

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ
„ВОВЕДУВАЊЕ НА НОВА МЕТОДОЛОГИЈА ЗА СИНТЕЗА
И КОНТРОЛА НА КВАЛИТЕТ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИКОТ [¹⁸F]
ФЛУОРОМИСНИДАЗОЛ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ
ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП

Со Одлука број 0206-884/2 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 **„Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [¹⁸F] Флуоромисонидазол“**, пријавена и изработена од м-р Маја Чочевска, 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 Валентин Мирчевски – член;
- проф. д-р Биљана Ѓоргеска – член.

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

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов „Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [¹⁸F]Флуоромисонидазол“ претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од м-р Маја Чочевска - докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип.

Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатката м-р Маја Чочевска е напишана на 168 страници, А4 формат, со вкупно 21 табела, 55 слики, 126 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 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 теоретски сознанија и преглед на литература за ¹⁸F-радиофармацевтици и [¹⁸F]FMISO.

[¹⁸F]Флуоромисонидазол е ПЕТ ¹⁸F-радиофармацевтик кој ќе претставува предмет на овој докторски труд. Како дериват на нитроимидазол е еден од неколкуте радиофармацевтици којшто се користи за неинвазивна дијагностика на хипоксични тумори со позитронска емисиона томографија. За првпат пак [¹⁸F] FMISO е предложен за одредување на туморска хипоксија in-vivo во 1984 година. Оттогаш, тој е најшироко користен дериват на нитроимидазол и во многубројни

студии е покажано дека селективно се врзува за хипоксични клетки во in-vitro и in-vivo услови. Се применува во онкологија, кардиологија и неврологија, и тоа за глиоми, хипоксија во белодробен канцер, карциноми на глава и врат и други хипоксични тумори. [^{18}F]FMISO има способност слободно да дифузира низ крвно-мозочната бариера, па поради тоа е важен и за проценка на церебралната хипоксија по исхемичен мозочен удар. Исто така, наоѓа голема примена и во кардиологијата за миокардна исхемија, за срцева саркоидоза. Повеќе од 600 научни трудови - како што се индексирани од PubMed до јуни 2023 година го потенцираат влијанието на овој радиофармацевтик во клиничката примена за хипоксични тумори, па затоа интересот за производство на [^{18}F]FMISO сè уште е голем.

Воведниот дел продолжува во второто поглавје Преглед на литература каде што преку релевантни литературни податоци м-р Маја Чочевска го објаснува и производството и контролата на квалитет на ^{18}F -радиофармацевтски препарати вклучително и производство и контролата на квалитет на [^{18}F]FMISO. Таа преку цитирање на литературни податоци прецизно го претставува предметот на истражување и неговата оправданост. Предметот на истражување произлезе од интересот да се развие соодветен метод за производство на [^{18}F]FMISO радиофармацевтик постоечки модул за синтеза на [^{18}F]FDG во ЈЗУ УИ ПЕТ. Притоа, тој радиофармацевтик да ги исполни сите услови за производство на флуор-18 радиофармацевтици коишто бараат посебно внимание поради природата на јонизирачкото зрачење, краткиот полуживот на радиоизотопот, асептични услови при процесот на производство, едноставна и кратка синтеза со висок радиохемиски принос и квалитетен производ со соодветна хемиска и радиохемиска чистота.

Предметот на истражувањето е воведување на нов начин на прочистување на финалниот радиофармацевтик, односно замена на HPLC прочистувањето со SPE прочистување (анг. Solid-Phase Extraction purification) со употреба на кертрици за цврсто-фазна екстракција. Овој начин на прочистување е често користен во производство на различни РФП заради бројните предности пред HPLC прочистувањето. Со исполнување на барањата е предлог постапка за развој и воведување на [^{18}F]FMISO за парентерална интравенска администрација кај пациенти во Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Република Северна Македонија.

Целите на трудот се претставени во третото поглавје и истите се дефинирани прецизно и јасно. Преку нив јасно се прикажани тезите за испитувањето и изработката на истражувањето. Главната цел кандидатот ја дефинира како развој и оптимизација на ефикасен едноставен автоматизиран метод за синтеза на [^{18}F]Флуоромисонидазол на постоечки модул за синтеза на [^{18}F]FDG во ЈЗУ УИ ПЕТ, а покрај тоа и развој на методи за контрола на квалитетот на финалниот радиофармацевтик.

Како потцели на докторскиот труд кандидатката предлага:

- Креирање и оптимизација на секвенца за автоматска синтеза (избор, дизајн, функционирање и соодветно работење на сите одделни фази од зададена шема на командни активности);
- Оптимизацијата на процесот за синтеза на [^{18}F]FMISO преку:
 - оптимизација на синтеза на [^{18}F]FMISO преку изведување на синтеза на [^{19}F]FMISO;
 - оптимизација на параметри пред реакција на радиофлуоринација;
 - оптимизација на условите во реакцијата на радиофлуоринација;
 - оптимизација на условите во реакцијата после радиофлуоринација;
 - оптимизација на начинот на прочистување (влијание на разни типови на кертрици во прочистувањето);

- начин на спроведување и механизмот на прочистувањето со SPE кертриците;
- типот и улогата на кертриците кои ќе се применат за финалното прочистување на продуктот.

- Контрола на квалитет на [¹⁸F]FMISO, верификација и валидација на аналитичките методи и тест за стабилност.

Реализацијата на предвидените цели, од страна на докторантката м-р Маја Чочевска детално е презентирана и објаснета преку дефинирање на дизајнот на студијата, преку експерименталниот дел прикажани во четвртото поглавје за користени Материјали и методи.

Во поглавјето **Материјали и методи**, докторантката ги прикажува сите потребни материјалите кои се користени во изработката на докторската дисертација за производство на радиоизотоп [¹⁸F]F⁻, синтеза на [¹⁸F]FMISO и контрола на квалитет на [¹⁸F]FMISO. Користените методи во изработката на докторската дисертација, кандидатката детално ги образложува на начин на кој се добива јасна претстава за начинот на кој тие се употребувани. По дефинирање на параметрите во производниот процес и контрола на квалитет беше изведен тест за стабилност за да се одреди рокот на употреба и квалитетот на радиофармацевтикот [¹⁸F]FMISO. Сето ова ја прави целокупната студија сеопфатна и издржлива.

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 добиени од оптимизација на секвенца за автоматска синтеза, потоа од оптимизација на процесот за синтеза и оптимизација на начинот на прочистување. А потоа ги претставува и другите параметри кои потенцијално може да имаат влијание на приносот и хемиските онечистувања. Крајниот квалитет го потврдува преку добиените резултатите од анализа на тестовите од контролата на квалитет на финалниот производ, како и од анализата на отпадниот раствор по прочистувањето. Притоа ги претставува резултатите од рН вредност, период на полураспаѓање, разлика во ретенционо време, хемиска чистота (FMISO, DMM, други онечистувања, вкупни онечистувања и криптофикс), радиохемиска чистота ([¹⁸F]F⁻, [¹⁸F]FMISO), стерилност, радионуклидна чистота, резидуални растворувачи (етанол, ацетонитрил). Во обемните резултати презентирани табеларно и графички, анализирани се и влијанијата на разни параметри врз синтезата и прочистувањето и користени материјали врз финалниот принос и квалитетот на произведениот радиофармацевтик. Резултатите дадоа вредности од извршените синтези, кои беа искористени за дефинирање на најповолните параметри за процесот на синтеза и прочистување. Резултатите добиени од предложените методи за контрола на квалитет, а согласно со монографијата од Европската фармакопеја го потврдија квалитетот на добиениот производ. Исто така, преку резултатите добиени од тестот на стабилност покажа дека добиениот радиофармацевтик е стабилен за користење.

Во шестото поглавје - **Дискусија** м-р Маја Чочевска на еден разбирлив, детален и компетентен начин ги толкува добиените резултати и го објаснува нивното значење. Таа ја толкува релевантноста на добиените резултати од синтеза и прочистување на финален производ на [¹⁸F]FMISO со кои може да се обезбеди висок квалитет и принос на [¹⁸F]FMISO за да може да се користи во клинички студии.

Седмото поглавје - **Заклучоци** јасно и со факти ги презентира добиените заклучоци од направените испитувања насочени кон воведувањето на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [¹⁸F]Флуоромисонидазол.

Библиографските податоци, вкупно 126 прикажани од кандидатката м-р Маја Чочевска во осмото поглавје **Користена литература**, главно од понов датум, но и базични литературни единици што се релевантни за обработените проблеми во докторската дисертација преку кои се добиваат соодветни сознанија за истражувачката актуелност на оваа тематика, како и интересот за апликативните вредности, со кои ќе располага готовата докторска дисертација.

Научен придонес

Докторската дисертација на кандидатката м-р Маја Чочевска, 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. Поставените цели се комплетно реализирани, а добиените резултати се соодветно презентирани и обработени со научно и применето значење.

Добиените резултати се сумирани и од нив концизно се изнесени заклучоците од истражувањето, со што кандидатката дава значаен придонес за развој на едноставен и ефикасен метод за синтеза на [¹⁸F]FMISO со SPE прочистување и негова имплементација во радиофармацијата и клиничката пракса. [¹⁸F]Флуоромисонидазол е радиофармацевтик за парентерална интравенска администрација кој се користи во нуклеарната медицина за визуализација на хипоксија на глиоми, хипоксија во белодробен канцер, карциноми на глава и врат и други хипоксични тумори.

Резултатите што се презентирани во ова истражување треба да помогнат и истовремено ја потврдат потребата од воведување на нови методи во синтеза на ПЕТ радиофармацевтски препарати, подобрување на условите за синтеза и воведување на нови аналитички постапки кои ќе го потврдат квалитетот и употребата во клинички испитувања.

Добиените заклучоци се со големо значење и претставуваат добра основа за понатамошни испитувања во оваа област.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката м-р Маја Чочевска пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните научни трудови како **самостојни трудови со публикување на резултати**:

1. Chochevska, M., Lazareva, M., Kolevska, K., Velichkovska, M., Kozirowski, J., Ivanovska, E., Angelovska, B. & Ugrinska, A. (2023). [¹⁸F]Fluoromisonidazole synthesis method: development and optimization by cartridge purification. *Radiochimica Acta*. <https://doi.org/10.1515/ract-2023-0169>

2. Chochevska M., Kolevska K., Atanasova Lazareva M., Velichkovska M., Jolevski F., Tripunovski T., Janevik Ivanovska E., Ugrinska A., Angelovska B. (2023). Optimization of reaction conditions for synthesis of [^{18}F]FMISO using stable [^{19}F]F $^-$ J.Res.Pharm. 27(5): 2058- 2066. <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.484>

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [^{18}F]Флуоромисонидазол” и на англиски „Introducing new methodology for synthesis and quality control of [^{18}F]Fluoromisonidazole radiopharmaceutical“, пријавена и изработена од кандидатката м-р Маја Чочевска 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 аналитичката хемија.

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 на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [^{18}F]Флуоромисонидазол”, пријавена и изработена од кандидатката м-р Маја Чочевска и да и одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Емилија Јаневик-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 Валентин Мирчевски, член, с.р.
Природно-математички факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Проф. д-р Биљана Горѓеска, член
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип