακας IV.132: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000107	0.000107	0.0415	0.840
Subject(Seq)	22	0.0567	0.00258		
Form	1	0.566	0.566	220.157	<0.001
Seq x Form	1	0.00406	0.00406	1.578	0.222
Residual	22	0.0566	0.00257		
Total	47	0.684	0.0145		

Πίνακας IV.133: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.322
Υπό έλεγχο	2.539

IV.2.13 Προσομοίωση B6(2): $u_R=1, u_T=1.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.90, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.134: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00316	0.00316	0.741	0.399
Subject(Seq)	22	0.0938	0.00426		
Form	1	1.175	1.175	175.056	<0.001
Seq x Form	1	0.000329	0.000329	0.0490	0.827
Residual	22	0.148	0.00671		
Total	47	1.420	0.0302		

Πίνακας IV.135: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.861
Υπό έλεγχο	2.174

Πίνακας IV.136: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000284	0.000284	0.255	0.619
Subject(Seq)	22	0.0246	0.00112		
Form	1	0.819	0.819	261.151	<0.001
Seq x Form	1	0.00133	0.00133	0.425	0.521
Residual	22	0.0690	0.00314		
Total	47	0.914	0.0195		

Πίνακας IV.137: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.322
Υπό έλεγχο	2.583

IV.2.14 Προσομοίωση B7(2): $u_R=1, u_T=1.5, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=1.00, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.138: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00601	0.00601	0.606	0.445
Subject(Seq)	22	0.218	0.00992		
Form	1	1.278	1.278	254.469	<0.001
Seq x Form	1	0.00156	0.00156	0.310	0.583
Residual	22	0.111	0.00502		
Total	47	1.615	0.0344		

Πίνακας IV.139: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.861
Υπό έλεγχο	2.188

Πίνακας IV.140: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000159	0.000159	0.102	0.753
Subject(Seq)	22	0.0344	0.00156		
Form	1	1.031	1.031	333.172	<0.001
Seq x Form	1	0.00166	0.00166	0.537	0.472
Residual	22	0.0681	0.00309		
Total	47	1.135	0.0242		

Πίνακας IV.141: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.322
Υπό έλεγχο	2.615

IV.2.15 Προσομοίωση B1(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.142: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0124	0.0124	1.241	0.277
Subject(Seq)	22	0.219	0.00996		
Form	1	0.0677	0.0677	5.692	0.026
Seq x Form	1	0.00575	0.00575	0.484	0.494
Residual	22	0.262	0.0119		
Total	47	0.567	0.0121		

Πίνακας IV.143: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.012
Υπό έλεγχο	1.087

Πίνακας IV.144: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000488	0.000488	0.112	0.741
Subject(Seq)	22	0.0954	0.00434		
Form	1	1.797	1.797	253.859	<0.001
Seq x Form	1	0.0000165	0.0000165	0.00233	0.962
Residual	22	0.156	0.00708		
Total	47	2.049	0.0436		

Πίνακας IV.145: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.765
Υπό έλεγχο	0.378

IV.2.16 Προσομοίωση B2(3): $u_R=1$, $u_T=1,5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.146: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00125	0.00125	0.129	0.723
Subject(Seq)	22	0.213	0.00970		
Form	1	0.101	0.101	7.405	0.012
Seq x Form	1	0.00000000161	0.00000000161	0.000000118	1.000
Residual	22	0.299	0.0136		
Total	47	0.614	0.0131		

Πίνακας IV.147: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.012
Υπό έλεγχο	1.103

Πίνακας IV.148: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00119	0.00119	0.206	0.654
Subject(Seq)	22	0.128	0.00580		
Form	1	1.362	1.362	175.637	<0.001
Seq x Form	1	0.00276	0.00276	0.357	0.557
Residual	22	0.171	0.00775		
Total	47	1.664	0.0354		

Πίνακας IV.149: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.765
Υπό έλεγχο	0.428

IV.2.17 Προσομοίωση B3(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.150: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000279	0.000279	0.0304	0.863
Subject(Seq)	22	0.202	0.00917		
Form	1	0.256	0.256	21.763	<0.001
Seq x Form	1	0.000349	0.000349	0.0297	0.865
Residual	22	0.258	0.0117		
Total	47	0.716	0.0152		

Πίνακας IV.151: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.012
Υπό έλεγχο	1.158

Πίνακας IV.152: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000341	0.000341	0.0780	0.783
Subject(Seq)	22	0.0961	0.00437		
Form	1	0.872	0.872	115.410	<0.001
Seq x Form	1	0.00133	0.00133	0.176	0.679
Residual	22	0.166	0.00755		
Total	47	1.135	0.0242		

Πίνακας IV.153: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.765
Υπό έλεγχο	0.495

IV.2.18 Προσομοίωση B4(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.154: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000583	0.000583	0.0434	0.837
Subject(Seq)	22	0.296	0.0134		
Form	1	1.313	1.313	107.880	<0.001
Seq x Form	1	0.000126	0.000126	0.0103	0.920
Residual	22	0.268	0.0122		
Total	47	1.878	0.0400		

Πίνακας IV.155: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.012
Υπό έλεγχο	1.343

Πίνακας IV.156: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000654	0.000654	0.102	0.752
Subject(Seq)	22	0.141	0.00639		
Form	1	0.261	0.261	35.635	<0.001
Seq x Form	1	0.00190	0.00190	0.260	0.615
Residual	22	0.161	0.00732		
Total	47	0.565	0.0120		

Πίνακας IV.157: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.765
Υπό έλεγχο	0.912

IV.2.19 Προσομοίωση B5(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.158: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0314	0.0314	2.825	0.107
Subject(Seq)	22	0.244	0.0111		
Form	1	1.798	1.798	158.281	<0.001
Seq x Form	1	0.0201	0.0201	1.769	0.197
Residual	22	0.250	0.0114		
Total	47	2.343	0.0499		

Πίνακας IV.159: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.012
Υπό έλεγχο	1.399

Πίνακας IV.160: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000403	0.000403	0.0396	0.844
Subject(Seq)	22	0.224	0.0102		
Form	1	0.413	0.413	91.248	<0.001
Seq x Form	1	0.00000424	0.00000424	0.000937	0.976
Residual	22	0.0996	0.00453		
Total	47	0.737	0.0157		

Πίνακας IV.161: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.765
Υπό έλεγχο	0.950

IV.2.20 Προσομοίωση B6(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.162: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00973	0.00973	1.220	0.281
Subject(Seq)	22	0.176	0.00798		
Form	1	1.779	1.779	149.826	<0.001
Seq x Form	1	0.0180	0.0180	1.513	0.232
Residual	22	0.261	0.0119		
Total	47	2.244	0.0477		

Πίνακας IV.163: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.012
Υπό έλεγχο	1.397

Πίνακας IV.164: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000461	0.0000461	0.00940	0.924
Subject(Seq)	22	0.108	0.00491		
Form	1	0.590	0.590	86.106	<0.001
Seq x Form	1	0.000126	0.000126	0.0184	0.893
Residual	22	0.151	0.00685		
Total	47	0.848	0.0181		

Πίνακας IV.165: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.765
Υπό έλεγχο	0.986

IV.2.21 Προσομοίωση B7(3): $u_R=1$, $u_T=1.5$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.166: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00100	0.00100	0.104	0.750
Subject(Seq)	22	0.212	0.00965		
Form	1	2.236	2.236	191.509	<0.001
Seq x Form	1	0.00450	0.00450	0.385	0.541
Residual	22	0.257	0.0117		
Total	47	2.710	0.0577		

Πίνακας IV.167: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.012
Υπό έλεγχο	1.443

Πίνακας IV.168: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00120	0.00120	0.182	0.674
Subject(Seq)	22	0.146	0.00663		
Form	1	1.050	1.050	138.620	<0.001
Seq x Form	1	0.00278	0.00278	0.367	0.551
Residual	22	0.167	0.00757		
Total	47	1.366	0.0291		

Πίνακας IV.169: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.765
Υπό έλεγχο	1.060

Πίνακας IV.170: Τιμές P που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση (Wilcoxon Signed Rank Test) της παραμέτρου T_{max} , για σύγκριση των σκευασμάτων υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), στα πλαίσια της προσομοίωσης B, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=1.5$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1, 0.2, 1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

$u_T=0.5$	P value		
	$k_{el}=0.1, k_{aR}/k_{el}=6$	$k_{el}=0.2, k_{aR}/k_{el}=3$	$k_{el}=1.21, k_{aR}/k_{el}=0.5$
$k_{aT}=0.40$	0.596	0.033	≤ 0.001
$k_{aT}=0.42$	0.490	0.120	≤ 0.001
$k_{aT}=0.46$	0.806	0.196	≤ 0.001
$k_{aT}=0.79$	0.006	0.927	0.058
$k_{aT}=0.85$	0.003	0.416	0.285
$k_{aT}=0.90$	0.003	0.192	0.622
$k_{aT}=1.00$	0.001	0.079	0.860

IV.3 Προσομοιώσεις Γ

IV.3.1 Προσομοίωση Γ1(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.171: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00831	0.00831	1.228	0.280
Subject(Seq)	22	0.149	0.00677		
Form	1	0.274	0.274	25.635	<0.001
Seq x Form	1	0.000672	0.000672	0.0630	0.804
Residual	22	0.235	0.0107		
Total	47	0.666	0.0142		

Πίνακας IV.172: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.111
Υπό έλεγχο	2.262

Πίνακας IV.173: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00139	0.00139	0.374	0.547
Subject(Seq)	22	0.0820	0.00373		
Form	1	0.000643	0.000643	0.213	0.649
Seq x Form	1	0.000346	0.000346	0.115	0.738
Residual	22	0.0664	0.00302		
Total	47	0.151	0.00321		

Πίνακας IV.174: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.689
Υπό έλεγχο	2.681

IV.3.2 Προσομοίωση Γ2(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.175: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00497	0.00497	1.283	0.269
Subject(Seq)	22	0.0852	0.00387		
Form	1	0.267	0.267	31.308	<0.001
Seq x Form	1	0.0000278	0.0000278	0.00325	0.955
Residual	22	0.188	0.00853		
Total	47	0.545	0.0116		

Πίνακας IV.176: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.111
Υπό έλεγχο	2.260

Πίνακας IV.177: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000161	0.000161	0.0508	0.824
Subject(Seq)	22	0.0700	0.00318		
Form	1	0.0282	0.0282	7.313	0.013
Seq x Form	1	0.0000361	0.0000361	0.00936	0.924
Residual	22	0.0849	0.00386		
Total	47	0.183	0.00390		

Πίνακας IV.178: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.689
Υπό έλεγχο	2.737

IV.3.3 Προσομοίωση Γ3(1): $u_R=1, u_T=2, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.46, k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.179: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00516	0.00516	0.902	0.353
Subject(Seq)	22	0.126	0.00572		
Form	1	0.341	0.341	51.036	<0.001
Seq x Form	1	0.0000439	0.0000439	0.00656	0.936
Residual	22	0.147	0.00669		
Total	47	0.619	0.0132		

Πίνακας IV.180: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.111
Υπό έλεγχο	2.185

Πίνακας IV.181: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000393	0.000393	0.126	0.726
Subject(Seq)	22	0.0686	0.00312		
Form	1	0.0585	0.0585	20.701	<0.001
Seq x Form	1	0.00149	0.00149	0.526	0.476
Residual	22	0.0622	0.00283		
Total	47	0.191	0.00407		

Πίνακας IV.182: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.689
Υπό έλεγχο	2.759

IV.3.4 Προσομοίωση Γ4(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.183: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0163	0.0163	1.203	0.285
Subject(Seq)	22	0.297	0.0135		
Form	1	0.347	0.347	48.320	<0.001
Seq x Form	1	0.00388	0.00388	0.540	0.470
Residual	22	0.158	0.00718		
Total	47	0.823	0.0175		

Πίνακας IV.184: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.111
Υπό έλεγχο	2.281

Πίνακας IV.185: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000936	0.0000936	0.0277	0.869
Subject(Seq)	22	0.0742	0.00337		
Form	1	0.450	0.450	205.948	<0.001
Seq x Form	1	0.0000818	0.0000818	0.0375	0.848
Residual	22	0.0480	0.00218		
Total	47	0.572	0.0122		

Πίνακας IV.186: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.689
Υπό έλεγχο	2.882

IV.3.5 Προσομοίωση Γ5(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.187: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000405	0.000405	0.0916	0.765
Subject(Seq)	22	0.0973	0.00442		
Form	1	0.371	0.371	39.488	<0.001
Seq x Form	1	0.00729	0.00729	0.776	0.388
Residual	22	0.207	0.00939		
Total	47	0.682	0.0145		

Πίνακας IV.188: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.111
Υπό έλεγχο	2.287

Πίνακας IV.189: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00144	0.00144	0.742	0.398
Subject(Seq)	22	0.0427	0.00194		
Form	1	0.612	0.612	190.922	<0.001
Seq x Form	1	0.00321	0.00321	1.002	0.328
Residual	22	0.0705	0.00320		
Total	47	0.729	0.0155		

Πίνακας IV.190: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.689
Υπό έλεγχο	2.914

IV.3.6 Προσομοίωση Γ6(1): $u_R=1$, $u_T=$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.191: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000167	0.000167	0.0253	0.875
Subject(Seq)	22	0.145	0.00659		
Form	1	0.473	0.473	40.504	<0.001
Seq x Form	1	0.00611	0.00611	0.523	0.477
Residual	22	0.257	0.0117		
Total	47	0.880	0.0187		

Πίνακας IV.192: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.111
Υπό έλεγχο	2.212

Πίνακας IV.193: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00272	0.00272	1.069	0.312
Subject(Seq)	22	0.0559	0.00254		
Form	1	0.682	0.682	177.691	<0.001
Seq x Form	1	0.00502	0.00502	1.308	0.265
Residual	22	0.0844	0.00384		
Total	47	0.830	0.0177		

Πίνακας IV.194: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.689
Υπό έλεγχο	2.927

IV.3.7 Προσομοίωση Γ7(1): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.1$

Πίνακας IV.195: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0192	0.0192	2.089	0.162
Subject(Seq)	22	0.203	0.00922		
Form	1	0.506	0.506	62.847	<0.001
Seq x Form	1	0.00540	0.00540	0.671	0.421
Residual	22	0.177	0.00805		
Total	47	0.911	0.0194		

Πίνακας IV.196: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.111
Υπό έλεγχο	2.317

Πίνακας IV.197: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000871	0.000871	0.195	0.663
Subject(Seq)	22	0.0981	0.00446		
Form	1	0.796	0.796	313.314	<0.001
Seq x Form	1	0.000116	0.000116	0.0458	0.832
Residual	22	0.0559	0.00254		
Total	47	0.951	0.0202		

Πίνακας IV.198: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.689
Υπό έλεγχο	2.946

IV.3.8 Προσομοίωση Γ1(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.199: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00375	0.00375	0.229	0.637
Subject(Seq)	22	0.360	0.0163		
Form	1	0.578	0.578	42.192	<0.001
Seq x Form	1	0.0184	0.0184	1.341	0.259
Residual	22	0.301	0.0137		
Total	47	1.260	0.0268		

Πίνακας IV.200: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	2.133

Πίνακας IV.201: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000532	0.000532	0.113	0.740
Subject(Seq)	22	0.103	0.00470		
Form	1	0.302	0.302	66.690	<0.001
Seq x Form	1	0.00265	0.00265	0.585	0.452
Residual	22	0.0998	0.00453		
Total	47	0.509	0.0108		

Πίνακας IV.202: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.004
Υπό έλεγχο	1.845

IV.3.9 Προσομοίωση Γ2(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.203: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0312	0.0312	3.035	0.095
Subject(Seq)	22	0.227	0.0103		
Form	1	0.342	0.342	32.354	<0.001
Seq x Form	1	0.0105	0.0105	0.994	0.330
Residual	22	0.232	0.0106		
Total	47	0.843	0.0179		

Πίνακας IV.204: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	2.082

Πίνακας IV.205: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00497	0.00497	1.178	0.290
Subject(Seq)	22	0.0928	0.00422		
Form	1	0.188	0.188	68.974	<0.001
Seq x Form	1	0.00177	0.00177	0.648	0.429
Residual	22	0.0600	0.00273		
Total	47	0.348	0.00740		

Πίνακας IV.206: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.004
Υπό έλεγχο	1.878

IV.3.10 Προσομοίωση Γ3(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.207: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000128	0.0000128	0.000911	0.976
Subject(Seq)	22	0.309	0.0140		
Form	1	0.348	0.348	41.545	<0.001
Seq x Form	1	0.00607	0.00607	0.724	0.404
Residual	22	0.184	0.00838		
Total	47	0.847	0.0180		

Πίνακας IV.208: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	2.084

Πίνακας IV.209: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00001000	0.00001000	0.00351	0.953
Subject(Seq)	22	0.0627	0.00285		
Form	1	0.0937	0.0937	34.160	<0.001
Seq x Form	1	0.000999	0.000999	0.364	0.552
Residual	22	0.0604	0.00274		
Total	47	0.218	0.00463		

Πίνακας IV.210: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.004
Υπό έλεγχο	1.915

IV.3.11 Προσομοίωση $\Gamma(2)$: $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.79$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.211: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000163	0.000163	0.00887	0.926
Subject(Seq)	22	0.403	0.0183		
Form	1	0.773	0.773	89.342	<0.001
Seq x Form	1	0.00379	0.00379	0.438	0.515
Residual	22	0.190	0.00865		
Total	47	1.371	0.0292		

Πίνακας IV.212: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	2.167

Πίνακας IV.213: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00000403	0.00000403	0.00143	0.970
Subject(Seq)	22	0.0620	0.00282		
Form	1	0.476	0.476	160.139	<0.001
Seq x Form	1	0.000927	0.000927	0.312	0.582
Residual	22	0.0654	0.00297		
Total	47	0.604	0.0129		

Πίνακας IV.214: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.004
Υπό έλεγχο	2.203

IV.3.12 Προσομοίωση Γ5(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.215: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000119	0.000119	0.0139	0.907
Subject(Seq)	22	0.188	0.00853		
Form	1	1.117	1.117	83.700	<0.001
Seq x Form	1	0.00402	0.00402	0.301	0.589
Residual	22	0.294	0.0133		
Total	47	1.602	0.0341		

Πίνακας IV.216: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	2.219

Πίνακας IV.217: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.000192	0.000192	0.0765	0.785
Subject(Seq)	22	0.0553	0.00251		
Form	1	0.702	0.702	150.083	<0.001
Seq x Form	1	0.000213	0.000213	0.0455	0.833
Residual	22	0.103	0.00467		
Total	47	0.860	0.0183		

Πίνακας IV.218: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.004
Υπό έλεγχο	2.245

IV.3.13 Προσομοίωση Γ6(2): $u_R=1, u_T=2, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.90, k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.219: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0182	0.0182	1.570	0.223
Subject(Seq)	22	0.255	0.0116		
Form	1	1.151	1.151	104.489	<0.001
Seq x Form	1	0.00367	0.00367	0.333	0.570
Residual	22	0.242	0.0110		
Total	47	1.670	0.0355		

Πίνακας IV.220: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	2.223

Πίνακας IV.221: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00211	0.00211	0.445	0.512
Subject(Seq)	22	0.104	0.00474		
Form	1	0.873	0.873	267.836	<0.001
Seq x Form	1	0.000305	0.000305	0.0937	0.762
Residual	22	0.0717	0.00326		
Total	47	1.051	0.0224		

Πίνακας IV.222: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.004
Υπό έλεγχο	2.273

IV.3.14 Προσομοίωση Γ7(2): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=0.2$

Πίνακας IV.223: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00464	0.00464	0.359	0.555
Subject(Seq)	22	0.284	0.0129		
Form	1	0.975	0.975	96.244	<0.001
Seq x Form	1	0.0000385	0.0000385	0.00380	0.951
Residual	22	0.223	0.0101		
Total	47	1.487	0.0316		

Πίνακας IV.224: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.913
Υπό έλεγχο	2.199

Πίνακας IV.225: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0000407	0.0000407	0.0144	0.906
Subject(Seq)	22	0.0623	0.00283		
Form	1	0.933	0.933	183.984	<0.001
Seq x Form	1	0.000487	0.000487	0.0960	0.760
Residual	22	0.112	0.00507		
Total	47	1.107	0.0236		

Πίνακας IV.226: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	2.004
Υπό έλεγχο	2.282

IV.3.15 Προσομοίωση Γ1(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.40$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.227: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0198	0.0198	2.930	0.101
Subject(Seq)	22	0.149	0.00675		
Form	1	0.669	0.669	59.108	<0.001
Seq x Form	1	0.000872	0.000872	0.0770	0.784
Residual	22	0.249	0.0113		
Total	47	1.087	0.0231		

Πίνακας IV.228: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.049
Υπό έλεγχο	1.285

Πίνακας IV.229: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00940	0.00940	1.291	0.268
Subject(Seq)	22	0.160	0.00729		
Form	1	2.214	2.214	379.360	<0.001
Seq x Form	1	0.000216	0.000216	0.0369	0.849
Residual	22	0.128	0.00584		
Total	47	2.513	0.0535		

Πίνακας IV.230: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.759
Υπό έλεγχο	0.330

IV.3.16 Προσομοίωση Γ2(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.42$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.231: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00890	0.00890	1.619	0.217
Subject(Seq)	22	0.121	0.00550		
Form	1	0.728	0.728	66.595	<0.001
Seq x Form	1	0.000283	0.000283	0.0259	0.874
Residual	22	0.240	0.0109		
Total	47	1.098	0.0234		

Πίνακας IV.232: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.049
Υπό έλεγχο	1.295

Πίνακας IV.233: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00557	0.00557	0.585	0.452
Subject(Seq)	22	0.209	0.00952		
Form	1	1.843	1.843	318.855	<0.001
Seq x Form	1	0.0000590	0.0000590	0.0102	0.920
Residual	22	0.127	0.00578		
Total	47	2.185	0.0465		

Πίνακας IV.234: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.759
Υπό έλεγχο	0.367

IV.3.17 Προσομοίωση Γ3(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.46$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.235: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0216	0.0216	3.211	0.087
Subject(Seq)	22	0.148	0.00673		
Form	1	0.951	0.951	78.125	<0.001
Seq x Form	1	0.00129	0.00129	0.106	0.748
Residual	22	0.268	0.0122		
Total	47	1.390	0.0296		

Πίνακας IV.236: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.049
Υπό έλεγχο	1330

Πίνακας IV.237: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00937	0.00937	1.291	0.268
Subject(Seq)	22	0.160	0.00726		
Form	1	1.205	1.205	207.226	<0.001
Seq x Form	1	0.000210	0.000210	0.0361	0.851
Residual	22	0.128	0.00581		
Total	47	1.502	0.0320		

Πίνακας IV.238: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.759
Υπό έλεγχο	0.442

IV.3.18 Προσομοίωση Γ4(3): $u_R=1, u_T=2, k_{a,R}=0.6, k_{a,T}=0.79, k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.239: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0430	0.0430	3.688	0.068
Subject(Seq)	22	0.257	0.0117		
Form	1	2.293	2.293	143.099	<0.001
Seq x Form	1	0.00927	0.00927	0.579	0.455
Residual	22	0.353	0.0160		
Total	47	2.955	0.0629		

Πίνακας IV.240: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.049
Υπό έλεγχο	1.297

Πίνακας IV.241: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00750	0.00750	0.817	0.376
Subject(Seq)	22	0.202	0.00917		
Form	1	0.101	0.101	14.358	0.001
Seq x Form	1	0.0000184	0.0000184	0.00262	0.960
Residual	22	0.155	0.00704		
Total	47	0.465	0.00990		

Πίνακας IV.242: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.759
Υπό έλεγχο	0.851

IV.3.19 Προσομοίωση Γ5(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.85$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.243: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0353	0.0353	2.652	0.118
Subject(Seq)	22	0.293	0.0133		
Form	1	2.548	2.548	144.505	<0.001
Seq x Form	1	0.00589	0.00589	0.334	0.569
Residual	22	0.388	0.0176		
Total	47	3.270	0.0696		

Πίνακας IV.244: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.049
Υπό έλεγχο	1.510

Πίνακας IV.245: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00987	0.00987	1.096	0.306
Subject(Seq)	22	0.198	0.00901		
Form	1	0.224	0.224	31.038	<0.001
Seq x Form	1	0.000291	0.000291	0.0403	0.843
Residual	22	0.159	0.00723		
Total	47	0.592	0.0126		

Πίνακας IV.246: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.759
Υπό έλεγχο	0.896

IV.3.20 Προσομοίωση Γ6(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=0.90$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.247: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0211	0.0211	1.723	0.203
Subject(Seq)	22	0.269	0.0122		
Form	1	2.611	2.611	160.302	<0.001
Seq x Form	1	0.00115	0.00115	0.0708	0.793
Residual	22	0.358	0.0163		
Total	47	3.261	0.0694		

Πίνακας IV.248: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.049
Υπό έλεγχο	1.515

Πίνακας IV.249: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{Tmax,R})$. *DF*: βαθμοί ελευθερίας, *SS*: άθροισμα τετραγώνων, *MS*: μέσο τετράγωνο, *F*: κριτήριο Fischer, *P*: επίπεδο πιθανότητας, *Source of variation*: πηγή μεταβλητότητας, *Seq*: σειρά χορήγησης, *Subject*: εθελοντής, *Form*: σκεύασμα, *Residual*: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.00656	0.00656	0.889	0.356
Subject(Seq)	22	0.163	0.00739		
Form	1	0.358	0.358	63.867	<0.001
Seq x Form	1	0.00000162	0.00000162	0.000288	0.987
Residual	22	0.123	0.00561		
Total	47	0.651	0.0138		

Πίνακας IV.250: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{Tmax,R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.759
Υπό έλεγχο	0.932

IV.3.21 Προσομοίωση Γ7(3): $u_R=1$, $u_T=2$, $k_{a,R}=0.6$, $k_{a,T}=1.00$, $k_{el}=1.21$

Πίνακας IV.251: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(C_{max})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0168	0.0168	1.412	0.247
Subject(Seq)	22	0.261	0.0119		
Form	1	2.908	2.908	170.093	<0.001
Seq x Form	1	0.000334	0.000334	0.0196	0.890
Residual	22	0.376	0.0171		
Total	47	3.562	0.0758		

Πίνακας IV.252: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών C_{max} .

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	1.049
Υπό έλεγχο	1.541

Πίνακας IV.253: Πίνακας ανάλυσης διασποράς για την παράμετρο $\ln(AUC_{T_{max},R})$. DF: βαθμοί ελευθερίας, SS: άθροισμα τετραγώνων, MS: μέσο τετράγωνο, F: κριτήριο Fischer, P: επίπεδο πιθανότητας, Source of variation: πηγή μεταβλητότητας, Seq: σειρά χορήγησης, Subject: εθελοντής, Form: σκεύασμα, Residual: υπόλοιπο.

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Seq	1	0.0102	0.0102	1.208	0.284
Subject(Seq)	22	0.185	0.00841		
Form	1	0.643	0.643	123.856	<0.001
Seq x Form	1	0.000342	0.000342	0.0659	0.800
Residual	22	0.114	0.00519		
Total	47	0.953	0.0203		

Πίνακας IV.254: Μέσες τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών $AUC_{T_{max},R}$.

Σκεύασμα	Μέση Τιμή
Αναφοράς	0.759
Υπό έλεγχο	0.991

Πίνακας IV.255: Τιμές P που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση (Wilcoxon Signed Rank Test) της παραμέτρου T_{max} , για σύγκριση των σκευασμάτων υπό έλεγχο (T) και αναφοράς (R), στα πλαίσια της προσομοίωσης Γ, όπου $u_R=1$, $k_{aR}=0.6$, $u_T=2$, $k_{elR}=k_{elT}=k_{el}=0.1, 0.2, 1.21$ και διαφορετικές τιμές της σταθεράς k_{aT} .

$u_T=0.5$	P value		
	$k_{el}=0.1, k_{aR}/k_{el}=6$	$k_{el}=0.2, k_{aR}/k_{el}=3$	$k_{el}=1.21, k_{aR}/k_{el}=0.5$
$k_{aT}=0.40$	0.899	0.045	≤ 0.001
$k_{aT}=0.42$	0.274	0.067	≤ 0.001
$k_{aT}=0.46$	0.167	0.829	0.004
$k_{aT}=0.79$	≤ 0.001	0.300	0.368
$k_{aT}=0.85$	0.003	0.033	0.541
$k_{aT}=0.90$	0.010	0.003	0.347
$k_{aT}=1.00$	≤ 0.001	0.030	0.513