

РЕЦЕНЗИЈА
НА РАКОПИСОТ СО НАСЛОВ „АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ 2” ОД ДОЦ.
Д-Р ИВАНА МИТРЕВСКА, ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” ВО ШТИП

Врз основа на одредбите од Статутот и Правилникот за единствените основи за остварување на издавачката дејност на Универзитет „Гоце Делчев” во Штип, како и Одлуката бр. 2002-346/56 од 350. редовна седница на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки, одржана на 24.12.2025 година, избрана е Рецензентска комисија во состав:

- проф. д-р Марија Дарковска-Серафимовска, вонреден професор на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип,
 - проф. д-р Анета Димитровска, редовен професор на Фармацевтски факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј” – Скопје
- за изготвување на извештај, рецензија на приложениот ракопис **„АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ 2” од доц. д-р Ивана Митревска**, наменет за студентите на втор циклус студии на Фармација на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” во Штип.

Ракописот со наслов „Аналитика на лекови 2” припаѓа во научната област аналитика на лекови 3.05.02.07 според меѓународната Фраскатијева класификација.

По прегледот на ракописот, Комисијата до Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” во Штип го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Понудениот ракопис од доц. д-р Ивана Митревска со наслов **„АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ 2”** како интерна скрипта за објавување во електронска форма на веб-страницата од Универзитетот „Гоце Делчев” во Штип е наменет за предметот Аналитика на лекови 2 во осми семестар за студентите на Фармација на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” во Штип, со неделен фонд на часови од 3+3. Приложениот ракопис на доц. д-р Ивана Митревска е во согласност со Предметната програма за курсот Аналитика на лекови 2, а авторката на почетокот од скриптата ја нуди токму таа Предметна програма според која и е елаборирана наставната материја во овој труд. Од понудената Предметна програма и од содржината на скриптата очигледно е дека авторката се придржувале стриктно до наставната програма предвидена за курсот по Аналитика на лекови 2.

Ракописот на доц. д-р Ивана Митревска има вкупно 192 страници, А4 формат и според обемот ги задоволува основните критериуми за објавување на рецензирано интерно учебно помагало во електронска форма според одредбите од Правилникот за единствените основи за остварување на издавачката дејност на Универзитетот „Гоце Делчев” во Штип. Во својата содржина, скриптата е збогатена со табели и слики кои во една сосема прегледна форма на студентите им ги предочуваат и им ги поедноставуваат наставните единици од областа на аналитиката на лекови како научна дисциплина. Станува збор, имено, за учебно помагало што е изработено врз основа на една специфична Предметна

програма од областа на аналитика на лекови составена од предметниот наставник доц. д-р Ивана Митревска. Ова учебно помагало ќе биде голем придонес и бенефит поради тоа што досега нема издадено по предметот Аналитика на лекови 2, што би било наменето за фармацевти, каде што се опфатени сите наставни единици предвидени со таа програма. Токму затоа ова интерно учебно помагало по Аналитика на лекови 2 од доц. д-р Ивана Митревска се јавува како неопходен наставен прирачник што на студентите од Фармација во голема мера ќе им го олесни совладувањето на мошне сложената материја за испитувањето и контролата на лековите преку соодветна примена на најзначајните и најсовремените инструментални техники во денешницата. Од друга страна, сето тоа поддржано со регулаторните барања и добрата производни практики. Потребата за изведба на фармацевтските анализа во голема мера е поттикната од регулаторните барања. Ова произлегува од фактот дека регулаторните размислувања се насираат кога се рекламира производот што не го исполнува својот квалитет. Регулаторни барања и прашањата за усогласеноста се детално дискутирани во оваа скрипта дотолку повеќе што при изработката на овој труд авторот консултирал бројни библиографски единици што се однесуваат на современите достигнувања во рамките на оваа проблематика, односно конкретно за модерните фармацевтски анализи.

На почетокот е дадена содржината што ќе им ја олесни на студентите ориентацијата во понудениот материјал од скриптата. Веднаш потоа е даден еден сосема кус предговор во кој авторот ги воведуваат студентите во основната содржина на учебното помагало, а потоа се нуди деталната Предметна програма по курсот Аналитика на лекови 2 со конкретно наведена литература. Материјата, пак, што се презентира во оваа интерна скрипта е систематизирана во десет теми:

1. Улога и значење на современите фармацевтски анализи

Современата аналитика во фармацевтската индустрија обезбедува континуирано подобрување на квалитетот (CQI) преку аналитички тестирања во секоја фаза од животниот циклус на лекот – од молекула-кандидат до клинички испитувања и масовна производство. Аналитичките тестови ја потврдуваат идентичноста, чистотата, јачината и ефикасноста на активната супстанција и обезбедуваат рани податоци за нејзината безбедност. Овие тестирања се изведуваат од обучен QA/QC персонал со валидирани методи; тие осигуруваат дека опремата е правилно калибрирана и дека резултатите се точно толкувани и документирани. Современата аналитичка инфраструктура (Process Analytical Technology) овозможува мониторинг на суровини, ин-процес материјали и процесни параметри, што помага да се идентификуваат проблеми уште на почеток и да се намали ризикот од отфрлени серии.

2. Комбинаторна хемија и high-throughput screening (HTS)

Комбинаторната хемија генерира огромни библиотеки на структурно различни соединенија преку систематско поврзување на „градежни блокови“. Овие библиотеки, кои можат да содржат милионски броеви молекули, се скенираат истовремено за интеракции со биолошки цели. High-throughput screening (HTS) користи роботика, детектори и софтвер за да анализира десетици илјади соединенија дневно; ваквите системи овозможуваат да се

испитаат 100 000 соединенија дневно, често во комбинација со HMP или LC-MS/MS за процена на токсичност и афинитет. HTS е стандарден метод за селекција и оптимизација на „hit“ и „lead“ соединенија во фармацевтската индустрија, додека комбинаторната хемија обезбедува огромен „хранлив“ материјал за овие скрининг кампањи.

3. Анализи во цврста состојба: молекуларно, честично и грануларно ниво

Потребно е целосно разбирање на физичко-хемиските својства на активните супстанции и помошните материјали во цврста состојба. Согласно со литературните извори, цврстите материјали се карактеризираат на три нивоа:

Молекуларно ниво: распоред на молекулите во кристалната решетка; појави како полиморфизам и аморфна состојба влијаат на растворливоста и стабилноста.

Ниво на честички: својства на честичките (форма, големина, површинска област, порозност) кои ја определуваат брзината на распаѓање и компресивноста.

Гранулат/bulk ниво: агрегирани честички со својства како проточливост и компресибилност; тие го одредуваат однесувањето во процесите на гранулација и пресирање. Сите овие својства влијаат на ослободување на лекот, биорасположливост и стабилност на таблетите.

4. Идентификација и контрола на онечистувања; форсирани студии на деградација

Современите упатства (ICH M7) бараат рана идентификација, квантификација и класификација на нечистотиите. Според ICH M7, нечистотиите се групираат во пет класи: Class 1 (познати мутагено-карциногени), Class 2 (познати мутагени со непознат канцероген потенцијал), Class 3 (структурни алармни елементи, неповрзани со лекот), Class 4 (алармни елементи за кои тестирањето покажало дека не се мутагени) и Class 5 (без алармни елементи или со податоци за отсуство на мутагеност). Класи 1–3 се контролираат под пропишани граници, додека класи 4 и 5 не бараат дополнителни мерки.

Форсираните студии на деградација (stress testing) се клучни за да се идентификуваат потенцијалните патишта на деградација и да се развијат стабилни производи. Овие студии се спроведуваат уште во претклиничката фаза и се повторуваат за време на развојот; тие помагаат да се одредат соодветни услови за пакување, складирање и рок на траење. Стрес-условите се избираат согласно физичко-хемиските својства на API, а добиените деградационски производи се анализираат со HPLC, LC-MS/MS и други техники. Таквите податоци придонесуваат за развој на стабилност-индикаторни методи и за поставување контроли за мутагените нечистотиии.

5. Студии за претформулација

Претформулацијата е фаза во која се проучуваат физичките и хемиските својствана активната супстанција пред да се дизајнира формулацијата. Клучните цели се процена на растворливост (бидејќи ја одредува биорасположливоста),

полиморфизам – утврдување на различни кристални форми кои можат да влијаат на растворливост, стабилност и брзина на растворање, стабилност под различни температури, влажност и светлина за да се предвиди рокот на траење, компатибилност со ексципиенти – непогодни комбинации можат да доведат до деградација или намалена јачина и распределба на големина на честички – важна за апсорпција и процесирање. Раните претформулациони тестови помагаат да се избегнат скапи проблеми во доцните фази и да се обезбеди дека формулацијата ги исполнува регулаторните стандарди.

6. Развој на аналитички методи и инструментални техники

Развивањето и валидацијата на аналитичките методи се интердисциплинарни активности кои вклучуваат одделите за R&D, контрола на квалитет и осигурување на квалитет. Основната цел е да се покаже дека методот е точен, прецизен, специфичен, линеарен, чувствителен и робустен. Валидацијата потврдува дека методот е соодветен за планираната употреба; параметрите како точност, прецизност, линеарност, специфичност, граници на детекција и квантификација и робустност се дел од стандардните барања. Развојот на методите може да вклучи различни техники – хроматографски методи (HPLC, TLC, GC, суперкритична флуидна хроматографија SFC, капиларна електрофореза CE), спектроскопија (NMR), електрохемииски техники и класични титриметриски методи. Овие инструменти овозможуваат одвојување, идентификација и количествена анализа на активните супстанции и нечистотиите.

7. Валидација на аналитички методи

Валидацијата на методот потврдува дека аналитичката постапка одговара на намената и ги задоволува регулаторните барања. Важен е систематски пристап: за време на развојот се утврдуваат критериумите за соодветност на системот; се прават лабораториски студии за точност, прецизност, специфичност, линеарност, граници на детекција и квантификација, робустност и системска сообразност. Валидацијата мора да се документира за да се обезбеди доказ за ефикасноста на методот; сепак, валидацијата сама по себе не ја докажува „доброто“ на методот – тоа се постигнува преку оптимален дизајн и развој. Робустен метод се создава во текот на развојот, додека валидацијата официјално ја потврдува неговата применливост.

8. Трансфер на аналитички методи (Analytical Method Transfer – AMT)

AMT е документирана постапка која докажува дека лабораторија-примач може да го изведе методот со истата точност, прецизност и доверливост како лабораторијата-извор. Се потребен при преместување на методи помеѓу различни локации, кон контрактни лаборатории, при воведување нова опрема или при оптимизација на постоечки метод. Основниот принцип е еквиваленција – мора да се демонстрира дека карактеристиките на методот (точност, прецизност, специфичност, линеарност, граници на детекција и квантификација, робустност) се задржани во новата средина. Во зависност од комплексноста, се избира една од стратегиите:

Компаративно тестирање: и двете лаборатории анализираат исти примероци и статистички ги споредуваат резултатите.

Ковалидација: методот се валидира паралелно од двете лаборатории – корисно за нови методи или при почеток на мулти-сите користење.

Ревалидација: лабораторијата-примач изведува целосна или делумна валидација кога опремата/условите се значително различни.

Откажување од трансфер: можно е само со силна научна оправданост, кога постои истоветна опрема и високо обучен персонал.

9. Управување со програмата за стабилност (SOPs, отстапки и варијации)

Стабилност-тестирањето потврдува дека производите остануваат безбедни, чисти и ефикасни за време на целиот рок на траење. Експертскиот водич од GMP-SOP нагласува дека стабилност-протоколите се основа на програмата; тие треба да вклучуваат информации за производот, спецификации, методи на тестирање, анализа на резултати и процена на shelf-life. Протоколите дефинираат реални и забрзани студии: реалните се спроведуваат на препорачани услови (0, 3, 6, 12 месеци и понатаму), додека забрзаните се на повисоки температури и влажност за предвидување на стабилност. Дизајнот на студии може да користи bracketing и matrixing за оптимизација (тестирање само на крајни јачини). Програмата мора да опфати различни климатски зони и да вклучува типични тестови (надворешен изглед, рН, потенцијал, нивоа на деградација, микробиолошки критериуми).

Недостиг на адекватни спецификации, неправилен дизајн, неиндикаторни методи или лош мониторинг можат да ги невалидираат резултатите, затоа се потребни SOP-и дефинирани ролји и одговорности, како и систем за менаџирање на отстапки. Публикација за девијации во FDA-регулираните индустрии објаснува дека девијацијата е секој непланиран настан што се разликува од стандардните процедури; тие се класифицираат како планирани (одобрени однапред) или непланирани и мора да се идентификуваат, документираат и истражат веднаш за да се утврди влијанието врз квалитетот и да се спроведат корективни и превентивни мерки (CAPA). Ефективен систем за управување со девијации вклучува јасни SOP-и, определени улоги, навремена комуникација и постојана обука.

10. Регулаторни директиви за математички и статистички методи при интерпретација на профили на растворување

Тестовите за растворливост ги оценуваат *in vitro* профилите на ослободување на лекот и се клучни за одредување на сличноста помеѓу тест и референтен производ. ЕМА и FDA упатствата препорачуваат користење најмалку 12 единици (на пр., таблети) и доволен број на временски точки; ако во 15 минути се раствори >85 % од лекот, профилите може да се сметаат за слични без понатамошна математика. Во спротивно, се користи факторот на сличност f_2 , логаритамски трансформиран показател на разликата помеѓу профилите; f_2 вредност >50 укажува на сличност. Кога f_2 не е соодветен (поради големи варијации или несоодветни претпоставки), упатствата дозволуваат модел-зависни (на пр., приспособување на регресиски модели) и модел-независни методи (Rescigno индекси, ratio-test, ANOVA, Mahalanobis дистанца). ЕМА бара овие алтернативни методи да имаат претдефинирани и оправдани граници на сличност, обично не поголеми од 10 % разлика

во секоја временска точка. FDA е поконкретна и претпочита употреба на мултиваријантни статистички дистанци (пр. Mahalanobis) за споредба на профилите. Овие регулаторни насоки ги поттикнуваат математичките и статистичките пристапи како научна основа за интерпретација на *in vitro* профилите на растворување.

Поглавјата опфатени во оваа скрипта претставуваат темелно патување низ сите клучни аспекти на современата фармацевтска аналитика: од почетните анализи и претформулациски студии, преку развојот, валидацијата и трансферот на аналитички методи, до управувањето со стабилност и примената на напредни статистички методи за процена на растворливост. Овие дисциплини се во согласност со најновите регулаторни барања и индустриски практики и ја обезбедуваат безбедноста, ефикасноста и квалитетот на лековите.

Како што потенцира и авторката во предговорот, идејата во ова учебно помагало е да целата обемна и комплексна материја им ја приближи на студентите на еден едноставен и разбирлив начин, во што и успева. Покрај тоа, табелите и сликите кои се составен дел на оваа скрипта во една сосема прегледна форма на студентите им ги предочуваат и им ги поедноставуваат сложените структурни наставни единици од областа на аналитиката на лекови како научна дисциплина. Тоа бездруго значи дека доц. д-р Ивана Митревска во овој учебник мошне умешно ги искомбинирале теориските и практичните основи на аналитиката на лекови како научна дисциплина.

Покрај ова, на крајот од учебникот во делот *Литература* се нудат поголем број референци коишто се користени при изработката на ова учебно помагало, што истовремено претставува и дополнителна информација за користената литература за оние студенти што ќе имаат желба да навлезат многу подлабоко во областа на аналитиката на лекови.

ЗАКЛУЧОК

При презентирањето на материјата од областа на аналитиката на лекови авторката на овој труд применува современи начела и принципи и од методски и од методолошки аспект.

Наставните единици се елаборирани системски, децидно и сосема прегледно што е основен предуслов студентите да можат лесно да ја следат, да ја воспримаат и да ја разберат суштината на предочената содржина од аналитиката на лекови.

Скриптата претставува значајно дело кое со својата структура и намена е новина, со оглед на тоа што на нашите универзитети се уште не е издадено учебно помагало од научната област аналитика на лекови, кој би бил наменет само за фармацевти.

Сумирано, систематичната, методички и методолошки заснована презентација на материјата, комбинирана со богата илустративна поддршка, го прави ова учебно помагало особено корисно за лесно следење и разбирање на сложената материја за анализа на лекови.

Новината во неговата намена и структура, како и усогласеноста со современите стандарди, ја оправдува препораката за негово објавување како електронски ресурс на Универзитетот.

Од сето што е погоре предочено може да се заклучи дека трудот со наслов „АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ 2“ од доц. д-р Ивана Митревска ги задоволува основните критериуми за објавување во форма на рецензирано интерно учебно помагало, скрипта.

Поради тоа, како членови на Рецензентската комисија, со задоволство им предлагаме на членовите на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки во Штип да го прифатат овој труд за објавување како електронска интерна скрипта на веб-страницата во е-библиотеката на Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип.

РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. д-р Марија Дарковска-Серафимовска, с.р.

Проф. д-р Анета Димитровска, с.р.