

РЕЦЕНЗИЈА
НА РАКОПИСОТ СО НАСЛОВ „АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ 1” ОД ДОЦ.
Д-Р ИВАНА МИТРЕВСКА, ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” ВО ШТИП

Врз основа на одредбите од Статутот и Правилникот за единствените основи за остварување на издавачката дејност на Универзитет „Гоце Делчев” во Штип, како и Одлуката бр. 2002-346/55 од 350. редовна седница на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки, одржана на 24.12.2025 година, избрана е Рецензентска комисија во состав:

- проф. д-р Марија Дарковска-Серафимовска, вонреден професор на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип,
 - проф. д-р Анета Димитровска, редовен професор на Фармацевтски факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје
- за изготвување на извештај, рецензија на приложениот ракопис „АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ 1” од доц. д-р Ивана Митревска, наменет за студентите на втор циклус студии Фармација на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” во Штип.

Ракописот со наслов „Аналитика на лекови 1” припаѓа во научната област аналитика на лекови 3.05.02.07 според меѓународната Фраскатијева класификација.

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

ИЗВЕШТАЈ

Ракописот од доц. д-р Ивана Митревска со наслов „АНАЛИТИКА НА ЛЕКОВИ 1“ е предвиден како интерно електронско учебно помагало за предметот Аналитика на лекови 1, во седми семестар, за студентите на Фармација на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, со неделен фонд на часови од 3+3. Авторскиот текст следи структура на стандардна наставна програма: воведно претставување на предметната програма, теоретски делови, практични примери и додатоци со табели и слики. Во споредба со современите трендови во фармацевтската аналитика, нагласената потреба од квалитетна контрола и регулаторна усогласеност е во согласност со меѓународните стандарди. На пример, ЕМА и FDA истакнуваат дека добрата производна практика (cGMP) содржи минимални барања за методите, објектите и контролите што се користат при производство, обработка и пакување на лекови и осигурува дека производот е безбеден. Слично, GMP насоките, кои се состав на различни меѓународни документи, се неопходен предуслов за добивање на лиценца за ставање на лекот на пазар.

Приложениот ракопис на доц. д-р Ивана Митревска се придржува кон наставната програма за Аналитика на лекови 1, при што обработува основни и напредни техники за анализа на лекови, вклучувајќи класични аналитички методи и современи инструментални техники. Ваква комбинација на традиционални и нови пристапи е клучна со развојот на фармацевтската анализа: истражувања за квалитетна контрола нагласуваат дека, покрај

широко користените течна и гасна хроматографија, се развиваат нови техники како вибрациона спектроскопија, суперкритична флуидна хроматографија и мултидимензионална хроматографија со цел да се намалат времето и трошоците и да се подобрат перформансите на лековите. Воедно, новите технологии како електрохемилуминесценција, високорезолуциски масени спектрометри и микрочип-техники го прошируваат арсеналот на лабораториите за испитување и контрола на квалитет. Ракописот покрива и регулаторни аспекти и добри производни практики. Во меѓународната литература се потенцира дека упатствата за Добрата производствена практика се „компилација од насоки и директиви“ изработени од меѓународни организации и национални регулатори за да обезбедат највисоки стандарди за ефикасност, квалитет и безбедност и дека тие се неопходни за маркетиншка дозвола. Во овој контекст, нагласокот на скриптата на регулаторните барања и контролата на квалитетот е оправдан и современ.

Ракописот има околу 171 страници А4 формат, што е доволно за детално покривање на наставната материја. Содржината е збогатена со табели, шеми и илустрации, кои го олеснуваат разбирањето на комплексните аналитички техники. Во оценетата литература се препорачува таквиот визуелен пристап, бидејќи ефикасната аналитика често комбинира класични методи со напредни техники.

На почетокот е дадена содржината што ќе им ја олесни на студентите ориентацијата во понудениот материјал од скриптата. Веднаш потоа е даден еден сосема кус предговор во кој авторот ги воведуваат студентите во основната содржина на учебното помагало, а потоа се нуди деталната Предметна програма по курсот Аналитика на лекови 1 со конкретно наведена литература. Материјата, пак, што се презентира во оваа интерна скрипта е систематизирана во девет теми:

1. Улога, значење и примена на компедијални тестови

Компедијалните тестови се испитувања и спецификации пропишани во фармакопеите за да се гарантира дека лекот ги исполнува зададените критериуми за идентитет, чистота, јачина и квалитет. Фармакопејските стандарди се развиваат од национални, регионални и меѓународни тела, како што се Британската фармакопеја (BP), Американската фармакопеја (USP) и Јапонската фармакопеја (JP). Тие претставуваат „сет на насоки и спецификации“ кои ја контролираат идентитетот, чистотата, јачината и квалитетот на лековите; придржувањето кон овие стандарди осигурува дека медикаментите ги исполнуваат критериумите за квалитет и се безбедни за употреба. Бидејќи се усогласени низ различни фармакопеи, тие помагаат да се одржи конзистентноста и споредливоста на лековите во различни земји и регулаторни системи.

2. Евалуација на аналитички резултати

Евалуацијата на резултатите не се сведува само на изведување на експериментот; таа опфаќа внимателно планирање, контрола за време на анализата и критички преглед по добивањето на резултатите. Институтите за контрола на квалитет нагласуваат дека аналитичката работа има три фази – преданалитичка, аналитичка и постаналитичка – и дека грешки како погрешни

пресметки или невнесување на податоци во записите можат да доведат до погрешни заклучоци. Затоа мора да се вршат контроли на калкулациите и независна проверка на резултатите, а резултатите треба да се комуницираат транспарентно и да се подлежат на регулаторни ревизии. Водичите од лабораториите на OMCL ја нагласуваат потребата од стандарди за оценување на резултатите, со дефинирани критериуми за прифаќање и процедури за справување со отстапувања.

3. Евалуација на мерна неопределеност

При аналитичките испитувања не се добива едноставен „точен број“, туку резултат со одредена мерна неопределеност (несигурност). Мерната неопределеност е не-негативен параметар кој ја карактеризира распроснатоста на вредностите што им се припишуваат на измерена големина. Таа претставува очекувано варирање во лабораториските резултати и обезбедува квантитативна проценка на нивната прецизност; со други зборови, мерната неопределеност ги појаснува границите во кои се очекува да се наоѓа вистинската вредност. Правилното пресметување и документирање на неопределеноста е клучен дел од системот за управување со квалитет, бидејќи му овозможува на аналитичарот и на регулаторите да знаат колкава е сигурноста во резултатот и да го земат тоа предвид при одлуките.

4. Поставување спецификации во различни фази од развојот

Спецификациите се критериуми кои ја дефинираат прифатливоста на материјалот или на производот. Во раните фази на развој (претклинички и клинички испитувања) има ограничени податоци, па затоа компаниите користат „фазно соодветни“ спецификации – критериуми кои гарантираат квалитет за клиничките студии, иако не можат целосно да ги одразат очекувањата за комерцијален производ. Во пракса се користи платформа пристап: дефинирање на прифатливи ограничувања за чистота, растворливост, стабилност и биолошка активност и примена на стратегии за не-бројчени критериуми. Како што напредува развојот и се акумулираат податоци, спецификациите се ревидираат и се усогласуваат со регулаторните барања за финален производ (ICH Q6A, ICH Q6B и сл.).

5. Документација во фармацевтските анализи

Добрата документација е темел на системите за квалитет во фармацевтската индустрија. Насоките за GMP инсистираат на мотото: „Ако не е запишано, не се случило“. Производителите мора да одржуваат детален запис за секој аспект на производството и контролата – од проценка на суровини, преку аналитичките процедури, до издавање на производ. Овие записи служат како доказ дека постапките се спроведени во согласност со спецификациите и како основа за планирање и постојани подобрувања. Историски случаи (како „Devonport“ инцидентот од 1972 г., кога недостигот на документација и отстапувањето од писмените инструкции доведоа до контаминирана интравенска течност и смрт на пациенти) ги истакнуваат последиците од лошото водење на документацијата. Затоа, фармацевтските лаборатории користат стандардни оперативни процедури, лог-книги и системи за управување со документи за да обезбедат проследливост и да исполнат регулаторни аудити.

6. Анализи на цврсти дозирани форми

Цврстите дозирани форми (таблети, капсули, гранули) се најчест начин на орална администрација и бараат повеќекратни контроли на квалитет. Во една студија за диклофенак натриум таблети, тестовите за контрола на квалитет опфаќале: Тест за варијација на тежината – мери дали секоја таблета содржи приближно исто количество активна супстанција; прифатливата варијација е $\pm 10\%$ според USP и во студијата сите таблети ги исполнувале овие граници.

Фриабилност – ја оценува механичката отпорност на таблетите (склоност кон кршење); загуба од помалку од 1 % се смета за задоволителна.

Тест за распаѓање – мерач на времето потребно таблетите да се распадат во помали честички; за повеќето несилни таблети тоа треба да биде под 15 минути. Тест за растворливост – го мери степенот со кое активната состојка се ослободува во раствор; ова е критично за биорасположливоста. Содржина – го одредува точниот процент на активна супстанција, често со спектрофотометрија и мора да биде во опсег од 85–115 % од декларираната вредност.

Овие тестови, заедно со процената на физичките карактеристики на пакувањето и условите на складирање ја обезбедуваат безбедноста, ефикасноста и стабилноста на таблетите.

7. Анализи на парентерални дозирани форми

Парентералните препарати вклучуваат стерилни раствори, суспензии, емулзии или прашоци кои се администрираат интравенски, интрамускулно, субкутано или преку други неблокови патишта. Поради непосредната интеракција со крвта, тие мораат да бидат стерилни, апиروجени и слободни од видливи честички. Универзалните тестови за парентерални производи опфаќаат: идентификација и асај (качествено и количествено потврдување на активната супстанција), оценка на нечистотиите, и инспекција на секое финално шише за видливи честички; производите со честички мора да се отфрлат. Статистички контролирано „100 % визуелно испитување“ е задолжително. Понатаму, секој лот треба да се потврди со стерилитетен тест и да се задоволат границите за бактериски ендотоксини (пирогени) – надворешни пирогени, како липополисахаридите од грам-негативни бактерии, можат да предизвикаат треска кај пациентите ако не се отстранат; затоа тестирањето за ендотоксини е задолжително во регулативите на FDA, USP и EP. Треба да се потврди и интегритетот на затвораот, како и дека пакувањето не влијае врз лекот. Оценката на дозната рамномерност и правилното етикетирање се исто така дел од контролата.

8. Иновативни системи за испорака на лекови и начини на администрација

Современите системи за испорака (drug-delivery systems – DDS) го надминуваат традиционалното „еднакво доза–еднакво време“ и се стремат кон таргетирана и континуирана терапија. Според современите извори, DDS користат носачи кои го насочуваат лекот кон специфични ткива и го регулираат ослободувањето за да се максимизира терапевтскиот ефект и да

се намалат несаканите ефекти. Првата генерација опфаќала класични таблети со продолжено ослободување; втората вклучува наночестички, липозоми и микросфери; третата генерација користи механизми кои реагираат на стимулации (рН, температура, магнетни полиња), има подобрена пропустливост, нови патишта на администрација и помали токсичности. Иновативните DDS опфаќаат и имплантабилни уреди, 3D-печатење на фармацевтски форми, RNA-терапевтици и употреба на вештачка интелигенција за персонализирана терапија. Начините на администрација се проширени: покрај оралната, се користат букална, сублингвална, назална, офталмична, трансдермална, субкутана, анална, трансвагинална и интравезикална патека. Овие системи ги подобруваат придржувањето на пациентите (намалуваат фреквенција на дозирање и несакани ефекти) и обезбедуваат прецизна контрола на времето и локацијата на ослободување.

9. Култура на квалитет и добри производствени практики (GMP)

Културата на квалитет претставува став и начин на размислување во организацијата, според кој квалитетот и безбедноста на производот се приоритет на сите нивоа. Експертските водичи наведуваат дека силна култура на квалитет осигурува дека вработените ги ставаат потребите на пациентите на прво место, што води до повисок квалитет на производите, намален ризик од повлекување на сериски броеви и побезбедни производи. Таквата култура создава робусни системи за да се минимизираат грешки и да се осигура усогласеност со GMP, го подобрува тимскиот морал, ја зголемува ефикасноста и ги намалува загубите. Сепак, воспоставувањето на култура на квалитет бара промена на менталитетот, ангажман и континуирана обука на вработените и посветување ресурси. GMP, како дел од оваа култура, се збир на правила и упатства што обезбедуваат дека објектите, опремата, процедурата и персоналот се управувани на начин што обезбедува конзистентно производство на безбедни и квалитетни лекови.

Организацијата на содржината – од целосен преглед до специјализирани теми – им обезбедува на студентите јасна патека низ материјата и им овозможува лесно ориентирање во текстот. Истражувањата во фармацевтската едукација укажуваат дека структурираното учење го поттикнува развојот на знаењето и обезбедува средина погодна за стекнување нови вештини. Вметнувањето на комплетна предметна програма и препорачана литература на почетокот ја зголемува корисноста на скриптата како самостојно учебно помагало.

Опишаната тематска распределба потврдува дека скриптата е внимателно осмислена и опфаќа критични аспекти на аналитиката на лекови, од основните фармакопејски тестови до современите регулаторни барања и квалитетни практики. Таквата широка и систематична покриеност, поддржана со соодветна литература, ја прави скриптата драгоцен ресурс за студентите по фармација и ја зацврстува препораката за нејзино издавање.

ЗАКЛУЧОК

Скриптата на доц. д-р Ивана Митревска се придржува до современи методски и методолошки принципи, објаснувајќи ја материјата систематски, децидно и прегледно. Ваквата структура е од суштинско значење за учење на сложена материја како аналитика на лекови. Истражувањата во фармацевтската

едукација покажуваат дека структурираните наставни материјали и активности го поттикнуваат развојот на знаењето кај студентите и обезбедуваат средина во која тие полесно стекнуваат нови вештини и способности.

Секое од деветте поглавја во скриптата претставува клучен елемент на современата аналитика на лекови – од основните фармакопејски тестови, преку правилната интерпретација на резултатите и управувањето со мерната неопределеност, до напредните системи за испорака, спецификациите во фазите на развој и културата на квалитет. Ваквото структурирано покривање на темите им овозможува на студентите да ја разберат комплексноста на контрола на квалитетот и да стекнат практични и регулаторни знаења за нивната идна професија.

Имено, во Република Северна Македонија навистина недостасуваат комплетни учебни материјали специјално наменети за фармацевти во областа на аналитиката на лекови. Скриптата на доц. д-р Ивана Митревска претставува важен придонес: таа ги интегрира основните теоретски концепти со современи инструментални техники и регулаторните барања, што е во согласност со меѓународните препораки за контрола на квалитет и добри производни практики. Како таква, таа ја пополнува празнината во домашната фармацевтска литература и може да послужи како основен извор за студентите, наставниците и практичарите.

Од сето што е погоре предочено може да се заклучи дека ракописот „Аналитика на лекови 1“ на доц. д-р Ивана Митревска ги исполнува критериумите за објавување на електронско учебно помагало: има доволен обем, се придржува до предметната програма, содржи обилни илустрации и табли и ги опфаќа и теоретските и практичните аспекти на аналитиката на лекови. Акцентот на современите инструментални методи и регулаторните барања е во согласност со меѓународните препораки и овозможува солидна основа за студенти на фармација.

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

РЕЦЕНЗЕНТИ

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

Проф. д-р Анета Димитровска, с.р.