Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во 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	
„ Воведување на нови методи на влажна гранулација во истражување и развој на современи дозирани форми “	
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 09-731/3 од 19.11.2021 год. **Предмет:** Стекнување и продлабочување на сознанијата за “ ЗДБ, отварање бројни можности за производство на мултифункционални комплесни 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	3.096.000,00денари
5. Вкупно средства одобрени од МОН по договор	2.930.000,00денари
6. Вкупно средства обезбедени од други извори по договор	166.000,00денари
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. Раководител и главен истражувач на проектот (да се наведе име и презиме)	
Проф. д-р Марија Главаш Додов - Раководител проф. д-р. Никола Гешковски – Главен истражувач	
10. Други соработници вклучени во проектот (да се наведе име и презиме и тип на соработник)	
Во реализација на проектот учествуваа 14 лица. Од лицата наведени во проектната апликација 6 истражувачи се вработени на Фармацевтскиот факултет и 1 е вработен на Природно-Математичкиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје и 7 млади истражувачи кои се вработени на: Фармацевтскиот	

факултетот (2), фармацевтската индустрија (5) и кои во моментот на поднесување на апликацијата и времетраење на проектот беа студенти на трет циклус студии на Фармацевтскиот факултет. Лицата наведени во проектната апликација се:

- Раководител на проектот: проф. Марија Главаш Додов и главен истражувач: проф. Никола Гешковски
- Истражувачи: проф. Катерина Горачинова, проф. Маја Симоноска Црцаревска, проф. Кристина Младеновска, проф. Рената Славеска Раички, проф. Петре Макрески
- 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.

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

Кратко резиме на проектот:

Влажната гранулација е еден од најважните процеси кои се користат за подготовка на конвенционалните цврстите дозирани форми, но и во современите форми од типот на обложувања на гранулати, пелети, таблетни јадра и сл. Имајќи в предвид дека изучувањето на дозираните форми (моделирање, развој, оптимизација и евалуација) е основна научна област од интерес на истражувачите од ИФТ, проектот е релевантен и неопходен за проширување на научно-истражувачката работа на ИФТ. Обезбедувањето на овој важен лабораториски ресурс (Флуид бед гранулатор) отвори нова област на истражување на ИФТ, која е актуелна од научен и стручен аспект. Примената на елементите на квалитет преку дизајн (QbD), како што се дизајнот на експерименти, мултиваријантната анализа и процесните аналитички технологии, како претходно искуство на истражувачите на ИФТ, во подготовка на формулации и оптимизација на процеси на влажна гранулација со користење на наведената опрема, ќе придонесе значително во продлабочување и проширување на научните знаења во оваа област. Притоа ќе се анализираат влијанијата на процесните параметри на влажната гранулација врз карактеристиките на гранулатите (големина на честици, влага, униформност на содржина, полиморфни транзиции на активните супстанции итн.) што е од несосмено научно значење во оваа област. Структурираниот и темелен пристап во поставувањето на експериментите ќе овозможи идентификување на критичните процесни и формулациски параметри, кои понатаму ќе се оптимизираат во насока на постигнување на профилот на квалитет на дозираната форма, а наведениот научен пристап ќе овозможи детално познавање на процесот што е основен предуслов за негов трансфер и скалирање од лабораториско на индустриско ниво.

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

1. Со средствата добиени во рамки на проектот наменски се набавен е Флуид бед гранулатор со можност за два модуси на оперирање: прскање одозгора т.н. top spray флуид бед гранулација и прскање од дното во посебно дизајнирана комора т.н Wurster мод кој има примена за облагање. Финансискиот извештај е составен и даден на крајот од овој извештај.
2. Техниката на флуид бед е искористена за подготовка на оптимална формулации на цврсти дозирани форми. Резултатите од овие истражувања се публикувани, а дел од резултатите ќе бидат во континуитет објавувани во наредниот период
3. Флуид бед техника е користена за облагање на примарни честички на ибупрофен лизинат, парацетамол, како и на гранули од глукоманан. Дополнително оваа техика беше искористена за облагање на таблетни јадра при подготовка на гастрорезистетна формулација.
4. Развиени се ПАТ алатки за квантификување на транзицијата на Ибупрофен-Ибупрофен натриум во текот на влажната гранулација и истите се користени за развој и следење на критични атрибути на квалитет при влажна гранулација на Ибупрофен во која се постигнува киселина-сол транзиција во текот на процесирањето.
5. Развиена е, оптмизирана и воспоставена метода за ЗДБ со употреба на најмалку еден биотонер (деталните резултати се дадени понатака во извештајот).
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, CIIIRS-1113-02-1819-M-118533), во рамки на која еден студент на докторски студии во текот на летниот семестар 2024 ќе оствари студиска посета на Универзитетот во Грац, Австрија на тема примена на процесни аналитички алатки во фармацевтското производство.

7. Набавената опрема во лабораторијата од овој проек,т 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 влажна гранулација и облагање по предметот Фармацевтска технологија во 6ти семестар од интегрираните студии од прв и втор циклус магистер по фармација. Во тек на проектот беше изработен еден дипломски труда на студенти од интегрираните студии од прв и втор циклус магистер по фармација од делот на облагање на цврсти форми со флуид бед техника, како и 3 специјалистички теми (здравствена специјализација) од истата област а во тек е и изработка на една докторска дисертација. Во рамки на наставата од студиите за здравствена специјализација по фармацевтска технологија исто така се изведува настава од делот на флуид бед гранулација и облагање.
   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.
   Во просек лабораторијата за едукативни цели се користи 10.5 часа на месечно ниво.
8. Јавната презентација на проектот ќе биде одржана во текот на 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 е поставен на веб страната на Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје во предвидениот временски рок. Истиот е достапен на следниот линк: www.ff.ukim.edu.mk
10. Опремата, флуид бед гранулатор 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 09-868/2 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 сметководтсво 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 09868/1 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 Инидкаторите 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. Набавка на опрема и развој на современи фармацевтски дозирани форми со користење на влажна гранулација и пристап на квалитет преку дизајн	
1.1. Дефинирање на спецификација на опрема и спроведување на истражување на пазар	И1.1. Извештај од спроведено истражување на пазар и подготвена тендерска документација
1.2. Спроведување на постапка за јавна набавка и реализација на набавка	И1.2. Склучен договор со најповолен понудувач, во рамки на кој е набавена опремата. Извештај од инсталација и квалификација на набавената опрема
1.3. Подготовка на современи дозирани форми со користење на флуид бед гранулација	И1.3 Објавен минимум еден научноистражувачки труд за подготовка и оптимизација на дозирана форма со флуид бед гранулација
1.4. Подготовка на обложени гранулати со користење на флуид бед обложување	И1.4. Објавен минимум еден научноистражувачки труд за подготовка и оптимизација на дозирана форма со обложени гранули подготвени со флуид бед обложување
2. Трансфер на развиена и оптимизирана технолошка постапка за подготовка на гранулат со користење на флуид бед гранулација од лабораторијата на ИФТ во лабораторија/ индустриски производствен капацитет на Фармацевтска компанија	
2.1. Подготовка на гранулат со флуид бед гранулација со користење на пристап на квалитет преку дизајн	И2.1 Објавен минимум еден научноистражувачки труд за подготовка на гранулат со флуид бед гранулација со користење на пристап на квалитет преку дизајн
2.2. Подготовка на протокол за трансфер на технолошката постапка од лабораторијата на ИФТ кон целниот капацитет на Фармацевтската компанија	И2.2. Изготвен протокол за трансфер на технолошка постапка со соодветни пресметки за зголемување/скалирање на постапката
2.3. Успешен трансфер на технолошката постапка од лабораторијата на ИФТ кон целниот капацитет на Фармацевтската компанија	И2.3. Извештај за трансфер на технолошка постапка со компаративна физичко-хемиска анализа на подготвените гранулати
3. Воведување на влажна гранулација со современа апаратура во наставната програма на додипломски и постипломски студии на ИФТ	
3.1. Воведување на влажна гранулација со современа апаратура во практична настава на додипломски студии	И3.1. Изменет и дополнет наставен материјал (практикум) за практична настава по Фармацевтска технологија и биофармација и додавање на влажна гранулација со флуид бед
3.2. Воведување на влажна гранулација со современа апаратура во практична настава на постдипломски студии	И3.2. Воведување на задолжителна практична работа на современа апаратура за влажна гранулација во рамки на стажот на специјализантите по фармацевтска технологија (здравствена

	специјализација), како и практична настава за специјализантите по Индустриска фармација

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 опрема и развој на современи фармацевтски дозирани форми со користење на влажна гранулација и пристап на квалитет преку дизајн

1.1 Резултат-Спроведено истражување на пазар и дефинирана спецификација за набавка на флуид бед инструмент

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 (одлука бр. 05-761/1 од 26.11.21). Во меѓувреме раководителот и главниот истражувач вршеа истражување на светскиот пазар на инструменти за Флуид бед гранулација, бидејќи производител на таква опрема во Р.С. Македонија не постои. По истражувањето се утврди дека нема ниту локален застапник на големите светски производители на ваков тип на опрема.

1.2 Резултат-Спроведена набавка на флуид бед инструмент

Согласно направеното истражување, беше составена техничката спецификација и тендерска документација за постапката за јавна набавка, а огласот беше објавен на 02.12.2021 (евидентен бр. во БЈН 20801/2021). До крајниот датум за поднесување понуди (17.12.2021), беше поднесена само една понуда, од економскиот оператор Freund-Vector Corporation од Ајова, САД. По направената евалуација, комисијата за јавната набавка утврди дека понудата е прифатлива и поднесе извештај во кој му предложи на одговорното лице да донесе одлука за најповолна понуда. Согласно направениот извештај, Деканот на Фармацевтски факултет донесе одлука за избор на најповолна понуда (05-761/4 од 21.12.2021). По истекот на времескиот рок на жалби, беше пристапено кон потпишување на Договор за јавна набавка со најповолниот понудувач и истиот беше потпишан од двете страни на 03.01.2022. По потпишување на договорот, согласно процедурите за нарачка, беше доставено писмено барање за нарачка на инструментот. Инструментот беше испорачан и инсталиран во лабораторијата на Институтот за Фармацевтска технологија

1.3 Подготовка на современи дозирани форми со користење на флуид бед гранулација

Во текот на реализацијата на проектот беа подготвени неколку видови на дозирани форми со подобрени карактеристики со користење на флуид-бед методолошки техники.

- Истражување беше направено со цел да се направи полимерна обвивка на многу фин кохезивен прашок од Ибупрофен лизин (d(50) 5,136 µm; d(90) 13,070 µm) со примена на флуид-бед и водени раствори со ниски концентрации на хидроксипропил метил целулоза (HPMC). За одржување на флуидизацијата на ситните честички за време на процесот на обложување беа додадени надворешни честички (1,0 mm стаклени перли, густина од 2,50g/cm3). Влијанието на процесот на обложување врз својствата на честичките беше истражено со евалуација на својствата на проточност, големина на честички и дистрибуција на големина на честички, и со анализа на спектрите FTIR, NIR и Раманска спектроскопија на необложените и обложените примероци. Публикуван труд: *Katerina Arsova, Oja Ali Memed, Tamara Ivanovska, Elena Cvetkovska Bogatinovska, Lina Livrinska, Dusko Shalabalija, Maja Simonoska Crcarevska, Nikola Geskovski, Marija Glavas Dodov, Katerina Goracinova. Fluid bed film coating of cohesive Geldart group C Ibuprofen Lysine powder. Macedonian pharmaceutical bulletin, 69 (Suppl 1) 197 - 198 (2023)*
- Друго истражување беше направено да се развие техника за подобрување на проточност преку обложување со тенок филм на ацетаминофен со среден дијаметар помал од 10 µm, што е

исклучително тешко да се флуидизира поради високата релативна кохезија. Со цел да се надминат проблемите со флуидизација на честичките и да се создадат поволни услови за обработка за да се избегне агломерација, во оваа студија беше направена кофлуидизација на две категории честички (ацетаминофен прав измешан со стаклени перли, d(50) 1 mm и густина од 2,5 g /cm3). Понатаму, беа извршени мерење на својствата на проток, големина на честички и дистрибуција на големината на честичките и анализа на спектрите FTIR, NIR и Раманска спектроскопија. Публикуван труд: *Hristina Pislevikj, Oja Ali Memed, Tamara Ivanovska, Elena Cvetkovska Bogatinovska, Teodora Tasevska, Ljubica Mihailova, Maja Simonoska Crcarevska, Nikola Geskovski, Marija Glavas Dodov, Katerina Goracinova. Fluid bed thin film coating of ultrafine Acetaminophen particles. Macedonian pharmaceutical bulletin, 69 (Suppl 1) 199 - 200 (2023)*

1.4. Подготовка на обложени гранулати со користење на флуид бед обложување

- Целта на ова истражување беше да се подготват и карактеризираат честичките/гранулите на глукоманан за орална администрација користејќи техника на флуид бед со цел да се разберат интеракциите што се случуваат помеѓу глукомананот и гранулациониот агенс/полимер, што влијае на нивното однесување на бабрење во услови на вода и желудочна киселина. Глукомананот беше гранулиран или обложен во VFC Lab Micro флуид бед, користејќи етанол како растворувач за гранулирање или 4% етанолен EPO раствор за обложување. Беше определена големина и дистрибуција по големина на честички, индекс на бабрење (во вода и желудочна киселина), агол на протекување, брзина на протекување, Хауснеров однос, а беа и снимени инфрацрвени спектри од подготвените примероци и чистите супстанции. Публикуван труд: *Martin Gigovski, Nikola Geskovski, Maja Hadjieva Gigovska, Oja Memed, Ljubica Mihailova, Dusko Shalabalija, Teodora Taseska, Marija Glavas Dodov. Preparation and characterization of Glucomannan granules with controlled swelling properties. Macedonian pharmaceutical bulletin, 69 (Suppl 1) 191 - 192 (2023).*

2. Цел: Трансфер на развиена и оптимизирана технолошка постапка за подготовка на гранулат со користење на флуид бед гранулација од лабораторијата на ИФТ во лабораторија/ индустриски производствен капацитет на Фармацевтска компанија

2.1. Подготовка на гранулат со флуид бед со користење на пристап на квалитет преку дизајн

Целта на оваа студија е развој на статистички модел за квантификација на содржината на ибупрофен и ибупрофен натриум, со особено значење во евалуацијата на процесот на трансформација на ибупрофен во неговата натриумова сол. За развој на моделот за кватификација е користен постепен пристап, почнувајќи од споредбата на два НИР спектрофотометри, преносли НИР спектрофотометар со спектроскопско подрачје од 950 до 1650 nm наспроти статичен НИР спектрофотометар со спектроскопско подрачје од 1000 до 2500 nm. По избор на соодветниот НИР спектрофотометар, продолжува развојот на моделот кој понатаму ќе се применува во процесот на влажна гранулација. Финално, развиениот модел е применет при анализа на трансформацијата на ибупрофен во тек на процес на влажна гранулација на лабораториски проби, а за потврда на концептот направена е и анализа на параметар растворливост на таблетите добиени од секоја лабораториска проба.

Материјали и методи

Материјали

Ибупрофен и ибупрофен натриум (BASF Corporation, Bishop, Тексас), динатриум карбонат (Dr. Paul Lohmann GmbH & Co. KGaA, Emmerthal, Германија), микрокристална целулоза (Avicel® PH 101, DuPont Nutrition, Корк, Ирска), лактоза монохидрат 100 (MEGGLE GmbH & Co. KG, Германија), колоиден силициум диоксид (Aerosil® 200 Pharma Evonik Corporation, Рајнфелден, Германија), натриум кроскармелоза (Ac-Di-Sol, DuPont Nutrition, Корк, Ирска), делумно желатинизиран скроб (Скроб 1500, Colorcon, САД), микрокристална целулоза (Avicel® PH 102, DuPont Nutrition, Корк, Ирска) и глицерил бехенат (Compritol 888 ATO, Gattefossé, Saint-Priest, Франција).

Методи

Спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје (НИР спектроскопија)

Со цел производство на сет на примероци за да се развој на модел за квантификација на активните компоненти, развојот на НИР моделите е изведен со примена на вкупно 35 стандардни мешавини подготвени со мерење и физичко мешање на следните интрагрануларни состојки: Avicel® PH 101, Starch 1500, Aerosil® 200, лактоза монохидрат 100, активни состојки ибупрофен и ибупрофен натриум во опсег на концентрации од 0% - 100% и Ac-Di-Sol, Avicel® PH 102 и Compritol 888 ATO како екстрагрануларни компоненти. За време на подготовката на стандардните мешавини се применети различни количества вода со цел да се развие модел за квантификација на активните состојки во текот на процесот на влажна гранулација. Детали за составот на стандардните мешавини што се користат за развој на моделите за кватификација при компаративната анализа на два спектрофотометри се претставени во Табела 1. Развиените стандардни мешавини се анализирани со примена на два различни НИР спектрофотометри – статичен НИР спектрофотометар (Antaris II FT-NIR Analyzer, Thermo Fisher Scientific, САД) и пренослив MicroNIR Pro v2.5 спектрофотометар (MicroNIR 1700 ES, ВИАВИ, Санта Роса, Калифорнија, САД).

Antaris II FT-NIR спектрофотометарот обезбедува високо ниво на точност и репродуктивност, што го прави многу погоден за развој на методи за кватификација. Направена е двојна спектроскопска анализа на секоја стандардна мешавина со примена на овој спектрофотометар анализирајќи различни локации на секоја подготвена мешавина. Спектрално подрачје на овој спекторфотометар е во регион од 1000-2500 nm (10 000-4 000 cm-1), а секој спектроскопски податок се генерира како просек од 18 скенови (резолуција од 8 cm-1) [8].

Спектрофотометарот MicroNIR™ 1700 ES е инструмент дизајниран да ја мери дифузната рефлексија во областа во блиското инфрацрвено подрачје. Развојот на моделот се заснова на генерирани спектрални податоци од анализата на подготвените стандардни мешавини генерирани со примена на спектрометарот MicroNIR™ 1700 ES кој содржи линеарен променлив филтер (LVF) како селектор на бранова должина, покривајќи спектрален опсег од 950–1650 nm.

Примерок од подготвените стандардни мешавини се поставени на стаклениот додаток на спектрометарот, а за да минимизираање на грешките при земање на примероците за анализа, секоја мешавина е анализирана најмалку два пати. MicroNIR™ 1700 ES е директно поврзан со лаптоп и спектрите се снимени со помош на софтверот самиот инструмент MicroNIR™ Pro v.2.2. Спектрофотометарот MicroNIR 1700 ES дополнително се применува при снимање на НИР спектрални податоци на лабораториските проби.

Развој на калибрациони модели

Развојот на моделите за квантификација на активните компоненти е изведен со примена на софтверот SIMCA (Верзија 14.1.0, Umetrics, Umeå, Шведска).

Бидејќи концентрацијата на активните компоненти е хемиска карактеристика, при развој на моделот применет е филтер за нормализација – трансформација на случајни променливи со стандардна нормална распределба (SNV). Регресија на парцијални најмали квадрати (PLS) како статистичка мултиваријатна техника е искористена за да се развијат моделите за кватификација засновани на корелација помеѓу зависната процесна променлива (концентрацијата на активните состојки во подготвените стандардни мешавини) и збирот на независните променливи добиени од процесот (спектралните податоци). Потврда на креираниот модел е спроведена со методот на вкрстена валидација, исклучувајќи по еден примерок при анализа, а потоа, предвидените концентрации се споредени со познатите концентрации на активните состојки во секоја смеса. RMSEcv е користен како дијагностички тест за испитување на грешките во предвидените концентрации, бидејќи ја покажува и прецизноста и точноста на предвидувањата.

Во оваа студија, беа развиени два PLS модели за споредба помеѓу НИР статичен и пренослив спектрофотометар. Потоа, интрагрануларен модел е дополнително развиен со воведување на спектралните податоци добиени при анализата на стандардни мешавини по инкорпорирање на различни количества вода.

Производство на лабораториски проби

Експерименталните лабораториски проби за синтеза на ибупрофен натриум вклучуваат влажна гранулација на активната компонента ибупрофен во присуство на динатриум карбонат, Avicel® PH 101, Starch 1500, Aerosil® 200,

лактоза монохидрат 100. Добиените гранули по дополнителното сушење се измешани со екстрагрануларните компоненти Ac-Di-Sol, Avicel® PH 102 и Compritol 888 ATO за да се добие финалната мешавина за производство на таблети кои содржат 200 mg ибупрофен. Количината на динатриум карбонат варира од 0,1 до 2 мола на мол ибупрофен за време на лабораториските проби за следење на трансформацијата на ибупрофен.
Квантитативниот состав на лабораториските формулации е прикажан во Табела 2.

Квантитативниот состав на лабораториските формулации е прикажан во Табела 2.

Табела 2. Состав на лабораториските проби

Проба број	**2**	**3**	**4**	**5**	**8**	**9**	**10**
Гранулат:				Количина (g)			
Ibuprofen 50	111.11	111.11	111.11	111.11	111.11	111.11	111.11
Na_2CO_3	38.92	57.09	114.18	28.54	14.27	7.14	0.00
Lactose monohydrate 100	17.50	17.50	17.50	17.50	17.50	17.50	17.50
Avicel PH 101	17.50	17.50	17.50	17.50	17.50	17.50	17.50
Starch 1500	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25
Aerosil 200	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
Финална мешавина:							
Avicel PH 102	18.05	18.05	18.05	18.05	18.05	18.05	18.05
AC-DI-Sol	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50
Compritol 888 ATO	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75

Лабораториските проби се изработени со цел финално производство на цврста дозирна форма на ибупрофен со подобрена стапка на растворање. Ова е постигнато преку употреба на технологија на влажна гранулација со гранулатор за мешање со високо смолкнување, и примена на услови кои ја олеснуваат ин-ситу конверзијата на ибупрофен во неговата натриумова сол. Ибупрофен 50, динатриум карбонат, лактоза монохидрат 100, Avicel PH 101, Starch 1500 и Aerosil 200 се гранулирани со примена на сад од 2L на лабораториски миксер Diosna P1/6. Процесот на влажна гранулација е започнат со директно додавање на вода во садот за гранулација со примена на систем со перисталтичка пумпа. Количината на вода за гранулација варира во корелација со додадената количина на динатриум карбонат. Чекорот на процесот на влажнење е проследен со фазата на влажно месење со цел дополнителна дистрибуција на течноста за гранулација што дозволува растење во димензии на гранулите. Процесот на влажно месење е во период од 4-6 минути.
Сите фази на производство се следени во тек на процес со примена на MicroNIR™ Pro 1700 ES спектрофотометар. По завршувањето на процесот на влажно месење, добиените влажни гранули се отстранети од садот за гранулирање и производството продолжува во фаза на влажно мелење преку сито со отвори со димензии од 6962 µm со помош на опрема за регранулација Quadro Comil U5. Последната фаза на влажната гранулација е отстранување на вишокот течност со сушење на произведените гранули на флуид бед. Содржината на влага на примероците земени од опремата за сушење е определена со комбинација на мониторинг на температурата на продуктот и директно мерење на содржината на влага со техниката губиток при сушење (LOD) со помош на халогена сушница METTLER TOLEDO Excellence HS153. Крајната точка на сушење е постигната кога влагата ќе достигне прифатливо ниво (макс 6% LOD). Исушените гранули се уситнети низ сито од 1016 µm при брзина на сечкачот од 1000-1400 вртежи во минута со помош на опрема за уситнување Quadro Comil U5. Во Табела 3 се наведени податоци за вредностите на значајните процесни параметри користени за време на процесот на влажна гранулација и сушење за секоја лабораториска проба.

Табела 3. Процесни параметри за фазите на влажна гранулација и сушење

Проба број	**2**	**3**	**4**	**5**	**8**	**9**	**10**
Чекор I: Мешање на пред мешавина							

Брзина на мешање	200 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm
Брзина на секач	1000 rpm	1500 rpm	1500 rpm	1500 rpm	1500 rpm	1500 rpm	1500 rpm
Време на мешање	2 min	3 min	3 min	3 min	3 min	3 min	3 min
Чекор II: Влажнење							
Брзина на мешање	150 rpm	200 rpm	200 rpm	200 rpm	200 rpm	200 rpm	200 rpm
Брзина на секач	1000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm
Време на влажнење	3.5 min	3 min	4 min	2.5 min	1.5 min	1.5 min	2.5 min
Брзина на перисталтичка пумпа	15 rpm	15 rpm	15 rpm	10 rpm	15 rpm	15 rpm	20 rpm
Чекор III: Влажно месење							
Брзина на мешање	200 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm	300 rpm
Брзина на секач	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm
Време на влажно месење	4 min	5 min	6 min	6 min	6 min	6 min	6 min
Чекор IV: Влажно сеење							
Брзина	1400 rpm	1400 rpm	1400 rpm	1400 rpm	1400 rpm	1400 rpm	1400 rpm
Чекор V: Сушење							
Количина на влезен воздух	10 m^3/h	10 m^3/h	10 m^3/h	10 m^3/h	10 m^3/h	10 m^3/h	10 m^3/h
Температура на влезен воздух	65°C	65°C	65°C	65°C	50°C	50°C	50°C
Чекор VI: Уситнување							
Брзина	1400 rpm	1400 rpm	1000 rpm	1000 rpm	1000 rpm	1000 rpm	1000 rpm

Со цел производство на финална мешавина за таблетирање, исушените гранули од секоја лабораториска проба се измешани со екстрагрануларните компоненти Avicel PH 102 и AC-DI-Sol со примена на мешалка ERWEKA тип AR 403, во времетрање од 30 минути со 15 вртежи во минута. Со цел лубрификација на добиената мешавина, додаден е Compritol 888 ATO со мешање во период од дополнителни 10 минути на 15 вртежи во минута. Таблетирањето на добиените финални мешавини во округли 11,0 mm таблети, е спроведено со примена на лабораториска преса Korsch XL 100 PRO.

Ин витро тест на растворливост

Определувањето на степенот на растворливост на активната компонента е спроведено со примена на апарат за растворање тип II (лопатка) со брзина од 75 вртежи во минута и температура од 37 ± 0,2°C. Како медиум за растворање применет е 900 ml ацетатен пуфер, раствор со pH=4,5. Во текот на анализата тестирани се шест таблети од секоја лабораториска проба која содржи 200 mg активна компонента. Десет милилитри од примерокот се повлечени на 5, 10, 15, 30 и 45 мин од садот за растворање, а еднаква количина на свеж медиум одржуван на температура од 37 ± 0,2°C е заменет на секој временски интервал. Примероците се филтрираат преку 0,45 µm филтри од регенерирана целулозна мембрана, и 2 mL од овој раствор се префрла во волуметриска колба од 50 mL и се разредува со медиум. Содржината на растворениот ибупрофен е пресметана со мерење на УВ апсорбанцата на тестот и стандардниот раствор на бранова должина од 221 nm.

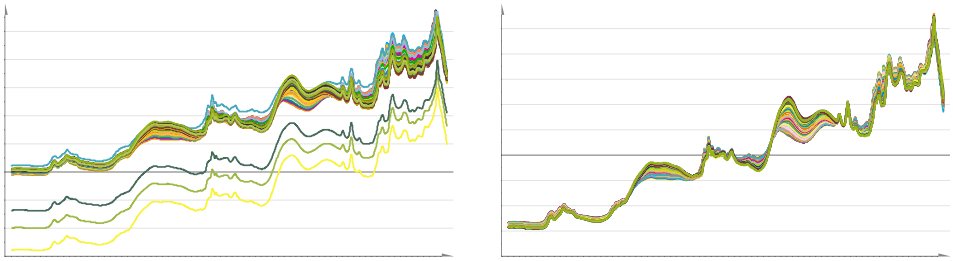
Резултати и дискусија

Компарација на ПАТ модели развиени со примена на статичен и преносли спектрофотометар

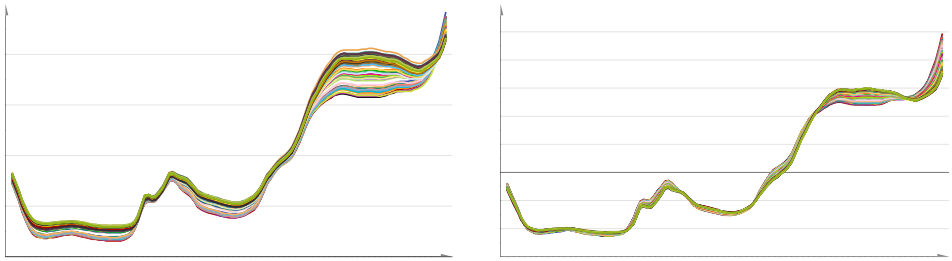
Со примена на Antaris II FT-NIR (статичен) и MicroNIR™ Pro 1700 ES (преносив) спектрофотометар, секоја стандардна мешавина е анализирана двапати, и вкупно 70 спектрални податоци се генерирани како податоци за калибрација на моделот за квантификација.

Снимените спектри спектрални податоци за секоја стандардна мешавина се илустративно прикажани на слика 1 (а). Во хемометриското моделирање, најчесто е неопходна соодветна обработка на генерираните NIR спектри. Целта на пред-третманот е отстранување на поместувањата на базната линија на генерираниот спектрален податок предизвикани од промените во аголот на осветлување, должината на оптичката патека или промени во некои оптички феномени како расејување и рефлексија. Нормализацијата има за цел да ги ресетира сите спектри на заедничка основна линија што го олеснува регресионото моделирање или дискриминаторната анализа [7]. Постојат поголем број на филтри за пред-третман на спектралните податоци како што се првиот и вториот дериват, трансформација на случајни променливи со стандардна нормална распределба (SNV) и мултипликативна корекција на расејување (MSC) [9]. Во тек на оваа фаза од студијата, направена е споредба на повеќе спектрални пред-третмани, при што е утврдено дека SNV е супериорен пред-третман во однос на другите за корекција на поместувањата на спектралните податоци кои не се поврзани со хемиската природа на примерокот, а се последица на физичките карактеристики како и условите на мерење. Спектрите добиени по SNV трансформацијата се прикажани на Слика 1(б).

Antaris II FT-NIR analyzer



MicroNIR™ Pro 1700 ES



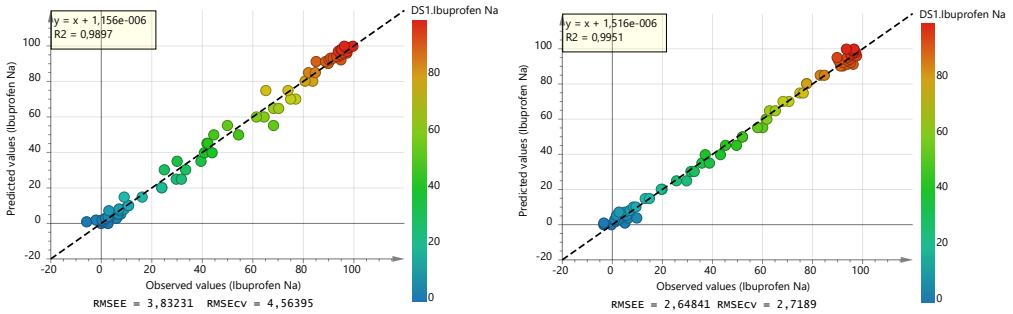
Слика 1. а) Снимени НИР спектри; б) НИР спектри добиени по SNV трансформација

При развој на PLS моделот, направена е корелација помеѓу добиените добиените НИР спектри, со концентрацијата на активните компоненти во секоја стандардна мешавина. Перформансите на PLS моделите се оценети според коефициентот на одредување на предвидувањата (R2X), коефициентот на определување на набљудувањата (R2Y), валидноста на моделот (Q2) и грешките во предвидувањето (RMSEC, RMSEcv), прикажани во Табела 4.

Табела 4. Компарација на калибрационите коефициенти и грешките во предвидувањето за двата кватификациони модели

Инструмент	Статичен НИР спектрофотометар	Преносли НИР спектрофотометар
R2Y	0.99	0.99
R2X	0.95	0.93
Q2	0.99	0.99
RMSEE	3.83	2.65
RMSEcv	4.56	2.72

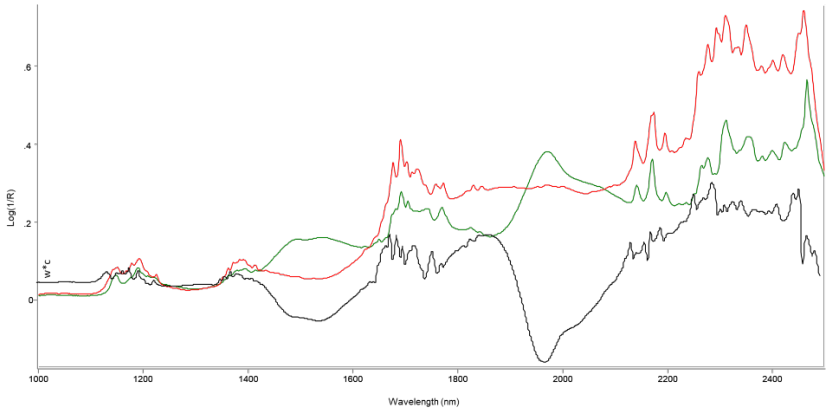
Според коефициентите за проценка на соодветноста, двата креирани модели може да објаснат >90% од варијабилноста на примерокот и добиените вредности за RMSEE и RMSEcv ја потврдуваат способноста на моделите точно да ги предвидат добиените вредности за содржина. Графикот за предвидување е прикажан на Слика 2. Иако двата спектрофотометри покриваат различни спектрални подрачја, компаративно двата креирани модели имаат добри коефициенти на корелација, како и ниски вредности на RMSEcv, што укажува на соодветна способност за предвидување на содржината на активните компоненти со мали грешки во предвидувањето.



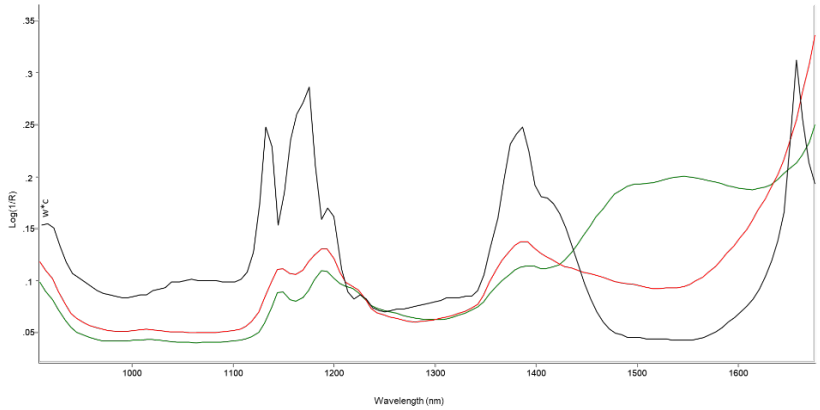
Слика 2. График кој ја претставува корелацијата помеѓу предвидените вредности за содржина на Ибупрофен натриум и концентрациите на активната во подготвените мешавини –
Статичен НИР спектрофотометар (а), Преносли НИР спектрофотометар (б)

Loading плот анализата се применува за одредување на корелациската структура на променливите. X променливите со големи w*c вредности (позитивни или негативни) корелираат во голема мера со Y променливите. При поставување на заеднички график на loding плотот на гренираниот модел, со НИР спектрите на активните компоненти (слика 3), се идентификувани најзначајните спектрални региони кои моделот ги користи во кватитативната анализа. За моделот креиран со примена на спектраните податоци од статичниот спектрофотометар, се забележуваат два значајни региони, околу 1500 nm и 1970 nm, кои се во корелација со асиметричните и симетричните карбонилни модови од структурата на Ибупрофен и Ибупрофен натриум. Како резултат на потесното спектрално подрачје на преносливиот спектрофотометар, значајните региони се наоѓаат околу 1150 nm и 1500 nm бранова должина.

Antaris II FT-NIR



MicroNIR™ Pro 1700 ES



Слика 3. Графички приказ на Loding плот на моделите (црно) во компарација со НИР спектрите на ибупрофен (црвено) и ибупрофен натриум (зелено)

Земајќи ја предвид полесната физичка имплементација на преносливиот спектрофотометар MicroNIR за мерења во тек на процес, како и соодветната способност за предвидување на креираниот модел, MicroNIR спектрофотометарот е избран за понатамошна примена како ПАТ алатка за анализа на процесот на влажна гранулација.

Развој на ПАТ модел за интрагрануларна кватификација

Развој и валидација на ПАТ модел со примена на MicroNIR спектрофотометар

Со цел развој на модел за квантификација, подготвени се стандардни мешавини на инграгрануларни компоненти со содржина на активните компоненти ибупрофен и ибупрофен натриум во концентрациско подрачје од 0% до 100% (m/m) кои содржат и променлива количина на вода од 0% до 23,5%, како предвидена количина на вода за процесот на влажна гранулација. Секоја стандардна мешавина е анализирана со примена на MicroNIR спектрофотометар, при што е применет пристапот на анализа на повеќе различни локации на истата стандадрна мешавина со цел елиминирање на ефектот на грешка при земање мостри. Вкупно 192 спектрални податоци беа собрани како податоци за калибрација. Модел заснован на регресија на парцијални најмали квадрати (PLS) е

воспоставен преку корелација на претходно обработените (SNV) спектрални податоци со концентрацијата на ибупрофен и ибупрофен натриум (%) во секоја мешавина. Целосното спектрално подрачје (900 – 1700 nm) е применето при развој на моделот. Параметрите применети за евалуација на перформансите на моделот, како што се коефициентот на определување на предвидувањата (R2X), коефициентот на определување на набљудувањата (R2Y), валидноста на моделот (Q2) и грешката при предвидувањето (RMSEE), се претставени во Табела 5.

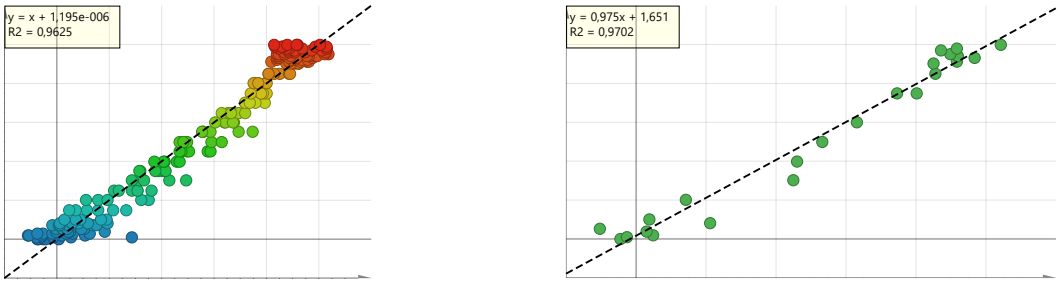
За валидација на моделот се применети две нивоа, внатрешна (вкрстена валидација - отстранување на еден примерок) и екстерна валидација [10, 11].

Во тек на процесот на вкрстена валидација направена е пресметка на разликата помеѓу вредностите предвидени од моделот во текот на вкрстената валидација (со исклучување на еден примерок) и вистинските вредности на содржината на активните компоненти, и е пресметан коефициентот на грешка по вкрстена валидација (RMSEcv) како параметар за проценка. Пресметаната вредност на RMSEcv е претставена во Табела 5.

Екстерната валидација е спроведена со цел да се осигура дека секое мерење направено со развиениот метод е слично на вистинската вредност на содржина во непознатиот примерок [12]. За таа цел креиран е валидационен сет на спектрални податоци (добиени по анализа на мешавини кои не се применети во калибрациониот сет на податоци), кој е добиен по анализа на подготвени 23 стандардни мешавини кои содржат различни концентрации на активни компоненти и вода.

Табела 5. Коефициенти за проценка на валидноста на развиениот модел

Опрема	MicroNIR спектрофотометар
R2X	0.99
R2Y	0.94
Q2	0.94
RMSEE	7.27
RMSEcv	8.16
RMSEP	6.77



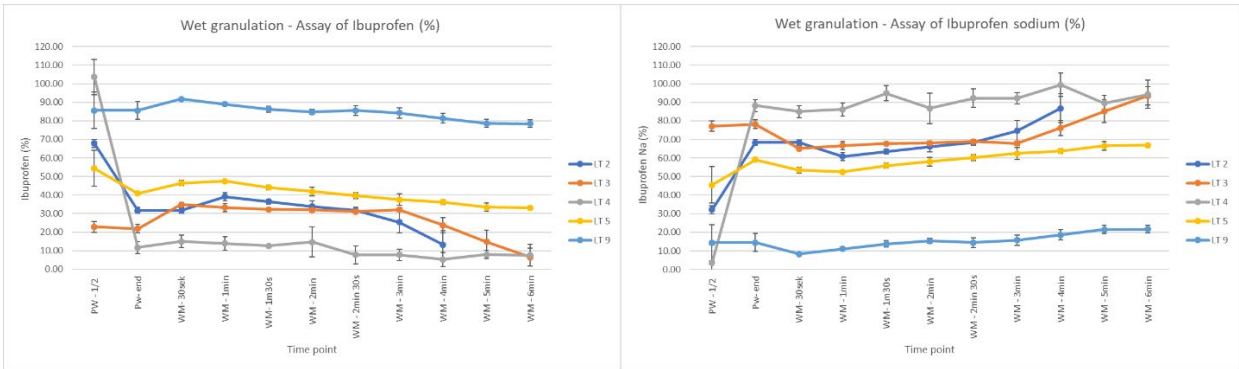
Слика 4. График кој ја претставува корелацијата помеѓу предвидените вредности за содржина на Ибупрофен натриум и концентрациите на активната во подготвените мешавини;
калибрационен сет (а) и валидационен сет (б)

Добиените резултати (сл. 4 и табела 5) јасно покажуваат соодветна корелација помеѓу предвидените и измерените вредности ибупрофен натриум, како и ја потврдуваат способноста на моделот да објасни повеќе од 90% од варијациите во резултатите. Врз основа на вредностите на грешка, способноста на развиените модели за прецизно предвидување на непознатите концентрации е проценета како соодветена за овој тип на анализа. Резултатите укажуваат на способност и робусност на ПАТ моделот базиран на MicroNIR спектралните податоци, за ефикасна примена при одредување на содржината на ибупрофен и ибупрофен натриум за време на процесот на влажна гранулација.

Анализа на лабораториски проби

Примената на развиениот модел е потврдена со производство и анализа на шест лабораториски проби (Табела 2) кои содржат стандардни концентрации на ибупрофен и различни количини на динатриум карбонат со цел различен степен на трансформација на ибупрофен за време на процесот на влажна гранулација. Спектралните податоци генерирани при анализата за време на процесот на додавање вода како течност за гранулација во два дела, и за време на процесот на влажно месење се применети за тестирање на моделот и предвидување на содржината на активните компоненти во различни фази од процесот.

Анализата во тек на процес покажува постепено зголемување на содржината на ибупрофен натриум за време на процесот на влажна гранулација кај пробите изработени со соодветната количина на динатриум карбонат, како и истовремено намалување на содржината на ибупрофен во тек на процесот (сл. 5). Кај проба број 4 со најголемо количество динатриум карбонат (114,18 g), целосната трансформација може да се забележи на почетокот на процесот, по додавањето на водата потребна за гранулација. За време на влажната гранулација на проба број 9 каде што е применета најмала количина на динатриум карбонат (7,14 g), процесот на трансформација се случува во мал степен за време на влажното масирање (WM), достигнувајќи максимално ниво од 20% на крајот од процес (6 минути).



Слика 5. Содржина на ибупрофен натриум (а) и ибупрофен (б) за време на процесот на влажна гранулација

Накратко, резултатите од анализата на содржина на активните компоненти во произведените гранулати од секоја лабораториска проба утврдени со развиениот PLS модел, се во добра корелација со количеството на динатриум карбонат применето при производство на лабораториските проби (Табела 6).

Табела 6. Количество на ибупрофен и динатриум карбонат и содржина на активни компиненти утврдениа со развиениот PLS модел

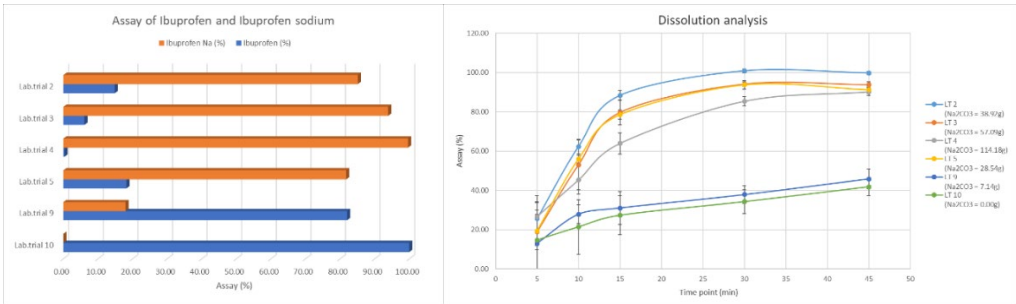
Проба број	4	3	2	5	9	10
Количина на						
Ибупрофен	111.11 g	111.11 g	111.11 g	111.11 g	111.11 g	111.11 g
Na_2CO_3	114.18 g	57.09 g	38.92 g	28.54 g	7.14 g	0.00 g
Определена содржина на крај на процесот на сушење						
Ибупрофен натриум	99.65 %	93.91 %	85.12 %	81.77 %	17.97 %	-0.10 %
Ибупрофен	0.35 %	6.09 %	14.88 %	18.23 %	82.03 %	100.10 %

По завршување на процесот на сушење и мешање со екстрагрануларните компоненти, од секоја финална мешавина се произведени таблети кои се применети за анализа на параметар растворливост на активната компонента, со цел дополнителна потврда на моделот за кватификација.

Анализа на растворливост

По поставување на корелација на податоците предвиени со развиениот НИР модел за интрагрануларна кватификација, со растворливоста на активната компонента од таблетите од секоја лабораториска проба (слика 6),

се потврдува соодветноста на предиктивната анализа овозможена од страна на моделот. Резултатите од анализата на растворливост се во добра согласност со НИР-предвидените концентрации на ибупрофен натриум (пробите со поголеми концентрации на ибупрофен натриум покажауваат повисоки стапки на растворање на ибупрофен).



Слика 6. Одредена количина на активните компоненти на крајот од процесот на гранулација (а) во компарација со профилот на растворање (б) на активната компонента од секоја лабораториска проба

Врз основа на резултатите, развиениот модел претставува одлична алатка за следење на процесот на трансформација на ибупрофен во неговата сол ибупрофен натриум, со цел одредување на крајната точка на реакцијата, како и ефикасно контролирање на процесот на влажна гранулација.

2.2. Подготовка на протокол за трансфер на технолошката постапка од лабораторијата на ИФТ кон целниот капацитет на Фармацевтската компанија

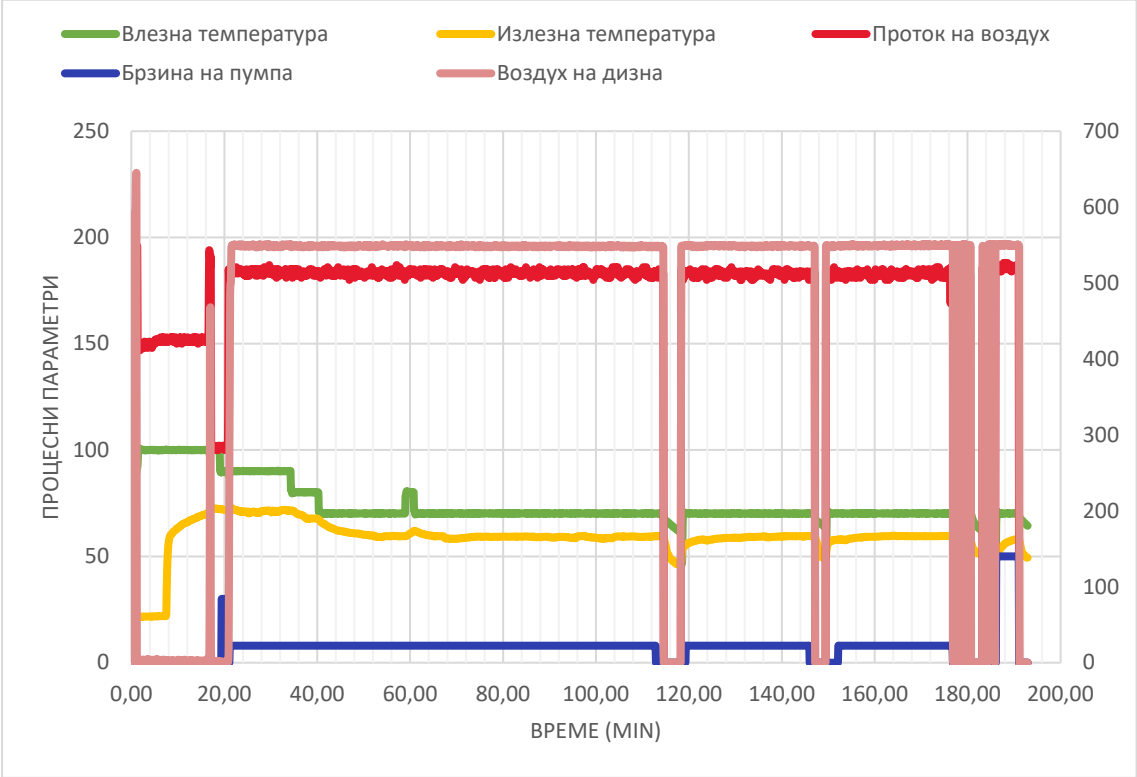
2.3. Успешен трансфер на технолошката постапка од лабораторијата на ИФТ кон целниот капацитет на Фармацевтската компанија

Точките 2.2 и 2.3 сеуште се во фаза на реализација. Имајќи в предвид дека за истите е потребна активност и од партнер од Фармацевтската индустрија, заради потешкотии во обезбедување на ресурси и можности за трансфер, овие активности ќе бидат реализирани во тековниот период. Развојот на процесот и формулацијата беа детално наведени во претходната точка, а истите се поднесени за објавување во Spectrochemica Acta Part A

3. Цел: Воведување на влажна гранулација со современа апаратура во наставната програма на додипломски и постипломски студии на ИФТ

3.1. Воведување на влажна гранулација со современа апаратура во практична настава на додипломски студии

Со набавената апаратура воведовме нови вежби во гранулација и облагање на дозирани форми. Со еден студент беше изработен и дипломски труд, кој беше презентиран на 14ти Централно-европски симпозиум по Фармацевтска технологија во Септември 2023. Целта на ова истражување беше да се испита соодветноста на техниката на флуид бед во Wurster изведба за нанесување на функционална облога Eudragit L100 на јадрата на таблетите со следење на критичните атрибути во текот на процесот. Карактеристиките на филмот беа испитувани микроскопски и со помош на инфрацрвена и Раманска спектроскопија, а ефикасноста на гастрорезинтенција беше определувана со тест на дезинтеграција на таблети во симулиран медиум на желудочен сок. Наведениот дипломски труд потоа беше искористен за изработка на вежба за студентите по фармацевтска технологија. Во продолжение на Слика 7 е прикажана снимка од наведениот процес.



Слика 7 - Приказ на континуираниот процес на Fluid bed филм обложување со негови процесни параметри (лева ордината: влезна и излезна температура °C, процесен воздух (L/min), брзина на прскање на филм (g/min); десна ордината: притисок на воздух за распрскување (mBar)

Публикуван труд: *Sanja Dukovska, Elizabeta Atanaskova, Maja Simonoska Crcarevska, Marija Glavas Dodov, Katerina Goracinova, Nikola Geskovski. Suitability of Wurster-Fluid Bed technique for functional Eudragit L-100 coating on tablet cores. Macedonian pharmaceutical bulletin, 69 (Suppl 1) 293 - 294 (2023)*

3.2. Воведување на влажна гранулација со современа апаратура во практична настава на постдипломски студии

Апаратурата успешно беше воведена на постидломските студии, веднаш по инсталацијата. Имено веќе горепрезинтераните резултати се всушност дел од специјалистичките трудови на тројца специјализанти по фармацевтска технологија (здравствена специјализација) и еден докторанд на Институтот по Фармацевтска технологија, што јасно говори за искористеноста на апаратурата, како и нејзиниот придонес во зголемување на капацитетите за едукација и обука на студентите од втор и трет циклус во областа на Фармацевтската технологија.

Публикувани трудови:

- *Katerina Arsova, Oja Ali Memed, Tamara Ivanovska, Elena Cvetkovska Bogatinovska, Lina Livrinska, Dusko Shalabalija, Maja Simonoska Crcarevska, Nikola Geskovski, Marija Glavas Dodov, Katerina Goracinova. Fluid bed film coating of cohesive Geldart group C Ibuprofen Lysine powder. Macedonian pharmaceutical bulletin, 69 (Suppl 1) 197 - 198 (2023)*
- *Hristina Pislevikj, Oja Ali Memed, Tamara Ivanovska, Elena Cvetkovska Bogatinovska, Teodora Tasevska, Ljubica Mihailova, Maja Simonoska Crcarevska, Nikola Geskovski, Marija Glavas Dodov, Katerina Goracinova. Fluid bed thin film coating of ultrafine Acetaminophen particles. Macedonian pharmaceutical bulletin, 69 (Suppl 1) 199 - 200 (2023)*
- *Martin Gigovski, Nikola Geskovski, Maja Hadjieva Gigovska, Oja Memed, Ljubica Mihailova, Dusko Shalabalija, Teodora Taseska, Marija Glavas Dodov. Preparation and characterization of Glucomannan*

granules with controlled swelling properties. Macedonian pharmaceutical bulletin, 69 (Suppl 1) 191 - 192 (2023).

12. Финансиски извештај за трошоците кои се покриени со средствата за проект (задолжително изразена во денари)			
бр.	опис на трошок	исплатени (трошоци реализирани со досега исплатените средства од МОН)	неисплатени (обврски)
1	Набавка на апарат за флуид бед гранулација	2.930.000,00 (извор на финансирање МОН) +166.000,00 (сопствено учество)	/
Вкупно		3.096.000,00	

ПРИЛОЗИ:

Кон извештајот како прилог доставуваме:

1. 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 09-868/2 од 20.11.2023)

2. Изјава за научно-истражувачки проект од посебен и јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) заверана со Архивски број на Фармацевтски факултет 09868/1 од 20.11.2023)

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во 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

Раководител Проф. д-р Марија Главаш Додов (име и презиме и потпис) Главен истражувач проф. д-р Никола Гешковски (име и презиме и потпис)	Д е к а н Проф.д-р Зоран Стерјев
Датум:	Потпис и печат