УДК 547.773

П.В. Ткаченко [1], Е.В. Ткаченко [1], И.А. Журавель[2], В.В. Казмирчук[3], У.Б. Дербисбекова [4]

[1]Национальный фармацевтический университет, г. Харьков (Украина).
[2]Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков (Украина).
[3]ГУ Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины, г. Харьков (Украина).
[4]Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы (Казахстан).

СИНТЕЗ И ПРОТИВИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛСУЛЬФОНИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-АМИНОПИРАЗОЛОВ

Осуществлен синтез ряда производных 4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразолов с целью поиска веществ антибактериального действия. В качестве направления модификации пиразольной системы для усиления противомикробной активности предложено введение в базовую структуру сульфоарильного и арилацетамидного фрагментов, усиленных присутствием атома галогена. Результаты микробиологического скрининга подтвердили перспективность предложенной стратегии.

Ключевые слова: *пиразол, алкилирование, ароматические соединения, противомикробная активность.*

Введение. Метиленактивные нитрилы – одни из наиболее перспективных синтонов для построения комбинаторных библиотек веществ для проведения тотальных скрининговых исследований при разработке новых лекарственных средств [1-5]. Эти реагенты обладают колоссальными синтетическими возможностями, легко вступают в реакции гетероциклизаций, широко используются в тандемных превращениях, позволяют проводить направленную химическую модификацию молекул. В данной работе нами представлена одна из серии синтетических процедур на основе алкил/арилсульфонилацетонитрилов, позволяющая направленно модифицировать структуру 5-аминопиразола с целью получения веществ, активно влияющих на жизнедеятельность микробной клетки.

Материалы и методы исследования. Выбор в качестве объекта исследования производных 5-аминопиразолов обусловлен многочисленными данными литературы о противомикробной активности данного класса веществ. Сульфафеназол (4-амино-N-(2-фенилпиразол-3-ил)бензосульфонамид) – сульфаниламидный препарат длительного действия, обладающий широким спектром активности в отношении *Staphylococcus aureus*, , *Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella, Salmonella*, некоторых штаммов *Shigella* и др. Производные пиразола проявляют противомикробное действие в отношении *Escherichia coli* [6-10], *Bacillus cereus* [8], *Bacillus subtilis* [11], *Stachybotrys atra* [8], *Staphylococcus aureus* [6, 9], *Staphylococcus species* [1], *Micrococcus luteus* [1] и противогрибковую активность в отношении *Aspergillus niger* [8, 11-13], *Aspergillus Flavus* [8, 12], *Candida albicans* [8, 10, 12, 14], *Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida glabrata* [15]. Кроме того, результаты виртуального профилирования активности для соединений, содержащих данный фрагмент, также свидетельствуют о высокой вероятности проявления противогрибкового и противомикробного действия.

Результаты и их обсуждения. Синтез исходных арилсульфонилацетонитрилов **1***{1-3}* проводили по известной методике – взаимодействием соответствующих арилсульфохлоридов с хлорацетонитрилом. Далее в реакции с сероуглеродом и метилйодидом (этилхлоридом) получали *S,S*-ацетали (арилсульфонил-[2,2-*бис*-(алкилтио)винил]ацетонитрилы), которые при обработке гидразингидратом в кипящем *изо*-пропаноле циклизовались в 4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразолы **2***{1-3}* (схема).

Образование циклической системы пиразола подтверждено данными ^{1}H ЯМР-спектров: присутствие синглетного сигнала протона NH-группы пиразольного цикла при δ 11.97…12.00 м.д. и сигналов аминогруппы в области δ 5.80…6.17 м.д.

Следующим этапом превращений является селективное алкилирование 5-амино-3-алкилтиопиразолов 2-хлорацетамидами в ДМФА в присутствии K_2CO_3. В качестве алкилирующих агентов нами использовались фармакологически привлекательные хлорацетамиды с арильными фрагментами, не содержащими токсикогенных или утяжеляющих заместителей.

В результате реакции получены исключительно продукты *N*^{1}-алкилирования **3***{1-9}*, о чем свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР. Наличие кросс-сопряжения между CH_2-протонами ацетамидного фрагмента при 4.81 м.д. и аминогруппы при 6.50 м.д. в NOESY-спектре продукта **3***{5}* однозначно подтверждает направление реакции. Физико-химические характеристики и данные ^{1}H ЯМР спектров *N*^{1}-алкилированных производных 4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразолов **3***{1-9}* представлены в таблице 1.

Схема

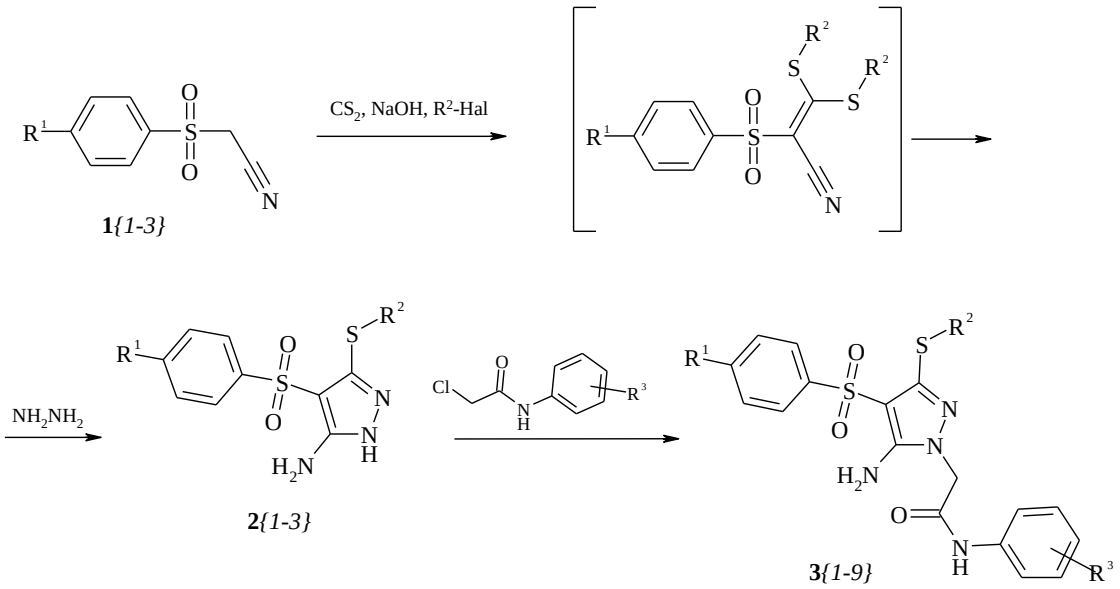

Таблица 1 - *N*[1]-(Арилацетамидо)-4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразолы

Соединение	R^1	R^2	R^3	Выход, %	Т.пл., °С	Данные спектров ^{1}H-ЯМР, δ, м.ч. (DMSO, 200 MHz)
1	2	3	4	5	6	7
3*{1}*	H	Me	2-Et	64	231-232	1.06 (t, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, SCH_3), 2.53 (q, 2H, CH_2), 4.78 (s, 2H, CH_2), 6.47 (s, 2H, NH_2), 7.10–7,21 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.59 (d, 2H, Ar-H), 7.63 (s, 1H, Ar-H), 7.94 (d, 2H, Ar-H), 9.24 (s, 1H, NH).
3*{2}*	H	Me	2,5-diF	74	266-267	2.25 (s, 3H, SCH_3), 4.82 (s, 2H, CH_2), 6.49 (s, 2H, NH_2), 6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (d+m, 3H, Ar-H), 7.95 (d+m, 3H, Ar-H), 10.31 (s, 1H, NH).
3*{3}*	H	Me	2-F-4-Br	83	219-220	2.29 (s, 3H, SCH_3), 4.85 (s, 2H, CH_2), 6.50 (s, 2H, NH_2), 7.34 (d, 1H, Ar-H), 7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.95 (m, 3H, Ar-H), 10.18 (s, 1H, NH).
3*{4}*	H	Me	2-Cl-4-F	77	258-259	2.30 (s, 3H, SCH_3), 4.81(s, 2H, CH_2), 6.51 (s, 2H, NH_2), 7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.55 (m, 4H, Ar-H), 7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.94 (dd, 2H, Ar-H), 9.78 (s, 1H, NH).
3*{5}*	H	Me	2,5-diOMe	71	198-199	2.26 (s, 3H, SCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.81 (s, 2H, CH_2), 6.50 (s, 2H, NH_2), 6.57 (m, 1H, Ar-H), 6.94 (d, 1H, Ar-H), 7.55–7.71 (m, 4H, Ar-H), 7.92 (d, 2H, Ar-H), 9.30 (s, 1H, NH).
3*{6}*	H	Me	2-OMe-5-Me	84	211-213	2.18 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, SCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.82 (s, 2H, CH_2), 6.46 (s, 2H, NH_2), 6.87 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (d, 2H, Ar-H), 7.59 (s, 1H, Ar-H), 7.83 (s, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 9.23 (s, 1H, NH).
3*{7}*	4-Cl	Et	3,5-diMe	69	240	1.13 (t, 3H, CH_3), 2.16 (s, 6H, $2CH_3$), 2.84 (q, 2H, CH_2), 4.71 (s, 2H, CH_2), 6.48 (br.s, 2H, NH_2), 6.70 (s, 1H, Ar-H), 7.15 (s, 2H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, Ar-H), 7.94 (d, 2H, Ar-H), 10.06 (s, 1H, NH).
3*{8}*	4-OMe	Et	4-F	80	278-280	1.12 (t, 3H, CH_3), 2.83 (q, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2), 6.40 (s, 2H, NH_2), 7.09–7.18 (m, 4H, Ar-H), 7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, Ar-H), 10.28 (s, 1H, NH).
3*{9}*	4-OMe	Et	3-Et	67	245	1.12 (t, 3H, CH_3), 1.15 (t, 3H, CH_3), 2.54 (q, 2H, CH_2), 2.86 (q, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.71 (s, 2H, CH_2), 6.80 (br.s, 2H, NH_2), 6.90 (d, 1H, Ar-H), 7.09 (d, 2H, Ar-H), 7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.33 (m, 1H, Ar-H), 7.45 (s, 1H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, Ar-H), 10.12 (s, 1H, NH).

Противомикробную активность серии синтезированных веществ изучали *in vitro* методом двукратных серийных разведений на жидких и твердых питательных середах. В качестве микробиологической модели использовали набор клинических и рефференс-штаммов микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Bacillis anthracoides* ATCC 1312, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans ATCC 885-653*. Для культивирования микроорганизмов использовали бульон Хоттингера (pH 7,2 – 7,4). Микробная нагрузка на 1 мл питательной среды составляла $5\cdot10^5$ микробных единиц. Для культивирования грибов рода *Candida* применяли среду Сабуро с микробной нагрузкой $2\cdot10^5$ микробных единиц.

Все вещества в эксперименте в той или иной мере показали противомикробную активность, что свидетельствует о перспективности данного класса для дальнейшей разработки в качестве антибактериальных фармацевтических агентов. Также выделен ряд веществ, которые в концентрации 12,5 мкг/мл проявили фунгистатическое действие в отношении *Candida albicans.* По всей видимости, это связано с наличием атома галогена в их структуре.

Таблица 2 - Антимикробная активность *N*[1]-(арилацетамидо)-4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразолов*

Соединение	*Staphylococcus aureus* ATCC 25923		*Esherichia coli* ATCC 25922		*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853		*Proteus vulgaris* ATCC 4636		*Bacillis anthracoides* ATCC 1312		*Candida albicans* ATCC 885-653	
	$МБ_{ст}К$	$МБ_{ц}К$	$МБ_{ст}К$	$МБ_{ц}К$	$МБ_{ст}К$	$МБ_{ц}К$	$МБ_{ст}К$	$МБ_{ц}К$	$МБ_{ст}К$	$МБ_{ц}К$	$МБ_{ст}К$	$МБ_{ц}К$
3*{1}*	50	100	25	50	50	100	25	50	25	100	25	50
3*{2}*	12,5	25	25	100	50	100	100	250	50	100	12,5	25
3*{3}*	12,5	50	25	100	25	50	100	100	100	100	12,5	25
3*{4}*	12,5	50	25	100	25	50	100	100	100	100	12,5	50

3*{5}*	50	100	25	50	50	50	25	50	25	100	50	100
3*{6}*	50	100	25	50	25	50	50	50	25	25	50	50
3*{7}*	25	50	25	50	25	100	50	100	50	100	50	50
3*{8}*	12,5	50	25	100	25	75	100	100	100	100	12,5	50
3*{9}*	25	50	50	100	25	25	100	100	100	100	100	250

Palinum	6,25	25	12,5	12,5	12,5	12,50
Nevigramon	50	6,25	50		6,25	
Fluconazolum						50

* для препаратов сравнения приведена бактериостатическая концентрация.

Экспериментальная часть. Температуру плавления (°С) веществ измеряли на приборе Кофлера. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV254. ^{1}H ЯМР-спектры снимали на Varian WXR- 200 (200 MHz) в растворе ДМСО-*d*6 с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта (химический здвиг измеряли в м.д.). Состав реакционной смеси определяли методом ВЭЖХ на Shimadzu 10-AV (колонка Luna-C18, Phenomenex, 25 см х 4.6 мм, UV-детектор, при 215 и 254 нм).

Растворители и реагенты получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки.

Аарилсульфонилацетонитрилы **1***{1-3}.* В 50 мл воды растворяют гидрокарбонат натрия (0.15 моль, 12.6 г) и сульфит натрия (0,15 моль, 18.9 г), и небольшими порциями вносят соответствующий арилсульфохлорид (0.15 моль). Реакционную массу интенсивно перемешивают в течение 1.5–2 часов. Полученный сульфинат натрия висушивают на роторном испарителе, добавляют 20 мл ДМФА и тщательно перемешивают до образования суспензии. Далее порциями вносять хлорацетонитрил (0.15 моль, 11.3 г), и перемешивают еще 2 часа при 70–100°С. После охлаждения до комнатной температуры в колбу добавляют 150–200 мл води. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой.

4-Арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразолы **2***{1-3}*. К смеси соответствующего арилсульфонилацетонитрила **1***{1-3}* (80 ммоль) и сероуглерода (90 ммоль, 5.4 мл) в 150 мл диоксана добавляют раствор гидроксида натрия (180 ммоль, 7.2 г) в 100 мл воды, перемешивают в течение 30 минут, добавляют метилйодид или етилхлорид (180 ммоль) и перемешивают еще 3 часа. Смесь разбавляют 200 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, водно-спиртовой смесью и переносять в колбу с 250 мл *изо*-пропанола. К раствору добавляют гидразин-гидрат (84 ммоль, 4.2 мл) и несколько капель триэтиламина. Смесь кипятят в течение 3 часов, охлаждают и разбавляют 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и водно-спиртовой смесью.

N¹-(Арилацетамидо)-4-арилсульфоніл-5-аміно-3-алкилтиопиразолы **3***{1-9}.* К раствору карбоната калия (0.62 г, 0.0045 моль) в 5 мл ДМФА добавляют 4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразол **2***{1-3}* (0.0015 моль) и соответствующий хлор-***N***-арилацетамид (0.0016 моль). Реакционную смесь при постоянном перемешивании нагревают до 80°С в течение 40 минут. Затем массу охлаждают до комнатной температуры и добавляют 10 мл 50%-го водного раствора *изо*-пропанола. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (дважды по 5 мл), метанолом (7 мл) и высушивают.

Изучение противомикробной активности. Вещества растворяют в ДМФА в концентрации 1 мг/мг. Используя процедуру серийных разведений получают ряд пробирок с концентрациями исследуемых веществ от 400 до 0.02 мкг/мл. В каждом ряду одну пробирку с 2 мл питательной среды оставляют в качестве контроля. Далее в пробирки вносят тест-культуры и инкубируют 18–24 часа при 37°С. Пробирки с культурой *Candida albicans* инкубируют 48 часов при 30°С.

Минимальную бактериостатическую концентрацию (МБ$_{ст}$К) определяют по отсутствию видимого роста микроорганизмов в жидкой питательной среде; минимальную бактерицидную концентрацию (МБ$_{ц}$К) – путем высева микроорганизмов из пробирок на твердую питательную среду.

Все эксперименты сопровождают соответствующими контролями (контроль среды, культуры микроорганизмов) и повторяют пятикратно.

Выводы. Реакцией гетероциклизации арилсульфонилацетонитрилов с гидразин-гидратом синтезированы 4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразолы, при алкилировании которых выделены исключительно продукты *N¹*-замещения. Микробиологический скрининг полученных веществ показал перспективность дальнейшего их изучения и использования для разработки антибактериальных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Synthesis, structure, and antibacterial evaluation of new N-substituted-3-amino- 5-oxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamides / M. Pitucha, L. Mazur, U. Kosikowska et al. // Heteroatom Chemistry. — 2010. — Vol. 21, Iss. 4. — P. 215–221.
2 Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings / P. Majumdar, A. Pati, M. Patra et al. // Chem. Rev. et al. //
3 The Development of a Robust Process for a CRF1 Receptor Antagonist / S. Broxer, M. A. Fitzgerald, C. Sfouggatakis et al. // Org. Process Res. Dev. — 2011. — Vol. 15, Iss. 2. — P. 343–352.
4 Experimental Testing of Quantum Mechanical Predictions of Mutagenicity: Aminopyrazoles / A. G. Leach, W. McCoull, A. Bailey et al. // Chem. Res. Toxicol. — 2013. — Vol. 26, Iss. 5. — P. 703–709
5 Advances in C–CN Bond Formation via C–H Bond Activation / Y. Ping, Q. Ding, Y. Peng // ACS Catal. — 2016 — Vol. 6, Iss. 9. — P.5989–6005
6 Sharshira E.M.. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Some Pyrazole-1-Carbothioamides and Pyrimidine-2(1H)-Thiones / E. M. Sharshira, N. M. M. Hamada // American Journal of Organic Chemistry. — 2012. — Vol. 2, Iss. 2. — P. 26-31.
7 Efficient ultrasound-assisted synthesis, spectroscopic, crystallographic and biological investigations of pyrazole-appended quinolinyl chalcones / R. Prasatha, P. Bhavanaa, S. Sarveswarib et al. // Journal of Molecular Structure. — 2015. — Vol. 1081. — P. 201–210.
8 Recent advanced in bioactive systems containing pyrazole fused with a five membered heterocycle / D. Raffa, B. Maggio, M. V. Raimondi et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2015. — Vol. 97, Iss. 5. — P. 732-746.
9 Facile Bifunctional Dyeing of Polyester under Supercritical Carbon Dioxide Medium with New Antibacterial Hydrazono Propanenitrile Dyes / T. Abou Elmaaty, J. Ma, F. El-Taweel et al. // Ind. Eng. Chem. Res. — 2014. —Vol. 53, Iss. 40. — P. 15566–15570.
10 Synthesis and biological evaluation of 1,3-diaryl pyrazole derivatives as potential antibacterial and anti-inflammatory agents / Ya-Ru Li, Chao Li, Jia-Chun Liu et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2015. — Vol. 25, Iss. 22. — P. 5052–5057.
11 Synthesis and antimicrobial activity of 3-aroyl-4-heteroaryl pyrroles and pyrazoles / Sh. Sh. Basha, P. R. Reddy, A. Padmaja et al. // Med. Chem. Res. — 2015. — Vol. 24, Iss. 3. — P. 954-964.
12 Evaluation Of New Pyrazole Derivatives For Their Biological Activity: Structure-Activity Relationship / P. Jayaroopa, G. V. Kumar, N. Renuka et al. // Int.l J. PharmTech Res. — 2013. — Vol. 5, №. 2. — P. 819-826.
13 Synthesis and Antimicrobial Studies of Pyrimidine Pyrazole Heterocycles [Електронный ресурс] / R. Kumar, J. Arora, S.Ruhil et al. // Advances in Chemistry. — 2014. — Режим доступа к журн. http://dx.doi.org/10.1155/2014/329681.
14 Synthesis and antifungal activities of diaryl pyrazoles carboxamide derivatives / A. Patil, R. Jadhav, H. Raundal et al. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. — 2014. — Vol. 6, Iss. 8. — P. 218-223.
15 Synthesis, structure–activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives / S. Merta, R. Kasımoğullarıa, T. İçab et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2014. — Vol. 78. — P. 86–96.

П.В. Ткаченко [1], Е.В. Ткаченко [1], И.А. Журавель[2],
В.В. Казмирчук[3], У.Б. Дербисбекова [4]
[1]Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ. 61002 (Украина).
[2]Дипломнан кейінгі білім беру Харьков медициналық академиясы,
Харьков қ. 61002 (Украина).
[3]МБ Мечников И.И. атындағы Украинаның МҒҰА микробиология және иммунология институты, Харьков қ. 61002 (Украина).
[4]С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,
Алматы қ. 05000 (Қазақстан).
derbisbek_uldan@mail.ru

4-АРИЛСУЛЬФОНИЛ 5-АМИНОПИРАЗОЛ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ БАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ӘСЕРІ

Түйін: Бактерияға қарсы әсері бар заттарды іздеу мақсатымен 4-арилсульфонил-5-амино-3-алкилтиопиразол туындыларының синтезі жүргізілді. пиразольдық жүйесі модификацияны түрлендіру бағыты ретінде микробқа қарсы белсенділігін арттыру үшін галоген атомы болуымен күшейтілген, сульфоарильдік және арилацетамидті фрагменттерінің негізгі құрылымына кіріспе ұсынылды. Микробиологиялық скринингтік нәтижелері ұсынылған жоспардың маңызды екендігін дәлелдеді.
Түйінді сөздер: пиразол, алкилирлеу, хош иісті қосылыстар, бактерияға қарсы әсер.

P.V. Tkachenko[1], E.V. Tkachenko[1], I.O. Zhuravel[2], V.V. Kazmirchuk[3], U.B. Derbisbekova[4]
[1]National Pharmaceutical University, Kharkov 61002 (Ukraine).
[2]Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov 61002 (Ukraine).
[3]Institute of Microbiology and Immunology. I. I. Mechnikova of the National Academy of Medical Sciences, Kharkov 61002 (Ukraine).
[4]Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY 4-ARYLSULPHONYL-DERIVATIVES 5-AMINOPYRAZOLES

Resume: A number of 4-arylsulfonyl-5-amino-3-alkylthiopyrazole derivatives have been synthesized in order to find antibacterial agents. As a direction of modification of the pyrazole system for enhancing antimicrobial activity, it is proposed to introduce into the basic structure sulfoaryl and arylacetamide moieties reinforced by the presence of a halogen atom. The results of microbiological screening confirmed the promise of the proposed strategy.
Keywords: pyrazole, alkylation, aromatic compounds, antimicrobial substances.

УДК 615.451/457:615.014.50

А.Р. Тулегенова, А.Р. Шопабаева
Казахский Национальный Медицинский Университет им. Асфендиярова,
Кафедра Фармацевтических дисциплин

ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящей статье рассмотрена история возникновения фальсификации лекарственных средств. Фальсифицированные лекарственные средства наносят ущерб их потребителям и производителям, системе здравоохранения и государству в целом. Поэтому обеспечение качества, особенно основных (жизненно важных) лекарственных средств, имеет исключительное значение в деле эффективной реализации Национальной лекарственной политики и программ здравоохранения Казахстана.
Ключевые слова: *фальсификация, лекарственные средства, качество, эффективность, история возникновения.*

Здоровье — это главная и фундаментальная потребность любого общества. Лекарственные препараты существуют с единственной целью – удовлетворять данную потребность, «лечением и предотвращением болезней», предоставляя возможность восстановить, исправить и изменить физиологические функции с помощью диагноза. За последнее столетие, системы здравоохранения довольно быстро развились до уровня продвинутого медицинского лечения. Более того, масштаб нынешних систем здравоохранения не ограничивается только лекарственными препаратами, но также включает в себя медицинское оборудование, а также диагностику и различные ее технологии. По мере необходимости, системы здравоохранения должны гарантировать поддержку населения медикаментами высших стандартов качества и безопасности. Напротив, те лекарственные средства, которые не соответствуют меркам качества, установленным органами здравоохранения по всему миру, представляют серьезный риск для пациентов. В особенности это касается фальсифицированных медицинских препаратов. Не добросовестные люди, занимаясь производством медицинских продуктов плохого качества или даже токсичного характера, продавая данную продукцию под видом лицензионного препарата, пытаются извлечь выгоду, подставив под удар здоровье людей.

Одним из первых современных актов о лекарственных препаратах, затрагивающих вопрос контрафактных препаратов, является Федеральный закон Соединенных Штатов Америки о Лекарственных средствах и Пищевых продуктах, 1906 г., который запрещал межгосударственную перевозку пищевых продуктов и лекарственных препаратов фальсифицированного либо неизвестного происхождения. До принятия правил о медикаментах, касающихся точной маркировки лекарственных средств, в особенности запатентованных препаратов, было легче осуществлять продажу несанкционированных препаратов, не вызывая при этом подозрений либо сомнений, касательно качества данных препаратов, а также их эффективности и безопасности. Теперь же, наоборот – принимая во внимание принятое положение о лекарственных препаратах, наиболее продуктивным способом размещения несанкционированных медикаментов на легальном рынке, является предложение данных лекарственных средств, под маркой других препаратов, которые утверждены и лицензированы фармацевтическими компаниями. К сожалению, число фальсифицированных медицинских препаратов на рынке значительно выросло за последние десять лет. Интернет рассматривается в качестве одного из основных источников сбыта фальсифицированных медицинских препаратов, особенно в развитых странах. Контрафактные, фальшивые медикаменты могут быть причиной серьезных травм, недомоганий и даже смерти, следовательно – представляют серьезную угрозу безопасности пациента и его благосостоянию.

У.Б. Дербисбекова, У.М. Датхаев, А.Р. Шопабаева, И.А. Журавель, Э.А. Серикбаева, А.Д. Алиманова
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОДАЖ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МИРОВОМ РЫНКЕ 250

А.Е. Джолдыбаева, Б.А. Досжанова, З.Ж. Батагоева, Г.С. Ибадуллаева
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА С МЕТРОНИДАЗОЛОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА 253

Г.А. Дюсембинова, М. Примбетова
ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА КАК ВАЖНЫЙ МАРКЕТИНГОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ ПРИ ВЫВЕДЕНИИ НА РЫНОК НОВОГО ТОВАРА 256

К.М. Елшибекова, А.Р. Шопабаева
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНЕРКӘСІПТЕРІНІҢ КАДРЛАРМЕН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТІЛУ ЖАҒДАЙЫН ТАЛДАУ 258

К.О. Шарипов, Т.Н. Парманкулова, Д.М. Мамырова, К.М. Сейтбаев, Г.К. Зияева, А.С. Малданова, А.Ж. Нуридинова
ҚҰМАЙ ДАҚЫЛЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ ЖӘНЕ ОДАН ЖАСАЛҒАН СУСЫНДАРДЫҢ ҚҰНДЫЛЫҒЫ 262

К.У. Есетова, Д.М. Кадырова, Г.С. Смагулова, И.И. Ким
СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА 265

Д.М. Кадырова, М.К. Амиркулова, Г.С. Смагулова, Э.М. Сатбаева, И.И. Ким, Л.В. Ананьева
МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА 267

О.В. Сермухамедова, Ю.Г. Басаргина, Н.А. Ибрагимова, З.Б. Сакипова, Э.М. Сатбаева
ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ВАЛЕРЬЯНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ И ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО IN VIVO 269

А.Б. Омархан, Н.З. Ахтаева, Л. Киекбаева, Ю.А. Литвиненко
ДӘРІЛІК ШИКІЗАТ РЕТІНДЕ ECHINOPS ALBICAULIS KAR.ET. KIR ӨСІМДІГІНІҢ ФАРМАКОГНОЗИЯЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ 279

Р.А. Омарова, У.М. Датхаев, Д.К. Сатмбекова, Г.О. Устенова
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ПОЛУЧЕНИЯ УГЛЕКИСЛОТНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЯ И ТРАВЫ CICHORIUM INTYBUS L. 284

Э.А. Серикбаева, М.С. Путылина
ФАЛЬСИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: МЕТОДЫ БОРЬБЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ 288

А.Ш. Амирханова, Г.О. Устенова, А.А. Тургумбаева
ТЫҚЫР КЕКІРЕ (Oxytropis glabra Lam.DC) ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ НЕГІЗІНДЕ CO_2 - КӨМІРҚЫШҚЫЛ ЭКСТРАКТЫСЫН АЛУДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ 291

О.А. Завада, И.А. Журавель
ОСТАТОЧНЫЕ КОЛИЧЕСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КАК ОДИН ИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА АФИ 293

А.А. Султанбеков, У.М. Датхаев, К.Д. Шертаева, О.В. Блинова, Г.И. Утегенова
О МОДЕЛИ ОБРАЗА ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПОСТРАДАВШЕГО ПРИ ЧС 295

Т.Н. Парманкулова, С.Е. Келимханова, Э.М. Сатбаева, Б.Т. Мырзабек, М.К. Искакова, Ш.А. Нурхан
РАЗРАБОТКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ 298

Қ. Құнанбай, М.Е. Рамазанов, А.Б. Аширбекова
ТЕРАПЕВТ ДӘРІГЕРІНІҢ ТӘЖІРИБЕСІНДЕ КЕЗДЕСЕТІН НЕЙРОГЕРИАТРИЯНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ 300

П.В. Ткаченко, Е.В. Ткаченко, И.А. Журавель, В.В. Казмирчук, У.Б. Дербисбекова
СИНТЕЗ И ПРОТИВИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛСУЛЬФОНИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-АМИНОПИРАЗОЛОВ 307

А.Р. Тулегенова, А.Р. Шопабаева
ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 311

Қ. Құнанбай, Е.Ш. Құдабаев, Ж.Ө. Өмірбекова
ЭПИЛЕПСИЯНЫҢ ӘР ТҮРЛЕРІН КЕШЕНДІ ЕМДЕУДЕ ФЕНОТРОПИЛДІ ҚОЛДАНУДЫҢ НЕГІЗІ 313