

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра медичної та фармацевтичної хімії

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

на тему:

**РОЗРОБКА НОВОГО МЕТОДУ СИНТЕЗУ ДІЛОКСАНІДУ**

**Виконала:** здобувач вищої освіти

VI курсу, 2 групи

медико-фармацевтичного факультету,

спеціальність 226 Фармація,

промислова фармація

заочна форма здобуття вищої освіти

Марина ВІТВИЦЬКА

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти

кафедри медичної та фармацевтичної

хімії, к.біол.н., доцент

Алла ВЕЛИКА

**Рецензенти:**

професор закладу вищої освіти кафедри

медичної та фармацевтичної хімії,

д.хім.н. Михайло БРАТЕНКО

доцент закладу вищої освіти кафедри

медичної та фармацевтичної хімії,

к.хім.н. Аліна ГРОЗАВ

*До захисту допущено*

*протокол № 9 від 19.01.2026 р.*

*засідання кафедри медичної та фармацевтичної хімії*

*Завідувач кафедри \_\_\_\_\_ проф. Віталій ЧОРНОУС*

Чернівці – 2026

**Анотація.** У роботі представлено розробку нового методу синтезу ділоксаніду, що базується на використанні дициклогексилкарбодііміду (DCC) як конденсуючого та зневоднювального агента і дає змогу здійснювати ацилювання N-метил-  
токсичних ціанідів та нестабільного дихлороацетилхлориду. Запропонований підхід забезпечує формування цільового аміду 3 через утворення реакційноздатного O-ацилу нуклеофільною атакою амінофенолу, тоді як побічна N,N'-дихлорогексаметилуретина завдяки низькій розчинності легко видаляється фільтрацією, що спрощує очищення продукту. Проведена оптимізація умов одnoreакторного синтезу (вибір дихлорометану як розчинника, температури близько 20 °C, тривалості реакції та режиму додавання реагентів і каталізатора) дозволила досягти майже кількісної конверсії (~98%) і високого виходу аміду 3 за збереження високої селективності процесу. Додатково показано, що використання N,N'-диметиламінопіридину (DMAP) як каталізатора переносу ацильного фрагмента (10% від маси реагентів) дає змогу скоротити час реакції до 3 годин без втрати виходу завдяки утворенню високоелектрофільного N-ацилу перетворення. Розроблена методика відзначається простотою виконання, використанням доступних реагентів, доброю масштабованістю та відтворюваністю, що створює передумови для її подальшої адаптації до напівпромислових і промислових умов синтезу ділоксаніду.

**Abstract.** The work presents the development of a new method for the synthesis of diloxanide based on the use of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) as a condensing and dehydrating agent, which enables the acylation of N-methyl-p-aminophenol under mild conditions without the use of toxic cyanides or unstable dichloroacetyl chloride. The proposed approach provides formation of the target amide 3 via a reactive O-acylurea intermediate, which subsequently undergoes nucleophilic attack by the aminophenol, while the by-product N,N'-dicyclohexylurea, owing to its low solubility, is easily removed by filtration, thus simplifying product purification. Optimization of one-pot reaction conditions (selection of

dichloromethane as solvent, temperature of about 20 °C, reaction time, and the mode of addition of reagents and catalyst) allowed achieving nearly quantitative conversion ( $\approx 98\%$ ) and a high yield of amide 3 while maintaining high process selectivity. It was additionally shown that the use of N,N-dimethylaminopyridine (DMAP) as an acyl transfer catalyst (10% relative to the mass of reagents) makes it possible to reduce the reaction time to 3 hours without loss of yield due to the formation of a highly electrophilic N-acylpyridinium intermediate and suppression of side reactions. The developed procedure is characterized by operational simplicity, the use of readily available reagents, good scalability and reproducibility, which creates prerequisites for its further adaptation to semi-industrial and industrial synthesis of diloxanide.

## ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	9
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	36
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	39
Висновки	45
Список використаних джерел	46

## Вступ

### Актуальність теми

Актуальність теми зумовлена поєднанням медико-біологічних, фармацевтичних та суто хімічних чинників, пов'язаних із необхідністю вдосконалення методів одержання протипаразитарних засобів на основі ділоксаніду. Ділоксанід та його похідні, зокрема ділоксанід фууроат, широко використовуються для лікування амебіазу, особливо у безсимптомних носіїв, що визначає стійкий попит на надійні, відтворювані та екологічно прийнятні методи синтезу цієї сполуки та її проміжних продуктів.

Класичні підходи до синтезу ділоксаніду базуються на використанні токсичних реагентів (ціанідів, хлорціаногідринів) та нестабільних ацилгалогенідів, що суперечить принципам зеленої хімії, ускладнює забезпечення безпеки виробництва та створює додаткове екологічне навантаження. Розробка нового методу синтезу, який ґрунтується на застосуванні дициклогексилкарбодііміду як конденсуючого агента та дає змогу проводити ацилювання N-метил-p-амінофенолу в м'яких умовах без використання високотоксичних реагентів, відповідає сучасним вимогам до «зелених» технологій у фармацевтичній хімії.

Додатковою перевагою запропонованого підходу є можливість забезпечення високої селективності та виходів цільового аміду 3 за одночасного спрощення стадій виділення та очищення завдяки легкому вилученню побічної N,N'-дициклогексилсечовини, що підвищує технологічну привабливість методу. Продемонстрована добра відтворюваність і масштабованість синтезу створює реальні передумови для подальшої адаптації методики до напівпромислового й промислового рівнів, що є важливим з огляду на потребу у доступних та ефективних протипаразитарних препаратах.

### Мета і завдання дослідження

Метою даного дослідження є розробка нового, ефективного, селективного та технологічно привабливого методу синтезу ділоксаніду на основі використання дициклогексилкарбодііміду як конденсуючого агента, який би

відповідав принципам зеленої хімії та забезпечував одержання цільового аміду з високим виходом і відтворюваністю.

**Для досягнення поставленої мети** було сформульовано такі основні завдання дослідження:

- проаналізувати існуючі літературні підходи до синтезу ділоксаніду та його похідних, виявити їхні недоліки з погляду селективності, безпечності та екологічності;
- обґрунтувати доцільність використання дициклогексилкарбодіміду як ацилюючого/конденсуючого агента для одержання аміду 3 та дослідити особливості його дії в системі з N-метил-р-амінофенолом;
- оптимізувати умови однореакторного синтезу (природа та полярність розчинника, температура, тривалість реакції, порядок змішування реагентів і введення каталізатора DMAP) з метою досягнення максимально можливого виходу цільової сполуки за мінімізації побічних процесів;
- дослідити вплив каталізатора N,N-диметиламінопіридину на швидкість, селективність та вихід реакції, а також з'ясувати його роль у механізмі ацилювання (через утворення N-ацилпіридинієвого інтермедіату);
- оцінити відтворюваність та масштабованість запропонованої методики, перевіривши збереження селективності, виходу та чистоти ділоксаніду при переході від малих до збільшених об'ємів реакційної суміші, і визначити перспективи її подальшої адаптації до напівпромислових та промислових умов.

**Об'єктом даного дослідження** Об'єктом даного дослідження є процес синтезу ділоксаніду шляхом ацилювання N-метил-р-амінофенолу за участю дициклогексилкарбодіміду (DCC) у м'яких умовах органічного синтезу. Об'єкт охоплює сукупність хімічних перетворень, що відбуваються в системі «N-метил-р-амінофенол – дихлороцтова кислота (або її похідні) – DCC – DMAP – органічний розчинник», включно з утворенням проміжних O-ацилсечовинних та N-ацилпіридинієвих інтермедіатів і формуванням цільового аміду.

**Предметом даного дослідження** є закономірності перебігу реакції ацилювання N-метил-р-амінофенолу дихлороцтовою кислотою в присутності

дициклогексилкарбодііміду та DMAP, а також вплив природи розчинника, температури, тривалості реакції й умов каталізу на селективність, швидкість та вихід ділоксаніду. Особливу увагу зосереджено на вивченні утворення та реакційної здатності O-ацилсечовинних і N-ацилпіридинієвих проміжних продуктів, що визначають ефективність і масштабованість запропонованого методу синтезу.

**Методи дослідження.** Методи дослідження охоплюють сукупність синтетичних, аналітичних та фізико-хімічних підходів, спрямованих на розробку й оптимізацію методу одержання ділоксаніду. Основою роботи є органічний синтез з варіюванням природи розчинника, температури, тривалості реакції, порядку змішування реагентів та умов каталізу (зокрема за участю DCC і DMAP) з подальшим аналізом впливу цих параметрів на вихід і селективність процесу.

Для контролю перебігу реакцій та ідентифікації продуктів застосовували тонкошарову хроматографію (TLC та спектроскопічні методи (ЯМР-спектроскопію) для підтвердження структури аміду 3 та проміжних сполук. Оцінку відтворюваності та масштабованості методу здійснювали шляхом порівняння виходів, селективності та чистоти продукту за різних масштабів синтезу, що дозволило встановити практичну придатність розробленої методики для подальшого напівпромислового впровадження.

**Наукова новизна роботи.** Наукова новизна роботи полягає в розробці нового методу синтезу ділоксаніду, який ґрунтується на використанні дициклогексилкарбодііміду як конденсуючого агента для ацилювання N-метил-p-амінофенолу замість традиційних токсичних ціанідних систем і нестабільних ацилгалогенідів, що раніше застосовувалися для одержання цієї сполуки. Запропоновано та експериментально обґрунтовано одnoreакторний варіант синтезу, у якому оптимізовано природу розчинника, температурний режим, тривалість реакції та умови каталізу (зокрема за участю DMAP), що дозволило досягти майже кількісного виходу цільового аміду 3 за м'яких умов із мінімальним утворенням побічних продуктів.

Вперше для даної системи детально показано роль DMAP як каталізатора переносу ацильного фрагмента у DCC-опосередкованому ацилюванні N-метил-p-амінофенолу, з акцентом на участі N-ацилпіридинієвого інтермедіату в підвищенні швидкості та селективності формування амідного зв'язку. Встановлено закономірності впливу масштабу синтезу на вихід і селективність процесу та продемонстровано, що розроблена методика зберігає високі показники ефективності при переході до більших об'ємів, що розширює уявлення про можливості практичного використання DCC-опосередкованого підходу в синтезі ділоксаніду.

**Практичне значення** отриманих результатів Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні технологічно зручного, безпечнішого та відтворюваного методу синтезу ділоксаніду, який може бути використаний як основа для розробки лабораторних і напівпромислових регламентів отримання цієї субстанції. Запропонований підхід, що ґрунтується на застосуванні DCC та DMAP у м'яких умовах, дає змогу уникнути використання високотоксичних ціанідних систем і нестабільних ацилгалогенідів, зменшуючи екологічні та виробничі ризики й наближаючи процес до вимог зеленої хімії.

Отримані дані щодо оптимізації умов реакції (вибір дихлорометану як розчинника, температурний режим, тривалість процесу, режим каталізу) можуть бути безпосередньо застосовані для масштабування синтезу з мінімальними модифікаціями апаратурного оформлення, що спрощує впровадження методу в практику фармацевтичних і хіміко-технологічних лабораторій. Демонстрована висока селективність, стабільно високі виходи та добра масштабованість створюють передумови для використання розробленої методики як референтної при розробці нових лікарських форм і генеричних препаратів на основі ділоксаніду.

## Розділ 1. Огляд літератури

### Фармакологічні аспекти застосування ділоксаніду фууроату.

Ділоксанід фууроат — це синтетичний протипротозойний засіб із групи дихлорацетамідних похідних, який застосовують у вигляді естеру ділоксаніду з фууроєвою кислотою та відносять до люмінальних амебоцидів. Після перорального прийому препарат діє переважно в просвіті кишечника, де внаслідок гідролізу естерного зв'язку вивільняється активний ділоксанід, що знищує трофозоїти *Entamoeba histolytica* і пригнічує формування цист. Основним показанням до його застосування є лікування безсимптомного або малосимптомного кишкового амебіазу у носіїв цист з метою ерадикації люмінальних форм збудника та переривання епідемічного ланцюга передачі інфекції. Препарат також широко використовують як завершальний етап терапії після курсу тканинних амебоцидів, зокрема метронідазолу або тинідазолу, у хворих на симптоматичний амебіаз для усунення залишкових паразитів у кишечнику та зниження ризику рецидивів і хронічного носійства. Ділоксанід фууроат характеризується високою паразитологічною ефективністю, забезпечуючи елімінацію збудника у приблизно 80–90% випадків, що робить його одним із найбільш результативних люмінальних амебоцидів. Повільний гідроліз естеру сприяє підтриманню високих і тривалих концентрацій активної речовини в кишковому просвіті при мінімальному системному навантаженні. Порівняно з іншими препаратами цієї групи, такими як паромоміцин або йодохінол, ділоксанід фууроат зазвичай має кращий профіль безпеки та асоціюється переважно з легкими, зворотними побічними реакціями. Сучасні оглядові дослідження також підкреслюють перспективність подальшої оптимізації його хімічної структури й лікарських форм, що підтримує клінічну актуальність ділоксаніду фууроату в умовах зростання резистентності до інших протиамебних засобів.

Для детального вивчення важливості ділоксаніду в лікуванні паразитарних захворювань, слід спочатку детально зупинитися на викликах, які на сьогодні існують в цій галузі медицини. Зокрема, в оглядовій публікації детально проаналізовано сучасні підходи до фармакотерапії ентамебіазу,

розрізняючи тканинні (нітроїмідазоли) та люмінальні амебоциди, а також їх раціональне послідовне чи комбіноване застосування залежно від клінічної форми захворювання. Особливий акцент зроблено на оптимальній тривалості лікування, профілі безпеки й стратегіях запобігання рецидивам та поширенню інфекції, з урахуванням проблем токсичності й зростання толерантності до стандартних схем [1].

Огляд «Intestinale Parasitosen» систематизує сучасні на момент публікації уявлення про основні кишкові паразитарні інфекції людини, охоплюючи їх етіологію, клінічні прояви, діагностичні підходи та принципи лікування, а також підкреслюючи значення санітарно-гігієнічних заходів у профілактиці. Особливий акцент зроблено на поєднанні класичної мікроскопії зі серологічними й, у новіших оновленнях цієї тематики, молекулярними методами (ПЛР), що дозволяє підвищити чутливість виявлення інфекцій, особливо при низькому паразитарному навантаженні. [2].

В більш ранніх роботах [3] детально проаналізовано актуальні на момент виходу підходи до лікування малярії та амебіазу, акцентуючи увагу на необхідності індивідуалізованого підбору протипаразитарної терапії з урахуванням виду збудника, клінічної форми й тяжкості захворювання, а також епідеміологічного походження інфекції. Автор детально аналізує значення регіональних патернів резистентності *Plasmodium spp.* до хлорохіну та інших антималярійних засобів і підкреслює важливість оцінки супутніх факторів ризику — вагітності, дитячого віку, імунодефіцитних станів, серцево-судинних і ниркових захворювань — при виборі оптимальної схеми лікування. У розділі, присвяченому малярії, розмежовується терапія неускладнених і ускладнених форм, з описом застосування хлорохіну в регіонах без резистентності та переходу на мефлохін, галофантрин або комбіновані режими у зонах поширеної стійкості, тоді як при тяжкому перебігу наголошується на необхідності стаціонарного лікування, парентерального введення хініну в поєднанні з доксицикліном і ретельного контролю водного балансу для запобігання некардіогенному набряку легень. Для інфекцій, спричинених *P. vivax* і *P. ovale*, обґрунтовується застосування хлорохіну з обов'язковим додаванням примахіну

для ерадикації гіпнозоїтів і профілактики рецидивів із урахуванням можливого дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, а також підкреслюється залежність хемопротекції від регіону подорожі, тривалості перебування та профілю резистентності збудників. Розглядаючи амебіаз, автор чітко проводить межу між люмінальними й інвазивними формами захворювання: безсимптомне носійство патогенної *Entamoeba histolytica* потребує застосування люмінальних амебоцидів, насамперед ділоксаніду фууроату, тоді як інвазивні прояви — амебний коліт або абсцес печінки — вимагають курсу метронідазолу з подальшою ерадикацією люмінальних форм. Зазначається, що непатогенна *E. dispar* специфічного лікування не потребує, однак за неможливості лабораторної диференціації рекомендоване лікування всіх безсимптомних цистоспориїв з профілактичною метою. Окрему увагу приділено оцінці побічних ефектів нітроїмідазолів і люмінальних амебоцидів, необхідності повного завершення курсу терапії та лабораторного контролю ерадикації, а також тому, що остаточний вибір препаратів і тривалість лікування визначаються доступністю лікарських засобів у конкретному регіоні й чинними рекомендаціями з тропічної медицини.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволили узагальнити сучасні відомості про епідеміологію, патогенез, клініку, діагностику та лікування амебіази, з акцентом на диференціальну діагностику інвазивних форм, включно з амебичним колітом і печінковими абсцесами, та на роль комбінованої протипротозойної терапії [4]. Зокрема огляд [5] присвячений ензиматичному метаболізму лікарських засобів у кишечнику, розглядає участь кишкових ферментів і мікробіоти у біотрансформації препаратів, а також наслідки для біодоступності, ефективності й можливих лікарських взаємодій. Детальний аналіз сучасних підходів до лікування протозойних діарей у дітей і дорослих дозволив продиференціювати ефективність нітроїмідазолів, ділоксаніду фууроату, йодохінолу, паромоміцину, хлорохіну та комбінованих схем з урахуванням чутливості збудників і безпеки для пацієнтів [6].

Ділоксанід фуроат (ентамід фуроат) був розроблений у 1956 році та з'явився як представник нової генерації люмінальних амебоцидів у післявоєнний період. Систематичне клінічне застосування препарату при кишковому амеб'язі розгорнулося з початку 1960-х років, коли були опубліковані серії клінічних випробувань і він увійшов у практичні схеми лікування як стандартний люмінальний засіб.

Зокрема клінічні випробування ентаміду фуорату та споріднених сполук у нетропічних умовах, описаних у роботі [7] показали, що препарат особливо ефективний у цистозоїтів і може успішно використовуватися амбулаторно, хоча при тяжкому інвазивному амеб'язі його ефективність дещо нижча, ніж у тканинних амебоцидів. Результати подальших досліджень, висвітлених у публікації, присвяченій лікуванню гострої амебічної дизентерії, *entamide furoate* продемонстрували повне клінічне поліпшення й очищення калу від *E. histolytica* у кількох послідовних випадках, при цьому єдиним значущим побічним ефектом була легка езофагітна симптоматика в одного пацієнта [8].

Серія клінічних випадків, проведена в умовах Східної Африки, продемонструвала високу терапевтичну ефективність ділоксаніду фуорату при лікуванні гострої амебічної дизентерії. У більшості пацієнтів уже після одного стандартного курсу терапії спостерігалось швидке купірування клінічних симптомів — зменшення частоти та об'єму діарейних випорожнень, зникнення домішок крові й слизу, нормалізація загального стану та температури тіла — що супроводжувалося лабораторно підтвердженою ерадикацією *Entamoeba histolytica*. Важливо, що лікування характеризувалося доброю переносимістю і не супроводжувалося серйозними побічними реакціями, навіть за відсутності розширеного клініко-лабораторного моніторингу. Це підкреслює практичну цінність *entamide furoate* як доступного та ефективного засобу в умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я, де можливості госпіталізації, комбінованої терапії та тривалого спостереження за пацієнтами є суттєво обмеженими, а потреба в простих і надійних схемах лікування залишається особливо актуальною. [9].

У публікації початку 1960-х років узагальнено клінічний досвід застосування на той час нового амебоцидного препарату — ділоксаніду фууроату, в якій наведено переконливі дані про його високу клінічну та паразитологічну ефективність у хворих на кишковий амебіаз. Автори відзначають швидке зникнення основних симптомів захворювання та надійну ерадикацію *Entamoeba histolytica* після завершення курсу лікування, а також підкреслюють прийнятний профіль безпеки препарату, що проявлявся переважно легкими й оборотними побічними реакціями та доброю переносимістю у більшості пацієнтів [10]. Подальше вивчення терапевтичної активності ділоксаніду фууроату при кишковому амебіазі підтвердило його ефективність як люмінального засобу для ерадикації цист та лікування хронічних форм і підкреслюючи добру переносимість [11]. Ще одним підтвердженням перспективності цього препарату стало коротке клінічне дослідження, яке продемонструвало, що ділоксаніду фууроат ефективний у лікуванні гострої амебічної дизентерії, забезпечуючи високу частоту клінічного та паразитологічного вилікування в більшості пацієнтів, а побічні реакції були поодинокими й легкими [12].

Важливе місце ділоксаніду фууроат посів у боротьбі з амебічною дизентерією як один із перших ефективних люмінальних амебоцидів, що дозволив не лише купірувати клінічні прояви захворювання, а й досягати надійної ерадикації збудника з просвіту кишечника, тим самим зменшуючи ризик рецидивів і подальшого поширення інфекції. У невеликій серії пацієнтів із гострою амебічною дизентерією застосування **entamide furoate** у добовій дозі 30 мг/кг протягом 10 днів супроводжувалося швидким регресом основних симптомів, зокрема припиненням криваво-слизової діареї, зменшенням болю в животі та нормалізацією загального стану. Ефективність терапії підтверджувалася повною паразитологічною ерадикацією *Entamoeba histolytica* за результатами повторних копрологічних досліджень після завершення курсу лікування. Важливо, що препарат добре переносився хворими й не спричиняв суттєвих побічних ефектів, що додатково підкреслює його клінічну цінність, особливо в умовах обмежених ресурсів та при необхідності застосування

простих і безпечних схем лікування амебічної дизентерії. [13]. Повідомлення про результати лікування амебіазу ділоксанідом фууроатом (entamide furoate) у госпітальних хворих засвідчили його ефективність при гострій і хронічній кишковій формі, що згодом стало підґрунтям для ширшого застосування препарату як люмінального амебоциду [14].

Перші спроби комбінованого застосування ділоксаніду [15] були спрямовані на підвищення ефективності лікування амебічної дизентерії шляхом поєднання люмінальних і тканинних механізмів дії, що дозволяло одночасно впливати як на паразитів у просвіті кишечника, так і на інвазивні форми збудника. У межах дослідження пероральної хіміотерапії амебічної дизентерії було показано, що додавання хлорохіну до ділоксаніду фууроату достовірно підсилює його амебоцидну активність, забезпечуючи вищі показники паразитологічної ерадикації та швидше досягнення клінічного одужання порівняно з монотерапією. Комбінований режим сприяв більш повному зникненню кишкових симптомів, зменшенню тривалості діареї та швидшій нормалізації загального стану пацієнтів. Водночас автори відзначають, що така схема лікування характеризувалася прийнятною переносимістю й не супроводжувалася суттєвим зростанням частоти або тяжкості побічних реакцій, що на той час підтверджувало доцільність комбінованого підходу та заклало підґрунтя для подальших досліджень оптимальних протиамебних схем терапії. Клінічні спостереження показали, що комбінація ділоксаніду фууроату, тетрацикліну та хлорохіну ефективна при кишковому амебіазі, забезпечуючи високу частоту паразитологічноговилікування у стаціонарних та амбулаторних пацієнтів, особливо з тяжким або рецидивним перебігом [16].

У порівняльному клінічному дослідженні за участю дітей із гострою амебічною дизентерією оцінювали ефективність монотерапії метронідазолом у зіставленні з комбінованим режимом, що включав дегідроеметин, тетрациклін і ділоксанід фууроат. Отримані результати показали, що метронідазол забезпечує порівнянну терапевтичну ефективність за значно простішої схеми застосування, що зумовило його подальше утвердження та стандартизацію як препарату першої лінії для лікування амебічної дизентерії. [17]. Невелика серія випадків

амебічного абсцесу печінки показала, що поєднання метронідазолу з ділоксанідом фууроатом забезпечує швидке клінічне покращення та зменшення розмірів абсцесу, слугуючи ефективною консервативною альтернативою інвазивним втручанням у неускладнених хворих [18].

У статті, присвяченій недизентерійним формам кишкового амебіазу, проаналізовано легкі та хронічні варіанти інфекції, спричиненої *Entamoeba histolytica*, які перебігають без типової кривавої діареї й частіше маніфестують неспецифічними шлунково-кишковими скаргами або тривалим безсимптомним цистозносієм, що зберігає епідеміологічну небезпеку поширення збудника. До дослідження були залучені як безсимптомні носії цист, так і пацієнти з малосимптомним, хронічним перебігом захворювання, для якого характерні метеоризм, періодичний абдомінальний дискомфорт і нестійкі випорожнення без виражених домішок крові чи слизу; значну частину випадків виявляли у осіб, інфікованих під час перебування в тропічних і субтропічних регіонах. Діагноз підтверджували серією повторних копрологічних досліджень із виявленням цист *E. histolytica*, а критеріями вилікування вважали негативні результати трьох послідовних аналізів калу, проведених через один і три місяці після завершення терапії. Лікування здійснювали ділоксанідом фууроатом у стандартній дозі 500 мг тричі на добу протягом 10 днів, що відповідало класичній схемі застосування люмінальних амебоцидів при хронічному кишковому амебіазі та було спрямоване на ерадикацію паразита в просвіті кишечника. Автор підкреслює, що така терапія є простою в реалізації, придатною для амбулаторного застосування й не потребує складного клініко-лабораторного моніторингу. За результатами лікування паразитологічне й клінічне одужання було досягнуте у всіх безсимптомних цистозносіїв та у більшості пацієнтів із недизентерійним симптоматичним амебіазом, що відповідало загальному рівню вилікування близько 83% і підтверджувалося зникненням *E. histolytica* з контрольних зразків калу та суттєвим полегшенням або повною регресією шлунково-кишкових симптомів. Побічні ефекти мали переважно легкий характер і обмежувалися метеоризмом, без розвитку тяжких токсичних реакцій чи клінічно значущих лабораторних змін. На підставі

отриманих даних автор доходить висновку, що поєднання високої ефективності, мінімальної токсичності та зручності застосування надає ділоксаніду фууроату суттєві переваги й дозволяє рекомендувати його як препарат вибору для лікування недизентерійного кишкового амебіазу та ерадикації цист у безсимптомних носіїв [19].

У клінічному дослідженні, присвяченому терапії неінвазивних форм кишкового амебіазу, було проведено порівняльну оцінку монотерапії тинідазолом і комбінованого режиму, що поєднував тинідазол із ділоксаніду фууроатом. Отримані результати засвідчили високу клінічну ефективність обох схем щодо усунення симптомів захворювання та покращення загального стану пацієнтів. Водночас включення ділоксаніду фууроату до схеми лікування забезпечувало більш повну паразитологічну відповідь, зокрема підвищувало частоту ерадикації цист *Entamoeba histolytica* у частини хворих, що зменшувало ризик персистування збудника, подальшого цистоносійства та можливих рецидивів інфекції після завершення курсу терапії [20]. Більш масштабне проспективне спостереження, що охопило 217 пацієнтів із кишковим амебіазом та лямбліозом, дало змогу детально проаналізувати особливості клінічного перебігу цих інфекцій, ефективність відповіді на різні протипротозойні схеми лікування та спектр можливих побічних реакцій. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що при поєднаному перебігу амебіазу й лямбліозу перевагу слід надавати комбінованим терапевтичним режимам, які забезпечують більш повну ерадикацію збудників, стабільніший клінічний ефект і прийнятний профіль безпеки порівняно з монотерапією. [21].

Розроблені в ранніх клінічних і експериментальних дослідженнях комбіновані схеми застосування ділоксаніду у поєднанні з іншими протипротозойними препаратами були спрямовані на підвищення загальної ефективності терапії шляхом одночасного впливу на тканинні та люмінальні форми *Entamoeba histolytica*. Такий підхід дозволяв не лише досягати швидшого клінічного покращення, а й забезпечувати повнішу ерадикацію збудника та знижувати ризик рецидивів і хронічного цистоносійства. Зокрема, у роботі [22] наведено показовий клінічний випадок імунокомпетентного

пацієнта з амебозою прямої кишки — рідкісним псевдопухлинним ураженням, яке за ендоскопічними та радіологічними характеристиками повністю імітувало злоякісне новоутворення прямої кишки. Остаточний діагноз було встановлено лише після гістологічного дослідження біоптату з виявленням амебних уражень. Проведене комбіноване лікування метронідазолом як тканинним амебоцидом у поєднанні з ділоксаніду фууроатом, спрямованим на ерадикацію люмінальних форм паразита, забезпечило повне клінічне одужання пацієнта та регресію псевдотуморозного ураження без необхідності хірургічного втручання. Цей випадок наочно підтвердив доцільність комбінованих протиамебних схем, особливо при атипових і тяжких формах амебіази, які можуть маскуватися під онкологічну патологію. Комбінована таблетка (500 мг ділоксаніду фууроату + 400 мг метронідазолу тричі на добу 5 днів) у 54 пацієнтів з амебіазом та лямбліозом забезпечила 100% паразитологічне вилікування і понад 80–90% зникнення абдомінального болю при добрій переносимості [23].

Оглядові публікації, що узагальнюють результати клінічних і експериментальних досліджень, свідчать про те, що ділоксанід і надалі зберігає статус одного з ключових люмінальних амебоцидів для елімінації цистоносійства *Entamoeba histolytica*, насамперед у безсимптомних або малосимптомних пацієнтів. Хоча точний механізм його дії залишається остаточно не встановленим, найбільш обґрунтованою вважається гіпотеза про порушення синтезу білка у трофозоїтів *E. histolytica*, що пов'язують зі структурною подібністю молекули ділоксаніду до хлорамфеніколу. Припускають, що це зумовлює блокування трансляції мРНК, пригнічення утворення життєво необхідних білків паразита, деструкцію трофозоїтів і запобігання їх переходу у більш вірулентні та інвазивні цистні форми. У клінічній практиці препарат застосовують у вигляді ділоксаніду фууроату, який після перорального прийому гідролізується в кишечнику з утворенням активного ділоксаніду, забезпечуючи високі концентрації діючої речовини у просвіті товстої кишки за мінімальної системної експозиції. Завдяки переважно люмінальній дії ділоксанід ефективно елімінує трофозоїти та перешкоджає

формуванню інфекційних цист у кишковому просвіті, що зумовлює його використання як препарату вибору для санації безсимптомних носіїв, а також як етапної терапії після курсів 5-нітроїмідазолів при інвазивних формах амебіазу. За даними ретроспективних досліджень і систематизованих оглядів, застосування дилоксаніду фууроату забезпечує паразитологічну ерадикацію *E. histolytica* у 80–96 % безсимптомних цистоносіїв, що робить його одним із найбільш ефективних люмінальних засобів у цій групі пацієнтів. Поєднання дилоксаніду з метронідазолом або іншими тканинними амебоцидами дозволяє не лише купірувати інвазивний кишковий чи печінковий процес, а й істотно знизити ризик рецидиву завдяки повній санації просвіту кишечника від цист, що обґрунтовує його включення до сучасних схем терапії амебіазу [24].

Кишковий амебіаз залишається однією з актуальних проблем інфекційної патології, особливо в регіонах із високою ендемічністю та обмеженими ресурсами охорони здоров'я, що зумовлює необхідність раціонального вибору терапевтичних схем з урахуванням не лише ефективності, а й безпеки лікування. У цьому контексті важливого значення набувають порівняльні клінічні дослідження, спрямовані на зіставлення різних протиамебічних препаратів і режимів терапії. В одному з таких досліджень проведено порівняльну оцінку фуразолу та інших лікарських засобів, застосовуваних для лікування кишкового амебіазу, з аналізом показників клінічного одужання та паразитологічної ерадикації *Entamoeba histolytica*. Результати продемонстрували, що кілька терапевтичних схем забезпечують зіставний рівень клінічної ефективності та здатні досягати усунення збудника у значній частки пацієнтів. Водночас виявлено істотні відмінності в профілі безпеки та переносимості препаратів, зокрема щодо частоти й вираженості побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, нервової системи та загального самопочуття хворих. Автори підкреслюють, що саме різниця в небажаних ефектах і комплаєнсі може бути вирішальним чинником при виборі оптимальної схеми лікування, особливо для вразливих груп пацієнтів або за необхідності тривалих курсів терапії. Отримані дані обґрунтовують доцільність індивідуалізованого підходу до лікування кишкового амебіазу та врахування

співвідношення «ефективність–безпека» при формуванні клінічних рекомендацій [25].

У рамках експериментального дослідження *in vitro* було проведено порівняльну оцінку протиамебічної активності мефлохіну, дилоксаніду фууроату та низки стандартних амебоцидів щодо *Entamoeba histolytica*. Аналіз здійснювали на культурах трофозоїтів із використанням кількісних методів визначення життєздатності та інгібування росту, що дозволило об'єктивно зіставити амебоцидний потенціал досліджуваних сполук. Отримані результати засвідчили, що мефлохін проявляє виражену дозозалежну амебоцидну дію, швидко знижуючи життєздатність трофозоїтів і демонструючи ефективність, порівнянну або в окремих умовах вищу за класичні тканинні амебоциди. Водночас дилоксанід фууроат, хоча й поступався мефлохіну за силою прямої цитотоксичної дії *in vitro*, підтвердив свою характерну ефективність як люмінальний засіб, що реалізується насамперед у просвіті кишки й відповідає його клінічному профілю застосування. Автори підкреслюють, що такі результати не лише розширюють уявлення про потенціал репозиціонування мефлохіну як кандидата для протиамебічної терапії, а й підтверджують доцільність використання дилоксаніду фууроату у складі схем, спрямованих на санацію кишкового просвіту та ерадикацію цистоспоронозів, підкреслюючи комплементарність механізмів дії цих препаратів [26].

Методи таргетної доставки лікарських засобів, зокрема колоноспецифічні системи та так звані «розумні» гідрогелі, нині розглядаються як один із найбільш перспективних підходів до підвищення ефективності протипаразитарної терапії та одночасного зниження ризику системних побічних ефектів, що є особливо важливим для захворювань, локалізованих у товстій кишці. Актуальність таких підходів зумовлена як складною фізіологією шлунково-кишкового тракту, так і необхідністю забезпечити високу локальну концентрацію діючої речовини без її надмірного всмоктування у системний кровообіг. У цьому контексті дилоксанід фууроат є показовим прикладом препарату, фармакологічна ефективність якого безпосередньо пов'язана з його люмінальною дією: він проявляє максимальну активність у просвіті товстої

кишки, де локалізуються трофозоїти *Entamoeba histolytica*, і тому суттєво вирає від застосування систем контрольованого, рН-залежного вивільнення. Колонотропні системи доставки дозволяють досягати високих місцевих концентрацій дилоксаніду в зоні патологічного процесу за мінімального підвищення його рівня в системному кровотоці, що зменшує токсичне навантаження, ризик лікарських взаємодій і підвищує загальну безпеку терапії. Використання рН-чутливих, фермент-чутливих та «інтелектуальних» полімерних мереж, здатних реагувати на зміни кислотності та біохімічного середовища кишечника, забезпечує відстрочене й контрольоване вивільнення препарату, яке добре узгоджується з фізіологією товстої кишки та відкриває перспективи персоналізованого підходу до лікування інфекційних і запальних захворювань кишечника.

Показовими є результати досліджень, присвячених розробці хітозан-вмісних полімерних мереж для колоноспецифічної доставки дилоксаніду фууроату. У роботі Mahmood та співавт. [27] створено «розумні» полімерні мережі на основі хітозану та метакрилової кислоти з включенням монтморилонітової глини, які продемонстрували високий ступінь завантаження препарату (приблизно 64–77%) та чітко виражену рН-залежну поведінку. Зокрема, набухання таких систем було мінімальним у кислому середовищі шлунка, що пригнічує передчасне вивільнення діючої речовини, і суттєво посилювалося за значень рН, характерних для товстої кишки, забезпечуючи спрямовану доставку дилоксаніду до місця дії. Дані FTIR-спектроскопії, диференційної сканувальної калориметрії та термогравіметричного аналізу підтвердили формування стабільної, термостійкої полімерної мережі з підвищеною щільністю зшивок, що визначає керовану деградацію матриці та дифузю препарату. Автори обґрунтовують, що поєднання рН-чутливого набухання та регульованої структури мережі створює умови для ефективної колоноспецифічної терапії кишкового амебіазу й потенційно інших локальних патологій товстої кишки.

Подібний підхід реалізовано і в дослідженнях рН-чутливих гідрогелів на основі натрій альгінату та Carbopol 934P-co-poly(methacrylate), описаних

Mahmood та співавт. [28]. Отримані гідрогелі, синтезовані методом вільнорадикальної полімеризації, характеризувалися високим гель-фракційним вмістом (до близько 95%), значним ступенем набухання (понад 700%) та дуже високим рівнем завантаження дилоксаніду фуuratoу, що перевищував 80%. Профілі вивільнення чітко демонстрували мінімальний вихід препарату в кислому середовищі та інтенсивне, до 90%, вивільнення за нейтральних значень рН, характерних для товстої кишки. Особливої уваги заслуговує те, що формули з Carborol виявили найвищу мукоадгезію, що сприяє пролонгованому контакту системи зі слизовою оболонкою кишечника, а також задовільну біосумісність, що є критично важливим для клінічного застосування. Сукупність цих властивостей дозволяє розглядати альгінат-Carborol-вмісні гідрогелі як перспективну локальну, рН-керовану мукозальну систему доставки дилоксаніду фуuratoу для лікування інфекційних і запальних процесів товстої кишки.

Узагальнюючи наведені дані, можна зробити висновок, що розвиток колоноспецифічних систем доставки на основі «розумних» полімерних мереж і гідрогелів створює принципово нові можливості для оптимізації терапії кишкового амебіазу. Поєднання високого завантаження дилоксаніду фуuratoу, пригнічення його вивільнення у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту та контрольованої деградації і дифузії в умовах товстої кишки забезпечує підвищення терапевтичної ефективності при одночасному зниженні системних ризиків, що обґрунтовує подальший розвиток і впровадження таких таргетованих платформ у клінічну практику.

У ряді досліджень проведено всебічний аналіз комплексоутворення дилоксаніду фуuratoу з різними похідними  $\beta$ -циклодекстрину, спрямований на модифікацію його фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей. Показано, що молекула дилоксаніду фуuratoу здатна формувати стабільні комплекси включення, у яких гідрофобні фрагменти лікарської речовини локалізуються всередині порожнини макроциклу  $\beta$ -циклодекстрину, тоді як полярні групи орієнтовані назовні, у водне середовище. Такий тип супрамолекулярної організації підтверджено комплексом спектроскопічних і

термоаналітичних методів та свідчить про утворення впорядкованих асоціатів із чітко визначеною стехіометрією. Формування циклодекстринових комплексів супроводжується істотним підвищенням водорозчинності дилоксаніду фууроату та прискоренням його розчинення в умовах *in vitro*, що зумовлює більш швидке й повне вивільнення діючої речовини з лікарської форми. Очікується, що такі зміни можуть позитивно впливати на біодоступність препарату при пероральному застосуванні, сприяти зменшенню міжіндивідуальної варіабельності фармакокінетичних параметрів і, в перспективі, підвищувати клінічну ефективність дилоксаніду фууроату [29].

Дослідження спрямоване на розробку твердофазної лікарської форми, призначеної для терапії інфекції, спричиненої *Cryptosporidium parvum*, одного з клінічно значущих збудників криптоспоридіозу. У роботі детально описано технологічні підходи до отримання частинок активної лікарської форми, включно з вибором матриці, умов формування та стабілізації твердого носія, а також наведено результати їх всебічної фізико-хімічної характеристики з використанням сучасних аналітичних методів. Оцінено морфологічні параметри, розмірний розподіл, кристалічний стан і стабільність одержаних частинок, що дозволило обґрунтувати відтворюваність і технологічну придатність запропонованої форми. Проведені дослідження ефективності *in vivo* продемонстрували виражену протипаразитарну активність розробленої твердофазної системи, що підтверджує її здатність знижувати паразитарне навантаження та покращувати перебіг захворювання. Отримані результати свідчать про значний терапевтичний потенціал такої лікарської форми й обґрунтовують доцільність її подальшого розвитку як перспективного підходу до лікування криптоспоридіозу [30].

У роботі [31] авторами запропоновано й експериментально обґрунтовано підхід до підвищення адресної доставки дилоксаніду фууроату саме до товстої кишки як основного місця його терапевтичної дії. Шляхом цілеспрямованої модифікації лікарської форми вдалося суттєво змістити профіль вивільнення діючої речовини у дистальні відділи кишечника, мінімізувавши її передчасне вивільнення у шлунку та проксимальних сегментах тонкої кишки. Така

фармацевтична оптимізація забезпечує досягнення високих локальних концентрацій препарату в зоні локалізації трофозоїтів *Entamoeba histolytica*, що є критично важливим для ефективної люмінальної дії. Водночас зниження системної абсорбції створює передумови для зменшення частоти й вираженості системних побічних ефектів, не знижуючи антиамебічної активності дилоксаніду фуорату. Отримані результати підтверджують доцільність використання колоноспецифічних стратегій доставки як ефективного інструменту оптимізації безпеки та терапевтичної ефективності препаратів для лікування кишкового амебіазу.

У статті наведено серію клінічних спостережень амебічного абсцесу печінки — ускладнення інвазивного амебіазу, частота якого в умовах сучасної медицини істотно знизилася завдяки покращенню санітарно-епідеміологічного контролю та доступності ефективної протипротозойної терапії, однак він і надалі залишається клінічно значущою причиною лихоманки неясного генезу в ендемічних регіонах, а також серед осіб, які подорожують або тривалий час перебувають у країнах із високою поширеністю *Entamoeba histolytica*. Автор детально аналізує демографічні та епідеміологічні характеристики пацієнтів, включно з віком, статтю, соціальними чинниками, анамнестичними даними щодо подорожей, умов проживання та можливих джерел інфікування, наголошуючи на ключовій ролі ретельного збору анамнезу для раннього розпізнавання амебічної етіології ураження печінки та запобігання діагностичним помилкам. Значну увагу приділено клінічним проявам захворювання: описано типову тріаду симптомів, що включає гарячку, інтенсивний біль у правому підребер'ї та загальну слабкість, який часто супроводжується зниженням апетиту, схудненням і нічною пітливістю; у частини пацієнтів біль може іррадіювати в праве плече або лопатку, а також поєднуватися з ознаками плеврального подразнення чи реактивного плевриту. Поряд із класичними формами автор розглядає атипові клінічні варіанти амебічного абсцесу печінки, які можуть маскуватися під бактеріальний абсцес, первинні або метастатичні пухлинні ураження печінки, що суттєво ускладнює своєчасну діагностику. Лабораторні зміни зазвичай характеризуються

вираженим лейкоцитозом, підвищенням швидкості осідання еритроцитів і рівня С-реактивного білка, інколи — помірним підвищенням активності печінкових ферментів, тоді як показники білірубину часто залишаються в межах норми. Провідну роль у встановленні діагнозу відіграють методи візуалізації, зокрема ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія, які виявляють характерну гіпоехогенну або гіподенсну порожнину з чіткими контурами та відносно товстою стінкою, локалізовану переважно в правій частці печінки. Остаточне підтвердження амебічної природи ураження ґрунтується на позитивних серологічних тестах на *E. histolytica* у поєднанні з відсутністю бактеріального росту при мікробіологічному дослідженні пунктату, що дозволяє диференціювати амебічний абсцес від бактеріальних форм і обґрунтувати вибір специфічної протипрозоїної терапії [32].

У роботі [33] наведено комплексний фармакоеконічний аналіз стратегій лікування амебіазу в умовах системи охорони здоров'я Ефіопії, спрямований на оцінку клінічної ефективності та економічної доцільності різних терапевтичних підходів. У дослідженні порівнювали стандартну монотерапію метронідазолом із комбінованою схемою, що передбачала додавання дилоксаніду фуорату як люмінального амебоциду. Отримані результати засвідчили, що застосування комбінованої терапії достовірно підвищує частоту клінічного одужання пацієнтів і рівень повної паразитологічної ерадикації *Entamoeba histolytica*, зменшуючи ризик збереження цистосійства та розвитку рецидивів. Важливо, що покращення клінічних і паразитологічних показників супроводжувалося лише помірним зростанням прямих витрат на лікування, пов'язаних із вартістю додаткового препарату, без істотного збільшення загального фінансового навантаження на систему охорони здоров'я. З урахуванням зниження потреби в повторних курсах терапії, госпіталізаціях та лікуванні ускладнень комбінована схема продемонструвала сприятливе співвідношення «витрати–ефективність» і була визнана економічно обґрунтованою. Автори роблять висновок, що включення дилоксаніду фуорату до стандартних схем лікування амебіазу в країнах з обмеженими ресурсами є раціональним не лише з клінічної, а й з

фармакоекономічної точки зору, особливо в ендемічних регіонах із високим тягарем захворювання.

У пілотному клінічному дослідженні [34], проведеному серед пацієнтів із діареє-провідним синдромом та синдромом подразненого кишечника (IBS), асоційованих з інфекцією *Blastocystis*, було оцінено ефективність інтенсивної потрійної протипротозойної терапії, що включала дилоксанід фуроат, триметоприм/сульфаметоксазол та секнідазол, призначених упродовж 14 днів. Така комбінована схема продемонструвала паразитологічну ерадикацію збудника приблизно у 60 % хворих, що було підтверджено комплексним лабораторним контролем із використанням світлової мікроскопії, культуральних методів і полімеразної ланцюгової реакції. Отриманий рівень елімінації істотно перевищував показники, описані раніше для монотерапії метронідазолом, яка характеризується обмеженою ефективністю та високою частотою персистенції *Blastocystis*. Водночас результати дослідження засвідчили гетерогенність клінічної відповіді: попри успішне очищення калу від збудника, частина пацієнтів продовжувала скаржитися на збереження або лише незначне зменшення гастроінтестинальних симптомів, що вказує на складний і багатофакторний характер патогенезу симптомів при IBS-подібних станах.

Аналіз клінічної відповіді показав, що близько 60 % пацієнтів відзначали суб'єктивне покращення стану, яке проявлялося зменшенням частоти дефекацій, нормалізацією консистенції випорожнень, зниженням абдомінального дискомфорту та загальним покращенням самопочуття. Проте лише приблизно половина з цієї групи мала лабораторно підтверджену ерадикацію *Blastocystis*, тоді як у частини пацієнтів клінічне поліпшення спостерігалось без повного зникнення збудника, і навпаки — у деяких осіб, незважаючи на негативні паразитологічні тести, симптоми зберігалися. Така невідповідність між паразитологічними та клінічними результатами підкреслює, що роль *Blastocystis* у формуванні симптомів IBS є неоднозначною і може опосередковуватися порушеннями кишкової мікробіоти, імунної відповіді та вісцеральної чутливості.

Додатковий статистичний аналіз не виявив значущого зв'язку між досягненням клінічного ефекту чи паразитологічної ерадикації та віком пацієнтів, фактом попередньої антибактеріальної терапії, вихідним паразитарним навантаженням, субтипом *Blastocystis* або рівнем секреторного IgA. Єдиним фактором, що достовірно корелював з успішною елімінацією збудника, виявилася тривалість симптомів менше одного року, що може свідчити про кращу чутливість до терапії на ранніх стадіях захворювання. У сукупності ці результати підтверджують потенційну перевагу комбінованих схем лікування *Blastocystis*-асоційованих станів, водночас акцентуючи увагу на необхідності диференційованого підходу до оцінки клінічної значущості ерадикації збудника та подальших досліджень для уточнення критеріїв відбору пацієнтів, які найбільше виграють від такої терапії.

Автори роботи [35] дослідили біoadгезивні мікросфери на основі хітозану та полівінілового спирту як інноваційний експериментальний підхід до профілактики криптоспоридіозу, зосередивши увагу на ранніх етапах інфекційного процесу, зокрема на механізмах прикріплення *Cryptosporidium parvum* до ентероцитів. Запропонована стратегія ґрунтується не на прямій протипаразитарній дії, а на створенні фізико-хімічного бар'єра, здатного перешкоджати первинній адгезії ооцист до епітелію кишечника, що є критичним етапом у розвитку інфекції. Хітозан/полівініловоспиртові мікросфери було отримано методом емульсійно-отверджувальної технології, яка забезпечила формування частинок із відносно вузьким розподілом за розмірами, стабільною морфологією та вираженими біoadгезивними властивостями щодо ентероцитоподібних клітинних ліній *in vitro*. Ключову роль у реалізації біoadгезії відіграють поверхневі властивості хітозану, зокрема його катіонний заряд і здатність до утворення множинних водневих зв'язків, що сприяє тривалому утриманню мікросфер на клітинному моношарі та забезпечує щільний контакт із поверхнею епітелію. У результаті на поверхні ентероцитів формується фізичний і електростатичний бар'єр, який обмежує доступ ооцист до рецепторних структур клітин та знижує ймовірність формування стабільного комплексу «ооциста–клітина».

У ході *in vitro* експериментів продемонстровано статистично достовірне зменшення кількості ооцист *Cryptosporidium parvum*, що адгезуються до ентероцитів, при одночасній інкубації клітин із хітозан/PVA-мікросферами. Встановлено, що ступінь інгібування адгезії має чітку залежність від концентрації мікросфер та тривалості їх контакту з клітинним моношаром, що свідчить про дозо- та час-залежний характер ефекту. Автори інтерпретують отримані результати як наслідок поєднання двох механізмів: механічного «екранування» рецепторів на поверхні ентероцитів і можливих специфічних взаємодій між хітозаном та структурними компонентами ооцист, які додатково порушують процес прикріплення паразита. У сукупності ці ефекти істотно знижують ефективність первинної колонізації епітелію кишечника, що має принципове значення для профілактики інфекції.

Отримані дані дозволяють розглядати біоадгезивні хітозан/PVA-мікросфери як перспективну платформу для створення місцевих профілактичних засобів, зокрема пероральних суспензій або функціональних покриттів для ентеральних лікарських форм, спрямованих на зменшення ризику первинного заселення кишкового епітелію *Cryptosporidium parvum*. Водночас автори підкреслюють попередній характер отриманих результатів, оскільки дослідження обмежувалися моделями *in vitro*, і наголошують на необхідності подальших доклінічних досліджень *in vivo*. Такі дослідження мають включати оцінку безпеки та біосумісності мікросфер, тривалості та стабільності їх біоадгезії в умовах шлунково-кишкового тракту, можливого впливу на нормальну кишкову мікробіоту, а також перспектив комбінування біоадгезивних мікросфер із класичними антипаразитарними препаратами для досягнення додаткового профілактичного або терапевтичного ефекту.

Дослідження *in vitro* показало чутливість клінічних ізолятів *Dientamoeba fragilis* до низки протипротозойних препаратів (зокрема дилоксаніду фууроату, іодохінолу, метронидазолу, паромоміцину), що дозволило виділити найбільш активні засоби та надати рекомендації щодо оптимальної терапії дієнтамебіазу [36].

У публікації [37] детально описано спалах масового інфікування *Entamoeba histolytica* в спеціалізованому закладі для осіб з інтелектуальною недостатністю в Японії, який продемонстрував високу вразливість таких інституцій до поширення кишкових протозойних інфекцій. Автори наводять епідеміологічні дані щодо масштабів спалаху, показуючи значну поширеність як клінічно маніфестних форм амебіазу, так і безсимптомного цистносіїства серед мешканців та персоналу закладу. Особливу увагу приділено аналізу ймовірних шляхів передачі збудника, серед яких ключову роль відігравали фекально-оральний механізм, порушення правил особистої гігієни, тісні побутові контакти, а також труднощі дотримання санітарних норм у контингенті осіб із когнітивними порушеннями. У цій роботі розглянуто клінічні та організаційні труднощі лікування інфікованих пацієнтів, зокрема складність своєчасної діагностики, високу частоту безсимптомних форм, необхідність багаторазового лабораторного скринінгу та проблеми прихильності до терапії. Автори підкреслюють, що стандартні лікувальні підходи виявилися недостатньо ефективними без одночасної санації цистносіїв і чіткого дотримання протиепідемічних заходів. У відповідь на спалах було впроваджено комплексну програму контролю, яка включала масове обстеження мешканців і персоналу, поетапне призначення протипротозойної терапії з урахуванням люмінальних препаратів, посилення санітарно-гігієнічних заходів, навчання персоналу, а також корекцію внутрішніх протоколів догляду. Реалізація цих заходів дозволила суттєво знизити рівень інфікованості, перервати ланцюги передачі та запобігти повторним випадкам захворювання. Автори роблять висновок, що даний спалах підкреслює необхідність активного епідеміологічного нагляду, регулярного скринінгу та комплексного підходу до профілактики амебіазу в закладах тривалого перебування осіб із підвищеним ризиком інфікування.

В іншій публікації узагальнено клінічний досвід лікування кишкового амебіазу серед осіб з інтелектуальною інвалідністю, які перебували в умовах спеціалізованого реабілітаційного закладу, що дозволило висвітлити низку специфічних медичних та організаційних проблем, характерних для цієї групи

пацієнтів. Автори детально аналізують труднощі забезпечення належного комплаєнсу, зумовлені когнітивними порушеннями, поведінковими особливостями та обмеженою здатністю пацієнтів дотримуватися режиму прийому лікарських засобів, що нерідко призводило до неповного або перерваного курсу лікування. Значну увагу приділено високій частоті рецидивів захворювання, які пояснюються як збереженням цистозійства після стандартних курсів терапії, так і повторним інфікуванням у межах закладу внаслідок тісних побутових контактів та складності дотримання санітарно-гігієнічних норм. Окремо розглянуто проблему коінфекцій з іншими кишковими паразитами або бактеріальними збудниками, які ускладнюють клінічний перебіг амебіазу, маскують його симптоматику та знижують ефективність стандартних терапевтичних схем. Автори підкреслюють, що в таких умовах одноразові курси лікування часто є недостатніми, а досягнення повної паразитологічної ерадикації потребує тривалого медичного нагляду, регулярного лабораторного контролю та, за необхідності, повторних або комбінованих курсів протипротозойної терапії. У роботі робиться висновок, що успішне лікування кишкового амебіазу в осіб з інтелектуальною інвалідністю можливе лише за умови інтегрованого підходу, який поєднує фармакотерапію, організаційні заходи, санітарно-гігієнічний контроль і активну участь медичного персоналу та опікунів у процесі лікування та профілактики рецидивів [38].

Детальний клінічний випадок амебами ободової кишки, поєднаної з амебічним абсцесом печінки, який за сукупністю клінічних проявів і даних інструментальних методів обстеження практично не відрізнявся від метастатичного колоректального раку розглянуто у публікації [39]. Автори описують, що пацієнт звернувся зі скаргами на прогресуючий абдомінальний біль, втрату маси тіла, анемію та тривалу гарячку, тоді як результати ендоскопічного дослідження та комп'ютерної томографії виявили пухлиноподібне утворення в ободовій кишці у поєднанні з вогнищевим ураженням печінки, що розцінювалося як можливі метастази. Така клініко-радіологічна картина зумовила первинну підозру на злоякісне новоутворення та

створила значні труднощі в диференційній діагностиці. Вирішальну роль у встановленні правильного діагнозу відіграло гістологічне дослідження біопсійного матеріалу, яке продемонструвало характерні ознаки амебічного ураження з виявленням трофозоїтів *Entamoeba histolytica* та відсутністю морфологічних критеріїв злякисного процесу. Після верифікації амебічної природи захворювання пацієнту було призначено специфічну протиамебічну терапію, що включала тканинні та люмінальні амебоциди, на тлі якої відзначено швидку клінічну позитивну динаміку, регрес пухлиноподібного утворення в кишці та зменшення розмірів печінкового абсцесу без необхідності хірургічного втручання. Автори підкреслюють, що даний випадок ілюструє важливість урахування амебіазу в диференційній діагностиці пухлинних уражень товстої кишки та печінки, особливо у пацієнтів з відповідним епідеміологічним анамнезом, і демонструє високу ефективність своєчасно розпочатої етіотропної терапії.

Робота описує створення конканавалін-А-кон'югованих мукоадгезивних мікросфер для колоректальної доставки дилоксаніду фууроату; показано тривале локальне вивільнення препарату, підвищену адгезію до слизової товстої кишки та перспективність такого підходу для цільової терапії амебіазу [40].

Ще одне дослідження присвячене поглибленому вивченню хімічної стабільності дилоксаніду фууроату в умовах, що моделюють його проходження через шлунково-кишковий тракт, і має важливе прикладне значення для раціонального проєктування пероральних лікарських форм [41]. Автори проаналізували поведінку сполуки в буферних системах із різними значеннями рН, у модельних шлункових середовищах з кислотою реакцією та в умовах, наближених до кишкового і колонотропного рН, а також за підвищених температур, оцінюючи швидкість розпаду препарату та кінетичні закономірності його деградації. У ході дослідження були визначені кількісні параметри хімічної стійкості, зокрема константи швидкості реакцій і періоди напіврозпаду, що дозволило зіставити чутливість молекули до кислотного й лужного гідролізу та впливу температурного чинника. Показано, що дилоксанід фууроат зазнає переважно гідролітичного розщеплення з утворенням

відповідних продуктів деградації, зумовлених, зокрема, розривом ефірного зв'язку фуратного фрагмента, причому інтенсивність цього процесу істотно залежить від кислотності середовища. Окреслено діапазони рН, у яких сполука є найменш стабільною через прискорений кислотний або лужний гідроліз, а також інтервали, де швидкість деградації мінімальна, що має принципове значення для вибору допоміжних речовин і типу захисної оболонки. Підвищення температури, відповідно до закономірностей хімічної кінетики, призводило до зростання швидкості розпаду, що дало змогу розрахувати енергетичні характеристики процесу, зокрема енергію активації, і спрогнозувати стабільність препарату за різних умов зберігання. У модельній шлунковій рідині деградація дилоксаніду фууроату відбувалася інтенсивніше, ніж у нейтральних або кишкових середовищах, тоді як за умов, наближених до рН товстої кишки, активність сполуки зберігалася значно довше, що узгоджується з її фармакологічним профілем як люмінального амебоциду. Сукупність отриманих даних підкреслює необхідність урахування рН-чутливості та термолабільності дилоксаніду фууроату при створенні пероральних лікарських форм і обґрунтовує доцільність використання рН-захисних або кишково-розчинних оболонок, а також спеціально підібраних допоміжних компонентів для мінімізації деградації в шлунку та забезпечення вивільнення препарату в більш сприятливому для стабільності середовищі. Визначені кінетичні й стабілізаційні параметри можуть слугувати вихідними орієнтирами для розробки колоноспецифічних систем доставки, зокрема гідрогелів і «розумних» полімерних мереж, у яких поєднуються оптимальна хімічна стабільність молекули та максимальна фармакологічна ефективність у місці дії.

У роботі [42] аналізується зв'язок терапевтичної й токсичної активності метронидазолу, еметину та дилоксаніду фууроату з їхніми сольвохромними властивостями; показано, що параметри розчинника та електронні характеристики молекул можуть частково пояснювати відмінності в ефективності та токсичності.

Експериментальне дослідження показало, що еметин, метронидазол і дилоксанід фуруат спричиняють втрату фосфоліпідів у цільній крові кіз *in vitro*; зміни корелювали з їхніми сольвохромними параметрами, що дозволило авторам припустити можливий механізм токсичної дії на клітинні мембрани [43].

Дослідження у чоловіків, які мають секс із чоловіками, показало, що метронідазол, тинідазол і дилоксанід фуруат ефективно усувають безсимптомний амебіаз; частина пацієнтів потребувала комбінованих курсів, а вибір препарату залежав від переносимості та протипоказань [44].

У ретроспективній серії, що охопила 14 років досвіду застосування дилоксаніду фуруату в США, продемонстровано високу ефективність препарату для лікування безсимптомних цистозоїв *Entamoeba histolytica*: серед осіб, які отримали повний 10-денний курс і мали контрольне обстеження калу не раніше ніж через 14 днів, паразитологічне очищення досягалося приблизно у 86% випадків уже після одного курсу терапії, тоді як зареєстровані побічні ефекти (переважно метеоризм, діарея/спазми, нудота, головний біль) спостерігалися лише приблизно в 14% курсів лікування, були нечастими, переважно легкого характеру й особливо рідко відзначалися у дітей віком 20 місяців – 10 років, що загалом підтверджує хорошу переносимість і доцільність використання дилоксаніду фуруату як препарату вибору для ерадикації безсимптомних носіїв цист [45].

### **Сучасні підходи до синтезу дилоксаніду фуорату**

Проведений огляд патентних і наукових джерел показує, що первинних документів, у яких би безпосередньо й детально описувався спосіб синтезу дилоксаніду або дилоксаніду фуруату, у відкритих сучасних базах даних виявити не вдалося. Цілеспрямований пошук не підтвердив наявності окремих патентних сімей, присвячених саме одержанню цієї діючої речовини. Натомість у доступних патентних матеріалах дилоксанід фуруат зазвичай фігурує лише як відомий компонент лікарських композицій або схем терапії без розкриття власне методики його синтезу, а реклаमाції зосереджені на фармакологічному застосуванні, поєднанні з іншими препаратами чи способах лікування.

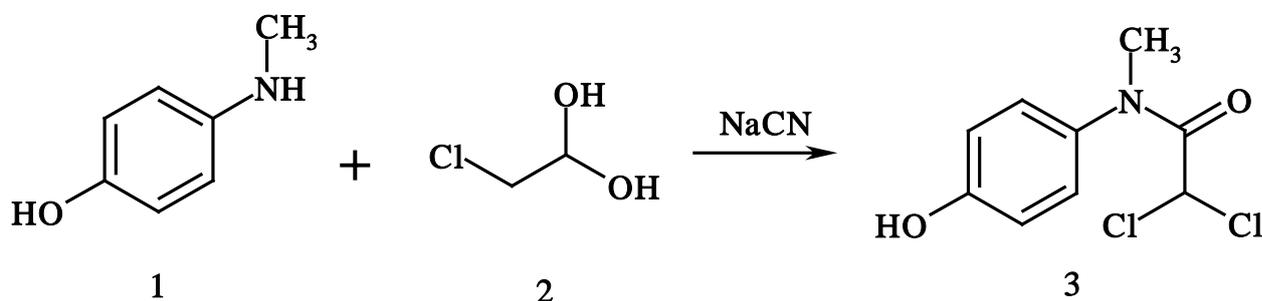
В окремих документах розглядаються загальні підходи до синтезу фууроатних похідних або споріднених сполук, які потенційно можуть бути використані як проміжні стадії, проте вони не містять специфічних описів і вимог, що дозволяли б однозначно ідентифікувати спосіб синтезу саме дилоксаніду фууроату. Це свідчить про те, що розробка та первинне впровадження його синтетичних маршрутів відбувалися переважно в ранній період розвитку препарату й були зафіксовані головним чином у наукових публікаціях, оглядових роботах і довідниковій літературі або в старих патентних джерелах, які нині не індексуються або малодоступні в сучасних електронних базах.

Водночас у пізніших наукових працях питання синтезу дилоксаніду та його фууроатного естеру вже розглядалися значно докладніше, з аналізом альтернативних синтетичних підходів, умов реакцій і можливостей оптимізації процесу. Таким чином, відсутність чітко ідентифікованих первинних патентів на спосіб синтезу не означає відсутності відпрацьованих методик, а радше відображає історичну специфіку розвитку препарату: сучасний масив інформації зосереджений не на патентуванні синтезу діючої речовини, а на її фармакологічному застосуванні, комбінованих схемах лікування та вдосконаленні лікарських форм.

Класичний підхід до синтезу дилоксаніду фууроату ґрунтується на послідовній функціоналізації *N*-метил-*n*-амінофенолу, яка реалізується через поетапне введення дихлороацетильного фрагмента з подальшим формуванням естерної функції. На першій стадії вихідний *N*-метил-*n*-амінофенол зазнає ацилювання дихлороцтовою кислотою або її активованими похідними з утворенням відповідного дихлороацетаміду, що формує ключовий амідний фрагмент молекули дилоксаніду. Отримана проміжна сполука слугує основою для наступної стадії синтезу, на якій здійснюють естерифікацію фенольної гідроксильної групи фуран-2-карбоною кислотою або її реакційно здатними похідними. У результаті такої двостадійної послідовності формується дилоксанід фууроат, у структурі якого поєднано дихлороацетамідний та фууратний фрагменти, що визначають фармакологічні властивості сполуки.

Зазначена схема є концептуально простою, ґрунтується на доступних вихідних реагентах і протягом тривалого часу розглядається як базовий синтетичний маршрут отримання дилоксаніду фууроату [46].

Стадія 1.



На першій стадії синтезу ключовим завданням є забезпечення хімічної селективності, оскільки N-метил-p-амінофенол є біфункціональною сполукою з двома потенційно реакційноздатними центрами — вторинною аміногрупою та фенольним гідроксилем. Обидві ці групи можуть ацилюватися хлорангідрідами карбонових кислот, що створює умови для конкурентного або навіть одночасного N- та O-ацилювання. За недостатнього контролю параметрів процесу це призводить до утворення суміші N-ацильованих, O-ацильованих та N,O-діацильованих продуктів, ускладнює стадію очищення і знижує вихід цільового аміду.

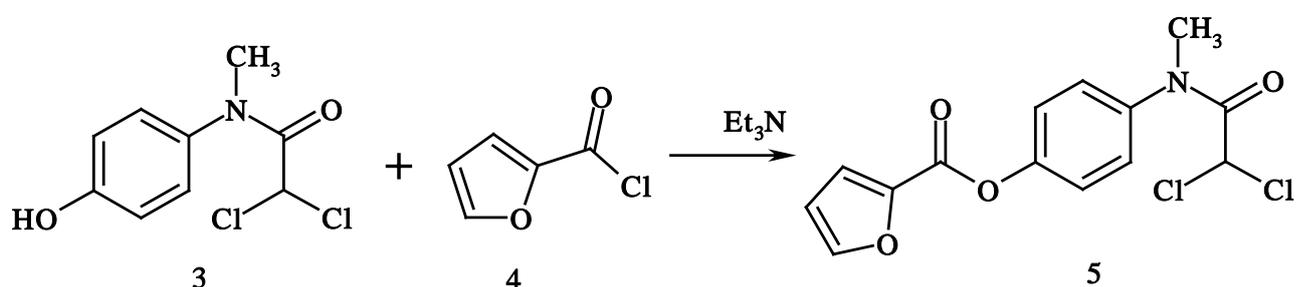
Тому на цьому етапі принципове значення мають вивараний вибір ацилювального реагента, розчинника, температурного режиму, порядку додавання реагентів, а також застосування основ або інших модифікаторів, що регулюють реакційну здатність функціональних груп. З практичної точки зору пріоритетним є селективне ацилювання аміногрупи, оскільки саме N-дихлороацетильне похідне виступає необхідним проміжним продуктом для подальшого одержання дилоксаніду фууроату, тоді як небажане O-ацилювання або діацилювання потребує додаткових коригувальних операцій або призводить до безповоротних втрат вихідної речовини.

Ще одним суттєвим ускладненням першої стадії синтезу є низька хімічна стійкість хлорангідриду дихлороцтової кислоти [47]. Навіть його одержання шляхом взаємодії дихлороцтової кислоти з тіонілхлоридом за вкрай м'яких

умов часто супроводжується побічними процесами, зокрема елімінуванням хлороводню, що призводить до утворення суміші продуктів деградації. Такі процеси знижують чистоту й реакційну здатність утвореного хлорангідриду, ускладнюють відтворюваність стадії ацилювання та негативно впливають на сумарний вихід цільового аміду, що потребує або використання альтернативних ацилювальних агентів, або додаткової стабілізації та контролю умов синтезу.

Для мінімізації зазначених проблем у початковому варіанті синтетичної схеми було запропоновано альтернативний підхід, що передбачає взаємодію *N*-метил-*p*-амінофенолу з гідратом хлоральдегіду. Така трансформація дозволяє уникнути використання нестабільного хлорангідриду дихлорооцтової кислоти та зменшити ризик неконтрольованих побічних процесів на стадії ацилювання. Водночас реалізація цього підходу потребує застосування високотоксичного ціаніду калію, який використовується як реагент або каталізатор у відповідному перетворенні. Наявність ціаніду калію суттєво ускладнює дотримання вимог промислової та екологічної безпеки, потребує спеціальних умов поводження з відходами та істотно обмежує можливості масштабування синтезу. У результаті, попри певні технологічні переваги, цей маршрут не відповідає сучасним принципам «зеленої хімії» та розглядається як малопридатний для впровадження у великомасштабне виробництво.

Стадія 2.



Другий етап синтетичної послідовності, що полягає у взаємодії аміду 3 з хлорангідридом фуран-2-карбонової кислоти, з технологічної точки зору є значно менш проблемним і добре відпрацьованим. Хлорангідрид фуран-2-карбонової кислоти легко одержують *in situ* з відповідної, комерційно доступної кислоти дією тіонілхлориду за загальновідомими та відтворюваними

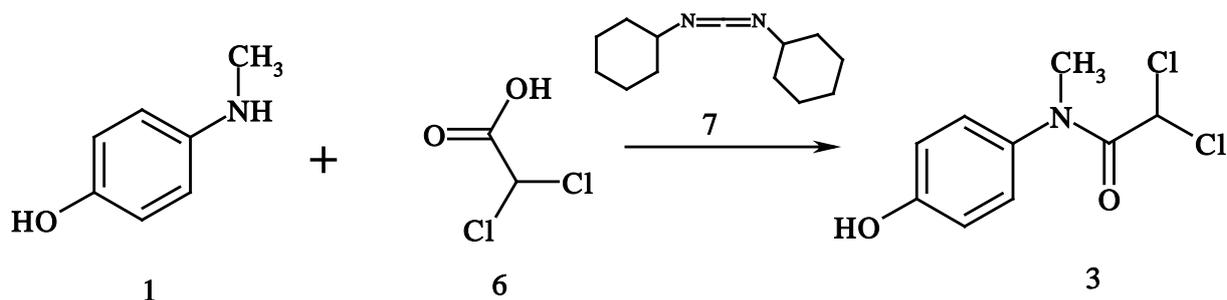
методиками, які не потребують спеціальних умов і забезпечують високу реакційну здатність ацилювального агента. Сам процес ацилювання фенольного гідроксилу аміду 3 відбувається у присутності органічних основ, таких як триетиламін або піридин, які виконують роль акцепторів хлороводню та сприяють перебігу реакції за м'яких умов. Як середовище реакції зазвичай використовують неполярні або полярні апротонні розчинники, що забезпечує добру розчинність реагентів і контрольовану швидкість ацилювання. Реакція проходить селективно з утворенням цільового фуратного естеру без істотного утворення побічних продуктів, що позитивно позначається на сумарному виході. Виділення дилоксаніду фуроату з реакційної суміші не становить труднощів: залишки реагентів та побічні домішки ефективно видаляються стандартними методами обробки, а остаточне очищення легко досягається перекристалізацією. Завдяки цьому друга стадія характеризується високою відтворюваністю, технологічною простотою та добре масштабується, що вигідно контрастує з проблемними аспектами першої стадії синтезу.

## Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Реагенти для виконання експерименту та розчинники відповідали кваліфікації «ч.д.а.». і люб'язно надані компанією Enamine Ltd (Київ, Україна) ЯМР-спектри визначали на приладі Varian VXR-400, 400 МГц для  $^1\text{H}$  та 101 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) у розчинах  $\text{DMSO-d}_6$  (TMS - внутрішній стандарт). Хімічні зсуви ( $\delta$ ) та константи спінової взаємодії (J) наведено у ppm та Гц.

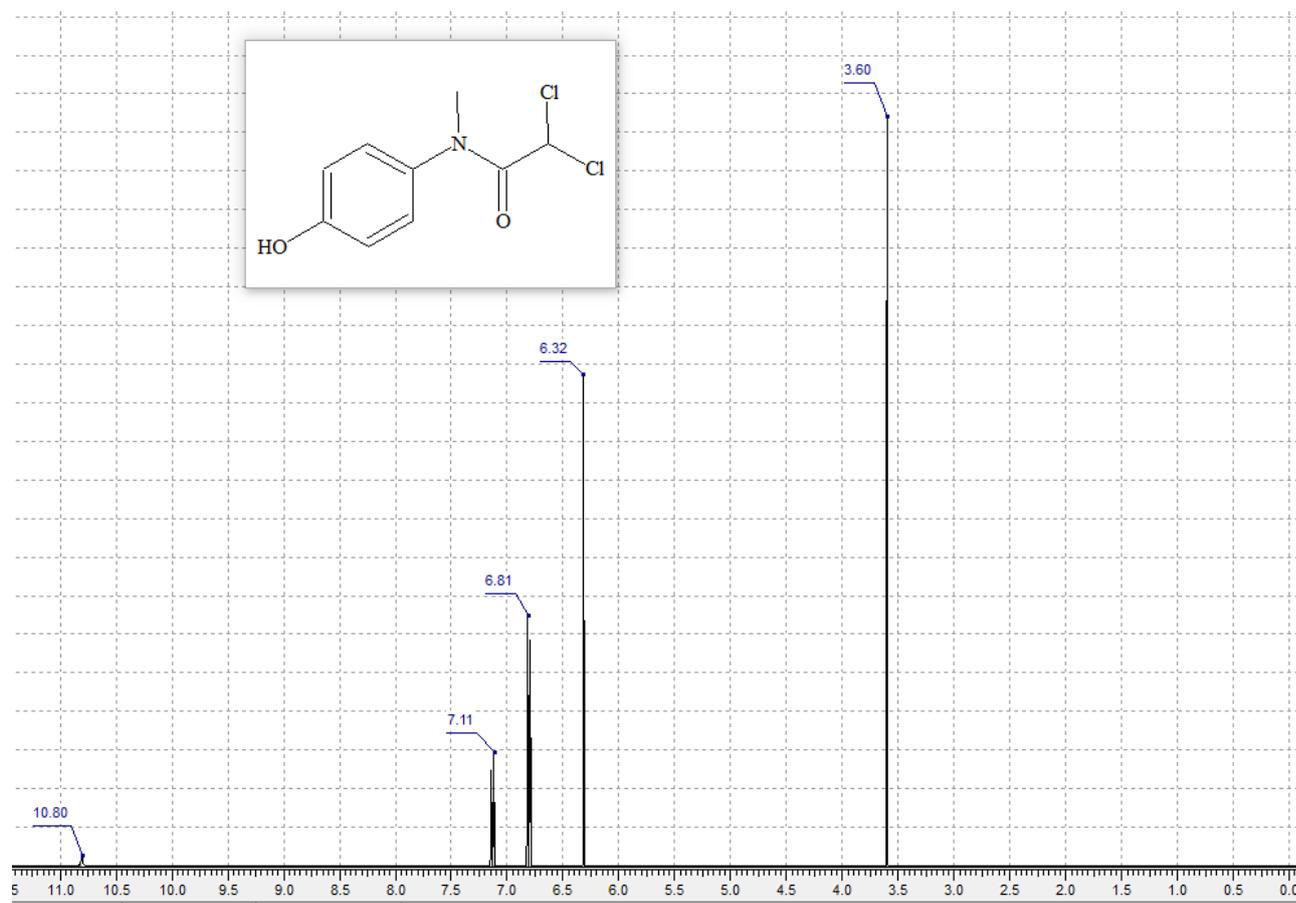
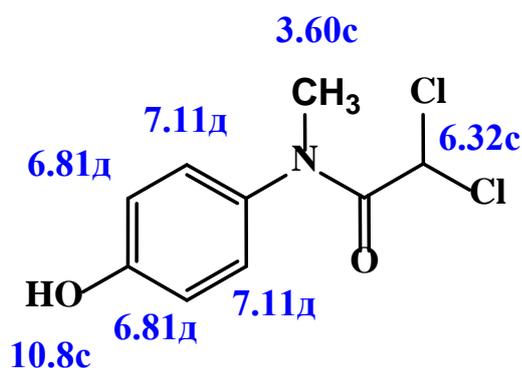
LC-MS-спектри фіксували за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), що містить діодно-матричний детектор та мас-селективний детектор Agilent LC/MSD SL. Температури плавлення визначали апаратом Кофлера.

### Схема синтезу

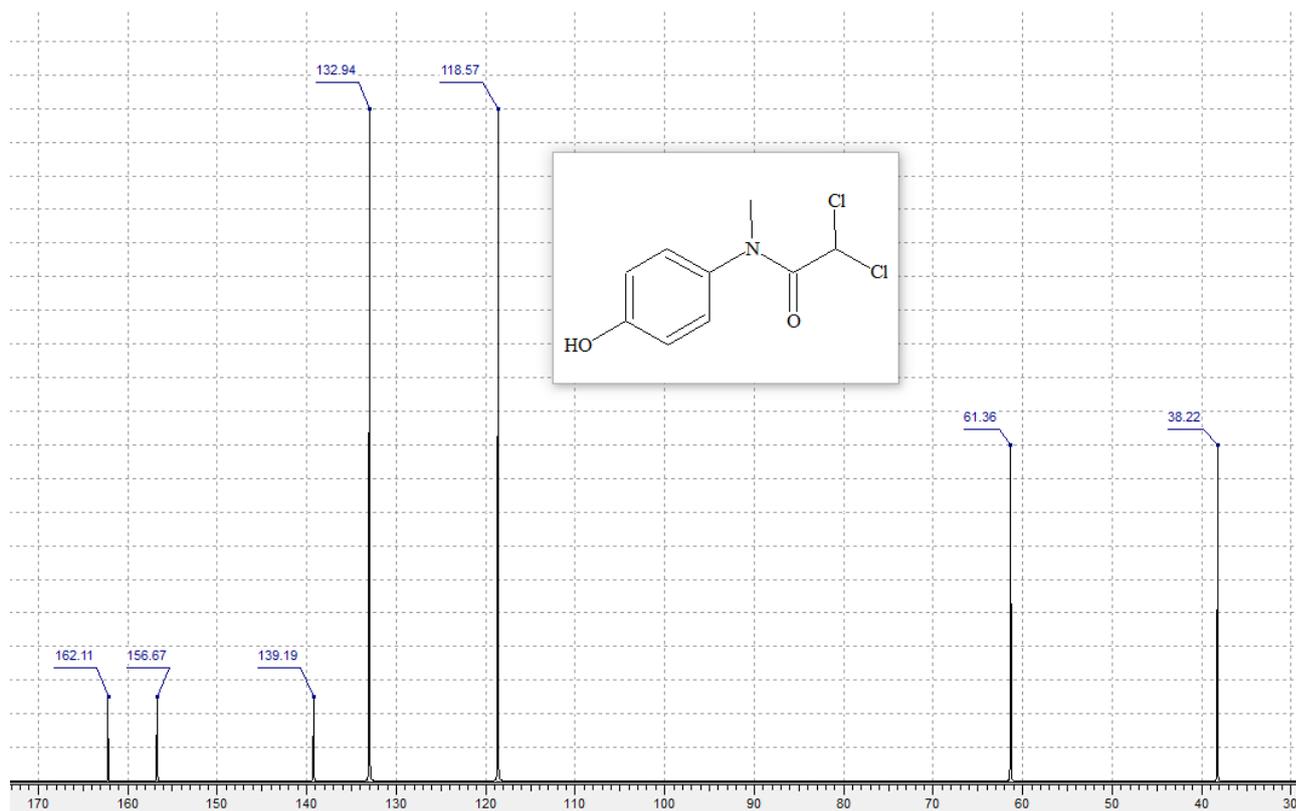
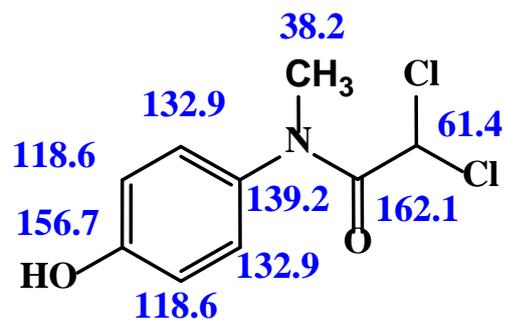


**Методика синтезу.** До 1 еквіваленту розчину амінофенолу **1** у 20-ти кратному об'ємі відповідного розчинника додавали 1 еквівалент дициклогексилкарбодіміду (ДЦК) і 1 еквівалент дихлорооцтової кислоти **6**. Отриману реакційну суміш перемішували при певній температурі впродовж зазначеного у таблиці 1 часу. Контролювали завершення реакції з допомогою тонкошарової хроматографії. Після завершення реакції осад дициклогексилсечовини, що утворився, відфільтровували, фільтрат випарювали. Осад сушили і чистили додатково хроматографічно.

MS, m/z (%): 235(100) [M+1]



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

### Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Як було зазначено у літературному огляді, процес безпосереднього ацилювання N-метиламінофенолу виявився ненадійним через дві головні причини: складність отримання хлорангідриду дихлороцтової кислоти та низьку селективність реакції. Альтернативний маршрут, що передбачає використання ціанідів, хоча і забезпечує високі виходи цільового аміду, не відповідає сучасним принципам зеленої хімії, оскільки пов'язаний із застосуванням токсичних і екологічно небезпечних реагентів. У зв'язку з цим виникла необхідність створення більш безпечного, ефективного та селективного методу синтезу, здатного забезпечити одержання сполуки 3 з високим виходом без використання шкідливих реагентів. Із появою практичного та високореакційноздатного ацилюючого агента — дициклогексилкарбодііміду (DCC) — відкрилися можливості для розроблення оновленого підходу, який поєднує високу ефективність, відтворюваність та відповідність екологічним вимогам сучасного органічного синтезу [48].

Дициклогексилкарбодіімід (DCC) є класичним представником карбодіімідних реагентів і широко використовується в органічному синтезі як ефективний зневоднювальний та конденсуючий агент. Основною сферою його застосування є активація карбонових кислот з подальшим утворенням амідних, складноефірних та ангідридних зв'язків у м'яких умовах, що має особливе значення при роботі з функціоналізованими та термолабільними субстратами. Механізм дії DCC полягає в утворенні реакційноздатного O-ацилсечовинного проміжного продукту, який характеризується високою електрофільністю ацильного фрагмента та легко вступає в реакцію з нуклеофілами, зокрема амінами або спиртами, з утворенням відповідних амідів або естерів [49]. Побічним продуктом таких перетворень є дициклогексилсечовина (DCU), що має низьку розчинність у більшості органічних розчинників і, як правило, легко видаляється фільтрацією, суттєво спрощуючи очищення цільових сполук.

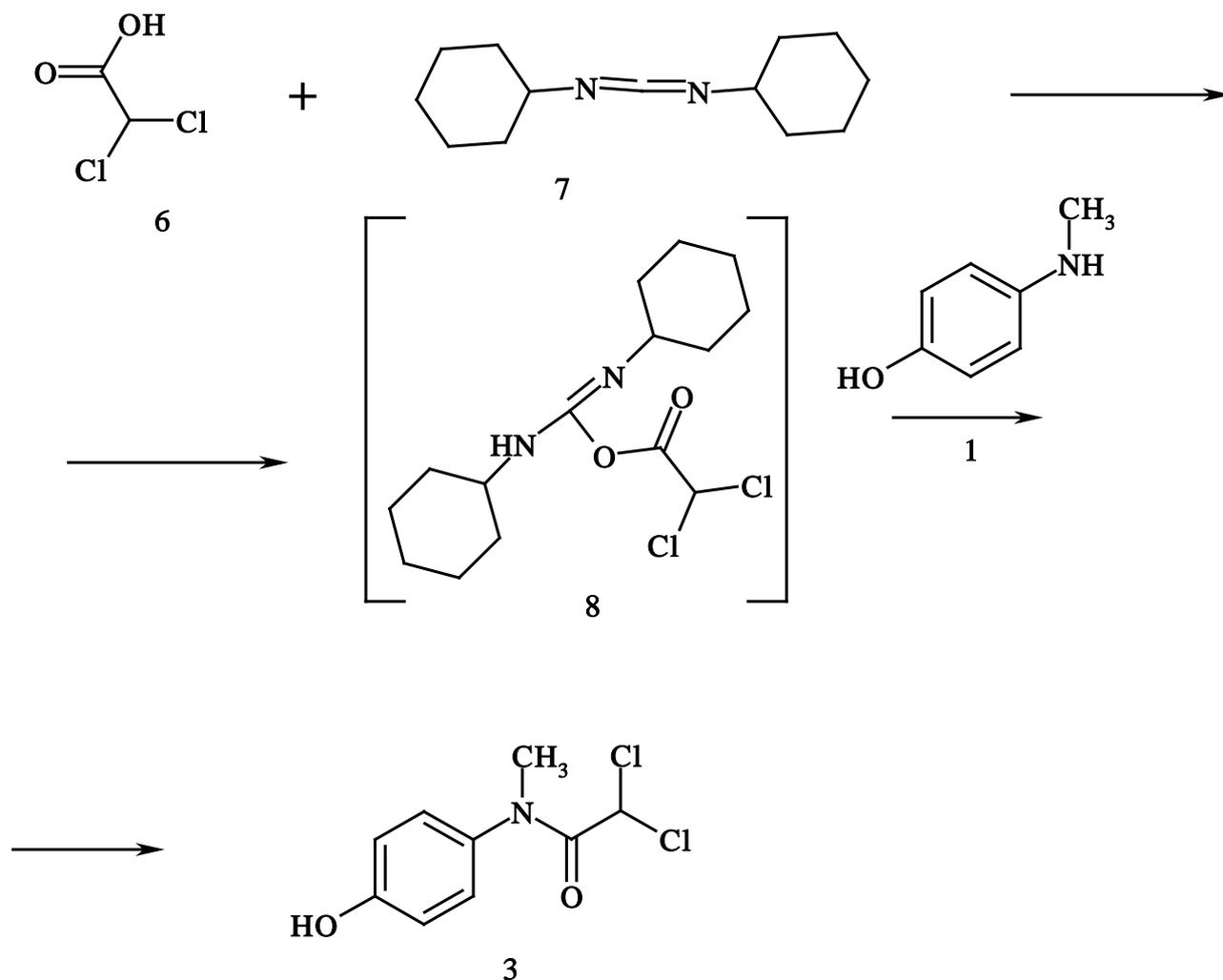
Реакції за участю DCC зазвичай проводять при кімнатній температурі або при незначному нагріванні в дихлорметані, тетрагідрофурані, диметилформаміді або їх сумішах, що мінімізує ризик побічних процесів і

деградації чутливих молекул. Для підвищення швидкості реакції, виходів і селективності часто застосовують каталізатори переносу ацильного фрагмента, зокрема DMAP, HOBT, HOAt або Oxyma, використання яких дозволяє істотно знизити ступінь рацемізації та забезпечити контрольоване утворення амідного зв'язку, що є критично важливим у пептидному синтезі. Завдяки цим властивостям DCC залишається одним із найбільш уживаних реагентів у класичному рідиннофазному та твердофазному пептидному синтезі, а також у синтезі простих і функціоналізованих амідів, що мають фармацевтичне значення. Окрім амідуювання, DCC широко застосовують для одержання естерів і ангідридів карбонових кислот, а також у низці дегідратаційних перетворень, зокрема для перетворення первинних амідів у нітрили та дегідратації  $\beta$ -гідроксикетонів до відповідних  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів, що додатково підкреслює його універсальність як реагента для селективного видалення молекули води в органічному синтезі.

Нами розроблено ефективну та відтворювану методику синтезу, яка забезпечує одержання амиду **3** з високими виходами та стабільними якісними показниками. Запропонований підхід характеризується м'якими умовами проведення реакції, використанням доступних реагентів і стандартного лабораторного обладнання, що мінімізує утворення побічних продуктів та спрощує стадії виділення й очищення цільової сполуки. Методика добре масштабується, демонструє високу селективність процесу та може бути рекомендована для подальшого використання як у дослідницькій практиці, так і при напівпромисловому впровадженні.

Ймовірний механізм реакції передбачає попереднє утворення реакційноздатного проміжного ацилпохідного **8**, яке на наступній стадії вступає у нуклеофільну взаємодію з амінофенолом з утворенням цільового продукту. Побічним продуктом процесу є *N,N'*-дициклогексилсечовина, яка завдяки низькій розчинності в більшості органічних розчинників легко відокремлюється від реакційної суміші шляхом фільтрації, що суттєво спрощує виділення та очищення кінцевої сполуки.

Механізм реакції.



У ході досліджень нами було поглиблено та оптимізовано умови проведення однореакторного синтезу, що дало змогу істотно підвищити ефективність процесу та досягти майже кількісного виходу цільового продукту. Проведена оптимізація охоплювала цілеспрямований підбір природи та полярності розчинника, тривалості перебігу реакції, температурного режиму, а також часу та способу введення каталізатора, що в комплексі забезпечило стабільне одержання високого виходу цільової сполуки. Додатково було встановлено, що раціональний вибір цих параметрів мінімізує побічні процеси, полегшує ізолювання продукту та підвищує відтворюваність синтетичної процедури.

Дослідження впливу природи розчинника на перебіг хімічного перетворення із залученням бензену, тетрагідрофурану та дихлорометану показало, що найбільш доцільним серед них є дихлорометан. На відміну від бензену, використання дихлорометану забезпечувало вищу гомогенність

реагентної системи, що сприятливо позначалося на повноті перетворення та підвищенні виходу цільового продукту.

Проведення реакції в тетрагідрофурані давало амід 3 з виходом, практично співмірним із результатами, отриманими в дихлорометані, однак супроводжувалося істотною технологічною вадою. Краща розчинність дициклогексилсечовини в тетрагідрофурані зумовлювала потрапляння цієї побічної сполуки до складу сирого продукту, що призводило до його забруднення та ускладнювало кінцеві стадії очищення, зокрема кристалізацію та фільтрацію. Таким чином, дихлорометан було обрано як оптимальний розчинник, оскільки він поєднує високу ефективність перетворення з полегшенням подальшого виділення та очищення цільової сполуки.

Наступним етапом роботи стало детальне вивчення впливу температурного режиму та тривалості перебігу процесу на вихід цільового продукту, що дало змогу раціонально узгодити кінетику реакції з мінімізацією побічних процесів. Експериментальні дані показали, що оптимальним є перемішування реагентів у дихлорометані при температурі близько 20 °C протягом 12 годин, за яких досягається конверсія вихідних сполук на рівні 98% і формується високий вихід цільової сполуки. За цих умов реакція перебігає м'яко, без істотного накопичення побічних продуктів, що спрощує подальше виділення та очищення амиду 3.

Підвищення температури реакційної суміші до 40 °C приводило до помітного прискорення процесу: час перебігу реакції скорочувався до приблизно 3 годин, однак це супроводжувалося зниженням виходу цільового продукту приблизно на 10%. Така поведінка свідчить про те, що за підвищених температур активізуються конкурентні шляхи перетворення, зокрема посилюється утворення побічних продуктів, ймовірно пов'язаних з подальшими реакціями активованих інтермедіатів та можливим розкладом чутливих проміжних сполук. Отже, обраний режим кімнатної температури з подовженою тривалістю перемішування є компромісом між швидкістю процесу та селективністю, забезпечуючи максимально високий вихід цільового продукту за збереження технологічної простоти реалізації синтезу

Окремим важливим чинником, що дав змогу істотно скоротити тривалість перебігу реакції без втрати селективності, стало застосування як каталізатора N,N-диметиламінопіридину (DMAP) у кількості близько 10% від сумарної маси реагентів. За таких умов час досягнення високого ступеня перетворення зменшувався до приблизно 3 годин, при цьому зберігався високий вихід цільового продукту, що робить даний підхід привабливим з погляду як лабораторного, так і потенційного технологічного використання.

Каталітична дія DMAP зумовлена його здатністю утворювати активованій ацильований проміжний комплекс: спочатку DMAP нуклеофільно атакує активованій ациловий фрагмент (наприклад, O-ацилізомочевину), формуючи високореакційноздатний N-ацилпіридинієвий інтермедіат. Такий інтермедіат є більш електрофільним, ніж вихідна карбонова кислота або її активована форма, тому легше реагує з нуклеофілом (аміном), прискорюючи стадію утворення амідного зв'язку і одночасно зменшуючи ймовірність побічних перетворень. У результаті використання DMAP забезпечує поєднання скороченого часу реакції з високою селективністю та виходом, що є ключовою перевагою оптимізованих умов синтезу.

**Таблиця 1. Умови, час перебігу та вихід реакції**

Номер експерименту	Розчинник	Температура реакції, °C	Час реакції, год	Каталізатор, 10%	Вихід, %
1	бензен	20	12	-	74
2	тетрагідрофуран	20	12	-	92
3	дихлорометан	20	12	-	98
4	дихлорометан	20	6	-	81
5	дихлорометан	20	3	-	68
6	дихлорометан	40	3	-	88
7	дихлорометан	20	3	DMAP	98

Експериментально встановлено, що збільшення масштабу синтезу не призводить до помітного погіршення селективності процесу чи інтенсивного утворення побічних продуктів, а також не супроводжується втратою масового виходу за переходу до більших об'ємів реакційної суміші. Збереження високого

виходу та чистоти цільової сполуки при масштабуванні свідчить про відтворюваність та надійність розроблених умов проведення реакції.

Отже, запропонований метод вирізняється не лише високою хімічною ефективністю, але й задовільною масштабованістю в лабораторному діапазоні, що є важливою перевагою з практичної точки зору. Така сукупність властивостей відкриває можливість подальшої адаптації методики до напівпромислових і промислових умов за умови виконання відповідної інженерної оптимізації, включно з опрацюванням питань тепло- та масообміну, безпеки процесу та апаратурного оформлення.

## Висновки

1. Розроблено новий метод синтезу ділоксаніду, заснований на використанні дициклогексилкарбодііміду як конденсуючого агента, який дає змогу одержувати амід 3 у м'яких умовах без застосування токсичних ціанідів та нестабільного дихлороацетилхлориду, що узгоджується з принципами зеленої хімії та підвищує безпечність процесу.
2. Показано, що в присутності DCC реакція перебігає через утворення реакційноздатного O-ацилсечовинного проміжного продукту, який селективно взаємодіє з N-метил  
цільового аміду 3, тоді як побічна N,N  
низькій розчинності легко вилучається фільтрацією, що істотно спрощує стадії виділення та очищення.
3. Встановлено оптимальні умови однореакторного синтезу (дихлорометан як розчинник, температура близько 20 °C, тривалість перемішування 12 годин), за яких досягається конверсія вихідних речовин на рівні  $\approx 98\%$  і майже кількісний вихід аміду 3; дихлорометан обґрунтовано вибрано як оптимальний розчинник, оскільки він забезпечує високу гомогенність системи, мінімізує забруднення продукту дициклогексилсечовиною та полегшує очищення.
4. Показано, що використання N,N-диметиламінопіридину (DMAP) у кількості 10% від маси реагентів як каталізатора переносу ацильного фрагмента дозволяє скоротити час реакції до приблизно 3 годин без зниження виходу, що пов'язано з утворенням високоелектрофільного N-ацилпіридинієвого інтермедіату та пригніченням побічних процесів.
5. Експериментально доведено, що розроблена методика характеризується високою відтворюваністю та доброю масштабованістю: збільшення масштабу синтезу не супроводжується помітним погіршенням селективності чи зростанням кількості побічних продуктів, а високий вихід і чистота цільової сполуки зберігаються, що створює передумови для подальшої адаптації методу до напівпромислового та промислового рівнів за умови відповідної інженерної оптимізації.

## Список літературних джерел

---

- 1 Di Perri G., Strosselli M., Rondanelli E. G. Therapy of entamebiasis. *Journal of Chemotherapy*. 1989. Vol. 1, No. 2. P. 113–122. DOI: 10.1080/1120009X.1989.11738877.
- 2 Stürchler D. Intestinale Parasitosen. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1986. Vol. 116, No. 24. P. 804–810.
- 3 Burchard G. D. Therapie bei Malaria und Amöbiasis. *Immunität und Infektion*. 1994. Vol. 22, No. 2. P. 45–47.
- 4 Zulfiqar H., Mathew G., Horrall S. Amebiasis (Archived). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025–.
- 5 Sarti F., Barthelmes J., Iqbal J., Hintzen F., Bernkop-Schnürch A. Intestinal enzymatic metabolism of drugs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011. Vol. 63, No. 3. P. 392–399. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01224.x.
- 6 Gupta Y. K., Gupta M., Aneja S., Kohli K. Current drug therapy of protozoal diarrhoea. *Indian Journal of Pediatrics*. 2004. Vol. 71, No. 1. P. 55–58. DOI: 10.1007/BF02725657.
- 7 Woodruff A. W., Bell S. Clinical trials with Entamide furoate and related compounds. I. In a non-tropical environment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1960. Vol. 54. P. 389–395. DOI: 10.1016/0035-9203(60)90121-8.
- 8 Shaldon S. Entamide furoate in the treatment of acute amoebic dysentery. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1960. Vol. 54. P. 469–470. DOI: 10.1016/0035-9203(60)90094-8.
- 9 Haddock D. R., Mgya J. K. The treatment of acute amoebic dysentery with Entamide furoate. *East African Medical Journal*. 1961. Vol. 38. P. 374–378.
- 10 Geoffroy H., Zniber A., Schwartz R., Kouhen C., Abitbol E. A new amebicide: diloxanide furoate. *Maroc Médical*. 1962. Vol. 41. P. 98–104.
- 11 Hugonot R., Farges J. P. Diloxanide furoate. Its therapeutic activity in intestinal amebiasis. *Thérapie*. 1962. Vol. 17. P. 559–567.

- 
- 12 Dhariwal R. K., Verma N. P., Nioguy C., Pal S. K., Singh S. S., Chatterjee A. K., Bisht D. B. Clinical trial with Entamide furoate in acute amoebic dysentery. *Indian Journal of Medical Sciences*. 1963. Vol. 17. P. 825–826.
  - 13 Botero D. Treatment of acute and chronic intestinal amoebiasis with Entamide furoate. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1964. Vol. 58. P. 419–421. DOI: 10.1016/0035-9203(64)90088-4.
  - 14 Huggins D. Tratamento da amebiase. (Resultados obtidos com o furoato de diloxanida). *Hospital (Rio de Janeiro)*. 1965. Vol. 67, No. 5. P. 1107–1110.
  - 15 Nnochiri E. Oral chemotherapy in amoebic dysentery – potentiating effect of chloroquine on the action of diloxanide furoate. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1967. Vol. 70, No. 9. P. 224–228.
  - 16 Botero D. Treatment of intestinal amoebiasis with diloxanide furoate, tetracycline and chloroquine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1967. Vol. 61, No. 6. P. 769–773. DOI: 10.1016/0035-9203(67)90032-6.
  - 17 Rubidge C. J., Scragg J. N., Powell S. J. Treatment of children with acute amoebic dysentery. Comparative trial of metronidazole against a combination of dehydroemetine, tetracycline, and diloxanide furoate. *Archives of Disease in Childhood*. 1970. Vol. 45, No. 240. P. 196–197. DOI: 10.1136/adc.45.240.196.
  - 18 Powell S. J., Stewart-Wynne E. J., Elsdon-Dew R. Metronidazole combined with diloxanide furoate in amoebic liver abscess. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1973. Vol. 67, No. 3. P. 367–368. DOI: 10.1080/00034983.1973.11686900.
  - 19 Wolfe M. S. Nondysenteric intestinal amebiasis. Treatment with diloxanide furoate. *Journal of the American Medical Association*. 1973. Vol. 224, No. 12. P. 1601–1604.
  - 20 Pehrson P., Bengtsson E. Treatment of non-invasive amoebiasis. A comparison between tinidazole alone and in combination with diloxanide furoate. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1983. Vol. 77, No. 6. P. 845–846. DOI: 10.1016/0035-9203(83)90302-4.

- 
- 21 Degrémont A., Stürchler D., Wolfensberger E., Osterwalder B. Etude clinique et thérapeutique d'un collectif de 217 patients atteints de giardiase et d'amibiase intestinales. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1981. Vol. 111, No. 52. P. 2039–2046.
- 22 Memis K. B., Celik A. S., Aydin S., Kantarci M. Rectal ameboma: A new entity in the differential diagnosis of rectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2025. Vol. 17, No. 1. P. 100278. DOI: 10.4240/wjgs.v17.i1.100278.
- 23 Qureshi H., Ali A., Baqai R., Ahmed W. Efficacy of a combined diloxanide furoate-metronidazole preparation in the treatment of amoebiasis and giardiasis. *Journal of International Medical Research*. 1997. Vol. 25, No. 3. P. 167–170. DOI: 10.1177/030006059702500307.
- 24 Inshutiyimana S., Aleu M. M., Abdinoor M. A., Janoowalla M. M., Norhayati N. Diloxanide in amoebiasis management: Unravelling the mechanism of action and effectiveness. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2025. Vol. 136, No. 1. P. e14106. DOI: 10.1111/bcpt.14106.
- 25 Khalil H. M., Fawzy A. F., Sarwat M. A. Trials of furazol and some other drugs in intestinal amoebiasis. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 1987. Vol. 17, No. 2. P. 417–425.
- 26 Osisanya J. O. Comparative in vitro activity of mefloquine, diloxanide furoate and other conventionally used amoebicides against *Entamoeba histolytica*. *East African Medical Journal*. 1986. Vol. 63, No. 4. P. 263–268.
- 27 Mahmood A., Mahmood A., Sarfraz R. M., Hussain Z., Afzal A., Boublia A., Bhutto J. K., Alreshidi M. A., Yadav K. K., Elboughdiri N., Benguerba Y. Chitosan-based intelligent polymeric networks for site-specific colon medication delivery: A comprehensive study on controlled release of diloxanide furoate and network formation dynamics. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. Vol. 255. P. 128089. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128089.
- 28 Mahmood A., Mahmood A., Ibrahim M. A., Hussain Z., Ashraf M. U., Salem-Bekhit M. M., Elbagory I. Development and evaluation of sodium

- 
- alginate/Carbopol 934P-co-poly(methacrylate) hydrogels for localized drug delivery. *Polymers*. 2023. Vol. 15, No. 2. P. 311. DOI: 10.3390/polym15020311.
- 29 Aloisio C., Longhi M. Diloxanide furoate binary complexes with  $\beta$ -, methyl- $\beta$ -, and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrins: inclusion mode, characterization in solution and in solid state and in vitro dissolution studies. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018. Vol. 23, No. 7. P. 723–731. DOI: 10.1080/10837450.2017.1362435.
- 30 Blanco-García E., Guerrero-Callejas F., Blanco-Méndez J., Gómez-Couso H., Luzardo-Álvarez A. Development of particulate drug formulation against *C. parvum*: formulation, characterization and in vivo efficacy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 92. P. 74–85. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.06.023.
- 31 Tiwari V., Verma S., Verma S. K., Dangi J. S. Enhancement of site specific delivery of diloxanide furoate as an antiamebic drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 86. P. 50–57. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.03.001.
- 32 Reddy R. Amoebic liver abscess: rare entity in recent times. *Cureus*. 2021. Vol. 13, No. 9. P. e17698. DOI: 10.7759/cureus.17698.
- 33 Legese N., Aferu T., Kassa T. Cost-effectiveness analysis of metronidazole versus metronidazole with diloxanide furoate in the treatment of amoebiasis in Ethiopia. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2021. Vol. 13. P. 611–617. DOI: 10.2147/CEOR.S312821.
- 34 Nagel R., Bielefeldt-Ohmann H., Traub R. Clinical pilot study: efficacy of triple antibiotic therapy in Blastocystis positive irritable bowel syndrome patients. *Gut Pathogens*. 2014. Vol. 6. P. 34. DOI: 10.1186/s13099-014-0034-0.
- 35 Luzardo Álvarez A., Blanco García E., Guerrero Callejas F., Gómez Couso H., Blanco Méndez J. In vitro evaluation of the suppressive effect of chitosan/poly(vinyl alcohol) microspheres on attachment of *C. parvum* to enterocytic cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. Vol. 47, No. 1. P. 215–227. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.06.002.

- 
- 36 Nagata N., Marriott D., Harkness J., Ellis J. T., Stark D. In vitro susceptibility testing of *Dientamoeba fragilis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012. Vol. 56, No. 1. P. 487–494. DOI: 10.1128/AAC.05125-11.
- 37 Nishise S., Fujishima T., Kobayashi S., Otani K., Nishise Y., Takeda H., Kawata S. Mass infection with *Entamoeba histolytica* in a Japanese institution for individuals with mental retardation: epidemiology and control measures. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2010. Vol. 104, No. 5. P. 383–390. DOI: 10.1179/136485910X12743554760388.
- 38 Fujishima T., Nishise S., Ichihara M., Kobayashi S., Takeuchi T. Difficulties in the treatment of intestinal amoebiasis in mentally disabled individuals at a rehabilitation institution for the intellectually impaired in Japan. *Chemotherapy*. 2010. Vol. 56, No. 4. P. 348–352. DOI: 10.1159/000320187.
- 39 Fernandes H., D'Souza C. R., Swethadri G. K., Naik C. N. Ameboma of the colon with amebic liver abscess mimicking metastatic colon cancer. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2009. Vol. 52, No. 2. P. 228–230. DOI: 10.4103/0377-4929.48927.
- 40 Anande N. M., Jain S. K., Jain N. K. Con-A conjugated mucoadhesive microspheres for the colonic delivery of diloxanide furoate. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008. Vol. 359, No. 1–2. P. 182–189. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.04.009.
- 41 Gadkariem E. A., Belal F., Abounassif M. A., El-Obeid H. A., Ibrahim K. E. Stability studies on diloxanide furoate: effect of pH, temperature, gastric and intestinal fluids. *Il Farmaco*. 2004. Vol. 59, No. 4. P. 323–329. DOI: 10.1016/j.farmac.2003.11.015.
- 42 Sengupta M., Sengupta O. Correlation of biological activity (therapeutic and toxic) with solvchromic properties of metronidazole, emetine hydrochloride and diloxanide furoate. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 1995. Vol. 32, No. 5. P. 302–307.
- 43 Sengupta M., Dutta H., Pal D. K., De A. U., Sengupta C. Correlation of phospholipid loss in goat whole blood with solvchromic properties of

- 
- antiamebics like emetine, metronidazole and diloxanide furoate. *Indian Journal of Experimental Biology*. 1993. Vol. 31, No. 1. P. 21–25.
- 44 Thorén K., Håkansson C., Bergström T., Johansson G., Norkrans G. Treatment of asymptomatic amebiasis in homosexual men. Clinical trials with metronidazole, tinidazole, and diloxanide furoate. *Sexually Transmitted Diseases*. 1990. Vol. 17, No. 2. P. 72–74. DOI: 10.1097/00007435-199004000-00005.
- 45 McAuley J. B., Herwaldt B. L., Stokes S. L., Becher J. A., Roberts J. M., Michelson M. K., Juranek D. D. Diloxanide furoate for treating asymptomatic *Entamoeba histolytica* cyst passers: 14 years' experience in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 1992. Vol. 15, No. 3. P. 464–468. DOI: 10.1093/clind/15.3.464.
- 46 Diloxanide furoate. In: ScienceDirect Topics. Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/diloxanide-furoate>
- 47 Liang F. Photo-on-Demand Synthesis of Vilsmeier Reagents with Chloroform and Their Applications to One-Pot Organic Syntheses / F. Liang, K. Eda, T. Okazoe, A. Wada, N. Mori, K. Konishi, A. Tsuda // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 86, Issue 9. – P. 6290–6302. – DOI: 10.1021/acs.joc.1c00263.
- 48 Dicyclohexylcarbodiimide: A systematic review of its applications in organic chemistry [Электронный ресурс]. – ChemicalBook. – Режим доступа: <https://www.chemicalbook.com/article/dicyclohexylcarbodiimide-a-systematic-review-of-its-applications-in-organic-chemistry.htm> (дата звернення: 04.01.2026).
- 49 Singh A., Sharma A. The Catalyst's Companion: N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) in Action // *SynOpen*. – 2023. – Vol. 7, No. 4. – P. 562–565. – DOI: 10.1055/s-0042-1751500.