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

<table>
<tr><td colspan="3">ЗАВРШЕН ИЗВЕШТАЈ

ЗА ПРОЕКТ ОД МИНИСТЕРСТВО ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА</td></tr>
<tr><td colspan="3">1. Корисник: Универзитет „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје, Фармацевтски факултет</td></tr>
<tr><td colspan="3">Адреса: Мајка Терез 47, 1000 Скопје</td></tr>
<tr><td colspan="3">Телефон: +3892326032</td></tr>
<tr><td colspan="3">Е-адреса: contact@ff.ukim.edu.mk</td></tr>
<tr><td colspan="3">Веб-страница: www.ff.ukim.edu.mk</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. Наслов на проектот</td></tr>
<tr><td colspan="3">Анализи за стабилност на канабис и негови преработки и препарати</td></tr>
<tr><td>3. Предмет (се опишува предмет на договорот)</td><td colspan="2">Одлука за финансирање на проекти од Министерство за образование и наука: бр. 0815590/5 од 15.11.2021 год.
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 09-552/6 од 19.11.2021 год.
Предмет: Воведување на методи за испитување (следење) на стабилност на канабис и негови преработки, како и проширување на опсегот на акредитација за овие аналитички методи</td></tr>
<tr><td colspan="2">4. Вкупен буџет на проектот</td><td>3.000.000,00 денари</td></tr>
<tr><td colspan="2">5. Вкупно средства одобрени од МОН</td><td>2.999.500,00 денари</td></tr>
<tr><td colspan="2">6. Вкупно средства обезбедени од други извори</td><td>539.910,00 денари</td></tr>
<tr><td>7. Место на реализација на проектот</td><td colspan="2">8. Времетраење на проектот</td></tr>
<tr><td>Фармацевтски факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј“ во Скопје</td><td colspan="2">15.11.2021-31.10.2023 год.</td></tr>
<tr><td colspan="3">9. Главен истражувач на проектот (да се наведе име и презиме)</td></tr>
<tr><td colspan="3">проф. д-р. Ѓоше Стефков</td></tr>
<tr><td colspan="3">10. Други соработници вклучени во проектот (да се наведе име и презиме и тип на соработник)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Раководител: проф. д-р Марија Карапанџова
Истражувач: проф. д-р Светлана Кулеванова
Истражувач: доц. д-р Ивана Цветковиќ Каранфилова
Млад истражувач: асс. Ана Трајковска
Млад истражувач: асс. Вероника Стоилковска Ѓоргиевска</td></tr>
<tr><td colspan="3">11. Наративен извештај (резиме, опис на реализираните активности, цели и постигнати резултати,)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Резиме
Со законските промени во Македонија од 2016 година, кога се донесени измените на законот за контрола на опојни droги и психотропни супстанци, производството на медицински канабис е</td></tr>
</table>

либерализирано со посебни дозволи за правни субјекти. Со можноста да се култивира и произведува канабис за медицински цели, во Македонија настана вистинска експанзија во оваа област и до овој момент отворени се повеќе од 60 фабрики каде се врши култивација и екстракција. Следствено на строгите регулативи, преработките добиени од канабис се подложни на постојните прописи за контрола на квалитетот, особено во однос на содржината на фитоканабиноиди, врз кои се темели моменталната регулатива, а тоа се тетрахидроканабинол (THC) и канабидиол (CBD). Освен содржината на главните канабиноиди, подеднакво важен е и севкупниот хемиски профил, особено останатите канабиноиди во комбинација со терпенските компоненти. Бидејќи станува збор за строго регулирана област како што е фармацевтската индустрија, особено е битна контролата на квалитетот на производите, почнувајќи од самата суровина и процесот на производството, меѓупроцесната контрола, контрола на квалитет на финалните производи, но и контрола на стабилноста на суровини, на меѓупроизводи и на финални односно готови производи.

Следејќи го трендот на постојан пораст на канабис индустријата кај нас и во светот, лабораторијата на Центарот за природни производи (ЦПП), која функционира во рамките на Фармацевтскиот факултет при УКИМ во Скопје, во текот на 2020/21 година воведе аналитички методи, воспостави систем на квалитет и се акредитира согласно МКС EN ISO/IEC 17025: 2018 стандардот, за да одговори на потребата за испитување и контрола на различните Cannabis варијетети и нивни екстрактивни преработки, како хербални суровини за употреба во медицински цели. Од мноштвото аналитички платформи, досега течната хроматографија (HPLC) е најупотребуваната техника за фитохемиската анализа на природните фитоканабиноиди, а врз истата се темели и фармакопејската метода. Дополнително, еден од важните параметри во развојот на готов производ е и неговата стабилност, особено кога ќе се земе предвид очекуваната варијабилност на параметрите за квалитет на производот при чување. За утврдување на стабилноста на производите се развиваат протоколи што опфаќаат поставување на поголем број примероци во комора на стабилност под определени услови (температура и влага), нивно чување и следење и анализирање на содржината на канабиноидите во определени интервали, во временски период од 6 до 36 месеци. Вообичаено, факторите од типот различни сорти, практики на култивација и преработка на хербалната супстанца условуваат варијабилност на различни серии на производи и преработки, што е причина за зголемување на бројот на примероци за тестирање. Токму од овие причини, Центарот за природни производи при Фармацевтскиот факултет, УКИМ во Скопје, воведе методи за испитување (следење) на стабилност на канабис и негови преработки, а за реализација на оваа цел беше неопходна набавка на комори за стабилност, како и дополнителен HPLC инструмент на кој ќе се анализираат примероците вклучени во студијата на стабилност, во однос на содржината и варијабилноста на хемискиот состав на клучните канабиноиди.

До овој момент, во Р.С.Македонија нема друга државна лабораторија што прави ваков тип на испитувања и анализи. Освен сервис за стопанските субјекти, јавни и државни органи, правни субјекти и физички лица, со унапредување на лабораториските ресурси на Центарот за природни производи, не само што се зголеми потенцијалот за работа, туку се отвори и можноста за работа на млади истражувачи и продуцирање на значајни научни податоци за стабилноста, не само на канабис и негови преработки, туку и на различни хербални суспстанци, а со тоа и определување и следење на варијабилноста на хемиски состав и стабилноста на различни хербални суровини во определена временска рамка. Оттука произлегува и можноста за проширување на опсегот на акредитацијата на Центарот за природни производи за овие аналитички методи. Дополнително, со набавената опрема се зголеми и потенцијалот за едукативните активности бидејќи високо стручниот кадар кој е дел од Центарот за природни производи е вклучен и во образовниот процес на Фармацевтскиот факултет и поседува знаење, компетиции и вештини, но и искуство и

подготвеност во реализација на едукација и обука на студенти од прв, втор и трет циклус студии, здравствени и академски специјализации.

Опис на реализираните активности

По потпишување на Договорот за финансирање на горенаведениот научно-истражувачки проект, Центарот за природни производи пристапки кон реализирање на целите на проектната апликација и тоа набавка на опремата: две комори за стабилност и HPLC инструмент. Беше формирана комисија за јавни набавки за реализација на набавката (Одлука за јавна набавка број 05-202/1 од 03.03.2022). Тендерската документација беше соодветно подготвена и објавена на 11.04.2022 година, број на оглас: 06100/2022. Во предвидениот рок, беше избран најповолен понудувач и со истиот беше склучен Договор на 23.06.2022 година и заверен под архивско бројче 05-298/7. Набавката на инструментите беше реализирана на 11.10.2022 година (Фактура/Испратница број 22-3100-000160). Инсталација и квалификација на инструментите и обуката на аналитичарите беше успешно спроведена, заклучно со 06.12.2022 година. Инструментите беа соодветно евидентирани во списокот на опрема на Центарот за природни производи, во согласност со Процедурите од Системот за квалитет на Центарот и со ISO 17025:2018 стандардот.

Слика 1. Agilent 1260 Infinity II HPLC систем

Слика 2. Binder комори за стабилност

Од јануари 2023 година, беа започнати активностите поврзани со вклучување на HPLC системот во секојдневните активности во Центарот за природни производи и тоа преку воспоставување на веќе развиените методи за определување на содржина на канабиноиди на истиот. Со цел зголемување на лабораторискиот капацитет на Центарот за природни производ за поголем број анализи, веќе од месецот февруари, HPLC инструментот беше вклучен во планот за работа на Центарот.

Согласно потребите на Центарот за природни производи за спроведување на студии на стабилност, по ставањето на коморите на стабилност во целосна функција, истите беа вклучени во секојдневните активности на Центарот, почнувајќи од месец април. Со тоа, Центарот започна со воведување и воспоставување на нови аналитички методи за испитување и следење на стабилност на канабис и негови преработки. Од 12.06.2023 година, Центарот за природни производи ја започна и првата студија за следење на стабилност на овие хербални производи. Истата вклучува протоколи за следење на стабилноста на сув цвет од канабис во време од 6 и од 12 месеци и тоа преку определување на содржината и варијабилноста на клучните канабиноиди во точно дефинирани временски интервали. И двете студии на стабилност се во тек.

Согласно планот за редовната надзорна оценка на Центарот што ја спроведува експертскиот тим на Институтот за акредитација на Република Северна Македонија (ИАРСМ), истата е планирана во втората половина на месецот февруари, во 2024 година. Раководството и персоналот на Центарот за природни производи активно работи на подготвување на апликацијата за проширување на опсегот на акредитацијата со веќе воспоставени аналитички

методи за испитување и следење на стабилност на канабис и негови преработки, со цел нивно вклучување во опсегот на акредитација на Центарот.

Цели и постигнати резултати

Приказот на поставените цели/активности за реализација на целите на проектот, како и Индикаторите за следење на реализацијата на истите е даден во Табела 1.

Табела 1. Индикатори за следење на реализацијата на проектот

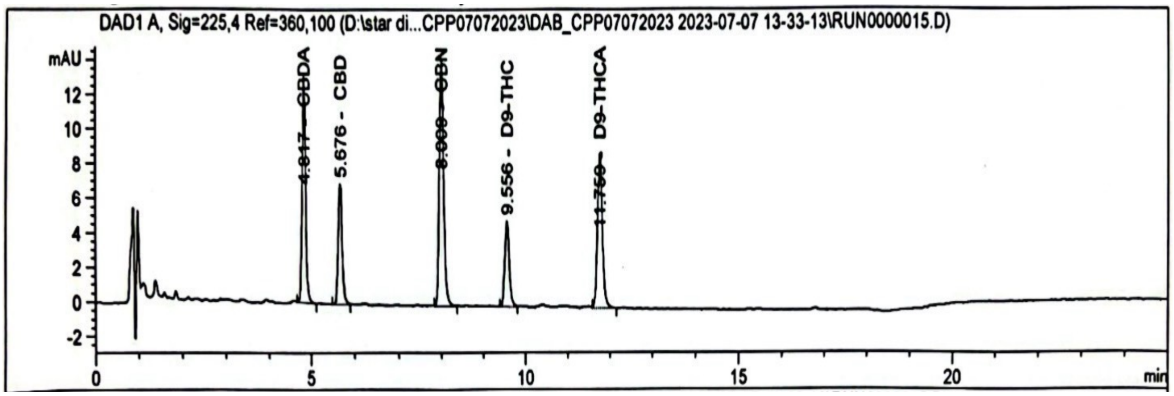
Цели/активности за реализација на целта	**Индикатор за следење на реализацијата (И)**
1. Цел - набавка на опрема: комора за стабилност и HPLC инструмент	
1.1. Резултат - набавена опрема: комора за стабилност и HPLC инструмент	И1.1 Набавената опрема е инсталирана во лабораторијата и е пуштена во функција
2. Цел - воспоставување на методи за испитување (следење) на стабилност на канабис	
2.1. Резултат - воспоставени методи за испитување (следење) на стабилност на канабис	И2.1 Добиени резултати од новите методи за испитување (следење) на стабилност на канабис
3. Цел - проширување опсегот на акредетација со новите аналитички методи	
3.1. Резултат - вклучување на новите аналитички методи во опсегот на акредетација на ЦПП	И3.1 Апликација до Институтот за акредитација за проширување опсегот за акредетација на ЦПП со новите аналитички методи

По потпишување на Договорот за финансирање на проекти од Министерство за образование и наука, Центарот за природни производи пристапки кон реализирање на Цел 1 од проектната апликација, набавка на две комори на стабилност и HPLC инструмент. По завршување на постапката за јавна набавка за наведената опрема, набавката на коморите за стабилност и HPLC инструмент беше реализирана на 11.10.2022 година, додека инсталацијата и квалификацијата на истата, како и обуката на аналитичарите беше успешно спроведена, заклучно со 06.12.2022 година. Согласно Процедурите од Системот за квалитет на Центарот и ISO 17025:2018 стандардот, новата опрема беше соодветно евидентирана во списокот на опрема на Центарот за природни производи, а со тоа и ставена во функција.

Од јануари 2023 година, Центарот за природни производи пристапки кон реализирање на Цел 2 од проектната апликација, поврзана со воспоставување на методи за испитување (следење) на стабилност на канабис и негови преработки, најпрво преку вклучување на новиот HPLC систем во секојдневните активности и планот за работа во Центарот и тоа преку воспоставување на веќе развиените методи за определување на содржина на канабиноиди на истиот, со цел зголемување на капацитетот за работа на Центарот за овој тип на анализи. За таа цел, беа конструирани новите калибрациони криви на канабиноиди од интерес (канабидиол (CBD), канабидиол А (CBDA), Δ9-тетрахидроканабинол (Δ9-THC), Δ9-тетрахидроканабинол А (Δ9-THCA) и канабинол (CBN)), а потоа беа анализирани веќе сработените примероци од сув цвет од канабис во однос на параметарот содржина на канабиноиди, со цел споредба и потврда на добиените резултати на двата HPLC системи.

Согласно потребите на Центарот за природни производи за спроведување на студии на стабилност, Центарот паралелно започна и со постапката за воведување и воспоставување на нови аналитички методи за испитување и следење на стабилност на канабис и негови преработки. Од 12.06.2023 година, Центарот за природни производи ја започна и првата студија за следење на стабилност на овие хербални производи. Истата вклучува протокол за следење на стабилноста на примероците од сув цвет од канабис во време од 6 месеци, на температура од 40°C±2°C и влажност од 75±5% (Accelerated stability study) и во време од 12 месеци, на температура од 25°C±2°C и влажност од 60±5% (Long term stability study), и тоа преку определување на содржината и варијабилноста на клучните канабиноиди во точно дефинирани временски интервали (на почетокот, во третиот и шестиот месец за Accelerated stability study и на почетокот, во третиот, шестиот, деветиот и дванаесетиот месец за Long term stability study). И двете студии на стабилност се во тек.

Од вкупно доставени 30 примероци сув цвет на канабис, 18 примероци беа поставени во комора за Long term stability study, додека 12 примероци беа поставени на Accelerated stability study. Непосредно пред внесување на приемероците во коморите за табилност, истите претходно беа анализирани во однос на содржина на канабиноиди (точка 0). Резултатите од испитувањата беа издадени под контролно бројче ППК23168, ППК23169, ППК23170, ППК23171, ППК23172, ППК23173, ППК23174, ППК23175, ППК23176, ППК23177, ППК23178 и ППК23179.



Слика 3. Хроматограм на канабиноиди

По три месеци, во септември, истите примероци поставени на двете студии на стабилност, беа повторно анализирани во однос на содржината на канабиноиди поради утврдување на евенуалната варијабилост во содржината на активните компоненти (точка 1). Резултатите од испитувањата беа издадени под контролно бројче ППК23215, ППК23216, ППК23217, ППК23218, ППК23219, ППК23220, ППК23221, ППК23222, ППК23223, ППК23224, ППК23225 и ППК23226.

Според протоколот за работа на двете студии, Accelerated stability study ќе заврши во текот на месец декември 2023 година, додека Long term stability study, во јуни 2024 година.

Дополнително, во однос на параметарот содржина на канабиноиди во сув цвет од канабис, анализирани е нови 13 примероци. Резултаите од истите беа заведени и издадени под следните контролни броеви: ППК23262, ППК23263, ППК23264, ППК23251, ППК23252, ППК23253, ППК23254, ППК23255, ППК23257, ППК23258, ППК23259, ППК23260 и ППК23261.

Согласно планот за редовната надзорна оценка на Центарот за природни производи од страната на Институтот за акредитација на Република Северна Македонија (ИАРСМ), истата се

планира во втората половина на февруари, во 2024 година. Центарот за природни производи активно работи на подготвување на апликацијата за проширување на опсегот на акредитација со веќе воспоставени аналитички методи за испитување и следење на стабилност на канабис и негови преработки, со цел нивно вклучување во опсегот на акредитација на Центарот, со што Центарот за природни производи пристапи и кон реализирање на Цел 3 од проектната апликација.

Објавени трудови во кои е користена опремата поврзана со проектот:

1. Davkova I, Cvetkovikj Karanfilova I, Trajkovska A, Stoilkovska Gjorgievska V, Kulevanova S., Stefkov G, Karapandzova M. Effect of temperature on THC and THCA content during storage, Macedonian pharmaceutical bulletin 2023, 69 (1), 249-250.

Трудот беше презентиран на 14ти Централно Европски Симпозиум за фармацевтска технологија кој се одржа од 28 до 30 Септември, 2023 година во Охрид.

2. I.Karanfilova, Gj.Stefkov, M. Karapandzova, V. Stoilkovska Georgievska, A.Trajkovska, I. Davkova, S. Kulevanova. QC of Medicinal Cannabis in North Macedonia - The lessons we have learned. Abstract book „Competencies of pharmacists - from drug design to successful disease treatment“ of 5th Congress of Pharmacists of Bosnia and Herzegovina with International Participation, 2023, 108-109.

Трудот беше презентиран на 5ти Конгрес на Фармацевти на Босна и Херцеговина со интернационално учество кој се одржа од 9 до 12 Ноември, 2023 година во Сараево.

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 комора за стабилност х 2	1.199.500,00 ден (извор на финансирање МОН)	/
2	Набавка на HPLC инструмент	1.800.000,00 ден (извор на финансирање МОН) + 539.910,00 ден (сопствено учество)	/
Вкупно		2.999.500,00 ден (извор на финансирање МОН) + 539.910,00 ден (сопствено учество) = 3.539.410,00 ден вкупно	/

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

ПРИЛОЗИ:

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 09-882/1 од 27.11.2023 год.

Изјава за научно-истражувачки проект од посебен и јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) заверана со Архивски број на Фармацевтски факултет 09-882/1 од 27.11.2023 год.

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 Карапанџова Главен истражувач Проф. д-р Ѓоше Стефков	Д е к а н Проф. д-р Зоран Стерјев
Датум: 27.11.2023 година	Потпис и печат