

ДЕРБИСБЕКОВА УЛДАН БАТЫРХАНОВНА

**«4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин» туындысының
субстанциясы негізіндегі дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын
жасау**

6D110400 - Фармация

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер
Датхаев У.М., фарм.ғ.д., доцент
Омарова Р.А., х.ғ.д., профессор
Рахимов К.Д., ҚР ҰҒА академигі, м.ғ.д.,
профессор, Қазақстанның еңбек сіңірген
қайраткері, ҚР Мемлекеттік сыйлығының
лауреаты
Шетелдік ғылыми кеңесші:
Журавель И.А., х.ғ.д., профессор

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2018

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	5
КІРІСПЕ.....	7
1 ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ СИНТЕТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫ ЖАСАУ МӘСЕЛЕЛЕРІ.....	11
1.1 Зең инфекцияларын емдеудің заманауи әдістері мен даму болашағы	11
1.2 Зеңге қарсы синтетикалық дәрілік заттар сипаттамасы.....	12
1.3 Дәрілік қалыптар алудың заманауи технологиясы.....	27
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	32
2.1 Зерттеу материалдары.....	32
2.2 Зерттеу әдістері.....	34
3 ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ НАРЫҒЫНДАҒЫ ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРҒА МАРКЕТИНГТІК ТАЛДАУ ЖҮРГІЗУ.....	38
3.1 Қазақстан Республикасы нарығындағы зеңге қарсы дәрілік препараттардың ассортиментіне маркетингтік талдау жүргізу.....	38
3.2 Қазақстан Республикасы нарығындағы зеңге қарсы дәрілік препараттардың баға түзілуін талдау.....	41
3.3 Дәрілік препараттар қалпының қолдану қолайлығы мен тиімділікке әсері.....	42
4 4Н-ПИРИДО[4',3':5,6]ПИРАНО[2,3-D]ПИРИМИДИН ТУЫНДЫЛАРЫНАН ДӘРІЛІК ЗАТ СИНТЕЗДЕУ.....	46
4.1 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин туындыларының виртуалды скринингі.....	46
4.2 Базалық құрылым 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин негізіндегі заттардың кітапханасының дизайнын құрастыру.....	48
4.3 Скрининг және дизайн негізінде 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді синтездеу.....	49
4.4 Пиперидинилэтанон субстанциясының сапасын бағалау және тұрақтылығын анықтау.....	61
5 ПИПЕРИДИНИЛЭТАНОН ГЕЛІНІҢ ОҢТАЙЛЫ ҚҰРАМЫ МЕН ҰТЫМДЫ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ.....	81
5.1 Пиперидилэтанон субстанциясы негізінде гельдің оңтайлы құрамын жасау.....	81
5.2 «Anticandid» гелінің ұтымды технологиясын негіздеу.....	88
5.3 «Anticandid» гелінің өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау.....	93
6 «ANTICANDID» ГЕЛІНІҢ САПАСЫН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ САҚТАУ МЕРЗІМІН АНЫҚТАУ.....	96
6.1 «Anticandid» гелінің сапасын бағалау.....	96
6.2 «Anticandid» гелін тұрақтылыққа сынау және сақтау мерзімін	

анықтау.....	102
7 ПИПЕРИДИНИЛЭТАНОН СУБСТАНЦИЯСЫНЫҢ ЖӘНЕ «ANTICANDID» ГЕЛІНІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ.....	107
7.1 Пиперидинилэтанон субстанциясының және «Anticandid» гелінің микробиологиялық белсенділігін анықтау.....	107
7.2 Пиперидинилэтанон субстанциясының жедел және созылмалы уыттылықтарын зерттеу.....	112
7.3 «Anticandid» гелінің аллергизирлеуші әсерін зерттеу.....	121
ҚОРЫТЫНДЫ.....	122
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	124
ҚОСЫМШАЛАР.....	148

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік-құқықтық құжаттарға сілтемелер қолданылған:

ӘН 09140.07-2004	Әдістемелік нұсқаулықтар. Жаңа субстанциялар мен дайын дәрілік құралдардың тұрақтылығын зерттеу және жарамдылық мерзімін анықтау
ҚР МФ.А., 2008.Т.1	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы
ҚР МФ.А., 2008.Т.2	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы
ҚР МФ.А., 2014.Т.3	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы
ҚР СТ 1617-2006	Дәрілік заттарды өндіру. Тиісті өндірістік практика. Негізгі ережелер
МЕМСТ 8.417-81	Өлшем бірлігін қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Физикалық мөлшердің бірлігі.
МЕМСТ 1770-74	Өлшеуіш зертханалық шыны ыдыс. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, сынауықтар және сынау әдістері
МЕМСТ 7625-86 Е	Этикеткалық қағаз. Техникалық шарттар
МЕМСТ 7933-89 Е	Тұтыну қорабына арналған картон. Жалпы техникалық шарттар
МЕМСТ 14192-96	Жүктерді таңбалау
МЕМСТ 17768-90 Е	Дәрілік заттар. Орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау
МЕМСТ 24104-88	Зертханалық жалпылама қолдануға арналған және үлгі таразылар. Жалпы техникалық шарттар
МЕМСТ 25336-82	Зертханалық шыны ыдыстар мен қондырғылар. Түрлері, негізгі параметрлері мен өлшемдері
EUCAST	Микробқа қарсы әсерді сынау жөніндегі Еуропалық комитет стандарты

Дәрілік заттардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау бойынша нормативті-техникалық құжатты құру, келісу және сараптау ережесін бекіту туралы ҚР ДСМ-нің 19 қараша 2009 жылғы №754 бұйрығы.

Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және олардың сапасын бақылау, тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесін бекіту туралы ҚР ДСМ-нің 2009 жылғы 19 қарашадағы №740 бұйрығы.

Биологиялық активті заттарды клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу ережесін бекіту туралы ҚР ДСМ-нің 2018 жылғы 02 сәуірдегі № 142 бұйрығы.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ААҚ	- Ашық акционерлік қоғам
АИТВ	- Адамның иммун тапшылығы вирусы
АНҚ	- Аналитикалық нормативті құжат
АҚ	- Акционерлік қоғам
АТХ	- Анатомиялық- терапиялық-химиялық жіктелу
ББЗ	- Биологиялық белсенді заттар
БАЗ	- Беттік белсенді заттар
БФИ	- Белсенді фармацевтикалық ингредиент
ГВК	- Генитальды- вульвовагинальды кандидоз
ТГТ	- Термогравиметриялық талдау
ДДҰ	- Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
ДЖ	- Дәріханалар желісі
ДЗ	- Дәрілік зат
ДМСО	- Диметилсульфоксид
ДМФА	- Диметилформамид
ДНҚ	- Дезоксирибонуклеинқышқылы
ДҚ	- Дәрілік қалып
ЖАҚ	- Жабық акционерлік қоғам
ЖДҚ	- Жұмсақ дәрілік қалып
ЖИТС	- Жүре пайда болған иммундық тапшылық синдромы
ЖҚХ	- Жұқа қабатты хроматография
ЖРВИ	- Жіті респираторлық вирустық инфекция
ЖМҚ	- Жоғары молекулалы қосылыстар
ЖШС	- Жауапкершілігі шектелген серіктестік
ЖЫС	- Жақын ықтимал саны
ЗҚДЗ	- Зеңге қарсы дәрілік заттар
ЗҚДП	- Зеңге қарсы дәрілік препараттар
ЗҚБ	- Зеңге қарсы белсенділік
ЕО	- Еуропалық одақ
ЕФ	- Еуропалық фармакопея
КТБ	- Колония түзуші бірлік
КСРО	- Кеңестік Социалистік Республикалар Одағы
ҚР	- Қазақстан Республикасы
ҚР МФ	- Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы
ҚС	- Қышқылдық сан
ЛЭК	- Локальды этикалық кеңес
МЕМСТ	- Мемлекеттік стандарт
ММБ	- Медициналық мақсаттағы бұйымдар
МСБ	- Молекулаішілік сутектік байланыстың
МТК	- Минималді тежеуші концентрация
м.ү.	- Миллиондық үлес
МФ	- Мемлекеттік фармакопея

МЦ	- Метилцеллюлоза
НҚ	- Нормативті құжат
НТҚ	- Нормативті-техникалық құжат
ПВП	- Поливинилпирролидон
САП	- Сирек акрилді полимер
СҚҚБ	- Сандық қатынастардың "құрылым – белсенділік"
СҮ	- Стандартты үлгі
ҰФаУ	- Ұлттық фармацевтикалық университет
УК	- Ультра күлгін
Na-КМЦ	- Na-карбоксиметилцеллюлоза
ADMET	- Absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity
AMPS	- Antimicrobial peptides
ATCC	- The American Type Culture Collection
ASP	- Antifungal Stewardship Programme
CDC	- Center for Disease Control and Prevention
EUCAST	- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ICH	- The International Conference on Harmonisation
IPEC	- International Pharmaceutical Excipients Council
PASS	- Prediction of Activity Spectra for Substances
UBI	- Ubiquitin
FDA	- Food and Drug Administration
5-FC	- Flucytosine

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі:

Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016-2020 жылдарға арналған «Денсаулық» мемлекеттік бағдарламасының міндеттерінің бірі ұлттық денсаулық сақтау жүйесін жаңғырту, оның тиімділігін, қаржылық тұрақтылығын қамтамасыз ету деп көрсетілген болатын.

ДДҰ мәліметтері бойынша экономикалық даму қарқынына қарамай барлық әлем елдерінде өлім саны бойынша инфекциялық аурулар алдыңғы қатарда. Қазақстандықтардың ересек адамдар арасында төрттен бір бөлігі әртүрлі дәрежеде сырт тәндегі микоз ауруларынан зардап шегеді. Микробты генезді аурулар профилактикасы мен емдеу кезінде қолданылатын препараттардың антибактериалды химиопрепараттар басты препараттар болып келеді. Ал антибиотикотерапияның кемшілігі – ол микроағзалардың тұрақтылығының үнемі жоғарылауы. Микробтарға қарсы препараттарды дәрігердің белгілеуінсіз қолдану – қоздырғыштардың тұрақтылығының дамуының ең басты себепшісі.

ДДҰ ұсыныстарына сәйкес, елдің фармацевтикалық өнімдерін өндірудің стратегиялық қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында фармацевтикалық нарықтың жалпы көлемінің 20 %-нан кем болмауы тиіс. Бізде бұл көрсеткіш 10-12 % деңгейінде, ал Қазақстандық фармацевтикалық өндірушілер қарапайым дәрі-дәрмектерді немесе импортталатын заттар негізінде генериктерді шығарады. Сондықтан қазіргі таңда белгілі субстанциялардың құрылымына ұқсамайтын радикалды күшті молекулаларды іздеуді жандандырудың маңызы артып келеді. Микробтарға және зеңдерге қарсы белсенділігі бар жаңа құрылымдарды белгілі бағытта синтездеу, биологиялық дәрілік шикізаттар композициясындағы заттарды іздеуден айырмашылығы, әсер етуші заттардың идентификациясын қажет етпейді және скрининг туындыларының белгілі мөлшерін алуға мүмкіндік береді, бұл дамудың тиімділігін едәуір арттырады. Өйткені гетероциклды қосылыстар қазіргі таңда микробқа қарсы әсерге ие жаңа заттардың негізгі көзі болып табылады, осы мақсатта басым түрде құрамында пиримидин сақиналы қосарланған азот жүйелерінің туындыларының негізіндегі белсенді заттарды іздестіру және оның негізінде дәрілік қалып жасау қазіргі таңда, болашағы бар өзекті мәселе болып отыр.

Ғылыми зерттеу жұмысының мақсаты:

4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин туындылары қатарындағы субстанция негізінде зеңге қарсы әсері бар дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау.

Ғылыми зерттеу жұмыстың міндеттері:

1. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы зеңге қарсы дәрілік препараттарға маркетингтік талдау жүргізу.
2. Зеңге қарсы әсері бар 4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин туындылары қатарына скрининг жүргізу және дизайнын құрастыру.

3. Скрининг және дизайн негізінде 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді синтездеу.

4. Синтезделген субстанцияның сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау.

5. Синтез негізінде алынған белсенді субстанциядан дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау.

6. Жасалған дәрілік қалыптың сапасын бағалау және тұрақтылыққа сынау.

7. Жасалған дәрілік қалыптың биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігін зерттеу.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Алғашқы рет:

N-арил/алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо [4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)ацетамидтер туындыларының қатарына бағытталған синтезделіп, олардың құрылымы дәлелденіп, 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанон зендерге қарсы әсері барынша айқындалған фармакологиялық белсенді субстанция ретінде бөлініп алынды.

2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанон субстанциясының негізіндегі оңтайлы құрамды және тиімді технологиямен зенге қарсы гель алынды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы ҚР Әділет министрлігінің №2239, 15.09.2016 ж. «Зенге қарсы дәрілік гелі» пайдалы модельге берген патентпен расталды. Сонымен қатар: тіркеу № 2017/0720.1, 31.08.2017 ж., «Пиперидинилэтанон субстанциясының негізіндегі зенге қарсы әсері бар гель» өнертабыс патентін алуға тапсырыс беріліп оң шешім туралы қорытындысы алынды.

Зерттеу нәтижелерінің тәжірибелік маңыздылығы:

N-арил/алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер туындыларының қатарына синтез жүргізіліп, пиперидинилэтанон белсенді субстанциясы синтезделді.

Пиперидинилэтанон субстанциясының негізіндегі гелдің фармацевтикалық негіздемесі жасалды.

Пиперидинилэтанон субстанциясы мен дайын гелдің өндірістік-тәжірибелік үлгілері жасалып, технологиялық регламент, аналитикалық-нормативті құжаттың жобалары жасалды.

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

1. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы зенге қарсы дәрілік препараттарға маркетингтік талдау нәтижелері.

2. Зенге қарсы әсері бар 4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин туындылары қатарына скринингі мен дизайны және оның негізінде 2-(6-

гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d* пиримидин-4-илсульфанил)ацетамидтердің синтезі нәтижелері.

3. Синтезделген субстанцияның сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау нәтижелері.

4. Пиперидинилэтанон негізіндегі гелдің ұтымды құрамы мен технологиясын жасау нәтижелері.

5. Жасалған дәрілік қалыптың сапасын бағалау және тұрақтылыққа сынау нәтижелері.

6. Пиперидинилэтанон субстанциясы мен «Anticandid» гелінің биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігін анықтау бойынша зерттеулер нәтижелері.

Жұмыстың апробациясы:

Диссертациялық жұмыс бойынша жасалған зерттеулердің негізгі нәтижелері: Международная научно-практическая конференция "Актуальные проблемы фармации и медицины" (Шымкент қ., 2015 ж.), Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: збірник наукових статей IV Міжнародної науково-практичної Internet-конференції (Харьков қ., 2016 ж.), Матеріали X Наук.-практ. конф. Управління якістю в фармації (Харьков қ., 2016 ж.), Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference "Topical Problems of Modern Science and Possible Solutions (Дубай қ., 2016 ж.), V научно-практической конференции с Международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике» посвященной 25-летию независимости РК (Алматы қ., 2016 ж.), V Международная научно-практическая конференция (Харьков қ., 2017 ж.), XII Научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с Международным участием посвященной "Году молодежи" (Душанбе қ., 2017 ж.), Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матер. III Міжн. наук.-практ. інтернет-конференції (Харьков қ., 2017 ж.), XI научно-практическая конференция "Управления качеством в фармации" (Харьков қ., 2017 ж.), 71-я научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с Международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Самарқанд қ., 2017 ж.), Международная научная конференция «Актуальные научные исследования в современном мире» (Переяслав-Хмельницкий қ., 2017 ж.), VI Международная научно-практическая конференция: Актуальные вопросы науки и практики в XXI в. (01-04 июня 2017 г.) (Нижевартовск қ., 2017 ж.), Молодые учёные - медицине: XVI научная конференция молодых учёных Международным участием (Владикавказ қ., 2017 ж.), Наука, технологии, техника: современные парадигмы и практические разработки: сборник научных трудов по материалам I Международного научно-практического форума (Санкт-Петербург қ., 2017 ж.) жинақтарында баяндалған.

Жариялымдар туралы мәліметтер:

Зерттеу нәтижесі бойынша 31 жұмыс жарық көрді.

Web of Science Core Collection және Scopus мәліметтер қорына кіретін халықаралық журналдарда (*h*-индексі 1) 3 мақала, Қазақстан Республикасының Білім және Ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 8 мақала, Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялар материалдарында 9 мақала мен тезистер және Халықаралық қатысуымен өткен ғылыми-тәжірибелік конференция материалдары мен шетелдік басқа журналдар баспаларында 11 мақала жарияланды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертациялық зерттеу жұмысы кіріспе, әдебиеттерді шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, зерттеудің 7 бөлімінен, қорытындылардан, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертациялық жұмыс компьютерлік терімнің 147 бетін құрайды, 28 кесте, 48 сурет бар, пайдаланылған әдебиеттер тізімі 292 атаудан тұрады. Қосымшалар А әріпінен Ш әріпіне дейін тіркелген.

1 ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ СИНТЕТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫ ЖАСАУ МӘСЕЛЕЛЕРІ

1.1 Зең инфекцияларын емдеудің заманауи әдістері мен даму болашағы

Зең инфекциялар — заманауи медицинаның өзекті және қазіргі таңда соңына дейін шешілмеген мәселелерінің бірі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының ақпараттарына сай жер шарының тұрғындарының 90% өмірінде бір рет зең ауруларымен ауырған, ал әрбір үшінші адамда микоздар түрлері кездеседі. Зең инфекциялары санының көбеюі иммун тапшылығы ауруларымен ауыратын адамдар санының өсуімен, сондай – ақ иммуносупрессивті ем қабылдаушылар санының өсуімен де байланысты. АИТВ-мен (адамның иммун тапшылығының вирусы), онкогематологиялық патологиямен, ағзаларды ауыстырумен, жаңа туылған нәрестелерді күтумен қатар жүретін терең, висцералды микоздар жиі кездесетін болған, алдында апатогенді деп саналатын зеңдердің рөлі артып келе жатыр. Қазіргі таңда микоздардың потенциалды қоздырғыштарының түрі 400 ден асады [1-3].

Candida шартты – патогенді ашытқы тәрізді зеңдердің қатарына 170 тен аса түрі енеді. Бұл қатардағы зеңдердің барлық жерде: топырақта, үйде өсіріліген жемістер мен көкөністерде, қалыпты микроағзалардың құрамдас бөлігі болып табылатын зеңдерді өз ағзамызда да кездестіруге болады. Кандидоздың жиі қоздырғыштары *Candida albicans* қатарындағы зеңдер болып табылады. Кандидоз әртүрлі қалыпқа ие (зең окшаулауына байланысты): терілік, шырышты қабаттардың, ішкі ағзалардың және т.б. кандидоз түрлерін ажыратуға болады.

Candida albicans – ауруханалық инфекциялардың негізгі себептерінің бірі (АҚШ-та әр жыл сайын инфицирленудің 46 мыңнан астам жаңдай тіркеледі, олардың 3,5 мыңға жуығы иммун тапшы адамдарда туындайтын, оның ішінде АҚТҚ-инфицирленген және қатерлі ісік науқастары, флуканозол-резистентті кандидоз және зеңді инвазиялар) [4]. CDC (Center for Disease Control and Prevention) ақпараттарына сәйкес, әрбір 3-13 күн сайын инвазивті кандидозды науқастарды емдеу 6 – 29 мың доллар қосымша шығындарды тудырады екен [5-7]. Сонда да инвазивті кандидемиямен ауыратын науқастардың 30% өліп отырады. Ақпараттарға сүйенсек, ЖИТС-пен (жүре пайда болған иммундық тапшылық синдромы) ауыратын науқастарда ауыз қуысы кандидозы 9% дан 31% ға дейін кездеседі, ал ісікпен ауыратын науқастардың 20% ауыз қуысы кандидозының клиникалық белгілерінің кездесетінін зерттеулер дәлелдеді. Гениталді - вульвовагиналді кандидоз (ГВК) жиі кездесетін жағдай. Ересек әйелдердің ГВК-бен 75%-ы өмірінде бір рет ауырады [4, 5]. Репродуктивті жастағы жүкті әйелдерді микологиялық зерттеу нәтижесі вагинальді кандидоз жағдайында 85,3% *Candida albicans* жетекші рөлге ие екенін көрсетті [8-10]. Терінің зең ауруларымен жарақаттануы дерматологиялық нозологияның жалпы құрылымында 2-ші орынға ие [6].

Зең инфекцияларының қарқынды таралуын есепке ала отырып, ЕО елдері және АҚШ-та зеңдерге қарсы бағдарламаларды стратегиялық басқаруды (ASP-Antifungal Stewardship Programme) енгізуде, ол микоздарды емдеуді жақсыландыруға, наукас профиліне негізделе отырып, агенттерді таңдау жолымен зеңдерге қарсы заттарды қолдануға, микроағзаға мақсатталуға, улылығына, шығынына, резистенттіліктің туындау және таралу мүмкіндігіне, зеңдерге қарсы препараттардың ауқымын жақсартуға бағытталған [11 - 18].

Медициналық және фармацевтикалық химияның өзекті мәселесі жаңа тиімді зеңдерге қарсы дәрілік препараттарды (ЗҚДП) жасап шығару болып табылады.

1.2 Зеңдерге қарсы синтетикалық дәрілік заттар сипаттамасы

Зең аурулары немесе микоздар адамның тері ауруларында зеңдер тудыратын топтар екендігі анық. Зең аурулары жұқпалы тері патологиясының маңызды бөлігін құрайды. Микоздық патогендерді тудыратын негізгі көздері: антропофильді зеңдер, зоофильді зеңдер, сондай-ақ шартты патогенді зеңдер және *Candida* түріндегі ашытқы тәріздес зеңдер болып келеді [19].

ДДҰ деректері бойынша, жер бетінің әрбір бесінші тұрғыны микозға ұшырайды, себебі ол инфекцияның жоғары деңгейіне байланысты және көбінесе тырнақтың немесе терінің зақымдануына байланысты.

ҚР дерматологиялық аурудың құрылымында зеңдер инфекциялары пиодермиядан кейін екінші орын алады; наукастанудың орташа жылдық өсу қарқыны 3,9%-ды құрайды [20, 21].

АТХ жіктелуі бойынша зеңге қарсы белсенділігі бар дәрілік препараттарды - бес фармакологиялық топтарға бөлуге болады. Бұл топтар: D - «Дерматологиялық препараттар», G - «несеп шығару жүйелері мен жыныс гормондары», J - «Жергілікті қолдануға арналған микробтарға қарсы препараттар», A - «Ас қорыту жүйесі және зат алмасуы», P - «паразитке қарсы дәрілік заттар, инсектицидтер».

ҚР нарығын зерттеу барысында, химиялық құрылымы бойынша келесі топтар анықталды: имидазолдар - 40%, триазолдар - 23%, аллиламиндер - 21%, полиендер - 8%, пиримидиндер, арендер, морфолиндер, глюкан синтезін тежеушілер, ундецилен қышқылының туындылары - 1 % -ды құрады [20]. Химиялық құрылымы бойынша сонымен қатар, негізгі үш топқа бөлуге де болады, әрқайсысына жеке тоқталатын болсақ:

I топ - азолдар

- имидазолдар: клотримазол, эконазол, миконазол, оксиконазол, кетоконазол.

- триазолдар: флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол.

II топ - аллиламиндер: тербинафин

III топ - басқа зеңге қарсы дәрілік заттар: толнафтат, ундецилен қышқылы, бензой қышқылы және т.б.

Имидазолдар и триазолдар.

Әсер ету механизмі:

- имидазол мен триазолдар - 14- α -стеролдың тежелген диметилазасы және цитоплазматикалық мембранадағы эргостерин биосинтезінің нашарлауы және 14- α -метилстеролдардың жиналуынан зенге қарсы әсер көрсетеді. Бұл метилстеролдар зендердің өсуін басып, функцияларын бұза отырып, фосфолипидтердің ацилді тізбегінің тығыз қабатын бұзады [22-25].

- кейбір азолдар жергілікті қолданғанда цитоплазматикалық мембрананың зендер қарсы өткізгіштігін тікелей өсіреді. Кемшілігі АИТВ инфекциясы кезінде және орофарингеалді немесе асқазан кандидозы кезінде байқалатын азолдарға 14- α -стерол диметилазаны кодтайтын ERG11 мутациясының генде жиналуы. Резистенттіліктің жоғары болуының тағы бір себебі - 14- α -стерол диметилаза өндірісінің жоғарылауынан болып келеді [26-29].

Клотримазол – теміреткі сияқты инфекциялық ауруды жергілікті емдеуде тиімді. Сау теріге жаққандағы клотримазолдың сіңірілуі 0,5% аз болады. Қынапта - 3%-дан 10%-ға дейін. Аз сіңірілген мөлшері бауырда метаболизмге ұшырап, өт арқылы шығарылады. Клотримазол теріде бізгек, эритема, ісік, везикуляция, қышу және есекжем ауруларын тудыруы мүмкін. Қынапта қолданған кезде 1,6%-ға жуық реципиенттер жай ашыту, ал сирек – әлсіз абдоминалды тырысулар, зәр шығарудың едәуір жиілеуі немесе терідегі бөртпелердің пайда болғандығын көрсетеді. Жергілікті қолданғаннан кейін жүйелік уыттылығының жоқтығы байқалады, 1% жақпа май, ұнтақ; 100 мг қынаптық таблеткалар түріндегі дәрілік заттары бар [30-34].

Эконазол – клотримазолға ұқсайды. Дерматофитоз, отомироз және ауыз сүтшесінде қолданылады, 1% жақпа май, 150 мг қынаптық суппозиторий түрінде шығарылады. Аналогы миконазол versicolor пиритиазды, отомироз, тері вульвовагинальді кандидозды емдеуде қолданылатын өте (>90% - емдеу курсы) тиімді препарат, бірақ терілік қолданудан кейін тітіркену сирек пайда болады. Ешқандай жүйелік жанама әсерлер байқалмайды, 2% гель, 2% ұнтақ және ерітінді; 2% қынаптық гель түрінде шығарылады [35-37].

Флуконазол - клотримазолға қарағанда кенірек әсер ету белсенділігіне ие, суда еритін триазол. Ол жұлындық сұйықтыққа жақсы ену қасиетіне ие. Флуконазол 94% сіңіріледі. Пероралді биожетімділігі асқазан немесе ас рН ортасына байланысты емес. Ол көбіне еш өзгеріссіз 25-30 сағат ішінде зәрмен $t_{1/2}$ сыртқа шығарылады. Фунгицидтік концентрациясы қынапта немесе сілекейде ең жоғары мөлшерде байқалады [38, 39]. Сондай - ақ жағымсыз әсерлері байқалады, бүйрек жетіспеушілігінде қолдануға болмайды және жүрек айну, құсу, іштің ауруы, бөртпе және бас ауруын жиі шақырады. ЖИТС-пен ауыратын науқастарда бауырлық трансаминазаның жоғарылауы байқалады. Қолданылуы: қынаптық кандидоз, диссеминирленген кандидоз, криптококты/кокцидиоидты менингит кезінде. Көз тамшысы зенді кератитте тиімді дәрілік зат [40, 41].

Итраконазол - клотримазол мен флуконазолға қарағанда әсер ету спектрі кең. Ол фунгистатикалық, бірақ иммунитеті әлсіз науқастарға ғана қоладанылады. Оның құрылымы имидазолмен (кетоконазолмен) тығыз байланысты итраконазолда стероидты гормондар синтезі жоқ, сондықтан

жоғары гепатотоксикалылықта сирек кездеседі. Қынаптың шырышты қабатында, теріде жиналады, бірақ тері арқылы өтуі нашар, $T_{1/2}$ -30-64 сағ. Итраконазол бауырда метаболизмге ұшырайды. Бас айналу, қышу, бас ауруы, гипокалиемия шақырады. Итраконазол канцерогенді емес, бірақ тышқандар үшін тератогенді, сондықтан жүкті немесе жүктілікті жоспарлап жүрген әйелдерде онхомикозды емдеуде қолдануға тыйым салынады. Ауыр гепатоулылығы сирек бауыр жетіспеушілігі мен өлімге алып келуі мүмкін. Қолданылуы: қынаптық кандидоз, дерматофитоз, онхомикоз. Мөлшері: 100, 200-400 мг [42, 43].

Вориконазол – жүйелік зеңді инфекцияға қолданылатын, екінші ұрпақтағы триазол. Тәуліктік мөлшері - 400 мг/тәулік. Препарат пероралді түрде жақсы сіңеді, ал метаболизмі бауырда жүреді. Байқалатын әсері бөртпеге, бауыр ферментінің жоғарылауына алып келеді. Визуалды бұзылыстар көп таралған, вориканозолды қабылдайтын 30% науқастарда кездеседі, көз жанарының бұзылысы мен түсінің немесе жарықтығының өзгеруі не ұшырайды. Мұндай сырт көзбен қарағандағы өзгерістер әдетте вориканозолды енгізгеннен кейін байқалып, 30 минуттан соң тарайды [44, 45].

Тербинафин – пероралді рецептурада қолжетімді және 250 мг/тәулік мөлшерде қолданылатын синтетикалық аллиламин болып табылады. Ол дерматофитоздарды емдеуде, әсіресе онхомикозды емдеуде кеңінен қолданылады. Тербинафин шамамен 75%-ға жуық оралді сіңіріледі, тек 5% зақымданбаған тері арқылы енеді. Біріншілік метаболизм пероралді биожетімділікті төмендетеді. Липофилді, ағзада кеңінен таралған, ақуызбен тығыз байланысқан плазмалық ақуыз, терілік майда, қатпарлық майда жинақталған, метаболизм арқылы ыдырайды және зәрмен (80%) және нәжіспен (20%) сыртқа шығарылады. Элиминация 11-16 сағаттар бойына қайталап енгізілгенде 10 күнге дейін созылады [46, 47]. Тербинафин зеңдік фермент – сквален эпоксидазанын тежейді. Жанама әсерлері көбіне асқазан – ішек бұзылыстарынан және бас ауруынан тұратын сирек кездеседі. Тербинафин эритеманы, қышуды, құрғақтық, тітіркенуді, қышыма мен бөртпені тудыруы мүмкін. Мөлшері: бір таблеткадан 12 апта бойы қабылданады, онхомикоз кезінде емдеудің 90% жылдамдығына қол жеткізіледі және гризеофульвин немесе итраканозолға қарағанда тиімдірек [48].

Антиметаболит - Флуцитозин (5-FC). Бұл пиримидинді антиметаболит (белсендірілмеген). Зеңдерді жұтып алғаннан кейін 5-фторурацилға, сосын тимидилат синтезінің ингибиторы болып табылатын 5-фтордезоксиридин қышқылына айналады [49]. 5-FC функционалды тар спектрлі және басқа препараттарға қарағанда уыттылығы төмен [50-52].

Басқа да маңызды зеңге қарсы препараттар. Препараттарды қолдануға арналған мөлшер толнафтатты препарат тинеимен ауыратын теріге арналған, 1-3 апта бойы қолданылатын, 1% лосьон / *Ciclopirox olamine* крем тәрізді препарат. Тинеи инфекциялары, *pityriasis versicolor* кандидозында және дермалды кандидоз кезінде қолданылатын жаңа препарат [53, 54]. Онхомикоз, қынаптық кандидозды емдеу кезінде, 1% крем, 1% жергілікті қолдануға

арналған ерітінді, 1% қынаптық крем түрінде қолданылады. Ундецилен қышқылы, фунгистатикалық әсер көрсетеді. Белді теміреткі, жөргектер мен табан зең ауруларында қолданылады. Бензой қышқылы зеңдерге қарсы және бактерияға қарсы қасиеттерге ие. Бұл фунгистат толнофтатқа қарағанда әлсіздеу. Гиперкератотикалық жарақаттануларда оны салицил қышқылымен бірге қолданады. Бутенафиннің *tinea cruris/corporis/pedis* кезіндегі тиімділігі 1% тербинафин кремін жергілікті қолданумен бірдей. Тек қана жергілікті түрде күніне 1-2 рет. *Quiniodochlor* әлсіз зеңдерге қарсы және бактерияға қарсы әсерге ие. Ол дерматофитоз, себореялық дерматит, инфицирленген экзема, фурункулезді емдеуде 3%/4%/8% крем түріндегі препараты қолданылады [55, 56].

Азакумариндердің биологиялық белсенділігі

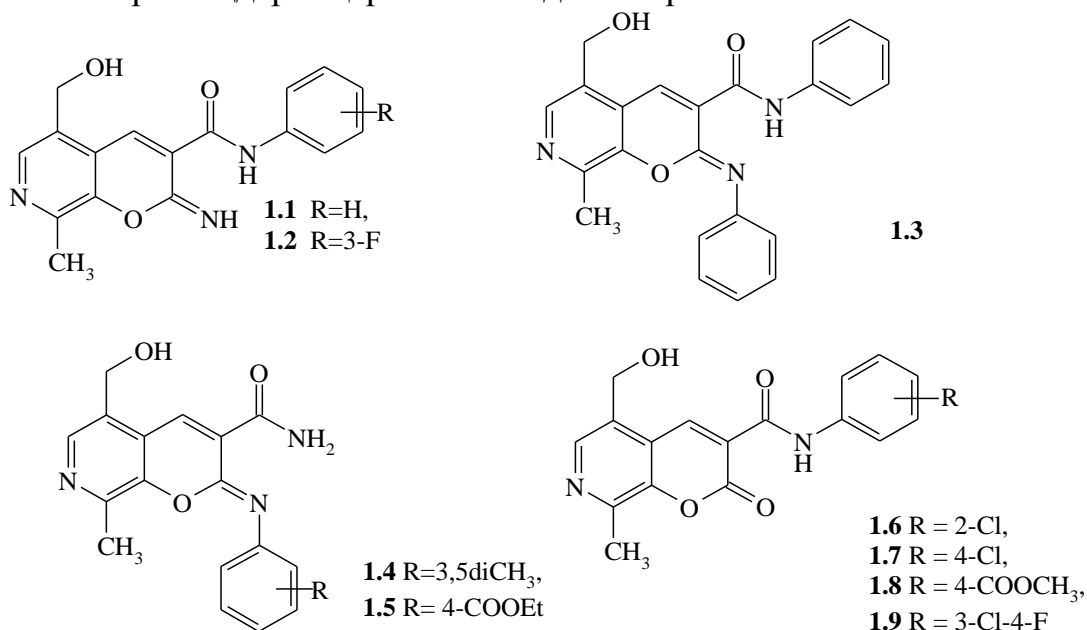
Табиғи және синтетикалық өндірілген кумариндер – медициналық тәжірибеде кеңінен қолданылатын гетероциклды қосылыстар класы. Кумариндер әртүрлі фармакологиялық белсенділікке ие: спазмолитикалық, фотосенсибилизациялық, ісікке қарсы, антикоагулянтты, бактерияға қарсы және басқа да әсерлерге ие [110]. Новобиоцин, хлоробиоцин және кумермицин А1 сынды антибиотиктер бактериалды гиразаның ингибиторлары болып табылады, пенициллиндерге, стрептомицинге және т.б. антибиотиктерге тұрақты грам оң түріне қарсы белсенді. Дикумарин, аценокумарол, бродифакум, тиокломарол, фенпрокумон, дифенакум, варфарин тікелей емес әсерлі антикоагулянттар ретінде қолданылады [1, 2, 97, 110, 136, 137].

Бірақ, кумариндердің биологиялық белсенділігінің кең спектрі мен дамып келе жатқан химиясына қарамай, олардың азатуындыларының (азакумариндер) синтезі, химиялық модификациясы, физика-химиялық қасиеттері мен биологиялық белсенділіктері туралы мәліметтер өте аз. Азакумариндер РІЗҚа киназаның тежеуші ретінде ісікке қарсы белсенділік [138-140], бактерияға қарсы [77, 141-144], простатопротекторлы белсенділік [145], бронходилататор ретінде [146], гипертонияны емдеуге арналған заттар ретінде [147], ойық жараға қарсы белсенділік [148], фототұрақтылықты ұлғайту тәрізді [149 - 151] белсенділіктерге ие.

Азакумариндердің микробтарға қарсы және зеңдерге қарсы белсенділігі бойынша зерттеу жұмыстары И.И.Мечников атындағы микробиология мен иммунология институтында, В.В.Казмирчук жетекшілігінде Украинаның медицина ғылымдарының Ұлттық академиясы мен И.А.Журавель жетекшілігінде, Ұлттық фармацевтика университетінде жүргізілді.

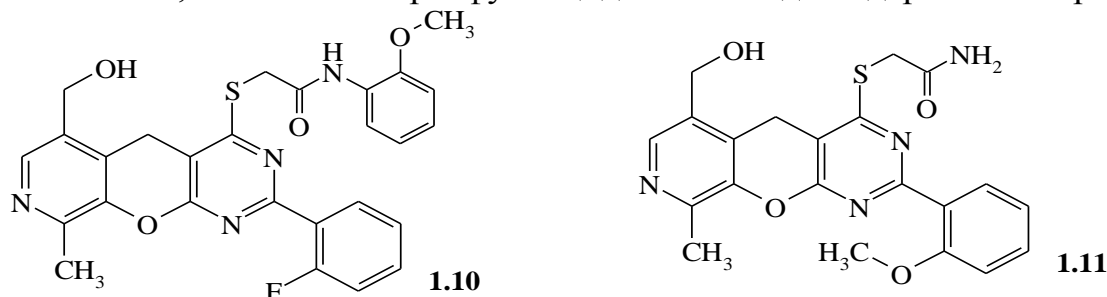
3-R-5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин туындыларының *Candida* қатарының зеңдеріне қатысты қарсы белсенділігін зерттеу кезінде қосындының 6,25-тен 25,0мкг/мл дейін концентрацияда жоғары фунгистатикалық және фунгицидтік белсенділіктерге ие екендігі дәлелденді, бұл көрсеткіш флуказанол препаратымен салыстырғанда 4 есе күшті екендігін көрсетті. Зерттелген туындылардың көбісі *Candida pseudotropicalis*, *Candida*

parapsilosis, Candida kefyр, Candida famata, Candida albicans штамдарына қатысты жоғары зеңдерге қарсы белсенділік көрсетті.



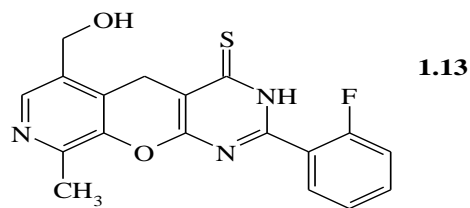
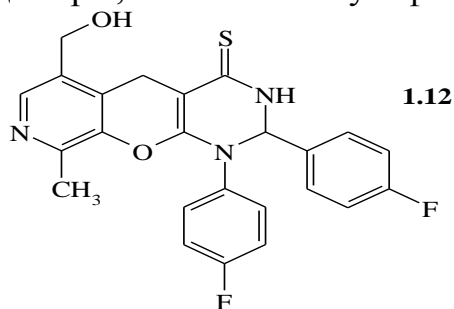
Зеңдерге қарсы жоғарғы дәрежедегі әсерді (сурет **1.1** және **1.2**) қосындылары - 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-Н-арикарбоксамидтердің туындылары, **1.3** қосындысы - 2-фенилимино-5-гидроксиметил-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-фенилкарбоксамид, **1.4** и **1.5** қосындысы - 5-гидроксиметил-8-метил-2-оксо-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-Н-арилкарбоксамид туындылары және **1.6, 1.7, 1.8, 1.9** 2- N^2 -арилимино-3- N^1 -арилкарбоксамидо-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-5-ил)-метилацетат туындылары көрсетті. *Candida albicans* АТСС 885-653 штамдарына қатысты резистенттіліктің пайда болуы да дәлелденді [144, 152 - 157].

6-гидроксиметил-9-метил-4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин туындыларының *Candida, Trichophyton, Epidermophyton* және *Aspergillus* қатарының зеңдеріне қатысты биологиялық әсері зерттелді. Туындылардың *Candida* зеңдерінің 10 штамын флуканозол және гексетидин сынды бақылау препараттарымен салыстыра отырып, антикандидозды әсерін зерттеу нәтижесі **1.10** және **1.11** N-ацетамидті туындылары *Candida albicans* штамдарына қатысты МТК=3,9 мкг/мл жоғары фунгицидтік белсенділік дәрежесін көрсетті.



4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин туындыларының зеңдерге қарсы әсерін зерттеу нәтижесінде микоздар қоздырғышы *Trichophyton rubrum, Epidermophyton floccosum, Aspergillus niger, Aspergillus flavus* (МТК=3,9-31,2 мкг/мл) сынды зеңдердің клиникалық штамдарына қатысты 70% астам

жағдайда жоғары белсенділік дәрежесін көрсететіндігі дәлелденді. Ең жоғары зендерге қарсы әсерді N-арилацетамидтің **1.10**, ацетамид **1.11**, тион **1.12** туындылары, **1.13** 4-алкилсульфанил туындылары көрсетті [158-163].

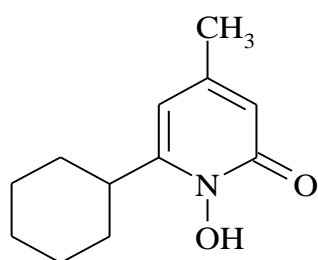


Азакумариндердің зендерге қарсы әсері жеткілікті түрде зерттелмеген, бірақ, азакумариндердің құрамдық бөлігі болып табылатын кумарин де, пиридин де зендерге қарсы жоғары белсенділік көрсететіндіктен, аталған қосындылар тобын жаңа зендерге қарсы препараттарды алу үшін молекулалардың жаңа көзі ретінде қарастырылуына болады.

Диссертациялық зерттеудің объектісі ретінде азакумариндердің ішіндегі ең аз зерттелген 2Н-пирано[2,3-с]пиридин (7-азакумариндер) қосындылары алынды.

Пиридин туындыларының зендерге қарсы әсері

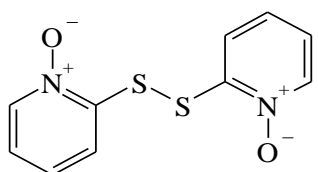
Пиридиндер терапевттік заттар немесе ауыл шаруашылығында зендерге қарсы қолдану үшін кеңінен зерттелген.



1.14

Циклопирокс **1.14** және оның туындылары - циклопироксоламин – әсер ету спектрі кең зенге қарсы зат. Циклопирокс дерматомицеттер, ашытқы тәрізді зендер және басқа да зендерге (*Arthrodermataceae* тұқымы, *Candida* тобы, *Trichocomaceae* тобының кейбір түрлері, *Penicillium* тобы және т.б.) қарсы жергілікті қолдануда тиімді.

Циклопирокс кейбір грам оң штамдарға және грам теріс бактерияларға қатысты белсенді, бактериостатикалық түрде әсер етеді. Микоплазмалар мен трихомонадтардың өсуін бәсеңдетеді. Негізінен тері микоздарына қарсы және қынаптық кандидоздарға қарсы қолданылады, дермафин тоздарды емдеуде тиімді. Ең маңызды қасиеті - **1.14** *Candida albicans* қарсы ұзақ терапияда қолданған жағдайда резистенттілікті тудырмайды [57, 58].

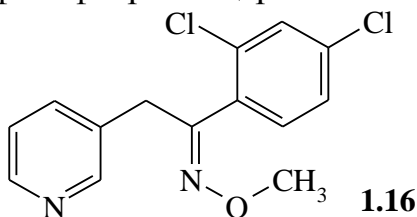


1.15

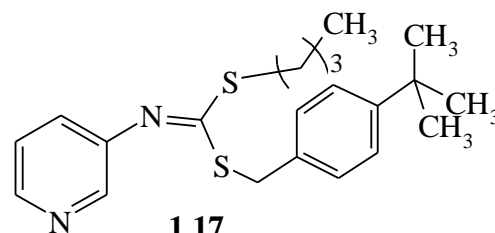
Dipyrithione **1.15** бактерияға және зендерге қарсы әсерлерге ие, сусабындар құрамында қайызғақтарға қарсы және косметика құрамында консерванттар ретінде қолданылады [59].

Пиридин туындыларының қатары мембраналардағы стеролдар биосинтезіне, митозға, жасушалар бөлінуіне және тыныс алу үрдісіне әсер ететін фунгицидтер ретінде өсімдіктерді қорғау үшін қолданылады (1.3) [59 - 60]. Сондай-ақ, *Pyrifenoх* **1.16** және *Buthiobate* **1.17** эргостерол биосинтезін тежейді, ұн тәрізді шықпен, патогенді

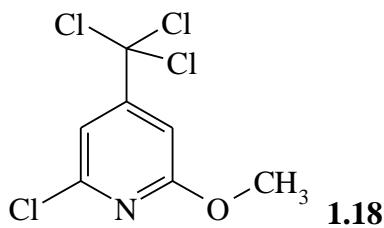
аскомицеттермен, базидиомицеттермен, жүзімдердегі, жемістер мен көкөністердегі дейтеромицеттермен күресуде қолданылады. *Pyroxychlor* **1.18** ДНҚ синтезін бәсеңдетеді және аурулардың топырақтық қоздырғыштарына қарсы қолданылады (мысалы, *Pythium aphanidermatum*) [59-61]. *Fluazinam* **1.19** жүзімдегі сұр шіріткіні, картоптағы фитофторозды емдеу үшін қолданылатын фунгицид [59]. *Boscalid* **1.20** негізіндегі препараттар нағыз ұнды шықты тудыратын *Alternaria*, *Botrytis*, *Mycosphaerella*, *Sclerotinia*, *Monilinia* сынды патогенді зендерге қарсы жоғары белсенділік көрсетеді. Зат зен жасушасындағы алмасу үрдістерін бұғаттайды: тыныс алу үрдісін бәсеңдетеді, энергияның босап шығуын тоқтатады және жасушаның негізгі құрылыстық заттардың өндірілуін тоқтатады. Боскалид фунгицидтік әсермен қатар мәдениеттің өнімділігінде байқалатын айқын физиологиялық тиімділікті қамтамасыз етеді [63, 64]. *Fluopiram* **1.21** тас, шаң және жалған шаңды басшықтың тұқымдарна қарсы, гельминтоспоризды және фузариозды тамыр шіріткілеріне қарсы, тұқымдардың көгеруі мен дақтануға қарсы у ретінде қолданылады. Аскомицеттер мен дейтеромицеттердің таксондарына тиесілі патогендерге қарсы кең спектрлі белсенділікке ие. *Fluopiram* митохондрийдің электротранспортты тізбегіндегі кешенді II-ні тежейді [64]. *Penicillium sp.*, - дан бөліп алынған, табиғи фунгицид *Atpenin* - нің синтетикалық аналогы **1.22** ұнды шық қоздырғыштарына қарсы 100% белсенділікті көрсетеді, ал **1.23** қосынды фитофторозға қарсы 78% тиімді [63-64].



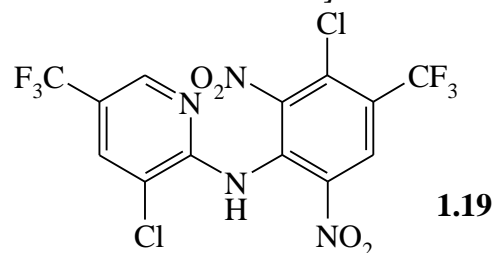
Pyrifenox [2012-008,
Kaczanowska_dissertation, 2014-016]



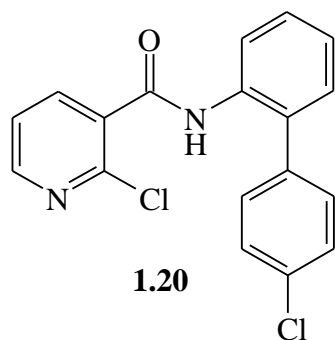
1.17
Buthiobate[2012-008,
Kaczanowska_dissertation, 1991 -001,
2014-016]



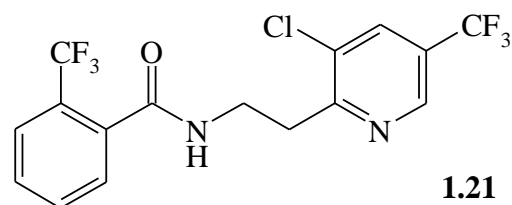
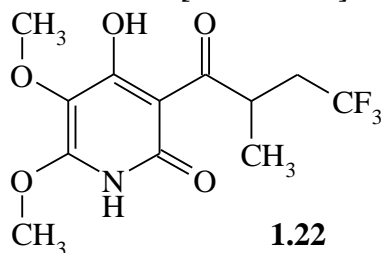
Pyroxychlor
[*Kaczanowska_dissertation*]



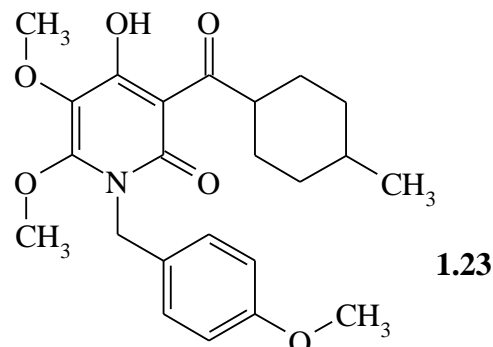
Fluazinam [2012-008]



Boscalid [2014-013]

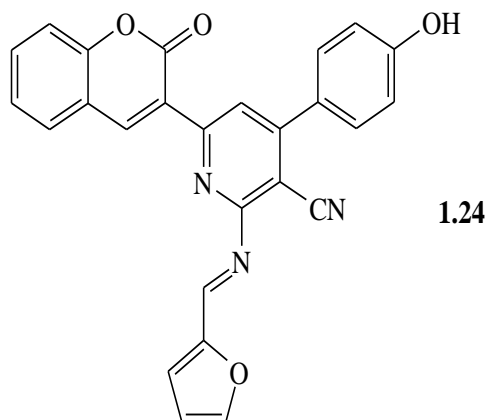


Fluopiram [2014-013]



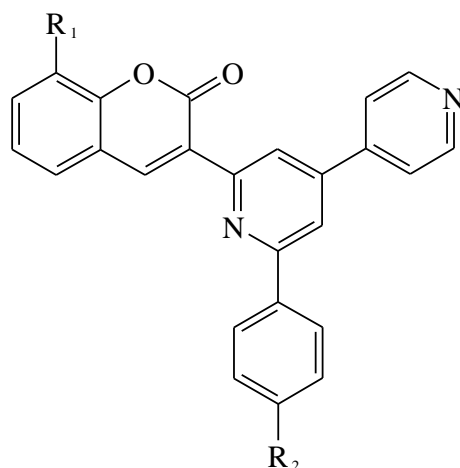
Ауыл шаруашылығында қолданылатын пиридин туындылары

Ғылыми және патенттелген әдебиеттердің зерттеулерінің көрсетуінше пиридин туындылары зеңдерге қарсы белсенділікте жоғары әлеуетке ие [60, 65 - 78].



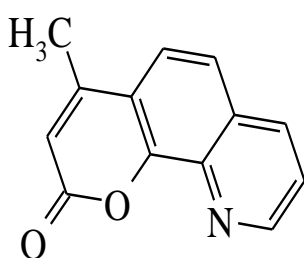
Desai және бірлескен авторлар *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus clavatus* қарсы құрамында пиридиндері бар кумариндердің зеңдерге қарсы әсерін зерттеу үшін бірқатар зерттеу жұмыстарын жүргізді. 2-(Фуран-2-илметиленамино)-4-(4-гидрокси-фенил)-6-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)никотинонитрил **1.24** *Candida albicans* (МТК=250мг/мл), *Aspergillus niger* (МТК=50мг/мл) және *Aspergillus clavatus* (МТК=50мг/мл) қарсы салыстырмалы препарат *Greseofulvin*-мен салыстырғанда 2 есе жоғары биологиялық белсенділік көрсетті [79].

Lad және бірлескен авторлары *Candida albicans* қарсы стандартты препарат *Greseofulvin* (МТК = 500 мг/мл) салыстырғанда ең жақсы зеңдерге қарсы нәтиже көрсеткен, құрамында 3-бипиридинил бар кумариндер **1.25** (МТК=200мг/мл) және **1.26** (МТК=250 мг/мл) екендігі туралы жазылған [80].

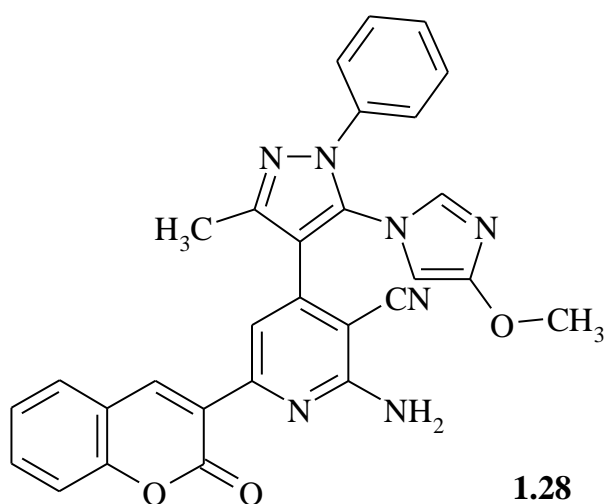


1.25 $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{CH}_3$

1.26 $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OCH}_3$

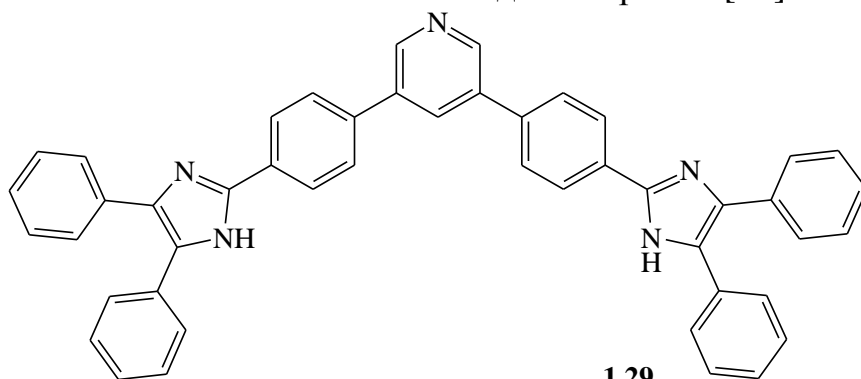


1.27 1-Метил-4-окса-5-аза-фенантрен-3-он құдықтар әдісімен *Aspergillus flavus* және *Candida albicans* қарсы әсерді анықтау тестілерінде салыстырушы препарат амфотерицинге қарағанда 2 есе жоғары нәтиже көрсетті. *Escherichia coli* және *Staphylococcus aureus* қарсы **1.27** микробтарға қарсы нәтижелері эталонды препарат тетрацилинге қарағанда 1,5 есе жоғары нәтиже көрсетті [81].



1.28

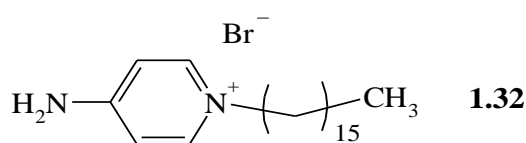
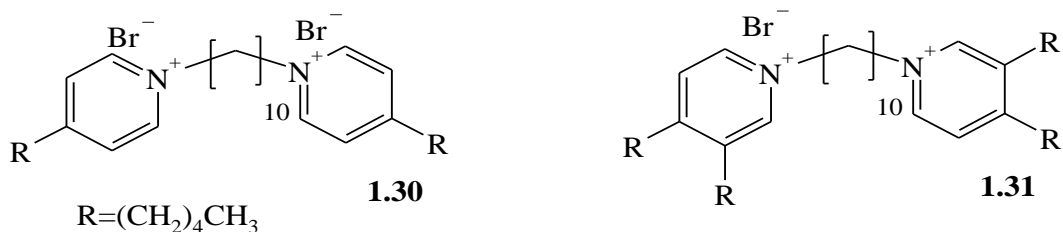
Зеңге қарсы скринингтің нәтижелері бойынша, *Candida albicans* қарсы құрамында кумарин, пиразол және имидазолдың фрагменттері бар 2-амино-3-цианопиридин туындылары **1.28** МТК=250мг/мл айқын белсенділік көрсетті, ал гризеофульвин (МТК=500 мг/мл) [82]. Сондай-ақ, 3,5-бис-[4-(4,5-дифенил-1Н-имидазол-2-ил)-фенил]пиридин **1.29** *Candida albicans* зеңдеріне қарсы итраканозолға қарағанда 2 есе жоғары зеңдерге қарсы белсенділік көрсетті [83].



1.29

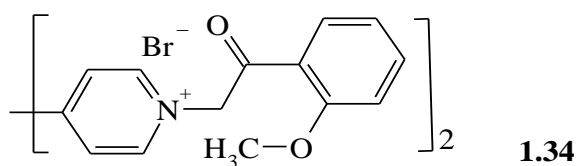
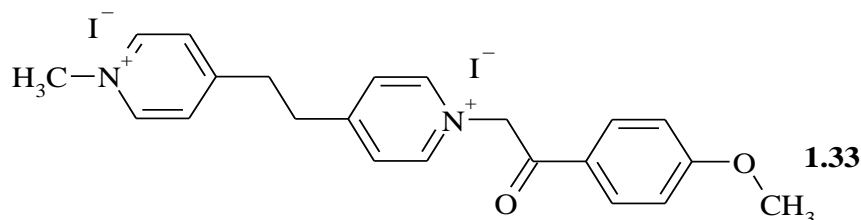
Пиридин тұздары биологиялық әсері кең спектрлі зеңдерге қарсы субстанциялар ретінде зерттелген [84 - 87].

Фосфолипидтерге ұқсас зендерге қарсы препараттарды іздеу нәтижесінде МТК=1.4-2.7мкм/мл диапазонында болатын, *Cryptococcus neoformans* және *Candida albicans* эталонды штамдарына қарсы күшті зендерге қарсы агенттер болып табылатын бис(алкилпиридиний) алкандар қатары синтезделіп алынды [84, 85]. **1.30** және **1.31** екі белсендірек қосылыстарды талдай келе, *Scedosporium prolificans* және *Aspergillus туысына* қарсы фунгицидтік белсенділікке ие екендігі анықталды [85].

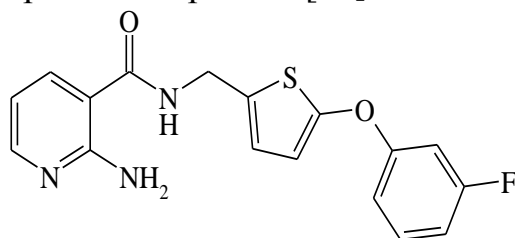


Pangovan және бірлескен авторлары 4-амино-1-гексадецилпиридиния бромидтің **1.32** *Candida Albicans* және *Candida Glabrata* зендеріне қарсы ингибирлеуші белсенділік, *Escherichia coli* және *Staphylococcus aureus* қарсы жоғары бактерияға қарсы белсенділік көрсететіндігін айтып өткен [88].

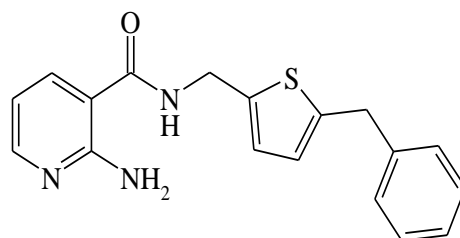
Furdui және бірлескен авторлар ассиметриялы бис-төрттік пиридиний тұздарының сериясын тестіледі. N-метил-N'-(n-метокси-фенацил)-1,2-бис-(4-пиридиниум)этан дийодид **1.33** 0.5 мг/мл концентрацияда құдықтар әдісімен *Rhodotorulaglutinis*, *Candida mycoderma*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger*, *Geotrichum candidum* және *Fusarium graminearum* зендерге қарсы әсерін зерттеу кезінде микроағзаларды тежеудің жоғары дәрежесін көрсетті [89]. Симметриялық бис-төрттік пиридиний тұздарының қатарын зерттеу 0.5 мг/мл (құдықтар әдісі) концентрацияда *Aspergillus niger* қарсы белсенді 1-[2-(2-метоксифенил)-2-оксоэтил]-4-{1-[2-(2-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридин-1-иум-4-ил}пиридин-1-иум дибромидті **1.34** бөліп алуға және сұйылту әдісімен *Bacillus cereus*, *Sarcinal utea* (МТК=0.3125мг/мл) қарсы белсенді МТК-сын анықтауға мүмкіндік берді [73].



Kazutaka Nakamoto және бірлескен авторларының зерттеулері бойынша 2-аминоникотин қышқылының **1.35** және **1.36** туындылары *Candida albicans* (МТК=0,05мкм/мл) и *Aspergillus fumigatus* (МТК=0,78мкм/мл) қарсы жоғары белсенділікке ие екендігі айқындалды, ол GWT1 ақуызының функцияларын тежеу арқылы әсер етеді [90].

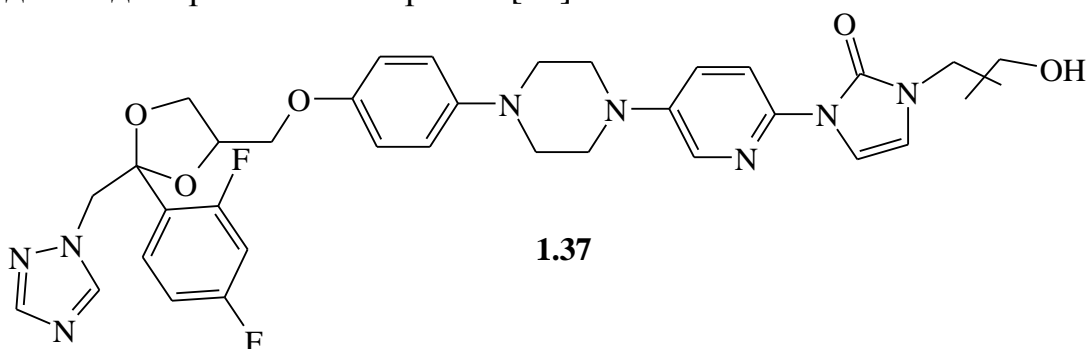


1.35

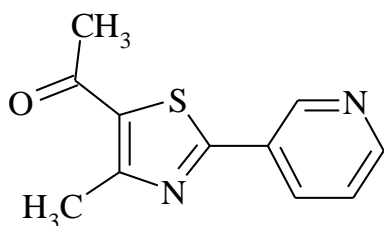


1.36

Liu және бірлескен авторлары итраканозол аналогы, пиридин туындыларының *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigates* және *Aspergillus flavus* қарсы белсенділіктерін айтуда. **1.37** қосындысы тежеуі бойынша ең жақсы нәтижеге ие және биожетімділігі - 42,2%, бұл көрсеткіш итраканозолға (8%) қарағанда 5 есе жоғары және генетикалық токсикология бойынша Эймс тесті **1.37** қосындысында теріс нәтиже көрсетті [91].



1.37

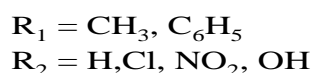
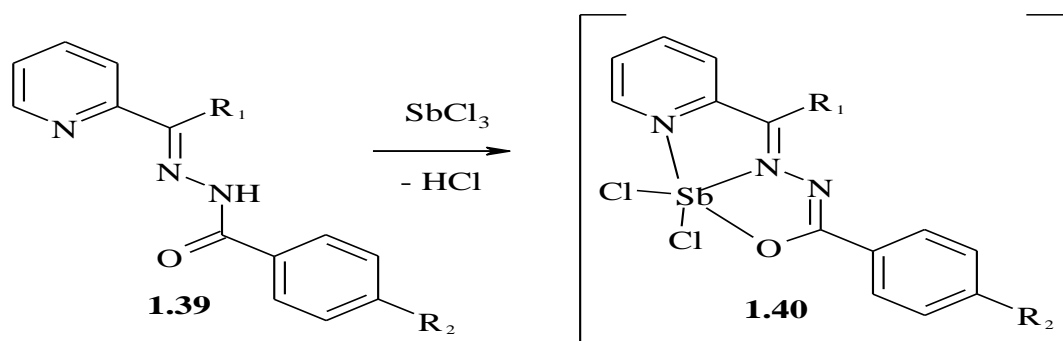


1.38

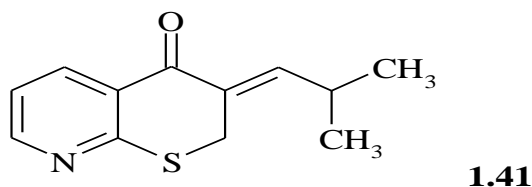
Bondock және бірлескен авторлар *Staphylococcus pidermidis* (МТК=0,24 мг/мл) өсуін тежеуде ампициллинге қарағанда екі есе жоғары бактерияға қарсы белсенділікке ие 5-ацетил-4-метил-2-(3-пиридил) тиазол **1.38** синтездеп алды, ол сондай-ақ *Geotricum candidum* (МТК=0,48мг/мл) қарсы амфотерицинмен бірдей зендерге қарсы белсенділікке де ие [92].

Пиридиннің металмен кешенді туындыларының бастапқы пиридин туындыларына қарағанда микроағзаларды тежеу дәрежесі жоғары [74, 93, 94]. 4-(гидроксиметил) пиридин және 2,6-ди(гидроксиметил) пиридиннің Ag (I) комплексі *Candida albicans* (МТК=10-20 мг/мл) қатысты айқын белсенділік көрсетті [93].

Piló және бірлескен авторларының зерттеулері бойынша **1.40** Sb(III) кешені гидразонның туындылары **1.39**, 2-ацетилпиридин және 2-бензоилпиридин туындыларына қарағанда, нистатин тәрізді екі есе *Candida dubliniensis* қарсы белсенділікке ие екендігі айқын болды [74].



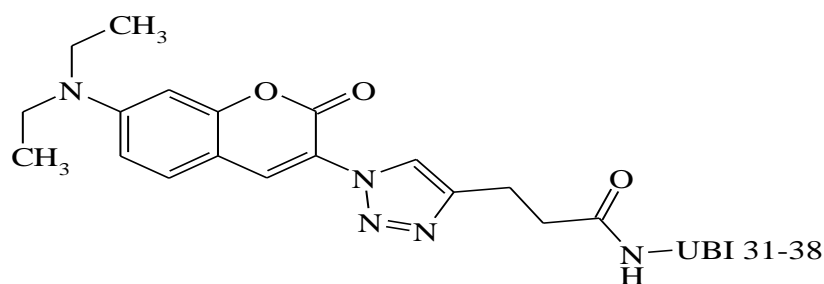
Метил-2*H*-тиопиран[2,3-*b*]пиридин-4(3*H*)-онның 3-орын алмасқан туындысын зеңдерге қарсы белсенділігін *in vitro* зерттеген кезде микроағзаларды тежеу дәрежесі жоғары екендігі анықталды, **1.41** қосындысы *Microsporium gypseum* және *Candida krusei* қарсы флуконазолмен салыстырмалы түрде белсенділік көрсетті, ал *Candida glabrata* қарсы аз белсенділік танытты деп көрсетті [86].



Кумарин туындыларының зеңге қарсы әсері

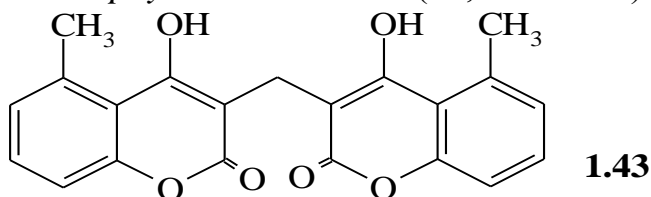
Кумариндердің биологиялық белсенділігі зеңдерге қарсы әсерді де қамтиды [95].

Микробқа қарсы пептидтер (*AMPS* - *Antimicrobial peptides*) әдеттегі антибиотиктерге тұрақты микроағзалардың өсіп келе жатқан санына қарсы жаңа терапевтік заттардың потенциалды көзі ретінде зерттеледі. Микробқа қарсы пептидтердің (*AMPS*) басқа да биологиялық белсенді қосылыстармен тоғысуы басқа да жоғары микробқа қарсы белсенділікке ие және оған да кеңірек спектрлі жаңа туындыларды жасап шығарудың перспективалы жолдарының бірі болып табылады. Пептидо-кумаринді конъюгат **1.42** *Cryptococcus gattii* және *Cryptococcus neoformans* қарсы зеңдерге қарсы әсері *in vitro* зерттелген болатын. Пептидті құрамдас бөлігі ретінде *Ubiquicidin (UBI)* микробқа қарсы пептидтің 31-38 фрагменті қолданылды. Конъюгат **1.42** 0,09 мкмоль/мл концентрацияда *Cryptococcus gattii* (L27/01F) флюконазол – резистентті штамдарын тиімді түрде тежейді, сонымен қатар кумарин немесе триазолды фрагменттері сияқты жеке пептидтерге қарағанда зеңдерге қарсы жоғары көрсеткіштер көрсетті [95-117].

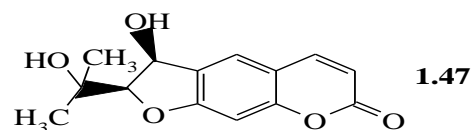
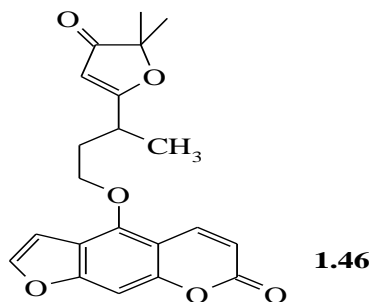
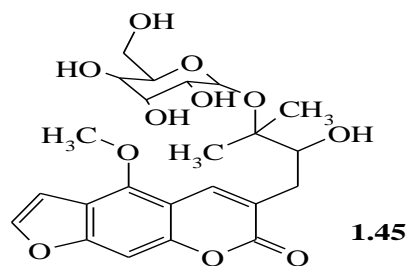
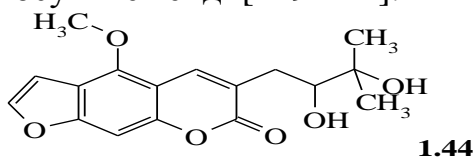


1.42

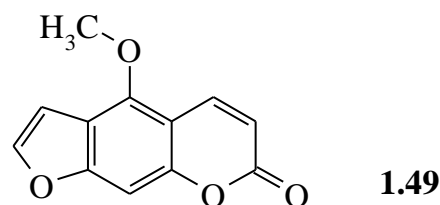
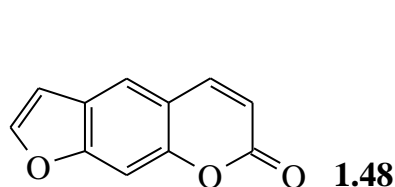
Кумарин gerberinol **1.43** *Candida* туысының зеңдерге қарсы белсенді, дәлірек айтқанда: *Candida albicans* (МТК=39,06мкг/мл), *Candida krusei* (МТК=39,06мкг/мл), сондай-ақ *Escherichia coli* (МТК=19,53мкг/мл), *Staphylococcus dysenteriae* (МТК=4,88мкг / мл), *Staphylococcus typhi* (МТК=4,88мкг / мл) және *Staphylococcus aureus* (19,53 мкг/мл) [118].



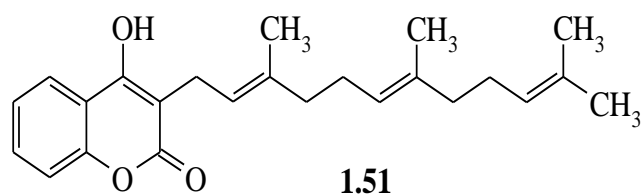
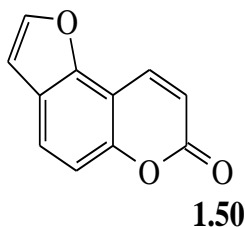
Камерундық өсімдік *Dorstenia turbinata* бөліп алынған 5-метокси-3-(3-метил-2,3-дигидроксибутил) псорален **1.44**, 5-метокси-3-[3-(β-глюкопиранозилокси)-2-гидрокси-3-метилбутил] псорален **1.45** и (2'S, 3'R) -3'-гидроксимармесин **1.47** кумариндер зеңдерге қарсы эталондық препарат нистатинге жақын айқын зеңдерге қарсы белсенділікке ие [119]. О-[3-(2,2-диметил-3-оксо-2Н-фуран-5-ил)бутил] бергаптол **1.46** жақсы, бірақ *Candida* туысының зеңдеріне қатысты, сондай-ақ грам оң және грам теріс бактерияларға қатысты таңдамалы микробқа қарсы белсенділік көрсетті [2007-010, 2009-010]. **1.44-1.47** қосылыстары *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus typhi*, *Citrobacter freundii*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Microsporum audouini*, и *Trichophyton rubrum* МТК=9,76 дан 78,12 дейін мкг/мл концентрацияда сынды зеңдер өсуін тежейді [119-121].



Treculia obovoidea бөлініп алынған псорален **1.48**, және бергаптен **1.49**, 4,88 ден 78,12 дейінгі мкг/ мл концентрацияда *Candida albicans*, *Candida glabrata*, және *Candida krusei* қарсы белсенділік көрсетеді [120].

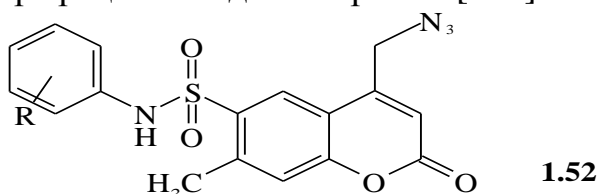


Египеттік өсімдік *Psoralea plicata* құрамдас бөлігі болып табылатын **Bakuchicin 1.50** *Aspergillus niger* (МТК=62,5мкг/мл) және *Saccharomyces cerevisiae* (МТК=125мкг/мл) қатысты белсенді [2013-002]. **Ferulenol 1.51** *Staphylococcus aureus* (МТК=2,4мг/мл), *Streptomyces scabies* (МТК=2,2 мг/мл), *Bacillus subtilis* (МТК=2,0мг/мл), *Bacillus cereus* (МТК=2,1мг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МТК=2,3мг/мл), *Escherichia coli* (МТК=4,8мг/мл), *Aspergillus niger* (МТК=4,7мг/мл) және *Fusarium oxysporum* (МТК=4,6мг/мл) сынды бактериялар мен зендерге қарсы кең, бірақ өте төмен микробқа қарсы белсенділікке ие [2005-010]. **1.51** қосындысы *Mycobacterium aurum* (МТК=2мкг/мл), *Mycobacterium smegmatis* (МТК=0,5мкг/мл), *Mycobacterium phlei* (МТК=2мкг/мл) және *Mycobacterium fortuitum* (МТК=2мкг/мл) сынды микобактерияларға қарсы жақсы белсенділік көрсетті [121].



Ag(I), Co(II), Ni(II), Cu(II) металлокешендер мен құрамында кумариндер бар Шифф негіздерінің зендерге қарсы белсенділігін зерттеу бойынша бірқатар жұмыстар жүргізілді. Алынған мәліметтер кетоконазолмен салыстырылатын, *Candida albicans* қарсы белсенділікке ие [107, 122-128].

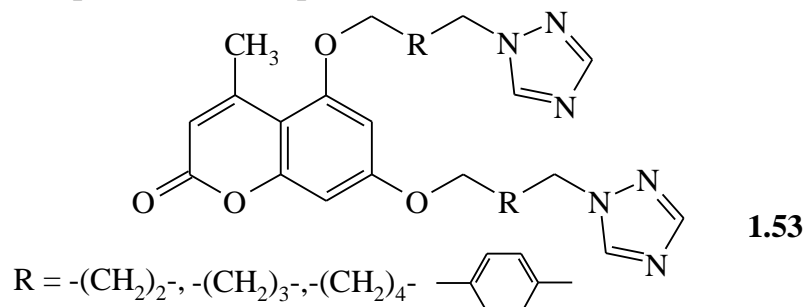
Кумариннің сульфаниламидті туындылары **1.52** сұйылту әдісімен *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Mucor fuscus* және *Fusarium oxysporum* қатысты зендерге қарсы скрининг жүргізілді. Белсендірек қосылыстар **1.52** 4-метил-, 3-метил- және 2-хлор-5-нитро- орын алмастырғыштары *Candida albicans* қатысты МТК=1,4 және 4мг/мл нәтиже көрсетті. 2,6-диметил-, 4-метокси-туындылар **1.52** МТК=2мг/мл концентрацияда *Aspergillus fumigates* тежейді. Бұл қосылыстардың барлығы флуконазолға қарсы жоғарырақ белсенділік көрсетті [129].



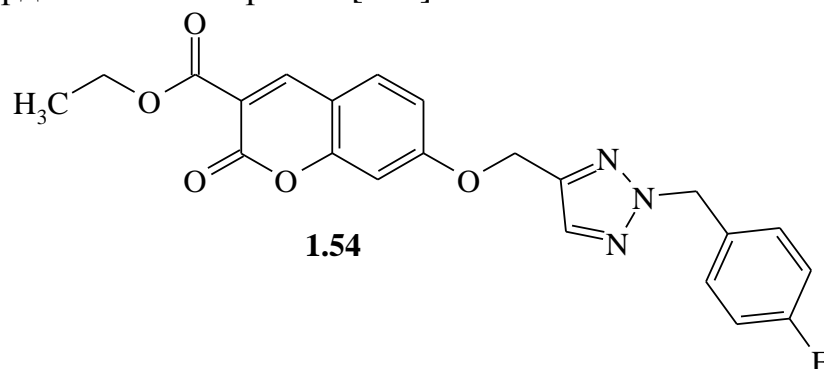
R = H, 3-CH₃, 4-CH₃, 3,4-diCH₃, 2,4-diCH₃, 2,6-diCH₃, 2-OCH₃, 2-OCH₃, 2-OCH₃, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl

1,2,4-триазолға негізделген кумариннің синтезделген туындылары **1.53** сұйылту әдісі арқылы *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* және

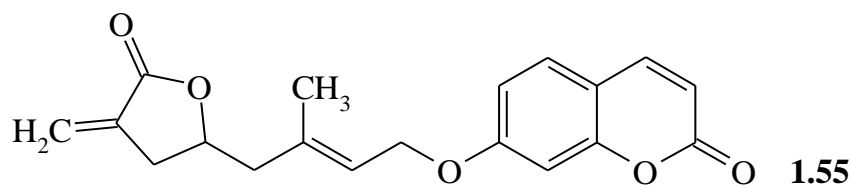
Aspergillus fumigatus қарсы саңырауқұлақтарға қарсы белсенділігі бағаланған болатын. *Aspergillus fumigatus* (МТК=2-64 мг/мл) қатысты барлық қосылыстардың белсенділік нәтижесі эталонды препарат флуканозолмен салыстырғанда жақсырақ нәтиже көрсетті [100].



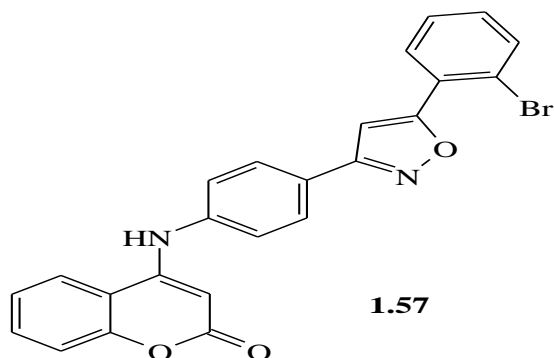
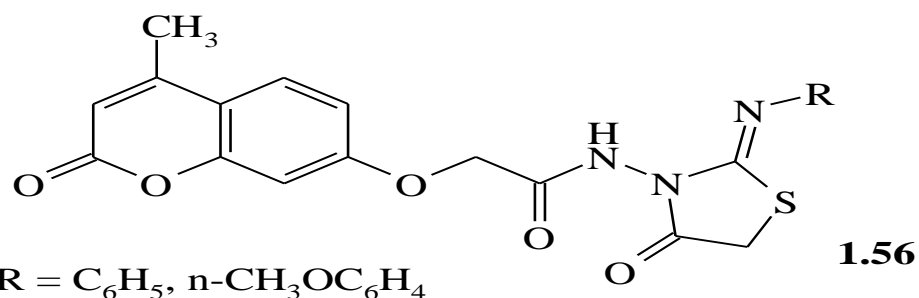
Shaikh және бірлескен авторлар 1,2,3-триазолкумардерді зерттеулер туралы айтуда. Тәжірибе жағдайында **1.54** қосылыстың *Candida albicans* қарсы белсенділігі миконазолмен салыстырғанда екі есе және флуканозол препаратымен бірдей нәтиже көрсетті [130].



Clausenaex cavate жапырақтарынан бөлініп алынған, Excavarin-A деп аталатын γ -Лактон кумарин (7((2E)-4(4,5-дигидро-3-метилден-2-оксо-5-фуранил)-3-метилбут-2-енилокси)кумарин) **1.55**. *Aspergillus fumigatus*, (МТК=0,625мг/мл), *Candida tropicalis* (МТК=0,039мг/мл) және *Mucor circinelloides* (МТК=0,078 мг/мл) қарсы Excavarin-A **1.55** минималді тежейтін концентрациясы салыстырмалы препарат нистатинге карағанда екі есе төмен болды [131].



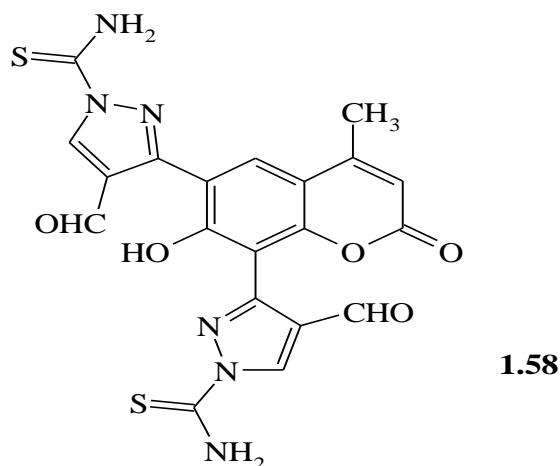
4-метилкумариннің окситиазолинацетамидті туындыларын **1.56** *Aspergillus flavus*, *Aspergillus ochraceus*, *Fusarium graminearum* и *Fusarium verticillioides* қарсы зендерге қарсы белсенділікке тестіледі. Фенилді және р-метоксифенилды орын басушылары бар **1.56** қосындысы *Aspergillus flavus* (МТК=0,1-1 мг/мл және <0,1 мг/мл сәйкес) қарсы жоғары биологиялық белсенділік көрсетті [132].



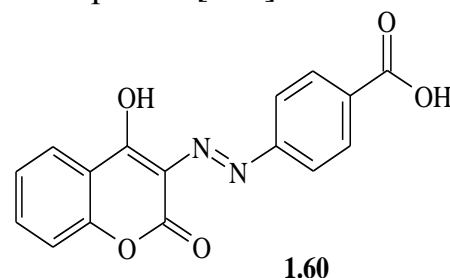
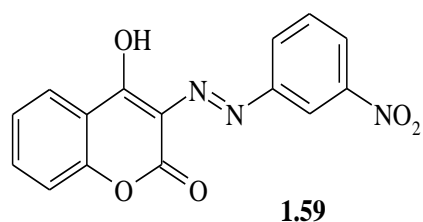
Изоказолкумарин туындыларының зеңге қарсы белсенділігін зерттеу бойынша *Candida Albicans* қарсы тежеуші белсенділікке 2-бромфенил орын алмасқан изоксазолкумарин **1.57** (МТК=25мкг/мл, тежеуші аймағы = 22 мм) ие [133].

Кумариннің бисформилпиразолды туындылары

Aspergillus niger, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* қарсы тестіленді. Тиокарбазонды орын алмастырғышы бар **1.58** қосындысы *Aspergillus niger*в (МТК=12,5мг/мли 25 мг/мл сәйкес) және *Aspergillus flavus* (МТК=25 мг/мл) және *Candida albicans* (МТК=50мг/мл) қарсы флуکانозолға қарағанда 2 есе жоғары зеңге қарсы белсенділік көрсетті [134].



4-гидрокси-3-(арилазо) кумариндер сериясы құдықтар әдісімен зеңдерге қарсы тестіленді. **1.59** және **1.60** туындылары салыстырмалы препарат флуکانозолмен тең *Aspergillus niger*, *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Candida neoformans* белсенділік көрсетті [135].



1.3 Дәрілік қалыптар алудың заманауи технологиясы

Фармацевтикалық аспектілер дәрілік заттың тиімділігі мен қауіпсіздігін анықтайды және фармацевтикалық қалыптар құрастырудың негізі болып табылады [164, 165-167]. Дәрілік қалыптың құрамын жобалау дәрілік қалыптарға қойылатын қатаң талаптар арасындағы ымыраға келуі және

заманауи технологияларды дамыту дәрежесі болып табылады. Дәрілік қалыптарды жасауға қойылатын талаптар арудың түріне, патологиялық үрдістің ошақтануына, БФИ қасиеттеріне, препаратты енгізу жолдарына, қосымша талаптардың болуына байланысты [164, 168, 169]. Қазіргі таңда дәрілік қалыптар номенклатурасы аса кеңейе қойған жоқ, бірақ БФИ -ң өзгертіліп босап шығуына байланысты түрлері көбейді (ұзартылған немесе жеделдетілген). Берілген фармакокинетикалық сипаттамаларға ие ДҚ құрастыру аумағы бойынша зерттеулер әртүрлі микро- және нано- БФИ тасымалдаушылар – дәрілік заттарды жеткізу жүйесінің көптеген түрлерінің суретін алуға мүмкіндік берді [170, 171]. Наноотасымалдаушының типтері мен құрылымдарының сараптамалары, сондай-ақ тасымалдау жүйесіне арналған қосымша заттардың жіктелуін олардың функционалдық белгілері бойынша жұмыстар қазіргі таңда жүргізілуде [167, 168, 172, 173]. Осы тәрізді, ДҚ түсінігінің биофармацевтикалық дамуы қазіргі таңда жоғары тиімділік және қауіпсіз сияқты сипаттамаларға ие ДЗ алу мүмкіндігін береді. БФИ-тің физика-химиялық қасиеттері - бұл БФИ ұсақтылығына, полиформизміне, кристалдығына, оптикалық қасиеттеріне байланысты. Заттың химиялық модификациясы оның ағзада сіңірілуі мен ағзадан босап шығуы кезіндегі кинетикасына айтарлықтай әсер етеді [174]. БФИ қасиеттерін өзгерту үшін фармацевтиканың жалпы нұсқаулықтарын қолданады: тұздардың, кристалдардың, гидраттардың, полиморфты модификациялардың түзілуі [175, 176]. Соңғы кездері көптеген БФИ субстанцияларын нарыққа қатты дисперсиялар (заттың суда еритін тасымалдаушыда болу дисперсиясы) түрінде шығарып жатыр, мұнда тасымалдаушы ретінде полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинил спирті және т.б. қолданылуда [177]. Көмекші заттар, олардың табиғаты мен мөлшері БФИ-ң терапевтикалық белсенділігіне және ДҚ дайындау мен сақтау кезіндегі физико-химиялық сипаттамаларына әсер етеді [178 - 181]. Халықаралық фармацевтикалық ұйымдар (ICH, IPEC, FDA) көмекші заттарды да БФИ қатарында «фармацевтикалық қолдануға арналған» арнайы заттар тобына жатқызуды және олардың сапаларын сәйкес фармакопоялық баптар бойынша бақылауды ұсынды [164, 177]. Қазіргі таңда әлем бойынша ДЗ өндірісінде 500 ден аса көмекші заттар қолданылады. Олардың көп бөлігі ұлттық және халықаралық фармакопояларда (Eur.Ph., Br.Ph., USP, JP) немесе ұлттық анықтамаларда (Inactive Ingredients Guide's of the FDA, Handbook of Pharmaceutical Excipients және т.б.) енгізілген. [177, 178]. Әсіресе ЖДҚ технологиясында көмекші заттардың ассортименті өте кең, олардың негіз ретіндегі орны да ерекше және сан алуан [182]. ЖДҚ (жұмсақ дәрілік қалып) негіздерінің бірнеше жіктелуі бар, олардың дайындау тәсілдері үшін құрастыру қағидасының маңызы өте зор: БФИ мен негіз қасиеттерінің туыстық дәрежесі, БФИ – тің негізде еру дәрежесі. Осындай қағидаларға сәйкес жақпа майлар негіздерін негізгі үш топқа бөледі: липофилді, гидрофилді және липофилді-гидрофилді. Липофилді (гидрофобты) негіздерге жатады: а) майлы негіздер (жануар және өсімдік майлары – шошқа майы, қаздың майы, сиыр майы,

миндаль майы, өрік, шабдалы, күнбағыс, зәйтүн майлары және т.б.), гидрогенизирленген майлар (жануар және өсімдік майлардың өндірісте өңдеу қалдықтары); б) көмірсутекті негіздер (вазелин, парафин, вазелин майы, нафталанды мұнай, озокерит, церезин); в) силиконды (полидиметилсиликон сұйықтығы, полидиэтилсиликон сұйықтығы, полиметилфенилсиликон сұйықтығы, аэросил, эсилон – 4, 5, эсилон – аэросилді негіз). Майлы және көмірсутекті негіздердің ең басты кемшілігі – әсіресе судың қатысуымен ауада жеңіл тотығуы. Майлардың фармацевтикалық индифференттілігі олардың балғындығына байланысты, себебі тотыққан майлар тері мен шырышты қабаттарды тітіркендіреді. Одан басқа, майлы негіздер жағымсыз иіске және бүлдіргіш әсерге ие, БФИ босап шығу жылдамдығын төмендетеді, микробтардың көбеюіне қолайлы орта, жетіспейтін азық өнімдері және гель дайындауға келмейтін заттар. Гидрофобты негіздер ЖДҚ-тың түрін кепілді түрде қамтамасыз етеді, бірақ БФИ-тің босап шығуы мен диффузиясымен байланысты динамикалық үрдістерді минимумға келтіреді, нәтижесінде ДЗ тиімділігі төмендейді [164, 183]. ДЗ өндірушілері гидрофобты негіздерді қолданған жағдайда БФИ концентрациясын жоғарылату есебінен препараттың тиімділігін жоғарылатуы тиіс. Бұдан басқа, мұндай негіздер терінің қалыпты жағдайда жұмыс жасауына кедергі келтіреді, жеке жағдайларда вазелинді негіздегі жақпа майларды қолдануға тыйым салынады. Липофилді-гидрофилді негіздер: а) абсорбционды (липофилді негіздердің эмульгаторлармен балқымалары (сусыз ланолинмен, балауызбен); б) эмульсионды. Бірақ бұл жіктелу көмекші заттар туралы заманауи көзқарастарды толығымен ашып бере алмайды, себебі бір қосынды әртүрлі ДҚ-да қолданылуы мүмкін [164, 184]. Көмекші заттарды тағыда ДҚ-тың физика-химиялық сипаттамалары мен фармакокинетикасына әсері бойынша мынадай топтарға бөледі: қалыптаушы, тұрақтандырушы, әсерін ұзартушы, солюбилизираушы, түзетуші [185], бірақ кейбір авторлар қалыптаушы көмекші заттарды алып тастайды, себебі қалып бірнеше көмекші заттардың әртүрлі технологиялық функциялармен кешенді әсерінің нәтижесінде түзіледі [177]. Тәжіибелік фармация үшін ғалымдар жиі қолданылатын эмульгирлеуші заттардың қасиеттері туралы жалпы ақпаратты халықаралық фармакопееаның негізінде береді, олардың көмегімен мақсатты түрде көмекші заттарды шығарылатын препаратқа қойылатын медико-биологиялық талаптарды ескере отырып таңдауға болады [186]. Қоюлатқыштар, құрылым түзуші және жұмсартқыш заттар ретінде полиэтиленгликоль - 400, эмульгатор № 1, ПЭО, ПВП-3, майсана майы, глицерин, метилцеллюлоза туындылары қолданылады [187]. Заманауи фармацияда микрокристалдық целлюлоза өзінің суда жоғары қозғалтқыш қысымның әсерінен гель тәрізді дисперсиялар түзе отырып, шашырау қасиеті үшін кеңінен қолданылады [188, 189]. Целлюлозаның жоғары химиялық тазалығы мен физиологиялық инерттелігімен, химиялық тұрақтылығы, суда және органикалық ерітінділерде ерімеуі, түсінің, иісінің және дәмінің болмауын қоса алғанда, оны фармацевтикалық және косметикалық өндірісте кеңінен қолдануға мүмкіндік береді [190]. Қазіргі таңда препараттардың жарамдылық

мерзімін ұзарту мақсатында жаңа көмекші заттарды қарқынды түрде іздестірілу жүргізілуде. Әртүрлі тұрақтандырғыш заттарды препараттар құрамына қосу ДЗ-дың ұзақ мерзім ішінде жоғары тиімділігін қамтамасыз етеді, бұл олардың жарамдылық мерзімін ұзартуға мүмкіндік береді, ал бұл медициналық, сондай-ақ, экономикалық түрде үлкен мәнге ие [164, 191]. Жаңа негіздер алуда САП-не негізделген гидрогелдер жұмсақ дәрілік қалыптар үшін болашағы зор болып табылады. Мұндай гелдерді теріге жаққан кезде жіңішке жылтыр қабаттар түзеді, ол препараттың ұзартылған әсерін қамтамасыз етеді, БФИ -тің толығырақ және біркелкі босап шығуын қамтамасыз етеді, шырышты және терілік жоғары бет бойынша оңай таралады, мұздатқыш әсер көрсетеді, улылығы төмен және тітіркендіргіш әсері жоқ. Гидрогелді негіздегі препараттар аппликациясы сыртқы көрінісі бойынша эстетикалық болып келеді және ақпайды, киімге жағылмайды, сумен оңай жуылады [164, 192]. Ертінділерде БФИ ерігіштігін арттыру олардың тиімділігін айтарлықтай арттырады. Сондықтан да фармацевтикалық технологияның маңызды мәселесі суда және липидтерде қиын еритін БФИ ерігіштігін арттыру болып табылады, себебі олардың биологиялық жетімділігі айқын дәрежеде бөлшектердің өлшемі мен коагуляциялану дәрежесіне байланысты. Бөлшектің радиусы кішкентай болған сайын, адсорбция энергиясы да аз болады, бұл бөлшектің фазааралық бетте бекітілу мықтылығын айқындайды. Сондықтан да өте ұсақ бөлшектер бетте жабыспайды. Мөлшері 100 нм кіші бөлшектердің тек агрегатталған түрде ғана бетте жабысатыны тәжірибелермен дәлелденген [193]. Бөлшектердің агрегациясы мен эмульсионды тұрақтылығы арасындағы байланыс фазааралық қабықшаның жоғарыланған реологиялық сипаттамаларымен түсіндіріледі [194]. Бөлшектердің өлшемі тек БФИ транспоттық функциясы мен арнайылығына ғана емес, сондай-ақ бірдей басқа да жағдайларда ағзадан шығу жылдамдығына да әсер етеді [195, 196]. Сондай-ақ БФИ ерігіштігін жоғарылату үшін қосымша еріткіштерді (бензилбензоат, бензил спирті, пропиленгликоль (ПГ), ПЭО және т.б.), гидротропты заттарды (натрий салицилаты және т.б.), солюбилизация мен кешен түзу құбылыстарын қолдануға болады [197]. Фармацевтикалық технологиядағы маңызды мәселелердің бірі – ол ДЗ тұрақтандыру. Ол БФИ -тің химиялық (гидролиз, тотығу, полимеризация және т.б.), физикалық (булану, консистенциясын өзгерту, қабаттану, бөлшектердің іріленуі) және биологиялық (ашыту және т.б.) реакциялардың әсерінен өз қасиеттерін өзгертуі. Осы мақсатта гомогенді ЖДҚ-ды тұрақтандыру үшін әртүрлі химиялық (тұрақтандырғыштар қосу, антиоксиданттар, консерванттар және т.б. қосу) немесе физикалық (сусыз еріткіштерді қолдану және т.б.) әдістерді қолданады [198-200]. Гетерогенді дәрілік жүйелерді (суспензия, эмульсия) тұрақтандыру үшін САП және ЖМҚ сияқты қоюландырғыштар мен эмульгаторлар қолданылады [200, 201]. Дисперсті жүйелерді тұрақтандыру үшін ұсақ дисперсті ұнтақтарды қолданады, бұл физика-химиялық қасиеттері мен құбылыстарына (абсорбция энергиясы, капиллярлық қысым, қабаттар аралық электростатикалық итерілу, қатты бөлшектер құрайтын құрылым қабатының серпімділігі) негізделеді. [201-204]. Басқа жағынан, оңай еритін және

абсорбцияланатын ДЗ үшін босап шығу уақытын ұзарту, ең жоғары концентрациясын төмендету қиын мәселе болып қала береді, мәселені шешу үшін әртүрлі әдістер ойлап табылған (контейнерлер құрастыру, химиялық модификация және т.б.) [205]. Осы тәрізді, физика, химия, биохимияның қарқынды дамуы фармация аумағында да байқалады. Көмекші заттардың қатынасын реттей отырып, ЖДҚ-тың терапевтикалық әсерін ұзақтығын және күшін реттеуге, БФИ биожетімділігін реттеуге, тіндерде жиналуына әсер етуге, элиминация үрдісіне әсер етуге болады. ЖДҚ өндірісінің дамуының негізгі тенденциясы тиімдірек БФИ, заманауи көмекші заттарды қолдана отырып, олардың негізінде этиологиясы мен патогенезін ескере отырып, белгілі бір ауруларды емдеуге арналған жаңа аралас препараттар ойлап табу болып табылады.

Осылайша, ЗҚДП нарығында қазақ ғалымдарының ғылыми жаңалықтарының жоқтығын атап өту керек, сондықтан негізгі мәселе жаңа нағыз зеңдерге қарсы препараттардың отандық өндірісін дамыту болып табылады. Ғылыми әдебиеттің жүргізілген сараптама азакумариндер қатарынан жаңа зеңдерге қарсы препараттар ізденісінің болашағы зор екендігін көрсетті.

Жергілікті препараттар жүйелік антибиотикотерапияға қосымша ретінде де, жеке заттар ретінде де әртүрлі инфекцияларды емдеуде кеңінен қолданылады. Оңтайлы құрамды зеңге қарсы препарат тиімділігімен, аллергиялық әсерінің жоқтығымен және улылық әсерінің төмендігімен анықталады.

Жоғарыда атап көрсетілгендей, құрамы мен технологиясы ғылыми-дәлелденген негіздерге сүйене отырып таңдалған, зең ауруларын емдеуге арналған жұмсақ фармакотерапевтік заттарды құрастыру отандық фармацевтикалық және медициналық ғылым үшін өзекті мәселе және болашағы зор.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Тәжірибелік зерттеулерде ҚР МФ, ЕФ, АНҚ, МЕМСТ, ТШ және тағы басқа да нормативтік құжаттарға сәйкес материалдар, әдістер мен әдістемелер қолданылды.

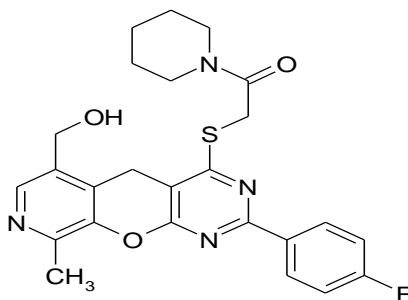
2.1 Зерттеу материалдары

Бастапқы реагенттер – пиридоксальдің гидрохлориді, цианосірке қышқылының ариламиндері, 2-хлор-*N,N*-диалкилацетамидтер – “Acros” (Бельгия), “Sigma-Aldrich” (АҚШ), “Lancaster” (Англия) және “ChemDiv” (АҚШ) фирмалардың реактивтері. Қалған реактивтер мен еріткіштер - “хч” маркасы. Цианотиоацетамид малондинитрил мен күкірттісутегін өңдеу арқылы алынды.

Пиперидинилэтанон субстанциясы, МЕМСТ Р 57129-2016 - спецификалық өзіне тән иісі бар, ақшыл сары түсті синтетикалық аморфты ұнтақ.

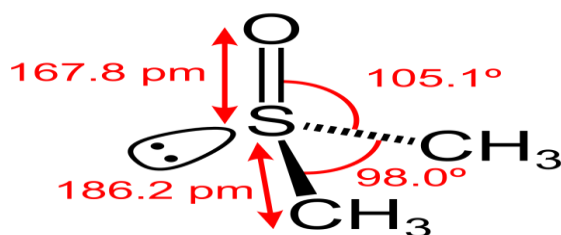
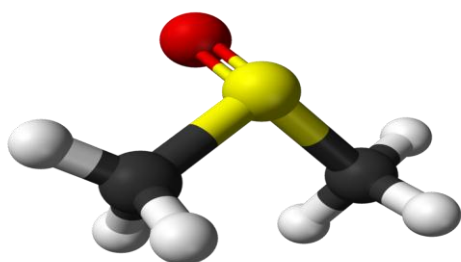
Брутто-формуласы: $C_{25}H_{25}FN_4O_3S$

Молекулярлық масса: 480,57



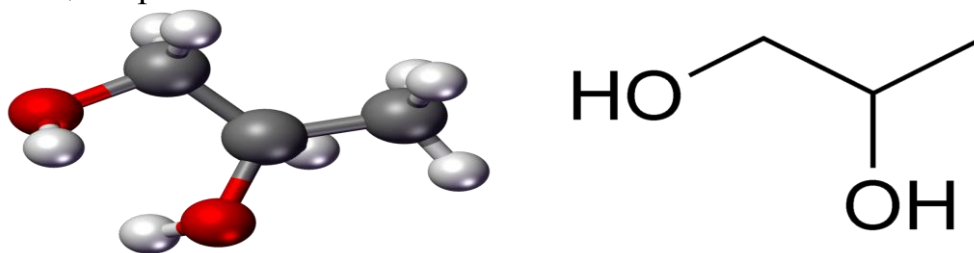
Пиперидинилэтанон субстанциясы негізіндегі гельді дайындау кезінде қолданылатын көмекші заттар:

Димексид (сульфинилбисметан), ҚР НҚ 42-5035-12 - маңызды биполярлы апротикалық, түссіз ашық мөлдір сұйықтық немесе әлсіз ерекше иісті түссіз кристалдар (әлсіздікпен $+18,5^\circ\text{C}$ температурада балқытады). Гигроскопиялық. Сумен және спирттен барлық пропорцияда араласады. Химияның әртүрлі салаларында, сондай-ақ медицинада еріткіш ретінде кеңінен қолданылады.

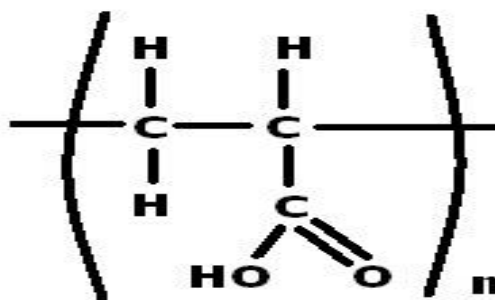


Пропиленгликоль (ПГ), ТШ 6-09-2434-81 - өзіне тән иісі, тәтті дәмі және гигроскопиялық қасиеттері бар түссіз тұтқыр, оттегі және азотты

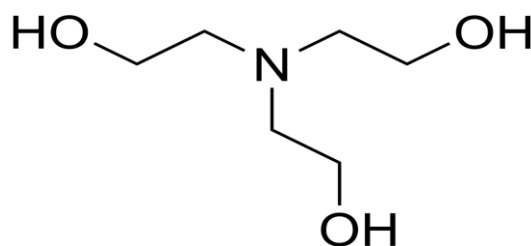
камтитын ең төменгі молекулалық органикалық қосылыстармен толықтай араласатын жақсы еріткіш.



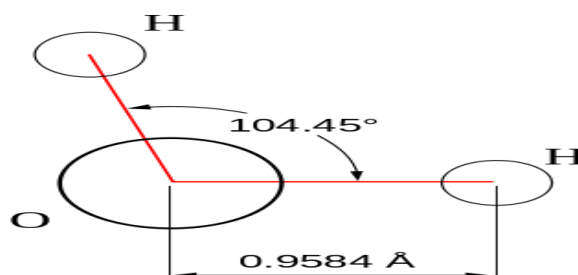
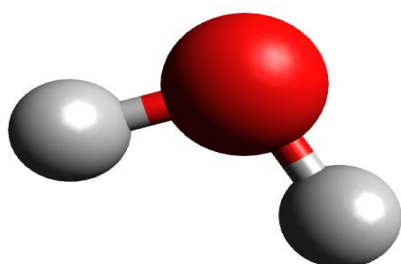
Карбопол Ultrez 20, ТШ 2219-005-29053342-97 - (сирек кездесетін акрилді полимерлер - САП) акрил қышқылының туындылары болып табылатын, белгілі бір жағдайларда және кейбір әдістерді қолдану арқылы гельдер жұмсақ дәрілік қалыптар жасау үшін негіз және қоюландырғыш ретінде пайдаланылатын, эмульсиялы ұнтақ. Құрамында Ultrez 20 карбополдың аз мөлшері бар жүйелер қозғалыс қысымының релаксациялау уақытының аздығымен және молекула аралық күштердің өзара әсері әлсіздігімен сипатталады.



Триэтаноламин, ТШ 2423-168-00203335-2007 - барлық жағынан сумен араласқан, әлсіз негізді түссіз сұйықтық. Бейтараптаушы агент ретінде әдебиет көздеріне сүйене отырып, триэтаноламин таңдап алынды, оның көмегімен рН мәндерінің кең аймағында үнемі тұрақты реологиялық қасиеттері бар гельдік негіздер алуға болады.



Тазартылған су (Aqua purificata), ҚР МФ I, т. 2- түссіз, иіссіз, дәмсіз, мөлдір сұйықтық.



2.2 Зерттеу әдістері

Зерттеудің физикалық және физика-химиялық әдістері

Сипаттамасы:

- ҚР МФ I, т. 1.4, «Субстанциялар» жалпы мақаласы.

- ҚР МФ I, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар*»

атты жалпы мақала талаптарына сәйкес.

Ерігіштігі: ҚР МФ т. 1.4, 25 бет

Идентификациясы:

- УК спектрі. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25.

- ИҚ спектрі. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.24.

- ҚР МФ РК I, т. 1, 2.2.28.

Балқу температурасы: ҚР МФ I, т. 1, 2.2.15

pH: ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3

Тектес қоспалар: ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27

Органикалық еріткіштердің қалдығы: ҚР МФ I, т. 2.2.28, 5.4

Кептіргендегі масса шығыны. ҚР МФ т. I, 2.2.32

Жалпы күл: ҚР МФ I, т. 2.4.16

Сандық анықтау әдістері:

- потенциометрлік титрлеу (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.20)

- УК-спектрофотометрия әдісі (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25)

Зерттеудің микробиологиялық сынаулары

- стерильді емес дәрілік қалыптардың микробиологиялық тазалығын сынау (тіршілікке қабілеттілігі бар аэробты микроағзалардың жалпы санын анықтау) - ҚР МФ т.1, 2.6.12.

- стерильді емес дәрілік қалыптардың микробиологиялық тазалығына (әртүрлі микроағзалардың жеке түрлеріне сынау) - ҚР МФ т.1, 2.6.13.

- ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, *3B категориясы*

Зерттеудің фармако-технологиялық сынаулары

Біркелкілігі. ҚР МФ I, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар*» атты жалпы мақала талаптарына сәйкес.

Бөлшектер өлшемі. ҚР МФ РК I, т. 1, 2.9.21.

Тұтқырлығы. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.8, 2.2.10.

Орамдағы құрам массасы. ҚР МФ РК I, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған заттар*» жалпы мақаласы талаптарына сәйкес.

Зерттеудің биологиялық әдістері

- жедел және созылмалы уыттылықты анықтау [206]

- аллергендік әсерін анықтау [207]

Әдістердің қысқаша сипаттамасы

Пиперидинилэтанон субстанциясының физикалық, физика-химиялық зерттеу әдістері ҚР МФ берілген әдістерге сай жүргізілді.

Балку температуралары (Т.балку.) “Buchi” фирмасының модель В-520 аппаратында өлшенді. Элементтік талдау (С,Н, N, S) EuroVector фирмасының Euro EA-3000 құралында өлшедік. Синтезделген заттардың ¹Н-ЯМР и ¹³С-ЯМР спектрлері “Varian WXR-200” (200 MHz), “Varian Gemini-300” (300 MHz) және “Bruker DRX300” (300 MHz) спектрометрлерінде DMSO-D₆ жазылды, ішкі стандарт – ТМС. Химиялық жылжулар δ (м.ү.) шкаласында келтірілді. ИҚ-спектрлерді KBr таблеткасында “Specord M80” және “Bruker Tensor-27” спектрофотометрлерде өлшенді. Аналитикалық ЖҚХ этилацетат – толуол (1:1), этилацетат – толуол (1:2), этилацетат – гексан (1:2) еріткіштер жүйелерінде Silufol UV₂₅₄ (5см×15см) пластинкасының силикагелінде жүргізілді.

2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді синтездеу әдістемелері

5-Гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-тиоамид
2.

75 мл абсолюттік метанолда 10 ммоль (1.00 г) тиоцианацетамидті ерітеді, ерітіндіні қайнатады, суытып 10 ммоль (2.04 г) пиридоксальдің гидрохлориді мен 12 ммоль (1.2 мл) жаңа айдалған пиперидинді қосып, реакцияны массаны үнемі қозғай отырып, суытады. Түзілген қалдықты сүзеді, метанолмен (2 по 25 мл), сумен (2 по 100 мл) жуып қолданады. Шығым 80%. Т.балку. 213-14°С. ИҚ, ν, см⁻¹: 3410, 1645, 1608, 1420, 1003; ¹Н-ЯМР, δ, м.д.: 2.47 (s, 3H, CH₃), 4.67 (d, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 5.43 (t, 1H, J = 5.7 Hz, OH), 8.22 (s, 1H, H-4), 8.92 (s, 1H, H-6), 9.41 (s, 1H, =NH), 10.40 (br.s, 1H, NH), 11.42 (br.s, 1H, NH). Анал. для C₁₁H₁₁N₃O₂S: расч. N, 16.86; S, 12.86; эксп. N, 16.84; S, 12.8.

2-Арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-тиондар 3.

25 мл пентанол-1-ге 10 ммоль (2.50 г) 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-тиокарбоксамид, 15 ммоль сәйкес ароматты альдегид және 1 ммоль (0.6 мл) пиперидин қостық. Реакцияны массаны кері мұздатқышпен 10 минут қайнатып, қоспаны 60°С салқындатады, 20 мл метанол және 20 мл су араластырып, тұнба толық ерігенше араластырып, 1 мл сірке қышқылын қостып, түзілген тұнбаны сүзгіден өткізіп, метанол (10 мл) және сумен (10 мл-ден 2 рет) жуып, ДМСО арқылы кристалдайды.

2-(2-Арил-6-гидроксиметил-9-метил-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер 4.

5 ммоль (0.28 г) КОН ерітіндісін 10 мл метанол және 10 мл сумен бірге магнитті араластырғышта 50°С дейін қыздырады, сосын 2.5 ммоль 6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-3,5-дигидро-4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-тионды қосады. Алынған ерітіндіге 5 мл метанолдағы 6 ммоль 2-хлор-N-арилацетамид немесе 2-хлор-N,N-диалкилацетамидті салып, араластыра отырып, тағы да 30 минут қыздырады. Түзілген тұнбаны фильтрден өткізіп, метанол (2 рет 5 мл), сумен (2 рет 10 мл) жуып және ДМФА арқылы кристалдайды.

Пиперидинилэтанон субстанциясының биологиялық қауіпсіздігін зерттеу әдістері.

Зерттеудің клиникаға дейінгі зерттеулері (өткір, созылмалы уыттылығын және аллергизирлеуші әсерін зерттеу) Р.У. Хабриевтің «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005 ж.), А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатянттың «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 ж.) әдістемелік нұсқаулықтар негізінде жүргізілді. Жануарлардың тәжірибелері С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ жергілікті этикалық комитетімен (№8 отырысында) мақұлданды. Субстанцияның жедел және созылмалы уыттылығын зерттеу үшін виварийдің стандартты рационындағы, дене салмағы 18-22 г. болатын, 70 тұқымсыз ақ тышқандар алынды. Жануарларды 3 топқа бөлінді 1 бақылау және 2 тәжірибелік, 1 бақылау тобы, әрқайсысында 10 тышқаннан 3 топ болды: 1 топ – бақылау тобы, 2 топ – зерттелуші 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанон субстанциясы берілген топ; 3 топ – зеңге қарсы әсері бар салыстырмалы препарат - Флуцитозин (Flucytosine) берілген топ.

Микробиология зерттеу әдістері

Микробиологиялық тазалыққа сынау

Микробиологиялық тазалыққа сынау ҚР МФ I, 1 т., 2.6.12, 2.6.13 келтірілген «Микробиологиялық тазалыққа сынау» бойынша жүргізілді.

Зерттеу кезінде препарат микробқа қарсы әсері жойылған.

Препараттың 1 г аэробты бактериялардың жалпы саны 10^4 аспайды, саңырауқұлақтардың жалпы саны – 10^2 аспайды, энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар – 10^2 аспайды. *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* тұқымдастарына жататын бактериялардың болуына рұқсат етілмейді. Анықтау агардағы диффузия әдісімен тығыз қоректік ортада микроб-тестерінің өсуін тежеу аймақтарының көлемін салыстыру арқылы жүргізілді.

Микробиологиялық белсенділікті зерттеу

Сұйық және тығыз қоректік ортада сұйылту сериялық әдістерімен субстанция түріндегі 4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин туындыларының *Candida*, *Microsporum*, *Trichophyton* және *Aspergillus* туыстарының грам оң микроағзалардың зертханалық және клиникалық штаммдарына қатысты жоғары зеңге қарсы белсенділігі дәлелденді.

Зерттеудің фармако-технологиялық әдістері

ЖДҚ өндіру кезінде бастапқы заттар мен дайын дәрілік қалыптардың үлгілерін бағалауға үмкіндік беретін заманауи технологиялық, физика-химиялық, құрылымдық-механикалық, биофармацевтикалық және биологиялық әдістер қолданылды.

Біркелкілігі. ҚР МФ I, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар*» жалпы мақала (1-қосымша) талаптарына сәйкес болу қажет.

Препараттың аз мөлшері шыныға салынып, басқа екінші шынымен жабып және диаметрі 2 см болатын нүкте пайда болғанға дейін мықтап басады. Алдымен көзбен, содан кейін төрт есе ұлғайтқыш шыны арқылы көреді. Препарат толығымен біртекті болу керек. Массаның қабаттарға бөлінуі немесе түйіршіктердің болуы жіберілмейді.

Бөлшектер өлшемі. ҚР МФ І, т. 1, 2.9.21 талаптарына сай жүргізілді.

Бөлшектер 100 мкм аспайтын және 90% -дан кем болмайтын мөлшерде болуы тиіс, 150 мкм немесе одан астам бөлшектерге рұқсат етілмейді.

рН. ҚР МФ І, т. 1, 2.2.3. талаптарында берілген потенциометриялық титрлеу әдісі бойынша жүргізілді. 6,5 пен 7,5 аралығы, орташа 7,0.

Тұтқырлығы. ҚР МФ І, т. 1, 2.2.8, 2.2.10 талаптарына сәйкес ротационды визкозиметрлік әдіспен анықталды. Үлгінің реологиялық қасиеттерін CC27/S-SN29766 коаксиальды цилиндрлері бар "Rheolab QC" (фирмы "Anton Paar", Австрия) ротационы вискозиметрінің көмегімен анықталды. Реологиялық параметрлерді зерттеу 20⁰С - 35⁰С температурада, реостат құрамына кіретін MLM U15c термостат көмегімен жүргізілді. Зерттеу үшін үлгінің 25,0 (±0,5) г. алып, сыртқы қозғалмайтын цилиндрге салынып, сынақтың қажетті температурасы беріледі, термостаттау уақыты – 30 мин құрайды. Құрал жабдықталған ақпараттық қамтамасыз ету көмегімен тәжірибе шарттар анықталады: ішкі цилиндрдің жылжу жылдамдығының градиенті (3,0-300 с⁻¹), үлгінің ағу қисығындағы сынақ нүктелерінің саны (40) және қиықтағы әрбір нүктенің өлшеу ұзақтығы (1сек) анықталды.

Орамдағы құрам массасы. ҚР МФ І, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар*» жалпы мақала талаптарына сай жүргізілді.

Зерттеу 10 құтыға жүргізілді. Гель бар әрбір құтыны 0.01 г дәлдікпен өлшеп және қайшымен бойлық қима жасалынады. Құтылар мазмұннан босатылады, жуылады, кептіріледі, сосын қайтадан салмағын өлшейді. Әр құтының салмағы 30,0 г кем болмауы керек.

3 ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ НАРЫҒЫНДАҒЫ ЗЕҢДЕРГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРҒА МАРКЕТИНГТІК ТАЛДАУ ЖҮРГІЗУ

3.1 Қазақстан Республикасы нарығындағы зеңдерге қарсы дәрілік препараттарының ассортиментіне маркетингтік талдау жүргізу

Заманауи ЗҚДП жасап шығару бойынша жаңа зерттеулерді жоспарлау кезінде фармацевтикалық жасап шығарудың бір сатысы нарыққа маркетингтік талдау жүргізу болып табылады. Қазақстанның заманауи фармацевтикалық нарығында берілген ЗҚДП сегменті қарастырылды. Зерттеу үшін АТХ-жіктелуі бойынша келесідей топтағы дәрілік заттар алынды: D01A1 «Зең ауруларын емдеуге арналған сыртқа қолданылатын препараттар», D01A2 «Жүйелік зеңдерге арналған дерматологиялық препараттар» және D01A3 «Бас терісін емдеуге арналған зеңдерге қарсы препараттар». Қазақстан нарығын зерттеу барысында зеңдерге қарсы әсері бар 13 дана дәрілік препараттар алынды (кесте 1) [208].

Кесте 1 - Қазақстанда тіркелген зеңге қарсы дәрілік препараттардың халықаралық атауы бойынша ауқымын талдау

№	Әсер етуші заттар атауы	ҚР-да тіркелген препараттар саны
1	Флуконазол	87
2	Тербинафин	31
3	Клотримазол	21
4	Кетоконазол	14
5	Нистатин	14
6	Итраконазол	12
7	Миконазол	9
8	Натамицин	5
9	Фентиконазол	5
10	Циклопирокс	4
11	Нафтифин	2
12	Изоконазол	1
13	Оксиконазол	1

ҚР - ның өнеркәсіптерінде 9 түрлі атаулы зеңге қарсы әсер етеін дәрілік препараттар өндіріледі, олар:

- *Итраконазол* («Микогал» капсулалары Глобал Фарм СП ЖШС өндірісі, Нобел Илач Санаиве Тиджарет А.Ш. өндірісі «Текназол» капсулалары, Химфарм АҚ өндіретін «Хитразол» таблеткасы мен пероралді қолдануға арналған ерітінді).

- *Кетоконазол* (ГлобалФарм СП ЖШС өндіретін «Кандазол» таблеткасы, Химфарм АҚ өндіретін «Кетазол» таблеткасы).

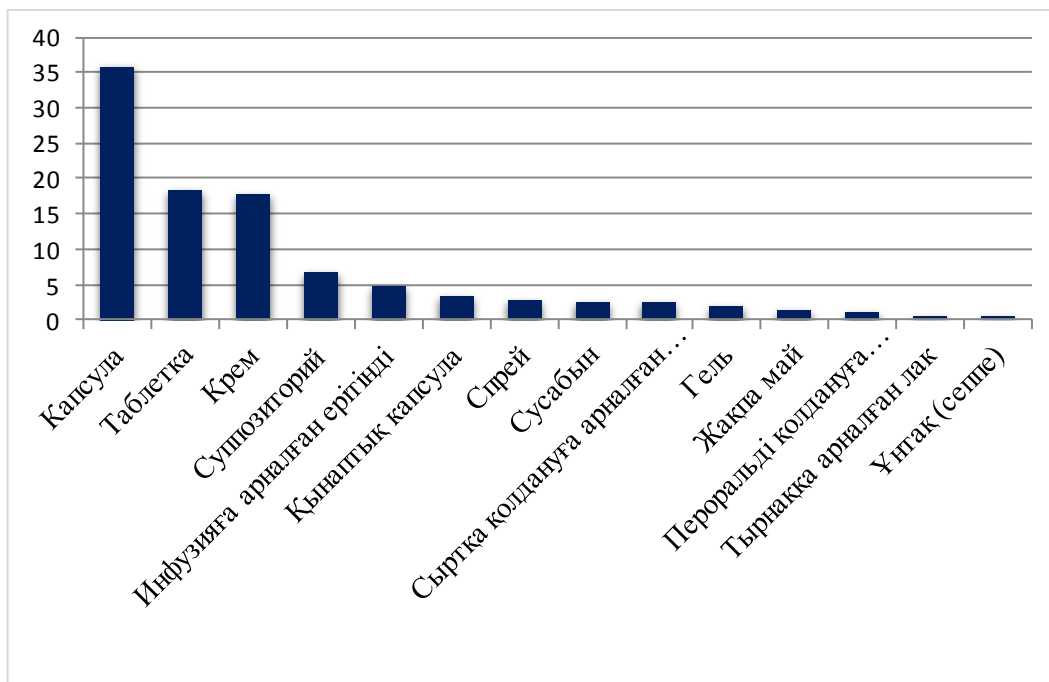
- *Тербинафин* (Нобел Илач Санаиве Тиджарет А.Ш., өндіретін «Терфалин» таблеткасы және кремі).
- *Флуконазол* (Химфарм АҚ өндіретін «Микосан» капсулалары, Нобел Илач Санаиве Тиджарет А.Ш. өндіретін «Флунол» капсулалары).
- *Клотримазол* (ГлобалФарм СП ЖШС өндіретін «Клотримазол» қынаптық таблеткалары) [208, 209].

Халықаралық атаулары бойынша 1 - кестедегі берілген препараттар атаулары бірегей бөлінбеген: флуконазол - 87, тербинафин - 31, клотримазол - 21 ұстаным құрайды. Нистатин, миконазол, натамицин, фентиконазол, циклопирокс, нафтифин, изоконазол, оксиконазол препараттары нарықта тек шетел өндірістерінде өндіріледі. Жеке атаулар бойынша препараттар ауқымының қайталануы отандық өндірістегілер сияқты, импортталған препараттарда да кездеседі. Мысалы, флуконазолды Қазақстанда 6 өнеркәсіп өндіреді, сонда да ол 20-дан астам елден 34 әртүрлі өндірушіден: Австрия (Фрезениус Каби Онколоджи Лимитед); Беларусь (Борисов дәрі-дәрмектер зауыты ААҚ); Болгария (Балканфарма); Ұлыбритания (Реплекфарм ААҚ Скопье); Венгрия (Гедеон Рихтер А.Қ.); Грекия (Фарматен Д.Ж.); Грузия (Фармимпекс ААҚ); Египет (Е.И.П.И.Ко.); Үндістан (ВМГ Фармацевтикалс РVT. ЛТД, Эдж Фарма Прайвет Лимитед, Рациофарм, Кларис Лайфсайенсес Лимитед, Ранбакси Лабораториз Лимитед, Ципла Лимитед, Биомедикейр Pvt. Лтд, Микро Лабс Лимитед, Кусум Хелткер Pvt. Лтд, Торрент Фармасьютикалс Лтд.); Иордания (ХикмаФармасьютикалс); Исландия (Актавис Групп АҚ); Испания (АрафармаГрупп Д.Ж.); Кипр (Медохеми Лтд); Ресей (Валента Фармацевтика ААҚ, Канонфармапродакшн ЖАҚ); Румыния (Ротафарм); Словения (КРКА); Түркия (СановельФармако-индустриялық сауда компаниясы, БиофармаИлач Сан.Ве Тидж. А.Ш.); Украина (Киевмедпрепарат ААҚ, Юрия-Фарм ААҚ, Технолог ЖАҚ, ААҚ Здоровье фармацевтикалық компаниясы); Франция (Пфайзер); Чех Республикасы (Зентива) мемлекеттерінен бірнеше бағалық санатпен импортталады. Сол сияқты, тұтынушы өз қаржылық жағдайына қарай препаратты таңдап ала алады. Бірақ препараттардың халықаралық атауларының өзара әртүрлі ара қатынаста болғандығы, тауар ауқымының қайталануын жағымсыз фактор деп есептеген жөн. Қазақстан Республикасының ДЗ және ММБ тізілімінде ЗКДП-дың бірнеше қалыптағы ДЗ тіркелген, олардың ішінде капсулалар, таблеткалар, пероралді қабылдауға арналған ерітінділер - 55,08%-ды; суппозиторийлер, қынаптық қолдануға арналған таблеткалар мен капсулалар – 10,14%-ды, инфузияға арналған ерітінділер – 4,83%-ды, сыртқа қолдануға арналған ДП (крем, жақпа майлар, гелдер, ұнтақтар, спрейлер, ерітінділер, сусабындар) - 29,95%-ды құрайды (1 - сурет) [208-210].

Қазақстан фармацевтикалық нарығында сыртқа қолдануға арналған ДП көптен сұранысқа ие, олардың үлесі натуралды және бағалық сипаттамадағы антимикотиктердің 90%-ын құрайды [210-212].

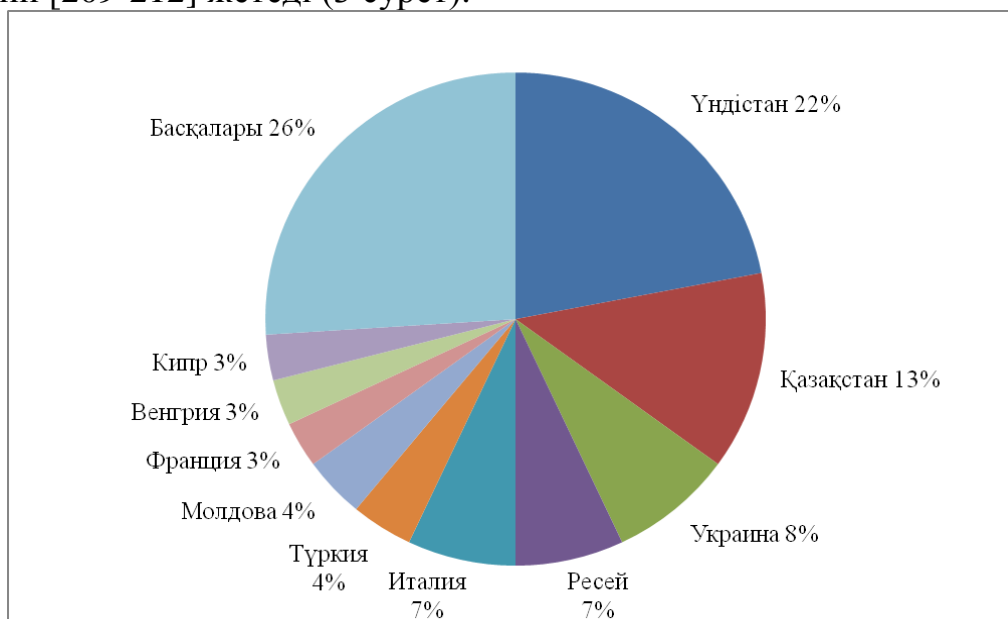
Қазіргі таңда бұл мәселеге қарамай Қазақстанда сыртқа қолдануға арналған зеңге қарсы препараттардан «Терфалин» кремі ғана өндіріледі, бұл

сыртқа қолдануға арналған ЗҚДП мәселесін одан да маңызды ете түспек. Өкінішке орай, Қазақстан нарығында инфузияға арналған ерітінділер, гельдер, сыртқа қолдануға арналған ерітінділер, суппозитерийлер, сусабындар мен спрейлер, шәрбаттар, тырнаққа арналған лактар түріндегі отандық препараттарының жоқтың қасы.



Сурет 1 - Қазақстанда тіркелген ЗҚДП дәрілік қалыптарының сипаттамасы

Қазақстанның ЗҚДП-ның фармацевтикалық нарығы импортқа шектен тыс тәуелді, зендерге қарсы препараттардың импортталған өнімдердің үлесі 87% - ға дейін [209-212] жетеді (3 сурет).



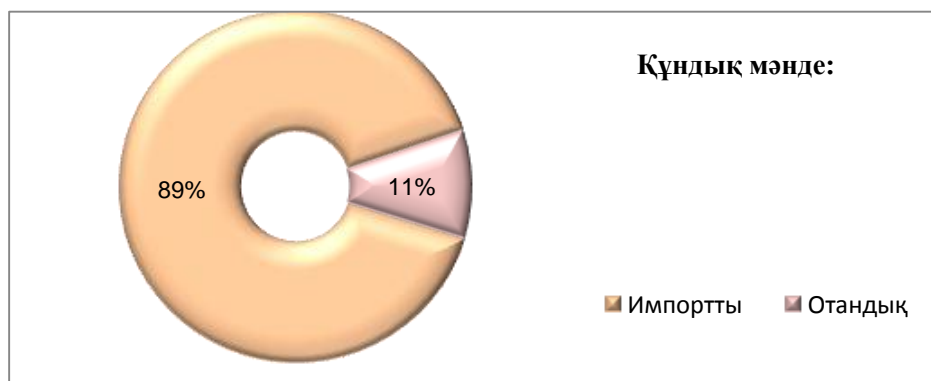
Сурет 2 - ҚР фармацевтикалық нарығында тіркелген ЗҚДП негізгі өндіруші мемлекеттері

ЗҚДП-ды негізгі өндіруші: Үндістан (22,22%), Қазақстан (12,56%), Украина (7,73%), Ресей (7,25%), Италия (6,76%), Турция (4,35%), Молдова (3,86%), Франция (3,38%), Венгрия (2,90%), Кипр (2,90%). Нарықтың қалған сегментін Египет, Иордания, Беларусь Республикасы, Польша, Чех Республикасы, Швейцария, Австрия, Бельгия, Ұлыбритания, Германия, Румыния, Словения, Эстония, Грузия, Болгария, Грекия, Исландия, Испания, Нидерланды мемлекеттері құрайды (сурет 2) [211-214].

Қазақстан Республикасының 2016-2020 жж. денсаулық сақтауды дамытудың мемлекеттік «Денсаулық» бағдарламасында ДП-дың отандық өндірісін дамытудың жолдары қарастырылған. Жыл сайын Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесіне енгізілетін жаңа медициналық технологиялардың жалпы көлеміндегі отандық зерттеушілердің туындыларының үлесі 2015 жылы 5%-ды құраған, ал ол үлес 2016 – 2018 жылдары 5% -дан 20%-ға дейін артуы тиіс [209-213]. Сондықтан Қазақстан нарығында отандық препараттарды өндіру өзекті мәселе болып келеді.

3.2 Қазақстан Республикасы нарығындағы зендерге қарсы дәрілік препараттардың баға түзілуін талдау

ҚР-да фармацевтикалық нарық жағдайын зерттейтін болсақ, 2017 жылғы жалпы 7838 ДЗ тіркелген. Оның ішінде 830 отандық, жалпы тізімнің 11% құрайды, ал 89% нарық шетелдік ДП-ға тиесілі (сурет 3), яғни бағаны бірқалыпты ұстап тұрған ДЗ үлесі жалпы массаның 2,7%-ын құрайды.

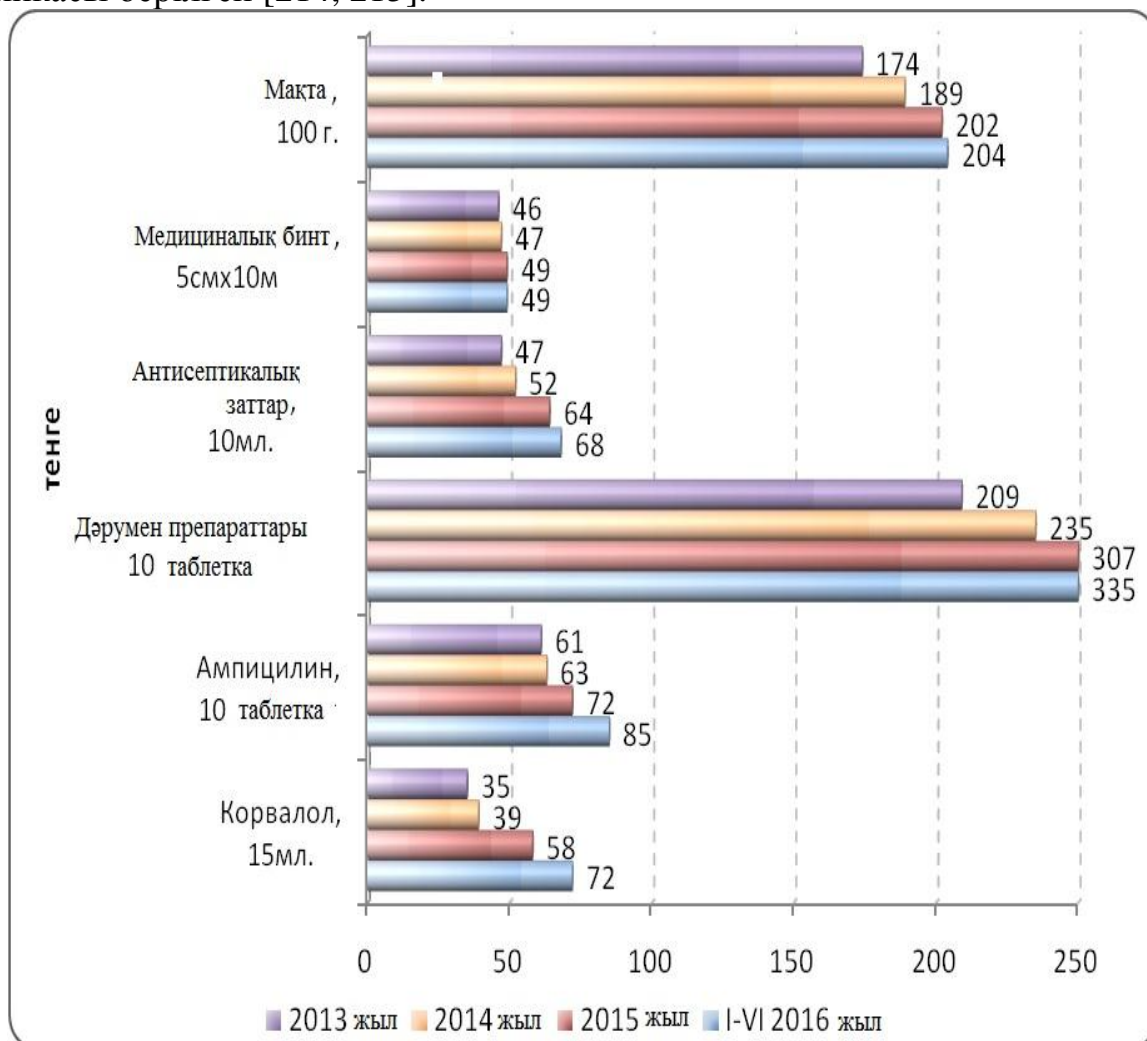


Сурет 3 — ҚР нарығындағы фармацевтикалық өнімдерінің отандық дәрілік препараттар мен импорт үлесі

Қазақстан фармацевтикалық нарығын сарапшылар 2015 жылы зерттеу нәтижесі бойынша 1,8 млрд. АҚШ долларына бағалауда, бұл 2014 жылмен салыстырғанда 3%-ға төмендеген, бұл туралы шетелдік фармацевтикалық өндірістер өнімінің қауымдастығының басшысы Вячеслав Локшин "Интерфакс - Казахстан" ақпараттық агенттігіне хабар берді. Соңғы кездегі фармацевтикалық нарықтың көлемінің құлдырауы уақытша болып табылады,

2017 жылдан бастап орта жылдық есеппен фармацевтикалық нарық үлесі 8%-ға жоғарылап келеді.

ҚР статистикасы бойынша комитет негізгі ДЗ мен медикаменттердің бөлшектік бағаларын ай сайын қадағалауда және 4 - суретте диаграмма түрінде динамикасы берілген [214, 215].



Сурет 4 - Кейбір ДЗ мен медициналық өнімдердің бөлшектік бағаларының динамикасы

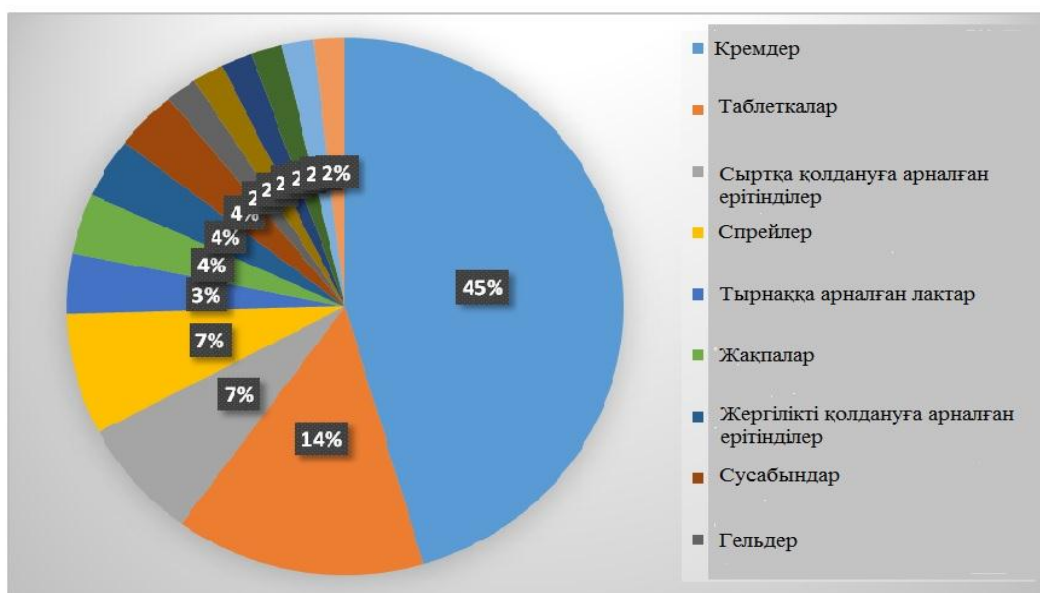
Қазіргі таңда фармацевтикалық саланы жақсы деп айтуға болмайды, себебі, отандық өндірушілер сұранысының жалпы көлемінің 15%-ын отандық ДЗ-мен қамтамасыз ете алмауда [214-216].

Мемлекеттің ұлттық қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін отандық ДЗ үлесі кем дегенде 30%-ды құрауы керек, сонда ғана Қазақстандық фармацевтикалық нарық қарқынды дамушы елдер қатарында деген тұжырым жасауға болады.

3.3 Дәрілік препараттар қалпының қолдану кезіндегі қолайлығы мен тиімділікке әсері

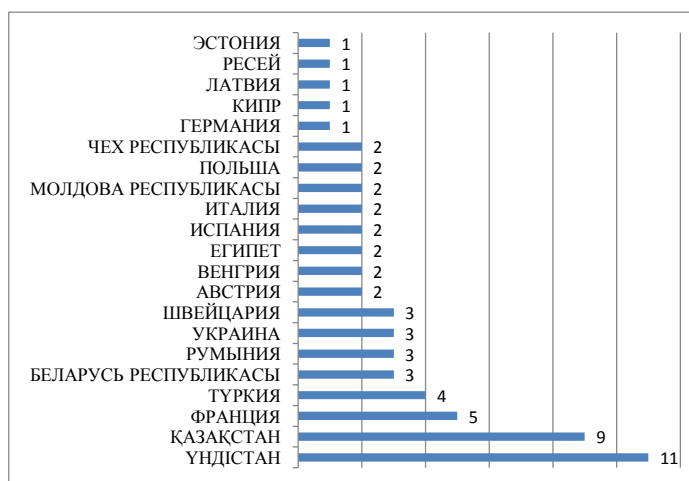
ҚР-ның реестріне сәйкес біздің фармацевтикалық нарықта пайызға шаққанда келесідей дәрілік қалыптар кездеседі: кремдер – 45%, таблеткалар –

14%, сыртқа қолдануға арналған ерітінділер – 7%, спрей – 7%, тырнаққа арналған лактар – 3%, гельдер – 2%, және т.б. (сурет 5) [217].



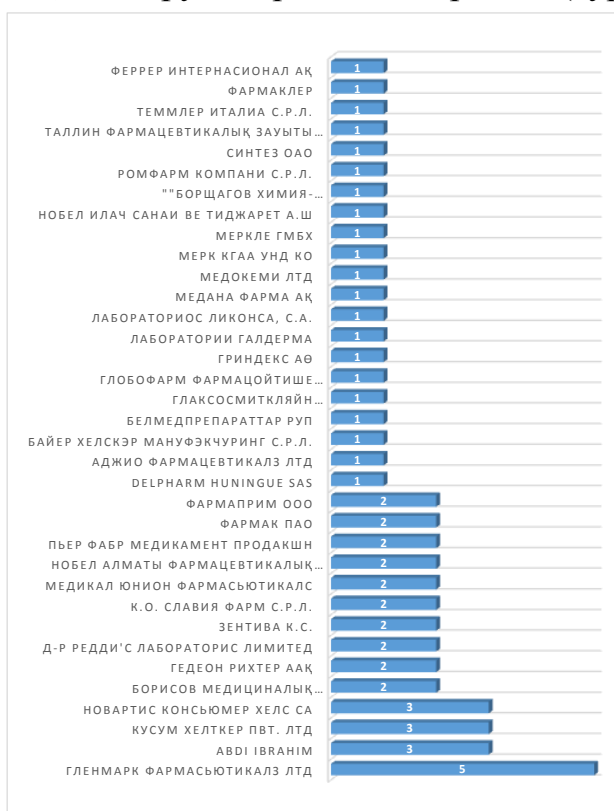
Сурет 5 – ҚР-ның нарығындағы зеңдерге қарсы ауруларды емдеуде қолданатын зеңдерге қарсы препараттардың дәрілік қалыптағы үлесі

ҚР-ның зеңге қарсы препараттар нарығында генерик препараттар 89%-ды, түпнұсқалық препараттар 11%-ды құрайды. Олардың 22%-ы рецептпен, 78%-ы рецептсіз босатылады. Бұл саладағы өндіруші 21 мемлекеттің ішінде бірінші орын – Үндістанға тиесілі, ал Қазақстан екінші орынды алады (сурет 6) [217, 218].



Сурет 6 – ҚР нарығындағы өндіруші елдердің үлесі көлемінің көрсеткіші

Қазіргі таңда ҚР-ның нарығында 62 зеңге қарсы препараттар тіркелген және осы ЗҚДП өндірушілер сәйкес берілген (сурет 7).



Сурет 7 – ҚР нарығындағы өндірушілердің үлестік көлемі

Шетелдік өндірушілер арасында зеңге қарсы дәрілік препараттарды генериктер саны бойынша біздің нарықта жетекші орынға ГленМарк Фармсьютикалз ЛТД зауыты ие, ол 5 генерик ЗҚДП шығарса, сондай-ақ Кусум Хелткер ПВТ, ЛТД және доктор Реддис лабораторис лимитед зауыты 3 генерик ЗҚДП өндіреді [217-219].

Қорыта келгенде, Қазақстанның ЗҚДЗ нарығы қарқынды дамушы құрылым болып табылады. Оны сандық және сапалық сан алуандылық ерекшелендіріп тұрады, бұл микозбен ауыратын науқастарды емдеу тиімділігін

арттыру үшін негізі база болып табылады. Қазақстан Республикасының ЗҚДЗ өндірісінің ауқымын ұлғайту бойынша оң тенденциялар бар. Нарықтағы отандық препараттардың үлесіне құрылымдық жылжуы ЗҚДП қолжетімді болуына үміт артып отыр. ҚР-ның нарығында ЗҚДЗ бойыншы қазақ ғалымдарының жұмыстары жоқ екендігін атап өту керек, сондықтан негізгі тапсырманың бірі отандық зеңге қарсы жаңа препараттарды ғылыми туындау болып табылады.

Сыртқа қолдануға арналған антимикотиктер ауқымында импорттық препараттар басым. Нарықтағы отандық препараттардың құрылымдық жылжуы ЗҚДП қол жетімдірек болуын қамтамасыз ететін еді. Бірақ, ЗҚДП нарығында ғылыми жобалардың жоқтығын атап өту керек, сондықтан негізгі мәселе отандық өндірісте жаңа түпнұсқалық ЗҚДП ойлап табу басты мәселелердің бірі болып отыр.

4 4H-ПИРИДО[4',3':5,6]ПИРАНО[2,3-d]ПИРИМИДИН ТУЫНДЫЛАРЫНАН ДӘРІЛІК ЗАТ СИНТЕЗДЕУ

4.1 4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин туындыларының виртуалды скринингі

Заманауи ДЗ өндіру индустриясындағы виртуалды скрининг. Комбинаторлы химия әдістерімен мыңдаған заттарды синтездеу белгілі мақсат үшін болашағы зор қосылыстарды синтетикалық талдауға дейінгі әдістерін ендіруге деген қажеттілік туындауда. Осы мәселенің ең тиімді, әрі жетістікке жету шешімінің бірі – химиялық қосындының әртүрлі қасиеттерін компьютерде жобалау болып табылады.

Виртуалды скрининг түсінігі синтез дизайнын құрастыру сатысында қандайда бір биологиялық, сондай-ақ фармакологиялық әсер көрсетуге максималды мүмкіндікке ие қосылыстарды таңдап алуға мүмкіндік беретін концептуалды әр түрлі технологиялардың толық бір қатарын қамтиды [220-224].

Виртуалды скринингтің негізгі әдістері екі топқа (санатқа) бөлінеді.

Бірінші санатқа белгілі белсенді заттар құрылымынан жаңа молекулалар құрастыруға мүмкіндік беретін алгоритмдер жатады. Олардың құрамына құрылым асты бойынша іздеу [225], "фингерпринтер" – коэффициенті бойынша ұқсас жеке құрылымдық фрагменттер іздеу [226, 227], биоизостерлі аналогтар табу [228, 229], "көп қабатты атомдар қоршауына" жақын кәсіби құрылымдар табу [230] жатады. Мұндай типтегі әдістер қарапайымдылығы және тиімділігімен ерекшеленеді. Олар заттардың үлкен виртуалды кітапханаларын талдауға қолданылады. Олардың негізгі кемшілігі құрылым асты бойынша іздеу тұжырымдамасы кезінде айқын байқалатын, бұрыннан белгілі молекулалар хемотиптерін таңдау тенденциясын айтуға болады.

Биоизостерлі қосылыс қолданыста жаңа молекулярлық тіректер алуға болады, бірақ бұл технология компьютерлік есептеулер үшін көлемді ресурстарды талап етеді.

Молекулярлық докинг [231–233] әдістерін қолдана отырып жасалатын скрининг әдістері белсенді сайттардың ақуызды нысандарымен заттардың арнайыланған белсенділігін дұрыс бағалау үшін қолдану бірқатар теориялық және тәжірибелік мәселелермен байланысты, сондықтан қолдануда айқын қиындық туғызады. Мысалы, лиганда мен бионысананың өзара қатынасуының үш еселік моделін құрастыру үрдісі өте көлемді ресурсты талап етеді [231], бұл шектеулер минималды энергиялы молекуланың конформациясын есептеулерімен байланысты үш еселік құрылымды талдау әдістері үшін де, негізгі болып табылады (3D-фармакофорлы гипотеза құрастыру [232, 233], ғаламда үш еселік түрі бойынша заттарды бағалау) [234].

Бұл әдістердің жағымды жағы – берілген қатынастағы бірнеше ғана молекулалардың белгілі болған жағдайда немесе заттар белгісіз болған кезде қолдану мүмкіндігі.

Екінші санатқа заттардың виртуалды кітапханасын жағымсыз селекция қағидасы бойынша талдау әдістері жатады. Олар арнайы ақпараттар базасына сүйенген, есептік сараптау жүйелерін қолданумен байланысты [223, 234]. Ары қарай өңдеу үшін құрамында улы немесе реакционды қасиетті заттары бар дәрілік субстанциялар жағымсыз болуы мүмкін.

Сондай-ақ, сүзудің қарапайым әдістерінің көмегімен жағымсыз фармакокинетикалық әлеуеттері бар заттар бөлініп алынады. Мысалы, Липински ережесі кеңінен танымал [235], оралді дәрілік заттың қасиеттерін анықтайтын, қарапайым шектеулі шарттардың жиынтығы болып табылады.

Қазіргі таңда осы қарапайым талаптарды статистикалық жіктелу алгоритмін қолдана отырып, интеллектуалды фильтрлеу әдістері орын басып алмастыруда [236]. Ең танымал бағалау алгоритмі "дәріге ұқсас" (*drug-likeness*), нейроторлық модельдеуге негізделген [237]. Сондай-ақ арнайы ADMET - фильтрлерді (ADMET – *absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity*) қолдану мүмкіндігін де айта кеткен жөн [238, 239]. Бұл ереже бойынша, заттардың фармакокинетикалық және уыттылық параметрлерінің тәжірибелік шамаларына негізделіп құралған "сандық қатынастардың құрылым – белсенділік" арнайы модельдері бар, мұндай модельдер виртуалды кітапхана сатысында-ақ жағымсыз ADMET-қасиеттері бар заттарды сұрыптауға мүмкіндік береді.

Компьютерлік ADMET - технологиялардың қарқынды дамуы ресурстарды үнемдеуге мүмкіндік беретін, дәрілік заттардың келесі өңдеу сатыларына жағымсыз заттардың ену мүмкіндігін айқын төмендетеді. Бұдан басқа, виртуалды базалар нысанды – заттардың арнайы белсенділігін анықтайтын арнайы PASS - Prediction of Activity Spectra for Substances программалық модельдер (СҚҚБ) көмегімен фильтрленуі мүмкін.

Барлық статистикалық жіктелу СҚҚБ-модельдердің қағидалы шектеулігі берілген белсенділігі анықталған үлкен жаттығушы базаның жеткілікті түрде болғаны қажет.

Молекулярлы параметрлерін заттың фармакологиялық қасиеттерімен байланыстыратын заманауи модельдер заттардың белсенді және белсенділік көрсетпейтін бөлікке бөлінуін жоғары сапада жеткілікті түрде қамтамасыз етеді.

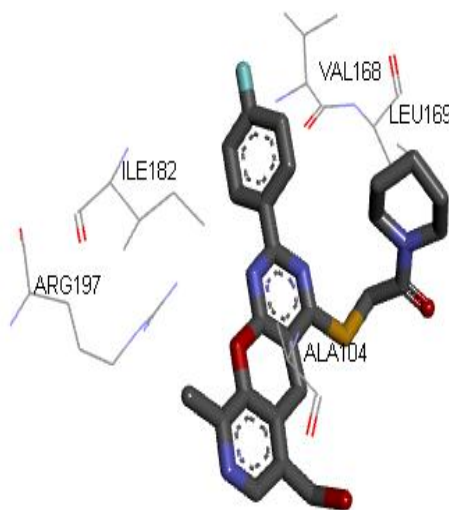
Көп жағдайда компьютерлік жіктелу жүйелерінің оң сапалары виртуалды сияқты молекулалардың үлкен базаларын талдауда байқалады. Мұндай СҚҚБ-модельдер жоғары өнімді *in silico* фильтрлері ретінде біріншілік скрининг кезінде заттарды таңдап алуда қолданылады.

Келесі әдебиет деректері бойынша: ChemBiolDrugDes. 2013 Oct;82(4):418-28, J. Chem. Pharm. Res., 2015, 7(6):534-542 микробқа және зеңге қарсы белсенділігі бар заттар сортаза А ферментімен, бактерия бетіне беттік ақуыздың бекітілуі арқылы өзара байланысады [240]. Аминқышқыл қалдықтарының His 120, Cys 184 и Arg 197 ферментімен өзара әрекеттесуі кейбір микробқа және зеңге қарсы агенттер сортаза А класындағы белсенділікті тежейді, осылайша

микробқа және зенге қарсы белсенділік танытады (MicrobiolMolBiolRev. 2006 Mar; 70(1): 192-221.) [241].

Зерттеліп отырған қосылыстарды сортаза А қосылыстарымен модельдеу үшін осы ферменттің PDB: 1T2P кодымен үш өлшемді құрылымы таңдалды (J. Biol.Chem. 279: 31383-31389) [242].

Қосылыс 1 сортаза А ферментімен өзара байланысуы аффинитеті $-8,3$ ккал/моль энергиясымен сипатталады (сурет 8).



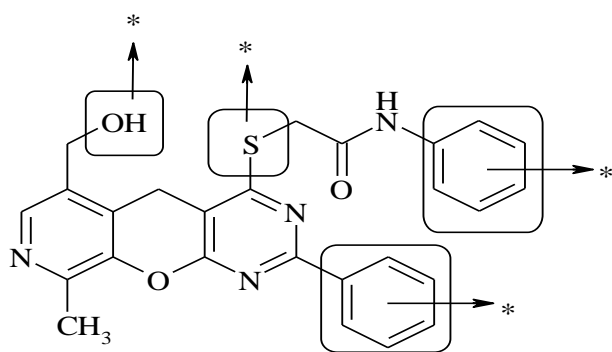
Сурет 8 - Қосылыс 1 сортаза А ферментімен өзара байланысуы

Берілген суреттен көрініп тұрғандай, зерттеліп отырған молекула аминқышқыл қалдықтары арқасында, оның ішінде Arg 197 аминқышқылының қалдықтарымен ферменттің белсенді аймағына бекітіледі,

4.2 Базалық құрылым 4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин негізіндегі заттардың кітапханасының дизайнын құрастыру

Құрамында пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин бөлігі бар құрылым мысалдарының патентті және ғылыми әдебиетте жоқтығына қарамастан, құрамында осы циклдер және олардың изостерлері басқа да комбинацияларда кездесетін заттар жоғары биологиялық белсенділік көрсететіндігін күтуге болады. Мысалы, осы циклды жүйелердің биоизостерлі аналогтарының арасында бактерияға қарсы, фунгицидті, аллергияға қарсы және жараға қарсы әсерге ие заттар бар.

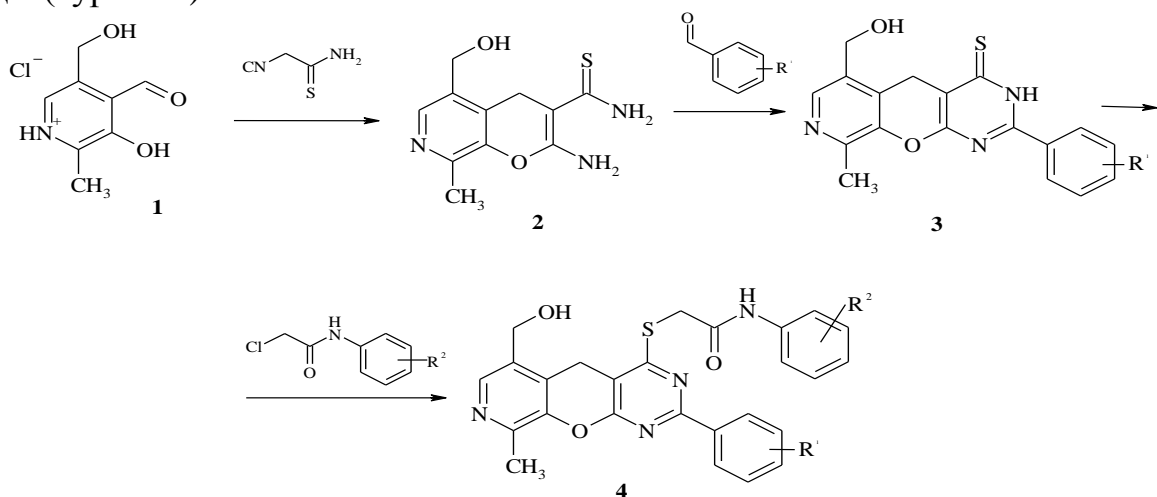
Пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин туындыларының фармакологиялық әсерінің болашағы зор екендігін ескере отырып, 4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин құрылымы негізінде, анықтап айтқанда *N*-арил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5H-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер негізіндегі заттардың кітапханасының дизайны құрастырылды және оларды алудың синтетикалық сызбасы өңделді (сурет 9).



Сурет 9 - 4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин құрылымы негізіндегі заттардың кітапханасының дизайнының сызбасы

Берілген базалық құрылым рандомизацияның 4 нүктесін қамтиды және қолжетімді реактивтік база мен синтездеудің әдістері құрастырылғандығын есепке ала отырып, 1500 құрылымынан тұратын кітапхана дизайны ұсынылды [243-249].

1. Пиридоксальдің гидрохлориді негізінде негізгі *building-block* – 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксамид синтезделді. 2 тиоцианоацетамидпен реакция 2-арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-тионмен жүйелік қатар 3 ароматты альдегидтермен конденсациясы және 2-хлор-*N*-арилацетамидамидтермен 4 алкилдеу реакциясы нәтижесінде соңғы өнім алынды (сурет 10).



Сурет 10 - *N*-арил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді алу сызбасы

4.3 Скрининг және дизайн негізінде 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-ил-сульфанил) ацетамидтерді синтездеу

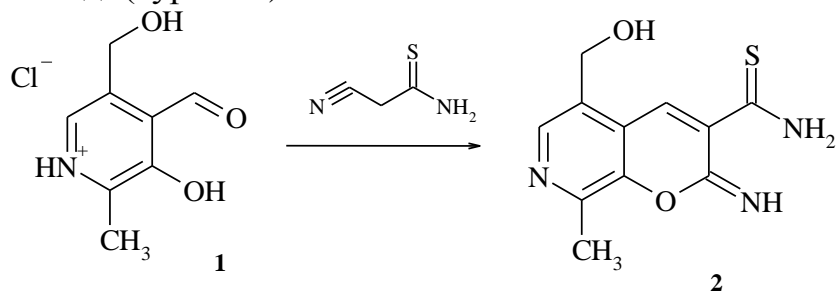
4*H*-придо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин жаңа туындыларының синтезі Харьков қаласындағы (Украина) ұлттық фармацевтикалық университетінде

токсикологиялық химия кафедрасының химиялық зертханасында жүргізілді, синтезді алу әдісі 2 тарауда көрсетілген.

1. 2-имино-5-гидроксиметил-8-метил-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-тиокарбоксамид синтезі.

Бастапқы реагент ретінде В6 дәруменінің провитамин-салицил альдегидінің гетероаналог – пиридоксальдің гидрохлориді алынды.

Үрдістің бірінші сатысында – 2-имино-5-гидроксиметил-8-метил-2H-пирано[2,3-с]пиридин-3-тиокарбоксамидін 2 синтездеу кезінде Кневенагель реакциясы – пиридоксальдің 1 тиоамимдоциансірке қышқылымен өзара әрекеттеседі. Реакция пропанол-2-де пиперидинінің каталитикалық мөлшерінде жүргізіледі (сурет 11).

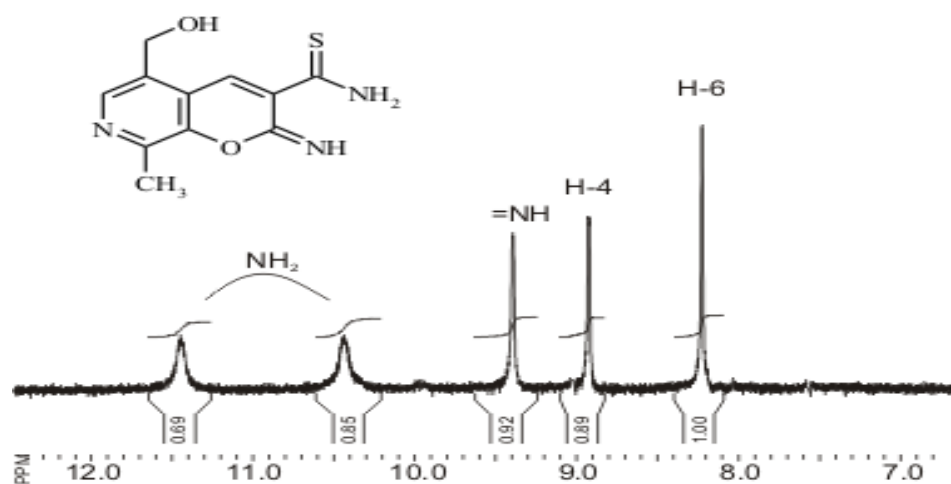


Сурет 11 - 2-имино-5-гидроксиметил-8-метил-2H-пирано-[2,3-с]-пиридин-3-тиокарбоксамид(2-имино-7-азакумарин-3-тиоамид)2 синтезін алу сатылары

Синтездеу әдісі алдын ала құрастырылған, оған сәйкес құрғақ ұнтақ тәріздес пиридоксальдің гидрохлориді тиоцианацетамидтің ыстық ерітіндісіне салады, реакциялық массаның қызуын жүргізіп, сосын оны суыту қажет [250, 251].

¹H-ЯМР-спектрде 2-имино-7-азакумарин-3-тиоамидтің 2 пиранопиридинді жүйенің екі синглетті Н-4 және Н-6 протон белгілері байқалады (δ 8.22 м.ү. және 8.92 м.ү.). Тиамидті топтың магнитті эквивалентті емес протондарының кеңейген белгілері δ 10.40 м.ү. және 11.42 м.ү. ($\Delta\delta = 1.02$ м.ү.) аймағында болуы молекулада молекула ішілік сутектік байланыстың (МСБ) бар екендігін айқындайды (сурет 12).

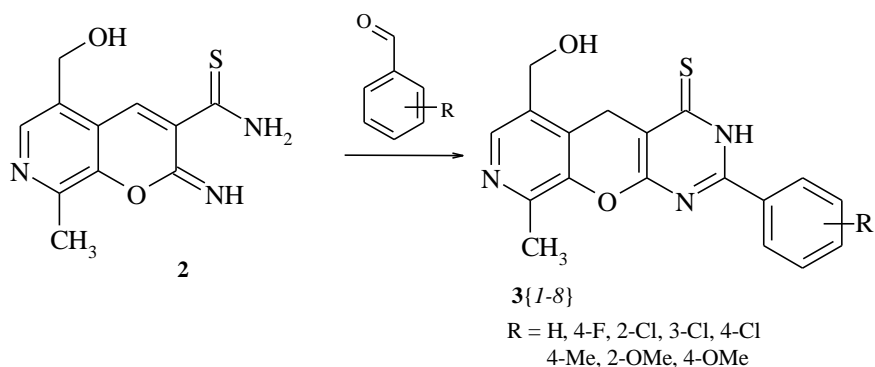
2-иминотоп протонының белгілері δ 9.41 м.ү. (s, 1H, =NH) тіркелді. Метиллен тобының дублетті белгілері (δ 4.67 м.ү., $J = 5.0...5.5$ Hz) және спирттік гидроксилдің (δ 5.43 м.ү., $J=4.9...5.3$ Hz) триплетті сигналының болуы пиридоксальдің туындыларына тән.



Сурет 12 - 2-имино-5-гидроксиметил-8-метил-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-3 тиокарбоксамид 2-нің ¹H-ЯМР-спектрі

2. 2-арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-тион синтезі.

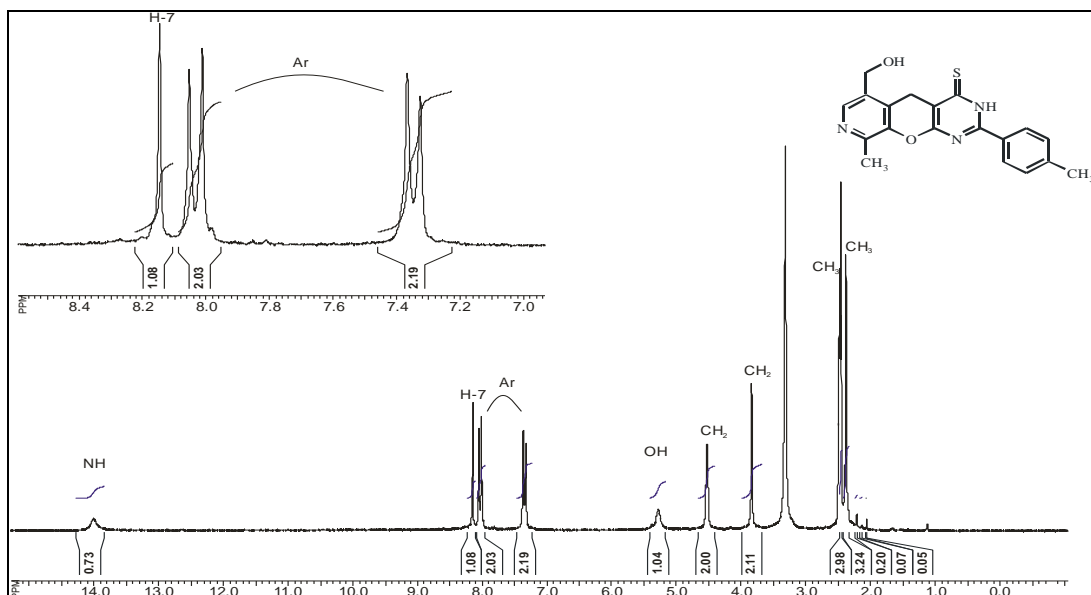
2-арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-тиондардың жүйелік қатарын тиамидтер 2-ден ароматты альдегидтің пиперидин қатысында конденсациямен алынады (сурет 13).



Сурет 13 - 2-арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-тиондардың жүйелік қатарын алу

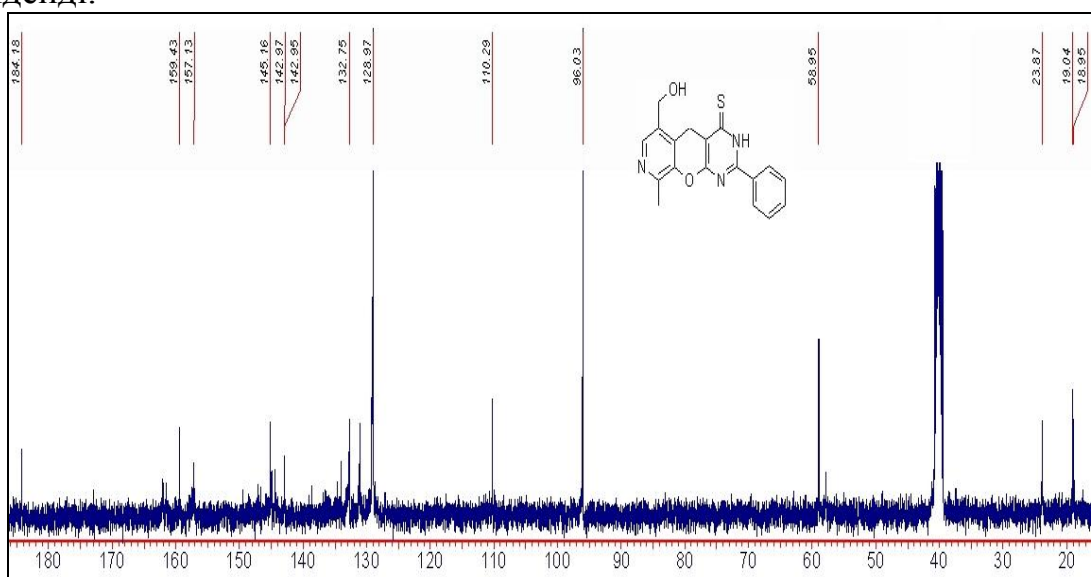
Ұсынылған әдіс ең тиімді болып табылады, оған сәйкес конденсация қайнап тұрған пентанол 1-де пиперидин қатысында жүргізіледі. Бұл жағдайда тиокарбоксамид **2** ароматты альдегидтермен тиондарды **3{1-8}** түзе отырып, жеткілікті түрде оңай әрекеттеседі. Реакция 5–10 минут ішінде жүреді, соңғы өнім шығымы 57–83%-ды құрады.

Синтезделген заттардың ¹H-ЯМР-спектрлері метилен тобының δ 3.61...3.90 м.ү. (2H, CH₂) NH с сигналымен δ 12.40...14.41 м.ү. бойынша (сурет 14) с сигналымен метилен бөлігінің (δ 4.45...4.52 м.ү. бойынша d), гидроксил (δ 5.24...5.30 м.ү. бойынша t) және метил тобының (δ 2.40...2.50 м.ү. бойынша s) резонансты сигналдарымен сипатталады [250, 252].



Сурет 14 - 3{6}(DMSO- D_6) қосылысының ^1H -ЯМР-спектрі

3-қосындының ^{13}C -ЯМР спектрінде δ 184 м.ү. (сурет 15) C=S тобының көміртегі атомының сигналы бар, оны 4-тион формасындағы өнімнің табылуын дәлелдейді.



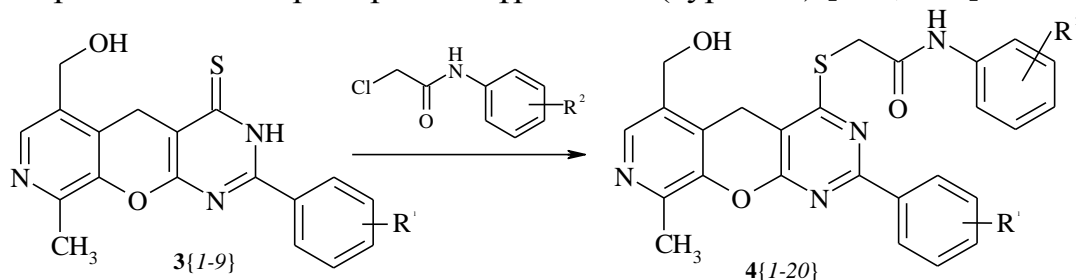
Сурет 15 - 3{1}(DMSO- D_6) қосындының ^{13}C -ЯМР-спектрі

3. 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер синтезі.

Қазіргі таңда пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин бөліктерімен құрылым мысалдары патенттелген және ғылыми әдебиеттерде жоқ. Бірақ, құрамында берілген циклдер және олардың изостерлері кез-келген комбинацияда кездесетін заттарда биологиялық белсенділік көрсетуі әбден мүмкін. Мысалы, берілген циклды жүйенің биоизостерлі аналогтарының

арасында бактерияға қарсы, фунгицидтік, антигистаминді және оның жараны жазатын қасиетке ие заттар белгілі.

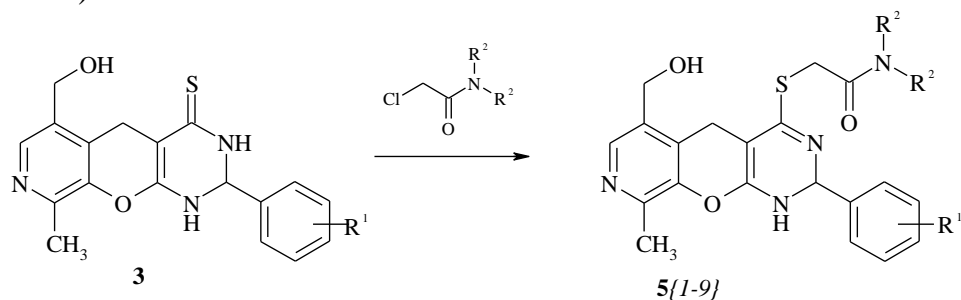
Пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин туындыларының мүмкін фармакологиялық әлеуетін ескере отырып, дизайны құрастырылды және 4*N*-арил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер синтезі жүргізілді {1-20}. *S*-алкилденуі 3 бензолды сақинадағы әр түрлі галоген орынбасушыларымен 2-хлор-*N*-арилацетамидтер әсерімен жүргізіледі (сурет 16) [250, 253].



Сурет 16- бензолдың сақинасында әртүрлі галоген құрамдас орынбасарлары бар 2-хлор-*N*-арилацетамидтердің қосылыстардың *S*-алкилденуі

Синтезделген заттардың 4{1-20} ¹H-ЯМР-спектрінде 5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидиннің гетероциклды жүйесінде Н-5 және Н-7 протондарына тән белгілер δ 3.74...3.92 м.ү. (s, 2H, Н-5) және δ 8.10...8.15 м.ү. (s, 1H, Н-7) метилен бөлігінің (d, 2H, δ 4.46...4.55 м.ү., *J* = 5.2...5.5 Hz), гидроксильді (t, 1H, δ 5.22...5.33 м.ү., *J* = 4.8...5.2 Hz), метил тобының (s, 3H, δ 2.45...2.54 м.ү.) және көпшілігіне сәйкес арил протондарының белгілері мультипликацияға тиесілі.

Медициналық химия көзқарасынан ерекше қызығушылыққа құрамында орынбасушы ретінде үшіншілік амина тобы бар алкил радикалдары ие. Бұл кей сатыларда соңғы өнімнің липофилділігін арттырады және суда еритін заттарды оңай алуға мүмкіншілік береді (тұз түзілуіне байланысты). Сондықтан, тиондарды 3 тізбекті және циклды құрылымды 2-хлор-*N,N*-диалкилацетамидтерді қолдана отырып, *S*-алкилдеу реакциясы жүргізілді. Нәтижесінде *N,N*-алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер 5{1-10} алынды (сурет 17).



Сурет 17 - *N,N*-алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді алу жолдары

2-арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-тиондардың жүйелік сериясы {1-8} пиперидин қатысуымен хош иісті альдегидпен 2 тиоамидті конденсациялау нәтижесінде алынды. Реакция 5-10 минутқа созылды; шығымы - 62 - 83%-ды құрады. ¹H ЯМР спектрі қосылыстардың 3 {1-8} метилен тобындағы δ ppm 3.61 ... 3.90 (2H, CH₂), δ 12.40 ... 14.41 ppm синглеттің сигналымен, метилен фрагментінің резонанстық сигналдарымен (δ 4,45 ... 4,52 ppm), гидроксил (δ 5,24 ... 5,30 ppm) және метил топтарымен (сингл δ 2,40 ... 2,50 ppm) сипатталады (кесте 2).

¹³C - ЯМР 3 заттардың спектрінде көміртегі атомдарының-ерітіндісі бар C=S топтарының δ 184 м.ү. болатын сигналдары бар, бұл осы өнімдерге арналған дигидропиримидин құрылымын растайды.

S - алкилдену қосылыстары 3 бензол сақинасындағы әртүрлі орынбасарлары бар 2-хлор-N-арилацетамидтердің әрекеті арқылы жүзеге асырылды. Реакция метанолдағы бастапқы реагенттерді қыздыру арқылы түпкілікті өнімдерді 4 {1-20} алу үшін орындалды (кесте 3).

Медициналық химия тұрғысынан - трет-амино тобымен алмастырушы алкил радикалдары бар полициклдық құрылымдар ерекше мүдделер болып келеді. Бұл соңғы өнімнің липофилділігін арттырады немесе суда еритін нысандарды (тұзды түзілу) алуға болады. Сол себепті, 2-хлор-N,N-диалкилацетамидтері сияқты сызықты және циклдық әдістерді пайдалана отырып, 3-тиондардың S -алкилдеу реакциясы жүргізілді. Нәтижесінде тиісті N,N-алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5H-пиридо[4',3':5,6]пирано [2,3-d]пиримидин-4-улсульфанил) ацетамидтері 5 {1-9} алынды (кесте 4) [250-253].

Алынған барлық қосылыстар құрылымдары ¹H және ¹³C ЯМР-спектроскопиялық әдістермен расталған. Бұдан синтезделген қосылыстар зеңге қарсы дәрілік заттар ретінде зерттелді.

Синтезделген заттардың физика-химиялық және спектральды сипаттамалары

Кесте 2 - 2-Арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-тиондар

Қосыл ыс	R ¹	Мол. формула М.м.	Шығ ым, %	Т.б., °С	N, % Есепт еу. Эксп	S, % Есепт еу. Экс.	Спектральды мәліметтер: ¹ H-ЯМР, δ, м.ч. (DMSO, 200 MHz)
3{1}	H	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S 337.40	69	282-84	12.45 12.45	9.49 9.53	2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.82 (s, 2H, CH ₂), 4.51 (d, 2H, CH ₂), 5.28 (t, 1H, OH), 7.50–7.65 (m, 3H, Ar-H), 8.10 (dd, 2H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 14.10 (s, 1H, NH).
3{2}	4-F	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S 335.39	69	291-93	11.82 11.82	9.01 9.00	2.48 (s, 3H, CH ₃), 3.70 (s, 2H, CH ₂), 4.45 (d, 2H, CH ₂), 5.24 (t, 1H, OH), 7.36 (m, 3H, Ar-H), 8.11 (s, 1H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 12.40 (s, 1H, NH).
3{3}	2-Cl	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S 371.84	62	259	11.30 11.32	8.61 8.60	2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.90 (s, 2H, CH ₂), 4.49 (d, 2H, CH ₂), 5.30 (t, 1H, OH), 7.48-7.68 (m, 4H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, H-7), 14.41 (s, 1H, NH).
3{4}	3-Cl	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S 371.84	80	265	11.30 11.33	8.61 8.64	2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.86 (s, 2H, CH ₂), 4.50 (d, 2H, CH ₂), 5.28 (t, 1H, OH), 7.57 (t, 1H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, Ar-H), 8.04 (d, 1H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.19 (s, 1H, Ar-H), 14.25 (s, 1H, NH).
3{5}	4-Cl	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S 371.84	57	270	11.30 11.31	8.61 8.61	2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.92 (s, 2H, CH ₂), 4.49 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 7.48 (d, 2H, Ar-H), 7.78 (d, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, H-7), 13.21 (s, 1H, NH).
3{6}	4-Me	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 351.42	78	268-69	11.96 11.99	9.11 9.10	2.37 (s, 3H, CH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.61 (s, 2H, CH ₂), 4.50 (d, 2H, CH ₂), 5.25 (t, 1H, OH), 7.33 (d, 2H, Ar-H), 8.02 (d, 2H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, H-7), 12.80 (s, 1H, NH).
3{7}	2-OMe	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ S 367.42	79	266	11.44 11.45	8.71 8.71	2.43 (s, 3H, CH ₃), 3.85 (s, 2H, CH ₂), 3.92 (s, 3H, OCH ₃), 4.52 (d, 2H, CH ₂), 5.28 (t, 1H, OH), 7.12 (t, 1H, Ar-H), 7.22 (d, 1H, Ar-H), 7.58 (t, 1H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 13.53 (s, 1H, NH).
3{8}	4-OMe	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ S 367.42	82	249 (dec)	11.44 11.42	8.71 8.72	2.40 (s, 3H, CH ₃), 3.63 (s, 2H, CH ₂), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.48 (d, 2H, CH ₂), 5.24 (t, 1H, OH), 7.03 (d, 2H, Ar-H), 8.08 (d, 2H, Ar-H), 8.11 (s, 1H, H-7), 12.61 (s, 1H, NH).

Кесте 3 - N-Арил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер

Қосыл ыс	R ¹	R ²	Мол. формула М.м.	ШЫҒЫ м, %	Т.б., °С	Спектральды мәліметтер: ¹ Н-ЯМР, δ, м.ч. (DMSO, 200 MHz)
1	2	3	4	5	6	7
4{1}	H	H	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 470.55	83	298- 99	2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.95 (s, 2H, CH ₂), 4.30 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (d, 2H, CH ₂), 5.34 (t, 1H, OH), 7.03 (m, 1H, Ar-H), 7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (d, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, H-7), 8.33 (d, 2H, Ar-H), 10.50 (s, 1H, NH).
4{2}	H	2-F	C ₂₆ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 488.54	49	306- 07	2.50 (s, 3H, CH ₃), 3.97 (s, 2H, CH ₂), 4.42 (s, 2H, CH ₂), 4.58 (d, 2H, CH ₂), 5.35 (t, 1H, OH), 7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.44 (m, 3H, Ar-H), 7.92 (m, 1H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, H-7), 8.38 (m, 2H, Ar-H), 10.50 (s, 1H, NH).
4{3}	H	3-Cl	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ S 505.00	61	291- 93	2.51 (s, 3H, CH ₃), 3.97 (s, 2H, CH ₂), 4.30 (s, 2H, CH ₂), 4.58 (d, 2H, CH ₂), 5.34 (t, 1H, OH), 7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (m, 3H, Ar-H), 7.82 (m, 1H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, H-7), 8.32 (d, 2H, Ar-H), 10.70 (s, 1H, NH).
4{4}	H	4-Cl	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ S 505.00	59	>300	2.50 (s, 3H, CH ₃), 3.98 (s, 2H, CH ₂), 4.30 (s, 2H, CH ₂), 4.58 (d, 2H, CH ₂), 5.34 (t, 1H, OH), 7.35 (d, 4H, Ar-H), 7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.66 (d, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, H-7), 8.32 (d, 2H, Ar-H), 10.65 (s, 1H, NH).
4{5}	4-F	3-Me	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S 502.57	59	318- 19	2.26 (s, 3H, CH ₃), 2.50 (s, 3H, CH ₃), 3.98 (s, 2H, CH ₂), 4.30 (s, 2H, CH ₂), 4.58 (d, 2H, CH ₂), 5.35 (t, 1H, OH), 6.86 (d, 1H, Ar-H), 7.12 (t, 1H, Ar-H), 7.18 (t, 2H, Ar-H), 7.40 (d, 1H, Ar-H), 7.45 (s, 1H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, H-7), 8.37 (dd, 2H, Ar-H), 10.91 (s, 1H, NH).
4{6}	4-F	4-Me	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S 502.57	70	325	2.24 (s, 3H, CH ₃), 2.51 (s, 3H, CH ₃), 3.99 (s, 2H, CH ₂), 4.31 (s, 2H, CH ₂), 4.60 (d, 2H, CH ₂), 5.35 (t, 1H, OH), 7.11 (dd, 2H, Ar-H), 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.50 (d, 2H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.40 (dd, 2H, Ar-H), 10.38 (s, 1H, NH).

3 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
4{7}	4-F	2,6-diMe	C ₂₈ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S 516.60	63	306	2.00 (s, 6H, 2CH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.98 (s, 2H, CH ₂), 4.40 (s, 2H, CH ₂), 4.56 (d, 2H, CH ₂), 5.35 (t, 1H, OH), 7.01 (m, 3H, Ar-H), 7.31 (t, 2H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.48 (dd, 2H, Ar-H), 9.58 (s, 1H, NH).
4{8}	4-F	3,4-diMe	C ₂₈ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S 516.60	74	316	2.17 (s, 6H, 2CH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.95 (s, 2H, CH ₂), 4.28 (s, 2H, CH ₂), 4.56 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 7.04 (d, 1H, Ar-H), 7.15 (t, 2H, Ar-H), 7.31 (d, 1H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.40 (dd, 2H, Ar-H), 10.27 (s, 1H, NH).
4{9}	4-F	3,5-diMe	C ₂₈ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S 516.60	70	326	2.18 (s, 6H, 2CH ₃), 2.47 (s, 3H, CH ₃), 3.94 (s, 2H, CH ₂), 4.36 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 6.68 (s, 1H, Ar-H), 7.12 (t, 2H, Ar-H), 7.21 (s, 2H, Ar-H), 8.15 (s, 1H, H-7), 8.38 (dd, 2H, Ar-H), 10.28 (s, 1H, NH).
4{10}	2-Cl	2,6-diMe	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S 533.05	61	263-64	1.92 (s, 6H, 2CH ₃), 2.45 (s, 3H, CH ₃), 4.00 (s, 2H, CH ₂), 4.31 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (d, 2H, CH ₂), 5.32 (t, 1H, OH), 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.78 (dd, 1H, Ar-H), 7.98 (m, 3H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 9.48 (s, 1H, NH).
4{11}	2-Cl	3,5-diMe	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S 533.05	81	276	2.17 (s, 6H, 2CH ₃), 2.45 (s, 3H, CH ₃), 3.99 (s, 2H, CH ₂), 4.20 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (d, 2H, CH ₂), 5.32 (t, 1H, OH), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 7.07 (s, 2H, Ar-H), 7.20 (s, 1H, Ar-H), 7.44 (dd, 1H, Ar-H), 7.51 (td, 1H, Ar-H), 7.69 (d, 1H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, H-7), 10.06 (s, 1H, NH).
4{12}	3-Cl	3,5-diMe	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S 533.05	92	302-03 (dec)	2.15 (s, 6H, 2CH ₃), 2.47 (s, 3H, CH ₃), 3.94 (s, 2H, CH ₂), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 4.54 (d, 2H, CH ₂), 5.28 (t, 1H, OH), 6.68 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 2H, Ar-H), 7.37 (t, 1H, Ar-H), 7.53 (m, 1H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.30 (m, 2H, Ar-H), 10.21 (s, 1H, NH).
4{13}	4-Cl	2,6-diMe	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S 533.05	74	306	2.00 (s, 6H, 2CH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.98 (s, 2H, CH ₂), 4.35 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (d, 2H, CH ₂), 5.40 (t, 1H, OH), 6.98 (m, 3H, Ar-H), 7.52 (d, 2H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, H-7), 8.43 (d, 2H, Ar-H), 9.43 (s, 1H, NH).
4{14}	4-Cl	3,4-diMe	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S 533.05	73	314	2.15 (s, 6H, 2CH ₃), 2.50 (s, 3H, CH ₃), 3.96 (s, 2H, CH ₂), 4.28 (s, 2H, CH ₂), 4.58 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 7.05 (d, 1H, Ar-H), 7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (d, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, H-7), 8.34 (d, 2H, Ar-H), 9.28 (s, 1H, NH).

3 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
4{15}	4-Me	2-F	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S 502.57	72	>300	2.28 (s, 3H, CH ₃), 3.95 (s, 2H, CH ₂), 4.40 (s, 2H, CH ₂), 4.58 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 7.10 (m, 2H, Ar-H), 7.18 (d, 2H, Ar-H), 7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.90 (m, 1H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.26 (d, 2H, Ar-H), 10.21 (s, 1H, NH).
4{16}	4-Me	3-Cl	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ S 519.03	69	>300	2.30 (s, 3H, CH ₃), 2.47 (s, 3H, CH ₃), 3.94 (s, 2H, CH ₂), 4.30 (s, 2H, CH ₂), 4.55 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 7.10 (m, 1H, Ar-H), 7.13 (d, 2H, Ar-H), 7.35 (t, 1H, Ar-H), 7.52 (d, 1H, Ar-H), 7.79 (m, 1H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 8.19 (d, 2H, Ar-H), 10.68 (s, 1H, NH).
4{17}	4-Me	4-Cl	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ S 519.03	72	>300	2.30 (s, 3H, CH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.94 (s, 2H, CH ₂), 4.30 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (d, 2H, CH ₂), 5.30 (t, 1H, OH), 7.15 (d, 2H, Ar-H), 7.36 (d, 2H, Ar-H), 7.64 (d, 2H, Ar-H), 8.15 (s, 1H, H-7), 8.22 (d, 2H, Ar-H), 10.61 (s, 1H, NH).
4{18}	4-OMe	2-F	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₄ S 518.57	58	304	2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 3.94 (s, 2H, CH ₂), 4.38 (s, 2H, CH ₂), 4.56 (d, 2H, CH ₂), 5.32 (t, 1H, OH), 6.88 (d, 2H, Ar-H), 7.10 (m, 2H, Ar-H), 7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.91 (m, 1H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 8.29 (d, 2H, Ar-H), 10.22 (s, 1H, NH).
4{19}	4-OMe	3-Cl	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S 535.03	57	302	2.50 (s, 3H, CH ₃), 3.75 (s, 3H, OCH ₃), 3.92 (s, 2H, CH ₂), 4.39 (s, 2H, CH ₂), 4.56 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 6.81 (d, 2H, Ar-H), 7.10 (dd, 1H, Ar-H), 7.36 (t, 1H, Ar-H), 7.51 (d, 1H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (s, 1H, H-7), 8.24 (d, 2H, Ar-H), 10.68 (s, 1H, NH).
4{20}	4-Me	4-Cl	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S 535.03	62	314- 15	2.48 (s, 3H, CH ₃), 3.76 (s, 3H, OCH ₃), 3.91 (s, 2H, CH ₂), 4.29 (s, 2H, CH ₂), 4.56 (d, 2H, CH ₂), 5.30 (t, 1H, OH), 6.80 (d, 2H, Ar-H), 7.34 (d, 2H, Ar-H), 7.64 (d, 2H, Ar-H), 8.12 (s, 1H, H-7), 8.23 (d, 2H, Ar-H), 10.60 (s, 1H, NH).

Кесте 4 - N,N-Алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер

Қосыл ыс	R ¹	R ² , R ²	Мол. формула М.м.	Шығы м, %	Т.б., °С	Спектральды мәліметтер: ¹ Н-ЯМР, δ, м.ч. (DMSO, 200 MHz)
1	2	3	4	5	6	7
5{1}	H	Et	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃ S 450.56	76	203	1.05 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.25 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.50 (s, 3H, CH ₃), 3.32 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.54 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.95 (s, 2H, CH ₂), 4.44 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (d, 2H, CH ₂), 5.35 (t, 1H, OH), 7.52 (m, 3H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.30 (m, 2H, Ar-H).
5{2}	H	-(CH ₂) ₅ -	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ S 462.57	65	247- 48	1.49 (br.s, 2H, CH ₂), 1.64 (br.s, 4H, 2CH ₂), 2.47 (s, 3H, CH ₃), 3.44 (t, 2H, CH ₂), 3.57 (br.s, 2H, CH ₂), 3.87 (s, 2H, CH ₂), 4.38 (s, 2H, CH ₂), 4.54 (d, 2H, CH ₂), 5.33 (t, 1H, OH), 7.50 (m, 3H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 8.30 (m, 2H, Ar-H).
5{3}	H	-(CH ₂) ₂ - O-(CH ₂) ₂ -	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄ S 464.55	61	252- 53	2.48 (s, 3H, CH ₃), 3.46 (d, 2H, CH ₂), 3.57 (d, 2H, CH ₂), 3.66 (s, 4H, 2CH ₂), 3.92 (s, 2H, CH ₂), 4.43 (s, 2H, CH ₂), 4.55 (d, 2H, CH ₂), 5.32 (t, 1H, OH), 7.53 (m, 3H, Ar-H), 8.16 (s, 1H, H-7), 8.32 (m, 2H, Ar-H).
5{4}	4-F	Et	C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S 468.54	63	207	1.00 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.21 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.32 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.51 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.90 (s, 2H, CH ₂), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 4.54 (d, 2H, CH ₂), 5.32 (t, 1H, OH), 7.32 (t, 2H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 8.32 (dt, 2H, Ar-H).
5{5}	4-F	-(CH ₂) ₅ -	C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S 480.56	57	215	1.45 (br.s, 2H, CH ₂), 1.60 (br.s, 4H, 2CH ₂), 2.47 (s, 3H, CH ₃), 3.44 (t, 2H, CH ₂), 3.59 (br.s, 2H, CH ₂), 3.90 (s, 2H, CH ₂), 4.40 (s, 2H, CH ₂), 4.55 (d, 2H, CH ₂), 5.31 (t, 1H, OH), 7.32 (t, 2H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 8.36 (m, 2H, Ar-H).
5{6}	4-F	-(CH ₂) ₂ - O-(CH ₂) ₂ -	C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₄ S 482.53	56	244	2.46 (s, 3H, CH ₃), 3.43 (d, 2H, CH ₂), 3.54 (d, 2H, CH ₂), 3.64 (s, 4H, 2CH ₂), 3.90 (s, 2H, CH ₂), 4.40 (s, 2H, CH ₂), 4.53 (d, 2H, CH ₂), 5.32 (t, 1H, OH), 7.32 (t, 2H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 8.35 (dt, 2H, Ar-H).

4 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
5{7}	4-OMe	Et	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄ S 480.59	63	258- 59	1.02 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.24 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.31 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.52 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 3.87 (s, 2H, CH ₂), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 4.58 (d, 2H, CH ₂), 5.32 (t, 1H, OH), 7.02 (d, 2H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, H-7), 8.22 (d, 2H, Ar-H).
5{8}	4-OMe	-(CH ₂) ₅ -	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ S 462.57	65	247- 48	1.45 (br.s, 2H, CH ₂), 1.64 (br.s, 4H, 2CH ₂), 2.49 (s, 3H, CH ₃), 3.45 (t, 2H, CH ₂), 3.57 (br.s, 2H, CH ₂), 3.82 (s, 3H, OCH ₃), 3.87 (s, 2H, CH ₂), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 4.52 (d, 2H, CH ₂), 5.33 (t, 1H, OH), 7.02 (d, 2H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, H-7), 8.25 (d, 2H, Ar-H).
5{9}	4-OMe	-(CH ₂) ₂ - O-(CH ₂) ₂ -	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₅ S 494.57	62	288- 90	2.48 (s, 3H, CH ₃), 3.47 (m, 2H, CH ₂), 3.56 (m, 2H, CH ₂), 3.65 (s, 4H, 2CH ₂), 3.82 (s, 3H, OCH ₃), 3.85 (s, 2H, CH ₂), 4.38 (s, 2H, CH ₂), 4.52 (d, 2H, CH ₂), 5.33 (t, 1H, OH), 7.00 (d, 2H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, H-7), 8.24 (d, 2H, Ar-H).

4.4 Пиперидинилэтанон субстанциясының сапасын бағалау және тұрақтылығын анықтау

Пиперидинилэтанон субстанциясының сапа спецификасын жасау

1. Сипаттамасы. Ақшыл сары түсті, аморфты, өзіне тән иісі бар ұнтақ (ҚР МФ I, т. 1.4., «Субстанциялар» немесе «Монографиялар» жалпы мақала талаптарына сәйкес болу қажет).

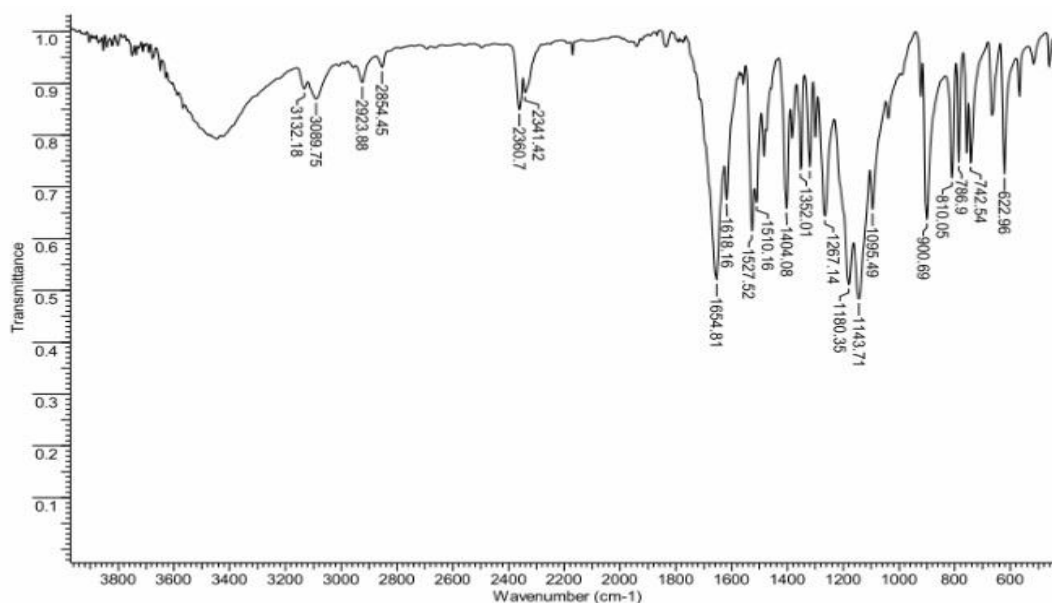
2. Ерігіштігі

«Диметилсульфоксидте *P*, пропиленгликолде *P* оңай ериді, метанолда *P*, этанолда *P* аз ериді, суда *P* іс жүзінде ерімейді» (ҚР МФ т. 1.4, 25 бет).

3. Идентификациясы

А. УК спектр. 10.0 мг субстанцияны метанолда *P* ерітеді және сол еріткішпен 50.0 мл-ге дейін жеткізеді, сол ерітіндінің 5.0 мл алып метанолмен *P* 25.0 мл-ге дейін сұйылтады. Алынған ерітіндінің ультракүлгін жұтылу спектрінде 250 нм-ден 450 нм-ге дейінгі аймақта 263 ± 2 нм және 309 ± 2 нм толқын ұзындықтарда максимумдары болуы тиіс (ҚР МФ том 1, 2.2.25).

В. ИҚ спектр. Субстанцияның калий бромиді дискісінде 400 см^{-1} -ден - 4000 см^{-1} -ге дейінгі аймақта алынған инфрақызыл жұтылу спектрі ДЗ МКК келтірілген спектіріне сәйкес келуі тиіс (ҚР МФ том 1, 2.2.24.) (сурет 18).



Сурет 18 - Пиперидинилэтанон субстанцияның инфрақызыл жұту спектрінің идентификациясы

4. Балқу температурасы. 216°C -ден 220°C -ге дейін.

Балқу температурасын анықтау ҚР МФ т. 1, 2.2.15 бойынша ашық капиллярлық әдіспен ПТП (М) құрылғысында жүргізілді. Зерттеуге құрғақ субстанцияның 0,01 г алынды. Анықтау 3 рет жүргізіліп балқу температурасы ретінде орташа мәні алынады.

5. рН (5.5-6.5)

pH мәнін анықтау ҚР МФ т. 1, 2.2.3 талаптарына сәйкес *потенциометрлік әдіспен Sartorius* фирмасының Basic pH Meter PB-11 құралында жұптастырылған электрод көмегімен жүргізілді. Зерттеуге субстанцияның 1% ерітіндісі алынды.

6. Тектес қоспалар

«Тектес қоспалар. Анықтау сұйықтық хроматография әдісімен жүргізілді. (ҚР МФ, т. 1, 2.2.29).

Сыналатын ерітінді. 0.02 г субстанцияны 50 мл-лік белгісі бар колбаға салып 20 мл *ацетонитрилде Р ерітеді*, араластырып, белгіге дейін сумен жеткізеді, ерітіндіні 0,45 мкм мембраналық фильтр арқылы сүзеді.

Салыстыру ерітіндісі. 1 мл сыналатын ерітіндіні сумен 100 мл көлемге дейін жеткізеді. 1 мл алынған ерітіндіні 10 мл көлемге дейін сумен жеткізеді және тесігі 0,45 мкм болатын мембраналық фильтр арқылы сүзеді.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеретін ерітінді. 0,02 г субстанцияны 25 мл колбаға салып, 5 мл натрий гидроксиді ерітіндісін қосып, су моншасында 4 сағ. бойы кері мұздатқышпен суыта отырып қыздырады. Ерітіндінің pH ортасын лакмус қағазымен бақылай отырып, натрий гидроксидінің артық мөлшерін 10%-дық фосфор қышқылы ерітіндісімен бейтараптайды. Ерітіндіні буландырғыш ыдысқа ауыстырып, су моншасында құрғақ қалдыққа дейін буландырады. Алынған қалдықты 10 мл *ацетонитрил Р2* ерітіп, 0,45 мкм мембраналық фильтр арқылы сүзеді.

Қозғалмалы фазаны дайындау А. 1.5 г *натрий октансульфонатын Р* және 4г *натрий фосфатын Р* сыйымдылығы 1000 мл химиялық стаканға салып, 950 мл суда *хроматография Р үшін ерітеді* және *фосфор қышқылымен Р* pH мәнін 2.2 ± 0.05 -ге жеткізеді. Араластырып, 0.45 мкм мембраналық фильтр арқылы сүзеді. Салыстыру ерітіндісі мен сыналатын ерітіндіні 20 мкл-ден кезектесіп хроматографиялайды.

Хроматографиялауды УК-детекторлы сұйықтық хроматографта келесі шарттарда жүргізеді:

-аналитикалық бағана Microsof 100-5 C18 250×4.6 мм;

-қозғалмалы фаза жылдамдығы - 1.4 мл/мин;

-детекторлау 320 нм толқын ұзындығында

-бағана температурасы - 30° С

-қозғалмалы фаза А: 0.14% *натрий октансульфонат Р ерітіндісі*, pH 2.2 ± 0.05 болатын *фофатты-буферлі ерітінді*;

қозғалмалы фаза В: *хроматографиялауға Р арналған ацетонитрил*. Изократтық жұмсарту тәсілі: қозғалмалы фазасы А/қозғалмалы фазасы В (80/20/об/об). Сынау ерітіндісінің ұсталу уақыты 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонды ұсталу уақытынан 3 есе артық болуы тиіс. Ерітінділерді жаңа дайындалған күйінде қолдану керек.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығы. Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеруге арналған ерітінді хроматограммасында базалық

түзуден жоғары орналасқан шың биіктігі/ базалық түзуден төменгі орналасқан шың биіктігі (H_p/H_v) қатынасы кемінде 3,5 болуы тиіс.

Мұнда H_p – экстраполирленген базалық сызықтан қоспа 1 шыңының биіктігі;

H_v – ең төменгі қисықтан экстраполирленген базалық сызықтың мәні, қоспа 1 шыңын 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанон шыңынан бөліп тұрады.

Нормалау. Кез-келген қоспаның шыңы салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы негізгі шыңның 2 ауданынан аспауы керек (0.2%). Барлық қоспалардың шыңдарының ауданының қосындысы 1.0%-дан артық болмау керек. Салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы шыңдардың ауданының 0,1 төмен болатын шыңдар ескерілмейді.

7. Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшерлері

Сынақ ҚР МФ I, т. 1,5.4, 2.2.28, *сәйкес* газды хроматографиясы әдісімен жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. 1 г субстанцияны 10 мл колбаға салып, 8 мл *диметилформамид Р* қосады, толық ерігенше араластырады.

Сыналатын ерітіндінің жарамдылық мерзімі 7 сағат.

Салыстыру ерітіндісі (а). 100 мл сыйымдылығы бар колбаға 50 мл *диметилформамид Р* қосып, 5,0 г шамасындағы *2-пропанол Р* қосады, араластырып, ерітінді көлемін *диметилформамидпен Р* белгіге дейін жеткізеді және тағы да араластырады.

Сыналатын ерітінді (b). 1 мл салыстыру ерітіндісін (а) 10 мл колбада *диметилформамидпен Р* белгіге дейін жеткізеді және араластырады.

Салыстыру ерітіндісі (с). 5 мл салыстыру ерітіндісін (b) 100 мл-лік колбада *диметилформамидпен Р* белгіге дейін жеткізеді де, араластырады. Салыстыру ерітіндісінің жарамдылық мерзімі – 3 тәулік.

Бланк-ерітінді ретінде *диметилформамид Р* қолданылады. Хроматографиялауды жалынды-иондаушы детекторлы газды хроматографта келесі шарттарда жүргізеді:

- детектор ПОД (жалынды-иондаушы)
- өлшемі 30 м x 0,53 мм кварцтан жасалған капиллярлы бағана FFAP, қабат қалыңдығы 1 мкм немесе соған ұқсас;
- бағана температурасы - 40°C (4 мин), температура ұлғаюы 15°C/мин 120 °C дейін (ұсталу уақыты 1 мин), 15°C/мин 170°C дейін (ұсталу уақыты 10 мин);
- инжектор температурасы - 200°C;
- детектор температурасы - 250°C;
- газ тасымалдаушы - азот;
- газ тасымалдаушы жылдамдығы - 5 мл/мин;
- ағыстың бөлінуі 1:5;
- енгізілетін сынама көлемі - 1 мкл

Хроматографиялау жүйенің жарамдылығын тексеру.

Салыстыру ерітіндісін (с) 3 рет хроматографиялайды, егерде келесі шарттар орындалса, хроматографиялау жүйе жарамды деп саналады:

- 2-пропанол шыңының ауданына қатысты стандартты ауытқуы 10%-дан артық болмаса

- 2-пропанол шыңының сигнал / шу қатынасы 9-дан кем болмаса.

Бланк-ерітіндіні (диметилформамид) хроматографиялайды.

Бланк-ерітіндінің, салыстыру ерітіндінің (с) және сыналатын ерітіндінің теңдей көлемдерін реттілікпен 2 рет хроматографиялайды.

Субстанцияда 2-пропанолдың мөлшері (X) пайыз түрінде мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot P \cdot m_{\text{орт}}}{S_0 \cdot m \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100}, \quad (1)$$

S_1 – сыналатын ерітіндінің хроматограммасынан есептелген 2-пропанол шыңының орташа ауданы;

S_0 – салыстыру ерітіндісінің хроматограммасынан есептелген 2-пропанол шыңының орташа ауданы;

m – сыналатын субстанция массасы, граммен;

m_0 - салыстыру ерітіндісін дайындауға алынған, 2-пропанол массасы, граммен

2-пропанолдың субстанциядағы мөлшері 0,5%-дан артық болмау керек (5000 ppm).

Сынақ нәтижелері «Хроматографиялау жүйенің жарамдылығын тексеру» тестінің талаптарын орындаса жарамды деп саналады. Тест талаптарын орындау үшін хроматографиялау шарттарын түзетуге рұқсат етіледі.

8. Кептіргендегі масса шығыны. 3%

Ылғалдылықты ҚР МФ т.1, 2.2.32 «Кептіргендегі масса шығыны» әдісімен жүзеге асырылды, 1000 г зат 105°C температурасында 2 сағат бойы кептірілді.

9. Жалпы күл. 1%

Жалпы күл ҚР МФ т. 1, 2.4.16 берілген әдістемеге сәйкес 1.0 г субстанциямен жүргізілді.

10. Микробиологиялық сынаулар

Микробиологиялық тазалыққа сынау ҚР МФ т 1, 2.6.12, 2.6.13, 3 А категориясы талаптары бойынша жүргізілді.

1 г. сыналатын субстанцияда өмірге бейімді аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^3 бактериядан аспау керек, ал саңырауқұлақтар саны 10^2 артық болмауы тиіс, ал *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* тұқымдастығы бактериялары рұқсат етілмейді.

Субстанцияның микробиологиялық тазалығын сынау

Аэробты микроағзалардың жалпы санын анықтау Петри табақшасына (терең, беткейлік) егу әдісімен жүргізілді.КТБ-ті анықтаудың алғашқы сатысында субстанцияны алдымен ДМСО-ПГ-су, 1:4:1 қатынасында алынған қоспада $35 \pm 5^0\text{C}$ температураға дейін қыздырып суспензиялайды.

Терең әдісі: Диаметрі 90 мм стерилді Петри табақшасына 1 мл талдау үшін дайындалған зерттелетін сынама салынады, 15-20 мл балқытылған және $(40,0 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ дейін суытылған құнарлы агарды қосып, тез қойылтады. Агар қатқан соң табақшаға аударып оқшаулайды, содан соң колониялар саналады.

Беткейлік әдісі: Балқытылған $(40,0 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ және суытылған құнарлы агардың 15-20 мл диаметрі 90 мм стерилді Петри табақшасының әрқайсысына құйып қатқанша қалдырады, табақшадағы агар беті кептіріледі.

Талдауға арналған үлгінің 0,1 мл алып агар бетіне жағып, шпательмен ортаның бетімен бірегей етіп жаяды.

Барлық табақшалар аударылып, 35°C - 40°C температурада оқшауланады, содан кейін колониялар саналады. Егулер күнделікті тексеріліп отырады, бағаналардың есебі әр 48-72 сағат сайын (жобалау нәтижесі) және 5 тәуліктен соң (соңғы нәтижесі) жүргізіледі, сыналатын субстанцияның әсер етуші затының зерттеулер (кесте 5) нәтижесіне сай зенге қарсы жоғары белсенділік 1%, 3%, 5% концентрацияларын көрсеткен соң, сол концентрациялар зерттеуге алынды (кесте 5).

Кесте 5 – Әртүрлі егу әдістері кезіндегі КТБ саны

Зерттелуші субстанция концентрациясы	Егу әдістері	
	Терең	Беткейлік
№1 (1%) субстанция	20±5	21±4
№2 (3%) субстанция	25±3	30±3
№3 (5%) субстанция	33±4	20±3

Ең көп сенімді сандар (ЕКСС): Зерттелетін үлгі етірінді түрінде дайындалады. Құнарлы сорпаны әрқайсысына 9 мл-ден 9 стерилді сынауыққа құйяды. Сынауықтың бірінші қатарына зерттелетін үлгінің 1 мл, екінші қатарына 3 мл, ал үшінші қатарына 5 мл. Егулерді 35°C температурада 5 тәулікке оқшаулайды.

Нәтижелер есептеу: Микроағзалардың өсуі визуалды түрде байқалатын I, II және III қатардағы сынауықтар саны белгіленеді. Төртінші қатардағы сынауықтарда (бақылау сұйылтқыш) ортасы стерилді болуы керек. Алынған үш мағыналы сан 1,0 г-дағы ең көп өмір сүргіш микроағзалардың сенімді саны болып есептеледі (кесте 6) [3].

Кесте 6- Микроағзалардың ең көп сенімді саны (ЕКСС)

БФИ	Өсуі байқалатын әр жолдағы құбырлар саны			1г (мл) препараттағы микроағзалардың жақын ықтимал саны
	Сынауықтағы препараттың саны в г (мл)			
	(1%)	(3%)	(5%)	
Модель №1	2	0	0	22
Модель №2	1	0	1	21
Модель №3	0	1	0	20

Субстанцияның микробтық ластану дәрежесі 7 кестеде көрсетілгендей шектен асқан жоқ: 1 мл-де 10000 КТБ аэробты бактериялар мен 100 КТБ зендер, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* ішек бактерияларының саны 100 КТБ көп болған жоқ, ал *P. aeruginosa*, *S. aureus* туысының бактерияларының жоқтығы дәлелденді.

Кесте 7 – Пиперидинилэтанон субстанциясын микробиологиялық тазалыққа сынау

Тест-штамдар	БФИ-тің әртүрлі концентрациядағы үлгілері, %		
	№ 1%	№ 3 %	№ 5 %
	Микроағзалардың өсу аймағының тежелуі, мм		
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	25,2±0,5	36,6±0,9	37,6±0,5
<i>Pseudomonas auerginosa</i> ATCC 9027	20,7±0,3	37,6±0,4	36,6±0,3
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922.	29,9±0,3	39,0±0,5	39,0±0,2

Жүргізілген тәжірибелер зерттелетін үлгілердің ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13 көрсетілген «Микробиологиялық тазалық» мақаласының талаптарына сай келетіндігін көрсетті.

11. Сандық анықтау. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.20, потенциометрлік титрлеу әдісімен жүргізілді.

0,240 субстанцияны 20,0 мл метанолда ерітіп, араластырады, 30 мл сірке қышқылын қосып, хлор қышқылы 0,1 М ерітіндісімен титрлейді, титрлеу қисығында бірінші секіру болғанша потенциометрмен бақылайды.

Кем дегенде үш параллельді анықтама жүргізіп $C_{25}H_{25}FN_4O_3S$ орташа мәнін есептейді.

Таңбалау. Таңбалауда келесі мәліметтер көрсетіледі: өндіруші ел, өндіруші және оның тауар белгісі (бар болса), мекен-жайы, зат атауы, заттың саны, сақтау шарттары, партиялық нөмірі, өндірілген күні және сақтау мерзімі.

Тасымалдау. МЕМСТ 17768-90 талаптарына сәйкес.

Сақтау мерзімі: 2 жыл.

Сақтау. Құрғақ, жарықтан тыс жерде, 25⁰С аспайтын температурада.

Зенге қарсы дәрілік зат.

Кесте 8 - Пиперидинилэтанон субстанциясының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Ақшыл сары түсті, аморфты, өзіне тән иісі бар ұнтақ	Визуальды, ҚР МФ I, т. 1, «Субстанциялар» жалпы мақала талаптарына сәйкес болу қажет

8 – кестенің жалғасы

1	2	3
Ерігіштігі	Диметилсульфоксидте Р, пропиленгликольде Р оңай ериді, метанолда Р, этанолда Р аз ериді, суда Р іс жүзінде ерімейді	ҚР МФ т. 1.4, 25 бет
Идентификация: Пиперидинилэтанон	А. Субстанцияның УК жұтылу спектрінде 250 нм-ден 450 нм-ге дейінгі аймақта 263 ± 2 нм және 309 ± 2 нм толқын ұзындықтарда максимум-дары болуы тиіс	ҚР МФ т. 1, 2.2.25 УК спектр ИК спектр
	Б. Субстанцияның 400 см^{-1} -ден 4000 см^{-1} -ге дейінгі аймақтағы ИК жұтылу спектрі ДЗ МКК келтірілген ИК спектіріне сәйкес келуі тиіс	ҚР МФ т. 1, 2.2.24
Балқу температурасы	$216 - 220^\circ\text{C}$	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.15 (ашық капиллярлық әдіспен)
pH	5,5 - 6,5	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3 (потенциометрия әдісімен)
Тектес қоспалар	Кез-келген қоспаның шыңы салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы негізгі шыңның 2 ауданынан аспауы керек (0.2%). Барлық қоспалардың шыңдарының ауданының қосындысы 1.0%-дан артық емес	ҚР МФ, т. 1, 2.2.27 (сұйықтық хроматография әдісімен)
Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері (2-пропанол)	2-пропанолдың субстанциядағы мөлшері 0,5%-дан аспау керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.24, 5.4 (газды хроматографиясы әдісімен)
Кептіргендегі масса шығыны.	3,0% - дан аспау керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күл	1,0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
Микробиологиялық сынаулар	1 г. субстанцияда өмірге бейімді аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^3 бактериядан, саңырауқұлақтар саны 10^2 артық болмауы тиіс, ал <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> бактериялары рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.1 3А категориясы

8 – кестенің жалғасы

1	2	3
Сандық анықтау %	98,5 % -дан кем емес және 101,0 %-дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.20 (потенциометриялық титрлеу әдісі)
Таңбалау	Таңбалауда келесі мәліметтер көрсетіледі: өндіруші ел, өндіруші және оның тауар белгісі (бар болса), мекен-жайы, зат атауы, заттың саны, сақтау шарттары, партиялық нөмірі, өндірілген күні және сақтау мерзімі	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 талаптарына сай	МЕМСТ 17768-90
Сақтау	Құрғақ, жарық түспейтін жерде, 25 ⁰ С-тан аспайтын температурада.	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Зеңге қарсы дәрілік зат	

Пиперидинилэтанон субстанциясының тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау

Пиперидинилэтанонның тұрақтылығы: 25±2°С температурасында, қалыпты ылғалдылық (RH) (60±5) %, нақты уақыт режимінде, ұзақ мерзімді зерттеумен жүргізілді. Пиперидинилэтанон субстанциясының тұрақтылығын зерттеу «Красная звезда» ААҚ (Харьков қ., Украина) базасында алынып, үш технологиялық сериясы жүргізілді.

Субстанциялар келесі сапа көрсеткіштері бойынша зерттелді: сипаттамасы, идентификациясы, белсенді фармацевтикалық ингредиенттің сандық көрсеткіштері, ерігіштігі, балқу температурасы, рН, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күл, микробиологиялық тазалығы зерттелген. Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 айды құрап, зерттеу барысында субстанцияның сапасы бойынша елеулі өзгерістер көрсетпеді. Зерттелген үлгілердің сапалық және сандық параметрлері АНҚ талаптарына сәйкес рұқсат етілген шегінде болды. Қаптама сыртқы әсер етуден заттардың сенімді қорғалуын қамтамасыз етеді, себебі микробиологиялық сипаттамалары өзгермеді және тұрақтылық спецификациясы АНҚ талаптарына толығымен сәйкес келді. Тұрақтылықты зерттеу нәтижесі дәрілік заттың құрамының тиімділігін, ұтымдылығын, өндіріс технологиясының оңтайлылығын және тұрақтылықты қамтамасыз ететін оңтайлы сақтау шарттарын көрсетеді.

Пиперидинилэтанон дәрілік заттың тұрақтылығын зерттеу Қазақстан Республикасының нормативтік құжаттарына, ҚР МФ және ІСН талаптарына сәйкес жүзеге асырылды (кесте 9).

Осылайша, жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде пиперидинилэтанон субстанциясының тұрақтылығы зерттелді. Ұзақ мерзімді сынау жағдайында сақтау үдерісінде байқалған сапа параметрлері бойынша елеулі өзгерістер болған жоқ. Сапа көрсеткіштерінің мәндерін АНҚ талаптарына сәйкес, 24 ай сақтау мерзімін белгілеуге мүмкіндік береді [254].

Кесте 9 – Пиперидинилэтанон субстанциясының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Температура: (25±2) °C Ылғалдылығы: (60±5) %		Сериясы: 150615 Сынақ басталған күні: 15.06.15 ж. Сынақ аяқталған күні: 15.06.17 ж.							
Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Айлар							
		0	3	6	9	12	15	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сипаттамасы	Ақшыл сары түсті, аморфты, өзіне тән иісі бар ұнтақ	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі	«Диметилсульфоксидте Р, пропиленгликолде Р оңай ериді, метанолда Р, этанолда Р аз ериді, суда Р іс жүзінде ерімейді».	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация: Пиперидинилэтанон	А. Субстанцияның УК жұтылу спектрінде 250 нм-ден 450 нм-ге дейінгі аймақта 263 ± 2 нм және 309±2 нм толқын ұзындықтарда максимумдары болуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
	Б. Субстанцияның 400 см ⁻¹ -ден 4000 см ⁻¹ -ге дейінгі аймақтағы ИК жұтылу спектрі ДЗ МКК келтірілген ИК спектіріне сәйкес келуі тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

9 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Балқу температурасы	216 – 220°С	216	216	216	217	218	219	220	220
Кептіргендегі масса шығыны	3,0% - дан аспау керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
pH	5,5 - 6,5	5,59	5,65	5,70	5,75	5,90	6,0	5,80	5,98
Сандық анықтау %	98,5 % -дан кем емес және 101,0 % -дан артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы	1 г. субстанцияда өмірге бейімді аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^3 бактериядан, саңырауқұлақтар саны 10^2 артық болмауы тиіс, ал <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> бактериялары рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Температура: (25±2) °С Ылғалдылығы: (60±5) %		Сериясы: 160615 Сынақ басталған күні: 16.06.15 ж. Сынақ аяқталған күні: 16.06.17 ж.							
Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Айлар							
		0	3	6	9	12	15	18	24

9 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сипаттамасы	Ақшыл сары түсті, аморфты, өзіне тән иісі бар ұнтақ	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі Идентификация: Пиперидинилэтанон	«Диметилсульфоксидте Р, пропиленгликолде Р оңай ериді, метанолда Р, этанолда Р аз ериді, суда Р іс жүзінде ерімейді».	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
	А. Субстанцияның УК жұтылу спектрінде 250 нм-ден 450 нм-ге дейінгі аймақта 263 ± 2 нм және 309 ± 2 нм толқын ұзындықтарда максимумдары болуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
	Б. Субстанцияның 400 см^{-1} -ден 4000 см^{-1} -ге дейінгі аймақтағы ИК жұтылу спектрі ДЗ МКК келтірілген ИК спектіріне сәйкес келуі тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Балқу температурасы	$216 - 220^\circ\text{C}$	216	217	217	218	219	219	220	220
Кептіргендегі масса шығыны	3,0% - дан аспау керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

9 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
pH	5,5 - 6,5	6,0	5,80	5,95	6,0	5,95	5,70	6,5	6,40
Сандық анықтау %	98,5 % -дан кем емес және 101,0 %-дан артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы	1 г. субстанцияда өмірге бейімді аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^3 бактериядан, саңырауқұлақтар саны 10^2 артық болмауы тиіс, ал <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> бактериялары рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Температура: (25±2) °С Ылғалдылығы: (60±5) %		Сериясы: 170615 Сынақ басталған күні: 17.06.15 ж. Сынақ аяқталған күні: 17.06.17 ж.							
Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Айлар							
		0	3	6	9	12	15	18	24
Сипаттамасы	Ақшыл сары түсті, аморфты, өзіне тән иісі бар ұнтақ	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі Идентификация: Пиперидинилэтанон	«Диметилсульфоксидте Р, пропиленгликолде Р оңай ериді, метанолда Р, этанолда Р аз ериді, суда Р іс жүзінде ерімейді».	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

9 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	А. Субстанцияның УК жұтылу спектрінде 250 нм-ден 450 нм-ге дейінгі аймақта 263 ± 2 нм және 309 ± 2 нм толқын ұзындықтарда максимумдары болуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
	Б. Субстанцияның 400 см^{-1} -ден 4000 см^{-1} -ге дейінгі аймақтағы ИК жұтылу спектрі ДЗ МКК келтірілген ИК спектіріне сәйкес келуі тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Балқу температурасы	$216 - 220^\circ\text{C}$	216	216	217	218	219	219	220	220
Кептіргендегі масса шығыны	3,0% - дан аспау керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
pH	5,5 - 6,5	5,95	6,35	6,45	6,0	5,95	6,35	6,5	6,0
Сандық анықтау %	98,5 % -дан кем емес және 101,0 % -дан артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы	1 г. субстанцияда өмірге бейімді аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^3 бактериядан,	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

9 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	саңырауқұлақтар саны 10^2 артық болмауы тиіс, ал <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> бактериялары рұқсат етілмейді.								

Пиперидинилэтанон субстанциясының сандық анықтау әдісінің валидациясы

Жаңа дәрілік препараттар жасағанда препараттың барлық өмірлік циклында аналитикалық нормативті құжаттар жасауды қамтитын сапа спецификациясы сұрақтарына көп көңіл аударылады.

Зерттеуге алынған субстанция зенге қарсы белсенділікке ие жаңа белсенді фармацевтикалық ингредиент 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонның жаңа синтезделген субстанциясы болып табылады (сурет 21) [3-5]. Зерттелетін заттың сапасын анықтау мақсатында субстанциядан 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонды сандық анықтау әдісі және оның валидациясы ұсынылды.

Қондырғылар: аналитикалық таразы Mettler Toledo AB 204, рН-метр "Seven Easy" "Mettler Toledo" фирмасынан (Швейцария), жұптастырылған шыны электроды бар, қозғалмалы муфтасымен сусыз ортада диафрагма-шлифпен титрлеуге арналған, бюреткалар мен өлшеуіш ыдыстар (А класы).

Реактивтер: метанол, сірке қышқылы, хлор қышқылы (ҚР МФ I, 1 т., 1.4 сәйкес).

Сандық анықтау әдістері: 0,240 г субстанцияны 20,0 мл метанолда ерітіп, араластырады, сосын 30 мл сірке қышқылын қосады, хлор қышқылының 0,1 М ерітіндісімен титрлейді, титрлеу қисығында бірінші секіру болғанша потенциометрмен бақылайды.

1 мл, 1 М хлор қышқылының ерітіндісі 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонның 47,96 мг сәйкес келеді.

Субстанциядағы әсер етуші заттың мөлшерін (пайыз түрінде) мына формуламен есептейді:

$$X = \frac{V \cdot 0,047958 \cdot K \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}, \text{ мұндағы:}$$

V – зерттелетін ерітіндіні титрлеуге кеткен 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісінің көлемі, мл;

K – түзету коэффициенті;

0,047958 – 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонның грамм мөлшері, 1 мл 0,1 М хлор қышқылының ерітіндісіне сәйкес келетін;

m – субстанция өлшендісінің массасы;

W – субстанцияны кептіру кезінде жоғалған шығын мәні, масса түрінде, %.

Субстанциядан 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонды сандық анықтау әдісін жасауда ҚР МФ I және II том және халықаралық фармакопеялар әдістемелері қолданылып, тікелей тексеру әдісі – потенциометрлік титрлеу, жоғары дәлдікті және сезімталдықты қамтамасыз етеді.

Анықтауға арналған еріткішті таңдау кезінде субстанция әлсіз негіздік қасиетке ие екендігін ескеріп жүргізіледі. Оңтайлы еріткіш ретінде құмырсқа немесе сірке қышқылы сияқты сусыз органикалық қышқылдар таңдалды.

Бұл жағдайда ең қолайлысы еріткіштер қоспасы: метанол және сірке қышқылы. Нәтижесінде субстанциядағы 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонды сандық анықтаудың әдісі кезінде – титрант ретінде хлор қышқылын қолданып, сусыз потенциометрлік титрлеу әдісі ұсынылды.

Әдіс жасағанда оны міндетті түрде валидациялау қажеттігі мәлім, яғни бұл үрдіс жарамдылық критерийлеріне әдістің сәйкестігін дәлелдеу үшін қажет.

Әдістеменің толық болжанатын анықсыздығына есептеулер жүргізілді. Ол үшін мөлшерін ескеріп сынама дайындау (өлшеу және сұйылту) анықсыздығы мен соңғы аналитикалық үрдістер анықсыздығы есептеледі ($V=±1,5\%$) (кесте 10).

Кесте 10 - Талдау әдісі анықсыздығын есептеу нәтижесі

Фактор	Анықсыздықты есептеу, %
Сынама дайындау: -өлшенді алу 240 мг.	$\Delta_{m1} = 0,2/240 * 100\% = 0,083$
Соңғы аналитикалық операция: -хлор қышқылының 0,1 М концентрациясының анықсыздығы: калий гидрофталат өлшендісін PO 0,1 М хлор қышқылы титрімен бекіткенде – 350 мг; ▪ титр – бюретка бекітуі 25 мл анықсыздығы 0,05 мл) - субстанцияны титрлеу анықсыздығы (бюретка 25 мл анықсыздығы 0,05 мл)	$\Delta_{m2} = 0,2/350 * 100\% = 0,057$ $\Delta_{v1} = 0,05/25 * 100\% = 0,2$ $\Delta_{v2} = 0,05/25 * 100\% = 0,2$

Алынған нәтижелерден көргендей, жасалған әдістеменің толық болжанатын анықсыздығы 1,5-нан аспайды, қабылданатын критерийлерге сәйкес келеді.

Әдістің арнайылығы метанол мен сірке қышқылынан тұратын ерітіндінің компоненттерінің әсерін зерттеу бойынша анықталады. Осы ерітіндіні титрлегенде бір тамшыға сәйкес келетін ($\leq 0,05$ мл) титрант көлемі шығындалады. Осылайша, ерітіндінің компоненттері титрлеу нәтижесіне әсер етпейтіндігі дәлелденді, әдіс те жіберілетін арнайылыққа ие деп сипатталды (кесте 11).

Кесте 11 – Ерітінді компоненттерінің анықтау нәтижесіне әсері

№ р/с	Титрлеуге кеткен титранттың көлемі, мл	
	«Бос ерітінді»	Зерттелуші ерітінді
1	1 тамшы ($\leq 0,05$ мл)	5.03
2	1 тамшы ($\leq 0,05$ мл)	5.05
3	1 тамшы ($\leq 0,05$ мл)	5.04

Сусыз потенциометрлік титрлеу әдісімен 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонды сандық анықтау кезінде субстанциядағы негізгі заттың номиналды мөлшерін қолдану диапазоны 98,5 %-101,0 % аралығында болды.

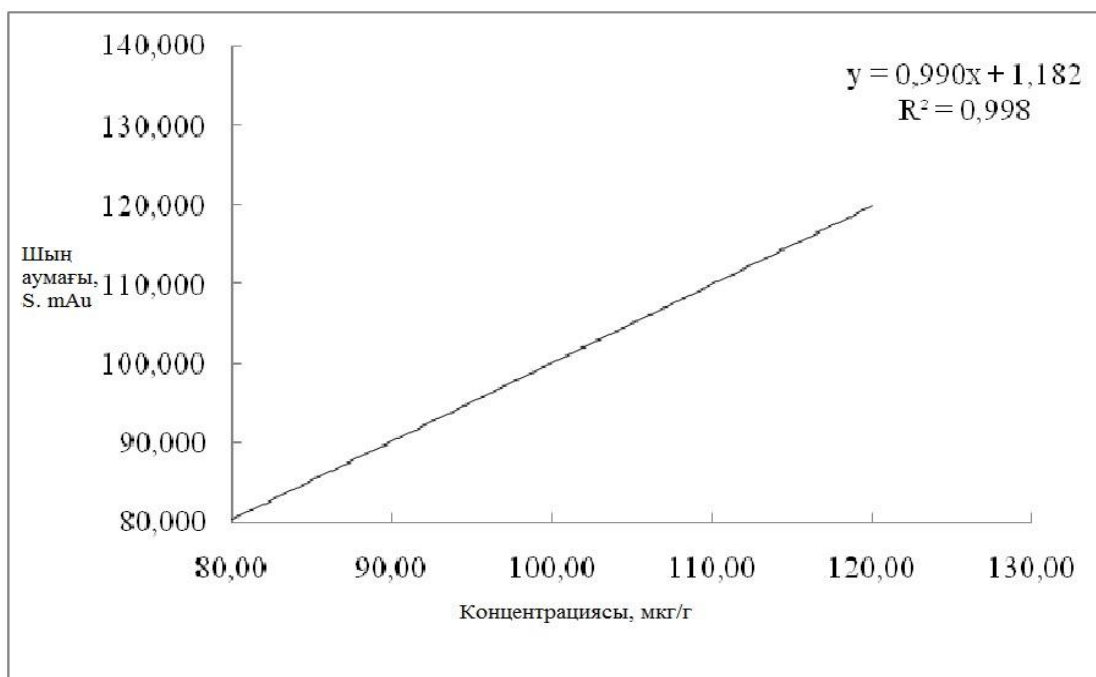
Әдістің валидационды сипаттамалары: тізбектік, дұрыстығы, ұқсастығы бір мезгілде 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанонның 98,5%-101,0% номиналды мөлшердегі концентрациясындағы тоғыз моделді ерітіндіде зерттелді, әдістемеде көрсетіліп, әр 5% қадаммен анықталды. Есептеу нәтижелері 12-кестеде келтірілген.

Зерттеу мәліметтердің статистикалық өңдеулері ҚР МФ нұсқаулықтарына сәйкес жүргізілді және стандартталған үрдістер ұсыныстарына сай қарастырылды.

Кесте 12 - Сандық анықтау әдістерінің валидация нәтижелері (диапазон 98,5 %-101,0 %, кадам 5%, P=95%, n=9)

Ерітінділ ер № р/с	Енгізілгені X_i , г	Титрант көлемі, $V_{экв.}$, мл	Y_i , Табылғаны, г	$Z_i = Y_i / X_i * 100\%$
1	0,192	4,01	0,192	99,90
2	0,205	4,31	0,207	101,07
3	0,218	4,55	0,218	100,03
4	0,230	4,82	0,231	100,48
5	0,240	5,05	0,242	100,80
6	0,251	5,25	0,252	100,21
7	0,264	5,46	0,262	99,16
8	0,276	5,76	0,276	100,00
9	0,288	6,03	0,289	100,34
Орташа көрсеткіш Z_{cp}				100,22
S_0 (стандартты ауытқу), %				0,554
Салыстырмалы сенімді интервал, $\Delta z = t(95\%, 8) * S_0(\%) = 1,8595 * S_0(\%)$				1,031
Қателігі, $\delta = Z_{cp} - 100 $				0,22

Тізбектік тәуелділікті кіші квадраттар әдісімен есептедік $Y_i = b \times X_i + a$, мұнда X_i – негізгі заттың концентрациясы, номиналдыдан пайыз түрінде; Y_i – титрант көлемі, теориялық түрден пайызда қарастырылды. Сызба тізбектің тәуелділігін зерттелетін концентрация аралығында сақтайды (сурет 19); тізбектік параметрлері негізгі заттың мөлшерін сандық анықтау әдістеріне тән критерийлерге сәйкес келеді $V = \pm 1,5\%$ (кесте 13).



Сурет 19 - Қалыпқа келтірілген координаталарда 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанон концентрациясына титранттың тәуелділік сызбасы

Жасалған әдістің дұрыстығы мен ұқсастығын анықтау сол моделдік ерітінділерде жүргізілді. Әдістің валидациялық параметрлерінің сәйкестігі туралы шешім оларды қабылдау критерилерімен салыстыру негізінде жасалды (13 кесте).

12-ші және 13-кестелерден көргендей, әдіс зерттелетін концентрациялар диапазонында толық түрде ұқсастықпен және дұрыстықпен сипатталады. Нәтижелердің ұқсастығы үшін қатысты сенімді аралық мәні $\Delta_z = 1,031\%$ шын мәнінен біршама төмен болды (1,5%). Әдістің жүйелік қателігі өте төмен $\delta = 0,22\% < 0,48$ [254-259].

Кесте 13- Тиімді критерилерге әдістің есептелген валидациялық параметрлерінің сәйкестігі

Параметрлері	Тиімділік критерйі	Есептелген параметрлер мәні	Қорытынды
Сызықтығы:			
1	2	3	4
a	$\leq 2,4$	1,182	Сәйкес келеді
S ₀	$\leq 0,79$	0,554	Сәйкес келеді
R	$\geq 0,99833$	R ² =0,9984 r=0,9992	Сәйкес келеді
Дұрыстығы:			
статистикалық маңызды еместігі			

13 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
max σ	$\leq \Delta z/\sqrt{n}=0,32$	0,22	Сәйкес келеді
тәжірибелік маңызды еместігі			
max σ	$\leq \max \Delta_{AS} * 0,32 = 0,48$	0,22	Сәйкес келеді
Дәлділігі (жинақталуы):			
Δz	$\leq \max \Delta_{AS} = 1,5$	1,031	Сәйкес келеді

Алынған тәжірибелік мәліметтер және солардың негізінде жүргізілген есептеулер жасалған әдістің валидациялық параметрлерінің тиімділік критерийлеріне сәйкес келетіндігін растайды. Пиперидинилэтанон – субстанциясынан негізгі затты сандық анықтау әдісі жасалды – потенциометрлік титрлеу. Жасалған әдістің валидациясы жүргізілді және пиперидинилэтанон негізгі затын сандық анықтау үшін бұл әдісті қолдануға болатындығы бекітілді. Аналитикалық нормативті құжатқа қосуға ұсынылды.

Зерттеу нәтижелерінің қорытындысы бойынша, 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді синтездеу жолдары жасалынды. Олардың арасында зеңге қарсы әсері бар дәрілік заттарды табу үшін одан әрі биологиялық скрининг жүргізу үлкен қызығушылықты тудырды.

5 ПИПЕРИДИНИЛЭТАНОН ГЕЛІНІҢ ОҢТАЙЛЫ ҚҰРАМЫ МЕН ҰТЫМДЫ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ

5.1 Пиперидилэтанон субстанциясы негізінде гельдің оңтайлы құрамын жасау

Зерттеу Ұлттық фармацевтикалық университеттегі «Өндірістік фармация» кафедрасының зертханасында (кафедра меңгерушісі фарм.ғ.д., профессор Гладух Е.В.) және «Красная Звезда» ААҚ (Харьков қ., Украина), «Шаншаров-Фарм» ЖШС базаларында жүргізілді. Гельдің оңтайлы құрамын жасау бойынша белсенді фармацевтикалық ингредиентті ерітетін еріткіштерді таңдау, гель түзетін полимерлерді таңдау, гелдің рН мәнін реттейтін бейтараптандырушы затты таңдау бойынша зерттеулер және алынған гелге температураның әсері, гелдің реологиялық қасиеттерін анықтау бойынша зерттеулер жүргізілді.

Белсенді фармацевтикалық ингредиенттің ерігіштігін анықтау

Әсер ететін заттың ең тиімді терапевтік әсерді гель негізіне енгізген кезде, еріген күйде көрсететіні белгілі.

Дәрілік қалыптарды жасау кезінде еріткіштерге тән келесі талаптар қойылады:

- жақсы еріту қасиеті болу керек;
- химиялық және фармакологиялық индифферентті болу керек;
- жағымсыз иісі болмау керек;
- микробиологиялық тұрақты болу керек;
- уытты және қауіпті әсері болмау керек.

Аталған талаптар тұрғысынан және әдебиет көздеріне сүйене отырып, еріткіштер ретінде кеңінен қолданылып жүрген тазартылған суды, диметилсульфоксидті және пропиленгликольды таңдап алдық.

Пипеприжнилэтанон ерігіштігін анықтау үшін еріткіштердің 8 моделі дайындалды (кесте 14).

Кесте 14 – Пиперидинилэтанонның әр түрлі еріткіштерде еруі

Еріткіштер атауы	Еріткіштер қатынасы	1 г. БФИ -ті ерітетін еріткіштің мөлшері	Ескерту
Тазартылған су	-	-	Іс жүзінде ерімейді
ПГ	-	10,0	Ериді
ДМСО	-	20,0	Ериді
ДМСО – ПГ	1:1	10,0	Аз ериді
ДМСО – ПГ	1:2	20,0	Орташа ериді
ДМСО – ПГ	1:3	30,0	Аз ериді
ДМСО - ПГ - су	1:3:1	40,0	Орташа ериді
ДМСО - ПГ - су	1:4:1	50,0	Өте оңай ериді
ДМСО - ПГ - су	1:5:1	60,0	Оңай ериді

Пиперидинилэтанонның еру көрсеткіштерін ҚР МФ т. 1, 25 б. талаптары бойынша анықталды. Пиперидинилэтанон ерігіштігін бірінші ПГ немесе ДМСО

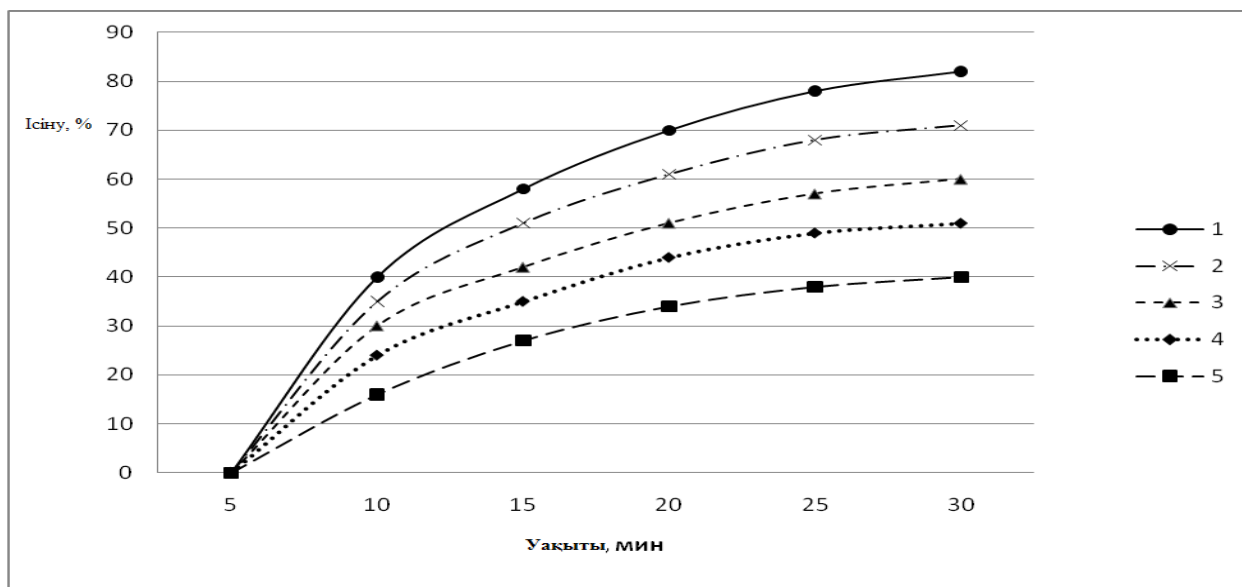
еріткіштерін қоспай тек тазартылған суда ерітіп көрдік, зерттеу нәтижесі пиперидинилэтанон субстанциясының тазартылған суда ерімейтіндігі анықталды. Пиперидинилэтанон ерітіндісін су моншасында қыздырып көріп, ДМСО–ПГ–су үштік қоспада (1:4:1 және 1:5:1) БФИ еруі жақсаратындығы және тұрақты ерітінділер түзілетіндігі анықталды (кесте 15) [260].

Сонымен, пиперидинилэтанон тазартылған суда іс жүзінде ерімейді, ДМСО мен ПГ-де еритіні, ал үштік қоспаларда ДМСО-ПГ- су концентрацияларында өте оңай еритіні анықталды, сол себепті ДМСО-ПГ-су (1:4:1) еріткіштер жүйесі пиперидинилэтанонды ерітуге арналған ең оңтайлы жүйе ретінде таңдап алынды.

Пиперидинилэтанон гелін түзетін полимерлерді таңдау бойынша зерттеулер

Гельдің құрылымдық қасиеттерін қамтамасыз ету үшін біз гель түзетін полимерлерді іріктеп алу бойынша зерттеулер жүргіздік. Қазіргі таңда кеңінен қолданылып жүрген метилцеллюлоза және Na-карбоксиметилцеллюлозаның ісіну үрдісінің нәтижесінде гель түзетін қасиеті болғанымен олардың ісіну дәрежесі төмен екендігі әдебиет көздерінен белгілі [260-262].

Сондықтан, зерттеуге құрылым түзуші ретінде ісіну дәрежесі жоғары САП-дің 5 маркасы (Carbopol Ultrez 20, Floigel 700, Carbopol 941, Марс 06 және Ареспол) таңдап алынды [261]. Зерттеулер таңдап алынған еріткіштер жүйесінде полимерлердің ісіну қасиеттерін анықтау арқылы жүргізілді. Полимерлердің еріткіштер жүйесінде ісіну дәрежесін анықтау үшін гелдің массасының ұлғаюының пайыздық мөлшерінің артуының уақытқа тәуелділігі анықталды. Берілген жүйеде полимерлердің ісіну қабілеті ісінудің шекті сатысы бойынша бағаланды (сурет 20).



1 - Карбопол Ultrez 20, 2 - Flogel 700, 3 - Карбопол 941, 4 - Марс 06,
5 - Ареспол

Сурет 20 –еріткіштер жүйесінде САП ісінуінің кинетикалық сипаттамалары

Полимерлердің ісіну қабілетін зерттеу үрдісінде Карбопол Ultrez 20 маркалы полимердің шекті ісіну дәрежесіне жету жылдамдығы Flogel 700, Carbopol 941, Марс 06 және Ареспол маркалары үшін шекті ісіну дәрежесіне жету жылдамдығынан асып түсті

Өткізілген зерттеулер нәтижесіне сай құрылым түзуші ретінде Ultrez 20 маркалы карбопол таңдап алынды.

Еріткіштер жүйесіндегі Ultrez 20 карбопол гелінің оңтайлы құрылымдық-механикалық қасиеттерін қамтамасыз ететін жағыдайларды таңдау

Еріткіштер жүйесіндегі Ultrez 20 карбопол гелінің оңтайлы құрылымдық-механикалық қасиеттерін қамтамасыз ету үшін полимер концентрациясының, бейтараптаушы агенттің және температураның гелдің реологиялық қасиеттеріне әсері зерттелді.

Үлгінің реологиялық қасиеттері CC27/S-SN29766-коаксиалды цилиндрлері бар "Rheolab QC" ротационды вискозиметрмен анықталады.

"Rheolab QC" ротационды вискозиметр $0,01-3,0 \cdot 10^4$ Па аралығындағы жылжудың қатысты қысымын өлшеуге мүмкіндік береді, жылжу жылдамдығы градиентті ($D\dot{\gamma} \text{ c}^{-1}$) $0,1$ ден 4000 c^{-1} , тұтқырлық (η)- $2,80-3,50$ Па·с.

Реологиялық параметрлерді зерттеу $20^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ температурада, реостат құрамына кіретін MLM U15с термостат көмегімен жүргізілді. Зерттеу үшін үлгінің $25,0 (\pm 0,5)$ г. алып, сыртқы қозғалмайтын цилиндрге салынып, сынақтың қажетті температурасы беріледі, термостаттау уақыты – 30 мин құрайды. Құрал жабдықталған ақпараттық қамтамасыз ету көмегімен тәжірибе шарттар анықталады: ішкі цилиндрдің жылжу жылдамдығының градиенті ($3,0-300 \text{ c}^{-1}$), үлгінің ағу қисығындағы сынақ нүктелерінің саны (40) және қиықтағы әрбір нүктенің өлшеу ұзақтығы (1сек) анықталды.

Жылжу қысымының реологиялық параметрлерін мына формула бойынша есептеледі:

$$\tau = Z \times \alpha$$

τ – жылжу қысымы, Н/м²(Па);

Z –цилиндр константасы, Па/ауқым бөліндісі;

α (skt) – ротационды вискозиметр құралындағы индикатордың саналтын шкала мәні.

$$\eta = \frac{\tau}{D\dot{\gamma}}$$

η – динамикалық тұтқырлық, Па·с;

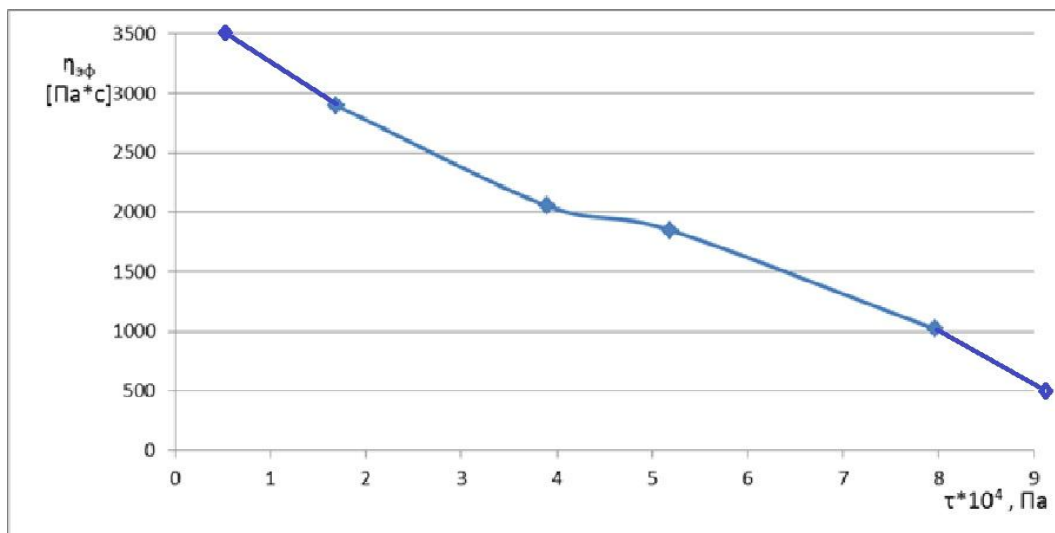
$D\dot{\gamma}$ – қатыстық қысым, Н/м²;

$D\dot{\gamma}$ – жылдамдық градиенті, с⁻¹.

Зерттеуге арналған тәжірибелік үлгінің $25,0 (\pm 0,5)$ г. өлшендісі алдынды, сосын сыртқы қозғалмайтын цилиндрдің ішіне салынып, сынамаға қажет температура қойылды, тәжірибе уақыты – 30 минут [260, 262]. Бұнда жылжудың берілген жылдамдығында гидрофильді негіздер үшін консистенцияның реологиялық оптимумы шектері берілді.

Ultrez 20 карбополдың концентрациясының гельдің реологиялық қасиеттеріне әсері

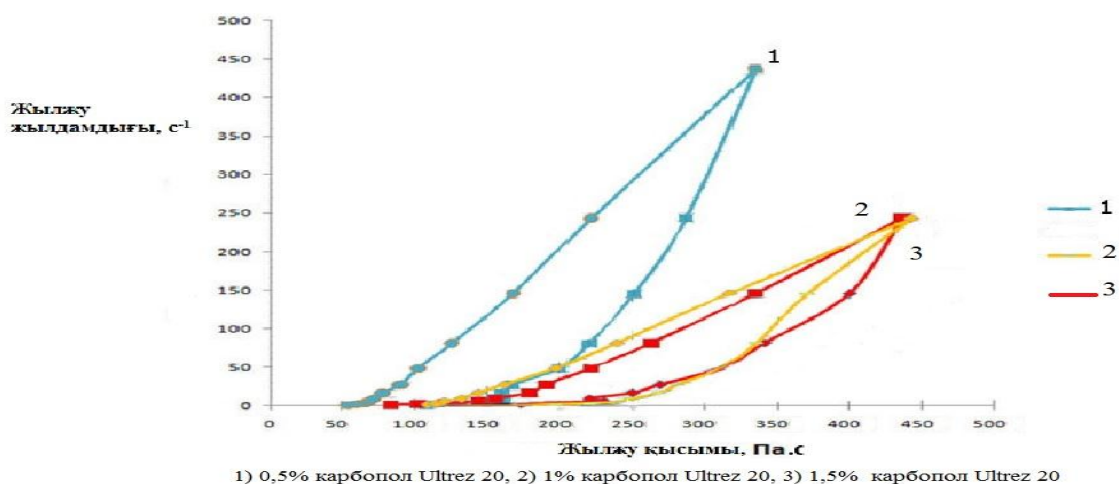
Тиімді тұтқырлықтың Ultrez 20 карбопол концентрациясынан тәуелділік логарифмін зерттеу көрсетуі бойынша, полимер концентрациясының тар гидрофилінде сынық қисықпен сипатталатыны анықталды (сурет 21).



Сурет 21 – Гельдің тиімді тұтқырлығының Ultrez 20 карбопол концентрациясына тәуелділігі

24 суретте көрсетілгендей, гель жүйелерінің қажетті тұтқырлығына қол жеткізуге мүмкіндік беретін Ultrez 20 карбополдың концентрациясының оңтайлы мәні 0,5% - дан 1,5% аралығында орналатыны анықталды.

Ultrez 20 карбополдің еріткіштер жүйесіндегі концентрациясын нақтылау үшін "жылжу жылдамдығы - жылжу қысымы" координаттарында 0,5%, 1,0% және 1,5% полимери бар гельдің ағу реограммасы құрастырылды (сурет 22).



Сурет 22 - Ultrez 20 карбополының негізіндегі гелдердің ағындарының реограммасы

25 суретте келтірілген реограммалар Ultrez 20 карбополдың еріткіштер жүйесіндегі концентрациясы 0,5% (1) және 1,5% (3) болғанда гистерезис ілмегі

құралмайды, ал 1,0% (2) концентрацияда болғанда гистерезис ілмегі түзілді, демек, тиксотроптық қасиеттерге ие.

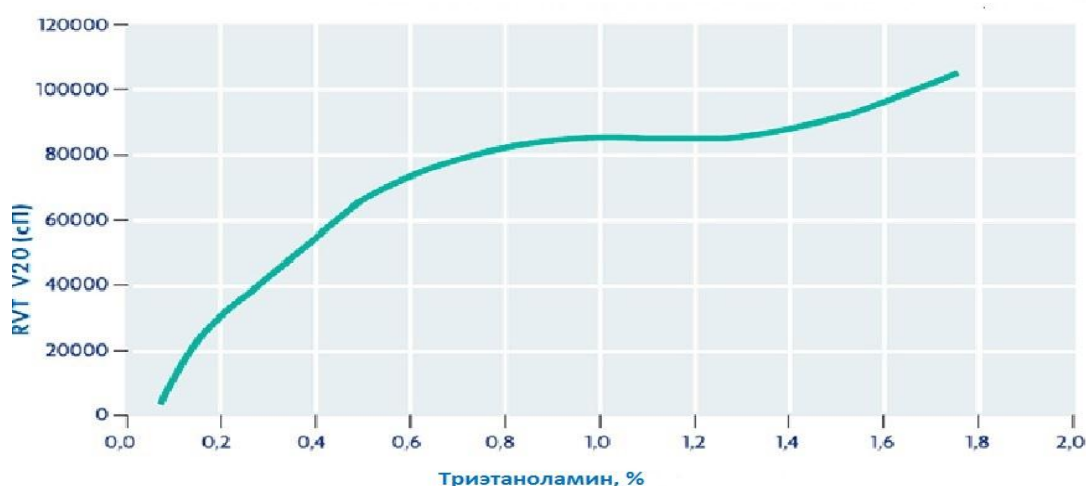
Сонымен, Ultrez 20 карбополдың еріткіштер жүйесіндегі концентрациясы 1,0% ерітіндісінің реологиялық қасиеттері талаптарға сай гель түзетіндігі анықталды.

Бейтараптаушы агенттің Ultrez 20 карбопол негізіндегі гелдің құрылым түзу үрдісіне әсері.

Бейтараптаушы агент ретінде әдебиет көздеріне сүйене отырып, триэтанолламин таңдап алынды, оның көмегімен рН мәндерінің 5-тен 11-ге дейінгі аймағында үнемі тұрақты реологиялық қасиеттері бар гелдік негіздер алуға болады, өйткені рН мәндерінің диапазоны 5-11 аралығында болғанда бір жағынан синтездің технологиялық үрдісі осы диапазонмен анықталатын сулы рН дисперсиялардың полимерлерін алуға мүмкіндік береді, ал екінші жағынан – бұл рН мәндері сыртқа қолдануға арналған жұмсақ дәрілік қалыптар үшін оңтайлы болып табылады [263, 264]. Оның сыртында, органикалық аминді қолдану негіз құрамына спирті бар заттарды қосу қажет кезде полимердің тұзсыздануын болдырмауға мүмкіншілік береді және триэтанолламинді ісінген полимерге ғана қосу керектігі анықталған [].

Сонымен, біз бейтараптаушы агент – триэтанолламиннің концентрациясының Ultrez 20 карбополының гелінің рН-тың мәнін шартты түрде 7 болғандағы тұтқырлығына әсерін зерттедік (сурет 23).

Зерттеудің нәтижесінде бейтараптаушы агент ретінде гелге триэтанолламинді 1 % концентрацияда қосқанда тұтқырлықтың оңтайлы мәніне қол жеткіздік.



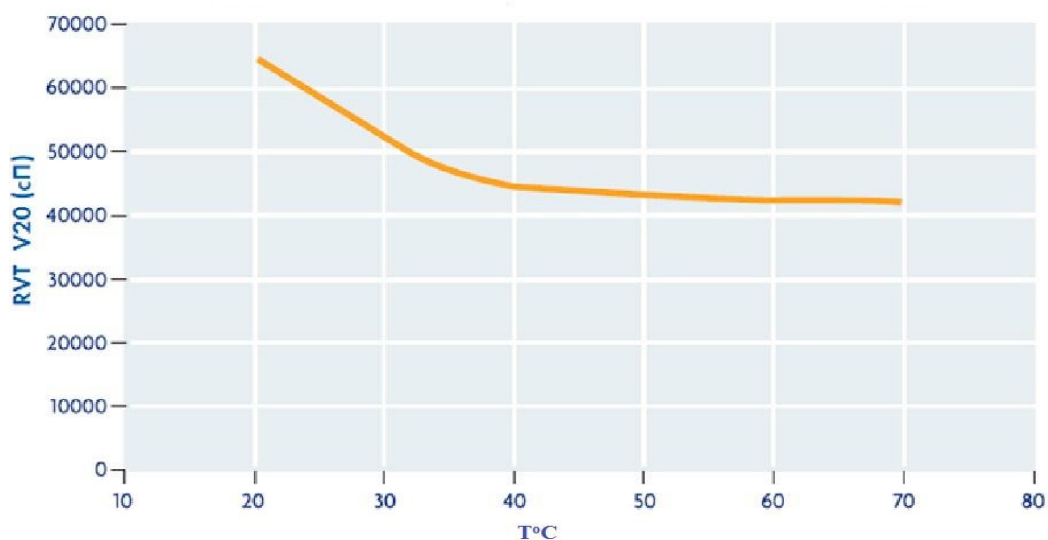
Сурет 23 - рН=7 болған жағдайдағы тұтқырлықтың триэтанолламиннің концентрациясына байланыстылығы

Ultrez 20 карбопол негізіндегі гелдің құрылым түзу үрдісіне температурасының әсері

Гельді өндіру кезінде балқу температурасының сәйкес болуын ескеру қажет. Жоғары температурада гелдер еріп, құтылардан ағып кетуі мүмкін,

жоғары беткейге жаққан кезде тұрмауы мүмкін, сондықтан гелдің құрылым түзу үрдісіне температураның әсерін зерттеу маңызды болып келеді.

Ultrez 20 карбополи негізіндегі гел үлгілерінің температурадан тәуелділігін анықтау үшін полимерді 25,0г мөлшерде «Реотест-2» ротационды вискозиметрдің өлшегіш ыдысына салып, 20 дан 90°C қа дейін аралықта 10°C кадам бойынша зерттелетін температурада 20 минут бойы термостатталды. Осыдан кейін гелдің тұтқырлығы өлшеніп және тұтқырлықтың температураға тәуелділік кестесі құрылды (сурет 24) [265].



Сурет 24 - Ultrez 20 карбополиның 1 % гелінің тұтқырлығының температураға тәуелділігі

27 - суретте көрсетілген зерттеулердің нәтижелері бойынша, гелдің температурасын жоғарылату Ultrez 20 карбополиның тұтқырлығын төмендететіндігі анықталды, бұл полимердің сулы ерітінділерінің тұтқырлығының мәнінің төмендеуінің есебінен жүреді [266].

Сонымен, еріткіштер жүйесіндегі Ultrez 20 маркалы карбопол гелінің оңтайлы құрылымдық-механикалық қасиеттерін қамтамасыз ету бойынша зерттеулер нәтижесінде полимердің және бейтараптаушы агенттің оңтайлы концентрациясы, гелдің температурасын жоғарылату тұтқырлықты төмендететіні анықталды, оның үстіне Ultrez 20 маркалы карбополдың гелінің жақсы құрылымдық-механикалық және тиксотропты қасиеттерге ие екендігі дәлелденді.

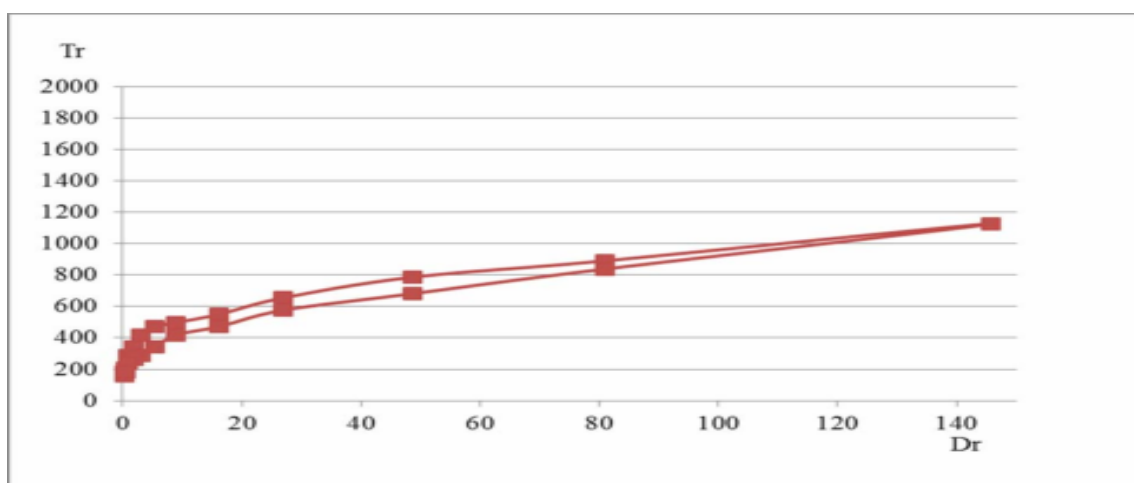
Пиперидинилэтанон субстанциясының әр түрлі концентрациясы бар гел үлгілерінің зеңге қарсы белсенділігін зерттеу нәтижесінде ашытқы және көгеру зеңдерінің әр түрлеріне қатысты жоғары белсенділік көрсетті: әсер етуші заттың мөлшері 3,0% және 5,0% гел үлгілері микробқа және зеңге қарсы әсері жоғары екендігі айқындалды (7.1 бөлімде).

Пиперидинилэтанон концентрациясын анықтауды нақтылау үшін гелдің тиксотропты қасиеттерін зерттедік.

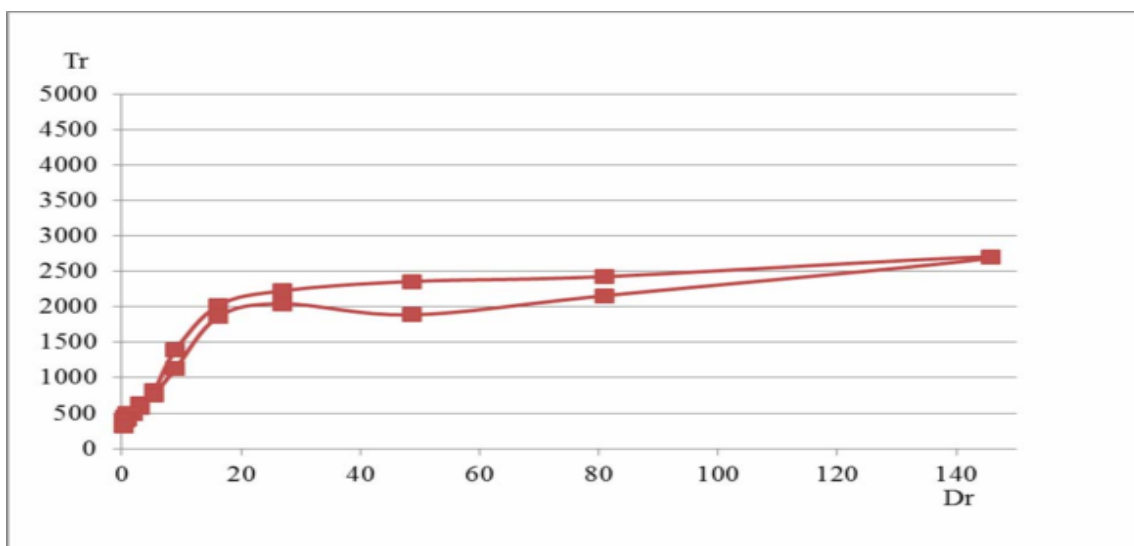
Тиксотропты қасиеттерді зерттеу үшін координаттағы деформациясы кинетикасының қисығын құрастырдық " жылжу жылдамдығы (Dr) – жылжу қысымы (Tr)" (Сурет 25, 26).

Зерттеу нәтижелері бойынша, гель деформациясының кинетикасының алынған қисығында айқын "гистерезис ілмектері" табылды.

Жылжудың аз жылдамдығы кезінде гель құрылымы түгелімен бұзылады және қайтадан толығымен қалпына келеді. Жылжу жылдамдығының жоғарылауымен гель құрылымының бұзылысы қайтадан қалпына келуден басым болады және тұтқырлық төмендейді. Жылжудың жоғары жылдамдығында құрылым толығымен бұзылып, жүйе аға бастайды [260-267].



Сурет 25 - 3% үлестік жылжу қысымының (Tr) жылжу жылдамдығынан (Dr) тәуелділігі



Сурет 26 - 5% үлестік жылжу қысымының (Tr) жылжу жылдамдығынан (Dr) тәуелділігі

Зерттеу нәтижелері қарастырылып отырған екі гель де оңтайлы құрылымдық тұтқырлығын көрсетті және екі үлгі де тиксотроптық, пластикалық және бингамдық жүйелер тобына жатады, технологиялық үрдісті

жүргізу кезінде және тері бетіне жағу кезінде жүйенің бірқалыпты таралуының қанағаттанарлық дәрежесін айқындайды.. Дегенмен, гистерезис аумағының жеткілікті түрде ауқымды болған кезінде, зерттеу жүргізіліп болған соң, шығыс және батыс қисықтар 28 суреттегі үлгіде айқын көрініп тұрғандай үнемі өз орындарына келеді. Жылжудың аз жылдамдығында құрылымның бұзылысы, қайта қалпына келу жылдамдығына қарағанда төмен, сол тәрізді, тұтқырлық жылдамдыққа тәуелді болмайды, жүйе ньютондық ағыс типіне ие болады, сондықтан біз пиперидинэтанонның 3 % концентрациясын таңдап алдық.

Гельдің оңтайлы құрамын таңдап алу үшін өткізілген зерттеулердің нәтижесінде төмендегідей ұтымды құрам таңдап алынып, «Anticandid» деген шартты атау берілді, г.:

Әсер етуші зат:

Пиперидинилэтанон субстанциясы 3,0

Көмекші заттар:

Димексид 3,0

Пропиленгликоль 50,0

Карбопол Ultrez 20 1,0

Триэтанолламин 1,0

Тазартылған су 100,0-ға дейін

5.2 «Anticandid» гелінің ұтымды технологиясын негіздеу

Пиперидинэтанон гелінің құрамын анықтау бойынша зерттеулерді өткізу барысында гельді жасау келесі тәртіппен жүргізіледі: пиперидинэтанонды үнемі араластыра отырып, ДМСО мен ПГ қоспасында ерітеді, карбопол Ultrez 20 суға салып ісіндіреді, дисперсияға триэтанолламинді енгізіп, біртекті гель алғанға дейін араластырады, гелге пиперидинэтанонның ДМСО мен ПГ қоспасындағы ерітіндісін енгізеді, біртекті түссіз гель алғанша араластырады.

«Anticandid» гелінің өндірісінің технологиялық сызбасы 27 суретте, аппаратуралық сызбасы 28 суретте және олардың спецификациясы 15 кестеде берілген.

Кесте 15 – Аппараттар мен жабдықтардың спецификациясы

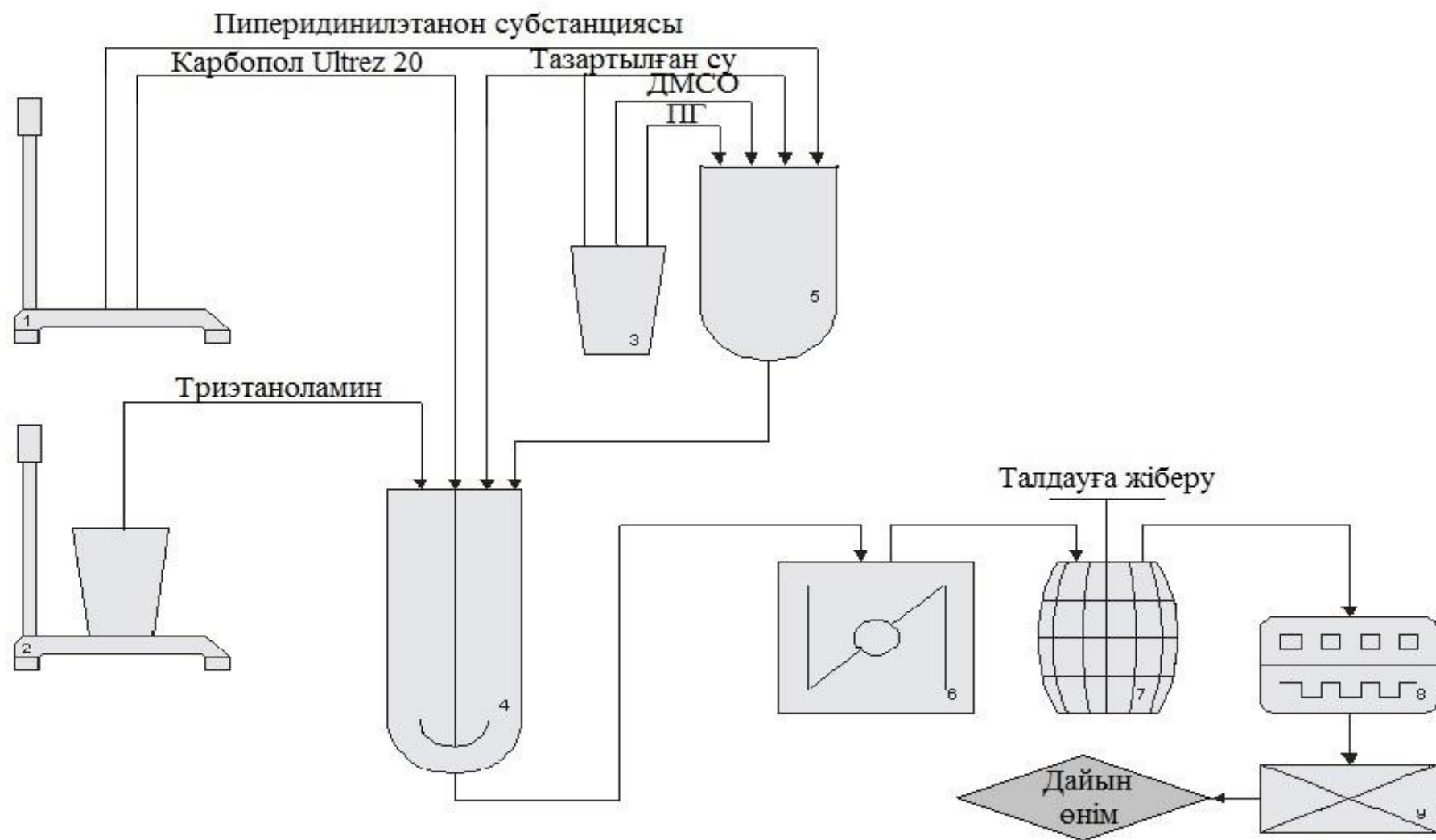
№	Атауы	Саны	Материалдар	Сипаттамасы
1	2	3	4	5
1	Құрғақ заттарға арналған таразы	1	Жинақталған	Орехово-Зуево к., «Прибор-деталь» зауытында жасалған
2	Қою заттарды өлшейтін таразы	1	Жинақталған	Орехово-Зуево к., «Прибор-деталь» зауытында жасалған
3	Сұйық заттардың көлемін өлшейтін ыдыс	1	Шыны	Сиымдылығы 100 л

15 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
4	Қалақты араластырғышы бар реактор	1	Никельденген болат	Сиымдылығы 100 л
5	Пиперидинэтанонды ерітуге арналған ыдыс	1	Никельденген болат	Сиымдылығы 100 л
6	Гомегендеуге арналған араластырғыш ыдыс	1	Никелденген болат	Сиымдылығы 100 л
7	Бөшке	1	Полимер	Сиымдылығы 100 л
8	Дозалаушы құтыларға толтырғыш автомат	1	Жинақталған	IWKA, Германия. Өнімділігі 80-100 құты/мин
9	Қораптайтын орын	1	Жинақталған	Болгарияда жасалған



Сурет 27 – «Anticandid» шартты атаулы гелін дауындаудың технологиялық үрдісінің блок-сызбасы



Сурет 28 - «Anticandid» шартты атаулы гелін өндірудің аппаратуралық сызбасы

«Anticandid» гелінің өндірудің технологиялық үрдістерін сипаттау

«Anticandid» гелінің өндірудің технологиялық үрдісі келесі сатыларды қамтиды:

I. Шикізатты дайындау

II. Гель негізін алу

III. Пиперидинэтанон еріткіштерін дайындау

IV. Негізге ерітілген пиперидинэтанонды енгізу

V. Гельді гомогендеу.

VI. Гельді құтыларға құю

VII. Құтыларды қаптамаларға қаптау

VIII. Қаптамаларды жәшіктерге қаттау

«Anticandid» гелінің өндірудің технологиялық үрдісінің сипаттамасы:

1. *Шикізатты дайындау*

Пиперидинилэтанон субстанциясы мен карбопол Ultrez 20-ны өлшеу. Пиперидинилэтанон субстанциясын 0,3 кг-ын, карбополдың 0,1 кг-ын құрғақ заттарға арналған таразыда (1) өлшеп алады.

Димексидті, пропиленгликольді және тазартылған суды өлшеу. 30 мл димексид және 50 мл пропиленгликоль ерітінділерін және 42,0 л тазартылған суды сұйық заттардың көлемін өлшейтін ыдыста (2) өлшейді.

Гельдің негізін дайындау

Карболды негіз ретінде дайындау үшін қалақты араластырғышы бар реакторда (3) тазартылған судың тиісті мөлшерін алып, оған үнемі араластыра отырып 1,0 кг карболды қосады да, біркелкі ерітінді тұтқыр болып түзілгенше ұзақ араластырады. Ерітіндіні бөлме температурасында бір тәулік бойына ұстайды, сонда гель түзіледі.

Негізге бейтараптаушы агентті қоса отырып гомогендеу үшін негізге триэтанолламин ерітіндісін қосып қалақты араластырғыштың айналу жылдамдығын арттырып, жарты сағат араластырады.

3. *Пиперидинэтанон ерітіндісін дайындау.*

ДМСО және пропиленгликоль ерітінділерін дайындау. 30 мл димексид және 50 мл пропиленгликоль ерітінділерін ерітуге арналған арнайы ыдыста (4) дайындайды. Алдымен ДМСО ерітіндісін БФИ-ке үнемі араластыра отырып, одан кейін пропиленгликоль ерітіндісі мен тазартылған сумен араластыра отырып ерітіп дайындайды.

4. *Негізге ерітілген пиперидинэтанонды енгізу.*

Қалақты араластырғышы бар реактордағы дайын болған негізге ДМСО, пропиленгликоль ерітінділерінде және суда еріген әсер етуші зат пиперидинилэтанон субстанциясын біртіндеп, үнемі араластыра отырып (3) қосады, біркелкі масса болғанша араластырады.

5. *Гельді гомогендеу*

Негізге пиперидинэтанонды қосып түзілген массаны араластырғышқа (5) өткізіп, айналу жылдамдығын арттыра отырып, жарты сағат араластырады. Содан кейін дайын болған массаны бөшкеге (6) ауыстырады. Жасалған гелден

сынама алып, бақылау-талдау лабораториясында нормативтік талаптарға сай екендігін тексереді.

6. *Гельді құтыларға құ№.* Дайын болған гельді бөшкеден (6) дозалаушы құтыларға толтырғыш автоматқа (7) өткізіп, алюминий немесе полимерден жасалған құтыларға 30 г-нан бөлініп салынып, түбі бекітіледі.

7. *Құтылар мен қораптарды орамдау.* Әр құтыға және қорапқа этикеткаға арналған МЕМСТ 7625–86 Е талаптарына сай жазу қағазынан жасалған этикеткаларды жапсырады. Этикеткада өндіруші елдің атауы, өндіріс мекемесінің атауы, оның тауарлық белгісі, мекен-жайы, латын, мемлекеттік және орыс тілдерінде гельдің атауы, гель құрамы, серия нөмірі, жарамдылық мерзімі, босату шарттары және ескертулер көрсетіледі.

8. *Қапталған қораптарды жәшіктерге салу.* Әрбір құтыны мемлекеттік және орыс тілдерінде нұсқаулық жазылған парақшамен бірге қораптайтын орында (8) қораптарға, сосын жәшіктерге салынады. Қораптар МЕМСТ 7933-89 талаптарына сай А маркалы картоннан жасалған.

Зеңге қарсы әсері бар гельдің қолайлы құрамы мен оңтайлы технологиясы жасалып, өндірістің технологиялық және аппаратуралық сызбалары ұсынылды [260-267].

5.3 «Anticandid» гелінің өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау

Техника-экономикалық негіздеу «Красная Звезда» ААҚ базасында өндірілген гель үлгілеріне жүргізілді.

Техника-экономикалық негіздемелер «Anticandid» шартты атаулы гель үлгілерінің өндірістік жобасына арналып құрастырылып, өндірістік мекемедегі құрал-жабдықтар ДДСҰ GMP талаптарына сай жүргізілді. Мекемедегі өнімнің сапасы мыналарға байланысты қамтамасыз етіледі:

- Германия, Италия, Қытай елдерінің қазіргі заманғы құрылғылары қолданылады;

- Өндірістік үрдістің барлық сатыларында катал автоматтық бақылау жүйесі қамтылған;

- Соңғы өнімнің сапасын технологиялық бақылау.

«Красная Звезда» ААҚ базасынан алынған 2018 ж. ақпанға дейінгі шығын түрлерінің бағасы.

Өндірістік шығындарға келесілер жатады:

- Персоналдың еңбек жалақысының үлесіне 6 %;

- Энергияны пайдалану, амортизациялық алымдар, ремонттық қор сияқты басқа да шығындарға 13%;

16 кестеде «Anticandid» гель үлгілерінің өндірісіне кететін шығындарды есептеу нәтижелері келтірілген.

Кесте 16 – «Anticandid» гелінің бағасы бойынша экономикалық есептеулер

Өнімнің өндірістік бағасы		1000 орамға шаққанда			
№	Атаулары	Өлш. бірл.	Шығын нормасы кг	Бағасы (тенге)	Құны
Негізгі шикізаттар					
1	Пиперидинилэтанон субстанциясы	кг	0,9	5800	5220
2	Димексид (ДМСО)	кг	0,9	4800	4320
3	Пропиленгликоль (ПГ)	кг	15,0	400	6000
4	Карбопол Ultrez 20	кг	0,3	4960,00	1488
5	Триэтаноламин	кг	0,3	3500,00	1050,00
Барлығы – негізгі шикізат					18078,00
Көмекші материалдар					
1	Фильтр қағазы	кг	0,75	350,00	262,50
	Фильтрлік сукно	м	2,05	74,23	152,17
	Мақта	кг	0,25	500,00	125,00
2	Дәке	м	0,10	25,00	2,50
3	Газартылған су	л	100,00	45,00	4 500,00
4	Капроннан жасалған елеуіш	м	0,01	350,00	3,50
5	Пачка	шт.	1005,00	10,71	10 763,60
6	Қорап	шт.	17,00	73,00	1241,00
7	Бақылау талоны	шт.	17,00	2,49	42,33
8	Нұсқаулық	шт.	1005,00	0,30	301,50
9	Скотч	м	82,00	2,95	241,9
10	Топтық этикетка	шт.	17,00	0,78	13,26
Барлығы – көмекші материалдар					17649,26
Өндірістік басқа да шығындар					
1	Жалақы + жіберілімдер				2 500,00
2	Басқа шығындар				5 000,00
Барлығы – басқада шығындар					7 500,00
Барлығы – өндірістік баға					101546,26
Толық баға					
Өндірістік баға					101546,26
Әкімшілік шығындар				39 %	39603,04
Коммерциялық шығындар				20 %	20309,252
Барлығы – толық баға					161458,55
Босатудың есептелген минимальды бағасы					
Толық бағасы					161458,55
Минимальды пайда (рентабельділік)				30 %	48437,565
Барлығы босатудың есептелген минимальды бағасы 1000 конвалют					209896,11
Өнім бір бірлігіне есептелген баға					209,8

Өнімнің 1000 орамының өндірісіне арналған шығынды есептеу келесілерден (кесте 18) құралады:

- ДҚ өндірістік бағасынан;
- толық бағадан;
- босатуға есептелген минимальды бағадан.

Негізгі шикізат (64,29%) және көмекші материалдар (24,39%) өнімнің өндірістік бағасының 88,68 % құрайды. Өндірістік басқа да шығындардың мөшері 11,32%. Оған – жалақы және қызметші жіберілімдері (3,77%), басқа шығындар (энергияны тұтыну, амортизация және қондырғыларды жөндеу) өндірістік бағаның 7,55% құрайды.

Толық баға келесілерден құралады:

- өндірістік баға;
- әкімшілік шығындар – 39%;
- коммерциялық шығындар – 20%;

Әкімшілік шығындарға келесілерге: қосылған бағаға, кәсіпорын пайдасына, кәсіпорын иелігіндегі заттарға және басқаларға салынатын салықтар кірген. Коммерциялық шығындар маркетингтік зерттеулер мен жарнамаларға жұмсалады. Босатудың есептелген минимальды бағасы толық бағаның және минимальды пайданың (рентабельділіктің) қорытындысы болып саналады [268].

1000 орам үшін есептелген минимальды баға 209896,11 теңге. Бір блистер үшін есептелген минимальды баға 209,8 теңге.

Табысы мен сатылу мерзімі

Бұл жобаны жүзеге асыру жылына 1000000 қорап шығаруға мүмкіндік береді, бұл кезде:

- капиталды салымдардың қосындысы – 209800000 теңге;
- жылына алынатын өнімділік 8213036 теңге;
- суппозиторидің 1 қорабы 209,8 теңге;
- 30 %-дық рентабельділіктегі түйіршіктердің 1 қорабының сатылу бағасы 20,35 теңге (несие қарыздарын төлеген соң баға төмендетілуі мүмкін);
- «Anticandid» гель үлгілерінің сатылымы кезіндегі жылдық пайда 209,8 теңге бойынша: $209,8 * 1000000 = 209800000$ теңге;
- жылдық табыс $209800000 - 201586964 = 8213036$ теңгені құрайды.

Бұл жобаның қажеттілігіне кететін капиталды салымдардың орнын толтыру мерзімі 7 формулаға сай есептеледі:

$$T = K : П = 209800000 : 8213036 = 2 \text{ жыл } 3 \text{ ай} \quad (7)$$

«Anticandid» гель үлгілерінің өндірісінің техника-экономикалық көрсеткіштері анықталды.

6 «ANTICANDID» ГЕЛІНІҢ САПАСЫН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ САҚТАУ МЕРЗІМІН АНЫҚТАУ

6.1 «Anticandid» гелінің сапалық көрсеткіштерін анықтау

ҚР МФ талаптарына сәйкес пиперидинилэтанон субстанциясы негізінде алынған гелге «Anticandid» шартты атауы беріліп, нормативті құжат жобасы (АНҚ) жасалды. Гельдің сапасын келесі сапа көрсеткіштер нормалайды: сипаттама, идентификация, біркелкілігі, бөлшектер өлшемі, рН, тұтқырлығы, орамдағы массасы, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау (кесте 18).

Сипаттамасы. Біртекті сары түсті, өзіне тән иісі бар гель. Сыртқы келбеті ҚР МФ I, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар*» жалпы мақала талаптарына сәйкес болуы қажет.

Идентификациясы. Зерттеу ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28 талабына сай газды хроматография әдісімен жүргізілді.

Пиперидинилэтанонды анықтау кезінде алынған сыналатын ерітіндісінің хроматограммасында негізгі шыңының ұсталу уақыты салыстыру ерітінді хроматограммасындағы шыңдардың ұсталу уақытымен сәйкес келуі керек.

Біркелкілігі. ҚР МФ I, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар*» жалпы мақала (1-қосымша) талаптарына сәйкес болуы қажет.

Препараттың аз мөлшерін шыныға салып, басқа екінші шынымен жауып және диаметрі 2 см болатын нүкте пайда болғанға дейін мықтап басады. Алдымен көзбен, содан кейін төрт есе ұлғайтқыш шыны арқылы көреді. Препарат толығымен біртекті болуы керек. Массаның қабаттарға бөлінуі немесе түйіршіктердің болуы жіберілмейді.

Бөлшектер өлшемі. Бөлшектер өлшемін анықтау ҚР МФ I, т. 1, 2.9.21 талаптарына сай жүргізілді.

Бөлшектер өлшемі 100 мкм аспайтын және 90% -дан кем болмайтын мөлшерде болуы тиіс, 150 мкм немесе одан асатын бөлшектер рұқсат етілмейді.

рН. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3. потенциометриялық титрлеу әдісімен анықталды. рН мәні 6,5 пен 7,5 аралығында болуы тиіс.

Тұтқырлығы. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.8, 2.2.10 талаптарына сәйкес ротационды вискозиметрлік әдіспен анықталды.

Үлгінің реологиялық қасиеттері CC27/S-SN29766 коаксиальды цилиндрлері бар "Rheolab QC" ("Anton Paar", Австрия) ротационды вискозиметрінің көмегімен анықталды.

"Rheolab QC" ротационды вискозиметрі жылжудың қатыстық қысымын $0,01-3,0 \cdot 10^4$ Па аралықта өлшеуге мүмкіндік береді, мұнда жылжу жылдамдығының градиенті ($D\dot{\gamma} \text{ c}^{-1}$) $0,1$ -ден 4000 c^{-1} , тұтқырлық (η) - $2,80-3,50$ Па·с аралығында болды. Реологиялық параметрлерді зерттеу $20^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ температурада, реостат құрамына кіретін MLM U15c термостат көмегімен жүргізілді. Зерттеу үшін үлгінің $25,0 (\pm 0,5)$ г. алынды, оны сыртқы қозғалмайтын цилиндрге салып, сынақтың қажетті температурасы берілді, термостаттау уақыты – 30 мин құрады. Құрал жабдықталған ақпараттық қамтамасыз ету көмегі арқылы тәжірибе шарттары анықталды: ішкі

цилиндрдің жылжу жылдамдығының градиенті ($3,0-300 \text{ с}^{-1}$), үлгінің ағу қисығындағы сынақ нүктелерінің саны (40) және қисықтағы әрбір нүктенің өлшеу ұзақтығы (1сек).

Орамдағы құрам массасы. ҚР МФ I, т. 1, «*Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар*» жалпы мақала талаптарына сай жүргізілді.

Зерттеу 10 құтыдағы гелге жүргізілді. Гель бар әрбір құтыны 0.01 г дәлдікпен өлшеп және қайшымен бойлық қима жасалынды. Құтылар мазмұннан босатылып, жуылды, кептірілді, сосын қайтадан салмағы өлшенді. Әр құтының салмағы 30,0 г кем болмауы керек.

Микробиологиялық тазалығы. ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3В категориясы талаптарына сай жүргізілді.

1 г препаратта 100-ден артық емес ашытқылардың және көгерген зен бактерияларының (жалпы саны), Enterobacteriaceae тұқымдастығы бактерияларының 10-нан аспауы рұқсат етіледі.

Pseudomonas aeruginosa, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* және *Salmonella* бар болуына жол берілмейді.

«*Anticandid*» шартты атаулы гелін микробиологиялық тазалыққа сынау.

Сынауы жүргізу үшін бірнеше гель үлгілері алынды. Үлгілер бірнеше бөліктерге бөлінді: төмен температурада (температура $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ аралығында) және бөлме температурасында ($15^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$ аралығында) сақтауға арналған.

Аэробты жағдайда өсе алатын мезофилді бактериялар мен зендердің жалпы санын – терең егу әдісі, ал *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* және *Enterobacteriaceae* туысының бактерияларын тексеру үшін беткейлік егу әдісі тандалып алынды.

Терең егу әдісі аэробты жағдайда өсе алатын мезофилді бактериялар мен зендердің сандық мөлшерін анықтауға мүмкіншілік береді. Тестік штамдар ретінде америкалық мәдениет жинағынан микроағзалары қолданылды: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 және *Escherichia Coli* ATCC 25922.

Нұсқаулыққа сәйкес келесідей тығыз және сұйық қоректік орталар қолданылды: соялы-казеинды агар (тірі бактериялар санын анықтау үшін), Сабуро-декстрозды агар (зендер санын анықтау үшін), соялы-казеинды сорпа (кейбір микроағзалардың белгілі түрін дер кезінде оқшаулау үшін), маннит-тұзды агар (*Staphylococcus aureus* анықтау үшін), цетримидты агар (*Pseudomonas aeruginosa* анықтау үшін).

Зерттеу кезінде әр құнарлы ортадан 6-дан жоғары Петри табақшасы қолданылды, зерттеу нәтижесі өскен бағаналардың орта арифметикалық саны ретінде анықталды. Соялы-казеинды агарлы табақшалар 5 тәулік $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ температурада, Сабуро-декстрозды агарды табақшалар - $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C} - 7$ тәулік бойы оқшауланды.

Гельдің 10 г үлгісін 100 мл 0,9 % физиологиялық ерітіндіде ерітіп, 40°C температурада қыздырдық, су моншасындағы температураны бақылап отырып, жақсылап араластырдық. Зерттелетін үлгіні 1:10 ара қатынасында сұйылту үшін алдын-ала қыздырылған еріткіштің қажетті мөлшері алып, сосын қажетті

эмульсия түзілгенше араластырдық. Гельдің дайындалған үлгілерін маннит-тұзды агарда (1:10 қатынаста), маннит-тұзды агарда (температура 30⁰С - 35⁰С) - 72 сағат оқшауладық. Нәтижесінде, 1 г зерттелген геледе *Staphylococcus aureus* және *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* және *Salmonella* бактерияларының жоқ екендігі анықталды (кесте 17).

Кесте 17 - "Антикандид" гелінің микробиологиялық тазалығын зерттеу нәтижелері

№	Көрсеткіштер	Зерттеу әдістері	Сақтау мерзімі, температура, ай									
			t 2 ⁰ С - 8 ⁰ С					t 15 ⁰ С -25 ⁰ С				
			0	6	12	18	24	0	6	12	18	24
1	Аэробты микроағзалар жалпы саны КТБ/г.	Терең егу	10	10	10	10	20	10	10	10	20	20
		Беткейлік егу	10	10	10	20	20	10	10	20	20	20
2	Ашытқы және көгертікші саңырауқұлақтарының жалпы саны, КТБ/г.	Терең егу	8	8	10	10	10	8	10	10	10	10
		Беткейлік егу	8	10	10	10	10	8	8	10	10	10
3	Энтеро-бактериялар, грамм-теріс, грамм-оң бактериялар-дың бар болуы	<i>Staphylococcus aureus</i>	жоқ									
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	жоқ									
		<i>Escherichia Coli</i>	жоқ									
		<i>Salmonella</i>	жоқ									
Ескерту - КТБ/г - 1 г препаратта бағана түзетін бірлік саны												

Терең және беткейлік егу әдістерімен микробиологиялық тазалықты анықтау нәтижесінде 1 г препаратта бактериялар саны – 10 нан 20 бағана түзетін бірлік (КТБ/г), ашытқы және көгеру зәңдері - 8 ден 10 КТБ/г бар екендігін көрсетті. 18 ай 2⁰С тан 25⁰С температурада сақтау кезінде алынған нәтижелер гель үлгісінде грам оң коктар *Staphylococcus aureus* және грам теріс бактериялар *Pseudomonas aeruginosa* және *Escherichia Coli*, *Salmonella* жоқтығын көрсетті.

Зерттеу нәтижелері бойынша микробтармен ластану дәрежесі берілген шектен асқан жоқ: 10000 КТБ емес аэробты бактериялар мен 100 КТБ зәңдер 1 г геледе *Escherichia Coli* ішек бактериялары - 1 г (мл) 100 КТБ көп емес, *Staphylococcus aureus* және *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* туысының бактериялары табылған жоқ және микробиологиялық тазалықты, сондай-ақ, барлық жарамдылық мерзімінде тұрақтылығын сақтайтындығын көрсетті.

Сандық анықтау. ҚР МФ т. 1, 2.2.25 талаптарына сай УК спектрофотометрия әдісімен жүргізілді.

4 г-ға жуық гельді (нақты салмағы), 26 мг пиперидинилэтанонды, сыйымдылығы 500 мл болатын колбаға салып, 100 мл 0,1 М *натрий гидроксиді* ерітіндісін қосып шайқайды, содан кейін магниттік араластырғыш көмегімен толық ерігенге дейін жеткізеді. Ерітінді көлемін сол еріткішпен жеткізіп жылдамдығы 18000 об/мин болатын центрифугада 30 мин центрифугалайды.

Сыйымдылығы 50 мл болатын колбаға 10,0 мл мөлдір тұнған сұйықтықты өлшеп алып құяды және белгісіне дейін тазартылған сумен жеткізіп диаметрі 0,45 мкм болатын мембраналық сүзгіш арқылы сүзеді (сыналатын ерітінді).

Сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығын спектрофотометрде 277 нм, 250 нм, 350 нм толқын ұзындықтарында 10 мм қалыңдықтағы кюветада өлшейді. Салыстырмалы ерітінді ретінде бақылау ерітіндісін қолданады. Сонымен қатар, пиперидинилэтанон ЖСҰ ерітіндісінің оптикалық тығыздығын өлшейді.

Препараттағы пиперидинилэтанон (X) пайыздық мөлшерін келесі формула бойынша есептейді:

$$X = \frac{(D_1^{277} - D_1^{250} + D_1^{277} - D_1^{350}) \times m_0 \times 10 \times 10 \times 500 \times 50 \times P \times 100}{(D_0^{277} - D_0^{250} + D_0^{277} - D_0^{350}) \times 500 \times 100 \times 50 \times m_1 \times 10 \times 11,6 \times 100} =$$

$$= \frac{(D_1^{277} - D_1^{250} + D_1^{277} - D_1^{350}) \times m_0 \times P}{(D_0^{277} - D_0^{250} + D_0^{277} - D_0^{350}) \times m_1 \times 11,6},$$

Мұндағы, D_1^{277} , D_1^{250} , D_1^{350} – сыналатын ерітіндінің 277 нм, 250 нм, 350 нм толқын ұзындығындағы оптикалық тығыздығы ;

D_0^{277} , D_0^{250} , D_0^{350} - пиперидинилэтанон ЖСҰ ерітіндісінің 277 нм, 250 нм, 350 нм толқындардың ұзындығындағы оптикалық тығыздығы

m_0 - пиперидинилэтанон стандартты үлгісінің салмағы, миллиграммен;

m_1 - гель үлгісінің салмағы, граммен;

11,6 – 1г геледегі пиперидинилэтанон саны, миллиграммен;

P – стандартты үлгі пиперидинилэтанонның құрамындағы, пиперидинилэтанон қалдығы, %.

Гельдегі $C_{25}H_{25}FN_4O_3S$ (пиперидинилэтанон) мөлшері 95,0 до 105,0 % болуы керек.

Орамдау. Гель 30 г -нан пластмассалы қақпағымен алюминий құтыларға салынады. 1 құтымен бірге мемлекеттік және орыс тілдерінде қолдану жөніндегі нұсқаулық картон қорапқа салынады (МЕМСТ 17768-90).

Таңбалау. Құты мен қорабында орыс тілінде өндіруші ел, дайындаушы, сауда белгісі, сауда атауы, халықаралық патенттік емес атауы, құрамы, дозасы, концентрациясы, граммен оралған геледің мөлшері, фармакологиялық әсері, және «Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтаңыз» «Жергілікті қолдану үшін»

деген жазбалар, сақтау шарттары, сериялық нөмірі, өндірілген күні, жарамдылық мерзімі көрсетіледі.

Тасымалдау. MEMCT 17768-90 сәйкес.

Сақтау. Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25⁰С аспайтын температурада.

Сақтау мерзімі: 1,6 жыл.

Зеңге қарсы дәрілік зат.

Кесте 18– «Anticandid» шартты атаулы гелінің сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Біртекті сары түсті, өзіне тән иісі бар гель	Визуальды, ҚР МФ І, т. 1, «Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар» атты жалпы мақала талаптарына сәйкес болу қажет
Идентификациясы Пиперидинилэтанон	Пиперидинилэтанонды анықтау кезінде алынған сыналатын ерітіндісінің хроматограммасында негізгі шыңының ұсталу уақыты салыстыру ерітінді хроматограммасындағы шыңдардың ұсталу уақытымен сәйкес келуі керек.	ҚР МФ РК І, т. 1, 2.2.28 газды хроматография әдісі
Біркелкілігі	Препарат толығымен біртекті болу керек. Массаның қабаттарға бөлінуі немесе түйіршіктердің болуы жіберілмейді.	ҚР МФ І, т. 1, «Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар» жалпы мақала, 1 қосымша
Бөлшектердің өлшемі	Бөлшектер өлшемі 100 мкм аспайтын және 90% -дан кем болмайтын мөлшерде болуы тиіс, 150 мкм немесе одан асатын бөлшектер рұқсат етілмейді.	ҚР МФ, том 1, 2.9.21 (Микроскопиялық әдіс)
pH	6,5 - 7,5	ҚР МФ І, т. 1, 2.2.3 (потенциометрия әдісі)
Тұтқырлығы	2,80 -3,5 Па·с.	ҚР МФ І, т. 1, 2.2.8, 2.2.10 (Ротационды визкозиметрлік әдіс)

18 – кестенің жалғасы

1	2	3
Орамдағы құрам массасы	Құты орташа массасы 30 г-нан кем болмауы тиіс.	АНҚ сәйкес, ҚР МФ I, т. 1, «Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар»
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта 100-ден артық емес ашытқылар және көгерген саңырау-құлақ бактериялар (жалпы) 10-нан артық емес Enterobacteriaceae тұқым-дастығы бактериялары рұқсат етіледі, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli және Salmonella бар болуына жол берілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3B категориясы
Сандық анықтау	Құрғақ затқа есептегенде пиперидинилэтанон мөлшері 95,0 - 105,0 % болу керек.	ҚР МФ т. 1., 2.2.25. УК спектрофотометрия
Орамдау	30 г -нан пластмассалы қапқағымен алюминий құтыларға салынады. 1 құтымен бірге мемлекеттік және орыс тілдерінде қолдану жөніндегі нұсқаулық картон қорапқа салынады	АНҚ сәйкес, МЕМСТ 17768-90
Таңбалау	Құты мен қорабында орыс тілінде өндіруші ел, дайындаушы, сауда белгісі, дайындықтың сауда атауы, халықаралық патенттік емес атауы, құрамы, дозасы, концентрациясы, граммен оралған гельдің мөлшері, фармакологиялық әсері, «Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтаңыз» «Жергілікті қолдану үшін» деген жазбалар, сақтау шарттары, сериялық нөмірі, өндірілген күні, жарамдылық мерзімі көрсетіледі.	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ сәйкес 17768-90	МЕМСТ 17768-90
Сақтау	Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25 ⁰ С аспайтын температурада.	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	1,6 ай	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық тобы	Зеңге қарсы зат	

6.2 «Anticandid» гелін тұрақтылыққа сынау және сақтау мерзімін анықтау

Препараттарды сақтау барысында, өздерінің ерекше қасиеттерін сақтап қалуы үшін, дәрілік препараттардың сапалылығына жауап беруде оларға қойылатын талаптардың бірі - тұрақтылық. Зерттеу негізінен белгілі бір уақыт аралығында олардың қасиеттерін сапалық көрсеткіштерін бағалау арқылы жүргізіледі. Тұрақтылықты зерттеу жағдайы: $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ температурасында, ылғалдылық (RH) $(60\pm 5)\%$ құрады. Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері ұзақ мерзімді сынау жүргізу шарттары бойынша: 0, 3, 6, 9, 12, 18 ай аралығында жүргізілді. «Anticandid» гелінің тұрақтылығының көрсеткіштері «Красная Звезда» (Харьков қ., Украина) ААҚ алынған үш технологиялық сериялар арқылы жүргізілді. Сапа көрсеткіштері: сипаттамасы, идентификация, біркеллілігі, бөлшектер өлшемі, рН, тұтқұрлығы, орамдағы құрам массасы, сапалық анықтау, орташа масса, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау. Физика-химиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған көрсеткіш кешендірін қамтитын тұрақтылықты анықтау нәтижелері 19 кестеде көрсетілген [254, 269, 270].

Сонымен, сақтау кезінде сапалық көрсеткіштерінде қандай да бір өзгерістер байқалмады. «Anticandid» гелін 1, 6 жыл аралығында $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ температурада және ылғалдылық $60\pm 5\%$ болған жағдайда зерттеу кезеңінде талаптарға сай тұрақтылық көрсетті.

Кесте 19 – «Anticandid» тұрақтылығын анықтау нәтижелері

Температура: (25±2) °С Ылғалдылық: (60±5) %		Сериясы: 130616 Зерттеу басталған күні: 13.06.16 ж. Зерттеу аяқталған күні: 13.12.17 ж.						
Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Айлар						
		0	3	6	9	12	15	18
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаттамасы	Біртекті сары түсті, өзіне тән исі бар гель.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы	Пиперидинилэтанонды анықтау кезінде алынған сынақ ерітіндісінің хроматограммасында негізгі шыңдардың ұстап қалу уақыты анықтамалық ерітіндідегі хроматограммадағы шыңдардың ұстап қалу уақыттарымен сәйкес келуі керек.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Біркелкілігі	Гель толықтай біркелкі болуы тиіс. Массаның қабаттарға бөлінуі немесе түйіршіктердің болуы жіберілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
рН (потенциометрия)	6,5 пен 7,5 аралығы (орташа 7,0)	6,50	6,65	6,80	6,75	7,0	6,95	6,85

19 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Микробиологиялық тазалығы	1г препаратта 10^3 аэробты бактериялар жіберілмейді, 10^2 ашытқы және көгерген саңырауқұлақ (қосынды мәнде) жіберілмейді. 1г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> және <i>Salmonella</i> жіберілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау % (пиперидинилэтанон ы):	Құрғақ затқа есептегенде 95 % кем емес және 105 % артық емес, қалдық органикалық еріткіштер болмауы тиіс.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Температура: (25±2) °С Ылғалдылық: (60±5) %		Сериясы: 140616 Зерттеу басталған күні: 14.06.16 ж. Зерттеу аяқталған күні: 14.12.17 ж.						
Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Айлар						
		0	3	6	9	12	15	18
Сипаттамасы	Біртекті сары түсті, өзіне тән исі бар гель.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы	Пиперидинилэтанонды анықтау кезінде алынған сынақ ерітіндісінің хроматограммасында негізгі шыңдардың ұстап қалу уақыты анықтамалық ерітіндідегі хроматограммадағы шыңдардың ұстап қалу уақыттарымен сәйкес келуі керек.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

19 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Біркелкілігі	Гель толықтай біртекті болуы тиіс. Массаның қабаттарға бөлінуі немесе түйіршіктердің болуы жіберілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
рН (потенциометрия)	6,5 пен 7,5 аралығы (орташа 7,0)	7,0	6,80	6,75	7,0	6,95	7,40	7,5
Микробиологиялық тазалығы	1г препаратта 10^3 аэробты бактериялар жіберілмейді, 10^2 ашытқы және көгерген саңырауқұлақ (қосынды мәнде) жіберілмейді. 1г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> және <i>Salmonella</i> жіберілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау % (пиперидинилэтанон):	Құрғақ затқа есептегенде 95 % кем емес және 105 % артық емес, қалдық органикалық еріткіштер болмауы тиіс.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Температура: (25±2) °С Ылғалдылық: (60±5) %		Сериясы: 150616 Зерттеу басталған күні: 15.06.16 ж. Зерттеу аяқталған күні: 15.12.17 ж.						
Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Айлар						
		0	3	6	9	12	15	18
Сипаттамасы	Біртекті сары түсті, өзіне тән иіс бар гель.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы	Пиперидинилэтанонды анықтау кезінде алынған сынақ ерітіндісінің	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

19 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	хроматограммасында негізгі шыңдардың ұстап қалу уақыты анықтамалық ерітіндідегі хроматограммадағы шыңдардың ұстап қалу уақыттарымен сәйкес келуі керек.							
Біркелкілігі	Гель толықтай біртекті болуы тиіс. Массаның қабаттарға бөлінуі немесе түйіршіктердің болуы жіберілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
рН (потенциометрия)	6,5 пен 7,5 аралығы (орташа 7,0)	6,55	7,35	6,95	7,0	6,85	7,45	7,5
Микробиологиялық тазалығы	1г препаратта 10^3 аэробты бактериялар жіберілмейді, 10^2 ашытқы және көгерген саңырауқұлақ (қосынды мәнде) жіберілмейді. 1г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> және <i>Salmonella</i> жіберілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау % (пиперидинилэтаноны):	Құрғақ затқа есептегенде 95 % кем емес және 105 % артық емес, қалдық органикалық еріткіштер болмауы тиіс.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

7 ПИПЕРИДИНИЛЭТАНОН СУБСТАНЦИЯСЫНЫҢ ЖӘНЕ «ANTICANDID» ГЕЛІНІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

7.1 Пиперидинилэтанон субстанциясының микробиологиялық белсенділігін анықтау

Пиперидинилэтанонның субстанциясын микробиологиялық зерттеулер Харьков қаласындағы (Украина) Ұлттық фармацевтік университетінде биотехнология кафедрасының (кафедра менгеруші фарм.ғ.д., профессор Стрельников Л.С.) зертханасында жүргізілді.

Пиперидинилэтанон субстанциясының зеңге қарсы белсенділігін анықтау

Зеңге қарсы әсерін зерттеу 6 субстанция моделін ала отырып (кесте 20), 4 зертханалық және клиникалық штаммдарға жүргізілді: *Aspergillus niger* ATCC 16404, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida tropicalis* ATCC 13803, *Candida krusei* ATCC 1424.

Сұйық қоректік ортада екі еселенген сериялық сұйылту әдісімен препарат субстанция түрінде 500,0 ден 1,95 мкг/мл концентрацияларда зерттелді. Патогенді зеңдердің микробтық жүгі 2×10^8 КТБ/мл құрады. *Aspergillus niger* ATCC үшін 37°C температурада инкубация уақыты – 6 тәулікті, *Candida* -24 сағат құрады. Сынаманы Сабуро агары бар сапты аяққа егу әдісімен зеңге қарсы әсері зерттелді. Тығыз қоректік ортада (Сабуро агары) зерттеуде де сұйық қоректік Сабуро ортада зерттелген штаммдар қолданылды. Микробтың жүгі 1×10^8 КТБ/мл құрады. Зерттелген препаратты 1,0 мкг/мл-ден 300,0 мкг/мл концентрацияда ДМСО-да ерітеді, агарда жасалған тесіктерге 0,2 мл көлемде енгізіліп, 37°C термостатта *Candida* 24 сағат, дерматофиттер үшін – 6 тәулік оқшауланады. Фунгицидті әсерінің нәтижесін көзбен зеңдер тесіктерінің айналасында өсуін тоқтату аймағының диаметрі бойынша миллиметрде есепке алынады [271, 272].

Кесте 20 - Пиперидинилэтанон субстанциясын микробиологиялық белсенділігін зерттеуге арналған үлгілер

Субстанция үлгілері	Пиперидинэтанонның еріткіштер жүйесіндегі концентрациясы
№ 1	1,0 %
№ 2	3,0 %
№ 3	5,0 %
№ 4	7,0 %
№ 5	9,0%
№ 6	10,0%

Әртүрлі зеңдерге, микоздарға қатысты сұйық және тығыз құнарлы ортада зерттеудегі субстанцияның зеңге қарсы белсенділігінің көрсеткіштері 21 кестеде берілген.

Зерттеудегі субстанция сұйық және тығыз құнарлы орталарда *Candida* ашытқы тәріздес саңырауқұлақтардың 3 штаммына, *Aspergillus* туысының көгертікші саңырауқұлақтарының 3 штамм қоздырғыштарына қарсы айқын белсенділік көрсетті. [271-273].

Пиперидинэтанонның барлық үлгілерінің Сабуро ортасындағыға қарағанда Агар Сабуро ортасындағы белсенділігі айқындырақ болды.

Зерттелетін субстанциясының *in vitro* тәжірибелерінде субстанция түріндегі аналог «Флуцитозин» 3% препаратымен зеңге қарсы белсенділігін салыстыра отырып зерттеу нәтижелері 22 кестеде көрсетілген. Зерттеулер нәтижелері пиперидинилэтанон субстанция қасиеттерін зерттеудің болашағы зор екендігін және олардың негізінде тиімді зеңге қарсы дәрілік препараттар жасауға негіз болды

Пиперидинилэтанон субстанциясының зерттеудегі үлгілерінің ішінде 1% концентрациядағы белсенділігі басқа үлгілерге қарағанда төмендеу болды және 3%, 5%-дық концентрациялары зеңге қарсы жоғары белсенділік танытатындығы айқындалды. Пиперидинэтанонның концентрациясын одан ары ұлғайтқанда үлгілердің белсенділігінің айырмашылығы сенімді интервалы аймағынан табылмады, сондықтан бұдан былайғы зерттеулерге 1%, 3% және 5% үлгілерін ғана алдық.

Кесте 21 – Пиперидинилэтанон субстанциясының әр түрлі қоректік ортадағы зендерге қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері

Тест - штамдар	Өсу аймағының тежелуі, мм											
	Сабуρο ортасы (сұйық қоректік орта)						Агар Сабуро (тығыз қоректік орта)					
	Субстанция үлгілері						Субстанция үлгілері					
	1%	3%	5%	7%	9%	10%	1%	3%	5%	7%	9%	10%
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	27,2±0,5 9	32,9±0,7 8	33,2±0,8 6	32,9±0,6 1	35,0±0,7 1	31,9±0,6 7	30,6±0,6 2	35,6±0,82	36,8±0,82	36,1±0,5 9	35,0±0,7 1	33,9±0,7 9
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	45,0±0,5 1	51,4±0,8 3	52,0±0,4 3	51,4±0,4 5	49,9±0,6 7	49,82±0, 55	48,2±0,4 6	54,4±0,81	55,8±0,43	54,2±0,4	53,7±0,7 7	52,8±0,5 7
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803	42,3±0,8 7	48,3±0,7 9	46,9±0,3 9	48,0±0,6 8	47,0±0,7 9	46,9±0,4 3	45,7±0,9 1	51,7±0,83	50,6±0,41	51,0±0,7 8	50,9±0,8 5	49,6±0,4 7
<i>Candida krusei</i> ATCC 14243	33,0±0,8 1	43,1±0,5 4	41,8±0,4 9	43,5±0,8 1	41,2±0,5 6	40,9±0,6 1	36,0±0,8 5	45,8±0,59	44,3±0,53	46,0±0,8 5	44,8±0,6 1	44,0±0,6 3

Кесте 22 – Пиперидинилэтанон субстанциясы мен флуцитозин субстанциясының зенге қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері

Тест - штамдар	Өсу аймағының тежелуі, мм							Флуцитозин субстанциясы
	Пиперидинилэтанон субстанциясының үлгілері							
	1%	3%	5%	7%	9%	10%		
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	30,6±0,62	35,6±0,82	36,8±0,82	36,1±0,59	35,0±0,71	33,9±0,79	54,3±0,41	
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	48,2±0,46	54,4±0,81	55,8±0,43	54,2±0,4	53,7±0,77	52,8±0,57	51,2±0,39	
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803	45,7±0,91	51,7±0,83	50,6±0,41	51,0±0,78	50,9±0,85	49,6±0,47	42,3±0,57	
<i>Candida krusei</i> ATCC 14243	36,0±0,85	45,8±0,59	44,3±0,53	46,0±0,85	44,8±0,61	44,0±0,63	35,38±0,79	

«Anticandid» гелінің зеңге қарсы белсенділігін зерттеу

Гельдің зерттелетін үлгілерінің микроағзаларға қарсы белсенділігін агарда диффузия әдісімен *in vitro* зерттелді («құдықтар» әдісі). Бұл әдіс белсенді заттардың тығыз қоректік ортаға - агар, микроорганизмдердің егілген алдынала мәдениеттеріне таралу мүмкіндігіне негізделген (кесте 23).

Кесте 23 - Зерттеу жүргізу үшін гелдердің келесі үлгілері алынды

Гель үлгілері	Субстанцияның әртүрлі концентрациясы, %
№ 1	1,0
№ 2	3,0
№ 3	5,0

Зерттеулер ҰФаУ биотехнология кафедрасында машиналы бокста (АС2-4Е1 «Esco», Индонезия биологиялық қауіпсіздік кабинеті) қолдана отырып, асептикалық жағдайда жүргізілді (сурет 29).



Сурет 29 - «Anticandid» гелінің зеңге қарсы белсенділігін машиналы бокста анықтау

Тест – штамдар ретінде америкалық мәдениет жинағындағы зеңдердің таза түрінен (АТСС) қолданылды: ашытқы тәріздес *Candida albicans* АТСС 885-653, *Aspergillus niger* АТСС 16404 көгеру зеңі. Сондай-ақ, *Candida tropicalis* АТСС 13803, *Candida krusei* АТСС 14243 зеңдерінің мұражайлық түрлеріне де қолданылды (сурет 52). Зерттеу жүргізу үшін физиологиялық ерітіндідей зеңдердің екі тәуліктік суспенциялары қолданылды. Микробтың ластануы 1 мл құнарлы ортада 10^7 бағана түзуші микроағзалар бірлігін құрады (КТБ/мл) [272, 273, 292].

Зеңге қарсы белсенділігінің көрсеткіші Петри табақшасындағы агарланған қоректік ортада жүзілген тест-микроағзалардың өсуін тоқтату

аумағының көлемі болып табылады. Өсудің тоқтату диаметрін, оның диаметрін есепке ала отырып, 1 мл дейін дәлдікпен өлшенді, мұнда белсенді өсудің толық тоқтауына мән берілді.

Гель үлгілерінің әр түрлі зеңдерге қатысты қасиеттерін зерттеу жүргізілген жұмыстар нәтижелері 24 кестеде және 52 суретте берілген.

Кесте 24 - Зерттеудегі гель үлгілерінің (n=5) зеңге қарсы әсерін зерттеу

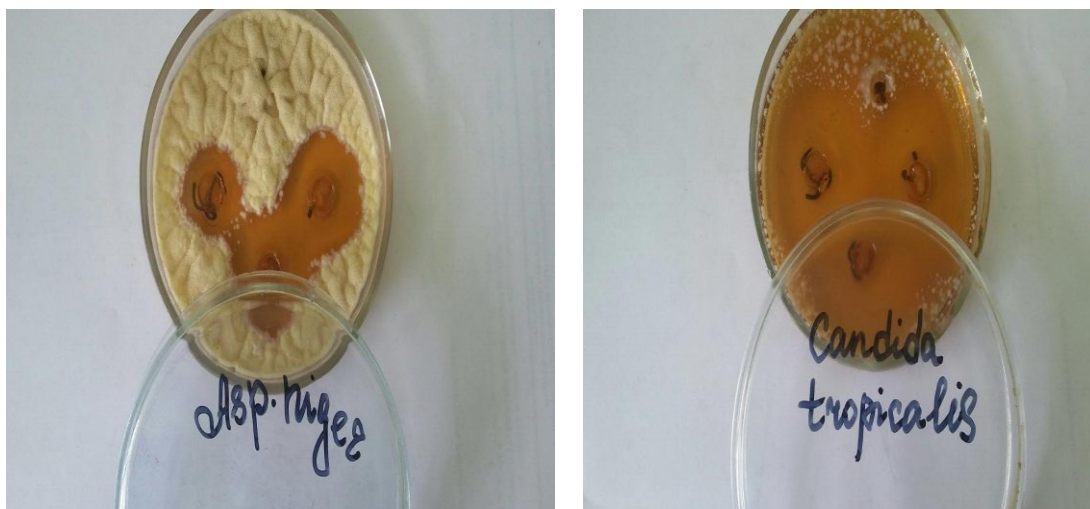
Тест-штамдар	Гельдердің әртүрлі концентрациядағы үлгілері, %			
	№ 1 – Негіз	№ 2 – 1,0 %	№ 3 – 3,0 %	№ 4 – 5,0 %
	Микроағзалардың тежелу аймағы, мм			
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	-	24,6±0,5	30,0±0,7	30,8±0,8
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	-	41,2±0,4	47,0±0,7	46,8±0,4
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803	-	40,2±0,8	44,0±0,7	44,8±0,4
<i>Candida krusei</i> ATCC 14243	-	30,0±0,7	38,6±0,5	39,6±0,5

« - » - микроағзаның өсуін тоқтату аймағы жоқ.
 EUCAST бойынша есептелінеді.
 ISO 20776-1: 2006 (CLSI M100 стандартының соңғы нұсқасына жаңартулармен сәйкес)
 МТК-минималді тежеуші концентрация,
 ЗҚБ-зеңге қарсы белсенділігі

Тәжірибеден алынған және 24 кестеде берілген мәліметтер жұмсақ дәрілік қалып, яғни гелдің зерттелетін үлгілері барлық қолданылған зеңдерге қарсы белсенділікке ие: *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* болды (сурет 30). №1 үлгі әсер етуші субстанция қосылмағандықтан, гель негізі зеңге қарсы әсер көрсетпеді.



Сурет 30 - Зерттелуші гель үлгілерінің зең штамдарына қарсы әсерін зерттеу нәтижелері, бет 1



Сурет 30, бет 2

№ 1, 2, 3 гелі үлгілерінің (кесте 24) зендердің барлық түріне қатысты зенге қарсы белсенділіктің (тест штаммдарының өсуінің тоқтау аймағының диаметрі 25 мм-ден астам) жоғары дәрежесіне ие екендігі анықталды.

№ 2 (әсер етуші зат концентрациясы 3,0%) және №3 (әсер етуші зат концентрациясы 5,0%) үлгілер №1 үлгімен салыстырғанда өте белсенді көрсеткішті ие болды.

Сол сияқты, әсер етуші заттар әр түрлі концентрациясы бар гелі үлгілерінің зенге қарсы белсенділігін зерттеу бойынша жұмыстар нәтижесі бойынша ашытқы және көгеру зендерінің әр түрлеріне қатысты жоғары белсенділік көрсетті: әсер етуші заттың мөлшері 3,0% және 5,0% гелі үлгілері микробқа және зенге қарсы әсері бар дәрілік қалыптар жасау бойынша болашағы зор екендігі айқындалды.

7.2 Пиперидинилэтанон субстанциясының жедел және созылмалы уыттылығын зерттеу

Клиникаға дейінгі зерттеу Б.А. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының виварийінде Р.У. Хабриевтің «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005 ж.), А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатянттың «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 ж.) методикалық нұсқаулықтары негізінде жүргізілді.

Пиперидинилэтанон субстанцияның биологиялық қауіпсіздігін, зенге қарсы аналог препарат – Флуцитозинмен салыстыра отырып, зерттелді. Температура режимі 22⁰С, қатысты ылғалдылық 55%. Қауіпсіздікті зерттеу қамтыды: субстанцияның жедел және созылмалы уыттылығын зерттеу, жануарлардың ішкі ағзаларын морфологиялық зерттеу [206, 207, 276].

Субстанцияның жедел және созылмалы уыттылығын зерттеу үшін виварийдің стандартты рационндағы, дене салмағы 18-22 г. болатын, 70 тұқымсыз ақ тышқандарға аналог препарат Флуцитозинмен салыстырмалы түрде жүргізілді.

Пиперидинилэтанон субстанциясының жедел уыттылығын зерттеу

Зерттелетін субстанцияның жедел уыттылығын, салмағы 18-22 г тексіз ақ тышқандарға зерттелді. Суспензияны субстанцияны суспендирленгеннен соң бір рет 10 нан 50 мг-ға дейін мөлшер аралығында зонд көмегімен Флуцитозинмен салыстырмалы түрде бір рет асқазанға енгізілді. Жануарларды бақылау мерзімі – 7 тәулікті құрады.

Тәжірибеде барлығы 10 тышқаннан 3 топ болды: 1 топ – бақылау тобы, 2 топ – зерттеу пиперидинилэтанон субстанциясы берілген топ; 3 топ – зеңге қарсы әсері бар салыстырмалы препарат - Флуцитозин (Flucytosine) берілген топ. Бақылау тобына су берілді (кесте 25).

Кесте 25 - Зерттелетін субстанцияның жедел уыттылығын зерттеу

Зерттелетін үлгілер	Мөлшері, мк/кг	Топтағы жануарлардың саны	Леталді өзгеріс
Бақылау тобы	-	10	0
Зерттеудегі субстанция	1000	10	5
	3000	10	5
	5000	10	5
Флуцитозин (Flucytosine) препараты	1000	10	5
	3000	10	6
	5000	10	4

Зерттеу нәтижелеріне сай жедел уыттылық бойынша жүргізілген зерттеу нәтижелері зерттелетін субстанцияның салыстырмалы үлгілерінің әсерлерінен айырмашылық байқалмады. Зерттелетін субстанцияның да, тәжірибелік және эталонды субстанциялар диапазонында жануарлардың 50% өлді, дегенмен уыттылығы орташа екендігін көрсетті.

Пиперидинилэтанон субстанциясының созылмалы уыттылығын зерттеу

Созылмалы уыттылықты зерттеуде, жануарларды 3 топқа бөлдік, 1 бақылау және 2 тәжірибелік, әрқайсысында 10 тышқаннан болды. Тәжірибелік топтағы тышқандарға зерттеудегі субстанциядан берілді, бақылау тобына тазартылған су берілді. Сондай-ақ, 14 тәулік бойына күнделікті 30 мг дозасында тамақпен бірге салыстырмалы зеңге қарсы препарат Флуцитозин берілді. Барлық көрсеткіштерін тышқандарға зерттеудегі субстанцияны енгізуді бастаған күннен 7 және 10 тәуліктен соң, яғни субстанцияны қабылдаған соңғы 14 күннен соң тышқандардың жағдайына қарап анықтады. Тәжірибені жүргізу кезінде жануарлардың жалпы жағдайы, өзін-өзі ұстау тәртібі, қарқындылығы мен қозғалыс белсенділігінің сипаты, тырысулардың болуы мен сипаты, қозғалыс координациясы, тірек бұлшық еттерінің тонусы, дыбыс және жарық

тітіркендіргіштеріне реакциясы, тыныс алу жиілігі және тереңдігі, жүрек соғу ритмі, тері жағдайы, шырышты қабаттарының түсі, көз қарашығының мөлшері, құйрығының орналасуы, тамақ пен суды қабылдауы, дене салмағының өзгеруі үнемі бақылауда отырды (кесте 26) [276-278].

Кесте 26 - Созылмалы уыттылықты зерттеу негізінде зерттелетін препаратты қабылдаған тышқандардың дене салмақтарының өзгеріс динамикасы

№	Зерттелетін үлгілер	Тәжірибе басталған күндер /масса (г)							Тапшылық/ ұлғаю қорытындысы , г
		1	3	5	7	9	11	14	
1	3% зерттеудегі субстанция	27,1	27,0	27,3	26,4	25,6	26,6	27,1	+ 3,1
		26,4	26,3	26,2	25,8	25,0	24,4	24,0	+ 0,2
		20,0	20,1	20,4	20,4	20,0	20,2	20,7	+ 1,0
		21,0	21,0	21,1	20,5	20,3	20,1	20,0	+ 0,3
		21,3	21,2	21,3	20,8	21,1	20,9	21,2	+ 0,1
		23,0	22,9	23,0	22,7	22,3	22,6	23,7	+ 2,0
2	Флуцитозин (Flucytosine)	27,0	27,1	27,2	26,4	25,4	26,7	27,1	+ 3,1
		26,5	26,4	25,3	25,7	25,1	24,6	24,3	+ 0,2
		20,1	20,0	20,4	20,0	20,0	20,6	20,7	+ 1,0
		21,0	21,0	21,1	20,5	20,3	20,1	20,0	+ 0,3
		21,2	21,3	21,3	21,1	20,8	20,9	21,2	+ 0,1
		22,9	23,0	23,0	22,7	22,6	22,3	23,7	+ 2,0
Дене салмағының орташа ұлғаюы/дене салмағының тапшылығы +1,1 ± 0,5									

Зерттеу нәтижелері бойынша субстанцияның созылмалы уыттылығын зерттеу негізінде жануарларды бақылау аралығында айтарлықтай өзгеріс болған жоқ. Барлық топтардағы жануарлар белсенді, тыныс алу, жүрек-қантамыр, орталық жүйке жүйесі тарапынан ешқандай өзгерістер тіркелген жоқ. Терілік жабындары, шырышты қабаттары еш өзгеріссіз. Тамақ пен су қабылдауы әдеттегідей, дене салмағы бастапқы қалпындағы сандармен бірдей болды [279-281]. Барлық топтағы тышқандардың дене салмақтарындағы ауытқу 10% - дан жоғары болған жоқ және сенімді болған жоқ, ішкі ағзалардың салыстармалы түрде массаларының өзгергені анықталмады. Зерттелетін субстанцияны қабылдаған жануарлардың жалпы жағдайы мен өзін-өзі ұстаулары бақылау препараттары көрсеткендей еш өзгерген жоқ. Жануарлар белсенді, рефлекстері бар, су мен тағам қабылдаулары әдеттегідей, табиғи қажеттіліктері бұзылмады.

Сондай ақ, пиперидинилэтанон субстанциясының жедел уыттылығы мерзімді әсер ету мен орташа өлімге алып келетін орташа мөлшерін (ЛД₅₀) анықтау шарттарында денсаулық үшін зерттелуші заттың қауіпсіздігі туралы ақпарат алу мақсатында анықталды (кесте 27).

Кесте 27 - Пиперидинилэтанон субстанциясының LD₅₀ анықтау

Атауы	Зерттелетін үлгілер	
	№ 1 Зерттелуші субстанция	№ 2 Аналог субстанция Флуцитозин (Flucytosine)
Тірі қалғандар	15	30
Өлгендер	15	0
Z	0	0
D	0,5	0,5
Zd	0	0

Z – зерттелетін дозалар жақын топтар арасында өлген тышқандар санының орташа мәні;

D – мөлшерлер ара-қатынасы;

Zd – топтар арасындағы өлген тышқандар мен мөлшерлер арасындағы орташа санының туындысы;

LD₅₀ мына формуламен есептеледі (1):

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(Zd)}{n} \quad (1)$$

n – тәжірибелік топтағы тышқандар саны;

$\sum(Zd)$ – топтар арасындағы өлген тышқандар саны мен дозалар арасындағы аралықтың орта санының барлық туындылары; $\sum(Zd) = 0$

LD₅₀ > №1 және №2 үлгілер, себебі 10 мен 50 мг аралығындағы мөлшерді енгізгенде жануарлар өлімі 50% құрады.

Пиперидинилэтанон субстанциясының жедел және созылмалы уыттылығын зерттеу кезінде жануарлардың ішкі ағзаларына жүргізілген зерттеулер нәтижесі бойынша, субстанция уыттылығы төмен (IV класс) заттарға жатқызуға болатыны анықталды [206, 207, 282].

Пиперидинилэтанон субстанциясының морфолого-гистологиялық зерттеулері

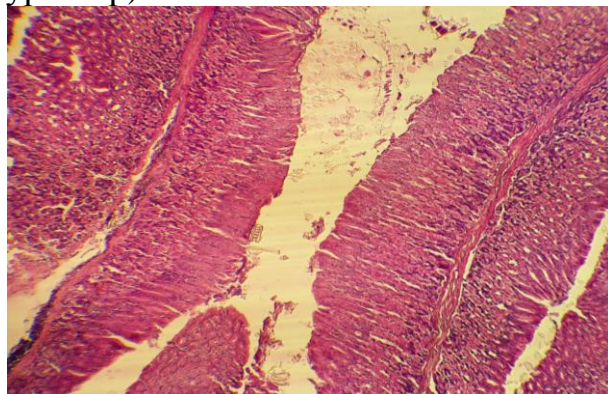
Уыттылықтың патоморфологиялық сипаттамалары тірі қалған жануарлардың эвтаназиясынан соң (жеңіл эфир наркозымен декапитация) бағаланды. Тышқандардың жүндері біртекті, таздану жоқ, жылтыр. Жануарлардың тамақтануы қанағаттарлық. Тәжірибені жүргізу кезінде жануарлардың жалпы жағдайы, өзін-өзі ұстау тәртібі, қарқындылығы мен қозғалыс белсенділігінің сипаты, тырысулардың болуы мен сипаты, қозғалыс координациясы, тірек бұлшық еттерінің тонусы, тактильді ауру, дыбыс және жарық тітіркендіргіштеріне реакциясы, тыныс алу жиілігі және тереңдігі, жүрек соғу ритмі, тері жағдайы, шырышты қабаттарының түсі, көз қарашығының мөлшері, тамақ пен суды қабылдауы, дене салмағының өзгеруі үнемі бақыланып отырды. Тәжірибелік жануарлардың бауырының, бүйрегінің және асқазанының бөліктері гистологиялық талдау үшін 10% нейтралды формалинде сақталды. Фиксациядан кейін кептірілген материал бөліктеріне парафин құйып,

5-7 мкм, қалыңдықтағы тіліктер дайындалды. Гистологиялық тіліктерді гематоксилин-эозинмен боялды [283-285]. Боялған препараттарды «Leica DMLS» (Йена қ., Германия) микроскопы көмегімен зерттелді.

Зерттелуші субстанцияны зерттеуде аналог субстанциямен салыстырғандағы тышқандардың ішкі ағзаларын созылмалы улылығының нәтижелері.

Тәжірибелік топтағы жануарлардың (зерттелетін субстанция мен салыстырмалы препарат Флуцитозин берілген), денесін кесу барысында торакальді және абдоминальды қуыстарындағы ішкі ағзалардың түсі, консистенциясы, анатомо-топографиялық сипаттамалары бойынша патологиялық өзгерістер болмады. Ішкі ағзаларды зерттеу нәтижелері бойынша субстанцияны пероральды енгізу жануарлардың ағзалары мен тіндерінде арнайы деструктивті өзгерістерді тудырмайтындығы айқын болды. Жануарлардың барлық ағзалары анатомиялық сипаттама бойынша өзгеріссіз, өкпе қуысында, плевра қуысында және мөлдір сұйықтықтың іздері болды. Асқазанның шырышты қабатының түсі ашық қызыл, жылтыр, бүрмелі, қан құюлар болмады. Бауырдың көлемі мен формасы әдеттегідей болды. Бауыр капсуласы жіңішке, мөлдір. Бауыр тіні тығыз консистенциялы, қоңыр түсті. Бүйректің көлемі мен формасы бақылаудан еш ерекшеленбеді, капсуласы оңай алынды. Ағзаның жоғарғы беті жылтыр, біртекті, қоңыр-сұр түсті болды. Бүйрек кесінділерінде қыртысты және миы қабаты айқын байқалып тұрды [286-288].

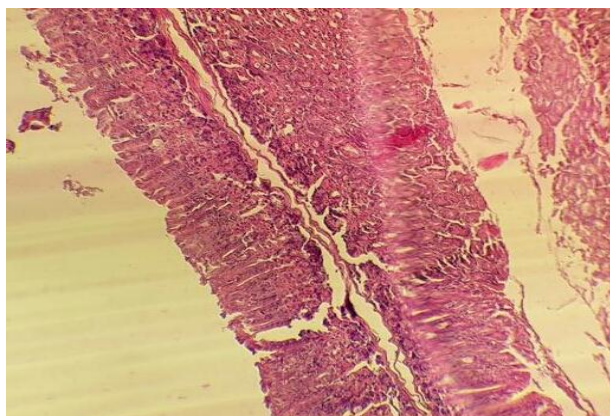
Асқазан: Барлық топта альвеолярлы қабаты бос, бронхиалды ағаштың эпителий қарқынды баялуда болды. Декапитациядан қалған жаңа қан құюлар бірен-саран байқалды, қан айналу бұзылысы белгілері табылған жоқ (31, 32, 33 суреттер).



Сурет 31 - Бақылау тобындағы тышқандардың асқазан тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин
Үлкейту: x 100

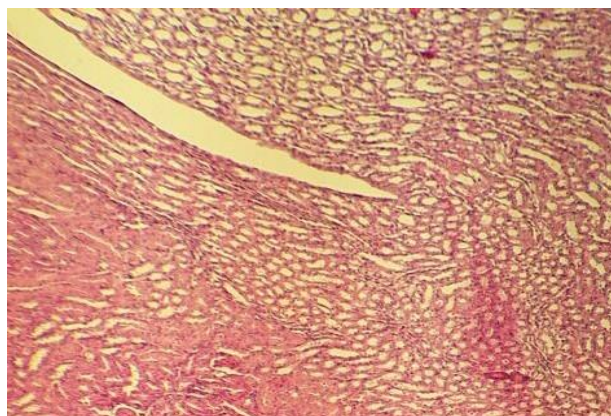


Сурет 32 - Зерттелетін субстанция берілген тышқандардың асқазан тінінің құрылымы, түсі: гематоксилин-эозин, Үлкейту: x 100



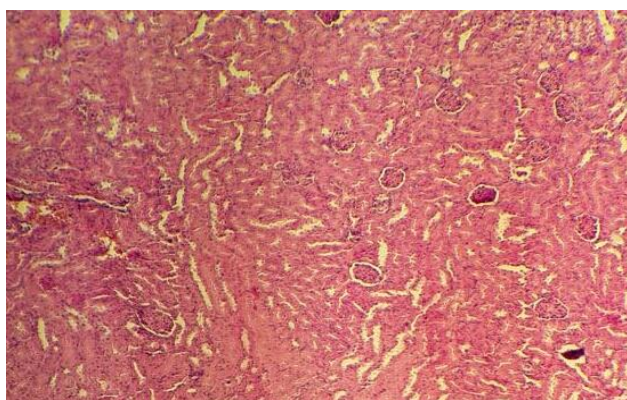
Сурет 33 - Салыстырмалы аналог препарат Флуцитозин берілген тышқандардың асқазан тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин.

Үлкейту: x 100



Сурет 34 - Бақылау тобындағы тышқандардың бүйрек тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин
Үлкейту: x 100

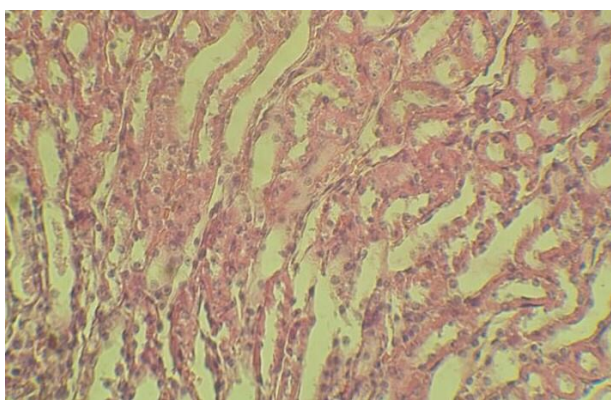
Бүйрек: Жануарлар тобының бүйрек тіндері ашық қоңыр түсті, бүйрек капсуласы қиын бөлінді. Тілік кезінде милы және қатпарлы қабаттарының шегі айқын бөлінді, каналдар эпитемиері біртекті боялған, ядролары бояғыштарды тез қабылдайды. Қалыпты гистологиялық құрылым сақталған. Қан құюлар жоқ, ісіну белгілері жоқ (34, 35, 36 суреттер).



Сурет 35 - Зерттелетін субстанция берілген тышқандардың бүйрек тінінің құрылымы, бояу:

гематоксилин-эозин

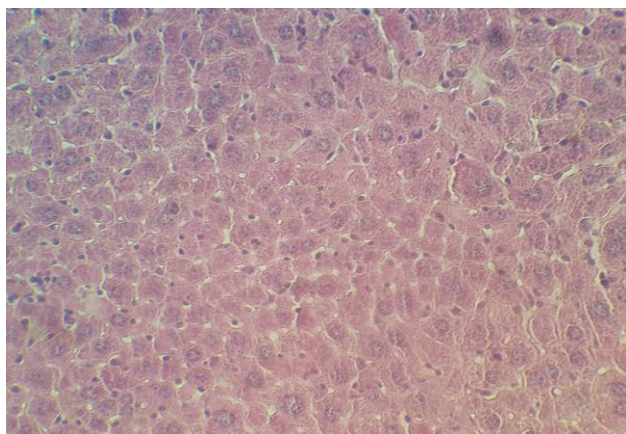
Үлкейту: x 100



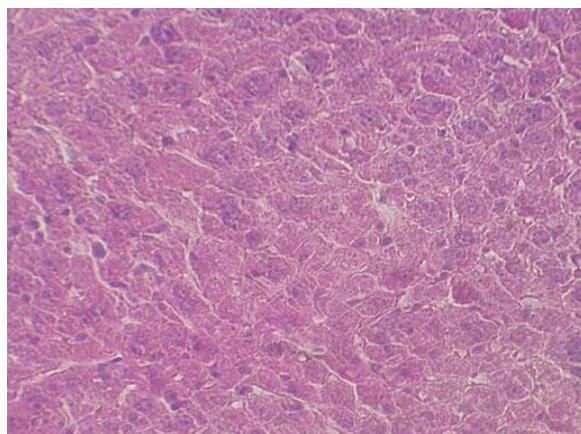
Сурет 36 - Салыстырмалы аналог препарат Флуцитозин берілген тышқандардың бүйрек тіндерінің құрылымы.

Үлкейту: x 100

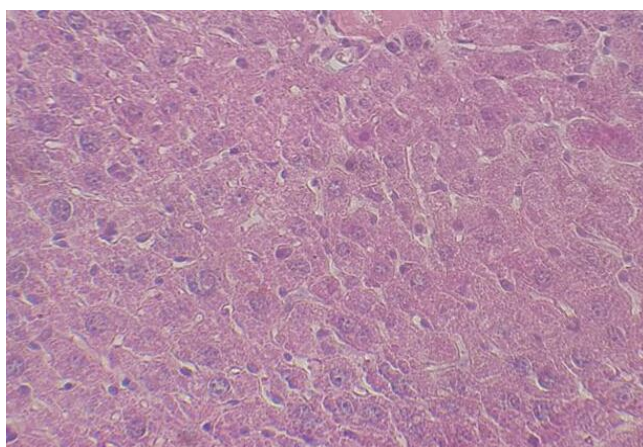
Бауыр: барлық жануарлар бауырлары сүйірленген шеттері бар қарақызыл түсті. Ұзынша кесінді кезінде скальпель бетінде ешқандай із қалдырмады. Гепатоциттер қарқынды түрде бояуды қабылдады, қан құюлар болған жоқ, гистологиялық құрылымы бұзылмаған, орналасуы әдеттегідей болды. Қан айналымы бұзылысы байқалмады (37, 38, 39 суреттер).



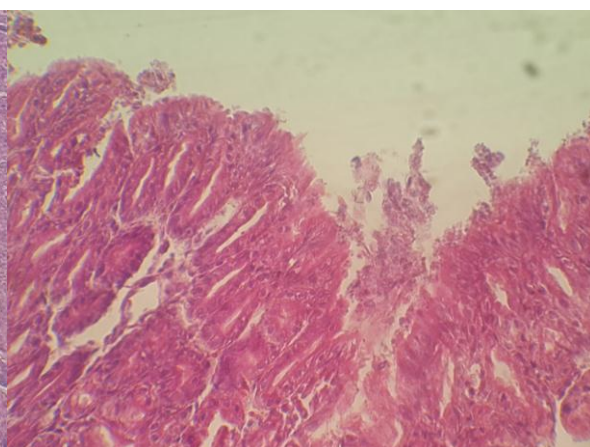
Сурет 37 - Бақылау тобындағы тышқанның бауыр тінінің құрылымы.
бояу: гематоксилин-эозин.
Үлкейту: x 100



Сурет 38- Зерттелетін субстанция берілген тышқандардың бауыр тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин.
Үлкейту: x 100



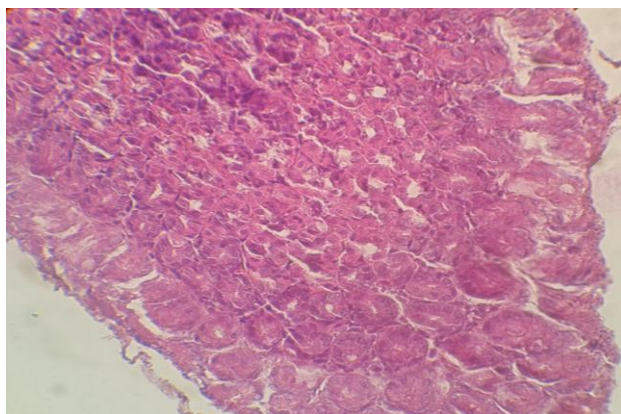
Сурет 39 - Салыстырмалы аналог препарат Флуцитозин берілген тышқандардың бауыр тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин.
Үлкейту: x 100



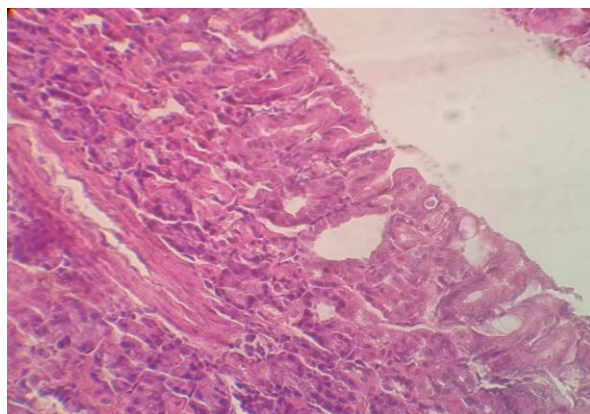
Сурет 40 - Бақылау тобындағы тышқандардың асқазан тінінің құрылымы,
бояу: гематоксилин-эозин
Үлкейту: x 200

Зерттелетін субстанцияны аналог субстанциямен салыстыра отырып зерттеу негізінде тышқандардың ішкі ағзаларының созылмалы уыттылығын зерттеу нәтижелері.

Асқазан: Салыстыру препараты берілген тышқандар тобы сияқты, зерттелетін субстанцияны қабылдаған топ жануарларының асқазан шырышты қабаты айқын патоморфологиялық өзгеріссіз болды: эпитемиілері көтерілген, асқазан ойықтарына сақина тәріздес қатпарлар тән. Бездері айқын түсті. Орын ауысқан ядроларымен ірі шырышты жасушалары периферияға қарай ауысқан (40, 41, 42 суреттер) .

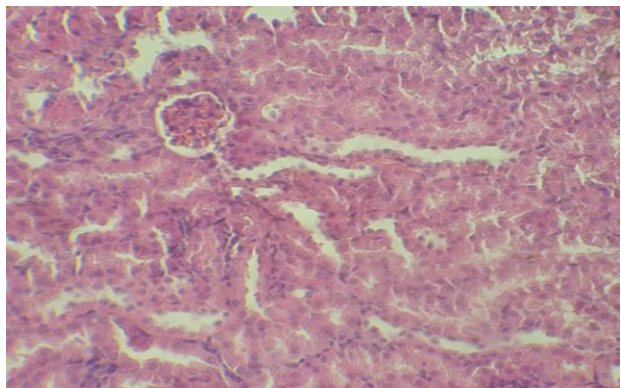


Сурет 41 - Зерттелетін субстанция берілген тышқандардың асқазан тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин, Үлкейту: x 200

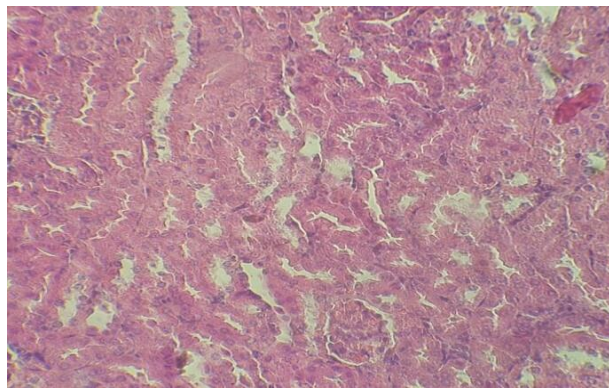


Сурет 42 - Салыстырмалы аналог препарат Флуцитозин берілген тышқандардың асқазан тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин, Үлкейту: x 200

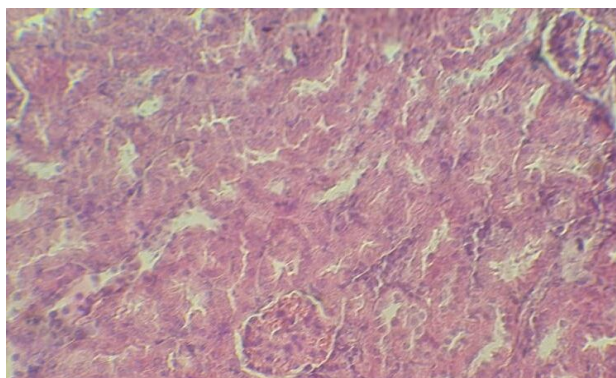
Бүйрек: Зерттелетін субстанцияны, сондай - ақ салыстырмалы препаратты қабылдаған тышқандардың бүйрек тіндерінің гистокұрылымының бүйрек паренхимасында айқын өзгерістер байқалмады. Бүйректік денелер созылған тәрізді, зәрлік кеңістіктері анықталды, капиллярлары қанға толы болды. Юкстагломерулярлық түйіндері бөлектерге бөлінген және мезангиальды жасушалардың пролиферациясы өсімтал болып келді. Эпителиоциттердің диффузды өзгерісі айқын және миы қабатының каналдарының некробиотикалық өзгерістері байқалмады (43, 44, 45 суреттер).



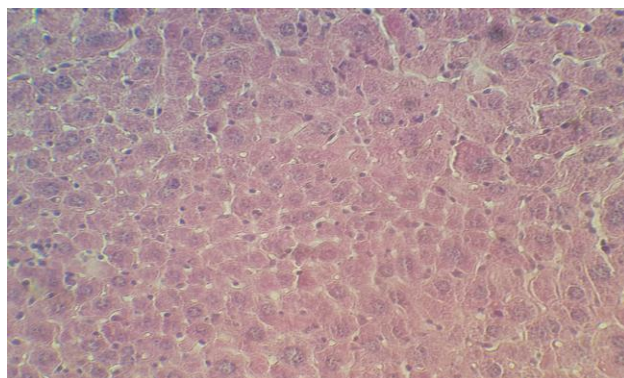
Сурет 43 - Бақылау тобындағы тышқандардың бүйрек тінінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин Үлкейту: x 200



Сурет 44 - Зерттелетін субстанция берілген тышқандардың бүйрек тінінің құрылымы, түсі: гематоксилин-эозин Үлкейту: x 200

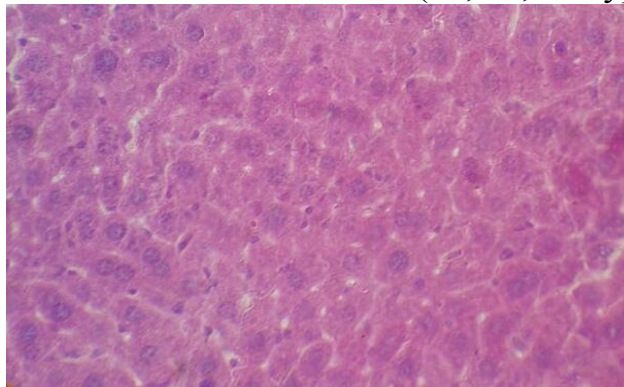


Сурет 45 - Салыстырмалы аналог препарат Флуцитозин берілген тышқандардың бүйрек тіндерінің құрылымы, бояу: гематоксилин-эозин
Үлкейту: x 200

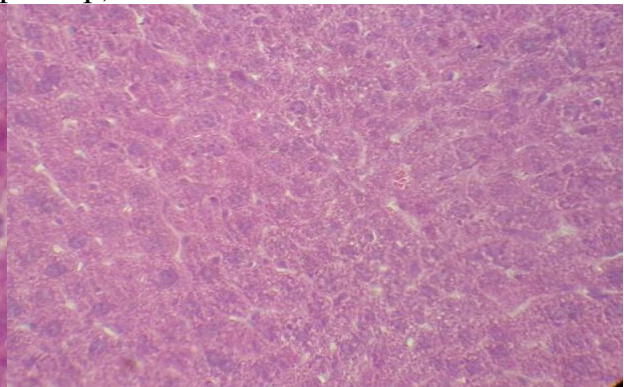


Сурет 46 - Бақылау тобындағы тышқанның бауыр тінінің құрылымы.
Үлкейту: x 200

Бауыр: бауырдың гистологиялық зерттеу нәтижелері бойынша, зерттелетін субстанция мен салыстырмалы препаратты қабылдаған жануарларда бауырдың бөліктік құрылымы сақталған, бауыр паренхимасы ықшам көрінеді. Бірақ, гепатоциттер орталықта орналасқан домалақ және ашық боялған. Порталды тракты аймағындағы вакуолясы бар гепатоциттер цитоплазмада әр түрлі мөлшерде болды. Купфер жасушаларының айқын белсенділігі байқалмайды (46, 47, 48 суреттер).



Сурет 47 - Зерттелетін субстанция берілген тышқандардың бауыр тінінің құрылымы, түсі: гематоксилин-эозин
Үлкейту: x 200



Сурет 48 - Салыстырмалы аналог препарат Флуцитозин берілген тышқандардың бауыр тінінің құрылымы, түсі: гематоксилин-эозин
Үлкейту: x 200

Осылайша, морфологиялық зерттеу кезінде, пиперидинилэтанон субстанцияның салыстырмалы препарат сияқты тәжірибелік тышқандардың ішкі ағзаларының тіндерінде деструктивті өзгерістер тудырмады, сондықтан зерттелетін субстанцияны уыттылығы аз (IV класс) заттар қатарына жатқызуға болады [206, 207, 289, 290].

7.3 «Anticandid» гелінің алергизирлеуші әсерін зерттеу

«Anticandid» 3% гелінің биологиялық қауіпсіздігін Б.А. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының виварийінде, зеңге қарсы аналог препарат Фуциспен салыстыра отырып, зерттелінді. Тәжірибе жануарлардың 3 тобына конъюнктивалды сынама әдісімен жүргізілді: 1-ші топ – бақылау тобы, 2-ші топ – зеңге қарсы әсері бар 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанон субстанциясының негізіндегі зерттелетін 3% гель; 3-ші топ – зеңге қарсы әсері бар Фуцис салыстырмалы гелі. Қояндардың сол көзінің конъюнктивалды қапшығына шпатель көмегімен қабақ пен көз алмасының шырышты қабаттарының қиылысқан аймағына жағылды. Затты жаққан соң 1 минут басты көздің ішкі бұрышының жас - мұрын каналын басып тұрдық. Зат тәулігіне 1 рет жағылды. ДҚ-ты имплантацияланған конъюктив орнының жағдайы визуалды түрде, 4 апта бойы бақыланып тұрды. Гель мен салыстыру үшін этанолдың қоян көзінің шырышты қабатының зақым келтіруші әсері келесідей ауқыммен (балмен) бағаланды: 1 — жас жолының жеңіл қызаруы; 2 — жас жолы мен көз қатпарына бағытталған склердің қызаруы; 3 — барлық конъюктив мен склердің қызаруы [207, 291].

Зерттеу нәтижелері: Бақылаудың барлық кезінде тері және шырышты қабаттар тарапынан ешқандай алергизилеуші әсер, ісік байқалған жоқ. Бақылаудың барлық кезеңінде жануарлардың жағдайы қалыпты болып, мұның барлығы зерттелетін затқа сезімталдық қасиеті мен тітіркендіргіштігін жоқтығын дәлелдейді (кесте 28).

Кесте 28 — «Anticandid» гелінің қоянның көзінің шырышты қабатына аналог гелемен салыстырғандағы алергиялық әсерінің нәтижелері

Фармакологиялық әсері	Зерттелуші препараттар	
	"Anticandid" гелі	Фуцис гелі
Көз бояуы	Қызару реакциясы болған жоқ	Көз арнасының шамалы қызаруы
Аллергиялық әсерін бағалау	Тітіркену қасиеті болған жоқ	Тітіркену жағдайы болған жоқ

Қорытындылай келе, тәжірибе нәтижесінде конъюнктиваның жеңіл қанға толуының ұлғаюмен, жеңіл қызарумен жүретін әлсіз тітіркендіргіш әсерін байқадық. Қатпарлы қабаттың лакримациясы және тітіркенуі байқалмады. 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанон (4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина) субстанциясына негізделген "Anticandid" гелі қоян көзінің шырышты қабатына әлсіз тітіркендіргіш ретінде әсер еткені байқалып, талаптарға сай келетіндігі анықталды.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы зеңге қарсы дәрілік препараттарға маркетингтік талдау нәтижелері бойынша ҚР-ның реестріне қазіргі таңда біздің фармацевтикалық нарықта 62 зеңге қарсы препараттар тіркелген. Қазақстан Республикасының ДЗ және ММБ тізілімі бойынша капсулалар, таблеткалар, пероралді қабылдауға арналған ерітінділер - 55,08%-ды; суппозиторийлер, қынаптық қолдануға арналған таблеткалар мен капсулалар – 10,14%-ды, инфузияға арналған ерітінділер – 4,83%-ды, сыртқа қолдануға арналған ДП (крем, жақпа майлар, гелдер, ұнтақтар, спрейлер, ерітінділер, сусабындар) - 29,95%-ды құрайды, оның ішінде кремдер – 45%, таблеткалар – 14%, сыртқа қолдануға арналған ерітінділер – 7%, спрей – 7%, тырнаққа арналған лактар – 3%, гелдер – 2% құрайтыны анықталды.

2. Зеңге қарсы әсері бар 4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин туындылары қатарына скрининг жүргізу және дизайнын құрастыру барысында 4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин құрылымы негізінде, анықтап айтқанда *N*-арил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер негізіндегі заттардың кітапханасының дизайны құрастырылды және оларды алудың синтетикалық сызбасы өңделді. Берілген базалық құрылым рандомизацияның 4 нүктесін қамтыды және қолжетімді реактивтік база мен синтездеудің әдістері құрастырылғандығын есепке ала отырып, 1500 құрылымынан тұратын кітапхана дизайны ұсынылды. ADMET сүзу бағдарламасының көмегімен биологиялық белсенділікке қызығушылық тудыруы мүмкін құрылымдар таңдалды (Липински ережелері, молекулярлық салмақ, токсикогенді алмастырғыштар). Синтездеуге арналған PASS бағдарламасының көмегімен жоғарғы зеңге қарсы белсенділіктің көріну ықтималдығын көрсеткен құрылымдар таңдалды.

3. Скрининг және дизайн негізінде 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді синтездеу нәтижесінде пиридоксальдің гидрохлориді негізінде *building-block* – 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксамид (1) негізі синтезделді. Тиоцианоацетамидпен реакция 2-арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-тионмен(2) жүйелік қатар ароматты альдегидтермен карбоксамид конденсациясы(1) және 2-хлор-*N*-арилацетамидтермен алкилдеу реакциясы нәтижесінде соңғы өнім алынып, барлық өнімдердің құрылымы элементтік талдау және ЯМР-спектроскопиямен расталды.

4. Синтезделген субстанцияның сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау. Синтезделген субстанцияның сапасын ҚР МФ сипатталған әдістер бойынша: сипаттамасы, ерігіштігі, идентификациясы, балқу температурасы, рН, бөгде қоспалар, органикалық еріткіштердің қалдығы, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күл, микробиологиялық тазалығы және сандық анықтау көрсеткіштері зерттелді. Пиперидинилэтанон субстанциясының ұзақ мерзімді

тұрақтылығын зерттеп, олардың 2 жыл бойына сапалық көрсеткіштерінің өзгермейтіндігі анықталды.

5. Синтез негізінде алынған белсенді субстанциядан гельдің ұтымды құрамын таңдау бойынша зерттеулердің нәтижесінде оңтайлы құрам жасалды: пиперидинилэтанон субстанциясы 3 г, димексид 3 г, пропиленгликоль 50 г, карбопол 1 г, триэтаноламин 1 г және алынған гелге «Anticandid» атты шартты атау берілді. «Красная Звезда» ААҚ (Харьков қ., Украина) және «Шаншаров-Фарм» ЖШС өндірістерінде гель сериялары алынып, технологиялық регламенті құрастырылып, аналитикалық нормативті құжат жобасы жасалды.

6. Жасалған дәрілік қалыптың сапасын бағалау барысында сапа спецификациясы құрылып, сипаттамасы, идентификациясы, біркелкілігі, бөлшектердің өлшемі, рН, тұтқырлығы, орамдағы құрам массасы, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау көрсеткіштері зерттелді. Дайын гельдің ұзақ мерзімді тұрақтылығы зерттеліп, олардың 1 жыл 6 ай бойына сапалық көрсеткіштерінің тұрақты болатындығы анықталды.

7. Жасалған дәрілік қалыптың биологиялық белсенділігін зерттеу нәтижелері ашытқы және көгеру зендерінің түрлеріне қатысты зеңге қарсы белсенділіктің жоғары дәрежесіне ие екендігі анықталды. Әсер етуші заттың мөлшері 3,0% және 5,0% гель үлгілері микробқа және зеңге қарсы әсері бар дәрілік қалыптар жасау бойынша болашағы зор екендігі айқындалды. «Anticandid» 3% гелінің аллергизирлеуші әсерін зерттеу нәтижесінде, «Anticandid» 3% гелі Фуцис салыстырмалы гелі секілді қоян көзінің шырышты қабатына әлсіз тітіркендіргіш әсер көрсетіп, талаптарға сай қауіпсіз дәрілік заттар тобына жататындығы анықталды. Пиперидинилэтанон субстанциясының өткір және созылмалы уыттылығын жануарларға зерттеуде, пиперидинэтанон субстанциясы салыстырмалы препарат сияқты тәжірибелік тышқандардың ішкі ағзаларының тіндерінде деструктивті өзгерістер тудырмады, сондықтан зерттелетін субстанцияны уыттылығы төмен (IV класс) заттар қатарына жатқызуға болатындығы дәлелденді.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Рамазанова Б.А., Батырбаева Д.Ж., Бекназарова А.Н. Различные виды грибковых инфекции у онкологических больных // Вестник КазНМУ. – 2015. - №3. - С. 47-55. <http://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/>
- 2 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Журавель И.А., Ткаченко Е.В. Маркетинговые исследования противогрибковых препаратов Республики Казахстан // Вестник КазНМУ. – 2016. - №4. - С. 338-342.
- 3 Alexander J. Lepak, David R. Andes. Antifungal Pharmacokinetics and Pharmacodynamics // Cold Spring Harb Perspect Med. - 2014. - P. 1-23. doi: 10.1101/cshperspect.a019653
- 4 Calugi C., Trabocchi A., Guarna A. Novel small molecules for the treatment of infections caused by *Candida albicans*: a patent review (2002-2010) // Expert Opin Ther Pat. – 2011. - №21(3). – P. 381-97 // doi: 10.1517/13543776.2011.551116.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7. Saving Lives, Protecting People // <http://www.cdc.gov/fungal/global/index.html>
- 6 Cleveland A.A., Farley M.M., Harrison L.H. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008–2011 // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 55, issue 10. – P. 1352–1361.
- 7 Alexander B.D., Johnson M.D., Pfeiffer C.D., Jimenez-Ortigosa C., Catania J., Booker R., Castanheira M., Messer S.A., Perlin D.S., Pfaller M.A. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations // Clin Infect Dis. – 2013. - №56(12). – P. 1724-32 // doi: 10.1093/cid/cit136.
- 8 Borghi E., Morace G., Borgo F., Rajendran R., Sherry L., Nile C., Ramage G. New strategic insights into managing fungal biofilms // Front Microbiol. – 2015. - №6. – P. 1077 // doi: 10.3389/fmicb.2015.01077.
- 9 Левачкова Ю. В., Ярных Т. Г., Пушок С.Н., Чушенко В.Н. Современное состояние ассортимента лекарственных средств для лечения вагинального кандидоза // ScienceRise. Фармацевтичні науки. - 2015. - № 12(4). - С. 4-10. http://nbuv.gov.ua/UJRN/text_2015_12%284%29__3.
- 10 Баймуратова М.А., Тьесова-Бердалина Р.А., Абдусаламова З.С., Жаканова Г.А., Ибраимова А.А. Изучение видового разнообразия и роли грибов *candidaspp.* микробного пейзажа слизистой влагалища женщин // Вестник АГИУВ. - 2017. - №1 // <http://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vidovogo-raznoobraziya-i-rol-i-gribov-candidaspp-mikrobnogo-peyzazha-slizistoy-vlagalischa-zhenschin> (дата обращения: 20.01.2018).
- 11 Gilchrist M., Wade P., Ashiru-Oredope D., Howard Ph., Sneddon J., Whitney L., Wickens H. Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists // Infect. Dis. Ther. – 2015.- Vol. 4., suppl 1. – P. 51-64.
- 12 Antifungal stewardship – SWAB // <http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/viewdoc/hom-01?opendocument>.

- 13 Micallef C., Aliyu S.H., Santos R., Brown N.M., Rosembert D., Enoch D. A. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. - Vol. 70, issue 6. – P. 1908-1911.
- 14 Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive *Candida* infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20, issue 6. – P. 11–18.
- 15 Valerio M., Muñoz P., Rodríguez-González C., Sanjurjo M., Guinea J., Bouza E.. Training should be the first step toward an antifungal stewardship program // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* – 2015. – Vol. 33, issue 4. – P. 221-227.
16. Arikan S. Current status of antifungal susceptibility testing methods // *Med. Mycol.* – 2007. - №45. - P. 569-587.
- 17 Munoz P., Valerio M., Vena A., Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications // *Mycoses.* – 2015. – Vol. 58, issue 2. – P. 14–25.
- 18 Mane A., Vidhate P., Kusro Ch., Waman V., Saxena V., Kulkarni-Kale U., Risbud A. Molecular mechanisms associated with Fluconazole resistance in clinical *Candida albicans* isolates from India // *Mycoses.*- 2016. - Vol. 59, issue 2. – P. 93–100.
- 19 Адаскевич В.П. Актуальная дерматология. - М.: Мед. книга; Н. Новгород. Изд-во НГМА, 2010. - 306 с.
- 20 Уварова Ю. Рынок противогрибковых препаратов для лечения заболеваний кожи // *Ремеди ум.* - 2011. - №?. - С. 39-41.
- 21 Белоусов Е.А., Белоусова О.В., Петренко С.Ю . Фармакоэкономическое исследование ассортимента противогрибковых лекарственных средств в аптечных организациях г. Белгорода // *Науч. Вестн. Сер. Медицина. Фармация.* - 2017. - №12 (261), вып. 38. - С. 91-97.
- 22 Naglik J.R., Challacombe S.J., Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2003. -№67. – P. 400–428.
- 23 Pfaller M.A., Diakema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem // *Clin Microbiol Rev.* -2007. - №20. – P. 133–63.
- 24 Cannon R.D., Lamping E., Holmes A.R. et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance // *Clin Microbiol Rev.* – 2009. - №22. – P. 291–321.
- 25 Perea S., Patterson T.F. Antifungal resistance in pathogenic fungi // *Clin Infect Dis.* – 2002. - №35. – P. 1073–80.
- 26 Yan L., Li M., Cao Y. et al. The alternative oxidase of *Candida albicans* causes reduced fluconazole susceptibility // *J Antimicrob Chemother.* -2010. - №64. – P. 764–73.
- 27 d'Enferd C. Biofilms and their role in the resistance of pathogenic *Candida* to antifungal agents // *Curr Drug Targets.* – 2006. - №7. – P. 465–70.
- 28 Vale-Silva L.A., Coste A.T., Ischer F. et al. Azole resistance by loss of the sterol delta5,6-desaturase gene (*ERG3*) in *Candida albicans* does not necessarily decrease virulence // *Antimicrob Agent Chemother.* – 2012. - №56. – P. 1960–1968.

29 Mansfield B.E., Oltean H.N., Oliver B.G. et al. Azole drugs are imported by facilitated diffusion in *Candida albicans* and other pathogenic fungi // *PLoS Pathog.* – 2010. - №6. – P. 1001126.

30 Hope W.W., Taberner L., Denning D.W., Anderson M.J. Molecular mechanisms of primary resistance to flucytosine in *Candida albicans* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. - №48. – P. 4377–4386.

31 Abdel-Moety E.M., Khattab F.I., Kelani K.M., AbouAl-Alamein A.M. Chromatographic determination of clotrimazole, keto-conazole and fluconazole in pharmaceutical formulations // *IL Farmaco.* – 2001. - №57. - P. 931-938.

32 Сергеев А.Ю., Иванов О.Л. Диагностика и лечение микозов кожи и ногтей // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – М., 2001. - С. 24-28.

33 Barker KS, Rogers PD. Recent insights into the mechanism of antifungal resistance // *Curr Infect Dis Rep.* – 2006. - №8. – P. 449–56.

34 Abaci O., Haliki-Uztan A. Investigation of susceptibility of *Candida* species isolated from denture wearers to different antifungal antibiotics // *Afr J Microbiol Res.* – 2011. - №5. – P. 1398–403.

35 Petraitiene R., Petraitis V., Groll A.H. et al. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits // *Antimicrob Agents Chemother.* -1999. - №43. – P. 2148–55.

36 Ripeau J.S., Aumont F., Belhumeur P. et al. Effect of echinocandin caspofungin on expression of *Candida albicans* secretory aspartyl proteinases and phospholipase in vitro // *Antimicrob Agents Chemother.* -2002.-№46. – P. 3096–100.

37 Denning D.W. Echinocandin antifungal drugs // *Lancet.* -2003.- №362.-P. 1142–51.

38 Kelly S.L., Lamb D.C., Kelly D.E. et al. Resistance to fluconazole and amphotericin in *Candida albicans* from AIDS patients // *Lancet.* - 1996.-№348. – P. 1523–4.

39 Kelly S.L., Lamb D.C., Kelly D.E. et al. Resistance to fluconazole and cross-resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol delta5,6-desaturation // *FEBS Lett.* – 1997. - №400. P. 80–82.

40 Martins H.P.R., Da Silva M.C., Paiva L.C.F. et al. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal *Candida* species // *Acta Derm Venereol.* - 2012. - №92. – P. 78–82.

41 Ghannoum M.A., Elewski B. Successful treatment of fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis by a combination of fluconazole and terbinafine // *Clin Diagn Lab Immunol.* – 1999. - №6. – P. 921–923.

42 Hazen K.C. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and intraconazole: an in vitro comparison // *JAAD.* – 1998. - №38. – P. 37–41.

43 Van Minnebruggen G., François I.E.J.A., Cammue B.P.A. et al. A general overview on past, present and future antimicrobials // *Open Mycol J.* - 2010. - №4. – P. 22–32.

44 MacCallum D.M., Coste A., Ischer F. et al. Genetic Dissection of azole resistance mechanisms in *Candida albicans* and their validation in mouse model of disseminated infection // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2010. - №54. – P. 1476–1483.

45 Ramesh N., Priyadharsini M., Sumathi C.S. et al. Virulence factors and antifungal sensitivity pattern of *Candida* sp. isolated from HIV and TB patients // *Indian J Microbiol.* – 2011. - №51. – P. 273278.

46 Osborne C.S., Leitner I., Hofbauer B. et al. Biological, biochemical, and molecular characterization of a new clinical *Trichophyton rubrum* isolate resistant to terbinafine // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. - №50. – P. 2234–2236.

47 Zeng Y., Qian Y., Ma L., Gu H. Genome-wide expression profiling of the response to terbinafine in *Candida albicans* using a cDNA microarray analysis // *Chin Med J.* – 2007. - №120. – P. 807–813.

48 Odds F.C. In *Candida albicans*, resistance to flucytosine and terbinafine is linked to MAT locus homozygosity and multilocus sequence typing clade 1 // *FEMS Yeast Res.* – 2009. - №9. – P. 1091–1101.

49 Vermes A., Guchelaar H.J., Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions // *J Antimicrob Chemother.* – 2000. - №46. – P. 171–179.

50 Papon N., Noël T., Florent M. et al. Molecular mechanism of flucytosine resistance in *Candida lusitanae*: contribution of the FCY2, FCY1 and FUR1 genes to 5-fluorouracil and fluconazole cross-resistance // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. - №51. – P. 369–371.

51 Polak A. 5-fluorocytosine – current status with special reference to mode of action and drug resistance // *Contrib Microbiol Immunol.* – 1977. - №4. – P. 158–67.

52 Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L. et al. In vitro activities of 5-fluorocytosine against 8,803 clinical isolates of *Candida* sp.: global assessment of primary resistance using national committee for clinical laboratory standards susceptibility testing methods // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2002. - №46. – P. 3518–3521.

53 Beikert F.C., Le M.T., Koeninger A. et al. Recurrent vulvovaginal candidosis: focus on vulva // *Mycoses.* – 2011. - №54. – P.807–10.

54 Meurman J.H., Pärnänen P., Seneviratne C.J. et al. Prevalence and antifungal drug sensitivity of non-*albicans* *Candida* in oral rinse samples of self-caring elderly // *Gerodontology.* – 2011. - №28. – P.246–252.

55 Matsubara V.H., Silva E.G, Paula C.R. et al. Treatment with probiotics in experimental oral colonization by *Candida albicans* in murine model (DBA/2) // *Oral Dis.* – 2012. - №18. – P. 260–264.

56 Ehrström S., Daroczy K., Rylander E. et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis // *Microbes Infect.* – 2010. - №12. - P. 691–699.

57 Marchese A., Orhan I.E., Daglia M., Barbieri R., Di Lorenzo A., Nabavi S.F., Gortzi O., Izadi M., Nabavi S.M. Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature // Food Chem. – 2016. - №210. – P. 402-414. // doi: 10.1016/j.foodchem.2016.04.111.

58 Qing Liu, Xiao Meng, Ya Li, Cai-Ning Zhao, Guo-Yi Tang, Hua-Bin Li. Antibacterial and Antifungal Activities of Spices // Int J Mol Sci. – 2017. - №18(6). – P. 1283 // doi: 10.3390/ijms18061283.

59 Kaczanowska, Katarzyna Substituted Pyridines for the Development of Novel Therapeutics - Antifungals and Antidiabetics 2010 // Dissertation. (2010);

60 Lin-Jiong Zhang, Ming-Yan Yang, Zhao-Hui Sun, Cheng-Xia Tan, Jian-Quan Weng, Hong-Ke Wu, Xing-Hai Liu. Synthesis and Antifungal Activity of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives Containing Pyridine Group // Letters in Drug Design & Discovery. - 2014. - Vol. 11 (9). – P. 1107 - 1111. DOI: 10.2174/1570180811666140610212731.

61 Nayan R. Bhalodia, Shukla V. J. Antibacterial and antifungal activities from leaf extracts of *Cassia fistulal.*: An ethnomedicinal plant // J Adv Pharm Technol Res. – 2011. - №2. – P. 104–109 // doi: 10.4103/2231-4040.82956

62 Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi // Rev Iberoam Micol. – 2008. - №25(2). – P. 101-106 // Rev Iberoam Micol. – 2008. - №25(2). – P. 101-106.

63 Yong-Hao Ye, Liang Ma, Zhi-Cheng Dai, Yu Xiao, Ying-Ying Zhang, Dong-Dong Li, Jian-Xin Wang, and Hai-Liang Zhu. Synthesis and Antifungal Activity of Nicotinamide Derivatives as Succinate Dehydrogenase Inhibitors // J. Agric. Food Chem. - 2014. - №62 (18). – P. 4063–4071. DOI: 10.1021/jf405437k.

64 Li Xiong, Yan-Qing Shen, Li-Na Jiang, Xiao-Lei Zhu, Wen-Chao Yang, Wei Huang, Guang-Fu Yang. Succinate Dehydrogenase: An Ideal Target for Fungicide Discovery // Discovery and Synthesis of Crop Protection Products. - 2015. - Vol. 1204, Chapter 13. - P. 175–194 // DOI: 10.1021/bk-2015-1204.ch013.

65 Alptüzün V., Parlar S., Taşlı H., Erciyas E. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyridinium Salts // Molecules. – 2009. - №14(12). – P. 5203-5215. // doi: 10.3390/molecules14125203.

66 Buciński A., Socha A., Wnuk M., Baczek T., Nowaczyk A., Krysiński J., Goryński K., Koba M. Artificial neural networks in prediction of antifungal activity of a series of pyridine derivatives against *Candida albicans* // Journal of Microbiological Methods. - 2009. - Vol. 76, issue 1.- P. 25–29. // doi:10.1016/j.mimet.2008.09.003.

67 Martínková L., Vejvoda V., Kaplan O., Kubác D., Malandra A., Cantarella M., Bezouska K., Kren V. Fungal nitrilases as biocatalysts: Recent developments // Biotechnol Adv. – 2009. - №27(6). – P. 661-70 // doi: 10.1016/j.biotechadv.2009.04.027. Epub 2009 May 7.

68 Parrilha G.L., da Silva J.G., Gouveia L.F., Gasparoto A.K., Dias R.P., Rocha W.R., Santos D.A., Speziali N.L., Beraldo H. Pyridine-derived thiosemicarbazones

and their tin (IV) complexes with antifungal activity against *Candida* spp // *Eur J Med Chem.* – 2011. - №46(5). – P. 1473-1482 // doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.041.

69 Chatrasal Singh Rajput, Sanjeev Sharma, Yashovardhan. Synthesis Of New Pyridine Derivatives As Potent Antifungal Agents // *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* - 2011. - Vol. 2, issue 3. - P. 200-209.

70 Tryphon K. Mazu, Jagan R. Etukala, Xue Y Zhu, Melissa R. Jacob, Shabana I. Khan, Larry A. Walker, Seth Y. Ablordeppey. Identification of 3-phenylaminoquinolinium and 3-phenylaminopyridinium salts as new agents against opportunistic fungal pathogens // *Bioorg Med Chem.* – 2011. - №19(1). – P. 524–533 // doi: 10.1016/j.bmc.2010.10.065.

71 Ana Zovko, Maja Vaukner Gabric, Kristina Sepčić, Franc Pohleven, Domen Jaklic, Nina Gunde-Cimerman, Zhibao Lu, RuAngelie Edrada-Ebel, Wael E. Houssen, Ines Mancini, Andrea Defant, Marcel Jaspars, Tom Turk. Antifungal and antibacterial activity of 3-alkylpyridinium polymeric analogs of marine toxins // *International Biodeterioration & Biodegradation.* - 2012.- Vol. 68.- P. 71–77. doi:10.1016/j.ibiod.2011.10.014.

72 Guo Z., Li Q., Wang G., Dong F., Zhou H., Zhang J. Synthesis, characterization, and antifungal activity of novel inulin derivatives with chlorinated benzene // *Carbohydr Polym.* – 2014. - №99. – P. 469-473 // doi: 10.1016/j.carbpol.2013.08.044.

73 Furdui B., Parfene G., Ghinea I.O., Dinica R.M., Bahrim G., Demeunynck M. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of new N-heterocyclic diquaterypyridinium compounds // *Molecules.* – 2014. - №19(8). – P. 11572-1185 // doi: 10.3390/molecules190811572.

74 Elisa D.L. Pilóá, Angel A. Recio-Despaignea, Jeferson G. DaSilvab, Isabella P. Ferreiraa, Jaqueline A. Takahashia, HeloisaBeraldoa. Effect of coordination to antimony(III) on the antifungal activity of 2-acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived hydrazones//*Polyhedron.*-2015.- Vol. 97. - P. 30–38. doi:10.1016/j.poly.2015.05.004.

75 Jia R., Duan Y., Fang Q., Wang X., Huang J. Pyridine-grafted chitosan derivative as an antifungal agent // *Food Chemistry.* - 2016.- Vol. 196.- P. 381–387. doi:10.1016/j.foodchem.2015.09.053.

76 Bagher Eftekhari-Sis, Maryam Zirak, and Ali Akbari. Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds // *Chem. Rev.* – 2013. - №113 (5). - P. 2958–3043. DOI: 10.1021/cr300176g.

77 Nermien M. Sabry, Eman M. Flefel, Mohamed A. Al-Omar, Abd El-Galil E. Amr. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Synthesized Imide and Schiff 's Base Derivatives // *Journal of Chemistry.* - 2013. - Vol. 2013, article ID 106734. - P. 6 // <http://dx.doi.org/10.1155/2013/106734>.

78 Darandale S.N., Mulla N.A., Pansare D.N., Sangshetti J.N., Shinde D.B. A novel amalgamation of 1,2,3-triazoles, piperidines and thieno pyridine rings and evaluation of their antifungal activity // *Eur J Med Chem.* – 2013. - №65. – P. 527–32. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.04.045.

79 Desai N.C., Satodiya H.M., Rajpara K.M., Joshi V.V., Vaghani H.V. A microwave-assisted facile synthesis of novel coumarin derivatives containing cyanopyridine and furan as antimicrobial agents // *Journal of Saudi Chemical Society*. - 2017. - Vol. 21, supp. 1. - P. 153-162 // doi:10.1016/j.jscs.2013.12.005.

80 Hemali B. Lad., Rakesh R.Giri., D.I.Brahmbhatt. An efficient synthesis of some new 3-bipyridinyl substituted coumarins as potent antimicrobial agents// *Chinese Chemical Letters*. - 2013. - Vol. 24, iss. 3. - P. 227–229. doi:10.1016/j.ccllet.2013.01.041.

81 Mona A. Hosny, Hyam A. Radwan, and Emtithal A. El-Sawi. Synthesis and Anticancer Activity of Some New Derivatives of Coumarin and Quinolinyl Mercaptotriazoles // *E-Journal of Chemistry*. - 2012. - Vol. 9, issue 4. - P. 1737-1745. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/365647>.

82 Piyush Kalaria, Shailesh Satasia, Jemin Avalani, Dipak Raval. Ultrasound-assisted one-pot four-component synthesis of novel 2-amino-3-cyanopyridine derivatives bearing 5-imidazopyrazole scaffold and their biological broadcast // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2014. - Vol. 83. - P. 655–664. doi:10.1016/j.ejmech.2014.06.071.

83 Nagarajan N., Vanitha G., Ananth D., Rameshkumar A., Sivasudha T., Renganathan R. Bioimaging, antibacterial and antifungal properties of imidazole-pyridine fluorophores: Synthesis, characterization and solvatochromism // *J Photochem Photobiol B*. - 2013. - №127. - P. 212-222 // doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.08.016.

84 Ng C.K., Singhal V., Widmer F., Wright L.C., Sorrell T.C., Jolliffe K.A. Synthesis, antifungal and haemolytic activity of a series of bis(pyridinium)alkanes// *Bioorg Med Chem*. -2007. - №15(10). - P. 3422-3429. doi:10.1016/j.bmc.2007.03.0182009-009,

85 Barnes S.D., Dohlman C.H., Durand M.L. Fungal colonization and infection in Boston keratoprosthesis // *Cornea*. - 2007. - №26. - P. 9–15.

86 Ataf Ali Altaf1, Adnan Shahzad, Zarif Gul, Nasir Rasool1, Amin Badshah, Bhajan Lal, Ezzat Khan. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives // *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*. - 2015. - Vol. 1, issue 1. - P. 1-11. DOI: 10.11648/j.jddmc.20150101.11

87 Milos Lukáca, Martin Mrvab, Mária Garajováb, Gabriela Mojžišová, Lenka Varinskád, Ján Mojžišd, Marián Sabole, Janka Kubincováa, Hana Haragováa, František Ondriskaf, Ferdinand Devínskya. Synthesis, self-aggregation and biological properties of alkylphosphocholine and alkylphosphohomocholine derivatives of cetyltrimethylammonium bromide, cetylpyridinium bromide, benzalkonium bromide (C16) and benzethonium chloride // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2013. - Vol. 66. - P. 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.033>.

88 Ilangovan A., Venkatesan P., Sundararaman M., Rajesh Kumar. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 4-amino-1-alkyl pyridinium salts//*Med Chem Res*. - 2012. - №21. - P. 694–702 // DOI 10.1007/s00044-011-9578-4.

89 Bianca Furdui, Oana Constantin, Aurel Tabacaru, Rodica Mihaela Dinica. New Bis-Pyridinium Diquaternary Salts with Antimicrobial Properties // *Revista de Chimie -Bucharest- Original Edition* – 2012. - № 63(7). – P. 667. <http://www.revistadechimie.ro>

90 Nakamoto K., Tsukada I., Tanaka K., Matsukura M., Haneda T., Inoue S., Murai N., Abe S., Ueda N., Miyazaki M., Watanabe N., Asada M., Yoshimatsu K., Hata K. Synthesis and evaluation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2010. - Vol. 20, issue 15. - P. 4624–4626 // doi:10.1016/j.bmcl.2010.06.005

91 Liu Y., Liu Z., Cao X., Liu X., He H., Yang Y. Design and synthesis of pyridine-substituted itraconazole analogues with improved antifungal activities, water solubility and bioavailability // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2011. - Vol. 21, issue 16. - P. 4779–4783 // doi:10.1016/j.bmcl.2011.06.062

92 Samir Bondock, Tamer Naser, Yousry A. Ammar . Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2013. - Vol. 62. - P. 270–279. doi:10.1016/j.ejmech.2012.12.050.

93 Urszula Kalinowska-Lis, Aleksandra Felczak, Lilianna Chęcińska, Katarzyna Lisowska, Justyn Ochocki. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of silver(I) complexes of hydroxymethyl derivatives of pyridine and benzimidazole // *Journal of Organometallic Chemistry*. - 2014. - Vol. 749. - P. 394–399. doi:10.1016/j.jorganchem.2013.10.035.

94 Amah Colette Benedicta Yuoh, Moise Ondoh Agwara, Divine Mbom Yufanyi, Mariam Aseng Conde, Rajamony Jagan, Kenneth Oben Eyong. Synthesis, Crystal Structure, and Antimicrobial Properties of a Novel 1-D Cobalt Coordination Polymer with Dicyanamide and 2-Aminopyridine // *International Journal of Inorganic Chemistry*. - 2015. - Article ID 106838. - P. 8 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/106838>

95 Sandhya B., Giles D., Mathew V., Basavarajaswamy G., Abraham R. Synthesis, pharmacological evaluation and docking studies of coumarin derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2011. - Vol. 46, issue 9. - P. 4696–4701. doi:10.1016/j.ejmech.2011.07.013

96 Anu Arya, Vinod Kumar, Divya Mathur, Sukhdev Singh, Raju Brahma, Rajpal Singh, Seema Singh, Sharma G. L., Virinder Parmar, Ashok Prasad. Synthesis of Potential Bioactive Novel 7-[2-Hydroxy-3-(1,2,3-triazol-1-yl)propyloxy]-3-alkyl-4-methylcoumarins // Full publication history. - 2014. DOI: 10.1002/jhet.1917View/savecitation

97 Lutz Heide. High impact, critical reviews in natural products research and relate The aminocoumarins: biosynthesis and biology // *Nat. Prod. Rep.* - 2009. - Vol. 26. - P. 1241-1250. DOI: 10.1039/B808333A

98 Dekić V., Radulović N., Vukićević R., Dekić B., Skropeta D., Palić R. Complete assignment of the ¹H and ¹³C NMR spectra of antimicrobial 4-arylamino-3-nitrocoumarin derivatives // *Magn Reson Chem.* – 2010. - № 48(11). – P. 896-902. doi: 10.1002/mrc.2681.

99 Nenad Vukovic, Slobodan Sukdolak, Slavica Solujic, Neda Niciforovic. Substituted imino and amino derivatives of 4-hydroxycoumarins as novel antioxidant, antibacterial and antifungal agents: Synthesis and in vitro assessments // Food Chemistry. - 2010. - Vol. 120, issue 4. - P. 1011–1018. doi:10.1016/j.foodchem.2009.11.040

100 Shi Y., Zhou CH. Synthesis and evaluation of a class of new coumarin triazole derivatives as potential antimicrobial agents // Bioorg Med Chem Lett. – 2011. - №21(3). – P. 956-960 // doi: 10.1016/j.bmcl.2010.12.059.

101 Sandhu S., Bansal Y., Silakari O., Bansal G. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2014. - Vol. 22, issue 15. - P. 3806–3814 // doi:10.1016/j.bmc.2014.05.032

102 Zakeyah A. Alsharif, Mohammad A. Alam. Modular synthesis of thiazoline and thiazole derivatives by using a cascade protocol // RSC Adv. – 2017. - №7(52). – P. 32647–32651 // doi: 10.1039/c7ra05993k

103 Nagamallu R., Kariyappa A.K. Synthesis and biological evaluation of novel formyl-pyrazoles bearing coumarin moiety as potent antimicrobial and antioxidant agents // Bioorg Med Chem Lett. – 2013. - №23(23). – P. 6406-6409 // doi: 10.1016/j.bmcl.2013.09.053.

104 de Menezes H.D., Pereira A.C., Brancini G.T., de Leão H.C., Massola Júnior N.S., Bachmann L., Wainwright M., Bastos J.K., Braga G.U. Furocoumarins and coumarins photoinactivate *Colletotrichum acutatum* and *Aspergillus nidulans* fungi under solar radiation // J Photochem Photobiol B. – 2014. - №131. – P. 74-83. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.01.008.

105 Pérez M., García M., Ruiz D., Autino J.C., Romanelli G., Blustein G. Antifouling activity of green-synthesized 7-hydroxy-4-methylcoumarin // Mar Environ Res. – 2016. - №113. – P. 134-140. doi: 10.1016/j.marenvres.2015.11.010.

106 Quentin Favre-Godal, Stephane Dorsaz, Emerson F. Queiroz, Laurence Marcourt, Samad N. Ebrahimi, Pierre-Marie Allard, Francine Voinesco, Matthias Hamburger, Mahabir P. Gupta, Katia Gindro, Dominique Sanglard, and Jean-Luc Wolfender. Anti-Candida Cassane-Type Diterpenoids from the Root Bark of *Swartzia simplex* // J. Nat. Prod. – 2015. - №78 (12). – P. 2994–3004. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00744

107 Patil S.A., Prabhakara C.T., Halasangi B.M., Toragalmath S.S., Badami P.S. DNA cleavage, antibacterial, antifungal and anthelmintic studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of coumarin Schiff bases: Synthesis and spectral approach // Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. – 2015. - №137. – P. 641-651 // doi: 10.1016/j.saa.2014.08.028.

108 Sagar Vijay Kumar P., Suresh L., Chandramouli G.V.P. Ionic liquid catalyzed multicomponent synthesis, antifungal activity, docking studies and in-silico ADMET properties of novel fused chromeno-pyrazolo-phthalazine derivatives. // Journal of Saudi Chemical Society. - 2017. - Vol. 21, issue 3. - P. 306-314. doi:10.1016/j.jscs.2015.08.001.

109 Ji Q., Ge Z., Ge Z., Chen K., Wu H., Liu X., Huang Y., Yuan L., Yang X., Liao F. Synthesis and biological evaluation of novel phosphoramidate derivatives

of coumarin as chitin synthase inhibitors and antifungal agents // Eur J Med Chem. - 2016. - №108. – P. 166-176 // doi: 10.1016/j.ejmech.2015.11.027.

110 Medina F.G., Marrero J.G., Macías-Alonso M., González M.C., Córdova-Guerrero I., Teissier García A.G., Osegueda-Robles S. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity// Nat Prod Rep. – 2015. - №32(10). – P. 1472-507. doi: 10.1039/c4np00162a.

111 Korotaev V. Yu. , Sosnovskikh V. Ya. , Barkov A. Yu. Synthesis and properties of 3-nitro-2*H*-chromenes // Usp. Khim. – 2013. - №82(12). – P. 1081–1116; // Russian Chem. Reviews. – 2013. – Vol. 82, №12. – P. 1081–1116.

112 Curir P., Galeotti F., Dolci M., Barile E., Lanzotti V. Pavietin, a Coumarin from *Aesculus pavia* with Antifungal Activity // J Nat Prod. – 2007. - №70(10). – P. 1668-1671. DOI: 10.1021/np070295v

113 Carpinella M.C., Ferrayoli C.G., Palacios S.M. Antifungal synergistic effect of scopoletin, a hydroxycoumarin isolated from *Melia azedarach* L. fruits // J. Agric. Food Chem. – 2005. - №53 (8). P. 2922–2927. DOI: 10.1021/jf048246

114 Céspedes C.L., Avila J.G., Martínez A., Serrato B., Calderón-Mugica J.C., Salgado-Garciglia R. Antifungal and Antibacterial Activities of Mexican Tarragon (*Tagetes lucida*) // J. Agric. Food Chem.- 2006. - №54 (10). – P. 3521–3527. DOI: 10.1021/jf053071w

115 Zhang R.R., Liu J., Zhang Y., Hou M.Q., Zhang M.Z., Zhou F., Zhang W.H. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of novel coumarin derivatives: Pyrano[3,2-*c*]chromene-2,5-diones // Eur J Med Chem. – 2016.- Vol. 30, №116. – P. 76-83. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.03.069.

116 Singh S., Gupta S., Singh B, Sharma S.K., Gupta V.K., Sharma G.L. Proteomic characterization of *Aspergillus fumigatus* treated with an antifungal coumarin for identification of novel target molecules of key pathways // J Proteome Res. – 2012. - №11(6). – P. 3259-3268. doi: 10.1021/pr300006j.

117 Soraya Z. Ferreira, Hellem C. Carneiro, Hugo A. Lara, Rosemeire B. Alves, Jarbas M. Resende, Heloísa M. Oliveira, Luciana M. Silva, Daniel A. Santos, Rossimiriam P. Freitas. Synthesis of a New Peptide–Coumarin Conjugate: A Potential Agent against Cryptococcosis // ACS Med. Chem. Lett. – 2015. - №6 (3). – P. 271–275. DOI: 10.1021/ml500393q

118 Tangmouo J.G., Meli A.L., Komguem J., Kuete V., Ngounou .FN., Lontsi D., et al. Crassiflorone, a new naphthoquinone from *Diospyros crassiflora* (Hien) // Tetrahedron Lett. – 2006. - №47. – P. 3067-3070. doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.006

119 Ngameni B., Kuete V., Simo I.K., Mbaveng A.T., Awoussong P.K., Patnam R., Roy R., Ngadjui B.T.. Antibacterial and antifungal activities of the crude extract and compounds from *Dorsteniaturbinata* (Moraceae) // South African Journal of Botany. - 2009. - Vol. 75, issue 2. - P. 256–261. doi.org/10.1016/j.sajb.2008.11.006

120 Kuete V., Metuno R., Ngameni B., Tsafack A.M., Ngandeu F., Fotso G.W. et al. Antimicrobial activity of the methanolic extracts and compounds from *Treculia obovoidea* (Moraceae) // J Ethnopharmacol. – 2007. - №112. – P. 531-536.

121 Hervé Martial Poumale Poumale, Rebecca Hamm, Yanqing Zang, Yoshihito Shiono, Victor Kuete. 8 – Coumarins and Related Compounds from the Medicinal Plants of Africa // *Medicinal Plant Research in Africa Pharmacology and Chemistry* . - 2013. - P. 261–300 // doi:10.1016/B978-0-12-405927-6.00008-4

122 Ahmed A.A., Bishr M.M., El-Shanawany M.A., Attia E.Z., Ross S.A., Pare' P.W. Rare trisubstituted sesquiterpenes daucanes from the wild *Daucus carota* // *Phytochemistry*. – 2005. - №66(14). – P. 1680-1684. DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.05.010

123 Bernadette Creaven, Michael Devereux, Dariusz Karcz, Andrew Kellett, Malachy McCann, Andy Noble, Maureen Walsh. Copper(II) complexes of coumarin-derived Schiff bases and their anti-*Candida* activity // *Journal of Inorganic Biochemistry*. - 2009. - Vol. 103, issue 9. - P. 1196–1203. doi:10.1016/j.jinorgbio.2009.05.017.

124 Karataş M., Olgundeniz B., Günal S., Özdemir İ., Alici B., Çetinkaya E. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of novel silver(I) complexes with coumarin substituted N-heterocyclic carbene ligands // *Bioorg Med Chem.* – 2016. - №24(4). – P. 643-650. doi: 10.1016/j.bmc.2015.12.032.

125 Thati B., Noble A., Rowan R., Creaven B.S., Walsh M., McCann M., Egan D., Kavanagh K. Mechanism of action of coumarin and silver(I)–coumarin complexes against the pathogenic yeast *Candida albicans* // *Toxicol In Vitro*. – 2007. - №21(5). – P. 801-808. doi:10.1016/j.tiv.2007.01.022

126 Bernadette S.Creaven, Denise A.Egan, Kevin Kavanagh, Malachy McCann, Andy Noble, Bhumika Thati, Maureen Walsh. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a series of substituted coumarin-3-carboxylatosilver(I) complexes // *Inorganica Chimica Acta*. - 2006. - Vol. 359, issue 12. - P. 3976–3984. doi.org/10.1016/j.ica.2006.04.006

127 Bernadette Creaven, Denise Egan, Kevin Kavanagh, Malachy McCann, Mary Mahon, Andy Noble, Bhumika Thati, Maureen Walsh. Synthesis and antimicrobial activity of copper(II) and silver(I) complexes of hydroxynitrocoumarins: X-ray crystal structures of $[Cu(hnc)2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ and $[Ag(hnc)]$ (hncH = 4-hydroxy-3-nitro-2H-chromen-2-one) // *Polyhedron*. - 2005. - Vol. 24, issue 8. - P. 949–957. doi:10.1016/j.poly.2005.03.006

128 Georgieva I., Mihaylov Tz., Trendafilova N. Lanthanide and transition metal complexes of bioactive coumarins: Molecular modeling and spectroscopic studies // *Journal of Inorganic Biochemistry*. - 2014. - Vol. 135. - P. 100–112. doi:10.1016/j.jinorgbio.2014.03.003.

129 Mahantesha Basanagouda, Shivashankar K., Manohar Kulkarni, Vijaykumar Rasal, Harishchandra Patel, Sumit Mutha, Ashwini Mohite. Synthesis and antimicrobial studies on novel sulfonamides containing 4-azidomethyl coumarin // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2010. - Vol. 45, issue 3. - P. 1151–1157. doi:10.1016/j.ejmech.2009.12.022

130 Mubarak Shaikh, Dnyaneshwar Subhedar, Firoz KalamKhan, Jaiprakash Sangshetti, Bapurao B. Shingate. 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as

potential antifungal and antioxidant agents // Chinese Chemical Letters. - 2016. - Vol. 27, issue 2. - P. 295-301. doi:10.1016/j.ccllet.2015.11.003

131 Kumar R., Saha A., Saha D. A new antifungal coumarin from *Clausena excavata* // Fitoterapia. – 2012. - №83(1). – P.230-203. doi: 10.1016/j.fitote.2011.11.003.

132 Bojan Šarkanj, Maja Molnar, Milan Čačić, LarsGille. 4-Methyl-7-hydroxycoumarin antifungal and antioxidant activity enhancement by substitution with thiosemicarbazide and thiazolidinone moieties // Food Chemistry. - 2013. - Vol. 139, issue 1–4. - P. 488–495. doi:10.1016/j.foodchem.2013.01.027

133 Divyesh Patel, Premlata Kumari, Navin B. Patel. Synthesis and biological evaluation of coumarin based isoxazoles, pyrimidinethiones and pyrimidin-2-ones // Arabian Journal of Chemistry. - 2017. - Vol. 10, suppl 2. - P. S3990-S4001. doi:10.1016/j.arabjc.2014.06.010.

134 Nagamallu R., Srinivasan B., Ningappa M.B., Kariyappa A.K. Synthesis of novel coumarin appended bis(formylpyrazole) derivatives: Studies on their antimicrobial and antioxidant activities // Bioorg Med Chem Lett. – 2016. - №26(2). – P. 690-694. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.038.

135 Jyotirmaya Sahoo, P. Sudhir Kumar. Biological evaluation and spectral characterization of 4-hydroxy coumarin analogues // Journal of Taibah University Medical Sciences. - 2015. - Vol. 10, issue 3. - P. 306–319. doi:10.1016/j.jtumed.2015.03.001

136 Veronika Škedelj, Tihomir Tomašić, Lucija Peterlin Mašič, Anamarija Zega. ATP-Binding Site of Bacterial Enzymes as a Target for Antibacterial Drug Design // J. Med. Chem. – 2011. - №54 (4). – P. 915–929. DOI: 10.1021/jm101121s

137 Jie Jack Li, E. J. Corey. Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives 10. Antibacterial Drugs. Published Online: 9 APR 2013. DOI: 10.1002/9781118354483.ch10

138 Magedov I.V., Manpadi M., Ogasawara M.A., Dhawan A.S., Rogelj S., Van Slambrouck S., Steelant W.F., Evdokimov N.M., Uglinskii P.Y., Elias E.M., Knee E.J., Tongwa P., Antipin M.Y., Kornienko A. Structural Simplification of Bioactive Natural Products with Multicomponent Synthesis. 2. Antiproliferative and Antitubulin Activities of Pyrano[3,2-c]pyridones and Pyrano[3,2-c]quinolones // J. Med. Chem. – 2008. - №51 (8). - P. 2561–2570. DOI: 10.1021/jm701499n

139 Marc Gerspacher, Robin A. Fairhurst, Robert Mah, Esther Roehn-Carnemolla, Pascal Furet, Christine Fritsch, Daniel A. Guthy. Discovery of a novel tricyclic 4H-thiazolo[5',4':4,5]pyrano[2,3-c]pyridine-2-amino scaffold and its application in a PI3K α inhibitor with high PI3K isoform selectivity and potent cellular activity // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2015. - Vol. 25, issue 17. - P. 3582–3584. doi:10.1016/j.bmcl.2015.06.077

140 Casas J.S., Castellano E.E., Couce M.D., Crespo O., Ellena J., Laguna A., Sanchez A., Sordo J., Taboada C. Novel Gold(I) 7-Azacoumarin Complex: Synthesis, Structure, Optical Properties, and Cytotoxic Effects // Inorg. Chem. – 2007. - №46 (16). – P. 6236–6238. DOI: 10.1021/ic700861a

- 141 Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivachtchenko A.V., Balakin K.V., Kazmirchuk V.V. Synthesis and antimicrobial activity of 5-hydroxymethyl- 8-methyl-2-(N-arylimino)-pyrano[2,3-c]pyridine-3-(N-aryl)-carboxamides // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2005.- №15(24). – P. 5483-5487. doi:10.1016/j.bmcl.2005.08.081
- 142 Детистов А.С., Журавель И.А., Коваленко С.Н., Казмирчук В.В. Синтез и антимикробная активность 3-[1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов // *Журнал орган. та фармац. хімії.*– 2007.– Т. 5, вип.4 (20).– С. 41-43.
- 143 Korotaev, V.Y., Barkov, A.Y. & Sosnovskikh, V.Y. Simple synthesis of functionalized 7-aza-2*H*-chromenes from pyridoxal and nitroalkenes in aqueous medium // *Russ Chem Bull.* – 2012. - №61. – P 674. <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0101-y>
- 144 Євсюкова В. Ю. Перспективи 7-азакумаринів у подоланні антибіокорезистентності при нозокоміальних грибкових інфекціях // *Харківська хірургічна школа.* – 2010. - № 4(42). – С. 95–98.
- 145 Журавель І.О., Гращенкова С.А., Яковлева Л.В., Борисов О.В., Коваленко С.М., Черних В.П. Синтез і вивчення простатопротекторної дії похідних 4*H*-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-*d*]піримідинів // *Журнал орган. та фармац. хімії.*– 2006.– Т. 4, вип. 3 (15).– С. 25-30.
- 146 Adel S. Girgis, Dalia O. Saleh, Riham F. George, Aladdin M. Srour, Girinath G. Pillaie, Chandramukhi S. Panda, Alan R. Katritzkye. Synthesis, bioassay, and QSAR study of bronchodilatory active 4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-3-carbonitriles // *European Journal of Medicinal Chemistry.* - 2015. - Vol. 89. - P. 835–843. doi:10.1016/j.ejmech.2013.12.032
- 147 Girgis A.S., Ismail N.S., Farag H. Facile synthesis, vasorelaxant properties and molecular modeling studies of 2-amino-8*a*-methoxy-4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-3-carbonitriles // *Eur J Med Chem.* 2011 Jun;46(6):2397-407. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.03.023.
- 148 Palmer A.M., Chrismann S., Münch G., Brehm C., Zimmermann P.J., Buhr W., Senn-Bilfinger J., Feth M.P., Simon W.A. Spiro(imidazo[1,2-*a*]pyrano[2,3-*c*]pyridine-9-indenes) as inhibitors of gastric acid secretion // *Bioorg Med Chem.* – 2009. - №17(1). – P. 368-384 // doi: 10.1016/j.bmc.2008.10.055.
- 149 Tetsuo Narumi, Hikaru Takano, Nami Ohashi, Akinobu Suzuki, Toshiaki Furuta, Hirokazu Tamamura. Isostere-Based Design of 8-Azacoumarin-Type Photolabile Protecting Groups: A Hydrophilicity-Increasing Strategy for Coumarin-4-ylmethyls // *Org. Lett.* – 2014. -№ 16 (4). - P. 1184–1187. DOI: 10.1021/ol5000583
- 150 Takano H., Narumi T., Nomura W., Furuta T., Tamamura H. Utilization of the Heavy Atom Effect for the Development of a Photosensitive 8-Azacoumarin-Type Photolabile Protecting Group // *Org. Lett.* – 2015. - №17 (21). – P. 5372–5375. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02720
- 151 Ramani R., Chaturvedi V. Flow cytometry antifungal susceptibility testing of pathogenic yeasts other than *Candida albicans* and comparison with the NCCLS broth microdilution test // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. - №44. - P. 2752-2758.

152 Evsukova V.Y., Andreieva I.D., Kazmirchuk V.V., Maslyanchuk O.A. The antibacterial properties of condensed heterocyclic compounds (review) // Аналі Мечниковського інституту. – 2010. - № 1. – С.5 – 9. www.imiamn.org/journal.htm

153 Євсюкова В.Ю., Щербак О.М. Протигрибкова та протимікробна дія похідних нітрогеновмісних конденсованих систем // Матеріали XIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль, 2009. – 268 с.

154 Evsukova V.Y., Andreieva I.D., Kazmirchuk V.V., Shulga N.M., Shcherbak O.M., Yuchimenko V.I. Antimicrobial activity of synthetic derivatives of condensed heterocyclic compounds with pyridine fragment // Annals of Mechnikov Institute. - 2009. - №1. – P. 14 – 18. www.imiamn.org/journal.htm.

155 Євсюкова В.Ю., Андреева І.Д., Щербак О.М., Волков Т.О. Перспективи розробки лікарських засобів на основі конденсованих гетероциклічних сполук для застосування в акушерстві та гінекології // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Сімферополь: Издательский центр КГМУ, 2009. – Т. 145, ч. 3. – С. 75 – 76.

156 Євсюкова В.Ю., Андреева І.Д., Казмирчук В.В. Антифунгальна активність похідних 7-азакумаринів // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. - №2. - С. 156 – 159.

157 Євсюкова В.Ю. Вплив похідних 2Н-пірано[2,3-с]піридинів на адгезивні властивості грибів роду *Candida* // Вісник наукових досліджень. – 2010. - № 2(59). – С.98 – 100.

158 Щербак О. М., Андреева, І. Д., Казмірчук В. В., Волков Т. О. Чутливість дріжджеподібних грибів роду *Candida* до нових похідних 4Н-піридо [4',3':5,6]пірано [2,3-d]піримідину // Світ медицини та біології. – 2011. – № 3. – С. 41 – 44.

159 Щербак О. М., Андреева І. Д., Чернищенко Д. М., Волков А. О., Малафейчук О. М., Гіржанова І. В. Перспективи застосування похідних конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів, що містять піримідиновий фрагмент, при отомікозах // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 111–112.

160 Щербак О. Н., Андреева И. Д., Казмирчук В.В, Волков Т.А., Макаренко В.Д. Активность против *Candida spp.* новых конденсированных азотсодержащих гетероциклов с пиримидиновым фрагментом // Проблемы медицинской микологии. – 2011. - Т. 13, № 2. – С.123–124.

161 Щербак О.Н., Андреева И.Д., Казмирчук В.В., Евсюкова В. Ю. Потенциал производных 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина на пути преодоления распространения антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 39.

162 Волянський Ю. Л., Євсюкова В. Ю., Казмірчук В. В., Кучма І. Ю., Журавель І. О., Маслянчук О. А., Марющенко А. М., Шатило Ю. В., Борисов О. В., Волков А. О., Руденко Л. М., Андреева І. Д., Макаренко В. Д., Щербак О.

М., Данкович Н. О. Пат. 98337 Україна, МПК А61 К31/33, А61К 31/352, А61К 31/395, С07D 491/052. Застосування 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-(3-фторфеніл)карбоксаміду як засобу з антикандидозною активністю // заявник і патентовласник ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України». – № а 201001173; заявл. 05. 02. 2010; опубл. 10. 05. 2012. Бюл. – № 9.

163 Щербак О.М., Андрєєва І.Д., Казмірчук В.В., Лошко Г.О. Антифунгальна активність нових похідних 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідину // Медична наука і клінічна практика на Харківщині: минуле, сьогодення, майбутнє, присвячена 150 річчю Харківського медичного товариства: матеріали науково-практичної конференції.– Харків, 2011. – С. 206.

164 Гулмуродов И.С. Разработка состава и технологии мази с эфирным маслом иссопа для лечения простудных заболеваний: дис... канд. фармац. наук: 15.00.01. – Харьков, 2016. – С. 39-47.

165 Демина Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 8–13.

166 Беликов В. Г. Фармацевтическая химия: учебн. пособие: в 2 ч. — 3_е изд. — М. : МЕДпресс_информ, 2009. — 616 с.

167 Dutta R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress // Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 13, №7. – P. 761–769.

168 Caruthers S. D., Wickline S. A., Lanza G. M. Nanotechnological applications in medicine // Curr. Opin. Biotechnol. – 2007. – Vol. 18, №18. – P. 26–30.

169 Демина Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 8–13.

170 Shi K., Zhou J., Zhang Q. [et al.]. Arginine-glycine-aspartic acid-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for docetaxel delivery in glioblastoma multiforme // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2015. – Vol. 11, №3. – P. 382–391.

171 Демина Н. Б., Скатков С.А. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 37–51.

172 Демина Н. Б., Скатков С.А. Перспективные стратегии развития технологии наноносителей // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 53–55.

173 Теслев А. А. К вопросу применения твердых дисперстных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 2. – С. 18–21.

174 Schultheiss N., Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties // Crystal Growth & Design. – 2009. – Vol. 9, №6. – P. 2950–2967.

175 A. Patterson, A.P. Ferreira, E. Banks [et al.] Modelling drug degradation in a spray dried polymer dispersion using a modified Arrhenius equation // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 478, №1. – P. 348–360.

176 Титова Анна Васильевна. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля : дисс... доктор. фармац. наук : 15.00.01 / ГОУВПО Московская медицинская академия.- М., 2006. – 412 с.

177 Newton P. N., Green M. D, Fernández F. M. et al. Counterfeit anti-infective drugs // The Lancet Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 9. – P. 602–613.

178 Тенцова А.И., Терёшкина О.И., Рудакова И.П. и др. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 3–6.

179 Сеткина С. Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С. Б. Сеткина, О. М. Хишова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. - Т.13, № 14. – С. 162–172.

180 Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Зинченко И. А. и др. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 5. – С. 22–33.

181 Новикова Л. С., Ахметзянова И.Н., Беляева Т. В. и др. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных средств // Курский научно- практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. – № 2. – С. 125–131.

182 Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та інші. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

183 Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: підруч. для фарм. вузів і факультетів. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 640 с.

184 Полимеры для фармацевтической технологии : уч. пособие / под ред. проф. С. А. Кедика. – М. : ЗАО «ИФТ», 2011. – 661 с.

185 Тенцова А. И., Терёшкина О. И., Рудакова И. П. и др. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация. – 2014. – № 5. – С. 10–20.

186 Беляева Г. В., Новикова Л. С., Ахметзянова И. Н. и др. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных средств // Курский научно- практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. – № 2. – С. 125–131.

187 Аутлов С. А., Базарнова Н. Г., Кушнир Е. Ю. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения // Химия растительного сырья. – 2013. – № 3. – С. 33–41.

188 Капуцький Ф. Н., Герт Е. В., Торгашов В. И. и др. Гидрогели медицинского назначения, полученные путем окислительно–гидролитической модификации целлюлозы – химические волокна // Химические волокна. – 2005. – № 6. – С. 59–62.

189 Кочева Л. С., Карманов А. П. Целлюлоза и линин в медицине // Физико-химия растительных полимеров : матер. V межд. конф. г. – Архангельск, 2013. – С. 113–116.

190 Новикова Л. С., Шорманов В. К., Беляева Г. В. и др. Получение коллагена и некоторых лекарственных препаратов на его основе // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 1. – С. 139–145.

191 Папазова Н.А. Разработка составов и технологии геля клотримазола и геля кетокконазола: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский университет дружбы народов". – М., 2004. – 185 с.

192 Нуштаева А. В. Твердые стабилизаторы дисперсных систем: свойства и применение / А. В. Нуштаева, Н. Г. Вилкова // Fundamental research. – 2014. – № 3. – С. 64–66.

193 Вилкова Н. Г., Еланева С. И., Кругляков П. М. и др. Влияние структурообразования на свойства пен, стабилизированных твердыми частицами // Региональная Архитектура и Строительство. – 2010. – № 2. – С. 20–30.

194 Ebbesen M., Jensen T.G. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications // J. Biomed. Biotechnol. – 2006. – Vol. 5. – P. 515–516.

195 Соснов А. В., Иванов Р. В., Балакин К. В. и др. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 4–12.

196 Tammam S. N. Biodegradable particulate carrier formulation and tuning for targeted drug delivery / S. N. Tammam, H. M. E. Azzazy, A. Lamprecht // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2015. – Vol. 11, №4. – P. 555–577.

197 Kumar G. P., Krishna K. G. Nanosuspensions: The solution to deliver hydrophobic drugs // International Journal of Drug Delivery. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 546–557.

198 Vetitneva N. A., Rymar M. V., Kazimirov V. P. et al. Investigation of physical and physicochemical properties of nimesulide solid dispersion with polyethyleneglycol 6000, Kollidon25, β -cyclodextrin and mechanisms of their interaction // International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry – 2015. – Vol. 4. – P. 775–782.

199 Безрукавий Євген Андрійович. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації ран : дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01. - Х.: Національний фармацевтичний ун-т, 2007. — 170 арк.

200 Башура Г. С., Клименко О. И., Мнушко З. Н. и др. ПАВ и ВМС в технологии лекарственных форм (Обзорная информация). – М.: ЦБНТИ Медпром. – 1988. – Вып. 3. – 51 с.

201 Akhtar N., Khan H. M. S., Ashraf S. et al. Moisturizing effect of stable cream containing Crocus sativus extracts // Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 27, №6. – P. 1881–1884.

202 Ковалева Т. Н., Половко Н. П. Изучение эмульгирующих свойств силиконовых 154 эластомеров Dow Corning® // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IV наук.-практ. конференції з міжнар. участю. – Х.: Вид-во НФаУ, 2014. –145 с.

203 Binks B.P., Murakami R. Phase inversion of particlestabilized materials from foams to dry water // Nature Materials. – 2006. – Vol. 5. – P. 865–869.

204 Horosov T. S., Aveyard R., Clint J. et al. Particlezips vertical emulsion films with particle monolayers at their surfaces // Langmuir. – 2005. – Vol. 21. – P. 2330–2341.

205 Kaptey G. On the equation of the maximum capillary pressure induced by solid particles to stabilize emulsions and foams and on the emulsion stability diagrams // Colloids and Surfaces A.: Physicochem. Eng. Aspects. – 2006. – Vol. 282–283. – P. 387–401.

206 Хабриев Р.У.. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - 2-изд., перераб. и доп. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 832 с.

207 Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. - М.: Гриф и К, 2012. – Ч.1. — 944 с.

208 Дербисбекова У.Б., Журавель И.А., Ткаченко Е.В. Маркетинговые исследования – этап фармацевтической разработки противогрибкового лекарственного средства // Матеріали X Наук.-практ. конф. Управління якістю в фармації. - Харків: НФаУ, 2016. — С. 60

209 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Журавель И.А., Ткаченко Е.В. Маркетинговые исследования противогрибковых препаратов Республики Казахстан // Вестник КазНМУ. - 2016. - №4. - С. 338-342.

210 Казахстанский Национальный Лекарственный Формуляр Республики Казахстан // <http://knf.kz/index.php/ru/>

211 Реестр ЛС/ИМН РК http://pharmprice.kz/register_filter.php

212 Дербисбекова У.Б., Журавель И.А., Ткаченко Е.В. Маркетинговые исследования показателей ассортимента противогрибковых лекарственных средств Республики Казахстан // Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: збірник наукових статей IV Міжнародної науково-практичної Internet-конференції. – Харків. : НФаУ, 2016. – С. 396-397.

213 Фармацевтический рынок Казахстана. История, основные направления развития и текущее состояние // <http://pharm.reviews/images/novosty/aquitas.pdf>

214 Жетерова С.К., Абдыкадырова М.К., Манасов Н.Қ. Маркетинговый анализ противогрибковых препаратов на фармацевтическом рынке Казахстана // Инновации в науке: сб. ст. по матер. XLV междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2015. - № 5(42).

215 Анализ фармацевтического рынка Казахстана // <http://aequitas.kz>

216 Государственный реестр Республики Казахстан // <http://dari.kz/>.

217 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Шопабаета А.Р., Слямханова С.А., Бердибеков М.А. Маркетинговое исследование противогрибковых препаратов для лечения грибковых заболеваний на рынке РК // Соціальна фармація: стан,

проблеми та перспективи: матер. III міжн. наук.-практ. інтернет-конференції / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 55-63.

218 Andes D., Pascual A., Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2009. - №53. – P. 24–34.

219 Bellmann R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics // *Curr Clin Pharmacol.* – 2007. - №2. – P. 37–58.

220 Böhm H. J., Schneider G. Virtual screening for bioactive molecules. - Weinheim: Wiley-VCH, 2000.

221 Walters W.P., Stahl M.T., Murcko M.A. Virtual screening – an overview // *Drug Disc. Today.*– 1998.– Vol. 3.– P. 160-178.

222 Kubinyi. H. History and development of QSAR: Methods and principles in medicinal chemistry.– Weinheim: VCH, 1993.– P. 4-7.

223 Stahura F.L., Bajorath J. Virtual screening methods that complement HTS // *Comb. Chem. High. Throughput Screen.*– 2004.– Vol. 7, № 4.– P. 259-269.

224 Leach A.R. The *in silico* world of virtual libraries / A.R.Leach, M.M.Hann // *Drug Disc. Today.*– 2000.– Vol. 5, № 8.– P. 326-336.

225 Merlot C., Domine D., Cleve C., Church D.J. Chemical substructures in drug discovery // *Drug Discov. Today.*– 2003.– Vol. 8, № 13.– P. 594-602.

226 Sheridan R.P. Why do we need so many chemical similarity search methods? / R.P.Sheridan, S.K.Kearsley // *Drug Discov. Today.*– 2002.– Vol. 7, № 17.– P. 903-911.

227 Willett P. Chemical Similarity searching / P.Willett // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*– 1998.– Vol. 38, № 6.– P. 983-996.

228 Patani G.A., LaVoie E.J. Bioisosterism: a rational approach in drug design // *Chem. Rev.*– 1996.– Vol. 96.– P. 3147-3176.

229 Krumrine J., Raubacher F., Brooijmans N., Kuntz I. Principles and methods of docking and ligand design // *Methods Biochem. Anal.*– 2003.– Vol. 44.– P. 4
Filimonov D.A., Poroikov V.V. PASS: Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances / // *Design of Bioactive Comp.*– 1996.– P. 47-56.

230 Filimonov D.A., Poroikov V.V. PASS: Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances // *Design of Bioactive Comp.*– 1996.– P. 47-56.

231 Brown R.D., Martin Y.C. Use of structure-activity data to compare structure-based clustering methods and descriptors for use in compound selection // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*– 1996.– Vol. 36, № 3.– P. 572–584.

232 Taylor R.D., Jewsbury P.J., Essex J.W. A review of protein-small molecule docking methods // *J. Comp.-Aid. Mol. Des.*– 2002.– Vol. 16, № 3.– P. 151-166.

233 Gane P.G., Dean P.M. Recent advances in structure-based rational drug design // *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.*– 2000.– Vol. 10, № 4.– P. 401-404.

234 Cramer R.D., Poss M.A., Hermsmeier M.A. et al. Prospective identification of biologically active structures by topomer shape similarity searching // *J. Med. Chem.*– 1999.– Vol. 42, № 19.– P. 3919-3933.

235 Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and in drug discovery // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1997. – Vol. 23, № 1-3. – P. 3-25.

236 Bajorath J. Selected concepts and investigations in compound classification, molecular descriptor analysis, and virtual screening // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2001. – Vol. 41, № 2. – P. 233-245.

237 Devillers J. *Neural networks in QSAR and drug design.* - London: Academic Press, 1996. – 284 p.

238 Van de Waterbeemd H., Gifford E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 192-204.

239 Balakin K., Ivanenkov Y.A., Savchuk N. et al. Comprehensive Computational Assessment of ADME Properties Using Mapping Techniques // *Curr. Drug Discov. Techn.* – 2005. – Vol. 2, № 6. – P. 99-113.

240 *ChemBiolDrugDes.* – 2013. - №82(4). – P. 418-428, *J. Chem. Pharm. Res.* – 2015. - №7(6). – P. 534-542.

241 *MicrobiolMolBiolRev.* – 2006. - №70(1). – P. 192-221.

242 *J. Biol.Chem.* 279: 31383-31389.

243 Раевский А. О., Сапегин А. М. Моделирование связи «структура-активность» III. Системный физико-химический подход к конструированию биологически активных веществ // *Хим.-фарм. журнал.* – 1990. – № 1. – С. 43 – 46.

244 Поройков В. В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // *Химия в России.* – 1999. – № 2. – С. 8.

245 Финкельштейн Е. Е., Курбатова С. В., Колосова Е. А. Исследование биологической активности структурных аналогов адамантана // *Вестник СанГУ. Естественно-научная серия.* – 2002. – № 4 (26). – С. 121 – 128.

246 Шкляев Ю. В. Синтез алкалоидов изохинолинового ряда // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения.* – 2002. - № 7. – С. 21 – 34.

247 Журавель І. О. Синтез, хімічні властивості та біологічна дія 7-азакумаринів: дис. ... доктора хім. наук : 02.00.03. – Х., 2008. – 273 с.

248 Gross M., Burli R., Jones P. et al. Pharmacology of novel heteroaromatic polycycle antibacterials // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* – 2003. – Vol. 47, № 11. – P. 3448 – 3457.

249 Chen D., Hackbarth G., Ni J. et al. Peptide deformylase inhibitors as antibacterial agents: identification of VRC 3375, a proline-3-alkylsuccinyl hydroxamate derivative, by using an integrated combinatorial and medicinal chemistry approach // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* – 2004. – Vol. 48, № 1. – P. 250 – 261.

250 Uldan B., Derbisbekova, Ubaidilla M., Datkhayev, Lashyn N., Kiyekbayeva, Irina A., Zhuravel, Roza A., Omarova, Aknur A., Turgumbayeva // *Synthesis of Some Derivatives of the 4H-pyrido[4',3':5,6] pyrano[2,3-d]pyrimidines* // *Orient. J. Chem.*, 2017.-Vol. 33(4). - P.1914-1920.

251 Borisov A.V., Dzhavakhishvili S.G., Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Nikitchenko V.M. // J. Comb. Chem. – 2007. - Vol.9. – P. 5-8.

252 Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M.; Ivachtchenko A.V.; Balakin K.V.; Kazmirchuk V.V. // Bioorg. and Med. Chem. Lett. – 2005. - Vol.15. – P. 5483-5487.

253 Zhuravel' I.O.; Kovalenko S.M.; Ivachtchenko A.V.; Chernykh. V.P. // J. Org. and Pharm. Chemistry. – 2005. - Vol.3. - №3(11). – P. 3-8.

254 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек молы», 2008. - Т.1. – С. 542-546.

255 Юргель Н.В. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств: методические рекомендации. – М.: Издательство «Спорт и Культура – 2000», 2007. – 48 с.

256 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Журавель И.А., Гладух Е.В., Устенова Г.О., Кожанова К.К. Фармацевтический гель с противогрибковым действием // Патент Республики Казахстан на полезную модель KZ (13)U(11)2239, МПК: C07D 404/14; Заявл. 15.09.2016; Опубл. 30.06.2017, Бюл. № 12.– 4 с.

257 Дербисбекова У.Б., Ткаченко П. В., Ткаченко Е. В., Журавель И. А., Казмирчук В. В. Синтез и противомикробная активность 4-арилсульфонилпроизводных 5-аминопиразолов // Вестник КазНМУ. - 2017.- №2.-С. 307-311.

258 Дербисбекова У. Б., Датхаев У.М., Журавель И.А.// Синтез 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидов// Наука, технологии, техника: современные парадигмы и практические разработки: сборник научных трудов по материалам I Международного научно-практического форума. - Санкт- Петербург: НОО «Профессиональная наука», 2017. - С. 733-746.

259 Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Загорий В.А. Стандартизованная процедура валидации количественных методик титрования лекарственных средств // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 5–29.

260 Uldan B. Derbisbekova, Ubaidilla M. Datkhayev, Khairolla D. Rakhimov, Irina A. Zhuravel, Balzhan G. Makhatova, Tansholpan B. Zabyzbekova // Development of gel composition and technology based on pyrimidine substance // Natl J Physiol Pharm Pharmacol. – 2017.- №7(9). – P. 901-906.

261 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Журавель И. А., Калыкова А.С., Омирбаева А.Е.// Изучение структурно - механических свойств геля с противогрибковым действием// Астана Медициналық журналы. - 2016. - №4 - С. 236-241.

262 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Журавель И.А., Калыкова А.С.// Изучение реологических свойств геля под условным названием "Антикандид"// Вестник АТУ. - 2016.- №4 - С. 85-89.

263 Дербисбекова У. Б., Омарова Г.Ж.// Исследование технологических параметров геля с противогрибковым действием // XVI научная конференция молодых учёных и специалистов СОГМА с международным участием. - "Молодые учёные - медицине".-2017.- С. 69-71.

264 Папазова Н.А. Разработка составов и технологии геля клотримазола и геля кетоконазола: дис. ... канд.фармац. наук. - Санкт-Петербург, 2004. - С. 6-7.

265 Arikan, S., Rex J. H. New agents for treatment of systemic fungal infections // *Emerging Drugs*. – 2000. - №5. - P. 135-160.

266 Кудрякова Э.А., Миронова Е.А., Молдавер Б.Л., Марченко Л.Г., Фролова Н.Ю., Старченко М.Е. Разработка гелей с серой на основе РАП // Матер. XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2000.

267 Кудрякова Э.А., Молдавер Б.Л., Марченко Л.Г. и др. Реологические свойства гелей редкосшитого акрилового полимера «Ареспол» // Сб. науч. тр. НИИ Фармации «Фармация на современном этапе проблемы и достижения». - М., 2000. - Т. 4. - С.212-217.

268 Носенко А. А., Грицай А. В. Техничко-экономическое обоснование дипломных проектов: метод. пособие для студентов всех специальностей БГУИРа дневной и заочной форм обучения: в 2 ч. Расчет экономической эффективности инвестиционных проектов. – Минск: БГУИР, 2003. – Ч. 2.– 56 с.

269 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009. - Т.2. – С. 525-530.

270 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.3. – 792 с.

271 Дербисбекова У. Б., Елшибекова К.М.// Исследование микробиологической чистоты субстанций производных 4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина// XVI научная конференция молодых учёных и специалистов СОГМА с международным участием - "Молодые учёные - медицине".-2017.-С. 67-69.

272 European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2003) determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. EUCAST discussion document E. Dis 5.1 // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. -№9. – P. 1-7.

273 Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M27-S4 // *Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. - USA, 2012.*

274 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Журавель И.А., Омарова Р.А., Алиманова А.Д. Изучение противогрибковой активности субстанций производных азотсодержащих соединений с пиримидиновым фрагментом// Сборник материалов V научно-практической конференции с международным участием// «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике» посвященной 25-летию независимости РК. // *Вест. КазНМУ.*- 2016. - С. 96-97.

275 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Сакипова З.Б, Келимханова С.Е.// Изучение антимикробной активности лечебно - профилактической зубной пасты на основе CO₂ - экстрактов бадана толстолистного и верблюжьей колючки// *Журнал «Медицина»* // 2014.- №3. - С. 77-79.

- 276 Смирнова З.С., Герасимова Г.К., Гарин А.М., Соколов А.С. Методические рекомендации по доклиническому изучению специфической активности фармакологических веществ, предлагаемых в клинику для лечения гормонозависимых опухолей / Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. — М.: Агентство Ремедиум, 2000. - С. 326-336.
- 277 Burasheva G.Sh., Rahimov K.D., Abilov Zh.A. «Biologicheskij aktivnyj kompleks – alhidin i ego farmakologicheskaja aktivnost'». Almaty. – 2001. - S. 180.
- 278 Harkevich D.A. «Farmakologija» M. 2010 g. izdanie X. - S. 750.
- 279 Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. - М., 1968. - 418 с.
- 280 Rahimov K.D., Zordinova K.A. Rukovodstvo po bezopasnomu ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv. – Almaty, 2009. - S.244.
- 281 Rahimov K.D. «Farmakologija dəristeri». Almaty. - 2012. –S. 551.
- 282 Rahimov K.D., Raisova A.T. «Farmakoterapija v akushherstve i ginekologii». Almaty. - 2002. – S. 308. 13 Rahimov K.D. «Farmakologija kўrijalary». Almaty. – 2012. - S. 535.
- 283 Bancroft John D., Gamble M. Theory and Practice Histological Techniques. - Elsevier, 2002. - 793p.
- 284 Хегай И.В., Кобегенова С.С. Методическое руководство по курсу «Основы микротехники». - Алматы: Казак университеты, 1999. – 46 с.
- 285 Wayt R., Maclarson T., Newman W. Histology. Modern principles and methods. – Elsevier, 1996. - 323p.
- 286 Дербисбекова У.Б., Рахимов К.Д., Алмабаев Ы.А.//Гистологическое изучение острой и подострой токсичности субстанции на печень белых мышей// XII Научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвященной "Году молодежи". – Душанбе:Таджигистан, 2017. -296 с.
- 287 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Журавель И.А., Шобабаева А.Р., Досжанова Б.А.// Гистологические исследования токсичности субстанции с противогрибковым и антибактериальным действием//71-я научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». – Самарканд, 2017. - 414 с.
- 288 Дербисбекова У. Б. Морфологическое изучение почек животных при изучении острой и подострой токсичности субстанции производного пиримидина// XXV Международная научная конференция: сб. научных трудов-Переяслав-Хмельницкий, 2017. - Вып. 5(25), ч. 3 – С. 25-29.
- 289 Дербисбекова У. Б. Гистологическое исследование токсичности субстанции на печень лабораторных мышей// VI Международная научно–практическая конференция: Актуальные вопросы науки и практики XXI в. - Нижневартовск: Издательский центр «Наука и практика», 2017. - С. 17-22. <http://www.konferenc.com/derbisbekova> (дата обращения 04.06.2017).
- 290 Стефанова А.В. Доклинические исследования лекарственных средств. - Киев, 2002. - С. 25-33.

291 Дербисбекова У.Б., Датхаев У.М., Рахимов К.Д., Журавель И.А., Алмабаев Ы.А., Омарова Р.А. Изучение аллергизирующего действия геля с противогрибковым действием// XI научно-практическая конференция "Управления качеством в фармации . – Харьков, 2017.-С. -192-195.

292 Derbisbekova U.B., Datkhayev U.M., Zhuravel I.O., Abdykerimova S.B. Antifungal activity of "Antikandid" gel // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016.– Vol. 7, № 6.– С. 1803–1808.

ҚОСЫМША А



УКРАЇНА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
тел. (057) 706-35-81, факс (057) 706-15-03



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
Национального Фармацевтического
университета Украины
доцент Крутских Т.В.
«__» _____ 20__ г.

О Т Ч Е Т

О РАЗРАБОТКЕ ДИЗАЙНА БИБЛИОТЕКИ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ БАЗОВОЙ СТРУКТУРЫ 4Н-ПИРИДО[4',3':5,6]ПИРАНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНА

Исполнитель:

PhD докторант


(КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова)

 Дербисбекова У.Б.

Заведующая кафедрой

токсикологической химии,

проф., д.х.н.

 Журавель И.А.

ҚОСЫМША Ә



УКРАЇНА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
тел. (057) 706-35-81, факс (057) 706-15-03



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Национального Фармацевтического
университета Украины
доцент Крутских Т.В.

» _____ 20__ г.

О Т Ч Е Т

О ПРОВЕДЕНИИ СИНТЕЗА

2-(6-ГИДРОКСИМЕТИЛ-9-МЕТИЛ-2-АРИЛ-4Н-
ПИРИДО[4',3':5,6]ПИРАНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4-ИЛ-
СУЛЬФАНИЛ)АЦЕТАМИДОВ

Исполнитель:

PhD докторант

(КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова)

 Дербисбекова У.Б.

Заведующая кафедрой

токсикологической химии,

проф., д.х.н.

 Журавель И.А.

ҚОСЫМША Б



УКРАЇНА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
тел. (057) 706-35-81, факс (057) 706-15-03



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Национального Фармацевтического
университета Украины
доцент Крутских Т.В.
«__» _____ 20__ г.

ОТЧЕТ

Изучение противогрибковой активности и микробиологической
чистоты субстанции на основе 4H-пиридо[4,3':5,6]пирано-
[2,3-d]пиримидина с противогрибковым действием

Исполнитель:

PhD докторант

(КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова)

Профессор каф. биотехнологии,
д.фарм.н.

Заведующий каф. биотехнологии,
проф., д.фарм.н.

 Дербисбекова У.Б.

 Стрилец О.П.

 Стрельников Л.С.

ҚОСЫМША В



УКРАЇНА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
тел. (057) 706-35-81, факс (057) 706-15-03



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Национального Фармацевтического
университета Украины
доцент Крутских Т.В.

«__» _____ 20__ г.

ОТЧЕТ

Фармацевтическая разработка дизайна и технологии мягкой
лекарственной формы на основе 4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано-
[2,3-*d*]пиримидина с противогрибковым действием

Исполнитель:

PhD докторант

(КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова)

Дербисбекова У.Б.

Заведующий каф. промышленной фармации,
проф., д.фарм.н.

Гладух Е.В.

ҚОСЫМША Г



УКРАЇНА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
тел. (057) 706-35-81, факс (057) 706-15-03



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Национального Фармацевтического
университета Украины
доцент Крутских Т.В.
«__» _____ 20__ г.

ОТЧЕТ

Изучение противогрибковой активности и микробиологической
чистоты геля "Антикандид"

Исполнитель:

PhD докторант

(КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова)

Дербисбекова У.Б.

Профессор каф. биотехнологии,
д.фарм.н.

Стрилец О.П.

Заведующий каф. биотехнологии,
проф., д.фарм.н.

Стрельников Л.С.

ҚОСЫМША Д



УКРАЇНА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

61002, м. Харків, вул. Пушкіньська, 53,
тел. (057) 706-35-81, факс (057) 706-15-03



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Национального Фармацевтического
университета Украины
доцент Крутеких Г.В.

« » 20 г.

АКТ

выполненных работ

Мы, нижеподписавшиеся: PhD докторант КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова г.Алматы (Казахстан) Дербисбекова У.Б, проф., д.х.н. Журавель И.А., профессор НФаУ г. Харьков (Украина) составили настоящий Акт выполненных работ, о том что PhD- докторант 2 года обучения по специальности 6D110400 – «Фармация» Дербисбекова У.Б. прошла научно-исследовательскую стажировку с 11 апреля 2016 года по 10 июля 2016 года, по теме докторской диссертации: «4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано-[2,3-d]пиримидин» туиндасы катарындагы зенге карсы заттарга багытталган ізденіс» (Направленный поиск в ряду производных «4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано-[2,3-d]пиримидина» с противогрибковым действием)», под руководством проф., д.х.н. Журавель И.А. на базе НФаУ г.Харьков (Украина) и выполнили следующие виды научно-исследовательской работы:

- 1) Ознакомление с планом научно-исследовательской работы PhD докторанта.
- 2) Ознакомление с профессорско - преподавательским составом кафедр
 - «Токсикологической химии»,
 - «Микробиологии»,
 - «Биотехнологии»,
 - «Промыленной фармации»,
 - «Аптечной технологии лекарств имени Сало Д.П.»,
 - «Фармацевтической химии»,
 - «Заводской технологии лекарств»,
 - «Организации и экономики фармации»,
 - «Технологии лекарств»,
 - «Фармакогнозии»,
 - «Химии природных соединений», а так же со студентами и с аспирантами НФаУ.
- 3) Посещение диссертационных зал и библиотек.
- 3) Проведение работы по поиску основных источников литературы.
- 4) Посещение защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.
- 5) Работа в соответствии с планом НИР образовательной программы.


ҚОСЫМША Е

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ		КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА
НИИ ФИПМ им. Б.АТЧАБАРОВА Подтверждение проведения исследований		



Подтверждение проведения исследования в виварии ЛЭМ и виварии НИИ ФИПМ

- Название исследования: «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин» туындысының субстанциясы негізіндегі дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау».
 - Исполнитель: Дербисбекова У.Б., PhD докторант 3-го года обучения по специальности 6D110400 - Фармация.
 - Научные консультанты, курирующие планируемое исследование:
 - Датхаев У.М., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин, КазНМУ (г.Алматы);
 - Рахимов К.Д., д.м.н., профессор, чл. корр. НАН РК, заведующий кафедрой клинической фармакологии, КазМУНО (г.Алматы);
 - Омарова Р.А., д.хим.н., профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств и инженерных дисциплин, КазНМУ (г.Алматы).
 - Организация, инициирующая исследование и место проведения исследования: Виварий КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова.
 - Продолжительность исследования: с 01.11.2016 по 30.12.2016 г.
- Цель и задачи исследования:
- изучение острой и подострой токсичности субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона (производные 4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина);
 - оценить алергизирующее действие 3% геля на основе данной субстанции
- Результаты исследования субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона и геля на ее основе показали, что исследуемое вещество и представленная лекарственная форма на его основе (гель) не обладают токсическим и алергизирующим действием, и относятся к IV классу веществ - "к малотоксичным веществам".

Исполнитель:  PhD докторант Дербисбекова У.Б.

Заведующая отделением
клинико-экспериментальной
лаборатории, к.б.н.  Ибрагимова Н.А.

Заведующая виварием:  Рахисева З.А.

ҚОСЫМША Ж

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ		КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА
--	---	--

НИИ ФипМ им. Б.АТЧАБАРОВА
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор НИИ ФипМ
им. Б.Атчабарова,
д.м.н., профессор
Б.А.Ибрагимова П.Т.
кадровый менеджмент
НИИ ФипМ им. Б.Атчабарова



ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. Информация о НИР:

- **Название исследования:** *Изучение острой и подострой токсичности субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона (производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина).*
- **Исполнитель:** Дербисбекова У.Б., PhD докторант 3-го года обучения по специальности 6D110400 - Фармация.
- **Научные консультанты, курирующие планируемое исследование:**
 - Датхаев У.М., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин, КазНМУ (г.Алматы);
 - Рахимов К.Д., д.м.н., профессор, чл. корр. НАН РК, заведующий кафедрой клинической фармакологии, КазМУНО (г.Алматы);
 - Омарова Р.А., д.хим.н., профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств и инженерных дисциплин, КазНМУ (г.Алматы).
- **Организация, иницирующая исследование:** КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова.
- **Место проведения исследования:** Виварий КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова.
- **Продолжительность исследования:** с 01.11.2016 по 30.12.2016 гг.

II. Информация об исследовании:

- **Цель и задачи исследования:** изучение фармакологического действия субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона, выявление таких действий, как острая и подострая токсичность. Целью изучения острой и подострой токсичности является определение переносимых, токсических и летальных доз лекарственного средства и причин наступления гибели животных.

ҚОСЫМША И

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ		КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА
--	---	--

НИИ ФИПМ им. Б.АТЧАБАРОВА
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор НИИ ФИПМ

имени Б.Атчабарова,

С.Д.М.Н., профессор

Ерментаев Т.

2016 г.



ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. Информация о НИР:

- **Название исследования:** Изучение алергизирующего действия геля на основе субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона (производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина).
- **Исполнитель:** Дербисбекова У.Б., PhD докторант 3-го года обучения по специальности 6D110400 - Фармация.
- **Научные консультанты, курирующие планируемое исследование:**
 - Датхаев У.М., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин, КазНМУ (г.Алматы);
 - Рахимов К.Д., д.м.н., профессор, чл. корр. НАН РК, заведующий кафедрой клинической фармакологии, КазМУНО (г.Алматы);
 - Омарова Р.А., д.хим.н., профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств и инженерных дисциплин, КазНМУ (г.Алматы).
- **Организация, иницирующая исследование:** КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова.
- **Место проведения исследования:** Виварий КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова.
- **Продолжительность исследования:** с 01.11.2016 по 30.12.2016 гг.

II. Информация об исследовании:

- **Цель и задачи исследования:** методом конъюнктивной пробы на кроликах изучить алергизирующее действие и влияние 3% геля на основе субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона (производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина).

ҚОСЫМША К

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ		КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА
--	---	--

НИИ ФИПМ им. Б.АТЧАБАРОВА
ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор НИИ ФИПМ

имени Б.Атчабарова,

Д.М. профессор

Ералиева Л.Т.

2016 г.



ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. Информация о НИР:

- **Название исследования:** *Морфологические исследования внутренних органов животных при изучении острой и подострой токсичности субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона (производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина).*
- **Исполнитель:** Дербисбекова У.Б., PhD докторант 3-го года обучения по специальности 6D110400 - Фармация.
- **Научные консультанты, курирующие планируемое исследование:**
 - Датхаев У.М., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин, КазНМУ (г.Алматы);
 - Рахимов К.Д., д.м.н., профессор, чл. корр. НАН РК, заведующий кафедрой клинической фармакологии, КазМУНО (г.Алматы);
 - Омарова Р.А., д.хим.н., профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств и инженерных дисциплин, КазНМУ (г.Алматы).
- **Организация, иницирующая исследование:** КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова.
- **Место проведения исследования:** Виварий КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова.
- **Продолжительность исследования:** с 01.11.2016 по 30.12.2016 гг.

II. Информация об исследовании:

- **Цель исследования:** по результатам морфологического исследования острой и подострой токсичности субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона (производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина) разработать на ее основе новый лекарственный препарат.

ҚОСЫМША Л

С.ЖАСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

Заседания № 8

Локальная Этическая Комиссия (ЛЭК)

Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова.

Дата заседания: 26 октября 2016г.

Присутствовали:

Зам. председателя: Кызаева Айжан Дюсенбековна - MD, PhD, доцент кафедры общественного здравоохранения.

Секретарь: Шалабекова М.Т. – Ст. методист департамента науки и инновации.

Члены ЛЭК:

1. Ералыева Ляззат Тасбулатовна - д.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней. Директор НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова;
2. Устенова Гульбарам Омаргазиевна - д.ф.н., доцент модуля «фармацевт-технолог», директор Учебного департамента фармации;
3. Сатбаева Эльмира Маратовна - к.м.н., доцент кафедры фармакологии;
4. Аскарова Ажар Ерлановна - Магистр медицинских наук. Преп. кафедры патологической физиологии;
5. Батырбаева Динара Жармухановна - к.м.н., заведующая НКДЛ НИИФПМ им. Б.Атчабарова;
6. Фахрадиев Ильдар Рафисович – м.н.с. лаборатории экспериментальной медицины НИИФПМ им. Б.Атчабарова. Онколог, общий хирург, эндовидеохирург. Магистрант кафедры "Клиническая анатомия и оперативная хирургия";
7. Датхаев Убайдулла Махамбетович - д.фарм.н., заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин;
8. Кайрбеков Акылтай - д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии;
9. Кыжыров Жанбай Наттайханович – д.м.н., профессор кафедры хирургии №3 с курсом сердечно-сосудистой хирургии;
10. Бейсебаева Улжан Турсункуловна - к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии;
11. Супиев Турган Курбанович – д.м.н., профессор кафедры детской стоматологии;
12. Кулиμβетов Амангелди Сейтмагамбетович – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии;
13. Стабаева Гульсум Сейдиловна – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Дата: 26.10.2016г.

Рассмотрение материалов исследования: №378. Докторская диссертационная работа: «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин» туындысының субстанциясы негізіндегі дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау» («Разработка состава и технологии лекарственных средств на основе субстанции производных «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина»»). Главный исследователь: Дербисбекова У.Б., PhD докторант 3-го года обучения, фармацевтического факультета, по специальности «Фармация». Научный руководитель: Датхаев У.М., д.фарм.н., зав. каф. фармацевтических дисциплин.

На рассмотрение представлены следующие документы:

1. Заявка с протоколом планируемых экспериментов;
2. Аннотация НИР;

Страница 1 из 3

ҚОСЫМША Л 1

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

испытываемые дозы (минимальную, промежуточную, максимальную) и количество вводимых веществ для экспериментальных животных. Уточнить объект исследования – активная субстанция геля или сам гель? В случае, если будет исследоваться гель, тогда не обязательно животным вводить его внутрь, т.к. гель предназначен для наружного применения. Указать, ранее были ли проведены испытания токсичности активной субстанции? В литературных источниках указано Руководство Хабриева (2005 г), какая именно методика будет использоваться? На мой взгляд, достаточно указать Руководство Миронова (2012 г). В аннотации необходимо привести контролируемые параметры наблюдения за животными: общее состояние, поведение животных, потребление воды и пищи, дыхательная и двигательная активность, изменение массы тела и др.
Заключение: рекомендовать к одобрению с поправками.

Принятое решение: Одобрить проведение исследования после устранения замечаний, без повторного рассмотрения ЛЭК.

Решение ЛЭК с рекомендациями экспертов по устранению замечаний было своевременно передано заявителю. Замечания устранены, ответы на вопросы экспертов предоставлены в полном объеме.

ПОСТАНОВИЛИ: Локальная Этическая Комиссия (ЛЭК) КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова считает представленные документы согласно рекомендациям экспертов ЛЭК соответствующими установленным этическим требованиям.

РЕШЕНИЕ ЛЭК: ОДОБРИТЬ проведение исследования: Докторская диссертационная работа: «4H-пиридо[4,3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин» туындысының субстанциясы негізіндегі дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау» («Разработка состава и технологии лекарственных средств на основе субстанции производных «4H-пиридо[4,3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина»»). Главный исследователь: Дербисбекова У.Б., PhD докторант 3-го года обучения, «Фармация». Научный руководитель: Датхаев У.М., д.фарм.н., зав. каф. фармацевтических дисциплин.

Заключение об одобрении ЛЭК действует один год, с 26 октября 2016 года по 26 октября 2017 года. По истечении указанного срока необходимо представить в ЛЭК отчет о выполненной работе за год, не позднее 26 октября 2017 года. Ответственность за представление в ЛЭК отчета по исследованию возлагается на главного исследователя У.Б. Дербисбекову, PhD докторант 3-го года обучения, «Фармация» и ее научного руководителя У.М. Датхаева, д.фарм.н., зав. каф. фармацевтических дисциплин.

Зам. Председателя
MD, PhD



Кызаева А.Д.

Секретарь

Шалабекова М.

исп.: Шалабекова М.Т.
оф. 3 38 70 90 вн. 7125

Страница 3 из 3

КОСЫМША М



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
61176, м. Харків, вул. Амосова, 58
Тел.: (057) 711-35-56, Факс (057) 711-80-25 E-mail: office@med.edu.ua



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

- 1. Название предложения для внедрения:** Разработка методов анализа субстанции и готовой лекарственной формы на основе 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона.
 - 2. Организация, адрес, исполнители:** Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы 050000 (Казахстан), ул. Толе би 94. Исполнитель: PhD докторант Дербисбекова У.Б.
 - 3. Источники информации:** Диссертационная работа «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин» туындысының субстанциясы негізіндегі дәрілік калыптың құрамы мен технологиясын жасау» (Разработка состава и технологии лекарственного средства на основе субстанций производного «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина»).
 - 4. Внедрено:** в учебный процесс и лекционный курс кафедры клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации ХМАПО при изучении тем: «Мягкие лекарственные формы».
 - 5. Срок внедрения:** март - июнь 2017 года.
 - 6. Эффективность внедрения:** Оптимизация учебного процесса, а именно, расширение информации о методах анализа новых субстанций, о методах анализа мягких лекарственных форм. Представленная информация соответствует требованиям, предъявляемым национальными законодательствами к качеству лекарственных средств. Результаты научных исследований используются в учебном процессе при подготовке интернов по специальности «Общая фармация».
 - 7. Замечания и предложения:** не вносились.
- Обсуждено и утверждено на заседании кафедры клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации, протокол № 2-03 от «24» февраля 2017 г.

Ответственный за внедрение:

Ассистент кафедры клинической биохимии,
судебно-медицинской токсикологии и фармации
к.фарм.н.,

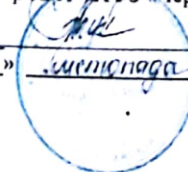
Гузенко Н.В.

ҚОСЫМША Н

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»

« 26 » _____ 2017 р.
Трутаєв І.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результати дисертаційної роботи здобувача Казахського Національного медичного університету імені С.Д. Асфендіярова Дербісбекової У.Б. на тему «Розробка складу та технології лікарських засобів на основі субстанції похідного «4H-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідину)» були використані при опрацюванні технології виробництва Anticandid, гель 30.0 г, згідно розробленого проекту технологічного регламенту та проекту МКЯ.

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний гель відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ.

Відповідальний за впровадження:

Директор з виробництва

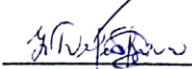
« ___ » _____ 2017 р.  Кропивка Г.О.

Від КазНМУ:

Завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін,
д.фарм.н., професор

« ___ » _____ 2017 р.  Датхаєв У.М.

Ph.D. докторант

« ___ » _____ 2017 р.  Дербісбекова У.Б.

ҚОСЫМША П

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»
Трутаєв І.В.
« 25 » _____ 2017 р.



Заявник: *PhD докторант Дербисбекова У.Б., Казахський національний медичний університет імені С.Д.Асфендіярова*

Виробник: *ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»*

МЕТОДИКИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

похідні 4Н-піrido[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідину

порошок (субстанція) для виробництва нестерильних лікарських форм, у подвійних пакетах з поліетиленової плівки

ҚОСЫМША Р

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»

« 25 » *листопада* Трутаєв І.В. 2017 р.



Заявник: *PhD докторант Дербисбекова У.Б., Казахський національний медичний університет імені С.Д.Асфендіярова*

Виробник: *ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»*

МЕТОДИКИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

ГЕЛЬ «Anticandid»

в тубах по 30.0 г.

ҚОСЫМША С

ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИЧЕСТВО
«ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»
І.В. Трутаєв

«25» листопада 2017 р.



ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
ТР 64-00481241-35-18

на виробництво гелю «Anticandid»

Розглядати разом з Досьє виробничої ділянки на виробництво м'яких
лікарських форм
ДПУ 64-00481241-12

Термін дії до «__»_____201__р.

Регламент є власністю ПАТ «ХФЗ
«Червона Зірка» і не може бути
повністю або частково відтворений,
тиражований, розповсюджений без
дозволу ПАТ «ХФЗ «Червона
Зірка»

Розробники:

- Ph.D. докторант Дербісбекова У.Б.
- Завідувач кафедри фармацевтичних
дисциплін, д.фарм.н., професор Датхаєв
У.М. (КазНМУ ім.С.Д.Асфендіярова,
м.Алмати, Казахстан).

ҚОСЫМША Т



ҚОСЫМША Т 1



(19) ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІ

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ

(11) № 2239

(12) **ПАТЕНТ**

(54) **АТАУЫ:** Зеңге қарсы дәрілік гелі

(73) **ПАТЕНТ ИЕЛЕНУШІСІ:** Дербисбекова Улдан Батырхановна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Журавель Ирина Александровна (UA); Гладух Евгений Владимирович (UA); Устенова Гульбарам Омаргазиевна (KZ); Кожанова Калданай Каржауовна (KZ)

(72) **АВТОР (АВТОРЛАР):** Дербисбекова Улдан Батырхановна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Журавель Ирина Александровна (UA); Гладух Евгений Владимирович (UA); Устенова Гульбарам Омаргазиевна (KZ); Кожанова Калданай Каржауовна (KZ)

(21) **Өтінім №** 2016/0509.2

(22) **Өтінім берілген күн:** 15.09.2016

01.06.2017 Қазақстан Республикасы Пайдалы модельдерінің мемлекеттік тізілімінде тіркелді.

Патентті күшінде ұстау ақысы уақытылы төленген жағдайда, патенттің күші Қазақстан Республикасының бүкіл аумағында қолданылады.

Қазақстан Республикасы
Әділет министрінің орынбасары

Э. Өзімова

Өзгерістер енгізу туралы мәліметтер осы патентке қосымша түрінде жеке парақта келтіріледі

002067

ҚОСЫМША У



1676564

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІНІҢ
"ҮЛГІТҢЫҚ ЗИЯТКЕЛІК МЕНШІК
ИНСТИТУТЫ"
ШАРУАШЫЛЫҚ ЖҮРГІЗУ
ҚҰҚЫҒЫНДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
МЕМЛЕКЕТТІК КӘСПОРНЫ



РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ
ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ»
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

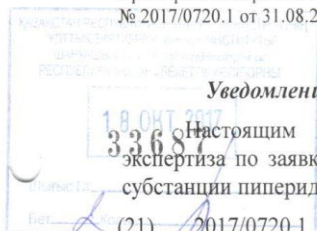
Қорғалжын тас жолы, 3Б ғимараты, Астана қ. Қазақстан Республикасы, 010000
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: kazpatent@kazpatent.kz

шоссе Қорғалжын, здание 3Б, г. Астана, Республика Казахстан, 010000
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: kazpatent@kazpatent.kz

Хат алмасу кезінде 31.08.2017
№ 2017/0720.1 өтініміне сілтеме беруді сұраймыз

Дербисбекова Улдан Батырхановна
ул. Торайғырова, дом 25/3, кв. 208, г. Алматы

При переписке просим ссылаться на заявку
№ 2017/0720.1 от 31.08.2017



Уведомление о положительном результате формальной экспертизы

Настоящим РГП «НИИС» уведомляет заявителя о том, что формальная экспертиза по заявке на изобретение «Гель с противогрибковым действием на основе субстанции пиперидинилэтанола» завершена.

(21) 2017/0720.1

(22) 31.08.2017

(71) Дербисбекова Улдан Батырхановна (KZ)
Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ)
Журавель Ирина Александровна (KZ)
Омарова Роза Амиржановна (KZ)
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич (KZ)
Бурашева Гаухар Шахмановна (KZ)

(72) Дербисбекова Улдан Батырхановна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Журавель Ирина Александровна (KZ); Омарова Роза Амиржановна (KZ); Рахимов Кайролла Дюсенбаевич (KZ); Бурашева Гаухар Шахмановна (KZ)

Согласно пункту 7 статьи 22 Патентного закона Республики Казахстан (далее - Закон) экспертиза заявки по существу производится при условии предоставления в экспертную организацию документа, подтверждающего оплату экспертизы заявки по существу в течение трех месяцев с даты направления данного уведомления.

При неоплате экспертизы по существу в указанный срок заявка считается отозванной.

В соответствии с пунктом 13 статьи 22 Закона сроки, пропущенные заявителем, могут быть восстановлены экспертной организацией при представлении документа об оплате восстановления пропущенного срока. ходатайство о восстановлении срока может быть подано заявителем не позднее двенадцати месяцев со дня истечения пропущенного срока.

Начальник управления

К. Исакова

Эксперт

М. Тореханов

ҚОСЫМША Ф



ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК

«__» _____ 201__ г.

ПРИКАЗ

Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК

от «__» _____ 201__ г.

№ _____

ПРОЕКТ АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

Антикандид, гель 30.0 г.

Anticandid, gel 30.0 g.

МНН: -

Наименование и страна организации-производителя

ТОО «Шаншаров-Фарм», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Шаншаров-Фарм», Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «Шаншаров-Фарм», Казахстан

ПРОЕКТ АНД РК 42 –

Срок введения установлен с

«__» _____ 201__ г.

Вводится впервые

Срок действия до

«__» _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Х

ТОО «ШАНШАРОВ-ФАРМ»



УТВЕРЖДАЮ

Шаншаров Е.Г.

201__ г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

(на производство геля «Anticandid»)

Разработчики:

докторант PhD Дербисбекова У.Б.

д.фарм.н., профессор Датхаев У.М.

д.х.н., профессор Омарова Р.А.

- д.м.н., профессор, академик НАН РК Рахимов К.Д.

Срок действия регламента до «__» ____ 201__ г.

ҚОСЫМША Ц

ТОО «ШАНШАРОВ-ФАРМ»



УТВЕРЖДАЮ

Директор ТОО «Шаншаров-Фарм»,
Шаншаров Е.Г.

Долгосрочное испытание стабильности геля «Anticandid»
(серии с новым составом)

Условия хранения

Температура: [°C] 25±2

Относительная влажность: [%] 60±5

Схема испытаний: долгосрочное испытание стабильности, контроль показателей качества через 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 месяцев.

Упаковка: По 30 г в тубы алюминиевые с бушонами, производства ТОО «Шаншаров-Фарм», Казахстан. Каждую тубу вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Состав:

№ п/п	Наименование	Количество	
		На 100 г геля	На 1 г геля
Действующее вещество			
1	Субстанция пиперидинилэтанона	3,0	30
Вспомогательные вещества			
2	Димексид	3,0	30
3	Пропиленгликоль	50,0	500
4	Карбопол марки Ultrez 20	1,0	100
5	Триэтаноламин	1,0	100
6	Вода очищенная	до 100	до 100

Испытуемые серии:

№ п/п	Номер серии	Дата закладки на хранение	Дата окончания закладки
1	130616	13.06.16 г.	13.12.17 г.
2	140616	14.06.16 г.	14.12.17 г.
3	150616	15.06.16 г.	15.12.17 г.

Процедура испытаний

Методики испытаний описаны в приказе №680 от 25 августа 2015 года для изучения стабильности на гель «Anticandid». Перед закладкой на хранение 3

ҚОСЫМША Ш

ТОО «Шаншаров-Фарм»

УТВЕРЖАЮ
Директор ТОО «Шаншаров-Фарм»
Шаншаров Е.Г.
«__» _____ 20__ г.



АКТ

о внедрении основных результатов диссертационной работы докторанта
PhD КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова Дербисбековой У.Б.
Тема: «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин» туындысының
субстанциясы негізіндегі дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын
жасау»

Название предложения: Диссертационная работа «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин» туындысының субстанциясы негізіндегі дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау».

Организация, адрес, исполнители: Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г.Алматы 050000 (Казахстан), ул. Толе би 94. Разработчики: докторант PhD Дербисбекова У.Б., д.фарм.н., профессор Датхаев У.М., д.хим.н., профессор Омарова Р.А., д.м.н., профессор, академик НАН РК Рахимов К.Д.

Где внедрено: ТОО «Шаншаров-Фарм».

Форма внедрения: основные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность производства ТОО «Шаншаров-Фарм».

Эффективность внедрения: Расширение информации о технологии получения и геля.

Замечания и предложения: не вносились.

Исполнитель, докторант PhD: У.Б. Дербисбекова Дербисбекова У.Б.

Главный технолог Р.А. Абдыхалыков Абдыхалыков Р.Д.