



مدونة المناهج السعودية

<https://eduschool40.blog>

الموقع التعليمي لجميع المراحل الدراسية

في المملكة العربية السعودية

## Pharmaceutics

### رحلة الدواء

## The new drug Approval Process

### مصادر الأدوية الجديدة : Sources of new Drug

قد تكتشف الأدوية الجديدة من مصادر طبيعية متنوعة ( عن طريق الصدفة مثلا ) أو يتم تصنيعها في المختبر .

#### 1- الأدوية الطبيعية أو ذات المنشأ الطبيعي :

و هي الأدوية ذات المنشأ الحيواني أو النباتي أو المعدني و التي خضعت لعدة عوامل صيدلانية و معاملات كيميائية كالتنقية من الشوائب و التجفيف و التجزئة و النخل وغيرها و تكون موجودة أصلا في الطبيعة .

#### • الأدوية ذات المنشأ النباتي :

شكلت المواد النباتية عبر التاريخ ذخيرة للأدوية ، و مع ذلك فإن جزءا يسيرا من قرابة 270 ألف نبات معروف حتى الآن تمت دراستها لمعرفة فعاليتها الطبية و ذلك بناء على سمعتها الشعبية أو استعمالها في الطب الشعبي .

مثال :

المادة الكيميائية الديجوكسين و هي دواء مقوي لعضلة القلب ، تم عزلها من نبات (digitalis) المعروف .

بعد عزل مكونات النبات الطبيعية الفعالة و التعرف على تركيبها يقوم علماء الكيمياء العضوية بتصنيعها مجددا في المختبر بإجراء تعديل على صيغتها لتعديل بنية الجزيء الكيميائي ، و يطلق على الأدوية الناتجة اسم الأدوية نصف الصناعية Semi synthesis Drugs و قد يكون لهذه الأدوية فعالية دوائية تختلف جذريا أو قليلا عن المادة الأم حسب طبيعة و مدى التعديل الكيميائي .

#### • الأدوية ذات المنشأ الحيواني:

أمثلة : المواد الهرمونية مثل خلاصة الدرقية و الأنسولين و هرمون الغدة النخامية التي تؤخذ من الغدد الصماء للماشية كالأغنام و الخنازير .

كما أن بول الأفراس الحوامل هو مصدر غني للإستروجينات ( الإستراديول هو الذي يعطى للنساء في سن اليأس ) .

#### 2- الأدوية الصناعية :

هي الأدوية التي يتم تصنيعها بطرق كيميائية و حيوية ، و لا يحتاج الحصول عليها لوقت طويل نظرا لطرق التصنيع الالي السريع .

- نشهد اليوم حقبة جديدة من تطوير المنتجات الصيدلانية بواسطة الهندسة الوراثية genetic engineering و التلاعب بإنتاج الحمض النووي DNA المعروف بسلسلة الحياة .

### مميزات الدواء المثالي

- 1- يجب أن يعطي التأثير المرغوب فيه بالتحديد .
  - 2- يمكن إعطاؤه عبر طريق مرغوب فيه ( طريق الفم مثلا ) و بأدنى جرعة كما وتكرارا .
  - 3- أن يكون له زمن بدء تأثير و مدة تأثير مناسبين .
  - 4- ليس له آثار جانبية .
  - 5- بعد أن يعطي تأثيره يتم إفراغه بشكل كامل من الجسم .
  - 6- يتم إنتاجه بسهولة و بتكلفة منخفضة .
  - 7- أن يكون أنيقا من الناحية الصيدلانية و يتميز بالثبات من الناحية الفيزيائية و الكيميائية تحت الظروف المختلفة للاستعمال و التخزين ( فتح العبوة أكثر من مرة ، التخزين في البراد ) .
- لا بد من إجراء عمليات البحث و التطوير لإنتاج أدوية جديدة تتميز بالأمان Safety و الفعالية Efficacy و هذه التجارب البحثية تعتبر مكلفة من حيث الزمن و التكاليف الاقتصادية .
  - هناك الآلاف من المستحضرات تفحص سنويا و عمليات البحث و التطوير لك مستحضر دوائي تكلف أكثر من 800 مليون دولار .

### • هناك هيئة معروفة جدا تسمى Food Drug Administration FDA

تتابع هذه الهيئة عملية تطوير الدواء في الولايات المتحدة الأمريكية ، حيث تم إنشاء هذه المنظمة عام 1938 بعد حدوث عدة وفيات بمستحضر يحوي السلفانيل أميد و هو مضاد حيوي ، حيث تبين أن هذا الدواء قد تم حله بواسطة ( Diethylene glycol ) و هو مادة سامة جدا مما تسبب بوفيات عديدة ( استخدم هذا المحل لتحسين انحلالية المادة الدوائية ) .

- عام 1960 حدثت مأساة التاليدومايد و هو مهدئ و مسكن كان يباع من غير وصفة طبية في أوروبا و عندما تم تطبيق هذا الدواء على الأمهات الحوامل تسبب بحدوث داء الفقمة Phocomelia ( عدم اكتمال نمو الأطراف ) و من هنا انطلقت هذه المنظمة بعملها الذي يقوم على تنظيم تطوير أي دواء جديد و الإشراف على مراحل هذا التطوير .
- تتألف هذه المنظمة من الصيادلة – الأطباء – علماء الأدوية – كيميائيين – علماء إحصاء . و غيرهم .
- تقسم مرحلة تطوير الدواء إلى :
- 1- اختبارات قبل سريرية Preclinical Testing اختيار المواد الدوائية و تجربتها على الحيوان .
- 2- لدراسات السريرية Clinical Testing تطبيق المواد الدوائية على الانسان .

### أولاً: اختبارات ما قبل سريرية Preclinical Testing

تتم الدراسات باستخدام الأنسجة المعزولة للحيوان و من ثم تطبيق الدراسات على الحيوان بأكمله ، ثم باستخدام نماذج حيوانية للمرض البشري الذي يعتبر الدواء مرشحا لعلاج .

تتم الاختبارات على الحيوانات الصغيرة (الفأر و الجرذ و الأرانب مثلا) لعدة أسباب:

- سهولة و كثرة توفر هذه الحيوانات مما يقلل التكلفة .
- كمية الدواء القليلة التي تحتاجها الدراسة .
- سهولة إعطاء الدواء بطرق مختلفة ( الفم ، داخل الوريد ، استنشاق ) .

و قد تم تحديد أنواع حيوانية معينة على أنها الأفضل لدراسات معينة على الأعضاء مثل :

- الكلب والجرذ لدراسة ضغط الدم المرتفع.
- الكلب وخنزير غينيا لدراسة التأثيرات التنفسية.
- الكلب لدراسة الفعالية المدرة للبول .
- الأرنب لتخثر الدم .
- الفأر و الجرذ لدراسة الجهاز العصبي المركزي .

يجب أن تخضع المواد الدوائية للعديد من الاختبارات لتقييم صلاحيتها كمواد علاجية مفيدة ، إذ يجب الحصول على معلومات على كيفية امتصاص الدواء و توزيعه في أنحاء الجسم و تخزينه و استقلابه و اطرأحه .

### ( Adsorption , Distribution , Metabolism , Excretion ) ADME

و هذا ما يسمى بآليات حركية الدواء في الجسم Pharmacokinetics ( أي كيف يؤثر الدواء على الجسم ) .

تجرى سلسلة من الدراسات على الحيوانات بشأن امتصاص الدواء و توزيعه و استقلابه و اطرأحه و ذلك لتقدير :

- 1- مدى وسرعة امتصاص الدواء عبر طرق الاعطاء المختلفة .
- 2- معدل توزيع الدواء عبر الجسم .
- 3- سرعة والية استقلاب الدواء في الجسم ، و التأثير الدوائي للمستقلبات .
- 4- إطرأح الدواء من الجسم ، و سرعة وطريق الاطرأح .

يتم إجراء دراسات الحركية الدوائية ADME بجمع عينات من الدم والبول والبراز و فق مخطط زمني ، و تحليلها ، و عن طريق فحص أنسجة الحيوان و أعضائه عند تشريح جثته .

كما تجرى دراسات لتحديد وجود الدواء ومستقلباته في حليب الحيوانات المرضعة ، و كذلك مقدرة الدواء على اجتياز الحاجز المشيمي Placenta Barrier و الوصول الى دم الجنين ، و أخيرا الاحتباس طويل الأمد للدواء أو للمستقلبات في الجسم .

- يتم أحيانا حقن الدواء للحيوان بعنصر مشع و تتبع أثره في فضلات الحيوان أو قتل الحيوان و فحص أعضائه ( الدماغ ، الجنين ، غدد الحليب ، الكبد ، الرئتين ..... ) ، و ذلك لمعرفة الأعضاء التي يصلها الدواء .
- كما يجب معرفة كيف يؤثر الدواء على خلايا الجسم و الانسجة والأعضاء ، و يسمى هذا العلم Pharmacodynamics .

يستخدم عادة في الدراسات الدوائية و السمية نوعان أو أكثر من الحيوانات و تدرس الادوية عند مستويات جرعية مختلفة لتقدير :

- التأثير Effect .
- الفاعلية Potency .
- السمية Toxicity .

في حال تبين وجود مشاكل في الامتصاص و سمية كبيرة يلجأ العلماء إلى تغيير البنية الكيميائية .

## السمية Toxicity:

يصعب التنبؤ بأمان الدواء عند البشر من خلال النتائج الحاصلة من تطبيقه على الحيوانات بسبب اختلاف الأنواع و الفوارق المناعية و التفاعلات الشخصية غير القابلة للاستدلال عليها لدى الحيوانات مثل الصداع .  
و بالرغم من ذلك فإنه كلما زاد عدد الحيوانات المختبرة و التي تظهر لديها آثار سامة كلما زاد احتمال ظهور هذه الاثار لدى البشر .

في برنامج تطوير الدواء تجرى دراسات تقييم امان الدواء Drug Safety Evaluation DSE أو دراسات السمية و ذلك لتحديد :

- 1- قدرة الدواء على احداث السمية بالاستعمالين قصير أو طويل الأمد .
- 2- قدرة الدواء السامة المحتملة لأحد الأعضاء بالتحديد .
- 3- موقع و درجة السمية .
- 4- علاقة الجرعة بالاستجابة للجرعات المنخفضة و المتوسطة و العالية على مدار فترة زمنية معينة .
- 5- السمية الجنسية Gender toxicity ( من حيث الذكورة و الأنوثة ) .
- 6- السمية الماسخة أو المشوهة teratogenic toxicity .
- 7- قدرة الدواء المسرطنة carcinogenic .
- 8- السمية الوراثية المحتملة genotoxicity (احداث طفرة جينية).

### دراسات تركيبية (صيغة) الدواء Formulation Studies

عندما يتم التحقق من الفاعلية البيولوجية للدواء المدروس، تتم دراسة خواصها الفيز و كيميائية ( كالشكل الفيزيائي و الانحلالية و الثبات ) التي تؤثر على صيغتها النهائية Formulation و هذا هو مجال عمل الصيدلانيات Pharmaceutics الذي يسعى الى تطوير مستحضرات أولية للدواء لاستخدامها في التجاري السريرية البشرية ، و خلال سير هذه التجارب يخضع الشكل الصيدلاني لمزيد من التطوير حتى الوصول إلى الشكل النهائي و الصيغة المثلى .

### ثانيا : الدراسات السريرية Clinical Testing

تتضمن تطبيق الدواء على الانسان و تشمل هذه المرحلة من تطور الدواء أربع أطوار أساسية :

#### الطور الأول Phase 1

يتم تطبيق الدواء على متطوعين أصحاء يختلف عددهم باختلاف الدواء و يتراوح عادة بين 20-80 شخص .  
و في بعض الحالات الخطيرة مثل السرطان أو مرض الايدز يمكن مشاركة بعض الناس المرضى أيضا .  
تكون جرعة الدواء البدئية قليلة (عشر أعلى جرعة غير مؤثرة لدى الحيوانات)  
إذا تم تحمل الجرعة الأولى بشكل جيد تستكمل الدراسة بإعطاء جرعات أكبر بصورة متزايدة ورصد تأثيرات الدواء.  
تحدد أعلى جرعة يتحملها الإنسان من غير تأثيرات جانبية.

#### إذا المرحلة الأولى تركز على أمان الدواء

## الطور الثاني Phase 2

يتم تطبيق الدواء على عدد أكبر من الناس 100-300 بحيث يعاني الناس من المرض الذي من المفروض أن يعالجه الدواء الجديد.

تركز هذه المرحلة على فعالية الدواء، تتم مراقبة كل مريض على حدى من حيث ظهور تأثيرات الدواء لتحديد أدنى جرعة مؤثرة Minimum effective dose، بعد ذلك تتم زيادة الجرعة إلى المستوى الذي تظهر فيه على المريض آثار سيئة أو غير محتملة و ذلك لتحديد أدنى جرعة سامة minimum toxic dose.

كلما زاد المجال بين جرعة الدواء الدنيا المؤثرة والجرعة الدنيا السامة التي تسبب آثارا جانبية شديدة كلما زاد هامش أمان الدواء و هذا ما يشار إليه بالدليل العلاجي للدواء Therapeutic Index (TI).

تعرف الجرعة المؤثرة للدواء (ED<sub>50</sub>) بأنها كمية الدواء التي تحدث استجابات عند 50 % من الأشخاص الخاضعين للتجربة (100 مريض سكري مثلا) .

و تعرف الجرعة السامة للدواء (TD<sub>50</sub>) بأنها كمية الدواء التي تحدث تأثيرات ضارة شديدة عن 50 % للأشخاص الخاضعين للتجربة .

يعبر عن العلاقة بين التأثيرات المرغوبة وغير المرغوبة للدواء بالدليل العلاجي TI و يعرف بأنه النسبة بين الجرعة السامة و الجرعة المؤثرة للدواء ، و يعتبر دليلا عاما لهامش أمان الدواء .

$$TI = \frac{TD50}{ED50}$$

## الطور الثالث Phase 3

يستعمل عدد أكبر من المرضى 1000-3000 و يتم مراقبة الفعالية و الآثار الجانبية في المشفى و العيادات .

يتم في هذا الطور اجراء تجارب ذات شاهد أي مقارنة تأثيرات الدواء بتأثير دواء آخر.

قد يكون الدواء الثاني فعالاً و ذا نتائج معروفة مسبقا شاهد إيجابي(Positive control)كدواء معياري يقارن الدواء الجديد به .

و قد يكون غير فعال Placebo شاهد سلبي (Negative control)و ذلك لإلغاء التأثير النفسي في المعالجة و التأكد من الإستجابة الحاصلة مقتصرة على الدواء فقط ، و يطلق على هذا النوع من الدراسات اسم الدراسات المعماة blind study و لها نوعان :

• دراسات مفردة التعمية Single blind :

تخفى فيها طبيعة الدواء على المريض.

• دراسات مزدوجة التعمية Double blind :

تخفى فيها طبيعة الدواء على المريض و على الطبيب كذلك.

عند تحضير أشكال صيدلانية للدراسات المعممة فإن كل الأشكال للدواء المدروس أو الدواء غير الفعال أو الدواء المقارن يجب أن تكون غير قابلة للتمييز عن بعضها البعض مما يتطلب تحضيرها بنفس الشكل والحجم واللون والنكهة و الملمس .

**العلاج بالدواء الغفل Placebo :**

الدواء الغفل هو عبارة عن شكل صيدلاني : مضغوطة ، كبسولة ، شراب .

لا يحتوي على مادة دوائية فعالة و إنما فقط على سواغات حيث يطبق على المريض أثناء طور الدراسات السريرية للدواء دراسة الأثر النفسي للدواء على المريض .

أصل كلمة Placebo : تعني هذه الكلمة أي سوف أحسن I will please .

النظريات العلمية التي حاولت تفسير البلاسيبو

### **1- نظرية الإدراك :**

هناك علاقة قوية ما بين الاعتقاد الحقيقي و العلاج بالبلاسيبو .

### **2- نظرية التكيف :**

مثال الكلب الذي كان يستجيب لقرع الجرس !

إن جسم الإنسان يعتاد على إحداث استجابة معينة عند تناول دواء فعال و ستستمر الاستجابة لحد معين في حال تناول الانسان البلاسيبو بدل الدواء الفعلي .

### **الصيدلية الداخلية هي السر !**

يقوم الجسم بإفراز الاندروفين و هو مسكن ألم طبيعي ، أحيانا يحدث الدواء الغفل على إفراز هذه المواد داخليا مما يؤدي إلى تحسن ملحوظ لدى المريض .

### **• العوامل المؤثرة في فعالية البلاسيبو .**

#### **1- العوامل المتعلقة بالدواء نفسه :**

- اللون: يمكن أن يؤثر اللون في الاستجابة الحاصلة للأشخاص فكل لون يرمز إلى شيء معين .
- العدد و الكمية: إن عدد حبوب البلاسيبو قد تسبب تحسنا سريريا ملحوظا .
- العلامة التجارية.
- نوع الشكل الصيدلاني المستخدم.
- السعر المرتفع.

#### **2- العوامل المتعلقة بالمريض:**

- التأثيرات الثقافية.
- التقويم الذاتي للصحة: فهناك علاقة بين الأمل والعيش الطويل.
- الإيمان: من المفيد تكرار عبارات الشكر.
- علاقة الطبيب مع المريض.

علاجات أخرى تتضمن في مفهومها البلاسيبو :

• التصور الذهني :

هناك اتصال مابين الجسد و العقل ، يمكن أن نمارس التخيل العقلي للتأثير بشكل إيجابي على الجسد .

• الإيحاء :

هو سلوك يستهدف وضع شيء ما في تصور ذهن و عقل أحد الأشخاص .

• طريقة الشكر :

عندما يصاب الانسان بمرض ما و من خلال تكراره لكلمة الشكر على النعم الكثيرة مرات و مرات سيصل إلى عقله و قلبه نقطة الرضى .

• طريقة العلاج بالألوان

• العلاج بالصوت

إذا في الطور الثالث يتم استكمال جميع المعلومات عن فعالية الدواء و أمانه ، و في نهاية هذا الطور يمكن للشركة أن تحصل على ترخيص بإنتاج الدواء و طرحه في الأسواق .

#### الطور الرابع Phase 4

بعد الحصول على الترخيص يعطى المعمل اسما تجاريا ، و أثناء التسويق تستمر مراقبة الدواء ( يمكن أن تستمر حتى عشر سنوات ) حيث تتم مراقبة القيمة العلاجية و الآثار الجانبية الجديدة .

**ملاحظة : من كل 10 آلاف دواء مدروس ينجح واحد فقط من الوصول إلى السوق !!!!**

**تصميم الأشكال الصيدلانية ونظم إيتاء الدواء**

#### Drug Dosage and drug delivery system Design

من النادر أن تطبق المادة الدوائية لوحدها، غالبا ما يتم إدخالها إلى صيغة صيدلانية Formula مع مادة غير دوائية أو أكثر تبدي العديد من الوظائف الصيدلانية.

إن عملية انتقاء هذه المواد غير الدوائية ( السواغات ) تنتج أشكالا صيدلانية مختلفة different dosage form .

هذه السواغات قد تزيد انحلالية المادة الفعالة أو قد تعلقها أو تزيد من لزوجة الشكل الصيدلاني أو تمددها أو تلونها أو تطعمها أو تزيد من ثباتيتها ..... و تحولها بذلك إلى شكل صيدلاني فعال و ثابت و آمن و قابل للتطبيق.

يمتاز كل شكل صيدلاني بخصائص فريدة فما يتعلق بالخصائص الفيزيوكيميائية والخصائص الصيدلانية.

المجال الذي يهتم بالصياغة Formulation و الصناعة Manufacturing و الثباتية Stability و فعالية الأشكال الصيدلانية يسمى علم الصيدلانيات Pharmaceutical .

من أجل تصميم الأشكال الصيدلانية يجب أخذ عدة أمور بعين الاعتبار :

- الخصائص الفيزيائية و الكيميائية و الحيوية لكل من المادة الدوائية و السواغات .
- عدم تنافر المادة الفعالة مع أي مكون آخر من مكونات الشكل الصيدلاني .

و هذه الاعتبارات هامة كي نحصل بالنهاية على شكل صيدلاني ثابت و فعال و أنيق و سهل التطبيق و آمن .

يجب بالنهاية أن يصنع هذا الشكل الصيدلاني بطرق مناسبة مع القيام برقابة الجودة Quality Control و يعبأ بعدها في أوعية مناسبة تحافظ على ثباتية الشكل الصيدلاني .

من الأمور الهامة بعد التصنيع و التعبئة أن يعنون هذا المستحضر labeling بكتابة أهم المعلومات ( الاسم العلمي – الاسم التجاري – التخزين ..... ) .

- الحاجة إلى الشكل الصيدلاني The Need for Dosage form .

هناك أسباب عديدة تجعل من تحويل المادة الدوائية إلى كل صيدلاني أمر ضروري و من هذه الأسباب :

- 1- حماية المادة الدوائية من التخرب بتأثير الاوكسجين الجوي أو الرطوبة (مثال: مضغوطات ملبسة ) .
- 2- حماية المادة من تأثير المخرب لحموضة المعدة بعد تناول عبر الفم ( المضغوطات الملبسة معويا ) .
- 3- تقنيع الطعم غير المستحب ( المر . المالح ) أو الروائح غير المستحبة ( مثال : الكبسولات ، الشرابات ، المطعنة ) .
- 4- إمكانيات تقديم المواد الدوائية غير المنحلة أو غير الثابتة بشكل سائل ( المعلقات ) .
- 5- تأمين فعل دوائي مراقب من حيث السرعة ( المضغوطات المعدة للتحرر مثلا ) .
- 6- تأمين أفضل فعل علاجي من التطبيق الموضعي ( المراهم ، الكريمات ، اللاصقات الجلدية ..... ) .
- 7- إمكانيات ادخال دواء مباشرة إلى الدورة الدموية أو أنسجة الجسم ( الحقن Injection ) .
- 8- إمكانيات الحصول على تأثير دوائي ثالي و آمن من خلال الأشكال الاستنشاقية مثلا .

## الاعتبارات العامة في تصميم الأشكال الصيدلانية

### General consideration in Dosage Form Design

قبل تحويل المادة الدوائية إلى شكل صيدلاني ، يجب تحديد نمط الشكل من أجل تحديد الخطوات الأساسية لتطور هذا الشكل .

- يتم تحديد نمط الشكل الصيدلاني بالاعتماد على عدة أمور .

#### 1- التأثير المطلوب:

ففي حال كانت الغاية الحصول على تأثير جهازى، يمكن اختيار الكبسولات أو المضغوطات أو الحقن مثلا.

أما في حالة التأثير الموضعي على الجلد فيمكن اختيار المراهم، الكريمات.

#### 2- عمر المريض :

هناك صعوبة في بلع الأدوية بالنسبة للأطفال و هنا يمكن اختيار الأشكال السائلة Liquid Dosage forms أو التحاميل أو الحقن أو غيرها ، المسنون يتناولون عدة أدوية في اليوم و قد تحدث أخطاء بسبب تشابه الأدوية أو نسيان المريض أو بسبب مشاكل الرؤية ، يفضل هنا تصميم الأشكال ذات التكرار الأقل ( الأشكال مديدة التأثير ) .

### 3- الحالة المرضية :

قد تفرض الحالة المرضية استخدام نمط معين من الأشكال الصيدلانية فمثلا يفضل في الحالات الاسعافية التي يكون فيها المريض غير قادر على تناول الدواء استخدم طريق الحقن الوريدي .

### 4- الخصائص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة :

فمثلا إذا كانت المادة تعاني من ثباتية ضعيفة في الوسط المائي يمكن تصنيعها بشكل بودرة جافة تحل أو تعلق قبل الاستعمال مباشرة .

## دراسات ما قبل الصياغة Pre- Formulation Studies

قبل تحويل المادة الدوائية إلى شكل صيدلاني يجب أولا دراسة الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للمواد لتحديد نمط المادة الدوائية و لتحديد السواغات التي يمكن أن تضاف و طريقة التحضير و التغليف و هذا يسمى بدراسات ما قبل الصياغة .

### • الخصائص الكيميائية Chemical Studies:

مثل الهيكل الكيميائي – الفعالية الكيميائية .

### • الخصائص الفيزيائية Physical Studies:

تتضمن الوصف الفيزيائي – أبعاد الأجزاء – الهيكل البلوري – الانحلالية و درجة الانصهار .

- الوصف الفيزيائي : هل المادة صلبة ، سائلة ، متطايرة غازية . أيضا يتم تحديد اللون و الرائحة .
- أبعاد الأجزاء : تؤثر أبعاد الأجزاء على العديد من الخصائص مثل : سرعة الانحلال – التوافر الحيوي ....
- الهيكل البلوري :

يمكن أن تتواجد المواد بشكل بلوري Crystalline Form أو بشكل غير بلوري amorphous Form لكل نوع خصائص مختلفة من حيث الانحلال والثبات .

أحيانا تبدي المادة الدوائية أكثر من شكل بلوري واحد و هذا يسمى تعدد الأشكال البلورية polymorphism حيث يكون لكل شكل بلوري خصائص مميزة .

### - درجة الانصهار MP:

لكل مادة درجة انصهار محددة في حال كانت المادة غير نقية ستبدي تغير في درجة الانصهار و تستعمل هذه الطريقة في تحديد نقاوة المركبات .

### - الانحلالية Solubility :

تعرف الانحلالية بأنها أكبر كمية يمكن حلها في حجم معين من المحل في درجة حرارة معينة و تحت الضغط الجوي وعندما تكون الانحلالية غير كافية فهذا يمكن أن يؤثر بشكل سلبي على التوافر الحيوي للأدوية حيث يعتبر تواجد المادة بشكل محلول هو خطوة سابقة و هامة لعملية الامتصاص .

د . موفق اليوسف

انتهت المحاضرة

## *Phase I clinical trials*

Phase I studies are the FIH studies, which involve the first introduction of an IND into humans. These studies are closely monitored and may be conducted in patients (when ethically required, e.g., anticancer drugs), but are usually conducted in healthy subjects. Phase I clinical trials are relatively short (several months) and involve relatively less number of human volunteers (6–20). These studies are designed to identify a drug's safety profile, including the safe dosage range. The purpose of a phase I clinical trial is to establish the tolerance of the drug in healthy human subjects at different doses and define its pharmacologic effects. Thus, these studies often involve *dose escalation* within a clinical trial.

These studies also involve measurement of plasma drug concentration to determine how a drug is absorbed, distributed, metabolized, and excreted (ADME), as well as the duration of its action. The purpose of a phase I clinical trial is to establish a safe dosage range by determining the tolerance of the drug in healthy human subjects at different doses and define its pharmacological effects. Information about the pharmacokinetic profiles of the drug in humans is used to design appropriate dosing regimens for the next phase of clinical trials







