

**ПРЕДМЕТ: ОДГОВОР НА ПРИГОВОР**

Врз основа на поднесениот Приговор од д-р Софија Петковска, а согласно со Одлука број 0206-192/9 од 20.2.2026 г., Комисијата за оценка и одбрана на докторската дисертација на м-р спец. Дино Карпичаров го дава следниов

**ОДГОВОР****Воведни забелешки**

Комисијата внимателно го разгледа поднесениот Приговор кој содржи низа забелешки во врска со научната заснованост, регулаторната усогласеност и интегритетот на податоците презентирани во докторската дисертација и придружните објавени трудови.

По целосен увид во наодите од Приговорот, Комисијата констатира дека истиот не содржи релевантни научни аргументи кои би довеле до преиспитување на веќе дадената позитивна рецензија.

**Општи забелешки на Комисијата**

Комисијата оцени дека Приговорот во најголем дел се заснова на нецелосно согледување на содржината и целите на докторската дисертација, при што заклучоците се изведени врз основа на поединечни сегменти или на Рецензијата, а не врз основа на целосниот текст на дисертацијата.

Во рамките на истражувачката работа јасно е дефинирано дека се разработуваат два аналитички метода со различни намени. Првиот е изократски метод за определување на содржина на мелоксикам во раствор за инјектирање, развиен со традиционален пристап. Вториот е градиентен метод за определување на мелоксикам во присуство на неговите сродни супстанции (онечистувања и деградациони производи), развиен со современ пристап базиран на аналитички квалитет во дизајн (Analytical Quality by Design, AQbD), со примена на софтверските алатки DryLab® и MODDE®. Сите активности се детално опишани и поткрепени со соодветни експериментални изворни резултати кои ја потврдуваат научноистражувачката валидност на трудот. Дел од забелешките во Приговорот произлегуваат од изедначување на овие два метода, што не е во согласност со поставените цели на дисертацијата.

Комисијата констатира дека дел од забелешките се однесуваат на аспекти кои се веќе предмет на научна евалуација преку објавување во рецензирани научни списанија, додека други се базираат на термилошки или интерпретативни недоследности кои не влијаат на суштинската научна валидност на резултатите.

Во однос на барањето за ревизија на изворните податоци, Комисијата потврдува дека сите експериментални резултати, пресметки и хроматограми се составен дел од докторската дисертација и се добиени со валидирани аналитички методи, во согласност со прифатените регулаторни и научни принципи во областа на аналитиката на лекови.

Со оглед на наведеното, Комисијата оценува дека забелешките во Приговорот произлегуваат од селективно толкување на податоците и нивно разгледување надвор од нивниот соодветен научен и методолошки контекст, при што не постои основа за доведување во прашање валидноста на докторската дисертација.

Заради целосната транспарентност и прецизност, Комисијата подготви детални одговори на поединечните забелешки од Приговорот, кои се дадени во Прилог 1 и претставуваат составен дел на овој Одговор.

### **Заклучок на Комисијата**

Врз основа на сето наведено, Комисијата ги отфрла како неосновани забелешките изнесени во Приговорот и останува на својот став дека докторската дисертација содржи оригинален научен придонес и ги исполнува условите за јавна одбрана.

### **Комисија за оценка и одбрана**

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

Проф. д-р Биљана Ѓорѓеска, член (ментор), с.р.

Проф. д-р Јасмина Тониќ-Рибарска, член (екстерен ментор), с.р.

Проф. д-р Зорица Арсова-Сарафиновска, член, с.р.

Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, член, с.р.

### **Прилог 1**

#### **I. Одговор на забелешките поврзани со изократскиот метод**

##### **1. Во врска со димензиите на колоната**

Забелешка од Приговорот: „Кандидатот ги навел големината на порите (100 Å) и големината на честичките (5 µm), но свесно ги изоставил димензиите на колоната... Ова е директна повреда на принципот на научна репродуктивност.“

#### Одговор на Комисијата:

Комисијата изврши увид во докторската дисертација и во основниот труд од 2023 г. Во дисертацијата, на страница 73, јасно се наведени димензиите на колоната: „колона од не’рѓосувачки челик со димензии 25 cm × 4,0 mm, пакувана со октадецилсилил силика гел за хроматографија со големина на честички 5 µm (LiChrospher 100, RP-18)“.

Трудот од 2023 г. (Knowledge – International Journal) претставува куса верзија на истражувањето, каде што поради ограничувањата на просторот (краток формат на списанието) не се наведени сите детали, но тоа не претставува „свесно изоставување“ туку вообичаена пракса во ваквите публикации. Во фармацевтската пракса, кога се цитира таков труд, се подразбира дека деталните услови се достапни во примарната документација или во матичната институција.

Според USP <621> и Ph. Eur. 2.2.46, наведувањето на димензиите на колоната е задолжително за комплетна репродукција на методот. Во докторската дисертација ова е исполнето.

##### **2. Во врска со подготовката на примерокот и термичката експанзија**

Забелешка од Приговорот: „Кандидатот применува сонификација во траење од 20 минути, процес кој е егзотермен и значително ја зголемува температурата на растворувачот... Дополнувањето до ознаката веднаш по сонификација е кардинална волуметриска грешка.“

#### Одговор на Комисијата:

Комисијата ја разгледа оваа забелешка и констатира дека во протоколот за подготовка на примерокот (стр. 75) е наведено дека по сонификацијата се

дополнува до ознаката. Во научните трудови не се наведуваат сите оперативни детали, туку методата, вклучително и подготовката на примероците пред анализата, се опишува во обем доволно за нејзина репродукција, додека чекорите кои се подразбираат (како што се ладење на растворот пред дополнување до ознаката, контрола на условите при сонификација, затворање на волуметриската тиквица во текот на сонификацијата) претставуваат дел од стандардната лабораториска практика и не се предмет на посебно наведување.

### 3. Во врска со изборот на рН и толкувањето на рКа вредностите

Забелешка од Приговорот: „На рН 3.1 (што е помеѓу рКа1 1.2 и рКа2 4.2), Meloxicamot не е ‘целосно јонизиран’, туку се наоѓа во својата цвистер-јонска форма... Кандидатот наведува дека рН вредноста од 3.1 е прилагодена со оцетна киселина откако се измешани ацетонитрилот и водата.“

#### Одговор на Комисијата:

Комисијата смета дека овде станува збор за термилошка непрецизност, а не за фундаментална научна грешка. Во трудот е наведено дека мелоксикам е „mostly in its ionized form“, што во контекст на цвистер-јонската структура може да се смета за прифатливо.

Поважно е што експерименталните резултати (прикажани во табела 13, стр. 93) покажуваат дека при варијација на рН од 2,9 до 3,3, параметрите за соодветност на систем остануваат во прифатливи граници ( $k' 2,14 - 2,47$ ;  $As 1,18 - 1,55$ ;  $N > 6000$ ). Ова укажува дека методот е робуствен во однос на рН и покрај термилошката непрецизност. Експериментално докажаната робуственост на методот во однос на рН (прикажана во табела 13) е далеку поважна од тоа дали во воведниот дел е употребен најпрецизниот термин за опис на јонизациската состојба.

Во однос на забелешката за рН вредноста на мобилната фаза, во дисертацијата е наведено дека ултрачистата вода како дел од мобилната фаза се приспособува на рН 3,1 со оцетна киселина. Исто така, начинот на подготовка во трудот е доволно јасно опишан и не создава нејаснотии при репродукција на методот.

### 4. Во врска со изборот на концентрациски нивоа за точност

Забелешка од Приговорот: „Изборот на концентрации (130%, 150% и 180%) е во директна спротивност со сите меѓународни препораки... Со тестирање само на екстремно високи концентрации, кандидатот свесно го избегнал испитувањето на методот во реалниот работен опсег.“

#### Одговор на Комисијата:

Во конкретниот случај, точноста е испитувана со примена на метод на стандардни додатоци, односно со додавање познати количини од стандардниот раствор во примерок кој веќе содржи активна супстанција. Поради тоа, добиените концентрациони нивоа се повисоки од 100%, што е вообичаена и прифатена практика при валидација на методи за готов фармацевтски производ.

### 5. Во врска со систематската грешка (Bias) кај точноста

Забелешка од Приговорот: „Сите просечни вредности за обновливост се постојано над 100% (101.26%, 100.91% и 101.62%). Ова не е случајна статистичка варијација, туку јасен доказ за системска грешка.“

Одговор на Комисијата:

Комисијата потврдува дека вредностите на аналитичкиот принос се навистина над 100%, што укажува на благ систематски Bias. Ова кандидатот го објаснува во делот за проценка на мерната неодреденост (стр. 96-97), каде што:

— Го применува Student-овиот t-тест за да ја потврди статистичката значајност на Bias-от ( $t = 8,69 > t_{crit} = 2,31$ )

— Врши корекција на средната вредност од 15,156 mg на 14,967 mg (стр. 101)

— Ја вклучува неодреденоста поврзана со Bias-от ( $u(b)=0,0041$ ) во финалната пресметка.

Ова не е „маскирање“ на грешката, туку напротив – транспарентна и научно коректна постапка за квантификација и корекција на систематската грешка, во согласност со Eurachem/CITAC Guide и ISO 21748.

**6. Во врска со бројот на инјекции за повторливост**

Забелешка од Приговорот: „Со само три инјекции, статистички е невозможно да се докаже дека системот е во рамнотежа. Сите водечки фармакопеи бараат минимум 5 или 6 инјекции.“

Одговор на Комисијата:

Подносителката прави конфузија помеѓу различни делови на валидацијата.

Наводите дека во дисертацијата се користени само три инјектирања од стандардниот раствор за евалуација на соодветност на систем не се точни и се засноваат на мешање на два различни аспекти: соодветност на систем и повторливост. Трите последователни инјектирања на стандардниот раствор се користени за добивање средна вредност на одговорот од стандардниот раствор, врз основа на која е извршена квантификацијата на мелоксикам во 6 (шест) примероци при испитување на повторливост на методот. Овој пристап не претставува замена за испитувањето на соодветноста на системот.

Во дисертацијата, соодветноста на системот е евалуирана со 6 (шест) инјектирања на стандарден раствор (стр. 84), што е во согласност со вообичаената хроматографска практика. Повторливоста на методот е оценета преку 6 (шест) определувања на 100% ниво, согласно со ICH Q2(R2) (стр. 80).

Значи, тврдењето дека се користени само три инјекции за повторливост е неточно.

**7. Во врска со RSD вредностите**

Забелешка од Приговорот: „Вредност од 1,13% во контролирани лабораториски услови е јасен индикатор за нестабилност на методот... Границата за прифатливост на RSD кај реплицирани примероци е често многу построга од 1,0%.“

Одговор на Комисијата:

Наводите дека RSD вредност од 1,13% претставува доказ за нестабилност на методот не се точни. Во ICH Q2(R2) не е пропишана конкретна граница за прифатливост на RSD при испитување на повторливост, туку се бара да се извршат најмалку шест определувања на 100% концентрација, што во конкретниот случај е исполнето. Слично, ISO 5725 дава дефиниција за

прецизност, но не пропишува нумерички критериуми за прифатливост. Ова укажува дека цитираните документи воопшто не го поткрепуваат посочениот аргумент.

Во фармацевтската анализа, при определување на содржина, вообичаено прифатлив критериум за повторливост е  $RSD \leq 2,00\%$ , што е наведено и во стручната литература (Bliesner, 2006). Добиената вредност од 1,13% е значително под оваа граница и укажува на повторливост на методот во дозволени граници на отстапување.

#### 8. Во врска со пресекот на правата со у-оската кај линеарноста

Забелешка од Приговорот: „Вредноста на пресекот на правата со у-оската е -548,914. Ова е енормно голема негативна вредност... Ова е математички доказ дека постои системска грешка.“

##### Одговор на Комисијата:

Комисијата ја анализираше равенката на регресиона права:

$$y = 21255531,4286x - 548914,9333$$

Потребно е да се разбере контекстот на единиците. AUC вредностите се движат од  $\sim 2.877.000$  до  $\sim 5.002.000 \mu V \cdot s$ . Во тој контекст, пресекот на правата со у-оската од -548.914 претставува околу 10 – 19% од вредноста на AUC на најниската точка. Оваа вредност не е „енормно“ голема во контекст на ваков тип на анализа.

Поважно е што:

- $R^2 = 0,9992$  (одлична линеарност);
- Сите поединечни точки покажуваат правилна распределба околу регресионата права;
- При пресметка на содржината, која се врши во близина на работната точка (100%), влијанието на интерсептот е минимално.

Кандидатот во дискусијата (стр. 142-143) ја коментира линеарноста и ги наведува сите релевантни параметри, вклучувајќи ја и вредноста на пресекот на правата со у-оската.

#### 9. Во врска со робустноста на методот

Забелешка од Приговорот: „Губење на ефикасноста од над 20% при мали промени на параметрите е доказ дека методот не е робустен... Асиметрија од 1,56 е на самата граница на регулаторна прифатливост.“

##### Одговор на Комисијата:

Комисијата ги разгледа податоците од табелите 11, 12 и 13 (стр. 91-93) и констатира:

1. Промена на протокот (1,3–1,7 mL/min): N се движи од  $\sim 7000$  до  $\sim 5400$ . Ова е намалување, но сите вредности се значително над минималниот критериум ( $\geq 1000$ ). Дури и најниската вредност (5486) е 5,5 пати повисока од бараниот минимум.

2. Промена на рН (2,9–3,3): As се движи од 1,18 до 1,56. Вредноста 1,56 е во рамките на прифатливиот опсег (0,8–1,8) според Ph. Eur. 2.2.46. Тоа што е блиску до горната граница не значи дека методот е неробустен, туку дека рН е критичен параметар кој треба да се контролира.

3. Сите RSD вредности за параметрите за соодветност на систем се под 2,0%, што укажува на стабилност при повторени мерења.

Според ICH Q2(R2), робушноста не подразбира дека параметрите воопшто не се менуваат, туку дека методот останува во рамките на прифатливите критериуми при мали варијации. Ова е исполнето во конкретниот случај.

## II. Одговор на забелешките поврзани со мерната неодреденост

### 10. Во врска со промената на масата и волуменот помеѓу трудовите

Забелешка од Приговорот: „Во трудот за валидација користел маса од 10 mg и тиквица од 50 mL, додека во трудот за мерна несигурност користел маса од 20 mg и тиквица од 100 mL... Ова е доказ за неконзистентност.“

#### Одговор на Комисијата:

Оваа забелешка укажува на фундаментално неразбирање на разликата помеѓу развој на метод и проценка на мерна неодреденост.

Во трудот за валидација (2023 г.), кандидатот користел 10 mg/50 mL за да ја постигне работната концентрација од 0,2 mg/mL. Во трудот за мерна неодреденост (2025) тој користел 20 mg/100 mL за да ја постигне истата крајна концентрација. Ова не е промена на методот, туку пропорционално приспособување што не влијае на крајниот резултат.

Според ICH Q2(R2), ваквите промени не бараат ревалидација бидејќи:

- Крајната концентрација останува иста (0,2 mg/mL);
- Односот маса/волумен е непроменет;
- Постапката на подготовка е идентична (само поголеми количини).

Дополнително, во трудот за мерна неодреденост кандидатот експлицитно ја пресметува неодреденоста за секој чекор, вклучувајќи ги и новите вредности за маса и волумен. Ова е научно коректно.

### 11. Во врска со двојното броење (Double Counting)

Забелешка од Приговорот: „Со вклучување на двата пристапи во една финална пресметка (Равенка 6), кандидатот врши двојно броење на истите извори на грешка“

$$u_c = \sqrt{\left(\frac{u(C_{Standard})}{C_{Standard}}\right)^2 + \left(\frac{u(C_{Sample})}{C_{Sample}}\right)^2 + u(p)^2 + u(b)^2}$$

Овде станува збор за хибриден пристап кој е опишан во Eurachem/ CITAC Guide CG 4 и е целосно валиден кога:

—  $u(p)$  – неодреденоста од прецизноста (Top-down) – ги вклучува сите случајни варијации во методот, вклучувајќи ги и оние од подготовката на примерокот.

—  $u(C_{Standard})$  и  $u(C_{Sample})$  – неодреденостите од концентрациите (Bottom-up) – ги вклучуваат систематските компоненти на неодреденост (калибрација на вага, толеранција на садови, чистота на стандард, температурни ефекти) кои не се опфатени во  $u(p)$ .

Ова не е двојно броење, туку комплементарно вклучување на различни типови на неодреденост. Случајните варијации (кои се дел од  $u(p)$ ) и систематските грешки (кои се дел од  $u(C)$ ) се ортогонални и нивното собирање е математички оправдано.

Разликата помеѓу двата пристапа (2,22% vs. 4,32%) не е „статистички дефект“, туку одраз на фактот дека Bottom-up пристапот вклучува конзервативни проценки на сите можни извори, додека Top-down пристапот се базира на реална експериментална варијабилност.

## 12. Во врска со t-тестот и третманот на Bias-от

Забелешка од Приговорот: „Кандидатот го применил t-тестот II (девијација од средната вредност 101,26%) наместо t-тест I (девијација од 100%). Со ова кандидатот му ‘простува’ на методот што греша за 1,26%.“

### Одговор на Комисијата:

Ова е целосно погрешно толкување на статистичката постапка. Кандидатот:

- Прво го применил стандардниот t-тест за отстапување од 100% (стр. 96-97);
- Утврдил дека постои статистички значаен Bias ( $t=8,69 > t_{crit}=2,31$ );
- Потоа, за пресметка на  $u(b)$ , ги користел отстапувањата од средната вредност на аналитичкиот принос (101,26%), а не од 100%.

Ова е стандардна постапка опишана во EDQM документот PA/PH/OMCL (18) 149 R1. Кога постои значаен Bias, неговото влијание врз мерната неодреденост се пресметува преку варијацијата на поединечните резултати околу нивната сопствена средна вредност, а не околу 100%. Ова не значи дека Bias-от се игнорира – напротив, тој е веќе идентификуван и документиран, а неговата варијабилност е вклучена во  $u(b)$ .

Понатаму, кандидатот врши корекција на крајниот резултат (од 15,156 mg на 14,967 mg) за да го елиминира Bias-от. Во контекст на проценка на мерна неодреденост, ваквата корекција е прифатлива.

## 13. Во врска со интермедиерната прецизност (еднодневно тестирање)

Забелешка од Приговорот: „Вредноста од 1,39% (RSDBR) не е меѓусериска варијација, туку обичен шум помеѓу две серии во иста смена... Реалната несигурност сигурно ќе била поголема ако имало повторувања во повеќе денови.“

### Одговор на Комисијата:

Комисијата смета дека оваа забелешка е неоснована од следниве причини:

Според ICH Q2(R2), интермедиерната прецизност се дефинира како: „Long-term variability of the measurement process“ и експлицитно се наведува дека треба да ги опфати варијациите во рамките на иста лабораторија кои можат да вклучуваат: различни денови, различни аналитичари, различна опрема и сл. Не постои строго барање дека мора да вклучува различни денови, туку дека треба да ги опфати реалните извори на варијација во лабораторијата.

Кандидатот ја оценил интермедиерната прецизност преку:

- Два аналитичари (различен оператор);
  - Две независни серии на подготовка на стандардни раствори и примероци;
  - Вкупно 12 определувања (6 по аналитичар).
- Ова ги опфаќа следните извори на варијација:
- Разлика во техниката на подготовка меѓу аналитичарите;
  - Разлика во одмерувањето (две независни мерења);
  - Разлика во подготовката на растворите;
  - Инструментална варијација во текот на денот.

Подносителката тврди дека реалната несигурност би била поголема

доколку тестирањето опфатело повеќе денови. Ова тврдење е спекулативно, бидејќи варијацијата помеѓу денови во иста лабораторија, со ист инструмент и исти реагенси, обично е многу мала во споредба со варијацијата помеѓу аналитичари.

Комисијата смета дека студијата на интермедиерна прецизност на кандидатот:

- Ги опфатила клучните извори на варијација (различни аналитичари, независни подготовки);
- Показала конзистентни резултати со  $RSD < 2,0\%$ ;
- Ги задоволува критериумите дефинирани во ICH Q2(R2) и USP <1225>;
- Овозможува реална проценка на варијабилноста на методот во рамки на лабораторијата.

Тврдењето дека студијата е невалидна бидејќи не опфаќа повеќе денови е претерано строго и не е во согласност со регулаторната пракса, каде што интермедиерната прецизност може да се оцени на различни начини, во зависност од природата на методот и лабораториските услови.

#### 14. Во врска со температурниот придонес кај метанолот

Забелешка од Приговорот: „Оваа грешка од 0,6% само од температура... Со нивното собирање во Равенка 6, кандидатот врши директно кршење на принципите за независност на изворите на несигурност.“

##### Одговор на Комисијата:

Комисијата повторно укажува дека станува збор за неразбирање на разликата помеѓу случајни и систематски компоненти.

Температурниот придонес (0,596 mL за варијација од  $\pm 4^{\circ}\text{C}$ ) е систематска грешка која произлегува од калибрацијата на садовите на  $20^{\circ}\text{C}$  и нивната употреба на различна температура. Оваа компонента не е опфатена во  $u(p)$  бидејќи:

- $u(p)$  е добиен од експерименти изведени при лабораториски услови (веројатно блиску до  $20^{\circ}\text{C}$ );
- Температурните варијации во текот на експериментите биле мали и случајни, но систематската грешка поради калибрација на  $20^{\circ}\text{C}$  останува.

Затоа, вклучувањето на температурниот придонес во  $u(C)$  и неговото собирање со  $u(p)$  е статистички оправдано.

#### 15. Во врска со големината на проширената неодреденост

Забелешка од Приговорот: „Проширената несигурност на кандидатот од  $\pm 4.31\%$  (0.646 mg) го зафаќа речиси целиот дозволен простор на спецификацијата... Со ваква несигурност, не можете да разликувате лек кој е на граница од лек кој е неисправен.“

##### Одговор на Комисијата:

Комисијата смета дека оваа забелешка е неоснована од следниве причини:

Проценката на мерната неодреденост во овој докторски труд е направена со научна ригорозност и во согласност со меѓународните стандарди: Eurachem/CITAC Guide CG 4 (Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement), ISO/IEC 17025:2017 и EDQM документите PA/PH/OMCL (18) 145–149.

Притоа, кандидатот транспарентно ги прикажал двата пристапи (Top-down и Bottom-up) и нивните резултати.

— Top-down пристап:  $U = 0,336 \text{ mg}$  (2,24% релативно) – интервал: 14,631–15,303 mg;

— Bottom-up пристап:  $U = 0,646 \text{ mg}$  (4,31% релативно) – интервал: 14,321–15,613 mg.

Подносителката го цитира конзервативниот Bottom-up резултат од 4,31%, но го игнорира фактот дека Bottom-up пристапот намерно вклучува максимални проценки на сите можни извори на неодреденост, додека Top-down пристапот (кој се базира на реални експериментални податоци) дава пореалистична проценка од 2,24%.

Спецификацијата за содржина на мелоксикам во инјекции е 95,0–105,0% од декларираната содржина (14,25–15,75 mg). Дури и со најконзервативната проценка (Bottom-up), интервалот на неодреденост (14,321–15,613 mg) е целосно во рамките на спецификацијата.

Комисијата смета дека подносителката прави погрешна интерпретација на значењето на високата неодреденост. Високата проценета неодреденост не значи дека методот е невалиден, туку ги идентификува изворите на варијабилност кои треба да се контролираат.

Врз основа на наведеното, Комисијата смета дека проценката на мерната неодреденост е спроведена коректно и во согласност со меѓународните стандарди. Резултатите се транспарентно прикажани, вклучувајќи ги и конзервативните проценки од Bottom-up пристапот. Интервалите на неодреденост се во рамките на спецификациските граници за најголемиот дел од можните резултати. Критиката дека методот е неупотреблив се заснова на погрешно толкување на улогата на мерната неодреденост во донесувањето одлуки.

### III. Одговор на забелешките поврзани со градиентниот метод

#### 16. Воврзасоконтрадикцијата помеѓу третиот труд и експерименталните резултати

Забелешка од Приговорот: „Ако кандидатот навистина го разбира и користи DryLab (како што имплицира во прегледниот труд), како е можно во неговиот експериментален труд Мелоксикамот да му елуира во мртво време ( $k' < 2$ )?“

##### Одговор на Комисијата:

Оваа забелешка произлегува од погрешна претпоставка дека изократскиот и градиентниот метод се едно исто.

Треба да се направи јасна разлика:

Изократскиот метод (прв труд) е развиен за брза рутинска контрола на содржина, каде што приоритет е едноставноста и брзината, а селективноста во однос на сите можни онечистувања не е примарна цел. Кај овој метод,  $k' = 1,8–2,5$  (што е во долниот дел на прифатливиот опсег, но сепак прифатливо).

Градиентниот метод (втор дел од дисертацијата) е развиен токму со DryLab® и MODDE® за да обезбеди целосно раздвојување на сите онечистувања. Кај овој метод:

— Сите пикови се јасно раздвоени ( $R_s > 3$  за критичниот пар);

- Капацитет факторите се соодветни (види табела 40-43, стр. 136-137);
- Методот е потврден преку студии на форсирана деградација.

Значи, нема контрадикција. Изократскиот метод служи за една намена (брза контрола на содржина), а градиентниот метод (развиен со DryLab®) за друга (следење на стабилност). Прегледниот труд за DryLab® ја опишува методологијата што е применета за развој на вториот метод, што е целосно конзистентно.

#### **17. Во врска со студиите на форсирана деградација и балансот на маса**

Забелешка од Приговорот: „На крајот само ќе додадам согласно со сите изнесени неусогласености и пропадната валидација на изократска метода за баланс на маса е невозможно да се добие точен резултат.“

##### Одговор на Комисијата:

Оваа забелешка укажува на мешање на два различни метода. Студиите на форсирана деградација и балансот на маса се изведени со градиентниот метод, не со изократскиот.

Резултатите од табелите 19 и 20 (стр. 112-115) покажуваат:

- Баланс на маса блиску до 100% за сите стрес услови (98,09% – 101,77%);
- Јасна корелација помеѓу намалувањето на содржината на мелоксикам и порастот на онечистувањата;
- Детекција на сите специфицирани онечистувања при соодветните услови.

Ова се одлични резултати кои потврдуваат дека градиентниот метод е соодветен за следење на стабилноста (stability-indicating).