

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ
„ФИЗИБИЛИТИ СТУДИЈА ЗА ВОСПОСТАВУВАЊЕ НА ПРОИЗВОДСТВО
НА ^{64}Cu И ^{89}Zr РАДИОИЗОТОПИ И РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ“
ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП

Со Одлука број 0206-884/3 од 5.10.2023 година, донесена на 77. 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 **„Физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици“**, пријавена и изработена од м-р спец. Катерина Колевска, студент на трет циклус студии на студиската програма Фармацевтски науки, во следниов состав:

- проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска - претседател,
- проф. д-р Бистра Ангеловска - член, интерен ментор,
- проф. д-р Ана Угринска - член, екстерен ментор,
- проф. д-р Генка Петрова - член;
- проф. д-р Елена Дракалска-Серсемова - член.

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

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов **„Физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици“** претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од м-р спец. Катерина Колевска - докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип.

Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска е напишана на 90 страници, А4 формат, со вкупно 40 табели, 4 слики, 112 литературни цитати. Содржи листа со објавени трудови во меѓународни списанија и презентации од научни собири како и учество на стручни конгреси и симпозиуми.

Докторската дисертација започнува со кратка содржина на македонски јазик и на англиски јазик, по кои следи дел содржина која опфаќа 8 поглавја, организирани по следниов редослед: Вовед, Преглед на литература, Цел на истражувањето, Материјал и Методи на истражувачката работа, Резултати, Дискусија, Заклучок и Користена литература.

Во првиот **Воведен дел**, докторантката направила разработка на тезите за предметното истражување со приказ на главните карактеристики на радиометалите (краткоживеачки и долгоживеачки) што се применуваат за визуализација со позитронско-емисиона томографија. Дополнително се прикажани главните карактеристики на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи, врз основа на кои се заснова развојот и примената на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтиците.

Основниот концепт на своето истражување кандидатката го заснова врз база на своето искуство во производството на радиофармацевтски препарати и познавањата од добрата производствена пракса, следење на актуелностите во доменот на развој, производство и примена на нови радиофармацевтици и мултидисциплинарниот истражувачки пристап.

[^{64}Cu и ^{89}Zr се едни од радиометалите коишто последнава деценија бележат зголемена примена како во претклиничките така и во клиничките студии. Имајќи го предвид потенцијалот на радиофармацевтиците базирани на бакар-64 и циркониум-89 во насока на воведување нови клинички стратегии и развој на истражувачките можности во Северна Македонија, како и фактот дека единствениот циклотрон во земјава е во рамки на Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија (УИ ПЕТ), рационална е идејата за изработка на физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтски препарати во овој институт.

Во второто поглавје **Преглед на литература**, докторантката се осврнува на ^{64}Cu и ^{89}Zr од технолошки и радиохемиски аспект. Врз основа на релевантни литературни податоци, докторантката подетално ги опишува карактеристиките на бакар-64 и циркониум-89, врз основа на кои се базира примената на овие позитронски емитери во нуклеарната медицина:

^{64}Cu радионуклид – тераностик со полуживот од 12.7h. Има карактеристики на распад, β^+ (17.9%) енергија, погодна за ПЕТ визуализација и β^- (39.0%), за радиоендотерапија. Се користи за обележување на мали молекули и пептиди, како и антитела и наночестички преку соодветни хелирачки агенци.

^{89}Zr ПЕТ радионуклид, со полуживот од 78.4h кој соодветствува со биолошкиот полуживот на моноклоналните антитела, што го прави овој радиоизотоп погоден за ПЕТ-визуализација со антитела (имуно-ПЕТ).

Паралелно со зголемување на клиничката примена на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтиците, усовершени се методите и процесите на добивање на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопите, како и техниките за радиообележување. И двата радиоизотопи може да се добијат во медицински циклотрон (забрзувач на наелектризирани честички по кружна траекторија), во реакција на бомбардирање на цврст таргет со протони со ниска енергија (10–18 MeV). Сепак во земјите во развој, воспоставувањето на радифармацевтско производство претставува предизвик, пред сè од економски аспект.

И за двата радиоизотопи се презентирани на начините за добивање опишани во литературата, при што е направен осврт и на главните фази во производството на радиоизотопите, како и начините за прочистување на произведениот радиоизотоп. Радиохемискиот осврт се базира на презентирање на главните карактеристики на најчесто применуваните хелатори за овие радиоизотопи, како и предизвиците во развој на нови хелирачки агенци. За циркониум-89 презентирани се и главните чекори за радиообележување на антитела со овој радиоизотоп. И за двата радиоизотопи е даден преглед на најчесто применуваните радиофармацевтици. Презентирани се информации и во однос на регистрирани радиофармацевтски препарати.

Целите на трудот се претставени во третото поглавје и истите се дефинирани прецизно и јасно. Преку нив се прикажани тезите за испитувањето и изработката на истражувањето.

Главната цел на докторскиот труд е да се процени физибилноста за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици во ЈЗУ Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Република Северна Македонија.

Останати цели во рамки на трудот:

- . дизајнирање и структурирање на физибилити студијата;
- . анализа на моменталната состојба од аспект на околности и фактори што се однесуваат на идејата за физибилност;

- анализа на физибилноста во поглед на техничка, економска изводливост на воспоставување на процесот на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи;
- определување на влијанието од евентуалното воведувањето на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици во нуклеарно-медицинската пракса во земјава, врз процесот на донесување на клинички одлуки, наспроти досегашните методи;
- евалуација на податоците од сите спроведени анализи;
- дефинирање на фактори и околности, поволни и неповолни, што може да влијаат на изводливоста на воспоставување на процесот на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи, како и воведување на радиофармацевтици, базирани на овие радиоизотопи во клиничка пракса;
- финална проценка на изводливоста на идејата за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во УИ ПЕТ.

Реализацијата на предвидените цели, од страна на докторантката, детално е презентирана и објаснета преку истражувачкиот дел прикажан преку користени материјали и методи.

Во поглавјето **Материјали и методи**, докторантката ги прикажува сите потребни материјали кои се користени во изработката дизајнот на физибилити студија, а потоа секоја фаза ја објаснува подетално: кои анализи се опфатени во секоја фаза, со која цел, која методологија е користена за секоја од анализите. Во петтото поглавје од докторската дисертација **Резултати**, докторантката систематски ги презентира добиените резултати од истражувањето согласно со однапред поставените цели. На почетокот ги презентира резултатите во рамки на прелиминарната анализа: истражување за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици и преглед на статистичките податоци што се однесуваат на малигните заболувања во РС Македонија, прикажани табеларно, при што е направен и компаративен преглед на податоци во четири региони на споредба: Македонија, Јужна Европа, Европска Унија и во светот. Резултатите од втората фаза даваат информации за дистрибуција на медицински циклотрони во Европа, како и информации за производните локации кај што се спроведува производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и двата радиофармацевтици: ^{64}Cu -ATSM и ^{89}Zr -trastuzumab.

Анализата на техничката физибилност ги претставува техничките капацитети во однос на простор и опрема на Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија. Резултатите од економската анализа најпрвин ги презентираат резултатите од систематскиот преглед на литература во однос на клиничка примена на радиофармацевтиците ^{64}Cu -ATSM и ^{89}Zr -trastuzumab, а потоа се презентирани и резултатите од финансиската и фармакоекономската анализа. Прикажани се резултати од анализата на трошоци за производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и двата радиофармацевтици: ^{64}Cu -ATSM и ^{89}Zr -trastuzumab, како и резултатите од анализата трошок-придобивка со која е направена проценка на односот на трошоците и користа на пациентите кои се тестираат со ^{89}Zr -trastuzumab или биопсија, кои се алтернативи за споредба.

Во шестото поглавје, **Дискусија**, м-р спец. Катерина Колевска на еден разбирлив, детален и компетентен начин ги толкува добиените резултати и ја објаснува нивната значајност. Таа ја толкува релевантноста на добиените резултати од: истражувањата за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици, анализата на застапеност на малигни заболувања во однос на нови случаи и морталитет, истражувањето на пазар, анализата на техничката физибилност, економската анализа, анализата на трошоците и анализата трошок-придобивка.

Седмото поглавје - **Заклучоци** јасно и со факти ги презентира добиените заклучоци од сите анализи опфатени во рамка на физибилити студијата за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици.

Библиографските податоци, вкупно 126, прикажани од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска во осмото поглавје **Користена литература**, презентираат податоци за истражувачката актуелност на оваа тема и интересот за нејзините апликативни вредности.

Научен придонес

Докторската дисертација на кандидатката м-р спец. Катерина Колевска, изработена под менторство на проф. д-р Бистра Ангеловска, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интерен ментор и проф. д-р Ана Угринска, вонреден професор, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, катедри за нуклеарна медицина и патофизиологија, Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Р. Северна Македонија, како екстерен ментор, е напишана јасно, на соодветно научно и стручно ниво. Таа претставува оригинален труд, самостојно и прецизно дефиниран, јасно оформен и со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати.

Изработката на оваа докторска дисертација е согласно со принципите за научно истражување и врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација. Научниот пристап е внимателно избран и методолошки современ. Докторската дисертација претставува оригинално истражување кое со дизајнот и методологијата нуди модел за изработка на физибилити студии за воспоставување радиофармацевтско производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици во земји во развој, со што идејата за изводливост беше анализирана од повеќе аспекти.

Поставените цели и работни хипотези комплетно се совпаѓаат, заклучоците и препораките се во согласност со дадените истражувачки цели, очекуваните резултати и перспективи од студијата и претставуваат добра основа за понатамошни испитувања во оваа област.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката м-р спец. Катерина Колевска пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните научни трудови како **самостојни трудови со публикување на резултати**:

1. Kolevska, K., Atanasova-Lazareva, M., Chochevska, M., Velichkovska, M., Jolevski, F., Tripunoski, T., Memeti, S., Ugrinska, A., & Angelovska B. (2023). Design of feasibility study for the establishment of production of zirconium-89 radioisotope and implementation of ^{89}Zr -radiopharmaceuticals in clinical practice in the Republic of North Macedonia. Archives of Public Health, 15 (1), 95-104.

2. Kolevska, K., Ugrinska, A., & Angelovska, B. (2023). Estimation on clinical justification for the establishment of copper-64 radioisotope production and copper-64 radiopharmaceuticals application. Knowledge - International Journal, 59(4), 263–268. ISSN: 2545-4439 (Online), 1857-923X (Printed).

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици” и на англиски „Feasibility study for the establishment of production of ^{64}Cu and ^{89}Zr radioisotopes and radiopharmaceuticals“; пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран, јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати во областа на радиофармацијата и фармакоекономијата.

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 со особена чест му предлага на Наставно-научниот совет надокторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици”, пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска и да ѝ одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, претседател, с.р.
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Бистра Ангеловска, ментор и член, с.р.
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Ана Угринска, екстерен ментор и член, с.р.
Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Проф. д-р Генка Петрова, член, с.р.
Фармацевтски факултет,
Медицински универзитет – Софија

Проф. д-р Елена Дракалска-Серсемова, член, с.р.
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип