


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

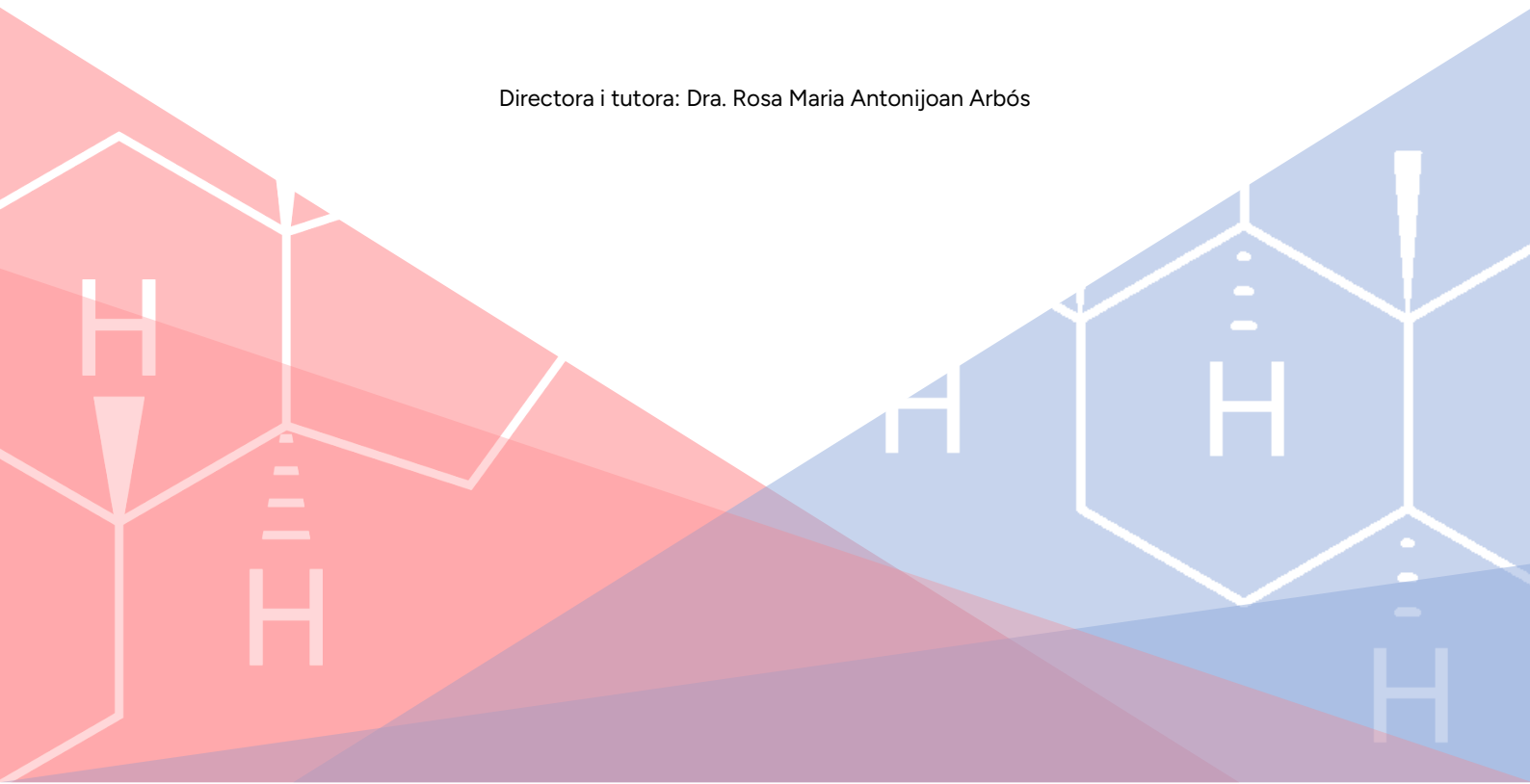
WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Perspectiva de gènere en els estudis de Fase I

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia
Barcelona 2024

PoI Molina Perelló
TESI DOCTORAL

Directora i tutora: Dra. Rosa Maria Antonijoan Arbós



Facultat de Medicina Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Doctorat en Farmacologia
Línia de recerca: Farmacologia clínica

Perspectiva de gènere en els estudis de Fase I

Tesi doctoral presentada per Pol Molina Perelló per optar al títol de doctor per la Universitat
Autònoma de Barcelona

Directora i tutora:

Dra. Rosa Maria Antonijoan Arbós

Doctorand:

Pol Molina Perelló

Agraïments

Decidir començar una tesi és una decisió difícil perquè saps que t'espera un camí molt bonic de recórrer, però que es pot fer una mica difícil. Tot i tenir diversos problemes a l'inici que podrien haver fet que acabés abandonant la idea de fer la tesi, tenia molt clar que volia fer-la, ja que era un repte personal i era un objectiu que volia complir

En primer lloc, voldria expressar el meu agraïment a la meva directora de tesi i tutora, la Rosa M^a Antonijoan, que en el seu moment va confiar en mi per a treballar al CIM-IR Sant Pau com a infermer i fer només algun seminari de farmacologia aïllat, per al cap d'uns anys anar millorant i acabar treballant com a únic farmacèutic del CIM-IR Sant Pau i fent diverses classes teòriques de Farmacologia a les facultats d'infermeria, medicina i fisioteràpia. Aquest fet demostra molt la confiança que en un moment em va dipositar i que jo m'ho vaig prendre com una responsabilitat a la qual havia de contestar indiscutiblement. En aquesta tesi també voldria agrair el seu acompanyament durant els diferents anys tot i els dubtes inicials.

També voldria agrair a tots els treballadors del CIM-IR Sant Pau, que en algun moment o altre m'han ajudat amb la tesi però sobretot amb el meu creixement professional. A la Jimena per haver confiat en mi en els inicis de la meva activitat al CIM-IR Sant Pau i per haver-me donat l'oportunitat de poder demostrar el que sé fer, donant-me responsabilitats en un moment en què el més fàcil hagués sigut no fer-ho. A la Montse per haver-me ensenyat com fer les coses bé des d'un inici i tenir en compte tots els aspectes d'un assaig clínic (i a tenir bona memòria). Al Joan, per haver-me animat a sempre estudiar, millorar i no estar mai quiet intel·lectualment, i a la Maria Rosa, que em va ensenyar a fer les primeres anàlisis farmacocinètiques i com era la feina d'un farmacèutic d'investigació. A ells, moltes gràcies per haver-me format com a investigador clínic i tots els moments de discussió científica, mèdica, política, cultural, laboral, personal... que hem passat junts.

A la Maite, Judith, Mireia, David i Maribel per a acollir-me quan vaig arribar i a ensenyar-me un món nou, on una de les coses més importants són mirar el rellotge, firmar i apuntar-ho tot, sense perdre l'excel·lència infermera. A la Angy, Esteve i Anna per la paciència i per ensenyar-me que sempre hi poden haver millors maneres de fer les coses, sigui amb Excel, Access o Word. A l'Angela per ajudar-me a no desistir amb la burocràcia, a guanyar paciència i animant-me.

A l'Ignasi (que potser no em recorda com a estudiant, ell va ser professor meu el 2006 i ara hem acabat treballant junts, fent les anàlisis farmacocinètiques dels estudis i discutint sobre càlculs) voldria agrair tot el que m'ha ensenyat sobre farmacocinètica i bioestadística així com que amb bon humor es pot fer gairebé tot.

També vull agrair a les meves avaluadores externes, que varen ser professores meves a Farmàcia UB i que les recordo amb molta estima, pel seu suport, orientació i experiència, així com les seves valuoses recomanacions i el seu rigor científic. També a tots els professors, tant de la EUI Sant Pau UAB (Mercè, Mireia, Maria, Ignasi, Rosalia...) com els de Farmàcia UB amb els que tinc un molt bon record (Diego, Anna, Elvira, Pilar, Lyda, Xavier, Concepció, Maria Antònia, Yolanda, Jordi, Carmen, Maria José, Encarna, Eduardo, Montserrat, Mercè, Joana, David, Maria...) tots heu contribuït en la meva formació acadèmica i personal, us ho puc assegurar.

Vull dedicar un agraïment profund a la meva família, als meus pares, Imma i Rafel, pel seu suport i consell durant els meus anys acadèmics que he fet fora de casa i que no he compartit tant el dia a dia per aquesta raó, però m'han vist estudiar molt durant les èpoques d'examen. Sé que estan molt contents que hagi arribat fins aquí tot i que per ells sigui un fet gairebé quotidià, ja que sempre han confiat en la meva capacitat i tota la vida han esperat que faci moltes coses i les he fet amb facilitat, però no, és molt difícil arribar a fer el doctorat i només amb perseverança i esforç es pot fer. Al meu germà Àlex, que sé que estarà orgullós de tenir un germà doctor i que hagi arribat fins aquí. Als meus cosins, cosines i tiets (Paula, Patri, Raquel, Santi, Dani, Xuso, Vicent, Ivan, Johnny, Anna, M^a Tresa, Albert, Àlex, Tresita, Antonio, Lourdes, Ramon, Dolo, M^a Jose, M^a Dolores, Jesús, Santi...) amb una especial i afectuosa menció a la Lucia, que ha acabat sent una farmacèutica (potser una mica per culpa meva...) i amb la que he compartit els últims anys de la carrera i ara una professió.

Als meus amics de Balaguer (Xavi, Anthony, Ori, Borja, Arnau, Anna, Sílvia, Lídia...), voldria dedicar un agraïment especial al Pep, que ha estat al meu costat des de ben petits. Hem compartit moltes etapes de la vida, però un dels moments que més recordo és quan vam agafar junts el tren cap a Barcelona per començar la universitat. Aquell va ser un canvi radical per a tots dos, començant una nova vida en una nova ciutat, amb tot el que això implica: nervis, emocions, il·lusions i, per sobre de tot, l'amistat que ens ha mantingut units al llarg dels anys.

A les meves companyes de l'oficina de Farmàcia on he passat tantes hores. A la farmacèutica titular, Conxita, gràcies per la teva confiança en mi des d'un primer moment. A la Maria C., per haver-se convertit en més que una companya de feina, una amiga amb qui poder parlar de tot. A la Just per ensenyar-me a ser més pacient, sense oblidar-me la Montse, la Mercedes i la Maria J.

Als meus companys d'infermeria, agraeixo tots els moments que hem passat junts. Amb vosaltres vàrem passar els inicis de la meva formació acadèmica. A l'Enric per tots els moments que hem passat fent treballs, o anant a buscar articles en paper a biblioteques fosques, gràcies pel teu suport en tot moment fins al dia d'avui. Destacar també a la Carme, Alba, Marta i David, ja que igualment m'heu ajudat en tot moment.

Vull agrair també a tots els meus companys de la carrera de farmàcia: Laura, Carol, Joan, Bel, Genís, Rami i tots els altres companys. Hem compartit moments molt divertits (sobretot amb tu

Genís), moments difícils i una gran quantitat d'experiències a la universitat, i cada un de vosaltres ha fet que el camí fos més enriquidor. Voldria agrair a la Sílvia (la meva companya de barri durant els millors anys de la carrera) i al Dani per ser els amics més propers i estar sempre al meu costat en molts moments. Però, especialment, vull dedicar un agraïment a l'Adriana, que ha estat fonamental en els moments més difícils i sempre amb consells professionals i personals. També al Gerard i l'Ana, amb qui he compartit molts riures, molècules i reaccions químiques, i al Carles, que ha sigut el meu "mentor espiritual" durant la tesi, oferint-me consells i suport incondicional. Tots heu estat part essencial d'aquest viatge.

Als meus companys de l'època de la residència universitària (Toni, Nando, Joan, Patty, Marc, Marina, Lluís) amb qui encara tenim contacte després de molts anys. Vàreu ser els primers amb qui vaig conèixer una vida nova, una nova ciutat, una nova carrera i l'experiència increïble de fer tots aquests canvis junts.

En especial, vull dedicar unes paraules al Jas, l'Andreu i en Xavi. Moltes gràcies per haver estat amb mi des dels inicis de la meva trajectòria acadèmica i per haver compartit tants moments al llarg d'aquests més de 18 anys. Hem crescut junts, hem viscut diferents etapes d'aprenentatge, i heu estat testimonis de la meva evolució tant en l'àmbit personal com professional. Aquest camí ha estat ple de reptes, però saber que comptava amb el vostre suport i la vostra amistat ha estat una font de força inigualable.

També voldria dedicar-ho a la Cris i a la Glòria, que us heu convertit en amigues, en poc temps però amb una qualitat i comoditat com si ho fóssim de tota la vida, gràcies per la vostra companyia i suport durant tot aquest temps.

A la Marta, vull expressar el meu agraïment més profund. Ens vam conèixer inicialment quan jo era professor a l'escola d'infermeria, amb el temps, el destí ens va tornar a reunir al CIM-IR Sant Pau. Des de llavors, has estat un suport fonamental, especialment en aquesta última etapa de la tesi, ajudant-me amb paciència, comprensió i ànim quan més ho necessitava. Gràcies per ser-hi sempre, tant en els moments de treball intens com en els instants de pausa i tranquil·litat. La teva presència ha estat essencial en aquest camí, i no ho podria haver fet sense tu.

Per acabar, vull dedicar aquesta tesi a totes les persones que en algun moment han cregut en mi i he coincidit amb elles en algun moment, i m'han donat suport durant aquest camí.

També voldria dedicar-la sobretot a les persones que tenien dubtes sobre fins on arribaria, ja que efectivament, he pogut arribar molt més enllà del que ells volien i es podien imaginar.

待たせたな?

"Kept you waiting, huh?"

— *Solid Snake, Metal Gear Solid*

Fonts de finançament

La realització d'aquesta tesi no ha comptat amb cap suport financer extern ni amb la concessió de beques específiques. Els recursos necessaris per a la investigació han estat obtinguts per mitjans propis i el suport institucional de l'Institut de Recerca de l'Hospital de Sant Pau i al CIM (Centre Investigació del Medicament) del Institut de Recerca (IR- Sant Pau)

Comunicacions orals i divulgació científica de la tesi doctoral

Pòster: **Molina Perelló P.**, Coimbra Hurtado J., Punes Rodríguez M., Antonijoan Arbós RM.

Understanding sex-based differences by adverse events. Presentat al XXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica; Celebrat a Santiago de Compostela, els dies 16-18 d'octubre del 2024. (Figura B, Annex 2)

Pòster: **Molina Perelló P.**, Coimbra Hurtado J., Punes Rodríguez M., Antonijoan Arbós RM.

Understanding sex-based differences by adverse events. Presentat a la Jornada Salut en clau de gènere: l'Assignatura pendent de la medicina personalitzada.; de la Societat Catalana de Salut amb Perspectiva de Sexe i Gènere; Celebrat a Barcelona el dia 15 de novembre de 2024. (Figura C, Annex 2)

Resum

Introducció

Els estudis de Fase I són essencials per avaluar la seguretat i les característiques farmacocinètiques dels medicaments, històricament s'han exclòs sovint les dones, al·legant preocupacions ètiques i la variabilitat dels resultats.

Aquesta exclusió ha limitat la comprensió de com les diferències fisiològiques entre sexes afecten la resposta als medicaments. Mentre que els homes i les dones metabolitzen els fàrmacs de manera diferent, la majoria d'estudis de Fase I no han tingut en compte aquests factors, creant una bretxa significativa en el coneixement científic.

Aquesta situació subratlla la necessitat urgent de reformular els assajos clínics per incloure una perspectiva de gènere des de les primeres fases, garantint una investigació més equitativa i representativa que pugui millorar la seguretat i eficàcia dels tractaments per a tots els pacients.

Objectius

- Examinar les diferències entre homes i dones en els assajos clínics realitzats a la unitat de Fase I del CIM-IR Sant Pau al llarg d'un període de 25 anys (1997-2023)
- Analitzar de manera detallada els paràmetres farmacocinètics i les dades de seguretat, incloent-hi els efectes adversos (AEs) reportats, per tal de relacionar les concentracions dels fàrmacs amb la presència d'aquests efectes.

Els objectius secundaris són:

- Analitzar la representació de les dones en aquests estudis de Fase I, així com les diferències observades entre sexes en els assajos publicats
- Analitzar la participació femenina en la investigació clínica i com les seves característiques influeixen en els diferents resultats.

Mètodes

Per avaluar la seguretat dels medicaments investigats en diversos assajos clínics, s'han recopilat les dades individuals de tots els voluntaris que van participar en estudis de Fase I realitzats al CIM-IR Sant Pau durant els darrers 25 anys, des del 1997 fins al 2023. A més, per calcular els paràmetres farmacocinètics de cada estudi, s'han analitzat les mostres individuals obtingudes dels voluntaris. L'anàlisi farmacocinètica s'ha realitzat utilitzant una aproximació no compartimental (NCA) basada en una distribució monocompartimental del fàrmac.

Per a aquestes anàlisis, s'ha utilitzat el programa Phoenix WinNonlin® software v 8.3 (Certara USA, Inc., Princeton, NJ, USA), que també s'ha emprat per generar les representacions gràfiques dels paràmetres farmacocinètics.

A través d'una revisió sistemàtica de la literatura publicada, s'han realitzat un estudi retrospectiu per recopilar publicacions disponibles a PubMed que abasten els darrers 25 anys, des del 1997 fins al 2023. La recerca s'ha centrat a identificar diferents tipus d'estudis i articles utilitzant paraules clau específiques, per a articles relacionats amb assaigs clínics inicials i per a estudis de bioequivalència.

S'ha seleccionat una mostra representativa de cada grup per a l'anàlisi. En tots aquests articles analitzats, s'han recollit diverses variables rellevants que serviran per a una anàlisi posterior detallada dels resultats obtinguts.

Resultats

Seguretat

En aquesta fase de l'estudi, s'ha dut a terme una anàlisi exhaustiva de 17 assaigs clínics realitzats al CIM-IR Sant Pau durant el període seleccionat excloent de l'anàlisi els voluntaris que havien rebut placebo per tal d'obtenir dades rellevants sobre la seguretat dels medicaments en estudi.

Dels 404 participants seleccionats, la distribució per sexes és notablement equilibrada, amb un 51% d'homes (208 voluntaris) i un 49% de dones (196 voluntàries).

Entre aquests voluntaris, 92 dones han experimentat almenys un efecte advers (AE), en contrast amb 65 homes que també han reportat la presència de AEs. En total, s'han registrat 322 AEs entre els 404 voluntaris analitzats.

Si es mira la intensitat del AE, destaca que un 65% dels AEs s'han classificat com a lleus, mentre que un 34% s'han considerat moderats; només un 1% ha estat catalogat com a sever. S'ha

observat que existeixen diferències significatives ($p < 0.005$) entre homes i dones en els AEs d'intensitat moderada. Sent les dones les que tenen una incidència més gran.

En aquest context, 17 AEs (5%) han estat identificats com a probables, 232 (72%) com a possibles, i la resta ha estat classificada com a poc probables o no relacionats (6% i 17%, respectivament). Els AEs possibles i els no relacionats han demostrat diferències significatives ($p < 0.005$) entre homes i dones

Els AEs més freqüents inclouen la cefalea, que representa el 30% del total dels efectes adversos observats, seguida pel mareig (dizziness) i les nàusees, amb un 9% en els dos casos. En gairebé tots els AE observats si es realitza una comparació entre sexes, les dones tenen una incidència més gran.

L'odds ratio (OR) calculat és aproximadament 1.86, indicant que les dones presenten gairebé el doble de probabilitats (un 86% més) de patir un esdeveniment advers en comparació amb els homes.

Paràmetres farmacocinètics

S'han recopilat tots els estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau que disposaven de dades farmacocinètiques o de valors individuals de farmacocinètica per tal de dur a terme la present anàlisi.

S'han eliminat els voluntaris que havien rebut placebo, amb la finalitat d'analitzar els efectes adversos (AEs) associats amb la medicació activa. Les dades recollides s'han sotmès a una anàlisi detallada per tal de detectar possibles diferències entre els estudis i entre els participants masculins i femenins. Les dades seleccionades per a l'anàlisi farmacocinètica provenen dels voluntaris designats com a *Estudis Voluntaris Sans Homes i Dones Actiu (EVSHDA)*.

Aquesta informació ha estat interconnectada amb les dades de seguretat dels mateixos voluntaris dins del grup final EVSHDA, cosa que permet la recopilació simultània dels valors farmacocinètics i de les possibles experiències d'AEs.

En termes de disseny experimental, 9 dels estudis han seguit un disseny creuat, mentre que 9 han implementat dissenys de *Single Ascending Dose (SAD)* o *Multiple Ascending Dose (MAD)*. En total, s'han inclòs 404 voluntaris aptes per a l'anàlisi, generant 775 perfils cinètics diferents, amb una distribució de 380 dones i 375 homes, aconseguint així una representació equilibrada per sexe. Aquesta variabilitat es pot atribuir al fet que alguns voluntaris han participat en

múltiples assaigs de bioequivalència, la qual cosa ha permès obtenir diversos perfils cinètics per a cada individu, segons la formulació administrada en cada cas.

S'han observat diferències significatives ($p < 0.001$) entre homes i dones en tots els paràmetres farmacocinètics analitzats, excepte en el temps de semivida.

En l'anàlisi de la relació entre l'aparició d'efectes adversos (AEs) i els nivells plasmàtics del fàrmac, mesurats a través dels paràmetres AUC (àrea sota la corba) i C_{MAX} (concentració màxima), no s'han observat diferències significatives entre sexes. No obstant això, s'ha identificat una tendència notable que suggereix que les dones presenten nivells plasmàtics de fàrmac més elevats en comparació amb els homes, així com una major incidència d'AEs. Aquesta observació indica una possible correlació entre les concentracions del fàrmac en circulació i l'aparició d'efectes adversos, especialment en el grup de dones.

Conclusions

L'objectiu principal d'aquesta tesi ha estat analitzar i determinar les diferències entre homes i dones en els estudis de Fase I, centrant-se en paràmetres farmacocinètics, efectes adversos i la seva interrelació. Els resultats obtinguts han revelat diferències significatives entre sexes en tots els paràmetres farmacocinètics estudiats, excepte en la semivida, per a la qual no s'han observat variacions significatives. Les dones han mostrat una major incidència d'efectes adversos, que generalment es classifiquen com a d'intensitat moderada i es relacionen amb el fàrmac administrat. Tot i que no s'ha pogut demostrar de manera concloent que les concentracions plasmàtiques dels fàrmacs, mesurades en termes d'AUC i C_{MAX} , siguin responsables directes dels efectes adversos, s'ha identificat una tendència que suggereix un increment d'aquests efectes amb valors elevats d'aquests paràmetres.

En l'àmbit bibliogràfic, s'han revisat 250 articles sobre estudis de bioequivalència i 250 sobre estudis *First in Human*, resultant en un total de 500 articles de Fase I. Aquesta revisió ha proporcionat una visió integral sobre les característiques d'aquests estudis en els darrers anys. La informació obtinguda tant dels estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau com dels articles analitzats ha permès una anàlisi exhaustiva de la situació actual, cosa que permet extrapolar els resultats a altres estudis de Fase I.

Pel que fa a la seguretat i els efectes adversos registrats, les dades indiquen que les dones experimenten un nombre més elevat d'AEs en comparació amb els homes. S'han trobat diferències significatives ($p < 0.005$) en la intensitat dels AEs, amb una major proporció classificada com a moderats entre les dones. A més, les dones presenten més AEs classificats com a probables ($p < 0.005$) i un major nombre d'AEs no relacionats, incloent-hi la dismenorrea.

En relació amb els paràmetres farmacocinètics, s'ha demostrat que existeixen diferències significatives entre sexes en paràmetres com C_{MAX} , AUC, Vd/F , AUC/IMC , AUC/pes , C_{MAX}/IMC i C_{MAX}/pes . Aquestes diferències es poden atribuir a diverses variacions biofisiològiques. No obstant això, no s'han observat diferències significatives en el temps de semivida entre sexes. Encara que no s'ha trobat una relació significativa entre valors elevats dels paràmetres farmacocinètics i l'aparició d'AEs, sí que s'ha identificat una tendència que indica que les dones amb valors d'AUC i C_{MAX} més elevats poden experimentar més AEs i que aquests poden estar relacionats amb el medicament.

En l'anàlisi de la revisió bibliogràfica dels estudis de Fase I realitzats al CIM-IR Sant Pau, s'ha observat que la majoria dels estudis s'han dut a terme amb voluntaris sans, amb les dones representant només un 20% de la població participant. Només un 3% dels estudis analitzats han abordat les diferències entre sexes, i no s'han realitzat adaptacions específiques en els estudis de Fase I per a les dones. A més, gairebé el 70% dels articles publicats tenen un primer autor masculí, amb la majoria dels estudis de Fase I realitzats als Estats Units i a la Xina.

Les implicacions clíniques d'aquests resultats són significatives. Molts medicaments no són provats en dones fins a fases avançades de la investigació, la qual cosa pot conduir a una major incidència d'efectes secundaris, ja que les dosis comercialitzades sovint són les mateixes que per als homes, sense considerar les diferències fisiològiques. Així doncs, és crucial que les dones siguin incloses en tots els nivells dels assaigs clínics i que es tingui en compte la perspectiva de gènere en el disseny i l'anàlisi dels assaigs amb medicaments, des de la fase preclínica fins a la seva comercialització. Finalment, s'ha de considerar la recomanació de dosis personalitzades per a les dones, diferenciades de les dels homes, per tal d'optimitzar la seguretat i l'eficàcia del tractament.

Abstract

Introduction

Phase I studies are essential for evaluating the safety and pharmacokinetic characteristics of drugs, but historically, they have often excluded women, citing ethical concerns and variability in results.

This exclusion has limited the understanding of how physiological differences between sexes affect drug response. While men and women metabolize drugs differently, most Phase I studies have not considered these factors, creating a significant gap in scientific knowledge.

This situation underscores the urgent need to reformulate clinical trials to include a gender perspective from the earliest phases, ensuring a more equitable and representative investigation that can enhance the safety and efficacy of treatments for all patients.

Objectives

The primary objective is to examine the differences between men and women in clinical trials conducted at the Phase I unit of CIM-IR Sant Pau over a 25-year period (1997-2023). A detailed analysis of pharmacokinetic parameters and safety data, including reported adverse effects (AEs), will be carried out to relate drug concentrations to the presence of these effects.

The secondary objectives are:

- To analyze the representation of women in these Phase I studies, as well as the differences observed between sexes in published trials.
- To assess female participation in clinical research and how their characteristics influence different outcomes.

Methods

To evaluate the safety of the investigated drugs in various clinical trials, individual data have been collected from all volunteers who participated in Phase I studies conducted at CIM-IR Sant Pau over the past 25 years, from 1997 to 2023. Additionally, to calculate the pharmacokinetic parameters for each study, individual samples obtained from volunteers have been analyzed. The pharmacokinetic analysis has been conducted using a non-compartmental approach (NCA) based on a one-compartment distribution of the drug.

For these analyses, Phoenix WinNonlin® software version 8.3 (Certara USA, Inc., Princeton, NJ, USA) has been utilized, which has also been employed to generate graphical representations of the pharmacokinetic parameters.

Through a systematic review of the published literature, a retrospective study has been conducted to collect available publications from PubMed spanning the last 25 years, from 1997 to 2023. The search focused on identifying different types of studies and articles using specific keywords related to *First in Human* clinical trials and bioequivalence studies.

A representative sample from each group has been selected for analysis. In all these analyzed articles, various relevant variables have been collected, which will serve for a detailed subsequent analysis of the obtained results.

Results

Safety

In this phase of the study, an exhaustive analysis of 17 clinical trials conducted at CIM-IR Sant Pau during the selected period has been carried out, excluding volunteers who received a placebo to obtain relevant data on the safety of the studied drugs.

Of the 404 selected participants, the distribution by sex is notably balanced, with 51% men (208 volunteers) and 49% women (196 volunteers). Among these volunteers, 92 women experienced at least one adverse effect (AE), in contrast to 65 men who also reported the presence of AEs. A total of 322 AEs have been recorded among the 404 analyzed volunteers.

When examining the intensity of AEs, it is noteworthy that 65% of AEs were classified as mild, while 34% were considered moderate; only 1% was categorized as severe. Significant differences ($p < 0.005$) were observed between men and women in moderate-intensity AEs, with women showing a higher incidence.

In this context, 17 AEs (5%) were identified as probable, 232 (72%) as possible, and the rest were classified as unlikely or unrelated (6% and 17%, respectively). Possible and unrelated AEs showed significant differences ($p < 0.005$) between men and women.

The most frequent AEs include headache, which accounts for 30% of the total adverse effects observed, followed by dizziness and nausea, both at 9%. In nearly all observed AEs, when comparing the sexes, women have a higher incidence.

The calculated odds ratio (OR) is approximately 1.86, indicating that women have nearly double the likelihood (86% more) of experiencing an adverse event compared to men.

Pharmacokinetic Parameters

All studies conducted at CIM-IR Sant Pau that had pharmacokinetic data or individual pharmacokinetic values have been compiled for this analysis. Volunteers who received a placebo were excluded to analyze the adverse effects (AEs) associated with active medication. The collected data have undergone detailed analysis to detect possible differences between studies and among male and female participants. The data selected for pharmacokinetic analysis come from volunteers designated as Active Healthy Male and Female Volunteers (AHMV).

This information has been interconnected with the safety data of the same volunteers within the final AHMV group, allowing for the simultaneous collection of pharmacokinetic values and possible AE experiences.

In terms of experimental design, 9 studies followed a crossover design, while 9 implemented Single Ascending Dose (SAD) or Multiple Ascending Dose (MAD) designs. A total of 404 eligible volunteers were included for analysis, generating 775 different kinetic profiles, with a distribution of 380 women and 375 men, achieving a balanced representation by sex. This variability can be attributed to some volunteers participating in multiple bioequivalence trials, allowing for multiple kinetic profiles for each individual, depending on the formulation administered in each case. Significant differences ($p < 0.001$) were observed between men and women in all analyzed pharmacokinetic parameters, except for the half-life.

In analyzing the relationship between the occurrence of adverse effects (AEs) and plasma drug levels, measured through the AUC (area under the curve) and C_{MAX} (maximum concentration) parameters, no significant differences between sexes were found. However, a notable trend was identified suggesting that women have higher plasma drug levels compared to men, as well as a greater incidence of AEs. This observation indicates a possible correlation between circulating drug concentrations and the occurrence of adverse effects, particularly in the female group.

Conclusions

The main objective of this thesis has been to analyze and determine the differences between men and women in Phase I studies, focusing on pharmacokinetic parameters, adverse effects, and their interrelationship. The obtained results have revealed significant differences between sexes in all studied pharmacokinetic parameters, except for the half-life, for which no significant variations were observed. Women showed a higher incidence of adverse effects, which are generally classified as moderate in intensity and are related to the administered drug. Although it has not been conclusively demonstrated that plasma drug concentrations, measured in terms of AUC and C_{MAX} , are direct contributors to adverse effects, a trend has been identified suggesting an increase in these effects with higher values of these parameters.

In the bibliographic field, 250 articles on bioequivalence studies and 250 on *First in Human* studies have been reviewed, resulting in a total of 500 Phase I articles. This review has provided a comprehensive overview of the characteristics of these studies in recent years. The information obtained from both the studies conducted at CIM-IR Sant Pau and the analyzed articles has allowed for an in-depth analysis of the current situation, enabling extrapolation of the results to other Phase I studies.

Regarding safety and recorded adverse effects, the data indicate that women experience a higher number of AEs compared to men. Significant differences ($p < 0.005$) were found in the intensity of AEs, with a larger proportion classified as moderate among women. Additionally, women exhibit more AEs classified as probable ($p < 0.005$) and a higher number of unrelated AEs, including dysmenorrhea.

In relation to pharmacokinetic parameters, significant differences between sexes have been demonstrated in parameters such as C_{MAX} , AUC, Vd/F , AUC/BMI, AUC/weight, C_{MAX}/BMI , and $C_{MAX}/weight$. These differences can be attributed to various physiological variations. However, no significant differences in half-life between sexes have been observed. Although no significant relationship has been found between high values of pharmacokinetic parameters and the occurrence of AEs, a trend has been identified indicating that women with higher AUC and C_{MAX} values may experience more AEs, which could be related to the drug.

In the analysis of the bibliographic review of Phase I studies conducted at CIM-IR Sant Pau, it was observed that most studies were conducted with healthy volunteers, with women representing only 20% of the participating population. Only 3% of the analyzed studies addressed sex differences, and no specific adaptations have been made in Phase I studies for women. Additionally, nearly 70% of published articles have a male first author, with most Phase I studies conducted in the United States and China.

The clinical implications of these results are significant. Many drugs are not tested on women until advanced stages of research, which may lead to a higher incidence of side effects, as marketed doses are often the same as those for men, without considering physiological differences. Therefore, it is crucial for women to be included at all levels of clinical trials, and for a gender perspective to be taken into account in the design and analysis of drug trials, from preclinical phases to commercialization. Finally, personalized dosing recommendations for women should be considered, differentiated from those for men, to optimize the safety and efficacy of treatment.

Índex

Agraïments.....	3
Resum.....	8
Abstract.....	13
Índex.....	18
CAPÍTOL 1.....	28
1.1 - Introducció.....	29
1.1.1 - Diferències en les dosis segons el sexe.....	34
1.1.2 - Sexe.....	35
1.1.2.1 - Definir el sexe per a la recerca biomèdica: humans i animals de laboratori.....	35
1.1.2.2 - Definir el sexe per a la recerca en animals no humans.....	36
1.2 - Gènere.....	39
1.2.1 - Dimensions biopsicosocials relacionades amb el gènere.....	39
1.2.2 - Problemes en l'anàlisi de gènere en publicacions científiques.....	40
1.2.3 - Cisgènere i transgènere.....	41
1.2.4 - La multidimensionalitat del gènere.....	41
1.3 – Sexualitat.....	42
1.4 - Identitat Sexual.....	42
1.5 - Orientació sexual.....	43
CAPÍTOL 2.....	45
2.1 Justificació.....	46
2.2 - Hipòtesis.....	48
2.2.1 – Hipòtesis principals.....	48
2.2.1 – Hipòtesis secundàries.....	48
2.3 - Objectius.....	49
2.3.1 - Objectiu primari:.....	49
2.3.2 - Objectius secundaris:.....	49
2.4 - Metodologia.....	50

2.4.1 - A - Obtenció de dades Farmacocinètiques i de Seguretat d'estudis Fase I	50
2.4.1.2 - Mostra.....	51
2.4.1.3 - Primer bloc: Seguretat i tolerabilitat	52
2.4.1.3.1 - Anàlisis estadístiques	53
Chi-quadrada	53
Test de Levene.....	54
Test t	54
ANOVA	55
Odds Ratio (OR).....	55
Z-score.....	56
2.4.1.4 - Segon Bloc: Paràmetres farmacocinètics.....	57
C _{MAX}	57
AUC.....	57
Temps de semivida / Halflife / t _{1/2}	58
Vd/F.....	59
2.4.2 - B - Revisió bibliogràfica	60
CAPÍTOL 3.....	61
3.1 - Resultats	62
3.1.1 - Seguretat i Efectes Adversos.....	62
3.1.2 - Tots els estudis (EVS).....	63
3.1.2.1 - Efectes Adversos detectats.....	67
3.1.2.2 - Implicacions en els voluntaris amb placebo.....	69
3.1.3 - Estudis Homes i dones (EVSHD)	73
3.1.3.1 - Implicacions en els voluntaris amb placebo	75
3.1.4 - Estudis Homes i dones sense placebo (EVSHDA).....	79
3.1.4.1 - Anàlisi estadística dels AE observats.....	89
3.1.5 - Obtenció de dades Farmacocinètiques estudis Fase I - EVSHDA	92
3.1.5.1 - Importància del IMC i del pes en farmacocinètica.....	98
3.1.5.2 - Paràmetres farmacocinètics.....	99

3.1.5.3 - Anàlisi descriptiva segons sexe	100
3.1.5.4 - T-Test per paràmetres farmacocinètics	105
3.1.5.5 - Z-Valor Paràmetres farmacocinètics.....	106
3.1.5.6 - ANOVA	109
3.1.5.7 - Relació entre paràmetres farmacocinètics i AEs.....	115
3.1.6 - Recerca bibliogràfica.....	119
3.1.6.1 - Estudis Bioequivalència	120
3.1.6.2 - Estudis <i>First in Human</i>	125
3.1.6.3 - Estudis Fase I (Bioequivalència + FIH)	130
3.1.6.4 - Comparativa estudis Fase I	138
3.1.6.5 - Estudis Biosimilars	140
3.1.6.6 - Estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau	146
CAPITOL 4	149
4.1 - Discussió.....	150
4.1.1 – Seguretat i farmacocinètica	150
4.1.2 - Diferències entre homes i dones	152
4.1.3 - Diferències dels paràmetres farmacocinètics entre homes i dones.....	154
4.1.5 - Homes i dones en els estudis, si no mirem diferències, de què serveix?	157
4.1.6 - Inclusió de persones transgènere a estudis Fase I.....	158
4.1.7 - Dos sexes o infinits sexes?	162
4.1.8 - Dosis diferents de la vida real.....	167
4.1.9 - Implicació dels laboratoris.....	168
4.1.10 - El repte d'implementar-ho	169
CAPÍTOL 5.....	171
5.1 - Conclusions.....	172

CAPÍTOL 6.....	174
6 - Bibliografia	175
6.1 – Referències del text.....	175

Índex de figures

Figura 1: Investigació en perspectiva de gènere, punts clau. Figura reinterpretada de Tannenbaum C. (35)	38
Figura 2: Diagrama de flux dels estudis seleccionats a cada fase.....	62
Figura 3: Diagrama de flux segons els voluntaris seleccionats a cada fase.....	62
Figura 4 i 5: Tipus d'estudis de Fase I realitzats al CIM-IR Sant Pau.	63
Figura 6: Voluntaris participants als assajos de Fase I.....	63
Figura 7: Voluntaris participants segons sexe	64
Figura 8: Número d'estudis en que s'han realitzat amb presència dels dos sexes.....	64
Figura 9: Estudis on s'han analitzat les diferències entre sexes.....	65
Figura 11: Numero de participants de cada sexe en els estudis seleccionats	67
Figura 12: Número de persones amb presència d'algun AE	67
Figura 13: Classificació dels AEs segons intensitat.....	68
Figura 14: Classificació dels AEs segons relació	68
Figura 15: Presència de AEs en voluntaris amb placebo.....	69
Figura 16: Presència de AEs en voluntaris amb medicació activa.....	69
Figura 17: Presència de AEs en voluntaris amb placebo.....	70
Figura 18: Presència de AEs en voluntaris amb placebo.....	70
Figura 19: Presència de AEs en voluntaris amb placebo.....	70
Figura 20: Presència de AEs en voluntaris amb placebo.....	70
Figura 21: Numero de voluntaris participants – Població EVSDH.....	73
Figura 22: Número de voluntaris per sexe amb presència d'almenys un AE – Població EVSDH	73
Figura 23: Número de voluntaris que han tingut algun AE– Població EVSDH.....	74
Figura 24: Classificació dels AEs segons intensitat – Població EVSDH	74
Figura 25: Classificació dels AEs segons relació – Població EVSDH	75
Figura 26: Presència de AEs en voluntaris amb placebo	75
Figura 27: Presència de AEs en voluntaris amb actiu.....	76
Figura 28: Presència de AEs en dones amb medicació placebo.....	76
Figura 29: Presència de AEs en homes amb medicació placebo	76
Figura 30: Presència de AEs en dones amb medicació activa.....	77
Figura 31: Presència de AEs en homes amb medicació activa.....	77
Figura 32: Diagrama de Sankey dels voluntaris participants segons poblacions estudiades.....	79
Figura 33: Numero de voluntaris participants a estudis – Població EVSHDA.....	80
Figura 34: Número de voluntaris per sexe amb presència d'almenys un AE – Població EVSHDA.....	80
Figura 35: Número de voluntaris amb presència d'almenys un AE – Població EVSHDA.....	81
Figura 36: Diagrama de Sankey dels voluntaris amb presència de AE en la població EVSHDA.....	81

Figura 37 i 38: Presència de AE segons sexe. En dones i homes. – Població EVSHDA	82
Figura 39: Classificació dels AEs segons intensitat – Població EVSDHA.....	82
Figura 40: Classificació dels AEs segons intensitat, separats per sexe – Població EVSDHA	83
Figura 41: Classificació dels AEs segons intensitat, separats per sexe – Població EVSDHA.....	83
Figura 42: Classificació dels AEs segons relació – Població EVSDHA	84
Figura 43: Classificació dels AEs segons relació, separats per sexe – Població EVSDHA.....	84
Figura 44: Classificació dels AEs segons relació, separats per sexe – Població EVSDHA	85
Figura 45: Preferred Term dels AEs registrats – Població EVSDHA.....	85
Figura 46: Preferred Term dels AEs registrats per sexes – Població EVSDHA.....	86
Figura 47: Preferred Term dels principals AEs registrats per sexes – Població EVSDHA.....	87
Figura 48: AEs registrats segons sexe i règim terapèutic. Classificació.....	91
Figura 49: Tipus d'estudis de Fase I analitzats per Farmacocinètica segons tipus de disseny.....	93
Figura 50: Tipus d'estudis de Fase I analitzats per Farmacocinètica segons tipus d'estudi	94
Figura 51: Sexe dels voluntaris de les cinètiques obtingudes.....	94
Figura 52: Via d'administració de les cinètiques seleccionades	95
Figura 53: Mitjana dels paràmetres farmacocinètics agrupats per sexe.	101
Figura 54: Heatmap dels valors de Concentració/dosi diferenciat entre homes i dones.....	118
Figura 55: Heatmap dels valors de presència de número de AEs per persona, entre homes i dones.....	118
Figura 56: Diagrama Sankey dels articles seleccionats i els analitzats.....	119
Figura 57: Disseny dels estudis de Bioequivalència seleccionats	120
Figura 58: Població participant en estudis de Bioequivalència seleccionats	120
Figura 59: Publicacions en el que han participat els dos sexes dels estudis de bioequivalència	121
Figura 60: Publicacions amb anàlisi dels resultats diferenciat per sexe, dels estudis de bioequivalència	121
Figura 61: Sexe dels participants als estudis de Bioequivalència seleccionats.....	122
Figura 62: Primer autor dels articles de bioequivalència seleccionats.....	122
Figura 63: Estudis de bioequivalència realitzats per país.....	123
Figura 64: Disseny dels estudis de <i>FiH</i> seleccionats.....	125
Figura 65: Població participant en els estudis <i>FiH</i> seleccionats.....	126
Figura 66: Sexe dels participants als estudis <i>FiH</i> seleccionats	126
Figura 67: Estudis amb anàlisi diferenciat per sexe dels estudis <i>FiH</i> seleccionats.....	127
Figura 68: Primer autor dels articles <i>FiH</i> seleccionats.....	127
Figura 69: Estudis <i>FiH</i> realitzats per país	128
Figura 70: Població participant en els estudis de Fase I seleccionats.....	130
Figura 71: Disseny dels estudis de Fase I seleccionats.....	130
Figura 72: Sexe dels participants als estudis de Fase I seleccionats.....	131
Figura 73: Participació dels dos sexes dels estudis de Fase I seleccionats.....	132

Figura 74: Estudis amb anàlisi dels resultats diferenciats per sexe, dels estudis Fase I seleccionats.....	132
Figura 75: Estudis Fase I realitzats per país.....	133
Figura 76: Primer autor dels articles de Fase I seleccionats.....	134
Figura 77: Països del primer autor dels articles de Fase I seleccionats	135
Figura 78: Països del primer autor dels articles de Fase I seleccionats – Correcció.....	111
Figura 79: Població participant en els estudis de Fase I seleccionats - Bioequivalència / <i>FiH</i>	138
Figura 80: Participació dels dos sexes dels estudis de Fase I seleccionats - Bioequivalència / <i>FiH</i>	138
Figura 81: Disseny estudis de Fase I seleccionats - Bioeq / <i>FiH</i>	114
Figura 82: Sexe dels participants estudis Fase I seleccionats- Bioeq/ <i>FiH</i>	114
Figura 83: Estudis amb resultats diferenciats per sexe, dels estudis Fase I seleccionats- Bioeq / <i>FiH</i>	139
Figura 84: Disseny dels estudis biosimilars seleccionats.....	140
Figura 85: Sexe dels participants als estudis biosimilars seleccionats.....	140
Figura 86: Participació dels dos sexes dels estudis biosimilars seleccionats.....	141
Figura 87: Estudis amb resultats diferenciats per sexe, dels estudis biosimilars seleccionats.....	141
Figura 88: Principis actius dels estudis biosimilars seleccionats.....	144
Figura 89: Evolució temporal dels articles analitzats.	145

Índex de taules

Taula 1: Diferències biofisiològiques entre homes i dones en la farmacocinètica dels medicaments	32
Taula 2: Variables recollides dels estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau.....	51
Taula 3: Dades recollides dels estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau.....	66
Taula 4: Resum de la presència de AE segons règim d'administració.....	69
Taula 5: Resum de la classificació dels AEs segons administració i tipus de AE – Població EVS.....	71
Taula 6: OR comparativa entre presència de AE i el règim d'administració.....	71
Taula 7: OR comparativa entre presència de AE i el règim d'administració en dones.....	72
Taula 8: OR comparativa entre presència de AE i el règim d'administració en homes.....	72
Taula 9: Resum de la classificació dels AEs segons administració i tipus de AE – Població EVSHD.....	78
Taula 10: Resum AEs observats segons la seva relació, per sexe i per règim d'administració – Població EVSHD	78
Taula 11: Resum AEs observats segons la seva intensitat per sexe i per règim d'administració – Població EVSHD	78
Taula 12: Resum de la classificació dels AEs segons administració i tipus de AE – Població EVSHD	87
Taula 13: Resum AEs observats segons la seva relació, per sexes – Població EVSHD	88
Taula 14: Resum AEs observats segons la seva intensitat, per sexes – Població EVSHD.....	88
Taula 15: OR comparativa entre presència de AE i el sexe	89
Taula 16: Test estadístics dels AEs observats, per relació.....	89
Taula 17: Test estadístics dels AEs observats, per intensitat	90
Taula 18: Estudis seleccionats per l'anàlisi farmacocinètic (Població EVSHDA)	93
Taula 19: Estadística descriptiva sobre característiques demogràfiques – Població EVSHDA.....	95
Taula 20: Estadística descriptiva sobre característiques demogràfiques – Dones població EVSHDA	96
Taula 21: Estadística descriptiva sobre característiques demogràfiques – Dones població EVSHDA.....	96
Taula 22: Test de Levene i T-test per IMC i pes, entre homes i dones	98
Taula 23: Estadística dels paràmetres farmacocinètics analitzats. Diferenciat per estudi	99
Taula 24: Estadística dels paràmetres farmacocinètics analitzats. Mitjana total segons sexe.....	100
Taula 25: Estadística dels paràmetres estadístics analitzats. Diferenciat per estudi i segons sexe	102
Taula 26: Between subjects effects. Diferenciat per estudi	104
Taula 27: Test de Levene i t-test dels paràmetres farmacocinètics	105

Taula 28: Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, separats per sexe.....	106
Taula 29: t-Test dels Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, comparació entre sexes.....	107
Taula 30: t-Test dels Z-Score de C_{MAX}	110
Taula 31: t-Test dels Z-Score de AUC.....	110
Taula 32: t-Test dels Z-Score de semivida.....	111
Taula 33: t-Test dels Z-Score dels V_d	111
Taula 34: t-Test dels Z-Score de C_{MAX} vs IMC.....	112
Taula 35: t-Test dels Z-Score de C_{MAX} vs Pes.....	112
Taula 36: t-Test dels Z-Score de AUC vs IMC.....	113
Taula 37: t-Test dels Z-Score de AUC vs Pes.....	113
Taula 38: t-Test dels Z-Score de concentració/dosi.....	114
Taula 39: Estadística dels paràmetres estadístics analitzats. Diferenciat per estudi i segons presència d'AE.....	115
Taula 40: t-Test dels Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, comparació entre presència d'AE.....	116
Taula 41: Chi Square Test dels Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, comparació entre presència d'AE.....	117
Taula 42: Principals famílies de medicaments utilitzats en estudis de bioequivalència analitzats.....	124
Taula 43: Principals famílies de medicaments utilitzats en estudis <i>FiH</i> . No s'inclouen els noms de fantasia.....	129
Taula 44: Principis actius dels estudis biosimilars seleccionats.....	142
Taula 45: Comparativa entre característiques assajos clínics analitzats i assajos clínics CIM-IR Sant Pau.....	147

Abreviatures i acrònims

AE	Adverse Event
AEMPS	Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios
AINES	Antiinflamatoris No Esteroides
ANOVA	Anàlisi de variàncies univariat
AUC	Area Under Curve
CIM	Centre Investigació Medicaments
CI	Aclariment
C _{MAX}	Concentració màxima
CV	Coefficient de Variació
df	Graus de llibertat
EMA	European Medicines Agency
EVS	Estudis Voluntaris Sans
EVSHD	Estudis Voluntaris Sans Homes i Dones
EVSHDA	Estudis Voluntaris Sans Homes i Dones Actius
F	Biodisponibilitat
FDA	Food and Drug Administration
FiH	First in Human
GDLC	Gran Diccionari Llengua Catalana
IM	Intramuscular
IMC	Index Massa Corporal
IR	Institut de Recerca
IV	Intravenosa
MAD	Multiple Ascending Dose
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
n	Número total individus o observacions de la mostra
NCA	Non Compartmental Analysis
NIH	National Institutes of Health
No-TEAE	No Treatment Emergent Adverse Event
OR	Odds Ratio
OWH	Office of Women's Health
PK	Farmacocinètica
PT	Preferred Term
SAD	Single Ascending Dose
SAE	Serious Adverse Event
SD	Desviació Estàndard
t _{1/2}	Temps de semivida
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
UE	Unió Europea
V _d	Volum de distribució
VIH	Virus Immunodeficiència Humana



CAPITOL 1

INTRODUCCIÓ

1.1 - Introducció

Els estudis de Fase I representen la primera etapa de l'assaig clínic en el desenvolupament de nous medicaments i tractaments, centrant-se principalment en la seva seguretat, tolerància, farmacocinètica i farmacodinàmica. La història dels estudis de Fase I es remunta a mitjans del segle XX, amb els primers assajos clínics (1), quan la medicina i la farmacologia van començar a establir protocols sistemàtics per a l'exploració de nous compostos terapèutics. (2)

Abans dels anys 1950, l'aplicació de medicaments es basava principalment en l'experiència clínica i l'assaig empíric. No obstant això, l'augment de la indústria farmacèutica i el creixent coneixement sobre la biologia humana van portar a la necessitat de metodologies més rigoroses. El 1960, l'aparició de la talidomida (3), un medicament que va causar efectes adversos en els fetus de les persones embarassades, va provocar un gir radical en la regulació i la supervisió dels assaigs clínics. Aquest incident va evidenciar la necessitat d'estudis sistemàtics i ben dissenyats per garantir la seguretat dels pacients.

A partir dels anys 1970, els estudis de Fase I es van establir com una pràctica fonamental en la investigació clínica, amb l'objectiu de determinar la dosi màxima tolerada (4) i identificar possibles efectes adversos. Aquests estudis inicials solen incloure un nombre limitat de participants sans, que permeten als investigadors monitoritzar la resposta al medicament en un entorn controlat i controlar factors variables que podrien influir en els resultats.

Els estudis de Fase I, essencials per avaluar la seguretat i les característiques farmacocinètiques dels medicaments en humans, han exclòs sovint les dones, al·legant raons ètiques o preocupacions sobre la variabilitat dels resultats.

Amb el pas del temps, la importància dels estudis de Fase I (5) s'ha anat ampliant per incloure investigacions sobre les diferències entre sexes, l'efectivitat en poblacions específiques i la relació entre la farmacogenètica i la resposta als medicaments. Així, la recerca en Fase I ha evolucionat cap a un enfocament més personalitzat, que busca entendre no només la seguretat(6) dels medicaments, sinó també com les característiques individuals dels pacients poden influir en la seva resposta als tractaments.

En l'actualitat, els estudis de Fase I són un pas indispensable en el procés de desenvolupament de medicaments, establint les bases per a les següents fases de recerca i garantint que els nous tractaments siguin segurs i eficaços per a la població. Els estudis de Fase I continuen sent una peça clau en la investigació mèdica, amb l'objectiu de millorar la salut i la qualitat de vida dels pacients. Aquests estudis de Fase I necessiten als voluntaris per a participar (7), i aquests voluntaris han de ser voluntaris sans (8).

Com s'ha dit anteriorment, la majoria dels estudis clínics (9) s'han centrat principalment en homes, i en les poques ocasions en què s'han inclòs dones, s'ha aplicat la mateixa dosi sense tenir en compte les diferències fisiològiques entre sexes. Aquest enfocament ha passat per alt factors com els canvis hormonals i la composició corporal, que poden influir en la resposta als medicaments.

Aquest enfocament ha estat la norma, però no s'ha tingut en compte una realitat clara i molt important: els cossos masculins i femenins no responen de la mateixa manera als fàrmacs.(10) Els assajos clínics, des dels primers experiments preclínics amb cèl·lules o animals fins a les proves amb voluntaris humans, s'han centrat majoritàriament en els homes (o en animals mascles fins i tot), deixant les dones en segon pla en el millor dels casos o directament sense comptar amb elles(11). Això passa especialment en els assajos de Fase I, que és quan es comencen a provar els medicaments en voluntaris sans.

Són molt pocs els estudis de Fase I, que es tingui en compte la participació de dones. En molts d'aquests estudis que es realitzen, és molt freqüent que no es tinguin en compte tots els aspectes biològics de les dones (12). La majoria d'estudis en Fase I no inclouen a les dones en la base de voluntaris per raons ètiques i per evitar possibles afectacions en els resultats finals, a causa d'una alta variabilitat dels resultats obtinguts en dones (13).

Per una banda, això és una actitud de protecció enfront de la dona, i, per altra banda, fa que no hi hagi informació disponible sobre com afecten els medicaments en estudi a les dones fins que no s'arriba a fases més avançades.(14)

Els homes i les dones metabolitzen els medicaments de manera diferent. Per exemple, els cossos femenins tendeixen a trigar més a digerir els aliments i a expulsar els residus a través dels ronyons. El fetge de les dones processen les proteïnes i altres molècules a diferents velocitats. A causa d'aquestes diferències en el metabolisme dels medicaments, les dones podrien tenir un major risc d'efectes secundaris i sobredosi que els homes.(15).

Això no només s'explica per les diferències en la mida del cos, índex de massa corporal (IMC) i volum de distribució (Vd), sinó que es podria veure relacionat amb altres diferències fisiològiques i d'eliminació de fàrmacs. Les dones tendeixen a tenir una grandària corporal més petita i més teixit adipós que els homes, el que afecta la distribució del medicament, i ronyons més petits, el que provoca una eliminació de medicaments més lenta. (16).

Els enzims hepàtics poden comportar-se de manera diferent a causa de la contracepció oral i algunes teràpies hormonals. El ritme cardíac de les dones és diferent dels homes (interval QT més llarg), fet que fa que les dones siguin més susceptibles a arrítmies.

Els dos principals tipus de medicaments són les petites molècules i els medicaments biològics. Els cossos femenins i masculins també poden respondre de manera diferent als biològics, ja que la producció i funció del sistema immune i els anticossos es poden veure afectats pels cromosomes sexuals així com pels nivells d'estrògens i andrògens.

Aquestes diferències que hi ha en els estudis de Fase I entre homes i dones poden donar lloc a resultats diversos, que s'haurien d'interpretar de diferent manera segons el sexe del voluntari que hi participa. En els estudis de bioequivalència, on participen voluntaris dels dos sexes, tampoc hi ha diferenciació de dosi segons sexe ni a l'anàlisi de resultats, i això podria explicar les diferències de paràmetres farmacocinètics i de seguretat entre sexes, sovint observades en aquests estudis.

A la Taula 1, es poden veure recollides i resumides les principals diferències que existeixen entre homes i dones, en la farmacocinètica dels fàrmacs, i les diferències fisiològiques que les provoquen. (13-16)

Les diferències fisiològiques, des del metabolisme fins als nivells hormonals, podrien alterar significativament l'eficàcia i la seguretat dels tractaments farmacològics per a les dones. Ignorar aquests factors no només és un error científic, sinó un risc potencial per a la salut femenina. És el moment de qüestionar aquesta pràctica i d'explorar com aquestes disparitats podrien redefinir el futur del desenvolupament de medicaments.

DONES	DIFERÈNCIES FISIOLÒGIQUES		HOMES	
METABOLITZACIÓ LENTA DE MEDICAMENTS	↑	GREIX CORPORAL	↓	METABOLITZACIÓ RÀPIDA DE MEDICAMENTS
ACUMULACIÓ DE COMPOSTOS LIPÒFELS	↓	MASSA MUSCULAR	↑	MENYS ACUMULACIÓ DE COMPOSTOS LIPÒFELS
CONCENTRACIONS DIFERENTS DE SUBSTÀNCIES HIDRÒFILES	↑	AIGUA LLIURE	↓	CONCENTRACIONS DIFERENTS DE SUBSTÀNCIES HIDRÒFILES
FREQUÈNCIA CARDÍACA EN REPÒS ELEVADA	↑	VARIACIONS FREQUÈNCIA CARDÍACA	↓	FREQUÈNCIA CARDÍACA EN REPÒS BAIXA
INTERVAL QT LLARG				INTERVAL QT CURT
MAJOR RISC ARRITIMIES				MENOR RISC ARRITIMIES
ABSORCIÓ LENTA DE MEDICAMENTS	↓	MOTILITAT GÀSTRICA	↑	ABSORCIÓ RÀPIDA DE MEDICAMENTS
DIFERENT EXPRESSIÓ DEL CIT P450 (CYP3A4)	↓	ENZIMS	↑	DIFERENT EXPRESSIÓ DEL CIT P450 (CYP2D6)
ESTRÒGENS I PROGESTERONA COMPETEIXEN PEL CYP450	↓			DIFERENT EXPRESSIÓ DEL CIT P450 (CYP2D6)
EXCRECIÓ LENTA DE MEDICAMENTS	↓	EXCRECIÓ RENAL	↑	EXCRECIÓ RÀPIDA DE MEDICAMENTS
ELIMINACIÓ LENTA DE MEDICAMENTS	↓	MOTILITAT INTESTINAL	↑	ELIMINACIÓ RÀPIDA DE MEDICAMENTS

Taula 1: Diferències biofisiològiques entre homes i dones en la farmacocinètica dels medicaments

Són molt pocs els estudis de Fase I que tenen en compte la participació de dones. En molts d'aquests estudis que es realitzen, és molt freqüent que no es tinguin en compte tots els aspectes biològics de les dones. La majoria d'estudis en Fase I no inclouen a les dones en la base de voluntaris per raons ètiques i per evitar possibles afectacions en els resultats finals, a causa d'una alta variabilitat dels resultats obtinguts en dones. Per una banda, aquesta és una actitud de protecció enfront de la dona, i, per altra banda, fa que no hi hagi informació disponible sobre com afecten els medicaments en estudi a les dones fins que no s'arriba a fases més avançades.

S'ha de valorar que sovint no es contempen les característiques fisiològiques de les dones, i no es tenen en compte paràmetres com ara el cicle menstrual, moment del cicle on s'administra la medicació en estudi, nivells hormonals, etc. (15-16)

Si les cèl·lules i els animals femenins no s'inclouen en les primeres fases del desenvolupament de medicaments, no es detectaran les diferències específiques del sexe en eficàcia i toxicitat. I, si les dones no s'inclouen en els assajos clínics, els efectes reals d'un medicament no es detectaran abans que sigui llançat al mercat.(17-18)

Reconeixent aquests problemes, els Estats Units van crear el Food and Drug Administration Office of Women's Health (FDA-OWH) el 1994 per defensar la inclusió de les dones en els assajos clínics (19).

La National Institutes of Health (NIH) dels EUA des del 1993 també obliga a incloure les dones i les minories en els assajos clínics (20). Malgrat aquests passos importants, les cèl·lules, els animals i participants humans femenins no s'inclouen adequadament en totes les etapes del procés de desenvolupament de medicaments.

El British Journal of Pharmacology recomana que tots els estudis futurs incloguin ambdós sexes en el disseny experimental o expliquin per què els investigadors consideren que el sexe i el gènere no són rellevants (21).

Segons dades de la AEMPS (Agencia Española Medicamentos y productos sanitarios), també s'ha vist que hi ha una infrarepresentació de les dones en els assajos clínics que es realitzen des de fa molts anys (22)

Les dones experimenten més efectes secundaris no desitjats de medicaments que els homes (23,24). El problema és que històricament, no s'ha inclòs sempre la informació dels participants en assajos clínics i això pot esbiaixar els resultats que s'han obtingut.

Hi ha molts estudis de fàrmacs que només s'han fet en homes, i això podria generar un biaix en els resultats. Per exemple si s'està mirant si un fàrmac té com a possible efecte secundari l'allargament de l'interval de QT, o un augment de la pressió,(24) per posar dos exemples, si aquests estudis només s'han fet en homes, no es podrà determinar la capacitat o no que pugui afectar en aquests. Tampoc es tenen en compte els diferents nivells d'hormones (25) i com aquests poden afectar els fàrmacs.

1.1.1 - Diferències en les dosis segons el sexe

Hi ha diferents medicaments que haurien de tenir dosificacions diferents segons el sexe, com per exemple podria ser la desmopressina, que activa els receptors de la vasopressina al ronyó per regular l'homeòstasi de l'aigua (26). S'ha observat que les dones són més sensibles als efectes antiürètics de la vasopressina que els homes. Això es pot explicar, ja que el gen del receptor de la vasopressina es troba al cromosoma X, els homes només tenen un cromosoma X i, per tant, només una còpia del gen del receptor de la vasopressina per cèl·lula; les dones tenen més probabilitats de tenir dues còpies, per la seva configuració genètica. Per tant, les dones que prenen desmopressina tenen més possibilitats de patir una reducció de la concentració de sodi, la qual cosa provoca efectes secundaris com ara debilitat, marejos i desmaís (27). Per evitar danys innecessaris, tant la UE com al Canadà han recomanat dosis més baixes de desmopressina per a dones grans.

Abordar el sexe i el gènere en la prescripció de medicaments s'hauria d'abordar des de diferents punts, tal com s'ha comentat: des de la inclusió de cèl·lules, teixits i organismes femenins i masculins al llarg de tot el procés de prova fins a la notificació de totes les dades desagregades per sexe.

Aquestes aproximacions proporcionaran el coneixement necessari per desenvolupar adaptacions de dosis específiques del sexe de medicaments existents. Els metges, els farmacèutics i els pacients haurien de tenir en compte les diferències de gènere en com s'experimenten i s'expressen els símptomes. El que es reporta i la manera com es reporta afecta quins passos diagnòstics es produeixen i quins medicaments es recepten.

1.1.2 - Sexe

El sexe, segons la definició al Gran diccionari de la Llengua Catalana (GDLC) és: Conjunt de modalitats bioquímiques, fisiològiques i orgàniques que polaritzen els individus d'una mateixa espècie en mascles i femelles, de manera que entre ells esdevé possible, pels adequats processos de conjugació o fecundació, una periòdica modificació de la informació genètica.

El terme **sexe** fa referència a la biologia. En els éssers humans, **sexe** fa referència als atributs biològics que distingeixen entre home, dona i intersexualitat. En els animals no humans, sexe fa referència als atributs biològics que distingeixen entre mascle, femella i hermafrodita.

1.1.2.1 - Definir el sexe per a la recerca biomèdica: humans i animals de laboratori

El sexe es relaciona amb els atributs biològics que distingeixen entre home, dona i segons:

- Informació cromosòmica
- Òrgans reproductius
- Hormones específiques
- Factors ambientals, que afecten l'expressió de les característiques fenotípiques en organismes de reproducció sexual.

Aquests atributs poden o no estar alineats en qualsevol individu (27-28).

El sexe pot definir-se segons els següents punts:

- Determinacions genètiques: constitució cromosòmica, generalment XX/XY per a la majoria dels mamífers. La presència de gens determinants del sexe significa que cada cèl·lula humana amb nucli té una informació genètica lligada amb el sexe determinada.
- Gàmetes: cèl·lules germinals. Només útil en espècies que produeixen dos tipus de gàmetes morfològicament diferents. La diferenciació entre òvul-espermatozoides és la base per a distingir entre femelles i mascles.
- Morfologia: característiques físiques que diferencien els fenotips femení i masculí.
- Característiques sexuals primàries en humans:
 - Òrgans reproductius interns i genitals (gònades indiferenciades que es converteixen en ovaris o testicles) i estructures dobles. Normalment, una estructura es manté i l'altra es veu atrofiada.

- Genitals externs generalment es diferencien cap a una de les dues formes bàsiques: vagina, llavis i clítoris en les femelles; escrot i penis en els mascles. No obstant això, els genitals externs poden no reflectir el sexe cromosòmic o la informació genital interna (29).
- Característiques sexuals secundàries en humans i altres animals: fenotípiques fortament associades amb femelles o mascles que apareixen per primera vegada sota la influència d'estrògens en les femelles i andrògens en els mascles.

Exemples de característiques sexuals secundàries en la majoria d'humans:

- **En femelles:** Menor alçada i pelvis més ampla, desenvolupament mamari i més greix als malucs i glutis
- **En mascles:** espatlles més amples, més massa muscular, més pèl facial i corporal.

Aquestes característiques varien dins de cada sexe, i no són totalment excloents, per exemple, moltes dones són més altes que molts homes i algunes dones són més fortes que molts homes.

1.1.2.2 - Definir el sexe per a la recerca en animals no humans

El sexe es relaciona amb els atributs biològics que distingeixen entre mascles, femelles i hermafrodites.

El sexe pot definir-se segons els següents punts:

Determinació del sexe genètic: constitució cromosòmica (femení/masculí), com ara XX/XY (mamífers), ZW/ZZ (aus i alguns insectes) i XX/XO (insectes). Independentment del cariotip, la presència de gens determinants del sexe significa que cada cèl·lula nucleada té un sexe. (29)

Determinació del sexe no genètic: comú en moltes espècies (30). Aquests són diversos i inclouen les següents:

Determinació social del sexe. En diverses espècies de peixos, mol·luscs i altres, el sexe es determina a través d'interaccions socials amb altres membres d'una població. Els caragols *Crepidula fornicata*, s'organitzen en piles, on tots els individus joves són mascles, però alguns després canvien a femelles, depenent de la seva posició en la pila i si moren els individus femella.

Determinació ambiental del sexe. En els cocodrils i altres rèptils de la classe dels *Sauropsidae* el sexe ve determinat per la temperatura en la qual s'han incubat els ous, o altres espècies de cucs marins, que viuen en simbiosi el mascle i la femella.

Les condicions **intersexuals** es poden definir com a variacions o combinacions del que es consideren característiques cromosòmiques i genitals típicament masculines XY i típicament femenines XX. En alguns casos, els individus intersexuals tenen genitals o altres característiques que no es poden classificar fàcilment com a masculines o femenines (31-35).

Aquesta condició s'ha anomenat col·loquialment i durant anys, com a hermafroditisme o hermafrodita (*fill de les divinitats gregues Hermes i Afrodita*).

Per altra banda, el terme **hermafrodita, o hermafrodita veritable** descriu un individu que és capaç de produir tant gàmetes masculins com femenins durant la seva vida.

L'hermafroditisme és molt comú a la natura, es dona en aproximadament el 30% de les espècies animals. En el regne vegetal, el 70% de les plantes són hermafrodites.

Aquestes flors masculines i femenines (i fins i tot hermafrodites) es poden presentar a la vegada i poden estar disposades de diferents formes:

- Monoiques: Els òrgans de reproducció de les plantes en llocs separats, però en el mateix peu. Té les flors unisexuals, situades en parts diferents d'un individu.
- Dioiques: Els individus tenen flors dels dos sexes amb peus diferents, hi haurà peus estrictament masculins i peus estrictament femenins.

Els hermafrodites es classifiquen com a simultanis (individus que funcionen com a mascles i femelles al mateix temps) o seqüencials (individus que primer funcionen com a un sexe i després canvien a l'altre en algun moment).

Per integrar una perspectiva de gènere en les investigacions mèdiques a través de les diferents fases de la recerca, cal adoptar un enfocament sistemàtic que garanteixi que les diferències biològiques i socials entre homes i dones siguin tingudes en compte des del començament de l'estudi fins a la seva aplicació clínica.

In vitro: Cal assegurar que les línies cel·lulars utilitzades vinguin tant de mascles com de femelles, tenint en compte les possibles variacions genètiques i hormonals. Això permet identificar diferències inicials en l'àmbit molecular o cel·lular.

Experiments amb animals: És fonamental incloure animals de tots dos sexes en la recerca preclínica. Cal estudiar com les diferències sexuals influeixen en la resposta a un fàrmac o tractament.

Assajos clínics de fase I-II: Aquests assajos, dissenyats per determinar la seguretat d'un fàrmac, han de reclutar homes i dones de manera equitativa. També és important controlar factors com

la menstruació o l'ús de contraceptius en les dones per veure com afecten l'absorció, distribució, metabolisme i eliminació dels fàrmacs.

Assajos clínics de fase III: En aquestes fases, on s'avaluen l'eficàcia i seguretat del tractament, cal assegurar una representació adequada de dones i homes amb edats i condicions diverses. Això permet detectar possibles diferències en l'efectivitat o efectes adversos segons el sexe i el gènere. També s'han d'analitzar per separat les dades per sexe i fer diferents anàlisis per entendre com responen els diferents grups.

Després de la comercialització: El seguiment postcomercialització (farmacovigilància) ha d'incloure una anàlisi contínua dels efectes del fàrmac segons sexe i gènere, ja que pot haver-hi efectes secundaris o resultats inesperats que no s'han detectat durant els assajos clínics, especialment si no s'han considerat de manera adequada les diferències de gènere prèviament.

Totes aquestes recomanacions, es poden veure a la *Figura 1*, segons les fases d'estudi en que es podrien aplicar, destacant les més importants. (35)

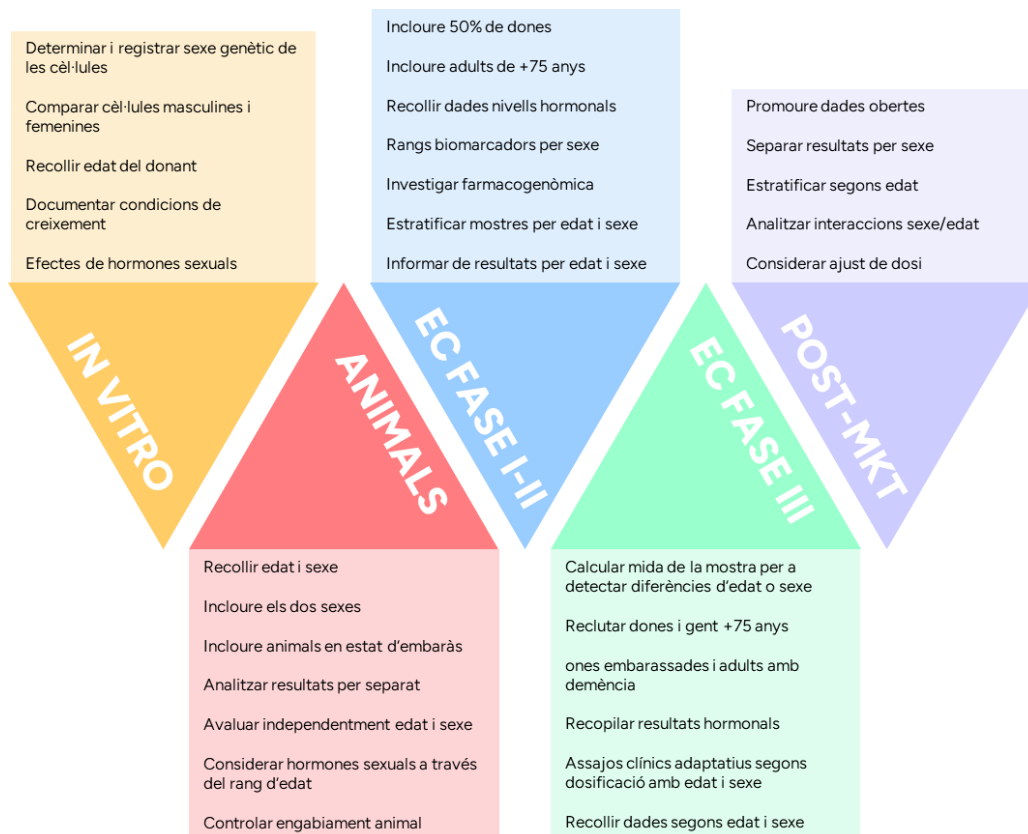


Figura 1: Investigació en perspectiva de gènere, punts clau. Figura reinterpretada de Tannenbaum C. (35)

1.2 - Gènere

El concepte de gènere al·ludeix a les normes, identitats i relacions socioculturals que configuren les estructures socials i organitzatives i determinen els comportaments, productes, tecnologies, entorns i coneixements (36-37).

Les actituds i conductes de gènere presenten una complexitat intrínseca i experimenten variacions en funció del temps i del context. És essencial destacar que el gènere és un fenomen multidimensional (38) i es troba interrelacionat amb altres categories socials, com ara sexe, edat, estatus socioeconòmic, orientació sexual i ètnia.

1.2.1 - Dimensions biopsicosocials relacionades amb el gènere

Com a éssers socials, els humans ens desenvolupem a través d'un conjunt de comportaments apresos. El nostre llenguatge, les nostres formes de comportament, els objectes que utilitzem i les nostres actuacions defineixen la nostra identitat i estableixen les regles per a la interacció social. El gènere constitueix un d'aquests marcs organitzatius que conformen els comportaments, les actituds, l'aparença física i els hàbits individuals.

Les normes de gènere emergeixen de diverses institucions socials (famílies, escoles, llocs de treball, laboratoris, universitats o sales de reunions), interaccions socials (parelles romàntiques, companys de feina o membres de la família) i produccions culturals més àmplies (llibres de text, literatura, pel·lícules i videojocs).

Les normes de gènere es refereixen a les actituds i expectatives socials i culturals que determinen quins comportaments, referències, productes, professions o coneixements són considerats apropiats per a les dones, els homes i les persones amb identitats de gènere diverses, i poden influir en el desenvolupament científic i tecnològic.

Les identitats de gènere estan vinculades a la percepció i presentació que les persones o grups tenen d'ells mateixos en relació amb les normes de gènere. Aquestes identitats poden ser contextuals i interactuar amb altres identitats, com ara l'etnicitat, la classe social o el bagatge cultural.

Les relacions de gènere es refereixen a les dinàmiques d'interacció entre les persones i les institucions en funció del seu sexe i identitat de gènere. Aquestes relacions engloben la manera com el gènere influeix en les interaccions socials en àmbits com ara la família, l'escola, el treball i els espais públics. Les divisions socials del treball representen un altre aspecte rellevant de les relacions de gènere, ja que determinen la concentració de dones i homes en diferents tipus d'activitats (remunerades o no).

A conseqüència d'aquesta segregació de gènere, determinades ocupacions o disciplines acaben associades simbòlicament amb el gènere majoritari del grup, com ara la infermeria amb les dones o l'enginyeria amb els homes. Les persones que exerceixen rols molt segregats adquireixen diferents formes de coneixement o expertesa, que a vegades poden ser útils per a la innovació de gènere.

1.2.2 - Problemes en l'anàlisi de gènere en publicacions científiques

Quan es du a terme una anàlisi de gènere, poden sorgir errors quan s'accepten com a certes aquestes assumpcions:

- Totes les dones, tots els homes i totes les persones amb identitats de gènere diverses són homogènies entre elles.
- Les diferències entre dones, homes i persones amb identitats de gènere diverses són absolutes.
- Les diferències observades entre dones i homes són únicament de naturalesa biològica.
- Les diferències de gènere observades són universals i aplicables a totes les cultures.
- Les condicions de vida i les oportunitats són iguals per a totes les persones, independentment del seu gènere.
- El sexe assignat al naixement pot ser utilitzat com a substitut de la identitat de gènere en enquestes.
- Certes preguntes o temàtiques només són rellevants per a un determinat gènere.

El terme "gènere" va ser introduït a finals de la dècada de 1960 per rebutjar el determinisme biològic que interpreta les diferències de comportament com a resultats exclusius de factors biològics.

En contrast amb aquesta perspectiva, el concepte de "gènere" va ser adoptat per distingir els factors socioculturals que configuren els comportaments i les actituds dels factors biològics associats al sexe. Tot i que els comportaments i les actituds de gènere són adquirits i no universals, és important reconèixer que les experiències de gènere poden influir en la biologia, tot i que en el cas dels humans no està massa clar.

1.2.3 - Cisgènere i transgènere

El terme "transgènere" s'utilitza per descriure una àmplia gamma d'identitats de gènere en les quals la identitat d'una persona difereix del sexe que li va ser assignat al naixement.(39-40) Aquesta categoria inclou individus que es poden identificar com a homes o dones trans, així com aquelles persones que no s'identifiquen completament amb cap dels dos extrems del binarisme de gènere tradicional. A més, el terme "transgènere" també pot abastar persones que han passat per processos mèdics per alinear el seu cos amb la seva identitat de gènere, com la teràpia hormonal o la cirurgia de reassignació de sexe, tot i que no totes les persones trans opten per aquests tractaments.

D'altra banda, el terme "cisgènere" descriu aquelles persones la identitat de gènere de les quals coincideix amb el sexe assignat al naixement. Així, una persona que neix amb el sexe masculí i s'identifica com a home, o una persona que neix amb el sexe femení i s'identifica com a dona, seria considerada cisgènere.

En un context més ampli, algunes persones rebutgen la concepció de gènere com a concepte binari, que només permet les identitats d'home o dona. Aquestes persones poden identificar-se com a gènere queer, no binàries, genderfluid o bigènere, entre altres (41). El terme "gènere queer" és un terme paraigua que pot incloure diverses identitats de gènere que desafien les nocions tradicionals de gènere, mentre que "no binari" s'utilitza per descriure aquelles persones que no se senten completament identificades amb les categories de gènere masculí o femení. "Genderfluid" fa referència a una identitat de gènere que pot canviar amb el temps, mentre que "bigènere" descriu persones que experimenten dues identitats de gènere simultàniament o alternativament.

Aquestes identitats de gènere diverses reflecteixen la complexitat i la fluïdesa de les experiències de gènere en la societat actual, on les categories tradicionals sovint no són suficients per capturar la varietat d'experiències personals. La comprensió i el reconeixement d'aquestes identitats són essencials per promoure una societat més inclusiva i respectuosa amb la diversitat de gènere.

1.2.4 - La multidimensionalitat del gènere

Tot i que el gènere sovint es conceptualitza en termes d'un espectre de masculinitat i feminitat, aquestes categories poden reforçar estereotips de gènere i excloure aquelles persones que no s'ajusten als binarismes tradicionals de gènere.

En realitat, el gènere és un fenomen multidimensional, on qualsevol individu pot experimentar diverses configuracions de normes, trets i relacions de gènere que no es poden reduir a les categories simples de "femení" i "masculí".

1.3 – Sexualitat

La sexualitat és un concepte complex i multidimensional que inclou aspectes biològics, psicològics, socials, i culturals. Des d'una perspectiva científica, la sexualitat es refereix a la manera en què els individus experimenten i expressen el seu desig sexual, les seves preferències, i els comportaments associats a l'activitat sexual. Aquesta experiència inclou tant els aspectes físics, com el funcionament del sistema reproductor i les respostes sexuals del cos, com els aspectes psicològics, com les emocions, les relacions, i les identitats sexuals.

Els aspectes biològics de la sexualitat estan estretament lligats a la funció dels sistemes hormonals i neurològics. Les hormones sexuals, com la testosterona i els estrògens, juguen un paper clau en la regulació del desig sexual i la funció reproductiva. A més, el sistema nerviós central, particularment àrees com l'hipotàlem, també està involucrat en la modulació del comportament sexual. L'activació de circuits neuronals específics pot desencadenar respostes fisiològiques associades a l'excitació i el plaer sexual.

Des d'una perspectiva psicològica, la sexualitat inclou les emocions i les experiències individuals relacionades amb l'atracció sexual, el desig i les relacions íntimes. Els estudis han demostrat que la sexualitat està influenciada per factors com les creences personals, les expectatives socials, i les experiències passades. Aquests factors poden determinar com les persones perceben la seva pròpia identitat sexual, incloent-hi orientacions sexuals com l'heterosexualitat, l'homosexualitat, la bisexualitat, i altres orientacions no normatives.

La sexualitat també està profundament influenciada pel context social i cultural en què es desenvolupa. Les normes culturals, les expectatives de gènere, i les polítiques legals poden afectar la manera en què les persones experimenten i expressen la seva sexualitat. Per exemple, en algunes societats, certes expressions de la sexualitat poden ser estigmatitzades o reprimides, mentre que en d'altres poden ser celebrades i fomentades.

1.4 - Identitat Sexual

Un aspecte crucial de la sexualitat és la identitat sexual, que es refereix a com les persones s'identifiquen a si mateixes en termes de la seva orientació sexual i preferències. Aquesta identitat pot ser una part important de l'autoestima i el benestar emocional d'una persona.

Segons la investigació, la identitat sexual es desenvolupa a través d'una combinació de factors biològics, psicològics, i socials.

La sexualitat és un fenomen complex que abasta múltiples dimensions de l'experiència humana, des de la biologia fins a la psicologia i la cultura. La comprensió científica de la sexualitat requereix una aproximació interdisciplinària que integri aquests diversos aspectes per capturar la seva naturalesa completa. Aquesta comprensió és fonamental per abordar qüestions relacionades amb la salut sexual, la identitat i l'expressió sexual, i les polítiques públiques que afecten els drets sexuals.

1.5 - Orientació sexual

L'orientació sexual és un concepte complex que descriu l'atracció emocional, sentimental o sexual que una persona experimenta cap a altres persones. Es basa en una combinació de factors biològics, genètics, psicològics i socials (42)

Diversos estudis suggereixen que els factors genètics poden jugar un paper en l'orientació sexual. Investigacions amb bessons han trobat que hi ha una certa heretabilitat en les orientacions sexuals. Per exemple es va trobar que els bessons idèntics tenien una major concordança en l'orientació sexual comparada amb els bessons fraterns (43), suggerint una component genètica. No obstant això, no s'ha identificat un únic "gen gai" o "gen heterosexual", sinó més aviat una interacció complexa de múltiples gens que poden influir en l'orientació sexual.

Els estudis han suggerit que les hormones a les fases primerenques del desenvolupament fetal poden influir en l'orientació sexual. Les variacions en els nivells d'hormones, com la testosterona, durant el desenvolupament prenatal podrien afectar l'orientació sexual i la identitat de gènere (44). Aquestes variacions poden influir en la diferenciació sexual del cervell, afectant les preferències i l'atracció.

Les investigacions en neurociència han identificat certes estructures cerebrals que podrien estar associades amb l'orientació sexual. S'han analitzat diferències en alguns productes cerebrals, que suggereixen que hi ha diferències en aquesta estructura (45) entre individus heterossexuals i homosexuals, tot i que les implicacions d'aquestes troballes encara són debatudes.

1.5.2 - Aspectes Psicològics

La teoria del desenvolupament psicosexual de Sigmund Freud i altres teories psicològiques suggereixen que l'orientació sexual es desenvolupa com a resultat d'una combinació d'experiències personals i dinàmiques de desenvolupament (46) van introduir l'escala de Kinsey, que proposa que l'orientació sexual no és binària sinó que existeix en un continu. Això reflecteix la complexitat de les experiències i atraccions sexuals humanes.

Les experiències personals i les influències ambientals també poden jugar un paper en l'orientació sexual. Les experiències d'infància i adolescència, així com les influències culturals i socials, poden influir en la manera com una persona entén i expressa la seva orientació sexual, tot i que no són determinants exclusius.

1.5.3 - Aspectes Socials

Les normes socials i culturals poden influir en la manera com les persones perceben i expressen la seva orientació sexual. Foucault ja en els inicis de la psicologia (1978) analitza com les concepcions de la sexualitat han estat influenciades per les normes culturals i les institucions socials (47). Aquestes influències poden afectar la forma en què les persones es relacionen amb la seva pròpia orientació sexual i amb els altres.

La visibilitat i l'acceptació de diferents orientacions sexuals en una societat poden influir en la manera en què les persones experimenten la seva orientació sexual. L'acceptació social i la discriminació poden afectar la salut mental i el benestar de les persones amb orientacions sexuals minoritàries. (48)

L'orientació sexual és una experiència individual complexa que resulta de la interacció de factors biològics, psicològics i socials. Encara que la ciència ha avançat en la comprensió de les bases biològiques i psicològiques de l'orientació sexual, aquesta continua sent una àrea d'investigació activa i multidimensional. La investigació futura haurà de continuar explorant les diverses dimensions que influeixen en l'orientació sexual per proporcionar una comprensió més completa d'aquest aspecte fonamental de l'experiència humana.



CAPITOL 2

JUSTIFICACIÓ – HIPÒTESI – OBJECTIUS

2.1 Justificació

La perspectiva de gènere ha adquirit una gran importància en els darrers anys en l'àmbit acadèmic i científic. En el camp dels estudis clínics de Fase I, és essencial tenir en compte les diferències de gènere per garantir la seguretat i l'eficàcia dels tractaments.

En aquesta tesi s'analitzarà com la perspectiva de gènere ha estat considerada als estudis de Fase I, així com els desafiaments i oportunitats per millorar-ne la inclusió en el futur. Es discutirà la importància de tenir en compte les diferències biològiques i socials entre homes i dones, i com això pot afectar la dosi i els efectes dels medicaments. A més, s'exploraran les estratègies per augmentar la participació de les dones als estudis de Fase I i es discutiran les implicacions ètiques de la inclusió de la perspectiva de gènere en la investigació clínica

La investigació en el camp de la medicina s'ha concentrat històricament en els homes i ha deixat les dones en un segon pla. Tot i això, en els darrers anys, s'ha donat més importància a la inclusió de la dona en assajos clínics i a la investigació de les diferències de gènere en la resposta als tractaments mèdics.

És important destacar que les diferències de sexe poden afectar la farmacologia i la farmacocinètica dels medicaments, (50-51) fet que pot influir en la seva eficàcia i seguretat. A més, en la gran majoria d'assajos clínics, els homes i les dones no reben diferenciació de dosis, cosa que pot resultar en una subestimació dels efectes adversos en les dones i una sobreestimació en els homes.

La poca presència de la dona en assaigs clínics també és un problema, ja que limita la capacitat dels investigadors per detectar i comprendre les diferències de gènere en la resposta als tractaments mèdics. La inclusió d'una població diversa als assaigs clínics és essencial per garantir que els tractaments siguin segurs i efectius per a tots els pacients, independentment del gènere.

En aquesta tesi, s'exploraran les diferències entre homes i dones en assaigs clínics, incloent-hi les diferències de gènere a la farmacologia i la farmacocinètica dels medicaments, la manca de diferenciació de dosis per a homes i dones en els assaigs clínics i la possible correlació entre la dosi i els efectes adversos. També s'abordarà la importància de la inclusió de la dona als assaigs clínics i la necessitat d'investigar les diferències de gènere en la resposta als tractaments mèdics.

En els últims anys, s'ha posat en qüestió l'homogeneïtat de la població en els estudis clínics de Fase I, ja que s'ha dit que hi ha diferències entre homes i dones en l'absorció de fàrmacs, la farmacocinètica i l'aparició d'efectes adversos. Diverses entitats reguladores mundials han creat

Guidelines per tal de fer els assajos clínics de forma correcta, tenint en compte aquests aspectes, així com altres aspectes de qualitat i ètics. (52,53)

Aquestes diferències poden afectar significativament la seguretat i eficàcia dels fàrmacs, pel que és molt important estudiar i comprendre les diferències en la resposta farmacològica entre homes i dones (54-59)

La rellevància d'aquesta tesi rau en la seva potencial contribució a la identificació de diferències significatives entre homes i dones en la resposta als fàrmacs, la qual cosa podria tenir repercussions notables en la seguretat i l'eficàcia dels tractaments. Els resultats obtinguts podrien oferir informació valuosa per orientar la presa de decisions en el desenvolupament de nous medicaments, així com en la personalització dels tractaments farmacològics segons el sexe. A més, aquesta investigació aprofundirà en el coneixement de les diferències farmacocinètiques entre sexes i la seva relació amb la seguretat dels fàrmacs.

2.2 - Hipòtesis

En aquesta tesi s'han volgut plantejar les següents hipòtesis per tal de trobar-hi una resposta adient tenint en compte tota la informació disponible

2.2.1 – Hipòtesis principals

- Les dones presenten diferències en la farmacocinètica dels fàrmacs estudiats en Fase I
- Les dones tenen més efectes adversos i aquests són causats per la presència de concentracions més elevades de fàrmac

2.2.1 – Hipòtesis secundàries

- Les dones estan menys representades o bé no representades en estudis de Fase I
- Les característiques fisiològiques de les dones no es tenen en compte en els estudis de Fase I

2.3 - Objectius

2.3.1 - Objectiu primari:

Observar les diferències entre homes i dones en els assajos clínics realitzats a la unitat de Fase I del Centre Investigació Medicaments del Institut de Recerca de l'Hospital de Sant Pau (CIM-IR Sant Pau), durant un període de 25 anys (1997-2023)

- Analitzar dades dels paràmetres farmacocinètics
- Analitzar dades de seguretat i AEs reportats
- Relacionar les diferents concentracions de medicaments amb presència de AEs
- Determinar si hi ha diferències entre sexes

2.3.2 - Objectius secundaris:

A través de la recerca bibliogràfica actual, donar resposta sobre estudis de Fase I:

- Analitzar els estudis realitzats de Fase I publicats
- Analitzar la representació de les dones en estudis de Fase I

2.4 - Metodologia

La metodologia que s'ha seguit per tal de fer aquest treball s'ha dividit en dos grans blocs, per tal d'obtenir la informació requerida:

2.4.1 - A - Obtenció de dades Farmacocinètiques i de Seguretat d'estudis Fase I

S'han recollit tots els valors individuals dels diferents voluntaris que han participat en estudis de Fase I, estudis de primera administració en humans (*FiH*, *First in Human*) o bioequivalències realitzats al CIM-IR Sant Pau durant els 25 anys anteriors, des del 1998 fins al 2023.

Aquesta tesi s'ha realitzat complint totes les normatives ètiques i legals aplicables. Tot i que la revisió pel Comitè d'Ètica de la Investigació amb Medicaments (CEIm) no va ser necessària per l'obtenció d'aquestes dades, tots les dades utilitzades provenien d'estudis prèviament aprovats pels respectius comitès d'ètica competents.

L'obtenció de les dades es va fer respectant l'anonimat i confidencialitat en tot moment. Les dades es trobaven disponibles i anonimitzades al CIM-IR Sant Pau, sense requerir la recollida de nova informació, i es van analitzar assegurant la protecció dels participants, assegurant que no s'ha compromès cap dret dels subjectes implicats en els estudis originals.

2.4.1.1 – Variables

Les següents variables expressades a la Taula 2 s'han recollit per tal de formar la base de dades:

Variable	Descripció	Tipus
Número identificació	Número intern per identificació	Variable categòrica
Estudi	Identificació numèrica de l'estudi	Variable categòrica
Tipus d'estudi	<i>First in Human</i> /Bioequivalència	Variable categòrica
Medicació	Principi actiu utilitzat	Variable categòrica
Random	Número randomització del voluntari	Variable categòrica
Via administració	IM/IV/Oral	Variable categòrica
Dosi	Dosi administrada (ng)	Variable numèrica
C _{MAX}	Concentració màxima (ng/mL)	Variable numèrica
AUC	Àrea sota la corba (min*ng/mL)	Variable numèrica
Half-life	Temps de semivida (h)	Variable numèrica
Vd/F	Volum de distribució (mL)	Variable numèrica
Sexe	Dona/Home	Variable dicotòmica
Edat	Edat del voluntari (anys)	Variable numèrica
Pes	Pes del voluntari (Kg)	Variable numèrica
Alçada	Alçada del voluntari (cm)	Variable numèrica

Variable	Descripció	Tipus
IMC	Índex de massa corporal ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	Variable numèrica
Dosi	Dosi administrada (mg)	Variable numèrica
Concentració	(mg/kg)	Variable numèrica
C_{MAX} vs IMC	(C _{MAX} / IMC)	Variable numèrica
C_{MAX} vs Pes	(C _{MAX} / Pes)	Variable numèrica
AUC vs IMC	(AUC / IMC)	Variable numèrica
AUC vs Pes	(AUC / Pes)	Variable numèrica
Concentració vs Dosi	(Concentració / Dosi)	Variable numèrica

Taula 2: Variables recollides dels estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau i les unitats utilitzades

2.4.1.2 - Mostra

No s'ha realitzat un càlcul formal de la mostra, ja que la mostra que s'ha recollit ha sigut la de totes les dades disponibles en els estudis realitzats al CIM- IR Sant Pau.

La mostra que s'ha seleccionat per tal de dur a terme aquesta anàlisi són totes les cinètiques que complien amb els criteris d'inclusió:

- Estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau: Estudis Voluntaris Sans (EVS)
- Disponibilitat dels resultats de Farmacocinètica
- Estudis amb participants dels dos sexes
- Estudis dels dos sexes amb formulació activa

Tots aquells estudis amb la informació suficient es podran utilitzar per a determinar els paràmetres farmacocinètics. En cas que un paràmetre no estigui disponible s'utilitzarà igualment la cinètica per determinar els altres paràmetres.

2.4.1.3 - Primer bloc: Seguretat i tolerabilitat

Per tal de poder veure la seguretat dels medicaments en estudi dels diferents assajos clínics. S'han recollit tots els valors individuals voluntaris que han participat en diferents estudis de Fase I, realitzats al CIM-IR Sant Pau durant els 25 anys anteriors, des del 1997 fins al 2023.

Les dades s'han obtingut dels informes finals dels estudis o dels informes de seguretat de cada assaig clínic.

- **Número identificació:** Número intern per identificació – Variable numèrica
- **Estudi:** Identificació numèrica de l'estudi o subestudi – Variable numèrica
- **Tipus d'estudi:** *First in Human*/Bioequivalència – Variable categòrica
- **Informació:** Informació extra / Seqüència – Variable categòrica
- **Medicació:** Principi actiu utilitzat – Variable categòrica
- **Random:** Número randomització del voluntari – Variable numèrica
- **Sexe:** Sexe del voluntari – Variable dicotòmica
- **Número AE:** Número total de AE del voluntari – Variable numèrica
- **AE:** Presència de AE – Variable dicotòmica
- **SAE:** Presència de SAE – Variable dicotòmica
- **No-TEAE:** Presència del AE classificat com a no-TEAE – Variable dicotòmica
- **Placebo:** Voluntari amb assignació de placebo – Variable dicotòmica
- **Present abans del tractament:** AE estava present abans de l'administració de la medicació – Variable dicotòmica
- **Nom:** Nomenclatura del AE segons PT (preferred term) MedDRA – Variable categòrica
- **Relacionat:** Relació del AE – Variable categòrica
- **Intensitat:** Intensitat del AE – Variable categòrica

2.4.1.3.1 - Anàlisis estadístiques

Els càlculs estadístics s'han realitzat mitjançant el programa IBM SPSS Statistics versió 29. Les variables categòriques s'han analitzat fent un test de Khi quadrat i les variables quantitatives amb un test de "t".

Chi-quadrada

La chi **quadrada** (χ^2) és una prova estadística que s'utilitza per determinar si hi ha una associació o diferència significativa entre dues variables categòriques. És especialment útil quan es vol veure si la distribució d'una variable categòrica és diferent entre dos o més grups, com ara homes i dones.

El test de chi quadrat mesura la discrepància entre les freqüències observades (el que es veu en les dades reals) i les freqüències esperades (el que s'esperaria si no hi hagués cap associació entre les variables). El test es basa a comparar aquestes dues freqüències i calcular un valor chi quadrat (χ^2), que ens indica si les diferències entre les observades i les esperades són prou grans per a ser considerades significatives.

Distribució d'una variable categòrica: Si es vol saber si la proporció d'homes i dones que trien una determinada opció en una enquesta és diferent, el test de chi quadrat pot ajudar a determinar si la diferència observada és significativa. Per exemple, si s'està analitzant si un paràmetre farmacocinètic varia segons el gènere, la chi quadrada permet veure si la distribució entre homes i dones és diferent.

Associació entre variables: El test de chi quadrat també pot revelar si existeix una associació significativa entre el gènere (homes i dones) i una altra variable categòrica, com ara si hi ha una diferència significativa entre homes i dones pels diferents ítems observats.

Quan es duu a terme el test de chi quadrat, s'obté un valor de χ^2 que es compara amb un valor crític d'una distribució chi quadrat per a un determinat nivell de significació (normalment 0,05). Si el valor de χ^2 calculat és més gran que el valor crític, es rebutja la hipòtesi nul·la (que diu que no hi ha diferència significativa), i es conclou que existeix una diferència significativa o una associació entre les variables.

Test de Levene

El test de Levene és una prova estadística utilitzada per avaluar la homogeneïtat de variàncies entre grups o condicions en una mostra. Aquest test comprova si les variàncies són iguals entre grups, la qual cosa és un supòsit important per a moltes proves paramètriques, com l'ANOVA o el t-test, que assumeixen variàncies iguals per garantir la validesa dels resultats.

En el test de Levene, es calcula la desviació absoluta respecte a la mitjana de cada grup i s'avalua si aquestes desviacions són similars entre els grups.

Si el test de Levene no és significatiu, es pot assumir la homogeneïtat de variàncies, mentre que un resultat significatiu indica diferències significatives en les variàncies, la qual cosa suggeriria utilitzar proves no paramètriques i realitzar-les per tal d'analitzar-ho.

Test t

El test t és una prova estadística que s'utilitza per determinar si hi ha una diferència significativa entre les mitjanes de dos grups, en aquesta tesi s'ha fet per tal de poder comparar resultats entre homes i dones. Un test t es basa a comparar les mitjanes de dues mostres i determinar si la diferència observada és prou gran per a no haver-se produït per atzar.

Test t de mostres independents: Compara les mitjanes de dues mostres independents, com és el cas, per comparar els valors farmacocinètics d'homes i dones.

L'objectiu d'aquest test és determinar si la diferència observada entre les mitjanes dels dos grups és prou gran per a ser considerada estadísticament significativa.

Mitjana i desviació estàndard: El test t té en compte les mitjanes de les dues mostres i la variabilitat dins de cada grup (representada per la desviació estàndard). Si les mitjanes són molt diferents i la variabilitat és baixa, és més probable que la diferència sigui significativa.

Hipòtesi nul·la: El test t comença amb la hipòtesi nul·la, que assumeix que no hi ha diferència real entre les mitjanes dels dos grups (per exemple, que l'alçada mitjana dels homes és igual a la de les dones).

El test t mesura la probabilitat que les dades observades hagin aparegut sota aquesta hipòtesi. Si aquesta probabilitat (p-valor) és prou baixa, es rebutja la hipòtesi nul·la, suggerint que hi ha una diferència significativa entre els grups.

Comparació de p-valor amb el nivell de significació: Un cop es calcula el valor t, aquest es converteix en un p-valor, que indica la probabilitat de trobar una diferència tan gran com

l'observada, o més gran, si en realitat no hi ha diferència entre les poblacions. Si el p-valor és menor que el nivell de significació (en aquest treball <0.005), es considera que hi ha evidència suficient per afirmar que la diferència entre les mitjanes és significativa.

S'ha fet una aproximació multivariable amb un model de regressió logística binària per identificar quins aspectes afecten cada grup estudiat (homes/dones), amb el corresponent interval de confiança (IC95%)

ANOVA

L'Univariate Analysis of Variance (ANOVA), o anàlisi de la variància univariant, és una tècnica estadística que s'utilitza per comparar les mitjanes de dues o més mostres independents per determinar si existeixen diferències significatives entre elles. Aquesta anàlisi permet investigar l'efecte d'una o més variables independents (factors) sobre una sola variable dependent (resposta), assumint que la variable dependent és contínua i segueix una distribució normal.

En el cas d'aquesta tesi i les anàlisis que s'han realitzat, s'han comparat els valors de les dones amb els homes, tenint en compte les diferents variables.

Odds Ratio (OR)

L'*odds ratio* (OR) és una mesura estadística utilitzada per quantificar la força de l'associació entre dues variables categòriques en estudis observacionals, especialment en estudis de casos i controls, o en l'anàlisi d'esdeveniments binaris.

L'OR calcula la probabilitat que un esdeveniment es produeixi en un grup exposat respecte a un grup no exposat, proporcionant així una mesura del risc relatiu.

L'OR es calcula com la proporció de les "odds" (o probabilitats) que l'esdeveniment d'interès es produeixi en el grup exposat respecte a les "odds" en el grup no exposat. Matemàticament, l'OR es defineix a partir d'una taula de contingència 2x2, que organitza els participants d'acord amb l'exposició i la presència de l'esdeveniment d'interès (per exemple, un esdeveniment advers - AE):

Z-score

Els valors Farmacocinètics obtinguts són de diferents estudis clínics amb voluntaris diferents i medicaments diferents, i per això comparar diferents AUC o C_{MAX} així com els altres paràmetres no seria possible.

Per aquesta raó s'han analitzat les dades fent un Z-score, per tal de poder agrupar i comparar els valors de tots els perfils farmacocinètics entre els obtinguts en dones i els obtinguts en homes.

El Z valor o Z-score és una mesura estadística que indica quantes desviacions estàndard es troba un punt de dades respecte a la mitjana del conjunt de dades. És una forma de normalitzar els valors de diferents conjunts de dades, cosa que permet comparar-los entre si de manera objectiva.

El resultat expressa quantes desviacions estàndard (σ) el valor X es troba per sobre (si el Z valor és positiu) o per sota (si el Z valor és negatiu) de la mitjana

El Z valor és útil per comparar dades de grups diferents perquè converteix valors de diferents escales, com pot ser el cas de diferents dosis de fàrmac o diferents distribucions a una escala comuna per tal de poder comparar.

2.4.1.4 - Segon Bloc: Paràmetres farmacocinètics

Per tal de poder calcular els paràmetres farmacocinètics individuals de cada estudi s'han analitzat els resultats de les mostres de farmacocinètica (PK) individuals

S'han fet les anàlisis dels diferents paràmetres farmacocinètics a partir d'una aproximació i una anàlisi no compartimental (NCA) tenint en compte una distribució del fàrmac monocompartmental.

S'ha utilitzat el programa Phoenix WinNonlin® (60) per tal de fer-ho i per a obtenir la visualització de les dades. Els gràfics corresponents a PK s'han realitzat també amb aquest programa.

S'han analitzat els següents paràmetres farmacocinètics:

C_{MAX}

La C_{MAX} (concentració màxima) és la concentració plasmàtica màxima que un fàrmac assoleix després de la seva administració. La C_{MAX} es mesura com el punt màxim de la corba de concentració plasmàtica en funció del temps i es relaciona directament amb la dosi administrada i la velocitat d'absorció, expressada en ng/mL.

Aquest paràmetre és interessant per veure si existeix variabilitat individual, i en el cas d'aquesta tesi, veure si hi ha diferències entre homes i dones.

AUC

L'AUC (àrea sota la corba) és una mesura de l'exposició total del cos a un fàrmac, representada per l'àrea que es troba sota la corba de concentració plasmàtica i el temps.

Aquesta corba descriu com varia la concentració d'un fàrmac en el plasma sanguini al llarg del temps, des del moment de l'administració fins que el fàrmac s'elimina completament. L'AUC s'expressa en unitats de concentració per temps (ng·h/L) i és un paràmetre clau per avaluar la biodisponibilitat. L'AUC és inversament proporcional al aclariment del fàrmac (clearance). És a dir, com més gran és l'aclariment, menys temps roman el fàrmac a la circulació sistèmica i més ràpidament disminueix la concentració del fàrmac en plasma

L'exposició del fàrmac és un paràmetre útil per saber quina quantitat de fàrmac es troba a l'organisme i durant quant de temps com més gran sigui l'AUC, major serà l'exposició de l'organisme al fàrmac.

Les diferències fisiològiques entre homes i dones poden influir en la farmacocinètica, incloent-hi l'AUC, per aquest sentit s'analitzarà aquest paràmetre.

Per tal de calcular l'AUC amb el Phoenix, s'ha utilitzat el mètode trapezoidal lineal-logarítmic (Linear-Log Trapezoidal Method) Aquest càlcul és una combinació: en la fase d'absorció del fàrmac, s'utilitza el mètode trapezoidal lineal i la fase d'eliminació, s'utilitza el mètode trapezoidal logarítmic.

Temps de semivida / Halflife / $t_{1/2}$

El temps de semivida o halflife ($t_{1/2}$) és el temps necessari per tal que la concentració plasmàtica d'un fàrmac es redueixi a la meitat després d'arribar a la seva màxima concentració.

El temps de semivida es troba determinat per dos factors principals:

Volum de distribució (Vd): el volum teòric en què el fàrmac es distribueix dins del cos. Un volum més gran implica que el fàrmac es distribueix en més teixits, i això pot allargar el temps de semivida.

Aclariment (Cl): la velocitat a la qual el fàrmac és eliminat del cos, sigui per metabolisme o per excreció. Un aclariment elevat redueix el temps de semivida.

És un paràmetre que no depèn ni de la dosi, ni de la via d'administració ni d'altres components galènics de la formulació, és un paràmetre que és exclusiu del fàrmac.

Es compara la semivida d'eliminació aparent, ja que és la que s'observa a partir dels diferents temps obtinguts.

Per tant, en el cas estudiat, per veure les diferències entre homes i dones, pot servir de referència per a veure si les diferències observades són correctes. En el cas de la semivida a l'anàlisi estadística, no hi hauria d'haver diferències, perquè el fàrmac és igual per als dos.

Vd/F

El volum de distribució (Vd) és un paràmetre teòric que indica el grau en què un fàrmac es distribueix dins dels teixits de l'organisme en relació amb el plasma sanguini. Es defineix com el volum aparent on es dilueix un fàrmac després de la seva administració, assumint una distribució homogènia i un sol compartiment. Tot i que el Vd no representa un volum anatòmic real, proporciona una idea de la distribució del fàrmac entre el plasma i els teixits corporals.

Un Vd elevat indica que el fàrmac es distribueix àmpliament en els teixits, sovint en teixits lipídics o òrgans profunds. Un Vd baix significa que el fàrmac es manté principalment dins del compartiment vascular (plasma).

En els estudis seleccionats s'ha calculat el Vd/F, per tal de obtenir informació del volum de distribució corregit per la biodisponibilitat.

2.4.2 - B - Revisió bibliogràfica

Mitjançant revisió sistemàtica bibliogràfica, s'han recollit diferents publicacions disponibles a PubMed, dels últims 25 anys, des del 1997 fins al 2023.

S'han buscat els diferents tipus d'estudis i articles buscant les següents paraules clau:

- **Articles *First in Human*:** First in human, volunteer
- **Articles Bioequivalència:** Bioequivalence study, volunteer
- **Biosimilars:** Biosimilarity, volunteer

En la cerca d'aquests articles, s'han trobat un gran nombre, però s'ha seleccionat una mostra de cada grup. En tots aquests articles d'estudis realitzats, s'han recollit diferents variables per la seva posterior anàlisi.

2.4.2.1 - Variables

- **Disseny de l'estudi:** Creuat/Paral·lel/Exploratori/SAD – Variable categòrica
- **Tipus de voluntari:** Sans/Pacients/Mix – Variable categòrica
- **N:** Variable numèrica
- **N dones:** Variable numèrica
- **N homes:** Variable numèrica
- **Presència dels dos sexes:** SI/NO – Variable dicotòmica
- **Anàlisi de diferències segons sexe:** SI/NO – Variable dicotòmica
- **Medicació utilitzada:** Principi actiu utilitzat – Variable categòrica
- **Sexe del primer autor de l'article:** Dona/Home – Variable dicotòmica
- **País on s'ha realitzat l'estudi:** Nom del país – Variable categòrica

Per totes aquestes dades s'ha fet una estadística descriptiva per tal de poder fer una comparativa, així com per poder fer representacions gràfiques.

S'han recollit els diferents articles amb informació suficient per a plasmar quin és l'estat de la literatura científica en aquest tipus d'estudis de Fase I.

La recollida de 250 articles sobre cada tipus d'estudi, amb un número total de 500 articles és una mostra suficient per a donar resposta i obtenir la informació necessària. S'ha fet seguint el mateix criteri pels articles relacionats amb estudis de biosimilars.



CAPITOL 3 RESULTATS

3.1 - Resultats

3.1.1 - Seguretat i Efectes Adversos

S'han recopilat tots els esdeveniments adversos (AEs) observats en els diferents estudis realitzats al CIM- IR Sant Pau, amb l'objectiu d'obtenir una visió global dels estudis clínics realitzats. S'han seleccionat només aquells estudis en què participaven tant homes com dones. A continuació, s'ha aplicat un filtre per eliminar els voluntaris que havien rebut una formulació placebo.



Figura 2: Diagrama de flux dels estudis seleccionats a cada fase

S'han analitzat tots els estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau, que tinguin dades disponibles de seguretat. S'ha fet un filtratge per tal d'obtenir els estudis on participen els dos sexes.

A la Figura 3 es pot veure un diagrama de flux dels voluntaris seleccionats a cada fase.

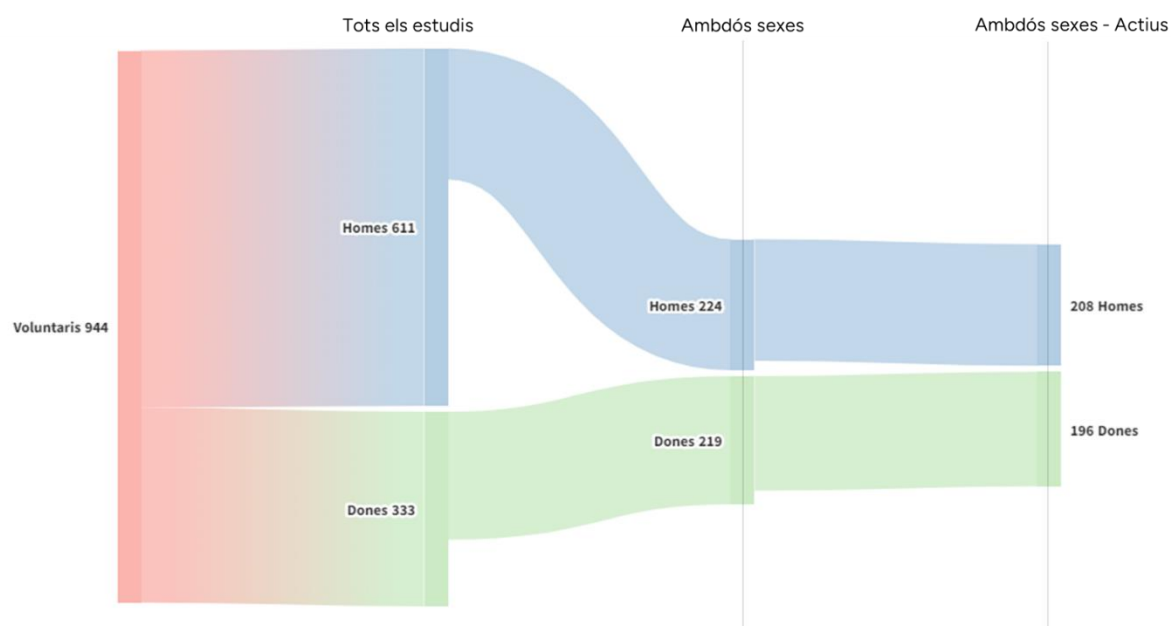


Figura 3: Diagrama de flux segons els voluntaris seleccionats a cada fase

3.1.2 - Tots els estudis (EVS - Estudis Voluntaris Sans)

Inicialment, s'han analitzat tots els 29 estudis que realitzats al CIM- IR Sant Pau durant el període seleccionat.

S'han analitzat un total de 29 estudis diferents, de diversos tipus, amb un 52% (15 estudis) de primera administració o *First in Human* i un 41% (12) dels estudis són bioequivalències. La resta d'estudis (7%) són estudis exploratoris, per tal de veure interaccions entre medicaments, o altres tipus d'estudis. El disseny d'aquests assajos, un 48% són Single Ascending Dose (SAD) i el 52% són amb un disseny creuat.

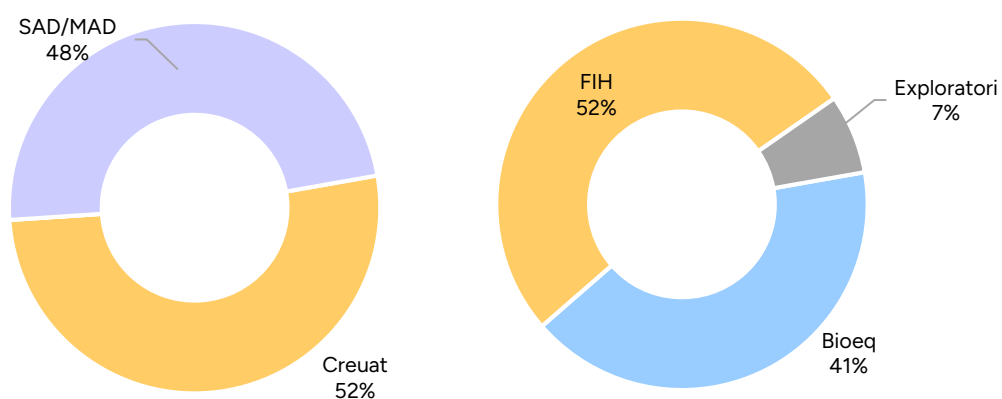


Figura 4 i 5: Tipus d'estudis de Fase I realitzats al CIM-IR Sant Pau. Segons disseny i segons tipus d'estudi

Pel que fa al tipus de voluntari, en aquests assajos clínics hi van participar un 100% de voluntaris sans en tots els estudis. En total 944 voluntaris

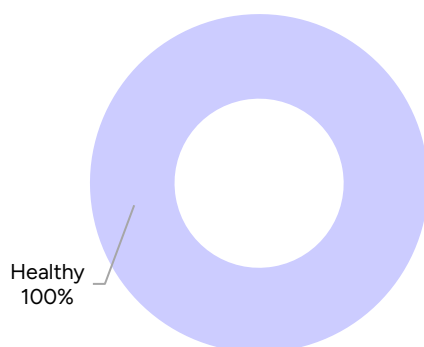


Figura 6: Voluntaris participants als assajos de Fase I

Les persones que van participar en els estudis van ser un 63% d'homes i un 37% de dones, essent un 76% dels assajos clínics (22 estudis) realitzats amb presència dels dos sexes.

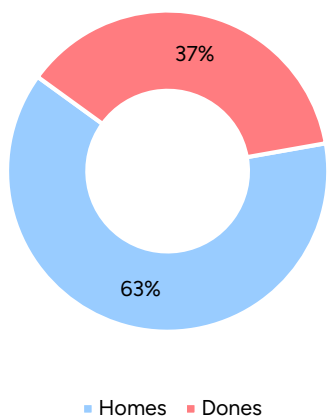


Figura 7: Voluntaris participants segons sexe

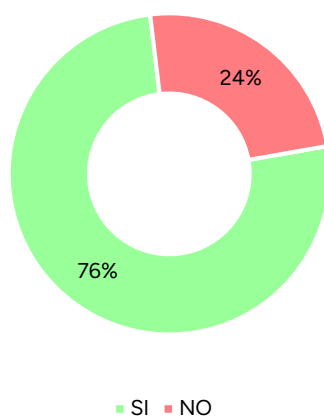


Figura 8: Número d'estudis en que s'han realitzat amb presència dels dos sexes

D'altra banda, el 24% dels estudis (7 estudis) han estat realitzats amb la participació exclusiva d'un dels dos sexes, 3 en dones i 4 en homes. De tots els estudis, només un 3% s'han fet diferenciacions dels resultats per sexe.

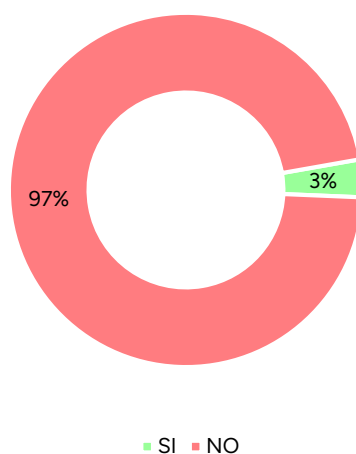


Figura 9: Estudis on s'han analitzat les diferències entre sexes

La totalitat de la informació relativa als diferents estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau es presenta a la taula següent:

Numero	Any	Tipus Estudi	Disseny	Voluntari	2 sexes	Diferències
1	2015	Bioequivalència	SAD	Healthy	1	0
2	2015	Exploratori	Creuat	Healthy	1	1
3	2015	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
4	2015	Exploratori	Creuat	Healthy	1	0
5	2015	FIH	MAD	Healthy	1	0
6	2016	Bioequivalència	SAD	Healthy	1	0
7	2016	Bioequivalència	Creuat	Healthy	0	0
8	2016	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
9	2016	FIH	Creuat	Healthy	0	0
10	2016	FIH	SAD	Healthy	0	0
11	2016	FIH	MAD	Healthy	1	0
12	2016	FIH	MAD	Healthy	1	0
13	2016	FIH	SAD	Healthy	1	0
14	2016	FIH	SAD	Healthy	0	0
15	2017	FIH	SAD	Healthy	1	0
16	2017	FIH	Creuat	Healthy	0	0
17	2017	FIH	Creuat	Healthy	0	0
18	2017	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
19	2018	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
20	2018	FIH	SAD	Healthy	1	0
21	2019	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
22	2019	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
23	2020	FIH	SAD	Healthy	0	0

Numero	Any	Tipus Estudi	Disseny	Voluntari	2 sexes	Diferències
24	2020	FIH	SAD	Healthy	1	0
25	2021	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
26	2021	FIH	MAD	Healthy	1	0
27	2021	FIH	MAD	Healthy	1	0
28	2022	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
29	2023	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0

Taula 3: Dades recollides dels estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau

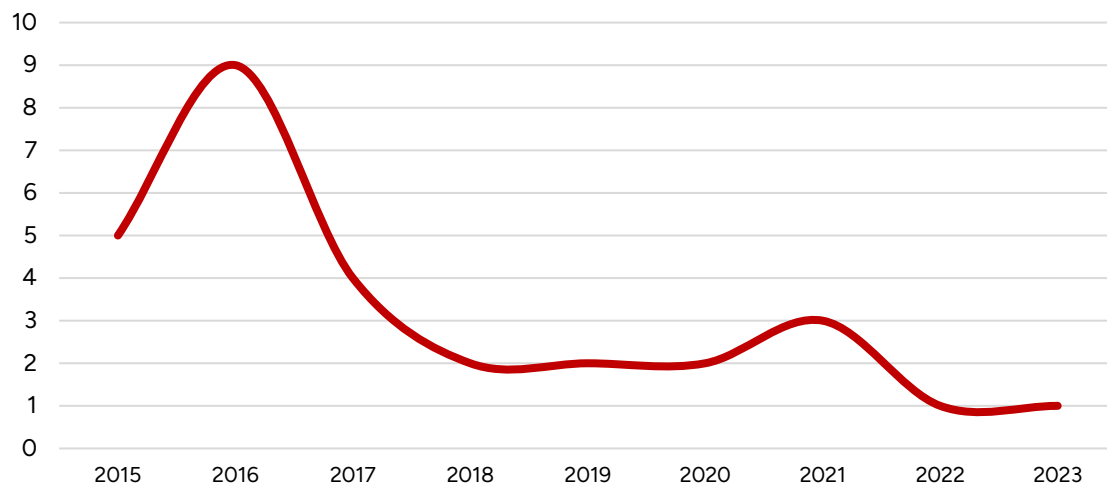


Figura 10: Estudis analitzats per any, realitzats al CIM-IR Sant Pau

3.1.2.1 - Efectes Adversos detectats

En tots els estudis seleccionats, s'han observat 674 AE entre els 944 participants, i han tingut almenys un AE, 331 voluntaris.

D'aquests 944 voluntaris un 65% són homes i un 35% dones, 611 i 333 respectivament, com es pot veure a la *Figura 11*. Aquest nombre representa un 35% de voluntaris que han tingut AE

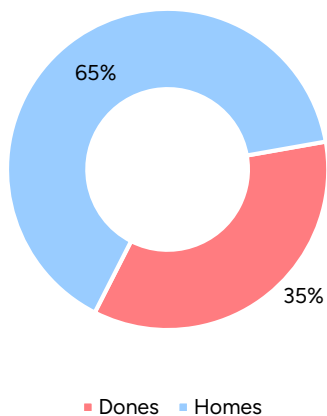


Figura 11: Numero de participants de cada sexe en els estudis seleccionats

Entre les persones que han tingut algun AE, els homes han tingut major nombre (55%) de AE tal com es pot veure a la *Figura 12*. Els homes han tingut 181 AE i les dones 150 AE

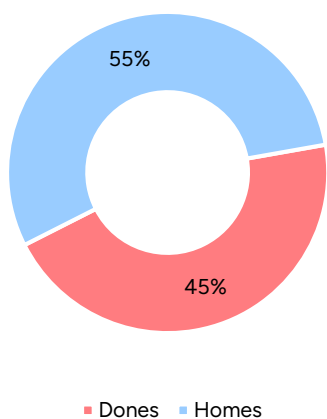


Figura 12: Número de persones amb presència d'algun AE

Només s'han observat 2 SAE en tots els estudis que s'han analitzat, els dos en dones i en presència de la medicació activa de l'estudi.

Pel que fa a la intensitat un 56% s'han classificat com a *Mild* (lleus) i un 43% com a *Moderate* (moderats), mentre que només un 1% dels AE s'han identificat com a *Severe* (greus).

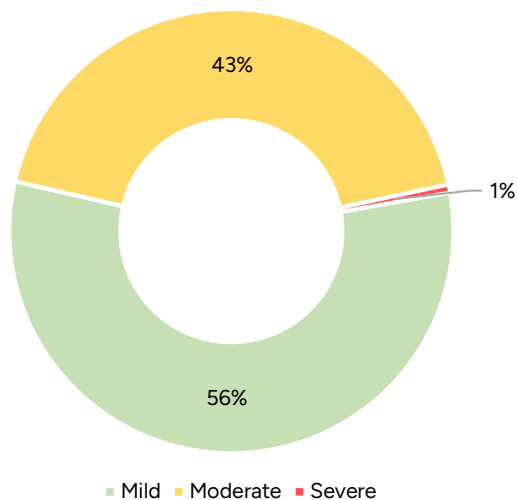


Figura 13: Classificació dels AEs segons intensitat

En referència a la relació d'aquests AE amb el fàrmac en estudi, s'han registrat el 3% com a probables, un 80% com a possibles i la resta (5% i 13%) com a *unlikely* o no relacionats respectivament.

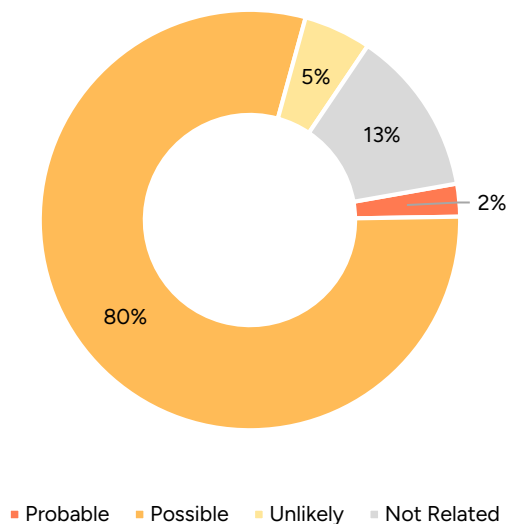


Figura 14: Classificació dels AEs segons relació

Si s'observen els AE en els voluntaris que han pres placebo, es pot veure que la incidència i presència dels AE és molt menor, comparat amb els voluntaris que han pres substància activa.

3.1.2.2 - Implicacions en els voluntaris amb placebo

Dels 101 voluntaris que han pres placebo, 31 voluntaris (un 30%) han tingut algun AE (20 dones +11 homes) i dels 843 voluntaris amb substància activa 300 (un 36%) han tingut algun AE (130 dones + 170 homes). Aquest fet indica que els voluntaris que prenen substància activa tenen una incidència una mica més elevada de presentar AE

	AE SI	AE NO	Total
ACTIU	300	543	843
PLACEBO	31	70	101
Total	331	613	

Taula 4: Resum de la presència de AE segons règim d'administració

Com es pot veure a les Figures 15 i 16, la incidència de AE a les persones que han pres medicació activa és una mica més elevada que les que han pres placebo.

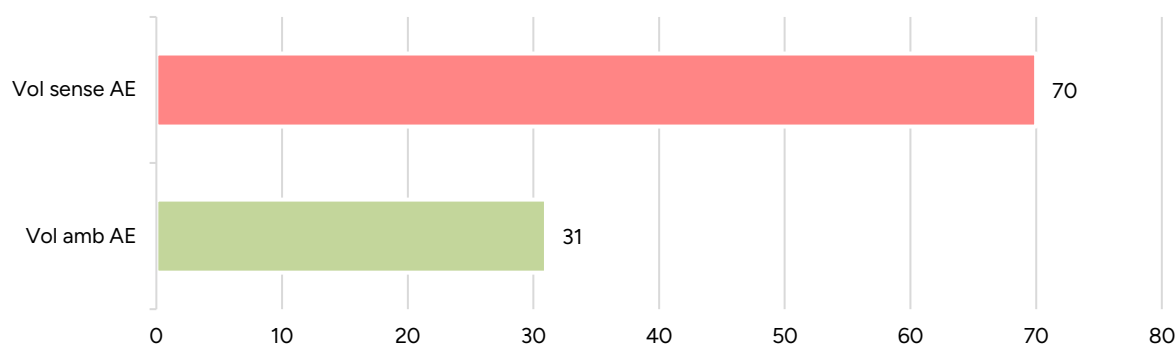


Figura 15: Presència de AEs en voluntaris amb placebo

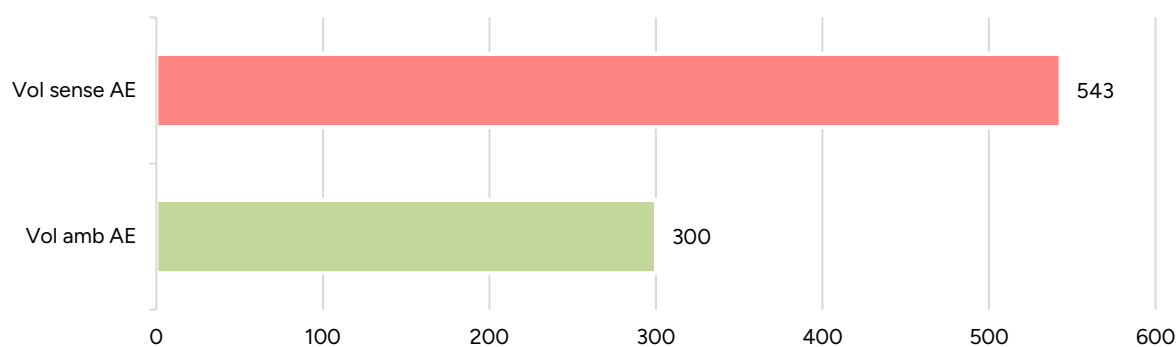


Figura 16: Presència de AEs en voluntaris amb medicació activa

Referent als voluntaris que han pres la medicació placebo:

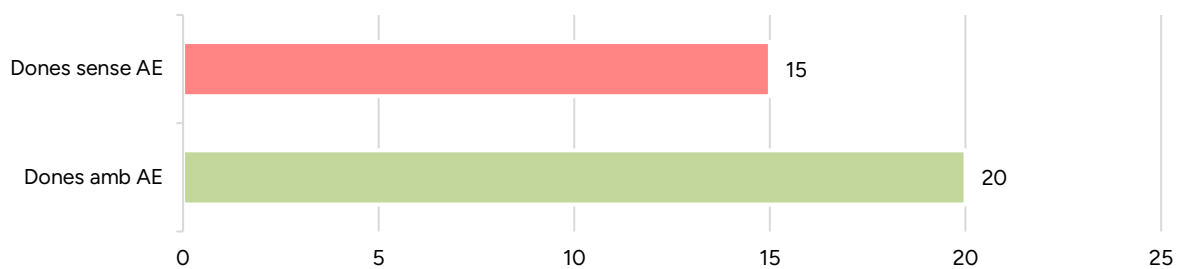


Figura 17: Presència de AEs en voluntaris amb placebo

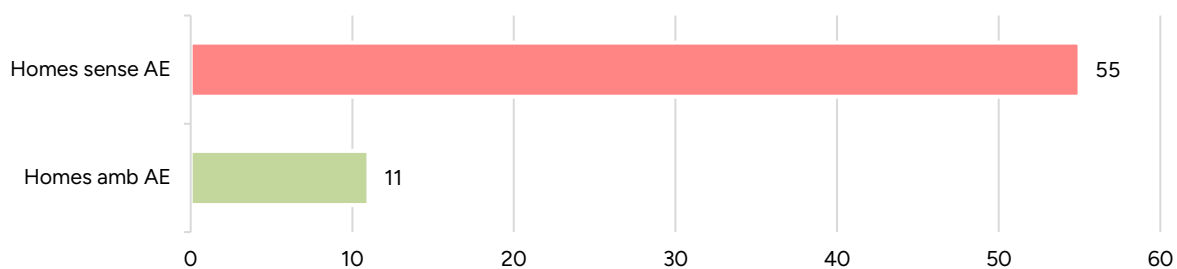


Figura 18: Presència de AEs en voluntaris amb placebo

Referent als voluntaris que han pres la medicació activa:

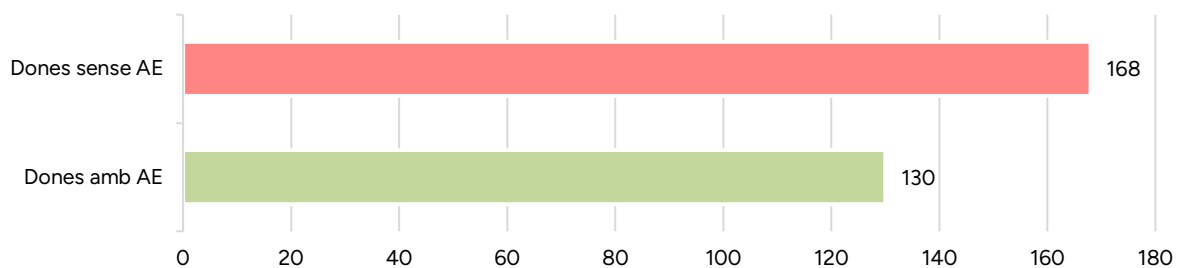


Figura 19: Presència de AEs en voluntaris amb placebo

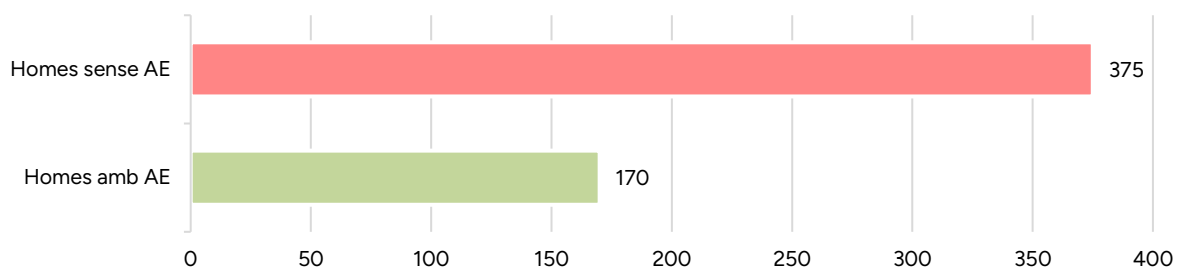


Figura 20: Presència de AEs en voluntaris amb placebo

PLACEBO	Sexe	Num. AES	Persones amb AE	Num. NO-TEAE	Num. SAE
	D	40	20	0	0
	H	21	11	2	0
	Total	61	31	2	0

ACTIU	Sexe	Num. AES	Persones amb AE	Num. NO-TEAE	Num. SAE
	D	269	130	8	3
	H	344	170	7	0
	Total	613	300	15	2

TOTS	Sexe	Num. AES	Persones amb AE	Num. NO-TEAE	Num. SAE
	D	309	150	8	2
	H	365	181	9	0
	Total	674	331	17	2

Taula 5: Resum de la classificació dels AEs segons administració i tipus de AE – Població EVS

Tota la informació dels diferents AEs recollits segons sexe per aquesta població EVS es troba al *Annex 1 – Taules Grup A-C*

Per tal de veure si hi ha relació entre la presència d'AE és més freqüent en placebo on en tractament actiu es pot fer un anàlisi de la *Odds Ratio*.

Per crear una taula d'odds *ratio* (OR) que permeti avaluar la relació entre l'exposició a un fàrmac i la presència d'un AE, s'han d'organitzar les dades en una taula de contingència 2x2. Aquesta taula recull la informació sobre l'exposició al fàrmac i la presència o absència de l'AE en la població estudiada.

	AE SI	AE NO
ACTIU	300	543
PLACEBO	31	70

Taula 6: OR comparativa entre presència de AE i el règim d'administració

L'*odds ratio* (OR) calculat amb els nous valors proporcionats és aproximadament **1.25**. Això indica que les persones exposades al fàrmac tenen un risc un 25% més alt de patir un esdeveniment advers (AE) en comparació amb les persones no exposades

Si es realitza l'OR per sexes, els resultats són els següents:

Dones	AE SI	AE NO
ACTIU	130	168
PLACEBO	20	15

Taula 7: OR comparativa entre presència de AE i el règim d'administració en dones

Pel que fa a les dones, l'OR és 0.58. Això indica que les persones que reben la medicació activa tenen un risc aproximadament un 42% més baix de patir un AE en comparació amb les que reben placebo

Homes	AE SI	AE NO
ACTIU	170	375
PLACEBO	11	55

Taula 8: OR comparativa entre presència de AE i el règim d'administració en homes

En Homes, és aproximadament 2.26. Això indica que els homes que reben la medicació activa tenen més del doble de probabilitats de patir un AE en comparació amb les de placebo

3.1.3 - Estudis Homes i dones (EVSHD- Estudis Voluntaris Sans Homes i Dones)

En aquesta població s'han eliminat els estudis que només eren d'un dels dos sexes. S'han analitzat els estudis en que participaven Homes i Dones i fossin comparables. S'han passat de 29 estudis en els EVS i s'han passat a 17 EVSHD.

En aquesta Fase s'han analitzat 17 estudis que s'han realitzat al CIM-IR Sant Pau durant el període seleccionat.

Aquests voluntaris són 443 participants, un 51% homes i un 49% dones, 224 i 219 respectivament.

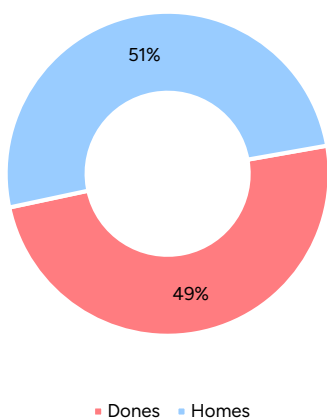


Figura 21: Número de voluntaris participants – Població EVSDH

En tots els estudis seleccionats, s'han observat 356 AE entre els 443 participants. Aquest nombre representa a 172 persones (103 dones i 69 homes) que han tingut 356 AEs

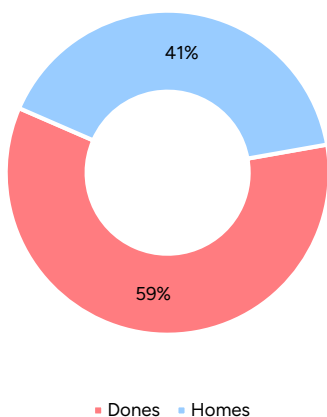


Figura 22: Número de voluntaris per sexe amb presència d'almenys un AE – Població EVSDH

Entre les persones que han tingut algun AE, les dones han tingut major nombre (59%) de AE tal com es pot veure a la *Figura 16* Aquest nombre representa un 39% de voluntaris que han tingut algun AE.

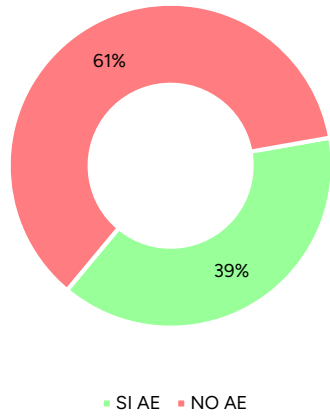


Figura 23: Número de voluntaris que han tingut algun AE– Població EVSDH

Només s’ha observat 1 SAE, en una dona, amb mediació activa.

Pel que fa a la intensitat un 67% s’han classificat com a Mild (lleus) i un 32% com a Moderate, mentre que només un 1% dels AE s’han identificat com a greus.

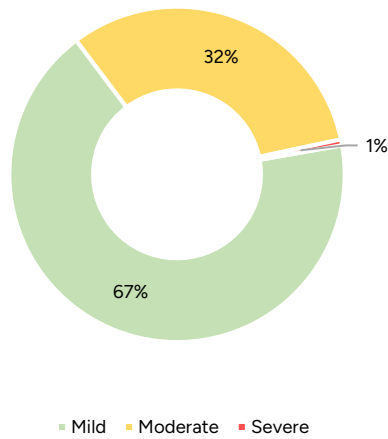


Figura 24: Classificació dels AEs segons intensitat – Població EVSDH

En referència a la relació d'aquests AE amb el fàrmac en estudi, s'han registrat el 5% com a probables, un 73% com a possibles i la resta (6% i 16%) com a unlikely o no relacionats respectivament.

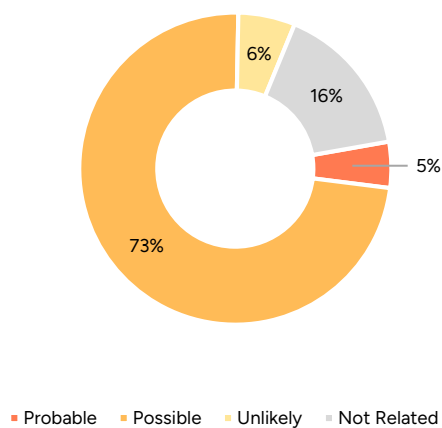


Figura 25: Classificació dels AEs segons relació – Població EVSDH

3.1.3.1 - Implicacions en els voluntaris amb placebo

Dels 39 voluntaris que han pres placebo, 15 voluntaris (un 38%) han tingut algun AE (11 dones + 4 homes) i dels 404 voluntaris amb substància activa 157 (un 39%) han tingut algun AE (91 dones + 66 homes). Aquest fet indica que els voluntaris que prenen substància activa tenen una incidència una mica més elevada de presentar AE

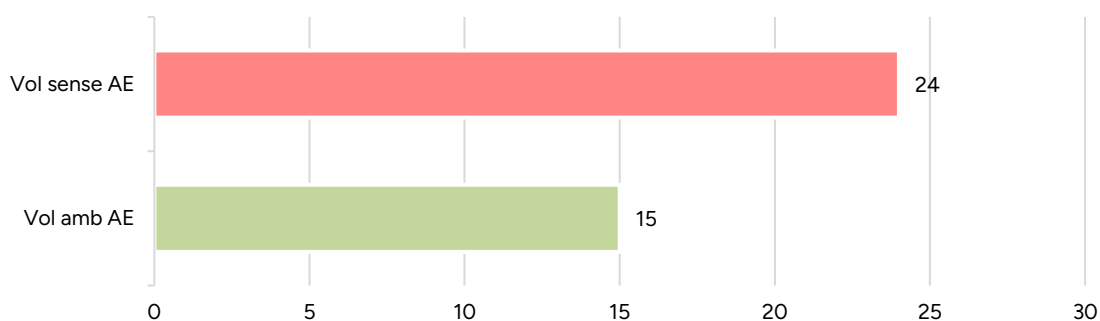


Figura 26: Presència de AEs en voluntaris amb placebo

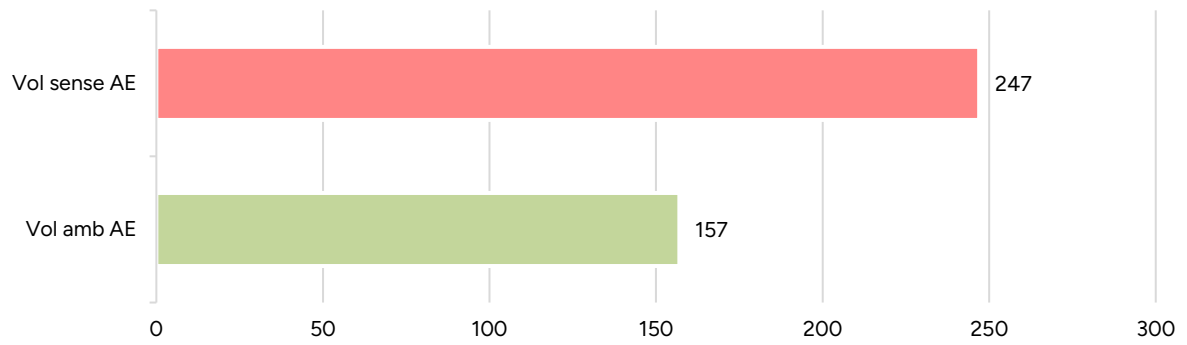


Figura 27: Presència de AEs en voluntaris amb actiu

Referent als voluntaris que han pres la medicació placebo:

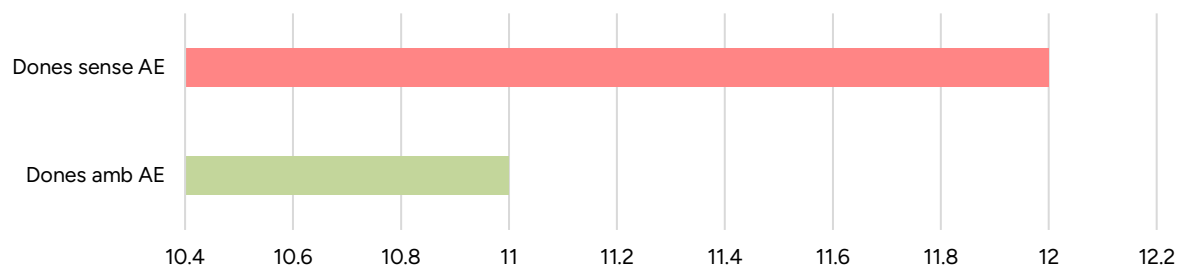


Figura 28: Presència de AEs en dones amb medicació placebo

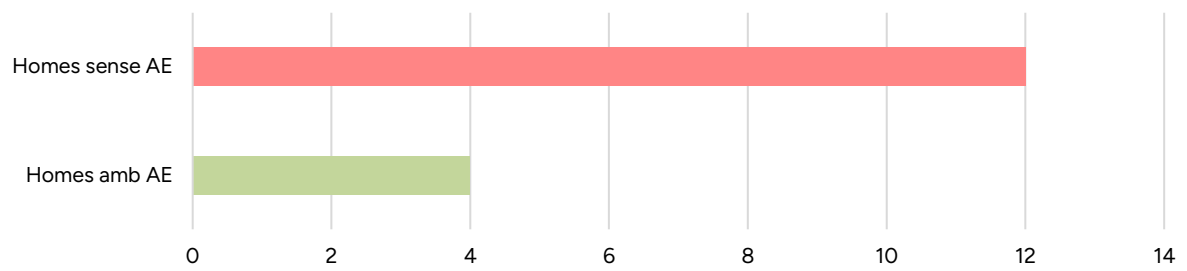


Figura 29: Presència de AEs en homes amb medicació placebo

Referent als voluntaris que han pres la medicació activa:

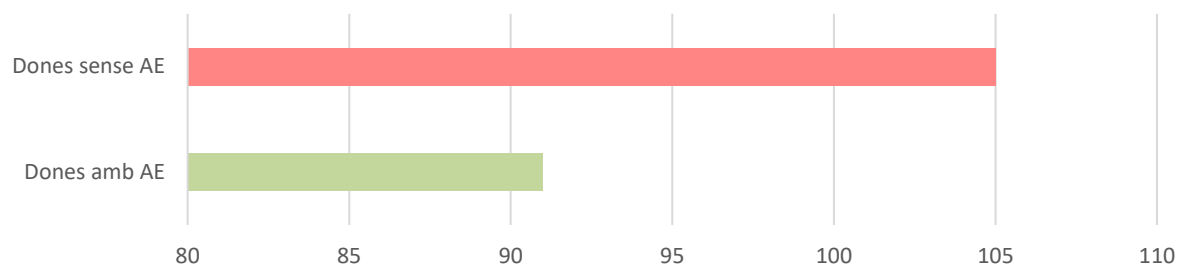


Figura 30: Presència de AEs en dones amb medicació activa

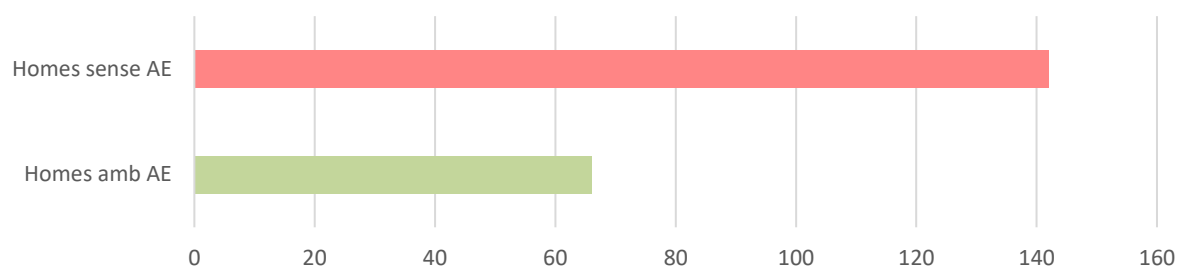


Figura 31: Presència de AEs en homes amb medicació activa

PLACEBO	Sexe	Num. AES	Persones amb AE	Num. NO-TEAE	Num. SAE
	D	22	11	0	0
	H	11	4	0	0
	Total	33	15	0	0

ACTIU	Sexe	Num. AES	Persones amb AE	Num. NO-TEAE	Num. SAE
	D	193	92	3	1
	H	129	65	4	0
	Total	322	157	7	1

TOT	Sexe	Num. AES	Persones amb AE	Num. NO-TEAE	Num. SAE
	D	215	103	3	1
	H	140	69	4	0
	Total	356	172	7	1

Taula 9: Resum de la classificació dels AEs segons administració i tipus de AE – Població EVSHD

POBLACIÓ EVSHD					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Related	N				Total
Probable	9		8		17
Possible	134	19	98	10	261
Unlikely	9	1	10	1	21
Not Related	40	3	14		57
Total	192	23	130	11	356

Taula 10: Resum AEs observats segons la seva relació, per sexe i per règim d'administració – Població EVSHD

POBLACIÓ EVSHD					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Intensitat	N				Total
Mild	118	19	92	10	239
Moderate	73	4	36		113
Severe	1		1		2
Total	192	23	129	10	354

Taula 11: Resum AEs observats segons la seva intensitat per sexe i per règim d'administració – Població EVSHD

3.1.4 - Estudis Homes i dones sense placebo (EVSHDA - Estudis Voluntaris Sans Homes i Dones amb tractament Actiu)

En aquesta Fase s'han analitzat 17 estudis que s'han realitzat al CIM-IR Sant Pau durant el període seleccionat, però eliminant de l'anàlisi els voluntaris que tenien placebo.

Aquest grup de població és el grup de població final amb el que també es faran els anàlisis farmacocinètics.

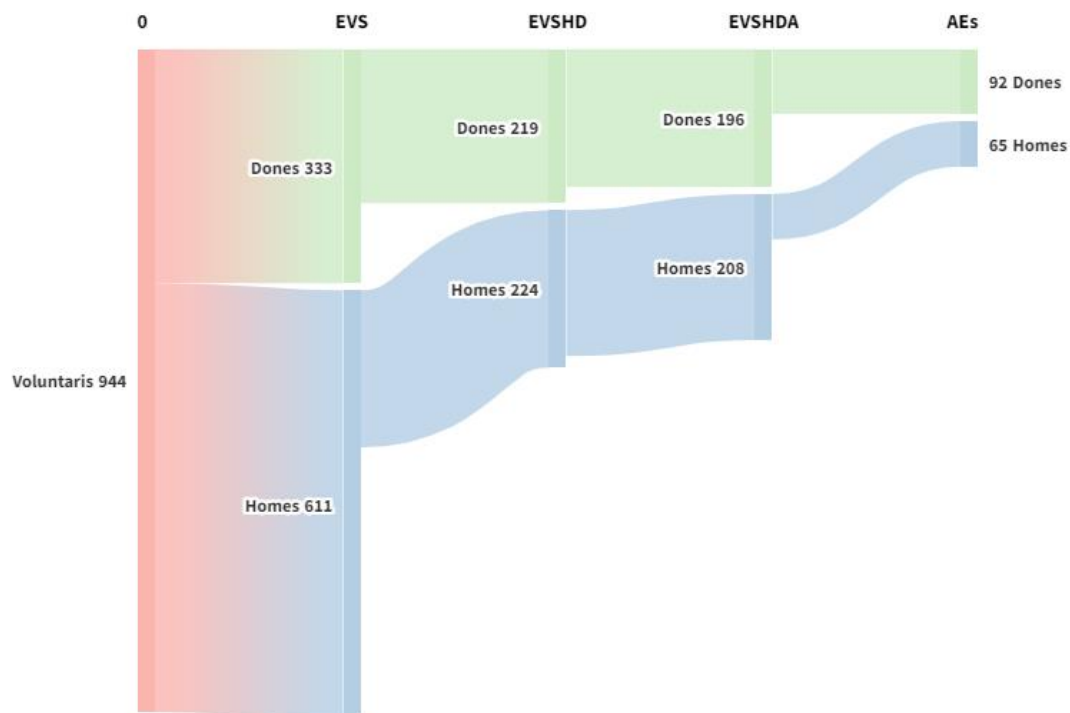


Figura 32: Diagrama de Sankey dels voluntaris participants segons poblacions estudiades

El diagrama de Sankey és una eina visual útil per representar fluxos, permetent identificar fàcilment com es distribueixen les persones en diferents punts d'un sistema. En aquest cas, el diagrama representa el flux de voluntaris entre els diferents tipus d'estudis analitzats.

Dels 404 participants seleccionats, pel que fa al sexe, un 51% són homes i un 49% dones, 208 voluntaris i 196 respectivament. En aquests 404 voluntaris s'han registrat 322 AEs. D'aquests, 157 voluntaris han tingut almenys un AE (92 dones i 65 homes).

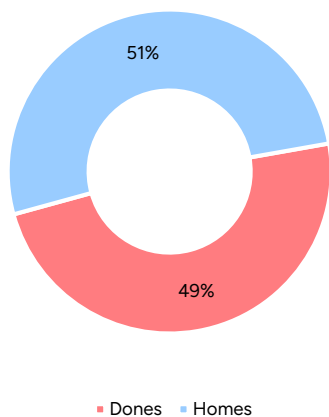


Figura 33: Numero de voluntaris participants a estudis – Població EVSHDA

Aquest nombre representa un 39% de voluntaris que han tingut AE. Entre les persones que han tingut algun AE, les dones han tingut major nombre (60%) de AE tal com es pot veure a la Figura 33 i a la Figura 34

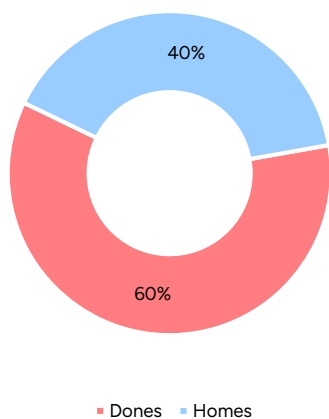


Figura 34: Número de voluntaris per sexe amb presència d'almenys un AE – Població EVSHDA

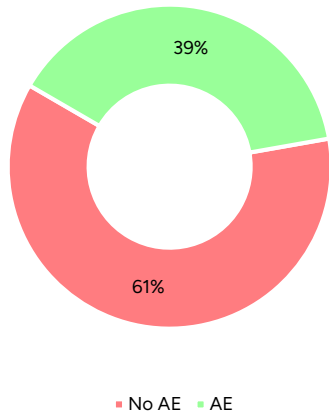


Figura 35: Número de voluntaris amb presència d'almenys un AE – Població EVSHDA

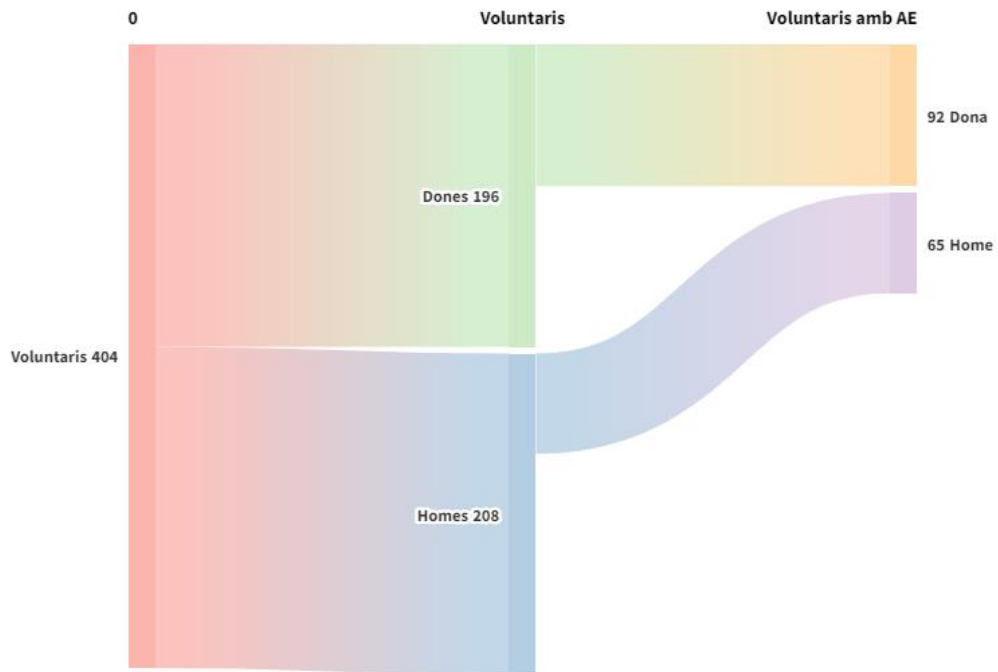


Figura 36: Diagrama de Sankey dels voluntaris amb presència de AE en la població EVSHDA

De les 196 dones, 92 han tingut algun AE (47%), dels 208 homes, 65 (31%)

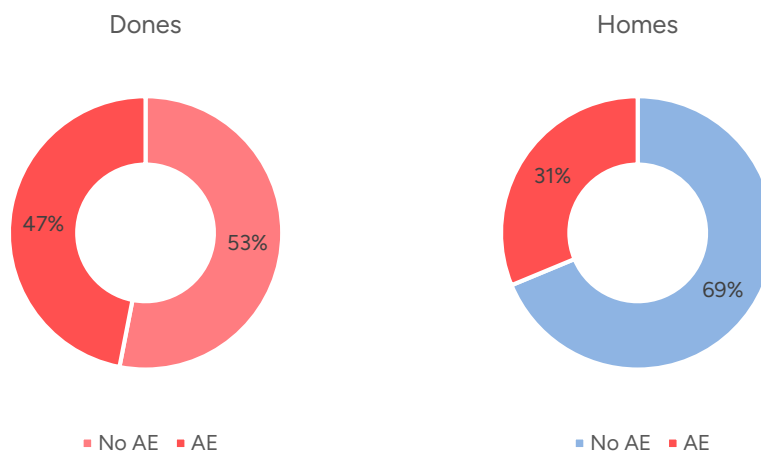


Figura 37 i 38: Presència de AE segons sexe. En dones i homes. – Població EVSHDA

Només s'ha observat 1 SAE, en una dona. Aquest SAE es va classificar segons PT com a *Adrenergic Syndrom*, amb una intensitat severa. Va estar acompanyat d'altres símptomes com *Akathisia*, *Asthenia*, aquests d'intensitat lleu i moderada respectivament. Segons la relació amb el fàrmac es va relacionar com a Probable.

Pel que fa a la intensitat un 65% s'han classificat com a *Mild* (lleus) i un 34% com a *Moderate*, mentre que només un 1% dels AE s'han identificat com a severes.

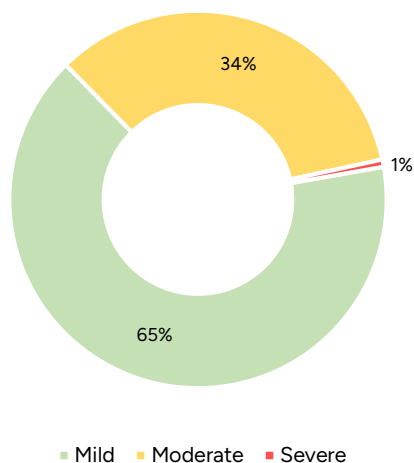


Figura 39: Classificació dels AEs segons intensitat – Població EVSDHA

Si s'analitzen les diferències entre homes i dones, s'obtenen els següents resultats:

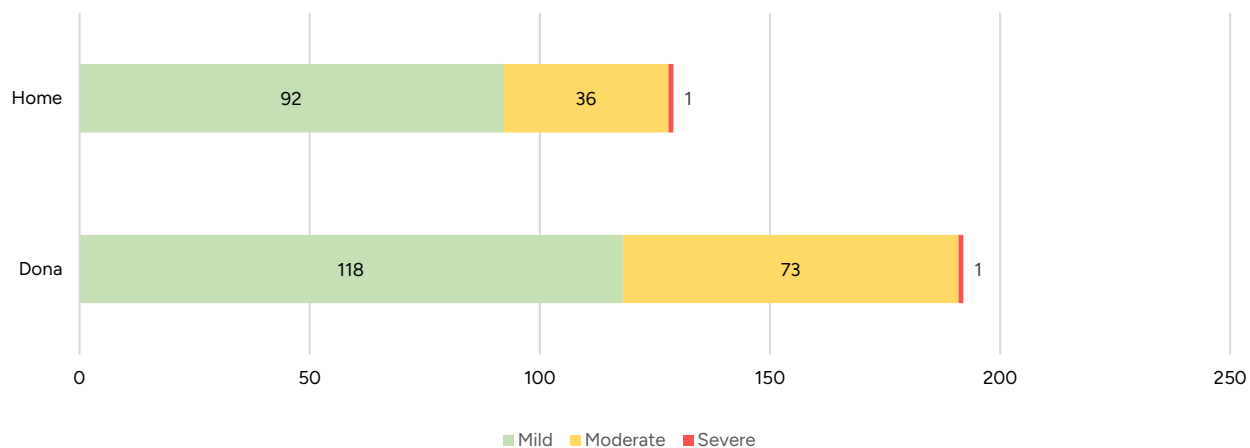


Figura 40: Classificació dels AEs segons intensitat, separats per sexe – Població EVSDHA

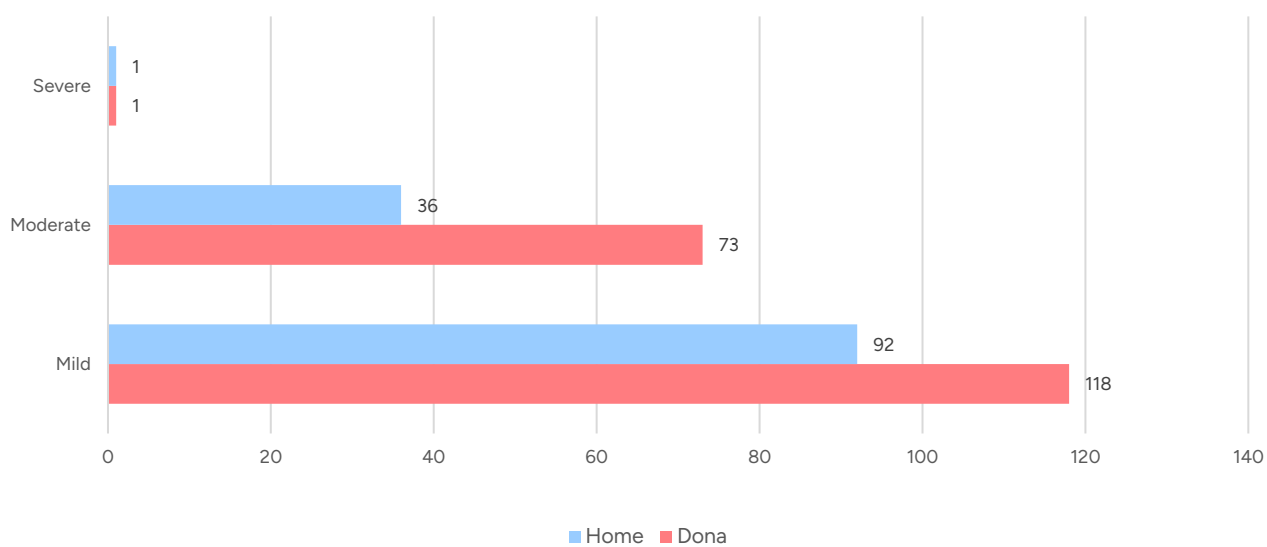


Figura 41: Classificació dels AEs segons intensitat, separats per sexe – Població EVSDHA

Les dades indiquen una major prevalença de dones tant en els casos lleus com en els moderats en comparació amb els homes. L'increment en la presència femenina és especialment notable en els casos de gravetat moderada, mentre que en els casos lleus s'observa una diferència menys pronunciada però present.

En referència a la relació d'aquests AE amb el fàrmac en estudi, s'han registrat 17 (el 5%) com a probables, 232 (72%) com a possibles i la resta (6% i 17%) com a unlikely o no relacionats respectivament.

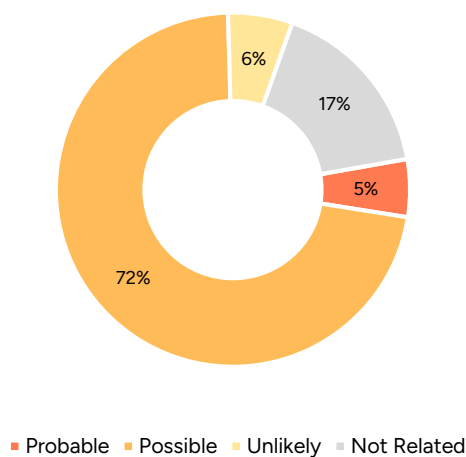


Figura 42: Classificació dels AEs segons relació – Població EVSDHA

Analitzant les diferències entre sexes, les dones tenen més quantitat de AE classificats com a possibles i probables en referència a la relació amb el fàrmac estudiat, mentre que els homes el nombre és menor.

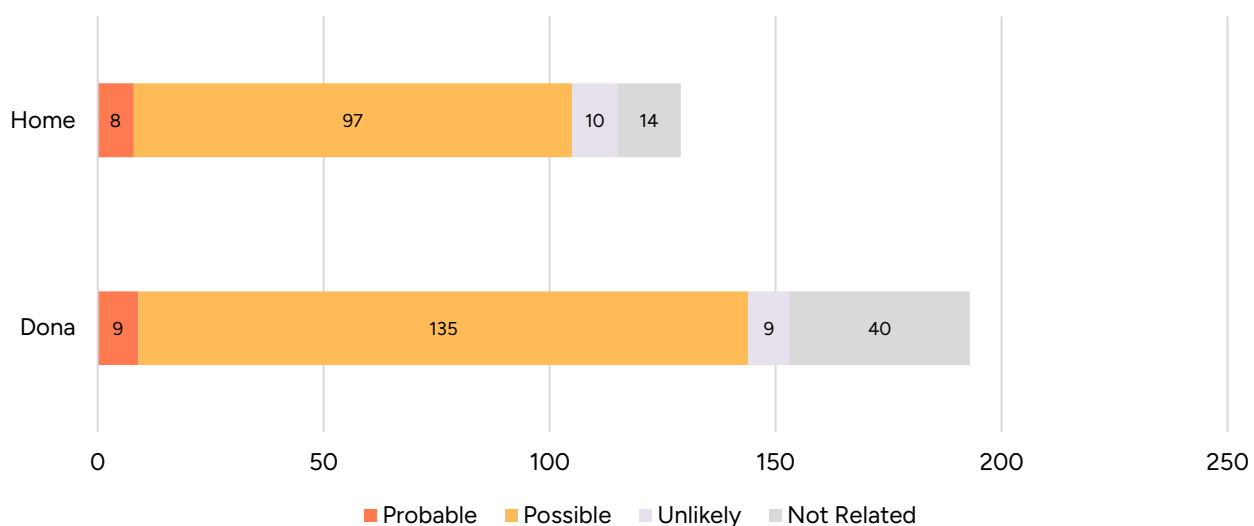


Figura 43: Classificació dels AEs segons relació, separats per sexe – Població EVSDHA

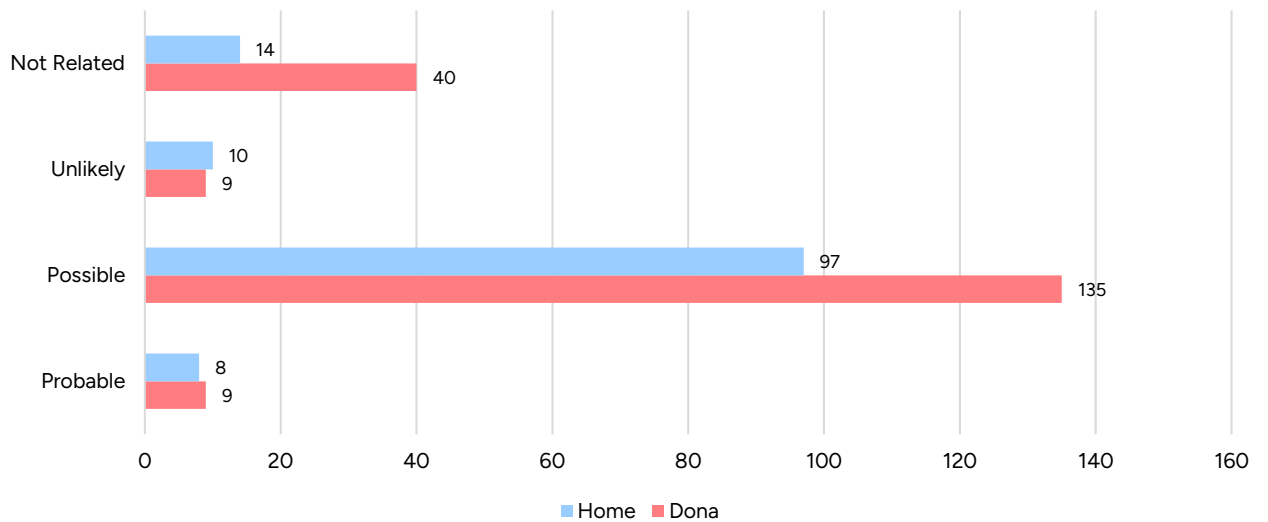


Figura 44: Classificació dels AEs segons relació, separats per sexe – Població EVSDHA

Pel que fa als AEs classificats segons el PT, l'efecte advers més freqüentment reportat ha estat la cefalea, representant el 30% del total d'AEs observats. A continuació, es troben el mareig (*dizziness*) i les nàusees, amb una incidència del 9% cadascun. Aquestes dades suggereixen que la cefalea és el símptoma predominant entre els efectes adversos, seguit d'altres símptomes relacionats amb el sistema neurològic i gastrointestinal.

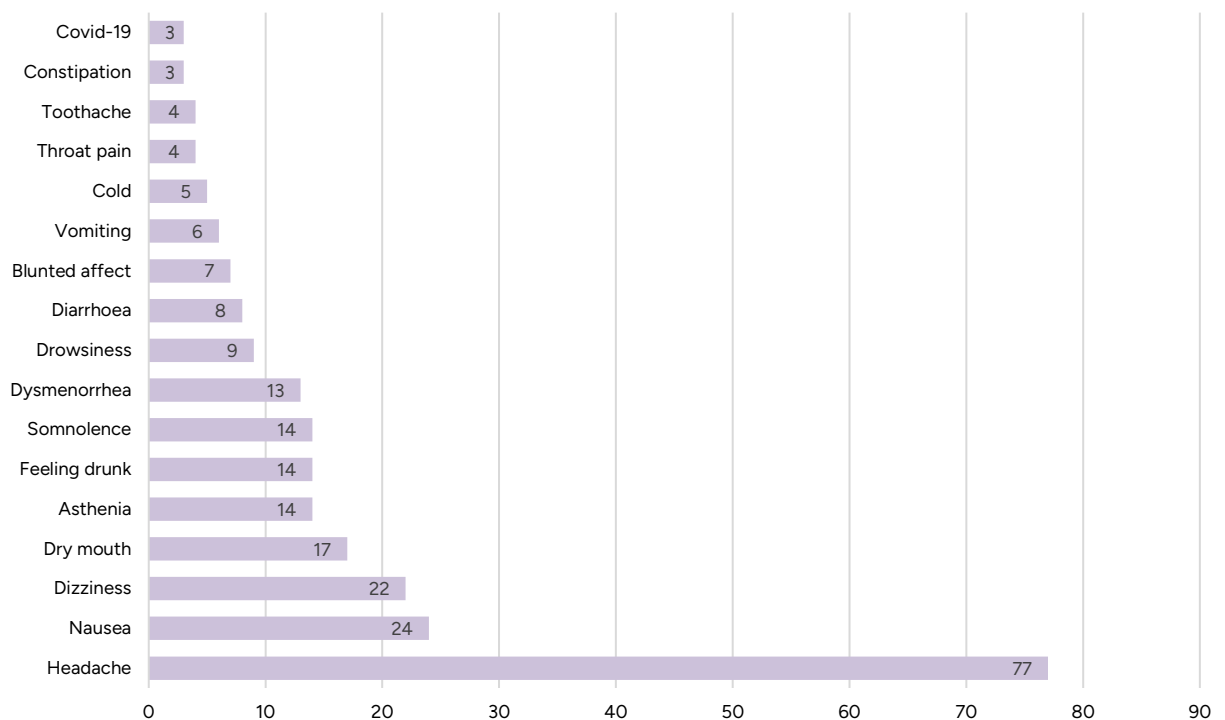


Figura 45: Preferred Term dels AEs registrats – Població EVSDHA

En gairebé tots els AE observats si es compara entre homes i dones, les dones tenen un número major. A excepció d'uns pocs casos, com es pot veure a la *Figura 46* on es representen tots els AEs registrats.

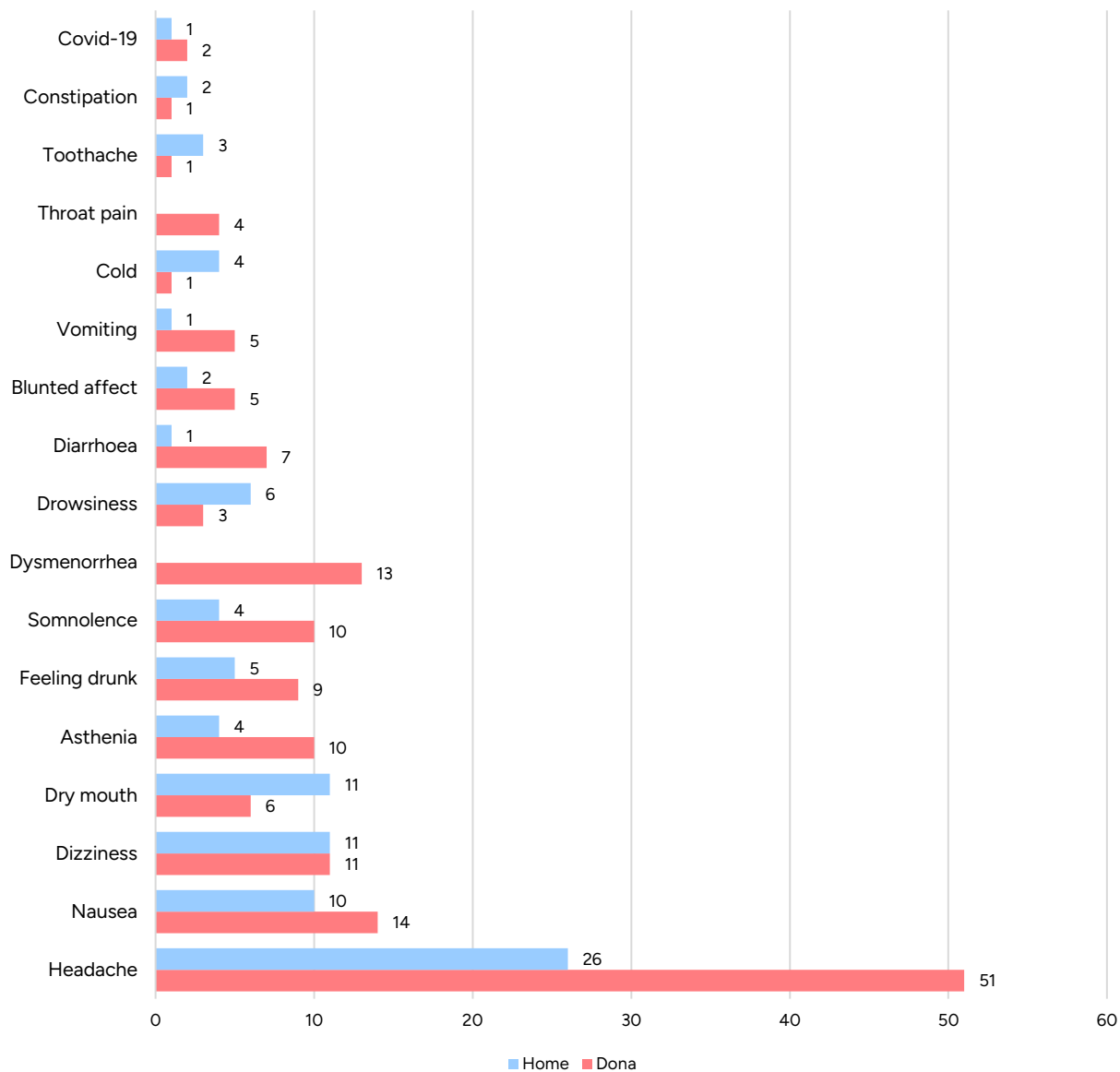


Figura 46: Preferred Term dels AEs registrats per sexes – Població EVSDHA

El llistat de tots els AEs registrats es pot veure a l'Annex 1 (Taula D i Taula E)

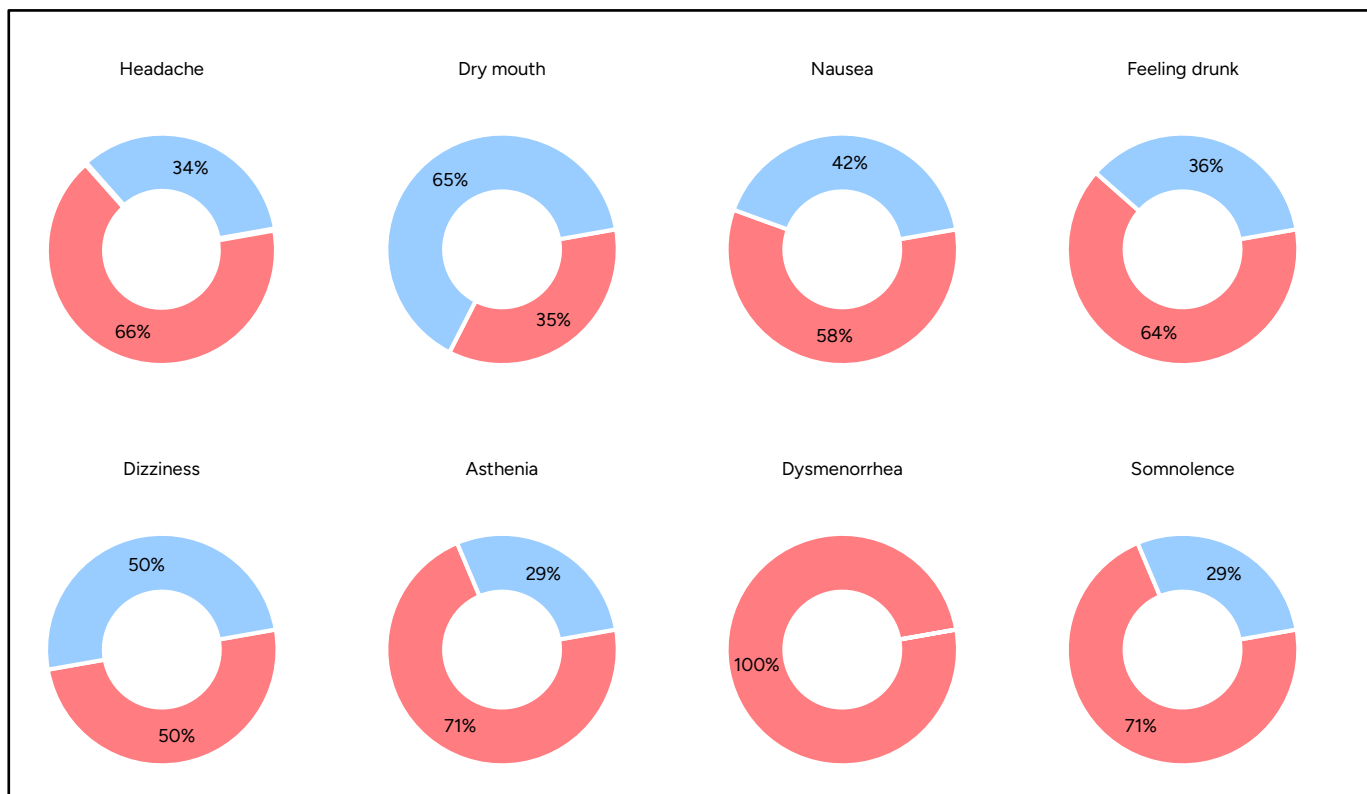


Figura 47: Preferred Term dels principals AEs registrats per sexes – Població EVSDHA

Les dades obtingudes en aquesta tercera fase s'han analitzat per tal de veure si existeixen diferències significatives entre homes i dones.

Aquestes dades s'han utilitzat per a poder crear-les amb les dades Farmacocinètiques dels mateixos voluntaris, i així obtenir una relació entre els AEs observats individuals i la cinètica individual.

	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
ACTIU	D	193	92	3	1
	H	129	65	4	0
	Total general	322	157	7	1

Taula 12: Resum de la classificació dels AEs segons administració i tipus de AE – Població EVSHD

POBLACIÓ EVSHDA			
	Sexe		
	D	H	
Related	ACTIU	ACTIU	Total
Probable	9	8	17
Possible	135	97	232
Unlikely	9	10	19
Not Related	40	14	54
Total	193	129	322

Taula 13: Resum AEs observats segons la seva relació, per sexes – Població EVSHD

POBLACIÓ EVSHDA			
	Sexe		
	D	H	
	ACTIU	ACTIU	
Intensitat	N		Total
Mild	119	92	211
Moderate	73	36	109
Severe	1	1	2
Total	193	129	322

Taula 14: Resum AEs observats segons la seva intensitat, per sexes – Població EVSHD

3.1.4.1 - Anàlisi estadística dels AE observats

A partir dels resultats obtinguts dels EVSHDA, s'han dut a terme diferents anàlisis per tal de comparar la presència de AE entre homes i dones.

	AE SI	AE NO
Dona	92	104
Home	65	143

Taula 15: OR comparativa entre presència de AE i el sexe

L'*odds ratio* (OR) calculat amb els valors proporcionats és aproximadament **1.86**. Això indica que les Dones tenen gairebé el doble de probabilitats (un 86% més) de patir un esdeveniment advers (AE) que els homes.

A partir dels resultats dels AE obtinguts, s'ha fet una anàlisi estadística per tal de determinar si existeixen diferències entre els homes i les dones, pel que fa a les característiques d'aquests AEs

Test Statistics by Sex				
	Probable	Possible	Unlikely	Not related
Mann-Whitney U	71236.00	67513.00	71231.50	68250.00
Wilcoxon W	143626.00	138013.00	143621.50	138750.00
Z	-0.020	-1.997	-0.026	-2.467
Significance (2-tailed)	0.984	<0.005	0.979	<0.005

Taula 16: Test estadístics dels AEs observats, per relació

Els resultats estadístics proporcionen valors de significació (2-tailed) per comparar les respostes entre homes i dones en quatre categories: "Probable", "Possible", "Unlikely" i "Not related".

El valor p per a la categoria probable és de 0.984, indicant que no hi ha diferències estadísticament significatives entre homes i dones, de manera que les seves respostes són similars i que les diferències no es poden atribuir al sexe

Per a la categoria possible, el valor de p és de **<0.005**, cosa que indica una diferència estadísticament significativa entre homes i dones, suggerint que el sexe és un factor que influeix

en aquesta resposta, aquesta diferència ja s'havia observat en l'anàlisi prèvia i amb la representació gràfica

A la categoria unlikely, el valor de p és de 0.979, novament indicant que no hi ha diferències significatives entre sexes i que les respostes són molt semblants.

Finalment, a la categoria de no relacionats (not related) el valor de p és de **<0.005**, mostrant una diferència estadísticament significativa entre homes i dones, cosa que suggereix que el sexe té un impacte clar en les respostes dins d'aquesta categoria, possiblement per la diferència que hi ha entre homes i dones. Les dones han tingut més AEs amb aquesta classificació.

Test Statistics by Sex			
	Mild	Moderate	Severe
Mann-Whitney U	68939.00	66617.50	71247.50
Wilcoxon W	139439.00	137117.50	143637.50
Z	-1.283	-2.913	-0.009
Significance (2-tailed)	0.199	<0.005	0.993

Taula 17: Test estadístics dels AEs observats, per intensitat

Els resultats estadístics mostren valors de significació (2-tailed) segons la intensitat dels AEs observats. En el cas de la categoria lleu (mild), el valor de p és 0.199, la qual cosa indica que no hi ha diferències estadísticament significatives entre els grups, i per tant, qualsevol diferència observada pot atribuir-se al canvi aleatori.

Per als AEs moderats, el valor de p és **<0.005**, suggerint una diferència estadísticament significativa entre els grups, la qual cosa implica que el sexe té un efecte clar en l'aparició d'aquest tipus d'AE.

Finalment, per a la categoria "Severe", el valor de p és 0.993, mostrant que no hi ha diferències significatives entre els grups i que les respostes són pràcticament idèntiques.

Això suggereix que l'impacte del factor sexe es limita als casos moderats, sense influència significativa en els casos lleus o greus.

3.1.4.2 - Resum AES observats



Figura 48: AEs registrats segons sexe i règim terapèutic. Classificació

3.1.5 - Obtenció de dades Farmacocinètiques estudis Fase I - EVSHDA

S'han recopilat tots els estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau que disposaven dels valors dels paràmetres farmacocinètics individuals o de valors individuals de cinètica dels participants.

S'han obtingut un total de 29 estudis, dels quals 2 s'han eliminat, ja que no es tenien les dades farmacocinètiques o no estaven disponibles.

Els estudis on només han participat homes o només dones, també s'han eliminat (10 estudis), ja que l'objectiu d'aquesta tesi és observar diferències entre homes i dones, quan es troben exposats al mateix fàrmac. Les cinètiques dels voluntaris que han pres placebo als estudis de *First in Human*, també s'han eliminat, ja que no aporten valors de farmacocinètica.

Seguidament, s'han eliminat els voluntaris que tenien placebo, per obtenir els AEs amb fàrmac actiu. Aquestes dades s'han analitzat per tal de poder detectar diferències entre els estudis i els homes i les dones participants en aquests.

Finalment, les dades seleccionades per l'anàlisi farmacocinètica són les dades obtingudes dels voluntaris participants en els estudis EVSHDA - Estudis Voluntaris Sans Homes i Dones Actiu

Els paràmetres farmacocinètics s'han obtingut exclusivament dels voluntaris amb medicació activa. Aquestes dades farmacocinètiques s'han creuat amb les dades de seguretat dels mateixos voluntaris del grup final EVSHDA, de manera que per a cada voluntari s'han recollit tant els seus valors farmacocinètics com la informació relacionada amb els efectes adversos que poguessin haver experimentat.

Els estudis seleccionats i la gràfica es poden veure a la Taula 18:

Numero	Any	Tipus Estudi	Disseny	Voluntari	2 sexes	Diferències
1	2023	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
2	2018	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
3	2015	Bioequivalència	SAD	Healthy	1	0
4	2016	Bioequivalència	SAD	Healthy	1	0
5	2022	FIH	SAD	Healthy	1	0
6	2021	FIH	MAD	Healthy	1	0
7	2017	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
8	2021	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
9	2021	FIH	MAD	Healthy	1	0
10	2016	FIH	SAD	Healthy	1	0
11	2016	FIH	MAD	Healthy	1	0
12	2015	FIH	MAD	Healthy	1	0
13	2016	FIH	MAD	Healthy	1	0
14	2015	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
15	2016	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
16	2022	Bioequivalència	Creuat	Healthy	1	0
17	2015	FIH	Creuat	Healthy	1	1

Taula 18: Estudis seleccionats per l'anàlisi farmacocinètic (Població EVSHDA)

Pel que fa al disseny, 8 estudis segueixen un disseny creuat i 9 segueixen un disseny de SAD o Multiple Ascending Dose (MAD). Si es mira el tipus d'estudi, 9 són de bioequivalència i 8 són *First in Human*.

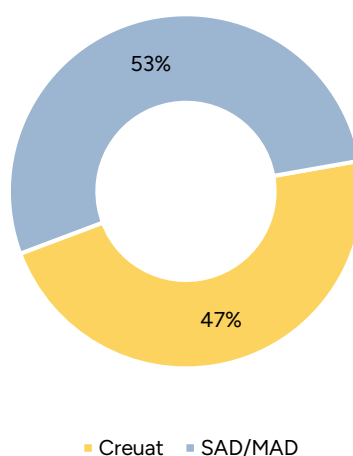


Figura 49: Tipus d'estudis de Fase I analitzats per Farmacocinètica segons tipus de disseny

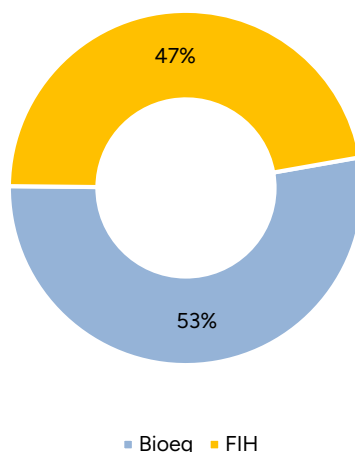


Figura 50: Tipus d'estudis de Fase I analitzats per Farmacocinètica segons tipus d'estudi

S'han inclòs un total de 404 voluntaris aptes per a l'anàlisi, generant 775 perfils cinètics diferents, de 380 cinètiques de dones i 375 cinètiques d'homes. Gairebé un 50% de cada sexe.

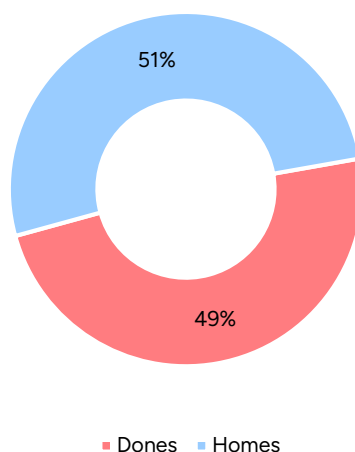


Figura 51: Sexe dels voluntaris de les cinètiques obtingudes

Aquesta variació s'explica pel fet que alguns voluntaris han participat en diversos assaigs de bioequivalència, la qual cosa ha permès obtenir perfils cinètics múltiples per a cada individu, en funció de la formulació administrada en cada cas.

A cada període de l'estudi s'ha considerat com un estudi independent. Quan un voluntari prenia la medicació en dues ocasions, cada administració es registrava com un període separat per tal de permetre la comparació entre els dos sexes de manera precisa.

El període següent es gestionava de la mateixa forma. Per aquesta raó, el nombre d'estudis que es presenta a les taules és superior al nombre d'estudis totals, ja que cada "període de cinètica" s'ha mirat entre homes i dones de manera independent per tal que fossin comparables.

A la *Figura 52* es poden veure les vies d'administració de les 775 cinètiques obtingudes.

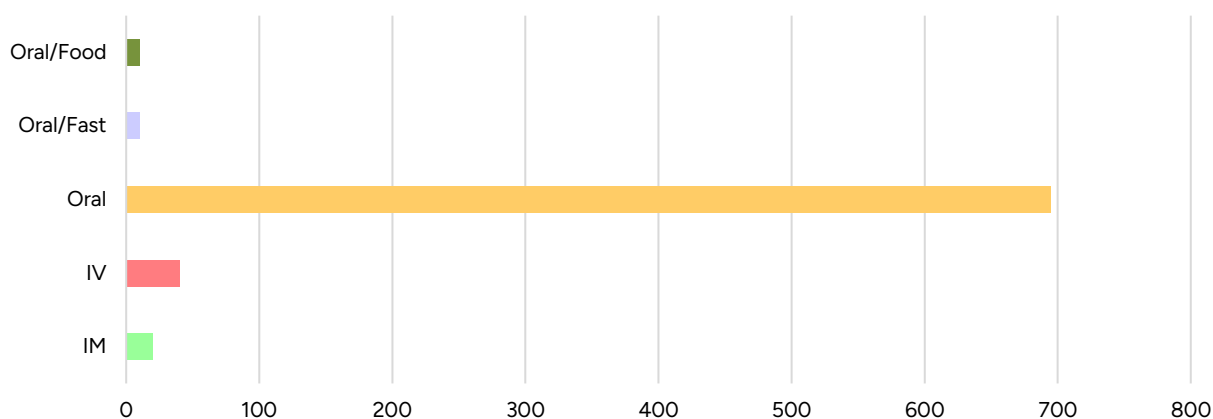


Figura 52: Via d'administració de les 775 cinètiques seleccionades

A més, en alguns estudis s'han dut a terme més de dos períodes de tractament amb diferents vies d'administració, resultant en perfils cinètics derivats tant de l'administració intravenosa (IV) com intramuscular (IM). Aquests perfils obtinguts s'han adequat als paràmetres de PK orals per tal de que puguin ser comparats entre ells, s'ha realitzat el càlcul de la V_d/F i la C_{MAX} .

S'han obtingut els valors dels paràmetres farmacocinètics dels 404 participants seleccionats, tal com s'ha vist en l'apartat de seguretat. Pel que fa al sexe, són un 51% homes i un 49% dones, 208 i 196 respectivament.

L'anàlisi demogràfic es pot veure a les *Taules 19-21*

Estadística – Població EVSHDA				
Sexe	Edat	Pes	Alçada	IMC
<i>n</i>	404	404	404	404
Mitjana	29.17	69.22	170.39	23.78
<i>SD</i>	7.60	10.70	9.41	2.65
<i>CV</i>	26.05	15.46	5.52	11.15
<i>Mediana</i>	28.00	69.00	171.00	23.72
<i>Min</i>	18	47	151	18
<i>Max</i>	52	100	196	37

Taula 19: Estadística descriptiva sobre característiques demogràfiques – Població EVSHDA

Estadística - Dones				
Sexe	Edat	Pes	Alçada	IMC
<i>n</i>	196	196	196	196
Mitjana	30.20	62.96	163.96	23.42
<i>SD</i>	7.62	8.51	6.49	2.85
<i>CV</i>	25.25	13.52	3.96	12.17
<i>Mediana</i>	29.00	62.00	164.00	23.14
<i>Min</i>	18	47	151	18
<i>Max</i>	52	93	179	37

Taula 20: Estadística descriptiva sobre característiques demogràfiques – Dones població EVSHDA

Estadística - Homes				
Sexe	Edat	Pes	Alçada	IMC
<i>n</i>	208	208	208	208
Mitjana	28.17	75.35	176.67	24.13
<i>SD</i>	7.45	8.94	7.36	2.39
<i>CV</i>	26.46	11.86	4.16	9.92
<i>Mediana</i>	25.00	74.50	177.00	24.21
<i>Min</i>	18	55	158	18
<i>Max</i>	52	100	196	31

Taula 21: Estadística descriptiva sobre característiques demogràfiques – Dones població EVSHDA

S'han analitzat les dades d'aquest grup de voluntaris durant els diferents estudis realitzats, diferenciats per sexe, tenint en compte l'edat, pes, alçada i IMC. En conjunt, aquestes dades poden oferir una visió general de les característiques dels voluntaris i les possibles diferències fisiològiques entre homes i dones.

Pel que fa a l'edat, les dones tenen una mitjana de 30,20 anys, mentre que els homes són lleugerament més joves, amb una edat mitjana de 28,17 anys. Aquesta diferència és modesta, però indica que, almenys en aquest grup, les dones tendeixen a ser una mica més grans.

Respecte al pes i l'alçada, es reflecteix una clara distinció entre els dos sexes. Les dones presenten un pes mitjà de 62,96 kg, mentre que els homes tenen un pes mitjà considerablement

més alt, de 75,35 kg. Aquesta diferència de més de 12 kg és coherent amb l'alçada mitjana de cada sexe: les dones tenen una alçada mitjana de 163,96 cm, mentre que els homes assoleixen una mitjana de 176,67 cm, gairebé 13 cm més alts que les dones.

L'IMC també reflecteix algunes diferències. L'IMC mitjà de les dones és de 23,42 mentre que el dels homes és lleugerament superior, amb un valor de 24,13. Malgrat aquestes diferències en pes i alçada, ambdós grups presenten valors d'IMC que es mantenen dins de la franja de normalitat i dels límits que s'estableixen en la majoria dels estudis clínics.

Aquestes dades són útils per contextualitzar les diferències físiques entre sexes en estudis clínics, tenint en compte que factors com l'alçada i el pes poden influir en resultats de farmacocinètica i la implicació que tinguin en l'aparició d'AEs.

3.1.5.1 - Importància del IMC i del pes en farmacocinètica

Per tal de veure si aquestes diferències observades són significatives s'ha realitzat un test de Levene. El Levene's Test és una prova estadística que s'utilitza per determinar si les variàncies de dues o més mostres són iguals, és a dir, si les dades tenen homogeneïtat de variàncies. Si el test és significatiu, indica que les variàncies són diferents, i que s'ha de fer un t-test per analitzar-ho per diferència de variables.

Com es pot observar a la Taula 22, hi ha diferències significatives entre homes i dones pel que fa al pes i al IMC, tenint les dones uns valors més baixos en els dos paràmetres.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Significance	
						One-Sided p	Two-Sided p
IMC	Equal variances assumed	20.746	<0.001	-3.677	753	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	-3.681	737.691	<0.001	<0.001
Pes	Equal variances assumed	1.187	0.276	-19.303	753	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	-19.295	748.326	<0.001	<0.001

Taula 22: Test de Levene i T-test per IMC i pes, entre homes i dones

La diferència significativa en l'IMC i el pes entre sexes pot introduir variabilitat en els resultats obtinguts, especialment quan aquestes variables influeixen en els paràmetres farmacocinètics. Aquestes variables són inherents al sexe, ja que els homes solen presentar un IMC i un pes més elevats que les dones. Per tant, les diferències en els paràmetres farmacocinètics seran més pronunciades en la mesura que aquests es vegin afectats per factors com el pes o l'IMC.

3.1.5.2 - Paràmetres farmacocinètics

Alguns dels paràmetres farmacocinètics s'han obtingut dels informes finals realitzats al CIM-IR Sant Pau, altres els resultats es trobaven de forma parcial i s'han obtingut les dades restants mitjançant el programa Phoenix Winnonlin®

S'han obtingut els següents paràmetres de PK de tots els estudis: C_{MAX} , AUC, $t_{1/2}$ i Vd/F.

Una vegada mirades aquestes diferències pel que fa el IMC i el pes, s'han mirat els valors de cada paràmetre farmacocinètic, entre homes i dones, de tots els estudis disponibles

S'han obtingut totes les dades dels paràmetres farmacocinètics dels diferents estudis:

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
1	C_{MAX}	23	456.089	544.646
	AUC	23	61797.084	21643.650
	Halfife	23	3.259	0.346
	Vd/F	23	60128.540	17755.885
	C_{MAX} vs IMC	23	18.184	19.679
	C_{MAX} vs Pes	23	6.763	8.077
	AUCvsIMC	23	2544.142	892.413
	AUCvsPES	23	911.533	397.227
	Concentracio/Dosi	23	1.451	0.243

La continuació de la taula es pot trobar al Annex 1 (Taula F)

Taula 23: Estadística dels paràmetres farmacocinètics analitzats. Diferenciat i agrupat per estudis

3.1.5.3 - Anàlisi descriptiva segons sexe

A l'Annex 1 es poden veure tots els paràmetres separats per estudi i per sexe. Aquests valors s'han diferenciat per tal d'obtenir els paràmetres farmacocinètics per estudi i per sexe.

També s'ha realitzat una estadística descriptiva general, per tenir els valors tant d'homes com de dones.

Descriptive Statistics			
Sexe	Paràmetre	N	Mean
D	C _{MAX}	377	5303.137
	AUC	374	107963.605
	Half-life	365	31.881
	Vd/F	252	1503504.242
	C _{MAX} vs IMC	377	234.526
	C _{MAX} vs Pes	377	75.622
	AUCvsIMC	374	4727.828
	AUCvsPES	374	1808.992
	Concentració/Dosi	380	1.617
H	C _{MAX}	374	3823.769
	AUC	374	74875.095
	Half-life	364	28.031
	Vd/F	251	1782123.541
	C _{MAX} vs IMC	374	163.915
	C _{MAX} vs Pes	374	42.670
	AUCvsIMC	374	3182.286
	AUCvsPES	374	1029.687
	Concentració/Dosi	375	1.344

Taula 24: Estadística dels paràmetres farmacocinètics analitzats. Mitjana total segons sexe

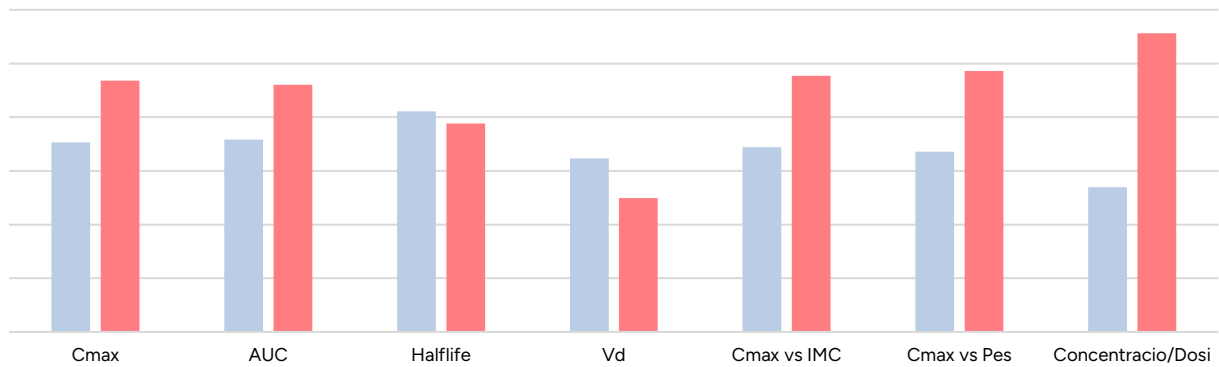


Figura 53: Mitjana dels paràmetres farmacocinètics agrupats per sexe.

A la *Figura 53* es pot veure la diferència entre homes i dones pel que fa als diferents paràmetres farmacocinètics, comparant els valors mitjans.

En la majoria dels casos, es pot observar que els valors obtinguts en dones són superiors als dels homes. Aquesta diferència és especialment evident quan aquests valors es normalitzen per pes o IMC, on les disparitats es fan més pronunciades. No obstant això, els valors més similars entre homes i dones s'observen en la semivida, tenint en compte tots els estudis analitzats.

Per tal d'explorar les diferències entre sexes en cada estudi, s'ha realitzat una estadística descriptiva diferenciada per sexe. Aquesta anàlisi preliminar ha servit com a base per a l'anàlisi estadística que determinarà si les diferències observades són estadísticament significatives.

A la Taula 25 es pot veure un exemple dels valors recopilats. La taula sencera es pot consultar a l'Annex 1

	Estudi	SEXE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1	C _{MAX}	D	14	577.196	675.318	180.486
		H	9	267.700	95.273	31.758
	AUC	D	14	66165.403	26277.740	7023.021
		H	9	55001.922	8988.696	2996.232
	Halfife	D	14	3.253	0.314	0.084
		H	9	3.269	0.412	0.137
	Vd/F	D	14	58280.601	21059.198	5628.307
		H	9	63003.112	11447.859	3815.953
	C _{MAX} vs IMC	D	14	22.883	24.235	6.477
		H	9	10.876	3.439	1.146
	C _{MAX} vs Pes	D	14	8.882	9.855	2.634
		H	9	3.468	1.232	0.411
	AUCvsIMC	D	14	2726.837	1054.930	281.942
		H	9	2259.950	482.082	160.694
	AUCvsPES	D	14	1036.850	456.584	122.027
		H	9	716.595	157.877	52.626
	Concentracio/Dosi	D	14	1.549	0.245	0.065
		H	9	1.298	0.149	0.050

La continuació de la taula es pot trobar al Annex 1 (Taula G)

Taula 25: Estadística dels paràmetres estadístics analitzats. Diferenciat per estudi i segons sexe

Un cop obtinguts aquests valors s'ha mirat amb un t-test si existeixen diferències significatives entre homes i dones per cada estudi.

S'ha realitzat un *Tests of Between-Subjects Effects* (Proves d'efectes entre subjectes) per determinar si existeixen diferències estadísticament significatives i quin dels factors independents analitzats és el responsable de que hi hagin aquestes diferències.

Els diferents paràmetres farmacocinètics s'han analitzat, juntament amb els factors del IMC i del sexe.

Un exemple de les dades obtingues es pot veure a la Taula 26

Cmax						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	955582,416	2	477791.21	1.715	0.205
	Intercept	171475.62	1	171475.62	0.616	0.442
	IMC	430832.97	1	430832.97	1.547	0.228
	SEXE	536914.85	1	536914.85	1.928	0.180
	Error	5570490.22	20	278524.51	-	-
	Total	11310461.30	23	-	-	-
	Corrected Total	6526072.64	22	-	-	-
2	Corrected Model	1515173,574	2	757586.79	1.710	0.206
	Intercept	106802.53	1	106802.53	0.241	0.629
	IMC	1023529.97	1	1023529.97	2.310	0.144
	SEXE	509903.67	1	509903.67	1.151	0.296
	Error	8863044.42	20	443152.22	-	-
	Total	45606972.29	23	-	-	-
	Corrected Total	10378218.00	22	-	-	-
3	Corrected Model	24883,878	2	12441.94	1.854	0.183
	Intercept	68276.90	1	68276.90	10.171	0.005
	IMC	23423.11	1	23423.11	3.489	0.076
	SEXE	1614.22	1	1614.22	0.240	0.629
	Error	134253.37	20	6712.67	-	-
	Total	1013403.34	23	-	-	-
	Corrected Total	159137.25	22	-	-	-
4	Corrected Model	6490,937	2	3245.47	1.069	0.362
	Intercept	109.17	1	109.17	0.036	0.852
	IMC	42.69	1	42.69	0.014	0.907

Cmax						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	6460.64	1	6460.64	2.128	0.160
	Error	60711.32	20	3035.57	-	-
	Total	93553.18	23	-	-	-
	Corrected Total	67202.26	22	-	-	-
5	Corrected Model	1068244064,503	2	534122032.25	2.243	0.121
	Intercept	1210077456.067	1	1210077456.07	5.081	0.030
	IMC	89298488.502	1	89298488.50	0.375	0.544
	SEXE	987333393.732	1	987333393.73	4.146	0.049
	Error	8573897521.829	36	238163820.05	-	-
	Total	47602349273.202	39	-	-	-
	Corrected Total	9642141586.331	38	-	-	-

La continuació de la taula es pot trobar a l'Annex 1 (Taules Grup H)

Taula 26: Between subjects effects. Diferenciat i agrupat per estudis

S'han observat algunes diferències significatives entre els paràmetres farmacocinètics en alguns estudis.

Les diferències que s'han observat, majoritàriament es troben causades pel IMC i pel sexe. Tal i com es vol demostrar en aquesta tesi, s'han analitzat els resultats obtinguts diferenciat per sexe, realitzant una prova t per cada un dels paràmetres farmacocinètics.

3.1.5.4 - T-Test per paràmetres farmacocinètics

S'han vist diferències significatives en diferents estudis, amb paràmetres farmacocinètics com AUC, C_{MAX}, i la C_{MAX} corregida per pes i per IMC, però només en 20 grups de cinètica, dels 41 analitzats. La taula amb tots els valors i les diferències significatives detectades es troben a la Taula I de l'Annex 1.

Estudi	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
1	C _{MAX}	Equal variances assumed	6.818	0.016	1.355	21	0.095	0.190
		Equal variances not assumed	-	-	1.689	13.796	0.057	0.114
	AUC	Equal variances assumed	5.606	0.028	1.221	21	0.118	0.236
		Equal variances not assumed	-	-	1.462	17.235	0.081	0.162
	Halfiife	Equal variances assumed	0.311	0.583	-0.104	21	0.459	0.918
		Equal variances not assumed	-	-	-0.098	13.876	0.462	0.923
	Vd/F	Equal variances assumed	2.264	0.147	-0.614	21	0.273	0.546
		Equal variances not assumed	-	-	-0.694	20.619	0.248	0.495
	C _{MAX} vs IMC	Equal variances assumed	7.395	0.013	1.465	21	0.079	0.158
		Equal variances not assumed	-	-	1.825	13.805	0.045	0.090
	C _{MAX} vs Pes	Equal variances assumed	7.978	0.010	1.626	21	0.059	0.119
		Equal variances not assumed	-	-	2.031	13.626	0.031	0.062
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	7.280	0.013	1.239	21	0.114	0.229
		Equal variances not assumed	-	-	1.439	19.478	0.083	0.166
	AUCvsPES	Equal variances assumed	9.007	0.007	2.014	21	0.029	0.057
		Equal variances not assumed	-	-	2.410	17.312	0.014	0.027
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	4.309	0.050	2.754	21	0.006	0.012
		Equal variances not assumed	-	-	3.056	20.982	0.003	0.006

La continuació de la taula es pot trobar a l'Annex 1 (Taula I)

Taula 27: Test de Levene i t-test dels paràmetres farmacocinètics

3.1.5.5 - Z-Valor Paràmetres farmacocinètics

Donada la variabilitat entre els estudis en termes de dosis, vies d'administració, fàrmacs i posologies, s'ha aplicat la prova estadística del Z-valor per estandarditzar les dades i facilitar-ne la comparació.

Aquest procés d'estandardització permet comparar dades procedents de poblacions heterogènies o mesurades amb diferents escales, ja que el Z-valor facilita la identificació de la posició relativa de cada dada dins de la seva distribució original.

Group Statistics					
	SEXE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Zscore (C _{MAX})	D	377	0.228	1.048	0.054
	H	374	-0.230	0.831	0.043
Zscore (AUC)	D	374	0.208	1.035	0.054
	H	374	-0.208	0.859	0.044
Zscore (Halfife)	D	365	-0.025	0.993	0.052
	H	364	0.026	0.952	0.050
Zscore (Vd/F)	D	252	-0.168	0.996	0.063
	H	251	0.169	0.925	0.058
Zscore: C _{MAX} vs IMC	D	377	0.255	1.055	0.054
	H	374	-0.257	0.806	0.042
Zscore: C _{MAX} vs Pes	D	377	0.310	1.078	0.056
	H	374	-0.313	0.732	0.038
Zscore (AUCvsIMC)	D	374	0.233	1.047	0.054
	H	374	-0.233	0.831	0.043
Zscore (AUCvsPES)	D	374	0.352	1.043	0.054
	H	374	-0.352	0.747	0.039
Zscore: Concentracio/Dosi	D	380	0.568	0.854	0.044
	H	375	-0.576	0.714	0.037

Taula 28: Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, separats per sexe

A partir d'aquests valors estandarditzats per homes i dones, s'ha fet un t-test per tal de veure si hi ha diferències significatives entre els valors farmacocinètics en homes i en dones.

S'han calculat els valors Z per als diferents paràmetres farmacocinètics, separats per sexe, per tal de quantificar les diferències entre homes i dones. Posteriorment, s'ha aplicat una prova t de Student per a comparar els valors obtinguts i determinar si les diferències observades entre sexes són estadísticament significatives.

Els resultats indiquen que totes les diferències entre homes i dones són significatives per a tots els paràmetres analitzats, excepte pel temps de semivida, on no s'han observat diferències estadísticament significatives.

		Levene's Test for Equality of Variances		t test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Significance	
						One Sided p	Two Sided p
Zscore(C_{MAX})	Equal variances assumed	15.952	<0.001	6.636	749	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	6.642	714.484	<0.001	<0.001
Zscore(AUC)	Equal variances assumed	8.786	0.003	5.990	746	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	5.990	721.586	<0.001	<0.001
Zscore(Halfife)	Equal variances assumed	0.088	0.766	-0.708	727	0.240	0.479
	Equal variances not assumed	-	-	-0.708	725.857	0.240	0.479
Zscore(Vd/F)	Equal variances assumed	2.194	0.139	-3.936	501	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	-3.937	498.577	<0.001	<0.001
Zscore: C_{MAX} vs IMC	Equal variances assumed	22.968	<0.001	7.454	749	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	7.462	703.035	<0.001	<0.001
Zscore: C_{max} vs Pes	Equal variances assumed	47.608	<0.001	9.251	749	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	9.264	662.443	<0.001	<0.001
Zscore (AUCvsIMC)	Equal variances assumed	17.205	<0.001	6.741	746	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	6.741	709.728	<0.001	<0.001
Zscore (AUCvsPES)	Equal variances assumed	31.138	<0.001	10.614	746	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	10.614	675.970	<0.001	<0.001
Zscore: Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	21.491	<0.001	19.944	753	<0.001	<0.001
	Equal variances not assumed	-	-	19.968	733.117	<0.001	<0.001

Taula 29: t-Test dels Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, comparació entre sexes

La taula anterior recull tots els valors Z obtinguts en dones i els compara amb els dels homes. Es troben diferències significatives en tots els paràmetres farmacocinètics analitzats, sempre que es compleixi el supòsit d'igualtat de variàncies, i aquestes diferències són evidents en tots els paràmetres.

L'únic paràmetre en el qual no s'observen diferències és el temps de semivida, ja que aquest depèn exclusivament de les característiques del fàrmac i no de les característiques individuals dels subjectes.

Els valors obtinguts són rellevants i són claus en aquesta tesi, ja que proporcionen la base estadística que permet afirmar les hipòtesis inicials.

3.1.5.6 - ANOVA

Per tal de determinar si existeixen diferències significatives i identificar els factors que hi estan implicats, s'ha dut a terme una anàlisi de la variància (ANOVA) per a tots els paràmetres farmacocinètics estudiats. Els resultats indiquen que hi ha diferències significatives en diversos paràmetres, especialment quan s'analitzen en funció del sexe i de l'IMC.

Les taules completes amb els resultats es poden consultar a l'Annex 1. No s'han vist massa resultats amb diferències significatives. Si es miren les dades en els estudis per separat. Aquestes diferències s'han vist sobretot en paràmetres farmacocinètics que es troben corregits tant per IMC com per pes.

A més, per proporcionar una visió global d'aquests resultats, s'ha realitzat l'ANOVA utilitzant els valors Z normalitzats.

S'ha realitzat una ANOVA dels diferents paràmetres farmacocinètics, mitjançant un test Between-Subjects Effects mitjançant ANOVA.

Aquest test s'utilitza per a comparar les mitjanes dels homes i dones, per veure si hi ha diferències significatives en els paràmetres farmacocinètics analitzats. Aquesta prova estadística permet avaluar si les variacions observades en cadascun dels paràmetres són atribuïbles al factor sexe o si són degudes a la variabilitat aleatòria dins de cada grup.

Aquests anàlisis es poden veure a les *Taules 30-38*

Dependent Variable: Zscore (C _{MAX})					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	45,585	2	22.793	25.660	<0.001
Intercept	6.068	1	6.068	6.831	0.009
IMC	6.165	1	6.165	6.941	0.009
SEXE	34.669	1	34.669	39.030	<0.001
Error	664.415	748	0.888	-	-
Total	710.000	751	-	-	-
Corrected Total	710.000	750	-	-	-

Taula 30: t-Test dels Z-Score de C_{MAX}

Dependent Variable: Zscore(AUC)					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	35,132	2	17.566	19.478	<0.001
Intercept	2.649	1	2.649	2.937	0.087
IMC	2.685	1	2.685	2.978	0.085
SEXE	29.315	1	29.315	32.506	<0.001
Error	671.868	745	0.902	-	-
Total	707.000	748	-	-	-
Corrected Total	707.000	747	-	-	-

Taula 31: t-Test dels Z-Score de AUC

Dependent Variable: Zscore (Halfife)					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	2,615	2	1.307	1.385	0.251
Intercept	2.114	1	2.114	2.239	0.135
IMC	2.141	1	2.141	2.268	0.133
SEXE	0.204	1	0.204	0.216	0.642
Error	685.385	726	0.944	-	-
Total	688.000	729	-	-	-
Corrected Total	688.000	728	-	-	-

Taula 32: t-Test dels Z-Score de semivida

Dependent Variable: Zscore(Vd/F)					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	19,246	2	9.623	10.511	<0.001
Intercept	4.866	1	4.866	5.316	0.022
IMC	4.936	1	4.936	5.391	0.021
SEXE	12.327	1	12.327	13.465	<0.001
Error	457.754	500	0.916	-	-
Total	477.000	503	-	-	-
Corrected Total	477.000	502	-	-	-

Taula 33: t-Test dels Z-Score dels Vd/F

Dependent Variable: Zscore: Cmax vs IMC					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	116,140	2	58.070	73.142	<0.001
Intercept	66.147	1	66.147	83.316	<0.001
IMC	67.104	1	67.104	84.521	<0.001
SEXE	34.088	1	34.088	42.935	<0.001
Error	593.860	748	0.794	-	-
Total	710.000	751	-	-	-
Corrected Total	710.000	750	-	-	-

Taula 34: t-Test dels Z-Score de Cmax vs IMC

Dependent Variable: Zscore: Cmax vs Pes					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	96,124	2	48.062	58.563	<0.001
Intercept	22.971	1	22.971	27.990	<0.001
IMC	23.323	1	23.323	28.419	<0.001
SEXE	60.935	1	60.935	74.249	<0.001
Error	613.876	748	0.821	-	-
Total	710.000	751	-	-	-
Corrected Total	710.000	750	-	-	-

Taula 35: t-Test dels Z-Score de Cmax vs Pes

Dependent Variable: Zscore(AUCvsIMC)					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	98,592	2	49.296	60.364	<0.001
Intercept	57.221	1	57.221	70.068	<0.001
IMC	58.002	1	58.002	71.025	<0.001
SEXE	27.614	1	27.614	33.814	<0.001
Error	608.408	745	0.817	-	-
Total	707.000	748	-	-	-
Corrected Total	707.000	747	-	-	-

Taula 36: t-Test dels Z-Score de AUC vs IMC

Dependent Variable: Zscore(AUCvsPes)					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	130,884	2	65.442	84.626	<0.001
Intercept	37.617	1	37.617	48.644	<0.001
IMC	38.130	1	38.130	49.308	<0.001
SEXE	75.393	1	75.393	97.494	<0.001
Error	576.116	745	0.773	-	-
Total	707.000	748	-	-	-
Corrected Total	707.000	747	-	-	-

Taula 37: t-Test dels Z-Score de AUC vs Pes

Dependent Variable: Zscore: Concentració/dosi					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	510,005	2	255.003	940.033	<0.001
Intercept	259.283	1	259.283	955.812	<0.001
IMC	263.208	1	263.208	970.280	<0.001
SEXE	179.984	1	179.984	663.486	<0.001
Error	203.995	752	0.271	-	-
Total	714.000	755	-	-	-
Corrected Total	714.000	754	-	-	-

Taula 38: t-Test dels Z-Score de concentració/dosi

S'han observat diferències significatives entre homes i dones en tots els paràmetres farmacocinètics analitzats menys amb el temps de semivida. Aquestes diferències observades ho són per totes les variables analitzades.

Els paràmetres que no es troben corregits per l'IMC o el pes, com són la AUC, C_{MAX} i Vd/F només surten significatius quan es compara amb la variable afegida del Sexe. Aquest resultat suggereix que la variable sexe, per si sola, té una influència prou rellevant per modificar els resultats obtinguts i convertir una diferència no significativa en una significativa.

El sexe és una variable amb suficient potència per discriminar de manera significativa entre els resultats en homes i dones, destacant així la seva importància en l'anàlisi de paràmetres farmacocinètics. No obstant això, quan s'inclouen variables de control com el pes o l'IMC, s'observen més resultats significatius, ja que les diferències entre els sexes s'accentuen, la qual cosa contribueix a l'obtenció d'aquests resultats, ja que intrínsecament també són valors que van lligats al sexe.

3.1.5.7 - Relació entre paràmetres farmacocinètics i AEs

S'ha mirat la relació entre els diferents valors dels paràmetres farmacocinètics amb la presència o no de AEs, per tal de poder relacionar els resultats.

Per poder relacionar la presència de AE amb els paràmetres farmacocinètics, s'ha fet un creuament de dades entre les dades de seguretat obtingudes, amb totes les característiques recollides i s'han creuat amb les dades de farmacocinètica per tal d'observar i comprovar si hi ha relació.

A la *Taula 39* es pot veure una part d'aquesta taula, que s'ha fet per cada estudi, comparant els valors segons la presència o no d'AE.

Estudi		AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1	C _{MAX}	0	19	360.768	390.247	89.529
		1	4	908.860	964.740	482.370
	AUC	0	19	57161.996	15793.275	3623.226
		1	4	83813.753	34004.999	17002.499
	Half-life	0	19	3.294	0.370	0.085
		1	4	3.092	0.109	0.055
	Vd/F	0	19	63517.894	15882.303	3643.650
		1	4	44029.112	19497.718	9748.859
	C _{MAX} vs IMC	0	19	14.264	13.988	3.209
		1	4	36.808	33.257	16.629
	C _{MAX} vs Pes	0	19	5.112	5.592	1.283
		1	4	14.604	13.842	6.921
	AUC vs IMC	0	19	2309.641	658.255	151.014
		1	4	3658.022	1112.607	556.304
	AUC vs PES	0	19	806.243	278.359	63.860
		1	4	1411.656	537.132	268.566
	Concentració/Dosi	0	19	1.399	0.221	0.051
		1	4	1.696	0.209	0.105

La continuació de la taula es pot trobar al Annex 1 (Taula K)

Taula 39: Estadística dels paràmetres estadístics analitzats. Diferenciat per estudi i segons presència d'AE

S'ha fet també un t-test d'aquestes dades per tal de veure si hi ha diferències significatives. La taula sencera es pot observar al Annex 1. En aquest anàlisi s'han obtingut resultats similars als obtinguts amb anterioritat, on només alguns dels estudis han mostrat diferències significatives. Com en anteriors anàlisis, les diferències s'han vist en alguns estudis, quan es mira la AUC, o la AUC corregida tant per pes com per IMC.

També s'ha fet el mateix anàlisi amb els valors Z, on s'ha vist que no hi ha diferències significatives pel que fa als paràmetres farmacocinètics, si es compara amb la presència o no de AEs.

		Levene's Test for Equality of Variances		t test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Significance	
						One Sided p	Two Sided p
Zscore(C_{MAX})	Equal variances assumed	0.000	0.990	-0.352	749	0.362	0.725
	Equal variances not assumed	-	-	-0.353	243.690	0.362	0.724
Zscore(AUC)	Equal variances assumed	3.163	0.076	-1.275	746	0.101	0.203
	Equal variances not assumed	-	-	-1.177	220.796	0.120	0.241
Zscore(Halfife)	Equal variances assumed	0.025	0.875	0.601	727	0.274	0.548
	Equal variances not assumed	-	-	0.577	214.678	0.282	0.565
Zscore(Vd/F)	Equal variances assumed	1.358	0.244	-0.386	501	0.350	0.700
	Equal variances not assumed	-	-	-0.380	166.431	0.352	0.704
Zscore: C_{MAX} vs IMC	Equal variances assumed	0.738	0.390	-1.042	749	0.149	0.298
	Equal variances not assumed	-	-	-1.018	235.655	0.155	0.310
Zscore: C_{MAX} vs Pes	Equal variances assumed	0.183	0.669	-0.852	749	0.197	0.394
	Equal variances not assumed	-	-	-0.852	242.385	0.198	0.395
Zscore (AUCvsIMC)	Equal variances assumed	5.252	0.022	-1.599	746	0.055	0.110
	Equal variances not assumed	-	-	-1.472	220.165	0.071	0.143
Zscore (AUCvsPES)	Equal variances assumed	8.194	0.004	-1.917	746	0.028	0.056
	Equal variances not assumed	-	-	-1.742	217.242	0.041	0.083
Zscore: Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.186	0.667	-2.786	753	0.003	0.005
	Equal variances not assumed	-	-	-2.756	240.878	0.003	0.006

Taula 40: t-Test dels Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, comparació entre presència d'AE

Aquests resultats, junt amb els anteriors demostren que hi ha diferències significatives pel que fa a la majoria de paràmetres farmacocinètics. Quan s'afegeix la variable de presència o no de AE aquesta diferència significativa no apareix. No obstant, es veu una tendència clara en els paràmetres que es troben corregits pel IMC i per el pes, indicant que probablement amb una mostra més gran o amb més dades, aquestes diferències es veurien.

Com es pot observar, les significàncies en paràmetres com AUC/IMC o el AUC/pes els valors són molt propers a ser significatius (0.022 i 0.004 respectivament) com es pot veure a la Taula 40 indicant que hi ha una relació, però no significativa.

A més tots els altres valors com la AUC també són valors baixos, i sent coherent amb tots els resultats observats, el temps de semivida no presenta diferències.

Si es mira la presència de AE amb el sexe, realitzant un Chi-Square, no s'observen diferències significatives, però els valors són molt propers a mostrar significació.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,420	1	0.020	-	-
Continuity Correction^b	5.010	1	0.025	-	-
Likelihood Ratio	5.443	1	0.020	-	-
Fisher's Exact Test	-	-	-	0.025	0.012
N of Valid Cases	755	-	-	-	-

Taula 41: Chi Square Test dels Z-Score dels paràmetres farmacocinètics, comparació entre presència d'AE

S'ha fet un *heatmap* (mapa de calor) per tal de poder relacionar el número de AEs de cada voluntària amb diferents paràmetres farmacocinètics i els seus valors, per veure si existeix una relació. Un heatmap és una representació gràfica de dades en què els valors són mostrats amb una escala de colors. Cada color representa una intensitat o magnitud específica, facilitant la visualització de patrons, tendències o diferències dins d'un conjunt de dades complex

Cada petit quadrat és un voluntari, i es representa el seu valor amb una escala de colors des del verd (valor baix) fins al vermell (valor elevat)

Com es pot observar a la *Figura 54 i 55*, les dones tenen valors més elevats (expressats amb una tonalitat més vermellosa) i aquests tons més vermells coincideixen amb els AEs reportats també per cada voluntari.

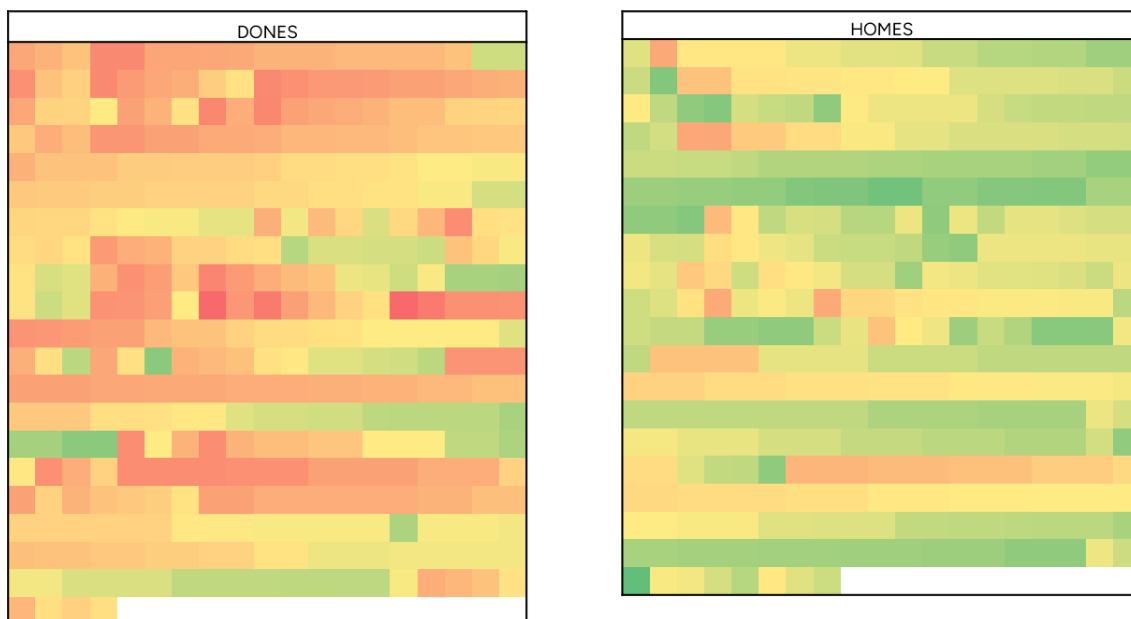


Figura 54: Heatmap dels valors de Concentració/dosi diferenciat entre homes i dones



Figura 55: Heatmap dels valors de presència de número de AEs per persona, diferenciat entre homes i dones

3.1.6 - Recerca bibliogràfica

La cerca de les publicacions s'ha realitzat seguint la metodologia descrita, s'han trobat un gran nombre, dels que s'ha seleccionat una mostra més petita per tal de poder analitzar-los, s'han seleccionat articles coincidint amb el marge temporal descrit (1997-2023) en el moment de la recerca (Febrer 2023) :

- **Articles *First in Human***: 17.407 articles
- **Articles Bioequivalència**: 2.481 articles
- **Biosimilars**: 5.924 articles

Publicacions seleccionades per la seva anàlisi:

- **Articles *First in Human***: 250 articles
- **Articles Bioequivalència**: 250 articles
- **Biosimilars**: 85 articles

En total s'han analitzat 500 publicacions d'estudis de Fase I i 85 publicacions d'estudis de biosimilars

La llista de tots els articles consultats segons la seva classificació es pot veure a l'Annex 2 de bibliografia consultada

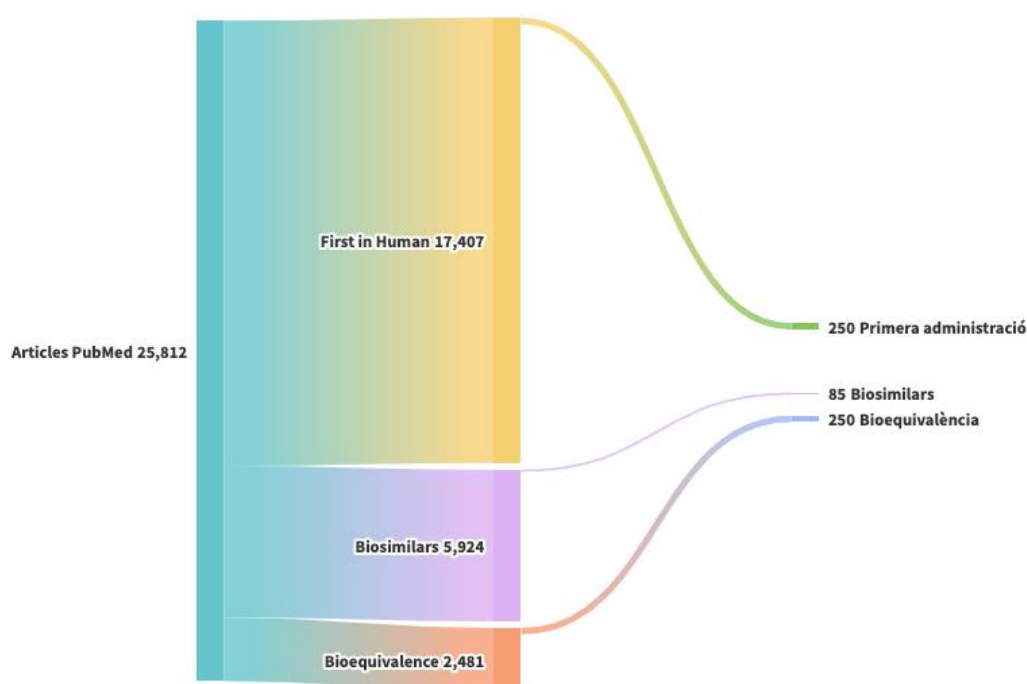


Figura 56: Diagrama Sankey dels articles seleccionats i els analitzats

3.1.6.1 - Estudis Bioequivalència

S'han analitzat 250 publicacions, amb un total de 8907 voluntaris participants en aquests 250 estudis de bioequivalència.

S'han analitzat diverses variables en funció del disseny i característiques dels participants. Pel que fa al disseny de l'estudi, en els estudis de bioequivalència gairebé tots (99%) són de disseny creuat, ja que en bioequivalència una mateixa persona pren la medicació test i en un següent període, la medicació de referència.

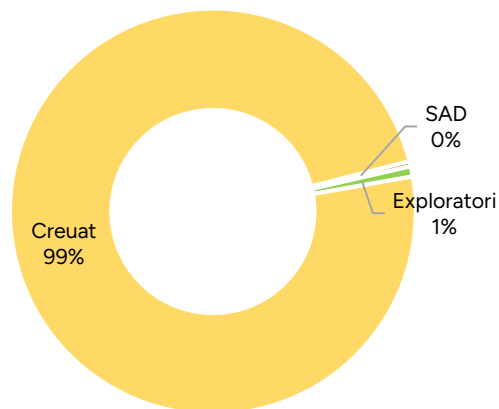


Figura 57: Disseny dels estudis de Bioequivalència seleccionats

També es pot observar que la gran majoria dels estudis estan realitzats en voluntaris sans (98%). De tots els estudis només un 43% inclouen els dos sexes.

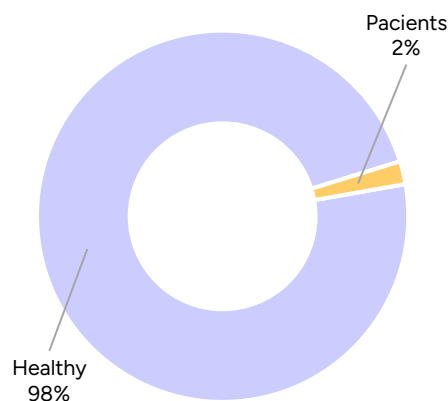


Figura 58: Població participant en estudis de Bioequivalència seleccionats

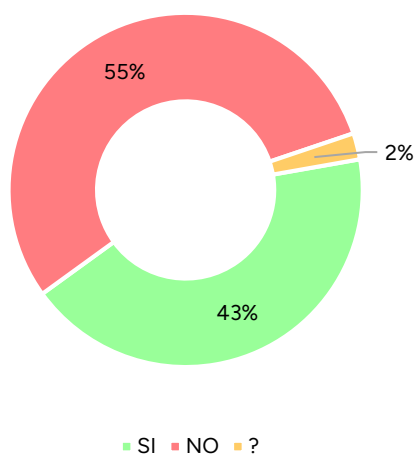


Figura 59: Publicacions en el que han participat els dos sexes dels estudis de bioequivalència seleccionats

Tot i haver-hi estudis amb participants dels dos sexes, només en un 6% es van observar i reportar alguna mena d'informació al respecte.

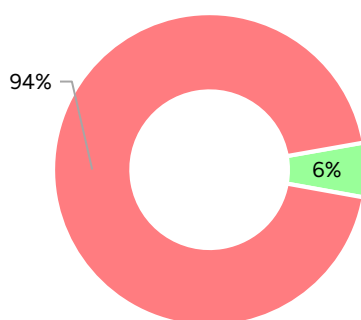


Figura 60: Publicacions amb anàlisi dels resultats diferenciat per sexe, dels estudis de bioequivalència seleccionats

Si es mira la població participant, hi ha un 70% d'homes (6247 participants) i un 19% de dones (1722 participants). En un 11% dels participants no s'ha determinat i no es coneix el seu sexe en les publicacions analitzades. Cal destacar que resulta sorprenent que en alguns estudis no s'informi del sexe dels participants, fet que demostra que cal millorar en aquest sentit per a poder tenir la perspectiva de gènere aplicada als estudis.

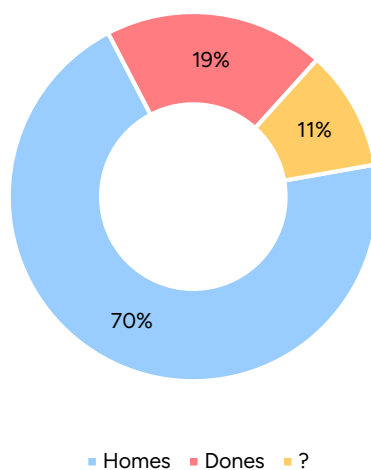


Figura 61: Sexe dels participants als estudis de Bioequivalència seleccionats

Pel que fa a l'autoria de la publicació, s'ha mirat el primer autor i s'ha vist que un 65% (162 publicacions) són homes.

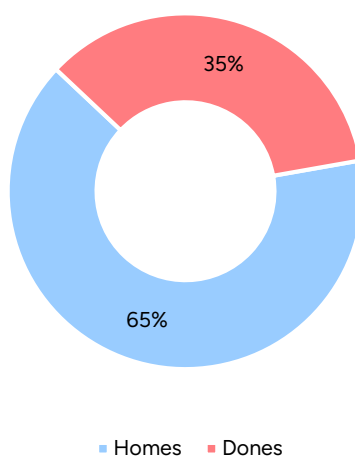
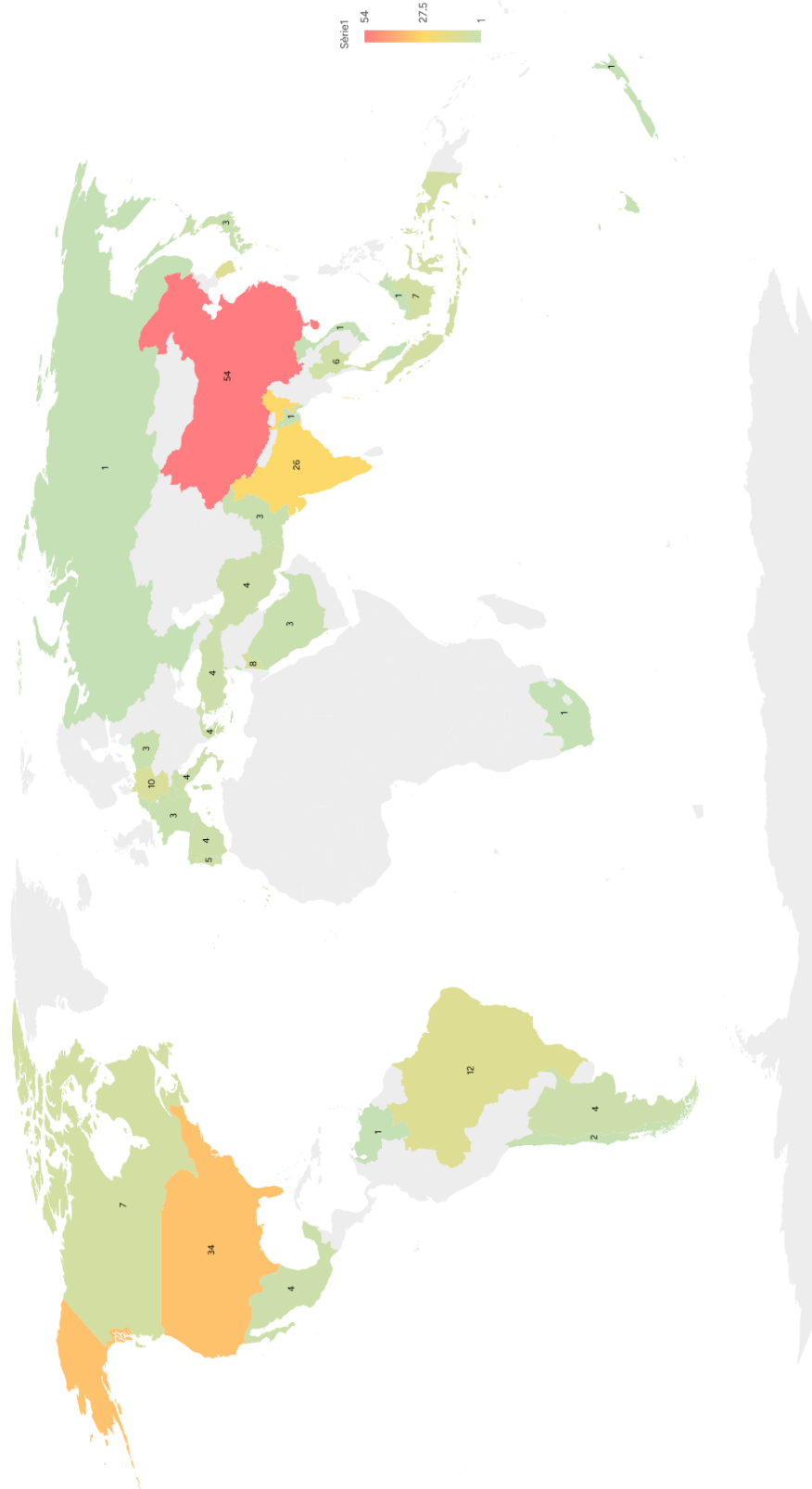


Figura 62: Primer autor dels articles de bioequivalència seleccionats

Els països on s'han realitzat els estudis, com es pot veure a la *Figura 63*, la majoria es concentren a la Xina, USA i l'Índia.



Amb la tecnologia del Bing
© Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Microsoft Crowdsourced Enrichments, NavInfo, Open Place, OpenStreetMap, TomTom, Wikipedia, Zenrin

Figura 63: Estudis de bioequivalència realitzats per país

Els principis actius dels principals medicaments utilitzats que s'han utilitzat es troben a la Taula 42, on es pot veure una gran diversitat de famílies de fàrmacs amb els quals s'han fet estudis de bioequivalència.

Les famílies de fàrmacs majoritàries són: Antihipertensius, antidiabètics, antibiòtics, antihipertensius, AINEs, antivirals i anticoagulants. En total, 176 principis actius en 250 articles publicats.

La taula completa dels fàrmacs utilitzats així com la taula amb tots els valors recollits es pot veure al Annex 2.

TIPUS FÀRMAC	PRINCIPI ACTIU	TOTAL
Antibiòtics	Amoxicilina, Azitromicina, Levofloxacino, Ciprofloxacino, Claritromicina, Cefdinir, Cefaclor, Sulfametoxazol, Cefalexina, Metronidazol, Lomefloxacino, Moxifloxacino	21
Antihipertensius	Valsartan, Losartan, Candesartan, Atenolol, Bisoprolol, Perindopril, Ramipril, Lisinopril, Enalapril, Irbersartan, Amlodipino, Digoxina, Doxazosina, Espironolactona	20
Antidiabètics i relacionats	Metformina, Glicazida, Saxagliptin, Insulina, Miglitol, Acarbosa, Dapaglifozina, Metformina-Dapaglifozina, Glipizida, Ertuglifozina, Pioglitazone	19
Antivirals	Lamivudina, Valaciclovir, Tenofovir, Nevirapina, Atazanavir, Saquinavir, Abacavir, Valproat, Isoniazida, Ribavirina, Pirazinamida, Estavudina	18
AINEs / Analgèsics	Ibuprofeno, Meloxicam, Aceclofenaco, Etodolac, Flupirtina, Ciclizina, Tramadol, Paracetamol	11
Anticoagulants/ Antiplaquetaris	Clopidogrel, Ticlopina, Acenocumarol, Dabigatran, Enoxaparina, Dalteparina	11
Antipsicòtics	Olanzapina, Clozapina, Quetiapina, Risperidona, Levosulpirida, Haloperidol	9
Antiepilèptics	Levetiracetam, Lamotrigina, Valproat, Carbamazepina, Pregabalina	9
Antidepressius	Fluoxetina, Paroxetina, Bupropion, Sertralina, Duloxetina	7
Inh. bomba de protons	Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol	7
Estatines	Atorvastatina, Simvastatina, Rosuvastatina, Fenofibrat	6
Broncodilatadors	Salbutamol, Montelukast, Teofilina	4

Taula 42: Principals famílies de medicaments utilitzats en estudis de bioequivalència analitzats

3.1.6.2 - Estudis *First in Human*

S'han analitzat 250 publicacions, amb un total de 19058 voluntaris participants en aquests 250 estudis FiH.

Els estudis SAD, també coneguts com a estudis de dosis úniques ascendents, són una part fonamental dels assaigs clínics First-in-Human (FiH), que són els primers assaigs en què un nou fàrmac o compost s'administra a humans. Aquests estudis tenen com a objectiu principal avaluar la seguretat, la tolerabilitat i el perfil farmacocinètic del fàrmac en persones sanes.

Els estudis SAD són el primer pas per establir la seguretat d'un fàrmac abans d'avançar als estudis de Multiple Ascending Dose (MAD). Els estudis SAD es realitzen en múltiples cohorts, on cada grup de participants rep una única dosi d'un nou fàrmac en diferents quantitats. Després de cada administració, s'analitza la seguretat i la farmacocinètica de tots els participants. Si el fàrmac es tolera bé a la dosi administrada, es permet que una nova cohort rebi una dosi superior, repetint el procés fins a identificar la dosi màxima tolerada o observar efectes secundaris greus.

A més, ajuden a decidir quina és la dosi inicial segura per a futurs assaigs clínics en pacients, en fases més avançades. S'han analitzat les mateixes variables que als estudis de bioequivalència

Pel que fa al tipus de disseny d'estudi en aquests estudis el disseny acostuma a ser un SAD, amb un 94% dels articles analitzats (235) sent d'aquest tipus, ja que és el més adequat per aquest tipus de fàrmacs.

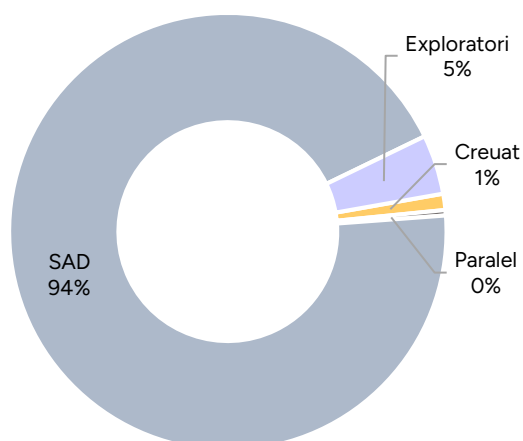


Figura 64: Disseny dels estudis de FiH seleccionats

Igualment, en ser estudis de primera administració aquests es fan en voluntaris sans, per tal de poder analitzar millor la seguretat i tolerabilitat del medicament en estudi, així com poder obtenir dades farmacocinètiques que permetin calcular la dosi, posologia, etc.

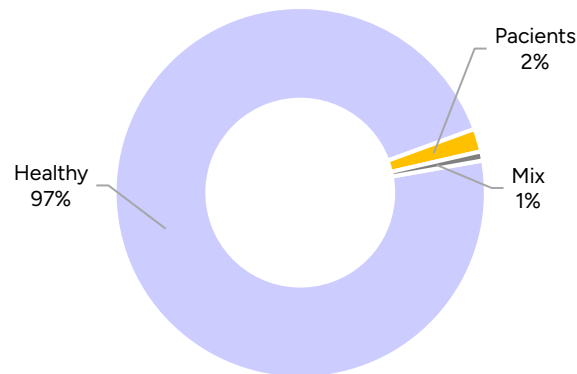


Figura 65: Població participant en els estudis FIH seleccionats

El sexe que participa en aquests estudis també és majoritàriament masculí, amb un 70% dels participants i un 21% de dones. Igualment en aquests tipus d'estudi hi ha articles en què no s'informa del sexe dels participants.

Participants a estudis

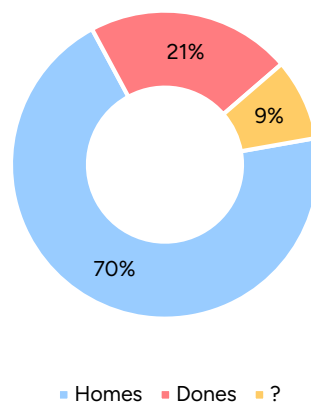


Figura 66: Sexe dels participants als estudis FIH seleccionats

En aquest tipus d'estudi també s'ha vist que en la gran majoria no s'analitzen les diferències entre sexes.

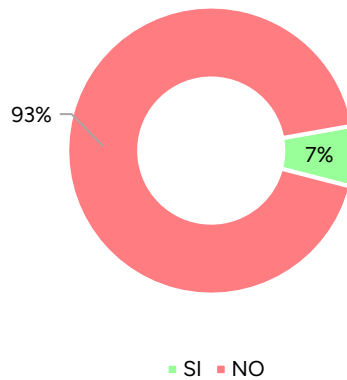


Figura 67: Estudis amb anàlisi diferenciat per sexe dels estudis FiH seleccionats

Pel que fa a l'autoria de l'article, en un 70% dels articles el primer autor és un home.

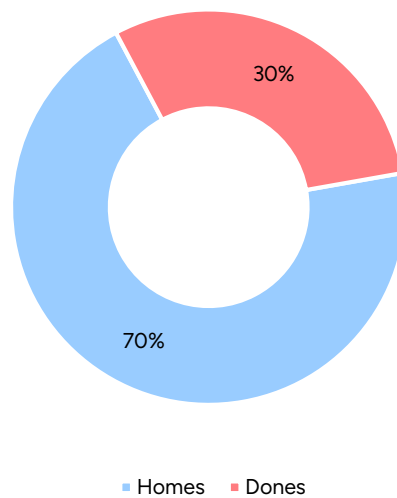
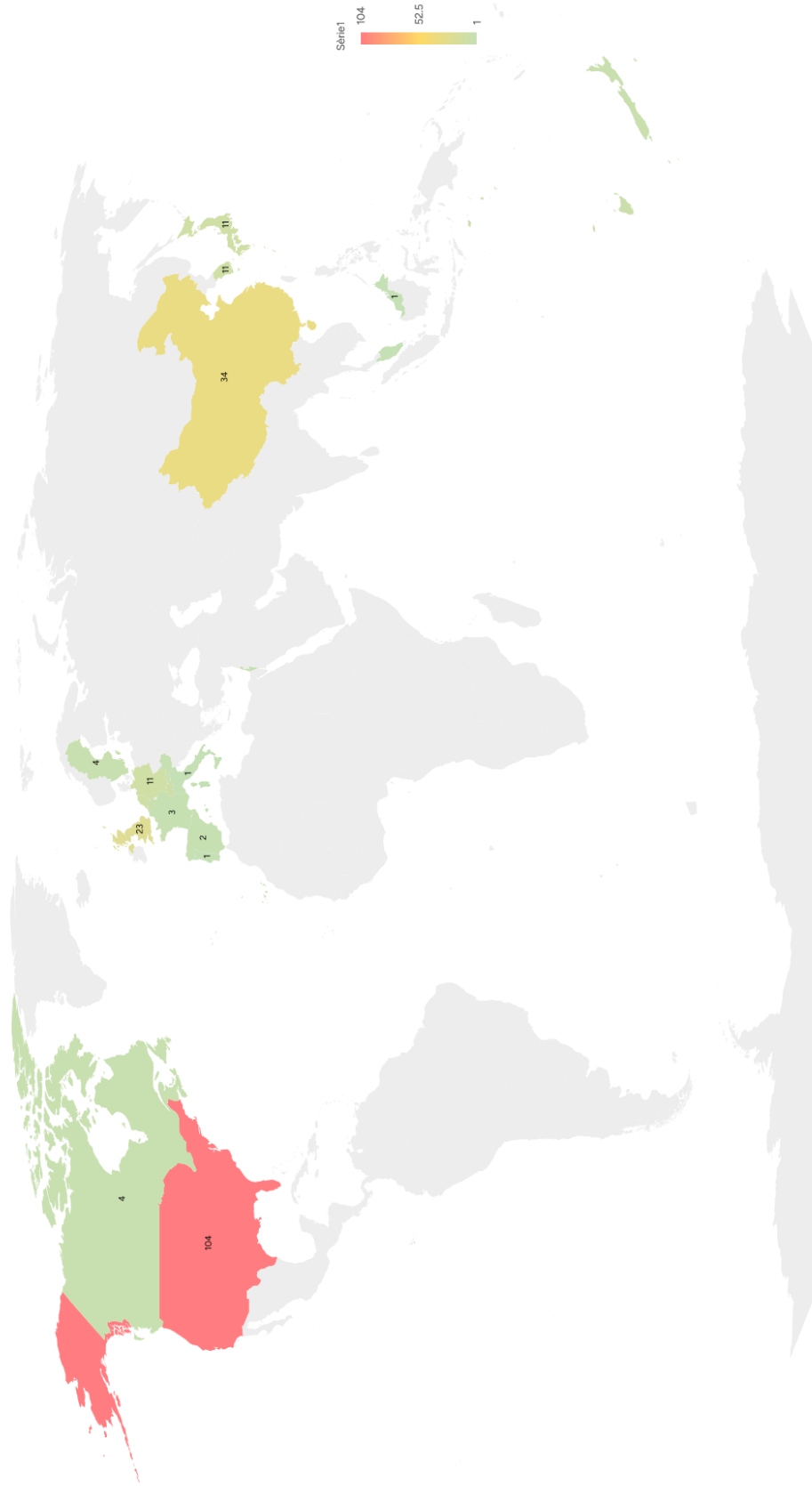


Figura 68: Primer autor dels articles FiH seleccionats

Els països on s'han realitzat aquests estudis *First in Human*, la majoria d'ells han tingut lloc als Estats Units, seguits de la Xina, tal com es pot veure en la Figura 69



© Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Microsoft Crowdsourced Enrichments, Navinfo, Open Places, OpenStreetMap, TomTom, Wikipedia, Zenrin

Amb la tecnologia del Bing

Figura 69: Estudis FIH realitzats per país

Els principis actius d'alguns dels fàrmacs es poden veure a la taula 43.. Molts d'aquests compostos no tenen un nom definitiu o són identificats amb un nom de fantasia o sigles, que habitualment combinen inicials del laboratori fabricant i números. Molts dels fàrmacs que s'estudien en aquest tipus d'estudi són anticancerígens per a poder tractar en un futur diferents tipus de càncer.

S'han registrat 243 principis actius en 250 articles revisats.

TIPUS FÀRMAC	PRINCIPI ACTIU	TOTAL
Antibiòtics/Antimicrobians	Cefalexina, Temocilina, Vedolizumab, Filociclovir, Benapenem, Tebipenem, Gepotidacina, Ibezapolstat, Surotomicina	9
Antivirals	Letemovir, Pibrentasvir, Bosutinib, Lamivudina, Etesevimab,	5
Antidiabètics	Semaglutida, Glepaglutida, Henaglifozin	3
Antidepressius	Modafinil, Rolapitant, Bupropion	3
Anticoagulants	Apixaban, Warfarina/AAS	2
Antipsicòtics	Samidorphan, Cannabidiol	2
Anticonvulsius/Antiepilèptics	Oxcarbamazepina, Cenobamat	2
Immunosupressors	Voclosporina, Tralokinumab	2
Broncodilatadors	Navafenterol	1
Inh. bomba de protons	llaprazol	1

Taula 43: Principals famílies de medicaments utilitzats en estudis FIH. No s'inclouen els noms de fantasia.

3.1.6.3 - Estudis Fase I (Bioequivalència + FiH)

Si es miren els estudis de Bioequivalència juntament amb els de *First in Human*, es pot veure una visió general dels estudis de Fase I que s'han seleccionat.

En total s'han revisat 500 estudis, on només 12 estudis s'han realitzat amb pacients, els 488 estudis restants (98%) s'han realitzat amb voluntaris sans.

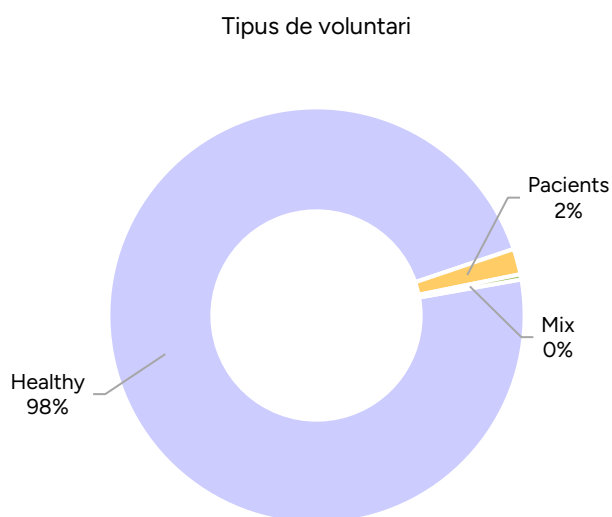


Figura 70: Població participant en els estudis de Fase I seleccionats

En referència al disseny de l'estudi, s'ha observat que un 50% són de disseny creuat (corresponent als estudis de Bioequivalència) i 47% són un disseny SAD/MAD, i la gran majoria corresponen als estudis de FiH.

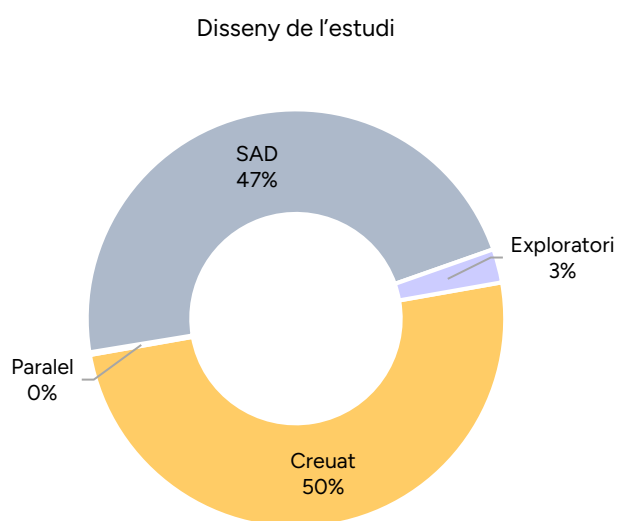


Figura 71: Disseny dels estudis de Fase I seleccionats

La configuració dels estudis de bioequivalència com a estudis creuats i dels FiH com a SAD reflecteix que el disseny de cada estudi està estretament vinculat als seus objectius principals.

En els estudis de bioequivalència, l'objectiu és comparar la biodisponibilitat d'una formulació existent amb una nova, per la qual cosa s'utilitza un disseny creuat, que permet que cada participant rebi ambdues formulacions en diferents moments, reduint així la variabilitat interindividual. D'altra banda, en els estudis FiH, l'objectiu és avaluar la seguretat, tolerabilitat i el perfil farmacocinètic d'un fàrmac nou.

Per aquest motiu, un disseny SAD és el més adequat, ja que permet incrementar progressivament la dosi en cohorts successives per determinar la dosi màxima tolerada de manera segura.

Pel que fa al sexe, d'un total de 27.965 voluntaris un 70% de voluntaris són homes (19.572 voluntaris), mentre que només un 21% són dones (5.825 voluntàries). Hi ha un 9% restant que no s'indica el sexe en la publicació.

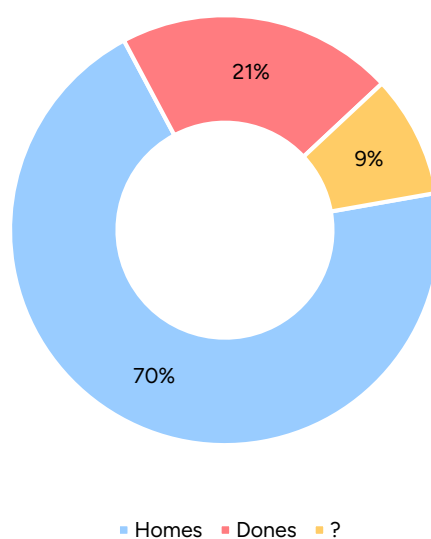


Figura 72: Sexe dels participants als estudis de Fase I seleccionats

Dels estudis que s'han analitzat, el 51% (256) s'han realitzat amb els dos sexes, i un 46% (232) només s'han realitzat amb homes. De totes maneres, en la majoria dels estudis no s'han analitzat diferències entre els sexes, i només s'ha mirat algun ítem en 23 estudis (un 9%) dels 500.

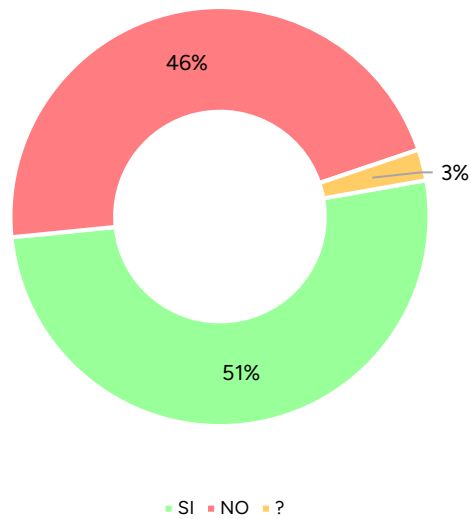


Figura 73: Participació dels dos sexes dels estudis de Fase I seleccionats

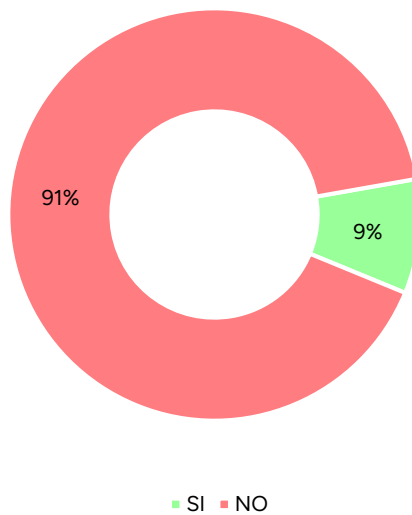
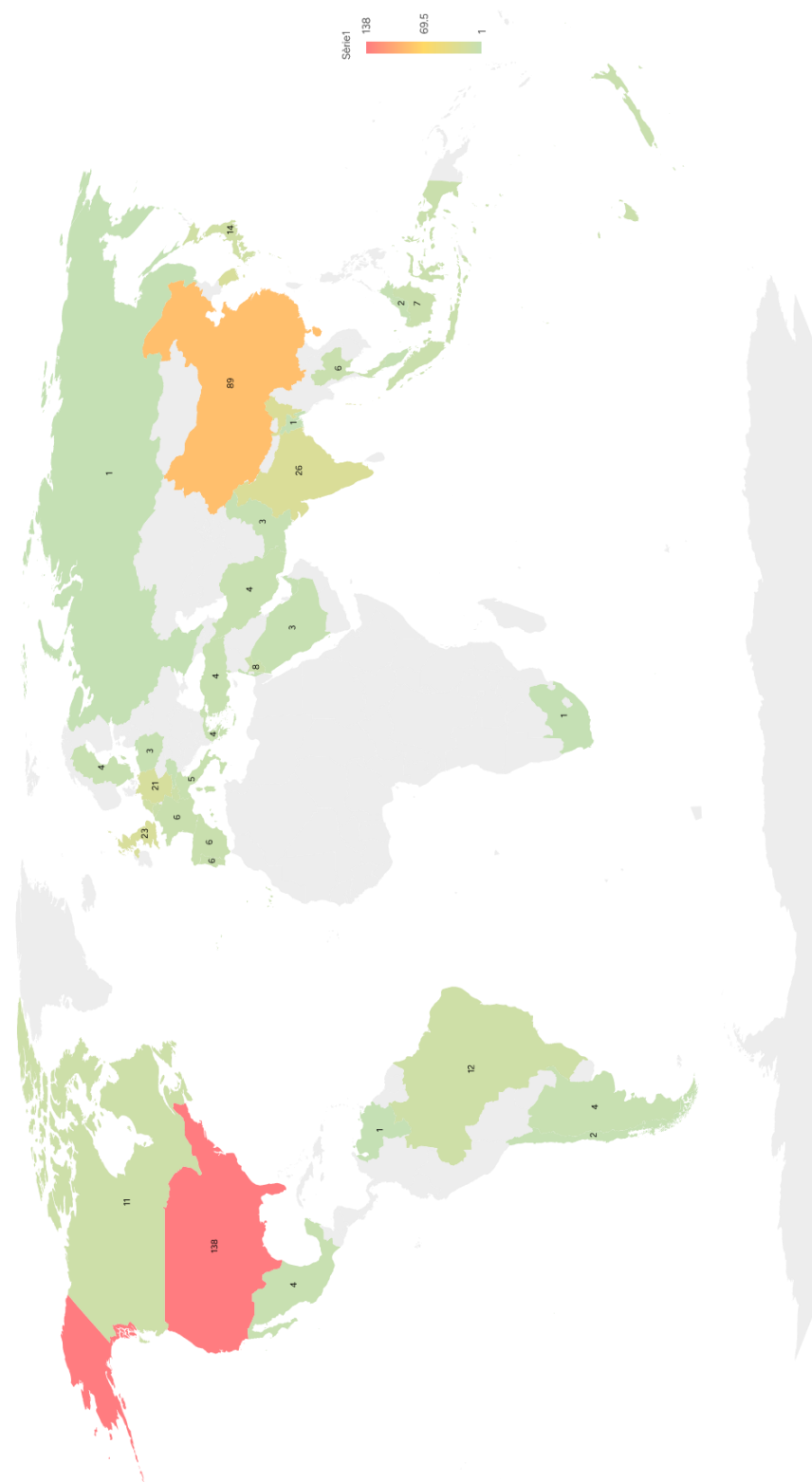


Figura 74: Estudis amb anàlisi dels resultats diferenciats per sexe, dels estudis Fase I seleccionats

Si s'analitzen els països on s'han realitzat aquests estudis de Fase I, la majoria d'ells han tingut lloc als Estats Units, seguits de la Xina i l'Índia, tal com es pot veure en la *Figura 75*



© Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Microsoft Crowdsourced Enrichments, NavInfo, Open Places, OpenStreetMap, TomTom, Wikipedia, Zenrin. Amb la tecnologia del Bing

Figura 75: Estudis Fase I realitzats per país

Pel que fa a l'autoria de les publicacions d'estudis de Fase I analitzats, si es mira el primer autor es pot observar que la majoria de publicacions apareix un home (337) i la resta (163) és una dona.

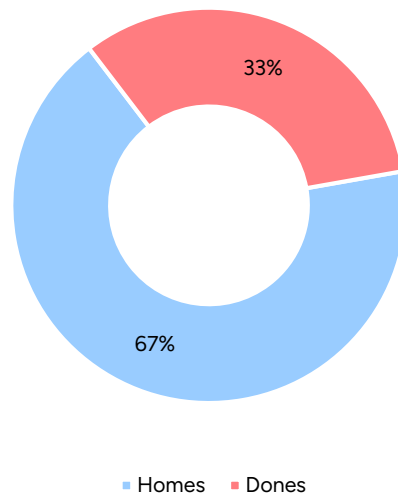
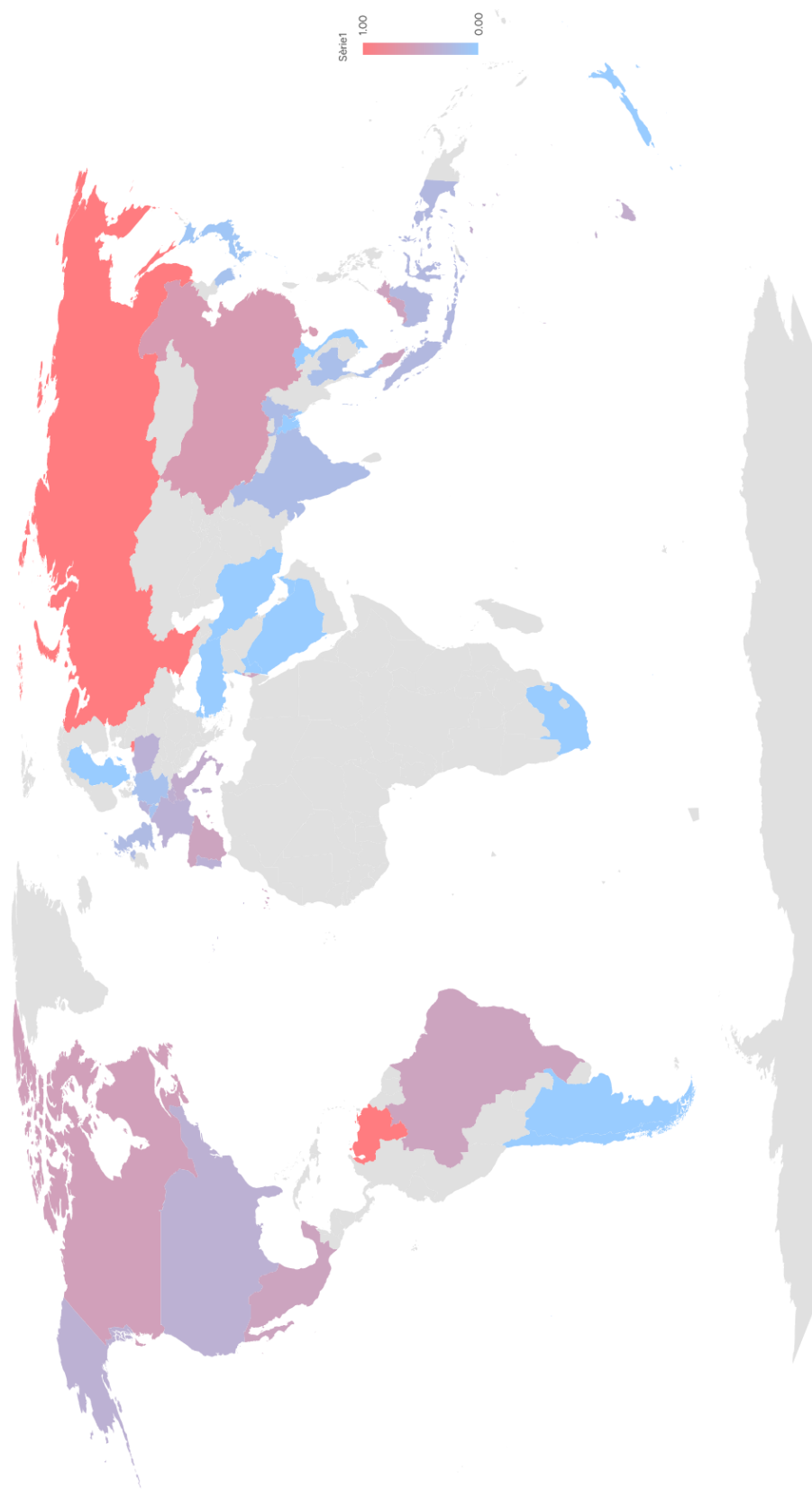


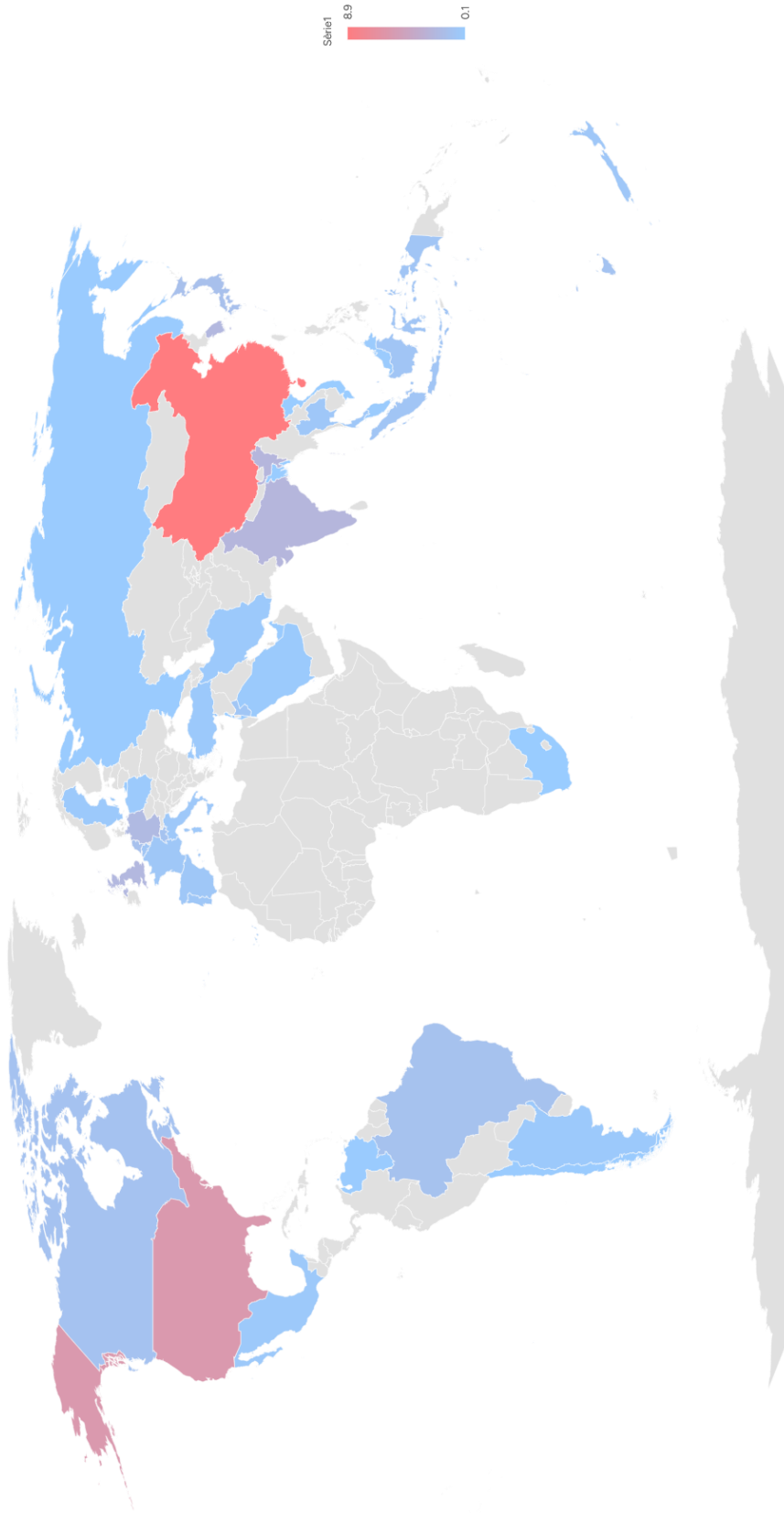
Figura 76: Primer autor dels articles de Fase I seleccionats

A les *Figures 77 i 78* es poden veure els països dels autors dels estudis de Fase I, i aquests corregits per impacte i número.



© Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Microsoft Crowdsourced Enrichments, Navinfo, Open Places, OpenStreetMap, TomTom, Wikipedia, Zenrin
 Amb la tecnologia del Bing

Figura 77: Països del primer autor dels articles de Fase I seleccionats



© Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Microsoft Crowdsourced Enrichments, NavInfo, Open Places, OpenStreetMap, TomTom, Wikipedia, Zennin
 Amb la tecnologia del Bing

Figura 78: Països del primer autor dels articles de Fase I seleccionats – Correcció per impacte i número

Com es pot veure en les Figures, la majoria dels primers autors són homes, en gairebé tots els països. Hi ha algunes excepcions com a Rússia o Veneçuela on són dones, però és perquè els articles analitzats són molt pocs (només 1) i el primer autor era una dona.

Si es miren en general, i segons el seu impacte (*Figura 78*) es pot veure que l'únic país que té més primers autors dona, és la Xina, amb 54 autors dones, i 35 homes.

Totes les taules referents a aquestes dades es poden trobar a l'Annex 2

3.1.6.4 - Comparativa estudis Fase I

En comparar els dos tipus d'estudis de Fase I, es pot veure que no hi ha massa diferències, excepte pel que fa al tipus i disseny de l'estudi. A les figures 79-83 s'observen aquestes comparacions, amb els estudis de bioequivalència representats a la figura de l'esquerra i els estudis de "First-in-Human" (FiH) a la figura de la dreta.

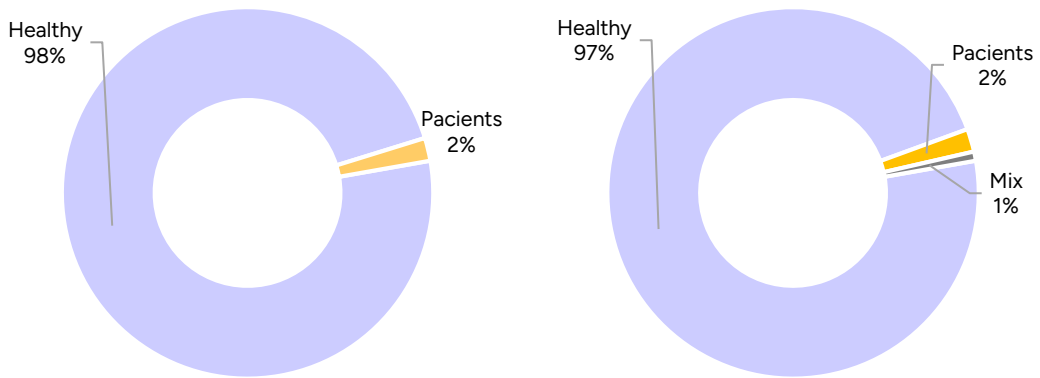


Figura 79: Població participant en els estudis de Fase I seleccionats - Bioequivalència / FiH

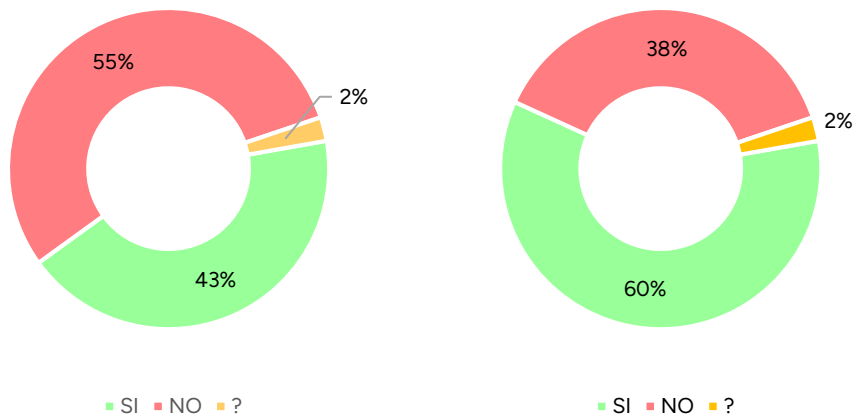


Figura 80: Participació dels dos sexes dels estudis de Fase I seleccionats - Bioequivalència / FiH

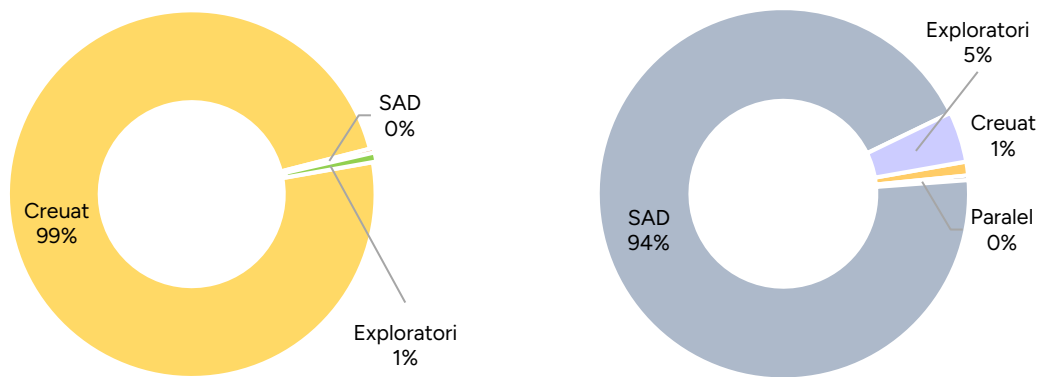


Figura 81: Disseny dels estudis de Fase I seleccionats - Bioequivalència / FiH

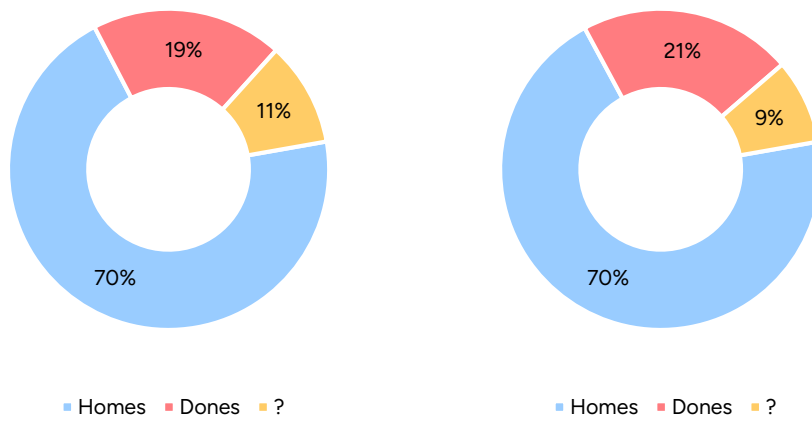


Figura 82: Sexe dels participants als estudis de Fase I seleccionats- Bioequivalència / FiH

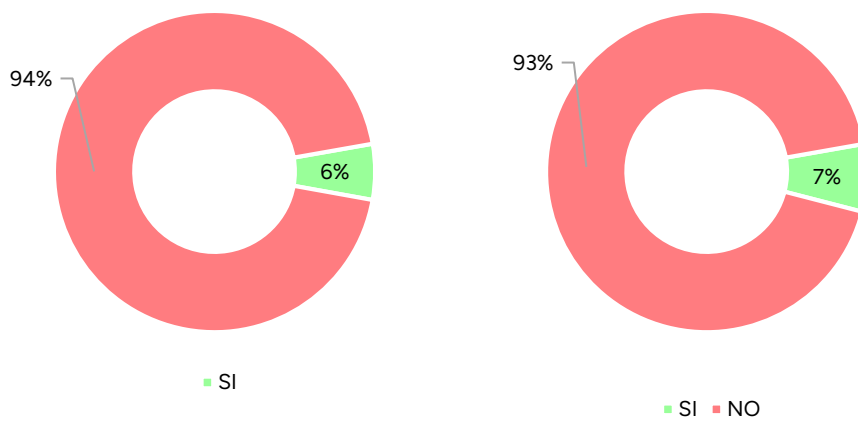


Figura 83: Estudis amb resultats diferenciats per sexe, dels estudis Fase I seleccionats- Bioequivalència / FiH

3.1.6.5 - Estudis Biosimilars

S'han analitzat els mateixos ítems que en els articles anteriors, per tal d'obtenir la mateixa informació. Finalment s'han obtingut 85 publicacions diferents.

Pel que fa al tipus de disseny d'aquests estudis, s'ha observat que un 56% (48) són estudis creuats, i un 44% (37) paral·lels. Els participants són en un 99% dels estudis voluntaris sans.

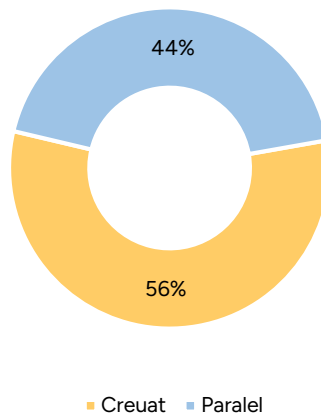


Figura 84: Disseny dels estudis biosimilars seleccionats

Si s'analitza el sexe de les persones participants en aquests estudis, hi ha un 83% de participants homes, mentre que només hi ha un 9% de dones.

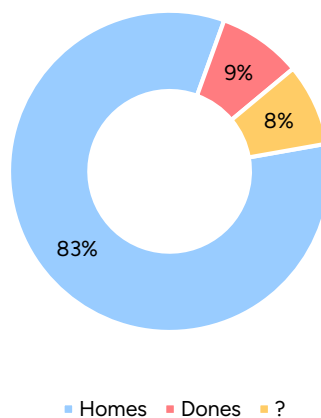


Figura 85: Sexe dels participants als estudis biosimilars seleccionats

D'aquests participants només un 24% dels estudis s'ha vist que tenen presència dels dos sexes, i en només 4 d'ells (5%) s'han mirat si hi ha diferències entre homes i dones.

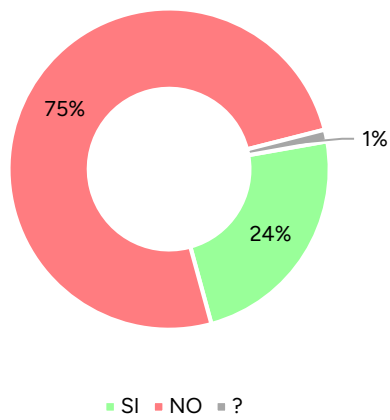


Figura 86: Participació dels dos sexes dels estudis biosimilars seleccionats

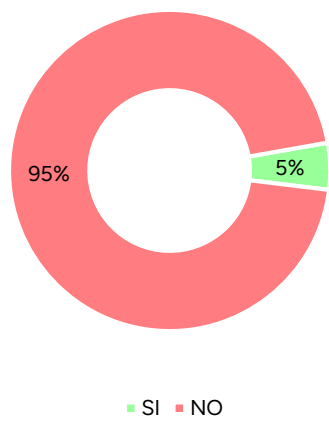


Figura 87: Estudis amb resultats diferenciats per sexe, dels estudis biosimilars seleccionats

Pel que fa als fàrmacs amb els quals s'han fet aquests estudis, la majoria són anticossos monoclonals, com es pot veure a la Taula 44:

PRINCIPI ACTIU	TOTAL
Adalimumab	16
Bevacizumab	14
Trastuzumab	11
Pegfilgrastim	10
Pertuzumab	4
Etanercept	4
Insulina	4
Denosumab	3
Tocilizumab	3
Enoxaparina	3
Liraglutida	2
Infliximab	2
Filgrastim	1
Ustekinumab	1
Eritropoietina	1
Rituximab	1
Epoetina	1
Terirapatida	1
Darbepoetina	1
Eculizumab	1
Romiplostim	1
Total	85

Taula 44: Principis actius dels estudis biosimilars seleccionats

Els anticossos monoclonals són proteïnes dissenyades per unir-se als antígens a dins de l'organisme.

Aquests antigens solen ser de cèl·lules canceroses, bacteris o virus, o fins i tot molècules implicades en malalties autoimmunes. Hi ha diferents tipus d'anticossos monoclonals segons la nomenclatura.

- **Totalment humans (terminació -umab):** Adalimumab, Tocilizumab, Ustekinumab, Eculizumab i Denosumab
- **Humanitzats (terminació -zumab):** Bevacizumab, Trastuzumab i Pertuzumab
- **Quimèrics (terminació -ximab):** Infliximab i Rituximab

Hi ha altres medicaments que són biosimilars, però no són anticossos monoclonals com els anteriors, i pertanyen a diferents famílies de fàrmacs:

- **Pegfilgrastim i Filgrastim:** Factor estimulant de colònies de granulòcits (G-CSF) per estimular la producció de neutròfils.
- **Etanercept:** Inhibidor del factor de necrosi tumoral (TNF),
- **Enoxaparina:** Anticoagulant, un tipus d'heparina de baix pes molecular.
- **Liraglutida:** Un anàleg del GLP-1, usat en el tractament de la diabetis tipus 2.
- **Insulines:** Anàlegs d'insulina, d'acció ràpida i prolongada.
- **Derivats de l'Epoetina:** Estimulants de l'eritropoesi
- **Teriparatida:** Anàleg de l'hormona paratiroidal, utilitzada per tractar l'osteoporosi.
- **Romiplostim:** Agonista del receptor de trombopoetina, usat per estimular la producció de plaquetes.

La majoria d'estudis (56 estudis) s'han realitzat amb anticossos monoclonals per tal d'avaluar la seva biosimilaritat, ja que aquests estan vinculats als medicaments biològics protegits per patents.

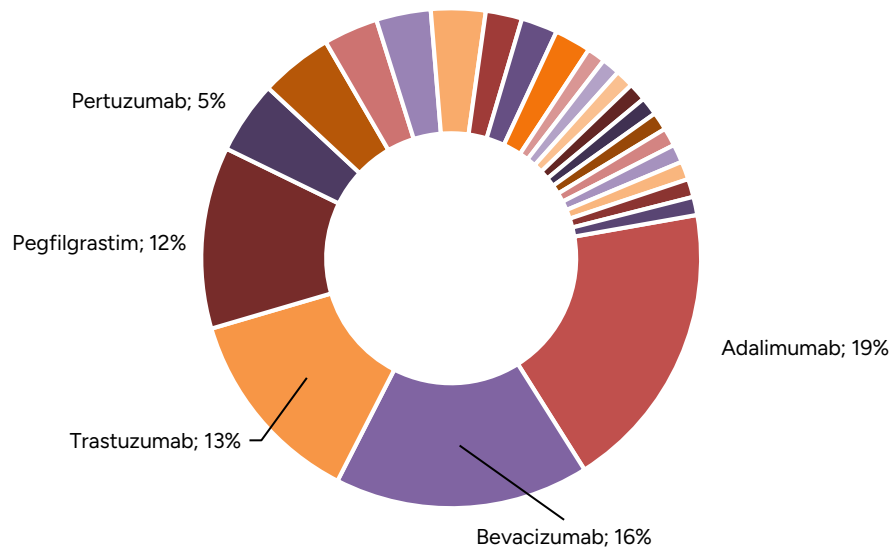


Figura 88: Principis actius dels estudis biosimilars seleccionats

Quan aquestes patents (que solen durar uns 20 anys) caduquen, altres companyies poden desenvolupar biosimilars. Això explica per què aquests fàrmacs són els més prevalents en aquesta cerca bibliogràfica durant el període analitzat.

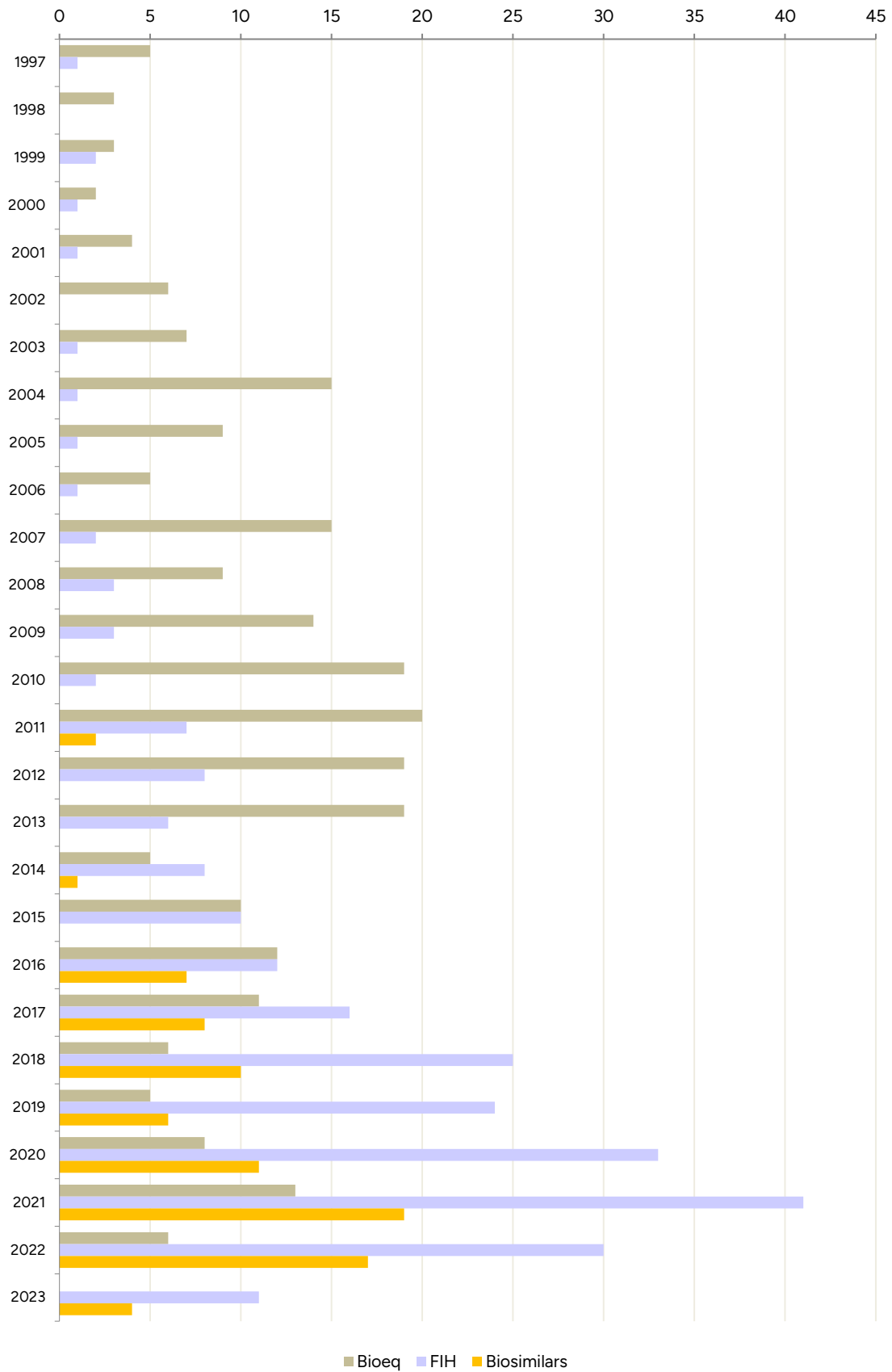


Figura 89: Evolució temporal dels articles analitzats.

3.1.6.6 - Estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau

Per tal de verificar la concordança entre les dades obtingudes en la recerca bibliogràfica i les observades en un centre de Fase I, s'han analitzat els estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau sota els mateixos paràmetres utilitzats en els estudis de bioequivalència i FiH.

Aquestes dades són les ja exposades a l'apartat de Resultats, en els estudis realitzats en voluntaris sans, amb les Figures 4-9

Aquest enfocament s'ha realitzat per a poder avaluar possibles discrepàncies entre la informació derivada de fonts bibliogràfiques i els resultats observats en la pràctica habitual i real d'un centre de Fase I com és el CIM-IR Sant Pau.

S'han analitzat un total de 29 estudis diferents, de diversos tipus, amb un 52% (15 estudis) de primera administració o *First in Human* i un 41% (12) dels estudis són bioequivalències. La resta d'estudis (7%) són estudis exploratoris, per tal de veure interaccions entre medicaments, o altres tipus d'estudis. El disseny d'aquests assajos, un 48% són SAD i el 52% són amb un disseny creuat.

Pel que fa al tipus de voluntari, en aquests assajos clínics hi van participar un 100% de voluntaris sans en tots els estudis.

Les persones que van participar en els estudis van ser un 63% d'homes i un 37% de dones, essent un 76% dels assajos clínics (22 estudis) realitzats amb presència dels dos sexes.

D'altra banda, el 24% dels estudis (7 estudis) han estat realitzats amb la participació exclusiva d'un dels dos sexes, 3 en dones i 4 en homes. De tots els estudis, només un 3% s'han fet diferenciacions dels resultats per sexe.

Tot i que en alguns assaigs clínics s'ha inclòs la participació de persones de tots dos sexes, les diferències entre homes i dones només s'han analitzat en el 3% dels estudis. Això implica que la inclusió de tots dos sexes en els assajos clínics no garanteix que els resultats es considerin des d'una perspectiva diferenciada per sexe.

Si es comparen els resultats de l'anàlisi dels estudis que s'han realitzat de manera global al CIM-IR Sant Pau i els resultats obtinguts de la cerca bibliogràfica es pot veure que són resultats molt similars pel que fa al tipus i disseny d'estudi, tipus de voluntari, participació dels dos sexes, etc.

	Estudis Fase I – Bibliografia	Estudis Fase I – CIM-IR Sant Pau
N estudis analitzats	500	29
Tipus	50% <i>First in Human</i> / 50% Bioeq.	52% <i>First in Human</i> / 41% Bioeq / 7% Exploratori
Disseny	47% SAD / 50% Creuat / 3% Altres	48% SAD / 52% Creuat
Tipus voluntari	98% Healthy / 2% Pacients	100% Healthy
Estudis amb els dos sexes	51% SI / 46% NO / 3% NA	76% SI / 24% NO
Sexe participants	70% Homes / 21% Dones / 9% NA	63% Homes / 37% Dones
Anàlisi diferències sexe	9% SI / 91% NO	3% SI / 97% NO

Taula 45: Comparativa entre característiques assajos clínics analitzats i assajos clínics CIM-IR Sant Pau

L'anàlisi comparativa entre els estudis de Fase I publicats a la bibliografia i els estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau revela diferències i similituds en diversos aspectes clau.

El nombre d'estudis analitzats és significativament més gran en la bibliografia (n = 500) en comparació amb els estudis del CIM-IR Sant Pau (n = 29).

Pel que fa al tipus d'estudi, els estudis de la bibliografia estan repartits equitativament entre *First-in-Human* (FiH) (50%) i estudis de bioequivalència (50%), mentre que al CIM-IR Sant Pau es mostra una distribució lleugerament diferent: 52% FiH, 41% bioequivalència, i un 7% d'estudis exploratoris.

En termes de disseny de l'estudi, tant els estudis de la bibliografia com els del CIM-IR Sant Pau tenen una distribució similar entre els estudis SAD (47% vs. 48%, respectivament) i estudis creuats (50% vs. 52%).

Pel que fa al tipus de voluntaris, quasi tots els estudis de la bibliografia (98%) i del CIM-IR Sant Pau (100%) es van dur a terme amb voluntaris sans, amb una mínima presència de pacients en la bibliografia (2%).

En quant a la representació de tots dos sexes, els estudis del CIM-IR Sant Pau van incloure una proporció més alta de participants de tots dos sexes (76%) en comparació amb la bibliografia (51%). Pel que fa al sexe dels participants, els estudis del CIM-IR Sant Pau mostren una proporció més equilibrada entre homes (63%) i dones (37%) en comparació amb la bibliografia (70% homes i 21% dones).

Finalment, l'anàlisi específica de diferències per sexe és poc freqüent en ambdós grups d'estudis. Només en el 3% dels estudis del CIM-IR Sant Pau es van analitzar aquestes diferències, en contrast amb el 9% dels estudis de la bibliografia. En ambdós casos, però, la majoria dels estudis no inclouen aquesta anàlisi (97% i 91%, respectivament).

Observats aquests resultats, es pot concloure que els estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau proporcionen una mostra representativa de la manera com es duen a terme els assaigs clínics a escala mundial.

En conjunt, els estudis del CIM-IR Sant Pau es mostren comparables als de la bibliografia, però amb un enfocament lleugerament més divers i inclou pel que fa a la participació de voluntaris sans de tots dos sexes. Tot i així, la necessitat de millorar l'anàlisi de les diferències de sexe és evident en ambdós grups d'estudis. L'anàlisi comparativa entre els resultats obtinguts al CIM-IR Sant Pau i els extrems de la revisió bibliogràfica internacional mostra una correlació significativa pel que fa al tipus i disseny dels estudis, la participació de voluntaris, i la inclusió de tots dos sexes.

Això es deu al fet que les característiques demogràfiques, els dissenys experimentals i les condicions sota les quals s'han realitzat aquests estudis són altament similars als que es duen a terme en altres centres de recerca. Aquestes similituds proporcionen una base sòlida per poder fer aquestes comparacions i extrapolacions.

Els resultats que s'exposen en aquesta tesi podrien ser extrapolables a la majoria d'estudis de Fase I que es realitzen mundialment, ja que les característiques dels estudis que s'han analitzat són molt semblants.



CAPITOL 4

DISCUSSIÓ

4.1 - Discussió

4.1.1 – Seguretat i farmacocinètica

Un dels objectius principals d'un estudi de fase I és determinar si el nou fàrmac és segur per a l'ús humà, així com identificar qualsevol efecte advers potencial que pugui sorgir a dosis terapèutiques o per sota terapèutiques.

Els voluntaris sans (61) ofereixen un punt de partida estable, i s'intenta que sigui sempre el més homogeni possible, fent els criteris d'inclusió i exclusió dels estudis restrictius per tal d'acotar al màxim les possibles diferències entre els voluntaris participants.

Si s'eliminen les possibles malalties, i es trien voluntaris que no tinguin cap alteració ni analítica ni de cap òrgan s'eliminen diferents factors que podrien esbiaixar els resultats i fer que fossin més difícils d'interpretar al final de l'estudi.

En eliminar la majoria de possibles factors "externs" o "no controlables", les reaccions adverses que es puguin observar poden ser més fàcilment atribuïbles al compost administrat, la qual cosa permet una avaluació més acurada del perfil de seguretat del fàrmac. No obstant això, els voluntaris són persones, que evidentment en certs moments poden tenir efectes adversos (fins i tot havent pres placebo) pel simple fet d'estar vius i s'ha de saber discernir entre els AEs que poden ser provocats pel fàrmac i els que poden aparèixer de forma espontània i no estar relacionats.

Per això els AEs es classifiquen segons la seva relació amb el producte d'investigació, com a relacionats, no relacionats, possibles, probables o *unlikely*. Segons la intensitat, es poden classificar com a *mild* (lleu), *moderate* (moderat) o *severe* (greu).

La inclusió de voluntaris sans es fa en un entorn experimental controlat, on es minimitzen les variables associades amb una malaltia o altres factors externs com altres medicaments, alimentació, hàbits, que fan que es pugui obtenir una mostra homogènia per a que els resultats siguin el més fiables possibles. (62-63)

El fet d'homogeneïtzar al màxim els voluntaris, també ajuda no només a tenir més informació amb menys interferències pel que fa a la seguretat del fàrmac, sinó que també és molt important per a determinar els paràmetres farmacocinètics en humans, que moltes vegades són desconeguts fins en aquell moment. La presència de malalties cròniques o altres alteracions analítiques, podrien alterar els processos d'absorció, distribució, metabolisme i excreció del fàrmac, modificant així el seu perfil farmacocinètic.

Els voluntaris sans permeten obtenir dades més “netes” sobre com el fàrmac es comporta en un organisme humà estàndard, essent fonamental per a l'establiment de paràmetres com la semivida, el volum de distribució i la biodisponibilitat.

Des d'un punt de vista ètic, l'ús de voluntaris sans redueix el risc mèdic i ètic associat amb l'administració d'un fàrmac que pot arribar a ser potencialment tòxic a pacients vulnerables.

Atès que els voluntaris que participen en els estudis de Fase I no tenen la malaltia que el fàrmac pretén tractar en un futur, no obtenen un benefici terapèutic i així tampoc es juga amb les expectatives que poden tenir algunes persones en trobar un tractament per la seva malaltia.

A més, la naturalesa d'aquests estudis és generalment de curta durada i la dosi administrada és inicialment molt baixa, i sovint fins i tot poden arribar a ni tenir efecte terapèutic o efectes observables d'alguna manera. Els voluntaris sans reben una compensació per la seva participació i estan degudament informats sobre els riscos i beneficis potencials, assegurant que la seva participació és voluntària i èticament justificada.

Aquesta compensació sempre està calculada d'acord amb la dedicació temporal requerida per a l'estudi, així com amb la quantitat de procediments a què el voluntari és sotmès, incloent-hi proves diagnòstiques, extraccions de sang o altres intervencions necessàries. És essencial subratllar que no es proporciona una compensació addicional en funció del risc associat a l'assaig clínic. Això significa que un voluntari no rep un pagament més elevat per participar en un assaig de First-in-Human (FiH), comparat amb un estudi de bioequivalència d'un fàrmac ja àmpliament estudiat i aprovat.

La majoria de voluntaris estan d'acord amb la quantitat de la remuneració dels estudis clínics en general, i participen en estudis per raons que van més enllà que únicament aquest benefici econòmic, com s'ha vist en diferents estudis sobre les motivacions a participar-hi. (64-65)

Si es remunerés en funció del risc, això seria èticament denunciabile perquè es podria considerar una forma de coacció econòmica. Incrementar el pagament per un major risc podria induir els voluntaris a acceptar riscos que, en altres circumstàncies rebutjarien, posant en perill la seva seguretat. Tal com s'extreu d'aquest article (66), la recerca amb voluntaris sans presenta riscos que només es poden justificar pel coneixement científic que es pot obtenir. A diferència dels pacients, els voluntaris sans no tenen cap benefici directe, cosa que fa que el balanç risc-benefici sigui l'aspecte ètic clau. És necessari minimitzar aquests riscos mitjançant criteris d'exclusió adequats, el disseny d'alternatives amb menys riscos i una monitorització estricta per garantir la seguretat dels participants.

Una coacció per la remuneració econòmica alteraria el principi fonamental del consentiment informat, ja que la decisió de participar estaria esbiaixada per la promesa d'un benefici econòmic,

i no pas pel desig genuí d'ajudar a la investigació científica. (67) Aquesta pràctica aniria en contra dels estàndards ètics internacionals, que preveuen que la participació en assajos clínics sigui completament voluntària i lliure de pressions o incentius inadequats.

Els voluntaris participants en assajos clínics i en concret al CIM-IR Sant Pau realitzen els assajos clínics per la remuneració econòmica com a primera opció (74%) però també per ajudar a avançar la ciència i la societat (24%), tal com s'extreu d'un estudi mitjançant una enquesta realitzada a voluntaris participants en assajos de Fase I (68)

4.1.2 - Diferències entre homes i dones

Pel que fa a la seguretat dels estudis de Fase I, les dades indiquen que, en general, la incidència d'AEs és baixa, i la majoria d'aquests són de caràcter lleu o moderat. En els estudis analitzats, només s'han registrat dos esdeveniments adversos severos, i només un SAE, la qual cosa suggereix un perfil de seguretat bastant elevat en aquestes fases inicials de desenvolupament clínic.

Un aspecte rellevant observat és la incidència més gran d'AEs en dones comparada amb els homes en els grups poblacionals estudiats. Quan s'analitzen els AEs per sexe, les dones no només presenten un nombre superior d'esdeveniments adversos, sinó que també mostren una mitjana més alta d'AEs per persona.

Un cas particularment evident, és el de la dismenorrea, que s'ha registrat en 13 casos. Cal assenyalar que aquests AEs, en la majoria de les ocasions, es classifiquen com a no relacionats, ja que les voluntàries ja patien aquest símptoma abans de l'administració del tractament.

Una altra troballa destacada és que en la major part dels PT registrats, les dones mostren una incidència superior en comparació amb els homes, amb algunes excepcions aïllades. A més, es constata que les dones presenten un major nombre d'AEs moderats en relació amb els lleus, mentre que, en els homes, els AEs tendeixen a ser majoritàriament lleus.

Això suggereix que, tot i que les dones experimenten un major nombre d'AEs, aquests tendeixen a ser de més intensitat que en els homes, aquests a més s'ha vist que tenen diferències significatives entre les dues poblacions.

En analitzar la relació dels AEs amb el fàrmac, s'ha observat que els homes tenen menys AEs classificats com a probables, mentre que les dones tenen tant un nombre més elevat d'AEs no relacionats, així com un nombre superior d'AEs probables.

Aquesta observació és fonamental, ja que relaciona directament la presència d'AEs amb el fàrmac en estudi, indicant que les dones tenen una major susceptibilitat a experimentar esdeveniments adversos associats a l'exposició al fàrmac.

Moltes vegades aquests efectes adversos no es recullen o no es diferencien per sexe, fet que pot causar que molts efectes secundaris no es recullin o que no reflecteixin la realitat, com es pot veure en aquest estudi (69) on s'analitza la freqüència i s'han trobat resultats similars als d'aquesta tesi, amb estudis on no s'han analitzat ni mirat diferències entre sexes.

Concentracions plasmàtiques més elevades en dones en comparació amb els homes, atribuïdes a diferències fisiològiques entre sexes, poden donar lloc a aquest augment de AEs, com pot ser en un augment de la toxicitat de fàrmacs.(70)

Aquestes dades obtingudes donen suport a la hipòtesi inicial de la tesi, que proposa que les dones experimenten un nombre més elevat d'AEs a causa de les diferències farmacocinètiques, resultant en concentracions més altes de fàrmac en sang. Això reforça la importància de considerar les diferències fisiològiques entre sexes en el disseny i l'anàlisi dels estudis clínics, ja que aquestes poden influir directament en la seguretat i l'eficàcia dels tractaments.

Un exemple que podria explicar aquesta situació és el dolor. Existeixen diferències en la sensibilitat al dolor entre sexes, especialment la tendència de les dones a tenir un llindar de dolor més baix i una major sensibilitat al dolor, i aquestes diferències poden ser extrapolades a altres àmbits de la salut.

Això pot explicar per què les dones tendeixen a experimentar més efectes adversos en els medicaments. Els canvis hormonals poden afectar la manera en què el cos metabolitza els fàrmacs, i la composició corporal de les dones, generalment amb més greix corporal, pot influir en la distribució i efectivitat dels medicaments. A més, les dones, en utilitzar més medicaments per alleujar el dolor, poden estar més exposades als efectes adversos associats a aquests fàrmacs, com s'extreu d'aquests dos articles (71,72) amb altres raons com poden ser les diferències culturals, psicològiques o de gènere que també afecten a aquesta pràctica.

4.1.3 - Diferències dels paràmetres farmacocinètics entre homes i dones

Les anàlisis realitzades sobre les diferències farmacocinètiques entre homes i dones (59) han proporcionat resultats que avalen i confirmen les hipòtesis inicials, les quals postulaven l'existència de variacions significatives entre sexes en diversos paràmetres farmacocinètics. Mitjançant proves estadístiques robustes, com la **t de Student** i l'**ANOVA**, s'han detectat diferències estadísticament significatives entre homes i dones en la majoria dels paràmetres avaluats, incloent l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció dels fàrmacs.

L'única excepció observada és el **temps de semivida**, un paràmetre que no ha mostrat diferències significatives entre sexes en cap de les anàlisis realitzades, incloent-hi les proves de **Zscore**. Aquesta absència de variació és coherent amb la naturalesa del paràmetre, ja que la **semivida** depèn principalment de les propietats inherents del fàrmac i no de les característiques fisiològiques o interindividuals. (73-74)

La coherència dels resultats, tant pel que fa a la significació estadística com a la confirmació de les hipòtesis prèvies, reforça la solidesa de les dades obtingudes i la validesa de la mida de la mostra utilitzada. Això suggereix que les dades seleccionades han estat adequades per identificar amb precisió les diferències observades, contribuint així a la fiabilitat i validesa científica dels resultats i confirmant la rellevància de tenir en compte el sexe com a variable clau en els estudis farmacocinètics.

Diversos estudis han examinat aquestes diferències, arribant fins i tot a possibilitar la predicció de la presència d'efectes adversos gràcies a les notables diferències farmacocinètiques observades. En aquest estudi, s'ha pogut determinar i predir l'aparició d'EA en dones basant-se exclusivament en les diferències farmacocinètiques existents entre homes i dones (76). Aquest resultat reforça el valor científic d'aquesta tesi, ja que confirma l'existència d'aquestes diferències.

Les dones presenten concentracions més altes del fàrmac en sang i amb igualtat de semivida, tarden més temps en eliminar els fàrmacs que els homes (57). Això probablement contribueix al fet que les reaccions adverses als medicaments siguin més probables, tal i com s'ha vist en els resultats d'aquesta tesi, suggerint la possibilitat que les dones estiguin rutinàriament sobre medicades.

Malauradament, hi ha molts fàrmacs que no es disposa de la seva farmacocinètica en dones, pel que no existeixen aquestes dades estratificades. Els resultats actuals i els observats en diferents estudis també donen suport a l'argument que aquestes diferències es troben en molts medicaments, (76-82) de diferents famílies farmacològiques

AUC

En les dones l'AUC tendeix a ser més elevada en dones que en homes per a alguns fàrmacs. Això es deu a factors com una major proporció de greix corporal (on certs fàrmacs liposolubles poden acumular-se), un metabolisme hepàtic més lent en alguns casos, i diferències en l'expressió d'enzims metabolitzadors, com els citocroms P450, tal com s'ha pogut veure en els resultats de la tesi, existeixen diferències significatives. En canvi, els homes tenen aquests valors més baixos, a causa d'un metabolisme més ràpid i una eliminació més marcada. Les diferències en el flux sanguini hepàtic també poden influir, ja que els homes solen tenir un flux més alt, facilitant la depuració dels fàrmacs. (72-75, 79)

C_{MAX}

En les dones, la C_{MAX} pot ser més elevada, especialment aquells fàrmacs que són lipofílics o depenen de mecanismes d'absorció que es veuen afectats per la velocitat gàstrica o la distribució tissular. També influeixen les diferències en el pes corporal i el volum de distribució.

Els homes, sovint tenen un major volum de líquid extracel·lular, i acaben tenint una C_{MAX} més baixa, ja que el fàrmac es dilueix en un volum corporal, que en definitiva és més gran que les dones, observant diferències significatives. Tanmateix, en fàrmacs que són predominantment hidrosolubles, aquesta diferència pot ser menys marcada. (79)

Metabolisme hepàtic: Les dones tenen, en general, una activitat enzimàtica diferent (per exemple, variacions en l'activitat de les isoenzims del CYP3A4), la qual cosa pot influir en el metabolisme de molts fàrmacs.

Volum de distribució: Les dones tenen menys massa corporal magra i més teixit adipós, la qual cosa pot augmentar la distribució de fàrmacs liposolubles i alterar el seu perfil farmacocinètic.

Excreció renal: En alguns casos, la depuració renal és més baixa en dones, fet que contribueix a una major AUC i, possiblement, a una C_{MAX} més elevada per a certs fàrmacs.

Composició corporal: Els homes solen tenir un major percentatge de massa muscular i una menor quantitat de greix corporal en comparació amb les dones, mentre que les dones tenen més teixit adipós. Això afecta especialment el Vd dels fàrmacs lipofílics (solubles en greixos), que es poden acumular més en el teixit adipós. També pot fer que la C_{MAX} En dones, aquests fàrmacs poden tenir un Vd més elevat i una distribució més àmplia.

Percentatge d'aigua corporal: Els homes tenen una proporció d'aigua corporal superior a les dones. Com a resultat, els fàrmacs hidrosolubles poden tenir un Vd més gran en homes, ja que hi ha més aigua corporal disponible per a la distribució del fàrmac.

Unió a proteïnes plasmàtiques: Les diferències en els nivells d'algunes proteïnes plasmàtiques, com l'albumina, poden influir en la fracció lliure de fàrmac disponible per distribuir-se als teixits. Els fàrmacs que s'uneixen en gran manera a les proteïnes poden tenir un Vd diferent entre homes i dones, depenent dels nivells d'aquestes proteïnes en sang, en el cas de voluntaris sans tots tenen uns nivells òptims d'albumina i un filtratge glomerular correcte. Això seria important en persones que tinguessin problemes renals o hepàtics. (83)

Diferències hormonals: Els estrògens i altres hormones sexuals poden influir en la distribució dels fàrmacs. Per exemple, en certes fases del cicle menstrual o durant l'embaràs, les dones poden experimentar canvis en la distribució dels fàrmacs a causa de les fluctuacions hormonals, aquestes fluctuacions no s'han estudiat i no se sap com s'absorbeix o distribueix un fàrmac segons el dia de cicle.

4.1.5 - Si s'inclouen homes i dones en els estudis i no mirem diferències, de què serveix?

En els últims anys, es solen ja incloure tant homes com dones, seguint les recomanacions tant de la FDA, EMA i altres entitats reguladores i comitès ètics per garantir que els resultats siguin aplicables a la població general (82). Aquesta pràctica reflecteix el reconeixement que el sexe biològic i el gènere poden influir en la resposta als tractaments farmacològics, en els efectes adversos i en les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques dels fàrmacs.

Tanmateix, com s'ha vist en l'anàlisi del segon bloc, sobre els estudis realitzats mundialment, sovint es presenta una paradoxa: encara que els estudis incloguin una mostra mixta de gènere, molts no analitzen o reporten les diferències específiques entre homes i dones en els seus resultats.

En tots els articles analitzats, només en un 9% dels 500 s'han analitzat alguna mena de diferències entre els voluntaris homes i dones. En els estudis realitzats al CIM-IR Sant Pau aquest valor és una mica més baix, d'un 3%, ja que en els estudis de FiH només hi participen homes.

Això planteja la qüestió de si aquesta inclusió, sense l'anàlisi de les diferències de gènere, és realment útil o si pot resultar, en certa manera, ineficaç des d'un punt de vista científic. Incloure tant homes com dones en els assajos clínics és un primer pas necessari cap a una recerca equitativa i inclusiva. No obstant això, si posteriorment no s'analitzen les dades per sexe i gènere, de què serveix?

Molts investigadors poden acabar fent igual que les empreses que fan *greenwashing*, (85-86) però amb les dones, en els estudis de Fase I, fent *genderwashing*. El *genderwashing* és un fenomen en el qual la inclusió de dones en diversos àmbits com podrien ser en equips de treball, empreses, directives... es fa només per complir amb les normatives o per projectar una imatge inclusiva.

En el cas dels estudis de Fase I, aquesta pràctica del *genderwashing* seria acabant fent estudis amb els dos sexes sense dur a terme anàlisis reals sobre les diferències de gènere un cop obtinguts els resultats

Això no només perpetua biaixos existents, sinó que també desvia els esforços necessaris per abordar les desigualtats reals en la resposta als tractaments. Per evitar aquesta pràctica, és imprescindible que els investigadors adoptin una metodologia, que valori i analitzi de manera rutinària (però sense caure en la desgana) com el sexe i el gènere influeixen en els resultats dels assajos, avançant així cap a una veritable anàlisi dels resultats amb perspectiva de gènere real.

4.1.6 – Inclusió de persones transgènere a estudis Fase I

La inclusió de persones transgènere (87) en estudis de Fase I és un tema complex que requereix una consideració acurada des de diverses perspectives científiques i ètiques.

En un estudi recent (88) s'han analitzat tots els assaigs clínics amb persones transgènere registrats a ClinicalTrials.gov entre el 2007 i el 2023. Els resultats indiquen un augment dels assaigs clínics inclusius amb persones transgènere a partir del 2008, amb la majoria d'aquests enfocats en malalties infeccioses i salut mental.

Això planteja diverses qüestions quan es tracta d'incloure persones transgènere, moltes de les quals prenen o han pres teràpies hormonals i, en alguns casos, han passat per cirurgies de confirmació de gènere. En aquest punt és on hi poden haver discussions sobre si una persona transgènere és sana (segons els criteris d'inclusió dels assajos Fase I) per a poder participar-hi.

Segons informes recents i articles publicats, (89) es calcula que al voltant del 0,3% al 0,6% de la població global s'identifica com a transgènere. Això vol dir que, amb una població mundial d'aproximadament 8.000 milions de persones (dades de 2023), el nombre de persones trans podria oscil·lar entre 24 i 48 milions.

Aquestes xifres varien segons els països i les regions. Als Estats Units, per exemple, el Williams Institute (90) estimava que al 2021 que al voltant del 0,6% de la població adulta era transgènere. En altres països, les dades poden ser més difícils d'obtenir per la manca d'estudis o pel fet que les persones transgènere sovint no se senten segures per revelar la seva identitat en entorns menys tolerants.

Les persones transgènere sovint segueixen teràpies hormonals de per vida per alinear el seu cos amb la seva identitat de gènere (91). Aquestes hormones, com l'estrògen o la testosterona, poden influir significativament en el metabolisme dels medicaments. Per exemple, els estrògens poden alterar la funció hepàtica i la capacitat del cos per metabolitzar determinades substàncies, mentre que la testosterona pot afectar la massa muscular afectant la distribució i eliminació dels fàrmacs.

Incorporar persones transgènere en estudis de Fase I podria oferir una comprensió més àmplia sobre com aquests factors hormonals alteren la farmacocinètica i farmacodinàmica dels medicaments, però també podria complicar la interpretació dels resultats, ja que la variabilitat

induïda per les hormones podria fer més difícil detectar efectes adversos o establir dosis segures.

La inclusió d'homes i dones cisgènere, així com d'homes i dones transgènere, (91) en els assaigs clínics hauria de basar-se en criteris científics específics per garantir una avaluació adequada dels efectes dels fàrmacs en diferents poblacions.

La pregunta de si s'haurien de fer distincions específiques entre aquestes categories és especialment pertinent en el context de la variabilitat hormonal.(92)

Un dels dilemes actuals és que en els assaigs clínics, les dones cis sovint poden participar sense tenir en compte el moment del cicle menstrual en què es troben quan prenen la medicació, tot i que les fluctuacions hormonals poden afectar els resultats farmacocinètics i farmacodinàmics. Això genera una bretxa en la comprensió dels efectes dels fàrmacs en dones cis, ja que no es consideren factors hormonals que podrien influir en la seva resposta als tractaments.

D'altra banda, un dels arguments emprats per limitar la participació de dones transgènere en assaigs clínics de fase I és precisament la seva situació hormonal, especialment en els casos en què reben teràpies hormonals. No obstant això, si els nivells hormonals no es controlen en la majoria dels assajos clínics, tant en dones trans com en cis, aquest raonament sembla contradictori.

Aquesta situació posa de manifest una incoherència en els criteris d'inclusió basats en el gènere i els nivells hormonals, fet que subratlla la necessitat d'establir pautes clares i igualitàries per garantir que la recerca clínica sigui representativa de la diversitat de la població i que els factors hormonals es considerin adequadament en tots els casos.

Actualment, a la majoria d'assajos de Fase I, no es permet participar a homes ni dones que estiguin prenent medicació crònica, només en alguns estudis es permeten anticonceptius en les dones. Això posa encara més de manifest el problema.

La participació de dones que utilitzen anticonceptius hormonals en assaigs clínics sovint es permet sense monitoritzar el moment exacte del seu cicle menstrual, tot i que les variacions hormonals poden influir en la resposta als fàrmacs. Curiosament, es plantegen restriccions en la participació de dones transgènere que prenen hormones, fet que genera una disparitat en els criteris d'inclusió basats en els nivells hormonals.

Un altre dels arguments utilitzats per limitar la participació de persones transgènere en assajos clínics és l'existència d'intervencions quirúrgiques de confirmació de gènere. Tot i que és comprensible que les persones que s'hagin sotmès a cirurgies recents (generalment < 6 mesos)

no puguin participar, un cop superat aquest període, aquestes persones podrien ser candidates per participar en assajos clínics de manera segura.

Les cirurgies de confirmació de gènere, poden afectar la resposta farmacològica de manera significativa, ja que els canvis fisiològics induïts per aquestes intervencions, juntament amb les teràpies hormonals i altres medicaments necessaris, poden modificar aspectes com la distribució del greix corporal o la funció renal, factors que influeixen en la farmacocinètica i poden alterar la farmacocinètica.

Per tant, és molt important tenir en compte que aquests canvis podrien fer que les persones trans reaccionin de manera diferent als medicaments, comparat amb individus que no han estat sotmesos a aquestes modificacions quirúrgiques i/o hormonals.

La inclusió de persones transgènere podria requerir un augment de la mida de la mostra o una estratificació específica per assegurar que les conclusions siguin vàlides per a tots els grups. Tal com s'ha vist en diversos articles (93-95) incloure altres poblacions augmenta la possible variabilitat dels resultats, i per mantenir la potència estadística, s'ha d'augmentar la n de la mostra.

Aquesta estratificació, però, podria complicar els resultats i requerir una anàlisi estadística més complexa per descompondre els efectes de les teràpies hormonals i les cirurgies, comparat amb els efectes del medicament en estudi.

Abans de poder establir una manera de diferenciar els resultats, aquests s'haurien d'estratificar per 4 grups diferents. Si imaginem una situació utòpica, hi haurien 4 grups: Dones cis, dones trans, homes cis i homes trans. Ens podem fer la pregunta si això seria una millora o no i quina n seria la mínima per tal de poder veure diferències significatives a l'hora de fer els estudis clínics.

Hi ha una necessitat ètica d'incloure persones transgènere en els estudis per garantir que els medicaments siguin segurs i efectius per a tothom. Però com s'ha dit anteriorment, la seva inclusió podria generar dades més variables, complicant l'anàlisi i posant en risc la validesa dels resultats generals per la població majoritària. A més, els pocs estudis amb persones transgènere segueixen perpetuant l'estigma de la societat LGTBIQ+, ja que són estudis relacionats amb malalties sexuals, (97-101) històricament atribuïdes erròniament a aquesta població, com per exemple aquests articles sobre la infecció del VIH o profilaxi del VIH.

La mostra ha de ser representativa del món "real" i ha de poder extrapolar-se de la millor manera, per tal d'obtenir resultats fiables i segurs. La inclusió de persones transgènere podria requerir anàlisis estadístiques més sofisticades per descompondre els factors que poden modificar els resultats, cosa que augmentaria la complexitat i lleugerament els costos dels estudis de Fase I.

Pel que fa al tema de la confidencialitat i les persones transgènere podrien enfrontar-se a riscos addicionals relacionats amb la seva identitat de gènere, com la revelació no desitjada durant l'estudi. Si això no es regula bé, moltes persones trans es podrien veure discriminades a l'hora de participar en assajos clínics en centres que encara no tinguin integrada la perspectiva de gènere en aquest àmbit.

És ètic i científicament correcte incloure aquestes persones, que representen l'1% com a màxim de la població mundial? Tampoc és molt correcte científicament que la majoria d'estudis es realitzin en caucàsics i, en segon lloc, xinesos, quan aquests representen el 12% i el 60% de la població respectivament. (102) A més, com s'ha pogut observar en els resultats, molts dels estudis es fan en països on la majoria no són caucàsics (Índia, Xina, Japó, etc.)

Crec que una aportació que es podria derivar de la present tesi, seria fer assaigs clínics de Fase I de manera exclusiva amb persones transgènere, diferenciant entre homes trans i dones trans. Aquests estudis s'haurien de fer amb fàrmacs amb una farmacocinètica ben establerta, per tal de determinar si hi ha diferències significatives en la resposta a aquests medicaments segons el gènere transicional. Aquest enfocament permetria una avaluació precisa de les possibles interaccions entre el gènere, les teràpies hormonals i els fàrmacs. La informació obtinguda podria donar context i paràmetres per tal de poder fer fins i tot un model, per a saber com es comporten, i així tenir dades d'aquesta població que normalment no es troba representada en els estudis de Fase I.

Des d'una perspectiva conservadora, i considerant que les indústries farmacèutiques sovint adopten enfocaments basats en criteris de maximització de mercat, és poc probable que abandonin models centrats en el capitalisme i el benefici propi i individual.

Aquesta situació es veu reforçada per estructures socioeconòmiques basades en un sistema capitalista, que sovint perpetua la dominació de la societat heteronormativa, heteropatriarcal i només centrada en poblacions caucàsiques benestants. Aquest biaix estructural constitueix un obstacle significatiu per a la inclusió de grups minoritaris, en general, en la investigació clínica.

Per abordar aquest desafiament, les solucions haurien d'emergir des de la comunitat científica i estar liderades per departaments de salut i investigació d'organismes públics nacionals, que poden desenvolupar polítiques que promoguin la diversitat i la representativitat en els assaigs clínics. Això implicaria l'establiment de regulacions i incentius per garantir que es tingui en compte la diversitat poblacional en el desenvolupament de fàrmacs de forma real, evitant el *genderwashing*, com ja s'ha comentat anteriorment.

4.1.7 - Dos sexes o infinits sexes?

La noció tradicional de sexe com a una dicotomia binària, és a dir, masculí i femení, ha dominat la biologia i la medicina durant molt de temps. Aquesta perspectiva es basa en la presència de dos conjunts de cromosomes (XX i XY), òrgans reproductors masculins i femenins, i característiques sexuals secundàries distintives. La inclusió dels dos sexes en investigació és clau per tal de poder determinar diferències entre les malalties, ja que aquestes poden variar entre sexes.

Actualment, des de la comunitat científica es planteja si la idea binomial de dos sexes és correcta o si s'està quedant antiquada.

Anne Fausto-Sterling és una destacada biòloga i teòrica del gènere, coneguda per la seva recerca en biologia, gènere i sexualitat. Ha desenvolupat idees influents sobre com la biologia i la cultura interactuen en la formació del gènere. Qüestiona la binarietat del sexe, (101) proposant cinc categories:

- **Homes (mascles):** persones amb cromosomes XY i característiques físiques típiques del sexe masculí.
- **Dones (femelles):** persones amb cromosomes XX i característiques físiques típiques del sexe femení.
- **Herms (hermafrodites veritables):** persones que tenen teixits ovàrics i testiculars, és a dir, amb gònades tant masculines com femenines.
- **Merms (pseudohermafrodites masculins):** persones que tenen testicles i algunes característiques físiques femenines però no tenen ovaris.
- **Ferms (pseudohermafrodites femenins):** persones que tenen ovaris i algunes característiques físiques masculines però no tenen testicles.

El llibre anomenat *Sexing the Body*, també és un recull de totes aquestes investigacions que ha realitzat durant tots aquests anys. (104) Aquesta autora i moltes altres, defensen que el sexe és o pot ser un espectre, i que s'hauria de poder definir d'aquesta manera.

4.1.7.1 - El sexe com un espectre

Si ens basem en la infografia que la Dra. Amanda Montañez ha publicat a la revista *Scientific American*, (105-106) es pot veure que es poden diferenciar els homes i les dones des de diferents vessants, tal com també s'ha explicat a la introducció de la tesi. Una imatge de la infografia es pot veure l'Annex 2 (*Figura A*)

Es poden mirar diferents característiques biològiques, fisiològiques, genètiques, anatòmiques entre altres

Segons la infografia, a grans trets es podrien classificar fins i tot a 10 grups diferents a banda del que es coneix com a dona típica biològica i home típic biològic.

Si acceptem que el sexe és un espectre, apareix el repte de definir un nombre concret de sexes. Pot existir un nombre finit? En un espectre, els punts entre dos extrems poden ser infinits, implicant que, teòricament, hi podria haver infinits sexes. La diferenciació del sexe entre homes i dones basada en criteris purament biològics és un tema complex, ja que diversos factors contribueixen a la seva definició.

Cromosomes

Tradicionalment, el sexe biològic s'associa als cromosomes XX (femella) i XY (mascle), però existeixen altres combinacions cromosòmiques com XXY o XO que demostren que existeix certa variabilitat en el sexe.

Moltes d'aquestes altres combinacions presenten també altres problemes de desenvolupament, com ara el 45XO (síndrome de Turner) en què en una dona li falta totalment o parcialment un dels cromosomes sexuals. També pot existir el 47XXY (síndrome de Klinefelter) un home amb un cromosoma sexual X extra. Aquest també pot existir amb les variants 48XXXXY, 49XXXXY.

Aquests individus tenen diferents manifestacions i complicacions. També existeix la configuració cromosòmica 48XYY, i altres combinacions entre els cromosomes sexuals que s'acompanyen molt sovint de complicacions fisiològiques o anatòmiques.

Si ens basem en els gens, poden existir variacions sexuals més enllà del patró XX i XY, encara que els cromosomes X i Y solen determinar l'aparença fenotípica de la majoria dels individus. Aquestes variacions genètiques sovint es consideren malalties atípiques i poden influir en l'elegibilitat per participar en assaigs clínics de Fase I, que requereixen individus "sans".

Això genera un dilema: poden les persones amb configuracions genètiques no tradicionals ser considerades sanes i, per tant, participar en aquests estudis de Fase I?

Gens

Els gens com el SRY, present al cromosoma Y, juguen un paper clau en el desenvolupament de les característiques masculines, (107) però altres gens també influeixen en la diferenciació sexual.

Classificar les persones segons la presència de gens específics pot resultar complicat i un cop s'ha analitzat, el resultat pot ser molt simplista, ja que es corre el risc de definir el sexe i la salut d'una persona només per la presència d'una característica genètica.

En els assaigs clínics de Fase I, sovint no es fa una ni una anàlisi completa ni parcial del genoma dels voluntaris, fet que fa inviable l'ús d'una classificació genètica d'aquest tipus. Per tant, aquesta aproximació no és pràctica ni seria un bon mètode per tal de classificar a les persones en diferents sexes, A més si es veiés un defecte genètic, també seria molt difícil de determinar si és una persona sana o no. Podria participar en assajos Fase I?

Òrgans sexuals interns i externs:

Homes i dones es diferencien pels seus òrgans sexuals, en el cas de les dones, ovaris, trompes, cèrvix. I els homes penis, testicles, pròstata... No obstant això, existeixen variacions anomenades intersexuals o fins i tot hermafrodites on les persones poden tenir característiques d'ambdós sexes.

De fet, aquesta classificació és la que s'utilitza des de fa segles. Als inicis de l'espècie humana, el moment del part quan es veia si el bebè era un nen o una nena mirant si tenia els òrgans sexuals masculins i femenins. Actualment, això es determina durant el primer trimestre de vida del fetus, mitjançant l'observació de la presència dels òrgans sexuals a través d'una ecografia. És el que s'anomena "sexe en néixer" i aquesta assignació de sexe en la majoria de casos s'alinea amb el sexe anatòmic i genotípic del bebè.

Quan no es pot determinar segons les característiques fenotípiques sexuals el sexe d'un bebè és un bebè intersexual, aquesta definició està emparada per l'Oficina de l'Alt Comissariat de les Nacions Unides per als Drets Humans, i es pot determinar quan "no s'ajusten a les nocions binàries típiques dels cossos masculins o femenins" (108)

El terme "intersexual" es refereix a persones que neixen amb característiques sexuals que no encaixen estrictament en les definicions típiques de masculí o femení. Això pot incloure variacions en els cromosomes, les gònades, les hormones o els genitals.

Aproximadament l'1,7% de la població neix amb alguna forma d'intersexualitat, (106) un percentatge comparable a la incidència de tenir cabells pèl-rojos. Aquesta variabilitat biològica demostra que el desenvolupament sexual no és estrictament binari, sinó que pot presentar-se en un espectre divers.

Hormones

Els nivells de testosterona i estrògens varien significativament entre homes i dones, i es modifiquen al llarg de la vida, especialment durant etapes com la pubertat i la menopausa. Classificar el sexe basant-se en els nivells hormonals pot semblar senzill, però existeix una variabilitat considerable dins d'un mateix sexe, ja que factors com el cicle menstrual o l'estat pre o post menopàusic influeixen en els nivells hormonals femenins. Aquesta variabilitat suggereix que si el sexe es defineix per hormones, el resultat seria un espectre amb infinits punts de diferenciació.

Pel que fa a la determinació del sexe segons els nivells hormonals, i si s té en compte el sexe com a espectre, si el sexe es defineix pels nivells d'hormones masculines i femenines, aleshores cada persona podria tenir una composició hormonal única, generant tantes variacions de sexe com persones facin proves hormonals per determinar-ne els nivells.

Aquesta situació planteja una qüestió recurrent en aquesta discussió: Què significa ser una persona sana en aquest context? I, en relació amb això, podrien persones amb aquests desordres hormonals ser aptes per participar com a voluntaris en estudis clínics de Fase I?

Són preguntes difícils de contestar, ja que cada vegada es posa més en dubte la definició de sexe, però la de persona sana, que pot participar en assajos clínics no s'ha modificat massa, i no sembla que es pugui modificar fàcilment, ja que el que es busca en tot moment és l'homogeneïtat de voluntaris.

Característiques sexuals secundàries

Aquestes diferències són habitualment atribuïdes als efectes de les hormones sexuals, principalment la testosterona i els estrògens, però cal tenir en compte que altres factors com la genètica, la nutrició i l'ambient també influeixen en aquestes característiques.

Les diferències entre homes i dones en les característiques sexuals secundàries, com la distribució del greix corporal, el to de veu i el creixement del pèl, són influïdes principalment per les hormones, especialment la testosterona i els estrògens.

Hi ha característiques que permeten establir diferències fenotípiques entre els homes i les dones. Les persones encarregades de realitzar les inclusions al CIM-IR Sant Pau no sol·liciten als participants la presentació dels seus genitals per verificar si presenten òrgans sexuals masculins o femenins i establir el sexe.

La determinació del sexe es basa en una anamnesi detallada i una revisió exhaustiva de tots els sistemes corporals per assegurar-ne la funcionalitat. Així mateix, es realitza una entrevista amb el potencial voluntari per recollir informació sobre antecedents personals, malalties preexistents i problemes crònics. Per tant, la determinació del sexe del participant es fonamenta en una avaluació mèdica integral, revisió de les característiques sexuals secundàries i en la informació sobre el sexe registrada en el DNI del participant.

Hi ha característiques secundàries que són típiques de cada sexe: Les dones solen acumular més greix en els malucs i les cuixes, mentre que els homes ho fan a l'abdomen. A més, la testosterona en els homes provoca un to de veu més greu i un creixement més pronunciat del pèl corporal i facial. No obstant això, la variabilitat en aquestes característiques pot ser considerable i es veu afectada per factors genètics, nutricionals i ambientals.

És important destacar que les diferències en les característiques sexuals secundàries no es basen únicament en els nivells hormonals. Factors genètics com les variants en els gens implicats en la síntesi i la metabolització d'hormones poden influir en la forma en què aquestes característiques es manifesten. A més, factors ambientals com la nutrició i l'exposició a substàncies exògenes (per exemple, disruptors endocrins) poden alterar els nivells hormonals i, per tant, la manifestació d'aquestes característiques.

4.1.8 - Dosis diferents de la vida real

Com s'ha confirmat i vist en aquesta tesi, hi ha diferències significatives entre els homes i les dones quan es parla de paràmetres farmacocinètics.

Els homes i les dones metabolitzen els medicaments de manera diferent, com s'ha vist anteriorment, això ha portat al fet que en alguns casos, podria ser necessari administrar dosis diferents segons el sexe per optimitzar l'eficàcia i minimitzar els efectes adversos. Tot i que aquesta idea té un fonament farmacèutic i podria millorar significativament la seguretat dels tractaments, la seva aplicació en la pràctica presenta dificultats importants i diverses consideracions a tenir en compte.

Les diferències en la farmacocinètica entre homes i dones són clares i hi ha diferències significatives en la majoria de paràmetres farmacocinètics que s'atribueixen tal com s'ha pogut observar en els resultats d'aquesta tesi, sobretot a factors com el pes, IMC i el sexe. La composició de greixos, la funció renal, els nivells hormonals i la velocitat metabòlica són característiques inherents a cada sexe, que fan que hi hagi aquestes diferències.

També cal destacar i tenir en compte que això és important en els fàrmacs que siguin molt diferents, o tinguin un marge terapèutic estret o en fàrmacs que s'utilitzin de forma crònica, ja que hi poden haver problemes de sobredosi i d'acumulació de fàrmac.

En situacions amb fàrmacs que tenen marge terapèutic estret o que necessiten control, ja es fa, independentment siguin homes o dones, i als hospitals el servei de farmàcia també realitza controls dels nivells plasmàtics, etc.

Per exemple, les dones, en general, poden tenir una major concentració de greix corporal, la qual cosa podria afectar la distribució de fàrmacs liposolubles. A més, les variacions en els nivells hormonals, especialment durant el cicle menstrual, podrien influir en la resposta a determinats medicaments, suggerint que una dosi òptima podria variar no només entre sexes, sinó també dins d'un mateix sexe segons el moment del cicle.

Voler aplicar aquesta diferenciació de dosis a la vida real, segurament és una visió molt utòpica de la situació, ja que les empreses farmacèutiques haurien d'invertir molts diners per tal de fer presentacions dels medicaments diferents. Si actualment no hi ha fàrmacs amb presentacions diferents segons la raça o ètnia (fet que podria ser fins i tot racista vist per algunes persones) no crec que sigui possible fer aquestes diferenciacions de presentacions entre homes i dones.

Tots els fàrmacs tenen un marge terapèutic, que ens dona un rang per tal que es puguin administrar els fàrmacs i tinguem efecte farmacològic sense arribar al mínim tòxic en què comencen a aparèixer efectes secundaris. La majoria de fàrmacs aquest marge terapèutic és bastant gran i permet poder administrar-los a homes i dones sense tenir efectes secundaris. Amb aquestes dades llavors es pot plantejar la pregunta de: Valdria la pena tenir dosis diferents?

Els fàrmacs que tenen un marge terapèutic estret (109) serien els fàrmacs que podrien estar disponibles amb dosis diferents, ja que tot els altres tenen un marge suficient per tal de no causar problemes de toxicitat per una banda, o d'ineficàcia per una altra.

Totes aquestes raons fan plantejar-se si els beneficis podrien superar els riscos així com les possibles pèrdues econòmiques que suposaria fer tota la inversió per tal de tenir dues presentacions diferents.

L'administració de dosis diferenciades podria complicar la prescripció de medicaments en la pràctica diària. A més, podrien sorgir complicacions en la dispensació de medicaments, on caldria assegurar que les farmàcies tinguessin disponibles les dosis adequades per a cada sexe.

Els pacients podrien trobar confús o fins i tot es podrien augmentar els errors de dosificació si existissin dues dosis diferents dels diferents medicaments en funció del sexe.

En definitiva, la idea de poder tenir dosis diferents segons el sexe, és beneficiosa pels pacients, ara bé, la seva implementació a la vida real presenta dificultats que representarien canviar el paradigma de molts sectors, com el sector farmacèutic, els professionals de la salut i l'educació dels pacients. Per tant, sembla difícil que es pugui aplicar en el cas que es recomanin dosis diferents per homes i dones.

4.1.9 - Implicació dels laboratoris

Com ja s'ha comentat, podrien existir diferents dosificacions segons el sexe. Però això és viable? És possible que es puguin fer els medicaments des de la indústria farmacèutica amb diferents dosis i presentacions?

S'ha observat, per exemple, que alguns medicaments com les benzodiazepines (110-111) o els fàrmacs per a malalties cardiovasculars (112-115) poden tenir efectes diferents o requerir dosis ajustades segons el sexe, com en aquests articles s'ha vist i demostrat. Per tant, científicament hi ha una base sòlida per investigar aquestes diferències i ajustar les dosis en conseqüència.

Pel que fa a les races o ètnies, s'han documentat variacions en certs enzims metabòlics, com els citocroms P450 (116-119), que són claus en el metabolisme dels medicaments. Això podria justificar l'ajustament de les dosis en funció d'aquests factors genètics, com s'ha vist amb els anticoagulants o els medicaments per a la pressió arterial.

Les empreses farmacèutiques, en l'actualitat, segueixen un model de producció massiu, amb una única formulació i dosis estàndard per a la majoria de la població. Diferenciar les dosis per a homes i dones o per grups ètnics requeriria costos addicionals, potser no tant en la fase de recerca però sí en la de producció. Per exemple, per un mateix fàrmac caldria fer diferents presentacions, per a poder diferenciar la dosi en funció del sexe o de la raça.

Tot i que hi ha una creixent consciència sobre la importància de la medicina personalitzada, la pressió econòmica per mantenir els costos baixos i la complexitat logística dificulten la implementació d'aquestes diferències a gran escala. Actualment, els marges de benefici de les farmacèutiques es basen en l'estandardització i la producció en massa. De fet, hi ha moltes empreses farmacèutiques que obtenen els seus beneficis exclusivament de fabricar i preparar medicaments genèrics, i només tenen activitat galènica, sense part d'investigació. Tal i com s'extreu de la memòria d'activitats de la AEMPS (120) on s'observa que hi ha una gran part dels medicaments que són genèrics i fabricats a Espanya, per empreses només dedicades a fabricació de genèrics.

4.1.10 - El repte d'implementar-ho

Encara que científicament hi ha prou evidència per justificar les dosis diferenciades, tant per sexe com per raça, el principal repte és el cost d'implementar aquestes pràctiques. La manca de segments clarament definits dins dels sistemes de salut global dificulta que les empreses tinguin incentius per invertir a produir fàrmacs diferenciats.

A més, com ja s'ha comentat anteriorment. En el cas dels fàrmacs que tenen un marge terapèutic i un rang de seguretat gran, és realment necessari? Val la pena aquesta inversió?

Segons els resultats d'aquesta tesi es poden relacionar nivells plasmàtics elevats amb la presència de AE, per tant, podria ser un punt a favor per tal que es comenci a plantejar aquesta implementació (difícil i complicada) però ajudaria a evitar certs AEs

En definitiva, tot i que científicament seria beneficiosa la diferenciació de dosis segons sexe i raça, implementar-ho comporta moltes dificultats des d'un punt de vista econòmic, logístic i ètic.

A curt termini, sembla poc probable que les empreses farmacèutiques adoptin aquesta pràctica de forma generalitzada, encara que hi ha possibilitats que el futur de la medicina personalitzada pugui avançar en aquesta direcció si es troben solucions per reduir els costos i millorar l'eficiència.



CAPITOL 5 CONCLUSIONS

5.1- Conclusions

1. Les dones tenen més AEs que els homes als estudis de Fase I i només representen un 20% de la població participant en estudis Fase I
2. Existeixen diferències significatives entre homes i dones pel que fa a la intensitat dels AEs
3. Les dones tenen més AEs classificats com a probables que els homes, de manera significativa.
4. Les dones tenen més AEs no relacionats que els homes de manera significativa.
5. Les dones tenen característiques farmacocinètiques diferents, causades per múltiples diferències biofisiològiques i existeixen diferències significatives entre homes i dones en els següents paràmetres farmacocinètics: C_{MAX} , AUC, Vd/F
6. Existeixen diferències significatives entre homes i dones en els següents paràmetres farmacocinètics corregits per IMC i per pes : AUC/IMC, AUC/pes, C_{MAX} /IMC, C_{MAX} /pes
7. No hi ha diferències significatives en el temps de semivida entre sexes
8. S'ha observat una tendència estadística (però no significativa) entre valors elevats de paràmetres farmacocinètics amb valors d'AUC i C_{MAX} i aparició d'AEs relacionats
9. Només en un 3% dels estudis s'analitzen les diferències entre sexes i en gairebé un 70% dels estudis publicats el primer autor és un home
10. Les dones podrien patir més efectes secundaris a causa de les dosis comercialitzades, que són les mateixes que pels homes.
11. S'hauria d'aplicar la perspectiva de gènere en el disseny i anàlisi dels assajos amb medicaments, des de la fase preclínica fins a la seva comercialització

La infrarepresentació de les dones en els assajos clínics de Fase I limita la comprensió dels perfils farmacocinètics i farmacodinàmics femenins, ja que les seves característiques fisiològiques específiques sovint no es consideren ni s'analitzen. L'aplicació d'un enfocament de gènere en aquests assaigs suposaria revisar les guies establertes, ajustar les metodologies i desenvolupar noves eines d'anàlisi. Només quan s'integri la diversitat en la ciència, podrem aspirar a una veritable comprensió de la salut humana en tota la seva complexitat



CAPITOL 6

BIBLIOGRAFIA

6 - Bibliografia

6.1 – Referències del text

1. Cox KR. First national clinical trial in Australia. *Med J Aust.* 1968;1(24):1023–30.
2. Karl H. Pfuetez , Marjorie M. Pyle , H. Corwin Hinshaw. "The First Clinical Trial of Streptomycin in Human Tuberculosis." *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, 71(5), p. 752–754
3. Waggoner MR, Lyerly AD. Thalidomide “: Revisiting the Legacy of Frances Kelsey. 2023;1–13.
4. Devlin SM, Iasonos A, O’Quigley J. Stopping rules for phase I clinical trials with dose expansion cohorts. *Stat Methods Med Res.* 2022;31(2):334–47.
5. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of clinical trials.* Fundamentals of Clinical Trials. 2015. 1–550 p.
6. Mahipal A, Nguyen D. Risks and benefits of phase 1 clinical trial participation. *Cancer Control.* 2014;21(3):193–9.
7. Fitilev S, Vozzhaev A, Shkrebniova I, Kliuev D, Saakova L. Early phase clinical research as viewed by healthy volunteers. 2023;(2023(1)):32–8.
8. Breithaupt-Groegler K, Coch C, Coenen M, Donath F, Erb-Zohar K, Francke K, et al. Who is a ‘healthy subject’?—consensus results on pivotal eligibility criteria for clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):409–16.
9. Azeka E, Fregni F, Auler JOC. The past, present and future of clinical research. *Clinics.* 2011;66(6):931–2.
10. Beery AK, Zucker and I. Sex Bias in Neuroscience and Biomedical Research *Annaliene. Neurosci Biobehav.* 2011;23(1):1–7.
11. Mazure CM, Jones DP. Twenty years and still counting: Including women as participants and studying sex and gender in biomedical research. *BMC Womens Health.* 2015;15(1):1–16.
12. Berlin JA, Ellenberg SS. Inclusion of women in clinical trials. *BMC Med.* 2009;7:56.

13. Myles S, Tocci C, Falk M, Lynch S, Torres C, Brown B, et al. A Multicenter Investigation of Factors Influencing Women's Participation in Clinical Trials. *J Women's Heal.* 2018;27(3):258–70.
14. Del Carmen MG, Rice LW. Underrepresentation of women in clinical trials : Why gynecologic oncologists are worried. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):616–9.
15. Schmucker DL, O'Mahony MS, Vesell ES. Women in Clinical Drug Trials: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 1994;27(6):411–7.
16. Simon V. Wanted: Women in clinical trials. *Science (80).* 2005;308(5728):1517.
17. Franconi F, Campesi I. Sex and gender influences on pharmacological response: An overview. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(4):469–85.
18. Freire AC, Basit AW, Choudhary R, Piong CW, Merchant HA. Does sex matter? the influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm.* 2011;415(1–2):15–28.
19. Obias-Manno D, Scott PE, Kaczmarczyk J, Miller M, Pinnow E, Lee-Bishop L, et al. The Food and Drug Administration Office of Women's Health: Impact of science on regulatory policy. *J Women's Heal.* 2007;16(6):807–17.
20. Obias-Manno D, Scott PE, Kaczmarczyk J, Miller M, Pinnow E, Lee-Bishop L, et al. The Food and Drug Administration Office of Women's Health: Impact of science on regulatory policy. *J Women's Heal.* 2007;16(6):807–17.
21. Docherty JR, Stanford SC, Panattieri RA, Alexander SPH, Cirino G, George CH, et al. Sex: A change in our guidelines to authors to ensure that this is no longer an ignored experimental variable. *Br J Pharmacol.* 2019;176(21):4081–6.
22. Laguna Goya Noa, Andrés Rodríguez-Trelles Fernando de. Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: 2007. *Rev. Esp. Salud Publica .* 2008; 82(3): 343-350.
23. Chilet-Rosell E. Gender bias in clinical research, pharmaceutical marketing, and the prescription of drugs. *Glob Health Action.* 2014;7(1):1–11.

24. Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GMC. Sex differences in drug effects: Interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;214:91–105.
25. Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GMC. Sex differences in drug effects: Interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;214:91–105.
26. Juul KV, Klein BM, Sandström R, Erichsen L, Nørgaard JP. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2011;300(5):1116–22.
27. Mondragón-Ceballos R, Barrios-de Tomasi J, Hernández-López LE. Oxitocina y vasopresina : diferencias sexuales y sus implicaciones clínicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(2):196–203.
28. Fausto-Sterling A. Sex/Gender: Biology in a Social World. *Sex/Gender Biol a Social World*. 2012;1–146.
29. Stevens L. Sex chromosomes and sex determining mechanisms in birds. *Sci Prog*. 1997;80 (Pt 3):197–216. PMID: 9354761.
30. Ainsworth C. Sex redefined. *Nature*. 2015;518(7539):288–91.
31. Gilbert, S. *Developmental Biology*, 9th Edition, Sinauer Associates, Sunderland.
32. Kessler, S. *Lessons from the Intersexed*, Rutgers University, New Brunswick, NJ.
33. Arboleda VA, Young CE, South D, Angeles L. differentiation. 2015;10(10):603–15.
34. Jones T. *Intersex Studies: A Systematic Review of International Health Literature*. SAGE Open. 2018;8(2).
35. Tannenbaum C, Day D. Age and sex in drug development and testing for adults. *Pharmacol Res*. 2017;121:83–93.
36. Schiebinger, L. *Has Feminism Changed Science?*, Harvard University Press, Cambridge, MA.
37. Ridgeway CL, Correll SJ. Unpacking the gender system a theoretical perspective on gender beliefs and social relations. *Gend Soc*. 2004;18(4):510–31.
38. Hyde JS, Bigler RS, Joel D, Tate CC, van Anders SM. The future of sex and gender in psychology: Five challenges to the gender binary. *Am Psychol*. 2019;74(2):171–93.

39. Marshall Z, Welch V, Minichiello A, Swab M, Brunger F, Kaposy C. Documenting Research with Transgender, Nonbinary, and Other Gender Diverse (Trans) Individuals and Communities: Introducing the Global Trans Research Evidence Map. *Transgender Heal.* 2019;4(1):68–80.
40. Scandurra C, Mezza F, Maldonato NM, Bottone M, Bochicchio V, Valerio P, et al. Health of non-binary and genderqueer people: A systematic review. *Front Psychol.* 2019;10(June).
41. Aultman B. Cisgender. *TSQ Transgender Stud Q.* 2014;1(1–2):61–2.
42. LeVay, S. (2011). *Gay, straight, and the reason why: The science of sexual orientation.* Oxford University Press.
43. Bailey, J. M., Dunne, M. P., & Martin, N. G. Genetic and environmental influences on sexual orientation and its correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 78(3), 524-536.
44. Hines, M. Prenatal testosterone and gender-related behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(1), 83-97.
45. LeVay, S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, 253(5023), 1034-1037.
46. Kinsey, A. C., Pomeroy, W. B., & Martin, C. E. *Sexual Behavior in the Human Male.* W.B. Saunders Company.
47. Foucault, M. *The History of Sexuality, Volume 1: An Introduction.* Pantheon Books.
48. Herek, G. M. Beyond "homophobia": Thinking about sexual stigma and prejudice in the twenty-first century. *Sexuality Research & Social Policy*, 1(2), 6-24.
49. King DE. The Inclusion of Sex and Gender Beyond the Binary in Toxicology. *Front Toxicol.* 2022;4(July):4–7.
50. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol.* 2014;171(3):580–94.
51. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44(1):499–523.

- 52.** Declaration of Helsinki: World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
- 53.** Good Clinical Practice (GCP) Guidelines: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E6(R2) Good clinical practice: Integrated addendum to ICH E6(R1). 2016. Disponible a: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
- 54.** Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1–14.
- 55.** U.S. Government Accountability Office. Drug safety: Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. Gao-01-286R. 2001;343(25):1–8. Disponible a: <http://www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf>
- 56.** Franconi F, Raparelli V, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender landscape in pharmacology. *Pharmacol Res* 2017;123:93–4. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.001>
- 57.** Fletcher C V., Acosta EP, Strykowski JM. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Adolesc Heal*. 1994;15(8):619–29.
- 58.** Cirrincione LR, Huang KJ. Sex and Gender Differences in Clinical Pharmacology: Implications for Transgender Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):897–908.
- 59.** Chu T. Gender differences in pharmacokinetics. *US Pharm*. 2014;39(9):40–3.
- 60.** Phoenix WinNonlin® software v 8.3 (Certara USA, Inc., Princeton, NJ, USA)
- 61.** Ferguson PR. Clinical trials and healthy volunteers. *Med Law Rev*. 2008;16(1):23–51.
- 62.** McManus L, Davis A, Forcier RL, Fisher JA. Appraising Harm in Phase I Trials: Healthy Volunteers' Accounts of Adverse Events. *J Law Med Ethics*. 2019;47(2):323–333.
- 63.** Karakunnel JJ, Bui N, Palaniappan L, Schmidt KT, Mahaffey KW, Morrison B, et al. Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development. *J Transl Med*. 2018;16(1):1–15. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1710-5>

64. Bergmann F, Matzneller P, Weber M, Yeghiazaryan L, Fuereder T, Weber T, et al. Perception of clinical research among patients and healthy volunteers of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(10):1647–55.
65. Range K, M D, Moser YA. Assessing Payment to Healthy Volunteers in Clinical Research: The Research Subject's Perspective. *Bone*. 2012;23(1):1–7.
66. Miller FG. Ethical issues in research with healthy volunteers: Risk-benefit assessment. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(6):513–5.
67. Manton KJ, Gauld CS, White KM, Griffin PM, Elliott SL. Qualitative study investigating the underlying motivations of healthy participants in phase I clinical trials. *BMJ Open*. 2019;9(1):1–9.
68. Castillo M. Motivación y satisfacción de voluntarios que participan en ensayos clínicos Fase I. [TFM] Universidad de Nebrija. Instituto Europeo Estudios Empresariales.Barcelona
69. Garcia-Sifuentes Y, Maney DL. Reporting and misreporting of sex differences in the biological sciences. *Elife*. 2021;10:1–14.
70. Gloria Kang GJ, Ewing-Nelson SR, Mackey L, Schlitt JT, Marathe A, Abbas KM SS. Sex Differences in Human and Animal Toxicology: Toxicokinetics. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139–48.
71. Keogh E, Boerner KE, Ogboli Nwasor E. Overview of Sex and Gender Differences in Human Pain. 2024;1–3.
72. Mogil JS, Bailey AL. Sex and gender differences in pain and analgesia. Vol. 186, *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V.; 2010. P 140–157
73. Andrade C. The Practical Importance of Half-Life in Psychopharmacology. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(4):22f14584. Published 2022 Jul 25.
74. Tucker GT. Principles of pharmacokinetics. *Ciba Found Symp*. 1979;(74):13-33.
75. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1–14.
76. Duan JZ. Applications of population pharmacokinetics in current drug labelling. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(1):57–79.

77. Salzano A, Demelo-Rodriguez P, Focused Review of Gender Differences in Antithrombotic Therapy. *Curr Med Chem*. 2017;24(24):2576-2588.
78. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, Saw J, Johnston N, Schenck-Gustafsson K, et al. Sex differences in cardiovascular disease – Impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol*. 2017;46:46–70.
79. Schwartz JB. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107–21.
80. Marazziti D, Baroni S, Picchetti M, Piccinni A, Carlini M, Vatteroni E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: Effect of sex. *CNS Spectr*. 2013;18(3):118–27.
81. Thürmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998 Nov;36(11):586-90. PMID: 9849747.
82. Filipescu D, Ștefan M. Sex and gender differences in anesthesia: Relevant also for perioperative safety? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 May;35(1):141-153. doi: 10.1016/j.bpa.2020.12.006. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33742574.
83. U.S. Food and Drug Administration. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice. *Fed Regist*. 1993 Jul 22;58(139):39406-16. PMID: 11645233.
84. EMEA Guideline: Gender considerations in the conduct of clinical trials (EMA/CHMP/3916/2005)
85. Natalie Jester, Rosie Walters, Gender Washing War: Arms Manufacturers and the Hijacking of #InternationalWomensDay, *International Political Sociology*, Volume 18, Issue 3, September 2024
86. Asif M, Khan PA, Irfan F, Salim M, Jan A, Khan M. Is gender diversity is diversity washing or good governance for firm sustainable development goal performance: A scoping review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Nov;30(53):114690-114705. doi: 10.1007/s11356-023-30211-6. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37848790.
87. Safer JD, Tangpricha V. Care of the Transgender Patient. *Ann Intern Med*. 2019 Jul 2;171(1):ITC1-ITC16.
88. Schonrock Z, Brackeen S, Delarose KE, Tran TQ, Cirrincione LR. Transgender people in clinical trials of drugs and biologics: An analysis of ClinicalTrials.gov from 2007 to 2023. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(10):2332-2342

89. Winter S, Diamond M, Green J, et al. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet*. 2016; 388(10042): 390-400. doi:10.1016/S0140-6736(16)00683-8
90. Williams Institute. Transgender people. Williams Institute. [Data d'accés 15 Juliol de 2024]. Disponible a: <https://williamsinstitute.law.ucla.edu/subpopulations/transgender-people/>
91. Monteiro S, Brigeiro M, Barbosa RM. Transgender health and rights. *Cad Saude Publica*. 2019;35(4):e00047119. English, Portuguese, Spanish.
92. Hughes JP, Emel L, Hanscom B, Zangeneh S. Design Issues in Transgender Studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Aug 15;72 Suppl 3(Suppl 3):S248-51. PMID: 27429191; PMCID: PMC4955862.
93. *Fundamentals of Clinical Trials*. Fifth Edition. By L.M. Friedman, C.D. Furberg, D. DeMets, D.M. Reboussin, C.B. Granger. 2015, pp 550, Eur 62.39, ISBN: 978-3-319-18538-5. Springer International Publishing, Cham, Switzerland.
94. Graham Kalton, Dallas W. Anderson, Sampling Rare Populations, Royal Statistical Society. *Journal. Series A: General*, Volume 149, Issue 1, January 1986, Pages 65-82
95. Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, Brass LM, Horwitz RI. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(1):19-26. doi:10.1016/s0895-4356(98)00138-3
96. Walker LE, Stackpoole M, Hodge D, FitzGerald R. Incorporating transgender and nonbinary participants in phase 1 clinical drug trials: Current knowledge gaps and considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Oct;90(10):2343-2348. doi: 10.1111/bcp.16073. Epub 2024 May 9. PMID: 38725250.
97. Andrasik M, Grove D, Broder G, Scott H, Allen M, Karuna S. A descriptive analysis of transgender participants in phase 1-2a trials of the HIV Vaccine Trials Network (HVTN) in the United States and Peru. *Vaccine*. 2019 Jun 27;37(29):3911-3917.
98. Marzinke MA, Hanscom B, Wang Z, Safren SA, Psaros C, Donnell D, Richardson PA, Sullivan P, Eshleman SH, Jennings A, et al. HPTN 083 study group. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir for HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a secondary analysis of the HPTN 083 trial. *Lancet HIV*. 2023 Nov;10(11):e703-e712.

- 99.** MacDonell KK, Wang B, Phanuphak N, Janamnuaysook R, Srimanus P, Rongkavilit C, Naar S.
Optimizing an mHealth Intervention to Improve Uptake and Adherence to HIV Pre-exposure
Prophylaxis in Young Transgender Women: Protocol for a Multi-Phase Trial. *JMIR Res Protoc.* 2022
May 19;11(5):e37659
- 100.** Marzinke MA, Fogel JM, Wang Z, Piwowar-Manning E, Kofron R, Moser A, Bhandari P, Gollings R, et al.
Extended Analysis of HIV Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex with
Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. *Antimicrob Agents
Chemother.* 2023
- 101.** Andrasik M, Grove D, Broder G, Scott H, Allen M, Karuna S. A descriptive analysis of transgender
participants in phase 1-2a trials of the HIV Vaccine Trials Network (HVTN) in the United States and
Peru. *Vaccine.* 2019 Jun 27;37(29):3911-3917.
- 102.** United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population
Prospects 2022. Disponible a: <https://population.un.org/wpp/>
- 103.** Fausto-Sterling, A. The Five Sexes: Why Male and Female are not Enough. *The Sciences.* 19-24. (1993).
- 104.** Fausto-Sterling A *Sexing the Body: Gender Politics and the Construction of Sexuality* - New York:Basic
Books, 2000, 488 pp. Basic Books, 387 Park Ave S., New York, NY 10016, USA. *Politics and the Life
Sciences.* 2001;20(1):95-96
- 105.** Amanda Montañez. Visualizing Sex as a Spectrum. *Scientific American* .SCIENTIFIC AMERICAN, a
Division of Springer Nature America, Inc - Aug 29, 2017 Disponible a:
<https://www.scientificamerican.com/blog/sa-visual/visualizing-sex-as-a-spectrum/>
- 106.** Montañez A. Beyond XX and XY. *Sci Am.* 2017;317(3):50-51. doi:10.1038/scientificamerican0917-50
- 107.** Hossain A, Saunders GF. The human sex-determining gene SRY is a direct target of WT1. *J Biol Chem.*
2001;276(20):16817-16823.
- 108.** United Nations Free & Equal. Intersex – Challenges and Solutions [Internet]. Disponible a:
<https://www.unfe.org/en/know-the-facts/challenges-solutions/intersex>

- 109.** Habet S. Narrow Therapeutic Index drugs: clinical pharmacology perspective. *J Pharm Pharmacol.* 2021;73(10):1285-1291. doi:10.1093/jpp/rgab102
- 110.** Ochs HR. Benzodiazepine: Bedeutung der Kinetik für die Therapie. *Benzodiazepines: significance of kinetics for therapy.* *Klin Wochenschr.* 1983 Mar 1;61(5):213-24.
- 111.** Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry.* 1992;149(5):587-595.
- 112.** Stolarz AJ, Rusch NJ. Gender Differences in Cardiovascular Drugs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(4):403-410
- 113.** Tamargo J, Rosano G, Walther T, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(3):163-182.
- 114.** Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(214):211-236.
- 115.** Mihailidou AS, Ashton AW. Cardiac effects of aldosterone: does gender matter?. *Steroids.* 2014;91:32-37
- 116.** Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, et al. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J.* 2013;34(41):3198-3205
- 117.** Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):89-295.
- 118.** Xue H, Lu Y, Xue Z, et al. The effect of CYP1A1 and CYP1A2 polymorphisms on gastric cancer risk among different ethnicities: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(5):4741-4756.
- 119.** Richardson M, Kirkham J, Dwan K, Sloan DJ, Davies G, Jorgensen AL. CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7(1):204
- 120.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Memoria de actividades 2023 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2023. Disponible a: <https://memoria.aemps.gob.es/docs/memoria-2023.pdf>



ANNEX

ANNEX 1

Seguretat i Farmacocinètica

Taules Grup A: AEs registrats en la població EVS

PLACEBO	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
	D	40	20	0	0
	H	21	11	2	0
	Total	61	31	2	0

ACTIU	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
	D	269	130	8	3
	H	344	170	7	0
	Total	613	300	15	2

TOTS	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
	D	309	150	8	2
	H	365	181	9	0
	Total	674	331	17	2

POBLACIÓ EVS					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Related	N				Total
Probable	9		8		17
Possible	191	33	294	18	536
Unlikely	11	1	22	1	35
Not Related	55	7	22	2	86
Total	266	41	346	21	674

ACTIU	Dona	Home
Probable	9	8
Possible	191	294
Unlikely	11	22
Not Related	55	22

PLACEBO	Dona	Home
Probable	0	0
Possible	33	18
Unlikely	1	1
Not Related	7	2

POBLACIÓ EVS					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Intensitat	N				Total
Mild	152	28	179	21	380
Moderate	112	13	165		290
Severe	2		2		4
Total	266	41	346	21	674

ACTIU	Dona	Home
Mild	152	179
Moderate	112	165
Severe	2	2

PLACEBO	Dona	Home
Mild	28	21
Moderate	13	
Severe		

POBLACIÓ EVSHD – Taules Grup B

PLACEBO	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
	D	22	11	0	0
	H	11	4	0	0
	Total	33	15	0	0

ACTIU	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
	D	193	91	3	1
	H	129	66	4	0
	Total	322	157	7	1

TOT	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
	D	215	102	3	1
	H	140	70	4	0
	Total	356	172	7	1

POBLACIÓ EVSHD					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Related	N				Total
Probable	9		8		17
Possible	134	19	98	10	261
Unlikely	9	1	10	1	21
Not Related	40	3	14		57
Total	192	23	130	11	356

ACTIU	Dona	Home
Probable	9	8
Possible	134	98
Unlikely	9	10
Not Related	40	14

PLACEBO	Dona	Home
Probable	0	0
Possible	19	10
Unlikely	1	1
Not Related	3	0

POBLACIÓ EVSHD					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Intensitat	N				Total
Mild	118	19	92	10	239
Moderate	73	4	36		113
Severe	1		1		2
Total	192	23	129	10	354

ACTIU	Dona	Home
Mild	118	92
Moderate	73	36
Severe	1	1

PLACEBO	Dona	Home
Mild	19	11
Moderate	4	
Severe		

Taules Grup C: POBLACIÓ EVSHDA

ACTIU	Etiquetes de fila	Suma de Num. AES	Suma de AE	Suma de NO-TEAE	Suma de SAE
	D	193	92	3	1
	H	129	65	4	0
	Total general	322	157	7	1

POBLACIÓ EVSHDA			
	Sexe		
	D	H	
Related	ACTIU	ACTIU	Total
Probable	9	8	17
Possible	135	97	232
Unlikely	9	10	19
Not Related	40	14	54
Total	193	129	322

POBLACIÓ EVSHDA			
	Sexe		
	D	H	
	ACTIU	ACTIU	
Intensitat	N		Total
Mild	119	92	211
Moderate	73	36	109
Severe	1	1	2
Total	193	129	322

Taula D: Llistat de tots els AEs registrats – Població EVSHD

Població EVSHD					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Preferred Term (PT)	N				Total
Abdominal pain	1				1
Absent			1		1
Acillary absces			1		1
Adrenergic syndrom	1				1
Akathisia	1		1		2
Ankle sprain	1				1
Anxiety	1				1
Apathy	1				1
Aphonia	2				2
Asthenia	10	1	4	1	16
Back pain		1	2		3
Blunted affect	5		2		7
Blurred vision	1	2			3
Bruxism	1		1		2
Chest pain	1				1
Cold	2		4		6
Constipation	1	1	2	1	5
Covid-19	2		1		3
Cramps			1		1
Decreased appetite	1				1
Diarrhoea	7		1		8
Disturbance in attention	2				2
Dizziness	11	2	11		24
Dizziness on standing up				2	2
Double vision		1			1
Drowsiness	3	1	6		10
Drowsiness on standing up		1			1
Dry mouth	6	2	11	3	22
Dysmenorrhea	13	2			15
Ear pain	1				1
Epigastric discomfort			1		1
Epistaxis	1				1
Fatigue	2				2
Feeling cold	1		1		2
Feeling drunk	9		5		14

Població EVSHD					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Feeling hot			2	1	3
Flatulence			1		1
Gastroenteritis	1				1
Haematoma			1		1
Headache	51	5	26	3	85
High			1		1
High feeling			1		1
Impulsive behavior			1		1
Listless			1		1
Migraine			1		1
Muscle cramps			1		1
Muscle pain			1		1
Muscle spasms			1		1
Muscle twitching	1				1
Mydriasis	1				1
Nasopharyngitis	3				3
Nausea	14		10		24
Nervous			2		2
Neuropatic pain			1		1
Oropharyngeal pain	2				2
Palitations			1		1
Paresthesia			1		1
Perichondritis			1		1
Photophobia			1		1
Pruritus			1		1
Pyrexia	1		1		2
Pyrosis	1	2	2		5
Rash			1		1
Resting tremor	2				2
Salivation		2	1		3
Soft stools	1		1		2
Somnolence	10		4		14
Sore throat			1		1
Stomach discomfort	1				1
Syncope	3				3
Throat pain	4				4
Tonsilitis			1		1
Toothache	1		3		4

Població EVSHD					
	Sexe				
	D		H		
	Placebo		Placebo		
	0	1	0	1	
Tremor			2		2
Upper back pain	1				1
Vaginal candidiasis	1				1
Vomiting	5		1		6
Total	192	23	130	11	356

Taula E: Llistat de tots els AEs registrats – Població EVSHDA

Població EVSHDA			
Preferred Term (PT)	DONA	HOME	Total
Headache	51	26	77
Nausea	14	10	24
Dizziness	11	11	22
Dry mouth	6	11	17
Asthenia	10	4	14
Feeling drunk	9	5	14
Somnolence	10	4	14
Dysmenorrhea	13		13
Drowsiness	3	6	9
Diarrhoea	7	1	8
Blunted affect	5	2	7
Vomiting	5	1	6
Cold	1	4	5
Throat pain	4		4
Toothache	1	2	3
Constipation	1	2	3
Covid-19	2	1	3
Nasopharyngitis	3		3
Pyrosis	1	2	3
Syncope	3		3
Akathisia	1	1	2
Aphonia	2		2
Back pain		2	2
Bruxism	1	1	2
Disturbance in attention	2		2
Fatigue	2		2
Feeling cold	1	1	2

Feeling hot		2	2
Nervous		2	2
Oropharyngeal pain	2		2
Pyrexia	1	1	2
Resting tremor	2		2
Soft stools	1	1	2
Tremor		2	2
Abdominal pain	1		1
Absent		1	1
Axillary absces		1	1
Adrenergic syndrom	1		1
Ankle sprain	1		1
Anxiety	1		1
Apathy	1		1
Blurred vision	1		1
Chest pain	1		1
Common cold	1		1
Cramps		1	1
Decreased appetite	1		1
Ear pain	1		1
Epigastric discomfort		1	1
Epistaxis	1		1
Flatulence		1	1
Gastroenteritis	1		1
Haematoma		1	1
High		1	1
High feeling		1	1
Impulsive behavior		1	1
Listless		1	1
Migraine		1	1
Muscle cramps		1	1
Muscle pain		1	1
Muscle spasms		1	1
Muscle twitching	1		1
Mydriasis	1		1
Neuropatic pain		1	1
Palitations		1	1
Paresthesia		1	1
Perichondritis		1	1
Photophobia		1	1
Pruritus		1	1
Rash		1	1
Salivation		1	1
Sore throat		1	1
Stomach discomfort	1		1

Tonsilitis		1	1
Upper back pain	1		1
Vaginal candidiasis	1		1
Dizziness on standing up	1		1
Double vision			0
Drowsiness on standing up			0
Total	193	129	322

Taula F: Continuació taula 23, Estadística dels paràmetres farmacocinètics analitzats. Diferenciat per estudi

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
1	Cmax	23	456.089	544.646
	AUC	23	61797.084	21643.650
	Half-life	23	3.259	0.346
	Vd	23	60128.540	17755.885
	Cmax vs IMC	23	18.184	19.679
	Cmax vs Pes	23	6.763	8.077
	AUCvsIMC	23	2544.142	892.413
	AUCvsPES	23	911.533	397.227
	Concentració/Dosi	23	1.451	0.243
2	Cmax	23	1237.613	686.831
	AUC	23	53936.500	12228.651
	Half-life	23	3.702	0.973
	Vd	23	74940.628	27785.212
	Cmax vs IMC	23	50.060	24.573
	Cmax vs Pes	23	17.756	9.637
	AUCvsIMC	23	2219.264	565.686
	AUCvsPES	23	788.010	245.561
	Concentració/Dosi	23	1.451	0.243
3	Cmax	23	192.723	85.050
	AUC	21	66333.573	21638.549
	Half-life	23	3.316	1.173

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	Vd	21	104529.376	34982.662
	Cmax vs IMC	23	8.113	4.100
	Cmax vs Pes	23	2.847	1.499
	AUCvsIMC	21	2785.936	1099.760
	AUCvsPES	21	981.034	432.609
	Concentracio/Dosi	23	1.451	0.243
4	Cmax	23	33.848	55.269
	AUC	23	15560.259	5502.094
	Halfife	23	15.435	5.617
	Vd	23	444307.974	99083.163
	Cmax vs IMC	23	1.394	2.336
	Cmax vs Pes	23	0.533	0.956
	AUCvsIMC	23	645.292	263.335
	AUCvsPES	23	229.140	97.903
	Concentracio/Dosi	23	1.451	0.243
5	Cmax	39	31198.376	15929.236
	AUC	39	612488.909	446210.281
	Halfife	39	12.995	4.238
	Vd	39	2225825.377	3088273.615
	Cmax vs IMC	39	1349.037	737.264
	Cmax vs Pes	39	490.017	279.325
	AUCvsIMC	39	26552.507	20127.526
	AUCvsPES	39	9609.296	7109.257
	Concentracio/Dosi	39	1.533	0.258
6	Cmax	36	31605.114	14469.088
	AUC	35	657814.156	450420.576
	Halfife	35	13.300	4.445
	Vd	35	2059146.719	2836430.546
	Cmax vs IMC	36	1381.210	691.066
	Cmax vs Pes	36	504.452	269.217
	AUCvsIMC	35	28763.861	20486.808

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	AUCvsPES	35	10422.576	7135.578
	Concentracio/Dosi	40	1.541	0.261
7	Cmax	16	3403.468	793.076
	AUC	16	267103.936	59757.508
	Halfife	16	0.783	0.146
	Vd	16	13172.932	3373.882
	Cmax vs IMC	16	141.345	36.325
	Cmax vs Pes	16	49.172	17.942
	AUCvsIMC	16	11001.903	2282.524
	AUCvsPES	16	3773.825	1032.606
	Concentracio/Dosi	16	1.419	0.236
8	Cmax	17	46.441	18.665
	AUC	17	1041.247	537.062
	Halfife	17	61.759	21.734
	Vd	17	1172850.765	431378.972
	Cmax vs IMC	17	2.195	0.879
	Cmax vs Pes	17	0.799	0.331
	AUCvsIMC	17	48.895	24.106
	AUCvsPES	17	17.897	9.224
	Concentracio/Dosi	17	1.714	0.112
9	Cmax	15	36.188	14.701
	AUC	15	850.235	290.511
	Halfife	15	77.380	29.354
	Vd	15	2135617.133	879375.012
	Cmax vs IMC	15	1.530	0.661
	Cmax vs Pes	15	0.514	0.221
	AUCvsIMC	15	35.823	12.639
	AUCvsPES	15	12.049	4.367
	Concentracio/Dosi	15	1.412	0.084
10	Cmax	46	45.399	21.608
	AUC	46	1084.494	598.402

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	Halfife	43	70.258	26.800
	Vd	43	2157174.581	1185307.572
	Cmax vs IMC	46	1.925	0.993
	Cmax vs Pes	46	0.649	0.393
	AUCvsIMC	46	45.399	25.315
	AUCvsPES	46	15.912	9.651
	Concentracio/Dosi	46	1.452	0.239
11	Cmax	49	77.323	43.619
	AUC	49	1818.142	1091.476
	Halfife	43	83.533	57.399
	Vd	43	2675394.537	1344610.752
	Cmax vs IMC	49	3.271	2.090
	Cmax vs Pes	49	0.988	0.834
	AUCvsIMC	49	75.852	48.385
	AUCvsPES	49	26.533	18.467
	Concentracio/Dosi	49	1.431	0.249
12	Cmax	6	181.820	69.022
	AUC	6	943.345	171.382
	Halfife	6	6.840	2.164
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	6	7.702	3.006
	Cmax vs Pes	6	1.097	0.428
	AUCvsIMC	6	39.761	8.064
	AUCvsPES	6	14.419	3.660
	Concentracio/Dosi	6	1.510	0.183
13	Cmax	6	218.547	159.950
	AUC	6	1057.397	382.504
	Halfife	6	9.520	7.352
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	6	9.151	6.593
	Cmax vs Pes	6	1.238	0.910

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	AUCvsIMC	6	43.666	16.663
	AUCvsPES	6	14.128	4.761
	Concentracio/Dosi	6	1.352	0.078
14	Cmax	6	334.918	269.891
	AUC	6	2623.258	1157.862
	Halfife	6	13.055	16.952
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	6	14.390	11.583
	Cmax vs Pes	6	1.968	1.621
	AUCvsIMC	6	113.494	54.523
	AUCvsPES	6	38.392	18.953
	Concentracio/Dosi	6	1.430	0.141
15	Cmax	5	8.822	2.394
	AUC	5	261.412	45.674
	Halfife	5	0.110	0.024
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	5	0.382	0.108
	Cmax vs Pes	5	0.050	0.014
	AUCvsIMC	5	11.385	2.704
	AUCvsPES	5	3.719	1.170
	Concentracio/Dosi	5	1.398	0.208
16	Cmax	6	18.503	4.083
	AUC	6	426.227	88.166
	Halfife	6	7.018	2.100
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	6	0.809	0.241
	Cmax vs Pes	6	0.112	0.027
	AUCvsIMC	6	18.511	4.513
	AUCvsPES	6	6.677	1.261
	Concentracio/Dosi	6	1.580	0.221
17	Cmax	10	128.832	96.366

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	AUC	10	228.499	170.946
	Halfife	5	17.368	17.272
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	10	5.538	4.410
	Cmax vs Pes	10	0.768	0.574
	AUCvsIMC	10	9.780	7.608
	AUCvsPES	10	3.460	2.683
	Concentracio/Dosi	10	1.499	0.141
18	Cmax	10	92.871	20.169
	AUC	10	319.479	115.455
	Halfife	4	6.055	10.746
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	10	3.849	0.808
	Cmax vs Pes	10	0.557	0.121
	AUCvsIMC	10	13.182	4.495
	AUCvsPES	10	4.784	1.775
	Concentracio/Dosi	10	1.499	0.141
19	Cmax	6	54.262	12.317
	AUC	6	73883.048	32682.821
	Halfife	6	195.565	104.916
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	6	2.170	0.558
	Cmax vs Pes	6	0.327	0.077
	AUCvsIMC	6	2914.487	1217.593
	AUCvsPES	6	1070.365	473.819
	Concentracio/Dosi	6	1.448	0.150
20	Cmax	36	456.333	106.967
	AUC	36	64055.242	19397.259
	Halfife	36	114.799	33.866
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	36	18.967	5.729

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	Cmax vs Pes	36	2.774	0.747
	AUCvsIMC	36	2642.926	865.936
	AUCvsPES	36	981.797	383.990
	Concentracio/Dosi	36	1.507	0.266
21	Cmax	36	310.217	181.462
	AUC	36	42574.119	42569.722
	Halfife	36	106.628	37.175
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	36	13.008	8.321
	Cmax vs Pes	36	1.890	1.165
	AUCvsIMC	36	1801.437	1934.836
	AUCvsPES	36	678.348	792.836
	Concentracio/Dosi	36	1.507	0.266
22	Cmax	24	9.023	1.906
	AUC	24	29.883	6.915
	Halfife	24	5.169	1.702
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	24	0.396	0.096
	Cmax vs Pes	24	0.053	0.013
	AUCvsIMC	24	1.325	0.394
	AUCvsPES	24	0.459	0.151
	Concentracio/Dosi	24	1.507	0.201
23	Cmax	18	42.440	18.786
	AUC	18	103.203	35.645
	Halfife	18	4.163	1.072
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	18	1.878	0.854
	Cmax vs Pes	18	0.249	0.113
	AUCvsIMC	18	4.527	1.410
	AUCvsPES	18	1.579	0.586
	Concentracio/Dosi	18	1.553	0.258

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
24	Cmax	18	51.687	22.968
	AUC	18	139.012	44.854
	Halfife	18	3.841	0.984
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	18	2.293	1.034
	Cmax vs Pes	18	0.304	0.139
	AUCvsIMC	18	6.130	1.854
	AUCvsPES	18	2.139	0.771
	Concentracio/Dosi	18	1.553	0.258
25	Cmax	42	90.225	56.442
	AUC	42	249.954	237.805
	Halfife	42	4.527	1.837
	Vd	42	3566168.720	1703748.807
	Cmax vs IMC	42	3.880	2.556
	Cmax vs Pes	42	0.525	0.337
	AUCvsIMC	42	10.881	11.119
	AUCvsPES	42	3.682	3.768
	Concentracio/Dosi	42	1.447	0.242
26	Cmax	42	100.359	68.910
	AUC	42	247.355	203.297
	Halfife	42	4.856	1.912
	Vd	42	3624553.915	1953231.640
	Cmax vs IMC	42	4.293	2.929
	Cmax vs Pes	42	0.583	0.412
	AUCvsIMC	42	10.657	8.714
	AUCvsPES	42	3.627	3.154
	Concentracio/Dosi	42	1.447	0.242
28	Cmax	24	8798.908	1804.855
	AUC	24	59423.677	12581.331
	Halfife	24	6.134	0.951
	Vd	24	46016.206	13173.552

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	Cmax vs IMC	24	383.326	98.219
	Cmax vs Pes	24	51.495	13.369
	AUCvsIMC	24	2593.363	720.129
	AUCvsPES	24	892.416	324.727
	Concentracio/Dosi	24	1.464	0.260
29	Cmax	24	9447.656	1749.783
	AUC	24	60832.564	13563.188
	Halfife	24	6.113	0.801
	Vd	24	44881.637	11710.150
	Cmax vs IMC	24	408.726	84.087
	Cmax vs Pes	24	55.208	13.366
	AUCvsIMC	24	2649.576	721.920
	AUCvsPES	24	913.607	336.278
	Concentracio/Dosi	24	1.464	0.260
30	Cmax	12	38.775	22.778
	AUC	12	87.257	74.672
	Halfife	12	3.687	6.902
	Vd	12	6293287.790	8844337.699
	Cmax vs IMC	12	1.667	1.030
	Cmax vs Pes	12	0.230	0.146
	AUCvsIMC	12	3.630	2.830
	AUCvsPES	12	1.286	1.157
	Concentracio/Dosi	12	1.441	0.201
33	Cmax	6	1276.195	299.323
	AUC	6	18733.423	4003.917
	Halfife	6	18.183	3.695
	Vd	6	170960.577	47228.594
	Cmax vs IMC	6	54.913	13.805
	Cmax vs Pes	6	7.498	1.948
	AUCvsIMC	6	807.026	193.834
	AUCvsPES	6	278.250	78.022

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	Concentracio/Dosi	6	1.469	0.160
34	Cmax	9	4468.074	1377.870
	AUC	9	63406.186	22756.926
	Halfife	9	16.619	2.717
	Vd	9	175441.487	32143.576
	Cmax vs IMC	9	185.077	59.416
	Cmax vs Pes	9	26.583	8.632
	AUCvsIMC	9	2628.594	986.993
	AUCvsPES	9	938.647	399.176
	Concentracio/Dosi	9	1.456	0.187
35	Cmax	6	8805.825	4177.805
	AUC	6	116191.967	38849.335
	Halfife	6	22.572	3.740
	Vd	6	179526.568	52203.194
	Cmax vs IMC	6	385.258	196.599
	Cmax vs Pes	6	53.009	28.422
	AUCvsIMC	6	5082.893	2006.870
	AUCvsPES	6	1828.526	929.629
	Concentracio/Dosi	6	1.495	0.316
36	Cmax	9	22008.288	13451.500
	AUC	9	243036.243	128043.370
	Halfife	9	15.472	3.514
	Vd	9	141826.940	36720.958
	Cmax vs IMC	9	986.061	623.369
	Cmax vs Pes	9	126.504	72.845
	AUCvsIMC	9	10865.518	5970.710
	AUCvsPES	9	3619.652	1766.167
	Concentracio/Dosi	9	1.510	0.234
37	Cmax	3	55969.187	15010.041
	AUC	3	563854.027	159640.850
	Halfife	3	12.813	3.551

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	Vd	3	95182.060	16653.451
	Cmax vs IMC	3	2705.440	984.761
	Cmax vs Pes	3	328.496	88.140
	AUCvsIMC	3	27297.184	10492.903
	AUCvsPES	3	9456.360	3829.469
	Concentracio/Dosi	3	1.648	0.231
38	Cmax	6	165.000	35.174
	AUC	6	1001.968	179.542
	Halfife	6	5.945	1.181
	Vd	6	45539.402	10948.628
	Cmax vs IMC	6	6.791	1.231
	Cmax vs Pes	6	0.971	0.198
	AUCvsIMC	6	41.410	7.099
	AUCvsPES	6	14.303	1.500
	Concentracio/Dosi	6	1.450	0.190
39	Cmax	6	323.667	30.566
	AUC	6	1939.019	395.815
	Halfife	6	5.210	0.737
	Vd	6	40729.402	13654.995
	Cmax vs IMC	6	13.716	1.636
	Cmax vs Pes	6	1.909	0.256
	AUCvsIMC	6	82.222	18.507
	AUCvsPES	6	28.679	7.659
	Concentracio/Dosi	6	1.472	0.217
40	Cmax	6	696.000	210.127
	AUC	6	4885.100	1728.506
	Halfife	6	8.126	6.682
	Vd	6	34069.426	15621.190
	Cmax vs IMC	6	29.910	10.460
	Cmax vs Pes	6	4.007	1.209
	AUCvsIMC	6	208.931	80.994

Descriptive Statistics				
	Estudi	N	Mean	Std. Deviation
	AUCvsPES	6	69.867	27.076
	Concentracio/Dosi	6	1.426	0.196
41	Cmax	6	1456.667	291.319
	AUC	6	8419.381	1021.068
	Halfife	6	6.973	3.554
	Vd	6	36641.726	17055.462
	Cmax vs IMC	6	60.998	18.980
	Cmax vs Pes	6	8.486	1.730
	AUCvsIMC	6	348.629	61.223
	AUCvsPES	6	118.622	23.227
	Concentracio/Dosi	6	1.413	0.251
42	Cmax	5	626.065	414.874
	AUC	5	5024.038	3259.296
	Halfife	4	3.303	2.561
	Vd	4	1479221.418	2789705.826
	Cmax vs IMC	5	26.928	16.759
	Cmax vs Pes	5	3.431	2.234
	AUCvsIMC	5	219.927	145.562
	AUCvsPES	5	66.855	45.295
	Concentracio/Dosi	5	1.338	0.168
221	Cmax	24	7.560	1.507
	AUC	24	28.220	6.852
	Halfife	24	4.303	1.718
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	24	0.331	0.075
	Cmax vs Pes	24	0.045	0.010
	AUCvsIMC	24	1.256	0.401
	AUCvsPES	24	0.435	0.153
	Concentracio/Dosi	24	1.507	0.201
222	Cmax	24	7.093	1.468
	AUC	24	28.468	7.092

Descriptive Statistics				
Estudi		N	Mean	Std. Deviation
	Halfife	24	4.955	1.795
	Vd	0		
	Cmax vs IMC	24	0.316	0.096
	Cmax vs Pes	24	0.042	0.008
	AUCvsIMC	24	1.268	0.410
	AUCvsPES	24	0.438	0.152
	Concentracio/Dosi	24	1.507	0.201

Taula G: Continuació Taula 25, Paràmetres farmacocinètics obtinguts, diferenciats per sexe i per estudi.

Group Statistics						
Estudi		SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
1	Cmax	D	14	577.196	675.318	180.486
		H	9	267.700	95.273	31.758
	AUC	D	14	66165.403	26277.740	7023.021
		H	9	55001.922	8988.696	2996.232
	Halfife	D	14	3.253	0.314	0.084
		H	9	3.269	0.412	0.137
	Vd	D	14	58280.601	21059.198	5628.307
		H	9	63003.112	11447.859	3815.953
	CmaxvsIMC	D	14	22.883	24.235	6.477
		H	9	10.876	3.439	1.146
	CmaxvsPes	D	14	8.882	9.855	2.634
		H	9	3.468	1.232	0.411
	AUCvsIMC	D	14	2726.837	1054.930	281.942
		H	9	2259.950	482.082	160.694
	AUCvsPES	D	14	1036.850	456.584	122.027
		H	9	716.595	157.877	52.626
	Concentracio/Dosi	D	14	1.549	0.245	0.065
		H	9	1.298	0.149	0.050

Group Statistics						
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
2	Cmax	D	14	1354.837	790.954	211.391
		H	9	1055.263	468.197	156.066
	AUC	D	14	58062.627	10643.794	2844.674
		H	9	47518.081	12288.152	4096.051
	Halflife	D	14	3.750	0.981	0.262
		H	9	3.628	1.014	0.338
	Vd	D	14	69764.881	23945.266	6399.642
		H	9	82991.790	32733.934	10911.311
	Cmax vs IMC	D	14	54.843	27.849	7.443
		H	9	42.620	17.262	5.754
	Cmax vs Pes	D	14	20.538	10.915	2.917
		H	9	13.430	5.214	1.738
	AUCvsIMC	D	14	2399.978	554.714	148.253
		H	9	1938.154	483.659	161.220
	AUCvsPES	D	14	901.164	231.222	61.797
		H	9	611.991	147.261	49.087
	Concentracio/Dosi	D	14	1.549	0.245	0.065
		H	9	1.298	0.149	0.050
3	Cmax	D	14	186.333	76.936	20.562
		H	9	202.662	100.454	33.485
	AUC	D	12	70192.408	21536.478	6217.046
		H	9	61188.461	21924.816	7308.272
	Halflife	D	14	3.122	1.444	0.386
		H	9	3.619	0.480	0.160
	Vd	D	12	98904.687	35359.130	10207.302
		H	9	112028.962	35065.909	11688.636
	Cmax vs IMC	D	14	7.936	4.116	1.100
		H	9	8.387	4.309	1.436
	Cmax vs Pes	D	14	3.001	1.667	0.446
		H	9	2.607	1.247	0.416
AUCvsIMC	D	12	2980.917	1189.812	343.469	

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
		H	9	2525.960	971.646	323.882	
		D	12	1123.532	480.530	138.717	
	AUCvsPES	H	9	791.037	281.613	93.871	
	Concentracio/Dosi	D	14	1.549	0.245	0.065	
		H	9	1.298	0.149	0.050	
4	Cmax	D	14	47.273	68.320	18.259	
		H	9	12.965	3.061	1.020	
	AUC	D	14	14996.518	3502.779	936.157	
		H	9	16437.191	7867.127	2622.376	
	Halfife	D	14	13.606	2.433	0.650	
		H	9	18.280	7.887	2.629	
	Vd	D	14	407841.917	99354.913	26553.717	
		H	9	501032.951	70781.260	23593.753	
	Cmax vs IMC	D	14	1.948	2.895	0.774	
		H	9	0.531	0.140	0.047	
	Cmax vs Pes	D	14	0.767	1.181	0.316	
		H	9	0.168	0.044	0.015	
	AUCvsIMC	D	14	620.607	177.150	47.345	
		H	9	683.690	370.107	123.369	
	AUCvsPES	D	14	234.971	81.303	21.729	
		H	9	220.069	124.358	41.453	
	Concentracio/Dosi	D	14	1.549	0.245	0.065	
		H	9	1.298	0.149	0.050	
	5	Cmax	D	21	35836.833	13637.251	2975.892
			H	18	25786.842	17053.037	4019.439
AUC		D	21	715804.171	391329.001	85394.989	
		H	18	491954.438	486131.224	114582.228	
Halfife		D	21	13.340	4.161	0.908	
		H	18	12.592	4.411	1.040	
Vd	D	21	1388080.091	847329.905	184902.544		
	H	18	3203194.876	4312297.386	1016418.241		

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	Cmax vs IMC	D	21	1562.535	662.221	144.508	
		H	18	1099.955	759.663	179.054	
	Cmax vs Pes	D	21	601.979	267.685	58.414	
		H	18	359.394	237.806	56.051	
	AUCvsIMC	D	21	31322.702	17968.317	3921.008	
		H	18	20987.280	21559.640	5081.656	
	AUCvsPES	D	21	11947.586	6709.595	1464.154	
		H	18	6881.292	6736.334	1587.769	
	Concentracio/Dosi	D	21	1.656	0.267	0.058	
		H	18	1.389	0.156	0.037	
	6	Cmax	D	19	36383.261	12074.279	2770.030
			H	17	26264.831	15379.817	3730.153
		AUC	D	18	735967.531	304329.474	71731.145
			H	17	575063.525	564415.789	136890.936
Halfife		D	18	13.013	3.206	0.756	
		H	17	13.603	5.556	1.348	
Vd		D	18	1185758.891	543667.867	128143.745	
		H	17	2983910.301	3874984.076	939821.685	
Cmax vs IMC		D	19	1602.688	622.544	142.821	
		H	17	1133.676	696.657	168.964	
Cmax vs Pes		D	19	623.660	254.424	58.369	
		H	17	371.220	223.576	54.225	
AUCvsIMC		D	18	32528.607	14535.220	3425.984	
		H	17	24777.660	25190.816	6109.670	
AUCvsPES	D	18	12596.568	5780.131	1362.390		
	H	17	8120.702	7858.286	1905.914		
Concentracio/Dosi	D	22	1.666	0.265	0.056		
	H	18	1.389	0.156	0.037		
7	Cmax	D	8	3886.850	708.168	250.375	
		H	8	2920.086	558.760	197.552	
	AUC	D	8	280902.510	61291.202	21669.712	

Group Statistics						
Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	Halfife	H	8	253305.361	58823.835	20797.366
		D	8	0.696	0.106	0.038
	Vd	H	8	0.870	0.130	0.046
		D	8	11021.614	2161.420	764.177
	Cmax vs IMC	H	8	15324.250	3023.557	1068.989
		D	8	162.646	36.624	12.948
	Cmax vs Pes	H	8	120.044	21.192	7.492
		D	8	61.001	18.011	6.368
	AUCvsIMC	H	8	37.343	6.748	2.386
		D	8	11601.499	2276.595	804.898
	AUCvsPES	H	8	10402.308	2271.448	803.078
		D	8	4330.956	1111.319	392.910
	Concentracio/Dosi	H	8	3216.694	583.414	206.268
		D	8	1.552	0.262	0.093
		H	8	1.285	0.097	0.034
		Cmax	D	10	55.825	17.597
	H		7	33.036	10.399	3.931
	AUC	D	10	1306.230	528.879	167.246
H		7	662.700	255.706	96.648	
Halfife	D	10	68.720	16.331	5.164	
	H	7	51.814	25.757	9.735	
Vd	D	10	1049222.500	484170.868	153108.272	
	H	7	1349462.571	287642.899	108718.797	
Cmax vs IMC	D	10	2.661	0.775	0.245	
	H	7	1.530	0.532	0.201	
Cmax vs Pes	D	10	0.985	0.287	0.091	
	H	7	0.535	0.169	0.064	
AUCvsIMC	D	10	61.901	22.207	7.022	
	H	7	30.315	11.190	4.229	
AUCvsPES	D	10	22.940	8.466	2.677	
	H	7	10.692	4.051	1.531	

Group Statistics						
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
	Concentracio/Dosi	D	10	1.776	0.082	0.026
		H	7	1.625	0.085	0.032
9	Cmax	D	6	34.653	16.314	6.660
		H	9	37.211	14.453	4.818
	AUC	D	6	754.843	334.983	136.756
		H	9	913.830	257.266	85.755
	Halfife	D	6	78.317	27.827	11.360
		H	9	76.756	31.982	10.661
	Vd	D	6	2444416.500	674567.943	275391.210
		H	9	1929750.889	974514.348	324838.116
	Cmax vs IMC	D	6	1.383	0.667	0.272
		H	9	1.628	0.678	0.226
	Cmax vs Pes	D	6	0.491	0.241	0.098
		H	9	0.530	0.221	0.074
	AUCvsIMC	D	6	30.195	13.982	5.708
		H	9	39.576	10.851	3.617
	AUCvsPES	D	6	10.690	5.044	2.059
		H	9	12.956	3.893	1.298
	Concentracio/Dosi	D	6	1.410	0.097	0.039
		H	9	1.414	0.080	0.027
10	Cmax	D	22	50.083	24.385	5.199
		H	24	41.105	18.176	3.710
	AUC	D	22	1178.309	686.196	146.297
		H	24	998.496	504.524	102.986
	Halfife	D	20	74.165	22.698	5.075
		H	23	66.861	30.006	6.257
	Vd	D	20	2404513.300	1541429.081	344674.021
		H	23	1942097.435	725400.645	151256.490
	Cmax vs IMC	D	22	2.147	1.189	0.253
		H	24	1.722	0.742	0.152
Cmax vs Pes	D	22	0.733	0.491	0.105	

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
		H	24	0.572	0.262	0.054	
		D	22	49.758	30.117	6.421	
	AUCvsIMC	H	24	41.403	19.769	4.035	
		D	22	18.239	11.581	2.469	
	AUCvsPES	H	24	13.780	7.061	1.441	
		D	22	1.516	0.269	0.057	
	Concentracio/Dosi	H	24	1.394	0.196	0.040	
		D	22	96.790	50.447	10.755	
	11	Cmax	H	27	61.461	29.583	5.693
			D	22	2205.987	1257.916	268.189
AUC		H	27	1502.120	830.849	159.897	
		D	19	92.382	72.801	16.702	
Halfife		H	24	76.528	41.863	8.545	
		D	19	2536877.962	1673992.490	384040.216	
Vd		H	24	2785053.492	1039260.015	212138.062	
		D	22	4.221	2.584	0.551	
Cmax vs IMC		H	27	2.498	1.134	0.218	
		D	22	1.391	1.056	0.225	
Cmax vs Pes		H	27	0.659	0.366	0.071	
		D	22	94.833	59.256	12.634	
AUCvsIMC		H	27	60.387	30.540	5.877	
		D	22	34.638	23.032	4.910	
AUCvsPES		H	27	19.929	10.013	1.927	
		D	22	1.516	0.268	0.057	
Concentracio/Dosi		H	27	1.361	0.212	0.041	
		D	3	225.990	51.572	29.775	
12		Cmax	H	3	137.650	58.287	33.652
			D	3	1041.577	74.776	43.172
	AUC	H	3	845.113	197.205	113.856	
		D	3	7.423	3.055	1.764	
	Halfife	H	3	6.257	1.163	0.671	

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	Vd	D	0a				
		H	0a				
	Cmax vs IMC	D	3	9.714	1.941	1.121	
		H	3	5.689	2.582	1.491	
	Cmax vs Pes	D	3	1.383	0.283	0.163	
		H	3	0.810	0.365	0.210	
	AUCvsIMC	D	3	44.889	2.232	1.288	
		H	3	34.634	8.873	5.123	
	AUCvsPES	D	3	16.925	0.957	0.552	
		H	3	11.913	3.706	2.140	
	Concentracio/Dosi	D	3	1.630	0.147	0.085	
		H	3	1.390	0.136	0.078	
	13	Cmax	D	1	163.420		
			H	5	229.572	176.262	78.827
AUC		D	1	429.120			
		H	5	1183.052	253.904	113.549	
Halflife		D	1	4.130			
		H	5	10.598	7.671	3.431	
Vd		D	0a				
		H	0a				
Cmax vs IMC		D	1	7.068			
		H	5	9.567	7.282	3.257	
Cmax vs Pes		D	1	0.939			
		H	5	1.297	1.005	0.449	
AUCvsIMC		D	1	18.560			
		H	5	48.687	12.569	5.621	
AUCvsPES		D	1	6.130			
		H	5	15.727	3.025	1.353	
Concentracio/Dosi		D	1	1.429			
		H	5	1.336	0.076	0.034	
14	Cmax	D	1	597.310			

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	AUC	H	5	282.440	265.324	118.656	
		D	1	3066.930			
	Halflife	H	5	2534.524	1271.516	568.639	
		D	1	47.420			
	Vd	H	5	6.182	2.222	0.994	
		D	0a				
	Cmax vs IMC	H	0a				
		D	1	22.450			
	Cmax vs Pes	H	5	12.778	12.174	5.444	
		D	1	3.879			
	AUCvsIMC	H	5	1.586	1.480	0.662	
		D	1	115.270			
	AUCvsPES	H	5	113.139	60.951	27.258	
		D	1	48.604			
	Concentracio/Dosi	H	5	36.349	20.439	9.141	
		D	1	1.585			
	15	Cmax	H	5	1.399	0.134	0.060
			D	1	7.750		
		AUC	H	4	9.090	2.676	1.338
			D	1	279.290		
Halflife		H	4	256.943	51.462	25.731	
		D	1	0.080			
Vd		H	4	0.118	0.021	0.010	
		D	0a				
Cmax vs IMC		H	0a				
		D	1	0.335			
Cmax vs Pes		H	4	0.394	0.122	0.061	
		D	1	0.046			
AUCvsIMC		H	4	0.051	0.016	0.008	
		D	1	12.086			
		H	4	11.210	3.090	1.545	
		D	1				

Group Statistics						
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
	AUCvsPES	D	1	4.232		
		H	4	3.591	1.310	0.655
	Concentracio/Dosi	D	1	1.515		
		H	4	1.369	0.228	0.114
16	Cmax	D	4	19.053	4.045	2.023
		H	2	17.405	5.537	3.915
	AUC	D	4	404.543	67.595	33.797
		H	2	469.595	139.703	98.785
	Halfife	D	4	7.588	2.402	1.201
		H	2	5.880	0.933	0.660
	Vd	D	0a			
		H	0a			
	Cmax vs IMC	D	4	0.825	0.259	0.130
		H	2	0.778	0.292	0.206
	Cmax vs Pes	D	4	0.119	0.028	0.014
		H	2	0.099	0.030	0.021
	AUCvsIMC	D	4	17.273	3.056	1.528
		H	2	20.988	7.444	5.264
	AUCvsPES	D	4	6.645	1.027	0.514
		H	2	6.739	2.186	1.546
Concentracio/Dosi	D	4	1.655	0.242	0.121	
	H	2	1.429	0.040	0.029	
17	Cmax	D	6	128.993	96.145	39.251
		H	4	128.590	111.592	55.796
	AUC	D	6	226.095	165.550	67.585
		H	4	232.105	204.843	102.421
	Halfife	D	4	21.398	17.015	8.508
		H	1	1.250		
	Vd	D	0a			
H		0a				
Cmax vs IMC	D	6	5.632	4.758	1.943	

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	Cmax vs Pes	H	4	5.398	4.535	2.267	
		D	6	0.786	0.573	0.234	
	AUCvsIMC	H	4	0.742	0.662	0.331	
		D	6	9.793	7.884	3.219	
	AUCvsPES	H	4	9.759	8.369	4.184	
		D	6	3.613	2.785	1.137	
	Concentracio/Dosi	H	4	3.232	2.925	1.463	
		D	6	1.588	0.096	0.039	
	18	Cmax	H	4	1.364	0.066	0.033
			D	6	87.290	19.118	7.805
		AUC	H	4	101.243	21.343	10.672
			D	6	301.130	131.286	53.597
		Half-life	H	4	347.003	97.874	48.937
			D	2	0.570	0.255	0.180
Vd		H	2	11.540	15.033	10.630	
		D	0a				
Cmax vs IMC		H	0a				
		D	6	3.610	0.744	0.304	
Cmax vs Pes		H	4	4.207	0.866	0.433	
		D	6	0.542	0.129	0.053	
AUCvsIMC		H	4	0.580	0.125	0.062	
		D	6	12.428	5.220	2.131	
AUCvsPES	H	4	14.312	3.516	1.758		
	D	6	4.815	2.118	0.865		
Concentracio/Dosi	H	4	4.737	1.404	0.702		
	D	6	1.588	0.096	0.039		
19	Cmax	H	4	1.364	0.066	0.033	
		D	6	51.517	14.150	8.170	
	AUC	H	3	57.007	12.508	7.222	
		D	3	86898.663	39040.868	22540.256	
		H	3	60867.433	25258.836	14583.196	
		D	3				

Group Statistics							
Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean		
	Halflife	D	3	245.370	125.564	72.495	
		H	3	145.760	65.655	37.906	
	Vd	D	0a				
		H	0a				
	Cmax vs IMC	D	3	2.042	0.637	0.368	
		H	3	2.299	0.570	0.329	
	Cmax vs Pes	D	3	0.325	0.094	0.054	
		H	3	0.330	0.077	0.044	
	AUCvsIMC	D	3	3388.380	1407.141	812.413	
		H	3	2440.593	1025.943	592.329	
	AUCvsPES	D	3	1320.953	489.175	282.425	
		H	3	819.777	365.495	211.018	
	Concentracio/Dosi	D	3	1.553	0.119	0.069	
		H	3	1.343	0.096	0.055	
	20	Cmax	D	21	490.429	105.956	23.122
			H	15	408.600	91.552	23.639
		AUC	D	21	67620.066	21546.694	4701.874
			H	15	59064.487	15220.278	3929.859
Halflife		D	21	109.810	38.977	8.506	
		H	15	121.783	24.645	6.363	
Vd		D	0a				
		H	0a				
Cmax vs IMC		D	21	21.037	5.725	1.249	
		H	15	16.069	4.449	1.149	
Cmax vs Pes		D	21	3.075	0.722	0.157	
		H	15	2.352	0.568	0.147	
AUCvsIMC		D	21	2863.069	855.312	186.644	
		H	15	2334.726	809.358	208.975	
AUCvsPES		D	21	1126.372	374.172	81.651	
		H	15	779.392	305.559	78.895	
Concentracio/Dosi		D	21	1.663	0.185	0.040	

Group Statistics						
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
		H	15	1.289	0.202	0.052
21	Cmax	D	21	345.448	210.227	45.875
		H	15	260.893	121.312	31.323
	AUC	D	21	49750.508	54003.316	11784.490
		H	15	32527.175	13372.557	3452.779
	Half-life	D	21	106.233	45.193	9.862
		H	15	107.182	23.166	5.981
	Vd	D	0a			
		H	0a			
	Cmax vs IMC	D	21	15.043	9.761	2.130
		H	15	10.160	4.701	1.214
	Cmax vs Pes	D	21	2.176	1.353	0.295
		H	15	1.490	0.694	0.179
	AUCvsIMC	D	21	2178.020	2447.791	534.152
		H	15	1274.220	537.496	138.781
	AUCvsPES	D	21	865.157	994.733	217.069
		H	15	416.816	179.662	46.388
Concentracio/Dosi	D	21	1.663	0.185	0.040	
	H	15	1.289	0.202	0.052	
22	Cmax	D	11	9.685	1.938	0.584
		H	13	8.462	1.757	0.487
	AUC	D	11	31.945	6.774	2.042
		H	13	28.138	6.798	1.885
	Half-life	D	11	4.869	1.087	0.328
		H	13	5.422	2.102	0.583
	Vd	D	0a			
		H	0a			
	Cmax vs IMC	D	11	0.435	0.087	0.026
		H	13	0.363	0.094	0.026
Cmax vs Pes	D	11	0.059	0.013	0.004	
	H	13	0.048	0.009	0.003	

Group Statistics						
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
	AUCvsIMC	D	11	1.456	0.407	0.123
		H	13	1.213	0.361	0.100
	AUCvsPES	D	11	0.535	0.144	0.043
		H	13	0.395	0.130	0.036
	Concentracio/Dosi	D	11	1.659	0.137	0.041
		H	13	1.379	0.151	0.042
23	Cmax	D	9	40.316	23.483	7.828
		H	9	44.564	13.724	4.575
	AUC	D	9	96.956	41.807	13.936
		H	9	109.451	29.399	9.800
	Half-life	D	9	4.396	1.012	0.337
		H	9	3.930	1.139	0.380
	Vd	D	0a			
		H	0a			
	Cmax vs IMC	D	9	1.896	1.060	0.353
		H	9	1.861	0.652	0.217
	Cmax vs Pes	D	9	0.247	0.145	0.048
		H	9	0.251	0.077	0.026
	AUCvsIMC	D	9	4.529	1.706	0.569
		H	9	4.524	1.145	0.382
	AUCvsPES	D	9	1.712	0.727	0.242
		H	9	1.447	0.401	0.134
	Concentracio/Dosi	D	9	1.785	0.090	0.030
		H	9	1.322	0.115	0.038
24	Cmax	D	8	55.535	29.624	10.474
		H	10	48.609	17.034	5.387
	AUC	D	8	140.941	58.828	20.799
		H	10	137.469	33.204	10.500
	Half-life	D	8	4.083	0.922	0.326
		H	10	3.648	1.036	0.328
Vd	D	0a				

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
		H	0a				
	Cmax vs IMC	D	8	2.619	1.377	0.487	
		H	10	2.033	0.613	0.194	
	Cmax vs Pes	D	8	0.339	0.178	0.063	
		H	10	0.276	0.098	0.031	
	AUCvsIMC	D	8	6.573	2.459	0.869	
		H	10	5.775	1.215	0.384	
	AUCvsPES	D	8	2.482	1.003	0.355	
		H	10	1.865	0.391	0.124	
	Concentracio/Dosi	D	8	1.782	0.096	0.034	
		H	10	1.371	0.188	0.060	
	25	Cmax	D	20	100.693	69.681	15.581
			H	22	80.710	40.342	8.601
		AUC	D	20	299.526	311.996	69.764
H			22	204.889	133.683	28.501	
Halfife		D	20	4.746	2.136	0.478	
		H	22	4.327	1.539	0.328	
Vd		D	20	3632984.798	2039136.867	455964.865	
		H	22	3505426.831	1377354.216	293652.906	
Cmax vs IMC		D	20	4.492	3.129	0.700	
		H	22	3.323	1.794	0.382	
Cmax vs Pes		D	20	0.608	0.423	0.095	
		H	22	0.450	0.219	0.047	
AUCvsIMC		D	20	13.496	14.640	3.274	
		H	22	8.504	5.920	1.262	
AUCvsPES	D	20	4.833	4.971	1.111		
	H	22	2.635	1.721	0.367		
Concentracio/Dosi	D	20	1.623	0.162	0.036		
	H	22	1.287	0.187	0.040		
26	Cmax	D	20	100.161	80.649	18.034	
		H	22	100.538	58.191	12.406	

Group Statistics						
Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	AUC	D	20	276.085	259.125	57.942
		H	22	221.238	135.794	28.951
	Half-life	D	20	5.185	1.858	0.415
		H	22	4.556	1.953	0.416
	Vd	D	20	4009887.307	2494589.339	557807.134
		H	22	3274250.832	1244297.814	265285.185
	Cmax vs IMC	D	20	4.376	3.153	0.705
		H	22	4.217	2.783	0.593
	Cmax vs Pes	D	20	0.606	0.501	0.112
		H	22	0.562	0.322	0.069
	AUCvsIMC	D	20	12.188	10.811	2.417
		H	22	9.264	6.185	1.319
	AUCvsPES	D	20	4.443	4.048	0.905
		H	22	2.884	1.842	0.393
	Concentracio/Dosi	D	20	1.623	0.162	0.036
		H	22	1.287	0.187	0.040
28	Cmax	D	12	9799.229	1652.162	476.938
		H	12	7798.587	1377.782	397.731
	AUC	D	12	67977.450	11458.311	3307.729
		H	12	50869.904	6327.697	1826.649
	Half-life	D	12	5.514	0.859	0.248
		H	12	6.754	0.560	0.162
	Vd	D	12	34934.592	4466.614	1289.400
		H	12	57097.820	8659.034	2499.648
	Cmax vs IMC	D	12	439.746	95.356	27.527
		H	12	326.907	64.289	18.559
	Cmax vs Pes	D	12	60.243	11.565	3.339
		H	12	42.747	8.542	2.466
	AUCvsIMC	D	12	3059.857	732.099	211.339
		H	12	2126.869	271.197	78.288
	AUCvsPES	D	12	1145.729	258.927	74.746

Group Statistics						
Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
		H	12	639.103	115.915	33.462
	Concentracio/Dosi	D	12	1.677	0.164	0.047
		H	12	1.251	0.124	0.036
29	Cmax	D	12	10053.162	2024.009	584.281
		H	12	8842.151	1226.894	354.174
	AUC	D	12	70299.460	12496.865	3607.534
		H	12	51365.667	5738.726	1656.627
	Halfife	D	12	5.659	0.839	0.242
		H	12	6.567	0.435	0.126
	Vd	D	12	34982.397	6313.833	1822.647
		H	12	54780.876	5748.891	1659.562
	Cmax vs IMC	D	12	446.993	88.880	25.657
		H	12	370.458	60.740	17.534
	Cmax vs Pes	D	12	61.959	14.430	4.166
		H	12	48.456	8.117	2.343
	AUCvsIMC	D	12	3150.730	686.335	198.128
		H	12	2148.423	265.870	76.750
	AUCvsPES	D	12	1181.913	256.476	74.038
		H	12	645.301	116.624	33.666
	Concentracio/Dosi	D	12	1.677	0.164	0.047
		H	12	1.251	0.124	0.036
30	Cmax	D	5	57.000	25.439	11.377
		H	7	25.757	6.728	2.543
	AUC	D	5	142.883	90.627	40.530
		H	7	47.524	18.069	6.830
	Halfife	D	5	6.856	10.434	4.666
		H	7	1.423	0.643	0.243
	Vd	D	5	8334019.734	13551154.539	6060260.544
		H	7	4835622.115	3877580.569	1465587.696
Cmax vs IMC	D	5	2.482	1.157	0.517	
	H	7	1.085	0.322	0.122	

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	Cmax vs Pes	D	5	0.346	0.166	0.074	
		H	7	0.147	0.040	0.015	
	AUCvsIMC	D	5	5.902	3.166	1.416	
		H	7	2.006	0.789	0.298	
	AUCvsPES	D	5	2.186	1.360	0.608	
		H	7	0.644	0.260	0.098	
	Concentracio/Dosi	D	5	1.557	0.188	0.084	
		H	7	1.359	0.177	0.067	
	33	Cmax	D	3	1186.463	394.661	227.858
			H	3	1365.927	209.935	121.206
		AUC	D	3	17267.227	5031.590	2904.990
			H	3	20199.620	2883.104	1664.561
Halfiife		D	3	17.757	0.981	0.566	
		H	3	18.610	5.712	3.298	
Vd		D	3	184741.707	56149.258	32417.789	
		H	3	157179.447	43056.388	24858.617	
Cmax vs IMC		D	3	50.102	16.261	9.389	
		H	3	59.724	11.942	6.895	
Cmax vs Pes		D	3	6.972	2.455	1.418	
		H	3	8.024	1.620	0.935	
AUCvsIMC		D	3	732.464	229.294	132.383	
		H	3	881.588	157.082	90.691	
AUCvsPES		D	3	252.058	83.734	48.344	
		H	3	304.443	78.415	45.273	
Concentracio/Dosi		D	3	1.448	0.168	0.097	
		H	3	1.491	0.186	0.107	
34		Cmax	D	4	4984.728	1164.517	582.258
			H	5	4054.752	1516.412	678.160
	AUC	D	4	73221.308	22289.356	11144.678	
		H	5	55554.088	22130.024	9896.847	
	Halfiife	D	4	15.863	2.268	1.134	

Group Statistics							
Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean		
	Vd	H	5	17.224	3.143	1.405	
		D	4	162076.948	39018.398	19509.199	
	Cmax vs IMC	H	5	186133.118	24557.949	10982.649	
		D	4	201.956	37.651	18.826	
	Cmax vs Pes	H	5	171.573	74.058	33.120	
		D	4	30.750	8.211	4.105	
	AUCvsIMC	H	5	23.250	8.198	3.666	
		D	4	2966.411	833.162	416.581	
	AUCvsPES	H	5	2358.340	1105.565	494.424	
		D	4	1146.957	432.220	216.110	
	Concentracio/Dosi	H	5	771.999	316.962	141.750	
		D	4	1.544	0.272	0.136	
		Cmax	H	5	1.386	0.024	0.011
			D	4	9416.733	4644.850	2681.706
	AUC	H	3	8194.917	4576.120	2642.024	
		D	3	127585.473	39473.678	22790.138	
	Half-life	H	3	104798.460	42726.689	24668.265	
		D	3	21.000	5.201	3.003	
	Vd	H	3	24.143	0.715	0.413	
		D	3	151549.953	33642.575	19423.550	
35	Cmax vs IMC	H	3	207503.183	57732.469	33331.856	
		D	3	432.235	232.248	134.088	
	Cmax vs Pes	H	3	338.281	189.918	109.649	
		D	3	58.541	32.875	18.980	
	AUCvsIMC	H	3	47.476	29.101	16.802	
		D	3	5843.148	2271.296	1311.334	
	AUCvsPES	H	3	4322.637	1782.151	1028.926	
		D	3	2220.474	1056.561	610.006	
	Concentracio/Dosi	H	3	1436.577	763.763	440.959	
		D	3	1.669	0.352	0.203	
		H	3	1.321	0.184	0.106	
		D	3	1.669	0.352	0.203	

Group Statistics						
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
36	Cmax	D	3	16730.143	5495.865	3173.039
		H	6	24647.360	15885.648	6485.289
	AUC	D	3	195235.803	51514.491	29741.905
		H	6	266936.463	152033.800	62067.539
	Halflife	D	3	14.700	1.863	1.076
		H	6	15.858	4.223	1.724
	Vd	D	3	155502.310	29776.147	17191.267
		H	6	134989.255	40429.250	16505.172
	Cmax vs IMC	D	3	782.405	299.563	172.953
		H	6	1087.889	740.621	302.357
	Cmax vs Pes	D	3	104.346	31.560	18.221
		H	6	137.584	87.464	35.707
	AUCvsIMC	D	3	9098.931	2964.161	1711.359
		H	6	11748.811	7121.499	2907.340
	AUCvsPES	D	3	3536.815	907.128	523.731
		H	6	3661.070	2157.690	880.873
Concentracio/Dosi	D	3	1.813	0.065	0.037	
	H	6	1.358	0.058	0.024	
37	Cmax	D	2	56747.450	21141.630	14949.390
		H	1	54412.660		
	AUC	D	2	588806.915	217335.046	153679.085
		H	1	513948.250		
	Halflife	D	2	14.025	4.052	2.865
		H	1	10.390		
	Vd	D	2	97802.315	22660.107	16023.115
		H	1	89941.550		
	Cmax vs IMC	D	2	2816.632	1365.769	965.745
		H	1	2483.057		
Cmax vs Pes	D	2	341.598	120.447	85.169	
	H	1	302.293			
AUCvsIMC	D	2	29219.069	14072.675	9950.884	

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
		H	1	23453.413			
	AUCvsPES	D	2	10565.187	4685.369	3313.056	
		H	1	7238.708			
	Concentracio/Dosi	D	2	1.768	0.143	0.101	
		H	1	1.408			
38	Cmax	D	1	12<0.001			
		H	5	174.000	30.643	13.704	
	AUC	D	1	806.074			
		H	5	1041.146	169.652	75.871	
	Halfife	D	1	7.805			
		H	5	5.574	0.841	0.376	
	Vd	D	1	56539.575			
		H	5	43339.367	10655.488	4765.279	
	Cmax vs IMC	D	1	5.834			
		H	5	6.982	1.273	0.569	
	Cmax vs Pes	D	1	0.727			
		H	5	1.020	0.176	0.079	
	AUCvsIMC	D	1	39.188			
		H	5	41.855	7.844	3.508	
	AUCvsPES	D	1	14.394			
		H	5	14.285	1.676	0.750	
	Concentracio/Dosi	D	1	1.786			
		H	5	1.383	0.105	0.047	
	39	Cmax	D	2	342.000	7.071	5.000
			H	4	314.500	34.704	17.352
AUC		D	2	2044.273	9.629	6.808	
		H	4	1886.391	500.006	250.003	
Halfife		D	2	5.624	1.172	0.829	
		H	4	5.002	0.524	0.262	
Vd		D	2	38925.402	17019.304	12034.465	
		H	4	41631.401	14524.398	7262.199	

Group Statistics							
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	Cmax vs IMC	D	2	14.263	1.221	0.863	
		H	4	13.442	1.914	0.957	
	Cmax vs Pes	D	2	2.182	0.143	0.101	
		H	4	1.773	0.168	0.084	
	AUCvsIMC	D	2	85.214	5.936	4.197	
		H	4	80.726	23.456	11.728	
	AUCvsPES	D	2	34.785	5.536	3.914	
		H	4	25.626	7.090	3.545	
	Concentracio/Dosi	D	2	1.701	0.263	0.186	
		H	4	1.358	0.057	0.029	
	40	Cmax	D	4	683.000	267.837	133.919
			H	2	722.000	59.397	42.000
		AUC	D	4	4685.511	1723.996	861.998
			H	2	5284.278	2354.602	1664.955
Halfife		D	4	9.225	8.276	4.138	
		H	2	5.929	1.806	1.277	
Vd		D	4	36629.834	19075.589	9537.794	
		H	2	28948.611	7057.291	4990.258	
Cmax vs IMC		D	4	29.718	13.436	6.718	
		H	2	30.296	2.247	1.589	
Cmax vs Pes		D	4	4.088	1.521	0.761	
		H	2	3.845	0.531	0.376	
AUCvsIMC		D	4	202.694	87.403	43.702	
		H	2	221.404	97.034	68.613	
AUCvsPES	D	4	72.727	28.160	14.080		
	H	2	64.149	34.473	24.376		
Concentracio/Dosi	D	4	1.545	0.040	0.020		
	H	2	1.186	0.124	0.087		
41	Cmax	D	4	153<0.001	326.905	163.452	
		H	2	131<0.001	197.990	14<0.001	
	AUC	D	4	8603.133	739.831	369.915	

Group Statistics							
Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean		
	Halfife	H	2	8051.878	1779.234	1258.108	
		D	4	6.237	3.106	1.553	
	Vd	H	2	8.443	5.263	3.722	
		D	4	28252.017	5615.454	2807.727	
	Cmax vs IMC	H	2	53421.145	22697.956	16049.879	
		D	4	64.948	22.721	11.360	
	Cmax vs Pes	H	2	53.100	8.082	5.715	
		D	4	9.197	1.660	0.830	
	AUCvsIMC	H	2	7.066	0.800	0.566	
		D	4	359.749	63.261	31.631	
	AUCvsPES	H	2	326.389	72.466	51.241	
		D	4	130.550	16.290	8.145	
	Concentracio/Dosi	H	2	94.764	13.919	9.842	
		D	4	1.526	0.226	0.113	
	42	Cmax	H	2	1.187	0.089	0.063
			D	4	781.544		
		AUC	H	4	587.196	468.424	234.212
			D	1	7816.014		
Halfife		H	4	4326.044	3303.943	1651.972	
		D	1	2.961			
Vd		H	3	3.416	3.124	1.804	
		D	1	82846.276			
Cmax vs IMC		H	3	1944679.799	3220835.119	1859550.023	
		D	1	37.961			
Cmax vs Pes		H	4	24.170	17.994	8.997	
		D	1	4.416			
AUCvsIMC		H	4	3.185	2.500	1.250	
		D	1	379.640			
AUCvsPES		H	4	179.998	132.750	66.375	
		D	1	121.179			
		H	4	53.274	38.806	19.403	
		D	4				

Group Statistics						
	Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean
	Concentracio/Dosi	D	1	1.550		
		H	4	1.284	0.138	0.069
221	Cmax	D	11	8.117	1.442	0.435
		H	13	7.089	1.447	0.401
	AUC	D	11	31.195	6.905	2.082
		H	13	25.702	5.939	1.647
	Halfife	D	11	4.237	1.834	0.553
		H	13	4.358	1.687	0.468
	Vd	D	0a			
		H	0a			
	Cmax vs IMC	D	11	0.366	0.071	0.021
		H	13	0.302	0.068	0.019
	Cmax vs Pes	D	11	0.049	0.010	0.003
		H	13	0.040	0.009	0.002
	AUCvsIMC	D	11	1.427	0.422	0.127
		H	13	1.111	0.332	0.092
	AUCvsPES	D	11	0.522	0.148	0.045
		H	13	0.361	0.116	0.032
	Concentracio/Dosi	D	11	1.659	0.137	0.041
		H	13	1.379	0.151	0.042
222	Cmax	D	11	7.513	1.709	0.515
		H	13	6.738	1.183	0.328
	AUC	D	11	30.286	6.884	2.076
		H	13	26.930	7.163	1.987
	Halfife	D	11	4.525	1.449	0.437
		H	13	5.318	2.028	0.562
	Vd	D	0			
		H	0			
	Cmax vs IMC	D	11	0.347	0.116	0.035
		H	13	0.290	0.070	0.020
Cmax vs Pes	D	11	0.045	0.009	0.003	

Group Statistics						
Estudi	SEXE	N	Mean	Std.Deviation	Std.ErrorMean	
	AUCvsIMC	H	13	0.038	0.007	0.002
		D	11	1.389	0.431	0.130
	AUCvsPES	H	13	1.165	0.378	0.105
		D	11	0.507	0.148	0.045
	Concentracio/Dosi	H	13	0.379	0.133	0.037
		D	11	1.659	0.137	0.041
		H	13	1.379	0.151	0.042

Taules Grup H: Continuació Taula 26 Between subjects effects. Diferenciat per estudi, per paràmetre farmacocinètic

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	955582,416 ^a	2	477791.21	1.715	0.205
	Intercept	171475.62	1	171475.62	0.616	0.442
	IMC	430832.97	1	430832.97	1.547	0.228
	SEXE	536914.85	1	536914.85	1.928	0.180
	Error	5570490.22	20	278524.51		
	Total	11310461.30	23			
	Corrected Total	6526072.64	22			
2	Corrected Model	1515173,574 ^b	2	757586.79	1.710	0.206
	Intercept	106802.53	1	106802.53	0.241	0.629
	IMC	1023529.97	1	1023529.97	2.310	0.144
	SEXE	509903.67	1	509903.67	1.151	0.296
	Error	8863044.42	20	443152.22		
	Total	45606972.29	23			
	Corrected Total	10378218.00	22			
3	Corrected Model	24883,878 ^c	2	12441.94	1.854	0.183

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	68276.90	1	68276.90	10.171	0.005
	IMC	23423.11	1	23423.11	3.489	0.076
	SEXE	1614.22	1	1614.22	0.240	0.629
	Error	134253.37	20	6712.67		
	Total	1013403.34	23			
	Corrected Total	159137.25	22			
4	Corrected Model	6490,937 ^d	2	3245.47	1.069	0.362
	Intercept	109.17	1	109.17	0.036	0.852
	IMC	42.69	1	42.69	0.014	0.907
	SEXE	6460.64	1	6460.64	2.128	0.160
	Error	60711.32	20	3035.57		
	Total	93553.18	23			
	Corrected Total	67202.26	22			
5	Corrected Model	1068244064,503 ^e	2	534122032.25	2.243	0.121
	Intercept	1210077456.067	1	1210077456.07	5.081	0.030
	IMC	89298488.502	1	89298488.50	0.375	0.544
	SEXE	987333393.732	1	987333393.73	4.146	0.049
	Error	8573897521.829	36	238163820.05		
	Total	47602349273.202	39			
	Corrected Total	9642141586.331	38			
6	Corrected Model	1076580321,467 ^f	2	538290160.734	2.842	0.073
	Intercept	1444876997.298	1	1444876997.298	7.628	0.009
	IMC	157980674.793	1	157980674.793	0.834	0.368
	SEXE	898484830.236	1	898484830.236	4.743	0.037
	Error	6250827211.020	33	189419006.395		
	Total	43287202961.852	36			
	Corrected Total	7327407532.487	35			
7	Corrected Model	3742656,211 ^g	2	1871328.105	4.274	0.037
	Intercept	1271127.084	1	1271127.084	2.903	0.112
	IMC	4127.617	1	4127.617	0.009	0.924

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	3728092.580	1	3728092.580	8.515	0.012
	Error	5691876.480	13	437836.652		
	Total	194772057.137	16			
	Corrected Total	9434532.690	15			
8	Corrected Model	2251,167 ^h	2	1125.583	4.742	0.027
	Intercept	32.540	1	32.540	0.137	0.717
	IMC	112.661	1	112.661	0.475	0.502
	SEXE	2248.276	1	2248.276	9.472	0.008
	Error	3323.040	14	237.360		
	Total	42239.515	17			
	Corrected Total	5574.207	16			
9	Corrected Model	123,760 ⁱ	2	61.880	0.256	0.778
	Intercept	420.213	1	420.213	1.738	0.212
	IMC	100.207	1	100.207	0.414	0.532
	SEXE	0.470	1	0.470	0.002	0.966
	Error	2901.715	12	241.810		
	Total	22669.044	15			
	Corrected Total	3025.474	14			
10	Corrected Model	973,689 ^j	2	486.845	1.045	0.361
	Intercept	2621.701	1	2621.701	5.626	0.022
	IMC	48.632	1	48.632	0.104	0.748
	SEXE	952.986	1	952.986	2.045	0.160
	Error	20036.777	43	465.972		
	Total	115819.287	46			
	Corrected Total	21010.467	45			
11	Corrected Model	18725,577 ^k	2	9362.788	5.932	0.005
	Intercept	20805.184	1	20805.184	13.182	0.001
	IMC	3595.569	1	3595.569	2.278	0.138
	SEXE	14985.024	1	14985.024	9.494	0.003
	Error	72601.922	46	1578.303		

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	384289.886	49			
	Corrected Total	91327.499	48			
12	Corrected Model	11811,188 ^l	2	5905.594	1.475	0.358
	Intercept	1411.249	1	1411.249	0.353	0.594
	IMC	105.255	1	105.255	0.026	0.881
	SEXE	8677.152	1	8677.152	2.168	0.237
	Error	12008.864	3	4002.955		
	Total	222171.127	6			
	Corrected Total	23820.053	5			
13	Corrected Model	55562,162 ^m	2	27781.081	1.152	0.425
	Intercept	62061.845	1	62061.845	2.573	0.207
	IMC	51915.423	1	51915.423	2.152	0.239
	SEXE	23895.854	1	23895.854	0.991	0.393
	Error	72358.102	3	24119.367		
	Total	414496.137	6			
	Corrected Total	127920.264	5			
14	Corrected Model	219680,579 ⁿ	2	109840.289	2.280	0.250
	Intercept	172106.019	1	172106.019	3.573	0.155
	IMC	137061.315	1	137061.315	2.845	0.190
	SEXE	219511.865	1	219511.865	4.557	0.122
	Error	144525.208	3	48175.069		
	Total	1037227.527	6			
	Corrected Total	364205.786	5			
15	Corrected Model	1,956 ^o	2	0.978	0.093	0.915
	Intercept	3.806	1	3.806	0.363	0.608
	IMC	0.519	1	0.519	0.050	0.845
	SEXE	1.501	1	1.501	0.143	0.742
	Error	20.969	2	10.485		
	Total	412.064	5			
	Corrected Total	22.925	4			

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
16	Corrected Model	21,340 ^p	2	10.670	0.516	0.642
	Intercept	77.316	1	77.316	3.740	0.149
	IMC	17.721	1	17.721	0.857	0.423
	SEXE	7.382	1	7.382	0.357	0.592
	Error	62.022	3	20.674		
	Total	2137.603	6			
	Corrected Total	83.363	5			
17	Corrected Model	20417,474 ^q	2	10208.737	1.131	0.375
	Intercept	31600.188	1	31600.188	3.502	0.103
	IMC	20417.084	1	20417.084	2.263	0.176
	SEXE	1.445	1	1.445	<0.001	0.990
	Error	63160.680	7	9022.954		
	Total	249554.997	10			
	Corrected Total	83578.154	9			
18	Corrected Model	853,246 ^r	2	426.623	1.064	0.395
	Intercept	40.577	1	40.577	0.101	0.760
	IMC	386.032	1	386.032	0.962	0.359
	SEXE	470.644	1	470.644	1.173	0.315
	Error	2807.969	7	401.138		
	Total	89911.441	10			
	Corrected Total	3661.214	9			
19	Corrected Model	402,439 ^s	2	201.219	1.695	0.322
	Intercept	580.764	1	580.764	4.892	0.114
	IMC	357.228	1	357.228	3.009	0.181
	SEXE	2.602	1	2.602	0.022	0.892
	Error	356.164	3	118.721		
	Total	18424.574	6			
	Corrected Total	758.603	5			
20	Corrected Model	136229,059 ^t	2	68114.530	8.507	0.001

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	257831.719	1	257831.719	32.200	<0.001
	IMC	77639.802	1	77639.802	9.696	0.004
	SEXE	8174.587	1	8174.587	1.021	0.320
	Error	264238.941	33	8007.241		
	Total	7897112.000	36			
	Corrected Total	400468.000	35			
21	Corrected Model	165932,690 ^u	2	82966.345	2.775	0.077
	Intercept	226152.262	1	226152.262	7.565	0.010
	IMC	103375.202	1	103375.202	3.458	0.072
	SEXE	6127.022	1	6127.022	0.205	0.654
	Error	986568.540	33	29896.016		
	Total	4616938.920	36			
	Corrected Total	1152501.230	35			
22	Corrected Model	8,928 ^v	2	4.464	1.257	0.305
	Intercept	25.422	1	25.422	7.156	0.014
	IMC	0.014	1	0.014	0.004	0.950
	SEXE	8.198	1	8.198	2.308	0.144
	Error	74.602	21	3.552		
	Total	2037.443	24			
	Corrected Total	83.530	23			
23	Corrected Model	210,197 ^w	2	105.099	0.272	0.765
	Intercept	7.014	1	7.014	0.018	0.895
	IMC	129.005	1	129.005	0.334	0.572
	SEXE	1.038	1	1.038	0.003	0.959
	Error	5789.321	15	385.955		
	Total	38420.538	18			
	Corrected Total	5999.519	17			
24	Corrected Model	968,510 ^x	2	484.255	0.908	0.424
	Intercept	67.195	1	67.195	0.126	0.728
	IMC	755.258	1	755.258	1.416	0.253

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	766.793	1	766.793	1.438	0.249
	Error	7999.212	15	533.281		
	Total	57055.756	18			
	Corrected Total	8967.722	17			
25	Corrected Model	4953,202 ^y	2	2476.601	0.769	0.471
	Intercept	8859.895	1	8859.895	2.750	0.105
	IMC	769.656	1	769.656	0.239	0.628
	SEXE	2447.948	1	2447.948	0.760	0.389
	Error	125659.979	39	3222.051		
	Total	472519.916	42			
	Corrected Total	130613.181	41			
26	Corrected Model	524,216 ^z	2	262.108	0.053	0.949
	Intercept	9285.179	1	9285.179	1.865	0.180
	IMC	522.726	1	522.726	0.105	0.748
	SEXE	94.840	1	94.840	0.019	0.891
	Error	194169.347	39	4978.701		
	Total	617710.963	42			
	Corrected Total	194693.563	41			
28	Corrected Model	25407245,384 ^{aa}	2	12703622.692	5.388	0.013
	Intercept	23908622.081	1	23908622.081	10.140	0.004
	IMC	1391854.917	1	1391854.917	0.590	0.451
	SEXE	18131822.516	1	18131822.516	7.690	0.011
	Error	49515292.327	21	2357871.063		
	Total	1933021270.334	24			
	Corrected Total	74922537.711	23			
29	Corrected Model	11542738,248 ^{ab}	2	5771369.124	2.058	0.153
	Intercept	5465970.711	1	5465970.711	1.950	0.177
	IMC	2743451.184	1	2743451.184	0.979	0.334
	SEXE	11169321.703	1	11169321.703	3.984	0.059
	Error	58877260.664	21	2803679.079		

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	2212617024.642	24			
	Corrected Total	70419998.911	23			
30	Corrected Model	2866,180 ^{ac}	2	1433.090	4.540	0.043
	Intercept	325.496	1	325.496	1.031	0.336
	IMC	19.174	1	19.174	0.061	0.811
	SEXE	2757.322	1	2757.322	8.735	0.016
	Error	2840.963	9	315.663		
	Total	23749.150	12			
	Corrected Total	5707.143	11			
33	Corrected Model	48450,096 ^{ad}	2	24225.048	0.182	0.842
	Intercept	79366.655	1	79366.655	0.596	0.496
	IMC	139.464	1	139.464	0.001	0.976
	SEXE	45714.397	1	45714.397	0.343	0.599
	Error	399521.257	3	133173.752		
	Total	10220013.421	6			
	Corrected Total	447971.353	5			
34	Corrected Model	1923404,317 ^{ae}	2	961702.158	0.435	0.666
	Intercept	905408.485	1	905408.485	0.410	0.546
	IMC	1505.582	1	1505.582	0.001	0.980
	SEXE	1883111.310	1	1883111.310	0.852	0.392
	Error	13264809.778	6	2210801.630		
	Total	194861417.265	9			
	Corrected Total	15188214.095	8			
35	Corrected Model	23795845,804 ^{af}	2	11897922.902	0.562	0.620
	Intercept	37841000.867	1	37841000.867	1.788	0.273
	IMC	21556591.853	1	21556591.853	1.019	0.387
	SEXE	737130.337	1	737130.337	0.035	0.864
	Error	63474435.253	3	21158145.084		
	Total	552525604.641	6			
	Corrected Total	87270281.057	5			

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
36	Corrected Model	493002408,848 ^{ag}	2	246501204.424	1.549	0.287
	Intercept	524073123.196	1	524073123.196	3.294	0.119
	IMC	367637769.354	1	367637769.354	2.311	0.179
	SEXE	332397633.759	1	332397633.759	2.089	0.198
	Error	954540393.125	6	159090065.521		
	Total	5806825380.158	9			
	Corrected Total	1447542801.973	8			
37	Corrected Model	450602685,640 ^{ah}	2	225301342.820		
	Intercept	769854946.776	1	769854946.776		
	IMC	446968522.744	1	446968522.744		
	SEXE	29660313.170	1	29660313.170		
	Error	<0.001	0			
	Total	9848252254.025	3			
	Corrected Total	450602685.640	2			
38	Corrected Model	2786,590 ^{ai}	2	1393.295	1.230	0.407
	Intercept	721.906	1	721.906	0.637	0.483
	IMC	356.590	1	356.590	0.315	0.614
	SEXE	1062.366	1	1062.366	0.938	0.404
	Error	3399.410	3	1133.137		
	Total	169536.000	6			
	Corrected Total	6186.000	5			
39	Corrected Model	2957,415 ^{aj}	2	1478.708	2.588	0.222
	Intercept	5407.571	1	5407.571	9.465	0.054
	IMC	1949.082	1	1949.082	3.412	0.162
	SEXE	1867.716	1	1867.716	3.269	0.168
	Error	1713.918	3	571.306		
	Total	633232.000	6			
	Corrected Total	4671.333	5			
40	Corrected Model	148458,966 ^{ak}	2	74229.483	3.080	0.187

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	233821.647	1	233821.647	9.701	0.053
	IMC	146430.966	1	146430.966	6.075	0.090
	SEXE	6068.311	1	6068.311	0.252	0.650
	Error	72307.034	3	24102.345		
	Total	3127262.000	6			
	Corrected Total	220766.000	5			
41	Corrected Model	98348,541 ^{al}	2	49174.270	0.453	0.673
	Intercept	340522.362	1	340522.362	3.134	0.175
	IMC	33815.208	1	33815.208	0.311	0.616
	SEXE	59732.287	1	59732.287	0.550	0.512
	Error	325984.792	3	108661.597		
	Total	1315560<0.001	6			
	Corrected Total	424333.333	5			
42	Corrected Model	382392,011 ^{am}	2	191196.005	1.249	0.445
	Intercept	249885.200	1	249885.200	1.633	0.330
	IMC	352174.958	1	352174.958	2.301	0.269
	SEXE	281325.276	1	281325.276	1.838	0.308
	Error	306088.728	2	153044.364		
	Total	2648269.158	5			
	Corrected Total	688480.739	4			
221	Corrected Model	7,086 ^{an}	2	3.543	1.649	0.216
	Intercept	10.517	1	10.517	4.895	0.038
	IMC	0.789	1	0.789	0.367	0.551
	SEXE	7.029	1	7.029	3.272	0.085
	Error	45.118	21	2.148		
	Total	1424.042	24			
	Corrected Total	52.204	23			
222	Corrected Model	24,837 ^{ao}	2	12.418	10.545	0.001
	Intercept	71.375	1	71.375	60.605	<0.001
	IMC	21.258	1	21.258	18.050	<0.001

Tests of Between-Subjects Effects - CMAX						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	0.477	1	0.477	0.405	0.531
	Error	24.732	21	1.178		
	Total	1256.996	24			
	Corrected Total	49.569	23			

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	744041033,475 ^a	2	372020516.738	0.778	0.473
	Intercept	691181443.592	1	691181443.592	1.446	0.243
	IMC	61321922.631	1	61321922.631	0.128	0.724
	SEXE	687858873.947	1	687858873.947	1.439	0.244
	Error	9561806121.006	20	478090306.050		
	Total	98140079036.361	23			
	Corrected Total	10305847154.481	22			
2	Corrected Model	644307435,477 ^b	2	322153717.738	2.435	0.113
	Intercept	566108661.884	1	566108661.884	4.280	0.052
	IMC	35193651.480	1	35193651.480	0.266	0.612
	SEXE	612770434.789	1	612770434.789	4.632	0.044
	Error	2645570435.385	20	132278521.769		
	Total	70200237379.686	23			
	Corrected Total	3289877870.861	22			
3	Corrected Model	1213758571,608 ^c	2	606879285.804	1.340	0.287
	Intercept	4194332323.054	1	4194332323.054	9.263	0.007
	IMC	796821634.985	1	796821634.985	1.760	0.201
	SEXE	365861528.077	1	365861528.077	0.808	0.381

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Error	8150777420.875	18	452820967.826		
	Total	101767538276.829	21			
	Corrected Total	9364535992.483	20			
4	Corrected Model	16919935,793 ^d	2	8459967.897	0.261	0.773
	Intercept	124899413.152	1	124899413.152	3.848	0.064
	IMC	5549591.165	1	5549591.165	0.171	0.684
	SEXE	11572888.935	1	11572888.935	0.357	0.557
	Error	649086865.392	20	32454343.270		
	Total	6234805103.180	23			
	Corrected Total	666006801.186	22			
5	Corrected Model	537677535742,238 ^e	2	268838767871.119	1.377	0.265
	Intercept	524526813152.406	1	524526813152.406	2.687	0.110
	IMC	52008567793.395	1	52008567793.395	0.266	0.609
	SEXE	490187080003.749	1	490187080003.749	2.511	0.122
	Error	7028259820953.630	36	195229439470.934		
	Total	22196501262242.900	39			
	Corrected Total	7565937356695.870	38			
6	Corrected Model	246107649191,313 ^f	2	123053824595.656	0.592	0.559
	Intercept	441210886076.566	1	441210886076.566	2.123	0.155
	IMC	19754211358.958	1	19754211358.958	0.095	0.760
	SEXE	217432901870.903	1	217432901870.903	1.046	0.314
	Error	6651768001319.690	32	207867750041.240		
	Total	22043056897857.000	35			
	Corrected Total	6897875650511.000	34			
7	Corrected Model	11911026669,320 ^g	2	5955513334.660	1.859	0.195
	Intercept	108356831.615	1	108356831.615	0.034	0.857
	IMC	8864616032.234	1	8864616032.234	2.767	0.120
	SEXE	3354736496.612	1	3354736496.612	1.047	0.325
	Error	41653369350.943	13	3204105334.688		
	Total	1195076594515.320	16			

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Corrected Total	53564396020.263	15			
8	Corrected Model	2094577,440 ^h	2	1047288.720	5.817	0.014
	Intercept	68017.115	1	68017.115	0.378	0.549
	IMC	389332.719	1	389332.719	2.163	0.164
	SEXE	1960307.410	1	1960307.410	10.889	0.005
	Error	2520397.822	14	180028.416		
	Total	23046297.700	17			
	Corrected Total	4614975.262	16			
9	Corrected Model	91010,238 ⁱ	2	45505.119	0.501	0.618
	Intercept	57850.357	1	57850.357	0.637	0.440
	IMC	13.902	1	13.902	<0.001	0.990
	SEXE	70036.734	1	70036.734	0.771	0.397
	Error	1090539.426	12	90878.286		
	Total	12025051.495	15			
	Corrected Total	1181549.664	14			
10	Corrected Model	756665,577 ^j	2	378332.788	1.059	0.356
	Intercept	196275.152	1	196275.152	0.550	0.463
	IMC	385542.896	1	385542.896	1.080	0.305
	SEXE	311658.378	1	311658.378	0.873	0.355
	Error	15357141.990	43	357142.837		
	Total	70215630.059	46			
	Corrected Total	16113807.567	45			
11	Corrected Model	6076725,417 ^k	2	3038362.708	2.735	0.075
	Intercept	5083561.816	1	5083561.816	4.576	0.038
	IMC	70904.652	1	70904.652	0.064	0.802
	SEXE	5992525.697	1	5992525.697	5.394	0.025
	Error	51106579.809	46	1111012.605		
	Total	219159652.411	49			
	Corrected Total	57183305.226	48			

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
12	Corrected Model	57917,913 ^l	2	28958.957	0.977	0.471
	Intercept	21424.180	1	21424.180	0.723	0.458
	IMC	21.151	1	21.151	0.001	0.980
	SEXE	46238.472	1	46238.472	1.560	0.300
	Error	88940.869	3	29646.956		
	Total	5486257.517	6			
	Corrected Total	146858.782	5			
13	Corrected Model	650721,544 ^m	2	325360.772	12.077	0.037
	Intercept	259052.783	1	259052.783	9.615	0.053
	IMC	177043.660	1	177043.660	6.571	0.083
	SEXE	645161.433	1	645161.433	23.947	0.016
	Error	80824.920	3	26941.640		
	Total	7440072.728	6			
	Corrected Total	731546.464	5			
14	Corrected Model	3253173,269 ⁿ	2	1626586.634	1.414	0.369
	Intercept	4089062.493	1	4089062.493	3.556	0.156
	IMC	3016959.811	1	3016959.811	2.623	0.204
	SEXE	2850256.675	1	2850256.675	2.478	0.213
	Error	3450048.043	3	1150016.014		
	Total	47992127.012	6			
	Corrected Total	6703221.311	5			
15	Corrected Model	4064,679 ^o	2	2032.340	0.950	0.513
	Intercept	9917.730	1	9917.730	4.635	0.164
	IMC	3665.151	1	3665.151	1.713	0.321
	SEXE	311.941	1	311.941	0.146	0.739
	Error	4279.709	2	2139.854		
	Total	350025.556	5			
	Corrected Total	8344.388	4			
16	Corrected Model	5701,813 ^p	2	2850.907	0.258	0.788

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	13961.754	1	13961.754	1.263	0.343
	IMC	59.376	1	59.376	0.005	0.946
	SEXE	5182.555	1	5182.555	0.469	0.543
	Error	33164.680	3	11054.893		
	Total	1128881.521	6			
	Corrected Total	38866.493	5			
17	Corrected Model	47191,571 ^a	2	23595.785	0.765	0.500
	Intercept	77965.116	1	77965.116	2.529	0.156
	IMC	47104.882	1	47104.882	1.528	0.256
	SEXE	71.126	1	71.126	0.002	0.963
	Error	215809.947	7	30829.992		
	Total	785119.448	10			
	Corrected Total	263001.518	9			
18	Corrected Model	21268,974 ^r	2	10634.487	0.754	0.505
	Intercept	1419.273	1	1419.273	0.101	0.760
	IMC	16218.687	1	16218.687	1.150	0.319
	SEXE	5123.608	1	5123.608	0.363	0.566
	Error	98699.485	7	14099.926		
	Total	1140636.774	10			
	Corrected Total	119968.459	9			
19	Corrected Model	1775647333,620 ^s	2	887823666.810	0.747	0.545
	Intercept	417563722.481	1	417563722.481	0.351	0.595
	IMC	759209930.651	1	759209930.651	0.639	0.483
	SEXE	560814081.295	1	560814081.295	0.472	0.541
	Error	3565186534.359	3	1188395511.453		
	Total	38093062854.134	6			
	Corrected Total	5340833867.980	5			
20	Corrected Model	762584868,556 ^t	2	381292434.278	1.014	0.374
	Intercept	1887340521.219	1	1887340521.219	5.020	0.032
	IMC	122102984.724	1	122102984.724	0.325	0.573

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	309996742.882	1	309996742.882	0.825	0.370
	Error	12406293556.557	33	375948289.593		
	Total	160879541884.216	36			
	Corrected Total	13168878425.113	35			
21	Corrected Model	6478913985,322 ^u	2	3239456992.661	1.877	0.169
	Intercept	6913535003.152	1	6913535003.152	4.006	0.054
	IMC	3883286203.861	1	3883286203.861	2.250	0.143
	SEXE	301941461.996	1	301941461.996	0.175	0.678
	Error	56947429808.859	33	1725679691.178		
	Total	128678346215.612	36			
	Corrected Total	63426343794.181	35			
22	Corrected Model	262,549 ^v	2	131.275	3.293	0.057
	Intercept	869.827	1	869.827	21.819	<0.001
	IMC	176.200	1	176.200	4.420	0.048
	SEXE	32.663	1	32.663	0.819	0.376
	Error	837.191	21	39.866		
	Total	22530.872	24			
	Corrected Total	1099.740	23			
23	Corrected Model	6893,265 ^w	2	3446.632	3.516	0.056
	Intercept	1977.323	1	1977.323	2.017	0.176
	IMC	6190.721	1	6190.721	6.314	0.024
	SEXE	1126.028	1	1126.028	1.149	0.301
	Error	14706.137	15	980.409		
	Total	213315.281	18			
	Corrected Total	21599.402	17			
24	Corrected Model	8956,878 ^x	2	4478.439	2.661	0.103
	Intercept	1825.260	1	1825.260	1.085	0.314
	IMC	8903.297	1	8903.297	5.290	0.036
	SEXE	3592.898	1	3592.898	2.135	0.165
	Error	25244.704	15	1682.980		

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	382041.509	18			
	Corrected Total	34201.582	17			
25	Corrected Model	133409,126 ^y	2	66704.563	1.190	0.315
	Intercept	146505.513	1	146505.513	2.615	0.114
	IMC	39583.070	1	39583.070	0.706	0.406
	SEXE	43626.679	1	43626.679	0.779	0.383
	Error	2185199.017	39	56030.744		
	Total	4942643.681	42			
	Corrected Total	2318608.143	41			
26	Corrected Model	40211,326 ^z	2	20105.663	0.474	0.626
	Intercept	75704.239	1	75704.239	1.785	0.189
	IMC	8697.349	1	8697.349	0.205	0.653
	SEXE	16731.344	1	16731.344	0.394	0.534
	Error	1654313.066	39	42418.284		
	Total	4264280.398	42			
	Corrected Total	1694524.392	41			
28	Corrected Model	1794709337,613 ^{aa}	2	897354668.806	10.208	0.001
	Intercept	978578090.516	1	978578090.516	11.133	0.003
	IMC	38700679.195	1	38700679.195	0.440	0.514
	SEXE	1418190040.298	1	1418190040.298	16.134	0.001
	Error	1845958267.927	21	87902774.663		
	Total	88388829356.943	24			
	Corrected Total	3640667605.540	23			
29	Corrected Model	2152598800,761 ^{ab}	2	1076299400.380	10.874	0.001
	Intercept	594994379.580	1	594994379.580	6.012	0.023
	IMC	1667739.160	1	1667739.160	0.017	0.898
	SEXE	1963921667.689	1	1963921667.689	19.843	<0.001
	Error	2078482866.881	21	98975374.613		
	Total	93045500952.275	24			
	Corrected Total	4231081667.641	23			

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
30	Corrected Model	35417,542 ^{ac}	2	17708.771	6.149	0.021
	Intercept	3892.159	1	3892.159	1.352	0.275
	IMC	8894.841	1	8894.841	3.089	0.113
	SEXE	29772.987	1	29772.987	10.339	0.011
	Error	25917.547	9	2879.727		
	Total	152700.075	12			
	Corrected Total	61335.088	11			
33	Corrected Model	13486765,696 ^{ad}	2	6743382.848	0.303	0.759
	Intercept	22343558.651	1	22343558.651	1.005	0.390
	IMC	588369.704	1	588369.704	0.026	0.881
	SEXE	11473784.265	1	11473784.265	0.516	0.524
	Error	66670000.993	3	22223333.664		
	Total	2185803665.404	6			
	Corrected Total	80156766.689	5			
34	Corrected Model	707306711,798 ^{ae}	2	353653355.899	0.618	0.570
	Intercept	278704649.172	1	278704649.172	0.487	0.512
	IMC	13683056.551	1	13683056.551	0.024	0.882
	SEXE	706504255.266	1	706504255.266	1.234	0.309
	Error	3435714814.974	6	572619135.829		
	Total	40326120827.122	9			
	Corrected Total	4143021526.772	8			
35	Corrected Model	3664156433,950 ^{af}	2	1832078216.975	1.416	0.369
	Intercept	5422759186.114	1	5422759186.114	4.190	0.133
	IMC	2885284468.970	1	2885284468.970	2.230	0.232
	SEXE	333350.068	1	333350.068	<0.001	0.988
	Error	3882197836.859	3	1294065945.620		
	Total	88549792978.016	6			
	Corrected Total	7546354270.809	5			
36	Corrected Model	40182048779,370 ^{ag}	2	20091024389.685	1.325	0.334

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	46026906438.341	1	46026906438.341	3.035	0.132
	IMC	29900079490.501	1	29900079490.501	1.972	0.210
	SEXE	27160919247.352	1	27160919247.352	1.791	0.229
	Error	90978787305.459	6	15163131217.577		
	Total	662760376247.042	9			
	Corrected Total	131160836084.829	8			
37	Corrected Model	50970402149,929 ^{ah}	2	25485201074.965		
	Intercept	79995783539.559	1	79995783539.559		
	IMC	47234522332.875	1	47234522332.875		
	SEXE	287985723.909	1	287985723.909		
	Error	<0.001	0			
	Total	1004764492314.570	3			
38	Corrected Total	50970402149.929	2			
	Corrected Model	135240,352 ^{ai}	2	67620.176	7.822	0.065
	Intercept	121617.829	1	121617.829	14.068	0.033
	IMC	89191.195	1	89191.195	10.317	0.049
	SEXE	121582.610	1	121582.610	14.064	0.033
	Error	25935.555	3	8645.185		
	Total	6184811.994	6			
39	Corrected Total	161175.908	5			
	Corrected Model	147076,252 ^{aj}	2	73538.126	0.347	0.732
	Intercept	263478.204	1	263478.204	1.242	0.346
	IMC	113840.644	1	113840.644	0.537	0.517
	SEXE	74266.032	1	74266.032	0.350	0.596
	Error	636270.745	3	212090.248		
	Total	23342104.910	6			
40	Corrected Total	783346.997	5			
	Corrected Model	3353382,347 ^{ak}	2	1676691.173	0.434	0.683
	Intercept	5825391.806	1	5825391.806	1.508	0.307
	IMC	2875352.693	1	2875352.693	0.745	0.452

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	697558.008	1	697558.008	0.181	0.699
	Error	11585288.589	3	3861762.863		
	Total	158123868.296	6			
	Corrected Total	14938670.935	5			
41	Corrected Model	644577,642 ^{al}	2	322288.821	0.212	0.820
	Intercept	3482799.509	1	3482799.509	2.287	0.228
	IMC	239401.405	1	239401.405	0.157	0.718
	SEXE	436236.120	1	436236.120	0.286	0.630
	Error	4568319.824	3	1522773.275		
	Total	430528782.093	6			
	Corrected Total	5212897.466	5			
42	Corrected Model	18310905,280 ^{am}	2	9155452.640	0.757	0.569
	Intercept	4425063.577	1	4425063.577	0.366	0.607
	IMC	8566992.316	1	8566992.316	0.709	0.489
	SEXE	18309915.859	1	18309915.859	1.514	0.344
	Error	24181131.703	2	12090565.851		
	Total	168696809.652	5			
	Corrected Total	42492036.982	4			
221	Corrected Model	444,412 ^{an}	2	222.206	7.344	0.004
	Intercept	998.876	1	998.876	33.014	<0.001
	IMC	264.681	1	264.681	8.748	0.008
	SEXE	80.266	1	80.266	2.653	0.118
	Error	635.380	21	30.256		
	Total	20192.069	24			
	Corrected Total	1079.792	23			
222	Corrected Model	418,870 ^{ao}	2	209.435	5.960	0.009
	Intercept	1167.058	1	1167.058	33.213	<0.001
	IMC	351.748	1	351.748	10.010	0.005
	SEXE	10.839	1	10.839	0.308	0.584
	Error	737.910	21	35.139		

Tests of Between-Subjects Effects - AUC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	20607.484	24			
	Corrected Total	1156.780	23			

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	,060 ^a	2	0.030	0.234	0.793
	Intercept	2.535	1	2.535	19.648	<0.001
	IMC	0.059	1	0.059	0.458	0.506
	SEXE	0.001	1	0.001	0.009	0.926
	Error	2.580	20	0.129		
	Total	246.923	23			
	Corrected Total	2.641	22			
2	Corrected Model	,104 ^b	2	0.052	0.050	0.951
	Intercept	4.933	1	4.933	4.762	0.041
	IMC	0.022	1	0.022	0.021	0.886
	SEXE	0.081	1	0.081	0.078	0.783
	Error	20.716	20	1.036		
	Total	336.022	23			
	Corrected Total	20.819	22			
3	Corrected Model	1,435 ^c	2	0.718	0.498	0.615
	Intercept	4.747	1	4.747	3.290	0.085
	IMC	0.082	1	0.082	0.057	0.814
	SEXE	1.362	1	1.362	0.944	0.343
	Error	28.854	20	1.443		
	Total	283.244	23			

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Corrected Total	30.289	22			
4	Corrected Model	119,838 ^d	2	59.919	2.086	0.150
	Intercept	87.248	1	87.248	3.038	0.097
	IMC	0.144	1	0.144	0.005	0.944
	SEXE	119.781	1	119.781	4.171	0.055
	Error	574.360	20	28.718		
	Total	6173.855	23			
	Corrected Total	694.198	22			
5	Corrected Model	5,414 ^e	2	2.707	0.144	0.866
	Intercept	113.765	1	113.765	6.050	0.019
	IMC	0.001	1	0.001	<0.001	0.994
	SEXE	5.410	1	5.410	0.288	0.595
	Error	676.993	36	18.805		
	Total	7267.948	39			
	Corrected Total	682.407	38			
6	Corrected Model	10,006 ^f	2	5.003	0.242	0.787
	Intercept	64.688	1	64.688	3.128	0.086
	IMC	6.967	1	6.967	0.337	0.566
	SEXE	2.493	1	2.493	0.121	0.731
	Error	661.774	32	20.680		
	Total	6862.664	35			
	Corrected Total	671.780	34			
7	Corrected Model	,228 ^g	2	0.114	16.155	<0.001
	Intercept	0.007	1	0.007	0.929	0.353
	IMC	0.107	1	0.107	15.128	0.002
	SEXE	0.114	1	0.114	16.239	0.001
	Error	0.092	13	0.007		
	Total	10.118	16			
	Corrected Total	0.319	15			

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
8	Corrected Model	2130,675 ^h	2	1065.337	2.748	0.098
	Intercept	75.375	1	75.375	0.194	0.666
	IMC	953.838	1	953.838	2.461	0.139
	SEXE	1561.446	1	1561.446	4.028	0.064
	Error	5427.067	14	387.648		
	Total	72398.330	17			
	Corrected Total	7557.741	16			
9	Corrected Model	2414,285 ⁱ	2	1207.142	1.501	0.262
	Intercept	686.568	1	686.568	0.854	0.374
	IMC	2405.512	1	2405.512	2.992	0.109
	SEXE	461.996	1	461.996	0.575	0.463
	Error	9649.239	12	804.103		
	Total	101878.490	15			
	Corrected Total	12063.524	14			
10	Corrected Model	8595,728 ^j	2	4297.864	7.970	0.001
	Intercept	1228.507	1	1228.507	2.278	0.139
	IMC	8025.004	1	8025.004	14.881	<0.001
	SEXE	559.791	1	559.791	1.038	0.314
	Error	21571.217	40	539.280		
	Total	242423.810	43			
	Corrected Total	30166.945	42			
11	Corrected Model	6901,999 ^k	2	3451.000	1.050	0.359
	Intercept	37.962	1	37.962	0.012	0.915
	IMC	4236.524	1	4236.524	1.289	0.263
	SEXE	3331.129	1	3331.129	1.013	0.320
	Error	131471.724	40	3286.793		
	Total	438417.692	43			
	Corrected Total	138373.723	42			
12	Corrected Model	4,866 ^l	2	2.433	0.394	0.705

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	7.319	1	7.319	1.184	0.356
	IMC	2.824	1	2.824	0.457	0.548
	SEXE	0.317	1	0.317	0.051	0.835
	Error	18.547	3	6.182		
	Total	304.126	6			
	Corrected Total	23.412	5			
13	Corrected Model	71,594 ^m	2	35.797	0.541	0.630
	Intercept	27.423	1	27.423	0.414	0.566
	IMC	36.732	1	36.732	0.555	0.510
	SEXE	6.922	1	6.922	0.105	0.768
	Error	198.658	3	66.219		
	Total	814.035	6			
	Corrected Total	270.252	5			
14	Corrected Model	1417,482 ⁿ	2	708.741	109.548	0.002
	Intercept	4.729	1	4.729	0.731	0.455
	IMC	0.338	1	0.338	0.052	0.834
	SEXE	474.543	1	474.543	73.349	0.003
	Error	19.409	3	6.470		
	Total	2459.490	6			
	Corrected Total	1436.891	5			
15	Corrected Model	,002 ^o	2	0.001	60.402	0.016
	Intercept	<0.001	1	<0.001	21.675	0.043
	IMC	0.001	1	0.001	63.240	0.015
	SEXE	0.001	1	0.001	52.968	0.018
	Error	3.909E-05	2	1.954E-05		
	Total	0.063	5			
	Corrected Total	0.002	4			
16	Corrected Model	10,780 ^p	2	5.390	1.434	0.366
	Intercept	18.594	1	18.594	4.945	0.113
	IMC	6.893	1	6.893	1.833	0.269

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	6.068	1	6.068	1.614	0.294
	Error	11.280	3	3.760		
	Total	317.602	6			
	Corrected Total	22.060	5			
17	Corrected Model	584,650 ^q	2	292.325	0.961	0.510
	Intercept	298.470	1	298.470	0.981	0.426
	IMC	259.913	1	259.913	0.854	0.453
	SEXE	503.546	1	503.546	1.655	0.327
	Error	608.651	2	304.326		
	Total	2701.539	5			
	Corrected Total	1193.302	4			
18	Corrected Model	171,302 ^r	2	85.651	0.489	0.711
	Intercept	35.855	1	35.855	0.205	0.729
	IMC	50.961	1	50.961	0.291	0.685
	SEXE	55.592	1	55.592	0.317	0.673
	Error	175.098	1	175.098		
	Total	493.052	4			
	Corrected Total	346.400	3			
19	Corrected Model	26263,733 ^s	2	13131.867	1.369	0.378
	Intercept	7710.384	1	7710.384	0.804	0.436
	IMC	11380.505	1	11380.505	1.187	0.356
	SEXE	8153.633	1	8153.633	0.850	0.425
	Error	28773.382	3	9591.127		
	Total	284511.130	6			
	Corrected Total	55037.115	5			
20	Corrected Model	4122,911 ^t	2	2061.456	1.889	0.167
	Intercept	35.234	1	35.234	0.032	0.859
	IMC	2868.645	1	2868.645	2.628	0.114
	SEXE	55.672	1	55.672	0.051	0.823
	Error	36019.329	33	1091.495		

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	514576.201	36			
	Corrected Total	40142.241	35			
21	Corrected Model	55,011 ^u	2	27.506	0.019	0.981
	Intercept	3779.759	1	3779.759	2.582	0.118
	IMC	47.128	1	47.128	0.032	0.859
	SEXE	31.376	1	31.376	0.021	0.885
	Error	48313.812	33	1464.055		
	Total	457674.476	36			
	Corrected Total	48368.823	35			
22	Corrected Model	4,391 ^v	2	2.196	0.741	0.489
	Intercept	19.226	1	19.226	6.486	0.019
	IMC	2.568	1	2.568	0.866	0.363
	SEXE	2.908	1	2.908	0.981	0.333
	Error	62.246	21	2.964		
	Total	707.821	24			
	Corrected Total	66.638	23			
23	Corrected Model	3,305 ^w	2	1.652	1.526	0.249
	Intercept	0.023	1	0.023	0.021	0.887
	IMC	2.328	1	2.328	2.150	0.163
	SEXE	3.094	1	3.094	2.857	0.112
	Error	16.243	15	1.083		
	Total	331.545	18			
	Corrected Total	19.548	17			
24	Corrected Model	4,526 ^x	2	2.263	2.845	0.090
	Intercept	0.238	1	0.238	0.300	0.592
	IMC	3.684	1	3.684	4.631	0.048
	SEXE	3.423	1	3.423	4.303	0.056
	Error	11.932	15	0.795		
	Total	282.032	18			
	Corrected Total	16.459	17			

Tests of Between-Subjects Effects - Half-life						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
25	Corrected Model	1,838 ^y	2	0.919	0.263	0.770
	Intercept	10.758	1	10.758	3.075	0.087
	IMC	0.002	1	0.002	0.001	0.979
	SEXE	1.623	1	1.623	0.464	0.500
	Error	136.445	39	3.499		
	Total	998.866	42			
	Corrected Total	138.283	41			
26	Corrected Model	7,446 ^z	2	3.723	1.020	0.370
	Intercept	28.925	1	28.925	7.921	0.008
	IMC	3.296	1	3.296	0.902	0.348
	SEXE	1.450	1	1.450	0.397	0.532
	Error	142.422	39	3.652		
	Total	1140.165	42			
	Corrected Total	149.868	41			
28	Corrected Model	9,279 ^{aa}	2	4.639	8.461	0.002
	Intercept	7.974	1	7.974	14.543	0.001
	IMC	0.055	1	0.055	0.101	0.754
	SEXE	8.706	1	8.706	15.878	0.001
	Error	11.515	21	0.548		
	Total	923.748	24			
	Corrected Total	20.793	23			
29	Corrected Model	4,951 ^{ab}	2	2.476	5.293	0.014
	Intercept	6.895	1	6.895	14.741	0.001
	IMC	0.002	1	0.002	0.004	0.948
	SEXE	4.496	1	4.496	9.613	0.005
	Error	9.823	21	0.468		
	Total	911.642	24			
	Corrected Total	14.774	23			
30	Corrected Model	136,652 ^{ac}	2	68.326	1.588	0.257

Tests of Between-Subjects Effects - Half-life						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	32.592	1	32.592	0.757	0.407
	IMC	50.569	1	50.569	1.175	0.307
	SEXE	100.568	1	100.568	2.337	0.161
	Error	387.353	9	43.039		
	Total	687.102	12			
	Corrected Total	524.005	11			
33	Corrected Model	15,206 ^{ad}	2	7.603	0.430	0.685
	Intercept	0.011	1	0.011	0.001	0.982
	IMC	14.114	1	14.114	0.798	0.438
	SEXE	2.968	1	2.968	0.168	0.710
	Error	53.059	3	17.686		
	Total	2052.067	6			
	Corrected Total	68.265	5			
34	Corrected Model	10,294 ^{ae}	2	5.147	0.633	0.563
	Intercept	33.877	1	33.877	4.169	0.087
	IMC	6.175	1	6.175	0.760	0.417
	SEXE	2.468	1	2.468	0.304	0.601
	Error	48.760	6	8.127		
	Total	2544.741	9			
	Corrected Total	59.054	8			
35	Corrected Model	26,025 ^{af}	2	13.012	0.889	0.498
	Intercept	52.352	1	52.352	3.576	0.155
	IMC	11.204	1	11.204	0.765	0.446
	SEXE	24.707	1	24.707	1.688	0.285
	Error	43.917	3	14.639		
	Total	3126.822	6			
	Corrected Total	69.941	5			
36	Corrected Model	37,184 ^{ag}	2	18.592	1.810	0.243
	Intercept	74.602	1	74.602	7.265	0.036
	IMC	34.501	1	34.501	3.360	0.117

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	15.682	1	15.682	1.527	0.263
	Error	61.615	6	10.269		
	Total	2253.306	9			
	Corrected Total	98.799	8			
37	Corrected Model	25,225 ^{ah}	2	12.613		
	Intercept	30.293	1	30.293		
	IMC	16.416	1	16.416		
	SEXE	1.965	1	1.965		
	Error	<0.001	0			
	Total	517.770	3			
	Corrected Total	25.225	2			
38	Corrected Model	4,250 ^{ai}	2	2.125	2.337	0.244
	Intercept	0.002	1	0.002	0.002	0.965
	IMC	0.101	1	0.101	0.111	0.761
	SEXE	0.819	1	0.819	0.901	0.413
	Error	2.727	3	0.909		
	Total	219.065	6			
	Corrected Total	6.977	5			
39	Corrected Model	1,420 ^{aj}	2	0.710	1.644	0.330
	Intercept	0.224	1	0.224	0.519	0.523
	IMC	0.904	1	0.904	2.092	0.244
	SEXE	0.169	1	0.169	0.391	0.576
	Error	1.296	3	0.432		
	Total	165.556	6			
	Corrected Total	2.715	5			
40	Corrected Model	126,036 ^{ak}	2	63.018	1.945	0.287
	Intercept	135.427	1	135.427	4.180	0.133
	IMC	111.551	1	111.551	3.443	0.161
	SEXE	8.294	1	8.294	0.256	0.648
	Error	97.206	3	32.402		

Tests of Between-Subjects Effects - Halflife						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	619.479	6			
	Corrected Total	223.242	5			
41	Corrected Model	6,549 ^{al}	2	3.275	0.174	0.849
	Intercept	3.353	1	3.353	0.178	0.702
	IMC	0.059	1	0.059	0.003	0.959
	SEXE	6.410	1	6.410	0.340	0.601
	Error	56.589	3	18.863		
	Total	354.843	6			
	Corrected Total	63.138	5			
42	Corrected Model	11,377 ^{am}	2	5.689	0.685	0.649
	Intercept	13.427	1	13.427	1.618	0.424
	IMC	11.222	1	11.222	1.352	0.452
	SEXE	8.731	1	8.731	1.052	0.492
	Error	8.300	1	8.300		
	Total	63.306	4			
	Corrected Total	19.677	3			
221	Corrected Model	16,923 ^{an}	2	8.462	3.486	0.049
	Intercept	41.085	1	41.085	16.927	<0.001
	IMC	16.837	1	16.837	6.937	0.016
	SEXE	1.693	1	1.693	0.697	0.413
	Error	50.971	21	2.427		
	Total	512.171	24			
	Corrected Total	67.895	23			
222	Corrected Model	7,608 ^{ao}	2	3.804	1.201	0.321
	Intercept	21.392	1	21.392	6.756	0.017
	IMC	3.868	1	3.868	1.222	0.282
	SEXE	5.573	1	5.573	1.760	0.199
	Error	66.488	21	3.166		
	Total	663.245	24			
	Corrected Total	74.096	23			

Tests of Between-Subjects Effects - Vd						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	190442849,634 ^a	2	95221424.817	0.282	0.757
	Intercept	670534340.414	1	670534340.414	1.988	0.174
	IMC	68266072.412	1	68266072.412	0.202	0.658
	SEXE	119828324.261	1	119828324.261	0.355	0.558
	Error	6745529276.585	20	337276463.829		
	Total	90091123392.563	23			
	Corrected Total	6935972126.219	22			
2	Corrected Model	1316087189,813 ^b	2	658043594.906	0.840	0.446
	Intercept	3809398168.777	1	3809398168.777	4.863	0.039
	IMC	357659277.288	1	357659277.288	0.457	0.507
	SEXE	973328264.188	1	973328264.188	1.242	0.278
	Error	15668309507.699	20	783415475.385		
	Total	146154643151.793	23			
	Corrected Total	16984396697.512	22			
3	Corrected Model	2504801527,625 ^c	2	1252400763.812	1.026	0.378
	Intercept	363873675.782	1	363873675.782	0.298	0.592
	IMC	1618961846.066	1	1618961846.066	1.326	0.265
	SEXE	779607144.465	1	779607144.465	0.639	0.435
	Error	21970931017.757	18	1220607278.764		
	Total	253929933532.117	21			
	Corrected Total	24475732545.382	20			
4	Corrected Model	49574883965,624 ^d	2	24787441982.812	2.979	0.074
	Intercept	44578296079.918	1	44578296079.918	5.358	0.031
	IMC	1998550456.189	1	1998550456.189	0.240	0.629
	SEXE	47319050487.760	1	47319050487.760	5.687	0.027
	Error	166409526582.676	20	8320476329.134		
	Total	4756404648007.790	23			
	Corrected Total	215984410548.300	22			

Tests of Between-Subjects Effects - Vd						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
5	Corrected Model	32099585857831,562 ^e	2	16049792928915.800	1.749	0.188
	Intercept	5284636506469.630	1	5284636506469.630	0.576	0.453
	IMC	166904944122.464	1	166904944122.464	0.018	0.893
	SEXE	31859044996231.700	1	31859044996231.700	3.472	0.071
	Error	330322903150748.000	36	9175636198631.890		
	Total	555640134697698.000	39			
	Corrected Total	36242248900858<0.001	38			
6	Corrected Model	28739998372099,938 ^f	2	1436999918605<0.001	1.878	0.169
	Intercept	979101639305.156	1	979101639305.156	0.128	0.723
	IMC	471294400181.885	1	471294400181.885	0.062	0.806
	SEXE	27720187980241.100	1	27720187980241.100	3.624	0.066
	Error	244801501818743.000	32	7650046931835.730		
	Total	421944482533148.000	35			
	Corrected Total	273541500190843.000	34			
7	Corrected Model	75235698,583 ^g	2	37617849.291	5.120	0.023
	Intercept	9184277.750	1	9184277.750	1.250	0.284
	IMC	1184983.548	1	1184983.548	0.161	0.694
	SEXE	73441741.231	1	73441741.231	9.996	0.008
	Error	95510474.197	13	7346959.554		
	Total	2947164517.982	16			
	Corrected Total	170746172.779	15			
8	Corrected Model	404459740314,355 ^h	2	202229870157.177	1.100	0.360
	Intercept	66383812669.783	1	66383812669.783	0.361	0.557
	IMC	33278150055.509	1	33278150055.509	0.181	0.677
	SEXE	317979320518.395	1	317979320518.395	1.730	0.210
	Error	2572945342066.700	14	183781810147.622		
	Total	26362246658991.000	17			
	Corrected Total	2977405082381.060	16			
9	Corrected Model	2430273492522,772 ⁱ	2	1215136746261.390	1.737	0.218

Tests of Between-Subjects Effects - Vd						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	326432439126.174	1	326432439126.174	0.467	0.508
	IMC	1476703003985.380	1	1476703003985.380	2.111	0.172
	SEXE	64659296254.996	1	64659296254.996	0.092	0.766
	Error	8395932259552.960	12	699661021629.413		
	Total	79239113854879.000	15			
	Corrected Total	10826205752075.700	14			
10	Corrected Model	10444002401577,773 ^l	2	5222001200788.890	4.301	0.020
	Intercept	1379575619980.740	1	1379575619980.740	1.136	0.293
	IMC	8156535450271.060	1	8156535450271.060	6.718	0.013
	SEXE	2265339636175.990	1	2265339636175.990	1.866	0.180
	Error	48564067273112.700	40	1214101681827.820		
	Total	259104363183273.000	43			
	Corrected Total	59008069674690.500	42			
11	Corrected Model	847107312949,234 ^k	2	423553656474.617	0.226	0.799
	Intercept	3208212457832.360	1	3208212457832.360	1.709	0.199
	IMC	193955250665.437	1	193955250665.437	0.103	0.750
	SEXE	579876416599.757	1	579876416599.757	0.309	0.581
	Error	75087971859593.900	40	1877199296489.850		
	Total	383717724098267.000	43			
	Corrected Total	75935079172543.100	42			
25	Corrected Model	2892256964885,922 ^l	2	1446128482442.960	0.486	0.619
	Intercept	960775262949.734	1	960775262949.734	0.323	0.573
	IMC	2721798503683.470	1	2721798503683.470	0.914	0.345
	SEXE	1007224606764.060	1	1007224606764.060	0.338	0.564
	Error	116120902962735.000	39	2977459050326.550		
	Total	653150652320802.000	42			
	Corrected Total	119013159927621.000	41			
26	Corrected Model	6710528847692,469 ^m	2	3355264423846.230	0.874	0.425
	Intercept	2752248952941.110	1	2752248952941.110	0.717	0.402
	IMC	1041222890287.270	1	1041222890287.270	0.271	0.605

Tests of Between-Subjects Effects - Vd						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	6708136836113.010	1	6708136836113.010	1.748	0.194
	Error	149709138533363.000	39	3838695859829.820		
	Total	708190092971589.000	42			
	Corrected Total	156419667381056.000	41			
28	Corrected Model	2958717818,810 ⁿ	2	1479358909.405	30.081	<0.001
	Intercept	257640510.610	1	257640510.610	5.239	0.033
	IMC	11465859.066	1	11465859.066	0.233	0.634
	SEXE	2529610172.862	1	2529610172.862	51.437	<0.001
	Error	1032758770.456	21	49178989.069		
	Total	54811266394.105	24			
	Corrected Total	3991476589.266	23			
29	Corrected Model	2352034364,606 ^o	2	1176017182.303	30.797	<0.001
	Intercept	373996983.871	1	373996983.871	9.794	0.005
	IMC	155776.385	1	155776.385	0.004	0.950
	SEXE	2118925130.791	1	2118925130.791	55.490	<0.001
	Error	801900783.510	21	38185751.596		
	Total	51498606694.706	24			
	Corrected Total	3153935148.116	23			
30	Corrected Model	116373055229358,380 ^p	2	58186527614679.200	0.704	0.520
	Intercept	45729062580476.200	1	45729062580476.200	0.553	0.476
	IMC	80676596367421.000	1	80676596367421.000	0.976	0.349
	SEXE	48437780640206.100	1	48437780640206.100	0.586	0.464
	Error	744072347350626.000	9	82674705261180.700		
	Total	133571105700522<0.001	12			
	Corrected Total	860445402579984.000	11			
33	Corrected Model	1907351584,686 ^q	2	953675792.343	0.309	0.755
	Intercept	73226561.086	1	73226561.086	0.024	0.887
	IMC	767834320.225	1	767834320.225	0.249	0.652
	SEXE	786359958.929	1	786359958.929	0.255	0.648
	Error	9245349036.258	3	3081783012.086		

Tests of Between-Subjects Effects - Vd						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	186517813266.139	6			
	Corrected Total	11152700620.944	5			
34	Corrected Model	1643999406,132 ^r	2	821999703.066	0.745	0.514
	Intercept	265207607.948	1	265207607.948	0.240	0.641
	IMC	358000874.743	1	358000874.743	0.324	0.590
	SEXE	1488831945.365	1	1488831945.365	1.349	0.290
	Error	6621676521.657	6	1103612753.610		
	Total	285283113122.081	9			
	Corrected Total	8265675927.789	8			
35	Corrected Model	5690733167,824 ^s	2	2845366583.912	1.076	0.444
	Intercept	218246.030	1	218246.030	<0.001	0.993
	IMC	994587246.675	1	994587246.675	0.376	0.583
	SEXE	2088484896.617	1	2088484896.617	0.790	0.440
	Error	7935134292.090	3	2645044764.030		
	Total	207004599885.173	6			
	Corrected Total	13625867459.915	5			
36	Corrected Model	1344749538,179 ^t	2	672374769.089	0.427	0.671
	Intercept	16001854.012	1	16001854.012	0.010	0.923
	IMC	503178687.313	1	503178687.313	0.320	0.592
	SEXE	1278754682.475	1	1278754682.475	0.813	0.402
	Error	9442680482.868	6	1573780080.478		
	Total	191821358208.919	9			
	Corrected Total	10787430021.047	8			
37	Corrected Model	554674846,197 ^u	2	277337423.098		
	Intercept	128772307.123	1	128772307.123		
	IMC	513480428.606	1	513480428.606		
	SEXE	190098358.830	1	190098358.830		
	Error	<0.001	0			
	Total	27733548483.727	3			
	Corrected Total	554674846.197	2			

Tests of Between-Subjects Effects - Vd						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
38	Corrected Model	186927360,955 ^v	2	93463680.478	0.680	0.571
	Intercept	84123661.477	1	84123661.477	0.612	0.491
	IMC	41722791.211	1	41722791.211	0.303	0.620
	SEXE	6834434.744	1	6834434.744	0.050	0.838
	Error	412434919.845	3	137478306.615		
	Total	13042384888.601	6			
	Corrected Total	599362280.800	5			
39	Corrected Model	71787672,305 ^w	2	35893836.153	0.125	0.887
	Intercept	131785302.428	1	131785302.428	0.459	0.546
	IMC	62024431.147	1	62024431.147	0.216	0.674
	SEXE	490284.697	1	490284.697	0.002	0.970
	Error	860506717.195	3	286835572.398		
	Total	10885599419.214	6			
	Corrected Total	932294389.500	5			
40	Corrected Model	446996413,650 ^x	2	223498206.825	0.867	0.504
	Intercept	207651980.976	1	207651980.976	0.806	0.436
	IMC	368328181.284	1	368328181.284	1.429	0.318
	SEXE	110106786.116	1	110106786.116	0.427	0.560
	Error	773111451.439	3	257703817.146		
	Total	8184462710.878	6			
	Corrected Total	1220107865.089	5			
41	Corrected Model	845395292,699 ^y	2	422697646.349	2.082	0.271
	Intercept	153554801.740	1	153554801.740	0.756	0.448
	IMC	748602.066	1	748602.066	0.004	0.955
	SEXE	845027127.344	1	845027127.344	4.162	0.134
	Error	609048563.249	3	203016187.750		
	Total	9510140558.862	6			
	Corrected Total	1454443855.948	5			
42	Corrected Model	12433645871549,074 ^z	2	6216822935774.540	0.570	0.684

Tests of Between-Subjects Effects - Vd						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	10448274519080.800	1	10448274519080.800	0.957	0.507
	IMC	9833827818636.390	1	9833827818636.390	0.901	0.517
	SEXE	12171988021149.700	1	12171988021149.700	1.115	0.483
	Error	10913729912071.900	1	10913729912071.900		
	Total	32099759802968.400	4			
	Corrected Total	23347375783621.000	3			

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	1001,687 ^a	2	500.843	1.332	0.286
	Intercept	24.633	1	24.633	0.066	0.801
	IMC	211.975	1	211.975	0.564	0.461
	SEXE	800.099	1	800.099	2.129	0.160
	Error	7517.921	20	375.896		
	Total	16125.090	23			
	Corrected Total	8519.608	22			
2	Corrected Model	914,932 ^b	2	457.466	0.740	0.490
	Intercept	311.450	1	311.450	0.504	0.486
	IMC	96.503	1	96.503	0.156	0.697
	SEXE	825.510	1	825.510	1.335	0.262
	Error	12369.458	20	618.473		
	Total	70922.994	23			
	Corrected Total	13284.390	22			
3	Corrected Model	131,455 ^c	2	65.727	5.513	0.012
	Intercept	253.543	1	253.543	21.267	<0.001
	IMC	130.339	1	130.339	10.933	0.004
	SEXE	1.445	1	1.445	0.121	0.731
	Error	238.438	20	11.922		
	Total	1883.627	23			
	Corrected Total	369.893	22			
4	Corrected Model	11,479 ^d	2	5.740	1.057	0.366
	Intercept	1.928	1	1.928	0.355	0.558
	IMC	0.485	1	0.485	0.089	0.768
	SEXE	10.933	1	10.933	2.013	0.171
	Error	108.604	20	5.430		
	Total	164.758	23			
	Corrected Total	120.083	22			
5	Corrected Model	4250380,952 ^e	2	2125190.476	4.664	0.016

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	6556346.566	1	6556346.566	14.388	0.001
	IMC	2176418.703	1	2176418.703	4.776	0.035
	SEXE	2135600.866	1	2135600.866	4.687	0.037
	Error	16404817.940	36	455689.387		
	Total	91631320.393	39			
	Corrected Total	20655198.892	38			
6	Corrected Model	4828307,637 ^f	2	2414153.818	6.702	0.004
	Intercept	7785390.421	1	7785390.421	21.614	<0.001
	IMC	2854662.953	1	2854662.953	7.925	0.008
	SEXE	1852038.393	1	1852038.393	5.142	0.030
	Error	11886730.358	33	360203.950		
	Total	85393745.887	36			
7	Corrected Model	9798,834 ^g	2	4899.417	6.373	0.012
	Intercept	8910.764	1	8910.764	11.591	0.005
	IMC	2538.989	1	2538.989	3.303	0.092
	SEXE	7005.188	1	7005.188	9.112	0.010
	Error	9993.699	13	768.746		
	Total	339447.792	16			
8	Corrected Model	5,443 ^h	2	2.722	5.500	0.017
	Intercept	1.412	1	1.412	2.854	0.113
	IMC	0.178	1	0.178	0.361	0.558
	SEXE	4.725	1	4.725	9.548	0.008
	Error	6.927	14	0.495		
	Total	94.290	17			
9	Corrected Model	1,017 ⁱ	2	0.508	1.197	0.336
	Intercept	1.778	1	1.778	4.185	0.063
	IMC	0.802	1	0.802	1.887	0.195

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	0.001	1	0.001	0.003	0.958
	Error	5.097	12	0.425		
	Total	41.225	15			
	Corrected Total	6.114	14			
10	Corrected Model	6,972 ^j	2	3.486	4.003	0.025
	Intercept	16.574	1	16.574	19.034	<0.001
	IMC	4.904	1	4.904	5.632	0.022
	SEXE	2.587	1	2.587	2.971	0.092
	Error	37.443	43	0.871		
	Total	214.891	46			
	Corrected Total	44.416	45			
11	Corrected Model	68,077 ^k	2	34.038	11.058	<0.001
	Intercept	84.774	1	84.774	27.540	<0.001
	IMC	32.111	1	32.111	10.432	0.002
	SEXE	35.302	1	35.302	11.468	0.001
	Error	141.598	46	3.078		
	Total	734.082	49			
	Corrected Total	209.675	48			
12	Corrected Model	26,399 ^l	2	13.199	2.109	0.268
	Intercept	6.764	1	6.764	1.081	0.375
	IMC	2.091	1	2.091	0.334	0.604
	SEXE	14.609	1	14.609	2.334	0.224
	Error	18.777	3	6.259		
	Total	401.055	6			
	Corrected Total	45.176	5			
13	Corrected Model	101,715 ^m	2	50.857	1.320	0.388
	Intercept	115.007	1	115.007	2.984	0.183
	IMC	96.510	1	96.510	2.504	0.212
	SEXE	40.647	1	40.647	1.055	0.380
	Error	115.618	3	38.539		

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	719.739	6			
	Corrected Total	217.332	5			
14	Corrected Model	386,762 ⁿ	2	193.381	2.043	0.276
	Intercept	374.653	1	374.653	3.957	0.141
	IMC	308.805	1	308.805	3.262	0.169
	SEXE	376.093	1	376.093	3.973	0.140
	Error	284.013	3	94.671		
	Total	1913.162	6			
	Corrected Total	670.775	5			
15	Corrected Model	,009 ^o	2	0.005	0.237	0.808
	Intercept	0.018	1	0.018	0.923	0.438
	IMC	0.006	1	0.006	0.331	0.623
	SEXE	0.003	1	0.003	0.161	0.727
	Error	0.038	2	0.019		
	Total	0.777	5			
	Corrected Total	0.047	4			
16	Corrected Model	,153 ^p	2	0.077	1.680	0.324
	Intercept	0.346	1	0.346	7.584	0.071
	IMC	0.150	1	0.150	3.297	0.167
	SEXE	0.017	1	0.017	0.377	0.583
	Error	0.137	3	0.046		
	Total	4.219	6			
	Corrected Total	0.290	5			
17	Corrected Model	57,521 ^q	2	28.760	1.713	0.248
	Intercept	82.141	1	82.141	4.893	0.063
	IMC	57.389	1	57.389	3.419	0.107
	SEXE	0.155	1	0.155	0.009	0.926
	Error	117.507	7	16.787		
	Total	481.750	10			
	Corrected Total	175.028	9			

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
18	Corrected Model	,921 ^r	2	0.461	0.651	0.551
	Intercept	1.775	1	1.775	2.508	0.157
	IMC	0.067	1	0.067	0.094	0.768
	SEXE	0.853	1	0.853	1.205	0.309
	Error	4.955	7	0.708		
	Total	154.005	10			
	Corrected Total	5.876	9			
19	Corrected Model	1,027 ^s	2	0.514	2.902	0.199
	Intercept	1.372	1	1.372	7.751	0.069
	IMC	0.928	1	0.928	5.245	0.106
	SEXE	0.003	1	0.003	0.017	0.904
	Error	0.531	3	0.177		
	Total	29.824	6			
	Corrected Total	1.558	5			
20	Corrected Model	661,649 ^t	2	330.824	22.418	<0.001
	Intercept	932.214	1	932.214	63.171	<0.001
	IMC	445.678	1	445.678	30.201	<0.001
	SEXE	12.948	1	12.948	0.877	0.356
	Error	486.980	33	14.757		
	Total	14099.783	36			
	Corrected Total	1148.629	35			
21	Corrected Model	610,996 ^u	2	305.498	5.562	0.008
	Intercept	698.909	1	698.909	12.725	0.001
	IMC	402.382	1	402.382	7.326	0.011
	SEXE	14.801	1	14.801	0.269	0.607
	Error	1812.436	33	54.922		
	Total	8515.297	36			
	Corrected Total	2423.432	35			
22	Corrected Model	,072 ^v	2	0.036	5.457	0.012

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	0.176	1	0.176	26.615	<0.001
	IMC	0.042	1	0.042	6.319	0.020
	SEXE	0.014	1	0.014	2.115	0.161
	Error	0.139	21	0.007		
	Total	3.980	24			
	Corrected Total	0.212	23			
23	Corrected Model	,006 ^w	2	0.003	0.003	0.997
	Intercept	0.386	1	0.386	0.467	0.505
	IMC	7.541E-06	1	7.541E-06	<0.001	0.998
	SEXE	0.003	1	0.003	0.003	0.954
	Error	12.381	15	0.825		
	Total	75.905	18			
	Corrected Total	12.387	17			
24	Corrected Model	1,779 ^x	2	0.890	0.814	0.462
	Intercept	0.125	1	0.125	0.114	0.740
	IMC	0.255	1	0.255	0.233	0.636
	SEXE	1.694	1	1.694	1.550	0.232
	Error	16.400	15	1.093		
	Total	112.858	18			
	Corrected Total	18.180	17			
25	Corrected Model	27,636 ^y	2	13.818	2.243	0.120
	Intercept	42.145	1	42.145	6.841	0.013
	IMC	13.307	1	13.307	2.160	0.150
	SEXE	4.552	1	4.552	0.739	0.395
	Error	240.274	39	6.161		
	Total	900.062	42			
	Corrected Total	267.910	41			
26	Corrected Model	18,557 ^z	2	9.279	1.086	0.348
	Intercept	54.793	1	54.793	6.411	0.015
	IMC	18.290	1	18.290	2.140	0.152

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	1.279	1	1.279	0.150	0.701
	Error	333.299	39	8.546		
	Total	1125.841	42			
	Corrected Total	351.856	41			
28	Corrected Model	123448,011 ^{aa}	2	61724.005	13.169	<0.001
	Intercept	142824.364	1	142824.364	30.471	<0.001
	IMC	47052.234	1	47052.234	10.038	0.005
	SEXE	36735.481	1	36735.481	7.837	0.011
	Error	98431.021	21	4687.191		
	Total	3748413.258	24			
	Corrected Total	221879.032	23			
29	Corrected Model	46801,596 ^{ab}	2	23400.798	4.243	0.028
	Intercept	78452.553	1	78452.553	14.224	0.001
	IMC	11655.566	1	11655.566	2.113	0.161
	SEXE	20344.253	1	20344.253	3.689	0.068
	Error	115822.191	21	5515.342		
	Total	4171982.518	24			
	Corrected Total	162623.787	23			
30	Corrected Model	6,589 ^{ac}	2	3.294	5.839	0.024
	Intercept	2.350	1	2.350	4.166	0.072
	IMC	0.898	1	0.898	1.592	0.239
	SEXE	5.116	1	5.116	9.069	0.015
	Error	5.077	9	0.564		
	Total	45.032	12			
	Corrected Total	11.666	11			
33	Corrected Model	302,682 ^{ad}	2	151.341	0.698	0.564
	Intercept	593.731	1	593.731	2.739	0.196
	IMC	163.804	1	163.804	0.756	0.449
	SEXE	84.842	1	84.842	0.391	0.576
	Error	650.270	3	216.757		

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	19045.467	6			
	Corrected Total	952.951	5			
34	Corrected Model	4102,277 ^{ae}	2	2051.138	0.510	0.624
	Intercept	6872.948	1	6872.948	1.708	0.239
	IMC	2050.994	1	2050.994	0.510	0.502
	SEXE	2747.775	1	2747.775	0.683	0.440
	Error	24140.153	6	4023.359		
	Total	336522.324	9			
	Corrected Total	28242.430	8			
35	Corrected Model	79858,394 ^{af}	2	39929.197	1.056	0.449
	Intercept	104955.305	1	104955.305	2.777	0.194
	IMC	66617.243	1	66617.243	1.762	0.276
	SEXE	383.270	1	383.270	0.010	0.926
	Error	113398.014	3	37799.338		
	Total	1083797.783	6			
	Corrected Total	193256.407	5			
36	Corrected Model	1195922,722 ^{ag}	2	597961.361	1.876	0.233
	Intercept	1374607.187	1	1374607.187	4.312	0.083
	IMC	1009282.470	1	1009282.470	3.166	0.125
	SEXE	664258.564	1	664258.564	2.084	0.199
	Error	1912790.233	6	318798.372		
	Total	11859556.765	9			
	Corrected Total	3108712.955	8			
37	Corrected Model	1939506,877 ^{ah}	2	969753.438		
	Intercept	2821349.834	1	2821349.834		
	IMC	1865325.043	1	1865325.043		
	SEXE	44786.624	1	44786.624		
	Error	<0.001	0			
	Total	23897730.165	3			
	Corrected Total	1939506.877	2			

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
38	Corrected Model	2,297 ^{ai}	2	1.148	0.652	0.582
	Intercept	2.081	1	2.081	1.182	0.357
	IMC	1.198	1	1.198	0.681	0.470
	SEXE	1.837	1	1.837	1.043	0.382
	Error	5.282	3	1.761		
	Total	284.258	6			
	Corrected Total	7.578	5			
39	Corrected Model	10,360 ^{aj}	2	5.180	5.139	0.107
	Intercept	18.619	1	18.619	18.474	0.023
	IMC	9.460	1	9.460	9.386	0.055
	SEXE	3.246	1	3.246	3.221	0.171
	Error	3.024	3	1.008		
	Total	1142.124	6			
	Corrected Total	13.383	5			
40	Corrected Model	403,801 ^{ak}	2	201.900	4.228	0.134
	Intercept	594.663	1	594.663	12.454	0.039
	IMC	403.355	1	403.355	8.448	0.062
	SEXE	5.753	1	5.753	0.120	0.751
	Error	143.244	3	47.748		
	Total	5914.809	6			
	Corrected Total	547.045	5			
41	Corrected Model	1096,120 ^{al}	2	548.060	2.332	0.245
	Intercept	2170.821	1	2170.821	9.237	0.056
	IMC	908.961	1	908.961	3.868	0.144
	SEXE	147.312	1	147.312	0.627	0.486
	Error	705.032	3	235.011		
	Total	24125.901	6			
	Corrected Total	1801.152	5			
42	Corrected Model	569,055 ^{am}	2	284.528	1.026	0.494

Tests of Between-Subjects Effects – CMAX vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	262.099	1	262.099	0.945	0.433
	IMC	416.892	1	416.892	1.504	0.345
	SEXE	525.157	1	525.157	1.894	0.303
	Error	554.455	2	277.228		
	Total	4749.118	5			
	Corrected Total	1123.511	4			
221	Corrected Model	,044 ^{an}	2	0.022	5.306	0.014
	Intercept	0.100	1	0.100	24.421	<0.001
	IMC	0.019	1	0.019	4.529	0.045
	SEXE	0.014	1	0.014	3.469	0.077
	Error	0.086	21	0.004		
	Total	2.764	24			
	Corrected Total	0.130	23			
222	Corrected Model	,153 ^{ao}	2	0.076	26.471	<0.001
	Intercept	0.287	1	0.287	99.462	<0.001
	IMC	0.134	1	0.134	46.235	<0.001
	SEXE	0.002	1	0.002	0.681	0.419
	Error	0.061	21	0.003		
	Total	2.612	24			
	Corrected Total	0.214	23			

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	198,962 ^a	2	99.481	1.609	0.225
	Intercept	7.176	1	7.176	0.116	0.737
	IMC	38.384	1	38.384	0.621	0.440
	SEXE	162.569	1	162.569	2.630	0.121
	Error	1236.358	20	61.818		
	Total	2487.305	23			
	Corrected Total	1435.321	22			
2	Corrected Model	293,799 ^b	2	146.900	1.680	0.212
	Intercept	29.679	1	29.679	0.339	0.567
	IMC	17.070	1	17.070	0.195	0.663
	SEXE	278.447	1	278.447	3.184	0.090
	Error	1749.253	20	87.463		
	Total	9294.724	23			
	Corrected Total	2043.052	22			
3	Corrected Model	17,386 ^c	2	8.693	5.425	0.013
	Intercept	31.512	1	31.512	19.664	<0.001
	IMC	16.537	1	16.537	10.319	0.004
	SEXE	0.756	1	0.756	0.472	0.500
	Error	32.051	20	1.603		
	Total	235.797	23			
	Corrected Total	49.438	22			
4	Corrected Model	2,043 ^d	2	1.021	1.131	0.342
	Intercept	0.295	1	0.295	0.327	0.574
	IMC	0.080	1	0.080	0.088	0.769
	SEXE	1.952	1	1.952	2.163	0.157
	Error	18.053	20	0.903		
	Total	26.621	23			
	Corrected Total	20.096	22			
5	Corrected Model	843879,288 ^e	2	421939.644	7.162	0.002

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	837107.218	1	837107.218	14.209	0.001
	IMC	273509.544	1	273509.544	4.642	0.038
	SEXE	581762.275	1	581762.275	9.874	0.003
	Error	2120973.834	36	58915.940		
	Total	12329389.379	39			
	Corrected Total	2964853.122	38			
6	Corrected Model	889067,778 ^f	2	444533.889	8.903	0.001
	Intercept	929193.126	1	929193.126	18.610	<0.001
	IMC	317304.701	1	317304.701	6.355	0.017
	SEXE	549667.782	1	549667.782	11.009	0.002
	Error	1647647.973	33	49928.726		
	Total	11697692.939	36			
7	Corrected Model	2783,184 ^g	2	1391.592	8.845	0.004
	Intercept	1491.775	1	1491.775	9.482	0.009
	IMC	544.347	1	544.347	3.460	0.086
	SEXE	2172.947	1	2172.947	13.811	0.003
	Error	2045.282	13	157.329		
	Total	43514.916	16			
8	Corrected Model	,840 ^h	2	0.420	6.474	0.010
	Intercept	0.040	1	0.040	0.619	0.445
	IMC	0.006	1	0.006	0.094	0.763
	SEXE	0.831	1	0.831	12.807	0.003
	Error	0.909	14	0.065		
	Total	12.612	17			
9	Corrected Model	,049 ⁱ	2	0.024	0.461	0.641
	Intercept	0.127	1	0.127	2.400	0.147
	IMC	0.043	1	0.043	0.816	0.384

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	0.001	1	0.001	0.026	0.875
	Error	0.637	12	0.053		
	Total	4.655	15			
	Corrected Total	0.686	14			
10	Corrected Model	1,227 ^l	2	0.613	4.622	0.015
	Intercept	2.525	1	2.525	19.023	<0.001
	IMC	0.931	1	0.931	7.017	0.011
	SEXE	0.382	1	0.382	2.879	0.097
	Error	5.707	43	0.133		
	Total	26.302	46			
	Corrected Total	6.934	45			
11	Corrected Model	15,439 ^k	2	7.720	19.776	<0.001
	Intercept	16.453	1	16.453	42.151	<0.001
	IMC	8.946	1	8.946	22.918	<0.001
	SEXE	6.345	1	6.345	16.254	<0.001
	Error	17.956	46	0.390		
	Total	81.197	49			
	Corrected Total	33.395	48			
12	Corrected Model	,492 ^l	2	0.246	1.735	0.316
	Intercept	0.029	1	0.029	0.207	0.680
	IMC	4.380E-05	1	4.380E-05	<0.001	0.987
	SEXE	0.397	1	0.397	2.797	0.193
	Error	0.426	3	0.142		
	Total	8.135	6			
	Corrected Total	0.918	5			
13	Corrected Model	1,623 ^m	2	0.812	0.966	0.475
	Intercept	1.829	1	1.829	2.177	0.237
	IMC	1.516	1	1.516	1.804	0.272
	SEXE	0.699	1	0.699	0.831	0.429
	Error	2.521	3	0.840		

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	13.334	6			
	Corrected Total	4.144	5			
14	Corrected Model	8,828 ⁿ	2	4.414	3.073	0.188
	Intercept	5.696	1	5.696	3.965	0.141
	IMC	4.448	1	4.448	3.096	0.177
	SEXE	8.633	1	8.633	6.010	0.092
	Error	4.309	3	1.436		
	Total	36.377	6			
	Corrected Total	13.138	5			
15	Corrected Model	6,856E-5 ^o	2	3.428E-05	0.101	0.908
	Intercept	<0.001	1	<0.001	0.573	0.528
	IMC	4.682E-05	1	4.682E-05	0.139	0.745
	SEXE	2.422E-05	1	2.422E-05	0.072	0.814
	Error	0.001	2	<0.001		
	Total	0.013	5			
	Corrected Total	0.001	4			
16	Corrected Model	,001 ^p	2	0.001	0.681	0.570
	Intercept	0.003	1	0.003	3.196	0.172
	IMC	0.001	1	0.001	0.736	0.454
	SEXE	0.001	1	0.001	0.900	0.413
	Error	0.003	3	0.001		
	Total	0.079	6			
	Corrected Total	0.004	5			
17	Corrected Model	,672 ^q	2	0.336	1.028	0.406
	Intercept	1.048	1	1.048	3.205	0.117
	IMC	0.667	1	0.667	2.040	0.196
	SEXE	0.005	1	0.005	0.016	0.903
	Error	2.289	7	0.327		
	Total	8.864	10			
	Corrected Total	2.961	9			

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
18	Corrected Model	,030 ^r	2	0.015	1.039	0.402
	Intercept	7.864E-05	1	7.864E-05	0.005	0.944
	IMC	0.027	1	0.027	1.839	0.217
	SEXE	0.004	1	0.004	0.246	0.635
	Error	0.102	7	0.015		
	Total	3.241	10			
	Corrected Total	0.133	9			
19	Corrected Model	,014 ^s	2	0.007	1.349	0.382
	Intercept	0.022	1	0.022	4.308	0.130
	IMC	0.014	1	0.014	2.688	0.200
	SEXE	0.001	1	0.001	0.107	0.765
	Error	0.016	3	0.005		
	Total	0.673	6			
	Corrected Total	0.029	5			
20	Corrected Model	7,761 ^t	2	3.881	10.901	<0.001
	Intercept	10.025	1	10.025	28.159	<0.001
	IMC	3.181	1	3.181	8.934	0.005
	SEXE	1.224	1	1.224	3.437	0.073
	Error	11.748	33	0.356		
	Total	296.471	36			
	Corrected Total	19.509	35			
21	Corrected Model	8,334 ^u	2	4.167	3.512	0.041
	Intercept	8.902	1	8.902	7.502	0.010
	IMC	4.213	1	4.213	3.551	0.068
	SEXE	0.786	1	0.786	0.662	0.422
	Error	39.158	33	1.187		
	Total	176.133	36			
	Corrected Total	47.492	35			
22	Corrected Model	,001 ^v	2	<0.001	2.753	0.087

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	0.001	1	0.001	4.552	0.045
	IMC	1.758E-05	1	1.758E-05	0.129	0.723
	SEXE	0.001	1	0.001	5.455	0.030
	Error	0.003	21	<0.001		
	Total	0.071	24			
	Corrected Total	0.004	23			
23	Corrected Model	,008 ^w	2	0.004	0.303	0.743
	Intercept	7.465E-05	1	7.465E-05	0.005	0.942
	IMC	0.008	1	0.008	0.600	0.451
	SEXE	0.003	1	0.003	0.220	0.646
	Error	0.207	15	0.014		
	Total	1.335	18			
	Corrected Total	0.215	17			
24	Corrected Model	,047 ^x	2	0.023	1.245	0.316
	Intercept	0.003	1	0.003	0.167	0.689
	IMC	0.029	1	0.029	1.543	0.233
	SEXE	0.043	1	0.043	2.275	0.152
	Error	0.281	15	0.019		
	Total	1.994	18			
	Corrected Total	0.327	17			
25	Corrected Model	,276 ^y	2	0.138	1.224	0.305
	Intercept	0.259	1	0.259	2.298	0.138
	IMC	0.015	1	0.015	0.130	0.720
	SEXE	0.183	1	0.183	1.624	0.210
	Error	4.392	39	0.113		
	Total	16.264	42			
	Corrected Total	4.667	41			
26	Corrected Model	,025 ^z	2	0.012	0.070	0.933
	Intercept	0.242	1	0.242	1.361	0.251
	IMC	0.004	1	0.004	0.023	0.881

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	0.012	1	0.012	0.067	0.797
	Error	6.940	39	0.178		
	Total	21.249	42			
	Corrected Total	6.965	41			
28	Corrected Model	1853,424 ^{aa}	2	926.712	8.622	0.002
	Intercept	666.386	1	666.386	6.200	0.021
	IMC	16.747	1	16.747	0.156	0.697
	SEXE	1540.271	1	1540.271	14.330	0.001
	Error	2257.230	21	107.487		
	Total	67751.800	24			
	Corrected Total	4110.654	23			
29	Corrected Model	1266,955 ^{ab}	2	633.477	4.681	0.021
	Intercept	104.008	1	104.008	0.768	0.391
	IMC	173.057	1	173.057	1.279	0.271
	SEXE	1263.770	1	1263.770	9.338	0.006
	Error	2842.196	21	135.343		
	Total	77258.070	24			
	Corrected Total	4109.151	23			
30	Corrected Model	,116 ^{ac}	2	0.058	4.344	0.048
	Intercept	0.008	1	0.008	0.635	0.446
	IMC	<0.001	1	<0.001	0.008	0.929
	SEXE	0.113	1	0.113	8.505	0.017
	Error	0.120	9	0.013		
	Total	0.869	12			
	Corrected Total	0.236	11			
33	Corrected Model	1,673 ^{ad}	2	0.837	0.145	0.871
	Intercept	2.184	1	2.184	0.379	0.582
	IMC	0.012	1	0.012	0.002	0.967
	SEXE	1.656	1	1.656	0.287	0.629
	Error	17.292	3	5.764		

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	356.280	6			
	Corrected Total	18.965	5			
34	Corrected Model	125,829 ^{ae}	2	62.914	0.803	0.491
	Intercept	20.633	1	20.633	0.263	0.626
	IMC	0.833	1	0.833	0.011	0.921
	SEXE	117.842	1	117.842	1.504	0.266
	Error	470.235	6	78.372		
	Total	6956.008	9			
	Corrected Total	596.063	8			
35	Corrected Model	1080,663 ^{af}	2	540.332	0.548	0.627
	Intercept	1523.064	1	1523.064	1.545	0.302
	IMC	897.009	1	897.009	0.910	0.411
	SEXE	4.392	1	4.392	0.004	0.951
	Error	2958.309	3	986.103		
	Total	20898.421	6			
	Corrected Total	4038.972	5			
36	Corrected Model	13084,007 ^{ag}	2	6542.003	1.337	0.331
	Intercept	15886.068	1	15886.068	3.246	0.122
	IMC	10874.448	1	10874.448	2.222	0.187
	SEXE	7492.684	1	7492.684	1.531	0.262
	Error	29367.186	6	4894.531		
	Total	186481.561	9			
	Corrected Total	42451.193	8			
37	Corrected Model	15537,326 ^{ah}	2	7768.663		
	Intercept	25188.555	1	25188.555		
	IMC	14507.362	1	14507.362		
	SEXE	122.716	1	122.716		
	Error	<0.001	0			
	Total	339267.031	3			
	Corrected Total	15537.326	2			

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
38	Corrected Model	,072 ^{ai}	2	0.036	0.882	0.500
	Intercept	0.006	1	0.006	0.156	0.719
	IMC	0.001	1	0.001	0.026	0.882
	SEXE	0.012	1	0.012	0.295	0.625
	Error	0.123	3	0.041		
	Total	5.852	6			
	Corrected Total	0.195	5			
39	Corrected Model	,306 ^{aj}	2	0.153	20.860	0.017
	Intercept	0.216	1	0.216	29.451	0.012
	IMC	0.083	1	0.083	11.287	0.044
	SEXE	0.287	1	0.287	39.125	0.008
	Error	0.022	3	0.007		
	Total	22.191	6			
	Corrected Total	0.328	5			
40	Corrected Model	4,549 ^{ak}	2	2.275	2.476	0.232
	Intercept	7.204	1	7.204	7.842	0.068
	IMC	4.470	1	4.470	4.866	0.115
	SEXE	0.009	1	0.009	0.010	0.926
	Error	2.756	3	0.919		
	Total	103.652	6			
	Corrected Total	7.305	5			
41	Corrected Model	6,572 ^{al}	2	3.286	1.174	0.420
	Intercept	9.058	1	9.058	3.237	0.170
	IMC	0.516	1	0.516	0.185	0.696
	SEXE	5.862	1	5.862	2.095	0.244
	Error	8.394	3	2.798		
	Total	447.089	6			
	Corrected Total	14.966	5			
42	Corrected Model	10,900 ^{am}	2	5.450	1.202	0.454

Test of Between-Subjects Effects – CMAX vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	6.726	1	6.726	1.484	0.347
	IMC	9.688	1	9.688	2.138	0.281
	SEXE	8.531	1	8.531	1.882	0.304
	Error	9.064	2	4.532		
	Total	78.817	5			
	Corrected Total	19.964	4			
221	Corrected Model	,001 ^{an}	2	<0.001	3.155	0.063
	Intercept	<0.001	1	<0.001	2.682	0.116
	IMC	7.902E-05	1	7.902E-05	0.878	0.359
	SEXE	0.001	1	0.001	6.200	0.021
	Error	0.002	21	9.003E-05		
	Total	0.050	24			
	Corrected Total	0.002	23			
222	Corrected Model	,001 ^{ao}	2	<0.001	10.760	0.001
	Intercept	0.002	1	0.002	54.628	<0.001
	IMC	0.001	1	0.001	14.227	0.001
	SEXE	<0.001	1	<0.001	2.830	0.107
	Error	0.001	21	3.880E-05		
	Total	0.043	24			
	Corrected Total	0.002	23			

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	2938440,613 ^a	2	1469220.307	2.015	0.159
	Intercept	7360968.078	1	7360968.078	10.096	0.005
	IMC	1744269.769	1	1744269.769	2.392	0.138
	SEXE	1157287.998	1	1157287.998	1.587	0.222
	Error	14582367.705	20	729118.385		
	Total	166391983.510	23			
	Corrected Total	17520808.319	22			
2	Corrected Model	2377954,324 ^b	2	1188977.162	5.101	0.016
	Intercept	5342721.254	1	5342721.254	22.920	<0.001
	IMC	1209540.915	1	1209540.915	5.189	0.034
	SEXE	1137965.442	1	1137965.442	4.882	0.039
	Error	4662064.826	20	233103.241		
	Total	120318074.594	23			
	Corrected Total	7040019.149	22			
3	Corrected Model	9259272,567 ^c	2	4629636.284	5.582	0.013
	Intercept	19195183.436	1	19195183.436	23.142	<0.001
	IMC	8194775.227	1	8194775.227	9.880	0.006
	SEXE	813283.576	1	813283.576	0.981	0.335
	Error	14930152.003	18	829452.889		
	Total	187179603.321	21			
	Corrected Total	24189424.570	20			
4	Corrected Model	300823,280 ^d	2	150411.640	2.456	0.111
	Intercept	794033.974	1	794033.974	12.966	0.002
	IMC	279022.343	1	279022.343	4.556	0.045
	SEXE	23841.182	1	23841.182	0.389	0.540
	Error	1224777.044	20	61238.852		
	Total	11102828.116	23			
	Corrected Total	1525600.324	22			
5	Corrected Model	2072898154,686 ^e	2	1036449077.343	2.801	0.074

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	2862778322.668	1	2862778322.668	7.736	0.009
	IMC	1037556628.964	1	1037556628.964	2.804	0.103
	SEXE	1065401169.549	1	1065401169.549	2.879	0.098
	Error	13321558768.666	36	370043299.130		
	Total	42890846919.665	39			
	Corrected Total	15394456923.352	38			
6	Corrected Model	1367123727,801 ^f	2	683561863.900	1.695	0.200
	Intercept	2672397106.371	1	2672397106.371	6.628	0.015
	IMC	841877520.618	1	841877520.618	2.088	0.158
	SEXE	445375523.590	1	445375523.590	1.105	0.301
	Error	12902992794.674	32	403218524.834		
	Total	43227706705.361	35			
Corrected Total	14270116522.475	34				
7	Corrected Model	6064299,983 ^g	2	3032149.992	0.547	0.592
	Intercept	8297625.823	1	8297625.823	1.496	0.243
	IMC	312059.804	1	312059.804	0.056	0.816
	SEXE	5825814.266	1	5825814.266	1.051	0.324
	Error	72084465.039	13	5544958.849		
	Total	2014818770.868	16			
Corrected Total	78148765.022	15				
8	Corrected Model	4169,421 ^h	2	2084.710	5.691	0.016
	Intercept	82.812	1	82.812	0.226	0.642
	IMC	61.177	1	61.177	0.167	0.689
	SEXE	4149.975	1	4149.975	11.329	0.005
	Error	5128.326	14	366.309		
	Total	49940.040	17			
Corrected Total	9297.747	16				
9	Corrected Model	436,845 ⁱ	2	218.423	1.457	0.271
	Intercept	446.634	1	446.634	2.978	0.110
	IMC	119.996	1	119.996	0.800	0.389

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	102.643	1	102.643	0.684	0.424
	Error	1799.529	12	149.961		
	Total	21486.173	15			
	Corrected Total	2236.374	14			
10	Corrected Model	1419,998 ^l	2	709.999	1.114	0.338
	Intercept	4748.109	1	4748.109	7.447	0.009
	IMC	618.821	1	618.821	0.971	0.330
	SEXE	910.897	1	910.897	1.429	0.239
	Error	27417.480	43	637.616		
	Total	123645.018	46			
	Corrected Total	28837.478	45			
11	Corrected Model	21641,728 ^k	2	10820.864	5.486	0.007
	Intercept	28069.143	1	28069.143	14.231	<0.001
	IMC	7257.561	1	7257.561	3.680	0.061
	SEXE	14184.167	1	14184.167	7.191	0.010
	Error	90730.074	46	1972.393		
	Total	394297.765	49			
	Corrected Total	112371.802	48			
12	Corrected Model	192,497 ^l	2	96.248	2.176	0.261
	Intercept	140.656	1	140.656	3.180	0.173
	IMC	34.752	1	34.752	0.786	0.441
	SEXE	77.118	1	77.118	1.744	0.278
	Error	132.676	3	44.225		
	Total	9810.909	6			
	Corrected Total	325.172	5			
13	Corrected Model	1239,519 ^m	2	619.760	12.501	0.035
	Intercept	658.021	1	658.021	13.273	0.036
	IMC	483.152	1	483.152	9.746	0.052
	SEXE	1181.481	1	1181.481	23.832	0.016
	Error	148.724	3	49.575		

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	12828.533	6			
	Corrected Total	1388.244	5			
14	Corrected Model	7990,963 ⁿ	2	3995.481	1.744	0.314
	Intercept	10195.187	1	10195.187	4.450	0.125
	IMC	7987.177	1	7987.177	3.486	0.159
	SEXE	5363.263	1	5363.263	2.341	0.223
	Error	6873.078	3	2291.026		
	Total	92149.182	6			
	Corrected Total	14864.041	5			
15	Corrected Model	19,909 ^o	2	9.955	2.130	0.319
	Intercept	37.005	1	37.005	7.919	0.106
	IMC	19.296	1	19.296	4.129	0.179
	SEXE	0.378	1	0.378	0.081	0.803
	Error	9.346	2	4.673		
	Total	677.392	5			
	Corrected Total	29.255	4			
16	Corrected Model	40,429 ^p	2	20.214	0.987	0.468
	Intercept	90.284	1	90.284	4.410	0.127
	IMC	22.029	1	22.029	1.076	0.376
	SEXE	10.549	1	10.549	0.515	0.525
	Error	61.411	3	20.470		
	Total	2157.780	6			
	Corrected Total	101.840	5			
17	Corrected Model	140,868 ^q	2	70.434	1.297	0.332
	Intercept	210.596	1	210.596	3.879	0.090
	IMC	140.865	1	140.865	2.595	0.151
	SEXE	0.010	1	0.010	<0.001	0.989
	Error	380.012	7	54.287		
	Total	1477.269	10			
	Corrected Total	520.880	9			

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
18	Corrected Model	9,985 ^r	2	4.992	0.203	0.821
	Intercept	6.102	1	6.102	0.249	0.633
	IMC	1.473	1	1.473	0.060	0.814
	SEXE	8.540	1	8.540	0.348	0.574
	Error	171.857	7	24.551		
	Total	1919.425	10			
	Corrected Total	181.841	9			
19	Corrected Model	2004888,852 ^s	2	1002444.426	0.556	0.623
	Intercept	281109.969	1	281109.969	0.156	0.719
	IMC	657439.212	1	657439.212	0.365	0.589
	SEXE	831627.036	1	831627.036	0.461	0.546
	Error	5407772.178	3	1802590.726		
	Total	58378061.409	6			
	Corrected Total	7412661.030	5			
20	Corrected Model	5906028,375 ^t	2	2953014.188	4.791	0.015
	Intercept	10143279.307	1	10143279.307	16.458	<0.001
	IMC	3463495.274	1	3463495.274	5.620	0.024
	SEXE	308956.165	1	308956.165	0.501	0.484
	Error	20338530.007	33	616319.091		
	Total	277706726.394	36			
	Corrected Total	26244558.383	35			
21	Corrected Model	19591823,155 ^u	2	9795911.577	2.901	0.069
	Intercept	19344951.973	1	19344951.973	5.729	0.023
	IMC	12444336.857	1	12444336.857	3.685	0.064
	SEXE	633117.779	1	633117.779	0.187	0.668
	Error	111433864.209	33	3376783.764		
	Total	247851949.368	36			
	Corrected Total	131025687.364	35			
22	Corrected Model	1,836 ^v	2	0.918	11.136	0.001

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	3.745	1	3.745	45.430	<0.001
	IMC	1.485	1	1.485	18.011	<0.001
	SEXE	0.074	1	0.074	0.901	0.353
	Error	1.731	21	0.082		
	Total	45.679	24			
	Corrected Total	3.567	23			
23	Corrected Model	4,356 ^w	2	2.178	1.110	0.355
	Intercept	0.349	1	0.349	0.178	0.679
	IMC	4.356	1	4.356	2.221	0.157
	SEXE	2.004	1	2.004	1.022	0.328
	Error	29.418	15	1.961		
	Total	402.612	18			
24	Corrected Model	7,187 ^x	2	3.593	1.051	0.374
	Intercept	0.038	1	0.038	0.011	0.918
	IMC	4.357	1	4.357	1.275	0.277
	SEXE	6.622	1	6.622	1.938	0.184
	Error	51.262	15	3.417		
	Total	734.842	18			
25	Corrected Model	498,320 ^y	2	249.160	2.126	0.133
	Intercept	546.313	1	546.313	4.661	0.037
	IMC	237.161	1	237.161	2.023	0.163
	SEXE	84.154	1	84.154	0.718	0.402
	Error	4571.038	39	117.206		
	Total	10042.092	42			
26	Corrected Model	223,107 ^z	2	111.554	1.505	0.235
	Intercept	374.540	1	374.540	5.054	0.030
	IMC	133.535	1	133.535	1.802	0.187

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	19.513	1	19.513	0.263	0.611
	Error	2890.317	39	74.111		
	Total	7883.230	42			
	Corrected Total	3113.424	41			
28	Corrected Model	7720823,922 ^{aa}	2	3860411.961	19.272	<0.001
	Intercept	7125529.134	1	7125529.134	35.571	<0.001
	IMC	2498032.434	1	2498032.434	12.470	0.002
	SEXE	2733885.213	1	2733885.213	13.648	0.001
	Error	4206645.193	21	200316.438		
	Total	173340230.764	24			
	Corrected Total	11927469.115	23			
29	Corrected Model	7665883,198 ^{ab}	2	3832941.599	18.628	<0.001
	Intercept	5729366.757	1	5729366.757	27.845	<0.001
	IMC	1638169.918	1	1638169.918	7.961	0.010
	SEXE	3652397.065	1	3652397.065	17.751	<0.001
	Error	4321002.895	21	205762.043		
	Total	180473014.114	24			
	Corrected Total	11986886.093	23			
30	Corrected Model	50,317 ^{ac}	2	25.158	5.997	0.022
	Intercept	1.304	1	1.304	0.311	0.591
	IMC	6.056	1	6.056	1.443	0.260
	SEXE	47.473	1	47.473	11.315	0.008
	Error	37.759	9	4.195		
	Total	246.157	12			
	Corrected Total	88.076	11			
33	Corrected Model	78726,401 ^{ad}	2	39363.201	1.082	0.443
	Intercept	146624.932	1	146624.932	4.031	0.138
	IMC	45369.274	1	45369.274	1.247	0.345
	SEXE	19611.425	1	19611.425	0.539	0.516
	Error	109131.945	3	36377.315		

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	4095602.354	6			
	Corrected Total	187858.346	5			
34	Corrected Model	1439095,472 ^{ae}	2	719547.736	0.679	0.542
	Intercept	1746784.510	1	1746784.510	1.649	0.246
	IMC	617427.180	1	617427.180	0.583	0.474
	SEXE	1057462.641	1	1057462.641	0.999	0.356
	Error	6354144.867	6	1059024.145		
	Total	69978774.607	9			
	Corrected Total	7793240.339	8			
35	Corrected Model	13732851,770 ^{af}	2	6866425.885	3.216	0.179
	Intercept	16592419.787	1	16592419.787	7.772	0.069
	IMC	10264918.640	1	10264918.640	4.808	0.116
	SEXE	19611.954	1	19611.954	0.009	0.930
	Error	6404783.670	3	2134927.890		
	Total	175152414.717	6			
	Corrected Total	20137635.440	5			
36	Corrected Model	103263859,061 ^{ag}	2	51631929.530	1.703	0.260
	Intercept	128136839.045	1	128136839.045	4.226	0.086
	IMC	89220131.649	1	89220131.649	2.942	0.137
	SEXE	54431564.658	1	54431564.658	1.795	0.229
	Error	181931123.672	6	30321853.945		
	Total	1347730320.155	9			
	Corrected Total	285194982.733	8			
37	Corrected Model	220202035,374 ^{ah}	2	110101017.687		
	Intercept	295540733.310	1	295540733.310		
	IMC	198040174.640	1	198040174.640		
	SEXE	155401.579	1	155401.579		
	Error	<0.001	0			
	Total	2455610778.756	3			
	Corrected Total	220202035.374	2			

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
38	Corrected Model	210,672 ^{ai}	2	105.336	7.644	0.066
	Intercept	272.447	1	272.447	19.772	0.021
	IMC	204.747	1	204.747	14.859	0.031
	SEXE	207.069	1	207.069	15.027	0.030
	Error	41.338	3	13.779		
	Total	10540.865	6			
	Corrected Total	252.011	5			
39	Corrected Model	503,301 ^{aj}	2	251.650	0.624	0.593
	Intercept	855.420	1	855.420	2.122	0.241
	IMC	476.436	1	476.436	1.182	0.357
	SEXE	127.795	1	127.795	0.317	0.613
	Error	1209.283	3	403.094		
	Total	42275.175	6			
	Corrected Total	1712.584	5			
40	Corrected Model	10653,058 ^{ak}	2	5326.529	0.722	0.555
	Intercept	17268.249	1	17268.249	2.339	0.224
	IMC	10186.276	1	10186.276	1.380	0.325
	SEXE	914.290	1	914.290	0.124	0.748
	Error	22147.186	3	7382.395		
	Total	294712.266	6			
	Corrected Total	32800.244	5			
41	Corrected Model	10228,981 ^{al}	2	5114.491	1.803	0.306
	Intercept	35986.977	1	35986.977	12.683	0.038
	IMC	8745.114	1	8745.114	3.082	0.177
	SEXE	1138.307	1	1138.307	0.401	0.571
	Error	8512.089	3	2837.363		
	Total	747993.435	6			
	Corrected Total	18741.070	5			
42	Corrected Model	39811,918 ^{am}	2	19905.959	0.886	0.530

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs IMC						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	2622.498	1	2622.498	0.117	0.765
	IMC	7926.394	1	7926.394	0.353	0.613
	SEXE	36699.707	1	36699.707	1.633	0.330
	Error	44941.183	2	22470.592		
	Total	326591.630	5			
	Corrected Total	84753.102	4			
221	Corrected Model	2,343 ^{an}	2	1.172	18.173	<0.001
	Intercept	4.008	1	4.008	62.167	<0.001
	IMC	1.746	1	1.746	27.087	<0.001
	SEXE	0.177	1	0.177	2.752	0.112
	Error	1.354	21	0.064		
	Total	41.560	24			
	Corrected Total	3.697	23			
222	Corrected Model	2,332 ^{ao}	2	1.166	15.944	<0.001
	Intercept	4.455	1	4.455	60.904	<0.001
	IMC	2.035	1	2.035	27.818	<0.001
	SEXE	0.031	1	0.031	0.420	0.524
	Error	1.536	21	0.073		
	Total	42.447	24			
	Corrected Total	3.868	23			

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	731845,251 ^a	2	365922.626	2.671	0.094
	Intercept	814063.195	1	814063.195	5.943	0.024
	IMC	169977.678	1	169977.678	1.241	0.279
	SEXE	553886.296	1	553886.296	4.044	0.058
	Error	2739516.386	20	136975.819		
	Total	22581867.227	23			
	Corrected Total	3471361.638	22			
2	Corrected Model	596638,131 ^b	2	298319.066	8.173	0.003
	Intercept	631893.671	1	631893.671	17.313	<0.001
	IMC	138540.241	1	138540.241	3.796	0.066
	SEXE	451591.687	1	451591.687	12.373	0.002
	Error	729971.710	20	36498.586		
	Total	15608678.021	23			
	Corrected Total	1326609.842	22			
3	Corrected Model	1573652,174 ^c	2	786826.087	6.529	0.007
	Intercept	2342275.933	1	2342275.933	19.435	<0.001
	IMC	1005091.984	1	1005091.984	8.340	0.010
	SEXE	501448.655	1	501448.655	4.161	0.056
	Error	2169361.133	18	120520.063		
	Total	23954007.254	21			
	Corrected Total	3743013.307	20			
4	Corrected Model	30728,342 ^d	2	15364.171	1.706	0.207
	Intercept	89086.766	1	89086.766	9.891	0.005
	IMC	29511.767	1	29511.767	3.277	0.085
	SEXE	1067.717	1	1067.717	0.119	0.734
	Error	180141.000	20	9007.050		
	Total	1418483.664	23			
	Corrected Total	210869.343	22			
5	Corrected Model	377117680,684 ^e	2	188558840.342	4.398	0.020

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	360841284.430	1	360841284.430	8.416	0.006
	IMC	128342049.874	1	128342049.874	2.993	0.092
	SEXE	253932543.760	1	253932543.760	5.923	0.020
	Error	1543460621.478	36	42873906.152		
	Total	5521782890.914	39			
	Corrected Total	1920578302.162	38			
6	Corrected Model	259427269,683 ^f	2	129713634.842	2.820	0.074
	Intercept	302469898.175	1	302469898.175	6.577	0.015
	IMC	84278362.600	1	84278362.600	1.832	0.185
	SEXE	160001529.309	1	160001529.309	3.479	0.071
	Error	1471732783.225	32	45991649.476		
	Total	5533213092.150	35			
Corrected Total	1731160052.908	34				
7	Corrected Model	4971295,793 ^g	2	2485647.896	2.931	0.089
	Intercept	1561097.229	1	1561097.229	1.841	0.198
	IMC	4976.739	1	4976.739	0.006	0.940
	SEXE	4952910.924	1	4952910.924	5.841	0.031
	Error	11022829.827	13	847909.987		
	Total	243862253.560	16			
Corrected Total	15994125.619	15				
8	Corrected Model	686,196 ^h	2	343.098	7.116	0.007
	Intercept	4.334	1	4.334	0.090	0.769
	IMC	68.485	1	68.485	1.420	0.253
	SEXE	674.372	1	674.372	13.988	0.002
	Error	674.972	14	48.212		
	Total	6806.361	17			
Corrected Total	1361.168	16				
9	Corrected Model	20,844 ⁱ	2	10.422	0.508	0.614
	Intercept	24.926	1	24.926	1.215	0.292
	IMC	2.360	1	2.360	0.115	0.740

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	8.950	1	8.950	0.436	0.521
	Error	246.117	12	20.510		
	Total	2444.742	15			
	Corrected Total	266.961	14			
10	Corrected Model	309,557 ^l	2	154.779	1.715	0.192
	Intercept	599.185	1	599.185	6.637	0.014
	IMC	81.290	1	81.290	0.900	0.348
	SEXE	248.798	1	248.798	2.756	0.104
	Error	3881.801	43	90.274		
	Total	15838.881	46			
	Corrected Total	4191.358	45			
11	Corrected Model	3656,703 ^k	2	1828.352	6.616	0.003
	Intercept	3730.858	1	3730.858	13.500	0.001
	IMC	1034.148	1	1034.148	3.742	0.059
	SEXE	2590.277	1	2590.277	9.373	0.004
	Error	12712.086	46	276.350		
	Total	50865.350	49			
	Corrected Total	16368.789	48			
12	Corrected Model	38,150 ^l	2	19.075	1.985	0.282
	Intercept	8.119	1	8.119	0.845	0.426
	IMC	0.467	1	0.467	0.049	0.840
	SEXE	27.471	1	27.471	2.858	0.189
	Error	28.835	3	9.612		
	Total	1314.491	6			
	Corrected Total	66.984	5			
13	Corrected Model	101,510 ^m	2	50.755	12.860	0.034
	Intercept	38.102	1	38.102	9.654	0.053
	IMC	24.755	1	24.755	6.272	0.087
	SEXE	101.141	1	101.141	25.627	0.015
	Error	11.840	3	3.947		

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	1310.943	6			
	Corrected Total	113.350	5			
14	Corrected Model	956,324 ⁿ	2	478.162	1.708	0.320
	Intercept	1099.018	1	1099.018	3.926	0.142
	IMC	831.164	1	831.164	2.969	0.183
	SEXE	892.022	1	892.022	3.186	0.172
	Error	839.851	3	279.950		
	Total	10639.641	6			
	Corrected Total	1796.175	5			
15	Corrected Model	3,995 ^o	2	1.998	2.703	0.270
	Intercept	6.155	1	6.155	8.328	0.102
	IMC	3.667	1	3.667	4.961	0.156
	SEXE	0.250	1	0.250	0.338	0.620
	Error	1.478	2	0.739		
	Total	74.630	5			
	Corrected Total	5.473	4			
16	Corrected Model	2,605 ^p	2	1.302	0.730	0.552
	Intercept	10.841	1	10.841	6.077	0.090
	IMC	2.593	1	2.593	1.454	0.314
	SEXE	0.048	1	0.048	0.027	0.880
	Error	5.352	3	1.784		
	Total	275.413	6			
	Corrected Total	7.957	5			
17	Corrected Model	14,993 ^q	2	7.497	1.054	0.398
	Intercept	22.595	1	22.595	3.176	0.118
	IMC	14.644	1	14.644	2.058	0.195
	SEXE	0.367	1	0.367	0.052	0.827
	Error	49.805	7	7.115		
	Total	184.541	10			
	Corrected Total	64.798	9			

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
18	Corrected Model	1,679 ^r	2	0.839	0.220	0.808
	Intercept	0.001	1	0.001	<0.001	0.988
	IMC	1.664	1	1.664	0.437	0.530
	SEXE	0.013	1	0.013	0.003	0.955
	Error	26.674	7	3.811		
	Total	257.192	10			
	Corrected Total	28.353	9			
19	Corrected Model	452757,131 ^s	2	226378.565	1.014	0.461
	Intercept	29797.390	1	29797.390	0.133	0.739
	IMC	75991.091	1	75991.091	0.340	0.601
	SEXE	272239.498	1	272239.498	1.219	0.350
	Error	669765.703	3	223255.234		
	Total	7996613.216	6			
	Corrected Total	1122522.834	5			
20	Corrected Model	1497181,250 ^t	2	748590.625	6.743	0.004
	Intercept	1326081.612	1	1326081.612	11.945	0.002
	IMC	443721.668	1	443721.668	3.997	0.054
	SEXE	379176.807	1	379176.807	3.416	0.074
	Error	3663500.951	33	111015.180		
	Total	39861982.975	36			
	Corrected Total	5160682.201	35			
21	Corrected Model	3583174,871 ^u	2	1791587.435	3.210	0.053
	Intercept	2801723.358	1	2801723.358	5.020	0.032
	IMC	1824339.079	1	1824339.079	3.269	0.080
	SEXE	330316.186	1	330316.186	0.592	0.447
	Error	18417452.018	33	558104.607		
	Total	38566251.088	36			
	Corrected Total	22000626.889	35			
22	Corrected Model	,232 ^v	2	0.116	8.269	0.002

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	0.349	1	0.349	24.852	<0.001
	IMC	0.116	1	0.116	8.256	0.009
	SEXE	0.060	1	0.060	4.312	0.050
	Error	0.294	21	0.014		
	Total	5.582	24			
	Corrected Total	0.526	23			
23	Corrected Model	1,448 ^w	2	0.724	2.472	0.118
	Intercept	0.292	1	0.292	0.997	0.334
	IMC	1.131	1	1.131	3.861	0.068
	SEXE	1.284	1	1.284	4.385	0.054
	Error	4.392	15	0.293		
	Total	50.731	18			
Corrected Total	5.840	17				
24	Corrected Model	2,614 ^x	2	1.307	2.616	0.106
	Intercept	0.024	1	0.024	0.049	0.828
	IMC	0.923	1	0.923	1.846	0.194
	SEXE	2.612	1	2.612	5.227	0.037
	Error	7.497	15	0.500		
	Total	92.483	18			
Corrected Total	10.111	17				
25	Corrected Model	71,150 ^y	2	35.575	2.715	0.079
	Intercept	52.476	1	52.476	4.004	0.052
	IMC	20.548	1	20.548	1.568	0.218
	SEXE	23.849	1	23.849	1.820	0.185
	Error	511.089	39	13.105		
	Total	1151.549	42			
Corrected Total	582.239	41				
26	Corrected Model	34,938 ^z	2	17.469	1.826	0.175
	Intercept	33.052	1	33.052	3.455	0.071
	IMC	9.488	1	9.488	0.992	0.325

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	12.348	1	12.348	1.291	0.263
	Error	373.047	39	9.565		
	Total	960.400	42			
	Corrected Total	407.984	41			
28	Corrected Model	1734376,730 ^{ab}	2	867188.365	26.358	<0.001
	Intercept	665748.987	1	665748.987	20.235	<0.001
	IMC	194358.037	1	194358.037	5.907	0.024
	SEXE	1065983.612	1	1065983.612	32.400	<0.001
	Error	690918.709	21	32900.891		
	Total	21539044.151	24			
	Corrected Total	2425295.439	23			
29	Corrected Model	1835627,848 ^{ab}	2	917813.924	25.186	<0.001
	Intercept	508276.911	1	508276.911	13.948	0.001
	IMC	107911.174	1	107911.174	2.961	0.100
	SEXE	1295570.359	1	1295570.359	35.552	<0.001
	Error	765280.828	21	36441.944		
	Total	22633169.969	24			
	Corrected Total	2600908.677	23			
30	Corrected Model	8,100 ^{ac}	2	4.050	5.493	0.028
	Intercept	0.369	1	0.369	0.501	0.497
	IMC	1.167	1	1.167	1.583	0.240
	SEXE	7.502	1	7.502	10.176	0.011
	Error	6.635	9	0.737		
	Total	34.587	12			
	Corrected Total	14.735	11			
33	Corrected Model	7645,518 ^{ad}	2	3822.759	0.503	0.648
	Intercept	13934.431	1	13934.431	1.834	0.269
	IMC	3529.238	1	3529.238	0.465	0.544
	SEXE	2709.059	1	2709.059	0.357	0.592
	Error	22791.382	3	7597.127		

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	494976.472	6			
	Corrected Total	30436.900	5			
34	Corrected Model	365843,163 ^{ae}	2	182921.582	1.208	0.362
	Intercept	180083.231	1	180083.231	1.189	0.317
	IMC	53413.992	1	53413.992	0.353	0.574
	SEXE	348600.238	1	348600.238	2.301	0.180
	Error	908888.060	6	151481.343		
	Total	9204255.608	9			
	Corrected Total	1274731.223	8			
35	Corrected Model	2569403,897 ^{af}	2	1284701.948	2.200	0.258
	Intercept	2547462.427	1	2547462.427	4.363	0.128
	IMC	1647660.635	1	1647660.635	2.822	0.192
	SEXE	60045.358	1	60045.358	0.103	0.769
	Error	1751648.626	3	583882.875		
	Total	24382087.304	6			
	Corrected Total	4321052.523	5			
36	Corrected Model	7688833,123 ^{ag}	2	3844416.562	1.336	0.331
	Intercept	11664797.015	1	11664797.015	4.054	0.091
	IMC	7657954.485	1	7657954.485	2.661	0.154
	SEXE	1755906.756	1	1755906.756	0.610	0.464
	Error	17265943.603	6	2877657.267		
	Total	142871697.601	9			
	Corrected Total	24954776.726	8			
37	Corrected Model	29329658,389 ^{ah}	2	14664829.195		
	Intercept	32944058.604	1	32944058.604		
	IMC	21952683.369	1	21952683.369		
	SEXE	898784.829	1	898784.829		
	Error	<0.001	0			
	Total	297597915.136	3			
	Corrected Total	29329658.389	2			

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
38	Corrected Model	6,534 ^{ai}	2	3.267	2.078	0.271
	Intercept	11.107	1	11.107	7.066	0.076
	IMC	6.524	1	6.524	4.150	0.134
	SEXE	5.812	1	5.812	3.698	0.150
	Error	4.716	3	1.572		
	Total	1238.740	6			
	Corrected Total	11.249	5			
39	Corrected Model	184,752 ^{aj}	2	92.376	2.553	0.225
	Intercept	126.309	1	126.309	3.491	0.158
	IMC	72.895	1	72.895	2.015	0.251
	SEXE	158.798	1	158.798	4.389	0.127
	Error	108.542	3	36.181		
	Total	5228.190	6			
	Corrected Total	293.294	5			
40	Corrected Model	972,234 ^{ak}	2	486.117	0.541	0.630
	Intercept	1553.104	1	1553.104	1.730	0.280
	IMC	874.132	1	874.132	0.974	0.397
	SEXE	53.515	1	53.515	0.060	0.823
	Error	2693.282	3	897.761		
	Total	32954.306	6			
	Corrected Total	3665.517	5			
41	Corrected Model	2187,984 ^{al}	2	1093.992	6.443	0.082
	Intercept	2869.884	1	2869.884	16.902	0.026
	IMC	480.456	1	480.456	2.830	0.191
	SEXE	1612.822	1	1612.822	9.499	0.054
	Error	509.384	3	169.795		
	Total	87124.106	6			
	Corrected Total	2697.368	5			
42	Corrected Model	4195,747 ^{am}	2	2097.873	1.046	0.489

Test of Between-Subjects Effects – AUC vs Pes						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	115.372	1	115.372	0.058	0.833
	IMC	506.959	1	506.959	0.253	0.665
	SEXE	3586.693	1	3586.693	1.789	0.313
	Error	4010.657	2	2005.329		
	Total	30554.440	5			
	Corrected Total	8206.404	4			
221	Corrected Model	,299 ^{an}	2	0.150	13.291	<0.001
	Intercept	0.381	1	0.381	33.864	<0.001
	IMC	0.144	1	0.144	12.835	0.002
	SEXE	0.082	1	0.082	7.316	0.013
	Error	0.236	21	0.011		
	Total	5.076	24			
	Corrected Total	0.536	23			
222	Corrected Model	,272 ^{ao}	2	0.136	11.087	0.001
	Intercept	0.429	1	0.429	34.999	<0.001
	IMC	0.174	1	0.174	14.188	0.001
	SEXE	0.040	1	0.040	3.258	0.085
	Error	0.257	21	0.012		
	Total	5.131	24			
	Corrected Total	0.529	23			

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Corrected Model	1,038 ^a	2	0.519	38.995	<0.001
	Intercept	2.644	1	2.644	198.698	<0.001
	IMC	0.692	1	0.692	51.988	<0.001
	SEXE	0.333	1	0.333	25.064	<0.001
	Error	0.266	20	0.013		
	Total	49.701	23			
	Corrected Total	1.304	22			
2	Corrected Model	1,038 ^a	2	0.519	38.995	<0.001
	Intercept	2.644	1	2.644	198.698	<0.001
	IMC	0.692	1	0.692	51.988	<0.001
	SEXE	0.333	1	0.333	25.064	<0.001
	Error	0.266	20	0.013		
	Total	49.701	23			
	Corrected Total	1.304	22			
3	Corrected Model	1,038 ^b	2	0.519	38.995	<0.001
	Intercept	2.644	1	2.644	198.698	<0.001
	IMC	0.692	1	0.692	51.988	<0.001
	SEXE	0.333	1	0.333	25.064	<0.001
	Error	0.266	20	0.013		
	Total	49.701	23			
	Corrected Total	1.304	22			
4	Corrected Model	1,038 ^b	2	0.519	38.995	<0.001
	Intercept	2.644	1	2.644	198.698	<0.001
	IMC	0.692	1	0.692	51.988	<0.001
	SEXE	0.333	1	0.333	25.064	<0.001
	Error	0.266	20	0.013		
	Total	49.701	23			
	Corrected Total	1.304	22			
5	Corrected Model	2,007 ^c	2	1.003	68.760	<0.001

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	5.725	1	5.725	392.365	<0.001
	IMC	1.315	1	1.315	90.138	<0.001
	SEXE	0.719	1	0.719	49.287	<0.001
	Error	0.525	36	0.015		
	Total	94.152	39			
	Corrected Total	2.532	38			
6	Corrected Model	2,117 ^d	2	1.059	73.978	<0.001
	Intercept	5.899	1	5.899	412.192	<0.001
	IMC	1.357	1	1.357	94.842	<0.001
	SEXE	0.751	1	0.751	52.490	<0.001
	Error	0.530	37	0.014		
	Total	97.672	40			
7	Corrected Model	,626 ^e	2	0.313	19.773	<0.001
	Intercept	1.051	1	1.051	66.389	<0.001
	IMC	0.341	1	0.341	21.523	<0.001
	SEXE	0.267	1	0.267	16.876	0.001
	Error	0.206	13	0.016		
	Total	33.036	16			
8	Corrected Model	,122 ^f	2	0.061	11.149	0.001
	Intercept	0.622	1	0.622	113.314	<0.001
	IMC	0.028	1	0.028	5.050	0.041
	SEXE	0.073	1	0.073	13.357	0.003
	Error	0.077	14	0.005		
	Total	50.127	17			
9	Corrected Model	,033 ^g	2	0.017	3.052	0.085
	Intercept	0.354	1	0.354	65.062	<0.001
	IMC	0.033	1	0.033	6.096	0.030

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	0.007	1	0.007	1.287	0.279
	Error	0.065	12	0.005		
	Total	30.023	15			
	Corrected Total	0.098	14			
10	Corrected Model	1,890 ^h	2	0.945	59.205	<0.001
	Intercept	7.353	1	7.353	460.748	<0.001
	IMC	1.720	1	1.720	107.771	<0.001
	SEXE	0.265	1	0.265	16.576	<0.001
	Error	0.686	43	0.016		
	Total	99.606	46			
	Corrected Total	2.576	45			
11	Corrected Model	2,272 ⁱ	2	1.136	75.056	<0.001
	Intercept	8.619	1	8.619	569.575	<0.001
	IMC	1.980	1	1.980	130.856	<0.001
	SEXE	0.277	1	0.277	18.287	<0.001
	Error	0.696	46	0.015		
	Total	103.290	49			
	Corrected Total	2.968	48			
12	Corrected Model	,095 ^j	2	0.048	2.000	0.281
	Intercept	0.103	1	0.103	4.305	0.130
	IMC	0.009	1	0.009	0.368	0.587
	SEXE	0.051	1	0.051	2.123	0.241
	Error	0.072	3	0.024		
	Total	13.851	6			
	Corrected Total	0.167	5			
13	Corrected Model	,009 ^k	2	0.004	0.613	0.598
	Intercept	0.012	1	0.012	1.738	0.279
	IMC	0.002	1	0.002	0.235	0.661
	SEXE	0.009	1	0.009	1.226	0.349
	Error	0.022	3	0.007		

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	10.991	6			
	Corrected Total	0.030	5			
14	Corrected Model	,040 ^l	2	0.020	0.980	0.470
	Intercept	0.066	1	0.066	3.284	0.168
	IMC	0.011	1	0.011	0.538	0.516
	SEXE	0.034	1	0.034	1.681	0.286
	Error	0.061	3	0.020		
	Total	12.372	6			
	Corrected Total	0.100	5			
15	Corrected Model	,162 ^m	2	0.081	15.426	0.061
	Intercept	0.349	1	0.349	66.362	0.015
	IMC	0.145	1	0.145	27.585	0.034
	SEXE	0.014	1	0.014	2.577	0.250
	Error	0.011	2	0.005		
	Total	9.944	5			
	Corrected Total	0.173	4			
16	Corrected Model	,216 ⁿ	2	0.108	11.029	0.041
	Intercept	0.595	1	0.595	60.882	0.004
	IMC	0.147	1	0.147	15.077	0.030
	SEXE	0.111	1	0.111	11.392	0.043
	Error	0.029	3	0.010		
	Total	15.223	6			
	Corrected Total	0.245	5			
17	Corrected Model	,146 ^o	2	0.073	15.488	0.003
	Intercept	0.321	1	0.321	67.996	<0.001
	IMC	0.026	1	0.026	5.481	0.052
	SEXE	0.121	1	0.121	25.590	0.001
	Error	0.033	7	0.005		
	Total	22.639	10			
	Corrected Total	0.179	9			

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
18	Corrected Model	,146 ^o	2	0.073	15.488	0.003
	Intercept	0.321	1	0.321	67.996	<0.001
	IMC	0.026	1	0.026	5.481	0.052
	SEXE	0.121	1	0.121	25.590	0.001
	Error	0.033	7	0.005		
	Total	22.639	10			
	Corrected Total	0.179	9			
19	Corrected Model	,101 ^p	2	0.050	12.887	0.034
	Intercept	0.107	1	0.107	27.279	0.014
	IMC	0.035	1	0.035	9.006	0.058
	SEXE	0.088	1	0.088	22.383	0.018
	Error	0.012	3	0.004		
	Total	12.693	6			
	Corrected Total	0.113	5			
20	Corrected Model	1,979 ^a	2	0.989	65.102	<0.001
	Intercept	2.631	1	2.631	173.135	<0.001
	IMC	0.756	1	0.756	49.763	<0.001
	SEXE	0.354	1	0.354	23.278	<0.001
	Error	0.502	33	0.015		
	Total	84.240	36			
	Corrected Total	2.480	35			
21	Corrected Model	1,979 ^a	2	0.989	65.102	<0.001
	Intercept	2.631	1	2.631	173.135	<0.001
	IMC	0.756	1	0.756	49.763	<0.001
	SEXE	0.354	1	0.354	23.278	<0.001
	Error	0.502	33	0.015		
	Total	84.240	36			
	Corrected Total	2.480	35			
22	Corrected Model	,737 ^r	2	0.369	41.287	<0.001

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	1.803	1	1.803	201.925	<0.001
	IMC	0.272	1	0.272	30.495	<0.001
	SEXE	0.282	1	0.282	31.628	<0.001
	Error	0.188	21	0.009		
	Total	55.461	24			
	Corrected Total	0.925	23			
23	Corrected Model	1,038 ^s	2	0.519	81.505	<0.001
	Intercept	0.617	1	0.617	96.831	<0.001
	IMC	0.076	1	0.076	11.854	0.004
	SEXE	0.290	1	0.290	45.519	<0.001
	Error	0.096	15	0.006		
	Total	44.567	18			
	Corrected Total	1.134	17			
24	Corrected Model	,954 ^t	2	0.477	39.739	<0.001
	Intercept	1.060	1	1.060	88.325	<0.001
	IMC	0.203	1	0.203	16.928	0.001
	SEXE	0.205	1	0.205	17.120	0.001
	Error	0.180	15	0.012		
	Total	44.567	18			
	Corrected Total	1.134	17			
25	Corrected Model	1,964 ^u	2	0.982	86.145	<0.001
	Intercept	3.794	1	3.794	332.821	<0.001
	IMC	0.785	1	0.785	68.844	<0.001
	SEXE	0.452	1	0.452	39.674	<0.001
	Error	0.445	39	0.011		
	Total	90.333	42			
	Corrected Total	2.409	41			
26	Corrected Model	1,964 ^u	2	0.982	86.145	<0.001
	Intercept	3.794	1	3.794	332.821	<0.001
	IMC	0.785	1	0.785	68.844	<0.001

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	SEXE	0.452	1	0.452	39.674	<0.001
	Error	0.445	39	0.011		
	Total	90.333	42			
	Corrected Total	2.409	41			
28	Corrected Model	1,331 ^v	2	0.665	63.118	<0.001
	Intercept	1.234	1	1.234	117.033	<0.001
	IMC	0.245	1	0.245	23.214	<0.001
	SEXE	0.684	1	0.684	64.860	<0.001
	Error	0.221	21	0.011		
	Total	52.983	24			
	Corrected Total	1.552	23			
29	Corrected Model	1,331 ^v	2	0.665	63.118	<0.001
	Intercept	1.234	1	1.234	117.033	<0.001
	IMC	0.245	1	0.245	23.214	<0.001
	SEXE	0.684	1	0.684	64.860	<0.001
	Error	0.221	21	0.011		
	Total	52.983	24			
	Corrected Total	1.552	23			
30	Corrected Model	,292 ^w	2	0.146	8.709	0.008
	Intercept	0.814	1	0.814	48.507	<0.001
	IMC	0.178	1	0.178	10.612	0.010
	SEXE	0.083	1	0.083	4.929	0.054
	Error	0.151	9	0.017		
	Total	25.372	12			
	Corrected Total	0.443	11			
33	Corrected Model	,076 ^x	2	0.038	2.154	0.263
	Intercept	0.336	1	0.336	19.126	0.022
	IMC	0.073	1	0.073	4.152	0.134
	SEXE	2.464E-06	1	2.464E-06	<0.001	0.991
	Error	0.053	3	0.018		

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Total	13.079	6			
	Corrected Total	0.129	5			
34	Corrected Model	,109 ^y	2	0.055	1.932	0.225
	Intercept	0.278	1	0.278	9.835	0.020
	IMC	0.054	1	0.054	1.905	0.217
	SEXE	0.074	1	0.074	2.615	0.157
	Error	0.170	6	0.028		
	Total	19.368	9			
	Corrected Total	0.279	8			
35	Corrected Model	,344 ^z	2	0.172	3.344	0.172
	Intercept	0.435	1	0.435	8.459	0.062
	IMC	0.162	1	0.162	3.148	0.174
	SEXE	0.035	1	0.035	0.686	0.468
	Error	0.154	3	0.051		
	Total	13.912	6			
	Corrected Total	0.498	5			
36	Corrected Model	,421 ^{aa}	2	0.211	68.483	<0.001
	Intercept	0.137	1	0.137	44.556	0.001
	IMC	0.007	1	0.007	2.203	0.188
	SEXE	0.302	1	0.302	98.074	<0.001
	Error	0.018	6	0.003		
	Total	20.951	9			
	Corrected Total	0.440	8			
37	Corrected Model	,107 ^{ab}	2	0.053		
	Intercept	0.111	1	0.111		
	IMC	0.021	1	0.021		
	SEXE	0.051	1	0.051		
	Error	<0.001	0			
	Total	8.255	3			
	Corrected Total	0.107	2			

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
38	Corrected Model	,158 ^{ac}	2	0.079	10.897	0.042
	Intercept	0.004	1	0.004	0.574	0.504
	IMC	0.023	1	0.023	3.131	0.175
	SEXE	0.064	1	0.064	8.797	0.059
	Error	0.022	3	0.007		
	Total	12.790	6			
	Corrected Total	0.180	5			
39	Corrected Model	,192 ^{ad}	2	0.096	6.614	0.079
	Intercept	0.105	1	0.105	7.255	0.074
	IMC	0.035	1	0.035	2.427	0.217
	SEXE	0.188	1	0.188	12.942	0.037
	Error	0.044	3	0.015		
	Total	13.240	6			
	Corrected Total	0.236	5			
40	Corrected Model	,176 ^{ae}	2	0.088	16.209	0.025
	Intercept	0.068	1	0.068	12.511	0.038
	IMC	0.004	1	0.004	0.729	0.456
	SEXE	0.166	1	0.166	30.631	0.012
	Error	0.016	3	0.005		
	Total	12.386	6			
	Corrected Total	0.192	5			
41	Corrected Model	,260 ^{af}	2	0.130	7.140	0.072
	Intercept	0.499	1	0.499	27.416	0.014
	IMC	0.106	1	0.106	5.833	0.095
	SEXE	0.141	1	0.141	7.730	0.069
	Error	0.055	3	0.018		
	Total	12.298	6			
	Corrected Total	0.315	5			
42	Corrected Model	,110 ^{ag}	2	0.055	28.441	0.034

Test of Between-Subjects Effects – Concentració / dosi						
Estudi	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intercept	0.176	1	0.176	91.498	0.011
	IMC	0.053	1	0.053	27.494	0.035
	SEXE	0.000	1	0.000	0.179	0.713
	Error	0.004	2	0.002		
	Total	9.060	5			
	Corrected Total	0.113	4			
221	Corrected Model	,737 ^a	2	0.369	41.287	<0.001
	Intercept	1.803	1	1.803	201.925	<0.001
	IMC	0.272	1	0.272	30.495	<0.001
	SEXE	0.282	1	0.282	31.628	<0.001
	Error	0.188	21	0.009		
	Total	55.461	24			
	Corrected Total	0.925	23			
222	Corrected Model	,737 ^a	2	0.369	41.287	<0.001
	Intercept	1.803	1	1.803	201.925	<0.001
	IMC	0.272	1	0.272	30.495	<0.001
	SEXE	0.282	1	0.282	31.628	<0.001
	Error	0.188	21	0.009		
	Total	55.461	24			
	Corrected Total	0.925	23			

Taula J: Continuació Taula 27, Test de Levene i t-test dels paràmetres farmacocinètics

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
1	Cmax	Equal variances assumed	6.818	0.016	1.355	21	0.095	0.190
		Equal variances not assumed			1.689	13.796	0.057	0.114
	AUC	Equal variances assumed	5.606	0.028	1.221	21	0.118	0.236
		Equal variances not assumed			1.462	17.235	0.081	0.162
	Half-life	Equal variances assumed	0.311	0.583	-0.104	21	0.459	0.918
		Equal variances not assumed			-0.098	13.876	0.462	0.923
	Vd	Equal variances assumed	2.264	0.147	-0.614	21	0.273	0.546
		Equal variances not assumed			-0.694	20.619	0.248	0.495
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	7.395	0.013	1.465	21	0.079	0.158
		Equal variances not assumed			1.825	13.805	0.045	0.090
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	7.978	0.010	1.626	21	0.059	0.119
		Equal variances not assumed			2.031	13.626	0.031	0.062
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	7.280	0.013	1.239	21	0.114	0.229
		Equal variances not assumed			1.439	19.478	0.083	0.166
AUCvsPES	Equal variances assumed	9.007	0.007	2.014	21	0.029	0.057	
	Equal variances not assumed			2.410	17.312	0.014	0.027	
Concentració/Dosi	Equal variances assumed	4.309	0.050	2.754	21	0.006	0.012	
	Equal variances not assumed			3.056	20.982	0.003	0.006	
2	Cmax	Equal variances assumed	0.806	0.379	1.022	21	0.159	0.318
		Equal variances not assumed			1.140	20.930	0.134	0.267
	AUC	Equal variances assumed	1.374	0.254	2.184	21	0.020	0.040
		Equal variances not assumed			2.114	15.377	0.026	0.051
	Half-life	Equal variances assumed	0.000	0.991	0.288	21	0.388	0.776
		Equal variances not assumed			0.286	16.784	0.389	0.779
	Vd	Equal variances assumed	0.017	0.898	-1.121	21	0.138	0.275
		Equal variances not assumed			-1.046	13.470	0.157	0.314
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.638	0.433	1.174	21	0.127	0.253
		Equal variances not assumed			1.299	20.996	0.104	0.208
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	1.500	0.234	1.814	21	0.042	0.084
		Equal variances not assumed			2.093	19.810	0.025	0.049
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.043	0.837	2.044	21	0.027	0.054
		Equal variances not assumed			2.109	18.923	0.024	0.049

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
3	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.300	0.589	3.328	21	0.002	0.003
		Equal variances not assumed			3.664	20.997	0.001	0.001
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	4.309	0.050	2.754	21	0.006	0.012
		Equal variances not assumed			3.056	20.982	0.003	0.006
	Cmax	Equal variances assumed	0.483	0.495	-0.441	21	0.332	0.664
		Equal variances not assumed			-0.416	13.950	0.342	0.684
	AUC	Equal variances assumed	0.491	0.492	0.941	19	0.179	0.359
		Equal variances not assumed			0.938	17.213	0.181	0.361
	Half-life	Equal variances assumed	2.509	0.128	-0.991	21	0.166	0.333
		Equal variances not assumed			-1.190	17.043	0.125	0.250
	Vd	Equal variances assumed	0.340	0.567	-0.845	19	0.204	0.409
		Equal variances not assumed			-0.846	17.467	0.205	0.409
Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.000	0.996	-0.252	21	0.402	0.803	
	Equal variances not assumed			-0.249	16.619	0.403	0.806	
Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.997	0.329	0.606	21	0.276	0.551	
	Equal variances not assumed			0.646	20.384	0.263	0.525	
AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.635	0.435	0.935	19	0.181	0.361	
	Equal variances not assumed			0.964	18.810	0.174	0.347	
AUCvsPES	Equal variances assumed	2.603	0.123	1.845	19	0.040	0.081	
	Equal variances not assumed			1.985	18.148	0.031	0.062	
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	4.309	0.050	2.754	21	0.006	0.012	
	Equal variances not assumed			3.056	20.982	0.003	0.006	
4	Cmax	Equal variances assumed	10.006	0.005	1.493	21	0.075	0.150
		Equal variances not assumed			1.876	13.081	0.042	0.083
	AUC	Equal variances assumed	8.293	0.009	-0.604	21	0.276	0.552
		Equal variances not assumed			-0.517	10.068	0.308	0.616
	Half-life	Equal variances assumed	22.088	<0.001	-2.092	21	0.024	0.049
		Equal variances not assumed			-1.726	8.988	0.059	0.118
	Vd	Equal variances assumed	0.480	0.496	-2.436	21	0.012	0.024
		Equal variances not assumed			-2.624	20.682	0.008	0.016
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	8.258	0.009	1.455	21	0.080	0.161
		Equal variances not assumed			1.828	13.095	0.045	0.090
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	8.428	0.009	1.508	21	0.073	0.147

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			1.895	13.057	0.040	0.080
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	3.986	0.059	-0.552	21	0.293	0.587
		Equal variances not assumed			-0.477	10.391	0.321	0.643
	AUCvsPES	Equal variances assumed	1.745	0.201	0.349	21	0.365	0.731
		Equal variances not assumed			0.318	12.423	0.378	0.755
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	4.309	0.050	2.754	21	0.006	0.012
		Equal variances not assumed			3.056	20.982	0.003	0.006
5	Cmax	Equal variances assumed	0.158	0.694	2.045	37	0.024	0.048
		Equal variances not assumed			2.010	32.456	0.026	0.053
	AUC	Equal variances assumed	0.065	0.801	1.593	37	0.060	0.120
		Equal variances not assumed			1.566	32.585	0.063	0.127
	Halflife	Equal variances assumed	0.140	0.710	0.544	37	0.295	0.590
		Equal variances not assumed			0.541	35.343	0.296	0.592
	Vd	Equal variances assumed	5.515	0.024	-1.891	37	0.033	0.067
		Equal variances not assumed			-1.757	18.127	0.048	0.096
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.000	0.998	2.032	37	0.025	0.049
		Equal variances not assumed			2.010	34.072	0.026	0.052
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.457	0.503	2.969	37	0.003	0.005
		Equal variances not assumed			2.996	36.941	0.002	0.005
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.004	0.953	1.633	37	0.055	0.111
		Equal variances not assumed			1.610	33.250	0.058	0.117
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.320	0.575	2.346	37	0.012	0.024
		Equal variances not assumed			2.346	36.048	0.012	0.025
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	12.313	0.001	3.728	37	<0.001	0.001	
	Equal variances not assumed			3.876	32.922	<0.001	<0.001	
6	Cmax	Equal variances assumed	1.353	0.253	2.208	34	0.017	0.034
		Equal variances not assumed			2.178	30.317	0.019	0.037
	AUC	Equal variances assumed	2.586	0.117	1.058	33	0.149	0.298
		Equal variances not assumed			1.041	24.271	0.154	0.308
	Halflife	Equal variances assumed	1.047	0.314	-0.387	33	0.351	0.701
		Equal variances not assumed			-0.382	25.291	0.353	0.706
	Vd	Equal variances assumed	5.679	0.023	-1.950	33	0.030	0.060
		Equal variances not assumed			-1.896	16.595	0.038	0.076

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
7	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.056	0.815	2.134	34	0.020	0.040
		Equal variances not assumed			2.120	32.351	0.021	0.042
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.172	0.681	3.145	34	0.002	0.003
		Equal variances not assumed			3.169	33.993	0.002	0.003
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	1.551	0.222	1.123	33	0.135	0.270
		Equal variances not assumed			1.107	25.291	0.139	0.279
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.647	0.427	1.927	33	0.031	0.063
		Equal variances not assumed			1.910	29.323	0.033	0.066
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	12.848	0.001	3.913	38	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			4.113	34.821	<0.001	<0.001
	Cmax	Equal variances assumed	0.005	0.943	3.031	14	0.004	0.009
		Equal variances not assumed			3.031	13.281	0.005	0.009
	AUC	Equal variances assumed	0.638	0.438	0.919	14	0.187	0.374
		Equal variances not assumed			0.919	13.976	0.187	0.374
Halfife	Equal variances assumed	0.308	0.587	-2.924	14	0.006	0.011	
	Equal variances not assumed			-2.924	13.468	0.006	0.011	
Vd	Equal variances assumed	0.729	0.408	-3.274	14	0.003	0.006	
	Equal variances not assumed			-3.274	12.673	0.003	0.006	
Cmax vs IMC	Equal variances assumed	1.287	0.276	2.848	14	0.006	0.013	
	Equal variances not assumed			2.848	11.215	0.008	0.016	
Cmax vs Pes	Equal variances assumed	4.026	0.065	3.479	14	0.002	0.004	
	Equal variances not assumed			3.479	8.927	0.004	0.007	
AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.125	0.729	1.055	14	0.155	0.309	
	Equal variances not assumed			1.055	14.000	0.155	0.309	
AUCvsPES	Equal variances assumed	4.415	0.054	2.511	14	0.012	0.025	
	Equal variances not assumed			2.511	10.586	0.015	0.030	
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	8.597	0.011	2.704	14	0.009	0.017	
	Equal variances not assumed			2.704	8.882	0.012	0.025	
8	Cmax	Equal variances assumed	1.352	0.263	3.056	15	0.004	0.008
		Equal variances not assumed			3.345	14.723	0.002	0.005
	AUC	Equal variances assumed	1.515	0.237	2.965	15	0.005	0.010
		Equal variances not assumed			3.332	13.720	0.003	0.005
	Halfife	Equal variances assumed	0.502	0.489	1.663	15	0.059	0.117

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			1.534	9.358	0.079	0.158
	Vd	Equal variances assumed	1.511	0.238	-1.462	15	0.082	0.164
		Equal variances not assumed			-1.599	14.742	0.066	0.131
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	1.330	0.267	3.334	15	0.002	0.005
		Equal variances not assumed			3.566	15.000	0.001	0.003
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	1.544	0.233	3.699	15	0.001	0.002
		Equal variances not assumed			4.053	14.700	0.001	0.001
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	2.766	0.117	3.446	15	0.002	0.004
		Equal variances not assumed			3.853	13.959	0.001	0.002
	AUCvsPES	Equal variances assumed	2.178	0.161	3.530	15	0.002	0.003
		Equal variances not assumed			3.972	13.659	0.001	0.001
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.288	0.599	3.685	15	0.001	0.002
		Equal variances not assumed			3.662	12.774	0.001	0.003
9	Cmax	Equal variances assumed	0.008	0.932	-0.319	13	0.377	0.755
		Equal variances not assumed			-0.311	9.906	0.381	0.762
	AUC	Equal variances assumed	0.578	0.461	-1.042	13	0.158	0.317
		Equal variances not assumed			-0.985	8.850	0.175	0.351
	Halfife	Equal variances assumed	0.162	0.693	0.097	13	0.462	0.924
		Equal variances not assumed			0.100	11.911	0.461	0.922
	Vd	Equal variances assumed	0.525	0.482	1.121	13	0.141	0.283
		Equal variances not assumed			1.209	12.938	0.124	0.248
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.236	0.635	-0.689	13	0.251	0.503
		Equal variances not assumed			-0.691	11.000	0.252	0.504
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.083	0.777	-0.327	13	0.374	0.749
		Equal variances not assumed			-0.321	10.180	0.377	0.754
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.177	0.681	-1.465	13	0.083	0.167
		Equal variances not assumed			-1.388	8.923	0.099	0.199
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.159	0.697	-0.983	13	0.172	0.343
		Equal variances not assumed			-0.931	8.884	0.188	0.377
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	1.333	0.269	-0.075	13	0.471	0.941
		Equal variances not assumed			-0.072	9.418	0.472	0.944
10	Cmax	Equal variances assumed	1.047	0.312	1.424	44	0.081	0.162
		Equal variances not assumed			1.406	38.678	0.084	0.168

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
11	AUC	Equal variances assumed	1.126	0.294	1.018	44	0.157	0.314
		Equal variances not assumed			1.005	38.367	0.161	0.321
	Halflife	Equal variances assumed	0.429	0.516	0.889	41	0.190	0.379
		Equal variances not assumed			0.907	40.283	0.185	0.370
	Vd	Equal variances assumed	7.265	0.010	1.286	41	0.103	0.206
		Equal variances not assumed			1.229	26.184	0.115	0.230
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	3.507	0.068	1.466	44	0.075	0.150
		Equal variances not assumed			1.437	34.658	0.080	0.160
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	7.997	0.007	1.400	44	0.084	0.169
		Equal variances not assumed			1.365	31.474	0.091	0.182
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	1.978	0.167	1.121	44	0.134	0.268
		Equal variances not assumed			1.102	35.770	0.139	0.278
	AUCvsPES	Equal variances assumed	3.174	0.082	1.592	44	0.059	0.119
		Equal variances not assumed			1.560	34.132	0.064	0.128
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	4.782	0.034	1.762	44	0.042	0.085
		Equal variances not assumed			1.738	38.221	0.045	0.090
	Cmax	Equal variances assumed	8.056	0.007	3.055	47	0.002	0.004
		Equal variances not assumed			2.903	32.365	0.003	0.007
	AUC	Equal variances assumed	4.381	0.042	2.349	47	0.012	0.023
		Equal variances not assumed			2.254	35.010	0.015	0.031
Halflife	Equal variances assumed	0.381	0.540	0.897	41	0.187	0.375	
	Equal variances not assumed			0.845	27.199	0.203	0.405	
Vd	Equal variances assumed	5.127	0.029	-0.596	41	0.277	0.554	
	Equal variances not assumed			-0.566	28.578	0.288	0.576	
Cmax vs IMC	Equal variances assumed	13.420	0.001	3.119	47	0.002	0.003	
	Equal variances not assumed			2.906	27.563	0.004	0.007	
Cmax vs Pes	Equal variances assumed	29.476	<0.001	3.368	47	0.001	0.002	
	Equal variances not assumed			3.103	25.130	0.002	0.005	
AUCvsIMC	Equal variances assumed	10.084	0.003	2.627	47	0.006	0.012	
	Equal variances not assumed			2.472	29.941	0.010	0.019	
AUCvsPES	Equal variances assumed	13.788	0.001	2.994	47	0.002	0.004	
	Equal variances not assumed			2.788	27.440	0.005	0.010	
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	3.064	0.087	2.262	47	0.014	0.028	

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			2.208	39.477	0.017	0.033
12	Cmax	Equal variances assumed	0.105	0.762	1.966	4	0.060	0.121
		Equal variances not assumed			1.966	3.942	0.061	0.122
	AUC	Equal variances assumed	2.355	0.200	1.613	4	0.091	0.182
		Equal variances not assumed			1.613	2.563	0.110	0.220
	Halflife	Equal variances assumed	5.083	0.087	0.618	4	0.285	0.570
		Equal variances not assumed			0.618	2.568	0.293	0.587
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.562	0.495	2.159	4	0.049	0.097
		Equal variances not assumed			2.159	3.714	0.051	0.102
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.326	0.598	2.151	4	0.049	0.098
		Equal variances not assumed			2.151	3.767	0.051	0.102
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	8.093	0.047	1.941	4	0.062	0.124
		Equal variances not assumed			1.941	2.252	0.089	0.177
AUCvsPES	Equal variances assumed	4.919	0.091	2.268	4	0.043	0.086	
	Equal variances not assumed			2.268	2.265	0.068	0.136	
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.000	0.984	2.077	4	0.053	0.106	
	Equal variances not assumed			2.077	3.974	0.053	0.107	
13	Cmax	Equal variances assumed			-0.343	4	0.375	0.749
		Equal variances not assumed						
	AUC	Equal variances assumed			-2.711	4	0.027	0.054
		Equal variances not assumed						
	Halflife	Equal variances assumed			-0.770	4	0.242	0.484
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed			-0.313	4	0.385	0.770
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed			-0.325	4	0.381	0.761
		Equal variances not assumed						
	AUCvsIMC	Equal variances assumed			-2.188	4	0.047	0.094
		Equal variances not assumed						
AUCvsPES	Equal variances assumed			-2.896	4	0.022	0.044	
	Equal variances not assumed							
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed			1.107	4	0.165	0.330	
	Equal variances not assumed							

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
14	Cmax	Equal variances assumed			1.083	4	0.170	0.340
		Equal variances not assumed						
	AUC	Equal variances assumed			0.382	4	0.361	0.722
		Equal variances not assumed						
	Halflife	Equal variances assumed			16.943	4	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed			0.725	4	0.254	0.508
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed			1.415	4	0.115	0.230
		Equal variances not assumed						
	AUCvsIMC	Equal variances assumed			0.032	4	0.488	0.976
		Equal variances not assumed						
	AUCvsPES	Equal variances assumed			0.547	4	0.307	0.613
		Equal variances not assumed						
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed			1.268	4	0.137	0.274	
	Equal variances not assumed							
15	Cmax	Equal variances assumed			-0.448	3	0.342	0.685
		Equal variances not assumed						
	AUC	Equal variances assumed			0.388	3	0.362	0.724
		Equal variances not assumed						
	Halflife	Equal variances assumed			-1.627	3	0.101	0.202
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed			-0.430	3	0.348	0.696
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed			-0.300	3	0.392	0.783
		Equal variances not assumed						
	AUCvsIMC	Equal variances assumed			0.254	3	0.408	0.816
		Equal variances not assumed						
	AUCvsPES	Equal variances assumed			0.438	3	0.346	0.691
		Equal variances not assumed						
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed			0.575	3	0.303	0.605	
	Equal variances not assumed							
16	Cmax	Equal variances assumed	0.346	0.588	0.426	4	0.346	0.692

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			0.374	1.568	0.376	0.753
	AUC	Equal variances assumed	2.990	0.159	-0.824	4	0.228	0.456
		Equal variances not assumed			-0.623	1.242	0.314	0.628
	Half-life	Equal variances assumed	1.152	0.344	0.925	4	0.204	0.407
		Equal variances not assumed			1.246	3.993	0.140	0.281
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.022	0.890	0.200	4	0.426	0.851
		Equal variances not assumed			0.190	1.850	0.434	0.868
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.007	0.937	0.819	4	0.229	0.459
		Equal variances not assumed			0.795	1.939	0.256	0.512
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	6.261	0.067	-0.939	4	0.200	0.401
		Equal variances not assumed			-0.678	1.173	0.303	0.607
	AUCvsPES	Equal variances assumed	3.956	0.118	-0.077	4	0.471	0.942
		Equal variances not assumed			-0.058	1.228	0.481	0.962
	Concentració/Dosi	Equal variances assumed	4.982	0.089	1.243	4	0.141	0.282
		Equal variances not assumed			1.823	3.314	0.079	0.157
17	Cmax	Equal variances assumed	0.178	0.685	0.006	8	0.498	0.995
		Equal variances not assumed			0.006	5.845	0.498	0.995
	AUC	Equal variances assumed	0.096	0.764	-0.051	8	0.480	0.960
		Equal variances not assumed			-0.049	5.550	0.481	0.963
	Half-life	Equal variances assumed			1.059	3	0.184	0.367
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.000	0.990	0.078	8	0.470	0.940
		Equal variances not assumed			0.078	6.817	0.470	0.940
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.204	0.663	0.114	8	0.456	0.912
		Equal variances not assumed			0.110	5.862	0.458	0.916
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.010	0.922	0.007	8	0.497	0.995
		Equal variances not assumed			0.007	6.281	0.497	0.995
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.001	0.983	0.208	8	0.420	0.840
		Equal variances not assumed			0.206	6.334	0.422	0.843
	Concentració/Dosi	Equal variances assumed	1.091	0.327	4.042	8	0.002	0.004
		Equal variances not assumed			4.379	7.946	0.001	0.002
18	Cmax	Equal variances assumed	0.165	0.695	-1.082	8	0.155	0.311
		Equal variances not assumed			-1.055	6.032	0.166	0.332

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
			F	Sig.	t	df	Significance		
							One-Sided p	Two-Sided p	
	AUC	Equal variances assumed	0.569	0.472	-0.593	8	0.285	0.570	
		Equal variances not assumed			-0.632	7.789	0.273	0.545	
	Halflife	Equal variances assumed			-1.032	2	0.205	0.411	
		Equal variances not assumed			-1.032	1.001	0.245	0.490	
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.119	0.739	-1.167	8	0.138	0.277	
		Equal variances not assumed			-1.128	5.831	0.152	0.304	
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.009	0.925	-0.466	8	0.327	0.653	
		Equal variances not assumed			-0.470	6.739	0.327	0.653	
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	1.032	0.339	-0.627	8	0.274	0.548	
		Equal variances not assumed			-0.682	7.969	0.257	0.515	
	AUCvsPES	Equal variances assumed	1.581	0.244	0.064	8	0.475	0.951	
		Equal variances not assumed			0.070	7.983	0.473	0.946	
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	1.091	0.327	4.042	8	0.002	0.004	
		Equal variances not assumed			4.379	7.946	0.001	0.002	
	19	Cmax	Equal variances assumed	0.189	0.687	-0.503	4	0.321	0.641
			Equal variances not assumed			-0.503	3.941	0.321	0.641
		AUC	Equal variances assumed	1.362	0.308	0.970	4	0.194	0.387
			Equal variances not assumed			0.970	3.425	0.198	0.396
Halflife		Equal variances assumed	2.712	0.175	1.218	4	0.145	0.290	
		Equal variances not assumed			1.218	3.018	0.155	0.310	
Cmax vs IMC		Equal variances assumed	0.079	0.793	-0.521	4	0.315	0.630	
		Equal variances not assumed			-0.521	3.952	0.315	0.630	
Cmax vs Pes		Equal variances assumed	0.360	0.581	-0.083	4	0.469	0.938	
		Equal variances not assumed			-0.083	3.851	0.469	0.938	
AUCvsIMC		Equal variances assumed	0.774	0.429	0.943	4	0.200	0.399	
		Equal variances not assumed			0.943	3.658	0.202	0.404	
AUCvsPES		Equal variances assumed	0.671	0.459	1.422	4	0.114	0.228	
		Equal variances not assumed			1.422	3.702	0.117	0.234	
Concentracio/Dosi		Equal variances assumed	0.048	0.837	2.363	4	0.039	0.077	
		Equal variances not assumed			2.363	3.826	0.040	0.080	
20		Cmax	Equal variances assumed	0.055	0.816	2.414	34	0.011	0.021
			Equal variances not assumed			2.475	32.670	0.009	0.019
	AUC	Equal variances assumed	0.564	0.458	1.318	34	0.098	0.196	

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			1.396	34.000	0.086	0.172
	Halflife	Equal variances assumed	0.538	0.468	-1.047	34	0.151	0.302
		Equal variances not assumed			-1.127	33.612	0.134	0.268
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.523	0.475	2.806	34	0.004	0.008
		Equal variances not assumed			2.927	33.701	0.003	0.006
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.430	0.516	3.230	34	0.001	0.003
		Equal variances not assumed			3.363	33.618	0.001	0.002
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.099	0.755	1.868	34	0.035	0.070
		Equal variances not assumed			1.886	31.302	0.034	0.069
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.379	0.542	2.953	34	0.003	0.006
		Equal variances not assumed			3.056	33.305	0.002	0.004
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.225	0.638	5.749	34	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			5.660	28.560	<0.001	<0.001
21	Cmax	Equal variances assumed	2.547	0.120	1.397	34	0.086	0.171
		Equal variances not assumed			1.522	32.808	0.069	0.138
	AUC	Equal variances assumed	2.534	0.121	1.204	34	0.118	0.237
		Equal variances not assumed			1.403	23.336	0.087	0.174
	Halflife	Equal variances assumed	4.318	0.045	-0.074	34	0.471	0.941
		Equal variances not assumed			-0.082	31.359	0.467	0.935
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	4.901	0.034	1.790	34	0.041	0.082
		Equal variances not assumed			1.992	30.502	0.028	0.055
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	4.021	0.053	1.797	34	0.041	0.081
		Equal variances not assumed			1.987	31.356	0.028	0.056
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	2.954	0.095	1.401	34	0.085	0.170
		Equal variances not assumed			1.638	22.644	0.058	0.115
	AUCvsPES	Equal variances assumed	3.382	0.075	1.719	34	0.047	0.095
		Equal variances not assumed			2.020	21.804	0.028	0.056
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.225	0.638	5.749	34	<0.001	<0.001	
	Equal variances not assumed			5.660	28.560	<0.001	<0.001	
22	Cmax	Equal variances assumed	0.026	0.873	1.621	22	0.060	0.119
		Equal variances not assumed			1.607	20.485	0.062	0.123
	AUC	Equal variances assumed	0.005	0.944	1.369	22	0.092	0.185
		Equal variances not assumed			1.370	21.372	0.093	0.185

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
			F	Sig.	t	df	Significance		
							One-Sided p	Two-Sided p	
23	Halflife	Equal variances assumed	1.157	0.294	-0.787	22	0.220	0.440	
		Equal variances not assumed			-0.827	18.557	0.209	0.419	
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.425	0.521	1.924	22	0.034	0.067	
		Equal variances not assumed			1.935	21.759	0.033	0.066	
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.883	0.358	2.366	22	0.014	0.027	
		Equal variances not assumed			2.296	17.441	0.017	0.034	
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.694	0.414	1.550	22	0.068	0.135	
		Equal variances not assumed			1.534	20.261	0.070	0.140	
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.283	0.600	2.496	22	0.010	0.021	
		Equal variances not assumed			2.473	20.421	0.011	0.022	
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.303	0.588	4.717	22	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			4.755	21.855	<0.001	<0.001	
	23	Cmax	Equal variances assumed	1.823	0.196	-0.469	16	0.323	0.646
			Equal variances not assumed			-0.469	12.894	0.324	0.647
		AUC	Equal variances assumed	0.380	0.546	-0.733	16	0.237	0.474
			Equal variances not assumed			-0.733	14.358	0.238	0.475
Halflife		Equal variances assumed	0.150	0.704	0.917	16	0.186	0.373	
		Equal variances not assumed			0.917	15.779	0.186	0.373	
Cmax vs IMC		Equal variances assumed	1.308	0.270	0.085	16	0.467	0.933	
		Equal variances not assumed			0.085	13.296	0.467	0.934	
Cmax vs Pes		Equal variances assumed	2.450	0.137	-0.074	16	0.471	0.942	
		Equal variances not assumed			-0.074	12.133	0.471	0.942	
AUCvsIMC		Equal variances assumed	0.720	0.409	0.006	16	0.497	0.995	
		Equal variances not assumed			0.006	13.990	0.497	0.995	
AUCvsPES		Equal variances assumed	1.228	0.284	0.958	16	0.176	0.352	
		Equal variances not assumed			0.958	12.459	0.178	0.356	
Concentracio/Dosi		Equal variances assumed	1.278	0.275	9.490	16	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			9.490	15.144	<0.001	<0.001	
24	Cmax	Equal variances assumed	1.794	0.199	0.624	16	0.271	0.541	
		Equal variances not assumed			0.588	10.615	0.284	0.569	
	AUC	Equal variances assumed	4.296	0.055	0.158	16	0.438	0.876	
		Equal variances not assumed			0.149	10.493	0.442	0.884	
	Halflife	Equal variances assumed	0.020	0.889	0.929	16	0.183	0.367	

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			0.942	15.771	0.180	0.361
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	2.877	0.109	1.210	16	0.122	0.244
		Equal variances not assumed			1.118	9.216	0.146	0.292
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	2.007	0.176	0.957	16	0.176	0.353
		Equal variances not assumed			0.898	10.338	0.195	0.390
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	7.573	0.014	0.902	16	0.190	0.380
		Equal variances not assumed			0.839	9.713	0.211	0.421
	AUCvsPES	Equal variances assumed	8.044	0.012	1.793	16	0.046	0.092
		Equal variances not assumed			1.643	8.706	0.068	0.136
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	1.494	0.239	5.599	16	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			5.999	13.918	<0.001	<0.001
25	Cmax	Equal variances assumed	6.903	0.012	1.150	40	0.128	0.257
		Equal variances not assumed			1.123	29.837	0.135	0.270
	AUC	Equal variances assumed	8.940	0.005	1.299	40	0.101	0.201
		Equal variances not assumed			1.256	25.235	0.110	0.221
	Halfife	Equal variances assumed	5.045	0.030	0.734	40	0.234	0.467
		Equal variances not assumed			0.722	34.261	0.237	0.475
	Vd	Equal variances assumed	2.727	0.106	0.240	40	0.406	0.812
		Equal variances not assumed			0.235	32.908	0.408	0.816
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	4.781	0.035	1.503	40	0.070	0.141
		Equal variances not assumed			1.467	29.659	0.076	0.153
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	8.950	0.005	1.539	40	0.066	0.132
		Equal variances not assumed			1.496	27.854	0.073	0.146
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	8.126	0.007	1.474	40	0.074	0.148
		Equal variances not assumed			1.423	24.578	0.084	0.167
	AUCvsPES	Equal variances assumed	12.718	0.001	1.951	40	0.029	0.058
		Equal variances not assumed			1.878	23.119	0.037	0.073
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.155	0.696	6.194	40	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			6.238	39.915	<0.001	<0.001
26	Cmax	Equal variances assumed	0.124	0.727	-0.017	40	0.493	0.986
		Equal variances not assumed			-0.017	34.291	0.493	0.986
	AUC	Equal variances assumed	3.797	0.058	0.871	40	0.195	0.389
		Equal variances not assumed			0.847	28.087	0.202	0.404

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
			F	Sig.	t	df	Significance		
							One-Sided p	Two-Sided p	
28	Halflife	Equal variances assumed	0.011	0.916	1.067	40	0.146	0.292	
		Equal variances not assumed			1.070	39.910	0.146	0.291	
	Vd	Equal variances assumed	3.566	0.066	1.226	40	0.114	0.227	
		Equal variances not assumed			1.191	27.303	0.122	0.244	
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	<0.001	0.985	0.174	40	0.431	0.862	
		Equal variances not assumed			0.173	38.138	0.432	0.863	
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.338	0.564	0.346	40	0.366	0.731	
		Equal variances not assumed			0.339	31.906	0.369	0.737	
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	4.077	0.050	1.089	40	0.141	0.283	
		Equal variances not assumed			1.062	29.617	0.148	0.297	
	AUCvsPES	Equal variances assumed	5.752	0.021	1.631	40	0.055	0.111	
		Equal variances not assumed			1.580	25.992	0.063	0.126	
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.155	0.696	6.194	40	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			6.238	39.915	<0.001	<0.001	
	29	Cmax	Equal variances assumed	0.054	0.818	3.222	22	0.002	0.004
			Equal variances not assumed			3.222	21.312	0.002	0.004
		AUC	Equal variances assumed	4.260	0.051	4.527	22	<0.001	<0.001
			Equal variances not assumed			4.527	17.138	<0.001	<0.001
Halflife		Equal variances assumed	1.830	0.190	-4.188	22	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			-4.188	18.920	<0.001	0.001	
Vd		Equal variances assumed	1.353	0.257	-7.880	22	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			-7.880	16.467	<0.001	<0.001	
Cmax vs IMC		Equal variances assumed	2.666	0.117	3.399	22	0.001	0.003	
		Equal variances not assumed			3.399	19.288	0.001	0.003	
Cmax vs Pes		Equal variances assumed	0.381	0.543	4.215	22	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			4.215	20.249	<0.001	<0.001	
AUCvsIMC		Equal variances assumed	4.582	0.044	4.140	22	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			4.140	13.963	0.001	0.001	
AUCvsPES		Equal variances assumed	5.237	0.032	6.186	22	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			6.186	15.239	<0.001	<0.001	
Concentracio/Dosi		Equal variances assumed	2.005	0.171	7.160	22	<0.001	<0.001	
		Equal variances not assumed			7.160	20.493	<0.001	<0.001	
	Cmax	Equal variances assumed	3.565	0.072	1.772	22	0.045	0.090	

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			1.772	18.122	0.047	0.093
	AUC	Equal variances assumed	8.609	0.008	4.770	22	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			4.770	15.442	<0.001	<0.001
	Half-life	Equal variances assumed	10.379	0.004	-3.329	22	0.002	0.003
		Equal variances not assumed			-3.329	16.527	0.002	0.004
	Vd	Equal variances assumed	0.206	0.654	-8.032	22	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			-8.032	21.809	<0.001	<0.001
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	1.412	0.247	2.463	22	0.011	0.022
		Equal variances not assumed			2.463	19.435	0.012	0.023
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	4.083	0.056	2.825	22	0.005	0.010
		Equal variances not assumed			2.825	17.327	0.006	0.012
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	9.299	0.006	4.717	22	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			4.717	14.229	<0.001	<0.001
	AUCvsPES	Equal variances assumed	12.963	0.002	6.598	22	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			6.598	15.362	<0.001	<0.001
	Concentració/Dosi	Equal variances assumed	2.005	0.171	7.160	22	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			7.160	20.493	<0.001	<0.001
30	Cmax	Equal variances assumed	26.252	<0.001	3.155	10	0.005	0.010
		Equal variances not assumed			2.680	4.402	0.025	0.050
	AUC	Equal variances assumed	15.392	0.003	2.760	10	0.010	0.020
		Equal variances not assumed			2.320	4.228	0.039	0.078
	Half-life	Equal variances assumed	8.297	0.016	1.402	10	0.096	0.191
		Equal variances not assumed			1.163	4.022	0.155	0.309
	Vd	Equal variances assumed	4.459	0.061	0.658	10	0.263	0.525
		Equal variances not assumed			0.561	4.471	0.301	0.602
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	14.335	0.004	3.086	10	0.006	0.012
		Equal variances not assumed			2.628	4.446	0.026	0.052
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	24.058	0.001	3.104	10	0.006	0.011
		Equal variances not assumed			2.625	4.330	0.027	0.054
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	9.767	0.011	3.178	10	0.005	0.010
		Equal variances not assumed			2.693	4.357	0.025	0.050
	AUCvsPES	Equal variances assumed	7.902	0.018	2.981	10	0.007	0.014
		Equal variances not assumed			2.503	4.210	0.032	0.063

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
			F	Sig.	t	df	Significance		
							One-Sided p	Two-Sided p	
	Concentració/Dosi	Equal variances assumed	0.083	0.779	1.863	10	0.046	0.092	
		Equal variances not assumed			1.843	8.438	0.050	0.101	
33	Cmax	Equal variances assumed	0.767	0.431	-0.695	4	0.263	0.525	
		Equal variances not assumed			-0.695	3.048	0.268	0.536	
	AUC	Equal variances assumed	1.184	0.338	-0.876	4	0.215	0.431	
		Equal variances not assumed			-0.876	3.186	0.221	0.442	
	Halflife	Equal variances assumed	6.846	0.059	-0.255	4	0.406	0.811	
		Equal variances not assumed			-0.255	2.118	0.411	0.821	
	Vd	Equal variances assumed	0.553	0.498	0.675	4	0.268	0.537	
		Equal variances not assumed			0.675	3.748	0.270	0.539	
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.712	0.446	-0.826	4	0.228	0.455	
		Equal variances not assumed			-0.826	3.671	0.230	0.459	
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.322	0.601	-0.620	4	0.285	0.569	
		Equal variances not assumed			-0.620	3.463	0.287	0.574	
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.901	0.396	-0.929	4	0.203	0.405	
		Equal variances not assumed			-0.929	3.538	0.206	0.412	
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.130	0.736	-0.791	4	0.237	0.473	
		Equal variances not assumed			-0.791	3.983	0.237	0.473	
	Concentració/Dosi	Equal variances assumed	0.041	0.850	-0.296	4	0.391	0.782	
		Equal variances not assumed			-0.296	3.960	0.391	0.782	
	34	Cmax	Equal variances assumed	0.429	0.534	1.007	7	0.174	0.347
			Equal variances not assumed			1.040	6.999	0.166	0.333
AUC		Equal variances assumed	<0.001	1.000	1.186	7	0.137	0.274	
		Equal variances not assumed			1.185	6.545	0.139	0.277	
Halflife		Equal variances assumed	0.786	0.405	-0.724	7	0.246	0.492	
		Equal variances not assumed			-0.754	6.967	0.238	0.476	
Vd		Equal variances assumed	0.633	0.453	-1.136	7	0.147	0.293	
		Equal variances not assumed			-1.075	4.838	0.167	0.333	
Cmax vs IMC		Equal variances assumed	0.750	0.415	0.740	7	0.242	0.483	
		Equal variances not assumed			0.798	6.147	0.227	0.455	
Cmax vs Pes		Equal variances assumed	0.129	0.730	1.363	7	0.108	0.215	
		Equal variances not assumed			1.363	6.563	0.109	0.218	
AUCvsIMC		Equal variances assumed	0.228	0.647	0.908	7	0.197	0.394	

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed			0.941	6.995	0.189	0.378
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.492	0.506	1.508	7	0.088	0.175
		Equal variances not assumed			1.451	5.389	0.101	0.202
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	7.893	0.026	1.317	7	0.115	0.229
		Equal variances not assumed			1.159	3.036	0.165	0.329
35	Cmax	Equal variances assumed	0.009	0.928	0.325	4	0.381	0.762
		Equal variances not assumed			0.325	3.999	0.381	0.762
	AUC	Equal variances assumed	0.005	0.946	0.678	4	0.267	0.535
		Equal variances not assumed			0.678	3.975	0.267	0.535
	Halflife	Equal variances assumed	8.654	0.042	-1.037	4	0.179	0.358
		Equal variances not assumed			-1.037	2.076	0.203	0.405
	Vd	Equal variances assumed	1.951	0.235	-1.450	4	0.110	0.221
		Equal variances not assumed			-1.450	3.218	0.118	0.237
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.091	0.778	0.542	4	0.308	0.616
		Equal variances not assumed			0.542	3.848	0.309	0.617
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.088	0.782	0.437	4	0.342	0.685
		Equal variances not assumed			0.437	3.942	0.343	0.685
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.552	0.499	0.912	4	0.207	0.413
		Equal variances not assumed			0.912	3.786	0.208	0.416
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.389	0.567	1.041	4	0.178	0.356
		Equal variances not assumed			1.041	3.642	0.181	0.362
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	1.008	0.372	1.518	4	0.102	0.204
		Equal variances not assumed			1.518	3.014	0.113	0.226
36	Cmax	Equal variances assumed	3.905	0.089	-0.815	7	0.221	0.442
		Equal variances not assumed			-1.097	6.718	0.155	0.311
	AUC	Equal variances assumed	3.664	0.097	-0.772	7	0.233	0.466
		Equal variances not assumed			-1.042	6.679	0.167	0.334
	Halflife	Equal variances assumed	5.544	0.051	-0.442	7	0.336	0.672
		Equal variances not assumed			-0.570	6.999	0.293	0.587
	Vd	Equal variances assumed	0.352	0.572	0.770	7	0.233	0.467
		Equal variances not assumed			0.861	5.513	0.213	0.425
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	4.067	0.084	-0.669	7	0.263	0.525
		Equal variances not assumed			-0.877	6.948	0.205	0.410

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
37	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	3.743	0.094	-0.620	7	0.277	0.555
		Equal variances not assumed			-0.829	6.792	0.218	0.435
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	3.703	0.096	-0.602	7	0.283	0.566
		Equal variances not assumed			-0.785	6.972	0.229	0.458
	AUCvsPES	Equal variances assumed	3.617	0.099	-0.093	7	0.464	0.928
		Equal variances not assumed			-0.121	6.979	0.453	0.907
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.175	0.688	10.724	7	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			10.306	3.709	<0.001	0.001
	Cmax	Equal variances assumed			0.090	1	0.471	0.943
		Equal variances not assumed						
	AUC	Equal variances assumed			0.281	1	0.413	0.825
		Equal variances not assumed						
Halflife	Equal variances assumed			0.733	1	0.299	0.598	
	Equal variances not assumed							
Vd	Equal variances assumed			0.283	1	0.412	0.824	
	Equal variances not assumed							
Cmax vs IMC	Equal variances assumed			0.199	1	0.437	0.875	
	Equal variances not assumed							
Cmax vs Pes	Equal variances assumed			0.266	1	0.417	0.834	
	Equal variances not assumed							
AUCvsIMC	Equal variances assumed			0.335	1	0.397	0.794	
	Equal variances not assumed							
AUCvsPES	Equal variances assumed			0.580	1	0.333	0.666	
	Equal variances not assumed							
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed			2.050	1	0.144	0.289	
	Equal variances not assumed							
38	Cmax	Equal variances assumed			-1.609	4	0.091	0.183
		Equal variances not assumed						
	AUC	Equal variances assumed			-1.265	4	0.137	0.275
		Equal variances not assumed						
	Halflife	Equal variances assumed			2.422	4	0.036	0.073
		Equal variances not assumed						
	Vd	Equal variances assumed			1.131	4	0.161	0.321
		Equal variances not assumed						

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed			-0.823	4	0.228	0.457
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed			-1.516	4	0.102	0.204
		Equal variances not assumed						
	AUCvsIMC	Equal variances assumed			-0.310	4	0.386	0.772
		Equal variances not assumed						
	AUCvsPES	Equal variances assumed			0.059	4	0.478	0.955
		Equal variances not assumed						
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed			3.489	4	0.013	0.025
		Equal variances not assumed						
39	Cmax	Equal variances assumed	2.587	0.183	1.049	4	0.177	0.353
		Equal variances not assumed			1.523	3.448	0.107	0.214
	AUC	Equal variances assumed	2.552	0.185	0.421	4	0.348	0.695
		Equal variances not assumed			0.631	3.004	0.286	0.573
	Halflife	Equal variances assumed	4.848	0.092	0.969	4	0.194	0.387
		Equal variances not assumed			0.716	1.206	0.294	0.587
	Vd	Equal variances assumed	0.080	0.791	-0.206	4	0.424	0.847
		Equal variances not assumed			-0.193	1.782	0.434	0.867
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.482	0.526	0.537	4	0.310	0.620
		Equal variances not assumed			0.637	3.306	0.283	0.565
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.012	0.916	2.919	4	0.022	0.043
		Equal variances not assumed			3.111	2.452	0.034	0.069
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	1.551	0.281	0.252	4	0.407	0.813
		Equal variances not assumed			0.360	3.639	0.369	0.739
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.203	0.675	1.570	4	0.096	0.191
		Equal variances not assumed			1.734	2.706	0.096	0.191
Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	39.772	0.003	2.822	4	0.024	0.048	
	Equal variances not assumed			1.825	1.048	0.155	0.310	
40	Cmax	Equal variances assumed	3.080	0.154	-0.193	4	0.428	0.857
		Equal variances not assumed			-0.278	3.517	0.398	0.797
	AUC	Equal variances assumed	0.327	0.598	-0.364	4	0.367	0.735
		Equal variances not assumed			-0.319	1.570	0.393	0.787

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
			F	Sig.	t	df	Significance		
							One-Sided p	Two-Sided p	
41	Halflife	Equal variances assumed	2.434	0.194	0.527	4	0.313	0.626	
		Equal variances not assumed			0.761	3.503	0.247	0.495	
	Vd	Equal variances assumed	34.868	0.004	0.525	4	0.314	0.627	
		Equal variances not assumed			0.714	3.974	0.258	0.515	
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	2.221	0.210	-0.057	4	0.479	0.957	
		Equal variances not assumed			-0.084	3.314	0.469	0.938	
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	2.771	0.171	0.209	4	0.422	0.845	
		Equal variances not assumed			0.286	3.939	0.394	0.789	
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.005	0.945	-0.240	4	0.411	0.822	
		Equal variances not assumed			-0.230	1.873	0.420	0.841	
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.067	0.808	0.332	4	0.378	0.757	
		Equal variances not assumed			0.305	1.715	0.397	0.794	
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	13.077	0.022	5.830	4	0.002	0.004	
		Equal variances not assumed			3.996	1.108	0.069	0.137	
	42	Cmax	Equal variances assumed	3.108	0.153	0.847	4	0.222	0.445
			Equal variances not assumed			1.022	3.448	0.186	0.373
		AUC	Equal variances assumed	4.602	0.098	0.581	4	0.296	0.593
			Equal variances not assumed			0.420	1.177	0.369	0.738
Halflife		Equal variances assumed	2.459	0.192	-0.677	4	0.268	0.536	
		Equal variances not assumed			-0.547	1.365	0.330	0.660	
Vd		Equal variances assumed	29.837	0.005	-2.354	4	0.039	0.078	
		Equal variances not assumed			-1.545	1.062	0.178	0.355	
Cmax vs IMC		Equal variances assumed	1.340	0.311	0.681	4	0.267	0.533	
		Equal variances not assumed			0.932	3.951	0.202	0.405	
Cmax vs Pes		Equal variances assumed	1.433	0.297	1.649	4	0.087	0.175	
		Equal variances not assumed			2.121	3.906	0.051	0.103	
AUCvsIMC		Equal variances assumed	0.036	0.858	0.586	4	0.295	0.589	
		Equal variances not assumed			0.554	1.819	0.320	0.640	
AUCvsPES		Equal variances assumed	0.069	0.806	2.627	4	0.029	0.058	
		Equal variances not assumed			2.801	2.455	0.043	0.085	
Concentracio/Dosi		Equal variances assumed	0.741	0.438	1.956	4	0.061	0.122	
		Equal variances not assumed			2.626	3.997	0.029	0.058	
	Cmax	Equal variances assumed			0.371	3	0.368	0.735	

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
		Equal variances not assumed						
	AUC	Equal variances assumed			0.945	3	0.207	0.414
		Equal variances not assumed						
	Halflife	Equal variances assumed			-0.126	2	0.456	0.911
		Equal variances not assumed						
	Vd	Equal variances assumed			-0.501	2	0.333	0.666
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed			0.686	3	0.271	0.542
		Equal variances not assumed						
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed			0.440	3	0.345	0.689
		Equal variances not assumed						
	AUCvsIMC	Equal variances assumed			1.345	3	0.136	0.271
		Equal variances not assumed						
	AUCvsPES	Equal variances assumed			1.565	3	0.108	0.216
		Equal variances not assumed						
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed			1.729	3	0.091	0.182
		Equal variances not assumed						
221	Cmax	Equal variances assumed	0.806	0.379	1.737	22	0.048	0.096
		Equal variances not assumed			1.738	21.369	0.048	0.097
	AUC	Equal variances assumed	0.391	0.538	2.096	22	0.024	0.048
		Equal variances not assumed			2.069	19.931	0.026	0.052
	Halflife	Equal variances assumed	0.001	0.974	-0.167	22	0.434	0.869
		Equal variances not assumed			-0.166	20.631	0.435	0.870
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	0.001	0.974	2.290	22	0.016	0.032
		Equal variances not assumed			2.281	21.008	0.017	0.033
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	<0.001	0.987	2.337	22	0.014	0.029
		Equal variances not assumed			2.300	19.518	0.016	0.033
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	1.776	0.196	2.058	22	0.026	0.052
		Equal variances not assumed			2.017	18.908	0.029	0.058
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.649	0.429	2.990	22	0.003	0.007
		Equal variances not assumed			2.929	18.918	0.004	0.009
	Concentracio/Dosi	Equal variances assumed	0.303	0.588	4.717	22	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			4.755	21.855	<0.001	<0.001

	Paràmetre		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
			F	Sig.	t	df	Significance	
							One-Sided p	Two-Sided p
222	Cmax	Equal variances assumed	1.232	0.279	1.308	22	0.102	0.204
		Equal variances not assumed			1.269	17.378	0.111	0.221
	AUC	Equal variances assumed	0.014	0.906	1.164	22	0.128	0.257
		Equal variances not assumed			1.168	21.605	0.128	0.255
	Half-life	Equal variances assumed	0.122	0.730	-1.081	22	0.146	0.291
		Equal variances not assumed			-1.112	21.471	0.139	0.278
	Cmax vs IMC	Equal variances assumed	3.420	0.078	1.481	22	0.076	0.153
		Equal variances not assumed			1.423	15.925	0.087	0.174
	Cmax vs Pes	Equal variances assumed	0.224	0.641	2.134	22	0.022	0.044
		Equal variances not assumed			2.094	19.123	0.025	0.050
	AUCvsIMC	Equal variances assumed	0.661	0.425	1.354	22	0.095	0.189
		Equal variances not assumed			1.339	20.122	0.098	0.196
	AUCvsPES	Equal variances assumed	0.185	0.671	2.235	22	0.018	0.036
		Equal variances not assumed			2.214	20.423	0.019	0.038
	Concentració/Dosi	Equal variances assumed	0.303	0.588	4.717	22	<0.001	<0.001
		Equal variances not assumed			4.755	21.855	<0.001	<0.001

Taula K: Continuació Taula 39, Estadística dels paràmetres estadístics analitzats. Diferenciat per estudi i segons presència d'AE

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1	Cmax	0	19	360.768	390.247	89.529
		1	4	908.860	964.740	482.370
	AUC	0	19	57161.996	15793.275	3623.226
		1	4	83813.753	34004.999	17002.499
	Half-life	0	19	3.294	0.370	0.085
		1	4	3.092	0.109	0.055
	Vd	0	19	63517.894	15882.303	3643.650
		1	4	44029.112	19497.718	9748.859
	Cmax vs IMC	0	19	14.264	13.988	3.209
		1	4	36.808	33.257	16.629
	Cmax vs Pes	0	19	5.112	5.592	1.283
		1	4	14.604	13.842	6.921
	AUCvsIMC	0	19	2309.641	658.255	151.014
		1	4	3658.022	1112.607	556.304
	AUCvsPES	0	19	806.243	278.359	63.860
		1	4	1411.656	537.132	268.566
	Concentració/Dosi	0	19	1.399	0.221	0.051
		1	4	1.696	0.209	0.105
2	Cmax	0	22	1246.138	701.747	149.613
		1	1	1050.050		
	AUC	0	22	53645.312	12434.540	2651.053
		1	1	60342.652		
	Half-life	0	22	3.721	0.991	0.211
		1	1	3.280		
	Vd	0	22	75780.338	28138.779	5999.208
		1	1	56466.995		
	Cmax vs IMC	0	22	50.381	25.102	5.352
		1	1	43.001		
	Cmax vs Pes	0	22	17.967	9.809	2.091
		1	1	13.126		
AUCvsIMC	0	22	2207.817	576.265	122.860	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
		1	1	2471.107			
	AUCvsPES	0	22	789.543	251.228	53.562	
		1	1	754.283			
	Concentracio/Dosi	0	22	1.460	0.245	0.052	
		1	1	1.250			
	3	Cmax	0	23	192.723	85.050	17.734
1			0a				
AUC		0	21	66333.573	21638.549	4721.918	
		1	0a				
Half-life		0	23	3.316	1.173	0.245	
		1	0a				
Vd		0	21	104529.376	34982.662	7633.843	
		1	0a				
Cmax vs IMC		0	23	8.113	4.100	0.855	
		1	0a				
Cmax vs Pes		0	23	2.847	1.499	0.313	
		1	0a				
AUCvsIMC		0	21	2785.936	1099.760	239.987	
		1	0a				
AUCvsPES		0	21	981.034	432.609	94.403	
		1	0a				
Concentracio/Dosi		0	23	1.451	0.243	0.051	
		1	0a				
4		Cmax	0	23	33.848	55.269	11.524
			1	0a			
		AUC	0	23	15560.259	5502.094	1147.266
			1	0a			
		Half-life	0	23	15.435	5.617	1.171
			1	0a			
	Vd	0	23	444307.974	99083.163	20660.268	
		1	0a				

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Cmax vs IMC	0	23	1.394	2.336	0.487	
		1	0a				
	Cmax vs Pes	0	23	0.533	0.956	0.199	
		1	0a				
	AUCvsIMC	0	23	645.292	263.335	54.909	
		1	0a				
	AUCvsPES	0	23	229.140	97.903	20.414	
		1	0a				
	Concentracio/Dosi	0	23	1.451	0.243	0.051	
		1	0a				
	5	Cmax	0	27	32456.885	16860.409	3244.787
			1	12	28366.730	13856.574	4000.048
		AUC	0	27	638396.069	479366.848	92254.193
			1	12	554197.802	373245.505	107746.697
Halfiife		0	27	13.241	4.595	0.884	
		1	12	12.441	3.414	0.985	
Vd		0	27	2231412.079	3408024.725	655874.664	
		1	12	2213255.297	2344031.193	676663.520	
Cmax vs IMC		0	27	1388.554	768.970	147.988	
		1	12	1260.123	683.837	197.407	
Cmax vs Pes		0	27	507.433	288.025	55.430	
		1	12	450.830	266.512	76.935	
AUCvsIMC		0	27	27227.499	20923.897	4026.806	
		1	12	25033.775	19001.029	5485.125	
AUCvsPES		0	27	9854.279	7053.812	1357.507	
		1	12	9058.086	7517.549	2170.130	
Concentracio/Dosi		0	27	1.525	0.262	0.051	
		1	12	1.551	0.259	0.075	
6	Cmax	0	28	29450.803	14369.457	2715.572	
		1	8	39145.200	12915.326	4566.257	
	AUC	0	27	624199.634	482956.653	92945.051	
		1	8	771263.169	316222.480	111801.530	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Half-life	0	27	13.804	4.693	0.903	
		1	8	11.598	3.140	1.110	
	Vd	0	27	2342566.326	3161324.130	608397.112	
		1	8	1102605.544	775489.271	274176.861	
	Cmax vs IMC	0	28	1258.530	677.818	128.095	
		1	8	1810.590	587.233	207.618	
	Cmax vs Pes	0	28	445.408	247.142	46.706	
		1	8	711.106	253.070	89.474	
	AUCvsIMC	0	27	26770.079	21977.068	4229.489	
		1	8	35492.877	13324.364	4710.874	
	AUCvsPES	0	27	9394.942	7381.556	1420.581	
		1	8	13890.839	5206.379	1840.733	
	Concentracio/Dosi	0	31	1.484	0.234	0.042	
		1	9	1.737	0.266	0.089	
	7	Cmax	0	9	3436.617	558.267	186.089
			1	7	3360.849	1073.827	405.868
		AUC	0	9	274611.049	57495.863	19165.288
			1	7	257451.933	65775.962	24860.977
Half-life		0	9	0.788	0.123	0.041	
		1	7	0.775	0.181	0.069	
Vd		0	9	12753.449	2336.211	778.737	
		1	7	13712.268	4536.211	1714.526	
Cmax vs IMC		0	9	137.820	21.617	7.206	
		1	7	145.877	51.313	19.395	
Cmax vs Pes		0	9	47.654	11.464	3.821	
		1	7	51.124	24.932	9.423	
AUCvsIMC		0	9	10952.196	1941.395	647.132	
		1	7	11065.813	2826.830	1068.441	
AUCvsPES		0	9	3778.314	935.346	311.782	
		1	7	3768.055	1224.387	462.775	
Concentracio/Dosi		0	9	1.380	0.189	0.063	
		1	7	1.468	0.293	0.111	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
8	Cmax	0	13	48.032	18.816	5.219
		1	4	41.273	19.882	9.941
	AUC	0	13	1046.300	514.148	142.599
		1	4	1024.825	693.154	346.577
	Half-life	0	13	61.246	24.779	6.872
		1	4	63.425	7.646	3.823
	Vd	0	13	1110937.308	355672.424	98645.782
		1	4	1374069.500	644872.623	322436.311
	Cmax vs IMC	0	13	2.289	0.891	0.247
		1	4	1.892	0.888	0.444
	Cmax vs Pes	0	13	0.832	0.336	0.093
		1	4	0.694	0.334	0.167
	AUCvsIMC	0	13	49.542	23.197	6.434
		1	4	46.793	30.645	15.323
	AUCvsPES	0	13	18.103	8.908	2.471
		1	4	17.229	11.642	5.821
Concentracio/Dosi	0	13	1.721	0.114	0.032	
	1	4	1.690	0.116	0.058	
9	Cmax	0	13	37.094	14.557	4.037
		1	2	30.300	20.068	14.190
	AUC	0	13	889.360	271.346	75.258
		1	2	595.925	385.691	272.725
	Half-life	0	13	78.054	28.918	8.020
		1	2	73.000	44.548	31.500
	Vd	0	13	2050198.923	917400.857	254441.218
		1	2	2690835.500	123803.791	87542.500
	Cmax vs IMC	0	13	1.591	0.659	0.183
		1	2	1.135	0.738	0.522
	Cmax vs Pes	0	13	0.529	0.224	0.062
		1	2	0.422	0.254	0.179
AUCvsIMC	0	13	37.901	11.598	3.217	
	1	2	22.317	14.184	10.030	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
	AUCvsPES	0	13	12.626	4.192	1.163
		1	2	8.299	4.864	3.439
	Concentracio/Dosi	0	13	1.410	0.085	0.024
		1	2	1.428	0.108	0.076
10	Cmax	0	39	47.649	21.555	3.452
		1	7	32.863	18.517	6.999
	AUC	0	39	1156.888	600.965	96.231
		1	7	681.151	417.649	157.857
	Halfife	0	37	71.914	27.135	4.461
		1	6	60.050	24.217	9.886
	Vd	0	37	2016241.703	1162705.031	191147.530
		1	6	3026260.667	1007325.319	411238.839
	Cmax vs IMC	0	39	2.042	0.995	0.159
		1	7	1.272	0.740	0.280
	Cmax vs Pes	0	39	0.684	0.402	0.064
		1	7	0.451	0.284	0.107
	AUCvsIMC	0	39	48.853	25.269	4.046
		1	7	26.153	15.892	6.006
	AUCvsPES	0	39	17.105	9.751	1.561
		1	7	9.267	5.964	2.254
Concentracio/Dosi	0	39	1.470	0.249	0.040	
	1	7	1.356	0.153	0.058	
11	Cmax	0	40	78.668	43.917	6.944
		1	9	71.347	44.318	14.773
	AUC	0	40	1836.869	1081.742	171.038
		1	9	1734.909	1197.416	399.139
	Halfife	0	35	77.814	38.590	6.523
		1	8	108.554	107.960	38.170
	Vd	0	35	2655167.003	1362702.090	230338.694
		1	8	2763889.999	1348097.585	476624.472
	Cmax vs IMC	0	40	3.344	2.129	0.337
		1	9	2.949	1.994	0.665

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Cmax vs Pes	0	40	1.018	0.856	0.135	
		1	9	0.853	0.760	0.253	
	AUCvsIMC	0	40	76.880	47.550	7.518	
		1	9	71.285	54.729	18.243	
	AUCvsPES	0	40	26.905	18.191	2.876	
		1	9	24.882	20.715	6.905	
	Concentracio/Dosi	0	40	1.439	0.252	0.040	
		1	9	1.394	0.243	0.081	
	12	Cmax	0	4	183.623	88.349	44.175
			1	2	178.215	19.085	13.495
		AUC	0	4	943.295	215.686	107.843
			1	2	943.445	85.426	60.405
Halfife		0	4	7.303	2.632	1.316	
		1	2	5.915	0.262	0.185	
Vd		0	Oa				
		1	Oa				
Cmax vs IMC		0	4	7.647	3.871	1.935	
		1	2	7.811	0.435	0.308	
Cmax vs Pes		0	4	1.100	0.538	0.269	
		1	2	1.090	0.218	0.154	
AUCvsIMC		0	4	38.957	10.244	5.122	
		1	2	41.369	1.618	1.144	
AUCvsPES		0	4	13.901	4.146	2.073	
		1	2	15.456	3.493	2.470	
Concentracio/Dosi		0	4	1.451	0.159	0.079	
		1	2	1.628	0.223	0.158	
13	Cmax	0	2	273.400	244.871	173.150	
		1	4	191.120	140.157	70.078	
	AUC	0	2	1051.370	158.491	112.070	
		1	4	1060.410	485.221	242.610	
	Halfife	0	2	15.715	10.656	7.535	
		1	4	6.423	3.722	1.861	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Vd	0	0a				
		1	0a				
	Cmax vs IMC	0	2	11.088	9.912	7.009	
		1	4	8.182	5.995	2.997	
	Cmax vs Pes	0	2	1.595	1.416	1.002	
		1	4	1.059	0.765	0.382	
	AUCvsIMC	0	2	42.683	6.317	4.467	
		1	4	44.158	21.177	10.589	
	AUCvsPES	0	2	14.659	1.808	1.279	
		1	4	13.862	6.034	3.017	
	Concentracio/Dosi	0	2	1.397	0.039	0.027	
		1	4	1.329	0.087	0.043	
	14	Cmax	0	5	277.916	258.228	115.483
			1	1	619.930		
AUC		0	5	2483.580	1236.721	553.079	
		1	1	3321.650			
Halfife		0	5	14.626	18.458	8.255	
		1	1	5.200			
Vd		0	0a				
		1	0a				
Cmax vs IMC		0	5	11.547	10.348	4.628	
		1	1	28.605			
Cmax vs Pes		0	5	1.677	1.627	0.728	
		1	1	3.425			
AUCvsIMC		0	5	105.539	56.933	25.461	
		1	1	153.268			
AUCvsPES	0	5	36.713	20.686	9.251		
	1	1	46.784				
Concentracio/Dosi	0	5	1.434	0.158	0.071		
	1	1	1.408				
15	Cmax	0	2	7.510	0.339	0.240	
		1	3	9.697	2.922	1.687	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	AUC	0	2	258.590	29.274	20.700	
		1	3	263.293	61.077	35.263	
	Half-life	0	2	0.110	0.042	0.030	
		1	3	0.110	0.017	0.010	
	Vd	0	0a				
		1	0a				
	Cmax vs IMC	0	2	0.309	0.037	0.026	
		1	3	0.431	0.118	0.068	
	Cmax vs Pes	0	2	0.043	0.005	0.003	
		1	3	0.055	0.016	0.009	
	AUCvsIMC	0	2	10.669	2.004	1.417	
		1	3	11.863	3.430	1.980	
	AUCvsPES	0	2	3.467	1.081	0.764	
		1	3	3.887	1.431	0.826	
	Concentració/Dosi	0	2	1.326	0.268	0.189	
		1	3	1.446	0.204	0.118	
	16	Cmax	0	5	19.010	4.349	1.945
			1	1	15.970		
AUC		0	5	430.228	97.962	43.810	
		1	1	406.220			
Half-life		0	5	6.212	0.799	0.357	
		1	1	11.050			
Vd		0	0a				
		1	0a				
Cmax vs IMC		0	5	0.819	0.268	0.120	
		1	1	0.763			
Cmax vs Pes		0	5	0.115	0.029	0.013	
		1	1	0.096			
AUCvsIMC		0	5	18.333	5.022	2.246	
		1	1	19.400			
AUCvsPES		0	5	6.604	1.396	0.624	
		1	1	7.040			

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
	Concentracio/Dosi	0	5	1.549	0.233	0.104
		1	1	1.733		
17	Cmax	0	5	122.442	100.948	45.145
		1	5	135.222	102.966	46.048
	AUC	0	5	216.680	189.626	84.803
		1	5	240.318	171.590	76.737
	Half-life	0	4	17.430	19.943	9.972
		1	1	17.120		
	Vd	0	0a			
		1	0a			
	Cmax vs IMC	0	5	4.920	4.133	1.848
		1	5	6.156	5.071	2.268
	Cmax vs Pes	0	5	0.734	0.590	0.264
		1	5	0.803	0.624	0.279
	AUCvsIMC	0	5	8.675	7.720	3.453
		1	5	10.884	8.220	3.676
	AUCvsPES	0	5	3.130	2.661	1.190
		1	5	3.791	2.974	1.330
Concentracio/Dosi	0	5	1.471	0.103	0.046	
	1	5	1.526	0.180	0.080	
18	Cmax	0	6	91.355	25.935	10.588
		1	4	95.145	9.375	4.687
	AUC	0	6	313.388	100.910	41.196
		1	4	328.615	151.105	75.552
	Half-life	0	2	11.540	15.033	10.630
		1	2	0.570	0.255	0.180
	Vd	0	0a			
		1	0a			
	Cmax vs IMC	0	6	3.820	1.041	0.425
		1	4	3.892	0.387	0.193
Cmax vs Pes	0	6	0.534	0.148	0.061	
	1	4	0.593	0.069	0.034	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
	AUCvsIMC	0	6	13.033	3.766	1.537
		1	4	13.405	6.072	3.036
	AUCvsPES	0	6	4.480	1.396	0.570
		1	4	5.239	2.397	1.198
	Concentracio/Dosi	0	6	1.440	0.136	0.056
		1	4	1.587	0.107	0.054
19	Cmax	0	4	53.280	12.080	6.040
		1	2	56.225	17.586	12.435
	AUC	0	4	86794.193	31877.420	15938.710
		1	2	48060.760	17086.613	12082.060
	Half-life	0	4	233.293	105.330	52.665
		1	2	120.110	68.363	48.340
	Vd	0	Oa			
		1	Oa			
	Cmax vs IMC	0	4	2.127	0.547	0.274
		1	2	2.256	0.799	0.565
	Cmax vs Pes	0	4	0.330	0.077	0.039
		1	2	0.323	0.107	0.076
	AUCvsIMC	0	4	3421.318	1150.813	575.406
		1	2	1900.824	597.503	422.499
	AUCvsPES	0	4	1295.225	402.711	201.355
		1	2	620.646	171.038	120.942
	Concentracio/Dosi	0	4	1.517	0.121	0.061
		1	2	1.311	0.110	0.078
20	Cmax	0	31	455.129	108.765	19.535
		1	5	463.800	106.356	47.564
	AUC	0	31	62117.665	14371.964	2581.281
		1	5	76068.220	39161.012	17513.337
	Half-life	0	31	111.013	24.789	4.452
		1	5	138.272	68.022	30.420
Vd	0	Oa				
	1	Oa				

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Cmax vs IMC	0	31	19.046	5.828	1.047	
		1	5	18.481	5.665	2.533	
	Cmax vs Pes	0	31	2.749	0.756	0.136	
		1	5	2.929	0.744	0.333	
	AUCvsIMC	0	31	2590.351	749.644	134.640	
		1	5	2968.893	1480.592	662.141	
	AUCvsPES	0	31	945.526	318.157	57.143	
		1	5	1206.677	676.449	302.517	
	Concentracio/Dosi	0	31	1.498	0.264	0.047	
		1	5	1.563	0.307	0.137	
	21	Cmax	0	30	277.493	145.205	26.511
			1	6	473.833	263.934	107.750
		AUC	0	30	34514.236	17805.845	3250.888
			1	6	82873.537	92237.562	37655.827
Half-life		0	30	104.752	29.105	5.314	
		1	6	116.010	68.072	27.790	
Vd		0	Oa				
		1	Oa				
Cmax vs IMC		0	30	11.430	6.470	1.181	
		1	6	20.900	12.336	5.036	
Cmax vs Pes		0	30	1.670	0.913	0.167	
		1	6	2.990	1.710	0.698	
AUCvsIMC		0	30	1425.982	802.898	146.588	
		1	6	3678.710	4170.301	1702.518	
AUCvsPES	0	30	519.347	321.020	58.610		
	1	6	1473.356	1700.671	694.296		
Concentracio/Dosi	0	30	1.465	0.249	0.045		
	1	6	1.716	0.273	0.112		
22	Cmax	0	21	9.022	1.942	0.424	
		1	3	9.027	2.013	1.162	
	AUC	0	21	29.302	6.781	1.480	
		1	3	33.943	7.860	4.538	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Half-life	0	21	5.241	1.806	0.394	
		1	3	4.663	0.499	0.288	
	Vd	0	0a				
		1	0a				
	Cmax vs IMC	0	21	0.397	0.097	0.021	
		1	3	0.394	0.106	0.061	
	Cmax vs Pes	0	21	0.053	0.013	0.003	
		1	3	0.056	0.014	0.008	
	AUCvsIMC	0	21	1.299	0.386	0.084	
		1	3	1.502	0.488	0.282	
	AUCvsPES	0	21	0.443	0.143	0.031	
		1	3	0.568	0.199	0.115	
	Concentracio/Dosi	0	21	1.488	0.199	0.043	
		1	3	1.644	0.186	0.108	
	23	Cmax	0	16	44.458	18.936	4.734
			1	2	26.301	5.902	4.174
AUC		0	16	104.476	37.693	9.423	
		1	2	93.020	7.399	5.232	
Half-life		0	16	4.143	1.139	0.285	
		1	2	4.322	0.194	0.137	
Vd		0	0a				
		1	0a				
Cmax vs IMC		0	16	1.963	0.869	0.217	
		1	2	1.203	0.207	0.146	
Cmax vs Pes		0	16	0.262	0.113	0.028	
		1	2	0.151	0.024	0.017	
AUCvsIMC		0	16	4.556	1.490	0.373	
		1	2	4.290	0.570	0.403	
AUCvsPES		0	16	1.595	0.614	0.154	
		1	2	1.455	0.380	0.269	
Concentracio/Dosi	0	16	1.553	0.265	0.066		
	1	2	1.553	0.285	0.202		

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
24	Cmax	0	16	51.104	24.287	6.072
		1	2	56.356	8.399	5.939
	AUC	0	16	131.428	40.971	10.243
		1	2	199.689	27.184	19.222
	Half-life	0	16	3.761	0.949	0.237
		1	2	4.484	1.417	1.002
	Vd	0	0a			
		1	0a			
	Cmax vs IMC	0	16	2.276	1.094	0.274
		1	2	2.435	0.409	0.289
	Cmax vs Pes	0	16	0.298	0.146	0.036
		1	2	0.357	0.039	0.028
	AUCvsIMC	0	16	5.821	1.706	0.426
		1	2	8.605	1.007	0.712
	AUCvsPES	0	16	1.970	0.606	0.152
		1	2	3.494	0.688	0.486
Concentració/Dosi	0	16	1.530	0.264	0.066	
	1	2	1.742	0.107	0.076	
25	Cmax	0	39	92.892	57.523	9.211
		1	3	55.563	22.307	12.879
	AUC	0	39	261.474	243.060	38.921
		1	3	100.189	24.307	14.034
	Half-life	0	39	4.601	1.880	0.301
		1	3	3.559	0.666	0.384
	Vd	0	39	3438873.364	1637462.065	262203.777
		1	3	5221008.353	2034330.420	1174521.216
	Cmax vs IMC	0	39	3.981	2.609	0.418
		1	3	2.562	1.345	0.777
	Cmax vs Pes	0	39	0.541	0.344	0.055
		1	3	0.323	0.127	0.073
	AUCvsIMC	0	39	11.378	11.395	1.825
		1	3	4.427	0.725	0.419

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
	AUCvsPES	0	39	3.850	3.862	0.618
		1	3	1.495	0.165	0.096
	Concentracio/Dosi	0	39	1.441	0.244	0.039
		1	3	1.528	0.242	0.140
26	Cmax	0	40	99.361	69.742	11.027
		1	2	120.320	64.502	45.610
	AUC	0	40	249.098	208.198	32.919
		1	2	212.502	38.341	27.111
	Halfife	0	40	4.761	1.910	0.302
		1	2	6.757	0.172	0.122
	Vd	0	40	3578685.439	1985983.748	314011.602
		1	2	4541923.438	911729.429	644690.062
	Cmax vs IMC	0	40	4.241	2.967	0.469
		1	2	5.325	2.518	1.781
	Cmax vs Pes	0	40	0.578	0.419	0.066
		1	2	0.688	0.324	0.229
	AUCvsIMC	0	40	10.713	8.929	1.412
		1	2	9.529	1.036	0.733
	AUCvsPES	0	40	3.647	3.233	0.511
		1	2	3.221	0.126	0.089
Concentracio/Dosi	0	40	1.442	0.241	0.038	
	1	2	1.546	0.338	0.239	
28	Cmax	0	17	9016.474	1939.715	470.450
		1	7	8270.533	1412.070	533.712
	AUC	0	17	58238.233	13187.658	3198.477
		1	7	62302.613	11373.440	4298.756
	Halfife	0	17	6.125	0.935	0.227
		1	7	6.155	1.064	0.402
	Vd	0	17	47167.982	14222.499	3449.463
		1	7	43219.036	10627.666	4016.880
	Cmax vs IMC	0	17	405.265	105.036	25.475
		1	7	330.046	53.702	20.297

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Cmax vs Pes	0	17	52.570	14.217	3.448	
		1	7	48.883	11.614	4.390	
	AUCvsIMC	0	17	2641.114	831.011	201.550	
		1	7	2477.397	352.445	133.212	
	AUCvsPES	0	17	904.916	363.000	88.040	
		1	7	862.059	226.526	85.619	
	Concentracio/Dosi	0	17	1.503	0.285	0.069	
		1	7	1.370	0.167	0.063	
	29	Cmax	0	14	9136.291	1804.154	482.181
			1	10	9883.567	1661.589	525.441
		AUC	0	14	59742.657	12452.928	3328.185
			1	10	62358.433	15546.303	4916.173
Halfife		0	14	6.120	0.777	0.208	
		1	10	6.103	0.877	0.277	
Vd		0	14	45201.857	10110.594	2702.170	
		1	10	44433.329	14226.643	4498.859	
Cmax vs IMC		0	14	383.286	65.432	17.487	
		1	10	444.342	97.309	30.772	
Cmax vs Pes		0	14	53.000	13.090	3.499	
		1	10	58.298	13.815	4.369	
AUCvsIMC		0	14	2511.036	463.776	123.949	
		1	10	2843.533	974.442	308.146	
AUCvsPES		0	14	848.013	243.798	65.158	
		1	10	1005.438	432.519	136.775	
Concentracio/Dosi		0	14	1.402	0.172	0.046	
		1	10	1.550	0.340	0.108	
30	Cmax	0	6	39.283	24.759	10.108	
		1	6	38.267	22.974	9.379	
	AUC	0	6	113.724	98.923	40.385	
		1	6	60.789	28.284	11.547	
	Halfife	0	6	2.265	1.710	0.698	
		1	6	5.109	9.850	4.021	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Vd	0	6	3052591.802	1274667.276	520380.736	
		1	6	9533983.777	12052354.073	4920352.946	
	Cmax vs IMC	0	6	1.543	0.916	0.374	
		1	6	1.792	1.207	0.493	
	Cmax vs Pes	0	6	0.234	0.168	0.068	
		1	6	0.226	0.138	0.056	
	AUCvsIMC	0	6	4.434	3.729	1.522	
		1	6	2.825	1.469	0.600	
	AUCvsPES	0	6	1.597	1.560	0.637	
		1	6	0.975	0.531	0.217	
	Concentracio/Dosi	0	6	1.330	0.125	0.051	
		1	6	1.553	0.208	0.085	
	33	Cmax	0	2	1357.095	301.730	213.355
			1	4	1235.745	335.309	167.654
AUC		0	2	19510.325	2912.481	2059.435	
		1	4	18344.973	4825.747	2412.873	
Halflife		0	2	21.535	4.914	3.475	
		1	4	16.508	1.863	0.932	
Vd		0	2	173733.450	40122.299	28370.750	
		1	4	169574.140	56331.860	28165.930	
Cmax vs IMC		0	2	53.175	10.234	7.236	
		1	4	55.782	16.725	8.362	
Cmax vs Pes		0	2	7.933	2.080	1.471	
		1	4	7.280	2.166	1.083	
AUCvsIMC		0	2	765.329	91.086	64.407	
		1	4	827.874	241.071	120.536	
AUCvsPES		0	2	260.622	52.174	36.892	
		1	4	287.065	94.485	47.243	
Concentracio/Dosi		0	2	1.331	0.069	0.049	
		1	4	1.538	0.149	0.074	
34	Cmax	0	4	3982.083	1034.957	517.479	
		1	5	4856.868	1602.673	716.737	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	AUC	0	4	53498.775	16528.148	8264.074	
		1	5	71332.114	25577.107	11438.430	
	Half-life	0	4	15.840	3.760	1.880	
		1	5	17.242	1.752	0.783	
	Vd	0	4	185807.363	24693.868	12346.934	
		1	5	167148.786	37625.339	16826.563	
	Cmax vs IMC	0	4	158.175	34.273	17.136	
		1	5	206.597	69.836	31.232	
	Cmax vs Pes	0	4	23.528	6.638	3.319	
		1	5	29.028	9.958	4.453	
	AUCvsIMC	0	4	2119.586	535.629	267.815	
		1	5	3035.800	1125.512	503.344	
	AUCvsPES	0	4	741.518	230.740	115.370	
		1	5	1096.350	456.951	204.355	
	Concentracio/Dosi	0	4	1.386	0.022	0.011	
		1	5	1.513	0.246	0.110	
	35	Cmax	0	3	9416.733	4644.850	2681.706
			1	3	8194.917	4576.120	2642.024
AUC		0	3	127585.473	39473.678	22790.138	
		1	3	104798.460	42726.689	24668.265	
Half-life		0	3	21.000	5.201	3.003	
		1	3	24.143	0.715	0.413	
Vd		0	3	151549.953	33642.575	19423.550	
		1	3	207503.183	57732.469	33331.856	
Cmax vs IMC		0	3	432.235	232.248	134.088	
		1	3	338.281	189.918	109.649	
Cmax vs Pes		0	3	58.541	32.875	18.980	
		1	3	47.476	29.101	16.802	
AUCvsIMC		0	3	5843.148	2271.296	1311.334	
		1	3	4322.637	1782.151	1028.926	
AUCvsPES		0	3	2220.474	1056.561	610.006	
		1	3	1436.577	763.763	440.959	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Concentracio/Dosi	0	3	1.669	0.352	0.203	
		1	3	1.321	0.184	0.106	
36	Cmax	0	5	21351.452	17171.393	7679.280	
		1	4	22829.333	9367.715	4683.857	
	AUC	0	5	236101.946	163820.449	73262.732	
		1	4	251704.115	88074.453	44037.227	
	Halflife	0	5	16.150	3.238	1.448	
		1	4	14.625	4.151	2.075	
	Vd	0	5	153039.610	47038.881	21036.427	
		1	4	127811.103	13196.087	6598.043	
	Cmax vs IMC	0	5	938.423	776.556	347.286	
		1	4	1045.609	472.943	236.472	
	Cmax vs Pes	0	5	124.050	92.505	41.369	
		1	4	129.573	52.137	26.069	
	AUCvsIMC	0	5	10329.645	7409.112	3313.456	
		1	4	11535.360	4560.141	2280.071	
	AUCvsPES	0	5	3527.373	2135.208	954.894	
		1	4	3735.000	1485.769	742.885	
	Concentracio/Dosi	0	5	1.544	0.270	0.121	
		1	4	1.467	0.213	0.106	
	37	Cmax	0	1	41798.060		
			1	2	63054.750	12221.761	8642.090
AUC		0	1	435127.830			
		1	2	628217.125	161600.593	114268.875	
Halflife		0	1	11.160			
		1	2	13.640	4.596	3.250	
Vd		0	1	113825.430			
		1	2	85860.375	5771.653	4081.175	
Cmax vs IMC		0	1	1850.888			
		1	2	3132.717	918.758	649.660	
Cmax vs Pes		0	1	256.430			
		1	2	364.530	88.017	62.237	

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	AUCvsIMC	0	1	19268.186			
		1	2	31311.683	11113.272	7858.270	
	AUCvsPES	0	1	7252.131			
		1	2	10558.475	4694.860	3319.768	
	Concentracio/Dosi	0	1	1.667			
		1	2	1.639	0.326	0.230	
38	Cmax	0	4	163.000	44.759	22.379	
		1	2	169.000	11.314	8.000	
	AUC	0	4	925.758	135.664	67.832	
		1	2	1154.387	190.439	134.661	
	Halfife	0	4	6.257	1.281	0.640	
		1	2	5.323	0.944	0.668	
	Vd	0	4	47767.658	12432.765	6216.383	
		1	2	41082.890	8721.230	6166.841	
	Cmax vs IMC	0	4	6.727	1.539	0.769	
		1	2	6.918	0.653	0.461	
	Cmax vs Pes	0	4	0.977	0.253	0.127	
		1	2	0.960	0.049	0.035	
	AUCvsIMC	0	4	38.458	4.649	2.325	
		1	2	47.316	9.085	6.424	
	AUCvsPES	0	4	13.838	0.946	0.473	
		1	2	15.234	2.443	1.727	
	Concentracio/Dosi	0	4	1.515	0.208	0.104	
		1	2	1.320	0.006	0.004	
	39	Cmax	0	5	317.600	29.863	13.355
			1	1	354.000		
AUC		0	5	1808.242	259.937	116.247	
		1	1	2592.904			
Halfife		0	5	5.291	0.793	0.355	
		1	1	4.804			
Vd	0	5	43825.121	12696.359	5677.984		
	1	1	25250.807				

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Cmax vs IMC	0	5	13.343	1.518	0.679	
		1	1	15.578			
	Cmax vs Pes	0	5	1.893	0.283	0.127	
		1	1	1.989			
	AUCvsIMC	0	5	75.846	11.101	4.965	
		1	1	114.102			
	AUCvsPES	0	5	27.212	7.562	3.382	
		1	1	36.013			
	Concentracio/Dosi	0	5	1.489	0.239	0.107	
		1	1	1.389			
	40	Cmax	0	3	814.667	165.908	95.787
			1	3	577.333	201.525	116.351
		AUC	0	3	5823.751	1909.232	1102.296
			1	3	3946.449	1086.725	627.421
Halfife		0	3	11.148	9.130	5.271	
		1	3	5.105	0.936	0.540	
Vd		0	3	26025.670	7108.687	4104.203	
		1	3	42113.182	19115.817	11036.522	
Cmax vs IMC		0	3	35.668	9.441	5.451	
		1	3	24.152	9.215	5.321	
Cmax vs Pes		0	3	4.513	1.216	0.702	
		1	3	3.502	1.186	0.685	
AUCvsIMC		0	3	254.397	89.294	51.554	
		1	3	163.464	47.170	27.234	
AUCvsPES		0	3	79.288	35.802	20.670	
		1	3	60.447	16.874	9.742	
Concentracio/Dosi		0	3	1.320	0.247	0.143	
		1	3	1.531	0.036	0.021	
41	Cmax	0	6	1456.667	291.319	118.930	
		1	0a				
	AUC	0	6	8419.381	1021.068	416.849	
		1	0a				

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
	Half-life	0	6	6.973	3.554	1.451	
		1	0a				
	Vd	0	6	36641.726	17055.462	6962.863	
		1	0a				
	Cmax vs IMC	0	6	60.998	18.980	7.748	
		1	0a				
	Cmax vs Pes	0	6	8.486	1.730	0.706	
		1	0a				
	AUCvsIMC	0	6	348.629	61.223	24.994	
		1	0a				
	AUCvsPES	0	6	118.622	23.227	9.482	
		1	0a				
	Concentracio/Dosi	0	6	1.413	0.251	0.102	
		1	0a				
	42	Cmax	0	0a			
			1	5	626.065	414.874	185.537
		AUC	0	0a			
			1	5	5024.038	3259.296	1457.601
Half-life		0	0a				
		1	4	3.303	2.561	1.281	
Vd		0	0a				
		1	4	1479221.418	2789705.826	1394852.913	
Cmax vs IMC		0	0a				
		1	5	26.928	16.759	7.495	
Cmax vs Pes		0	0a				
		1	5	3.431	2.234	0.999	
AUCvsIMC		0	0a				
		1	5	219.927	145.562	65.097	
AUCvsPES		0	0a				
		1	5	66.855	45.295	20.256	
Concentracio/Dosi		0	0a				

	Estudi	AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
		1	5	1.338	0.168	0.075	
221	Cmax	0	20	7.473	1.597	0.357	
		1	4	7.998	0.975	0.488	
	AUC	0	20	27.149	6.365	1.423	
		1	4	33.575	7.580	3.790	
	Half-life	0	20	4.364	1.794	0.401	
		1	4	3.995	1.449	0.724	
	Vd	0	0a				
		1	0a				
	Cmax vs IMC	0	20	0.318	0.074	0.017	
		1	4	0.397	0.039	0.020	
	Cmax vs Pes	0	20	0.044	0.011	0.002	
		1	4	0.046	0.007	0.003	
	AUCvsIMC	0	20	1.175	0.369	0.083	
		1	4	1.661	0.327	0.164	
	AUCvsPES	0	20	0.411	0.147	0.033	
		1	4	0.556	0.134	0.067	
	Concentracio/Dosi	0	20	1.478	0.206	0.046	
		1	4	1.653	0.076	0.038	
	222	Cmax	0	23	7.179	1.438	0.300
			1	1	5.120		
AUC		0	23	28.439	7.250	1.512	
		1	1	29.150			
Half-life		0	23	4.987	1.828	0.381	
		1	1	4.210			
Vd		0	0a				
		1	0a				
Cmax vs IMC		0	23	0.321	0.096	0.020	
		1	1	0.207			
Cmax vs Pes		0	23	0.042	0.008	0.002	
		1	1	0.033			
AUCvsIMC	0	23	1.272	0.419	0.087		

Estudi		AE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
		1	1	1.178		
	AUCvsPES	0	23	0.436	0.155	0.032
		1	1	0.478		
	Concentracio/Dosi	0	23	1.502	0.203	0.042
		1	1	1.639		

ANNEX 2

Dades bibliogràfiques

Bibliografia dels articles consultats (Articles First in Human)

1. Abbara A, Phylactou M, Dhillon WS. Commentary on "pharmacodynamic Activity of the Novel Neurokinin-3 Receptor Antagonist SJX-653 in Healthy Men." *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):E1028–30.
2. Abbas R, Hug BA, Leister C, Gaaloul M El, Chalon S, Sonnichsen D. A phase I ascending single-dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(1):221–7.
3. Agersnap MA, Sonne K, Knudsen KM, Knudsen CB, Berner-Hansen M. Pharmacokinetics of Glepaglutide, A Long-Acting Glucagon-Like Peptide-2 Analogue: A Study in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 2022;42(12):1093–100.
4. Ahmed T, Sharma P, Gautam A, Varshney B, Kothari M, Ganguly S, et al. Safety, tolerability, and single- and multiple-dose pharmacokinetics of piperazine phosphate in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(2):166–75.
5. Ali Z, Laurijssens B, Ostenfeld T, Mchugh S, Stylianou A, Scott-Stevens P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling of a P2X7 receptor allosteric modulator GSK1482160 in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(1):197–207.
6. Amberg SM, Snyder B, Vliet-Gregg PA, Tarcha EJ, Posakony J, Bedard KM, et al. Safety and Pharmacokinetics of LHF-535, a Potential Treatment for Lassa Fever, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(11):1–9.
7. Amran A, Tan CY, Tan KL, Ho RM, Anand AK, Leong CW. Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of a New Branded Generic Moxifloxacin Tablet Among Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(12):1514–8.
8. An G, Liu W, Duan WR, Nothhaft W, Awni W, Dutta S. Population Pharmacokinetics and Exposure-Uric Acid Analyses After Single and Multiple Doses of ABT-639, a Calcium Channel Blocker, in Healthy Volunteers. *AAPS J.* 2015;17(2):416–26.
9. An Z, Wang X, Li P, He J, Liu L. Exploring the metabolic characteristics and pharmacokinetic variation of paroxetine in healthy volunteers using a pharmacometabonomic approach. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;204:114224.
10. Aslanis V, Slack RJ, MacKinnon AC, McClinton C, Tantawi S, Gravelle L, et al. Safety and pharmacokinetics of GB1211, an oral galectin-3 inhibitor: a single- and multiple-dose first-in-human study in healthy participants. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2023;91(3):267–80.
11. Attie KM, Borgstein NG, Yang Y, Condon CH, Wilson DM, Pearsall AE, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ace-031 in healthy volunteers. *Muscle and Nerve.* 2013;47(3):416–23.
12. Balaguer V, Albayaty M, Jimenez E, Wählby-Hamrén U, Astbury C, Seoane B, et al. Navafenterol (AZD8871) in healthy volunteers: Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple ascending doses of this novel inhaled, long-acting, dual-pharmacology bronchodilator, in two phase I, randomised, single-blind, placebo-controlled studies. *Respir Res.* 2020;21(Suppl 1):1–12.
13. Baldoni D, Bruderer S, Krause A, Gutierrez M, Gueret P, Astruc B, et al. A New Reversible and Potent P2Y12 Receptor Antagonist (ACT-246475): Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in a First-in-Man Trial. *Clin Drug Investig.* 2014;34(11):807–18.
14. Banfield C, Rudin D, Bhattacharya I, Goteti K, Li G, Hassan-Zahraee M, et al. First-in-human, randomized dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics,

- pharmacodynamics and immunogenicity of PF-06480605 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(4):812–24.
15. Barrett D, Bilic S, Chyung Y, Cote SM, Iarrobino R, Kacena K, et al. A Randomized Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Novel Myostatin Inhibitor Apitegromab (SRK-015): A Potential Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther.* 2021;38(6):3203–22.
 16. Bartolucci R, Dosne AG, Csonka D, Pérez-Ruixo JJ, Magni P, Poggesi I. A Population Pharmacokinetic Model of Macitentan and Its Active Metabolite Aprocitentan in Healthy Volunteers and Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(12):1605–19.
 17. Baverel P, She D, Piper E, Ueda S, Yoshioka T, Faggioni R, et al. A randomized, placebo-controlled, single ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of subcutaneous tralokinumab in Japanese healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;33(3):150–8.
 18. Beale D, Dennison J, Boyce M, Mazzo F, Honda N, Smith P, et al. ONO-7684 a novel oral FX1a inhibitor: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in a first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(8):3177–89.
 19. Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, Becker C. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction Profile of Vericiguat: Results from Three Randomized Phase I Studies in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(3):337–51.
 20. Bouman-Thio E, Franson K, Miller B, Getsy J, Cohen A, Bai SA, et al. A phase I, single and fractionated, ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of an erythropoietin mimetic antibody fusion protein (CNTO 528) in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(10):1197–207.
 21. Bourdès V, Dogterom P, Aleman A, Parmantier P, Colas D, Lemarchant S, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Initial Pharmacodynamics of a Subcommissural Organ-Spondin-Derived Peptide: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Single Ascending Dose First-in-Human Study. *Neurol Ther.* 2022;11(3):1353–74.
 22. Brager J, Chapman C, Dunn L, Kaplin A. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Ascending, and Multiple Dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral Dose Isomyosamine Capsules in Healthy Adult Subjects. *Drug Res (Stuttg).* 2023;73(2):95–104.
 23. Bruderer S, Hurst N, De Kanter R, Miraval T, Pfeifer T, Donazzolo Y, et al. First-in-humans study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ACT-451840, a new chemical entity with antimalarial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):935–42.
 24. Bruss J, Lister T, Gupta VK, Stone E, Morelli L, Lei Y, et al. Single- and Multiple-Ascending-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Polymyxin Derivative SPR206. 2021;65(10):19–21.
 25. Bundrant LA, Hunt TL, Banks P, Gopinathan S, Boehm KA, Kessler-Taub K, et al. Results of two Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Studies (Ascending Single-dose and Multiple-dose Studies) to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Administered LX9211 in Healthy Participants. *Clin Ther.* 2021;43(6):1029–50.
 26. Callahanid M, Trestonid AM, Lin G, Smith M, Kaufman B, Khaliq M, et al. Randomized single oral dose phase 1 study of safety, tolerability, and pharmacokinetics of Iminosugar UV-4 Hydrochloride (UV-4B) in healthy subjects. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(8):1–21.
 27. Camidge DR, Smethurst D, Growcott J, Barrass NC, Foster JR, Febbraro S, et al. A first-in-man phase I tolerability and pharmacokinetic study of the cyclin-dependent kinase-inhibitor AZD5438 in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;60(3):391–8.

28. Cass RT, Brooks CD, Havrilla NA, Tack KJ, Borin MT, Young D, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of ACHN-490 injection administered intravenously in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5874–80.
29. Catlett IM, Aras U, Hansen L, Liu Y, Bei D, Girgis IG, et al. First-in-human study of deucravacitinib: A selective, potent, allosteric small-molecule inhibitor of tyrosine kinase 2. *Clin Transl Sci.* 2023;16(1):151–64.
30. Catlett IM, Nowak M, Kundu S, Zheng N, Liu A, He B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of branebrutinib (BMS-986195), a covalent, irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase: Randomised phase I, placebo-controlled trial in healthy participants. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(9):1849–59.
31. Chandorkar G, Zhan Q, Donovan J, Rege S, Patino H. Pharmacokinetics of surotomycin from phase 1 single and multiple ascending dose studies in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):1–8.
32. Chen N, Kasserra C, Reyes J, Liu L, Lau H. Single-dose pharmacokinetics of lenalidomide in healthy volunteers: Dose proportionality, food effect, and racial sensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(5):717–25.
33. Chen R, Guan X, Hu P, Dong Y, Zhu Y, Zhang T, et al. First-In-Human Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SHR2285, a Small-Molecule Factor XIa Inhibitor in Healthy Subjects. *Front Pharmacol.* 2022;13(February):1–9.
34. Cheng X, Zhao G, Dong A, He Z, Wang J, Jiang B, et al. A First-in-Human Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a G Protein-Based Recombinant Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Healthy Adults 18–45 Years of Age. *Vaccines.* 2023;11(5):1–15.
35. Cheung TT, Luk AOY, Zhang Y, Pavlovic V, Wat C, Das S, et al. A single ascending dose study of single-stranded oligodeoxyribonucleotide RO7062931 in Chinese healthy volunteers. *Clin Transl Sci.* 2023;16(7):1272–82.
36. Chughlay MF, Rossignol E, Donini C, El Gaaloul M, Lorch U, Coates S, et al. First-in-human clinical trial to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of P218, a novel candidate for malaria chemoprotection. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6):1113–24.
37. Cutler DL, Tendolkar A, Grachev ID. Safety, tolerability and pharmacokinetics after single and multiple doses of preladenant (SCH420814) administered in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(5):578–87.
38. Danto SI, Shojaee N, Singh RSP, Li C, Gilbert SA, Manukyan Z, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PF-06650833, a selective interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor, in single and multiple ascending dose randomized phase 1 studies in healthy subjects. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1–17.
39. De Boon WMI, Van Esdonk MJ, Stuurman FE, Biermasz NR, Pons L, Paty I, et al. A Novel Somatostatin-Dopamine Chimera (BIM23B065) Reduced GH Secretion in a First-in-Human Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;104(3):883–91.
40. De Bruijne J, Van De Wetering De Rooij J, Van Vliet AA, Zhou XJ, Temam MF, Molles J, et al. First-in-human study of the pharmacokinetics and antiviral activity of IDX375, a novel nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4525–8.
41. Den Heijer JM, Kruithof AC, van Amerongen G, de Kam ML, Thijssen E, Grievink HW, et al. A randomized single and multiple ascending dose study in healthy volunteers of LTI-291, a centrally penetrant glucocerebrosidase activator. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(9):3561–73.

42. Dennie J, Vandell AG, Inoue S, Gajee R, Pav J, Zhang G, et al. A Phase I, Single-Ascending-Dose Study in Healthy Subjects to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DS-2969b, a Novel GyrB Inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1557–65.
43. Desai A, Benner L, Wu R, Gertsik L, Uz T, Marek GJ, et al. Pharmacokinetics of ASP4345 from Single Ascending-Dose and Multiple Ascending-Dose Phase I Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(1):79–88.
44. Ding Y, Zhang H, Li X, Li C, Chen G, Chen H, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacogenetics of a single ascending dose of pradefovir, a novel liver-targeting, anti-hepatitis B virus drug, in healthy Chinese subjects. *Hepatol Int*. 2017;11(4):390–400.
45. Doi T, Murakami H, Ohtsu A, Fuse N, Yoshino T, Yamamoto N, et al. Phase 1 study of conatumumab, a pro-apoptotic death receptor 5 agonist antibody, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(3):733–41.
46. Eldon MA, Kugler AR, Medve RA, Bui K, Butler K, Sostek M. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of naloxegol at peripheral and central nervous system receptors in healthy male subjects: A single ascending-dose study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(6):434–41.
47. Eldon MA, Parsley EL, Maurer M, Tarara TE, Okikawa J, Weers JG. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RT234 (Vardenafil Inhalation Powder): A First-in-Human, Ascending Single-And Multiple-Dose Study in Healthy Subjects. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2021;34(4):251–61.
48. Erb-Zohar K, Kropweit D, Scheuenpflug J, Stobernack HP, Hulskotte EGJ, van Schanke A, et al. Intravenous Hydroxypropyl β -Cyclodextrin Formulation of Letemovir: A Phase I, Randomized, Single-Ascending, and Multiple-Dose Trial. *Clin Transl Sci*. 2017;10(6):487–95.
49. Ericsson H, Nelander K, Lagerstrom-Fermer M, Balendran C, Bhat M, Chialda L, et al. Initial Clinical Experience with AZD5718, a Novel Once Daily Oral 5-Lipoxygenase Activating Protein Inhibitor. *Clin Transl Sci*. 2018;11(3):330–8.
50. Everts RJ, Gardiner SJ, Zhang M, Begg R, Chambers ST, Turnidge J, et al. Probenecid effects on cephalexin pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *J Infect*. 2021;83(2):182–9.
51. Feng S, Gane E, Schwabe C, Zhu M, Triyatni M, Zhou J, et al. A Five-in-One First-in-Human Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RO7049389, an Inhibitor of Hepatitis B Virus Capsid Assembly, after Single and Multiple Ascending Doses in Healthy Participants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(11):1–9.
52. Fernando D, Dimelow R, Gorey C, Zhu X, Muya C, Parker C, et al. Assessment of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK3335065, an inhibitor of kynurenine monooxygenase, in a randomised placebo-controlled first-in-human study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(2):865–70.
53. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O’Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement Transl Res Clin Interv*. 2016;2(3):169–76.
54. Fienieg B, Hassing GJ, van der Wall HEC, van Westen GJP, Kemme MJB, Adiyaman A, et al. The association between body temperature and electrocardiographic parameters in normothermic healthy volunteers. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(1):44–53.
55. Flesch G, Czendlik C, Renard D, Lloyd P. Pharmacokinetics of the monohydroxy derivative of oxcarbazepine and its enantiomers after a single intravenous dose given as racemate compared with a single oral dose of oxcarbazepine. *Drug Metab Dispos*. 2011;39(6):1103–10.
56. Forsyth S, Schroeder P, Geib J, Vrishabhendra L, Konstantinidis DG, LaSalvia K, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Etavopivat (FT-4202), an Allosteric Activator of Pyruvate Kinase-R, in Healthy Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, First-in-Human Phase 1 Trial. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11(5):654–65.

57. Fossler MJ, Schmith V, Greene SA, Lohmer L, Kramer MS, Arscott K, et al. A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous and Oral TRV250, a G Protein-Selective Delta Receptor Agonist, in Healthy Subjects. *CNS Drugs*. 2020;34(8):853–65.
58. Fox JC, Hellawell JL, Rao S, O'Reilly T, Lumpkin R, Jernelius J, et al. First-in-Human Study of AG10, a Novel, Oral, Specific, Selective, and Potent Transthyretin Stabilizer for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis: A Phase 1 Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study in Healthy Adult Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(1):115–29.
59. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: Single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):476–87.
60. Fuertig R, Goettel M, Herich L, Hoefler J, Wiebe ST, Sharma V. Effects of Single and Multiple Ascending Doses of BI 1358894 in Healthy Male Volunteers on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics: Two Phase I Partially Randomised Studies. *CNS Drugs*. 2023;37(12):1081–97.
61. Fukuhara K, Furihata K, Matsuoka N, Itamura R, Ramos V, Hagi T, et al. A multi-purpose Japanese phase I study in the global development of vupanorsen: Randomized, placebo-controlled, single-ascending dose study in adults. *Clin Transl Sci*. 2023;16(5):886–97.
62. Garey KW, Begum K, Lancaster C, Gonzales-Luna A, Bui D, Mercier J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple ascending dose Phase 1 study to determine the safety, pharmacokinetics and food and faecal microbiome effects of ibezapolstat administered orally to healthy subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3635–43.
63. Gee KW, Olincy A, Kanner R, Johnson L, Hogenkamp D, Harris J, et al. First in human trial of a type I positive allosteric modulator of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors: Pharmacokinetics, safety, and evidence for neurocognitive effect of AVL-3288. *J Psychopharmacol*. 2017;31(4):434–41.
64. Glue P, Cape G, Tunnicliff D, Lockhart M, Lam F, Hung N, et al. Ascending Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety Study of Noribogaine in Opioid-Dependent Patients. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(6):460–8.
65. Glue P, Lockhart M, Lam F, Hung N, Hung CT, Friedhoff L. Ascending-dose study of noribogaine in healthy volunteers: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):189–94.
66. Glue P, Medicott NJ, Surman P, Lam F, Hung N, Hung CT. Ascending-Dose Study of Controlled-Release Ketamine Tablets in Healthy Volunteers: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(6):751–7.
67. Gokhale MS, Vainstein V, Tom J, Thomas S, Lawrence CE, Gluzman-Poltorak Z, et al. Single low-dose rHuIL-12 safely triggers multilineage hematopoietic and immune-mediated effects. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):1–18.
68. Goldwater R, Keirns J, Blahunka P, First R, Sawamoto T, Zhang W, et al. A phase 1, randomized ascending single-dose study of antagonist anti-human CD40 ASKP1240 in healthy subjects. *Am J Transplant*. 2013;13(4):1040–6.
69. Gomez-Mancilla B, Levy JA, Ganesan S, Faller T, Issachar G, Peremen Z, et al. MIJ821 (onfasprodil) in healthy volunteers: First-in-human, randomized, placebo-controlled study (single ascending dose and repeated intravenous dose). *Clin Transl Sci*. 2023;(August):2236–52.
70. Gou ZP, Zhao YL, Zou LL, Wang Y, Shu SQ, Zhu XH, et al. The safety and tolerability of alkaloids from *Alstonia scholaris* leaves in healthy Chinese volunteers: a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase I clinical trial. *Pharm Biol*. 2021;59(1):484–93.
71. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, Golor G, Søndergaard FL, Thomsen M, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(6):781–91.

72. Green FHY, Leigh R, Fadayomi M, Lalli G, Chiu A, Shrestha G, et al. A phase I, placebo-controlled, randomized, double-blind, single ascending dose-ranging study to evaluate the safety and tolerability of a novel biophysical bronchodilator (S-1226) administered by nebulization in healthy volunteers. *Trials*. 2016;17(1):1–13.
73. Grievink HW, Heuberger JAAC, Huang F, Chaudhary R, Birkhoff WAJ, Tonn GR, et al. DNL104, a Centrally Penetrant RIPK1 Inhibitor, Inhibits RIP1 Kinase Phosphorylation in a Randomized Phase I Ascending Dose Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(2):406–14.
74. Griffith DC, Loutit JS, Morgan EE, Durso S, Dudley MN. Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the β -Lactamase Inhibitor Vaborbactam (RPX7009) in Healthy Adult Subjects. 2016;60(10):6326–32.
75. Grippo JF, Folitar I, Passe S, Jiang Q, Rodriguez I, Fettner SH, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a TLR7 agonist prodrug RO6870868 in healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2021;14(4):1524–34.
76. Gumbiner B, Esteves B, Dell V, Joh T. Single and multiple ascending-dose study of glucagon-receptor antagonist RN909 in type 2 diabetes: A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine*. 2018;62(2):371–80.
77. Haass-Koffler CL, Goodyear K, Long VM, Tran HH, Loche A, Cacciaglia R, et al. A Phase I randomized clinical trial testing the safety, tolerability and preliminary pharmacokinetics of the mGluR5 negative allosteric modulator GET 73 following single and repeated doses in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109:78–85.
78. Haass-Koffler CL, Goodyear K, Long VM, Tran HH, Loche A, Cacciaglia R, et al. Dataset for Phase I randomized clinical trial for safety and tolerability of GET 73 in single and repeated ascending doses including preliminary pharmacokinetic parameters. *Data Br*. 2017;15:407–13.
79. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine–Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):372–82.
80. Han K, Cremer J, Elston R, Oliver S, Baptiste-Brown S, Chen S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, First-Time-in-Human Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of GSK3389404 in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(6):790–801.
81. Han S, Cho Y, Yoon S, Soo K, Cho S. First-in-human, double-blind, randomized controlled trial of an oral dose of GnRH antagonist, TU2670 in healthy women Sungpil. 2020;
82. Han S, Choi HY, Kim YH, Nam JY, Kim B, Song GS, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):751–9.
83. Han S, Kim YH, Choi HY, Soh DJ, Kim J, Nam J, et al. First-in-human evaluation of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a neuroprotective poly (Adp-ribose) polymerase-1 inhibitor, jpi-289, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3189–99.
84. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, Swaisland A, Andrew Lockton J, Finkelman RD, et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (azd0530) on bone turnover in healthy men: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25(3):463–71.
85. Hao X, Zhang Z, Ma J, Cheng L, Ji Y, Liu Y, et al. Randomized, placebo-controlled, single-blind phase 1 studies of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BR11-196 and BR11-198, SARS-CoV-2 spike-targeting monoclonal antibodies with an extended half-life in healthy adults. *Front Pharmacol*. 2022;13(September):1–9.

86. Hazan Z, Adamsky K, Lucassen A, Levin LA. A First-in-Human Phase 1 Randomized Single and Multiple Ascending Dose Study of RPh201 in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):366–74.
87. Henriksen K, Broekhuizen K, de Boon WMI, Karsdal MA, Bihlet AR, Christiansen C, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetic characterisation of DACRA KBP-042 in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(12):4786–96.
88. Hernández-Jiménez M, Martín-Vílchez S, Ochoa D, Mejía-Abril G, Román M, Camargo-Mamani P, et al. First-in-human phase I clinical trial of a TLR4-binding DNA aptamer, ApTOLL: Safety and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Mol Ther - Nucleic Acids.* 2022;28(June):124–35.
89. Hijazi Y, Welker H, Dorr AE, Tang JP, Blain R, Renzetti LM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of R411, a dual $\alpha 4\beta 1$ - $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist after oral administration at single and multiple once-daily ascending doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(12):1368–78.
90. Hofmann D, Sayasone S, Sengngam K, Chongvilay B, Hattendorf J, Keiser J. Efficacy and safety of ascending doses of moxidectin against *Strongyloides stercoralis* infections in adults: a randomised, parallel-group, single-blinded, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(8):1151–60.
91. Houck DR, Sindelar L, Sanabria CR, Stanworth SH, Krueger M, Suh M, et al. NYX-2925, A Novel N-methyl-D-aspartate Receptor Modulator: A First-in-Human, Randomized, Double-blind Study of Safety and Pharmacokinetics in Adults. *Clin Transl Sci.* 2019;12(2):164–71.
92. Huang D, Dobbins D, Ghahramani P, Friedland I, Steckbeck J. A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Ascending Doses of a First-in-Human Engineered Cationic Peptide, PLG0206, Intravenously Administered in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(1).
93. Hussaini A, Mukherjee R, Berdieva DM, Glogowski C, Mountfield R, Ho PTC. A Double-Blind, Phase I, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BOS161721 in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci.* 2020;13(2):337–44.
94. Ino H, Takahashi N, Terao T, Mudd PN, Hiramata T. Pharmacokinetics, safety, and tolerability following single-dose migalastat hydrochloride (GR181413A/AT1001) in healthy male Japanese subjects. *J Drug Assess.* 2013;2(1):87–93.
95. Interaction D, Eckburg PB, Lister T, Walpole S, Keutzer T, Utley L, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Drug Interaction Potential of SPR741, an Intravenous Potentiator, after Single and Multiple Ascending Doses and When Combined with β -Lactam Antibiotics in Healthy Subjects. 2019;63(9):1–12.
96. Ito M, Tauscher-Wisniewski S, Smulders RA, Wojtkowski T, Yamada A, Koibuchi A, et al. Single- and multiple-dose safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ASP0367, or bocidelpar sulfate, a novel modulator of peroxisome proliferator-activated receptor delta in healthy adults: Results from a phase 1 study. *Muscle and Nerve.* 2022;65(1):110–20.
97. Iwanowski P, Bhatia A, Gupta M, Patel A, Chavan R, Yeole R, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral nafithromycin (WCK 4873) after single or multiple doses and effects of food on single-dose bioavailability in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):1–13.
98. Jiang LJ, Wang M, Yat SO. Pharmacokinetics of EDP-420 after ascending single oral doses in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1786–92.
99. Jing S, Liu W, Yang K, Lin Y, Yao X, Sun G. The randomized, single- and multiple- ascending dose studies of the safety, tolerability, pharmacokinetics of CSPCHA115 in healthy Chinese subjects. *Clin Transl Sci.* 2023;16(3):447–58.
100. Jing S, Xu R, Yang K, Liu W, Zhang L, Ke Y, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SPH3127: A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Ther.* 2021;43(4):735.e1-735.e14.

101. Jun SY, Jang IJ, Yoon S, Jang K, Yu KS, Cho JY, et al. Pharmacokinetics and Tolerance of the Phage endolysin-based candidate drug SAL200 after a single intravenous administration among healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6):1–11.
102. Kakuda TN, Yogaratnam J, Rito J, Boyce M, Mitchell T, Gupta K, et al. Phase I study on safety and pharmacokinetics of a novel influenza endonuclease inhibitor, AL-794 (JNJ-64155806), following single- and multiple-ascending doses in healthy adults. *Antivir Ther.* 2018;23(7):555–66.
103. Kalman S, Koch P, Ahlén K, Kanés SJ, Barassin S, Björnsson MA, et al. First human study of the investigational sedative and anesthetic drug AZD3043: A dose-escalation trial to assess the safety, pharmacokinetics, and efficacy of a 30-minute infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg.* 2015;121(4):885–93.
104. Katz A, Udata C, Ott E, Hickey L, Burczynski ME, Burghart P, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of lxr-623, a novel liver X-receptor agonist, in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(6):643–9.
105. Khalilieh S, Hodsman P, Xu C, Tzontcheva A, Glasgow S, Montgomery D. Pharmacokinetics of Tildrakizumab (MK-3222), an Anti-IL-23 Monoclonal Antibody, After Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(3):294–300.
106. Kim S, Chung H, Lee SH, Cho SH, Cho HJ, Kim SH, et al. Pharmacokinetics and safety of a single dose of the novel necrosis inhibitor LC28-0126 in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(6):1205–15.
107. Kim S, Lee SH, Cho JY, Yoon SH, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetics and tolerability of MB12066, a beta-lapachone derivative targeting NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1: Two independent, double-blind, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose first-in-human clinical trials. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3187–95.
108. Kim SR, Hasunuma T, Sato O, Okada T, Kondo M, Azuma J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of tolvaptan, a novel, oral, selective nonpeptide avp V 2-receptor antagonist: Results of single- and multiple-dose studies in healthy Japanese male volunteers. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(SUPPL. 1).
109. Kim YH, Choi HY, Noh YH, Lee SH, Lim HS, Kim C, et al. Dose proportionality and pharmacokinetics of carvedilol sustained-release formulation: A single dose-ascending 10-sequence incomplete block study. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2911–8.
110. Klein S, Gashaw I, Baumann S, Chang X, Hummel T, Thuß U, et al. First-in-human study of eliapixant (BAY 1817080), a highly selective P2X3 receptor antagonist: Tolerability, safety and pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(10):4552–64.
111. Kostic A, King TA, Yang F, Chan KC, Yancopoulos GD, Gromada J, et al. A first-in-human pharmacodynamic and pharmacokinetic study of a fully human anti-glucagon receptor monoclonal antibody in normal healthy volunteers. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(2):283–91.
112. Kovacevic KD, Grafeneder J, Schörghenhofer C, Gelbenegger G, Gager G, Firbas C, et al. The von Willebrand factor A-1 domain binding aptamer BT200 elevates plasma levels of von Willebrand factor and factor VIII: a first-in-human trial. *Haematologica.* 2022;107(9):2121–32.
113. Kovalchin J, Krieger J, Collins K, Genova M, Augustyniak M, Masci A, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic evaluations of PI-2301, a potent immunomodulator, in a first-in-human, single-ascending-dose study in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(5):649–60.
114. Kovanda LL, Sullivan SM, Smith LR, Desai A V., Bonate PL, Hope WW. Population pharmacokinetic modeling of VL-2397, a novel systemic antifungal agent: Analysis of a single- And multiple-ascending-dose study in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6):1–11.

115. Kutzsche J, Jürgens D, Willuweit A, Adermann K, Fuchs C, Simons S, et al. Safety and pharmacokinetics of the orally available antiprionic compound PRI-002: A single and multiple ascending dose phase I study. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2020;6(1):1–8.
116. Lammerich A, Bias P, Gertz B. Phase 1 safety, tolerability, and pharmacokinetic study of single ascending doses of XM17 (recombinant human follicle-stimulating hormone) in downregulated healthy women. *Int J Womens Health.* 2015;7:707–16.
117. Landry I, Nakai K, Ferry J, Aluri J, Hall N, Lalovic B, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of the Dual Orexin Receptor Antagonist Lemborexant: Findings From Single-Dose and Multiple-Ascending-Dose Phase 1 Studies in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(2):153–65.
118. Lee SK, Xing J, Catlett IM, Adamczyk R, Griffies A, Liu A, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BMS-986142, a novel reversible BTK inhibitor, in healthy participants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):689–98.
119. Leong FJ, Li R, Jain JP, Lefèvre G, Magnusson B, Diagana TT, et al. A first-in-human randomized, double-blind, placebo-controlled, single- And multiple-ascending oral dose study of novel antimalarial spiroindolone KAE609 (cipargamin) to assess its safety, tolerability, and pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):6209–14.
120. Leong FJ, Zhao R, Zeng S, Magnusson B, Diagana TT, Pertel P. A first-in-human randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-ascending oral dose study of novel imidazolopiperazine KAF156 to assess its safety, tolerability, and pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6437–43.
121. Li H, Wei Y, Yang Z, Zhang S, Xu X, Shuai M, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Alirocumab in Healthy Chinese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(5):489–503.
122. Li L, Gao H, Lou K, Luo H, Hao S, Yuan J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral baicalein tablets in healthy Chinese subjects: A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled multiple-ascending-dose study. *Clin Transl Sci.* 2021;14(5):2017–24.
123. Li X, Gao L, Liu J, Zhang H, Chen H, Yang L, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the Serotonin 5-HT6 Receptor Antagonist, HEC30654, in Healthy Chinese Subjects. *Front Pharmacol.* 2021;12(August):1–7.
124. Li Z, Su M, Cheng W, Xia J, Liu S, Liu R, et al. Pharmacokinetics, Urinary Excretion, and Pharmacometabolomic Study of Tebipenem Pivoxil Granules After Single Escalating Oral Dose in Healthy Chinese Volunteers. *Front Pharmacol.* 2021;12(July):1–14.
125. Lim CN, Kantaridis C, Huyghe I, Gorman D, Berasi S, Sonnenberg GE. A Phase 1 first-in-human study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the ROBO2 fusion protein PF-06730512 in healthy participants. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(4):1–10.
126. Lim JJ, Deng R, Derby MA, Larouche R, Horn P, Anderson M, et al. Pharmacokinetics of an Anti-Influenza A Virus Monoclonal Antibody , MHAA4549A , in Healthy Volunteers. 2016;60(9):5437–44.
127. Lim KS, Kim J-R, Choi Y-J, Shin K-H, Kim K-P, Hong J-H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149: double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-dose studies in healthy subjects. *Clin Ther.* 2007;30(10):1817–30.
128. Lin CW, Dutta S, Asatryan A, Chiu YL, Wang H, Clifton J, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single and Multiple Doses of ABT-493: A First-In-Human Study. *J Pharm Sci.* 2017;106(2):645–51.

129. Lin CW, Dutta S, Asatryan A, Wang H, Clifton J, Campbell A, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability Following Single and Multiple Doses of Pibrentasvir in a First-in-Human Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(1):44–52.
130. Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, Bosje T, van Iersel MP, Nix DJ, et al. M281, an Anti-FcRn Antibody: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety Across the Full Range of IgG Reduction in a First-in-Human Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(4):1031–9.
131. Lisman T, Adelmeijer J. Preanalytical variables affect thrombomodulin-modified thrombin generation in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2020;194(July):237–9.
132. Liu J, Lv B, Yin H, Zhu X, Wei H, Ding Y. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Ascending Dose and Food Effect Study to Evaluate the Tolerance, Pharmacokinetics of Jaktinib, a New Selective Janus Kinase Inhibitor in Healthy Chinese Volunteers. *Front Pharmacol.* 2020;11(December).
133. Liu J, Zhu X, Zhang H, Wei H, Yang D, Xu Z, et al. First-in-Human, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of TQ-F3083, a New Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, in Healthy Chinese Adults. *Front Pharmacol.* 2021;12(July):1–12.
134. Liu X, Xue L, Zhang H, Xu Q, Zhang S, Ma S, et al. Phase I, First-in-Human, Single and Multiple Ascending Dose- and Food-Effect Studies to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Novel Anti-hepatitis B Virus Drug, Bentsyrepinine (Y101), in Healthy Chinese Subjects. *Clin Drug Investig.* 2020;40(6):555–66.
135. Lues I, Weber F, Meyer A, Bühring U, Hoffmann T, Kühn-Wache K, et al. A phase 1 study to evaluate the safety and pharmacokinetics of PQ912, a glutaminyl cyclase inhibitor, in healthy subjects This work was previously published as abstracts presented at AAIC 2013 Conference Boston. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2015;1(3):182–95.
136. Luk A, Jiang Q, Glavini K, Triyatni M, Zhao N, Racek T, et al. A Single and Multiple Ascending Dose Study of Toll-Like Receptor 7 Agonist (RO7020531) in Chinese Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci.* 2020;13(5):985–93.
137. Maden CH, Fairman D, Chalker M, Costa MJ, Fahy WA, Garman N, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of GSK3008348, a novel integrin $\alpha\beta 6$ inhibitor, in healthy participants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):701–9.
138. Magyarics Z, Leslie F, Bartko J, Rouha H, Luperchio S, Schörghenhofer C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, single-ascending-dose study of the penetration of a monoclonal antibody combination (ASN100) targeting staphylococcus aureus cytotoxins in the lung epithelial lining fluid of healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):1–13.
139. Malloy J, Zhuang D, Kim T, Inskeep P, Kim D, Taylor K. Single and multiple dose evaluation of a novel MetAP2 inhibitor: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(8):1878–84.
140. Manitpisitkul P, Brandt M, Flores CM, Kenigs V, Moyer JA, Romano G, et al. TRPV1 antagonist JNJ-39439335 (mavatrep) demonstrates proof of pharmacology in healthymen: a first-in-human, double-blind, placebo-controlled, randomized, sequential group study. 2016;39439335:1–13.
141. Manitpisitkul P, Shalayda K, Russell L, Sanga P, Solanki B, Caruso J, et al. Pharmacokinetics and Safety of Mavatrep (JNJ-39439335), a TRPV1 Antagonist in Healthy Japanese and Caucasian Men: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Sequential-Group Phase 1 Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(7):712–26.
142. Mant T, Jurcevic S, Szakacs C, Adams L, Boland J, Hewitt LA. Two single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase I studies to investigate the tolerability and pharmacokinetics of ch-1504, an antifolate, in healthy male subjects. *Clin Ther.* 2008;30(1):131–42.
143. Mathur M, Barratt J, Suzuki Y, Engler F, Pasetti MF, Yarbrough J, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-Neutralizing IgG2 Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers. *Kidney Int Reports.* 2022;7(5):993–1003.

144. Matsuno K, Kuroda S, Tanaka S, Nakamichi H, Kagawa T, Koumura E. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of a Single Dose of Imarikiren, a Novel Renin Inhibitor, in Healthy Male Subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(5):607–14.
145. Matzneller P, Pokem PN, Capron A, Lackner E, Wulkersdorfer B, Nussbaumer-Pröll A, et al. Single-dose pharmacokinetics of temocillin in plasma and soft tissues of healthy volunteers after intravenous and subcutaneous administration: a randomized crossover microdialysis trial. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(9):2650–6.
146. Mayo PR, Huizinga RB, Ling SY, Freitag DG, Aspeslet LJ, Foster RT. Voclosporin food effect and single oral ascending dose pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(8):819–26.
147. McCarthy JS, Donini C, Chalon S, Woodford J, Marquart L, Collins KA, et al. A phase 1, placebo-controlled, randomized, single ascending dose study and a volunteer infection study to characterize the safety, pharmacokinetics, and antimalarial activity of the plasmodium phosphatidylinositol 4-kinase inhibitor MMV390048. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):E657–64.
148. McCarthy JS, Lotharius J, Rückle T, Chalon S, Phillips MA, Elliott S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and activity of the novel long-acting antimalarial DSM265: a two-part first-in-human phase 1a/1b randomised study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):626–35.
149. Moosavi S, Borema T, Ewesuedo R, Harris S, Levy J, May TB, et al. PF-06881894, a Proposed Biosimilar to Pegfilgrastim, Versus US-Licensed and EU-Approved Pegfilgrastim Reference Products (Neulasta®): Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Safety of Single or Multiple Subcutaneous Doses in Healthy Volunt. *Adv Ther.* 2020;37(7):3370–91.
150. Moreno O, Butler T, Zann V, Willson A, Leung P, Connor A. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ME-401, an Oral, Potent, and Selective Inhibitor of Phosphatidylinositol 3-Kinase P110 δ , Following Single Ascending Dose Administration to Healthy Volunteers. *Clin Ther.* 2018;40(11):1855–67.
151. Mouton JW, Van Peer A, De Beule K, Van Vliet A, Donnelly JP, Soons PA. Pharmacokinetics of itraconazole and hydroxyitraconazole in healthy subjects after single and multiple doses of a novel formulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(12):4096–102.
152. Murase T, Takizawa M, Galitz L, Flach S, Murray V, Gufford B, et al. Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of Single Ascending Doses of ASP5354, an Investigational Imaging Product, in Healthy Adult Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(12):1460–8.
153. Na JY, Yoon DY, Yoo H, Lee SH, Yu KS, Jang IJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic characteristics of vutigliabridin: A first-in-class, first-in-human study. *Clin Transl Sci.* 2022;15(11):2744–57.
154. Namour F, Wessels DH, Pascual MH, Reynolds D, Sultan E, Lenfant B. Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(1):170–5.
155. Neelakantan S, Oemar B, Johnson K, Rath N, Salganik M, Berman G, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PF-06823859, an Anti-Interferon β Monoclonal Antibody: A Randomized, Phase I, Single- and Multiple-Ascending-Dose Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(3):307–16.
156. Nelson CH, Etchevers K, Yi S, Breckenridge D, Hepner M, Patel U, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Selonsertib, an Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 (ASK1) Inhibitor, Following First-in-Human Single and Multiple Ascending Doses in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(9):1109–17.
157. Ogata K, Shimizu T, Masumoto H, Oguma T, Sugiyama N, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel factor xa inhibitor DY-807f in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2015;135(4):594–601.

158. Oh J, Huh KY, Cho YG, Cha JE, Kim SJ, Yoon SH, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics and pharmacodynamics of HL2351, a novel hybrid fc-fused interleukin-1 receptor antagonist, in healthy subjects: A first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(2):372–9.
159. Oh J, Lee SH, Kim A, Yoon J, Jang K, Lee DH, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Characteristics of a Novel Nonopioid Analgesic, VVZ-149 Injections in Healthy Volunteers: A First-in-Class, First-in-Human Study. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(1):64–73.
160. Okour M, Gress A, Zhu X, Rieman D, Lickliter JD, Brigandi RA. First-in-Human Pharmacokinetics and Safety Study of GSK3008356, a Selective DGAT1 Inhibitor, in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1088–99.
161. Owens TD, Smith PF, Redfern A, Xing Y, Shu J, Karr DE, et al. Phase 1 clinical trial evaluating safety, exposure and pharmacodynamics of BTK inhibitor tolebrutinib (PRN2246, SAR442168). *Clin Transl Sci.* 2022;15(2):442–50.
162. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):19–26.
163. Paquette JM, Rufiange M, Niculita MI, Massicotte J, Lefebvre M, Colin P, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of trimebutine 3-thiocarbamoylbenzenesulfonate (GIC-1001) in a randomized phase I integrated design study: Single and multiple ascending doses and effect of food in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2014;36(11):1650–64.
164. Parmar D V., Kansagra KA, Momin T, Patel HB, Jansari GA, Bhavsar J, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Oral NLRP3 Inflammasome Inhibitor ZYL1: First-in-Human Phase 1 Studies (Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose). *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2023;12(2):202–11.
165. Pawsey S, Wood M, Browne H, Donaldson K, Christie M, Warrington S. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of FAAH Inhibitor V158866: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase I Study in Healthy Volunteers. *Drugs R D.* 2016;16(2):181–91.
166. Peeva E, Hodge MR, Kieras E, Vazquez ML, Goteti K, Tarabar SG, et al. Evaluation of a Janus kinase 1 inhibitor, PF-04965842, in healthy subjects: A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(8):1776–88.
167. Perelló J, Joubert PH, Ferrer MD, Canals AZ, Sinha S, Salcedo C. First-time-in-human randomized clinical trial in healthy volunteers and haemodialysis patients with SNF472, a novel inhibitor of vascular calcification. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2867–76.
168. Perera V, Wang Z, Luetzgen J, Li D, DeSouza M, Cerra M, et al. First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor Xla inhibitor. *Clin Transl Sci.* 2022;15(2):330–42.
169. Petersenn S, Hu K, Maldonado M, Zhang Y, Lasher J, Bouillaud E, et al. Tolerability and dose proportional pharmacokinetics of pasireotide administered as a single dose or two divided doses in healthy male volunteers: A single-center, open-label, ascending-dose study. *Clin Ther.* 2012;34(3):677–88.
170. Pharmacokinetics S. Single-Dose Pharmacokinetics, Excretion, and Metabolism of Zoliflodacin, a Novel Spiropyrimidinetrione Antibiotic, in Healthy Volunteers. 2019;63(1):1–14.
171. Phase A, Lim JJ, Derby MA, Zhang Y, Deng R, Pelletier I, et al. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Ascending- Dose Study To Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of an Anti-Influenza B Virus Monoclonal Antibody, MHAB5553A, in Healthy Volunteers. 2017;61(8):1–10.
172. Phase A, To SS, Staphylococcus A-. A Phase 1, Randomized, Single-Ascending-Dose Study To Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of DSTA4637S, an Anti-Staphylococcus aureus Thiomab Antibody-Antibiotic Conjugate, in Healthy Volunteers. 2019;63(6):1–12.
173. Pitchford LM, Rathmacher JA, Fuller JC, Daniels JS, Morrison RD, Akers WS, et al. First-in-human study assessing safety, tolerability, and pharmacokinetics of 2-hydroxybenzylamine acetate, a

- selective dicarbonyl electrophile scavenger, in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):1–6.
174. Pohl O, Marchand L, Gotteland JP, Coates S, Täubel J, Lorch U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of OBE022, a selective prostaglandin F₂ α receptor antagonist tocolytic: A first-in-human trial in healthy postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(8):1839–55.
 175. Poirier N, Blancho G, Hiance M, Mary C, Van Assche T, Lempoels J, et al. First-in-Human Study in Healthy Subjects with FR104, a Pegylated Monoclonal Antibody Fragment Antagonist of CD28. *J Immunol*. 2016;197(12):4593–602.
 176. Port A, Shaw J V., Klopp-Schulze L, Bytyqi A, Vetter C, Hussey E, et al. Phase 1 study in healthy participants of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of enpatoran (M5049), a dual antagonist of toll-like receptors 7 and 8. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(5):1–12.
 177. Postnov A, Schmidt ME, Pemberton DJ, de Hoon J, van Hecken A, van den Boer M, et al. Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibition by JNJ-42165279: A Multiple-Ascending Dose and a Positron Emission Tomography Study in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*. 2018;11(4):397–404.
 178. Prothon S, Aurivillius M, Tehler U, Eriksson UG, Aggarwal A, Chen Y. Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Selective Glucocorticoid Receptor Modulator Velsecorat (AZD7594) Following Inhalation in Healthy Volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16(January):485–97.
 179. Qureshi IA, Tirucherai G, Ahlijanian MK, Kolaitis G, Bechtold C, Grundman M. A randomized, single ascending dose study of intravenous BII092 in healthy participants. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2018;4:746–55.
 180. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Safety, pharmacokinetics, and antimalarial activity of the novel plasmodium eukaryotic translation elongation factor 2 inhibitor M5717: a first-in-human, randomised, placebo-controlled, double-blind, single ascending dose study and volunteer infection stu. 2020;(January):19–21.
 181. Rein-Hedin E, Sjöberg F, Waters S, Sonesson C, Waters N, Huss F, et al. First-in-Human Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Pirepemat, a Cortical Enhancer, in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(12):1485–94.
 182. Richard F, van Lier JJ, Roubert B, Haboubi T, Göhring UM, Dürrenberger F. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: First-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol*. 2020;95(1):68–77.
 183. Rico S, Antonijuan RM, Gich I, Borrell M, Fontcuberta J, Monreal M, et al. Safety assessment and pharmacodynamics of a novel ultra low molecular weight heparin (RO-14) in healthy volunteers - A first-time-in-human single ascending dose study. *Thromb Res*. 2011;127(4):292–8.
 184. Rocha JF, Santos A, Gama H, Moser P, Falcão A, Pressman P, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of FAAH Inhibitor BIA 10-2474: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(2):391–403.
 185. Rosario M, Wyant T, Leach T, Sankoh S, Scholz C, Parikh A, et al. Vedolizumab Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability Following Administration of a Single, Ascending, Intravenous Dose to Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig*. 2016;36(11):913–23.
 186. Rosenberg G, Angel I, Kozak A. Clinical pharmacology of DP-b99 in healthy volunteers: First administration to humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(1):7–16.
 187. Roupheal NG, Hurwitz SJ, Hart M, Beck A, Anderson EJ, Deye G, et al. Phase Ib trial to evaluate the safety and pharmacokinetics of multiple ascending doses of filociclovir (MBX-400, cyclopropavir) in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9):1–9.
 188. Ruff D, Crockford D, Girardi G, Zhang Y. A randomized, placebo-controlled, single and multiple dose study of intravenous thymosin β 4 in healthy volunteers. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1194:223–9.

189. Sadiq MW, Asimus S, Belvisi MG, Brailsford W, Fransson R, Fuhr R, et al. Characterisation of pharmacokinetics, safety and tolerability in a first-in-human study for AZD8154, a novel inhaled selective PI3K γ dual inhibitor targeting airway inflammatory disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(1):260–70.
190. Safety AF, Zhao C, Lv Y, Zhu Y, Wei M, Liu M, et al. A First-in-Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Benapenem in Healthy Chinese Volunteers Cai-Yun. 2019;63(3):1–10.
191. Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, Sakai S, Samukawa Y. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple luseogliflozin dosing in healthy Japanese males: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2014;31(3):345–61.
192. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W, et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord*. 2017;32(2):211–8.
193. Seitz L, Jin L, Leleti M, Ashok D, Jeffrey J, Rieger A, et al. Safety, tolerability, and pharmacology of AB928, a novel dual adenosine receptor antagonist, in a randomized, phase 1 study in healthy volunteers. *Invest New Drugs*. 2019;37(4):711–21.
194. Shafiq N, Rajagopalan S, Kushwaha HN, Mittal N, Chandurkar N, Bhalla A, et al. Single ascending dose safety and pharmacokinetics of CDRI-97/78: First-in-human study of a novel antimalarial drug. *Malar Res Treat*. 2014;2014(Figure 1):1–10.
195. Sheikh S, Hamilton FW, Nava GW, Gregson FKA, Arnold DT, Riley C, et al. Are aerosols generated during lung function testing in patients and healthy volunteers? Results from the AERATOR study. *Thorax*. 2022;77(3):292–4.
196. Shen Z, Gillen M, Miner JN, Bucci G, Wilson DM, Hall JW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2077–86.
197. Sheng L, Li X. safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of novel glucokinase activator HMS5552: results from a first-in-human single ascending dose study. 2016;1619–26.
198. Singh RSP, Pradhan V, Roberts ES, Scaramozza M, Kieras E, Gale JD, et al. Safety and Pharmacokinetics of the Oral TYK2 Inhibitor PF-06826647: A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study. *Clin Transl Sci*. 2021;14(2):671–82.
199. Single- SF, Escalation M. Safety , Tolerability , and Pharmacokinetics of the Novel Hepatitis. 2021;65(10):1–10.
200. Sjöberg F, Waters S, Löfberg B, Sonesson C, Waters N, Tedroff J. A first-in-human oral dose study of mesdopetam (IRL790) to assess its safety, tolerability, and pharmacokinetics in healthy male volunteers. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(3):1–7.
201. Stasi K, Alshare Q, Jain M, Wald M, Li Y. Topical Ocular TRPV1 Antagonist SAF312 (Libvatrep) Demonstrates Safety, Low Systemic Exposure, and No Anesthetic Effect in Healthy Participants. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(11):1–14.
202. Sumita Y, Iwamoto N, Seki M, Yoshida T, Honma R, Iwatake M, et al. Phase 1 clinical study of cell therapy with effective-mononuclear cells (E-MNC) for radiogenic xerostomia (first-in-human study) (FIH study on E-MNC therapy for radiogenic xerostomia). *Med (United States)*. 2020;99(26):E20788.
203. Tabuchi H, Katsurabara T, Mori M, Aoyama M, Obara T, Yasuda N, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of E6011, a Novel Humanized Antifractalkine (CX3CL1) Monoclonal Antibody: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Single-Ascending-Dose Study. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(5):688–701.
204. Takizawa M, Cerneus D, Michon I, Rijnders S, van der Heide D, Meijer J, et al. The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ASP3652 in First-in-Human and Ascending Multiple Oral Dose Studies in Healthy Subjects. *Adv Ther*. 2020;37(9):3878–900.

205. Tamaki S, Shibata T, Hunt T, Gerhardt B, Yamada H, Pai SM. Pharmacokinetics, Food Effect, Ketoconazole Interaction, and Safety of JTK-853, a Novel Nonnucleoside HCV Polymerase Inhibitor, After Ascending Single and Multiple Doses in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(3):371–84.
206. Tanaka M, Kato K, Hakusui H, Murakami Y, Sato K, Ito Y, et al. Pharmacokinetics and safety of ascending single doses of DZ-2640, a new oral carbapenem antibiotic, administered to healthy Japanese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(3):578–82.
207. Täubel J, Ferber G, Fernandes S, Santamaría E, Izquierdo I. Cardiac Safety of Rupatadine in a Single-Ascending-Dose and Multiple-Ascending-Dose Study in Healthy Japanese Subjects, Using Intensive Electrocardiogram Assessments—Comparison With the Previous White Caucasian Thorough QT Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(1):67–76.
208. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs.* 2018;32(11):1053–67.
209. Tiecke E, Rainisio M, Guentert T, Müller S, Hochman L, Kaplan E, et al. First-in-Human Single-Ascending-Dose, Multiple-Dose, and Food Interaction Studies of NRD.E1, an Innovative Nonopioid Therapy for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(9):1012–27.
210. Tiffany C, Dumont EF, Hossain M, Srinivasan M, Swift B. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of gepotidacin administered as single or repeat ascending doses, in healthy adults and elderly subjects. *Clin Transl Sci.* 2022;(May):2251–64.
211. Tillner J, Posch MG, Wagner F, Teichert L, Hijazi Y, Einig C, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: Results of randomized, placebo-controlled first-in-human and first-in-patient trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(1):120–8.
212. Timmers M, Ravenstijn P, Xi L, Triana-Baltzer G, Furey M, Van Hemelryck S, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of JNJ-54175446, a brain permeable P2X7 antagonist, in a randomised single-ascending dose study in healthy participants. *J Psychopharmacol.* 2018;32(12):1341–50.
213. Timmers M, Sinha V, Darpo B, Smith B, Brown R, Xue H, et al. Evaluating Potential QT Effects of JNJ-54861911, a BACE Inhibitor in Single- and Multiple-Ascending Dose Studies, and a Thorough QT Trial With Additional Retrospective Confirmation, Using Concentration-QTc Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(7):952–64.
214. Ting LSL, Praestgaard J, Grunenber N, Yang JC, Leeds JA, Pertel P. A first-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-ascending oral dose study to assess the safety and tolerability of LFF571 in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5946–51.
215. To MS, Eckburg PB, Ge Y, Hafkin B. Single- and Multiple-Dose Study To Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Food Effect of Oral MRX-I versus Linezolid in Healthy Adult Subjects. 2017;61(4):1–12.
216. Tong G, Wang JS, Sverdlov O, Huang SP, Slemmon R, Croop R, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-ascending dose study of the oral γ -secretase inhibitor BMS-708163 (Avagacestat): Tolerability profile, pharmacokinetic parameters, and pharmacodynamic markers. *Clin Ther.* 2012;34(3):654–67.
217. Tuettenberg J, Seiz M, Debatin KM, Hollburg W, Von Staden M, Thiemann M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of APG101, a CD95-Fc fusion protein, in healthy volunteers and two glioma patients. *Int Immunopharmacol.* 2012;13(1):93–100.
218. Turncliff R, Dipetrillo L, Silverman B, Ehrich E. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of samidorphan, a novel opioid antagonist, in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2015;37(2):338–48.

219. Ullmann U, Haller J, Decourt JP, Girault N, Girault J, Richard-Caudron AS, et al. A single ascending dose study of epigallocatechin gallate in healthy volunteers. *J Int Med Res.* 2003;31(2):88–101.
220. Urata Y, Paintsil E, Cheng YC, Matsuda T, Sevinsky H, Hawthorne D, et al. Randomized, placebo-controlled single-ascending-dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of the HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor, BMS-986001, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(6):657–64.
221. Van Eldik LJ, Sawaki L, Bowen K, Laskowitz DT, Noveck RJ, Hauser B, et al. First-in-Human Studies of MW01-6-189WH, a Brain-Penetrant, Antineuroinflammatory Small-Molecule Drug Candidate: Phase 1 Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Studies in Healthy Adult Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(2):131–43.
222. Varki R, Pequignot E, Leavitt MC, Ferber A, Kraft WK. A glycosylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor produced in a novel protein production system (AVI-014) in healthy subjects: A first-in human, single dose, controlled study. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:1–8.
223. Vernillet L, Greene SA, Kamin M. Pharmacokinetics of Cenobamate: Results From Single and Multiple Oral Ascending-Dose Studies in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(4):428–43.
224. Volunteers HA. A First-in-Human Trial of GLS4, a Novel Inhibitor of Hepatitis B Virus Capsid Assembly, following Single- and Multiple- Ascending-Oral-Dose Studies with or without Ritonavir in Healthy Adult Volunteers. 2020;64(1):1–14.
225. Wach A, Dembowsky K, Dale GE. Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Murepavadin Multiple Ascending Doses. 2018;1–10.
226. Walzer M, Marek GJ, Wu R, Nagata M, Han D. Single- and Multiple-Dose Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Profiles of ASP8062: Results From 2 Phase 1 Studies. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):297–306.
227. Wang H, Ou N, Lang L, Shi R, Hu P, Jiang J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous ilaprazole in healthy subjects after single ascending doses. *Xenobiotica.* 2016;46(12):1133–41.
228. Wang M na, Kuang Y, Gong L ying, Hua Y, Pei Q, Guo C xian, et al. First-in-human, phase I single-ascending-dose study of the safety, pharmacokinetics, and relative bioavailability of selatinib, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor in healthy subjects. *Invest New Drugs.* 2020;38(6):1826–35.
229. Wang S, Chen G, Merlo Pich E, Affinito J, Cwik M, Faessel HM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety assessment of multiple doses of soticlestat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2899–908.
230. Wang X, Gupta P, Malhotra BK, Farooqui SA, Le VH, Wojciechowski J, et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of the Effect of Abrocitinib on QT Intervals in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(9):1036–45.
231. Wang X, Liu L, Qi L, Lei C, Li P, Wang Y, et al. A first-in-human, randomized, double-blind, single- and multiple-dose, phase I study of recombinant human thymosin β 4 in healthy Chinese volunteers. *J Cell Mol Med.* 2021;25(17):8222–8.
232. Wang X, Zhang ZY, Wang J, Powers D, Arora S, Lu S, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Rolapitant Administered Intravenously Following Single Ascending and Multiple Ascending Doses in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(2):160–71.
233. Weber C, Dumont E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 9-cis-retinoic acid in healthy men. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(7):566–74.
234. Wittke B, Mackie IJ, Machin SJ, Timm U, Zell M, Goggin T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ro 44-3888 after single ascending oral doses of sibrifiban, an oral platelet aggregation inhibitor, in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47(5):521–30.

235. Wong YN, Simcoe D, Hartman LN, Laughton WB, King SP, McCormick GC, et al. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(1):30–40.
236. Wu M, Li C, Zhang H, Sun J, Zhu X, Li X, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Felbinac Trometamol in Healthy Chinese Volunteers: A First-in-Human Single- and Multiple-Dose Escalation Phase I Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Design. *CNS Drugs*. 2020;34(8):867–77.
237. Wu M, Zhang H, Li Q, Chen H, Fang M, Yang L, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the QX002N anti-IL-17 Monoclonal Antibody: A Phase I, Randomized, Double-Blind, Single Ascending Dose Study in Healthy Chinese Volunteers. *Front Pharmacol*. 2022;12(March):1–7.
238. Wu X, Li N, Wang G, Liu W, Yu J, Cao G, et al. Tolerability, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of a novel SARS-CoV-2 neutralizing antibody, etesevimab, in chinese healthy adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, first-in-human phase 1 study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(8):1–13.
239. Yamaguchi T, Kudou K, Okamoto H, Chen C, Whiting R, Sekino H. Evaluating the Safety, Tolerability, and Disposition of Trazpiroben, a D2/D3 Receptor Antagonist: Phase I Single- and Multiple-Ascending Dose Studies in Healthy Japanese Participants. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11(6):695–706.
240. Yang H, Merica E, Chen Y, Cohen M, Goldwater R, Kosinski PA, et al. Phase 1 Single- and Multiple-Ascending-Dose Randomized Studies of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AG-348, a First-in-Class Allosteric Activator of Pyruvate Kinase R, in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(2):246–59.
241. Yao HM, Jones SR, Morales S, Moosavi S, Zhang J, Freyman A, et al. Phase I/II study to assess the clinical pharmacology and safety of single ascending and multiple subcutaneous doses of PF-06881894 in women with non-distantly metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(6):1033–48.
242. Ye Y, Gaudy A, Schafer P, Thomas M, Weiss D, Chen N, et al. First-in-Human, Single- and Multiple-Ascending-Dose Studies in Healthy Subjects to Assess Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety/Tolerability of Iberdomide, a Novel Cereblon E3 Ligase Modulator. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(5):471–85.
243. Yin W, Han D, Khudyakov P, Behrje R, Posener J, Laurenza A, et al. A phase 1 study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of TAK-041 in healthy participants and patients with stable schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3872–82.
244. Youngberg S, Brandt E, Barve A, Machineni S, Jones CT, Dabovic K, et al. A first-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple ascending oral dose study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BZF961 with and without ritonavir in healthy adult volunteers. *J Drug Assess*. 2018;7(1):66–74.
245. Zhang H, Gao L, Lou J, Wu M, Chen H, Yang L, et al. First-In-Human Study on Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single and Multiple Escalating Doses of Hepenofovir, a Novel Hepatic Targeting Prodrug of Tenofovir in Healthy Chinese Subjects. *Front Pharmacol*. 2022;13(May):1–10.
246. Zhang H, Liu J, Zhu X, Li X, Chen H, Wu M, et al. A Phase I Study on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DJT1116PG, a Novel Selective Inhibitor of Sodium-glucose Cotransporter Type 2, in Healthy Individuals at Steady State. *Clin Ther*. 2020;42(5):892–905.e3.
247. Zhang H, Wu M, Hu Y, Li C, zheng W, Liu J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MT-1207, a novel multitarget blocker of α 1 receptor, 5-HT2A receptor, and calcium channel, in healthy subjects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(3):271–8.
248. Zhang Y fan, Liu Y mei, Yu C, Wang Y ting, Zhan Y, Liu H yan, et al. Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Profiles of Henagliflozin, a Novel Selective Inhibitor of Sodium-Glucose

- Cotransporter 2, in Healthy Subjects Following Single- and Multiple-dose Administration. *Clin Ther.* 2021;43(2):396–409.
249. Zhao Q, Li P, Jiang J, Hu P. Pharmacokinetics of Single Ascending Doses and Multiple Doses of 20(S)-Ginsenoside Rg3 in Chinese Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;41(6):845–53.
250. Zhao Y, Xie L, Ou N, Wu J, Zhang H, Zhou S, et al. Tolerability, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SHRO534, a potent G protein-coupled receptor 40 (GPR40) agonist, at single- and multiple-ascending oral doses in healthy Chinese subjects. *Xenobiotica.* 2021;51(3):297–306.

Bibliografia dels articles consultats (Articles Bioequivalència)

1. Abdallah RM, Alam SM, Awaad FM, Dham R, El-Kersh A, El-Laithy A, et al. Bioequivalence of two brands of ciprofloxacin 750mg tablets (Sarf® and Ciprobay®) in healthy human volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(4):423–9.
2. Abhyankar D, Shedage A, Gole M, Raut P. Pharmacokinetics of fixed-dose combination of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine, and efavirenz: results of a randomized, crossover, bioequivalence study. *Int J STD AIDS.* 2017;28(5):491–8.
3. Abhyankar D, Shedage A, Gole M, Raut P. Bioequivalence study of rivastigmine 6 mg Capsules (Single Dose) in healthy volunteers. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2017;32(6):360–6.
4. Agarwal S, Das A, Ghosh D, Sarkar AK, Chattaraj TK, Pal TK. Comparative bioequivalence study of leflunomide tablets in indian healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(3):145–8.
5. Agarwal S, Solomon WDS, Gowda KV, Selvan PS, Ghosh D, Sarkar AK, et al. Bioequivalence study of a fixed dose combination of nitazoxanide and ofloxacin in Indian healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2007;57(10):679–83.
6. Ahmad M, Murtaza G, Akhtar N, Siddique F, Khan SA. Bioequivalence study of two brands of meloxicam tablets in healthy human Pakistani male subjects. *Acta Pol Pharm - Drug Res.* 2011;68(1):115–9.
7. Al Jalali V, Matzneller P, Wulkersdorfer B, Chou S, Bahmany S, Koch BCP, et al. Clinical pharmacokinetics of fosfomycin after continuous infusion compared with intermittent infusion: A randomized crossover study in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(1):1–27.
8. Alkhalidi BA, Tamimi JJ, Salem II, Ibrahim H, Sallam AAI. Assessment of the bioequivalence of two formulations of clarithromycin extended-release 500-mg tablets under fasting and fed conditions: A single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy Jordanian male volunteers. *Clin Ther.* 2008;30(10):1831–43.
9. Almeida S, Filipe A, Almeida A, Antonijoan R, García-Gea C, Gich I, et al. Comparative study on the bioequivalence of two different gabapentin formulations: A randomised, two-period, two-sequence, crossover clinical trial in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2006;56(2):59–63.
10. Alonso Campero R, Bernardo Escudero R, Del Cisne Valle Alvarez D, González de la Parra M, Namur Montalvo S, Burke Fraga V, et al. Bioequivalence of Two Commercial Preparations of trimethoprim/sulfamethoxazole: A randomized, single-dose, single-blind, crossover trial. *Clin Ther.* 2007;29(2):326–33.
11. Al-rashood KA, Al-khamis KI, El-sayed YM, Al-bella S, Al-yamani MA, Alam SM, et al. Bioequivalence evaluation of norfloxacin 400 mg tablets (Uroxin® and Noroxin®) in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2000;21(5):175–9.
12. Al-Rashood KA, Al-Khamis KI, El-Sayed YM, Al-Bella S, Al-Yamani MA, Mahmood Alam S, et al. Bioequivalence evaluation of lomefloxacin 400 mg tablets (Lomax® versus Maxaquin®) in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 1999;20(9):407–10.
13. Al-Talla ZA, Akrawi SH, Tolley LT, Sioud SH, Zaater MF, Emwas AHM. Bioequivalence assessment of two formulations of ibuprofen. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:427–33.
14. Amsden GW, Whitaker AM, Johnson PW. Lack of bioequivalence of levofloxacin when coadministered with a mineral-fortified breakfast of juice and cereal. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(9):990–5.
15. Armando YP, Schramm SG, de Freitas Silva M, Kano EK, Koono EEM, Porta V, et al. Bioequivalence assay between orally disintegrating and conventional tablet formulations in healthy volunteers. *Int J Pharm.* 2009;366(1–2):149–53.

16. Ayan Das, Jayanti Mukherjee, Goutam Dey, Amlan K. Sarkar, Bijoy K. Sahoo, Uday S. Chakrabarty, Utpal Nandi TKP. Bioequivalence study of levofloxacin tablets in healthy Indian volunteers using HPLC. 2011;1–5.
17. Batolar LS, Iqbal M, Monif T, Khuroo A, Sharma PL. Bioequivalence and pharmacokinetic comparison of 3 metformin extended/sustained release tablets in healthy Indian male volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(1):22–6.
18. Bekersky I, Dressler D. Bioequivalence of 1 and 5 mg Tacrolimus Capsules Using a Replicate Study Design. 1999;15:1032–7.
19. Benziger DP, Miotto J, Grandy RP, Thomas GB, Swanton RE, Fitzmartin RD. A Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Study of Controlled-Release Oxycodone. 1997;13(2):75–82.
20. Blode H, Klipping C, Richard F, Trummer D, Rohde B, Diefenbach K. Bioequivalence study of an oral contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone/levomefolate calcium relative to ethinylestradiol/drospirenone and to levomefolate calcium alone. *Contraception.* 2012;85(2):177–84.
21. Boulton DW, Chang M, Griffen SC, Kitaura C, Lubin S, Pollack A, et al. Fed and Fasted Single-dose Assessment of Bioequivalence of Dapagliflozin and Metformin Extended-release Fixed-dose Combination Tablets Relative to Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Subjects. *Clin Ther.* 2016;38(1):99–109.
22. Cánovas M, Cabré F, Polonio F. Bioequivalence study of two oral formulations of Irbesartan 300 mg in healthy volunteers. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64(1):53–6.
23. Cánovas M, Cabré F, Polonio F. Bioequivalence studies for 2 different strengths of irbesartan/hydrochlorothiazide combination in healthy volunteers: 300/25 mg and 300/125 mg film-coated tablets. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64(5):257–62.
24. Cánovas M, Canals M, Polonio F, Cabré F. Bioequivalence study of 2 orodispersible formulations of zolmitriptan 5mg in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(10):482–6.
25. Cánovas M, Rios J, Domenech G, Cebrecos J, Pelagio P, Canals M, et al. Bioequivalence study of 2 orodispersible formulations of ondansetron 8 mg in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(2):59–62.
26. Cawello W, Bökens H, Nickel B, Andreas JO, Halabi A. Tolerability, pharmacokinetics, and bioequivalence of the tablet and syrup formulations of lacosamide in plasma, saliva, and urine: Saliva as a surrogate of pharmacokinetics in the central compartment. *Epilepsia.* 2013;54(1):81–8.
27. Cawello W, Bonn R, Boekens H. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. *Pharmacology.* 2012;90(1–2):40–6.
28. Chaulet JF, Nony P, Bévalot F, Girard P, Chabaud S, Mounier C, et al. Bioequivalence evaluation of a fixed combination of chloroquine and proguanil in a capsule formulation versus a standard medication. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2002;52(5):407–12.
29. Chen J, Jiang B, Lou H, Yu L, Ruan Z. Bioequivalence studies of 2 oral cefaclor capsule formulations in Chinese healthy subjects. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(3):134–7.
30. Chen J, Jiang B, Lou H, Yu L, Ruan Z. Bioequivalence evaluation of cefdinir in healthy fasting subjects. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(1):9–13.
31. Chen J, Zhuang J, Wu J, Chen X, Wang X, Huang L, et al. Bioequivalence of Oral Formulations of Anastrozole in Healthy Chinese Male Volunteers: A Randomized, Single-Dose, Two-Period, Two-Sequence Crossover Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(2):217–22.
32. Chen J, Jiang WM, Gao XL, Jiang X, Zhang QZ, Zheng ZH. Bioequivalence evaluation of two rabeprazole enteric coated formulations in healthy Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;29(2):103–6.
33. Chen L, Jiang X, Huang L, Lan K, Wang H, Hu L, et al. Bioequivalence of a single 10-mg dose of finasteride 5-mg oral disintegrating tablets and standard tablets in healthy adult male Han

- Chinese volunteers: A randomized sequence, open-label, two-way crossover study. *Clin Ther.* 2009;31(10):2242–8.
34. Chen Q, Zhang MQ, Liu Y, Liu YM, Li SJ, Lu C, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of 2 tablet formulations of olanzapine in healthy Chinese volunteers: A randomized, open-label, single-dose study. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(11):508–12.
 35. Chen Y, Guo F, Wang X, Liu LY, Yang C, Xiong YQ, et al. Evaluation of the Bioequivalence of Acarbose in Healthy Chinese People. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(10):1225–30.
 36. Coe MA, Phipps RAJ, Cone EJ, Walsh SL. Bioavailability and pharmacokinetics of oral cocaine in humans. *J Anal Toxicol.* 2018;42(5):285–92.
 37. Dadey E. Bioequivalence of 2 Formulations of Sildenafil Oral Soluble Film 100 mg and Sildenafil Citrate (Viagra) 100 mg Oral Tablets in Healthy Male Volunteers. *Am J Ther.* 2017;24(4):e373–80.
 38. Daher A, Pitta L, Santos T, Barreira D, Pinto D. Using a single tablet daily to treat latent tuberculosis infection in Brazil: Bioequivalence of two different isoniazid formulations (300 mg and 100 mg) demonstrated by a sensitive and rapid high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):543–50.
 39. Damle B, Ullah I, Doll W, Wiley G, Knupp C. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(3):255–61.
 40. Daniel E Shumer, Natalie J Nokoff NPS, Erin C. Dowd, M.D.a, Michael J. Frank, Ph.D.b, Anne Collins, Ph.D.c, James M. Gold, and Deanna M. Barch PD. Bioequivalence and therapeutic equivalence of generic and brand bupropion in adults with major depression: A randomized clinical trial. *Physiol Behav.* 2017;176(12):139–48.
 41. Davanço MG, Meulman J, Guzmán MRP, Palomino DMH, Tuiran CMG, Duarte FG, et al. A randomized, single-dose, two-sequence, two-period, crossover study to assess the bioequivalence between two formulations of clonazepam tablet in healthy subjects. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019;45(12):1982–7.
 42. de Bruin TWA, Reece S, Hamer-Maansson JE, Parikh S, Tang W. Bioequivalence of fixed-dose combinations of dapagliflozin and metformin with single-component tablets in healthy subjects and the effect of food on bioavailability. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(2):118–30.
 43. De Campos DR, Vieira NR, Bernasconi G, Barros FAP, Meurer EC, Marchioretto MA, et al. Bioequivalence of Two enteric coated formulations of pantoprazole in healthy volunteers under fasting and fed conditions. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2007;57(6):309–14.
 44. De Freitas Silva M, Schramm SG, Kano EK, Koono EEM, Manfio JL, Porta V, et al. Metronidazole immediate release formulations: A fasting randomized open-label crossover bioequivalence study in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(10):490–5.
 45. De Gregori S, Cipollina L, De Silvestri A, Ventura M, Michelini R, Morosini M, et al. Bioequivalence of a new oral levosulpiride formulation compared with a standard one in healthy volunteers. *Ther Drug Monit.* 2017;39(2):118–23.
 46. de la Peña A, Seger M, Soon D, Scott AJ, Reddy SR, Dobbins MA, et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200U/mL relative to insulin lispro (Humalog®) 100U/mL. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(1):69–75.
 47. De Mey C, Dimitrova V, Lennartz P, Wangemann M. Bioequivalence of a novel minitabket formulation of levetiracetam. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(2):94–8.
 48. De QZ, Kai LH, Wei XT, Feng L, Duan H, Xin GJ, et al. Evaluation of the bioequivalence and pharmacokinetics of two formulations of secnidazole after single oral administration in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2007;57(11):723–6.
 49. De QZ, Kai LH, Wei XT, Feng L, Duan H, Xin GJ, et al. Evaluation of the bioequivalence and pharmacokinetics of two formulations of secnidazole after single oral administration in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2007;57(11):723–6.

50. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Viridis A, Massimetti G, Gori G, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):34–42.
51. Desai A, Helmick M, Heo N, Moy S, Stanhope S, Goldwater R, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of isavuconazole administered as isavuconazonium sulfate intravenous solution via nasogastric tube or orally in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(9):1–9.
52. Di Girolamo G, Czerniuk P, Bertuola R, Keller GA. Bioequivalence of two tablet formulations of clopidogrel in healthy argentinian volunteers: A single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study. *Clin Ther*. 2010;32(1):161–70.
53. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bulp JL, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *Jama*. 1997;277(15):1205–13.
54. Duarte LF, Silva LC, Vanunci MLP, Stein TAM. Fluoxetine Bioequivalence Study : Quantification of Fluoxetine by Liquid Chromatography Coupled. 2010;10(2):1053–61.
55. Dugger HA, Carlson JD, Henderson W, Erdmann GR, Alam SM, Dham R. Bioequivalence evaluation of lansoprazole 30-mg capsules (Lanfast® and Lanzor®) in healthy volunteers. *Eur J Pharm Biopharm*. 2001;51(2):153–7.
56. Effi Setiawati, Asri Purnomo, Siti HawaDeniati, Danang Agung Yunaidi, LuciaRat Handayani, Gunawan Harinato IDS. Bioequivalence Study of Two Minocycline Capsule Formulations in Healthy Volunteers. 59:0–4.
57. Effi Setiawati, Danang Agung Yunaidi1, LuciaRat Handayani1, Iwan Dwi Santoso, Arini Setiawati RRT. Bioequivalencestudyoftwoclopidogrelfilm-coatedtabletformulationsinhealthyvolunteers. 2011;3–6.
58. Effi Setiawati, Siti HawaDeniati, Danang Agung Yunaidi, LuciaRat Handayani, Iwan Dwi Santoso, Joan AprillaArland, Arini Setiawati LYL. Bioequivalence study of two perindopril erbumine tablet formulations in healthy volunteers. 2011;1(4):2–6.
59. Eradiri O, Sista S, Lai JCK, Nguyen OH, Silverstone PH. Single- and multiple-dose bioequivalence of two once-daily tramadol formulations using stereospecific analysis of tramadol and its demethylated (M1 and M5) metabolites. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1593–604.
60. Erhard Groenewoud, LindaPotgieter BMF. Bioequivalence Evaluation of Rilmenidine in Healthy Volunteers. 2009;3–7.
61. Esseku F, Joshi A, Oyegbile Y, Edowhorhu G, Gbadero D, Adeyeye M. A randomized Phase I bioequivalence clinical trial of a paediatric fixed-dose combination antiretroviral reconstitutable suspension in healthy adult volunteers. *Antivir Ther*. 2013;18(2):205–12.
62. Falcão A, Lima R, Sousa R, Nunes T, Soares-Da-Silva P. Bioequivalence of eslicarbazepine acetate from two different sources of its active product ingredient in healthy subjects. *Drugs R D*. 2013;13(2):137–43.
63. Farinha A, Bica A, Pais JP, Toscano MC, Tavares P. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. *Eur J Pharm Sci*. 1999;7(4):311–5.
64. Fass R, Pieniaszek HJ, Thompson JR. Pharmacokinetic comparison of orally-disintegrating metoclopramide with conventional metoclopramide tablet formulation in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):301–6.
65. Fediuk DJ, Matschke K, Liang Y, Pelletier KB, Wei H, Shi H, et al. Bioequivalence of Ertugliflozin/Sitagliptin Fixed-Dose Combination Tablets and Coadministration of Respective Strengths of Individual Components. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(7):884–94.
66. Filipe A, Pedroso P, Almeida S, Neves R, Boudreault S. Bioequivalence study of two formulations of ibandronic acid 150-mg film-coated tablets in healthy volunteers under fasting conditions: A randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study. *Drugs R D*. 2014;14(2):105–12.

67. Fontes-Ribeiro C, Nunes T, Falcão A, Neta C, Lima R, Tavares S, et al. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093): Relative bioavailability and bioequivalence of 50 mg/mL oral suspension and 200mg and 800mg tablet formulations. *Drugs R D*. 2005;6(5):253–60.
68. Franco Spínola AC, Almeida S, Filipe A, Neves RI, Tanguay M, Yritia M. Bioequivalence of two formulations of levetiracetam. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(11):591–6.
69. Gao X, Ndongo MN, Checchio TM, Cook J, Duncan B, Labadie RR. A randomized, open-label 3-way crossover study to investigate the relative bioavailability and bioequivalence of crushed sildenafil 20mg tablets mixed with apple sauce, extemporaneously prepared suspension (EP), and intact sildenafil 20mg tablets in health. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(1):74–80.
70. Georganakis M, Tsakalof A, Zougrou F, Kontopoulos G, Tsipsios I. Evaluation of the Bioequivalence and Pharmacokinetics of Two Formulations of Rizatriptan after Single Oral Administration in Healthy Volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2004;54(1):15–9.
71. Glue P, Gale C, Menkes DB, Hung N. Evaluation of bioequivalence between clozapine suspension and tablet formulations: A multiple-dose, fed and fasted study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(11):723–7.
72. Godfrey AR, DiGiacinto J, Davis MW. Single-Dose Bioequivalence of 105-mg Fenofibric Acid Tablets Versus 145-mg Fenofibrate Tablets Under Fasting and Fed Conditions: A Report of Two Phase I, Open-Label, Single-Dose, Randomized, Crossover Clinical Trials. *Clin Ther*. 2011;33(6):766–75.
73. Guilherme MC, Pereira DG, Galuppo MP, Mendes GD, Donato JL, De Nucci G. Bioequivalence of two lithium formulations in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2006;56(7):524–8.
74. Gustavo A. Yerino, EmiliaK. Halabe, ElviraZini ECF. Bioequivalence study of two oral tablet formulations containing saquinavir mesylate boosted with ritonavir in healthy male subjects. 2011;1–7.
75. Gustavo A. Yerino, EmiliaK. Halabe, ElviraZini ECF. Bioequivalence study of two oral tablet formulations containing enofovir disoproxilfumarate in healthy volunteers. 2011;1–6.
76. Guzmán NAN, Molina DR, Núñez BF, Soto-Sosa JC, Abarca JEH. Bioequivalence and Pharmacokinetic Evaluation Study of Acetaminophen vs. Acetaminophen Plus Caffeine Tablets in Healthy Mexican Volunteers. *Drugs R D*. 2016;16(4):339–45.
78. Hao K, Yan GC, Ya NZ, Guo GM, Xiao QL, Guang JW. Bioequivalence of two tablet formulations of helicidum administered in single dose to healthy Chinese volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2007;57(8):522–5.
79. Hassan Y, Alfady SO, Azmin MN, Peh KK, Tan TFY, Noorizan AA, et al. Bioequivalence evaluation of two different formulations of ciprofloxacin tablets in healthy volunteers. *Singapore Med J*. 2007;48(9):819–23.
80. He J, Gu S, Zhang Q, Feng E, Li X, Xu G. Bioequivalence of two formulations of daidzein administered in a single dose to healthy Chinese volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2008;58(5):211–4.
81. Helmy SA, Mansour NO. In vitro dissolution and in vivo bioequivalence evaluation of two brands of trimetazidine tablets. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(2):139–43.
82. Hibberd AD, Trevillian PR, Roger SD, Wlodarczyk JH, Stein AM, Bohringer EG, et al. Assessment of the bioequivalence of a generic cyclosporine A by a randomized controlled trial in stable renal recipients. *Transplantation*. 2006;81(5):711–7.
83. Hu C, Gao D, Li D, Zhou D, Zhang L. Chinese- and French-Manufactured Immediate-Release Glucophage® Bioequivalence: A Randomized, Open-Label, Crossover Study. *Drugs R D*. 2022;22(4):301–9.

84. Huang X, Zhang S, Ma Y, Yang H, He C, Tian R, et al. Bioequivalence of two quetiapine extended release tablets in Chinese healthy volunteers under fasting and fed conditions and effects of food on pharmacokinetic profiles. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:255–64.
85. Hui Lin, Yuan Tian, Ji-Xin Tian, Zun-Jian Zhang G-GM. Pharmacokinetics and bioequivalence study of valacyclovir hydrochloride capsules after single dose administration in healthy Chinese female volunteers. 2010;60.
86. Iqbal M, Khuroo A, Batolar LS, Tandon M, Monif T, Sharma PL. Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of valsartan 160 mg: A single-dose, randomized, open-label, three-period crossover comparison in healthy Indian male volunteers. *Clin Ther.* 2010;32(3):588–96.
87. Jeon JY, Im YJ, Kim Y, Han SM, Jo MJ, Shin DH, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of candesartan cilexetil in Korean healthy volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(9):1296–9.
88. Jhee OH, Lee YS, Shaw LM, Jeon YC, Lee MH, Lee SH, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence evaluation of two formulations of 100 mg trimebutine maleate (RecutinTM and PolybutinTM) in healthy male volunteers using the LC-MS/MS method. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1–2):69–75.
89. Jia JY, Zhang MQ, Liu YM, Liu Y, Liu GY, Li SJ, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two losartan potassium 50-mg tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2010;32(7):1387–95.
90. Jiang B, Ruan Z, Chen J, Lou H, Shao R, Jin F, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of orally inhaled salbutamol in healthy Chinese volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(9):1476–81.
91. Joshi A, Gbadero D, Esseku F, Adesanya OJ, Adeyeye MC. A randomized two-way crossover bioequivalence study in healthy adult volunteers of paediatric zidovudine/lamivudine/nevirapine fast-disintegrating fixed-dose combination tablet. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(4):463–70.
92. Jovanović D, Kilibarda V, Dordević S, Jovanović M, Jović-Stošić J, Srdić D, et al. Bioequivalence testing of a new tablet formulation of generic fluoxetine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;31(1):35–40.
93. Ju G, Yan K, Xu Y, Chen S, Zheng Z, Qiu W. Evaluation of bioequivalency and pharmacokinetic parameters for two formulations of glimepiride 1-mg in Chinese subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2637–44.
94. Jun Huang, Yuan Tian, Zun-Jian Zhang, Jinheng Li XC. Pharmacokinetics and bioequivalence study of two mosapride citrate formulations after single-dose administration in healthy Chinese female volunteers. 2011;4–9.
95. Kandhwal K, Dey S, Nazardheen S, Arora R, Reyar S, Thudi NR, et al. Pharmacokinetics of a fixed-dose combination of atorvastatin and metformin extended release versus concurrent administration of individual formulations: A randomized, open-label, two-treatment, two-period, two-sequence, single-dose, crossover, bioequivalence. *Clin Drug Investig.* 2011;31(12):853–63.
96. Kees F, Mair G, Dittmar M, Bucher M. Cicloral versus neoral: A bioequivalence study in healthy volunteers on the influence of a fat-rich meal on the bioavailability of cicloral. *Transplant Proc.* 2004;36(10):3234–8.
97. Khomitskaya Y, Tikhonova N, Gudkov K, Erofeeva S, Holmes V, Dayton B, et al. Bioequivalence of Dapagliflozin/Metformin Extended-release Fixed-combination Drug Product and Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Russian Subjects. *Clin Ther.* 2018;40(4):550–561.e3.
98. Knorr B, Hartford A, Li X, Yang AY, Noonan G, Migoya E. Bioequivalence of the 4-mg Oral Granules and Chewable Tablet Formulations of Montelukast. *Arch Drug Inf.* 2010;3(2):37–43.

99. Kobylińska M, Bukowska-Kiliszek M, Barlińska M, Sobik B, Kobylińska K. A bioequivalence study of two brands of glipizide tablets. Vol. 57, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2000. p. 101–4.
100. Koono EEM, Kano EK, Schramm SG, Serra CHDR, Porta V. Bioequivalence evaluation of two different tablet formulations of tinidazole in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2008;58(11):598–601.
101. Körnicke T, Arora D, Samad A, Kaplan S, Domahidy M, De Voogd H, et al. Single Ascending Dose Study to Assess Pharmacokinetic Linearity, Safety, and Tolerability of Trimetazidine - Modified Release in Healthy Human Subjects. *Drug Res (Stuttg)*. 2020;70(10):472–7.
102. Koytchev R, Lauschner R. Bioequivalence study of levothyroxine tablets compared to reference tablets and an oral solution. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2004;54(10):680–4.
103. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, Tyutyulkova N, Gatchev E, Alpan RS. Studies on the bioequivalence of second generation cephalosporins: Cefaclor capsules and suspension. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2004;54(9 A):583–7.
104. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, Van Der Meer MJ, Alpan RS. Assessment of the bioequivalence of different formulations containing azithromycin (tablets and suspension). *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2004;54(9 A):578–82.
105. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, Van Der Meer MJ, Alpan RS. Studies on the bioequivalence of different strengths of tablets containing clarithromycin. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2004;54(9 A):588–93.
106. Kurczewski R, Bowen C, Collins D, Zhu J, Serbest G, Manyak M. Bioequivalence Studies of a Reformulated Dutasteride and Tamsulosin Hydrochloride Combination Capsule and a Commercially Available Formulation. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(5):508–16.
107. Kyung-Jin Cho, Wonkyung Cho, Kwang-Ho Cha, Junsung Park, Min-Soo Kim, Jeong-Soo Kim and S-JH. Pharmacokinetic and bioequivalence study of itopride HCl in healthy volunteers. 2010;1–4.
108. LaCreta F, Griffen SC, Liu X, Smith C, Hines C, Volk K, et al. Bioequivalence and food effect of heat-stressed and non-heat-stressed dapagliflozin 2.5- and 10-mg tablets. *Int J Pharm*. 2016;511(1):288–95.
109. Lainesse A, Ozalp Y, Wong H, Alpan RS. Bioequivalence studies on bisphosphonates: The example of alendronate. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2004;54(9 A):569–72.
110. Lammerich A, Mueller A, Bias P. Phase I, two-way, crossover study to demonstrate bioequivalence and to compare safety and tolerability of single-dose XM17 vs Gonal-f® in healthy women after follicle-stimulating hormone downregulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1):1–8.
111. Lassetter KC, Gambale J, Pharm D, Jin B, Bergman A, Constanzer M, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(7):834–40.
112. Lee HJ, Joung SK, Kim YG, Yoo JY, Han SB. Bioequivalence assessment of ambroxol tablet after a single oral dose administration to healthy male volunteers. *Pharmacol Res*. 2004;49(1):93–8.
113. Li G, Zhang X, Tian Y, Zhang Z, Rui J, Chu X. Pharmacokinetics and bioequivalence study of two indapamide formulations after single-dose administration in healthy Chinese male volunteers. *Drug Res (Stuttg)*. 2013;63(1):13–8.
114. Li J, Jin Y, Wang TY, Lü XW, Li YH. Relative bioavailability and bioequivalence of metformin hydrochloride extended-released and immediate-released tablets in healthy Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;32(1):21–8.
115. Li Y, Ming JE, Kong F, Yin H, Zhang L, Bai H, et al. Bioequivalence Study Comparing Fixed-Dose Combination of Clopidogrel and Aspirin with Coadministration of Individual Formulations in Chinese Subjects Under Fed Conditions: A Phase I, Open-Label, Randomized, Crossover Study. *Adv Ther*. 2020;37(11):4660–74.

116. Li Z, Liu J, Ju G, Yan K, Mao Y, Liu Q, et al. Pharmacokinetics and Bioequivalence Evaluation of 2 Formulations of Tenofovir Alafenamide. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(12):1519–27.
117. Liew K Bin, Peh KK, Loh GOK, Tan YTF. Three-ways crossover bioequivalence study of cephalexin in healthy Malay volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(9):1156–62.
118. Lim YJ, Shim EJ, Kim HS, Oh M, Shon JH, Shin JG, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of leflunomide tablets in Korean healthy volunteers. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(12):633–8.
119. Ling G, Sun J, Xu X, Sun Y, He Z. Single and multiple dose bioequivalence evaluation of two brands of gliclazide modified release tablets in healthy Chinese male volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2006;56(9):626–30.
120. Liu M, Ma JY, Zhang Y, Wang X, Zhao H, Du A, et al. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of cefprozil diastereomers in human plasma and its application for the bioequivalence study of two cefprozil tablets in healthy Chinese volunteers. *Biomed Chromatogr.* 2016;30(3):288–93.
121. Liu YM, Chen Q, Zhang MQ, Liu GY, Jia JY, Pu HH, et al. A parallel design study to assess the bioequivalence of generic and branded hydroxychloroquine sulfate tablets in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(12):644–9.
122. Liu YM, Pu HH, Liu GY, Jia JY, Weng LP, Xu RJ, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two different atorvastatin calcium 10-mg tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy fasted Chinese adult males. *Clin Ther.* 2010;32(7):1396–407.
123. Liu Y, Huo H, Zhao Z, Hu W, Sun Y, Tang Y. Bioequivalence study of two formulations of flupirtine maleate capsules in healthy male Chinese volunteers under fasting and fed conditions. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3441–8.
124. Liu Y, Zhang MQ, Jia JY, Liu YM, Liu GY, Li SJ, et al. Bioequivalence and pharmacokinetic evaluation of two formulations of risperidone 2 mg: An open-label, single-dose, fasting, randomized-sequence, two-way crossover study in healthy male chinese volunteers. *Drugs R D.* 2013;13(1):29–36.
125. Lohitnavy O, Lohitnavy M, Sareekan K, Polnok S, Taytiwat P. Average bioequivalence of generic clarithromycin tablets in healthy Thai male volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(6):229–31.
126. Luo LF, Tian Y, Guo HM, Li G, Zhang ZJ. Pharmacokinetics and bioequivalence of two ibuprofen sustained-release formulations after single and multiple doses in healthy Chinese male volunteers. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(9):468–72.
127. Luo Z, Shen Y, Liang M, Miao J, Mei Y, Wang Y, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of acamprosate calcium tablets in healthy Chinese volunteers. *Eur J Pharm Sci.* 2015;79:67–72.
128. Mandal U, Das A, Agarwal S, Chakraborty U, Nandi U, Chattaraj TK, et al. Bioequivalence study of two formulations containing 400 mg dexibuprofen in healthy Indian subjects. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2008;58(7):342–7.
129. Marcellín-Jiménez G, Angeles-Moreno AP, Contreras-Zavala L, Morales-Martínez M, Rivera-Espinosa L. A single-dose, three-period, six-sequence crossover study comparing the bioavailability of solution, suspension, and enteric-coated tablets of magnesium valproate in healthy Mexican volunteers under fasting conditions. *Clin Ther.* 2009;31(9):2002–11.
130. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, Ceppi Monti N, Crivelli F, Ismaili S, et al. Amlodipine bioequivalence achieved with a very sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometric bioassay. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2000;50(8):688–94.

131. Masri M, Rizk S, Boujbel L, Bellahirich W, Baassoumi D, Attia M, et al. Prograf five milligrams versus Tacrolimus medis in healthy volunteers: A bioequivalence study. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3453–7.
132. Mathew P, Mandal J, Patel K, Soni K, Tangudu G, Patel R, et al. Bioequivalence of two tacrolimus formulations under fasting conditions in healthy male subjects. *Clin Ther.* 2011;33(9):1105–19.
133. McGregor GP. Pivotal Bioequivalence Study of Clopacin®, a Generic Formulation of Clopidogrel 75 mg Film-Coated Tablets. *Adv Ther.* 2016;33(2):186–98.
134. Mendelson J, Upton RA, Everhart ET, Jacob P, Jones RT. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(1):31–7.
135. Mercedes Cánovas, MartaArcabell, GemmaMartínez*, MireiaCanals* F. Bioequivalenciestudiesof film-coated tabletand chewable tabletgenericformulationsof montelukast in healthyv olunteers. 2011;1(v).
136. Mercedes Cánovas¹, Ferran Torres², GemaDomenech², Jesús Cebrecos³, Pilar Pelagio³, MarcelaManriquez^{4,*}, GemmaMartínez^{1,*}, MartaArcabell¹ F. Bioequivalenceevaluation of twodosage forms of olanzapine 10 mg formulations in healthyvolunteers. 2011;(v):7–11.
137. Mignini F, Streccioni V, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Comparative crossover, randomized, open-label bioequivalence study on the bioequivalence of two formulations of thioctic acid in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens.* 2007;29(8):575–86.
138. Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Single-dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens.* 2007;29(8):539–52.
139. Mohammad S, Arshad U, Abbass N, Parvez I, Abbas G, Mahmood W. Bioequivalence Study of Atorvastatin Tablets in Healthy Pakistani Volunteers. *Therapie.* 2015;70(4):329–35
140. Moon SJ, Jeon JY, Lim Y, An T, Jang SB, Kim S, et al. Pharmacokinetics of a New, Once-Daily, Sustained-release Pregabalin Tablet in Healthy Male Volunteers. *Clin Ther.* 2021;43(8):1381-1391.e1.
141. Morcos PN, Parrott N, Banken L, Timpe C, Lindenberg M, Guerini E, et al. Effect of the Wetting Agent Sodium Lauryl Sulfate on the Pharmacokinetics of Alectinib: Results From a Bioequivalence Study in Healthy Subjects. Vol. 6, *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2017. 266–279 p.
142. Müller A, Octavio J, González MY, Contreras J, Méndez G, Portillo M, et al. Clinical bioequivalence of a dose of clopidogrel leti cravid tablets 75 mg versus clopidogrel sanofi plavix tablets 75 mg administered on a daily dose for 7 days on healthy volunteers: A clinical trial. *Am J Ther.* 2010;17(3):351–6.
143. Najib NM, Idkaidek N, Adel A, Admour I, Astigarraga REB, De Nucci G, et al. Bioequivalence evaluation of two brands of enalapril 20 mg tablets (Narapril and Renitec) in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(7):315–20.
144. Najib NM, Idkaidek N, Adel A, Mohammed B, Al-Masri S, Admour I, et al. Comparison of two cyclosporine formulations in healthy Middle Eastern volunteers: Bioequivalence of the new Sigmasporin Microoral and Sandimmun Neoral. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003;55(1):67–70.
145. Najib NM, Idkaidek N, Beshtawi M, Mohammed B, Admour I, Alam SM, et al. Bioequivalence assessment of Lovrak (Julphar, UAE) compared with Zovirax (Glaxo Wellcome, UK) - Two brands of acyclovir - In healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2005;26(1):7–12.
146. Najib N, Idkaidek N, Beshtawi M, Bader M, Admour I, Alam SM, et al. Bioequivalence evaluation of two brands of aceclofenac 100 mg tablets (Aceclofar and Bristafлам) in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2004;25(3):103–8.
147. Najib N, Idkaidek N, Beshtawi M, Bader M, Alam SM, Zaman Q, et al. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Metformin Human Volunteers. 2002;306(April):301–6.

148. Nakano M, Witcher J, Satoi Y, Goto T. Pharmacokinetic Profile and Palatability of Atomoxetine Oral Solution in Healthy Japanese Male Adults. *Clin Drug Investig*. 2016;36(11):903–11.
149. Nandi U, Bhaumik U, Chakrabarty US, Das A, Pal TK. Bioequivalence study of two tablet formulations containing rimonabant 20 mg in healthy Indian subjects. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2011;61(2):80–4.
150. Narang VS, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. Bioequivalence evaluation of two marketed brands of stavudine 40 mg capsules in healthy human South African volunteers. *Pharmacol Res*. 2004;50(5):511–6.
151. Nguyen TC, Nguyen NQ, Nguyen XT, Dai B, Geue JP, Addison RS, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two fixed-dose tablet formulations of dihydroartemisinin and piperaquine in Vietnamese subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):828–31.
152. Nikolova Z, Peng B, Hubert M, Seiberling M, Keller U, Ho YY, et al. Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004;53(5):433–8.
153. Niopas I, Daftsios AC, Xanthakis I, Nikolaidis N, Njau SN. Bioequivalence of two tablet formulations of atenolol after single oral administration in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2000;50(3):243–7.
154. Otoul C, Watanabe S, McCabe S, Stockis A. Relative Bioavailability and Bioequivalence of Brivaracetam 10 mg/mL Oral Solution and 50-mg Film-Coated Tablet. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(3):313–7.
155. Pan L, Belloni P, Ding HT, Wang J, Rubino CM, Putnam WS. A Pharmacokinetic Bioequivalence Study Comparing Pirfenidone Tablet and Capsule Dosage Forms in Healthy Adult Volunteers. *Adv Ther*. 2017;34(9):2071–82.
156. Park JY, Kim KA, Kim SL, Park PW. Quantification of gliclazide by semi-micro high-performance liquid chromatography: Application to a bioequivalence study of two formulations in healthy subjects. *J Pharm Biomed Anal*. 2004;35(4):943–9.
157. Park MS, Yu NC, Kim YS, Lee HK, Kim KH, Al KIMET. Bioequivalence Study of Cipol-N (Cyclosporine Microemulsion Preparation) in Healthy Adults. 1998;1345(98):3541–6.
158. Parvin Zakeri-Milani, Hadi Valizadeh, Ziba Islambulchilar M. Pharmacokinetic and bioequivalence study of two brands of valsartan tablets in healthy male volunteers. 2010;60:5–9.
159. Patel DP, Sharma P, Patel BM, Sanyal M, Singhal P, Shrivastav PS. Analysis of 21-hydroxy deflazacort in human plasma by UPLC-MS/MS: Application to a bioequivalence study in healthy volunteers. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;85:213–7.
160. Patel S, Chauhan V, Mandal J, Shah S, Patel K, Saptarshi D, et al. Single-dose, Two-way Crossover, Bioequivalence Study of Mycophenolate Mofetil 500 mg Tablet Under Fasting Conditions in Healthy Male Subjects. *Clin Ther*. 2011;33(3):378–90.
161. Perez-Lloret S, Olmos L, De Mena F, Pieczanski P, Rodriguez Moncalvo JJ. Bioequivalence of lamotrigine 50-mg tablets in healthy male volunteers: A randomized, single-dose, 2-period, 2-sequence crossover study. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2012;62(10):470–6.
162. Piñeyro-López A, Piñeyro-Garza E, Torres-Alanís O, Reyes-Araiza R, Gómez-Silva M, Waksman N, et al. Evaluation of the bioequivalence of single 100-mg doses of two oral formulations of cyclosporin a microemulsion: A randomized, open-label, two-period crossover study in healthy adult male mexican volunteers. *Clin Ther*. 2007;29(9):2049–54.
163. Portolés A, Filipe A, Almeida S, Terleira A, Vallée F, Vargas E. Bioequivalence study of two different tablet formulations of carvedilol in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2005;55(4):212–7.
164. Prasaja B, Harahap Y, Lusthom W, Setiawan EC, Ginting MB, Hardiyanti, et al. A bioequivalence study of two tamsulosin sustained-release tablets in Indonesian healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;36(2):109–13.

165. Preechagoon D, Sumyai V, Chulavatnatol S, Kulvanich P, Tessiri T, Tontisirin K, et al. Formulation development of morphine sulfate sustained-release tablets and its bioequivalence study in healthy thai volunteers. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(3):1449–55.
166. Prevot MH, Jehl F, Rouveix B. Pharmacokinetics of a new oral formulation of amoxicillin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1997;22(1):47–52.
167. Quetglas EG, Campanero MA, Sádaba B, Escolar M, Azanza JR. Bioequivalence of two oral formulations of triflusal capsules in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2008;58(6):283–7.
168. Quinones L, Sasso J, Tamayo E, Catalan J, Gonzalez JP, Escala M, et al. A comparative bioavailability study of two formulations of pregabalin in healthy Chilean volunteers. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(4):141–8.
169. Rasmussen SC, Becker WD, Shanga GM. Single-Dose Bioequivalence of Two Mini Nicotine Lozenge Formulations. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7(5):498–505.
170. Ren X, Yu H, Qi X, Chen Q, Yang J, Fang Y, et al. A Bioequivalence Study of Avanafil in Healthy Chinese Male Subjects Under Fasting and Fed Conditions: Results of a Randomized, Open-Label, Single-Dose, 2-Sequence, 2-Period Crossover Study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(12):1495–502.
171. Richter M, Donath F, Wedemeyer RS, Warnke A, Horstmann A, Peschel C. Pharmacokinetics of oral pridinol: Results of a randomized, crossover bioequivalence trial in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(6):471–7.
172. RitaNeves, SusanaAlmeida, Augusto Filipe, AnaCristinaFranco Spínola, Zohreh Abolfathi, Ann Lévesque, Jordi Ortuño AT. Bioequivalence study of two different film-coated tablets for the formulations of valacyclovir of two different strengths in healthy volunteers. 2010;60(5).
173. Rojanasthien N, Autsavakitipong T, Kumsorn B, Manorot M, Teekachunhatean S. Bioequivalence Study of Modified-Release Gliclazide Tablets in Healthy Volunteers. *ISRN Pharmacol*. 2012;2012:1–6.
174. Ronald Schlegelmilch¹, A. Urte Eydeler², Martin Barkworth² A. Bioequivalence Study with Two Different Oral Formulations of Methocarbamol in Healthy Subjects. 2009;59(5):4–8.
175. Rosario M, Wyant T, Leach T, Sankoh S, Scholz C, Parikh A, et al. Vedolizumab Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability Following Administration of a Single, Ascending, Intravenous Dose to Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig*. 2016;36(11):913–23.
176. Rouini MR, Dibaei M, Ghasemian E. Pharmacokinetics and Bioequivalence Studies of Teriflunomide in Healthy Iranian Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(3):341–5.
177. Rudzki P. Bioequivalence Study of 8 mg Ondansetron Film-coated Tablets in Healthy Caucasian Volunteers / P. Rudzki, M. Kaza, A. Leś, E. Gilant, [и др.]. *Drug Res (Stuttg)*. 2013;64 (04):220–224.
178. Ryu JH, Choi SJ, Lee HW, Choi SK, Lee KT. Quantification of roxatidine in human plasma by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry: Application to a bioequivalence study. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2008;876(1):143–7.
179. Samiullah, Iqbal Z, Khan MI, Khan A, Khan A, Shah Y, et al. Bioequivalence of 2 Azithromycin Capsule Formulations: A Randomized, Single-Dose, Open-Label, 2-Period Crossover Study in Healthy Male Pakistani Volunteers. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2011;72(3):95–108.
180. Santos-Magalhães NS, Pontes A, Cavalcante RM, Costa RMR, Rangel FA, Guimarães MIV, et al. Bioequivalence of two lamivudine tablet formulations. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2001;51(4):310–4.
181. Sasso J, Carmona P, Quiñones L, Ortiz M, Tamayo E, Varela N, et al. Bioequivalence of acenocoumarol in Chilean volunteers: An open, randomized, double-blind, single-dose, 2-period, and 2-sequence crossover study for 2 oral formulations. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2012;62(8):395–9.

182. Schneider F, Grimm M, Koziolok M, Modeß C, Dokter A, Roustom T, et al. Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;108:214–9.
183. Sevinsky H, Tao X, Wang R, Ravindran P, Sims K, Xu X, et al. A randomized trial in healthy subjects to assess the bioequivalence of an atazanavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus administration as separate agents. *Antivir Ther.* 2015;20(5):493–500.
184. Shah SA, Rathod IS, Savale SS, Patel DB. Determination of bioequivalence of lomefloxacin tablets using urinary excretion data. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;30(4):1319–29.
185. Shang DW, Guo W, Zhou FC, Wang XP, Li AN, Zhang L, et al. Relative bioequivalence evaluation of two oral atomoxetine hydrochloride capsules: A single dose, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy Chinese volunteers under fasting conditions. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(11):564–7.
186. Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, Yoshida K, Hirai M, Matsuda M, et al. Bioequivalence Study of Oral Suspension and Intravenous Formulation of Edaravone in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(10):1188–97.
187. Shohag MH, Islam MSS, Ahmed MU, Joti JJ, Islam MSS, Hasanuzzaman M, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study of etoricoxib tablet in healthy. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(11):7–11.
188. Siddarth Chachad, Amar Lulla, GeenaMalhotra SPD. Bioequivalence Study of Two Fixed Dose Combination Tablet Formulations of Lopinavir and Ritonavir in Healthy Volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2009;
189. Siddarth Chachad, Amar Lulla, GeenaMalhotra SPD. Bioequivalence Evaluation of a Fixed Dose Combination Lamivudine + Stavudine Tablet with Concurrent Administration of Lamivudine Tablet and Stavudine Capsule in Healthy Volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2009;3–6.
190. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother.* 1997;31(5):548–52.
191. Silva M de F, Schramm SG, Kano EK, Koono EEM, Porta V, dos Reis Serra CH. Bioequivalence evaluation of single doses of two tramadol formulations: A randomized, open-label, two-period. Crossover study in healthy Brazilian volunteers. *Clin Ther.* 2010;32(4):758–65.
192. Simanjuntak R, Setiawati E, Yunaidi DA, Handayani LR, Setiawati A, Utami BS, et al. Bioequivalence study of two risedronate sodium film-coated tablet formulations in healthy volunteers. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64(3):136–40.
193. Singhal R, Thakkar V, Srivastava A. Evaluation of bioequivalence of two oral formulations of olanzapine. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73(6):678–82.
194. Sonet B, Vanderbist F, Streeb B, Houin G. Randomised crossover studies of the bioequivalence of two fenofibrate formulations after administration of a single oral dose in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2002;52(3):200–4.
195. Song H, Zhang R, Wei C, Yuan G, Liu X, Li R, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence studies of ibuprofen suspension after a single-dose administration in healthy Chinese volunteers. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(8):383–7.
196. Song JJ, Gao J, Shi SL, Tian DD, Yin WY. Evaluation of the bioequivalence of two tablet formulations of enalapril after single oral administration to Chinese healthy volunteers. *Lat Am J Pharm.* 2014;33(6):942–7.
197. Srichaiya A, Longchoopol C, Oo-Puthinan S, Sayasathid J, Sripalakit P, Viyoch J. Bioequivalence of generic lamotrigine 100-mg tablets in healthy Thai male volunteers: A randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study. *Clin Ther.* 2008;30(10):1844–51.
198. Sripalakit P, Nermhom P, Maphanta S, Polnok S, Jianmongkol P, Saraphanchotiwitthaya A. Bioequivalence evaluation of two formulations of doxazosin tablet in healthy Thai male volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005;31(10):1035–40.

199. Stanhope R, Sörgel F, Gravel P, Pannatier Schuetz YB, Zabransky M, Muenzberg M. Bioequivalence studies of Omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: Two comparative phase 1 randomized studies and population pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(11):1339–48.
200. Stockis A, Hartstra J, Mollet M, Hadi S. Bioavailability and bioequivalence comparison of brivaracetam 10, 50, 75, and 100 mg tablets and 100 mg intravenous bolus. *Epilepsia.* 2016;57(8):1288–93.
201. Stoddard RJ, Arielle L. Bioequivalence study of cyclizine hydrochloride 50 mg tablets in healthy volunteers: a randomized, open-label, single-dose study. *Ther Deliv.* 2016;7(2):117–38.
202. Sukhija M, Srivastava R, Kaushik A. Pharmacokinetic characterization of three novel 4-mg nicotine lozenges. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(3):1–4.
203. Sun ML, Liu C, Bai HH, Wei YL, Zhang W, Liu HJ, et al. Bioequivalence and safety evaluation of two preparations of metformin hydrochloride sustained-release tablets (Boke® and Glucophage®-XR) in healthy Chinese volunteers: a randomized phase I clinical trial. *Ann Med.* 2022;54(1):2617–26.
204. Sus J, Huguet J, Bosak J, Setnik B, Hauser T, Sicard E. The bioequivalence of fixed-dose combination tablets of bisoprolol and ramipril and its drug-drug interaction potential. *Clin Transl Sci.* 2022;15(1):158–71.
205. Tamimi JJI, Salem II, Alam SM, Zaman Q, Dham R. Comparative pharmacokinetics of two tablet formulations of losartan: Bioequivalence assessment. *Biopharm Drug Dispos.* 2005;26(5):205–10.
206. Tamimi JJI, Salem II, Alam SM, Zaman Q, Dham R. Bioequivalence evaluation of two brands of lisinopril tablets (Lisotec and Zestril) in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2005;26(8):335–9.
207. Tamimi JJI, Salem II, Alam SM, Zaman Q, Dham R. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Fluoxetine 20mg Capsules (Flutin and Prozac) in Healthy Human Volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2005;26(8):335–9.
208. Tammara B, Weisel K, Katz A, Meng X. Bioequivalence among three methods of administering pantoprazole granules in healthy subjects. *Am J Heal Pharm.* 2009;66(21):1923–8.
209. Thota S, Khan SM, Tippabhotla SK, Battula R, Gadiko C, Vobalaboina V. Bioequivalence of two lansoprazole delayed release capsules 30 mg in healthy male volunteers under fasting, fed and fasting-applesauce conditions: a partial replicate crossover study design to estimate the pharmacokinetics of highly variable drugs. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(11):551–7.
210. Tjandrawinata RR, Setiawati E, Yunaidi DA, Santoso ID, Setiawati A, Susanto LW. Bioequivalence study of 2 formulations of film-coated tablets containing a fixed dose combination of bisoprolol fumarate 5 mg and hydrochlorothiazide 625 mg in healthy subjects. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(5):243–9.
211. Tjandrawinata RR, Setiawati E, Yunaidi DA, Santoso ID, Setiawati A, Susanto LW. Bioequivalence study of two formulations of bisoprolol fumarate film-coated tablets in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:311–6.
212. Togawa A, Tanaka T, Nagashima S, Keta H, Kobayashi Y, Nishikawa Y, et al. A comparison of the bioequivalence of two formulations of epoetin alfa after subcutaneous injection. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(3):269–76.
213. Tomasz Grabowski¹, Anna S¹wierczewska¹, Beata Borucka¹, Renata Sawicka¹, Małgorzata Sasinowska-Motył² SWG. Chromatographic/Mass Spectrometric Method for the Estimation of Itraconazole and its Metabolite in Human Plasma. 59(8).
214. Toubanc N, Du X, Liu Y, Chen Q, Singh P, Chan R, et al. Pharmacokinetics, Safety and Bioequivalence of Levetiracetam Intravenous Infusion and Oral Tablets in Healthy Chinese Subjects. *Clin Drug Investig.* 2015;35(8):495–503.

215. Utpal Nandi, Uttam Bhaumik, Uday S. Chakrabarty, Ayan Das TKP. Anorectic Drugs Bioequivalence study of two tablet formulations containing rimonabant 20mg in healthy Indian subjects. 2010;1:1–5.
216. Vakkalagadda B, Vetter ML, Rana J, Smith CH, Huang J, Karkas J, et al. Bioequivalence of saxagliptin/dapagliflozin fixed-dose combination tablets compared with coadministration of the individual tablets to healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect*. 2015;3(6):1–12.
217. Valizadeh H, Hamishehkar H, Ghanbarzadeh S, Zabihian N, Zakeri-Milani P. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two brands of ciprofloxacin 500mg tablets in Iranian healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2012;62(12):566–70.
218. VanderLugt JT, Bon C, Knuth D, Schreiber R, Ruff MD. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Branded and Generic Formulations of Dofetilide 0.5-mg Capsules After Single-Dose Administration in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7(3):311–8.
219. Vergin H, Mahr G, Winterhalter B, Wigand R. Relative bioavailability and bioequivalence study of theophylline sustained release formulations. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2003;53(9):635–9.
220. Viçosa AL, Chatah EN, Santos TC, Jones Jnr LF, Dantas CB, Dornelas CB, et al. Bioequivalence studies and sugar-based excipients effects on the properties of new generic ketoconazole tablets formulations and stability evaluation by using direct compression method Effect of superdisintegrants on ketoconazole tablets A.L. Viosa et al. *Pharm Dev Technol*. 2009;14(5):530–9.
221. Wagner CL, Shary JR, Nietert PJ, Wahlquist AE, Ebeling MD, Hollis BW. Bioequivalence studies of vitamin D gummies and tablets in healthy adults: Results of a cross-over study. *Nutrients*. 2019;11(5).
222. Wallace AW, Victory JM, Amsden GW. Lack of bioequivalence of gatifloxacin when coadministered with calcium-fortified orange juice in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(1):92–6.
223. Wang J, Yang T, Mei H, Yu X, Peng H, Wang R, et al. Comparative pharmacokinetics, bioequivalence and safety study of two recombinant human chorionic gonadotropin injections in healthy chinese subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:435–44.
224. Wang S, Ren J, Wang H, Zhi T, Zhu Y, Feng J, et al. Bioequivalence and Pharmacokinetic Evaluation of 2 Pyrazinamide Formulations in Healthy Chinese Adults: A Single-Dose, Open-Label, Randomized-Sequence, 2×2 Crossover Study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11(4):551–6.
225. Wei Cai, Zheng-ting Wang, Juan Li, Jia-jiaHu JZ. Bioequivalence study of twoesomeprazole enteric coated formulations in healthy Chinese volunteers. 2011;1(9):9–12.
226. Weidekamm E, Rüsing G, Caplain H, Sörgel F, Crevoisier C. Lack of bioequivalence of a generic mefloquine tablet with the standard product. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(8):615–9.
227. Wilson DE, Meikle AW, Boike SC, Fairless AJ, Etheredge RC, Jorkasky DK. Bioequivalence assessment of a single 5 mg/day testosterone transdermal system versus two 2.5 mg/day systems in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(1):54–9.
228. Wolfram Richter¹, Aydın Erenmemisoglu², Mike John Van Der Meer³, Nizam Emritte⁴, Emine Tuncay⁴ RK. Bioequivalence Study of Two Different Clopidogrel Bisulfate Film-coated Tablets. :4–9.
229. Wong H, Ozalp Y, Lainesse A, Alpan RS. In vivo bioequivalence of oral antidiabetic agents: Pioglitazone tablets. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2004;54(9 A):618–24.
230. Woo YS, Wang HR, Yoon BH, Lee SY, Lee KH, Seo JS, et al. Bioequivalence of generic and brand name clozapine in Korean schizophrenic patients: A randomized, two-period, crossover study. *Psychiatry Investig*. 2015;12(3):356–60.

231. Wu H, Liu M, Wang S, Feng W, Yao W, Zhao H, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two compound formulations of 1500 mg ampicillin (1167 mg)/ probenecid (333 mg): A randomized-sequence, single-dose, open-label, two-period crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2010;32(3):597–606.
232. Wu Q, Wang X, Chen Q, Zou Y, Xu X, Li T, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of two formulations of valsartan 80 mg capsules: A randomized, single dose, 4-period crossover study in healthy Chinese volunteers under fasting and fed conditions. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4221–30.
233. Xu FG, Zhang ZJ, Dong HJ, Tian Y, Liu Y, Chen Y. Bioequivalence assessment of two formulations of spironolactone in Chinese healthy male volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2008;58(3):117–21.
234. Xue YJ, Turner KC, Meeker JB, Pursley J, Arnold M, Unger S. Quantitative determination of pioglitazone in human serum by direct-injection high-performance liquid chromatography mass spectrometry and its application to a bioequivalence study. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2003;795(2):215–26.
235. Yan J, Li XM, Zhang YX, Xu SM, Liu WL, Guo J, et al. Bioequivalence and Evaluation Parameters Based on the Pharmacodynamics of Miglitol in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(6):582–7.
236. Yan K, Ju G, Tan Q, Zeng L, Qiu W. Bioequivalence Analysis of 2 Dapoxetine Hydrochloride Formulations in Healthy Chinese Male Volunteers Under Fed and Fasting Conditions: A Randomized, Open-Label, 2-Sequence, 2-Period, 2-Way Crossover Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(4):384–92.
237. Yu L, Guo X, Jia S, Xiang Y, Ding Z, Guo R. Pharmacodynamic properties and bioequivalence of dalteparin sodium subcutaneous injection in healthy Chinese male subjects. *Xenobiotica.* 2018;48(4):376–81.
238. Yuen GJ, Lou Y, Thompson NF, Otto VR, Allsup TL, Mahony WB, et al. Abacavir/lamivudine/zidovudine as a combined formulation tablet: Bioequivalence compared with each component administered concurrently and the effect of food on absorption. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(3):277–88.
239. Yuzhang X-, Uantian Y, Un-Jianzhang Z, Rui JI-Z, Cao XI-M. Pharmacokinetics and bioequivalence study of two igoxin formulations after single-dose administration in healthy Chinese male volunteers. *Cardiac Drugs · Cardiac Stimulants · Coronary Drugs. Arzneimittelforschung.* 2011;61(11):601–4.
240. Zaid AN, Qaddomi A, Khammash S. Formulation and comparative bioavailability of 2 ciprofloxacin sustained release tablets. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2012;62(7):319–23.
241. Zaid AN, Cortesi R, Qaddomi A, Khammash S. Formulation and bioequivalence of two valsartan tablets after a single oral administration. *Sci Pharm.* 2011;79(1):123–35.
242. Zakeri-Milani P, Ghanbarzadeh S, Basmenji S, Valizadeh H. Comparative bioequivalence study of two marketed formulations of betamethasone injectable suspensions. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(10):545–9.
243. Zakeri-Milani P, Islambulchilar Z, Ghanbarzadeh S, Valizadeh H. Single dose bioequivalence study of two brands of olanzapine 10 mg tablets in Iranian healthy volunteers. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63(7):346–50.
244. Zhang J, Song HJ, Bu FL, Wei CM, Yuan GY, Liu XY, et al. Bioequivalence of nifedipine softgel and capsule in healthy Chinese volunteers by liquid chromatography-mass spectrometry. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;35(1–2):67–73.
245. Zhang Q, Tao Y, Zhu Y, Zhu D. Bioequivalence and pharmacokinetic comparison of two mycophenolate mofetil formulations in healthy Chinese male volunteers: An open-label, randomized-sequence, single-dose, two-way crossover study. *Clin Ther.* 2010;32(1):171–8.

246. Zhang Q, Wang Z, Wu J, Zhou Z, Zhou R, Hu W. Bioequivalence and pharmacokinetic evaluation of two oral formulations of regorafenib: An open-label, randomised, single-dose, two-period, two-way crossover clinical trial in healthy chinese volunteers under fasting and fed conditions. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3277–88.
247. Zhang S, Kan Q, Wen JG, Zhao J, Sheng Y, Li Y, et al. Pilot and pivotal study to evaluate the bioequivalence of two paroxetine 40 mg tablet formulations in healthy Chinese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(7):514–23.
248. Zhang Y, Chen X, Tang Y, Lu Y, Guo L, Zhong D. Bioequivalence of generic alendronate sodium tablets (70 mg) to Fosamax® tablets (70 mg) in fasting, healthy volunteers: A randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2109–19.
249. Zhong GP, Bi HC, Zhou S, Chen X, Huang M. Simultaneous determination of metformin and gliclazide in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to a bioequivalence study of two formulations in healthy volunteers. *J Mass Spectrom.* 2005;40(11):1462–71.
250. Zhu YB, Zou JJ, Xiao DW, Fan HW, Yu CX, Zhang JJ, et al. Bioequivalence of two formulations of glucosamine sulfate 500-mg capsules in healthy male chinese volunteers: An open-label, randomized-sequence, single-dose, fasting, two-way crossover study. *Clin Ther.* 2009;31(7):1551–8.

Bibliografia dels articles consultats (Articles Biosimilars)

1. Ahn S shin, Lee M, Baek Y, Lee S. A Randomized Pharmacokinetic Study in Healthy Male Subjects Comparing a High-concentration, Citrate-free SB5 Formulation (40 mg/0.4 ml) and Prior SB5 (Adalimumab Biosimilar). *Rheumatol Ther.* 2022;9(4):1157–69.
2. Cao G, Yu J, Wu J, Wang J, Xue Y, Yang X, et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 1 Clinical Trial Comparing the Pharmacokinetic, Safety, and Immunogenicity of the Biosimilar HSO16 and the Originator Adalimumab in Chinese Healthy Male Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(3):317–25.
3. Chen H, Chen W, Yuan F, Guo Q, Zhang X, Wang C, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Immunogenicity of CMAB807, a New Denosumab Biosimilar, in Healthy Chinese Subjects. *Front Pharmacol.* 2022;13(January):1–10.
4. Chen X, Li C, Ewesuedo R, Yin D. Population pharmacokinetics of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab (Herceptin®) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(1):83–92.
5. Cho SH, Han S, Ghim JL, Nam MS, Yu S, Park T, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Pharmacokinetics of CT-P16, a Candidate Bevacizumab Biosimilar, with its Reference Product in Healthy Adult Males. *BioDrugs.* 2019;33(2):173–81.
6. Civoli F, Finck B, Tang H, Hodge J, O’Kelly H, Vexler V. Biosimilar Pegfilgrastim-cbqv Demonstrated Similar Immunogenicity to Pegfilgrastim in Healthy Subjects Across Three Randomized Clinical Studies. *Adv Ther.* 2022;39(3):1230–46.
7. Cui Y, Cui D, Ren X, Chen X, Liu G, Liu Z, et al. Pharmacokinetics, Immunogenicity and Safety Study for SHR-1309 Injection and Perjeta® in Healthy Chinese Male Volunteers. *Front Pharmacol.* 2021;12(June):1–10.
8. Demarchi M, Coliat P, Mclendon K, Chung Shii Hii J, Feyaerts P, Ang F, et al. TROIKA-1: A double-blind, randomized, parallel group, study aimed to demonstrate the equivalent pharmacokinetic profile of HD201, a potential biosimilar candidate to trastuzumab, versus EU-Herceptin® and US-Herceptin® in healthy male subjects. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(4):1–10.
9. Desai K, Catalano T, Rai G, Misra P, Shah N. Confirmation of Biosimilarity in a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study in Healthy Volunteers for an Analytically Highly Similar Pegfilgrastim. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(5):354–63.
10. Dillingh MR, Reijers JAA, Malone KE, Burggraaf J, Bahrt K, Yamashita L, et al. Clinical evaluation of humira® biosimilar ons-3010 in healthy volunteers: Focus on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Front Immunol.* 2016;7(NOV).
11. Ding Y, Liu Y, Dou C, Guo S. A randomized trial comparing LY01011, biosimilar candidate, with the reference product denosumab (Xgeva®) in healthy Chinese subjects. *J Bone Oncol.* 2023;42(September):100499.
12. Dong W, Chen M, Niu S, Wang B, Xia L, Wang J, et al. Pharmacokinetic bioequivalence, safety, and immunogenicity of GB222, a bevacizumab biosimilar candidate, and bevacizumab in Chinese healthy males: a randomized clinical trial. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(2):253–62.
13. Esteva FJ, Stebbing J, Wood-Horrall RN, Winkle PJ, Lee SY, Lee SJ. A randomised trial comparing the pharmacokinetics and safety of the biosimilar CT-P6 with reference trastuzumab. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(3):505–14.
14. Eto T, Karasuyama Y, González V, Del Campo García A. A randomized, single-dose, pharmacokinetic equivalence study comparing MB02 (proposed biosimilar) and reference

- bevacizumab in healthy Japanese male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(4):713–22.
15. Farmahini Farahani M, Maghzi P, Jafari Aryan N, Payandemehr B, Soni M, Azhdarzadeh M. A randomized, double-blind, parallel pharmacokinetic study comparing the trastuzumab biosimilar candidate, AryoTrust®, and reference trastuzumab in healthy subjects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12):1443–50.
 16. Fenwick S, Vekariya V, Patel R, Hajela P, Modi K, Kale P, et al. Comparison of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and immunogenicity of teriparatide biosimilar with EU- and US-approved teriparatide reference products in healthy men and postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2023;34(1):179–88.
 17. Finck B, Tang H, Civoli F, Hodge J, O’Kelly H, Vexler V. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Equivalence of Pegfilgrastim-cbqv and Pegfilgrastim in Healthy Subjects. *Adv Ther*. 2020;37(10):4291–307.
 18. Gao L, Li Q, Zhang H, Wu M, Fang M, Yang L, et al. A Biosimilarity Study Between QX001S and Ustekinumab in Healthy Chinese Male Subjects. *Front Pharmacol*. 2021;12(May):1–9.
 19. Gomes M, Ramacciotti E, Hoppensteadt D, Walenga JM, Lewis B, Thethi I, et al. An open label, non-randomized, prospective clinical trial evaluating the immunogenicity of branded enoxaparin versus biosimilars in healthy volunteers. *Clin Appl Thromb*. 2011;17(1):66–9.
 20. Gu N, Yi SJ, Kim TE, Kim JW, Shin SG, Jang IJ, et al. Comparative Pharmacokinetics and Tolerability of Branded Etanercept (25 mg) and Its Biosimilar (25 mg): A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Sequence, Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. *Clin Ther*. 2011;33(12):2029–37.
 21. Hanes V, Chow V, Stewart T, Puri A. A randomized, double-blind, single-dose study (LAVENDER) to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of a combined infusion of ABP 980 and pertuzumab in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(5):879–86.
 22. Hanes V, Chow V, Zhang N, Markus R. A randomized, single-blind, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of proposed biosimilar ABP 980 and trastuzumab in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(5):881–8.
 23. Hetteema W, Wynne C, Lang B, Altendorfer M, Czeloth N, Lohmann R, et al. A randomized, single-blind, Phase I trial (INVICTAN-1) assessing the bioequivalence and safety of BI 695502, a bevacizumab biosimilar candidate, in healthy subjects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(8):889–96.
 24. Hillson J, Mant T, Rosano M, Huntenburg C, Alai-Safar M, Darne S, et al. Pharmacokinetic equivalence, comparable safety, and immunogenicity of an adalimumab biosimilar product (M923) to Humira in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(1).
 25. Hövelmann U, Raiter Y, Chullikana A, Liu M, Donnelly C, Lawrence T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of biosimilar MYL-1601D with US and European insulin aspart in healthy volunteers: A randomized, double-blind, crossover, euglycaemic glucose clamp study. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(12):2670–8.
 26. Huang K, Que L, Ding Y, Chu N, Qian Z, Shi Y, et al. A Randomized, Double-Blind, Single-Dose Study Comparing the Biosimilarity of HOT-1010 With Bevacizumab (Avastin®) in Chinese Healthy Male Subjects. *Front Pharmacol*. 2021;12(June):1–8.
 27. Jamshidi A, Sabzvari A, Anjidani N, Shahpari R, Badri N. A randomized phase I pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar adalimumab (CinnoRA®) with the reference product (Humira®) in healthy volunteers. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(3):327–31.

28. Jeon I, Oh J, Kwon YK, Yoon SH, Cho JY, Jang IJ, et al. Comparison of pharmacokinetic, pharmacodynamic and tolerability profiles of ckd-11101, darbepoetin alfa (Nesp®) biosimilar, to those of nesp® after a single subcutaneous or intravenous administration to healthy subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:1735–47.
29. Kang J, Eudy-Byrne RJ, Mondick J, Knebel W, Jayadeva G, Liesenfeld KH. Population pharmacokinetics of adalimumab biosimilar adalimumab-adbm and reference product in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis to assess pharmacokinetic similarity. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(11):2274–85.
30. Khandoozi SR, Shahbazi M, Amini H. Biosimilarity Assessment of 2 Filgrastim Therapeutics in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(4):346–52.
31. Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(4):839–46.
32. Lee H, Chung H, Lee SH, Lee H, Yang SM, Yoon SH, et al. LBEC0101, A Proposed Etanercept Biosimilar: Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Tolerability Profiles Compared with a Reference Biologic Product in Healthy Male Subjects. *BioDrugs.* 2017;31(4):349–55.
33. Lee HA, Jang H, Jeong D, Kim Y, Fuhr R. A randomized, double-blind, three-arm, parallel group, single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetic similarity between SB12 (a proposed eculizumab biosimilar) and eculizumab (Soliris) in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022;60(6):269–79.
34. Lickliter J, Kanceva R, Vincent E, Schueler A, Harrison-Moench E, Yue CS, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Proposed Pegfilgrastim Biosimilar MSB11455 Versus the Reference Pegfilgrastim Neulasta in Healthy Subjects: A Randomized, Double-blind Trial. *Clin Ther.* 2020;42(8):1508-1518.e1.
35. Liu H, Yu H, Sun L, Qiao J, Wai S, Li S, et al. Similar pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new biosimilar and reference insulin aspart in healthy Chinese males. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–7.
36. Liu Y nan, Huang J, Guo C, Yang S, Ye L, Wu S ting, et al. A randomized, double-blind, single-dose study to evaluate the biosimilarity of QL1101 with bevacizumab in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;85(3):555–62.
37. Mai G, Fan L, Li M, Zhang P, Gan C, Huang Q, et al. A Randomized Phase 1 Pharmacokinetic Study Comparing the Potential Biosimilar LRG201902 With Liraglutide (Victoza®) in Healthy Male Subjects. *Front Pharmacol.* 2021;11(January):1–8.
38. Makarenko I, Dorotenko A, Noskov S, Banko V, Saporova V, Khokhlov A, et al. A randomized, double-blind, comparative study of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of GP40141 (romiplostim biosimilar) and reference romiplostim in healthy male volunteers. *Pharmacol Res Perspect.* 2023;11(5):1–8.
39. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):755–63.
40. Martin L, Kafi R, Zhou X, Zhang L, Ericsson M, Marchand A. Detection of recombinant erythropoietin biosimilar Jimaixin™ after administration in healthy subjects. *Drug Test Anal.* 2022;14(1):72–9.
41. Martínez González J, Monreal M, Ayani Almagia I, Llaudó Garín J, Ochoa Díaz De Monasterioguren L, Gutierrez Adúriz I. Bioequivalence of a biosimilar enoxaparin sodium to clexane® after single 100 mg subcutaneous dose: Results of a randomized, double-blind, crossover study in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:575–82.

42. Morita J, Tanaka M, Nomoto M, Matsuki S, Tsuru T, Matsuguma K, et al. Pharmacokinetic Bioequivalence, Safety, and Immunogenicity of DMB-3111, a Trastuzumab Biosimilar, and Trastuzumab in Healthy Japanese Adult Males: Results of a Randomized Trial. *BioDrugs*. 2016;30(1):17–25.
43. Nakov R, Gattu S, Wang J, Velinova M, Schaffar G, Skerjanec A. Proposed biosimilar pegfilgrastim shows similarity in pharmacokinetics and pharmacodynamics to reference pegfilgrastim in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2790–801.
44. Palaparthi R, Udata C, Hua SY, Yin D, Cai CH, Salts S, et al. A randomized study comparing the pharmacokinetics of the potential biosimilar PF-06438179/GP1111 with Remicade® (infliximab) in healthy subjects (REFLECTIONS B537-01). *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(4):329–36.
45. Park KR, Chung H, Yang SM, Lee SH, Yoon SH, Cho JY, et al. A randomized, double-blind, single-dose, two-arm, parallel study comparing pharmacokinetics, immunogenicity and tolerability of branded adalimumab and its biosimilar LBAL in healthy male volunteers. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(5):619–24.
46. Pivot X, Curtit E, Lee YJ, Golor G, Gauliard A, Shin D, et al. A Randomized Phase I Pharmacokinetic Study Comparing Biosimilar Candidate SB3 and Trastuzumab in Healthy Male Subjects. *Clin Ther*. 2016;38(7):1665-1673.e3.
47. Puri A, Niewiarowski A, Arai Y, Nomura H, Baird M, Dalrymple I, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of FKB327, a new biosimilar medicine of adalimumab/Humira, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1405–15.
48. Qian H, Cheng J, Gui Y, Wang W, Liang L, Zhu H, et al. A phase I study comparing the pharmacokinetics and safety of HS628 (tocilizumab biosimilar) and reference tocilizumab in healthy male subjects. *Clin Transl Sci*. 2023;16(9):1704–12.
49. Ramael S, Van Hoorick B, Tiessen R, van Iersel T, Moschetti V, Lang B, et al. Similar Pharmacokinetics of the Adalimumab (Humira®) Biosimilar BI 695501 Whether Administered via Subcutaneous Autoinjector or Prefilled Syringe (VOLTAIRE®-AI and VOLTAIRE®-TAI): Phase 1, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Trials. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):403–21.
50. Res M, Ruts C, Hospital CR, Sciences M, Committee IE, Crh-smims S. A randomized, double-blind, parallel-group, single-dose comparative pharmacokinetic study of DRL_TZ, a candidate biosimilar of trastuzumab, with Herceptin® (EU) in healthy adult males. 2018;(May):517–20.
51. Roth K, Lehnick D, Wessels H, Höfler J, Gastl B, Jankowsky R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and immunogenicity of Pelmeg®, a pegfilgrastim biosimilar in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(5):1–9.
52. Sabet A, Dickerson DS, Kunina EE, Buccarello AL, Monnet J. A Randomised Controlled Trial Comparing the Pharmacokinetics and Tolerability of the Proposed Adalimumab Biosimilar MSB11022 Delivered via Autoinjector and Pre-filled Syringe in Healthy Subjects. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):693–704.
53. Saxena S, Chaudhary M, Chaudhary S, Aggarwal A. Bioequivalence of a biosimilar enoxaparin (Cloti-Xa™) and its innovator (Clexane®): A single-dose, randomized, double-blind, two-period, two-treatment, two-sequence, crossover, balanced study in healthy human subjects. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(4):1–8.
54. Schoergenhofer C, Schwameis M, Firbas C, Bartko J, Derhaschnig U, Mader RM, et al. Single, very low rituximab doses in healthy volunteers - A pilot and a randomized trial: Implications for dosing and biosimilarity testing. *Sci Rep*. 2018;8(1):6–13.
55. Shennak M, Al-Jaouni R, Kshirasagar S, Kasibhatta RS, Godse N, Al-Ghazawi A, et al. An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Crossover, Comparative Pharmacokinetics Study of YLB113 and

- the Etanercept Reference Product in Healthy Adult Male Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020;45(4):467–75.
56. Shin D, Lee Y, Kim H, Körnicke T, Fuhr R. A randomized phase I comparative pharmacokinetic study comparing SB5 with reference adalimumab in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(6):672–8.
 57. Shin D, Lee YJ, Choi J, Lee D, Park M, Petkova M. A phase I, randomized, single-dose pharmacokinetic study comparing sb8 (bevacizumab biosimilar) with reference bevacizumab in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;86(4):567–75.
 58. Shiramoto M, Yoshihara T, Schmider W, Takahashi Y, Nowotny I, Kajiwara M, et al. Similar Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro and Japan-Approved Humalog Insulin Lispro in Healthy Japanese Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(6):754–60.
 59. Singh I, Attrey A, Garg A, Patel R, Jose V. Single-Dose Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Immunogenicity, and Multiple-Dose Immunogenicity of INTP5 (Pegfilgrastim Biosimilar) Versus Reference Pegfilgrastim in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 2021;41(1):29–42.
 60. Singh I, Patel A, Patel R, Jose V. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence study of a pegfilgrastim biosimilar INTP5 in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(2):329–37.
 61. Sinn A, García-Alvarado F, Gonzalez V, Huerga C, Bullo F. A randomized, double blind, single dose, comparative study of the pharmacokinetics, safety and immunogenicity of MBO2 (bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(3):1063–73.
 62. Stalker D, Ramaiya A, Kumbhat S, Zhang J, Reid S, Martin N. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Equivalences of Epoetin Hospira and Epogen® after Multiple Subcutaneous Doses to Healthy Male Subjects. *Clin Ther.* 2016;38(5):1090–101.
 63. Sun Y, Yang H, Yang X, Yang S, Guo C, Chen H, et al. A randomized, double-blind, parallel control study to evaluate the biosimilarity of QL1209 with Perjeta® in healthy male subjects. *Front Pharmacol.* 2022;13(August):1–10.
 64. Tajima N, Martinez A, Kobayashi F, He L, Dewland P. A phase 1 study comparing the proposed biosimilar BS-503a with bevacizumab in healthy male volunteers. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5(2):1–6.
 65. Wang J, Niu S, Dong W, Wei L, Ou L, Zhang T, et al. A randomized phase I clinical trial comparing the pharmacokinetic, safety, and immunogenicity of potential biosimilar recombinant human HER2 monoclonal antibody for injection and trastuzumab in healthy Chinese adults. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(7):755–62.
 66. Wang Y, Gao Z, Liu Z, Liu G, Qu X, Chen J, et al. A randomized, double-blind, single-dose, two-way, parallel phase I clinical study comparing the pharmacokinetics and safety of adalimumab injecta and Humira® in healthy Chinese male volunteers. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(2):225–34.
 67. Wang Y, Zhou Y, Ding J, Li X, Guo F, Zhang J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity evaluation between an insulin glargine biosimilar product and Lantus® in healthy subjects: Pharmacokinetic parameters of both parent insulin glargine and M1 were used as endpoints. *Front Pharmacol.* 2022;13(August):1–10.
 68. Wessels H, Lehnick D, Höfler J, Jankowsky R, Chamberlain P, Roth K. Pharmacodynamics, safety, and immunogenicity of Pelmeg®, a pegfilgrastim biosimilar in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(5):1–9.

69. Wisman LAB, De Cock EPM, Reijers JAA, Kamerling IMC, Van Os SHG, de Kam ML, et al. A Phase I Dose-Escalation and Bioequivalence Study of a Trastuzumab Biosimilar in Healthy Male Volunteers. *Clin Drug Investig*. 2014;34(12):887–94.
70. Wu M, Sun J, Wu D, Xu J, Wei J, Wang Z, et al. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Parallel-Group Study to compare Pharmacokinetic Similarity, Safety, and Immunogenicity Between BAT2506 and Golimumab in Healthy Chinese Male Subjects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(1):77–83.
71. Wu X, Wynne C, Xu C, Gan Y, Wang C, Thomas BE, et al. A Global Phase I Clinical Study Comparing the Safety and Pharmacokinetics of Proposed Biosimilar BAT1706 and Bevacizumab (Avastin®) in Healthy Male Subjects. *BioDrugs*. 2019;33(3):335–42.
72. Wynne C, Schwabe C, Vincent E, Schueler A, Ryding J, Ullmann M, et al. Immunogenicity and safety of a proposed pegfilgrastim biosimilar MSB11455 versus the reference pegfilgrastim Neulasta® in healthy subjects: A randomized, double-blind trial. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(2):1–9.
73. Wynne C, Altendorfer M, Sonderegger I, Gheyle L, Ellis-Pegler R, Buschke S, et al. Bioequivalence, safety and immunogenicity of BI 695501, an adalimumab biosimilar candidate, compared with the reference biologic in a randomized, double-blind, active comparator phase I clinical study (VOLTAIRE®-PK) in healthy subjects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(12):1361–70.
74. Yang J, Lin L, Long Q, Zhang Q, Sun G, Zhou L, et al. HLX11, a Proposed Pertuzumab Biosimilar: Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Safety Profiles Compared to Three Reference Biologic Products (US-, EU-, and CN-Approved Pertuzumab) Administered to Healthy Male Subjects. *BioDrugs*. 2022;36(3):393–409.
75. Yonemura T, Yazawa R, Haranaka M, Kawakami K, Takanuma M, Kanzo T, et al. Comparison of two biosimilarity studies of FKB327 with the adalimumab reference product: randomized phase 1 studies of single-blind, single-dose subcutaneous injection in healthy Japanese male participants. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022;23(1):1–11.
76. Zeng Y, Huang J, Cui C, Yang S, Zhang ZY, Ali S, et al. QL0902, a proposed etanercept biosimilar: pharmacokinetic and immunogenicity profile to its reference product in healthy Chinese male subjects. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(1):105–10.
77. Zhang H, Chen H, Li X, Wu M, Zhu X, Li C, et al. A Phase I, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Biosimilarity of HOT-3010 to Adalimumab Among Healthy Chinese Male Subjects. *Front Pharmacol*. 2021;12(March):1–7.
78. Zhang H, Li C, Liu J, Wu M, Li X, Zhu X, et al. Safety and pharmacokinetics of a biosimilar of denosumab (KN012): Phase 1 and bioequivalence study in healthy Chinese subjects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(2):185–92.
79. Zhang H, Li Q, Zhu X, Li C, Li X, Liu C, et al. Tolerance, variability, and pharmacokinetics of bevacizumab biosimilars in Chinese healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(4):615–23.
80. Zhang H, Li X, Liu J, Li C, Wu M, Zhu X, et al. A randomized phase-I pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar tocilizumab (QX003S) with the reference product (Actemra®) in Chinese healthy subjects. *Ann Med*. 2021;53(1):375–83.
81. Zhang H, Liu T, Wu M, Wei H, Li C, Li X, et al. Safety and pharmacokinetics of a new biosimilar trastuzumab (HL02): a Phase I bioequivalence study in healthy Chinese men. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(2):179–86.
82. Zhang H, Wang H, Wei H, Chen H, Liu J, Li C, et al. A Phase I Clinical Study Comparing the Tolerance, Immunogenicity, and Pharmacokinetics of Proposed Biosimilar BAT1806 and Reference Tocilizumab in Healthy Chinese Men. *Front Pharmacol*. 2021;11(January):1–9.

83. Zhang H, Wu M, Sun J, Zhu X, Li C, Ding Y, et al. Pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of HLX03, an adalimumab biosimilar, compared with reference biologic in healthy Chinese male volunteers: Results of a randomized, double-blind, parallel-controlled, phase 1 study. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(2):1–9.
84. Zhang H, Wu M, Zhu X, Li C, Li X, Sun J, et al. A Phase I, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Biosimilarity of QL1206 to Denosumab Among Chinese Healthy Subjects. *Front Pharmacol*. 2020;11(October):1–9.
85. Zhang T, Chen G, Liu C, Zu L, Wang Q, Wang Y, et al. A Phase I Study Comparing the Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Proposed Biosimilar GB242 and Reference Infliximab in Healthy Subjects. *BioDrugs*. 2019;33(1):93–100.

Taula L: Origen dels primers autors, separats per país i sexe

País	Dones	Homes	Total
ARG		4	4
AUS	2	3	5
AUSTR	1	1	2
AUSTRA	1	2	3
BAN		1	1
BEL	1	7	8
BRA	6	6	12
BRU	1		1
CAN	6	5	11
CAT	2	3	5
ESP	1		1
FRA	2	4	6
GER	3	18	21
GRE		4	4
IND		1	1
INDI	5	20	25
INDO	2	5	7
IRA		4	4
ISR	1	1	2
ITA	2	3	5
JAP	1	12	13
JAP		1	1
JOR		8	8
KOR	3	20	23
LIB		1	1
MAL	1	1	2
MEX	2	2	4
NED	4	9	13
NZ		6	6
PAK		3	3
PAL		2	2
POL	1	2	3
POR	2	4	6
RUS	1		1
SAU		3	3
SIN		1	1
SUDAF		1	1
SUE		4	4
SWI	3	7	10
SWIS	1		1
TAI	1	5	6
TUR		4	4

País	Dones	Homes	Total
UAE		2	2
UK	5	18	23
USA	47	90	137
VEN	1		1
VIET		1	1
WAL		1	1
XIL		2	2
XIN	54	35	89
Total	163	337	500

Taula M: Informació articles Bioequivalència obtinguts

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	País
Creuat	Healthy	32	19	16	1	0	Levosulpirida	D	ITA
Creuat	Healthy	22	11	11	1	0	Metronidazol	H	BRA
Creuat	Healthy	30	25	5	1	0	Clozapina	H	NZ
Creuat	Healthy	18	9	9	1	0	Sildenafil	D	BRU
Creuat	Pacients	24	0	24	0	0	Levotiroxina	D	USA
Creuat	Pacients	20	10	10	1	0	Carbamazepina	H	TAI
Creuat	Healthy	64	40	24	1	0	Atazanavir	D	USA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Etoricoxib	H	BAN
Creuat	Healthy	18	16	2	1	0	Bisoprolol	H	INDO
Creuat	Healthy	24	13	11	1	0	Brivaracetam	H	BEL
Creuat	Healthy	24	12	12	1	0	Omnitrope	H	GER
Creuat	Healthy	26	13	13	1	0	Tramadol	D	BRA
Creuat	Pacients	28	14	14	0	0	Clozapina	H	KOR
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Ampicilina	H	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Ciprofloxacino	H	IRA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Valsartan	D	KOR
Creuat	Healthy	72	42	30	1	0	Saxagliptin	D	USA
Creuat	Healthy	40	17	23	1	0	Enonofovir	H	ARG
Creuat	Healthy	24	24	0	1	0	Ciprofloxacino	H	PAL
Creuat	Healthy	24	12	12	1	0	Brivaracetam	H	BEL
Creuat	Healthy	12	12	0	0	0	Rimonabant	H	INDI
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Valsartan	H	PAL
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Atorvastatina	H	PAK
Creuat	Healthy	6	5	1	1	0	Buprenorfina	H	USA
Creuat	Healthy	15	15	0	0	0	Morfina	H	TAI
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Tamsulosina	D	INDO
Creuat	Healthy	24	17	7	1	0	Clopidogrel	H	INDO
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Lamotrigina	H	ARG
Creuat	Healthy	81	22	59	1	0	Valaciclovir	D	CAN
Creuat	Healthy	126	126	0	0	0	Micofenolat de mofetil	H	INDI
Creuat	Healthy	20	13	7	1	0	Perindopril	D	INDO
Creuat	Healthy	22	?	?	1	0	Pregabalina	H	XIL
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Avafanil	D	XIN
Creuat	Healthy	12	6	6	1	0	Amoxicilina	H	FRA
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Digoxina	H	XIN
Creuat	Healthy	12	12	0	0	0	Azitromicina	H	PAK
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Glicazida	H	TAI
Creuat	Healthy	86	56	30	1	0	Paroxetina	H	XIN
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Micofenolat de mofetil	H	XIN
Creuat	Healthy	20	10	10	1	0	Olanzapina	D	CAT
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Ibuprofeno	D	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Betametasona	H	IRA

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	País
Creuat	Healthy	10	10	0	0	0	Ondasetron	D	XIN
Creuat	Healthy	22	11	11	1	0	Ondasetron	H	CAT
Creuat	Healthy	26	21	5	1	0	Paracetamol	D	MEX
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Teriflunomida	H	INDI
Creuat	Healthy	32	32	0	0	0	Ciclizina	H	INDI
Creuat	Healthy	20	?	?	?	0	Clopidogrel	D	VEN
Creuat	Healthy	66	35	31	1	0	Montelukast	D	CAN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Ibuprofeno	H	SAU
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Levetiracetam	D	CAN
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Meloxicam	H	PAK
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Metformina	H	INDI
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Lacosamina	H	GER
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Esomeprazol	D	XIN
Creuat	Healthy	14	6	8	1	1	Cocaïna	D	USA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Oxicodona	H	USA
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Mosapride	D	XIN
Creuat	Healthy	44	0	44	0	0	Etinilestradiol/drospironona	H	NED
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Saquinavir	H	ARG
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Olanzapina	H	INDI
Creuat	Healthy	54	27	27	0	0	Fenofibrat	H	USA
Creuat	Healthy	40	40	0	0	0	Atorvastatina	D	INDI
Creuat	Healthy	27	27	0	0	0	Losartan	D	XIN
Creuat	Healthy	40	40	0	0	0	Candesartan	H	KOR
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Valaciclovir	H	XIN
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Valsartan	D	XIN
Creuat	Healthy	55	29	26	1	0	Montelukast	D	USA
Creuat	Healthy	36	0	36	0	0	Gonal-F	H	GER
Creuat	Healthy	52	52	0	0	0	Clopidogrel	H	IND
Creuat	Healthy	46	46	0	0	0	Atorvastatina	D	XIN
Creuat	Healthy	160	0	0	0	0	Tacrolimus	H	INDI
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Acamprosat	D	XIN
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Cefdinir	H	XIN
Creuat	Healthy	12	12	0	0	0	Levofloxacino	H	INDI
Creuat	Healthy	28	28	0	0	0	Itropride	H	KOR
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Cefaclor	H	XIN
Creuat	Healthy	137	36	99	1	0	Metformina-Dapaglifozina	H	USA
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Sildenafil	H	USA
Creuat	Healthy	16	16	0	0	0	Lacosamina	H	BEL
Creuat	Healthy	24	13	11	1	0	Clopidogrel	H	ARG
Creuat	Healthy	32	16	16	1	0	Levetiracetam	H	GER
Creuat	Healthy	12	?	?	?	0	Paroxetina	D	XIN
Creuat	Healthy	20	10	10	1	0	Ondasetron	H	POL
Creuat	Healthy	67	42	25	1	0	Tenofovir	D	XIN

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	País
Creuat	Healthy	24	12	12	1	1	Amlodipino	H	ITA
Creuat	Healthy	41	41	0	0	0	Dalteparina	H	XIN
Creuat	Healthy	20	?	?	?	0	Glicazida	H	KOR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Nevirapina	D	INDI
Creuat	Healthy	18	10	8	1	0	Isavuconazol	D	USA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Aciclovir	H	JOR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Glipizida	D	POL
Creuat	Healthy	42	42	0	0	0	Atomoxetina	D	JAP
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Helicidium	H	XIN
Creuat	Healthy	30	30	0	0	0	Ciclosporina	H	JOR
Creuat	Healthy	28	28	0	0	0	Ciprofloxacino	H	UAE
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Enalapril	H	JOR
Creuat	Healthy	18	9	9	1	0	Mefloquina	D	FRA
Creuat	Healthy	157	157	0	0	0	Dutasterida	H	USA
Creuat	Healthy	40	21	19	1	0	Eslicarbamazepina	H	POR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Ciprofloxacino	D	POR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Lamivudina	H	INDI
Creuat	Healthy	24	17	6	1	0	Lisinopril	H	GRE
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Alendronat	D	XIN
Creuat	Healthy	34	17	17	1	0	Pridinol	D	GER
Creuat	Healthy	71	36	35	1	0	Acarbosa	D	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Metformina	H	JOR
Creuat	Healthy	30	30	0	0	0	Moxifloxacino	H	INDI
Exploratori	Healthy	40	30	10	1	0	Soticlestat	D	SWI
Creuat	Healthy	8	8	0	0	0	Fosfomicina	H	AUS
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Fluoxetina	H	JOR
Creuat	Healthy	28	?	?	?	0	Lisinopril	H	JOR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Pirazinamida	D	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Cefprozil	H	XIN
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Daidzein	H	XIN
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Anastrozol	D	XIN
Creuat	Healthy	72	39	33	1	0	Glimepirida	D	XIN
Creuat	Healthy	40	40	0	0	0	Claritromicina	H	JOR
Creuat	Healthy	48	36	12	1	1	Metformina	D	XIN
Creuat	Healthy	89	?	?	1	0	Alendronat	D	CAN
Creuat	Healthy	97	83	14	1	0	Alectinib	H	USA
Creuat	Healthy	44	30	14	1	0	Glucogen	D	XIN
Creuat	Healthy	18	9	9	1	0	Eslicarbamazepina	H	POR
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Nevirapina	H	INDI
Creuat	Healthy	24	15	9	1	0	Abacavir	D	USA
Creuat	Healthy	24	18	6	1	0	Lamivudina	H	USA
Creuat	Healthy	24	12	12	1	0	Valproat	H	MEX
Creuat	Healthy	32	16	16	1	0	Metocarbamol	H	GER
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Doxazosina	H	TAI

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	País
Creuat	Healthy	153	106	47	1	0	Acid ibandronic	H	POR
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Glicazida	D	XIN
Creuat	Healthy	142	142	0	0	0	Lansoprazol	D	INDI
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Secnidazol	H	GRE
Creuat	Healthy	56	56	0	0	0	Tacrolimus	H	INDI
Creuat	Healthy	132	108	24	1	0	Regorafenib	D	XIN
Creuat	Healthy	26	26	0	0	0	Lansoprazol	H	USA
Creuat	Healthy	32	32	0	0	0	Trimetazidina	H	KOR
Creuat	Healthy	48	48	0	0	0	Leflunomida	H	KOR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Lamivudina	D	BRA
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Rizatriptan	H	XIN
Creuat	Healthy	24	14	10	1	0	Gabapentina	D	CAT
Creuat	Healthy	59	57	2	1	0	Dofetilida	H	USA
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Norfloxacino	H	SAU
Creuat	Healthy	14	14	0	0	0	Teriflunomida	H	IRA
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Espironolactona	H	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Losartan	H	JOR
Creuat	Healthy	24	0	24	0	0	Etinilestradiol/drospirenona	D	NED
Creuat	Healthy	25	17	8	1	0	Rilmenidina	H	SUDAF
Creuat	Healthy	24	12	12	1	0	Levetiracetam	D	XIN
Creuat	Healthy	18	?	?	?	0	Atenolol	H	GRE
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Aceclofenaco	H	UAE
Creuat	Healthy	170	111	59	1	0	Clopidogrel	D	XIN
Creuat	Healthy	40	40	0	0	0	Rivastigmina	H	INDI
Creuat	Healthy	48	24	24	1	1	Gonadotropina Corionica	H	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Teofilina	H	GER
Creuat	Healthy	25	22	3	1	0	Levotiroxina	H	GER
Creuat	Healthy	74	62	12	1	0	Ertuglifozina	H	USA
Creuat	Healthy	24	?	?	1	0	Tinidazol	D	BRA
Creuat	Healthy	129	59	70	1	0	Fosaprepitant	H	USA
Creuat	Healthy	48	?	?	1	0	Migliitol	D	XIN
Creuat	Healthy	38	36	2	1	0	Insulina	H	SIN
Creuat	Healthy	22	22	0	0	0	Glucosamina	D	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Ambroxol	H	KOR
Creuat	Healthy	26	26	0	0	0	Carvedilol	D	CAN
Creuat	Healthy	19	19	0	0	0	Ibuprofeno	H	XIN
SAD	Healthy	18	5	13	1	0	Trimetazidina	H	INDI
Creuat	Healthy	12	12	0	0	0	Ciclosporina	H	GER
Creuat	Healthy	42	28	14	1	0	Edaravona	H	JAP
Creuat	Healthy	40	20	20	1	0	Irbersartan	D	CAN
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Metformina	H	XIN
Creuat	Healthy	36	23	13	1	0	Tacrolimus	H	LIB
Creuat	Healthy	12	7	5	1	0	Minociclina	H	INDO
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Meclofenoxat	D	XIN

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
Creuat	Healthy	96	72	24	1	0	Tramadol	D	XIN
Creuat	Healthy	48	48	0	0	0	Clopidogrel	H	TUR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Nitazoxanida	H	INDI
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Sulfametoxazol	D	MEX
Creuat	Healthy	40	28	12	1	0	Quetiapina	D	XIN
Creuat	Healthy	42	42	0	0	0	Cefalosporina	H	TUR
Creuat	Healthy	32	21	11	1	0	Tacrolimus	H	USA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Azitromicina	H	TUR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Estavudina	H	INDI
Creuat	Pacients	28	19	9	1	0	Ciclosporina	D	AUS
Creuat	Healthy	52	?	?	1	0	Risedronat	H	INDO
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Claritromicina	H	TUR
Creuat	Healthy	24	?	?	1	0	Amoxicilina	H	ITA
Creuat	Healthy	23	12	11	1	0	Ondasetron	H	BRA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Finasterida	D	XIN
Creuat	Healthy	39	39	0	0	0	Nicotina	D	INDI
Creuat	Pacients	20	20	0	0	0	Testosterona	H	USA
Creuat	Healthy	25	?	?	?	0	Pantoprazol	H	USA
Creuat	Healthy	16	8	8	1	0	Gatifloxacino	D	USA
Creuat	Healthy	28	28	0	0	0	Deflazacort	D	INDI
Creuat	Healthy	57	23	34	1	0	Dapaglifozina	H	USA
Creuat	Healthy	16	8	8	1	0	Levofloxacino	H	USA
Creuat	Healthy	56	56	0	0	0	Pregabalina	D	KOR
Creuat	Healthy	50	33	17	1	0	Nicotina	H	USA
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Metformina	H	XIN
Creuat	Healthy	6	6	0	0	0	Lomefloxacín	H	INDI
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Itraconazol	H	POL
Creuat	Healthy	32	32	9	1	0	Metoclopramida	H	USA
Creuat	Healthy	22	22	0	0	0	Atomoxetina	H	XIN
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Lomefloxacín	H	SAU
Creuat	Healthy	24	12	12	1	0	Fluoxetina	H	BRA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Lamotrigina	D	TAI
Creuat	Healthy	40	19	21	1	0	Vitamina D	D	USA
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Nifedipino	D	XIN
Creuat	Healthy	24	15	9	1	0	Omeprazol	D	POR
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Cefalexina	H	MAL
Exploratori	Healthy	9	6	3	1	0	SmartPill	H	GER
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Triflusal	D	BRA
Creuat	Healthy	158	151	7	1	0	Ramipril	H	CAN
Creuat	Healthy	48	?	?	1	0	Fenofibrat	H	FRA
Creuat	Healthy	40	19	21	1	0	Metformina	D	RUS
Creuat	Healthy	129	?	?	1	0	Metformina	H	USA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Dihidroartemisina	H	VIET

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
Creuat	Healthy	18	16	2	1	0	Bisoprolol	H	INDO
Creuat	Healthy	48	42	6	1	0	Lamivudina	H	INDI
Creuat	Healthy	28	?	?	1	0	Isoniacida	H	BRA
Creuat	Healthy	20	20	0	0	0	Rabeprazol	H	XIN
Creuat	Healthy	28	13	15	1	0	Ketoconazol	D	BRA
Creuat	Healthy	44	28	16	1	0	Pirfenidona	D	USA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Olanzapina	H	IRA
Creuat	Healthy	32	16	16	1	1	Acid tiocític	H	ITA
Creuat	Healthy	80	80	0	0	0	Dapoxetina	D	XIN
Creuat	Healthy	24	19	5	1	1	Enalapril	H	GRE
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Ticlopina	H	SWI
Creuat	Healthy	33	27	6	1	0	Imatinib	D	SWI
Creuat	Healthy	18	18	0	0	0	Didanosida	H	USA
Creuat	Healthy	24	11	13	1	0	Acenocumarol	H	XIL
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Claritromicina	H	TAI
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Risperidona	D	XIN
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Flupirtina	D	XIN
Creuat	Healthy	98	?	?	1	0	Pantoprazol	H	BRA
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Ciclosporina	H	MEX
Creuat	Healthy	70	17	53	1	0	Bupropion	D	USA
Creuat	Healthy	72	?	?	1	0	Lopinavir Ritonavir	H	INDI
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Trimebutina	H	KOR
Creuat	Healthy	30	?	?	0	0	Epoetin alfa	H	JAP
Creuat	Healthy	12	12	0	0	0	Diacerein	H	INDI
Creuat	Healthy	26	26	0	0	0	Pioglitazone	D	USA
Creuat	Healthy	24	0	24	0	0	Roxatidina	D	KOR
Creuat	Healthy	54	54	0	0	0	Hidroxicloroquina	D	XIN
Creuat	Healthy	24	19	5	1	0	Ciclosporina	H	KOR
Creuat	Healthy	78	69	9	1	0	Valsartan	D	XIN
Creuat	Healthy	36	18	18	1	0	Clonazepam	H	BRA
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Salbutamol	D	XIN
Creuat	Healthy	24	12	12	1	0	Liti	D	BRA
Creuat	Healthy	24	18	6	1	0	Lamivudina	H	USA
Creuat	Healthy	27	15	12	1	0	Zolmitriptan	H	CAT

Taula N: Informació articles First in Human obtinguts:

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencis sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
SAD	Healthy	30	15	15	1	1	ASP5354	D	USA
Creuat	Healthy	36	?	?	?	0	Abrocitinib	D	USA
Exploratori	Healthy	66	66	0	0	0	Warfarina/AAS	H	SUE
Paralel	Healthy	45	27	18	1	0	Glepaglutida	H	USA
Creuat	Healthy	11	4	7	1	0	Cefalexina	D	USA
Exploratori	Healthy	10	?	?	1	0	NO	H	USA
Exploratori	Healthy	180	99	81	1	0	Etrolizumab	H	AUSTRA
SAD	Pacients	74	90	24	1	0	TAK-041	H	AUSTRA
Exploratori	Healthy	43	?	?	?	0	NO	D	XIN
SAD	Healthy	44	44	0	0	0	Pirepemat	D	XIN
Exploratori	Mix	452	194	258	1	1	Macitentan	D	AUSTRA
Exploratori	Healthy	3023	2251	772	1	1	NO	H	USA
Creuat	Healthy	8	8	0	0	0	Temocilina	D	USA
SAD	Healthy	18	18	0	0	0	GSK3335065	H	XIN
SAD	Healthy	88	88	0	0	0	Inhibidor M5717	H	UK
SAD	Healthy	36	36	0	0	0	JNJ-39439335	H	SWI
SAD	Healthy	24	24	0	0	0	CH15 Antifolat	D	USA
Exploratori	Healthy	72	72	0	0	0	Imarikiren	H	JAP
SAD	Healthy	77	?	?	1	0	Voclosporina	D	SWIS
SAD	Healthy	90	?	?	?	0	Tolebrutinib	H	GER
SAD	Healthy	36	18	18	1	1	Baicaleina	H	NED
SAD	Healthy	62	59	3	1	0	Antiinterferon β	D	BEL
Exploratori	Healthy	64	47	17	1	0	Iminosugar UV-4	H	BEL
SAD	Healthy	60	48	12	1	0	RO6870868	H	USA
SAD	Healthy	52	52	0	0	0	Murepavadina	D	UK
SAD	Healthy	80	80	0	0	0	GET73	D	USA
SAD	Healthy	28	28	0	0	0	SNF472	H	USA
SAD	Healthy	53	17	36	1	0	Aducanumab	H	USA
SAD	Healthy	14	14	0	0	0	Migalastat	H	USA
SAD	Healthy	80	80	0	0	0	GET73	D	USA
SAD	Healthy	32	32	0	0	0	Modafinil	D	USA
SAD	Healthy	56	54	2	1	0	GSK3389404	H	XIN
SAD	Healthy	48	24	24	1	0	SHR0534	H	CAN
SAD	Healthy	48	?	?	1	0	DS2969b	H	XIN
SAD	Healthy	56	28	28	1	0	Surotomicina	H	UK
SAD	Healthy	79	78	1	1	0	PF-04965842	H	UK
SAD	Healthy	72	72	0	0	0	Piperazina	D	USA
SAD	Pacients	27	21	6	1	0	Noribogaina	H	USA
SAD	Healthy	85	32	53	1	0	ABA928	D	ITA

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
SAD	Pacients	55	0	55	0	0	PF-06881894	D	USA
SAD	Healthy	18	18	0	0	0	Telithromycin	H	NED
SAD	Healthy	72	44	28	1	0	SPH3127	D	XIN
SAD	Healthy	78	?	?	?	0	Alstonia Scholaris	H	USA
SAD	Healthy	36	0	36	0	0	OBE022	H	USA
SAD	Healthy	69	67	2	1	0	PF-06826647	H	USA
SAD	Healthy	66	33	33	1	0	MRX1 Linezolid	H	USA
SAD	Healthy	40	40	0	0	0	9cisretinoic	H	USA
SAD	Healthy	41	41	0	0	0	RO7062931	D	XIN
SAD	Healthy	49	27	22	1	0	Vedolizumab	H	SWI
Exploratori	Pacients	6	?	?	0	0	E-MNC	H	XIN
Exploratori	Healthy	17	17	0	0	0	Pasireotida	H	USA
SAD	Healthy	64	35	29	1	0	ASP0367	H	USA
SAD	Healthy	40	33	7	1	0	Timosin	D	UK
SAD	Healthy	104	101	3	1	0	M5049	H	NZ
SAD	Healthy	12	12	0	0	0	RO14 Heparina	H	NZ
SAD	Healthy	77	74	3	1	0	JNJ-54175446	H	NZ
SAD	Healthy	68	21	47	1	0	Cannabidiol	H	UK
SAD	Healthy	74	?	?	1	0	Rolapitant	H	UK
SAD	Healthy	46	39	7	1	0	Samidorphan	H	SUE
SAD	Healthy	60	60	0	0	0	Epigallocatequina	H	BEL
SAD	Healthy	47	37	10	1	0	ACHN-490	H	ISR
SAD	Healthy	96	89	7	1	0	AG-348	H	JAP
SAD	Healthy	35	14	21	1	0	MHAA4549A	D	USA
SAD	Healthy	24	12	12	1	1	20(S)-Ginsenoside	D	USA
SAD	Healthy	92	46	46	1	1	ZSP1601	D	NED
SAD	Healthy	88	84	4	1	0	RPX7009	H	KOR
SAD	Healthy	70	35	35	1	1	CSPCHA115	D	USA
SAD	Healthy	70	?	?	1	1	RO7020531	H	GER
SAD	Healthy	61	?	?	1	0	BOS161721	D	UK
SAD	Healthy	24	24	0	0	0	Trazpiroben	D	SWI
SAD	Healthy	151	?	?	1	0	Lemborexant	H	JAP
SAD	Healthy	54	?	?	1	0	JNJ-42165279	D	USA
SAD	Healthy	30	30	0	0	0	MMV390048	H	BEL
SAD	Healthy	39	39	0	0	0	MMV390048	H	SUE
SAD	Healthy	15	15	0	0	0	Lenalidomida	H	USA
SAD	Healthy	39	20	19	1	0	RPh201	H	USA
SAD	Healthy	78	56	22	1	0	LTI-291	H	UK
SAD	Healthy	65	65	0	0	0	Eliapixant	H	KOR
SAD	Healthy	146	122	24	1	0	LX9211	H	USA
SAD	Healthy	44	44	0	0	0	CNT0528	D	ESP
SAD	Healthy	64	64	0	0	0	P218	D	ISR
SAD	Healthy	54	32	22	1	0	Tralokinumab	D	USA

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
SAD	Healthy	49	49	0	0	0	Sibrafibran	D	USA
SAD	Healthy	54	52	2	1	0	PF-06480605	H	FRA
SAD	Healthy	50	50	0	0	0	DP-b99	H	USA
SAD	Healthy	36	36	0	0	0	DZ-2640 Carbapenem	H	USA
SAD	Healthy	48	0	48	0	0	Ace-031	H	GER
SAD	Healthy	72	70	2	1	0	Benapenem	H	USA
SAD	Healthy	70	70	0	0	0	Espiropirimidinetriona	H	NED
SAD	Healthy	40	27	13	1	0	DSTA4637S	H	XIN
SAD	Healthy	55	47	8	1	0	Bosutinib	D	USA
SAD	Healthy	24	10	14	1	0	Filociclovir	D	XIN
SAD	Healthy	124	62	62	1	0	GST-HG131	H	SUE
SAD	Healthy	92	46	46	1	0	GST-HG141	H	USA
SAD	Healthy	64	62	2	1	0	SPR741	H	KOR
SAD	Healthy	31	23	8	1	1	Alirocumab	H	XIN
SAD	Healthy	51	51	0	0	0	V158866	D	XIN
SAD	Healthy	66	38	28	1	0	Apitegromab	H	USA
SAD	Healthy	36	16	20	1	0	S-122	D	USA
SAD	Healthy	48	48	0	0	0	Navafenterol	D	FRA
SAD	Healthy	42	42	0	0	0	SJX-653	H	UK
SAD	Healthy	24	17	7	1	0	Isomiosamina	H	UK
SAD	Healthy	29	29	0	0	0	GSK3008348	H	GER
SAD	Healthy	80	80	0	0	0	BMS-986142	D	USA
SAD	Healthy	56	56	0	0	0	CJ-12420	H	USA
SAD	Healthy	47	26	21	1	0	TRV250	H	USA
SAD	Healthy	94	55	39	1	1	Bentisrepirina	H	UK
SAD	Healthy	80	38	42	1	0	Vutirisan	H	USA
SAD	Healthy	111	95	16	1	0	ASP4345	H	UK
SAD	Healthy	100	50	50	1	0	ASK1	H	SWI
SAD	Healthy	27	?	?	1	0	Rupatadina	H	GER
SAD	Healthy	110	110	0	0	0	Cenobamat	H	KOR
SAD	Healthy	112	88	24	1	0	ASP8062	H	UK
SAD	Healthy	87	77	10	1	0	ABT-493	D	MAL
SAD	Healthy	46	46	0	0	0	ApTOLL	D	UK
SAD	Healthy	29	?	?	1	0	MK-3222	H	XIN
SAD	Healthy	84	42	42	1	0	Timosin	H	XIN
SAD	Healthy	60	60	0	0	0	PHX1149	H	UK
SAD	Healthy	56	56	0	0	0	AVPpeptid	H	KOR
SAD	Healthy	121	121	0	0	0	AL-794	H	JAP
SAD	Healthy	59	59	0	0	0	Saracatinib	H	SWI
SAD	Pacients	223	138	71	1	0	Moxidectina	H	USA
SAD	Healthy	66	34	32	1	0	QX002N	H	USA
SAD	Healthy	132	82	40	1	0	R411	H	KOR
SAD	Healthy	36	36	0	0	0	Noribogaina	H	KOR
SAD	Healthy	108	100	8	1	0	ASKP1240	H	CAN

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
SAD	Healthy	52	0	52	0	0	Letermovir	D	USA
SAD	Healthy	48	48	0	0	0	Naloxegol	H	USA
SAD	Healthy	43	23	20	1	0	HEC30654	D	USA
SAD	Healthy	126	66	60	1	0	Jaktinib	H	USA
SAD	Healthy	26	8	18	1	0	MHAB553	H	NED
SAD	Healthy	68	54	14	1	0	MetAP2	D	XIN
SAD	Healthy	50	25	25	1	0	Pradefovir	H	USA
SAD	Healthy	18	9	9	1	0	Conatumumab	H	SWI
SAD	Healthy	62	34	28	1	0	Ibezapolstat	H	FRA
SAD	Healthy	81	81	0	0	0	Verinurad	D	AUSTR
SAD	Healthy	72	49	23	1	1	SN1011	H	USA
SAD	Healthy	63	63	0	0	0	BIM23B065	H	JAP
SAD	Healthy	56	56	0	0	0	MB12066	H	JAP
SAD	Healthy	80	?	?	1	0	Henaglifozin	H	JAP
SAD	Healthy	150	79	71	1	1	NYX-2925	D	USA
SAD	Healthy	40	30	10	1	0	Etesevimab	H	USA
SAD	Healthy	112	110	2	1	0	PF-06650833	H	GER
SAD	Healthy	56	48	8	1	0	DS-1040	D	XIN
SAD	Healthy	18	8	8	1	0	Hidroixibenzilamina	H	UK
SAD	Healthy	52	41	11	1	0	ASN100	D	USA
SAD	Healthy	90	?	?	1	0	FT-4202	H	JAP
SAD	Healthy	56	43	13	1	0	Antiglucagon	D	USA
SAD	Healthy	79	79	0	0	0	ROBO2	D	XIN
SAD	Healthy	28	21	7	1	0	SHR2285	H	UK
SAD	Healthy	60	31	29	1	0	TQF	H	USA
SAD	Healthy	57	52	5	1	0	LFF571	D	USA
SAD	Healthy	70	70	0	0	0	KAF156	D	USA
SAD	Healthy	68	64	4	1	0	DNL104	D	XIN
SAD	Healthy	30	29	1	1	0	EDP-420	H	JAP
SAD	Healthy	48	41	7	1	0	Milvexian	H	USA
SAD	Healthy	53	53	0	0	0	AZD3043	H	GER
SAD	Healthy	32	16	15	1	1	AVL3288	D	USA
SAD	Healthy	66	66	0	0	0	VVZ-149	H	GER
SAD	Healthy	16	0	16	0	0	AntiGnRH	H	JAP
SAD	Healthy	72	23	49	1	0	VIT-2763	H	USA
SAD	Healthy	47	24	23	1	0	PLG0206	H	WAL
SAD	Healthy	32	32	0	0	0	NRDE1	D	XIN
SAD	Healthy	173	128	45	1	1	ASP3652	H	USA
SAD	Healthy	50	50	0	0	0	CDRI9778	D	USA
SAD	Healthy	40	15	25	1	0	PRX002	D	USA
SAD	Healthy	65	?	?	1	0	BIIB092	H	BEL
SAD	Healthy	94	85	9	1	0	BZF961	D	USA
SAD	Healthy	56	56	0	0	0	PI2301	H	NED
SAD	Healthy	15	15	0	0	0	ME-401	H	NZ

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
Exploratori	Healthy	30	30	0	0	0	Carvedilol	H	KOR
SAD	Healthy	48	48	0	0	0	BMS-986001	H	USA
SAD	Healthy	39	35	4	1	0	NX210	H	USA
SAD	Healthy	32	15	17	1	0	Vardenafil	H	AUS
SAD	Healthy	94	?	?	?	0	SPR206	H	USA
SAD	Healthy	36	35	1	1	0	AZD8154	H	XIN
SAD	Healthy	78	51	27	1	0	GB1211	D	USA
SAD	Healthy	39	29	10	1	0	GSK1482160	H	UK
SAD	Healthy	58	58	0	0	0	HL2351	H	USA
SAD	Healthy	48	48	0	0	0	ONO-7684	D	GER
SAD	Healthy	40	29	11	1	0	AVI-014	H	USA
SAD	Healthy	92	68	24	1	0	HuIL-12	D	GER
SAD	Healthy	96	96	0	0	0	AZD5718	H	CAT
SAD	Healthy	124	110	14	1	0	ABT-639	H	USA
SAD	Healthy	12	12	0	0	0	Vupanorsen	H	USA
SAD	Healthy	104	104	0	0	0	GSK3008356	D	USA
SAD	Healthy	56	17	39	1	0	Libvatrep	D	XIN
SAD	Healthy	60	46	14	1	0	BARS13	H	AUSTR
SAD	Healthy	40	40	0	0	0	IRL790	H	USA
SAD	Healthy	82	82	0	0	0	DSM265	H	USA
SAD	Healthy	60	60	0	0	0	JNJ-39439335	H	UK
SAD	Healthy	49	49	0	0	0	ACT-246475	H	JAP
SAD	Healthy	24	24	0	0	0	AZD5438	D	USA
SAD	Mix	108	100	8	0	0	SAR425899	H	NED
SAD	Healthy	40	39	1	1	0	LXR-623	H	USA
SAD	Healthy	24	17	8	1	1	AG10	H	KOR
SAD	Healthy	96	86	10	1	0	BT200	H	UK
SAD	Healthy	86	44	42	1	1	DJT1116PG	D	UK
SAD	Healthy	36	36	0	0	0	SAL200	D	XIN
SAD	Healthy	205	?	?	?	0	PQ912	H	CAN
SAD	Healthy	40	40	0	0	0	ACT-451840	H	KOR
SAD	Healthy	28	18	10	1	0	Itraconazol	H	POR
SAD	Healthy	34	34	0	0	0	APG101	H	XIN
SAD	Healthy	84	84	0	0	0	DY-807F	H	USA
SAD	Healthy	96	?	?	1	0	BMS-986195	D	USA
SAD	Healthy	108	108	0	0	0	SCH420814	H	USA
SAD	Healthy	64	64	0	0	0	PARP-1	D	XIN
SAD	Healthy	45	37	8	1	0	BRIL-198	D	XIN
SAD	Healthy	57	57	0	0	0	Luseogliflozin	D	XIN
SAD	Healthy	65	38	27	1	0	FR104	D	NED
SAD	Healthy	66	46	20	1	0	MW01	H	SWI
SAD	Healthy	76	?	?	1	0	BIA10-2474	H	KOR
SAD	Healthy	40	0	40	0	0	XM17	H	NED
SAD	Healthy	89	89	0	0	0	LC28-0126	H	NZ

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencies sexe	Medicació	Sexe Autor	Pais
SAD	Healthy	48	31	17	1	0	LHF-535	H	USA
SAD	Healthy	41	34	7	1	0	JTK-853	H	USA
SAD	Healthy	170	101	69	1	0	GLS4	H	USA
SAD	Healthy	94	94	0	1	0	KAE609	H	XIN
SAD	Healthy	84	?	?	1	0	RN909	H	XIN
SAD	Healthy	78	78	0	0	0	BI1358894	H	USA
SAD	Healthy	83	82	1	1	0	RO7079389	H	XIN
SAD	Healthy	50	28	22	1	0	M281	H	USA
SAD	Healthy	8	8	0	0	0	BMS708163	H	USA
SAD	Healthy	72	48	24	1	0	Trometanol	H	USA
SAD	Healthy	60	30	30	1	0	Hepenofovir	H	USA
SAD	Healthy	104	87	17	1	0	Pibrentasvir	H	USA
SAD	Healthy	126	28	98	1	0	AMG785	H	USA
SAD	Healthy	97	53	44	1	0	WCK4873	H	USA
SAD	Healthy	66	44	22	1	0	VL2397	H	USA
SAD	Healthy	136	106	30	1	0	Gepotidacina	H	USA
SAD	Healthy	36	18	18	1	0	Tebipenem	H	USA
SAD	Healthy	68	68	0	0	0	Vutiglbridina	D	USA
SAD	Healthy	80	41	39	1	1	GIC1001	H	USA
SAD	Healthy	57	57	0	0	0	Apixaban	H	USA
SAD	Healthy	63	63	0	0	0	KBP-042	H	AUS
SAD	Healthy	16	8	8	1	0	Ilaprazol	H	USA
SAD	Healthy	219	219	0	0	0	Semaglutida	H	USA
SAD	Healthy	56	29	27	1	0	MT1207	H	NED
SAD	Healthy	64	64	0	0	0	PRI-002	D	XIN
SAD	Healthy	51	22	29	1	0	VIS649	H	XIN
SAD	Healthy	24	16	8	1	0	Ketamina	D	NED
SAD	Healthy	12	6	6	1	0	Oxcarbamazepina	D	AUS
SAD	Healthy	55	34	21	1	0	MIJ821	H	GER
SAD	Healthy	99	95	4	1	0	Iberdomida	D	XIN
SAD	Healthy	70	35	35	1	0	Deucravacitinib	H	XIN
SAD	Healthy	70	38	32	1	0	Selatinib	D	XIN
SAD	Healthy	60	31	29	1	0	HMS5552	H	USA
SAD	Healthy	73	73	0	0	0	AZD7594	H	USA
SAD	Healthy	64	64	0	0	0	CX3CL1	H	UK
SAD	Healthy	40	40	0	0	0	IDX375	H	CAN

Taula O: Informació articles Biosimilars obtinguts:

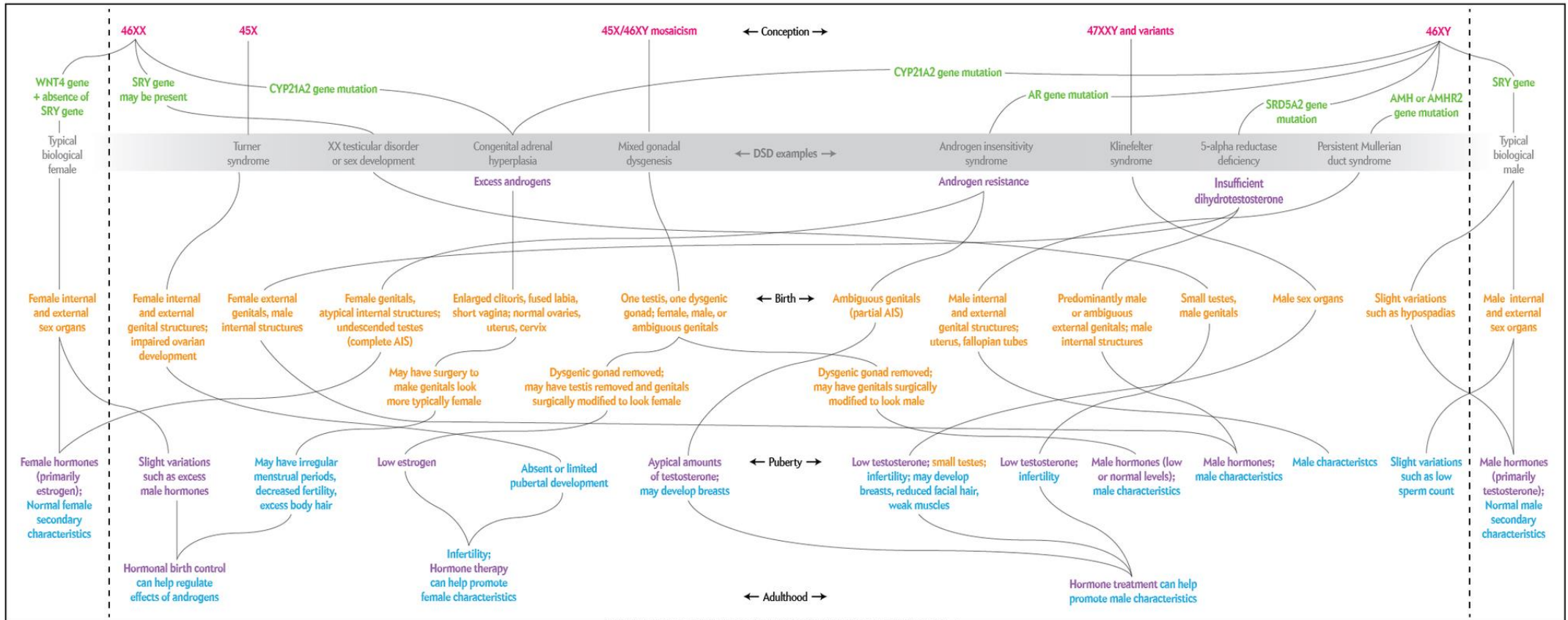
Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferenciació sexe	Medicació
Creuat	Healthy	23	23	0	0	0	Filgrastim
Paralel	Healthy	134	134	0	0	0	Pertuzumab
Creuat	Healthy	96	96	0	0	0	Pegfilgrastim
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Insulina Lispro
Creuat	Healthy	49	49	0	0	0	Liraglutida
Creuat	Healthy	38	38	0	0	0	Insulina Glargina
Creuat	Healthy	141	141	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	124	124	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	268	?	?	?	1	Pegfilgrastim
Creuat	Healthy	254	254	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	208	208	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	114	114	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	66	49	17	1	0	Pegfilgrastim
Paralel	Healthy	178	178	0	0	0	Ustekinumab
Creuat	Healthy	132	132	0	0	0	Denosumab
Creuat	Healthy	117	117	0	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	48	48	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	36	36	0	0	0	Pertuzumab
Creuat	Healthy	324	315	9	1	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	82	82	0	0	0	Bevacizumab
Paralel	Healthy	136	136	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	116	116	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	109	109	0	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	184	117	67	1	0	Pegfilgrastim
Paralel	Healthy	134	134	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	327	327	0	0	0	Adalimumab
Creuat	Healthy	119	119	0	0	0	Bevacizumab
Paralel	Healthy	324	324	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	114	114	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	3	3	0	0	0	Eritropoietina
Paralel	Healthy	82	82	0	0	0	Pertuzumab
Creuat	Healthy	68	68	0	0	0	Etanercept

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencis sexe	Medicació
Paralel	Healthy	157	157	0	0	0	Denosumab
Paralel	Healthy	164	164	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	118	118	0	0	0	Trastuzumab
Paralel	Healthy	130	121	9	1	0	Infliximab
Paralel	Healthy	180	170	10	1	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	138	138	0	0	0	Tocilizumab
Creuat	Healthy	38	38	0	0	0	Liraglutida
Paralel	Pacients	702	?	?	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	198	90	108	0	0	Adalimumab
Creuat	Healthy	142	70	72	1	0	Pegfilgrastim
Paralel	Healthy	102	102	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	157	157	0	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	168	168	0	0	0	Denosumab
Paralel	Healthy	42	32	20	1	0	Rituximab
Creuat	Healthy	122	87	35	1	0	Pegfilgrastim
Paralel	Healthy	129	129	0	0	0	Epoetina
Creuat	Healthy	202	202	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	30	30	0	0	0	Insulina Aspartica
Creuat	Healthy	105	62	43	1	0	Teriraparatida
Creuat	Healthy	216	142	74	1	1	Adalimumab
Creuat	Healthy	292	120	172	1	1	Pegfilgrastim
Creuat	Healthy	189	174	15	1	0	Adalimumab
Creuat	Healthy	344	344	0	0	0	Pegfilgrastim
Creuat	Healthy	48	32	16	1	0	Infliximab
Paralel	Healthy	188	188	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	160	160	0	0	0	Pertuzumab
Paralel	Healthy	70	70	0	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	24	24	0	0	0	Enoxaparina
Creuat	Healthy	62	62	0	0	0	Darbepoetina
Creuat	Healthy	71	62	9	1	0	Insulina Aspartica
Paralel	Healthy	83	83	0	0	0	Tocilizumab
Creuat	Healthy	60	60	0	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	96	64	32	1	1	Trastuzumab

Disseny	Voluntari	n	n homes	n dones	2 sexes	Diferencis sexe	Medicació
Creuat	Healthy	74	57	17	1	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	48	48	0	0	0	Etanercept
Paralel	Healthy	240	230	10	1	0	Eculizumab
Creuat	Healthy	161	161	0	0	0	Pegfilgrastim
Creuat	Healthy	220	220	0	0	0	Enoxaparina
Paralel	Healthy	23	23	0	0	0	Etanercept
Paralel	Healthy	91	91	0	0	0	Bevacizumab
Creuat	Healthy	52	52	0	0	0	Etanercept
Paralel	Healthy	32	32	0	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	70	70	0	0	0	Trastuzumab
Creuat	Healthy	260	260	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	80	80	0	0	0	Tocilizumab
Creuat	Healthy	46	33	13	1	0	Enoxaparina
Creuat	Healthy	56	56	0	0	0	Romiplostim
Paralel	Healthy	84	84	0	0	0	Bevacizumab
Paralel	Healthy	336	191	145	1	0	Pegfilgrastim
Paralel	Healthy	105	105	0	0	0	Trastuzumab
Paralel	Healthy	210	210	0	0	0	Adalimumab
Paralel	Healthy	84	84	0	0	0	Bevacizumab
Paralel	Healthy	233	146	87	1	0	Adalimumab

Sex refers to a set of factors that determine whether an individual is considered biologically female, male, or intersex. These factors include **chromosomes, genes, internal and external sex organs, hormones, and secondary sex characteristics** (such as breasts for females or facial hair for males). For those with **disorders of sex development (DSD)**, these factors are not all aligned with typical female or male development. DSD traits may manifest themselves at different times throughout life, from conception to adolescence or adulthood. Individuals with DSD are also called intersex.

Figura A: Amanda Montañez. Visualizing Sex as a Spectrum. Scientific American
 SCIENTIFIC AMERICAN, a Division of Springer Nature America, Inc - Aug 29, 2017



Some disorders of sex development result in a gender identity that is different from a person's assigned biological sex. For example, individuals with 5-alpha reductase deficiency who are raised as girls often end up identifying as male.

Transgender individuals may undergo hormone treatment and/or gender confirmation surgery to make their bodies align more closely with the biological sex associated with their gender.

Gender refers to whether an individual identifies as female, male, or somewhere in between.

A **cisgender woman** is a person who was assigned female at birth based on her anatomy and who also identifies as a woman.

A **transgender woman** is a person who was assigned male at birth based on her anatomy but who identifies as a woman.

A **nonbinary person** is someone who identifies as neither completely female nor completely male. Such an individual may identify with both genders or neither gender; or they may be **gender fluid**, meaning their gender fluctuates between female and male.

A **cisgender man** is a person who was assigned male at birth based on his anatomy and who also identifies as a man.

A **transgender man** is a person who was assigned female at birth based on his anatomy but who identifies as a man.

Sexuality refers to an individual's sexual orientation, or the sort of person to whom they are attracted. Sexuality is also a spectrum, but is separate from both sex and gender.

Figura B: Molina Perelló P., Coimbra Hurtado J., Puentes Rodríguez M., Antonijoan Arbós RM. Understanding sex-based differences by adverse events. Presentat al XXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica; Celebrat a Santiago de Compostela, els dies 16-18 d'octubre del 2024.



XXXII congreso

DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

16-18 OCTUBRE 2024
SANTIAGO DE COMPOSTELA

Understanding Sex-based differences By Adverse Events

Molina Perelló P.¹, Coimbra Hurtado J.¹, Puentes Rodríguez M.¹, Antonijoan Arbós R.M.^{1,2}

1- Centre Investigació Medicament (CIM) Institut de Recerca Sant Pau Barcelona, España
2- Department of Clinical Pharmacology Hospital Sant Pau Barcelona, España

Introduction: Historically, drug development has followed a "one dose fits all" model, with clinical trials conducted primarily on males. Phase I studies, which assess drug safety in healthy volunteers, rarely consider women's participation. One of the most important aspects to study in phase I clinical trials is the evaluation of drug safety and tolerability. Moreover, males and females differ in their response to drug treatment.

Objectives: To describe the main characteristics of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) and frequency by sex in healthy volunteers in phase I studies, performed at the Centre d'Investigació de Medicaments (CIM-IR Sant Pau) from 2015 to 2023.

Methods: TEAEs in healthy young volunteers with active treatment (placebo excluded) in studies with the participation of men and women identified in the CIM-IR Sant Pau unit were collected. The variables evaluated were: age, sex of the volunteers, frequency, severity and seriousness. A descriptive analysis was performed.

Results: In this period, 17 clinical trials (n=404, 51% male vs 49% female, median age 29.5 years old) were selected (First in human 47%, bioequivalence 53%). A total of 322 TEAEs were reported by 157 volunteers, in a proportion of 58% for women versus 42% for men. Moderate TEAEs was more frequently observed in woman, in contrast with mild TEAEs which were described in woman and men. The most common TEAE tabulated as related to treatment (certain, likely and possible) was headache (51 women, 26 men) in both sexes. The AEs not related (Total of 54, 14 in males and 40 females, including 13 Dysmenorrhea) were mostly observed in women (40 women, 14 men). Only one serious TEAE (Adrenergic Syndrome) was observed in the study period and occurred in a female volunteer.











Conclusion: Frequency, severity and seriousness of TEAEs assessed were higher in women. Our data underscores the importance of considering sex-specific factors in the design and evaluation of clinical trials to better understand and mitigate the risks associated with drug development.



Understanding Sex-based differences By Adverse Events

Molina Perelló P.¹, Coimbra Hurtado J.¹, Puentes Rodríguez M.¹, Antonijoan Arbós R.M.^{1,2}

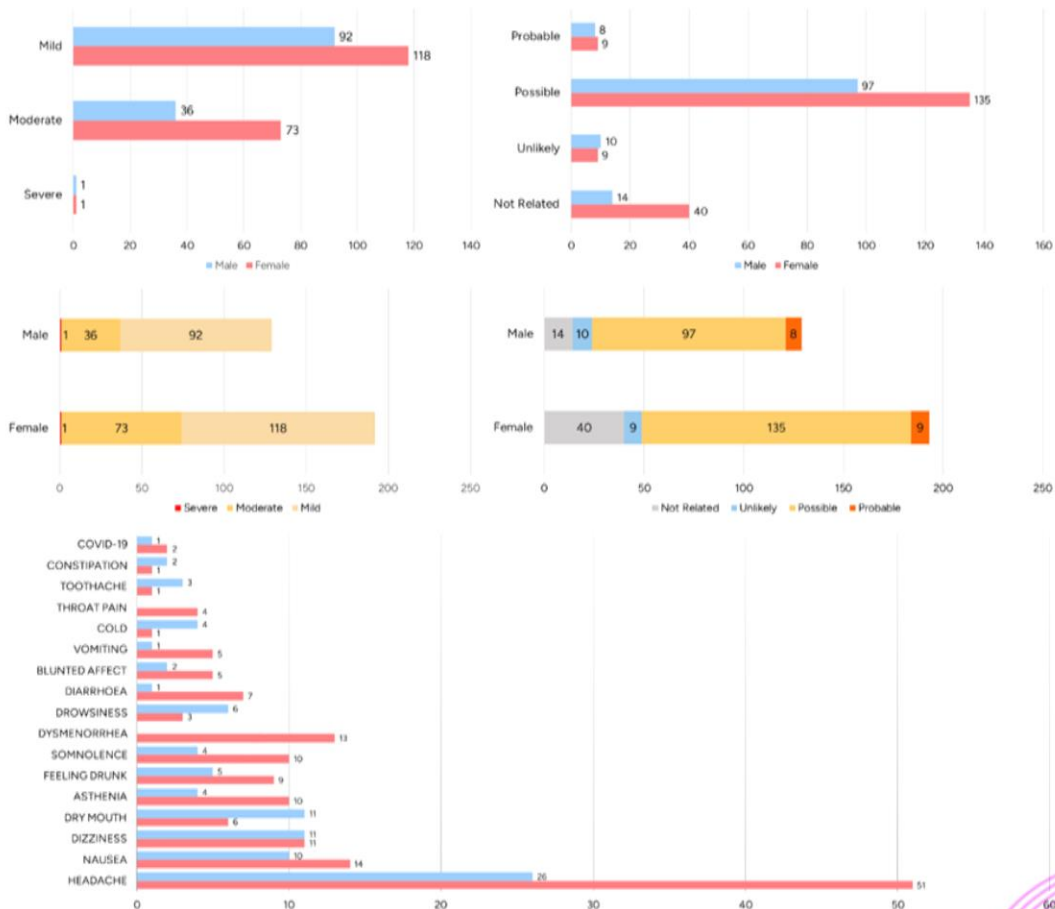
1- Centre Investigació Medicament (CIM) Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona, España
2- Department of Clinical Pharmacology Hospital Sant Pau, Barcelona, España

Introduction: Historically, drug development has followed a male base model, with clinical trials conducted primarily on males. Phase I studies, which assess drug safety in healthy volunteers, rarely consider women's participation. One of the most important aspects to study in phase I clinical trials is the evaluation of drug safety and tolerability. Moreover, males and females differ in their response to drug treatment.

Objectives: To describe the main characteristics of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) and frequency by sex in healthy volunteers in phase I studies, performed at the *Centre d'Investigació de Medicaments (CIM-IR Sant Pau)* from 2015 to 2023.

Methods: TEAEs in healthy young volunteers with active treatment (placebo excluded) in studies with the participation of men and women identified in the CIM-IR Sant Pau unit were collected. The variables evaluated were: age, sex of the volunteers, frequency, severity and seriousness. A descriptive analysis was performed.

Results: In this period, 17 clinical trials (n=404, 51% male vs 49% female, median age 29.5 years old) were selected (First in human 47%, bioequivalence 53%). A total of **322 TEAEs were reported by 157 volunteers**, in a proportion of **58%** for women versus **42%** for men. Moderate TEAEs was more frequently observed in woman ($p < 0.005$), in contrast with mild TEAEs which were described in woman and men. The most common TEAE tabulated as related to treatment (certain, likely and possible) was headache (51 women, 26 men) in both sexes. The AEs not related ($p < 0.005$) (Total of 54, 14 in males and 40 females, including 13 Dysmenorrhea) were mostly observed in women (40 women, 14 men). Only one Serious TEAE (Adrenergic Syndrome) was observed and occurred in a female volunteer.



Conclusion: Frequency, severity and seriousness of TEAEs assessed were higher in women. Our data underscores the importance of considering sex-specific factors in the design and evaluation of clinical trials to better understand and mitigate the risks associated with drug development.