

## РЕЦЕНЗИЈА

**НА РАКОПИСОТ „ФАРМАЦЕВТСКА БИОТЕХНОЛОГИЈА” ОД ДОЦ.  
Д-Р КАТАРИНА СМИЛКОВ, ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,  
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП**

Врз основа на одредбите од Статутот и Правилникот за единствените основи за остварување на издавачката дејност на Универзитет „Гоце Делчев” – Штип, како и Одлуката бр. 2002-196/18 од 205. редовна седница на Наставно-научниот совет на Факултет за медицински науки, одржана на 29.8.2018 година, избрана е Рецензентска комисија во состав:

- проф. д-р Бистра Ангеловска, вонреден професор на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип;
- проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, редовен професор на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип

за изготвување на извештај, рецензија на приложениот ракопис „**ФАРМАЦЕВТСКА БИОТЕХНОЛОГИЈА**” од доц. д-р **Катарина Смилков**, наменет за студентите на прв циклус студии на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип.

По прегледот на ракописот, Комисијата до Наставно-научниот совет на Факултет за медицински науки го поднесува следниов

## ИЗВЕШТАЈ

**Општи податоци за ракописот:** Наслов на учебникот- „Фармацевтска биотехнологија“. Име и презиме на авторот - доц. д-р Катарина Смилков. Назив на предметот - Фармацевтска биотехнологија, неделен фонд на часови 2+2+1, деветти семестар, студиска програма Фармација, Факултет за медицински науки.

Приложениот ракопис за рецензија е во согласност со наставната програма и ја опфаќа наставната материја предвидена во студиската програма за којашто е наменет.

**Податоци за обемот ракописот:** Ракописот поднесен за рецензија се состои од 165 страници во А4 формат, со 53 слики и 25 табели. Обемот на содржината е соодветен на фондот на часови ги задоволува критериумите од одредбите на Правилникот за единствените основи за остварување на издавачка дејност на Универзитет „Гоце Делчев”. Обемот на материјалот е приспособен на фондот на часови предвидени за совладување на предметот и овозможува комплетно покривање на содржината предвидена со предметната програма, со што се овозможува остварување на целите по истата.

**Податоци за постоење на сличен или ист наслов:** Поднесениот ракопис е прв ваков вид во нашата држава и досега не е објавен учебник или рецензирана скрипта со сличен наслов. Обработува релативно нов сегмент од фармацевтската дејност и како таков ја оправдува потребата од негово објавување.

**Краток опис на содржината:** Поднесениот ракопис обработува содржини поделени во шеснаесет целини, при што секоја целина обработува теми опфатени со предметната програма:

**1. ВОВЕД ВО ФАРМАЦЕВТСКАТА БИОТЕХНОЛОГИЈА.** Првото поглавје се состои во опис на предметот на проучување на фармацевтската биотехнологија и нејзиното место во фармацевтските науки. Опишан е историскиот развој на оваа дисциплина и дадени се дефинициите за биолошки, биотехнолошки и биофармацевтски производ.

**2. РЕКОМБИНАНТНА ДНК ТЕХНОЛОГИЈА.** Второто поглавје ги обработува основите на рекомбинантната ДНК технологија, како почетен чекор за добивање на рекомбинантни производи. Кратко, но доволно информативно се опишани структурата и организацијата на гени, градбата на нуклеинските киселини, процесите на транскрипција и транслација, како основен начин на пренесување на генетските информации во синтезата на протеини. Исто така, обработени се и плазмидните вектори и нивните карактеристики,

како неопходна алатка за клонирање на ДНК, и понатаму за добивање на рекомбинантни протеини.

**3. ДОБИВАЊЕ НА РЕКОМБИНАНТНИ ТЕРАПЕВТСКИ ПРОТЕИНИ.** Како продолжение на претходната целина во овој сегмент се обработуваат чекорите кои се неопходни за добивање на рекомбинантни протеини. Опишани се класичниот метод на клонирање и идентификација, клонирање со помош на cDNA и клонирање со полимеразаверижна реакција и даден е осврт на нивната примена во добивање на биотехнолошки производи. Обработени се и некои од најчесто користените методи на идентификација на генетски модифицираните клеточни колонии. Како посебен сегмент, опишано е значењето на рекомбинантната ДНК технологија и нејзината применливост и корисност во фармацевтски цели.

**4. СТРУКТУРА И СИНТЕЗА НА ПРОТЕИНИ.** Во ова поглавје информативно се дадени основните карактеристики на протеините: пептидна врска, редови на структура и нивно формирање, поделба и сл. Понатаму, обработени се најзначајните посттранслациони модификации на протеините кои можат да влијаат врз нивната активност: гликозилација, карбоксилација, хидроксилација, сулфатација и амидација, со примери за нивна застапеност кај протеините.

**5. ПРИРОДНИ ИЗВОРИ НА СУПСТАНЦИИ СО ФАРМАКОЛОШКО ДЕЈСТВО: ТРАДИЦИОНАЛНА ПРИМЕНА И ПРИМЕНА ВО РЕКОМБИНАНТНАТА ТЕХНОЛОГИЈА.** Во оваа целина е даден осврт на природните ресурси од кои традиционално се изолираат фармацевтски активни супстанции, како и на потенцијалот кој истите го нудат во рекомбинантната технологија. Посебно, обработени се микроорганизмите и габите кои се важни за производството на антибиотици, антитуморски агенси, имуносупресиви, антипаразитни лекови, ензимски инхибитори и сл. Понатаму, обработени се растенијата како природни ресурси на биоактивни компоненти, но и трансгенските растенија како потенцијални сировини за производство на рекомбинантни протеини. Во продолжение, даден е осврт и на анималните извори на биоактивни супстанции во традиционална смисла, но и трансгенските животни и нивните потенцијали да бидат живи биореактори. Посебен сегмент е посветен на трансгенските клеточни култури и нивното значење за биотехнолошкото производство на рекомбинантни производи: растителни клетки, фотоавтотрофните мовови и анималните клеточни култури, со давање акцент на предностите и недостатоците кои ги имаат истите.

**6. ЦИТОКИНИ.** Ова поглавје обработува повеќе значајни информации во врска со цитокините - нивното откривање, класифицирање и биолошка улога, како и потенцијалната клиничка примена. Посебно се обработени интерфероните (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN-g, IFN- $\tau$ , IFN- $\omega$ ), нивната специфична биолошка функција, биотехнолошките аспекти-начини на добивање, прочистување и формулација, клиничката примена и токсичноста, при што даден е акцент на новата генерација на пегилирани интерферони. Во продолжение, обработена е накратко големата фамилија на интерлеукини и нивната биолошка улога, а посебен акцент е ставен на интерлеукините кои имаат терапевтска примена: IL-2, IL-1 и IL-11, кои се обработени во смисла на начин на производство, клиничка ефикасност и примена. Во ова поглавје се обработени и факторите на туморска некроза, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ , нивната биолошка активност, производство и клиничка примена, потоа факторите на раст- хематопоетските фактори на раст, односно факторите на стимулација на колонии (CSF), еритропоетин (EPO) и тромбопоетин (TPO). Посебен осврт е даден на начинот на добивање на EPO и неговите рекомбинантни форми и клиничката примена. Во продолжение, накратко се спомнати и други фактори на раст, како фактори на раст и зараснување на рани, фактори на раст слични на инсулин (IGF), фактор на раст добиен од тромбоцити (PDGF), фактори на раст на фибробласти (FGF), епидермален фактор на раст (EGF), фактори на трансформирачки раст (TGF) и невротрофните фактори со акцентирање на нивниот потенцијал за терапевтска примена.

**7. ХОРМОНИ.** Во делот кој се однесува на хормоните, најнапред темелно е обработен инсулилот, како прв рекомбинантен биотехнолошки производ. Особено внимание е посветено на постапките и технологијата на добивање на инсулин, како и негова формулација. Дополнително, обработени се видовите на рекомбинантни инсулини

и нивните формулациски, биофармацевтски и фармакокинетски карактеристики. Во продолжение се разработени глукагонот и неговото добивање, како во нативна, така и во рекомбинантна форма, хуманиот хормон на раст, гонадотропините (LH, FSH и hCG) тиротропинот, хуманиот паратиroidен хормон и калцитонинот, нивното производство и терапевтска примена.

#### **8. КРВ, ДЕРИВАТИ НА КРВ И РЕКОМБИНАНТНИ ДЕРИВАТИ НА КРВ.**

Поглавјето ги обработува дериватите на крв, односно факторите на коагулација и нивните рекомбинантни сродници. Така, во ова поглавје обработени се фактор VIII, начинот на негово добивање со класичен пристап и рекомбинантна технологија, како и факторите IX, VIIa и XIII и нивните карактеристики. Во продолжение е даден опис на антикоагуланти кои имаат протеинска структура: хепарин, хирудин, антиромбин и тромболитиците. Во делот на тромболитични ензими, опишани се генерациите на ткивниот активатор на плазминоген, како рекомбинантните, така и модифицираните форми и начинот на нивно добивање, стрептокиназа, урокиназа и стафилокиназа. На крај, опишана е постапката на добивање на хуман серум албумин, на класичен начин и со рекомбинантна технологија.

**9. ТЕРАПЕВТСКИ ЕНЗИМИ.** Ова поглавје ги обработува најчесто користените терапевтски ензими, од кои голем дел се добиваат со различни пристапи на рекомбинантна технологија. Посебно се обработени препаратите на аспарагиназа, DN-аза, глюкоцереброзидаза,  $\alpha$ -галактозидаза, агенси (ензими) за чистење на рани, како и дигестивните ензими како посебна категорија на биотехнолошки производи кои се администрираат орално.

**10. АНТИТЕЛА.** Во ова поглавје се обработени антителата, почнувајќи од препаратите со поликлонални антитела (антисеруми и имуноглобулини) како класични препарати, преку моноклоналните антитела, добиени со хибридомна технологија. Освен опис на хибридомната технологија, опишани се и постапките на добивање на сите генерации моноклонални антитела, од глумчешки, преку химерни, хуманизирани и комплетно хумани антитела, како и нивните карактеристики, а накратко се обработени и дериватите на антитела, физиските протеини и фрагменти од антитела. Во продолжение се обработува терапевтската примена на моноклоналните антитела, со избрани примери за конјугирани антитела со радиоизотопи, токсини и цитотоксични антибиотици и опис на посебните стратегии на катализа насочена со антитела (ADC) и пролек-терапија со насочување на ензими со помош на антитела (ADEPT) како ветувачки пристапи за насочено делување на активни супстанции, помогнато од антитела.

**11. ВАКЦИНИ.** Ова поглавје најнапред дава осврт на традиционалните вакцини, нивната примена и ефикасност, а потоа се задржува на современите вакцини и примената на рекомбинантната технологија во производство на вакцини, со акцент на производството на првата вакцина од ваков тип која содржи рекомбинантен површински антиген за хепатитис В. Во продолжение, обработени се пептидните вакцини и најчестите вектори кои се користат во вакцините. Посебен осврт е даден на адјувансите, нивната примена во вакцините и предностите и недостатоците поврзани со нивното инкорпорирање во ваквите фармацевтски препарати. На крај од поглавјето е даден осврт на развојот и производството на вакцините, а особено вакцините против инфлуенца, СИДА и канцер.

**12. ГЕНСКА ТЕРАПИЈА.** Генската терапија претставува своевидна иновација и е воведена во поново време. Во ова поглавје се дадени нејзините основи, пристапите при генска терапија, дизајнот на системи за генска терапија и методите на доставување на гени, како карактеристичен и специфичен начин на администрација. Дополнително е даден увид во клиничката применливост и перспективите кои генската терапија ги нуди во третман на генетските заболувања, но и канцер, СИДА, генските вакцини, а обработени се и технологиите на антисенс-олигонуклеотиди, интерферирачна РНК, рибозими и аптамери и нивната применливост во тераписки цели.

**13. ТЕРАПИИ БАЗИРАНИ НА КЛЕТКИ И ТКИВА.** Во ова поглавје се обработени основните поими кои се однесуваат на уште еден тренд во современата медицина- терапија базирана на матични, адултни и модифицирани матични клетки, начинот на нивно добивање и применливоста во клинички цели.

**14. ОСНОВНИ ПРОЦЕСИ ВО БИОТЕХНОЛОШКОТО ПРОИЗВОДСТВО.** Ова поглавје ја опфаќа сржта на фармацевтската биотехнологија и ги објаснува сегментите на возводниот (upstream) и низводниот (downstream) процес на биотехнолошко процесирање. Во делот на возводното процесирање се опишани критериумите за избор на клеточна култура, култивирањето на клетки во биореактори и одржувањето на клетки во култура. Делот за низводно процесирање ги опфаќа постапките на изолирање на добиените протеини од клетките, главните постапки за нивно прочистување и нивните карактеристики (филтрација, центрифугирање, преципитација, хроматографија), како и проблемите кои можат да се јават во тек на овие процеси. Дополнително, обработено е и испитувањето на квалитет на добиениот производ (потентност, вкупна коцентрација на протеини, анализа на аминокиселини, пептидно мапирање, N-терминално секвенционирање и анализа на секундарна и терциерна структура) и постапките за идентификација и квантификација на онечистувања кои потекнуваат од протеини (електрофореза, капиларна електрофореза, HPLC, SEC-хроматографија, масена спектрометрија, имунолошки испитувања, анализа на присуство на ендотоксини и пирогени). Во ова поглавје посебен дел е посветен и на микробиолошката чистота во тек на преработка на рекомбинантните протеински производи и начинот на нејзино обезбедување, преку контрола на работната околина и постапките на чистење, деконтаминација и санитација (CDS).

**15. ФОРМУЛАЦИЈА НА РЕКОМБИНАНТНИ ПРОТЕИНСКИ ПРОИЗВОДИ.** Како еден вид продолжение на претходниот сегмент, делот кој се однесува на формулација на рекомбинантни протеински производи ги обработува најнапред карактеристиките на начините на администрација кои се најзастапени и најсоодветни за апликација на рекомбинантни протеински производи, а понатаму и формулациските аспекти кои се однесуваат на рекомбинантните протеински производи. Обработени се најчестите ексципиенси кои се користат во ваквите формулации, а посебен акцент е даден на финалните чекори на обработка, стабилноста на протеините и процесот на лиофилизација, како честа постапка која се применува за стабилизирање на рекомбинантните протеини.

**16. ОДОБРУВАЊЕ ЗА МЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ ДОБИЕНИ СО БИОТЕХНОЛОШКИ ПОСТАПКИ И БИОЛОШКИ СЛИЧНИ ЛЕКОВИ (БИОСИМИЛАРИ).** Како последно поглавје, ракописот ги обработува чекорите кои следат по добивање/формулација на рекомбинантен протеински производ. Опишани се постапките кои се карактеристични за претклинички (фармакокинетски, фармакодинамски испитувања на токсичност, канцерогеност, мутагеност) и клинички испитувања на нови лекови, со посебен акцент на рекомбинантните протеински производи. На крај, опишана е постапката за одобрување на употреба на биолошки слични лекови (биосимилари), нивната евалуација во однос на референтниот лек, европските водичи за оваа постапка и постапката на одобрување и регистрација на овие лекови во Република Македонија.

## ЗАКЛУЧОК

Ракописот поднесен за рецензија обработува теми од областа на фармацевтската биотехнологија, која како понов сегмент од фармацијата забрзано се развива и шири. Фактот дека се работи за дисциплина која се базира на современи познавања од повеќе фармацевтски дисциплини, од една страна, и напредокот на (био)технологијата, од друга страна, налага изнесување на најновите сознанија во оваа област. Имајќи ги предвид обработените теми во овој ракопис, нивната нагледност и современост, очекуваме дека истиот ќе им помогне на студентите по фармација во совладувањето и систематизирањето на знаењата добиени во претходните семестри и нивно ставање во функција на дизајнот, производството и анализата на рекомбинантните протеински производи и биотехнолошките производи воопшто.

Ракописот „ФАРМАЦЕВТСКА БИОТЕХНОЛОГИЈА“ е материјал кој може да обезбеди соодветен квантум на знаења на студентите на фармација, но и да биде основа за понатамошно усовршување за сите оние кои ќе пројават интерес за оваа област. Во него е претставен сублимат на повеќе фармацевтски дисциплини, чијашто

примена е специфична во делот на производство на протеини со рекомбинантна технологија. Претставува ракопис кој се одликува со нагледност, систематичност, информативност, а особена карактеристика е тоа што содржи актуелни информации на полето на оваа проблематика.

Споменатите карактеристики на ракописот сметаме дека можат да придонесат за исполнување на целите и задачите на предметната програма по предметот Фармацевтска биотехнологија на студиската програма Фармација и, поради ова, со задоволство препорачуваме ракописот да биде објавен како учебно помагало-скрипта.

## РЕЦЕНЗЕНТИ

**Д-р Бистра Ангеловска, вонреден професор, с.р.**

**Д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, редовен професор, с.р.**