

РЕФЕРАТ

**ЗА ИЗБОР НА НАСТАВНИК ВО НАСЛОВНО ЗВАЊЕ НАСЛОВЕН ДОЦЕНТ/
НАСЛОВЕН ВОНРЕДЕН ПРОФЕСОР ЗА НАСТАВНО-НАУЧНАТА ОБЛАСТ
ФАРМАЦЕВТСКА ТЕХНОЛОГИЈА (30704) НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ
НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП**

Со Одлука бр.2002-329/9 од 5.12.2022 година донесена на 292. седница на наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки, одржана на 5.12.2022 година, определени сме за членови на Рецензентска комисија за избор на наставник во насловно звање насловен доцент/насловен вонреден професор за наставно-научната област фармацевтска технологија (30704) на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип во состав:

- д-р Бистра Ангеловска, редовен професор во пензија за наставно-научната област социјална фармација и фармацевтска технологија, претседател;
- д-р Елена Дракалска-Серсемова, вонреден професор за наставно-научната област фармацевтска технологија и социјална фармација вработена на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип – член;
- д-р Александар Цветковски, вонреден професор за наставно-научната област физичка хемија и фармацевтска технологија, вработен на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип – член.

Конкурсот за овој избор беше објавен во весниците „Слободен печат“ и „Коха“ од 9.11.2022 година и во предвидениот рок се пријави:

- Д-р Лилјана Макарадули, магистер по фармакоекономија и здравствен менаџмент, доктор на фармацевтски науки.

Пријавата ја разгледавме внимателно и утврдивме дека кандидатката д-р Лилјана Макарадули, по основ на распишаниот Конкурс, уредно, навремено и во целост ги има доставено сите документи:

- Пријава;
- Кратка биографија (4 примероци);
- Диплома за завршени додипломски студии на Фармацевтски факултет (заверена кај нотар);
- Уверение за положени испити од додипломски студии на Фармацевтски факултет (заверена кај нотар);
- Диплома за завршени магистерски студии;
- Примерок од магистерскиот труд;
- Диплома за одбранета докторска дисертација;
- Примерок од докторската дисертација;
- Список на објавени научни и стручни трудови;
- Примерок од објавените трудови;
- Сертификат за познавање на англиски јазик;
- Уверение за државјанство.

Врз основа на приложената документација од кандидатката, чест ни е на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки да му го поднесеме следниов:

ИЗВЕШТАЈ

Биографски податоци

Кандидатката д-р Лилјана Макарадули е родена на 19.12.1964 година во Скопје. Средно образование завршила во Скопје во Гимназијата „Орце Николов“ во 1983 година.

Дипломирала на Медицинскиот факултет во Скопје, отсек Фармација на 2.7.1988 година со средна оценка 8,9.

Како студент на студентска средба го презентирала следниот научен труд:

Nikolovska L., Nikolovska Ž., Šuturkova Lj., In-vivo investigation of the activity of phenothiazine chemical compounds; XX Meeting of the Students of Pharmacy of Yugoslavia, Mavrovo, Macedonia, 1987 (Орална презентација)

Трудот опфаќа секојдневна интраперитонеална апликација на levomepromazine на експериментални животни (стаорци од типот Вистар) во тек на 21 ден, следење на нивното однесување и појава на споредни ефекти врз некои витални органи (хепар, мозок, слезина).

На 1.7.1992 година го положила стручниот испит за дипломирани фармацевти и се здобила со лиценца за работа.

Специјализација по фармацевтска технологија завршила на Фармацевтскиот факултет во Скопје на 25.6.1999, г. со специјалистички труд под наслов „Изработка, физичко-хемишко карактеризирање и антимикуробна ефикасност на липозоми со PVP-I“.

Постдипломски студии на Фармацевтски факултет - Скопје завршила на 02.12.2011 со средна оценка 10 и со одбрана на магистерски труд под наслов „Оптимизација на формулација на полиелектролитни комплекси како микроносачи на лековити супстанции за третман на болести на дебело црево“.

Докторска дисертација со наслов „Примена на мултиваријантни методи и современи техники на карактеризирање во откривањето на клучните параметри на дизајнот и оптимизацијата на фармацевтските формулации“ одбрала на 17.07.2019 на Фармацевтски факултет - Скопје. Со тоа се стекнала со научниот степен доктор на фармацевтски науки

Кандидатката д-р Лилјана Макрадули во 1989 година се вработила во „ЈАКА 80“, Скопје како стручен референт во Одделение за продажба на готови лекови.

Во 1994 година се вработила во „Реплек“ Скопје како самостоен фармацевт во аптека.

Во 2000 година е назначена за раководител на сектор Развој и истражување во „Реплек Фарм“, Скопје.

Во 2008 година е унапредена во директор на секторот Развој и истражување во „Реплек Фарм“, Скопје. Оваа функција ја извршува и денес.

Член е на Македонското фармацевтско друштво и Фармацевтската комора на Република Северна Македонија.

Активно се служи со говорен и пишуван англиски јазик. Од 1999 година е Постојан судски преведувач од македонски на англиски јазик и обратно.

Општи и посебни услови кои треба да ги исполнува кандидатот за избор во звање согласно Законот за високото образование и Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, наставно-стручни, научни, наставни и соработнички звања на Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип.

Општи услови

Кандидатката д-р Лилјана Макрадули ги исполнува сите услови кои се предвидени како елементи за избор на лице во звање насловен доцент, а се во прилог и на ОНУ.ОБ.22 Чек листа за избор на доцент, покрај елементите утврдени во законот и врз база на кои се утврдува вкупната оценка во рефератот на рецензентската комисија и тоа:

- просечен успех на студиите од 8,9 (повеќе од 8.0);
- магистер по фармацевтска технологија, просечен успех 10 (повеќе од 8.0);
- Доктор на фармацевтски науки со одбранет труд од областа фармацевтска технологија;
- објавени најмалку четири научноистражувачки трудови во соодветната област во меѓународни научни списанија или меѓународни научни публикации во последните пет години:

Бр.	Автор	Наслов на трудот	Списание	Година на излегување на списанието
1	L. Makraduli , P. Makreski, K. Goracinova, S. Stefov, M. Anevska, N. Geskovski	Comparative Approach to Screen the Capability of Raman and Infrared (Mid- and Near-) Spectroscopy for Quantification of Low-Active Pharmaceutical Ingredient Content Solid Dosage Forms: The Case of Alprazolam	(2020) Applied Spectroscopy 0(0) 1–13, 2020 IF 3.588 DOI: 10.1177/0003702820905367	1951
2	E. Drakalska, D. Miceva, B. Angelovska, L. Makraduli .	Characterization of Resveratrol Loaded Nanoparticles-A Review	(2021) International Journal of Pharmaceutical Research and Applications, 6 (2). pp. 655-659, 2021, ISSN 2249-7781	2016
3	B. Angelovska, E. Drakalska Sersemova, D. Miceva, L. Makraduli , I. Trajkova	Good Practice in the Cold Drug Supply Chain	(2021) Acta Medica Balkanica; International Journal of Medical Sciences, 6. pp. 18-23, 2021, ISSN 2545-4870	2016
4	A. Jashari, J. Grozdanovska, Y. Kaçiu, L. Makraduli , Lj. Adzi-Andov, E. Janevik-Ivanovska, , ..	Cost-Effective Quality Control Method for Radiochemical Purity of 99mTC-Tectrotyd Used in a Hospital Radiopharmacy Unit	(2021) KNOWLEDGE - International Journal, Vol.49 No. 4, pp. 731-737, 2021	2009

- кандидатката приложи потврда за познавање на англискиот јазик;
- поседува способност за изведување на високообразовна дејност.

Посебни услови:

- Постигнувањата во примената на научноистражувачките резултати кандидатката ги манифестира во текот на ма-гистерските и докторските студии на Фрамацевтскиот факултет при УКИМ Скопје, при изработката на магистерскиот труд и докторската дисертација и објавените и презентирани трудови;
- Кандидатката приложи две препораки од професор;и
- Има повеќе од 5 години работно искуство по завршувањето на студиите по фармација и магистерските студии по фармацевтска технологија;
- Не е во работен однос на Универзитетот и согласно со Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, наставно-стручни, научни, наставни и соработнички звања на Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип (Универзитетски гласник број 43, септември 2019), член 10 став 2 и член 14 став 2 нема рецензирана скрипта и практикум;
- Има остварено минимум поени кои се однесуваат на целокупната актива на лицето вкупно 164,8 поени.
Кандидатката ги исполнува општите и посебните услови за избор.

Наставно-образовна и научноистражувачка дејност**Проекти**

Од 2007-2008, Лилјана Макрадули е носител на развојно-истражувачки проект „Имплементација на статистички, математички и компјутерски симулациони програми во развој и унапредување на процеси од фармацевтската технологија“ делумно финансиран од МОН на Р.М. Главен истражувач на проектот е проф. д-р Славчо Алексовски, Технолошки факултет - Скопје. Како носител на развојно-истражувачкиот проект кој во голем дел се изведува во „Реплек фарм“ - Скопје, Лилјана Макрадули раководи со тимот на млади истражувачи вработени во истата компанија, кои истовремено се обучуваат преку апликација на статистички, математички и симулациски програми да ги унапредат формулациите и технолошко-производствените процеси на нови производи. Овој проект има покрај научната и апликативна вредност.

Од 2002-2006 г. преку Фармацевтскиот факултет, Скопје, активно учествува во работата на научноистражувачкиот проект “Influence of Biopolymer Interactions on the Drug Delivery from Chitosan-Alginate Colloidal Carrier Systems” финансиран од NATO Science for Peace Programme. Овој проект има научна вредност.

Учество на семинари и обуки

Семинар/Обука „Добра производна пракса“, Фармацевтски факултет, Скопје, 2022
11th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries (СМАРСЕЕС), Ohrid, 2022

Докторска дисертација со наслов „Примена на мултиваријантни методи и современи техники на карактеризирање во откривањето на клучните параметри на дизајнот и оптимизацијата на фармацевтските формулации“ е одбранета на 17.7.2019г. на Фармацевтски факултет, Скопје.

Една од целите на овој труд беше да се процени потенцијалот на различните техники на вибрациона спектроскопија (раманска, инфрацрвена во блиско и средно подрачје) како алатки на Процесно аналитичка технологија (PAT) за проценка на воедначеноста на содржината на формулации со ниска доза на алпразолам (ALZ). За да се постигне зададената цел се изврши анализа на суви смеси на ALZ и лактоза монохидрат, која многу често се користи како полнител при директна компресија, со користење на гореспоменатите техники на вибрациона спектроскопија. Потоа се развија модели за калибрација базирани на Partial Least Squares (PLS) анализа и се споредија клучните статистички резултати во врска со способноста за предвидување, прецизноста (root mean square error) и регресиските коефициенти за да се одреди моделот кој најдобро одговара, се вклопува. Техниката која ги презентираше најповолните статистички показатели - Раманската спектроскопија дополнително беше оптимизирана и валидирана како аналитичка алатка за определување на воедначеност на содржината на ALZ. Пристапот за експериментален дизајн понатаму се употреби за да се одредат критичните променливи на процесот и формулацијата на сувата смеса на ALZ и полнителот, во услови на мешање со голема сила на смолкнување и in bulk мешање. Процесот што покажа помалку варијации на содржината на ALZ - мешање со висока сила на смолкнување, беше дополнително оптимизиран и применуван за производство на лабораториски серии на ALZ таблети со користење на директна компресија.

Постдипломски студии на Фармацевтски факултет, Скопје, завршува на 2.12.2011 со средна оценка 10 и одбрана на **магистерски труд** под наслов „Оптимизација на формулација на полиелектролитни комплекси како микроносачи на лековити супстанции за третман на болести на дебело црево“.

Целта на трудот е оптимизација на физичко хемиските особини на терапевтскиот систем, алгинат-калциум-цитозан микросфери (микрочестички) наполнети со будезонид. Факторијалниот дизајн покажа дека секоја зависно променлива во дизајнот (големината на микрочестичките измерена во вода, степенот на бабрење на микрочестичките во кисела средина, степенот на бабрење на микрочестичките во базна средина, дисолуцијата на будезонид во кисела и во базна средина и концентрацијата на будезонид) зависи од различни фактори на влијание (концентрација на калциум хлорид, будезонид и цитозан)

или нивните интеракции. Оптимизацијата покажа дека со едностепена постапка на распрскување и сушење може да се добијат терапевтски цитозан/калциум/алгинат микросфери наполнети со будезонид, чија дисолуција во рН 1.2 се супримира, додека ослободувањето во долните делови на гастро интестиналниот тракт е споро и долготрајно (контролирано). Големината на микрочестичките овозможува механизам на таргетирање, натрупување на местото на инфламација како и зголемување на времето на задржување со цел подобрена акумулација на местото на инфламација.

Специјализација по фармацевтска технологија завршува на Фармацевтскиот Факултет во Скопје на 25.6.1999 г., под наслов „Изработка, физичко-хемишко карактеризирање и антимикуробна ефикасност на липозоми со PVP-I“.

Целта на трудот беше подготовка на липозомски дисперзии со инкорпорираните различни концентрации на лековитата супстанца PVP-I. Резултатите од испитувањето на брзината на ослободувањето покажуваат дека постои поврзаност помеѓу брзината на ослободувањето на инкорпорираниот PVP-I и неговата концентрација во липозомите. Резултатите од испитувањето на антимикуробната ефикасност на липозомската дисперзија врз испитуваните микроорганизми (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*) покажуваат продолжено антимикуробно делување кое веројатно е резултат на продолженото ослободување на PVP-I и/или на меѓудејството на микроорганизмите и липозомите по што PVP-I се ослободува и делува со познатите механизми.

Научен труд објавен во меѓународно научно списание до 2017 година

1. Dameska M. R., Makraduli L., Experimental design of Ondansetron film-coated tablets 8 mg, 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology (CESTP), Portorož, Slovenia, 2014

Дизајн просторот и сите сигнификантни фактори кои влијаат врз времето на дезинтеграција за Ondansetron филм обложени таблети 8 mg се предвидени со апликација на D-оптимален дизајн на експерименти. Зависноста помеѓу зависните променливи е дефинирана преку квадратен модел на Response surface методот. Дизајнот на експерименти е вистински пристап за точно предвидување на оптимална формулација на производ кој треба да се аплицира во развојот на секој нов производ, во случајот Ondansetron филм обложени таблети 8 mg. Трудот има научна и апликативна вредност.

2. Makraduli L., Simonoska Crcarevska M., Geskovski N., Glavas Dodov M., Goracinova K. Factorial design analysis and optimisation of alginate–Ca–chitosan microspheres, Journal of Microencapsulation 30 (1): 81-92, 2013 <https://doi.org/10.3109/02652048.2012.700957>

Во трудот се потврдува дека факторијалниот експериментален дизајн може успешно да се примени за детерминирање на релевантните формулациски фактори и одредување на нивното влијание врз големината на честиците, дисолуцијата и приносот при производството на обложени со цитозан калциум-алгинатни микросфери со активна супстанца budesonide. Иновативниот процес на производство на микросферите и примената на централно композитен дизајн за оптимизација е опишан во трудот. Микросферите со budesonide можат успешно да се користат во третман на инфламаторни заболувања на гастроинтестиналниот тракт. Трудот има научна и апликативна вредност.

3. Ristevska E., Anevskа M., Ivceska L., Adamova E., Dimova D., Sekovanic A., Dameska M. R., Aleksovski S., Makraduli L., Influence of the mixing regimen and High Shear Mixer filling on the content uniformity of the Venlafaxine hydrochloride dry blends, The **FIP (International Pharmaceutical Federation) Centennial Congress**, Amsterdam, The Netherlands, 2012

Анализирани се механизмот и ефикасноста на мешање на сува смеса од активна супстанца Venlafaxine hydrochloride и соодветни ексципиенси и утврдено е влијанието на брзината и режимот на мешање врз критичните параметри: содржина и воедначеност на содржината на активната супстанца. Најдобра воедначеност на содржината се постигнува при минимално време на мешање, при максимална наполнетост на мешачот со висока сила на смолкнување и со средна брзина на миксерот (при константна брзина на секачот). Трудот има научна вредност.

4. Adamova E., Makraduli L., Dameska R., Ristevska E., Ivceska L., Litovin H., Dimova D., Sekovanic A., Anevskа M., Lepcevska D., Influence of particle size on the dissolution rate of atorvastatin calcium tablets, Macedonian pharmaceutical bulletin 57 (Supplement), pp 265 – 267, 2011

Во трудот се испитува влијанието на големината на честиците и нивната дистрибуција по големина, врз растворливоста на кристален atorvastatin calcium во фармацевтската формулација на филм обложени таблети. Утврдено е дека освен полиморфната форма, големината и дистрибуцијата по големина на честиците се значајни фактори на влијание. Сериите на активна супстанца со тесна дистрибуција на честици имаат подобра растворливост во споредба со сериите кои имаат широка дистрибуција на честици, што во пракса има примена при изборот на соодветна активна супстанца за производство на готов производ со добра растворливост. Трудот има научна и апликативна вредност.

5. Litovin H., Dameska R., Dimova D., Adamova E., Sekovanic A., Ristevska E., Anevskа M., Lepcevska D., Ivceska L., Dimitrovska E., Makraduli L., Formulation optimization of ketoprofen hydrophilic matrix system by using factorial experimental design; Macedonian pharmaceutical bulletin 57 (Supplement), pp 292 – 295, 2011

Со примена на 2^2 факторијален експериментален статистички дизајн се детерминира влијанието на видот и концентрацијата на хидрофилните полимери врз брзината на ослободување на ketoprofen. Примента на експерименталниот дизајн во развојната фаза воедно овозможи оптимизација на формулацијата на ketoprofen хидрофилен матрикс систем со продолжено ослободување, чиј дисолуциски профил одговара на зададената спецификација за фазна растворливост. Трудот има научна и апликативна вредност.

6. Dimova D., Dameska R., Makraduli L., Adamova E., Ristevska E., Anevskа M., Sekovanic A., Lepcevska D., Ivceska L., Litovin H., Dissolution studies of alpha lipoic acid capsules, Macedonian pharmaceutical bulletin 57 (Supplement), pp 299 – 301, 2011

Испитувани се гранулометриските карактеристики на Alpha Lipoic Acid-гранулат и прашок и се покажа дека тие силно влијаат врз растворливоста на фармацевтската досирана форма-капсула, како и врз стабилноста на препаратот. Капсулите со прашкаста активна супстанца имаат одлична растворливост за разлика од капсулите со активна супстанца во облик на гранулат кои имаат минимална растворливост споредено со фармакопејски пропишаните лимити. Стабилноста е подеднакво добра во двата случаја. Трудот има научна вредност.

7. Dimova D., Dameska R., Ristevska E., Ivceska L., Anevskа M., Lepcevska D., Sekovanic A., Adamova E., Makraduli L., Influence of different types of hydrophilic polymer matrices on the nifedipine dissolution profile from film-coated tablets, 4th Croatian Congress on Pharmacy with international participation, Opatija, Croatia, pp 119, 2010

Испитувано е влијанието на хидрофилни целулозни матрикси (hydroxypropyl cellulose-НРС, hydroxyethyl cellulose-HEC и hydroxypropyl methylcellulose-HPMC) врз дисолуцискиот профил на Nifedipin филм обложени таблети 40 mg со модифицирано ослободување. Врз дисолуцискиот профил на хидрофобната активна супстанција nifedipine сигнификантно влијае типот на хидрофилните целулозни матрикс системи. Најдобри резултати за дисолуција се добиваат со HPMC матрикс системот. Трудот има научна вредност.

8. L. Makraduli, E. Adamova, L. Ivceska, M. J. Hristova, D. Dimova, E. S. Aleksovska; Formulations of Alendronic Acid with Poloxamers; 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems, Ljubljana, Slovenia, 2008

Испитувана е можноста, со примена на полосамери (poloxamer 188 micronised и poloxamer 407 micronised) во концентрација од 3% и 5%, да се подобри in vitro растворливоста на референтна формулација на Alendronat таблети 10 mg, иако станува збор за референтна формулација со активна супстанца alendronate sodium trihydrate растворлива во вода која веќе ги задоволува фармакопејските барања. Трудот има научна вредност.

9. E. Adamova, L. Makraduli, M. Anevskа, E. S. Aleksovska; Orally Disintegrating Tablet (ODT)-A novel Alprazolam formulations; 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems”, Ljubljana, Slovenia, 2008

Формулации на Alprazolam ородисперзибилни таблети 1 mg со употреба на различни концентрации на ексципиенс (комбиниран производ кој содржи полнител, врзувач и дезинтеграгор) со што се постигнува брза дезинтеграција и растворливост во рамките на пропишаните фармакопејски лимити за растворливост. Трудот има научна вредност.

10. Dinik V., Makraduli L., Dimova D., Spaseska-Aleksovska E., Influence of Methylcellulose and Hypromellose on the physical properties of the Metformin HCl tablet cores 850 mg, Macedonian pharmaceutical bulletin 53 (1,2), 69-70, 2007

Трудот ја прикажува разликата во физичките својства на таблетните јадра произведени со полнител/ врзувач Methylcellulose во споредба со физичките својства на таблетните јадра произведени со полнител/ врзувач Hypromellose во составот. Полимерите имаат иста вискозност. Од добиените резултати се заклучува дека Methylcellulose поседува посилни врзувачки особини во споредба со Hypromellose со слична вискозност кога се користат во Metformin hydrochloride филм обложени таблети film coated tablets 850 mg. Таблетните јадра со Methylcellulose се поцврсти, со помала трошност и подобри за манипулација при филм обложување. Трудот има научна вредност.

11. Makraduli L., Dinic V., Dimova D., Aleksovska S. E., Mesalamine tablets coated with Eudragit L and FS-dissolution profile comparison; 13th International Pharmaceutical Technology Symposium; Antalya, Turkey, pp 85 - 86, 2006

Во трудот е објаснет целниот принцип на делување на Mesalamine-топикален (локален) ефект на местото на инфламација со минимална системска абсорпција. Еден од начините тоа да се постигне е филм обложување на таблетни јадра (кои содржат активна супстанца) со различни ентерични гастро-резистентни pH сензитивни полимери. Во трудот се споредувани: Eudragit L-растворлив над pH 6, Eudragit S-растворлив над pH 7, Eudragit FS-растворлив над pH 7. Зависно од локацијата на инфламација во гастроинтестиналниот тракт се применува соодветниот полимер согласно со pH на која ќе се ослободи активната супстанца. Трудот има научна и апликативна вредност. Makraduli L., Dimova D., Anevska M., Dinic V., Lepcevska D., Dameska R., Aleksovska S. E., Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) viscosity-influence on the matrix systems dissolution profile; 5th International conference of the South-East European Chemical Societies and XIX Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, Ohrid, Macedonia, pp 185, 2006

Во трудот се испитува ефектот на вискозоста на хидроксипропилметил целулоза (HPMC) врз ослободувањето на хидрофобна активна супстанца од хидрофилни матрикс таблети. Се таблетираат 3 формулации кои се меѓусебно идентични, освен тоа што се користи HPMC со различна вискозност: 100 cps, 4000 cps и 15000 cps. Таблетите покажуваат различен дисолуциски профил, со што се потврдува дека вискозоста на користената HPMC значително влијае на растворливоста на хидрофобни активни супстанции. Трудот е со научна вредност.

12. Aleksovska S. E., Makraduli L., Dinic V., Anevska M., Dissolution profile of the Mesalamine tablets coated with different Eudragit types; 1st Pharmaceutical Congress of Bosnia and Hercegovina with international participation, Sarajevo, Bosnia and Hercegovina, pp 122, 2006

Спореба на in vitro дисолуциски профил на модел формулација на Mesalamine 250 mg таблетни јадра филм обложени со различни типови на Eudragit полимер: Eudragit L 100, различни пропорции на Eudragit L 100 и Eudragit S 100, Eudragit S 100, Eudragit FS 30D. Изборот на типот на полимер зависи од локацијата на инфламацијата во гастроинтестиналниот тракт, односно зависи од pH на која треба да се ослободи активната супстанца и локално да делува. Точниот избор на полимерот е многу важен, затоа што овозможува поголема успех при третман на Inflammatory bowel disease (IBD).

Трудот има научна и апликативна вредност.

13. Mladenovska K., Raicki S. R., Cruaud O., Janevic I. E., Richomme P., Venier-Julienne M.-C., Makraduli L., Goracinova K., Chitosan-Alginate microparticles as 5-ASA carriers for colon drug delivery-II dissolution studies, 12th International Pharmaceutical Technology Symposium, Istanbul, Turkey, pp 61-62, 2004

Трудот ја обработува уникатната комбинација на биолошките и физичко-хемиските особини на алгинат и цитозан кои овозможуваат производство на микро честички со активна супстанца 5-ASA и кои даваат ветувачки резултати за ослободување на активната супстанца во колонот, а со тоа и третман на инфламација лоцирана во колонот. Трудот има научна и апликативна вредност

14. Aleksovska S. E., Dimova D., Makraduli L., Dinic V., Lepcevska D., Use of silicates in pharmaceutical industry, XVIII Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, Ohrid, Macedonia, pp 143 - 144, 2004

Во трудот е направен преглед и осврт на силикатните минерали кои наоѓаат примена во фармацевтската индустрија која користи посебно обработени супстанции со фармацевтска чистота и специфични физички карактеристики. Трудот има научна вредност.

15. Aleksovska E. S., Dimova D., Makraduli L., Dinic V., Lepcevska D., Application of polymers in manufacturing of modified release tablets, XVIII Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, Ohrid, Macedonia, pp 359 - 360, 2004

Направен е преглед на полимерните системи на модифицирано ослободување и механизмот на ослободување на активната супстанца. Коментирани се предностите и негативности на дозираните форми со модифицирано ослободување, како и нивната номенклатура и класификација. Трудот има научна вредност.

16. Aleksovska S. E., Makraduli L., D. Dimova, Dinic V., Excipients for direct compression, analysis of the physical properties of the tablets, Maced. Pharm. Bull., 49 (1,2): pp 50-51, 2003

Во трудот се анализираат физичките параметри на неколку формулации на таблети произведени со директна компресија кои се разликуваат само според типот на полнителот кој е специфично наменет за директна компресија. Резултатите покажуваат дека таблетите со декстроза и сорбитол имаат помала цврстина и повисока трошност отколку таблетите со лактоза монохидрат, прежелатинизиран скроб, дибазичен калциум фосфат дихидрат и комбинација од целулоза и лактоза. Трудот има научна вредност.

17. Aleksovska S. E., Makraduli L., Cemerik M., Dinic V., Phytoestrogens-A new solution of an age-old problem, Maced. Pharm. Bull., 49 (1,2): pp 158 - 159, 2003

Трудот дава преглед на растителни супстанции со естрогена активност наречени фитоестрогени и го објаснува механизмот на нивното делување. Најчесто користени фитоестрогени во фармацевтската индустрија се изофлавоноиди од *Trifolium pretense*, и *Glycine soya*. Трудот има научна вредност.

18. Goracinova K., Klisarova Lj., Makraduli L., Fredro-Kumbaradzi E., Glavas M., Mladenovska K., Biopharmaceutical characterization of Povidone-Iodine liposomes, Bull. of the Chemists and Technologists of Macedonia, 19 (2): pp 133 - 137, 2000

Трудот го опфаќа механичкиот метод на подготовка на различни формулации на мулти ламеларни липозоми од соја лецитин и poly(1-vinyl-2-pyrrolidone)iodine комплекс (PVP-I). Со варирање на соодносот PVP-I /фосфолипиди при подготовката на липозомите постигната е различна ефикасност на енкапсулација. Пониска концентрација на PVP-I во лецитинската дисперзија од која се подготвуваат липозомите резултира со поголема ефикасност на инкорпорација. In vitro микробиолошките тестови покажаа добра антимикуробна ефикасност на PVP-I липозомите против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. Важно е дека е забележано продолжено антимикуробно дејство во споредба со она на PVP-I растворот. Трудот има научна и апликативна вредност.

19. Makraduli L., Mladenovska K., Goracinova K., Efficiency of PVP-I incorporation into liposomes depending on the proportion of coating material and active substance Maced. Pharm. Bull., 45 (1,2): pp 34, 1999

Во трудот се следи ефикасноста на инкорпорирање на повидон јод (PVP-I) во липозоми добиени со мешање со проперелска мешалка на липозомски дисперзии на лецитин, вода и PVP-I. Комбинацијата на PVP-I и липозоми покажува исклучителна микробицидна активност и ослободување на PVP-I во подолг временски период на местото на инфекција. Трудот има научна и апликативна вредност.

20. Makraduli L., Mladenovska K., Goracinova K., Stability of PVP-I loaded liposomes, XVI Congress of Chemists and Technologists of Macedonia with international participation, Ohrid, Macedonia, 1: pp 307-310, 1999

Трудот го опфаќа испитувањето на стабилност на липозомите со PVP-I, при што се покажува дека липозомските везикули се хемиски стабилни, го задржуваат својот физички интегритет и потенцијалот да служат како депо за контролирано ослободување на PVP-I. Испитуваните примероци покажуваат ефикасно и продолжено ослободување на PVP-I и после 30 дена чување на температура од 2 до 8°C. Трудот има научна и апликативна вредност.

Презентации на конференции и стручни собири во периодот до 2017

22. A Step Forward of the Macedonian Agency, "First Symposium of Agency for Medicines and Medical Devices of Republic of Macedonia", Skopje, Macedonia, 2015

23. "4th Conference of Intellectual Property in the Pharmaceutical Industry" Skopje, Macedonia, 2014

24. Counterfeit Medicines - Global Threat to the Public Health, Centre for Continuous Education, Faculty of Pharmacy, University "Ss. Cyril and Methodius" Skopje, Macedonia, 2014

25. GMP Inspection, Training Course: Andrej Ferlan MSc, Skopje, Macedonia, 2011

26. Change Control; Contract Manufacture and Analysis, Training Course: Andrej Ferlan MSc, Skopje, Macedonia, 2010

27. Pharma Ingredients and Services, "BASF Technical Seminar", Budapest, Hungary, 2010

28. Quality Risk Management - EU GMP Annex 20, ICH Q9; Practical Aspects of Quality Risk Management - from API to Finished Product; Certification of API Suppliers, Training Course: Andrej Ferlan MSc, Skopje, Macedonia, 2010

29. Excipients - the Safe Way to Success, Seminar, "Meggler Group", Skopje, Macedonia, 2008

30. "6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology", Barcelona, Spain, 2008

31. Fast Release Coatings, "BioGrund", Skopje, Macedonia, 2008

32. Course for Internal Auditors according to ISO 9001 and ISO 14001, "Q-Expert International", Skopje, Macedonia

33. Use of Polyplasdone XL-10 in Orally Disintegrating Tablets, "ISP Pharmaceuticals", Skopje, Macedonia, 2007

34. Use of Polyplasdone XL-10 and Cyclodextrins in Orally Disintegrating Tablets for Taste Masking, "ISP Pharmaceuticals", Skopje, Macedonia, 2007

35. Effects of Selected Disintegrants on the Dissolution Behavior of Several Cationic Drugs, "ISP Pharmaceuticals", Skopje, Macedonia, 2007

36. Improving solubility, adequate binders and disintegrants, "ISP Pharmaceuticals", Skopje, Macedonia, 2007

37. Pharma Polymers Controlled Release Workshop, "Degussa", Darmstadt, Germany, 2006

38. Basics of Lactose for Direct Compression and Inhalers, Seminar "Meggler Group", Wasserburg, Germany, 2005

39. 47th Eudragit International Workshop, "Degussa", Darmstadt, Germany, 2005

40. Direct Compression Seminar, "Meggler Group", Athens, Greece, 2002

41. L. Nikolovska, Z. Nikolovska, Lj. Suturkova; In-vivo investigation of the activity of phenothiazine chemical compounds; XX Meeting of the Students of Pharmacy of Yugoslavia, Mavrovo, Macedonia, 1987 (Орална презентација)

Трудови со импакт фактор објавени во научни списанија во периодот од 2017 до 2022 година

42. L. Makraduli, P. Makreski, K. Goracinova, S. Stefov, M. Anevska, N. Geskovski, A Comparative Approach to Screen the Capability of Raman and Infrared (Mid- and Near-) Spectroscopy for Quantification of Low-Active Pharmaceutical Ingredient Content Solid Dosage Forms: The Case of Alprazolam, Applied Spectroscopy 0(0) 1-13, 2020 IF 3.588

DOI: 10.1177/0003702820905367

Целта на трудот е да се прикаже потенцијалот на различни спектроскопски техники инфрацрвена во средно подрачје (mid-infrared, MIR), инфрацрвена во блиско подрачје (near-infrared NIR) и Раманска спектроскопија за квантитативна анализа на алпразолам (ALZ) во бинарни смеси со ниска содржина на активна супстанца со лактоза како вообичаен полнител при директна компресија. Калибрациските модели за спектроскопските техники се базирани на методологии на Парцијални најмали квадрати (Partial least square, PLS) и Ортогонални PLS (OPLS). Сите статистички модели покажаа високи коефициенти на регресија и предикција. OPLS моделите на раманскиот спектар на сувите смеси покажаа поволни статистички показатели за прецизноста на моделот за калибрација, веројатно поради карактеристичните матрици на раманското расејување на ALZ, што резултираше со најголем број на предвидливи спектрални точки кои се користат за математичко моделирање. Затоа оваа техника е дополнително оптимизирана за скенирање во опсег од $1700-700\text{ cm}^{-1}$. Бидејќи Раманската спектроскопија покажа најпогодни статистички индикатори таа беше избрана за техника која ќе се користи како РАТ алатка за квантитативно одредување ALZ во ниско дозирани прашкасти смеси.

Трудови објавени во научни списанија во периодот од 2017 до 2022 година

43. B. Angelovska, E. Drakalska, D. Miceva, L. Makraduli, Analysis of the consumption of drugs for the treatment of peptic ulcer and gastroesophageal reflux issued on prescription in a four - year period, International Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPRT), 11. pp. 53-56, 2021, ISSN 2250-1150

Во трудот е направена анализа на пазарот на лековите кои се користат за третман на пептички улкус и ГЕРБ, и тоа анализа на асортиманот на овие лекови кои се регистрирани во нашата држава, нивното присуство на Листата на лекови на товар на Фондот, финансиска и физичка достапност, наспроти препораките за лекување на претходно наведените состојби според МБД како и споредба на асортиманот на овие лекови достапни на светскиот пазар.

44. E. Drakalska, D. Miceva, B. Angelovska, L. Makraduli, Characterization of Resveratrol Loaded Nanoparticles-A Review, International Journal of Pharmaceutical Research and Applications, 6 (2). pp. 655-659, 2021, ISSN 2249-7781

Во овој труд е направен ревијален преглед на можностите за инкорпорирање на ресвератролот во различни наночестички како што се липозоми, цврсти липидни наночестички и наноемулзии. Наночестичките како носачи на ресвератрол покажуваат значајни предности во однос на неинкапсулираниот агенс. Проблемите со ниската растворливост, биорасположливост и стабилноста се надминуваат со инкапсулација на овој ефикасен агенс во наночестички. Неопходни се повеќе студии ин vivo за да се осигура целосното искористување на терапевтскиот потенцијал на ресвератролот. Трудот има научна и стручна вредност.

45. B. Angelovska, E. Drakalska Sersemova, D. Miceva, L. Makraduli, I. Trajkova, Good Practice in the Cold Drug Supply Chain, Acta Medica Balkanica; International Journal of Medical Sciences, 6. pp. 18-23, 2021, ISSN 2545-4870

Во трудот е направена споредба на регулаторните мерки и препораки на СЗО, ЕУ и САД што се однесуваат на ладниот ланец, нотирани се и дискутирани сличностите и разликите во нивната регулатива. Користени се податоци од WHO, ЕМА и FDA, нивни упатства и насоки, како и релевантни литературни податоци од примарна, секундарна и терциерна литература. Во прегледаните документи не се забележани големи и суштински разлики во приодот кон ладниот ланец и неговиот значај за безбедноста на производите. Лековите кои бараат услови за складирање под контролирана температура мора да се дистрибуираат на начин што обезбедува нивниот квалитет да не биде намален.

46. A. Jashari, J. Grozdanovska, Y. Kaçiu, L. Makraduli, Lj. Adzi-Andov, E. Janevik-Ivanovska, Cost-Effective Quality Control Method for Radiochemical Purity of ^{99m}Tc -Tectrotyd Used in a Hospital Radiopharmacy Unit, KNOWLEDGE - International Journal, Vol.49 No. 4, pp. 731-737, 2021

Во овој труд поставената цел за оптимизација на протоколот за радиозначување на ^{99m}Tc -Tectrotyd за редовна употреба и воспоставување на хроматографска метода за контрола. Предложениот метод е релевантен метод со ниска цена и применлив во услови

на ограничени ресурси и за мали болнички радиофармацевтски единици. Трудот има научна и стручно-апликативна вредност.

47. L. Makraduli, P. Makreski, N. Geskovski, Improvement of content uniformity in low-dose powder blends: critical formulation and process variables, Macedonian Pharmaceutical Bulletin, vol. 68 (Suppl 1), 2022

Ефикасноста и сигурноста на ниско дозирањето цврсти форми, како и нивната робусна формулација се постигнува преку дефинирање на критичните атрибути на квалитетот. Како критичен атрибут на квалитетот при изработка на бинарни смеси на алпразолам и лактоза монохидрат е воедначеност на содржината на активната супстанца, односно воедначеност на мешањето. Во презентацијата се дефинираат критичните атрибути на влезните материјали како и критичните процесни параметри. Од најголема важност е да се оптимизира процесот на мешање, односно воедначеноста на содржината на активната супстанца во сувата смеса од која се произведуваат таблети со директна компресија. Потребна е селекција на соодветен Дизајн на експерименти и Процесно-аналитичка алатка за да се дизајнира најдобра формулација и процес на производство, како и мониторинг на процесот на производство.

Стручно-апликативна и организациско-развојна дејност

Најголем дел од својот работен стаж Лилјана Макрадули го поминала во фабриката „Реплек фарм“ како дел од малубројниот водечки тим кој ги поставил темелите на новата современа фармацевтска фабрика. Со водечкиот тим од неколку експерти, го изработила елаборатот за фабриката, активно учествувала во изборот на технолошките постапки и производни процеси кои ќе се одвиваат во фабриката и соодветно вршела избор и набавка на машини потребни за производството. Кандидатката заедно со уште неколку колеги ја поставила основата на сите процеси и движења на вработени, суровини и готови производи, пишувала Процедури и СОП-ови, поставувајќи ги темелите на добрата производна пракса во „Реплек Фарм“. Учествовала во пуштањето во работа на многу машини во индустриското производство од секој аспект: одобрување на машините во фабриките каде што се произведени (Factory Acceptance Test), изведба на Site Acceptance Test во „Реплек фарм“, тренинзи и пишување на СОП-ови за работа со соодветните машини.

Лилјана Макрадули го подготвила и елаборатот за првиот произведен погон за производство на екстракти од канабис и производи кои содржат екстракти од канабис за медицинска употреба. Повторно планирањето на процесите, набавката и приемот на машините, организациската шема, пишувањето на Процедурите и СОП-овите, како и подготовката на Процесните квалификации на машините ги вршела таа заедно со мал број на колеги.

Активно учествува во бранење на системот за добра производна пракса на фабриката при голем број на инспекции од македонски и странски регулаторни тела. Како дел од тимот, од аспект на специјалист по фармацевтска технологија, кандидатката учествува во валидацијата на голем број производи и процеси на „Реплек фарм“.

Како раководител и директор на секторот Развој и истражување кандидатката активно учествува во развојот на производите од палетата на „Реплек Фарм“, почнувајќи од предформулациски активности, подготовка на лабораториски проби, стабилност, подготовка на технолошки дел од Модул 3, подготовка на технолошки досиеја за производство и пакување на производ, трансфер на производот од лабораториски во индустриски услови и следење на производот во текот на целиот негов животен век. Ги пишува или проверува и одобрува Процедурите и СОП-овите за сите активности/процеси во секторот. Ги планира, организира, активно учествува и ги контролира процесите, обуките и документацијата генерирана во секторот.

Во текот на својата професионална работа д-р Лилјана Макрадули изготвила повеќе од 10 елаборати за техничко унапредување и повеќе од 30 елаборати и експертизи поврзани со производството на лекови, нивната формулација, технолошките досиеја и друго.

Лилјана Макрадули овозможила едукација на голем број стажанти и специјализанти од Македонија и странство, кои ги изведувале задолжителните стажирања и турнуси во сектор Развој и истражување.

Учествува во интерна проверка и одобрување на трудови со кои вработените во сектор Развој и истражување учествуваат на конгреси или аплицираат за печатење во стручни и научно-популарни списанија. Има рецензирано стручен текст Chan L. W. et al., “Feasibility study on microencapsulation of anaerobic Clostridium acetobutylicum ATCC 824 by emulsification method for application in biobutanol production” во списание Journal of Microencapsulation.

Лилјана Макрадули земала активно учество во неколку странски апликативни школи/форуми/тренинзи каде се одржувале практични вежби и се поставувале задачи кои требало да се решат или одбранат во отворена дебата:

Pharma QbD Forum 2012, WTG Conferences, Berlin, Germany, 2012

Use of Eudragit polymers for coating; Robust Eudragit Acido-Resistant Film Coating Formulation, “Evonik”, Skopje, Macedonia 2008

Modified Release Forum, “Colorcon”, Heidelberg, Germany, 2007

Robust Dosage Forms Design, “Technology Training Center (TTC)”, Binzen, Germany, 2007

Coating School, “Colorcon”, Budapest, Hungary, 2001

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Во согласност со Законот за високо образование, како и Правилникот за единствените критериуми за избор во наставни, наставно-научни, наставно-стручни и соработнички звања на Универзитетот „Гоце Делчев“ - Штип, и според анализата на приложената документација, Рецензентската комисија констатира дека кандидатката д-р Лилјана Макрадули ги исполнува сите услови за избор во наставно-научно звање насловен доцент и за целокупната активност во извештајниот период од 2017 до 2022 година има остварено $(НО\ 0 + НИ\ 64,8 + САОР\ 100) = 164,8$ поени.

Од целокупната презентирана досегашна активност може да се заклучи дека кандидатката д-р Лилјана Макрадули поседува квалитети и способности во наставно-образовната и научноистражувачката дејност.

Кандидатката преку својата ангажираност на работното место постојано е во контакт со млади фармацевти и активно го пренесува своето богато знаење и искуство во процесите на организација на фармацевтското производство, формулацијата на фармацевтските дозирани форми, производството и осигурувањето на квалитетот. Д-р Лилјана Макрадули овозможила едукација на голем број стажанти и специјализанти од Македонија и странство, кои ги изведувале задолжителните стажирања и турнуси во сектор Развој и истражување во компанијата „Реплек“. Со нејзиниот ангажман во наставата ќе се овозможи да го пренесе своето знаење и искуство на студентите, а со објавувањето на научни трудови со оригинални научни резултати во меѓународни и стручни списанија кандидатката д-р Лилјана Макрадули ќе придонесува и за развојот на науката на нашиот Универзитет.

Рецензентската комисија има посебно задоволство и чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки кандидатот д-р Лилјана Макрадули да биде избрана во звање насловен доцент во наставно-научната област фармацевтска технологија на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Д-р Бистра Ангеловска, редовен професор, претседател, с.р.

Д-р Елена Дракалска-Серсемова, вонреден професор, член, с.р.

Д-р Александар Цветковски, вонреден професор, член, с.р.

ТАБЕЛА НА АКТИВНОСТИ КОИ СЕ БОДУВААТ ПРИ ИЗБОР ВО ЗВАЊЕ

Р. бр.	Наставно-образовна дејност	Поени				
		Во земјата		Во странство		Вкупно
		број	поени	број	поени	
	ВКУПНО					/ 0
Р. бр.	Научноистражувачка дејност и стручно-метнички активности	Поени				
		Во земјата		Во странство		Вкупно
		број	поени	број	поени	
	Научен труд објавен во списание со ИФ 1 до 5 коавтори (42)			1	10,5	10,5
1	Објавен труд во меѓународно научно списание 1 до 5 коавтори (43,44,45,47) Повеќе од 5 коавтори (46)			4 1	9 6,3	42,3
3.	Одбранета докторска теза	1	8			8
4.	Одбранета магистерска работа	1	4			4
	ВКУПНО					64,8
Р. бр.	Стручно-апликативна дејност и организациоско-развојна дејност	Поени				
		Во земјата		Во странство		Вкупно
		број	поени	број	поени	
1.	Техничко унапредување	20	2			40
2.	Елаборати и експертизи	30	2			60
	ВКУПНО					100
	ВКУПНО БОДОВИ ОД СИТЕ ОБЛАСТИ					164,8