

## РЕФЕРАТ

## ЗА ИЗБОР НА НАСТАВНИК ВО СИТЕ ЗВАЊА ЗА НАСТАВНО-НАУЧНАТА ОБЛАСТ АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ (3.05.02.07) НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП

Со Одлука бр. 2002-253/4 од 21.10.2024 година донесена на 327. седница на Наставно-научниот совет на Факултет за медицински науки, одржана на 21.10.2024 година, определени сме за членови на Рецензентска комисија за избор на наставник во сите звања за наставно-научната област аналитика на лекови (3.05.02.07) на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип во состав:

- д-р Анета Димитровска, редовен професор за наставно-научната област аналитика на лекови и инструментални фармацевтски анализи на Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, претседател;
- д-р Катарина Брезовска, редовен професор за наставно-научната област применета хемија и инструментални фармацевтски анализи и аналитика на лекови на Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, член;
- д-р Марија Дарковска-Серафимовска, вонреден професор за наставно-научната област фармакологија, специјалист по испитување и контрола на лекови, вработена на Факултетот за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, член.

Конкурсот за овој избор беше објавен во весниците „Слободен печат“ и „Коха“ на 5-6.10.2024 година. Во предвидениот рок се пријави еден кандидат:

- д-р Ивана Митревска, доктор на фармацевтски науки и специјалист по испитување и контрола на лекови.

Кандидатката ги има доставено сите документи кои се бараат согласно со објавениот Конкурс, односно:

- диплома за завршено соодветно образование/ научен степен доктор на науки од научната област за која се избира (еден примерок оригинал и три копии заверени на нотар);
- диплома за завршени прв и втор циклус интегрирани студии (оригинал на увид и копија заверена на нотар);
- уверение за положен испити на прв и втор циклус интегрирани студии (оригинал на увид и копија заверена на нотар);
- уверение за положен специјалистички испит по Испитување и контрола на лекови (оригинал на увид и копија заверена на нотар);
- сертификат за познавање на англиски јазик (Б2 ниво);
- препораки од двајца редовни професори од соодветната научна област;
- уверение за државјанство (оригинал) не постаро од 6 месеци;
- кратка биографија;
- список со објавени научни и стручни трудови (со примерок);
- еден примерок од докторски (оригинал, тврда копија) и специјалистички труд (оригинал);
- останати сертификати, потврди и документи.

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 Ивана Митревска е родена на 21.7.1984 година во Скопје. Основното и средното образование ги завршила во родниот град, со континуиран одличен успех. Од учебната 2002/2003 година ги започнала своите додипломски студии на Фармацевтскиот факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, каде што дипломирала во 2007 година стекнувајќи се со академското звање магистер по фармација, со просечен успех 8,00 и освоени 300 ЕКТС.

Во 2008 година го положила стручниот испит пред Испитната комисија на Фармацевтската комора на Македонија, а во 2013 година пред Испитната комисија на Фармацевтскиот факултет полагала специјалистички испит по специјалноста Испитување и контрола на лекови и се стекнала со звање специјалист по испитување и контрола на лекови.

Во академската 2016/2017 година се запишала на докторски студии на студиската програма Фармација на Фармацевтскиот факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје и ги завршила со просечен успех 10,00. Докторирала во 2020 година, со одбрана на докторската дисертација со наслов „Споредба на *in vitro* профили на растворливост со примена на конвенционални и мултиваријантни статистички методи“, стекнувајќи се со титулата доктор на фармацевтски науки.

Почнувајќи од јули 2007 година, кандидатката д-р Ивана Митревска е вработена како аналитичар во Профитен центар Контрола на квалитет-фармација при „Алкалоид“ АД Скопје, а од јули 2008 г. работела како истражувач во Одделот за аналитички развој, истражување и развој. Од декември 2011 г. е на работно место помлад истражувач во Одделот за аналитички развој, истражување и развој при „Алкалоид“ АД Скопје, каде што работи на развој и оптимизација на методи за контрола на квалитет на нови производи со употреба на различни аналитички техники, како и идентификација на непознати онечистувања со LC-MS. Од јануари 2018 г. работи како постар/ специјалист истражувач во одделот Технички операции, истражување и развој при „Алкалоид“ АД Скопје и воедно раководи со тимот за следење на стабилноста на нови производи и производи во животен циклус. Во 2023 г. е назначена за раководител на Одделот за стабилност при Институтот за истражување и развој во „Алкалоид“ АД Скопје. Потоа, од 2024 г. станала и носител на дозвола за пуштање на серија лек во промет во рамките на Обезбедување на квалитет при „Алкалоид“ АД Скопје како клучно, квалификувано лице и воедно е раководител на Оддел за ослободување на серија лек цефалоспорински *in house* производи.

Во текот на својот професионален и стручен развој д-р Ивана Митревска финализирала повеќе обуки и едукации во нејзината област, како и апликативни тренинзи за: добра производна и лабораториска пракса, документација и добра дистрибуциска пракса; управување со ризици и неусогласености при контрола и испитување на квалитетот на лековите; истраги при добиени атипични резултати при контрола на квалитетот на лековите, обуки за течна и гасна хроматографија, УВ/ВИС спектрофотометрија, масена спектрометрија, потенциометрија, понатаму развој, оптимизација и валидација на аналитички методи со примена на дизајн базиран на квалитет (*quality by design-QbD*) пристапот, како и учество на меѓународни конгреси и конференции.

Како резултат на нејзината досегашна научноистражувачка работа објавила 7 научни трудови и истите ги презентирала на домашни и меѓународни научни конференции. Член е и на Фармацевтската комора на Република Северна Македонија.

Општи и посебни услови кои треба да ги исполнува кандидатот за избор во звање согласно со 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 за избор

Кандидатката д-р Ивана Митревска ги исполнува сите општи и посебни услови кои се предвидени како елементи за избор на лице во звање 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:

- Ги завршила интегрираните студии по фармација од прв и втор циклус, на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, со просечен успех 8,00 и освоени 300 ЕКТС, по што се стекнала со звање магистер по фармација;

- Во 2020 година ја одбрала својата докторската дисертација со наслов „Споредба на *in vitro* профили на растворливост со примена на конвенционални и мултиваријантни статистички методи“, при што се стекнала со научен степен доктор на фармацевтски науки;

- Кандидатката д-р Ивана Митревска има објавено најмалку четири научноистражувачки трудови во соодветната област во меѓународни научни списанија или меѓународни научни публикации во последните пет години.

### Објавени научноистражувачки трудови од соодветните области во референтна научна публикација - научно списание со фактор на влијание

Бр.	Автори	Наслов на публикацијата	Наслов на списание	Фактор на влијание	Година на излегување на списанието
1	Ivana Mitrevska, Tina Achkoska, Katerina Brezovska, Krume Toshev, Aneta Dimitrovska, and Sonja Ugarkovic	Development and validation of discriminative dissolution method for Metformin immediate-release film coated tablets	Hindawi Journal of Analytical Methods in Chemistry Volume 2019, Article ID 4296321, 8 pages	I.F = 1,589	1978
2	Ivana Mitrevska, Ljupco Pejov, Stefan Trajkovikj, Katerina Brezovska, Aneta Dimitrovska, Sonja Ugarkovic	Statistical approaches for dissolution profile comparisons of Metformin immediate-release film coated	Pharmacophore 11(3) 2020, Pages: 104-116	I.F = 2,1	2010

3	<b>Ivana Mitrevska</b> , Hristijan Mickoski, Katerina Brezovska and Aneta Dimitrovska	Evaluation of in vitro dissolution similarity of bisoprolol film-coated tablets based on Weibull modelling using MATLAB™ simulation software	World Journal of Advanced Research and Reviews, 2021, 10(01), 056–073	I.F = 7,8	2019
4	Elena Trajchova Kovachovska, Jelena Acevska, Katerina Brezovska, Stefan Trajkovic, <b>Ivana Mitrevska</b> , Sonja Ugarkovic, Aneta Dimitrovska	Development of a stability-indicating method for evaluation of impurity profile of Atorvastatin film-coated tablets using cyano column based on core-shell technology	Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering, Vol. 41, No. 1, pp. xx–xx (2022)	I.F = 1,1	1974

**Објавени научноистражувачки трудови од соодветните области во референтна научна публикација - меѓународни научни списанија без фактор на влијание**

Бр.	Автори	Наслов на публикацијата	Наслов на списание	Година на излегување на списанието
5.	<b>Ivana Mitrevska</b> , Ljupco Pejov, Marija Jovanovska, Suzan Memed-Sejfulah, Katerina Brezovska, Aneta Dimitrovska, Sonja Ugarkovic	Conventional and multivariate statistical methods for evaluation of in vitro dissolution similarity of bisoprolol film-coated tablets	International Journal of Pharmacy and Chemistry 2020; 6(2): 16-25	2012
6.	<b>Ivana Mitrevska</b> , Katerina Brezovska, Aneta Dimitrovska, Suzan Memed-Sejfulah, Sonja Ugarkovic	Optimization and statistical evaluation of discriminative dissolution method for Bisoprolol immediate-release film coated tablets	Macedonian Pharmaceutical Bulletin Vol. 66(1) 43 - 53 (2020)	2001

- Кандидатката има активно познавање на англискиот јазик според приложената документација. Исто така, активно се служи и со српски, хрватски и бугарски јазик, а има основно познавање на германскиот јазик.

### Посебни услови за избор:

- Постигнувањата во научноистражувачката работа кандидатката ги манифестира во текот на докторските студии, при изработката на докторската дисертација, објавените и презентирани трудови;

- Кандидатката приложи две препораки од професори од соодветните области;

- Има повеќе од 5 години работно искуство по завршувањето на студиите по фармација;

- 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;

- Кандидатката ги исполнува општите и посебните услови за избор.

### Научноистражувачка дејност

Својата научноистражувачка дејност, д-р Ивана Митревска ја започнува со запишувањето на докторските студии во 2016 година на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Во периодот од нејзиното запишување на докторски студии па се до денес, таа реализира голем број на активности.

Кандидатката е во редовен работен однос како квалификувано лице за пуштање серија лек во промет во „Алкалоид“ АД Скопје, Република Северна Македонија.

Кандидатката д-р Ивана Митревска за време на докторските студии и нејзиното работење во „Алкалоид“ АД Скопје учествува на голем број на обуки, школи, конференции и симпозиуми.

Во рамки на докторската дисертација со наслов „Споредба на *in vitro* профили на растворливост со примена на конвенционални и мултиваријантни статистички методи“, проучувано е значењето и улогата на *in vitro* студиите на растворливост во текот на животниот циклус на лекот и значење на растворливоста како фармацевтско-технолошки параметар. Изработката на темата на оваа докторска дисертација е фокусирана за примена на мултиваријантни статистички методи при докажување на сличноста на *in vitro* профилите на растворливост на *Бисопролол* филм-обложени таблети и *Метформин* филм-обложени таблети и референтни производи, како и помеѓу различните јачини на испитуваните производи. Оваа докторска дисертација претставува значаен научен придонес во ова поле, а воедно претставува одговор на сè поактуелните и погласните регулаторни барања за евалуација на добиените резултати од *in vitro* профилите на растворливост. На овој начин е задоволен критериумот резултатите од научните истражувања да даваат можност за практична примена.

Резултатите од испитувањата опфатени во оваа дисертација се оригинални и даваат придонес во аналитиката на лековите преку вклучување на нов сегмент - примена на мултиваријантни статистички методи при докажување на сличноста на *in vitro* профилите на растворливост. При изработката на трудот, обработени се голем број литературни податоци, користен е рационален пристап и современа методологија, резултатите се јасно презентирани и толкувани, дискусијата е аргументирана, а заклучоците се конкретно изведени. Добиените резултати и изведените заклучоци потврдуваат дека во текот на развојот и оптимизацијата се воспоставени методи што ќе можат да се користат во секојдневната рутинска анализа. На тој начин, фармацевтската индустрија се здобива со моќна алатка со која може да го гарантира квалитетот и сигурноста на добиените резултати при ваков тип на студии. Добиените резултати од овој труд се очекува да имаат значаен научен придонес во ова поле, а можноста за искористување на резултатите во апликативни цели го задоволува критериумот на научни истражувања со можност за практична примена.

За квалитетот на докторската дисертација укажуваат и објавените научни трудови во меѓународни научни списанија.

Од почетокот на нејзината научноистражувачка дејност, кандидатката има објавено повеќе научни и стручни публикации, а согласно со Законот за високо образование во последните пет години д-р Ивана Митревска има објавено 4 трудови во списанија со фактор на влијание:

1. Ivana Mitrevska, Tina Achkoska, Katerina Brezovska, Krume Toshev, Aneta Dimitrovska, and Sonja Ugarkovic. Development and validation of discriminative dissolution method for Metformin immediate-release film coated tablets. *Hindawi Journal of Analytical Methods in Chemistry* Volume 2019, Article ID 4296321, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2019/4296321>

Ова истражување е фокусирано во насока на развој, оптимизација и валидација на дискриминаторен метод за испитување на растворливоста за сите јачини на *Метформин* филм-обложени таблети. Развојот на методот за определување на содржината на ослободена активна супстанција од *Метформин* филм-обложени таблети е започнат со определувањето на sink условите и истите се докажани за сите три медиум (pH 1,2; pH 4,5 и pH 6,8) за испитување на растворливоста и изнесуваат повеќе од 100 mg/mL. Но, во согласност со податоците за биорасположливоста на активната супстанција, каде што главното место на апсорпција се одвива во тенкото црево со физиолошка pH-вредност од 6,6-7,0 за работен медиум избиран е фосфатниот пуфер pH 6,8. Дефинирани се параметрите за испитување на растворливоста на *Метформин* филм-обложените таблети, каде што се испитувани различни типови на апарати, различен бројот на вртежите во минута и волумен на медиумот. Дискриминаторната моќ на метод за растворливост е потврдена со споредување на профилите на растворливост помеѓу две различни формулации на *Метформин* филм-обложените таблети за трите јачини. Оттука, со овој концепт е развиен и оптимизиран дискриминаторен метод за растворливост. Понатаму, оптимизираните метод за испитување на растворливост на *Метформин* филм-обложени таблети е валидиран во согласност со насоките дадени во ICH водичот Q2 (R1).

2. Ivana Mitrevska, Ljupco Pejov, Stefan Trajkovikj, Katerina Brezovska, Aneta Dimitrovska, Sonja Ugarkovic. Statistical approaches for dissolution profile comparisons of Metformin immediate-release film coated, *Pharmacophore*, 11(3) 2020, Pages: 104-116 <http://www.pharmacophorejournal.com>

Овој оригинален научен труд прикажува резултати од оптимизација на кандидат формулацијата *Метформин* филм-обложените таблети преку споредба на in vitro профилите на растворливост со референтен производ, од два различни пазари во три испитувани медиуми: pH 6,8; 4,5 и 1,2, на 12 единици. Применета е мултиваријантна статистика, како и други математички методи. Од математичките модел-независни методи, применет е Ratio тестот. Но, вредностите добиени од пресметаните соодноси за PD, AUC и MDT, во медиумите pH 4,5 и 6,8, со референтниот производ од германски пазар покажале различна распределба на податоците. Оттука, добиени се двосмислени и несигурни резултати за да се дефинира сличноста на in vitro профилите на растворливост помеѓу споредуваните производи. Поради тоа, за да се добие точен, статистички оправдан заклучок за податоците, направени се анализи со применена модел-независен мултиваријантен метод, базиран на 90% интервал на доверба за генерализираната статистичка мерка за растојание, Mahalanobis растојанието (Mahalanobis distance). Со примена на мултиваријантниот модел-независен статистички метод се докажува сличноста на профилите на растворливост на метформин хидрохлорид помеѓу испитуваниот и референтните производи. Дополнително, применет е и мешан пристап, од модел-зависен математички метод и мултиваријантен метод базиран на генерализирано статистичко растојание. Со овој пристап е овозможен подобар опис на процесот на ослободување на метформин хидрохлорид од производите, а со тоа и подобро

предвидување на *in vivo* перформансите на оптимизираната формулација на *Метформин* филм-обложени таблети. Од прикажаните резултати, со примена на мултиваријантниот модел-зависен метод (двопараметарската Weibull функција базирана на статистичкото, Mahalanobis растојанието) е докажана сличноста помеѓу *in vitro* профилите на растворливост на испитуваниот и референтните производи од различни пазари, со што е дадена сигурна и прецизна поддршка за воспоставувањето на добра насока за предвидување на успешна биостудија.

3. Ivana Mitrevska, Hristijan Mickoski, Katerina Brezovska and Aneta Dimitrovska. Evaluation of *in vitro* dissolution similarity of bisoprolol film-coated tablets based on Weibull modelling using MATLAB™ simulation software, World Journal of Advanced Research and Reviews, 2021, 10(01), 056–073 <https://doi.org/10.30574/wjarr.2021.10.1.0143>.

Во овој оригинален труд е направена споредба на добиените резултати од *in vitro* ослободувањето помеѓу референтен (R) и генерички (T) медицински производи со моделот на нелинеарни ефекти. За да се опише профилот на ослободување на активната супстанција од медицинските производи, како основа за моделот на нелинеарни ефекти, употребена е математичката функција Weibull во комбинација со софтверот за симулација MATLAB™. Медицинските производи Concor 10 mg и Bisoprolol 10 mg избрани за презентираниот студија вклучуваат активни супстанции со брзо ослободување и припаѓаат на BCS класа I на системот за класификација на биофармацевтски производи. Резултатите од студијата покажуваат дека функцијата на дистрибуција, Weibull поврзан со компјутерска програма е покорисна за споредба на профилите на растворливост отколку конвенционалните статистички методи. Докажано е дека овој комбиниран пристап обезбедува силни и информативни резултати, со точна проценка на *in vitro* перформансите за медицинските производи и дека претставува најсоодветна алатка за предвидување на *in vivo* однесувањето на медицинскиот производ. Дополнително, употребено е и графичко програмирање Simulink дизајнирање на системот во симулациска средина.

4. Elena Trajchova Kovachovska, Jelena Acevska, Katerina Brezovska, Stefan Trajkovic, Ivana Mitrevska, Sonja Ugarkovic, Aneta Dimitrovska. Development of a stability-indicating method for evaluation of impurity profile of Atorvastatin film-coated tablets using cyano column based on core-shell technology, Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering, Vol. 41, No. 1, pp. xx–xx (2022). [DOI:10.20450/mjcc.2022.2478](https://doi.org/10.20450/mjcc.2022.2478).

Ова истражување ја истакнува специфичноста на новиот метод за следење стабилност, развиен за да се процени видот на нечистотии во филм обложени таблети *Аторвастатин*. Предложениот метод има способност да ги опфати сите можни промени што можат да се појават за време на испитувањето на стабилноста со текот на времето и под различни фактори на стрес, а е доволно селективен за да овозможи контрола на квалитетот на готовиот производ од различни добавувачи на активна фармацевтска состојка / помошни фармацевтски состојки. Задоволителна критична резолуција помеѓу специфицираните и неодредените нечистотии беше постигната со користење на технологијата на обвивка со сплотено јадро и широко затворена стационарна фаза со диизопропил-цијанопротилсилан (Halo ES-CN 150 mm × 4,6 mm, 2,7 μm), со 10 mM пуфер на амониум формат со pH 3,5 и ацетонитрил како мобилна фаза. Можниот најлош случај за видот на нечистотии беше претпоставен со користење на примероци со поминат рок на

употреба, во комбинација со податоците добиени за примероците произведени со активна фармацевтска состојка од различни добавувачи подложени на студијата за принудна деградација. Добиените вредности од студијата за рамнотежа на масата на состојките кај примероци подложени на принудна деградација ја покажаа способноста предложениот метод да е индикатор на стабилност.

Д-р Ивана Митревска има објавено неколку научни трудови во меѓународни научни списанија:

5. Ivana Mitrevska, Ljupco Pejov, Marija Jovanovska, Suzan Memed-Sejfulah, Katerina Brezovska, Aneta Dimitrovska, Sonja Ugarkovic. Conventional and multivariate statistical methods for evaluation of in vitro dissolution similarity of bisoprolol film-coated tablets International Journal of Pharmacy and Chemistry 2020; 6(2): 16-25 <http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ijpc>

Оваа публикација има прикажано евалуација на in vitro профилите на растворливост помеѓу преформулираниот производ *Бисопролол* 10 mg филм-обложени таблети и референтниот производ *Concor* 10 mg филм-обложени таблети. За докажување на сличноста со референтниот производ се користени мултиваријантни статистички методи. За остварување на истражувањето применет е модел-зависниот пристап и за најсоодветен е избран Weibull моделот. Понатаму, со помош на нелинеарен метод на најмали квадрати, прецизно се определени параметрите  $\alpha$  и  $\beta$  за сите низи од расположливите податоци за испитуваниот и референтниот производ. Пристапено е кон анализа на податоците од in vitro растворливоста со примена на комбиниран модел од Weibull математичкиот модел-зависен метод и мултиваријантниот статистички тест, базиран на Mahalanobis растојание. Од направените анализи со статистичкиот мултиваријантен метод, недвосмислено е презентирана сличноста помеѓу референтниот производ *Concor* 10 mg филм-обложени таблети и испитуваниот производ *Бисопролол* 10 mg филм-обложени таблети, одобрување на промената во формулацијата на испитуваниот производ и избегнување за спроведување на дополнителна биостудија и притоа се обезбедува сигурно предвидување за карактеристиките на испитуваната формулација во in vivo услови, а со тоа е дадена регулаторна оправданост за избегнување на дополнителна биостудија

6. Ivana Mitrevska, Katerina Brezovska, Aneta Dimitrovska, Suzan Memed-Sejfulah, Sonja Ugarkovic. Optimization and statistical evaluation of discriminative dissolution method for Bisoprolol immediate-release film coated tablets (2020). Mac. Pharm. Bull. Vol. 66(1) 2020

Во овој труд се прикажани резултатите добиени од процесот на оптимизација и валидација на дискриминаторен метод за испитување на растворливост на *Бисопролол* филм-обложени таблети со брзо ослободување на активната супстанција. Поради промена во составот на формулацијата на регулаторно одобрените производ *Бисопролол* филм-обложени таблети, направено е оптимизирање на соодветноста на поставените параметри на метод за испитување на растворливост. Применета е потенциометриска титрација за да се потврди константата на дисоцијација. Понатаму, спроведени се експерименти за да се докаже дека sink условите се задоволени за пропишаниот работен медиум. Исто така, даден е детален графички приказ за зависноста помеѓу растворливоста на бисопролол фумарат и pH вредноста на медиумот. При процесот оптимизација на методот за растворливост, опфатени се типот на апаратот и бројот на вртежи. Со поставените работни услови за испитување на ослободената



активна супстанција, обезбедени се конзистентни податоци за евалуација на карактеристиките на преформулираниот производ. Дискриминаторната способност на методот за испитување на растворливоста на преформулираниот производ е докажана преку можноста да се детектираат настанатите промени во составот на формулацијата. Од добиените резултати за ослободен биспролол фумарат од испитуваниот преформулиран производ, како и од кривите за *in vitro* профилите на растворливост, воочено е дека сите три јачини во различните испитувани медиуми имаат ослободување на активната супстанција. Според ова и во согласност со регулаторните препораки, заклучено е дека трите јачини на лекот помеѓу себе се слични. Оптимизираниот метод за испитување на растворливоста на *Биспролол* филм-обложени таблети е валидиран во согласност со насоките дадени во ICH водичот Q2 (R1).

Во рамки на научноистражувачката работа и доедукација од областите на научен интерес, кандидатката во периодот по завршувањето на докторските и специјалистичките студии континуирано објавува и работи во областа на фармацијата и поминува повеќе обуки и тренинг-курсеви во оваа област, со што континуирано е во чекор со новите регулативи, процедури и техники кои се применуваат во современата фармацевтска индустрија. Како учесник преку кратки комуникации, д-р Ивана Митревска посетува повеќе меѓународни семинари и конференции, како:

**Учества во работата на конференции, работилници и семинари:**

- Lean manufacturing the basics, Praktischlean, 03-04.06.2024, Skopje, Macedonia;
- Balance for Analytical Purposes, European Pharmacopoeia, Mettler Toledo, 29.06.2021, on line;
- Impurity Control in the European Pharmacopoeia, EDQM Council of Europe, 06.05.2021, on line;
- Approaches for CEPs and the Ph. Eur. strategy with regard to nitrosamine control: Current guidance and practical implementation, 07.04.2021, on line;
- Quality risk management in process validation and ICH Q9 training course, 24-15.01.2019, Belgrade, Serbia;
- VII Serbian congress of Pharmacy 10-14.10.2018, Belgrade, Serbia;
- Waters seminar, Introduction to HPLC and UPLC and their differences; HPLC to UPLC method transfer + columns and consumables; Introduction to Mass Spectrometry and the power of UPLC Combined with a Mass Detector (QDa), 25.09.2017, Skopje, Macedonia;
- HPLC Seminar DryLab 4 User Course, Molnar-Institute for applied chromatography, 06.09.2017, Skopje, Macedonia;
- 4th World Congress on Chromatography Conference Series and the Editors of Journal of Chromatography & Separation Techniques, Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques and Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis, 07-09.08.2017, Roma Italy;
- Continuing Professional Development, participated in one day interactive course on Module 3 of the Global CTD, PTI, Pharmaceutical Training International, 30.10.2016, Skopje, Macedonia;
- HPLC Troubleshooting Seminar, Cluster, 26.10.2015, Skopje, Macedonia;
- Completion, Understanding Statistical Tools for QC and R&D Laboratories and Understanding Design of Experiments, BR, Consulting, 28-30.10.2015, Skopje, Macedonia;

- 4th World Conference on Physico Chemical Methods in Drug Discovery and Development and 1st World Conference on ADEMT & DMPK, IAPC, International Association of Physical Chemists, 21.-24.09.2015, Rovinj, Croatia;
- How to prepare data safety sheets, Economic Chamber of Macedonia, 12.12.2014, Skopje, Macedonia;
- Continuing Professional Development, participated interactive course on Quality by Design, PTI, Pharmaceutical Training International, 16-17.09.2014, Skopje, Macedonia;
- HPLC-Intensive Training, NOVIA GmbH, 04-05.04.2013, Skopje, Macedonia;
- Latest LC/MS/MS Development for Small Molecule Applications, AB Sciex, 22.06.2012, Skopje, Macedonia;
- HPLC for Advanced Users incl. Troubleshooting, NOVIA GmbH, 31.10-01.11.2011, Skopje, Macedonia;
- Agilent OpenLab: bringing instruments, data and people together; Tips and Tricks for UHPLC analysis in optimization and the New ISET from Agilent Technologies, 21-25.09.2011, Skopje, Macedonia;
- Empower 2 Software Advanced topics, Waters Educational Services, 21-22.11.2010 Skopje, Macedonia;
- Impurities, detection, identification, quantifying, specifying and reporting, ECA, European Compliance Academy 13-15.05.2009, Praha, Czech Republic;
- Reversed Phase HPLC method development, Phenomenex, 21.10.2008, Skopje, Macedonia.

**Соопштенија/ постер-презентација на научноистражувачки собири (конференции /работилници):**

7. L.Pislevska, **I. Mitrevska**, J. Petreska Stanoevska, Determination of pharmaceutical product stability through forced degradation studies and binary mixtures, 9th EuChemS Chemistry Congress (ECC9), Dublin, 7 – 11 July, 2024;
8. K. Veljanovska, D. Angelovska, G. Pehcheska, **I. Mitrevska**, Thermal-cycling stress studies to support transport and distribution of liquid dosage forms, 7th Congress of Pharmacy in North Macedonia with international participation, Ohrid, 5-9 October, 2022;
9. **I. Mitrevska**, Lj. Pejov, E. Kikovska-Stojanovska, M. Jovanovska, S. Memed-Sejfulah, A. Dimitrovska, S. Ugarkovic, Alternative statistical methods for dissolution similarity assessment, 7th Congress of Pharmacists of Serbia, 10-14 October, 2018 in Belgrade, Serbia;
10. A. Petkovska, M. Chachorovska, **I. Mitrevska**, N. Anevska Stojanovska, Gj. Petruševski, S. Ugarkovic, Evaluation of Unidentified Degradation Impurity in Cefixime Oral Suspension 100 mg/ 5 mL with LC- MS, XIX EUROANALYSIS 2017, Europe's Analytical Chemistry Meeting, 28 August - 1 September 2017, Stockholm, Sweden;
11. T. Ackoska, **I. Mitrevska**, M. Petrovska, I. Brasnarska, S. Ugarkovic, A quality by design approach for liquid chromatography method development for determination of assay of drug product, 8th Congress of Pharmacy of Macedonia with International Participation, Ohrid, 2016;
12. M. Petrovska, **I. Mitrevska**, T. Achkoska, I. Brashnarska, P. Antovska, D. Kunevski, S. Ugarkovic, Dissolution Method Development for Generic Drug Products, 8th Congress of Pharmacy of Macedonia with International Participation, Ohrid, 2016;

13. **I. Mitrevska**, E. Kikovska, Gj. Petrusevski, A. Georgieva, S. Ugarkovic, A. Dimitrovska, Identification, structural characterization and qualification of unidentified impurity in bisoprolol film-coated tablets, 4th World Conference on Physico Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Red island, Croatia September 21 - 24, 2015;

14. **I. Mickoska**, A. Jovanovik, B. Sapkareva, S. Ugarkovic, N. Anevska-Stojanovska, Experimental design of stress testing study for double active component system in drug product, 1st Congress of Pharmacy of Macedonia with International Participation, Ohrid, 2011.

#### **Докторска дисертација/магистерски труд и специјализација:**

- **Mitrevska Ivana** (2020) Споредба на *in vitro* профили на растворливост со примена на конвенционални и мултиваријантни статистички методи. Докторска дисертација, Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје.

- **Mitrevska Ivana** (2013) Идентификација и структурна карактеризација на непознато онечистување. Специјалистички труд, Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје;

- **Mitrevska Ivana** (2007) Фармацевтски производи што влијаат на функцијата на машките полови хормони. Магистерска теза, Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје.

#### **Научни и стручни проекти:**

15. Развој на аналитички процедури за испитување и контрола на квалитет на Simvastatin филм-обложени таблети во Алкалоид АД Скопје, Македонија. [Project];

16. Експертски активности, Развој на аналитички процедури за испитување и контрола на квалитет на Atorvastatin филм-обложени таблети во Алкалоид АД Скопје, Македонија. [Project];

17. Развој, валидација и оптимизација на аналитички процедури за испитување и контрола на квалитет на Cefixime филм-обложени таблети и Cefixime гранули за орална суспензија во Алкалоид АД Скопје, Македонија. [Project];

18. Развој, валидација и оптимизација на аналитички процедури за испитување и контрола на квалитет на Ibuprofen lysine филм-обложени таблети во Алкалоид АД Скопје, Македонија. [Project];

19. Развој, валидација и оптимизација на аналитички процедури за испитување и контрола на квалитет на Metformine филм-обложени таблети во Алкалоид АД Скопје, Македонија. [Project];

20. Развој, валидација и оптимизација на аналитички процедури за испитување и контрола на квалитет на Bisoprolol филм-обложени таблети во Алкалоид АД Скопје, Македонија. [Project];

21. Развој, валидација и оптимизација на аналитички процедури за испитување и контрола на квалитет на Lisinopril \_Hydrochlorothiazide филм-обложени таблети во Алкалоид АД Скопје, Македонија. [Project]

Од гореизнесеното може да се види дека кандидатката д-р Ивана Митревска има богато научноистражувачко досие и има остварено значајни научноистражувачки резултати од областа на фармацијата.

**Стручно-апликативна и организациско-развојна дејност**

Кандидатката д-р Ивана Митревска е член на Фармацевтска комора на РСМ и Македонско-фармацевтско друштво на РСМ. Кандидатката е специјалист по испитување и контрола на лекови и има повеќе од десетгодишно работно искуство во фармацевтска индустрија. Има комплетирано голем број на обуки кои се наведени во нејзината биографија, заедно со останати сертификати доставени во прилог на документите. Активно учествувала во пишувањето на процедурите и стандардните оперативни постапки кои се дел од контролата на квалитетот на лековите, а согласно со важечките ЕУ директиви за добра производна пракса. Како дополнување на апликативната активност, целокупната научноистражувачка работа од докторска дисертација на кандидатката е имплементирана во пракса, воведувајќи ги новоразвиените процедури во рутинското производство во „Алкалоид“ АД Скопје.

Д-р Ивана Митревска од 2007 година работи како аналитичар-истражувач во развојната аналитичка лабораторија во Институтот за истражување и развој при „Алкалоид“ АД Скопје и континуирано поминува повеќе технички-стручни обуки во врска со апликацијата на инструменти во фармацевтско-технолошки анализи, а во моментот раководи со Оддел за ослободување на серија лек цефалоспорински *in house* производи во Обезбедување квалитет, „Алкалоид“ АД Скопје.

Во однос на организациско-развојна дејност, кандидатката ги реализира следниве активности:

22. Раководител на оддел Ослободување на серија лек цефалоспорински *in house* производи во Обезбедување квалитет, „Алкалоид“ АД -Скопје.

23. Раководител на Оддел за стабилност во Истражување и развој, „Алкалоид“ АД – Скопје.

24. Проектна стратегија и акционен план за имплементирање на одржливо пакување во фармацевтската и козметичката индустрија согласно со барањата на новата ЕУ регулатива за пакување и отпад од пакување (*Packaging and Packaging Waste Regulation, PPWR*) во „Алкалоид“ АД Скопје.

25. Изведба на анализа за бизнис влијание и бизнис план за континуитет на работењето при елементарни непогоди за готовиот фармацевтски производ *Rancef\_Cefixime* филм-обложени таблети во „Алкалоид“ АД Скопје.

26. Поставување на стратегија и дизајн за изведба на студии што поддржуваат транспорт и дистрибуција за фармацевтски производи во развој на фаза и во животен циклус во „Алкалоид“ АД Скопје.

27. Имплементирање на нова софтверска алатка (*Accelerated Stability Assessment Program, ASAP*) за брзо предвидување на стабилноста на фармацевтските производи во тек на развој и во животен циклус при направени промени во однос на произведен процес, пакување или формулација во „Алкалоид“ АД Скопје, Македонија.

28. Развој и поставување на стратегија при изведба на компаративни профили на растворливост и докажување на *in vitro* сличност со алтернативни статистички методи и примена на софтверска алатка *DDSolver* помеѓу референтен и тест фармацевтски производ во „Алкалоид“ АД Скопје.

29. Поставување стратегија и проектна одлука за изведба на *in vivo* студија согласно барања за нитрозаминските онечистување при развој на нов производ *Metamizole sodium 500 mg film-coated tablets* во Алкалоид АД Скопје.

30. Поставување на стратегија и дизајн за изведба на преелиминарни, формални, *in use* и *holding time* студии на стабилност за фармацевтски производи во развојна фаза и во животен циклус во Алкалоид АД Скопје.

**Други стручно-апликативни дејности:**

31. Подготовка на национални документи (стратегии, закони и сл.) изработка на регулаторни сертификати за пуштање на серија лек во промет.

32. Награда за научни постигнувања од струкова организација како учесник во тимот за патент на годината за 2023 година за формулација на омепазол во форма на раствор, лек со додадена вредност кој е прв во светот од ваков вид, Алкалоид АД Скопје.

**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 Ивана Митревска, доктор на фармацевтски науки, ги исполнува сите услови за избор во наставно-научно звање доцент и за целокупната активност во изминатите пет години има остварено 184,3 поени (НИ 88,3 + САОР 96). Од презентираната и целокупната досегашна активност може да се заклучи дека кандидатката д-р Ивана Митревска поседува извонредни квалитети и карактеристики за успешна реализација на образовна и научноистражувачка работа.

Со особена чест и задоволство, Рецензентската комисија му предлага на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки кандидатката д-р Ивана Митревска да биде избрана во звање доцент во наставно-научната област аналитика на лекови (3.05.02.07) на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип.

**РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА**

Д-р Анета Димитровска, редовен професор, претседател, с.р.

Д-р Катерина Брезовска, редовен професор, член, с.р.

Д-р Марија Дарковска-Серафимовска, вонреден професор, член, с.р.

ТАБЕЛА НА АКТИВНОСТИ КОИ СЕ БОДУВААТ ПРИ ИЗБОР ВО ЗВАЊЕ

Р. бр.	Научноистражувачка дејност и стручно-уметнички активности	Поени				
		Во земјава		Во странство		Вкупно
		број	поени	број	поени	
1	Научен труд објавен во списание со ИФ (прв автор) (бр.1,2,3)			2 1	15 x 0,7 15 x 0,9	34,5
2	Научен труд објавен во списание со ИФ (останатите автори) (бр.4)			1	5 x 0,7	3,5
3	Научен труд објавен во меѓународно научно списание - прв автор (бр.5,6)			1 1	9 9 x 0,7	15,3
4	Учество на научен собир со реферат постер Во земјава – бр.8, 11, 12, 14 Во странство – бр.7,9,10,13	4	1	4	1,5	10
5	Учесник во научен проект (максимум во три проекти)–бр.15,16,17,18	3	2			6
6	Одбранета докторска теза	1	8			8
7	Одбранета специјализација	1	6			6
8	Одбранет магистерски труд (магистер по фармација)	1	4			4
9	Член на организациски или научен одбор на научен собир	1	1			1
	<b>ВКУПНО</b>					<b>88,3</b>
Р. бр.	Стручно-апликативна дејност и организациско-развојна дејност	Поени				
		Во земјава		Во странство		Вкупно
		број	поени	број	поени	
10	Раководител на катедра/оддел/центар Раководител на лабораторија	1	3			3
11	Раководител на катедра/оддел/центар Раководител на оддел -бр.22,23	2	3			6
12	Учесник во научен проект (максимум во три проекти)-бр.19,20,21	3	5			15
13	Техничко унапредување (22 апликативни тренинзи)	14	2	8	2	44
14	Изготвување на извештаи од анализи бр.31	>100	0,1			10
15	Изготвување на извештаи од елаборати и експертизи-бр.24,25,26,27,28,29,30,32	9	2			18
	<b>ВКУПНО</b>					<b>96</b>
	<b>ВКУПНО БОДОВИ ОД СИТЕ ОБЛАСТИ</b>					<b>184,3</b>