

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ПРЕДВИДУВАЊЕ НА ХУМАНА
ФАРМАКОКИНЕТИКА НА КОЊУГИРАНИ МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА
ПРЕКУ КОМПЈУТЕРСКО МОДЕЛИРАЊЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКА ОД
АНИМАЛНИ МОДЕЛИ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука број 0206-475/5 од 13.7.2021 година, донесена на 40. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Предвидување на хумана фармакокинетика на коњуигирани моноклонални антители преку компјутерско моделирање на фармакокинетика од анимални модели“, пријавена и изработена од кандидатката м-р Зана Рустеми, во состав:

- проф. д-р Елена Дракалска – претседател;
- проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска - член, ментор;
- проф. д-р Ицко Ѓорѓоски – член, екстерен ментор;
- проф. д-р Биљана Ѓорѓеска – член;
- проф. д-р Дорентина Беџети – член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатката м-р Зана Рустеми претставува оригинален труд кој согласно со програмата на третиот циклус на студии на студиската програма Фармацевтски науки е напишана на 131 страница, А4 формат, со вкупно 3 табели, 44 слики, 129 литературни цитати.

Дисертацијата ги опфаќа следните поглавја: Краток извадок на македонски и англиски јазик, Листа на кратенки, Вовед со преглед на литература, Цели на истражувањето, Експериментален дел во кој се опфатени материјалите и методите на работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци и Литература.

Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во **Воведот** кандидатката дава исцрпни податоци од литературата и не воведува во проблематиката опфатена во докторската дисертација. Докторската дисертација претставува специфична интеграција на истражувања од фармакокинетичката и фармакодинамичната анализа, улогата на анималните модели во претклиничките студии како интегрален дел на транслационата медицина, преку истражувања врзани за однесувањето на коњуигираните моноклонални антители и нивните радиоактивно обележани форми како потенцијални радиофармацевтски препарати. Крајниот дел од ова истражување претставува вклучување на компјутерска симулација преку користење на соодветна програма, со цел предвидување на најсоодветна доза за клиничка апликација кај пациенти и индивидуален таргетиран пристап.

М-р Зана Рустеми успева преку еден континуитет во презентирање на податоци од литературата да не вовее во нејзиното поле од интерес и целите на докторската дисертација. Потребата да се разберат последиците од апликацијата на одреден лек во даден организам е голем проблем во фармацевтските и токсиколошките истражувања.

Не е тешко сето тоа да се разбере кога ефектите се набљудуваат и се видливи, и кога постои врска помеѓу дозата на лекот и неговиот ефект. Тешкотијата во предвидување на таков ефект, без оглед дали е корисен или штетен, главно произлегува од фактот кога во предизвикување на ефектот се вклучени голем број комплексни механизми, од влегувањето на лекот во телото до неговото излучување.

За да се разбере и квантифицира оваа врска и да може да се предвидат ефектите неопходно е да се знае главниот вклучен биолошки механизам и да постои можност да се предложат соодветни математички модели.

Фармакокинетиката, фармакодинамиката и системската биологија се научни дисциплини што можат да одговорат на потребата да се направи модел на однесувањето на еден молекул, потенцијален лек во организмот, да се објасни фармаколошкото и/или несаканото дејство и да се предвиди дозата со која тоа може да се постигне.

Фармакокинетичките модели се користат за да се опише временската диспозиција и апсорпција на супстанцијата во живиот систем. За медицински цели, фармакокинетиката може да се користи за да се проценат оптималните режими на дозирање на лекови во различни терапевтски ситуации. Кандидатката дава објаснување зошто во нејзината дисертација дава предност на моделите на физиолошки проток, покрај почесто користените емпириски и просторни, компартмански модели. Физиолошкото моделирање ги дефинира фармакокинетичките процеси со помош на физиолошки, анатомски и биохемиски значајни параметри. Секој орган е претставен со еден или повеќе простори, компартмани каде што секој простор на васкуларното ткиво е меѓусебно поврзан преку циркулаторниот систем како во телото.

Овој мултидисциплинарен пристап комбинира различни нивоа на информации (експериментални податоци, хемиски и биолошки знаења, претпоставки), како и математички модели, со цел да се разбере како работи комплексниот биолошки систем (организам).

За да се опише однесувањето и судбината на лекот во организмот, потребно е да се дефинираат модели кои математички даваат врска помеѓу „влезните“ податоци за лекот (применета доза или режим на дозирање) и „излезните“ податоци (концентрација или ефект на лек) во функција на времето.

Во натамошниот дел на воведот врзан за преглед на литературата, кандидатката се осврнува на фармакокинетика на конјугираните моноклонални антители преку претходно детално објаснување на структурата на моноклоналните антители, видовите на моноклонални антители кои се користат во терапијата на најчести малигни заболувања и нивните деривати. Посебно место во воведниот дел зазема улогата на конјугираните антители и нивната улога во подобрување на терапевтската ефикасност и опциите за конјугација и модификација на антителата, како и предизвиците во нивната формулација. Сето ова е важно во предвидување на нивната фармакокинетика (ПК)/фармакодинамика (ПД) која игра клучна улога во клиничката пракса. Постојат многу потенцијални фармакокинетски причини за варијабилна стапка на одговор на антителата, вклучувајќи појава на токсични ефекти кои ја намалуваат ефикасноста, намалена или слаба апсорпција / дистрибуција / метаболизам / екскреција (АДМЕ) на антителото или ослободениот одговор. Специфичната локација за испорака на терапевтски агенси е крајната цел на фармацевтската индустрија со цел да се зголеми дејството на лековите и да се минимизираат несаканите ефекти. Кандидатката во овој дел се осврнува на главните предвидувања кои се рефлектираат на нивната фармакокинетика, како предвидување на биорасположливоста, влијанието на имуногеноста и дистрибуцијата во ткивата. Посебен осврт е даден на ритуксимабот, моноклоналното антитело од интерес на истражувањето во докторската дисертација и биспецифичните агенси кои се користени при постапката на негова конјугација. Ритуксимаб е химерно глувчешко/хумано моноклонално антитело кое се произведува со генетски инженеринг во клеточни култури на цицачи користејќи клетки од овариум на кинески хрчак. Ритуксимаб специфично се врзува за антиген CD20 (човечки В-лимфоцитен ограничен диференцирачки антиген Вp35) кој се наоѓа на површината на нормалните и малигните В-лимфоцитите. Ова моноклонално антитело се применува за третман на лимфоми на В-клетки само или во комбинација со други хемотерапевтици, радиотерапија или радиоимунотерапевтски агенси. Бифункционалните хелаторни агенси пак од своја страна се користат за успешна конјугација и добивање на фармакокинетски и фармакодинамски стабилни потенцијални радиофармацевтици без ризик од деградација на радиометал-антитело комплексот во физиолошки услови. Бифункционалните

хелатори ковалентно се врзуваат за биомолекулата на едната страна, а на другата координативно за радионуклидот. Ковалентното врзување за биомолекулата може да биде или директно или преку т.н. фармакокинетски линкери чија цел е модификација на кинетиката на екскреција на биомолекулата и оптимизација на нивниот T/V однос (анг. Tumor/Background ratio), а преку намалување на нивното преземање од страна на нетаргетираните органи и задржување на високото туморско преземање. Кандидатката го потенцира фактот дека бифункционалните хелатори треба да обезбедат термодинамички стабилни и кинетски инертни комплекси, брза реакција (при ниска температура и концентрација), флексибилна хемија на конјугација и да бидат лесно достапни. Многу важно својство на хелаторот е и да не ги менува биолошките својства и специфичноста на антителото. Во воведот е објаснета структурата на најважните хелатори кои потенцијално може да бидат користени во процесот на конјугацијата, посебно за конјугати кои се користат за обележување со радиоактивни изотопи за дијагностика и терапија. Физичките и хемиските карактеристики на изотопите се интегрален дел на воведот.

Поглавјето за примената на техники за определување на интегритет, чистота, како и промени во секундарната структура на ритуксимаб-имуноконјугати, со посебен осврт на хроматографските (течна хроматографија со исклучок на големина и течна хроматографија со високи перформанси) е објаснето од аспект на неговата специфична примена во идентифокацијата на моноклоналните антитела, нивните конјугати, обележани конјугати со нерадиоактивни изотопи во препарат и во биолошки материјал (плазма).

Делот анимални модели во предвидување на фармакокинетика на лекови и улогата на анималните модели во транслациона медицина следи како континуитет во проблематиката на истражувањето, како и природите кои се користат. Животните и луѓето се сложени системи, што е повеќе од збирот на нивните делови, и затоа секогаш истражувањата се непредвидливи и експериментите врз животни кои се изведуваат за да се добијат информации за состојбата на здравјето на луѓето не се секогаш етички прифатливи. Затоа примената на анимални модели и експериментални фармакокинетски податоци може се искористат за физиолошки фармакокинетски модели кои даваат посигурни предвидувања. Кандидатката ја подржува тезата од литературните податоци дека анималните модели во фармакокинетиката / фармакодинамиката (ПК/ПД) проценка на конјугираните антитела може да имаат важна улога во претклиничките проценки на новите радиофармацевтски производи, оптимизирање на дозирањето за оние кои се клинички одобрени или оние кои се во фаза на развој, а што може да биде многу корисно во развојот и на новите радиофармацевтски производи.

Во последниот дел во воведот според кој се поставувани и насоките во изработката на докторската досертација кандидатката се осврнува на улогата и користењето на компјутерски програми во симулација на фармакокинетиката и фармакодинамиката на инјектирани антитела и нивни конјугати. Во фармацијата, компјутерот и компјутерските програми играат клучна улога во подобрување на целокупниот квалитет на фармацевтското истражување и развој. Разни софтвери помагаат на експериментални дизајни на студии, статистички третман на податоци и разни студии за симулација итн. Истите може да се користат во еколошки и токсиколошки студии и претклиничка симулација, да се олесни комуникацијата помеѓу моделирање на фармакокинетичките истражувања и донесување на одлуки во фармацевтските истражувања. Детален опис е даден на компјутерска програма Maxsim2 која е користена во докторската дисертација за физиолошко базирано фармакокинетичко моделирање – ПБПК и интерактивна компјутерска симулација за испитување на фармакокинетиката и фармакодинамиката на инјектираните антитела (Mats Jirstrand, Department of Systems and Data Analysis, Fraunhofer-Chalmers Centre, Gothenburg, Sweden, развиен 2014 година). Кандидатката потенцира во воведниот дел дека сите параметри на моделот, како што се волуменот на органите, протокот на крв, коефициентите на партиција, внатрешниот клиренс, константите на апсорпција, максималните стапки на метаболизам, нивните Michaelis-Menten константи, како и параметрите за дозирање, се достапни за приспособување во реално време за време на симулациите кои се изработени во докторската дисертација.

Реализацијата на предвидените цели детално се презентирани и објаснета во експерименталниот дел прикажан преку користени **Материјали за анализа, Методи и инструменти** и во делот за начинот на обработка на добиените резултати преку соодветна анализа.

За реализирање на поставените **цели** во докторската дисертација, а врз основа на податоците од литературата и резултатите од претходните студии реализирани во лабораториите каде што е работена докторската дисертација, беа поставени неколку специфични под-цели, кои се специфични за секоја фаза на истражување и за кои се направени протоколи и стандардизирани пред секој експеримент:

- изолација на ритуксимаб од комерцијалниот препарат Mabthera[®] со употреба на методот на ултрафилтрација (Amicon[®] Ultra-4 филтер, 30 kDa и 0,1 M PBS пуфер, pH = 8),
- конјугација на ритуксимаб од страна на хелатор со употреба на хелатор (користена концентрација на антитела 10 mg / mL и p-SCN-Bn-1B4M-DTPA, во однос 1:20),
- прочистување на добиените конјугати со гел филтрација,
- обележување на добиените конјугати со не-радиоактивен лутециум.

Студијата е дизајнирана на начин добиените конјугирани антитела (обележани и необележани) да се следени на животински модел на стаорец (Wistar) со земање на примероци на крв на 4, 24, 48, 72 часа. Како контрола е користено следење на фармакокинетика на нативни моноклонални антитела.

Добиените вредности преку анализа на плазма добиена од крвните примероци со користење на ХПЛЦ дадоа информација за присуство на конјугати, утврдување на нивнатата структура, како и стабилност на истите преку следење на евентуални распадни продукти.

Преку симулација на добиените резултати со користење на математички софтер кандидатката се обиде да прикаже интерактивна компјутерска симулација за испитување на фармакокинетиката и фармакодинамиката на инјектираните антитела.

Истата програма кандидатката ја користеше за предвидување на хумана фармакокинетика на коњуигирани моноклонални антитела.

Во докторскиот труд кандидатката се обиде да ги покаже и објасни и потенцијалните предности на овој паралелен пристап на моментално спојување или доцнење помеѓу концентрацијата на плазма и фармакодинамскиот одговор.

Во поглавјата **Резултати и Дискусија** кандидатката прави систематизација на добиените резултати и истите ги дискутира во однос на добиените сознанија после изведените експериментални студии.

На почеток преку презентирање на процесот на добивање на прочистени антитела соодветни за конјугација, кандидатката ја истакнува важноста од точно дефинирање на структурата и составот на конјугатите кои ќе бидат предмет на истражувањето. За време на процесот на ултрафилтрација, како што е опишано во методите, сакала да ги елиминираме сите други супстанции и фрагменти од антителата добиени за време на процесот на ултрафилтрација. Користењето на хроматографија за исклучување на големина е за да се потврди чистотата и присуството на целиот ритуксимаб. Процесот на конјугација е вршен со употреба на лиганд 1B4mDTPA во 0,1M фосфат пуфер pH 8,0 додаден на прочистеното антитело. Односот на антителото и лигандот во мешавината на комплексот ритуксимаб - 1B4mDTPA и 1:20 и истиот беше користен во сите истражувања. Овој однос кандидатката го преземала од претходно добиените резултати во лабораторијата во која го работела докторатот, кои биле предмет на истражување и се публикувани во релевантни списанија со фактор на влијание како оригинални. Хелаторите во нивните структури имаат 4-изотиоцијанатобензил групи кои учествуваат во процесот на врзување со антитела. Постапката за прочистување со ултрафилтрација која е користена од страна на кандидатката е опишан како погоден метод кој не може да го оштети антителото. Прочистениот имуноконјугат по одредување на неговата финална концентрација е искористен за подготовка на радиофармацевтски препарат кој може да биде обележан со радиоактивен и/или нерадиоактивен изотоп. Обележувањето со нерадиоактивни изотопи

кандидатката го изведувала под идентични услови како кога се користат радиоактивни изотопи, а имало за цел да ја прикаже стабилноста на конјугираното антителио и да ги изврши студиите на апликација на анимални модели и фармакокинетичките студии, без притоа да има ограничување од присутната радиоактивност. Таа потенцира дека хемиското однесување на нерадиоактивните и радиоактивните изотопи е идентично, дека се работи за ист хемиски елемент, така што ова може да биде идеален начин да се добијат информации важни за однесувањето на конјугираните антителиа.

Нерадиоактивно обележаните имуноконјугати беа прв доказ дека конјугираното антителио е стабилно и може да се користи за обележување на радиоактивен изотоп на лутециум.

Одредување на чистота и интегритетот на имуноконјугатите на ритуксимаб и присуство на производи за деградација кандидатката го има реализирано со употреба на методата на ХПЛЦ и користење на УВ детектор. Добиените хроматограми од комерцијалното антителио, прочистеното антителио и имуноконјугатот p-SCN-Bn-1B4M-DTPA Tr, како и обележаното со нерадиоактивен лутециум ја покажуваат стабилноста на истото и можноста истото да се користи во ин vivo студиите. Истата метода кандидатката ја користела и за идентификација на присуството на антителиа во примероци на плазма од стаорци после нивна апликација, следејќи ја притоа нивната фармакокинетика. На ваков начин кандидатката ја прикажува можноста да се следи однесувањето на обележаните имуноконјугати во функција од времето и даде претпоставка за нивното однесување во организмот на животински модел. Ова и дава индикација за претпоставка за однесувањето на истите имуноконјугати по апликација кај пациенти, претпоставка за количината која може да се аплицира и радиоактивноста која може да биде искористена за врзување на имунокоњигатите. Присуството на слободни лиганди и/или слободен во случајот нерадиоактивен изотоп е индикатор за однесувањето на радиоактивно обележаните имуноконјугати кои би се користеле за терапија кај пациенти и нивната изложеност на радиоактивно зрачење.

Проблемите врзани за валидација на метода при користење на биолошки материјал кандидатката ги потенцира и оваа констатација е оригинална придобивка во делот на поставување на методологија на понатамошните студии. Ова констатација оди во прилог и на тезата дека користење на компјутерски симулации може да ги избегне сите проблеми кои се врзани со испитувањата на биолошки материјал во класичните студии на фармакокинетичко следење на инјектирани лекови, посебно кога се работи за апликација на фармацевтски препарати од биолошко потекло и потенцијални радиофармацевтски препарати.

За таа цел кандидатката во понатамошните испитувања посебен акцент дава на користењето на компјутерски програми за фармакокинетичко моделирање на физиолошки модели и симулација во однесувањето на истите конјугирани антителиа и можноста да бидат предвидено нивното однесување и дозите кои може да предизвикаат соодветен терапевтски ефект со минимални несакани ефекти. Таа користи Maxsim2 компјутерска програма за симулација преку изработка на еднопросторни, двопросторни и физиолошки базирани фармакокинетски модели. Таа во своите симулации го прикажува однесувањето на прочистеното обележано коњугирано антителио. Физиолошки базирана фармакокинетика (ПБПК) користи реален модел на органи за да ја опише кинетиката на лекот, во случајот обележаното конјугирано антителио. Добиените резултати внесени во физиолошки базирано фармакокинетско моделирање на човечки модел прикажуваат брза елиминација на лекот од двојно зголемување на клиренс. Кандидатката преку користењето на Maxsim2 симулација за и.в. болус го одреди режимот на дозирање во „set-up“ прозорот, симулирањето на фармакокинетичко однесување на имуноконјугатите и се обиде да ги објасни последиците во текот на одредено време и влијанието на концентрациите при промена на дозата, клиренсот или волуменот на дистрибуција, како и објаснување на концентрацискиот временски тек во однос на C_{max} и C_{min} , AUC и полуживот $t_{1/2}$. Истовремено се дадени и потребните равенки и односи за секоја ситуација.

Резултатите добиени во истражувањата дадоа вредности и во исто време индикации дека претклиничка симулација може да биде релевантен чекор за олеснување на комуникацијата помеѓу фармакокинетичко моделирање и постигнување на еквилибриум помеѓу концентрацијата на лекот и фармакодинамскиот одговор.

Кандидатката смета дека преку ова истражување и преку воведување на „real-time“ интерактивна ПК/ПД симулација ќе помогне во соодветна апликација на конјугирани антитела во дијагностика и/или терапија, воведување на успешна персонализирана таргетирана терапија и чекор понатаму во транслационата медицина како чекор поблиску до „one health“ иницијативата.

Добиените резултати прикажаа вредности за однесувањето на аплицираниот лек (во случајот конјугирано моноклонално антитело ритуксимаб и бифункционален хелатирачки агенс 1B4M-DTPA) со користење на еднопросторен модел, двопросторен модел, неговата диспозиција посредувана преку целиот орган (во случај како целното ткиво/орган кој влијае на дистрибуцијата) и симулација на физиолошки модел кај стаорец и потоа на човек.

Во поглавјето **Заклучоци** кандидатката заклучува дека развојот на безбедни и ефективни режими на дозирање е значаен предизвик во развојот на многу нови лекови, особено оние со биолошка структура, како што се моноклонални антитела. Радиофармацевтските препарати како фармацевтски производи по дефиниција го користат истиот метод на тестирање, особено ако нивната специфичност е земена предвид поради присуството на радиоактивен изотоп и ризикот од негово присуство доколку не се интегрира на стабилен начин. Ова може да се постигне со интегрирање на информации за компјутер и ПД во претклинички експериментални модели. Затоа, точен и предвидлив животински модел заедно со ПК/ПД моделите може да биде исклучително моќна алатка што може да го води процесот на развој на лекот и да го оптимизира терапевтскиот ефект. Кандидатката е убедена дека внимателно контролираните студии врз животни ќе продолжат да даваат значителен придонес во развојот на радиофармацевтски производи, особено оние базирани на моноклонални антитела и оптимизација на режимот на дозирање на тие места за терапија.

Во поглавјето **Литература**, кандидатката наведува околу 129 референци од понов датум кои се однесуваат на оваа проблематика. Овој податок уште еднаш ја подврдува актуелноста на проблемот и потребата од понатамошни истражувања.

Научен придонес

Придонесот во науката на оваа докторската дисертација се состои во воведување на компјутерска симулација во предвидување на хумана фармакокинетика на конјугирани моноклонални антитела преку компјутерско моделирање на фармакокинетика од анимални модели.

Добиените резултати ја потврдуваат тезата дека воведувањето на нови лекови е долгорочен процес и дека секој чекор мора да биде научно дефиниран, образложен и приспособен преку употребата на најсоодветни аналитички алатки и чувствителни тестови за откривање на мали разлики во структурата и однесувањето помеѓу биосличниот и референтниот производ. Анималните модели во фармакокинетичката / фармакодинамичката (ПК/ПД) проценка на конјугираните антитела играат важна улога во претклиничките проценки на новите лекови, вклучително и радиофармацевтски препарати, во оптимизирање на дозирањето за оние кои се клинички одобрени и поставување или потврдување на сите кои се во фаза на развој.

Кандидатката преку добро дефинирани и меѓусебно поврзани и усогласени истражувања, користење на релевантни знаења од претходно воведени методи за синтеза на конјугирани антитела, нивната идентификација, како и од воведени методи за работа со експериментални студии на стаорци потврди дека постои утврдена зависност од нивното користење како почетни параметри за компјутерска симулација на фармакокинетички и фармакодинамични параметри кај пациенти. Таа смета дека точниот и предвидлив животински модел заедно со ПК/ПД моделите може да биде исклучително моќна алатка

што може да го води процесот на развој на лекот и да го оптимизира терапевтскиот ефект, но сепак спецификата на животните и тешкотиите во оптимизирање на методите за анализа на крвните примероци е нешто на кое треба да се обрне посебно внимание и во одредени ситуации земе со одредена резерва. Претставувајќи ги основните фактори кои можат да влијаат на животинскиот модел и студиите на ПК/ПД на конјугираните моноклонални антитела како потенцијални радиофармацевтски производи и општиот пристап кон дизајнирање на студии за ПК/ПД таа заклучува дека внимателно контролираните студии врз животни ќе продолжат да даваат значителен придонес во развојот на радиофармацевтски производи, особено оние базирани на моноклонални антитела и оптимизација на режимот на дозирање на тие места за терапија.

Докторската дисертација изработена под менторство на проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интересен ментор, и проф. д-р Ицко Ѓорѓоски, редовен професор на Природно-математичкиот факултет во Скопје, при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, како екстерен ментор, е успешно завршена.

Трудот е напишан јасно, на научно и стручно ниво, испитувањата и анализите се добро систематизирани, добиените резултати се презентирани на ефективен, концизен и разбирлив начин. Добиените заклучоци се конкретни и самите по себе можат да бидат причина за понатамошни испитувања како во предклинички, така и во и клинички студии.

Оваа докторска дисертација обработува актуелна тема од фармацијата, но и сродни медицински и биомедицински науки и содржи податоци од истражувања и литература што се карактеризираат со висок степен на научна и апликативна вредност.

Воведувањето и употребата на компјутерско моделирање како интегрален дел на развојот на еден лек за предвидување на неговото однесување, таргетирано врзување и дејство, како и неговото оптимално и индивидуално дозирање е голем исчекор во однос на конвенционалниот пристап во дизајнирањето на нови лекови.

Резултатите добиени во истражувањата дадоа вредности и во исто време индикации дека претклиничка симулација може да биде релевантен чекор за олеснување на комуникацијата помеѓу фармакокинетичко моделирање и постигнување на еквилибриум помеѓу концентрацијата на лекот и фармакодинамскиот одговор.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните рецензирани научни трудови:

1. Rustemi Z, Gjorgoski I, Janevik-Ivanovska E. The role of animal models in pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling for the evaluation of conjugated antibodies. KNOWLEDGE – International Journal. 45.7: 1473 - 1477
2. Rustemi Z, Wanjeh DM, Apostolova P, Alemu AM, Gjorgoski I, Janevik-Ivanovska E., The reliability of the analytical methods for determination of conjugated antibodies after final preparation in serum samples of rat. KNOWLEDGE – International Journal. 46.4: 511-519.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Предвидување на хумана фармакокинетика на коњуиграни моноклонални антитела преку компјутерско моделирање на фармакокинетика од анимални модели“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати.

Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на **Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Предвидување на хумана фармакокинетика на коњуиграни моноклонални антитела преку компјутерско моделирање на фармакокинетика од анимални модели“, пријавена и изработена од кандидатката м-р Зана Рустеми и да и одобри јавна одбрана на истата.**

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Елена Дракалска, с.р.

претседател, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, с.р.

член, ментор, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Проф. д-р Ицко Ѓорѓоски, с.р.

член, екстерен ментор, Природно-математички факултет,
Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Проф. д-р Биљана Ѓорѓеска, с.р.

член, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Проф. д-р Дорентина Беџети, с.р.

член, Факултет за медицински науки,
Државен универзитет во Тетово