

**РЕЦЕНЗИЈА**  
**НА РАКОПИСОТ „БИОФАРМАЦИЈА СО ОСНОВНИ КОНЦЕПТИ**  
**НА ФАРМАКОКИНЕТИКА“ ОД ПРОФ. 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. 2002-199/32 од 324. редовна седница на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки, одржана на 4.9.2024 година, избрана е Рецензентска комисија во состав:

- проф. д-р Кристина Младеновска, редовен професор на Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје,
  - проф. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова, вонреден професор на Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип
- за изготвување на извештај, рецензија на приложениот ракопис за учебник „БИОФАРМАЦИЈА СО ОСНОВНИ КОНЦЕПТИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКА“ од проф. д-р Катарина Смилков, наменет за студентите од интегриран прв и втор циклус студии по Фармација на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип.

Ракописот со наслов „Биофармација со основни концепти на фармакокинетика“ припаѓа во научната област 3.05.02.11 Биофармација според меѓународната Фраскатијева класификација.

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

**ИЗВЕШТАЈ**

**Општи податоци за ракописот:**

Наслов на учебникот „Биофармација со основни концепти на фармакокинетика“. Наслов на предметот: Биофармација со фармакокинетика, со неделен фонд на часови 3+3+0, осми семестар, студиска програма Фармација, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип.

Име и презиме на авторот: проф. д-р Катарина Смилков.

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

**Податоци за обемот на ракописот:** Ракописот се состои од 197 страници во А4 формат и содржи 76 графички прикази и слики и 8 табели. Користена е литература од релевантни извори на информации презентирани преку 118 референци. Според обемот на содржината, соодветно на фондот на часови, учебникот ги задоволува критериумите според одредбите од Правилникот за единствените основи за остварување на издавачка дејност на Универзитет „Гоце Делчев“ и овозможува комплетно покривање на предвидената предметна програма.

**Податоци за постоење на сличен или ист наслов:** На Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, на Е-библиотека, како и на другите универзитети во нашата држава каде што постои студиска програма Фармација, нема објавено ваков наслов на учебник од македонски автор кој се однесува на учебен материјал од областите биофармација и фармакокинетика. Во Е-библиотеката на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, во издание на Фармацевтскиот факултет е објавен „Водич за практична настава по предметот Биофармација“, подготвен од македонски автори. Достапни се и научни книги од областите од странски автори кои се преведени на македонски јазик.

Учебникот во својата содржина на концизен и прифатлив за студентите начин ги обработува темите предвидени со предметната програма по предметот Биофармација со фармакокинетика на студиската програма Фармација и како таков претставува есенцијално учебно помагало за студентите кои го изучуваат овој предмет.

**Краток опис на содржината:** Учебникот обработува содржини кои се поделени во вкупно петнаесет тематски целини.

Во делот *Вовед и дефиниција* се дадени основните дефиниции на областите биофармација и фармакокинетика, предметот на проучување и врската помеѓу различните научни дисциплини и овие области.

Делот *Судбина на лекот во организмот* е краток сублимат на фазите низ кои поминува лекот во организмот (ослободување од дозажната форма, апсорпција, дистрибуција, метаболизам, елиминација и фармаколошки одговор). Во овој дел, накратко се образложени карактеристиките на секоја од фазите и нивната поврзаност. Наведени се и одделните дисциплини (биофармација, фармакокинетика и фармакодинамика) во кои овие фази се предмет на проучување.

Тематската целина со наслов *Начини на администрација на лекови и нивни биофармацевтски карактеристики* ги разработува сите најчести начини на администрација, како екстравакуларна (орална, пулмонарна, интраназална, окуларна, вагинална, ректална, букална, сублингвална, површинска и трансдермална), како и различните форми на парентерална (интраваскуларна и екстравакуларна) администрација, објаснувајќи ги физиолошките и биолошките особености на различните места на администрација и ставајќи ги во врска со физичко-хемиските, биофармацевтските и фармакокинетските особености на лековитите супстанции, односно фармацевтските дозажни форми. Исто така, образложени се предностите и недостатоците на различните видови на администрација на лековите, кои се важни за избор на оптимален начин на администрација кој ќе ги обезбеди посакуваните терапевтски ефекти.

Делот *Ослободување, апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација* е продолжение на делот *Судбина на лекот во организмот* и содржи детална разработка на различните фази низ кои поминува лекот по негова администрација. Во делот *Ослободување*, истакнато е значењето на обезбедувањето на соодветна кинетика на ослободување на активните супстанции од нивните дозажни форми, прикажани се основните механизми со кои се одвива ослободувањето на активните супстанции и процесите кои

може да ја модифицираат кинетиката на ослободување, како и факторите со влијание врз брзината и механизмот на ослободување. Посебен осврт е даден на формите со модифицирано ослободување, нивната поделба во однос на профилите на ослободување на лековитите супстанции од овие дозажни форми и особеностите. На крајот од овој дел, даден е кус осврт на стандардните и модифицираните тестови, методи и опрема со кои се испитува брзината на ослободување (дисолуцијата) на активните супстанции од дозажните форми. Во следниот дел, *Апсорпција*, детално се образложени биолошките, физиолошките, физичко-хемиските и фармацевтско-технолошките фактори кои влијаат врз апсорпцијата на лековите. Во рамките на биолошките фактори кои влијаат врз апсорпцијата на лековите, даден е приказ на градбата, функциите и улогата на клеточната мембрана во процесот на апсорпција, елаборирани се механизмите на транспорт на лековите низ клеточните мембрани важни за процесот на апсорпција, заедно со специфичните фактори кои влијаат на секој од нив. Во приказот на физиолошките фактори се опфатени доминантно факторите кои влијаат врз апсорпцијата на орално применетите лекови во гастроинтестиналниот тракт (рН, ензимите, храната, желудочното празнење, мотилитетот и состојбата на гастроинтестиналниот тракт), додека во рамките на физичко-хемиските фактори, липофилноста, растворливоста, киселоста/базноста, хемиската форма и кристалните форми на активните супстанции. На крајот од овој дел, елаборирани се подетално фармацевтско-технолошките фактори кои влијаат врз апсорпцијата на лековите, пред сè влијанието на дозажната форма, големината на честичките, ексципиенсите и производствените променливи. Како дополнување се дадени најчестите *in vitro in situ*, *ex vivo* и *in vivo* методи и техники со кои се испитува процесот на апсорпција. Во делот *Дистрибуција на лекови* е дефиниран волуменот на дистрибуција, опишана е дистрибуцијата на лековите во различни ткива и даден е посебен осврт на бариерите во дистрибуцијата и факторите кои влијаат врз брзината на дистрибуција. Одделно е разработен процесот на врзување на лековите за протеини и објаснети се клиничките импликации од овој процес, а разгледани се и одредени пристапи во модифицирањето на дистрибуцијата на лековите со цел зголемена достапност на лекот на местото на делување. Во делот *Метаболизам на лекови*, покрај дадените основи и образложение на метаболичките реакции од различните фази, прикажани се местата на метаболичка трансформација на лековите и разработен е феноменот на екстрахепатичен метаболизам. Дополнително, дадени се основите на Михаелис-Ментеновата кинетика како посебен тип (нелинеарна) кинетика која може да се јави кај метаболичките процеси посредувани од ензими, елаборирано е значењето на Михаелис-Ментеновите параметри и промените на истите кај различни типови ензимска инхибиција. Образложени се и најчестите методи за испитување на метаболизмот на лековите. На крај од оваа тематска целина, во делот *Елиминација*, елаборирани се најчестите патишта и процеси на елиминација на лековите и параметарот кој ја опишува елиминацијата, клиренсот. Подетален осврт е даден на карактеристиките на реналната елиминација и елиминацијата преку хепар и жолчка.

Во делот *Фармакокинетска анализа на процеси* се дадени основите на фармакокинетското моделирање и неговото значење во одредување на фармакинетските показатели. Посебен осврт е даден на просторните и

физиолошки-базираните фармакокинетски модели и нивната примена во проценката на фармакокинетскиот профил на лековите.

Тематската целина насловена *Фармакокинетски особености на интраваскуларна администрација на единечна доза на лек* ја опишува фармакокинетиката по интравенска администрација на болус на лек, воведувајќи ги начините на изведување (пресметка) на основните фармакокинетски параметри, волумен на дистрибуција, вкупна константа на брзина на елиминација и константи на брзина на елиминација по ренален и неренален пат, полувреме на елиминација и вкупен, ренален и неренален клиренс, земајќи ја претпоставката за дистрибуција која следи еднопросторен модел, а даден е осврт и на однесувањето на лековите и фармакокинетските параметри при дистрибуција која следи двопросторен модел. Во овој дел, образложени се основите за пресметка на површината под кривата која ја опишува зависноста на концентрациите на лекот во централната циркулација од времето и прикажани се начините на пресметка на основните фармакокинетски параметри преку анализа на примероци од крв, односно урина.

Делот *Фармакокинетски особености на администрација на континуирана интравенска инфузија* ја опишува кинетиката на внес и елиминација на лековите по континуирана интравенска администрација на лек и начинот на пресметка на фармакокинетските параметри полувреме на елиминација/константа на брзина на елиминација, волумен на дистрибуција и вкупен клиренс од податоци за концентрација на лек во плазма. Дополнително се разработени начините на брзо воспоставување на рамнотежна терапевтска концентрација, при овој начин на администрација на лек. На крајот од овој дел, опишан е фармакокинетскиот профил на лековите кои следат двопросторен фармакокинетски модел по континуирана интравенска инфузија.

Тематската целина насловена *Фармакокинетика на екстраваскуларна администрација* се задржува на фармакокинетиката на оралната администрација, како најчест тип на администрација. Опишани се моделите на апсорпција од нулти и од прв ред и соодветните методи за пресметка на фармакокинетските параметри (константа на брзина на апсорпција, полупериод на апсорпција, максимална концентрација во централната циркулација и време кога истата се постигнува) кои ја опишуваат кинетиката на лековите по овој пат на примена преку мерење на концентрацијата на лек во централната циркулација во време, методот на резидуи и Вагнер-Нелсоновиот метод. Дополнително, дадени се математичките модели со кои се пресметуваат фармакокинетските параметри преку податоци од урина.

Поглавјето *Фармакокинетика на повеќекратно дозирање* ги опфаќа најчестите начини на повеќекратно дозирање, повеќекратен интравенски болус, повеќекратна краткотрајна интравенска инфузија и повеќекратна орална администрација. Во ова поглавје, прикажано е значењето на акумулацијата на лековите и флукуациите помеѓу минималната и максималната концентрација на лековите и елаборирани се факторите кои влијаат врз индексот на акумулација и големината на флукуациите. Обработен е принципот на суперпозиција, дефинирани се поимите како интервал на дозирање и режим на дозирање и начинот на нивно одредување и прикажани се математичките модели кои овозможуваат пресметка на индексот на акумулација, степенот на флукуација,

концентрациите на лекот (максималната, минималната, просечната) соодветно на дистрибуцијата и елиминацијата на лековите по примена на една и повеќе дози, соодветно. Дополнително, обработен е и феноменот на пропуштена доза и прикажани се начините за брзо постигнување и одржување на терапевтските концентрации со администрација на ударна доза, односно доза на одржување, соодветно.

Во поглавјето насловено *Нелинеарна фармакокинетика* се елаборирани процесите на апсорпција, дистрибуција и елиминација на лековите при кои линеарната кинетика на лековите може да премине во нелинеарна кинетика, дадени се објаснувања за можните причини за премин на линеарната во нелинеарна кинетика во овие процеси и елаборирани се некои од клиничките импликации на овој премин.

Поглавјето со наслов *Основни карактеристики на непросторна анализа* опишува уште еден начин за пресметка на фармакокинетски податоци, опишувајќи ја применливоста и корисноста на овој метод за пресметка, како и параметрите кои се пресметуваат во врска со непросторна анализа: средно време на престој на лек, средно време на апсорпција, средно време на транзит, средна константа на брзина на елиминација и средно полувреме на елиминација и волумен на дистрибуција.

Тематската целина *Биорасположливост и биоеквиваленција* е посветена на концептите на биорасположливост и биоеквиваленција, кои се исклучително важни за развојот на генеричките лекови и нивното ставање во промет. Дадени се дефиниции и начин на пресметка на апсолутна и релативна биорасположливост, опишани се начините на испитување на биорасположливоста, односно биоеквивалентноста, наведени се критериумите за исклучување од испитување на биорасположливост/биоеквивалентност *in vivo*, а разгледани се и ограничувањата на испитувањата на биорасположливост/биоеквивалентност. Како важен сегмент од оваа тематска целина е претставувањето на Системот за класификација на биофармацевтици, кој е важна алатка како во регулаторна, така и во развојна смисла. Опишани се четирите основни класи на Системот за класификација на биофармацевтици и даден е осврт на регулаторното значење на овој Систем и важноста од негова примена кај селективниот пристап на исклучување од испитување на биорасположливост/биоеквивалентност *in vivo* на хумани субјекти. Истовремено, со претставување на Системот на класификација на биофармацевтици според диспозицијата како унапредување на Системот за класификација на биофармацевтици, посочени се дополнителните процеси/параметри кои влијаат врз биорасположливоста на лековите и кои треба да бидат земени предвид во испитувањата на биорасположливост/биоеквивалентност.

Делот насловен *In vitro – in vivo корелација* го обработува концептот на воспоставување на врската *in vitro* испитувања – *in vivo* однесување која е многу важна за утврдување на *in vivo* перформансите на лековите и има примена во развојот на нови лекови, но и во смисла на нивно регулаторно одобрување. Опишани се нивоата на сличност и нивните особености, а даден е осврт и на значењето на *in vitro – in vivo* корелацијата воопшто, како и на нејзината применливост и предизвиците кои се јавуваат при воспоставување на оваа корелација, заедно со напредните техники кои се користат во овој контекст.

Поглавјето со наслов *Фармакокинетски особености на лекови добиени со биотехнолошки постапки* ги разгледува биолошките лекови како посебност во биофармацевтска и фармакокинетска смисла. Даден е опис на некои општи особености на овие лекови, а посебно се обработени специфичностите на моноклоналните антители и олигонуклеотидите.

Во последното поглавје со наслов *Врска помеѓу фармакокинетиката и фармакодинамиката: основи на фармакокинетско-фармакодинамско моделирање* се дадени основите на фармакокинетско-фармакодинамското моделирање, опишани се различните видови модели кои се развиени и нивната применливост во дефинирање на врската доза-одговор, во делот на развој на лековите, но и во клиничката фармакологија и токсикологијата.

## ЗАКЛУЧОК

Ракописот за учебник со наслов „Биофармација со основни концепти на фармакокинетика“ е од исклучителна важност за стекнување на основни знаења од областите биофармација и фармакокинетика, кои понатаму се основа за разбирање на формулациските предизвици при дизајн на лекови, но и за разбирање на клиничките предизвици кои се јавуваат во врска со современата фармакотерапија. Ракописот соодветствува на акредитираната предметна програма предвидена на студиската програма Фармација и е презентираан на начин кој ќе им помогне на студентите во совладувањето и систематизирањето на знаењата од овие две области.

Предложениот ракопис за учебник насловен „Биофармација со основни концепти на фармакокинетика“ е наменет за студентите на Фармација и е материјал кој може да им обезбеди соодветен квантум на теоретски знаења на студентите. Содржајноста на графички прикази и образложенија го олеснува совладувањето на знаењата. Поради значајниот обем на обработени теории и концепти, овој материјал може да послужи како солидна основа, на која лесно може да се надоврзе практичната обука од наведените области.

Поради ова, со големо задоволство препорачуваме ракописот за учебник со наслов „Биофармација со основни концепти на фармакокинетика“ од авторката проф. д-р Катарина Смилков да биде објавен како учебник во електронска форма за студентите на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип.

## РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. д-р Кристина Младеновска, с.р.

Проф. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова, с.р.