

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, E. Нике, Г. Момеков и X.-Ю. Махула.</i> Синтез, структура и цитотоксична активност на производно на 2-нитрофенилаланина.....	32
<i>B. 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>M. Манова, И. Пенчева, П. Пейков, Г. Петрова и B. 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>B. Костова, P. 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, P. Николов, A. Момчилова и E. Янев.</i> Ефекти на Nimesulide върху фосфолипидния състав на алвеоларния сърфактант при плъхове с модел на септичен респираторен дистрес синдром.....	77
<i>A. Стоименова, A. Савова, M. Манова, Г. Драганов, Г. Петрова и A. Златков.</i> Взаимодействия на Ginkgo biloba с лекарствени продукти.....	83
<i>E. Кожухарова, П. Михнев, Pier-Luigi Nimis.</i> Проектът „Ключ към природата“ – интерактивно електронно пособие за изучаване и разпознаване на лечебни растения.....	91
<i>X. Лебанова, E. Григоров и И. Гетов.</i> Материовигиланс – основни понятия и законодателна рамка.....	98
<i>B. Кирилов, E. 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>Д. Обрешкова.</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

МАТЕРИОВИЖИЛАНС – ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ И ЗАКОНОДАТЕЛНА РАМКА

Х. Лебанова, Е. Григоров и И. Гетов

Катедра „Организация и икономика на фармацията”, Фармацевтичен факултет, МУ – София

Резюме. Безопасността на пациентите и медицинските специалисти при използването, приложението и употребата на медицински изделия (МИ) е сериозен проблем в Европейския съюз (ЕС) и Европейското икономическо пространство (ЕИО). Свободното движение на медицинските изделия в рамките на Общността и въведеният нотификационен режим от регулаторните агенции налагат отделянето на все повече внимание върху безопасността и намаляването на потенциалните рискове. Последните изследвания сочат, че годишно се регистрират относително голям брой инциденти, свързани с МИ. Обикновено те са докладвани от медицински специалисти и/или производители, което довежда до различни по вид коригиращи действия и мерки. Под безопасност на медицинските изделия се разбира избягването на ненужни или потенциални вреди за пациентите и медицинските специалисти, свързани с тяхното здраве при използването на различните класове медицински изделия. От регулаторна гледна точка е необходимо сътрудничество в рамките на ЕС/ЕИП за усъвършенстване на единната система за бдителност и стимулирането на по-голяма активност от страна на медицинските специалисти. Усилията за подобряване на безопасността на пациентите зависят от установяването на ефективни и последователни политики, регулаторна рамка и образователни програми в цяла Европа. Целта на настоящото проучване е да се направи преглед и да се покаже значимостта на *материовижиланс* за безопасната употреба на медицинските изделия и въвеждането му в практиката и обучението. Безопасността на пациентите е важна част от политическата програма на ЕС. Именно затова в редица документи са разписани задълженията на всички участници в процесите на производство, дистрибуция и употреба на медицинските изделия. Европейската комисия цели да улесни и да подпомогне работата и дейностите на държавите-членки посредством проактивна работа с различни заинтересовани страни: Световната здравна организация, Съвета на Европа и европейски асоциации на пациенти, фармацевти, лекари, медицински сестри, лекари по дентална медицина, производители и болници, като активни участници в цялостния процес на осигуряване на безопасната употреба на медицински изделия.

Ключови думи: безопасност на медицинските изделия, системи за наблюдение на безопасността

MATERIOVIGILANCE – BASIC CONCEPTS AND LEGISLATIVE FRAMEWORK

H. Lebanova, E. Grigorov and I. Getov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Summary. Medical devices (MD) safety for patients and medical specialists in the handling and use of medical devices is a serious problem in the European Union (EU), which takes more and more attention. Recent studies indicate the growing number of incidents associated with MD, which are reported by health professionals and manufacturers and which resulted in different types of corrective actions. Safety is defined as an act to avoid unnecessary or potential harm to patients and medical professionals associated with health in the use of different classes of medical devices. EU/European Economic Area cooperation is necessary from legislative point of view to improve the unified system of vigilance and stimulate greater activity by medical professionals. Efforts to improve patient safety depend on establishing effective and consistent policies, legislative framework and programs across Europe. The aim of the present study is to assess the importance of materiovigilance for the safe use of medical devices and its implementing into practice and education. Patient safety is an important part of the EU policy agenda. That is why in many documents are spelled out the obligations of all participants in the processes of production,

distribution and use of medical devices. European Commission aims to facilitate and support the work and activities of Member States through pro-active work with different stakeholders: the World Health Organization, Council of Europe and European associations of patients, pharmacists, physicians, nurses, dentists, manufacturers and hospitals as active members in this overall process of ensuring the safe use of medical devices.

Key words: safety of medical devices, systems of vigilance control

Увод

Терминът „медицинско изделие” (МИ) включва всичко от висококомпютризирано медицинско оборудване до обикновени дървени шпатули за език. Търсеното въздействие върху човешкия организъм, за разлика от това на лекарствените продукти, не е метаболитно, имунологично или фармакологично.

Съществуват няколко международни системи за класификация на медицинските изделия. Според Global Harmonization Task Force „медицинско изделие” означава всеки инструмент, апарат, машина, уред, имплантат, *in vitro* реактив или калибратор, софтуер, материали или други подобни или свързани изделия, предназначени от производителя да бъдат използвани самостоятелно или в комбинация за постигане на съответните цели:

- диагностика, превенция, профилактика, лечение или облекчаване на заболяване;
- диагностика, наблюдение, лечение, облекчаване или компенсиране на травми;
- изследване, подмяна, модификация, или подкрепа на анатомията или на физиологичен процес;
- подкрепа или поддържане на живота;
- контрол на раждаемостта;
- дезинфекция на медицински изделия;
- предоставяне на информация за медицински цели чрез средствата за *in vitro* изследване на проби от човешкото тяло.

Медицинските изделия не постигат търсеното въздействие върху човешкото тяло чрез фармакологични, имунологични или метаболитни ефекти, но могат да подпомагат тези процеси чрез своите функции.

Регулацията на медицинските изделия е обхватна и бързо развиваща се област, често обременявана от юридически подробности. Въпреки законовите различия в редица страни, трябва да се има предвид, че безопасността на медицинското изделие:

- невинаги може да бъде напълно гарантирана;

- свързана е с ефективността и употребата на медицинското изделие;
- трябва да бъде проследявана през целия жизнен цикъл;
- изисква споделена отговорност между заинтересованите страни.

Изключително важно е безопасността и функционирането на медицинските изделия да бъдат оценявани, когато те са в употреба. В изпитванията преди пускането на пазара могат да бъдат изследвани и предвидени само онези потенциални проблеми с безопасността, свързани с неправилната употреба на медицинските изделия. Нарастващият им дял в ежедневната практика и регистрирането на все по-голям брой инциденти, свързани с МИ, довежда до въвеждането на редица по вид коригиращи действия и мерки.

Цел

Целта на настоящото проучване е да представи основните понятия и законодателната рамка в областта на медицинските изделия в ЕС/ЕИП и да оцени значимостта на материовижиланс за безопасната им употреба и въвеждането им в практиката и обучението.

Материал и методи

В проучването беше направен преглед на основните документи, свързани с безопасността на медицинските изделия:

- Закон за медицинските изделия, в сила от 2007 г. Неговата цел е да гарантира пускането на пазара и/или в действие на медицински изделия, които не застрашават живота и здравето на пациентите, на медицинските специалисти или на трети лица, при условие че изделията се съхраняват, разпространяват, инсталират, имплантират и поддържат в съответствие с инструкциите на производителите и се използват по предназначение [1].

- Директива 90/385/ЕЕС за активните имплантируеми медицински изделия
- Директива 93/42/ЕЕС за Медицинските изделия

- Директива 2000/70/CE
- Guidelines Meddev 2.12-1 rev.6 from December 2009
- Глава седма на Закон за медицинските изделия (Обн. ДВ. бр. 46 от 12 юни 2007).

Резултати

Термини, свързани с осигуряването на безопасността

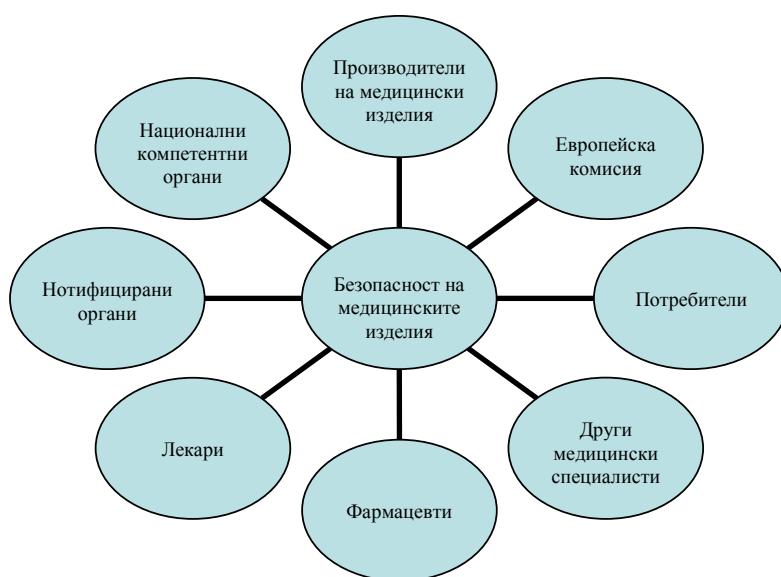
Безопасност на медицинските изделия – термин за проследяването и бдителността, свързана с всички медицински изделия. От законодателна и регулаторна гледна точка това е всеки инцидент или сериозен инцидент, породил риск за пациента, който трябва да се докладва незабавно на националния компетентен орган (Изпълнителната агенция по лекарствата). Други нежелани събития могат да се отчитат на тримесечна база или по желание. Трябва да се считат за инциденти или риск от произшествие сериозните инциденти, които медицинското изделие е причинило или може да причини. Тук спадат смърт или сериозно влошаване на здравословното състояние на пациент, потребител или трето лице.

Реактовижиланс – термин за безопасността, свързан с всички in vitro диагностични медицински изделия. Всяко неспазване или повреда на медико-диагностични in vitro медицински изделия (ИВДМИ) или устройства, които могат да причинят неблагоприятни последици върху чо-

вешкото здраве, трябва да бъде предмет на декларация за реактовижиланс (réactovigilance) [4, 7]. Инцидентът, който е налице, на практика е с косвен ефект за пациента, на клинични последиствия от погрешен анализ на резултатите и с пряк ефект върху потребителя поради опасност, свързана със самото устройство. Във всички случаи рисковете от инциденти трябва да бъдат докладвани по същия начин, както и при доказана авария. Пациенти с подвеждащи резултати от ИВДМИ трябва да уведомят за случая и да опишат използваното ИВДМИ, къде е било употребено и откъде е било закупено (лаборатория, лекарски кабинет, аптека...). Производители, упълномощени представители, дистрибутори и вносители също са задължени да докладват инцидентите (фиг. 1).

Инцидентите, възникнали на територията на България и/или друга държава членка могат да доведат до прилагането на специфични мерки (изтегляне на партиди, допълнителна информация, препоръки за употреба). Информацията за тези мерки трябва да бъде предоставена без забавяне на останалите членки на европейската база данни.

Материовижиланс – термин, свързан с безопасността на материалите, от които са произведени медицинските изделия. Основно значение за изпълнението на утвърдените изисквания в тази насока има биосъвместимостта между материала и човешкото тяло [10].



Фиг. 1. Участници в процеса за осигуряване на безопасност на медицинските изделия

Оценката на биосъвместимостта като част от общата биологична оценка на медицинското изделие следва да взема под внимание следните основни фактори [2, 3]:

- материал(и), използвани при производството;
- предвидени добавки, процеси, замърсители и остатъци;
- разтворими вещества;
- разградими продукти;
- други компоненти и взаимодействия между тях в крайния продукт;
- свойствата и характеристиките на крайния продукт.

Два са фундаменталните въпроса за материовижиланс, на които трябва да бъде даден отговор:

1. Безопасен ли е материалът?
2. Притежава ли необходимите физико-механични характеристики за предложените приложения за него функции?

За първоначална оценка на тези проблеми е необходимо да се извършат химически, морфологични и физико-механични изпитвания като част от охарактеризиращата програма на материалите. Нежеланите реакции при медицинските изделия, причинени от естеството на материалите, обикновено са химични и са породени от различни замърсители или разпадни продукти, които причиняват биологичен ефект върху пациента. При химичното охарактеризиране се оценяват потенциалът на разтворимост на химичните вещества и техните бионаличности.

Морфологичната характеристика разглежда повърхностите на материалите, докато физичните (механични) характеристики разглеждат функционалността и безопасността на изделията.

Според Оксфордския речник от 1997 г. инцидент означава:

- случай, често нежелан, който се наблюдава по време на действие, експлоатация и т.н.
- затруднение, по-малко значимо, последствията от което могат да бъдат сериозни.

Нежелан страничен ефект е всеки нежелан и непредвиден отговор към активното имплантируемо медицинско изделие при правилни условия за употреба, определени от производителя, включително в резултат на недостатъци или непълноти в инструкцията за употреба и всяко събитие, което е причинено от потребителска грешка.

Европейска система за бдителност (наблюдение на МИ)

В Директивите за медицинските изделия е записано изискване към държавите членки да предприемат необходимите стъпки, за да гарантират, че се записва и оценява на централно ниво всяка информация, доведена до знанието им за [4, 5, 6]:

- неизправност или влошаване на характеристиките и/или работа на изделието, както и всяко несъответствие в етикетирването или в инструкциите за употреба, които могат да доведат или са довели до смъртта на пациент или потребител или до сериозно влошаване на неговото състояние;

- техническа или медицинска причина във връзка с характеристиките или експлоатационните качества на изделието по причините, посочени по-горе, което води до системно изтегляне на изделия от същия тип от производителя [8]. Детайли на медицинската система за бдителност и необходимите дейности на производителите, компетентните органи, Комисията, нотифицираните органи и на потребителите са регламентирани в проекта на документа MEDDEV2.12/1: „Насоки на медицинската система за бдителност”.

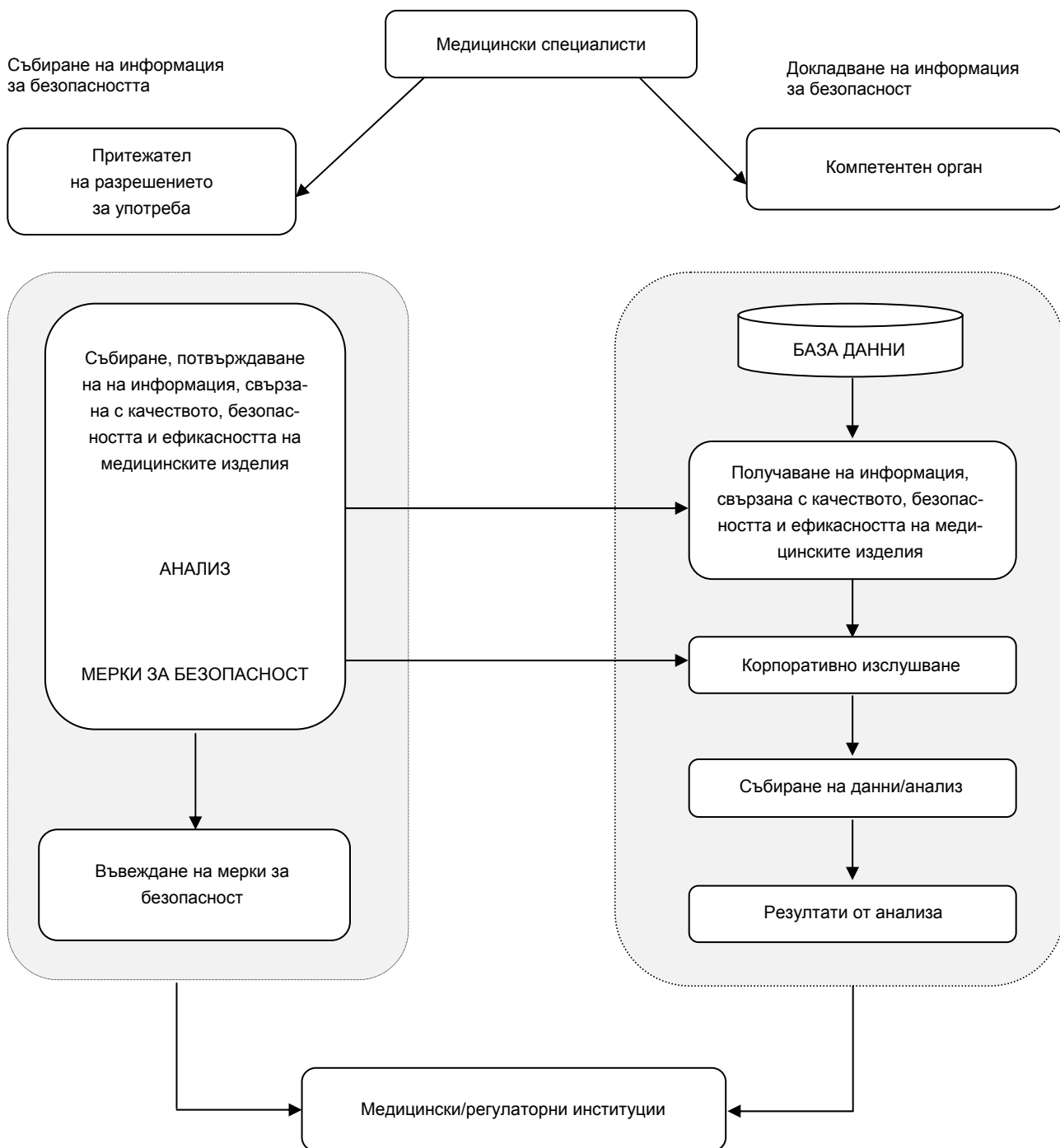
За разлика от Системата за докладване на МИ в САЩ, в Европа само сериозните или потенциално сериозни проблеми с медицински изделия трябва да бъдат докладвани. Подобно на MDR в САЩ Европейската система също въвежда изискване за глобално докладване на инциденти, независимо в коя държава са се случили.

Задължението на производителите на медицинските изделия да въведат и поддържат актуализирана системна процедура за преразглеждане на натрупания опит от изделията в периода след етапа на производство и да въведат необходимите средства за прилагане на необходимите коригиращи условия, е регламентирано в процедурите за оценка на съответствието в приложение II, IV, V, VI, VII и на MDD. Правилното установяване от производителя на тази система за постмаркетингов надзор подлежи на проверки от нотифициран орган.

Когато една държава членка установи, че медицинските изделия, когато са инсталирани правилно, поддържани и използвани по предназначение, могат да застрашат здравето и/или безопасността на пациентите, на потребителите или евентуално на други лица, тя предприема всич-

ки необходими временни мерки за изтегляне на подобни изделия от пазара, за забрана или ограничаване на пускането им на пазара или в действие (фиг. 2). Държавата членка е длъжна да информира незабавно комисията за всички предприети мерки, като посочи причините за своето решение. Комисията започва консултации

със засегнатите страни възможно най-скоро. По този начин предпазната клауза в чл. 8 от MDD дава на държавите членки правото да се намесят незабавно, дори в случаи на правилно маркирани устройства, ако има сериозна опасност за здравето на потребителите, пациентите или трети лица.



Фиг. 2. Основни участници и поток на информация в процеса на безопасност на медицинските изделия

Локална система за безопасност на медицинските изделия

Основната цел на Системата за безопасност на медицинските изделия е да подобри защитата на здравето и сигурността на пациентите, потребителите и други лица, като намали възможността за възникване на инциденти. Това се постига чрез оценка на докладваните инциденти и където е уместно, разпространение на информация, която може да се използва за предотвратяване на повторни инциденти или да облекчи последиците от подобни инциденти.

Заклучение

Представеният преглед на изискванията и значението на основните термини при проследяването на безопасността на пациентите и медицинските специалисти при използването на медицински изделия е важна част от регулаторната рамка в ЕС. Именно тези изисквания са инкорпорирани в редица документи, като детайлно са разписани задълженията на всички участници в процесите на производство, дистрибуция и употреба на медицински изделия. Изучаването и познаването на специфичните изисквания за надзор на медицинските изделия ще помогне за изграждането на разбиране и култура за значението на безопасността и ролята на фармацевта в постмаркетинга.

Библиография

1. Закон за медицинските изделия, Глава седма, Обн. ДВ. Бр.46 от 12 юни 2007
2. Biological Evaluation of Medical Devices, ISO 10993, parts 1-13 (Geneva: International Organization for Standardization [ISO], 2010)
3. Biological Evaluation of Medical Devices, part 1: Evaluation and Testing, ISO 10993-1 (Geneva:ISO,1994)
4. Council Directive 90/385/EEC OF 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices
5. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices
6. Council Directive 2000/70/EC of the European Parliament and of the Council of 16 November 2000 amending Council Directive 93/42/EEC as regards medical devices incorporating stable derivatives of human blood and human plasma.
7. DE Albert and RF Wallin, "A Practical Guide to ISO 10993-14: Materials Characterization, Medical Device & Diagnostic Industry", no. 2 (1998):96-99
8. MEDDEV 2.12-1 rev 6 December 2009 Guidelines on a Medical Devices Vigilance System
9. Medical device regulations. Global overview and guarding principles, world Health Organization, Geneva 2010.
10. Toxicology subgroup, Tripartite Subcommittee on Medical Devices, "Tripartite Biocompatibility Guidance for Medical Devices" (Rockville, MD: FDA, Center for Devices and Radiological Health, 1987).

✉ Адрес за кореспонденция:

Христина Лебанова
Катедра по организация и икономика на фармацията
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
1000 София
ул. „Дунав“ № 2

☎ +359888715286; +359885099796
e-mail: hristina.lebanova@gmail.com

✉ Address for correspondence:

Hristina Levanova
Department of Organisation and Economy of Pharmacy
Faculty of Pharmacy
Medical University
1000 Sofia
2, Dunav Srt.

☎ +359888715286; +359885099796
e-mail: hristina.lebanova@gmail.com
