



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



ЗАВРШЕН ИЗВЕШТАЈ	
ЗА ПРОЕКТ ОД МИНИСТЕРСТВО ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА	
1. Корисник: Универзитет „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје, Фармацевтски факултет	
Адреса: Мајка Терез 47, 1000 Скопје	
Телефон: +3892326032	
Е-адреса: contact@ff.ukim.edu.mk	
Веб-страница: www.ff.ukim.edu.mk	
2. Наслов на проектот	
„Подобрување на техничката компетентност на Центарот за фармацевтска нанотехнологија со воведување на стандардни аналитички постапки од областа на реометрија и 3Д биопечатење“	
3. Предмет (се опишува предмет на договорот)	Одлука за финансирање на проекти од Министерство за образование и наука: 0815590/5 од 15.11.2021 Договор: помеѓу договорни страни Министерство за образование и наука и Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје со Архивски број од Фармацевтски факултет 09-554/5 од 19.11.2021 год. Предмет: Стекнување и продлабочување на сознанијата за “ 3ДБ, отварање бројни можности за производство на мултифункционални комплексни структури со широк опсег на примена: од индивидуална формулација на лекови до создавање на комплексни ткивни структури/органи кои би се користеле во регенеративната медицина, но и за испитување на фармако-токсиколошкиот профил на различни лекови, со што многукратно би се забрзал процесот на развој на истите, односно би се скратило времето од идеја до нивна регистрација и достапност.
4. Вкупен буџет на проектот по договор	3.000.000,00денари
5. Вкупно средства одобрени од МОН по договор	2.932.004,00денари
6. Вкупно средства обезбедени од други извори по договор	67.996,00денари
7. Место на реализација на проектот	8. Времетраење на проектот
Фармацевтски факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј“ во Скопје	15.11.2021-31.10.2023
9. Главен истражувач на проектот (да се наведе име и презиме)	
проф. д-р. Маја Симоноска Црцаревска	
10. Други соработници вклучени во проектот (да се наведе име и презиме и тип на соработник)	
Во реализација на проектот покрај лицата предвидени во проектната апликација (16 лица) дополнително учествуваа уште 3 лица (1 истражувач и 2 млади истражувачи). Од лицата наведени во проектната апликација 9 истражувачи се вработени на: Фармацевтскиот факултет (6), Машинскиот факултет (2) и Факултетот за компјутерски науки и инженерство (1) при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје и 7 млади истражувачи кои се вработени на: Фармацевтскиот факултетот (2), фармацевтската индустрија (4) и кои во моментот на поднесување на апликацијата и времетраење на	



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



проектот беа студенти на трет циклус студии и 1 студент на интегрираните студии од прв и втор циклус на Фармацевтскиот факултет. Лицата наведени во проектната апликација се:

- Раководител на проектот и главен истражувач: проф. Маја Симоноска Црцаревска
- Истражувачи: проф. Марија Главаш Додов, проф. Никола Гешковски, проф. Кристина Младеновска, проф. Рената Славеска Раички, проф. Катерина Горачинова, проф. Радмил Поленаковиќ, доц. Трајче Велковски, проф. Мирослав Мирчев,
- Млади истражувачи: доц. Љубица Михаилова, д-р Душко Шалабалија, д-р Елеонора Трајановска, м-р Никола Јовановиќ, м-р Надица Ванова, м-р Елизабета Атанаскова, м-р Филип Горачинов.

Дополнително во реализацијата на активностите предвидени во рамки на проектот беа вклучени:

- Истражувач: проф. Ристе Попески-Димовски од Природно-математички факултет, УКИМ, Скопје
- Млади истражувачи: м-р Теодора Тасевска, студент на трет циклус студии и дипл. биоинг. Лина Ливринска, студент на втор циклус на студии од Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје.

11. Наративен извештај (резиме, опис на реализираните активности, цели и постигнати резултати,)

Кратко резиме на проектот:

Со активностите наведени во рамки на проектот беше предвидено да се стекнат сознанија и да се продлабочат знаењата за 3Д биопечатање (ЗДБ) и реометрија. Имено ЗДБ во последните години се повеќе се применува во науката, развојот и истражувањето во областите на фармацијата и медицината со фокус на индивидуални формулации на лекови, но може да најде примена и во создавање на комплексни ткивни структури/органи кои би се користеле во регенеративната медицина, но и за испитување на фармако-токсиколошкиот профил на различни лекови. Во секој случај со примената на ЗДБ многукратно би се забрзал процесот на развој, односно би се скратило времето од идеја до регистрација и достапност на различните производи.

Имајќи во предвид дека при ЗДБ како тонери се користат различни полуцврсти и цврсти материјали нивната реолошка карактеризација треба да овозможи стекнување на значајни сознанија за влијанието на реолошките параметри врз нивната принтабилност, физичко-хемиските и биофармацевтските особини на формулираните лекови, структурната идентичност и одржливост, вијабилноста на клетките, механичкиот интегритет, физиолошката стабилност, клеточното преживување, клеточните функции.

Со проектот беше предвидено да се овозможи и едукација на млад кадар кој понатака својот научен интерес ќе го насочи во полето на ЗДБ, со што ќе се овозможи РСМакедонија да биде во чекор во светските научни истражувања во оваа област која во моментот е една од најактуелните технологии со неспорен потенцијал да направи револуција во областа на фармацевтските и биомедицинските науки.

Опис на реализирани активности во однос на обврските предвидени со договорот:

1. Со средствата добиени во рамки на проектот наменски се набавени реометар Anton Paar Rheometer, Austria (MCR 92 SN83912283) опремен со цилиндрично геометриско тело (B-CC27) и конусно геометриско тело (CP50-1), како и 3Д биопечатач (Bio X, Cellink, Sweden) кој е опремен со три пневматски глави (3 mL, 30-65 °C) и една термопластична глава (3mL, собна температура до 250 °C). Финансискиот извештај е составен и даден на крајот од овој извештај.
2. Развиени се, валидирани и воспоставени методи за реолошка карактеризација на течна и полуцврста фармацевтска/козметичка форма, како и на биотонер кој може да се користи за ЗДБ (деталните резултати се дадени понатака во извештајот).
3. Развиена е, оптимизирана и воспоставена метода за ЗДБ со употреба на најмалку еден биотонер (деталните резултати се дадени понатака во извештајот).
4. Направен е план за одржливост на активностите на лабораторијата (деталите се дадени понатака во извештајот)
5. Согласно обврските од договорот во рамки на испитувањата и услугите кои ги врши Центарот за



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Фармацевтска нанотехнологија воведени се услугите/анализите „Реолошки испитувања/мерење на реолошките својства“ и „Услуги поврзани со 3D биопечатење“ (Ценовник на Центарот објавен во Универзитетски гласник бр. 624 од 21.10.2022). Ценовникот е достапен на следниот линк: <http://www.ff.ukim.edu.mk/wp-content/uploads/2023/04/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%BD%D0%B8%D0%BA-%D1%86%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B8-%D0%A4%D0%A4-%D0%A6%D0%A4%D0%9D%D0%A2.pdf>

Согласно обврските наведени во договорот Центарот за Фармацевтска технологија превзема обврска дека воведените стандардни аналитички постапки „Реолошки испитувања/мерење на реолошките својства“ и „Услуги поврзани со 3D биопечатење“ ќе бидат достапни најмалку 12 месеци по искористување на средствата.

6. Во рамки на пристапните политики до инфраструктурите за истражување, главно беа применети политиките базирани на обука и образование, како и соработка со други институции и истражувачки групи за споделување на најдобрите практики и информации за обезбедување на пристап. Во таа насока започната е соработка во рамки на CEEPUS - CEKA PharmTech (Central European Knowledge Alliance for Teaching, Learning & Research in Pharmaceutical Technology, CIIRS-1113-02-1819-M-118533), во рамки на која еден млад истражувач во мај 2023 год. оствари двонеделен студиски престој на Фармацевтскиот факултет во Белград, Р. Србија каде стекна подлабоки сознанија во делот на 3Д печатењето и оствари контакти кои ќе овозможат понатамошна заедничка соработка во полето на 3Д печатење за фармацевтски цели. Од активностите што беа реализирани во рамки на оваа соработка произлезе и краток труд кој беше презентиран на 14 Централно Европски Симпозиум за фармацевтска технологија кој се одржа од 28-30 Септември, 2023 год. во Охрид: Tasevska T., Adamov I., Geskovski N., Simonoska Crcarevska M., Goracinova K., Ibric S., 2023. Digital light processing 3D printing of Hydrochlorothiazide with modified release. Macedonian pharmaceutical bulletin 69 (Suppl. 1), 281-282. DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2023.69.03.136

Исто така во моментот се работи на дипломска тема од оваа област во соработка со Технолошко-металуршкиот факултет, УКИМ, Скопје, при што во рамки на CEEPUS-CEKA мрежата е предвидено во 2024 год. да се оствари и соработка со Универзитетот за технологија во Познан, Полска.

7. Во текот на проектот опремата во лабораторијата која е набавена во рамки на овој проект континуирано се користеше за едукативни цели во рамки на практична настава во додипломските студии, како и студиите од втор и трет циклус. Во рамки на додипломските студии се изведува практична настава од делот реолошка карактеризација во рамки на наставата по предметот Основи на фармацевтска технологија во 5 семестар од интегрираните студии од прв и втор циклус магистер по фармација (16 часа на годишно ниво), како и по предметот Фармацевтско-технолошки анализи во 5 семестар од првиот циклус на студии за лабораториски биоинжењер (7 часа на годишно ниво). Во тек е изработката на 2 дипломски труда на студенти од интегрираните студии од прв и втор циклус магистер по фармација од делот на 3Д биопечатење. Во рамки на наставата од студиите за здравствена специјализација по фармацевтска технологија исто така се изведува настава од делот на реолошка карактеризација на материјалите што се користат за подготовка на различни фармацевтски дозирани форми (8 часа на годишно ниво). Во рамки на третиот циклус на студии во тек е изработка на еден докторски труд од делот на 3Д биопечатење.

Исто така и останатата опрема во лабораторијата континуирано се користи при изведување на практичната настава во рамки на сите три циклуси на студии на Фармацевтскиот факултет. Пример опремата за определување на големина и дистрибуција по големина на честички во едукативни цели во рамки на наставата на предметите Основи на фармацевтска технологија (интегрирани студии од прв и втор циклус м-р по фармација), Фармацевтско-технолошки анализи (студиска програма од прв циклус дипломиран лабораториски биоинжењер) и Фармацевтско инжењерство и биоинжењерство 1 (студиска програма од втор циклус м-р по лабораториско биоинжењерство) се користи 28 часа годишно, опремата за сушење со распрснување се користи во наставата на предметот Фармацевтска технологија- напредно ниво (интегрирани студии од прв и втор циклус м-р по фармација) 16 часа годишно, опрема за обложување на цврсти дозирани форми во наставата на предметот Фармацевтска технологија- напредно ниво (интегрирани студии од прв и втор циклус м-р по фармација) 20 часа на годишно ниво, опремата за определување на брзина на растворање, дисолуција во наставата на предметите Фармацевтска технологија (интегрирани студии од прв и втор циклус м-р по фармација) и Фармацевтско-технолошки анализи (студиска програма од прв циклус дипломиран лабораториски биоинжењер) се користи 31 час годишно.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



- Во просек лабораторијата за едукативни цели се користи 10.5 часа на месечно ниво.
8. Јавната презентација на проектот ќе биде одржана во месец декември на Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје. Информацијата за истата ќе биде објавена на веб страната на Фармацевтскиот факултет - www.ff.ukim.edu.mk.
 9. Делот од финалниот извештај на проектот кој опфаќа Резиме, Цели и Резултати ќе биде поставен на веб страната на Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје во предвидениот временски рок. Истиот ќе биде достапен на следниот линк: www.ff.ukim.edu.mk
 10. Опремата, MCR 92 MODULAR COMPACT RHEOMETER 159000/90278990/AT и 3Д Биопечатач (Bio X Cellink) набавена од проектот: „Подобрување на техничката компетентност на Центарот за фармацевтска нанотехнологија со воведување на стандардни аналитички постапки од областа на реометрија и 3Д биопечатење“ е достапна и отворена за цела научна и академска заедница и за други заинтересирани лица кои имаат потреба од користење на опремата за научно-истражувачки цели, по преференцијални цени за потребната услуга на принцип на покривање на материјални трошоци и техничкото работење на наведената опрема (Прилог Изјава за преференцијални цени на услуги за научно-истражувачки проект од посебен и јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) заверана со Архивски број на Фармацевтски факултет 09-866/1 од 20.11.2023).
 11. Финансиските средства добиени од Министерство за образование и наука за проектот се единствен извор на средства за плаќање на трошоците за намената за која се префрлени и нема неизмирени финансиски обврски за Проектот и стварите кои се набавени со средствата од проектот се воведени во книговодствената евиденција согласно Законот за сметководство на буџетите и буџетските корисници и подзаконските акти (Прилог Изјава за научно-истражувачки проект од посебен и јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) заверана со Архивски број на Фармацевтски факултет 09-866/1 од 20.11.2023)

Детално разработени цели и постигнати резултати од проектот со јасни и мерливи индикатори

Табеларниот приказ на поставените цели т.е. активности за релаизација на целите и Инидикаторите за следење на реализацијата е даден во Табела 1.

Табела 1. Индикатори за следење на реализацијата на проектот

Цели / активности за реализација на целта	Индикатор за следење на реализацијата (И)
1. Цел: Набавка на реометар и воведување на стандардна аналитичка постапка за реолошка карактеризација на најмалку 2 дозирани форми (течна и полуцврста) за фармацевтска/козметичка примена и најмалку 1 биополимерен раствор со потенцијал за примена како биотонер	
1.1 Резултат-Спроведено истражување на пазар и дефинирана спецификација за набавка на реометар	И1.1-Подготвена документација за набавка за реометар со точно дефинирана спецификација
1.2 Резултат-Спроведена набавка за реометар	И1.2-Набавен и инсталиран реометар во лабораторијата
1.3 Резултат – валидирана и воспоставена метода за реолошка карактеризација на течна фармацевтска/козметичка дозирана форма	И1.3. 1. Прецизност – $RSD < 15\%$ 2. Точност - $Bias < 15\%$ 3. Осетливост – добивање на соодветни вредности за најмалку три формулации што се разликуваат во својот состав по застапеноста на избрана компонента (пр. T5, T10 и T15), $p < 0.05$ 4. Специфичност - $R^2 > 0.9$ 5. Селективност – идентификација на соодветни вредности за најмалку три групи формулации што се разликуваат во својот состав по застапеност на избрана компонента (пр. T5 и T10; T10 и T15, T10 и негативна контрола), $p < 0.05$



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



1.4 Резултат - валидирана и воспоставена метода за реолошка карактеризација на полуцврста фармацевтска/козметичка дозирана форма	Робустност – влијаније на температурата (RSD < 15%), начинот на апликација на примерокот во апаратот (RSD < 15%) и геометријата (RSD < 15%) И1.4. 1. Прецизност – RSD < 15% 2. Точност - Bias < 15% 3. Осетливост – добивање на соодветни вредности за најмалку три формулации што се разликуваат во својот состав по застапеноста на избрана компонента (пр. П5, П10 и П15), $p < 0.05$ 4. Специфичност - R2 > 0.9 5. Селективност – идентификација на соодветни вредности за најмалку три групи формулации што се разликуваат во својот состав по застапеност на избрана компонента (пр. П5 и П10; П10 и П15, П10 и негативна контрола), $p < 0.05$ Робустност – влијаније на температурата (RSD < 15%), начинот на апликација на примерокот во апаратот (RSD < 15%) и геометријата (RSD < 15%)
1.5 Резултат - валидирана и воспоставена метода за реолошка карактеризација на еден биополимерен раствор со потенцијал за примена како биотонер	И1.5 - вискозитет кој се намалува со зголемување на брзината на смолкнување 1. Прецизност – RSD < 15% 2. Точност - Bias < 15% 3. Осетливост – добивање на соодветни вредности за најмалку три формулации што се разликуваат во својот состав по застапеноста на избрана компонента (пр. П5, П10 и П15), $p < 0.05$ 4. Специфичност - R2 > 0.9 5. Селективност – идентификација на соодветни вредности за најмалку три формулации што се разликуваат по % (пр. Б1 и Б2; Б2 и Б3, Б2 и негативна контрола), $p < 0.05$ Робустност – влијаније на температурата (RSD < 15%), начинот на апликација на примерокот во апаратот (RSD < 15%)и геометријата (RSD < 15%)
2. Цел: Набавка на 3Д биопечатач и воспоставување и оптимизација на метод за 3Д биопечатење со примена на најмалку 1 биотонер	
2.1 Резултат-Спроведено истражување на пазар и дефинирана спецификација за набавка на 3Д биопечатач	И2.1-Подготвена документација за набавка за 3Д биопечатач со точно дефинирана спецификација
2.2 Резултат-Спроведена набавка за 3Д биопечатач	И2.2-Набавен и инсталиран 3Д биопечатач во лабораторијата
2.3 Резултат: Воспоставена метода за 3Д биопечатење со примена на најмалку 1 биотонер со: -Оптимално подесен хардвер -Оптимален потрошен материјал за биопринтерот -Оптимален биотонер -Оптимални услови на околина	И2.3 Дефинирани параметри за: 1. Прецизност на регулација на притисокот 2. Прецизност на X-Y движење 3. Z-движење и калибрациска прецизност 4. Униформност (повторливост) на платформата 5. Варијабилност на отворот (nozzle)



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



- | | |
|--|---|
| | 6. Глаткост на подлогата/атхезија
7. температурна стабилност
8. темпорална стабилност
9. хомогеност
10. температура
11. влажност |
|--|---|

Во продолжение следи наративниот извештај во однос на активностите поврзани со реализација на поставените цели и индикаторите за следење на реализацијата:

1. Цел: Набавка на реометар и воведување на стандардна аналитичка постапка за реолошка карактеризација на најмалку 2 дозирани форми (течна и полуцврста) за фармацевтска/козметичка примена и најмалку 1 биополимерен раствор со потенцијал за примена како биотонер

1.1 Резултат-Спроведено истражување на пазар и дефинирана спецификација за набавка на реометар

По потпишување на договорот за финансирање на горенаведениот научно-истражувачки проект, Раководителот и главниот истражувач на проектот, заедно со менаџерскиот тим на Фармацевтски факултет започнаа со реализација на Целите 1.1 и 1.2 од проектната апликација (Дефинирање на технички спецификации по извршено истражување на пазар, составување на тендерска документација и реализација на постапка за јавна набавка). Менаџерскиот тим го промени годишниот план за јавни набавки и донесе одлука за спроведување на јавна набавка со поедноставена отворена постапка. Во меѓувреме раководителот/главниот истражувач и дел од тимот кој согласно проектот имаше задолженија за спроведување на постапката за јавна набавка вршеа истражување на пазарот на инструменти за реометар, бидејќи производител на таква опрема во Р.С. Македонија не постои. Согласно направеното истражување, беше составена техничката спецификација и тендерска документација за постапката за јавна набавка.

1.2 Резултат-Спроведена набавка за реометар

Врз основа на техничката и тендерска документација за постапката за јавна набавка на реометар беше објавен оглас за набавка на реометар преку системот за јавни набавки. На огласот не се јави ниеден економски оператор, па истиот беше повторно објавен. На овој оглас се јави еден економски оператор, но понудената цена беше понеповолна од реалната цена и повисока и од проценетата вредност на јавната набавка, па постапката беше поништена. Имајќи го во предвид претходното беше поднесено прашање до Бирото за јавни набавки (БЈН) за можност за изведување на постапка за јавна набавка со директно преговарање без објавување на оглас со соодветно образложение. По добиениот потврден одговор од страна на БЈН беше поднесено барање директно до производителот на реометри Anton-Paar GmbH, Graz, Austria да поднесат понуда за реометар кој ги исполнува техничките барања од тендерската спецификација. Беше добиена соодветна понуда која ги исполнува и техничките и финансиските барања, по што постапката заврши во март 2022 год. со склучување на договор за набавка на реометар. Во мај 2022 беа добиени бараните средства од МОН, согласно претходно испратено Барање за исплаќање на финансиски средства за трошоци поврзани со реализација на проектот. Во јули 2022 год. апаратот реометар од производителот Anton Paar GmbH, Graz, Austria пристигна на Фармацевтскиот факултет, УКИМ, Скопје и беше инсталиран од страна на овластен сервисер и беше одржана обука за работа на апаратот. Набавениот апарат е прикажан на Слика 1.



Слика 1. Апарат Anton Paar Rheometer, Austria (MCR 92 SN83912283)

1.3 Резултат – валидирана и воспоставена метода за реолошка карактеризација на течна фармацевтска/козметичка форма

Откако се заврши со реализација на активностите 1.1 и 1.2 од проектната апликација во септември 2022 год. се започна со реализација на на активност 1.3 од проектната апликација. За таа цел подготвена е течна дозирана форма суспензија и истата е карактеризирана од реолошки аспект.

Подготовка на течна дозирана форма

За подготовка на 100 mL на течна дозирана форма од типот на суспензија се мешаат во тарионик 7,5 g цинк оксид и 7,5 g талк, на кои постепено им се додава 35 g глицерол и по нивното соединување постепено се додаваат 50 g на 0.5% раствор на натриум карбокси метил целулоза (NaCMC). Оваа формулација е означена како (S_{0.5}).

Согласно наведените активности во проектот, подготвени се уште три формулации кои се разликуваат во својот состав во однос на избрана компонента. Во овој случај тоа е NaCMC која всушност има улога да ја стабилизира суспензијата. Подготвени се суспензии и со 0,1% раствор на NaCMC (S_{0.1}), суспензија со 1% раствор на NaCMC (S₁) како и формулација во која место раствор на NaCMC е употребена вода (S₀). Оваа последна формулација (S₀) е користена како негативна контрола.

Реолошка карактеризација на течна дозирана форма

Реолошкиот профил на суспензиите е определен со користење на Anton Paar Rheometer, Austria (MCR 92 SN83912283).

Извршени се ротациски мерења за мерење на вискозност на суспензијата со методот на крива на вискозност. Мерењата се изведени на 25 °C со употреба на цилиндар како геометриско тело (B-CC27). Околу 25 mL суспензија со помош на пастерова пипета се внесени во чашката за мерење (C-CC27/T200/XL/AL). Претходно се дефинира просторот помеѓу цилиндарот и чашката да изнесува 5 mm. Покрај мерењата на 25 °C, спроведени се и мерења на 23 °C и на 27 °C.

Исто така изведени се мерења на 25 °C со употреба на конусно геометриско тело (CP50-1). Околу 0.5 mL суспензија со помош на пастерова пипета се нанесени на плоча за мерење. Просторот меѓу ротациониот конус и плочата за мерење изнесува 0.104 mm.

За секоја формулација направени се по 6 анализи (n) во тек на три последователни дена. Секоја анализа се состои од 21 мерење.

Валидација на реолошки метод за карактеризација на течната дозирана форма

Валидацијата на методата за реолошка карактеризација на течната дозирана форма е направена во однос на параметрите прецизност, точност, осетливост, специфичност, селективност, и робустност.

Прецизност



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Прецизноста е определна како рипитабилност т.е. мерењата се направени под исти услови во тек на краток временски период (во тек на еден ден). Од Формулацијата $S_{0.5}$ направени се 5 анализи, а секоја анализа се состои од 21 мерење. Пресметана е просечната вредност, стандардната девијација (SD) и релативната стандардна девијација (RSD). Резултатите се прикажани во Табела 2 и од добиената RSD вредност може да се заклучи дека критериумот за прецизност е исполнет.

Табела 2. Резултати од испитување на прецизност кај формулацијата $S_{0.5}$ (n=5)

Анализа бр.	Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]
1	254.43
2	252.243
3	252.798
4	246.485
5	243.553
Просечна вредност	249.902
SD	4.646
RSD%	1.859

Точност

Точноста ја преставува усогласеноста (блискоста) помеѓу вредноста која е прифатена како вистинска (референтна) вредност и останатите измерени вредности. Bias (пристрасност, грешка) се пресметува со одземање на референтната вредност од измерените вредности. Процентуалниот Bias се пресметува со делење на добиената вредност за Bias со референтната вредност и множење со 100. Како референтна вредност за вискозитетот на формулацијата $S_{0.5}$ е земена вредноста 249.902 mPa·s која е добиена како просечна вредност од 5 анализи. Направени се уште 5 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) во тек на друг ден и пресметан е Bias%. Резултатите се прикажани во Табела 3 и од добиениот Bias% може да се заклучи дека критериумот за точност е исполнет.

Табела 3. Резултати од испитување на точност кај формулацијата $S_{0.5}$ (n=5)

Анализа бр.	Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Bias	Bias%
1	284.191	34.291	13.722
2	281.011	31.111	12.45
3	270.705	20.805	8.325
4	266.568	16.668	6.67
5	267.41	17.51	7.00
Просечна вредност (Bias%)	273.977	24.077	9.635

Осетливост

Параметарот осетливост се однесува на можноста да се определи (детектира) разлика во вискозитетот меѓу формулации кои се разликуваат по составот во однос на избрана компонента. За оваа цел направено е определување на вискозитетот на трите формулации кои се разликуваат во однос на процентуалната застапеност на NaCMS т.е. формулациите $S_{0.1}$, $S_{0.5}$ и S_1 . Направени се по 5 анализи од секоја формулација (секоја анализа се состои од 21 мерење), пресметани се средните вредности, стандардна девијација и релативната стандардна девијација (Табела 4). Направена е статистичка анализа (STATGRAPHICS Centurion XVI evaluation (StatPoint



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



technologies Inc., USA, еднонасочна ANOVA, $p < 0.05$ (Табела 5), и пост-хок ANOVA, LSD $p < 0.05$ (Табела 6). Резултатите покажуваат дека со методот може да се детектира разлика во вискозитетот меѓу трите испитани формулации.

Табела 4. Резултати од испитување на осетливост кај формулациите $S_{0.1}$, $S_{0.5}$ и S_1 ($n=5$)

Анализа бр.	Формулација $S_{0.1}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Формулација $S_{0.5}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Формулација S_1 Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]
1	226.096	254.43	828.177
2	206.735	252.243	833.506
3	214.012	252.798	814.829
4	174.204	246.485	811.422
5	179.726	243.553	809.750
Просечна вредност	200.155	249.902	819.537
SD	22.355	4.646	10.649
RSD%	11.169	1.859	1.299

Табела 5. Резултати од еднонасочна ANOVA при испитување на параметарот осетливост кај формулациите $S_{0.1}$, $S_{0.5}$ и S_1

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	1.18432E6	2	592161.	2798.72	0.0000
Within groups	2538.99	12	211.582		
Total (Corr.)	1.18686E6	14			

Табела 6. Резултати од пост-хок ANOVA, LSD при испитување на параметарот осетливост кај формулациите $S_{0.1}$, $S_{0.5}$ и S_1

Contrast	Sig.	Difference	+/- Limits
$S_{0.1} - S_{0.5}$	*	-49.7472	20.0443
$S_{0.1} - S_1$	*	-619.382	20.0443
$S_{0.5} - S_1$	*	-569.635	20.0443

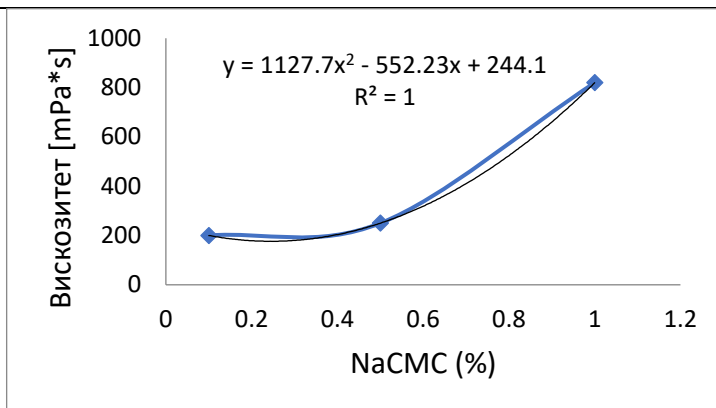
* denotes a statistically significant difference.

Специфичност

Специфичноста на методот е евалуирана преку процена дали тој може да ја одрази различната содржина на NaCMC. Направени се по 5 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) од секоја формулација $S_{0.1}$, $S_{0.5}$ и S_1 . За да се процени зависноста на вискозитетот од концентрацијата на NaCMC се користеше полиномален регресивен модел од втор ред (Слика 2). Методот може да се смета дека е специфичен ако коефициентот на корелација (R^2) е поголем од 0.9.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Слика 2. Резултати од испитување на специфичност кај формулациите $S_{0.1}$, $S_{0.5}$ и S_1

Селективност

Селективноста на методот е определена статистички со помош на t-тест во Microsoft Excel софтверски програм. Направена е споредба меѓу испитуваните формулации што се разликуваат во својот состав по застапеност на NaCMC (пр. $S_{0.1}$ и $S_{0.5}$; $S_{0.5}$ и S_1 , S_1 и негативна контрола (S_0)). Направени се по 5 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) од секоја формулација $S_{0.1}$, $S_{0.5}$, S_1 и S_0 .

Со оглед дека меѓу испитуваните формулации е утврдено дека постои статистички значајна разлика ($p < 0.05$) методот се смета за селективен (Табела 7-9).

Табела 7. t-тест при споредба на формулациите $S_{0.1}$ и $S_{0.5}$

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	$S_{0.1}$	$S_{0.5}$
Mean	200.1546	249.9018
Variance	499.7617	21.58889
Observations	5	5
Pearson Correlation	0.941963	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	4	
t Stat	-6.16409	
P(T<=t) one-tail	0.001758	
t Critical one-tail	2.131847	
P(T<=t) two-tail	0.003516	
t Critical two-tail	2.776445	



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 8. t-тест при споредба на формулациите $S_{0.5}$ и S_1

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	$S_{0.5}$	S_1
Mean	249.9018	819.5368
Variance	21.58889	113.3966
Observations	5	5
Pearson Correlation	0.748083	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	4	
t Stat	-163.143	
P(T<=t) one-tail	4.23E-09	
t Critical one-tail	2.131847	
P(T<=t) two-tail	8.47E-09	
t Critical two-tail	2.776445	

Табела 9. t-тест при споредба на формулациите S_1 и S_0

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	S_1	S_0
Mean	819.5368	247.6021
Variance	113.3966	10135.07
Observations	5	5
Pearson Correlation	-0.53868	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	4	
t Stat	11.97604	
P(T<=t) one-tail	0.000139	
t Critical one-tail	2.131847	
P(T<=t) two-tail	0.000279	
t Critical two-tail	2.776445	

Робустност

Робустноста е испитана во однос на влијание на температурата ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) (RSD <15%), начинот на апликација на примерокот во апаратот (пастерова пипета и лажица) (RSD < 15%) и геометријата (цилиндар и конус) (RSD <15%) (Табела 10-12). Од добиените резултати може да се заклучи дека методот е робустен во однос на дадениот опсег на температурата, како и дека начинот на апликација нема влијание на резултатите, а во однос на геометријата дека посоодеветн е цилиндарот како тело за мерење, што е и очекувано со оглед дека станува збор за течна форма.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 10. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на температурата кај формулацијата $S_{0.5}$ (n=5)

Анализа бр.	Формулација $S_{0.5}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]		
	23 °C	25 °C	27 °C
1	245.247	254.43	211.115
2	249.218	252.243	205.768
3	247.619	252.798	200.952
4	243.568	246.485	205.685
5	241.96	243.553	203.225
Просечна вредност	245.522	249.902	205.349
SD	2.943	4.646	3.788
RSD% (на дадена температура)	1.199	1.859	1.844

Табела 11. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на начинот на апликација на примерокот во апаратот кај формулацијата $S_{0.5}$ (n=5)

Анализа бр.	Формулација $S_{0.5}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	
	пастерова пипета	лажица
1	254.43	245.81
2	252.243	240
3	252.798	247.704
4	246.485	241.085
5	243.553	238.379
Просечна вредност	249.902	242.596
SD	4.646	3.976
RSD% (на даден начин на апликација)	1.859	1.639



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 12. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на геометријата на телото за мерење (цилиндар и конус) кај формулацијата $S_{0.5}$ ($n=5$)

Анализа бр.	Формулација $S_{0.5}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	
	цилиндар	конус
1	254.43	325.768
2	252.243	313.361
3	252.798	124.668
4	246.485	209.052
5	243.553	393.311
Просечна вредност	249.902	273.232
SD	4.646	106.042
RSD% (на дадено тело за мерење)	1.859	38.810

1.4 Резултат - валидирана и воспоставена метода за реолошка карактеризација на полуцврста фармацевтска/козметичка форма

По завршување на претходно наведените активности се пристапи кон спроведување на активностите од точка 1.4. За таа цел подготвена е полутечна дозирана форма гел и истата е карактеризирана од реолошки аспект.

Подготовка на полуцврста дозирана форма

За подготовка на 100 g на полуцврста дозирана форма од типот на гел во чаша се мешаат 2 g хидроксипропил метил целулоза (HPMC) со 65 mL дестилирана вода и се меша 24 часа (до целосно растварање) со брзина од 300 rpm, на температура од 30 °C. Потоа се додаваат 1,5 g глицерол, по што постепено се додаваат 32 mL дестилирана вода до постигнување на смеса од 101 g. Оваа формулација е означена како ($S_{1.5}$).

Согласно наведените активности во проектот, подготвени се уште три формулации кои се разликуваат во својот состав во однос на избрана компонента. Во овој случај тоа е глицеролот. Подготвен е гел и со 0,5 g глицерол ($S_{0.5}$) и гел со 2,5 g глицерол ($S_{2.5}$), како и формулација во која 2 g HPMC се растворени во дестилирана вода, без додавање на глицерол (S_0). Оваа последна формулација (S_0) е користена како негативна контрола.

Реолошка карактеризација на полуцврста дозирана форма

Реолошкиот профил на геловите е определен со користење на Anton Paar Rheometer, Austria (MCR 92 SN83912283).

Извршени се ротациски мерења за определување на вискозноста на гелот со методот на крива на вискозност. Мерењата се изведени на 25 °C со употреба на цилиндар како геометриско тело (В-CC27). Околу 25 mL гел со истурање се внесени во чашката за мерење (C-CC27/T200/XL/AL). Претходно се дефинира просторот помеѓу цилиндарот и чашката да изнесува 5 mm. Покрај мерењата на 25 °C, спроведени се и мерења на 23 °C и на 27 °C.

Исто така изведени се мерења на 25 °C со употреба на конусно геометриско тело (CP50-1). Околу 0.5 mL гел со помош на пастерова пипета се нанесени на плоча за мерење. Просторот меѓу ротациониот конус и плочата за мерење изнесува 0.104 mm.

Валидација на реолошки метод на полуцврста дозирана форма

Валидацијата на методата за реолошка карактеризација на полуцврстата дозирана форма е направена во однос на параметрите прецизност, точност, осетливост, специфичност, селективност и робустност.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Прецизност

Прецизноста е определна како рипитабилност т.е. мерењата се направени под исти услови во тек на краток временски период (во тек на еден ден). Од формулацијата со 1,5 g глицерол направени се 6 анализи, а секоја анализа се состои од 21 мерење. Пресметана е просечната вредност, стандардната девијација (SD) и релативната стандардна девијација (RSD). Резултатите се прикажани во Табела 13 и од добиената RSD вредност може да се заклучи дека критериумот за прецизност е исполнет.

Табела 13. Резултати од испитување на прецизност кај формулацијата $S_{1.5}$ (n=5)

Анализа бр.	Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]
1	30,092
2	30,559
3	30,825
4	30,969
5	31,205
6	30,704
Просечна вредност	30,726
SD	0,382
RSD%	1,242

Точност

Точноста ја преставува усогласеноста (блискоста) помеѓу вредноста која е прифатена како вистинска (референтна) вредност и останатите измерени вредности. Bias (пристрасност, грешка) се пресметува со одземање на референтната вредност од измерените вредности. Процентуалниот Bias се пресметува со делење на добиената вредност за Bias со референтната вредност и множење со 100. Како референтна вредност за вискозитетот на формулацијата со 1,5 g глицерол е земена вредноста 30,726 mPa·s која е добиена како просечна вредност од 6 анализи. Направени се уште 6 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) во тек на друг ден и пресметан е Bias%. Резултатите се прикажани во Табела 14 и од добиениот Bias% може да се заклучи дека критериумот за точност е исполнет.

Табела 14. Резултати од испитување на точност кај формулацијата $S_{0.5}$ (n=5)

Анализа бр.	Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Bias	Bias (%)
1	32.482	1.756	5.717
2	30.280	-0.445	-1.449
3	31.772	1.046	3.404
4	31.551	0.825	2.684
5	31.227	0.501	1.631
6	33.609	2.884	9.387
Просечна вредност	31.822	1.095	3.562

Осетливост

Параметарот осетливост се однесува на можноста да се определи (детектира) разлика во вискозитетот меѓу формулации кои се разликуваат по составот во однос на избрана компонента. За оваа цел направено е определување на вискозитетот на трите формулации кои се разликуваат во однос на застапеност на глицерол т.е. формулациите $S_{0.5}$, $S_{1.5}$ и $S_{2.5}$. Направени се по 6 анализи од секоја формулација (секоја анализа се состои од 21 мерење), пресметани се средните вредности, стандардна девијација и релативната стандардна девијација (Табела



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



15). Направена е статистичка анализа (STATGRAPHICS Centurion XVI evaluation (StatPoint technologies Inc., USA, еднонасочна ANOVA, $p < 0.05$ (Табела 16), и пост-хок ANOVA, LSD $p < 0.05$ (Табела 17). Резултатите покажуваат дека со методот може да се детектира разлика во вискозитетот меѓу трите испитани формулации.

Табела 15. Резултати од испитување на осетливост кај формулациите $S_{0.5}$, $S_{1.5}$ и $S_{2.5}$ ($n=6$)

Анализа бр.	Формулација $S_{0.5}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Формулација $S_{1.5}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Формулација $S_{2.5}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]
1	32.449	30,092	26.746
2	31.875	30,559	25.949
3	30.386	30,825	25.586
4	30.594	30,969	27.024
5	30.913	31,205	25.918
6	31.409	30,704	26.897
Просечна вредност	31.271	30,726	26.354
SD	0.793	0.382	0.607
RSD	2.534	1.242	2.303

Табела 16. Резултати од еднонасочна ANOVA при испитување на параметарот осетливост кај формулациите $S_{0.1}$, $S_{0.5}$ и S_1

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	87.187	2	43.593	114.52	0.0000
Within groups	5.7099	15	0.380666		
Total (Corr.)	92.897	17			

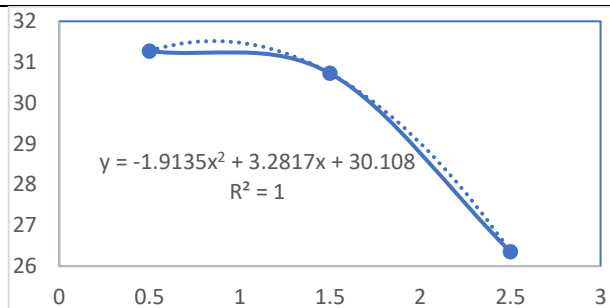
Табела 17. Резултати од пост-хок ANOVA, LSD при испитување на параметарот осетливост кај формулациите $S_{0.5}$, $S_{1.5}$ и $S_{2.5}$

Contrast	Sig.	Difference	+/- Limits
0.5g glycerol - 1.5g glycerol		0.545222	0.759255
0.5g glycerol - 2.5g glycerol	*	4.91737	0.759255
1.5g glycerol - 2.5g glycerol	*	4.37214	0.759255

*denotes a statistically significant difference.

Специфичност

Специфичноста на методот е евалуирана преку процена дали тој може да ја одрази различната содржина на глицерол. Направени се по 6 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) од секоја формулација $S_{0.5}$, $S_{1.5}$ и $S_{2.5}$. За да се процени зависноста на вискозитетот од концентрацијата на глицерол се користеше полиномален регресивен модел од втор ред (Слика 3). Методот може да се смета дека е специфичен ако коефициентот на корелација (R^2) е поголем од 0.9.



Слика 3. Резултати од испитување на специфичност кај формулациите $S_{0.5}$, $S_{1.5}$ и $S_{2.5}$

Селективност

Селективноста на методот е определена статистички со помош на t-тест во Microsoft Excel софтверски програм. Направена е споредба меѓу испитуваните формулации што се разликуваат во својот состав по застапеност на NaCMC (пр. $S_{0.5}$ и $S_{1.5}$, $S_{0.5}$ и $S_{2.5}$ и $S_{1.5}$ и S_0). Направени се по 6 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) од секоја формулација $S_{0.5}$, $S_{1.5}$, $S_{2.5}$ и S_0 .

Со оглед дека меѓу испитуваните формулации е утврдено дека постои статистички значајна разлика ($p < 0.05$) методот се смета за селективен (Табела 18-20).

Табела 18. t-тест при споредба на формулациите $S_{0.5}$, и $S_{1.5}$

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	глицерол 0.5	глицерол 1.5
Mean	31.27092857	30.72570635
Variance	0.628170332	0.145574583
Observations	6	6
Pearson Correlation	-0.842365974	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	1.1789645	
P(T<=t) one-tail	0.145726812	
t Critical one-tail	2.015048373	
P(T<=t) two-tail	0.291453624	
t Critical two-tail	2.570581836	



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 19. t-тест при споредба на формулациите $S_{1.5}$ и $S_{2.5}$

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	глицерол 1.5	глицерол 2.5
Mean	30.72570635	26.35356349
Variance	0.145574583	0.368253113
Observations	6	6
Pearson Correlation	-0.271888641	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	13.38971331	
P(T<=t) one-tail	2.07878E-05	
t Critical one-tail	2.015048373	
P(T<=t) two-tail	4.15755E-05	
t Critical two-tail	2.570581836	

Табела 20. t-тест при споредба на формулациите $S_{1.5}$ и S_0

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	глицерол 1.5	негативна проба
Mean	30.72570635	28.37614286
Variance	0.145574583	1.902644495
Observations	6	6
Pearson Correlation	-0.975871946	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	3.281802379	
P(T<=t) one-tail	0.010955433	
t Critical one-tail	2.015048373	
P(T<=t) two-tail	0.021910865	
t Critical two-tail	2.570581836	

Робустност

Робустноста е испитана во однос на влијание на температурата ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) ($\text{RSD} < 15\%$), начинот на апликација на примерокот во апаратот (истурање и лажица) ($\text{RSD} < 15\%$) и геометријата (цилиндар и конус) ($\text{RSD} < 15\%$) (Табела 21-23). Од добиените резултати може да се заклучи дека методот е робустен во однос на испитуваниот опсег на температурата, како и дека начинот на апликација и геометријата немаат влијание на резултатите.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 21. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на температурата кај формулацијата S_{1.5} (n=6)

Анализа бр.	Формулација S _{1.5} Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]		
	23 °C	25 °C	27 °C
1	33.434	30.092	29.668
2	34.074	30.559	29.566
3	32.875	30.825	27.0828
4	34.653	30.969	29.045
5	33.344	31.205	28.023
6	32.5991	30.704	28.054
Просечна вредност	33.497	30.726	28.573
SD	0.7619	0.382	1.02
RSD% (на дадена температура)	2.271	1.242	3.57

Табела 22. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на начинот на апликација на примерокот во апаратот кај формулацијата S_{1.5} (n=6)

Анализа бр.	Формулација S _{1.5} Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	
	истурање	лажица
1	30.092	31.568
2	30.559	32.584
3	30.825	32.566
4	30.969	32.168
5	31.205	33.273
6	30.704	31.3
Просечна вредност	30.726	32.243
SD	0.382	0.726
RSD% (на даден начин на апликација)	1.242	2.251



Табела 23. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на геометријата на телото за мерење (цилиндар и конус) кај формулацијата S_{1.5} (n=6)

Анализа бр.	Формулација S _{1.5} Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	
	цилиндар	конус
1	30.092	36.779
2	30.56	37.574
3	30.825	38.686
4	30.969	39.437
5	31.205	40.528
6	30.704	41.437
Просечна вредност	30.726	39.073
SD	0.382	1.76
RSD% (на дадено тело за мерење)	1.242	4.505

1.5 Резултат - валидирана и воспоставена метода за реолошка карактеризација на еден биополимерен раствор со потенцијал за примена како биотонер

По завршување на претходните активности се пристапи кон реализација на активностите предвидени во точка 1.5. За таа цел подготвен е биополимерен раствор на Poloxamer 470 и истиот е карактеризиран од реолошки аспект.

Подготовка на биополимерен раствор со потенцијал за примена како биотонер

За подготовка на 100 g на 30% биополимерен раствор се мешаат 30 g Poloxamer 470 со 100 mL дестилирана вода. Оваа формулација е означена како (S_{30%}).

Согласно наведените активности во проектот, подготвени се уште две формулации кои се разликуваат во количината на Poloxamer 470. Подготвени се 25% (S_{25%}) и 35% (S_{35%}) гелови.

Реолошка карактеризација биополимерен раствор со потенцијал за примена како биотонер

Реолошкиот профил на биополимерните раствори е определен со користење на Anton Paar Rheometer, Austria (MCR 92 SN83912283).

Извршени се ротациски мерења за определување на вискозноста на биополимерниот раствор со методот на крива на вискозност. Мерењата се изведени на 25 °C со употреба на цилиндар како геометриско тело (B-CC27). Околу 25 mL биополимерен раствор со истурање се внесени во чашката за мерење (C-CC27/T200/XL/AL). Претходно се дефинира просторот помеѓу цилиндарот и чашката да изнесува 5 mm. Покрај мерењата на 25 °C, спроведени се и мерења на 23 °C и на 27 °C.

Исто така изведени се мерења на 25 °C со употреба на конусно геометриско тело (CP50-1). Околу 0.5 mL биополимерен раствор со помош на пастерова пипета се нанесени на плоча за мерење. Просторот меѓу ротациониот конус и плочата за мерење изнесува 0.104 mm.

Валидација на реолошки метод за биополимерен раствор со потенцијал за примена како биотонер

Валидацијата на методата за реолошка карактеризација на биополимерниот раствор е направена во однос на параметрите прецизност, точност, осетливост, специфичност, селективност и робустност.

Прецизност

Прецизноста е определна како рипитабилност т.е. мерењата се направени под исти услови во тек на краток временски период (во тек на еден ден). Од 30% формулација на Poloxamer 470 направени се 6 анализи, а



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



секоја анализа се состои од 21 мерење. Пресметана е просечната вредност, стандардната девијација (SD) и релативната стандардна девијација (RSD). Резултатите се прикажани во Табела 24 и од добиената RSD вредност може да се заклучи дека критериумот за прецизност е исполнет.

Табела 24. Резултати од испитување на прецизност кај формулацијата S_{30%} (n=6)

Анализа бр.	Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]
1	603726.424
2	589889.51
3	599238.905
4	590092.852
5	596905.757
6	597336.591
Просечна вредност	596198.34
SD	5381.291
RSD%	0.903

Точност

Точноста ја претставува усогласеноста (блискоста) помеѓу вредноста која е прифатена како вистинска (референтна) вредност и останатите измерени вредности. Bias (пристрасност, грешка) се пресметува со одземање на референтната вредност од измерените вредности. Процентуалниот Bias се пресметува со делење на добиената вредност за Bias со референтната вредност и множење со 100. Како референтна вредност за вискозитетот на 30% формулација на Poloxamer 470 е земена вредноста 596198.3397 mPa·s која е добиена како просечна вредност од 6 анализи. Направени се уште 6 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) во тек на друг ден и пресметан е Bias%. Резултатите се прикажани во Табела 25 и од добиениот Bias% може да се заклучи дека критериумот за точност е исполнет.

Табела 25. Резултати од испитување на точност кај формулацијата S_{30%} (n=6)

Анализа бр.	Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Bias	Bias (%)
1	642883.881	46685.541	7.831
2	610873.905	14675.565	2.462
3	614919.9	18721.56	3.14
4	617586.133	21387.794	3.587
5	622775.276	26576.937	4.458
6	633957.919	37759.579	6.333
Просечна вредност	623832.836	27634.496	4.635

Осетливост

Параметарот осетливост се однесува на можноста да се определи (детектира) разлика во вискозитетот меѓу формулации кои се разликуваат по составот во однос на избрана компонента. За оваа цел направено е определување на вискозитетот на трите формулации кои се разликуваат во однос на застапеност на Poloxamer 470 т.е. формулациите S_{25%}, S_{30%} и S_{35%}. Направени се по 6 анализи од секоја формулација (секоја анализа се состои од 21 мерење), пресметани се средните вредности, стандардна девијација и релативната стандардна девијација (Табела 26). Направена е статистичка анализа (STATGRAPHICS Centurion XVI evaluation (StatPoint technologies Inc.,



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



USA, едностраночна ANOVA, $p < 0.05$ (Табела 27), и пост-хок ANOVA, LSD $p < 0.05$ (Табела 28). Резултатите покажуваат дека се методот може да се детектира разлика во вискозитетот меѓу трите испитани формулации.

Табела 26. Резултати од испитување на осетливост кај формулациите S_{25%}, S_{30%} и S_{35%} (n=6)

Анализа бр.	Формулација S _{25%} Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Формулација S _{30%} Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	Формулација S _{35%} Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]
1	321533.591	603726.424	789676.5
2	332567.386	589889.51	822408.89
3	342550.862	599238.905	799303.567
4	344040.776	590092.852	811113.686
5	332156.724	596905.757	772901.21
6	354947.738	597336.591	800224.348
Просечна вредност	337966.179	596198.34	799271.367
SD	11655.214	5381.291	17111.057
RSD	3.449	0.903	2.141

Табела 27. Резултати од едностраночна ANOVA при испитување на параметарот осетливост кај формулациите S_{25%}, S_{30%} и S_{35%}

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	6.41E+11	2	3.21E+11	2102.7	0
Within groups	2.29E+09	15	1.53E+08		
Total (Corr.)	6.44E+11	17			

Табела 28. Резултати од пост-хок ANOVA, LSD при испитување на параметарот осетливост кај формулациите S_{25%}, S_{30%} и S_{35%}

Contrast	Sig.	Difference	+/- Limits
25% - 30%	*	-258232	15198.2
25% - 35%	*	-461305	15198.2
30% - 35%	*	-203073	15198.2

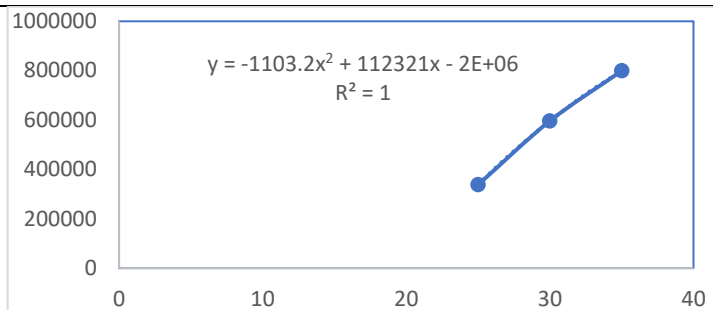
* denotes a statistically significant difference.

Специфичност

Специфичноста на методот е евалуирана преку процена дали тој може да ја одрази различната содржина на Poloxamer 470. Направени се по 6 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) од секоја формулација S_{25%}, S_{30%} и S_{35%}. За да се процени зависноста на вискозитетот од концентрацијата на Poloxamer 470 се користеше полиномален регресивен модел од втор ред (Слика 4). Методот може да се смета дека е специфичен ако коефициентот на корелација (R^2) е поголем од 0.9.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Слика 4. Резултати од испитување на специфичност кај формулациите S_{25%}, S_{30%} и S_{35%}

Селективност

Селективноста на методот е определена статистички со помош на t-тест во Microsoft Excel софтверски програм. Направена е споредба меѓу испитуваните формулации што се разликуваат во својот состав по застапеност на Poloxamer 470 (пр. S_{25%} и S_{30%}, S_{25%} и S_{35%}, S_{30%} и S_{35%}). Направени се по 6 анализи (секоја анализа се состои од 21 мерење) од секоја формулација S_{25%}, S_{30%} и S_{35%}.

Со оглед дека меѓу испитуваните формулации е утврдено дека постои статистички значајна разлика ($p < 0.05$) методот се смета за селективен (Табела 29-31).

Табела 29. t-тест при споредба на формулациите S_{25%} и S_{30%}

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	25% Poloxamer 470	30% Poloxamer 470
Mean	337966.1794	596198.3397
Variance	135844020.4	28958290.82
Observations	6	6
Pearson Correlation	-0.311143091	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	-44.30467948	
P(T<=t) one-tail	5.52915E-08	
t Critical one-tail	2.015048373	
P(T<=t) two-tail	1.10583E-07	
t Critical two-tail	2.570581836	



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 30. t-тест при споредба на формулациите S_{25%} и S_{35%}

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	25% Poloxamer 470	35% Poloxamer 470
Mean	337966.1794	799271.3666
Variance	135844020.4	292788274
Observations	6	6
Pearson Correlation	0.274997651	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	-63.27119292	
P(T<=t) one-tail	9.33431E-09	
t Critical one-tail	2.015048373	
P(T<=t) two-tail	1.86686E-08	
t Critical two-tail	2.570581836	

Табела 31. t-тест при споредба на формулациите S_{30%} и S_{35%}

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	30% Poloxamer 470	35% Poloxamer 470
Mean	596198.3397	799271.3666
Variance	28958290.82	292788274
Observations	6	6
Pearson Correlation	-0.668936345	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	5	
t Stat	-23.58188156	
P(T<=t) one-tail	1.27659E-06	
t Critical one-tail	2.015048373	
P(T<=t) two-tail	2.55317E-06	
t Critical two-tail	2.570581836	

Робустност

Робустноста е испитана во однос на влијание на температурата ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) (RSD <15%), начинот на апликација на примерокот во апаратот (истурање и лажица) (RSD < 15%) и геометријата (цилиндар и конус)(RSD <15%) (Табела 32-34). Од добиените резултати може да се заклучи дека методот е робустен во однос на испитуваниот опсег на температурата, како и дека начинот на апликација и геометријата немаат влијание на резултатите.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 32. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на температурата кај формулацијата $S_{30\%}$ (n=6)

Анализа бр.	Формулација $S_{30\%}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]		
1	499986.005	603726.424	575253.991
2	503877.238	589889.51	593367.052
3	504892.781	599238.905	596122.757
4	506429.886	590092.852	600745.938
5	506935.219	596905.757	601198.281
6	505193.876	597336.591	602647.081
Просечна вредност	504552.501	596198.34	594889.183
SD	2491.503	5381.291	10233.97
RSD% (на дадена температура)	0.494	0.903	1.72

Табела 33. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на начинот на апликација на примерокот во апаратот кај формулацијата $S_{30\%}$ (n=6)

Анализа бр.	Формулација $S_{30\%}$ Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	
	истурање	лажица
1	603726.424	541803.833
2	589889.51	555185.214
3	599238.905	560036.96
4	590092.852	551767
5	596905.757	539006.371
6	597336.591	560206.229
Просечна вредност	596198.34	551334.268
SD	5381.291	9080.438
RSD% (на даден начин на апликација)	0.903	1.647



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 34. Резултати од испитување на робустност во однос на влијание на геометријата на телото за мерење (цилиндар и конус) кај формулацијата S_{30%} (n=6)

Анализа бр.	Формулација S _{30%} Вискозност (просечна вредност) [mPa·s]	
	цилиндар	конус
1	603726.424	496801.005
2	589889.51	498632.748
3	599238.905	518238.52
4	590092.852	500864.543
5	596905.757	500038.91
6	597336.591	493888.724
Просечна вредност	596198.34	501410.741
SD	5381.291	8612.805
RSD% (на дадено тело за мерење)	0.903	1.718

Со тоа сите предвидени активности кои беа поставени во однос на Целта 1 беа реализирани.

2. Цел: Набавка на 3Д биопечатач и воспоставување и оптимизација на метод за 3Д биопечатење со примена на најмалку 1 биотонер

2.1 Резултат-Спроведено истражување на пазар и дефинирана спецификација за набавка на 3Д биопечатач

Во октомври 2022 год. се започнаа активности во однос на точка 2.1 со спроведување на истражување на пазарот и дефинирање на спецификација за набавка на 3Д биопечатач. Согласно направеното истражување, во ноември 2022 год. беше составена техничката спецификација и тендерска документација за постапката за јавна набавка.

2.2 Резултат-Спроведена набавка за 3Д биопечатач

Во периодот од декември 2022 год. до јануари 2023 год. беше спроведена тендерска постапка со директно преговарање, по претходно добиено одобрение од Бирото за јавни набавки, склучен е договор со економскиот оператор Cellink Bioprinting AB од Шведска и направена е нарачка на апаратот за 3Д биопечатење. Во февруари 2023 год. до Министерство за образование и наука поднесено е барање за исплаќање на средства за трошоци поврзани со реализација на научно-истражувачкиот проект согласно договорот, а во врска со набавката на 3Д биопринтер. Во март 2023 год. Министерство за образование и наука одобри префрлање на средства за трошоци поврзани со реализација на научно-истражувачкиот проект согласно договорот, а во врска со набавката на 3Д биопринтер и направена е уплата согласно склучениот договор со економскиот оператор Cellink Bioprinting AB од Шведска. Во април 2023 направена е набавка на 3Д биопринтерот и тој е инсталиран во лабораторијата и интерно е спроведена обука за работа со 3Д биопринтерот. На Слика 5 прикажан е набавениот 3Д биопечатач.



Слика 5. Апарат за 3Д биопечатање Bio X Cellink

2.3 Резултат: Воспоставена метода за 3Д биопечатање со примена на најмалку 1 биотонер со: оптимално подесен хардвер, оптимален потрошен материјал за биопринтерот, оптимален биотонер и оптимални услови на околина

Подготовка на биотонер

Како биотонер употребен е хидрогел на Poloxamer 407 (BASF Schweiz AG, Germany) со различна концентрација (30%, 40%, 50%). Хидрогелот кој се користи за печатење е подготвен со ладна постапка. За подготовка на 100 g на хидрогел во чаша се мешаат соодветни количини на Poloxamer 407 (30 g, 40 g или 50 g) со 100 mL претходно изладена дестилирана вода на 4-8°C. Откако ќе се добие хомоген раствор се претура во соодветен шприц за печатење и се остава преку ноќ во фрижидер, на температура од 4-8°C за да се отстрани евентуално присутниот воздух.

Услови на 3Д биопечатење

Со помош на Tinkercad од Autodesk изработен е 3Д модел на различни форми на таблети (цилиндрични, кубични, ѕвезда) со различни димензии (15x10x3 mm, 10x10x5 mm, 10x10x2.5 mm, 20x20x5mm, 10x10x3mm за цилиндричните модели, 10x10x5 mm и 10x10x3 mm за кубичните модели и 20x20x5mm, 16,22x18.5x3, 14,47x15.22x4 за моделите на ѕвезда) и потоа со употреба на Prusa Slicer софтверот таблетата е поделена на слоеви и дефинирани се условите за печатење. За изработка на таблетите избран е полимерот Poloxamer 407 (BASF Schweiz AG, Germany), кој е потребно да биде во форма на хидрогел кој под дадени услови (Табела 35) се екструдира, а потоа со сушење на амбиентални услови преминува во цврста форма.

Таблетите се печатат на претходно детерминирани услови во Prusa Slicer софтверот и тоа: дијаметар на отворот 0.41 mm, висина на слој 0.40 mm и висина на прв слој 0.35 mm со 50% концентричен полнеж на таблетата (infill) и агол на истиснување од 45°. Таблетите беа изработени со варирање на брзина на печатење, под притисок, и температурата од (Табела 35) на главите на печатачот и на плочата за печатење (printbed). Користени беа 2 глави од печатачот при изработка на таблетите при тоа периметрите на секој од слоевите и првите и последните 3 слоеви беа печатени со глава 1, а внатрешноста и останатите слоеви беа печатени со глава 2. Во текот на оптимизацијата на условите на печатење беа изработени таблети со различен број на слоеви (Табела 35).

Сите услови кои беа варирани и добиените оптимални вредности согласно изведените варијации се претставени во Табела 35.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



Табела 35. Параметри, нивни варијации и оптимални услови за печатење

Параметар	Варијации во услови	Оптимизирани услови
Прецизност на регулација на притисокот	65 - 95kPa	85 - 90kPa
Прецизност на X-Y движење	Движењето на пневматичката глава по X-Y оската беше варирано на различна оддалеченост од платформата за печатење и различна оддалеченост меѓу слоевите беше пробана се со цел наоѓање на оптимална оддалеченост и добивање на посакуваните модели. X оската беше позиционирана од 5,5 до 7,5 mm, а Y оската беше позиционирана во опсег од 3 до 5 mm од платформата.	Како најоптимални вредности за X-Y движењето се позиција на X оската на 6.95 mm, а на Y оската 4.29 mm
Z-движење и калибрациска прецизност	Оддалеченоста на Z-оската до платформата беше варирана во опсег од 0.05 mm како 1/10 на дијаметарот на нозлата до 0.20 mm за да се пронајде најсоодветната оддалеченост за изработка на посакуваните модели.	Оптимална оддалеченоста на Z-оската до платформата е поставена на 0.15 mm.
Униформност (повторливост) на платформата (printbed)	Користена е автоматска калибрација на платформата и предложените димензии од прозиводителот за стаклена (d=90 mm) и пластична (d=50 mm) петриева плоча.	Петриева плоча поставена централно на платформата согласно градбата на платформата. Калибрирана со автоматска калибрација.
Варијабилност на отворот (nozzle)	Користени се конусни нозли од прозиводителот со дијаметар од 0.41 mm и должина од 32 mm.	Користени се конусни нозли од прозиводителот со дијаметар од 0.41 mm и должина од 32 mm.
Глаткост на подлогата/атхезија	Користени се пластични (d=50 mm) и стаклени (d=90 mm) петриеви плочи и двете подлоги имаат одлична компатибилност со полимерот и овозможена е брза и одлична адхезија.	Стаклена (d=90 mm) и пластична (d=50 mm) петриева плоча
Температурна стабилност	Температурата на пневматска глава е варирана од 25 до 35 °C Температурата на платформата (printbed) е варирана од 25° до 55 °C	Како оптимална температура на пневматската глава и на платформата платформата (printbed) е избрана 30 °C
Темпорална стабилност	Варијација во агрегатната состојба на хидрогелот на различна температура – раствор на температура од 4 до 8 °C и гел состојба на 25 °C и 30 °C. Оптимизација со реолошка карактеризација со осцилациски методи.	Приказ на псевдо-пластични карактеристики (shear thinning) на гелот на температура од 25 °C и 30 °C, но поголема стабилност се забележува при 30 °C.
Хомогеност	Изработени беа различни концентрации на полимерни раствори (30%, 40%, 50% Poloxamer 407) со цел наоѓање на оптимален раствор кој нема да ја запушува нозлата и ќе се овозможи непречено печатење	Како оптимален е избран 40% раствор на Poloxamer 407 кој гелира на 23 °C со што се овозможува печатење на соодветните дозирани форми.

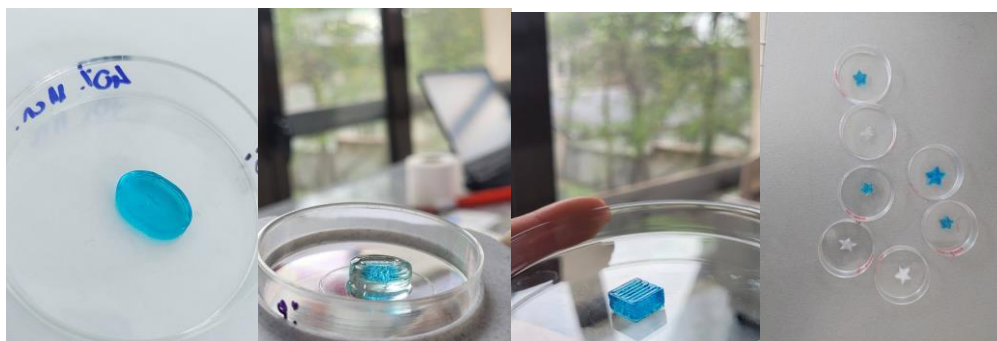


Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



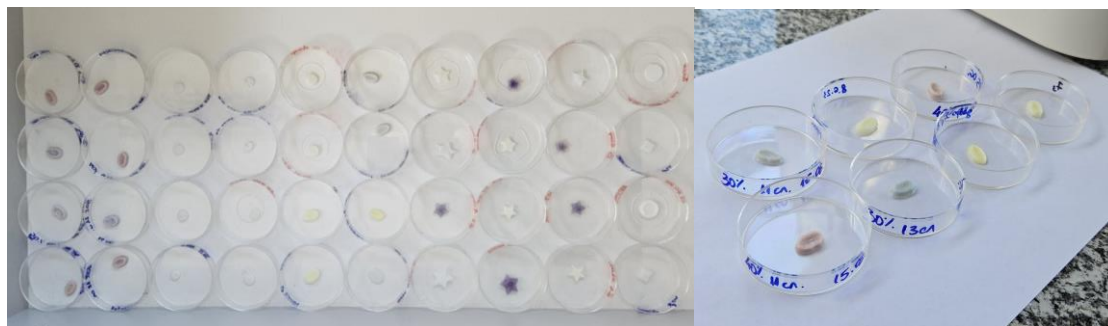
Температура	Температурата е варирана од 20° до 28 °C	Како оптимална е избрана амбиентална температура од 25±2 °C
Влажност	Варијации во амбиенталната влажност според климатска зона 2 60%±5%	Амбиентална влажност според климатска зона 2 од 60%±5% влага.
Брзина на печатење	Варирана од 2 до 20 mm/s	Оптималната брзина на печатење изнесуваше 15 mm/s
Број на слоеви на табелата	8, 11, 12, 13, 14 и 15 слоеви	Како оптимални избрани се 13 слоеви

Некои од 3Д печатените форми веднаш по печатење се прикажани на Слика 6.



Слика 6. 3Д печатени форми веднаш по печатење со примена на Poloxamer 407 хидрогел

Некои од 3Д печатените форми по оцврстување се прикажани на Слика 7.



Слика 7. 3Д печатени форми по оцврстување на амбиентални услови

Објавени трудови во кои е користена опремата поврзана со проектот:

1. Tasevska T., Livrinska L., Mihailova Lj., Shalabaliya D., Geskovski N., Glavas Dodov M., Goracinova K., Mladenovska K., Slaveska Raichki R., Simonoska Crcarevska M., 2023. Validation of method for rheological characterization of poloxamer 407 hydrogels used for 3D bioprinting. Macedonian pharmaceutical bulletin 69 (Suppl. 1), 261-262. DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2023.69.03.128
2. Livrinska L., Tasevska T., Shalabliya D., Mihailova Lj., Glavash Dodov M., Polenakovikj R., Velkovski T., Simonoska Crcarevska M., 2023. Effect of calcium chloride on physical properties of blended alginate carboxymethyl cellulose wound dressings. Macedonian pharmaceutical bulletin 69 (Suppl. 1), 297-298. DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2023.69.03.144

Трудовите се презентирани на 14 Централно Европски Симпозиум за фармацевтска технологија кој се одржа од 28-30 Септември, 2023 година во Охрид.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



План за одржливост на активностите на лабораторијата на Центарот за фармацевтска нанотехнологија

На почетокот на проектот направен е 5 годишен план за одржливост на активностите на Центарот за фармацевтска нанотехнологија. Тој вклучува:

Година 1: Доопремување на лабораторијата

- Надградба на постоечките инструменти, како и потенцијално купување и инсталирање на нова опрема за да се воспостави силна основа за иден развој.
- Одржување и калибрација на постоечката опрема за да се обезбеди сигурност.
- Интерни проверки и ревизии на постоечките методи.

Година 2: Развој на нови методи и обука на персоналот

- Развој, валидација и воспоставување на нови методи.
- Обука и едукација за подобрување на компетенциите на персоналот.
- Активно учество во работилници и едукативни настани.

Година 3: Комуникација и следење на клучните индикатори

- Поттикнување на ефикасна внатрешна и надворешна комуникација меѓу персоналот и соработниците.
- Имплементација на индикатори за следење на ефикасноста, со фокус на управување со времето, квалитетот и продуктивноста.
- Континуирано следење и прилагодувања врз основа на индикаторите за успешност.

Година 4: Контрола на трошоците и подготовка за акредитација

- Следење и контрола на трошоците поврзани со одржување, набавка на опрема, обука на персоналот и материјали.
- Воспоставување и зајакнување на партнерства со научно-истражувачките институции и бизнис секторот.
- Подготовка за акредитација на лабораторијата според стандардот ISO 17025:2018.

Година 5: Одржливост и раст

- Продолжување на градење на односи со партнерите и заинтересираните страни за долгорочна одржливост.
- Оценување на постигнатиот напредок и дефинирање на потреба од прилагодувања за понатамошен развој.

Во периодот на одвивање на проектот (19.11.2021-31.10.2023 год.), лабораторијата на Центарот за фармацевтска нанотехнологија е доопремена со двата апарати набавени во рамки на овој проект, реометар Anton Paar Rheometer, Austria (MCR 92 SN83912283) кој е опремен со цилиндар како геометриско тело (B-CC27) и конусно геометриско тело (CP50-1), како и со 3Д биопечатач (Bio X, Cellink, Sweden) кој е опремен со три пневматски глави (3 mL, 30-65 °C) и една термопластична глава (3mL, собна температура до 250 °C). Дополнително во рамки на други проекти набавен е апарат за влажна гранулација Fluid bed - Wurster coater VFC-LAB 294 Micro flo-coater (Freund-Vector Corporation, USA), како и апарат за раманска спектроскопија Portable Raman Spectrometer ATR 3000DH (Optosky, China). Останатата постоечка опрема е редовно одржувана, сервисирана и соодветно типот на опремата и калибрирана. Постоечките методи се проверени и по потреба ревидирани.

Развиени се и валидирани нови методи и активности и истите се воспоставени како услуги кои ги пружа лабораторијата. Согласно ценовникот на лабораторијата кој е објавен на 21.10.2022 год и е достапен на следниот линк:

<http://www.ff.ukim.edu.mk/wp-content/uploads/2023/04/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%BD%D0%B8%D0%BA-%D1%86%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B8-%D0%A4%D0%A4-%D0%A6%D0%A4%D0%9D%D0%A2.pdf> тоа се следните услуги: Реолошки испитувања/мерење на реолошките својства, Услуги поврзани со 3Д биопечатење, Статистичка анализа на податоци, Развој на формулација со fluid-bed технологија, организација и одржување на Едукативни



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



курсеви/семинари. Одржана е обука и едукација на дел од персоналот во однос на работа со соодветните апарати. Дел од персоналот учествуваше и на следните работилници и едукативни настани

- The application of light-activated hydrogels in 3D bioprinting, вебинар одржан од Cellink, Sweden – 06.12.2022
- A journey into the world of 3D & 4D bioprinting, вебинар одржан од Cellink, Sweden – 07.02.2023
- Dynamic mechanical visco-elastic testing explained, вебинар одржан од NETZSCH Thermal Analysis - 21.02.2023
- 3D Printing with Exosomes with Special Application in the Cornea, вебинар одржан од Cellink, Sweden – 30.03.2023
- Exploring Microfluidic and 3D Bioprinting Strategies for Gingival Tissue Regeneration, вебинар одржан од Cellink, Sweden – 25.04.2023
- Обука за 3Д печатење на фармацевтски форми, Фармацевтски факултет, Универзитет во Белград, 3-16.05.2023
- Medical 3D Printing Technology in Clinical Research and Future Development, вебинар одржан од Cellink, Sweden – 17.05.2023
- Bioprinting strategies for vascularized bone tissue engineering, вебинар одржан од Cellink, Sweden – 22.05.2023
- 14 Централно Европски Симпозиум за фармацевтска технологија, 28-30 Септември, Охрид, РС Македонија.



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



12. Финансиски извештај за трошоците на проектот (задолжително изразена во денари)			
бр.	опис на трошок	исплатени (трошоци реализирани со досега исплатените средства од МОН)	неисплатени (обврски)
1	Набавка на опрема реометар	1.600.000,00 (извор на финансирање МОН) + 7.993,00 (сопствено учество)= 1.607.993,00 вкупно	/
2	Набавка на опрема 3Д биопечатач	1.261.820,00 (извор на финансирање МОН) + 73.053,00 (сопствено учество) = 1.334.873,00 вкупно	/
3			
4			
5			
Вкупно		2.861.820,00 (извор на финансирање МОН) + 81.046,00 (сопствено учество) = 2.942.866,00 вкупно	

Со проектната апликација беше предвидено дека потребните финасиски средства за реализација на набавките на двата инструменти ќе изнесуваат 3.000.000,00 денари, од кои МОН ќе учествува со 2.932.004,00 денари, а Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје со 67.996,00 денари. Проектот беше реализиран со вкупна сума на финансиските средства од 2.942.866,00 денари, од кои МОН учествуваше со 2.861.820,00, а Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје со 81.046,00,00 денари.

ПРИЛОЗИ:

Кон извештајот како прилог доставуваме:

- Изјава за преференцијални цени на услуги за научно-истражувачки проект од посебен и јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) заверана со Архивски број на Фармацевтски факултет 09-866/1 од 20.11.2023).
- Изјава за научно-истражувачки проект од посебен и јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) заверана со Архивски број на Фармацевтски факултет 09-866/1 од 20.11.2023)



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ Скопје



ВЕРИФИКАЦИЈА НА ЗАВРШНИОТ ИЗВЕШТАЈ:

- Одлука на Наставно-научниот совет на Фармацевтски факултет за прифаќање на завршниот извештај (во прилог Одлуката):

бр. _____

од _____ година

Главен истражувач проф. д-р Маја Симоноска Црцаревска (име и презиме и потпис)	Д е к а н Проф.д-р Зоран Стерјев
Датум:	Потпис и печат