

دليل دراسات التوافر والتكافؤ الحيوي

التوافر الحيوي (Bioavailability): هو سرعة ومدى امتصاص المادة الفعالة او اي من مستقلباتها الفعالة لتصبح متوافرة في موقع التأثير في الجسم.

التكافؤ الحيوي (Bioequivalence): هو مصطلح يستخدم في علم الحرائك الدوائية لتقدير وتقييم التساوي الحيوي بين مستحضرين دوائيين من حيث الفعالية والتأثير داخل الجسم بعد اعطاء نفس الجرعة و تحت نفس الظروف، ويعرف بأنه عدم وجود اي فرق احصائي اعتباري يتعلق بالتوافر الحيوي للمادة الفعالة بين المستحضرين.

التكافؤ العلاجي (Therapeutic equivalence): يعتبر المستحضر الصيدلاني متكافئاً علاجياً مع المستحضر المرجعي اذا كانا لهما نفس التأثير الدوائي و نفس مأمونية الاستخدام و يؤكد ذلك نتائج دراسة التكافؤ الحيوي.

التكافؤ الصيدلاني (Pharmaceutical equivalence): المستحضرات الصيدلانية التي تحتوي على نفس كمية و نوع المادة الفعالة و لها نفس الشكل الصيدلاني و نفس طريقة الاعطاء و التي تخضع لنفس المعايير الدستورية.

يجب اثبات فاعلية المستحضر (الاختباري) مقارنة مع المستحضر المرجعي لغايات التسجيل عن طريق دراسة التكافؤ الحيوي, او دراسات اخرى مثل دراسات الانحلالية او دراسات حركية الدواء او دراسات تأثير الدواء او دراسات سريرية مقارنة, وتعتمد نوعية الدراسة المقدمة على خصائص المادة الفعالة في المستحضر والشكل الصيدلاني وطريقة تحرره.

دراسات حركية الدواء (pharmacokinetic studies): دراسة المادة الفعالة في المستحضر الصيدلاني من ناحية الامتصاص و التوزيع و الايض و التخلص منها خارج الجسم.

دراسات تأثير الدواء (Pharmacodynamic studies): هي دراسات تجرى بهدف التعرف على تأثير المادة الفعالة في المستحضر على الجسم و تشمل التأثيرات الفسيولوجية و الكيموحيوية للدواء و طريقة عمل الدواء و العلاقة بين تركيز الدواء و تأثيره.

الدراسات السريرية المقارنة (Comparative clinical studies): دراسة مقارنة بين المستحضرين المرجعي و الاختباري على مرضى او اصحاء لأثبات فاعلية و مأمونية المستحضر الاختباري.

مؤسسات البحث العلمي المتخصصة (CRO): هي الجهة او المؤسسة التي يتم التعاقد معها من قبل الشركة الراعية (ممول الدراسة) لأجراء المهام الخاصة بالدراسة (الجزء السريري و التحليلي و الاحصائي او ايا منها).

شهادة الممارسة السريرية الجيدة (GCP): هي شهادة صادرة من الجهات الصحية بعد اجراء تفتيش على المركز و التي تثبت اتباع المركز لأسس الممارسة السريرية الجيدة و تطبيق قواعد هلسنكي اثناء اجراء الدراسة.

شهادة الممارسة المختبرية الجيدة (GLP): هي شهادة صادرة من الجهات الصحية بعد اجراء التفتيش على المركز و التي تثبت اتباع المركز لأسس الممارسة المختبرية الجيدة.

ضوابط دراسات التكافؤ الحيوي:

١- تجرى الدراسات في مراكز بحثية تتوفر فيها الشروط التالية :

- ١-تقديم آخر ترخيص نافذ للمؤسسة البحثية صادر عن وزارة الصحة او السلطة الصحية في بلد المركز البحثي .
- ٢ -تقديم شهادات الممارسة السريرية و المختبرية الجيدة (GLP,GCP) الخاصة بالمركز البحثي من جهات صحية معتمدة .
- ٣-تقديم نموذج حديث عن التقارير التفتيشية او الشهادات الصادرة من الجهات الرقابية الصحية المعتمدة (FDA, EMA, MHRA,WHO, GCC , TGA, MHLW , HPFB, SWISS MEDIC) للتأكد من تطبيقه بأسس الممارسة السريرية و المختبرية الجيدة (GCP, GLP).
- ٤-تقديم الوثائق التي تؤكد اعتماد الدول ذات الأنظمة الرقابية الصحية الرصينة (الولايات المتحدة الأمريكية , دول الإتحاد الأوربي, كندا, اليابان, استراليا, نيوزلندا) في اجراء دراسات سريرية لمستحضر واحد عالأقل .
- ٥-امكانية اجراء زيارة موقعية للمركز البحثي من قبل فريق مؤهل من وزارة الصحة اذا لم تتوفر الشروط الواردة في الفقرة (٣ و ٤) آنفاً و ذلك لإجراء تقييم للمركز البحثي وفق استمارة تقييم معدة لهذا الغرض و التأكد من رصانة المركز البحثي لإجراء الدراسات البحثية و حسب ما تترأيه اللجنة من الموافقة على اجراء الزيارات من عدمها او تقديم أي وثائق اخرى (مصدقة أو غير مصدقة) تراها لازمة .

٢- تجرى دراسة التكافؤ الحيوي على تشغيلات تجريبية pilot batches (Bio batches) في حدها الأدنى (وهي التشغيلة التي تستخدم لاجراء الدراسة عليها وتشكل ١٠% من التشغيلة الانتاجية), على ان تكون نفس تركيبة المستحضر المقدم للتسجيل ويتم تصنيعها في نفس الموقع التصنيعي. (يجب تقديم ما يثبت ذلك, وفي حال حصول اي تغيير يجب تقديم جدول مقارنة بين التركيبتين واسباب التغيير).

٣- تجرى دراسة التكافؤ الحيوي للتركيز الاعلى للمستحضر بشكل عام (الا اذا اقتضت طبيعة المستحضر غير ذلك لاسباب تتعلق بسلامة المشاركين), وتقدم دراسات انحلالية للتركيز الاقل مقارنة مع التركيز الاعلى للمستحضرات انية التحرر والمستحضرات ذات التحرر المعدل) شريطة ان :

- تستعمل نفس المواد الغير فعالة في التركيزين.
- يكون مصنع في نفس الموقع التصنيعي وبنفس الطريقة.
- تكون نسبة المواد الفعالة و غير الفعالة متساوية في المستحضرين.
- وفي حال كون نسبة المادة الفعالة في المستحضر اقل من ٥% من الوزن الكلي للحبة يسمح بأن تكون كمية المواد غير الفعالة متساوية ويكون التغيير فقط في كمية المادة الفعالة .
- تكون محددات حركية الدواء تتناسب طردياً بشكل خطي مع الجرعة (linear pharmacokinetic).
- وفي حال ان محددات حركية الدواء غير خطية يتم اجراء الدراسة على التركيز الاكثر حساسية وتأثيراً بالتغيرات المتعلقة بالتركيبية.

٤- تجرى دراسة التكافؤ الحيوي للمستحضرات:

- انية التحرر(immediate release) في وضع الصيام (Fasting state). (يستثنى من ذلك المستحضرات التي يجب ان تؤخذ مع الطعام حيث تجرى الدراسة مع الطعام (Fed state).

- ذات التحرر المعدل (Modified release) في وضع الصيام (Fasting state) ودراسة اخرى للمستحضر مع الطعام (Fed state) الا اذا كان المستحضر يجب ان يأخذ في ظروف الصيام، او يجب ان يأخذ مع الاكل فقط.
- في حال تطویر مستحضر بتحرر معدل له مثيل من مستحضر اصیل ذو تحرر فوري يجب ان تجرى ثلاث دراسات تكافؤ (في وضع الصيام (لكل التراکيز)، ومع الطعام و Steady state study (للتركيز الاعلى)).

٥- تستثنى المستحضرات التالية من تقديم دراسة تكافؤ حيوي:

- المستحضرات على شكل حقن سائلة او مذابة في الماء.
 - المستحضرات بشكل حالة غازية (Gas).
 - المستحضرات على شكل محلول مائي وتكون على شكل نقط عينية او انفية او اذنية لغايات التأثير الموضعي.
 - (وفي حال حدوث اي امتصاص للدواء يمكن ان يؤدي الى اثار جانبية داخل النظام الحيوي يطلب اجراء دراسة تكافؤ حيوي).
 - المستحضرات الفموية على شكل محلول مائي
 - المستحضرات التي تحتوي على مسحوق يذاب ليكون محلول مائي.
- على ان تحتوي على نفس المادة الفعالة وبنفس التركيز للمستحضر المرجعي ولا تحتوي على مواد غير فعالة تؤثر على حركية الدواء داخل النظام الحيوي.

٦- تستثنى المستحضرات التالية من تقديم دراسة تكافؤ حيوي (على ان يتم تقديم دراسات اخرى كدراسات

- انحلالية او دراسات حركية الدواء او دراسات تأثير الدواء او دراسات سريرية مقارنة):
- المستحضرات ذات الاستخدام الموضعي (وليست على شكل محلول مائي) على الجلد او في العين او الانف او الاذن او الشرج او المهبل.
- المستحضرات التي تؤخذ عن طريق الفم ذات التأثير الموضعي.
- المستحضرات التعويضية (Replaced endogenous substances in the body).
- المستحضرات التي لها تأثير داخل الجسم الحيوي مثل بعض المستحضرات الانفية (Intranasal) او بعض مستحضرات الاستنشاق (Inhalers).

٧- المستحضرات التي يمكن استثنائها من دراسة التكافؤ الحيوي (داخل الجسم) والاكتفاء بدراسات الانحلالية (Biowaiver):

- مستحضرات الصنف الصيدلاني الحيوي الاول (BCS class I)
- (Highly solubility, highly permeability) حسب نظام التصنيف العالمي للمستحضرات (BCS) شريطة ان:
- تكون المستحضرات انية التحرر (Immediate release).
- لا تكون من المستحضرات ذات المدى العلاجي الضيق (narrow therapeutic index).
- تكون المحددات الحركية لها خطية (linear pharmacokinetic)
- تحوي نفس المواد الفعالة ونفس المواد الغير فعالة (التي لها تأثير على التوافر الحيوي) للمستحضر المرجعي.

• تقديم ما يثبت انها (highly soluble and highly permeable).

➤ يجب ان يذوب التركيز الاعلى للمستحضر كاملاً في ٢٥٠ مل من محاليل (buffer)

في معامل حموضة من ١ الى ٦.٨ (pH 1_6.8) عند درجة حرارة 37 ± 1 درجة

سيليزية (يفضل في ثلاثة اوساط (pH 1.2, 4.5 and 6.8).

➤ يجب ان يكون مدى الامتصاص يساوي او اكثر من ٨٥% من الجرعة مقارنة مع

نفس الجرعة عن طريق الوريد intravenous (بالمقارنة مع absolute

(bioavailability).

➤ يجب ان تتحرر المادة الفعالة اكثر من ٨٥% خلال ١٥ دقيقة.

مع الاخذ بنظر الاعتبار خصوصية بعض المواد وللجنة اتخاذ القرار المناسب بشأنها.

- في بعض الحالات يمكن استثناء المستحضرات الصيدلانية ذات الصنف الصيدلاني الثالث

(BCS class III) (Highly solubility, low permeability)

على ان تكون تركيبة المستحضر مشابهة تماماً (للمواد الفعالة و المواد غير الفعالة التي لها تأثير على

التوافر الحيوي) للمستحضر المرجعي كميّاً ونوعياً (quantitative and qualitative).

مع مراعاة الشروط اعلاه المذكورة في الصنف الصيدلاني الاول.

- المستحضرات التي لها مثيل مسجل والمثبت عالمياً سلامة و مأمونية استخدامها, وتم استخدامها منذ

زمن طويل, ولا يتوفر المستحضر المرجعي لها.

مع الاخذ بنظر الاعتبار خصوصية بعض المواد وللجنة اتخاذ القرار المناسب بشأنها.

٨- يجب ان تجرى دراسة التكافؤ الحيوي بالمقارنة مع المستحضر المرجعي Reference product (وهو

المستحضر المرخص لاول مرة للتداول عالمياً بناءً على دراسات سريرية وما قبل السريرية والتي تثبت

مأمونية وجودة وكفاءة المستحضر) وفي حال عدم توفر المستحضر المرجعي يمكن قبول المستحضر

الاكثر تداولاً عالمياً (Market leader) كمستحضر مرجعي.

او مستحضر generic حاصل على شهادة عالمية، وفي حال عدم توفر هذه المستحضرات يمكن قبول

المقارنة بمستحضر مسجل في وزارتنا، (وللجنة اختيار المستحضر المناسب).

أسس دراسات التكافؤ الحيوي:

١- يجب ان يكون عدد المشاركين في الدراسة مبني على حسابات مناسبة لحجم العينة

(appropriate sample size calculation) و على ان لا يقل عدد المشاركين في الدراسة عن ١٢

مشارك.

٢- يجب ان يجمع عدد مناسب من العينات، و يكون اخر وقت لسحب العينات (Sampling time) يتناسب مع

عمر النصف للمستحضر بحيث يغطي منحنى التركيز مع الوقت ليعطي تقدير موثوق لمدى التعرض و

الذي يتحقق اذا كانت قيمة المساحة ما تحت المنحنى AUC_{0-t} لا تقل عن ٨٠% من قيمة المساحة ما تحت

المنحنى الى ما لا نهاية $AUC_{0-\infty}$.

- لا يحتاج وقت السحبات ان يكون اكثر من ٧٢ ساعة للمستحضرات انية التحرر بغض النظر عن عمر المستحضر. (عندما يكون وقت السحبات ٧٢ ساعة او اكثر لا نحتاج لحساب قيمة $AUC_{0-\infty}$)
- جدول السحبات يجب ان يتضمن عينات متكررة حول وقت t_{max} المتوقعة.
- جدول السحبات يجب ان يصمم لتجنب ان تكون ال C_{max} اول نقطة من منحنى التركيز و الوقت.
- ٣- يجب ان تكون قيمة المساحة ما تحت المنحنى AUC_{0-t} لا تقل عن ٨٠% من قيمة المساحة ما تحت المنحنى الى ما لا نهاية $AUC_{0-\infty}$ لاكثر من ٢٠% من المشاركين.
- ٤- يعتمد تقييم التكافؤ الحيوي على قيمة الفترة الاحصائية (90% confidence interval) لنسبة المعدل الهندسي للعينة (المستحضر الاختباري/المستحضر المرجعي) ، و يجب ان تكون قيمة الفترة الاحصائية (90% confidence interval) لمعايير حركية الدواء AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} من ضمن الفترة المقبولة 80.00_ 125.00%.
- و يمكن توسعة قيمة الفترة الاحصائية (90% confidence interval) للتركيز الاعلى C_{max} لبعض الادوية highly variable drug (و هي الادوية التي يكون معامل التباين intra-subject variability اكثر من ٣٠%) و تكون التوسعة حسب قيمة معامل التباين (within-subject CV (%)) و حسب الجدول الاتي:

Within-subject CV (%)	Lower Limit	Upper Limit
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥ 50	69.84	143.19

- و في حالات خاصة لبعض الادوية ذات المدى العلاجي الضيق (Narrow therapeutic index) يجب تضيق قيمة الفترة الاحصائية المقبولة (90% confidence interval) لمعايير حركية الدواء (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}) الى 90.00_ 111.11 %.
- ٥- يجب ان يكون تصميم الدراسة (study design) عشوائي، دورتان، متسلسل، جرعة واحدة، عبور (a randomized, two-period, two-sequence single dose crossover design) .
- و يجب ان تكون الدورتان مفصولة بفترة غسل (wash out period) كافية، على الاقل خمس مرات عمر المستحضر (at least 5 elimination half-lives) .
- و في بعض الظروف يمكن تغيير تصميم الدراسة الى:
- تصميم متوازي (Parallel design) للأدوية ذات عمر نصف طويل (very long half-life).
- تصميم مضاعف (replicate design) للأدوية ذات معايير حركية دواء متغيرة جدا (Highly variable pharmacokinetic characteristics).
- تصميم دراسة بجرع متعددة (multiple dose) اذا كان تصميم الدراسة بجرعة واحدة لا يمكن تطبيقه على مشاركين اصحاء لأسباب تعود الى قدرة التحمل (tolerability reasons).
- ٦- يجب ان يكون محتوى المادة الفعالة (assay content) في المستحضر المرجعي للوجبة المستخدمة في دراسة التكافؤ الحيوي لا يختلف اكثر من ٥% عن محتوى المادة الفعالة في المستحضر الاختباري للوجبة المستخدمة في الدراسة.
- ٧- يجب ان تكون الدراسة على مشاركين اصحاء (healthy volunteers) الا اذا اقتضت طبيعة المستحضر غير ذلك لاسباب تتعلق بسلامة المشاركين. و ان يكون عمر المشاركين بين ١٨ و ٥٥ سنة، و يفضل ان

يكون مؤشر كتلة الجسم بين ١٨,٥ و ٣٠ كغم/م^٢، و يفضل ان لا يكونوا من المدخنين او لديهم تاريخ لشرب الكحول او الادوية.

٨- في الدراسة بظروف الصيام يجب ان يكون المشارك صائم لمدة لا تقل عن ٨ ساعات قبل اخذ الدواء، و لا يتناول الطعام لمدة لا تقل عن ٤ ساعات بعد اخذ الدواء، و ان يأخذ الدواء مع سائل (على الاقل ١٥٠ مل). و في الدراسة بظروف الطعام يجب ان يتناول الطعام قبل ٣٠ دقيقة من اخذ العلاج (ما لم تكن هنالك تعليمات خاصة بالمستحضر). و ان لا يأخذ المشارك اي طعام او شراب ممكن ان يؤثر على وظائف الجسم.

و يجب ان لا يأخذ المشارك اي ادوية اخرى اثناء فترة الدراسة، و في حال اخذ المشارك دواء اخر (غير ممنوع) لعلاج بعض الاثار الجانبية كالصداع يجب تثبيت ذلك (الجرعة و وقت الاستخدام).

٩- طريقة التحليل المستخدمة يجب ان تتميز بشكل جيد و يتم تقييمها و التحقق من صحتها ، و اهم معايير تقييم طريقة التحليل هي: Selectivity, lower limit of quantitation, the response function (calibration curve performance), accuracy, precision and stability .

- يجب ان يكون الحد الادنى للكمية (lower limit of quantitation) 1/20 من قيمة C_{max} او اقل، و قيمة التركيز ما قبل الجرعة (pre-dose concentration) ٥% من قيمة C_{max} او اقل.

- يجب ان تكون الثباتية طويلة الامد تغطي الفترة من تاريخ اول سحبة دم الى تاريخ تحليل اخر عينة.

١٠- تقييم نتائج الدراسة يجب ان يتضمن نتائج جميع المشاركين في الدراسة (من ضمنهم النتائج النائية (outlier) ، و اي سبب لأستثناء احد المشاركين (كحدوث تقيؤ او اسهال لأحد المشاركين او استخدام ادوية اخرى مع العلاج) يجب ان يثبت في خطة الدراسة و قرار الاستثناء يجب ان يكون قبل التحليل. استثناء بعض نتائج المشاركين بعد التحليل لا يمكن ان يقبل الا في الحالات الاتية:

- فقدان لأحد التراكيز المقاسة للمشارك، او تركيز المستحضر المرجعي قليل جدا (اذا كانت مساحة ما تحت المنحنى AUC له اقل من ٥% من المتوسط الهندسي للمساحة ما تحت المنحنى AUC للمستحضر المرجعي).

- قيمة التركيز ما قبل الجرعة (pre-dose concentration) للمشارك اكثر من ٥% من قيمة C_{max} .

* اهم مكونات دراسة التكافؤ الحيوي التي يتم تقييمها:

- خطة الدراسة (Study protocol) و تصميم الدراسة (study design) و الدواء المرجعي الذي تمت المقارنة به.

- المشاركون (عددهم و كيفية اختيارهم).

- ظروف الدراسة (وضع الصيام ، مع الاكل) و اوقات سحب العينات من المشاركين.

- معايير حركية الدواء pharmacokinetic parameters: المعايير الحركية المطلوب دراستها هي

(C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, t_{max} , $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, and residual area)

او معدل طرح الدواء في البول ($accumulative\ urinary\ excretion\ Ae_{(0-t)}$ and R_{max}) و حسب متطلبات المستحضر.

- طريقة التحليل و ملف صلاحيتها (Bioanalytical method).

- اشكال الكروماتوغرافي لتحليل العينات.

- تحليل النتائج الاحصائي (statistical analysis).

- تقرير الدراسة (study report).

- الفحوصات المختبرية (In vitro testing): شهادة تحليل المستحضر الاختباري و المرجعي لنفس الوجبة التي اجريت عليها الدراسة ، و دراسة الانحلالية المقارنة مع المستحضر المرجعي.
- بيانات المشاركين و الموافقة الخطية لهم على اجراء الدراسة، و تقرير الحالة لكل مشارك.
- السيرة الذاتية للعاملين على الدراسة.
- موافقة اللجنة المؤسسية (IRB approval)، و اللجنة الاخلاقية (IEC approval) على اجراء الدراسة.
- شهادات الممارسة المختبرية الجيدة و الممارسة السريرية الجيدة (GLP and GCP) و ترخيص للمركز البحثي الذي اجري الدراسة من السلطات الصحية.

*** تعتمد اللجنة لغايات تقييم دراسات التكافؤ الحيوي الارشادات الصادرة من الانظمة الصحية العالمية.**

دراسات الانحلالية المقارنة (comparative dissolution test)

و هي اجراء دراسة مقارنة لتحرر الدواء بين مستحضرين (في المختبر in vitro).

ضوابط تقديم دراسات الانحلالية المقارنة:

- ١- تقدم دراسات الانحلال الدوائي المقارن لغايات الاستثناء من تقديم دراسة التكافؤ الحيوي (و حسب الشروط المذكورة سابقاً) في ثلاث اوساط (0.1 N Hcl, buffer media of pH 4.5 and buffer media of pH 6.8).
- ٢- تقديم دراسات الانحلالية المقارنة للتركيز الادنى مع المستحضر الاختباري بالتركيز الاعلى في ثلاث اوساط، و مع المستحضر المرجعي بنفس التركيز لثلاث اوساط (0.1 N Hcl, buffer media of PH 4.5 and buffer media of PH 6.8).
- ٣- يمكن للجنة المختصة طلب اجراء الفحص في المركز الوطني للرقابة و البحوث الدوائية اذا ارتأت ذلك.

متطلبات دراسات الانحلالية المقارنة:

- ١- ظروف التجربة:
 - _ الجهاز (Apparatus): apparatus 1 (basket) or apparatus 2 (paddle).
 - _ سرعة الدوران (Rotation speed): basket/ usually 100 rpm & paddle/ usually 50 rpm.
 - _ الحجم (dissolution volume): ١٠٠٠ مل او اقل.
 - _ درجة الحرارة (temperature): 37 ± 1 درجة سيليزية.
 - _ جدول سحب العينات (sampling schedule): يحدد وفقاً لاذابة و سرعة تحرر الدواء

Buffer: pH 1.0_1.2 (usually 0.1 N Hcl or SGF without enzymes) : الأوساط

pH 4.5, and pH 6.8 (or SIF without enzymes)

٢- يجب ان يكون عدد الوحدات التي يجرى عليها الفحص ١٢ وحدة.

٣- يجب ان يكون عدد مرات سحب العينات كافي، على ان تكون اول سحبة قبل ١٥ دقيقة و اخر سحبة

عند وصول تحرر المادة الفعالة من المستحضر الى ٨٠% . و المستحضرات ذات التحرر البطيء

(sustained release) تكون السحبات كل ساعتين (١، ٢، ٤...) الى ان تتحرر المادة الفعالة الى

٨٠% ، او يصل الى مرحلة التوازن.

٤- يجب ان يكون الاختلاف اقل من ٢٠% (بين المستحضرين) في السحبة الاولى (first time point)،

و اقل من ١٠% لبقية السحبات.

٥- تجرى الدراسة في ثلاثة اوساط.

(يمكن اضافة surfactant او enzyme مع تقديم التبرير العلمي لذلك)

٦- يحتسب معامل التشابه (similarity factor F2) و اذا كانت قيمته تتراوح من ٥٠ الى ١٠٠ يعتبر

المستحضران متشابهان في شكل التحرر.

* يعتبر المستحضران متشابهان ايضا اذا كان تحرر المادة الفعالة من المستحضرين يتجاوز ٨٥%

خلال ١٥ دقيقة.

٧- تقديم نتائج التحرر لكل وحدة و لكل وقت و نتيجة معدل التحرر مع قيمة CV% ، و تقديم الرسم

البياني.

اعداد/

الصيدلانية الاختصاص

علا كامل محمد سعيد

لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي/ قسم التسجيل