

ФАРМАЦИЯ PHARMACIA

Том/Volume LVIII

2011

Книжка/Number 1-4

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

Главен редактор: Ст. Николов

Секретар: Ал. Златков

Редакционна колегия:

Зл. Димитрова, Св. Богданова, И. Иванов, Г. Китанов, И. Йонкова, Н. Данчев, Г. Петрова,
Д. Обрешкова, Ст. Титева, И. Костадинова, Ф. Клерфьой, Е. Х. Хансен,
М. Шефер, Р. Грьонинг, Л. Пистели, М. Унзета

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Editor in Chief: St. Nikolov

Assistant Editor: Al. Zlatkov

Editorial Board:

Zl. Dimitrova, Sv. Bogdanova, I. Ivanov, G. Kitanov, I. Jonkova, N. Danchev, G. Petrova, D. Obreshkova, St. Titeva, I.
Kostadinova, F. Clerfeuille, E. H. Hansen, M. Schaefer,
R. Gröning, L. Pistelli, M. Unzeta

Адрес на редакцията

Фармацевтичен факултет
ул. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4

Гл. редактор: ☎ (02) 987 987 4

E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board

Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4

Editor in Chief: ☎(+359 2) 987 987 4

E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

<i>I. Манолов.</i> Синтез, структурни изследвания и свойства на някои производни на 4-хидроксикумарина.....	3
<i>A. Златков, B. Цветкова, Л. Андонова и П. Пейков.</i> Синтез, структурен анализ и определяне на лекарствено подобие на някои имидазолови производни.....	18
<i>M. Георгиева, A. Бижев и И. Ненчева.</i> Изолиране и характеризирание на пиролови хидразони с евентуална туберкулостатична активност. сравняване на методи за сепарирание.....	26
<i>И. Манолов, Ч. Майхле-Мьосмер, Е. Нике, Г. Момеков и Х.-Ю. Махула.</i> Синтез, структура и цитотоксична активност на производно на 2-нитрофенилаланина.....	32
<i>Б. Николова-Младенова, Г. Момеков и Д. Иванов.</i> Синтез на физикохимична характеристика на нов дериват на салицилалдехид бензол хидразона с висока цитотоксична активност.....	41
<i>Л. Пейкова, И. Пенчева, М. Манова и Г. Петрова.</i> Изследване с високоефективна течна хроматография на двойни и тройни смеси, съдържащи Venlafaxine, Citalopram, Sibutramine.....	45
<i>М. Манова, И. Пенчева, П. Пейков, Г. Петрова и Б. Цветкова.</i> Валидиране на течнохроматографски метод за количествено определяне на HMG Co-A редуктазни инхибитори.....	50
<i>A. Тачев.</i> Бързи методи за количествено определяне на флавоноиди и танини в козметични продукти.....	55
<i>Б. Костова, Р. Попова и Д. Рачев.</i> Получаване и оптимизиране на матрични системи с включено лекарствено вещество със слабобазични свойства на база Kollidon® Sr.....	59
<i>C. Георгиева и Я. Колева.</i> Естрогенна активност на метаболитите на някои съединения, действащи върху ендокринната система.....	65
<i>C. Лазаров, Р. Николов, А. Момчилова и Е. Янев.</i> Ефекти на Nimesulide върху фосфолипидния състав на алвеоларния сърфактант при пълхове с модел на септичен респираторен дистрес синдром.....	77
<i>A. Стоименова, А. Савова, М. Манова, Г. Драганов, Г. Петрова и А. Златков.</i> Взаимодействия на Ginkgo biloba с лекарствени продукти.....	83
<i>Е. Кожухарова, П. Михнев, Pier-Luigi Nimis.</i> Проектът „Ключ към природата” – интерактивно електронно пособие за изучаване и разпознаване на лечебни растения.....	91
<i>Х. Лебанова, Е. Григоров и И. Гетов.</i> Материовигиланс – основни понятия и законодателна рамка.....	98
<i>Б. Кирилов, Е. Григоров и И. Гетов.</i> Проучване на приложението на витамини с антиоксидантни свойства и анализ на пазара в България.....	104
Обзори	
<i>Д. Обрешкова.</i> Аналитично проучване и качествен контрол на български продукти от растителен произход с антиоксидантна активност.....	108
Инструкции към авторите	115

CONTENTS

Original articles

<i>I. Manolov.</i> Synthesis, structure investigations and properties of some 4-hydroxycoumarin derivatives.....	3
<i>Al. Zlatkov, B. Tsvetkova, L. Andonova and P. Peykov.</i> Synthesis, structural analysis and drug-likeness estimation of some imidazole derivatives.....	18
<i>M. Georgieva, A. Bijev and I. Nenchewa.</i> Isolation and characterization of isomers of pyrrole-hydrazones with possible tuberculostatic activity. comparison of methods for separation.....	26
<i>I. Manolov, C. Maichle-Mössmer, E. Niquet, G. Momekov and H.-J. Machulla.</i> Synthesis, structure and cytotoxic activity of a 2-nitrophenylalanine derivative.....	32
<i>B. Nikolova-Mladenova, G. Momekov and D. Ivanov.</i> Synthesis and physicochemical characterization of new salicylaldehyde benzoyl hydrazone derivative with high cytotoxic activity.....	41
<i>L. Peykova, I. Pencheva, M. Manova and G. Petrova.</i> HPLC study of binary and triple mixtures containing venlafaxine, citalopram and sibutramine.....	45
<i>M. Manova, I. Pencheva, P. Peikov, G. Petrova and B. Tsvetkova.</i> Validation of hplc method for determination of HMG Co-A reductase inhibitors.....	50
<i>A. Tachev.</i> Rapid methods for quantitation of flavonoids and tannins in cosmetic products.....	55
<i>B. Kostova, R. Popova and D. Rachev.</i> Obtaining and optimization of matrix systems which contain drug with weak basic properties based on Kollidon® SR.....	59
<i>S. Georgieva and Y. Koleva.</i> Metabolic estrogenic activity of some endocrine disruptor chemicals.....	65
<i>S. Lazarov, R. Nikolov, A. Momtchilova and E. Yanev.</i> Effects of nimesulide on the phospholipid composition of the alveolar surfactant in rats with model of the septic respiratory distress syndrome.....	77
<i>A. Stoimenova, A. Savova, M. Manova, G. Draganov, G. Petrova and A. Zlatkov.</i> Medicine interactions with Ginkgo biloba.....	83
<i>E. Kozuharova, P. Mihnev and Pier-Luigi Nimis.</i> The Key-to-Nature Project – interactive e-tool for studying and identification of medicinal plants.....	91
<i>H. Lebanova, E. Grigorov and I. Getov.</i> Materiovigilance – Basic Concepts And Legislative Framework.....	98
<i>B. Kirilov, E. Grigorov and I. Getov.</i> Study on the use of antioxidant vitamins on the bulgarian market.....	104
Reviews	
<i>D. Obreshkova.</i> Analytical study and quality control of bulgarian drugs with antioxidant activity.....	108
Instructions To Authors	118

ФАРМАЦИЯ 1-4/2011

ISSN 0428-0296

УДК 615

Организационен секретар *Св. Цветанова*
Стилова редакция *Св. Цветанова и д-р Б. Станчева (на англ. ез.)*
Корекция *Св. Цветанова*
Терминологичен и семантичен контрол *д-р Б. Станчева*
Форматиране *О. Маркова*

Подписана за печат на 09.01.2011 г.

Печатни коли 15, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

ПРОУЧВАНЕ НА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ВИТАМИНИ С АНТИОКСИДАНТНИ СВОЙСТВА И АНАЛИЗ НА ПАЗАРА В БЪЛГАРИЯ

Б. Кирилов¹, Е. Григоров² и И. Гетов²

¹Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

²Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

Резюме. Витамините с антиоксидантни свойства (А, Е, С, В₂) са биологично активни вещества, които през последните години стават все по-популярни и се предписват и отпускат широко от лекарите и фармацевтите. Целта на настоящата работа е да разгледа възможностите за приложение на тази група витамини при повлияване на симптомите на невродегенеративни заболявания и времеви анализ на българския пазар. Обектите на проучване са разделени в различни категории – водно- и мастноразтворими витамини, степен на антиоксидантна активност, законодателен статут (лекарствен продукт или хранителна добавка) и регистрационна процедура (разрешение за употреба/регистрация/уведомление), най-често използвани фармацевтични форми, обем на продажби и др. Проучването на практиката на приложение и пазара е направено във връзка с големия научен интерес към използването на антиоксиданти в профилактиката и лечението на невродегенеративни заболявания, чиято патогенеза е свързана с действието на свободните кислородни радикали. Използвани са данни от български и международни медицински списания, интернет източници, експертна оценка и метод Делфи, справки от дистрибутори на едро и данни от IMS България. Анализът на предварителните данни показва, че с най-широко разпространение в практиката и като обем на продажбите са пероралните форми на витамини Е и С.

Ключови думи: невродегенеративни заболявания, оксидативен стрес, антиоксидантни витамини

STUDY ON THE USE OF ANTIOXIDANT VITAMINS ON THE BULGARIAN MARKET

B. Kirilov¹, E. Grigorov² and I. Getov²

¹Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

²Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Summary. Antioxidant vitamins (A, E, C, B₂) are substances that in the recent years become increasingly popular for prescription and dispensing by doctors and pharmacists. The purpose of this work is to consider the application of this group of vitamins in response to the expression of symptoms of neurodegenerative diseases, and analysis of the Bulgarian market. The objects of analysis are divided into different categories – water- and fat-soluble vitamins, degree of antioxidant activity, legal status (medicinal product or food supplement) registration procedure (marketing authorization/registration/notification), most commonly used pharmaceutical forms, sale volumes and values. The market survey was done in conjunction with the great scientific interest in the use of antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases whose pathogenesis is related to the action of free oxygen radicals. We have used data from Bulgarian and international medical journals, Internet sources, expert opinion and Delphi method, reports from distributors and data from IMS. The data analysis shows that the most widespread in practice and as sales are the oral forms of vitamin E and C.

Key words: neurodegenerative diseases, oxidative stress, antioxidant vitamins

Въведение

Витамините са по природа нискомолекулни органични вещества, необходими в минимални количества за нормалната жизнена дейност на човека и животните [3]. Известни са над 30 ви-

тамина. Те влияят (пряко или като активни съставки на ензими, нуклеотиди) на растежа, обмяната на веществата, функциите на имунната, нервната, ендокринната системи, кръвообразването, кръвосъсирването и др. [4].

Съдържат се предимно в растенията. Някои витамини се синтезират от чревните бактерии.

Могат да се образуват в организма от провитами (каротини, стерини и др.).

Биват мастноразтворими (А, D, Е, К) и водноразтворими (С и група В).

Според съвременната класификация витамините с антиоксидантни свойства са мастноразтворими и водноразтворими и са представени на табл. 1.

Таблица 1. Витамини с антиоксидантни свойства

Витамини с антиоксидантни свойства	
Мастноразтворими:	Водноразтворими:
Витамин А (Retinol)	Витамин С (Ascorbic acid)
Витамин Е (Tocopherol)	Витамин В ₂ (Riboflavin)

Антиоксиданти. Понятието “антиоксидант” в химичен смисъл означава всяко съединение (или химична форма), което макар и в много по-ниски концентрации от тези на оксидирания субстрат значимо забавя и /или спира неговото оксидиране [1].

Свободни радикали. Под този термин се разбират всички химични форми, притежаващи един или повече несдвоени електрони във външните си орбити. Спецификата в активността на свободните радикали се изразява най-общо в следните 3 характеристики: силна реактивоспособност, парамагнетизъм (съществува некомпенсиран магнитен момент при неспрегнатия електрон) и способност да инициират верижни реакции [2].

Антиоксидантната хипотеза е в основата на обяснението на защитните механизми на организма срещу иницирирането и развитието на редица дегенеративни болести. Най-широка популярност в това отношение намериха антиоксидантните витамини, които се предлагат на пазара както индивидуално, така и в мултивитаминни формули. Редица научни колективи проучват ефекта от действието на антиоксидантите [5, 6] както при индивидуалното им приложение, така и при комбинираното им използване. В последните две десетилетия са проведени и голям брой проучвания за действието на антиоксидантните витамини при невродегенеративни заболявания и по-специално при болестите на Алцхаймер [7, 8] и на Паркинсон [9, 10].

Материал и методи

Целта на настоящата разработка е да се анализират възможностите за приложение на витамините с антиоксидантни свойства (А, Е, С, В₂) при повлияване на симптомите на невродегенеративни заболявания и времеви анализ на българския пазар. Обектите на проучване са разделени в две категории – водно- и мастноразтворими витамини. Проучени са законодателният статут (лекарствен продукт или хранителна добавка), типът на процедурата, приложима за тях, за да достигнат до пазара (разрешение за употреба/регистрация/уведомление), както и са анализирани пазарните данни за този тип продукти в България. Проучването на пазара е направено във връзка с големия научен интерес към използването на антиоксиданти в профилактиката и лечението на невродегенеративни заболявания, чиято патогенеза е свързана с действието на свободните кислородни радикали. Използвани са данни от български и международни научни медицински списания, интернет източници, експертна оценка и метод Делфи, справки от дистрибутори и данни от IMS България.

Резултати и обсъждане

Законодателен статут на витамините

Съгласно действащото законодателство различните витамини могат да се класифицират като:

- лекарства, отпускани по лекарско предписание (РОМ);
- лекарства, отпускани без лекарско предписание (ОТС);
- хранителни добавки (FS).

Контрол върху продажбите и употребата

– Продажбите на хранителните добавки в САЩ и Европа са регулирани по различни принципи. В Европейския съюз съществува списък за разрешените съставки на хранителните добавки, докато в САЩ няма разрешителен режим и регулаторният орган има по-скоро мониторингови функции.

– В ЕС продажбите на хранителни добавки са регулирани с Директивата за хранителните добавки 2002/46/ЕС, която установява хармонизирани правила за етикетите на добавките и въвежда специфични правила за витамините и ми-

нералите, които влизат в състава на хранителните добавки.

– В България местното законодателство е хармонизирано с изискванията на ЕС и за витамините със статут на лекарствени продукти се прилагат процедурите за разрешаване за употреба в Общността – централизирана, децентрализирана и национална, съобразно желанията на заявителите. За хранителните добавки е въведен регистрационен режим, който има характер на уведомление и е публикувана специална наредба на Министерство на здравеопазването във връзка със Закона за здравето и Закона за храните. Облекченият регистрационен режим кара производителите да предпочитат продаването от тях витамини да са със статут на хранителни добавки.

Пазар на хранителни добавки в България

– Според различни източници на данни и експертни мнения на пазара в България се продават около 1500 различни вида продукти със статут на хранителни добавки. Преобладаващата част са на растителна основа, съдържащи витамини и минерални соли.

– В България работят около 50-60 фирми за производство на хранителни добавки, като общите им продажби за 2004 г. по данни на Асоциацията на производителите на хранителни добавки са в рамките на 50-60 млн. лв. годишно.

Продажби

– По експертни мнения между 330 и 350 млн. лв. е общият обем на пазара на хранителни добавки по цени до краен потребител за 2009 г. Това потвърждават и официално изнесени данни през месец март 2010 г. от независимото проучване на IMS Health – изпълнител и доставчик на проучвания на фармацевтичния пазар в световен мащаб.

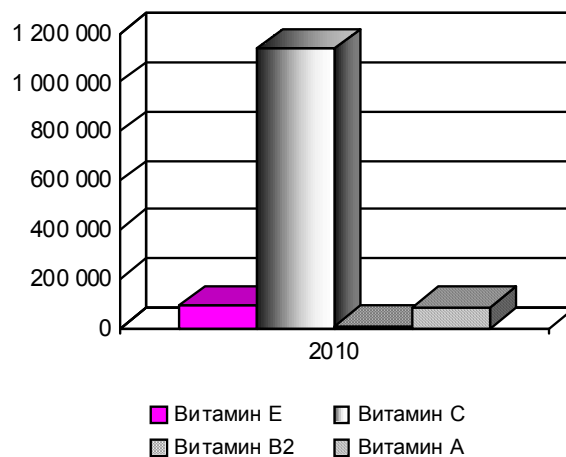
– За първото тримесечие на 2009 г. пазарът на хранителни добавки отбелязва растеж от 18% спрямо същия период на предходната година, се отбелязва още изследването. Фирмата „Валмарк“ утвърждава водещите си позиции на пазара, като за трета поредна година е компанията с най-голям пазарен дял на пазара на хранителни добавки в България – общо 11% на годишна база.

Анализът на данните за продажбите на витамини в абсолютни измерители брой опаковки показва, че най-разпространени са фармацевтични-

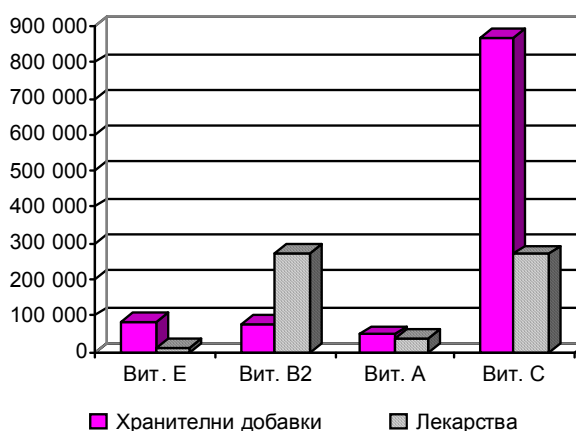
те форми на витамин С, като разликата с останалите витамини е значителна (фиг. 1).

Съществува разлика в продажбите на отделните витамини като хранителни добавки и лекарствени продукти. При витамин С и витамин Е хранителните добавки се продават повече от продукти, регистрирани като лекарства. При витамин А данните показват, че няма разлика в това отношение, а при витамин В тенденцията е обратна и по-продавани са лекарствените продукти (фиг. 2).

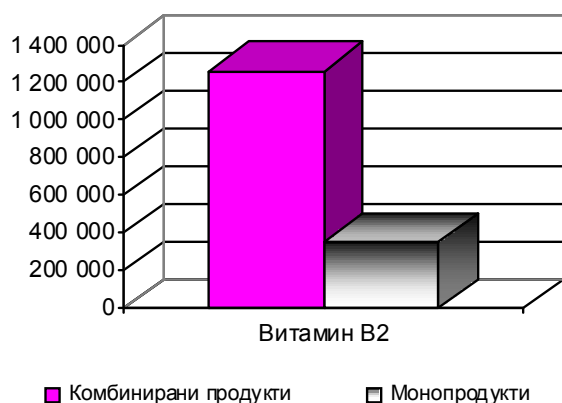
При анализа на данните за продажбите на витамин В₂ се установи, че комбинираните продукти се продават близо 4 пъти повече, отколкото монопродуктите (фиг. 3).



Фиг. 1. Сравнение на продажби на витамини за 2010 г. в брой опаковки



Фиг. 2. Сравнение на продажбите на витамини в брой опаковки като хранителни добавки и лекарства



Фиг. 3. Сравнение на продажби на комбиниран и монопродукти в брой опаковки за 2010 г. на витамин В₂

Заклучение

Проведеното проучване и анализът на данните показват, че на пазара на витамини в България се предпочитат продукти със статут на хранителни добавки пред тези, разрешените за употреба като лекарствени продукти.

От всички витамини с антиоксидантни свойства преобладава групата на водноразтворимите. С водещо приложение в практиката като предписания и продажби са пероралните форми на витамин С, следвани по обем на продажбите и приложение в практиката от формите, съдържащи витамин Е.

Преобладават комбинираните състави сред продуктите под формата на хранителни добавки.

Представените данни ни насочват към проучване на навиците за предписване и употреба на витамините с антиоксидантни свойства и приложението им в терапията на невродегенеративните разстройства, което е обект на следващо проучване.

Библиография

1. Etjens, I. M. et al. The pro – oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. – *Environ. Tox. Pharm.*, **11**, 2002, 321.
2. Barnham, K. J. et al. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. – *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 2004, 205-214.
3. Freidrich, W. Vitamines. Walter de Gruyter & Co; 1988.
4. Bender, D. Nutritional biochemistry of the vitamins. Cambridge University Press; 2003.
5. Behl, C. Int Vitamin E and other antioxidants in neuroprotection. – *J. Vitam. Nutr. Res.*, **69**, 1999, № 3, 213-219.
6. Prasad, K. N., W. C. Cole et B. J. Kumar. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease. – *Am. Coll. Nutr.*, **18**, 1999, № 5, 413-423.
7. Morris, M. C. et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. – *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, **12**, 1998, № 3, 121-126.
8. Kontush, A. et al. Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease. – *Free Radic. Biol. Med.*, **31**, 2001, № 3, 345.
9. Butterfield, D. A. et al. Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. – *Nutr. Neurosci.*, **5**, 2002, № 4, 229-239.
10. Zhang, S. M. et al. Ascherio Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. – *A. Neurology*, **59**, 2002, № 8, 1161-1169.

✉ Адрес за кореспонденция:

Маг. фарм. Богдан Кирилов
Факултет по обществено здраве
Медицински университет
вл. „Бяло море“ № 8
1257 София
e-mail: bogdankirilov@abv.bg

✉ Address for correspondence:

Bogdan Kirilov
Faculty of Public Health
Medical University – Sofia
8, Byalo more, Str.
1257 Sofia
e-mail: bogdankirilov@abv.bg