

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 НОВИХ УМОВ СИНТЕЗУ ПІРАЗІНАМІДУ

Виконала: здобувач вищої освіти
VI курсу, 3 групи
медико-фармацевтичного факультету,
спеціальність 226 Фармація,
промислова фармація
заочна форма здобуття вищої освіти
Богдана ЗУБ

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

Анотація. Магістерська робота присвячена розробці та дослідженню альтернативного синтетичного маршруту одержання піразинаміду — одного з життєво необхідних протитуберкульозних препаратів першого списку. З огляду на високі вимоги до якості та чистоти піразинаміду, актуальним є вдосконалення методів його синтезу з метою зменшення кількості стадій, рівня домішок і підвищення технологічної надійності процесу.

Аналізу літературних джерел дозволив встановити, що більшість відомих методик синтезу піразинаміду є багатостадійними, потребують застосування агресивних реагентів і складних операцій очищення, що ускладнює забезпечення фармакопейних вимог до кінцевого продукту. У роботі запропоновано оригінальний двостадійний маршрут синтезу піразинаміду, який базується на синтезі піразину з використанням етаноламіну з подальшим прямим амідуюванням піразинового циклу.

У ході експериментальних досліджень оптимізовано умови першої стадії синтезу, зокрема тривалість реакції, природу мідьвмісного каталізатора та температурний режим, що дозволило одержати піразин з виходом 89,9 %. Друга стадія — пряме амідуювання — була адаптована до умов запропонованого маршруту, в результаті чого досягнуто вихід піразинаміду на рівні 86 %. Отримані результати свідчать про високу селективність реакцій, відтворюваність процесу та зниження ймовірності утворення побічних домішок.

Запропонований двостадійний синтетичний маршрут є технологічно доцільним і перспективним для подальшої оптимізації та впровадження у напівпромислових і промислових умовах.

Ключові слова: піразинамід, синтез, піразин, пряме амідуювання, двостадійний маршрут, протитуберкульозні препарати.

Abstract. This master's thesis is devoted to the development and investigation of an alternative synthetic route for the preparation of pyrazinamide, one of the essential first-line antituberculosis drugs. Given the strict quality and purity requirements for pyrazinamide, improving its synthetic methods in order to reduce

the number of stages, impurity levels, and to enhance the technological reliability of the process is of significant importance.

Based on an analysis of the literature and patent sources, it was established that most known methods for the synthesis of pyrazinamide are multistep processes that require the use of aggressive reagents and complex purification procedures, which complicates compliance with pharmacopoeial quality requirements for the final product. In this work, an original two-step synthetic route to pyrazinamide is proposed, based on the synthesis of pyrazine from ethanolamine followed by direct amidation of the pyrazine ring.

During the experimental studies, the conditions of the first synthetic stage were optimized, including reaction time, the nature of the copper-based catalyst, and the temperature regime, which enabled the preparation of pyrazine in a high yield of 89.9%. The second stage—direct amidation—was adapted to the proposed synthetic route, resulting in a pyrazinamide yield of 86%. The obtained results demonstrate high reaction selectivity, good process reproducibility, and a reduced tendency toward the formation of undesired impurities.

The proposed two-step synthetic route is technologically feasible and represents a promising alternative to existing methods, with potential for further optimization and implementation under semi-industrial and industrial conditions.

Keywords: pyrazinamide, synthesis, pyrazine, direct amidation, two-step route, antituberculosis drugs.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	9
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	45
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	49
Висновки	52
Список використаних джерел	53

Вступ

Актуальність теми

Туберкульоз залишається однією з найпоширеніших і соціально значущих інфекційних хвороб у світі, що зумовлює постійну потребу у забезпеченні доступності ефективних протитуберкульозних лікарських засобів. Піразинамід є одним із ключових препаратів першого ряду, який входить до стандартних схем лікування туберкульозу, зокрема його чутливих та резистентних форм. Висока клінічна ефективність піразинаміду обумовлює жорсткі вимоги до якості, чистоти та безпеки даної діючої речовини.

Сучасні фармакопейні стандарти встановлюють суворі обмеження щодо вмісту технологічних і побічних домішок у піразинаміді, що безпосередньо пов'язано з особливостями його синтетичного одержання. Більшість відомих методів синтезу піразинаміду, описаних у науковій та патентній літературі, хоча й забезпечують прийнятні виходи цільового продукту, характеризуються багатостадійністю, застосуванням агресивних реагентів та складними операціями очищення. Це ускладнює відтворюваність процесів, підвищує їхню екологічну небезпеку та обмежує можливості масштабування.

У зв'язку з цим актуальним завданням сучасної фармацевтичної хімії є розробка альтернативних, технологічно простіших та більш селективних синтетичних маршрутів одержання піразинаміду, спрямованих на скорочення кількості стадій, зниження рівня домішок і підвищення стабільності якості кінцевого продукту. Особливий інтерес становлять підходи, що базуються на використанні доступної сировини та відмові від стадій активації функціональних груп, оскільки вони створюють передумови для підвищення економічної та екологічної ефективності виробництва.

Таким чином, розробка та дослідження нового двостадійного маршруту синтезу піразинаміду є своєчасною та науково обґрунтованою, має як теоретичне, так і практичне значення та відповідає актуальним потребам фармацевтичної промисловості.

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження є розробка та експериментальне обґрунтування альтернативного двостадійного синтетичного маршруту одержання піразинаміду з використанням доступної сировини, спрямованого на скорочення кількості стадій синтезу, зниження рівня побічних домішок та підвищення технологічної надійності і відтворюваності процесу.

Для досягнення поставленої мети у роботі передбачено виконання таких **завдань**:

1. Провести аналіз сучасних наукових і патентних джерел, присвячених методам синтезу піразинаміду, та визначити їх основні переваги й недоліки з точки зору технологічної складності та якості кінцевого продукту.
2. Обґрунтувати вибір двостадійного синтетичного підходу до одержання піразинаміду та підібрати вихідні реагенти і каталізатори для реалізації запропонованого маршруту.
3. Дослідити та оптимізувати умови синтезу піразину на першій стадії процесу, зокрема тривалість реакції, температуру та природу мідьвмісного каталізатора, з метою забезпечення високого виходу та стабільності процесу.
4. Адаптувати та оптимізувати методику прямого амідування піразинового циклу на другій стадії синтезу, визначивши оптимальні значення основних параметрів реакції.
5. Оцінити ефективність запропонованого двостадійного маршруту за показниками виходу, селективності та потенційного рівня домішок, а також визначити перспективи його подальшої оптимізації та впровадження у лабораторних і промислових умовах.

Об'єктом даного дослідження Об'єктом дослідження у даній магістерській роботі є синтетичні процеси одержання піразинаміду як активної фармацевтичної інгредієнтної речовини, а також хімічні перетворення піразинового циклу, що лежать в основі розробленого двостадійного маршруту синтезу.

Предметом даного дослідження є умови та закономірності двостадійного синтезу піразинаміду, зокрема вплив тривалості реакцій, температурного режиму, природи мідьвмісного каталізатора та співвідношення реагентів на перебіг процесів, вихід, селективність і відтворюваність одержання цільового продукту.

Методи дослідження. У роботі використано комплекс експериментальних, аналітичних і теоретичних методів дослідження. Для узагальнення сучасного стану проблеми застосовано методи аналізу, систематизації та критичного опрацювання наукових і патентних джерел, присвячених синтезу піразинаміду.

Синтетичні дослідження проводили з використанням класичних методів органічного синтезу. Оптимізацію умов реакцій здійснювали шляхом варіювання температурного режиму, тривалості процесів, природи каталізаторів та співвідношення реагентів. Контроль перебігу реакцій і чистоти проміжних та кінцевих продуктів здійснювали з використанням методів тонкошарової хроматографії.

Для ідентифікації та підтвердження структури синтезованих сполук застосовували спектральні методи аналізу, зокрема ядерний магнітний резонанс (^1H та ^{13}C ЯМР) і рідинну хроматографію з мас-спектрометричним детектуванням (LC-MS). Кількісну оцінку виходів продуктів проводили гравіметричним методом з урахуванням ступеня чистоти одержаних сполук.

Отримані експериментальні результати обробляли з використанням методів порівняльного аналізу та узагальнення з метою оцінки ефективності запропонованого синтетичного маршруту.

Наукова новизна роботи. У магістерській роботі вперше для умов даного дослідження запропоновано та експериментально обґрунтовано двостадійний синтетичний маршрут одержання піразинаміду, який поєднує оптимізований синтез піразину з використанням етаноламіну та подальше пряме амідування піразинового циклу без стадій попередньої активації функціональних груп.

Уперше встановлено оптимальні умови синтезу піразину з використанням мідьвмісного каталізатора, що забезпечують високий вихід цільового продукту та стабільну відтворюваність процесу. Показано можливість ефективної адаптації методики прямого амідування до запропонованого синтетичного маршруту з досягненням високої селективності та виходу піразинаміду.

Отримані результати розширюють уявлення про синтетичні можливості перетворень піразинового циклу та створюють наукові передумови для подальшої оптимізації простих і технологічно надійних методів одержання піразинаміду.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання запропонованого двостадійного синтетичного маршруту одержання піразинаміду як альтернативи існуючим багатадійним методам. Розроблений підхід характеризується скороченням кількості технологічних операцій, стабільно високими виходами на обох стадіях синтезу та зниженим рівнем утворення побічних домішок, що сприяє підвищенню якості кінцевого продукту.

Оптимізовані умови синтезу піразину та прямого амідування піразинового циклу можуть бути використані у лабораторній практиці та навчальному процесі при підготовці фахівців з фармацевтичної та органічної хімії. Отримані результати також створюють передумови для подальшої оптимізації процесу з метою масштабування та впровадження у напівпромислових і промислових умовах фармацевтичного виробництва.

Запропонований підхід може бути використаний як основа для розробки технологічної документації, а також при створенні нових або модифікованих методик синтезу піразинаміду з покращеними показниками якості та відтворюваності.

Розділ 1. Огляд літератури

Історична довідка

Піразинамід є одним із ключових препаратів першої лінії у сучасній протитуберкульозній хіміотерапії та входить до стандартних схем лікування туберкульозу, рекомендованих ВОЗ. Його унікальна роль зумовлена здатністю проявляти високу активність проти *Mycobacterium tuberculosis* у кислому середовищі, зокрема в умовах внутрішньоклітинної локалізації збудника та в некротичних вогнищах ураження. Саме включення піразинамиду до комбінованих режимів лікування дозволило суттєво скоротити тривалість терапії та підвищити її ефективність, що зумовлює постійний інтерес до вдосконалення методів його синтезу та промислового виробництва.

Піразинамід — один із найважливіших протитуберкульозних препаратів, історія синтезу якого сягає 30-х років ХХ століття. Вперше цю сполуку було отримано німецькими хіміками О. Dalmer та Н. Walter у 1936 році шляхом аммонолізу метилпіразинкарбоксилату. Результати цих досліджень були запатентовані у вигляді німецького патенту DE 632 257, що став одним із перших документованих джерел, присвячених цілеспрямованому синтезу похідних піразинмонокарбонової кислоти.

У зазначеному патенті описано ранній технологічний підхід до одержання амідів піразинових карбонових кислот, які згодом були ідентифіковані як перспективні проміжні та фармакологічно активні сполуки. Автори запропонували методи хімічної модифікації піразинового ядра, що базуються на реакціях амідуювання естерів та функціоналізації карбоксильної групи без істотного руйнування гетероциклічної системи. Такий підхід забезпечував задовільні виходи цільових продуктів і не потребував складних або екстремальних умов проведення реакції.

Процес, описаний у патенті, був орієнтований на можливу промислову реалізацію та передбачав використання доступних реагентів і відносно просте апаратурне оформлення, що було особливо важливим для хімічної промисловості того періоду. Хоча на момент патентування фармакологічна значущість піразинамиду ще не була повністю усвідомлена, запропоновані

синтетичні рішення заклали основу для подальших досліджень у галузі хімії піразинових сполук.

Значення роботи О. Dalmer та Н. Walter полягає у формуванні ранньої хімічної та технологічної бази для розвитку протитуберкульозної хіміотерапії. Саме ці дослідження стали відправною точкою для подальшого вдосконалення методів синтезу піразинаміду, оптимізації його отримання та масштабування процесів, що згодом привело до широкого впровадження препарату в клінічну практику [1].

Таким чином, попри те що хімічні передумови для отримання піразинаміду були сформовані ще у 30-х роках ХХ століття, його біологічне та клінічне значення залишалося невідомим упродовж кількох наступних десятиліть. Лише розвиток експериментальної фармакології та пошук нових протитуберкульозних агентів у післявоєнний період дозволили переосмислити потенціал цієї сполуки та перейти від суто хімічного інтересу до її цілеспрямованого біомедичного вивчення.

Однак практичне застосування піразинаміду розпочалося значно пізніше. Його протитуберкульозну активність було виявлено лише у 1952 році незалежно в лабораторіях американської компанії Lederle Laboratories (W. Feldman, H. C. McDermott) та компанії Merck у ході досліджень на мишачих моделях експериментального туберкульозу. На той час отримані результати мали принципово новаторський характер, оскільки продемонстрована активність препарату проявлялася *in vivo*, попри відсутність вираженого інгібування росту *Mycobacterium tuberculosis* *in vitro* за нейтрального значення рН. Ця особливість стала однією з найбільш парадоксальних і водночас визначальних характеристик піразинаміду.

У зазначених роботах уперше було експериментально доведено, що амід піразиноєвої кислоти — піразинамід — здатний проявляти значну протитуберкульозну активність в організмі інфікованих тварин. Автори показали, що введення препарату призводить до суттєвого зниження бактеріального навантаження у легенях та інших уражених тканинах мишей, інфікованих *M. tuberculosis*. Особливо важливим було те, що терапевтичний

ефект спостерігався навіть у тих умовах, коли традиційні на той час протитуберкульозні засоби демонстрували обмежену або нестабільну активність.

Отримані результати стали переконливим доказом перспективності піразинаміду як нового класу протитуберкульозного препарату з унікальним механізмом дії, відмінним від відомих на той час хіміотерапевтичних агентів. Саме ці дослідження заклали наукове підґрунтя для подальших доклінічних випробувань, а згодом і для масштабних клінічних досліджень, які підтвердили доцільність включення піразинаміду до комбінованих схем лікування туберкульозу [2].

Впровадження піразинаміду в клінічну практику відбулося у 1954–1956 роках після завершення перших систематичних клінічних спостережень і підтвердження його терапевтичної ефективності у хворих на туберкульоз. На початкових етапах застосування увагу дослідників привертала випадки гепатотоксичності, що спостерігалися переважно при використанні високих доз препарату (понад 3 г/день). Водночас подальша оптимізація режимів дозування та включення піразинаміду до комбінованих схем лікування дозволили суттєво знизити ризик побічних ефектів, зберігши при цьому високий рівень протитуберкульозної активності.

Попри початкові застереження щодо безпеки, піразинамід швидко зарекомендував себе як надзвичайно ефективний компонент комбінованої терапії. Його справді революційне значення полягало в тому, що включення препарату до стандартних схем лікування туберкульозу дозволило у 1970-х роках скоротити тривалість хіміотерапії з традиційних 12 місяців до 6 місяців без втрати клінічної ефективності. Такий прорив мав не лише медичне, а й значне соціально-економічне значення, оскільки підвищував прихильність пацієнтів до лікування та знижував ризик формування лікарської резистентності.

Ключовою особливістю піразинаміду, що зумовила його унікальне місце серед протитуберкульозних препаратів, є його так звана стерилізуюча активність. На відміну від більшості інших засобів, які переважно діють на

активно проліферуючі мікобактерії, піразинамід виявляє високу ефективність щодо непроліферуючих та метаболічно неактивних форм *Mycobacterium tuberculosis*, зокрема персистуючих популяцій, локалізованих у кислому мікросередовищі некротичних вогнищ.

Ці властивості були детально проаналізовані у серії експериментальних досліджень, присвячених вивченню впливу піразинаміду на перебіг туберкульозної інфекції в мишачій моделі з використанням кількісного мікробіологічного аналізу. Автори показали, що застосування піразинаміду у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами призводить до значного зменшення життєздатних бактеріальних популяцій та сприяє переходу активної інфекції у латентний стан. Було продемонстровано, що препарат ефективно елімінує персистуючі форми *M. tuberculosis*, які залишаються нечутливими до більшості стандартних антибіотиків.

Отримані результати стали одним із перших експериментальних доказів стерилізуючої дії піразинаміду та суттєво вплинули на формування сучасної концепції короткотривалої комбінованої терапії туберкульозу. Саме ці роботи заклали наукове підґрунтя для включення піразинаміду до стандартних схем лікування першої лінії, які й сьогодні залишаються основою ефективної боротьби з туберкульозом у глобальному масштабі [3].

Широке впровадження піразинаміду в клінічну практику та його ключова роль у скороченні тривалості протитуберкульозної терапії закономірно зумовили потребу у створенні надійних, відтворюваних і економічно доцільних методів його промислового виробництва. Зростання попиту на препарат у середині ХХ століття вимагало переходу від лабораторних підходів до масштабованих технологічних процесів, здатних забезпечити стабільну якість та високий вихід діючої речовини.

У відповідному патенті описано промисловий спосіб отримання піразинаміду, орієнтований насамперед на підвищення виходу та чистоти кінцевого продукту. Запропонований процес ґрунтується на реакції амідування похідних піразинкарбонової кислоти за ретельно контрольованих умов, що дозволяє мінімізувати утворення побічних продуктів та забезпечити

стабільність хімічного складу субстанції. Особливу увагу в патенті приділено вибору реагентів, концентрацій та температурних режимів, які гарантують відтворюваність процесу при масштабуванні від лабораторних до промислових об'ємів.

Автори патенту підкреслюють важливість оптимального контролю параметрів реакції, зокрема температури та часу амідуювання, що безпосередньо впливає на ступінь перетворення вихідних сполук і рівень домішок у кінцевому продукті. Такий підхід був особливо актуальним з огляду на фармакопейні вимоги до чистоти піразинаміду, які поступово посилювалися у зв'язку з його масовим застосуванням у клініці.

Розроблений технологічний процес відіграв важливу роль у становленні промислового виробництва піразинаміду в середині ХХ століття та створив передумови для його широкої доступності як лікарського засобу першої лінії. Запропоновані в патенті рішення стали основою для подальших технологічних удосконалень, спрямованих на підвищення ефективності синтезу, зниження собівартості та адаптацію процесу до вимог великотоннажного фармацевтичного виробництва [4].

Подальшим етапом розвитку технології стало патентування вдосконалених синтетичних підходів, спрямованих на усунення обмежень ранніх промислових процесів та адаптацію виробництва до зростаючих потреб клінічної практики. У цьому контексті зазначений патент є логічним продовженням і розвитком попередніх технологічних рішень, запропонованих для одержання піразинаміду, та відображає накопичення практичного досвіду його масштабного синтезу.

Автори публікації [5] запропонували вдосконалений метод синтезу піразинаміду, що характеризується підвищеною технологічною ефективністю та стабільністю результатів. Особливу увагу було приділено оптимізації окремих стадій реакційного процесу з метою зменшення інтенсивності побічних перетворень, які у попередніх методах ускладнювали очищення кінцевого продукту та знижували загальний вихід. Завдяки раціональному добору умов амідуювання та контролю параметрів процесу вдалося суттєво

спростити стадії виділення й очищення піразинаміду, що мало принципове значення для промислового застосування.

Описаний підхід значно краще відповідав вимогам великомасштабного фармацевтичного виробництва, зокрема щодо відтворюваності, керованості процесу та відповідності фармакопейним стандартам чистоти. Удосконалення технології дозволило знизити виробничі витрати та підвищити стабільність якості субстанції, що було критично важливим у період активного розширення програм протитуберкульозної терапії.

Загалом документ наочно відображає еволюцію промислових методів синтезу піразинаміду у 1950-х роках — від відносно простих, але технологічно обмежених схем до більш раціоналізованих і оптимізованих процесів, орієнтованих на серійне виробництво. Впровадження запропонованих у патенті рішень сприяло стабільному та безперебійному забезпеченню клінічної практики піразинамідом і заклало основу для подальшого вдосконалення технологій його синтезу .

У публікації [6] наведено одні з перших клінічних результатів застосування піразинаміду у лікуванні легеневого туберкульозу, що стало важливим етапом переходу від експериментальних і доклінічних досліджень до практичної медицини. Автори відзначили значне покращення як клінічних, так і бактеріологічних показників у пацієнтів, які отримували піразинамід у складі комбінованої протитуберкульозної терапії. Зокрема, було зафіксовано швидше зниження бактеріального виділення та позитивну динаміку клінічного стану хворих порівняно з традиційними схемами лікування.

Особливу увагу у роботі приділено ефективності піразинаміду на ранніх етапах терапії, що узгоджувалося з експериментальними даними про його активність щодо персистуючих форм *Mycobacterium tuberculosis*. Отримані результати підтвердили доцільність включення препарату до інтенсивної фази лікування та стали додатковим аргументом на користь його унікального механізму дії, відмінного від інших протитуберкульозних засобів того часу.

Публікація суттєво сприяла науковому та клінічному визнанню піразинаміду як перспективного і високоефективного компонента комбінованих

схем лікування туберкульозу. Саме на основі таких клінічних спостережень препарат поступово був інтегрований у стандартизовані протоколи терапії, що згодом призвело до перегляду підходів до тривалості лікування та оптимізації режимів хіміотерапії.

Таким чином, історичний розвиток піразинаміду — від ранніх синтетичних робіт і патентних рішень, через відкриття унікальної *in vivo* активності, до клінічного впровадження та промислового виробництва — яскраво ілюструє еволюцію протитуберкульозної хіміотерапії у середині ХХ століття. Сукупність хімічних, експериментальних і клінічних досліджень сформувала наукове підґрунтя для сучасного розуміння ролі піразинаміду як одного з ключових препаратів першої лінії. Отримані в той період результати визначили подальші напрями розвитку як технологій синтезу, так і клінічних стратегій лікування туберкульозу, що зберігають свою актуальність і сьогодні.

Фармакологічна дія піразинаміду

Піразинамід займає особливе місце серед протитуберкульозних препаратів завдяки своєрідному поєднанню фармакологічних властивостей, що суттєво відрізняють його від інших засобів хіміотерапії туберкульозу. Його дія не вкладається у класичні уявлення про активність антибактеріальних препаратів, оскільки ефективність піразинаміду значною мірою визначається умовами мікросередовища, фізіологічним станом збудника та особливостями метаболічної активації сполуки.

Фармакологічний ефект піразинаміду реалізується через складні внутрішньоклітинні механізми та тісно пов'язаний із трансформацією препарату у біологічно активну форму. На відміну від більшості протитуберкульозних агентів, його активність істотно залежить від локальних умов у вогнищах інфекції, що зумовлює специфічний спектр дії та визначає його роль у комбінованій терапії.

Особливістю піразинаміду є його здатність впливати на популяції *Mycobacterium tuberculosis*, які перебувають у функціонально неактивному або персистентному стані, що має принципове значення для ерадикації збудника та

запобігання рецидивам захворювання. Саме ці властивості зумовили включення препарату до інтенсивної фази лікування та визначили його вагомий внесок у скорочення тривалості протитуберкульозної терапії.

Фармакологічна дія піразинаміду також тісно пов'язана з його взаємодією з іншими протитуберкульозними препаратами, що дозволяє досягати підсиленого терапевтичного ефекту в межах комбінованих схем лікування. Крім того, особливості фармакодинаміки та механізмів розвитку резистентності до препарату становлять важливий аспект сучасних досліджень і мають безпосередній вплив на клінічне застосування піразинаміду.

Подальші розділи будуть присвячені детальному аналізу експериментальних і клінічних досліджень, у яких розкриваються конкретні механізми дії піразинаміду, його фармакодинамічні характеристики, а також молекулярні основи чутливості та резистентності *Mycobacterium tuberculosis* до цього препарату.

Розвиток уявлень про специфічні фармакологічні властивості піразинаміду зумовив необхідність детального аналізу фізіологічних чинників, що визначають його активність безпосередньо в осередках туберкульозної інфекції. У цьому контексті важливе значення мають дослідження, спрямовані на з'ясування ролі мікросередовища та особливостей клітинної фізіології *Mycobacterium tuberculosis* у реалізації терапевтичного ефекту препарату.

У роботі [7] було досліджено вплив кислого середовища та обмеженого ефлюксу піразиної кислоти на специфічну чутливість *Mycobacterium tuberculosis* до піразинаміду. Автори продемонстрували, що за умов зниженого рН відбувається внутрішньоклітинна активація піразинаміду з утворенням піразиної кислоти, яка є біологічно активним метаболітом препарату. У кислому середовищі цей метаболіт здатний ефективно накопичуватися всередині бактеріальної клітини, що суттєво відрізняє *M. tuberculosis* від багатьох інших мікроорганізмів.

Було встановлено, що системи ефлюксу у *M. tuberculosis* характеризуються обмеженою здатністю виводити піразинову кислоту з клітини, що призводить до її внутрішньоклітинного накопичення та розвитку

токсичного ефекту. Саме поєднання кислого мікросередовища, внутрішньоклітинної активації про-препарату та недостатньо ефективних механізмів ефлюксу створює умови для селективної дії піразинаміду щодо туберкульозної мікобактерії.

Отримані результати дозволили запропонувати цілісну фізіологічну модель дії піразинаміду, яка пояснює його унікальну активність *in vivo* та відсутність вираженого ефекту *in vitro* за нейтрального рН. Таким чином, робота стала ключовою для розуміння механізмів селективності піразинаміду та заклала теоретичну основу для подальших досліджень його фармакодинаміки, а також для інтерпретації феноменів чутливості й резистентності *M. tuberculosis* до цього препарату .

Подальше поглиблення уявлень про фармакологічну дію піразинаміду було пов'язане з дослідженням молекулярних механізмів впливу його активного метаболіту — піразиноївої кислоти — на клітинні структури *Mycobacterium tuberculosis*. У відповідній статті механізм дії препарату проаналізовано на клітинному рівні з акцентом на порушення мембранних і енергетичних процесів у мікобактерії.

Автори показали, що піразиноїва кислота безпосередньо впливає на функціонування клітинної мембрани *M. tuberculosis*, порушуючи процеси мембранного транспорту та підтримання іонного балансу. Зокрема, було доведено, що накопичення активного метаболіту призводить до розсіювання протонного градієнта на мембрані, який є критично важливим для функціонування дихального ланцюга та енергетичного метаболізму бактерії. Як наслідок, відбувається інгібування синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), що суттєво обмежує енергетичні ресурси клітини.

Порушення енергетичного гомеостазу має особливо виражені наслідки для мікобактерій, які перебувають у стані стресу або метаболічної неактивності, характерному для персистуючих популяцій *M. tuberculosis*. У таких умовах навіть незначне зниження рівня АТФ або дестабілізація мембранного потенціалу призводить до втрати життєздатності бактерій, що узгоджується з високою стерилізуючою активністю піразинаміду *in vivo*.

Отримані дані [8] дозволили авторам запропонувати узагальнену модель дії піразинаміду, відповідно до якої піразиноева кислота виступає неспецифічним порушником мембранної функції та енергетичного метаболізму мікобактерій. Такий механізм дії пояснює як вибіркочу активність препарату щодо *M. tuberculosis*, так і його здатність ефективно елімінувати персистуючі бактеріальні популяції, які є основною причиною рецидивів туберкульозу.

Загалом робота суттєво поглибила молекулярне розуміння дії піразинаміду та створила концептуальне підґрунтя для подальших досліджень, спрямованих на вивчення взаємозв'язку між енергетичним метаболізмом, стресовою відповіддю та чутливістю *Mycobacterium tuberculosis* до цього препарату. Ці результати також мають важливе значення для розробки нових терапевтичних підходів і потенційних аналогів піразинаміду з покращеними фармакологічними характеристиками.

Узагальнення результатів експериментальних і молекулярних досліджень дії піразинаміду на клітинному рівні знайшло своє відображення в оглядових роботах, присвячених комплексному аналізу його стерилізуючої активності [9]. В одній з таких оглядових статей систематизовано сучасні уявлення про фармакологічні та молекулярні механізми дії піразинаміду, зокрема в контексті його здатності елімінувати персистуючі популяції *Mycobacterium tuberculosis*.

Автори детально аналізують взаємозв'язок між фармакокінетичними характеристиками препарату, його розподілом у тканинах і локалізацією безпосередньо у вогнищах туберкульозної інфекції, а також фармакодинамічним ефектом щодо мікобактерій у різних метаболічних станах. Показано, що здатність піразинаміду досягати терапевтично значущих концентрацій у кислих мікросередовищах — зокрема в некротичних гранульомах і внутрішньоклітинних компартментах — є критичним чинником його стерилізуючої дії.

Особливу увагу в огляді приділено ролі кислого мікросередовища та метаболічного статусу бактерій як визначальних параметрів чутливості *M. tuberculosis* до піразинаміду. Автори підкреслюють, що поєднання низького рН, внутрішньоклітинної активації про-препарату та порушення енергетичного

гомеостазу мікобактерій формує унікальний фармакологічний профіль піразинаміду, який не може бути повністю відтворений іншими протитуберкульозними засобами.

Окремий розділ оглядової статті присвячено аналізу молекулярних механізмів резистентності до піразинаміду, а також клінічних обмежень його застосування. Обговорюються генетичні чинники зниження чутливості, складність лабораторного тестування та потенційні ризики токсичності, що потребують індивідуалізації терапії. У цьому контексті автори наголошують на необхідності раціонального використання піразинаміду у складі комбінованих схем лікування з урахуванням фармакокінетичних і мікробіологічних особливостей інфекційного процесу.

Загалом робота має важливе теоретичне й практичне значення, оскільки інтегрує молекулярні, фармакологічні та клінічні аспекти дії піразинаміду в єдину концептуальну модель. Представлені узагальнення створюють наукове підґрунтя для подальшої оптимізації схем лікування туберкульозу, розробки нових терапевтичних стратегій та пошуку аналогів піразинаміду з покращеними характеристиками стерилізуючої активності.

Подальший розвиток узагальнених уявлень про фармакологічну дію піразинаміду неможливий без системного розгляду механізмів формування лікарської чутливості та резистентності *Mycobacterium tuberculosis*. У цьому контексті важливе місце займають роботи, присвячені комплексному аналізу молекулярних мішеней протитуберкульозних препаратів і еволюції механізмів протидії з боку збудника.

Відповідну працю присвячено системному аналізу механізмів дії основних протитуберкульозних препаратів та шляхів формування резистентності, включно з піразинамідом. Автори детально описують біохімічні мішені лікарських засобів, а також генетичні та фізіологічні чинники, що визначають чутливість *M. tuberculosis* до хіміотерапії. Особливу увагу приділено ролі внутрішньоклітинної активації піразинаміду, механізмам дії його активного метаболіту та специфіці клітинних процесів, які зумовлюють селективність препарату.

У роботі розглянуто ключові мутації, пов'язані з порушенням активації піразинаміду, а також зміни у системах транспорту та виведення його метаболітів, що безпосередньо впливають на ефективність терапії. Автори підкреслюють, що на відміну від багатьох інших протитуберкульозних засобів, резистентність до піразинаміду формується переважно через втрату функціональної активації про-препарату, а не через модифікацію класичної білкової мішені.

Матеріал подано в широкому контексті еволюції хіміотерапії туберкульозу — від ранніх емпіричних підходів до сучасних молекулярно обґрунтованих стратегій лікування. Такий підхід дозволяє простежити, як накопичення знань про механізми дії та резистентності безпосередньо вплинуло на формування комбінованих схем терапії та принципів раціонального застосування піразинаміду.

Загалом розділ є фундаментальним джерелом для розуміння молекулярних основ як ефективності, так і обмежень піразинаміду у клінічній практиці. Представлений аналіз створює теоретичну базу для інтерпретації результатів молекулярної діагностики, прогнозування резистентності та подальшого вдосконалення протитуберкульозних терапевтичних стратегій із урахуванням унікального фармакологічного профілю піразинаміду [10].

У наступній роботі [11] експериментально доведено, що фармакологічна активність піразинаміду тісно пов'язана з кислотністю середовища, в якому перебуває збудник туберкульозу. Автори показали, що за умов зниженого рН препарат проявляє значно вищу антимікобактеріальну активність *in vitro* порівняно з нейтральними умовами, де його дія є мінімальною або практично відсутньою. Така рН-залежність принципово відрізняла піразинамід від інших протитуберкульозних препаратів і вимагала нового підходу до інтерпретації його механізму дії.

На основі отриманих експериментальних даних авторами було висунуто гіпотезу про внутрішньоклітинне перетворення піразинаміду в біологічно активну форму, яке відбувається переважно в кислому мікросередовищі. Було припущено, що саме це перетворення визначає селективну активність

препарату щодо *Mycobacterium tuberculosis* у тканинах організму, зокрема в некротичних та запальних вогнищах, де кислотність середовища підвищена.

Запропонована концепція дозволила вперше пов'язати високу *in vivo* ефективність піразинаміду з фізіологічними умовами в осередках туберкульозної інфекції та пояснити розбіжність між результатами *in vitro* і *in vivo* досліджень. Таким чином, робота стала одним із перших науково обґрунтованих пояснень селективної дії піразинаміду в уражених тканинах і заклала фундамент для подальших досліджень, спрямованих на ідентифікацію ферментативних шляхів активації препарату, ролі піразиноївої кислоти та молекулярних мішеней її дії.

У ширшому контексті це дослідження стало відправною точкою для формування сучасної концепції механізму дії піразинаміду та стимулювало розвиток цілого напрямку механістичних і фармакологічних досліджень, результати яких суттєво вплинули на стратегії лікування туберкульозу.

У наступній статті досліджено вплив імунопатологічних змін у вогнищах туберкульозної інфекції на ефективність піразинаміду, що є логічним продовженням уявлень про рН-залежний та мікросередовищно-опосередкований механізм дії цього препарату. Автори показали, що протитуберкульозна активність піразинаміду значною мірою визначається локальними умовами уражених тканин, зокрема інтенсивністю запального процесу, ступенем гіпоксії та рівнем кислотності мікросередовища.

У роботі продемонстровано, що імунна відповідь хазяїна відіграє подвійну роль у реалізації фармакологічного ефекту піразинаміду. З одного боку, розвиток запалення та формування кислих мікросередовищ у гранульомах створюють сприятливі умови для активації препарату та накопичення його активного метаболіту — піразиноївої кислоти. З іншого боку, надмірні або дисрегульовані імунні реакції можуть обмежувати проникнення препарату у вогнища інфекції або змінювати метаболічний стан мікобактерій таким чином, що їх чутливість до піразинаміду знижується.

Автори підкреслюють, що ефективність піразинаміду є результатом складної взаємодії між фармакокінетичними властивостями препарату,

фізіологічним станом *Mycobacterium tuberculosis* та імунопатологічними процесами в організмі хазяїна. Таким чином, дія піразинаміду не може розглядатися ізольовано від контексту запальної відповіді та структурно-функціональної організації туберкульозних уражень.

Отримані результати [12] переконливо демонструють тісний зв'язок між фармакологічною активністю піразинаміду та імунною відповіддю організму, що має принципове значення для розуміння варіабельності клінічної ефективності препарату. У ширшому контексті робота підкреслює необхідність урахування патофізіології туберкульозних уражень при оптимізації режимів терапії та підтверджує доцільність індивідуалізованого підходу до застосування піразинаміду в сучасних схемах лікування туберкульозу.

Урахування взаємодії між фармакологічними властивостями піразинаміду та патофізіологією туберкульозних уражень знайшло безпосереднє відображення у клінічних дослідженнях, спрямованих на оцінку його ефективності в складі різних комбінованих режимів лікування. У цьому контексті особливе значення мають рандомізовані клінічні дослідження, що аналізують ранню бактерицидну активність протитуберкульозних препаратів у реальних клінічних умовах.

У відповідному рандомізованому клінічному дослідженні було оцінено ранню бактерицидну активність комбінацій піразинаміду з новими та класичними протитуберкульозними засобами. Протягом перших 14 днів терапії у пацієнтів із легеневим туберкульозом визначали швидкість зниження бактеріального навантаження, що є чутливим показником інтенсивності антимікобактеріальної дії та прогностичним маркером ефективності подальшого лікування.

Отримані результати показали, що терапевтичні режими, які включали піразинамід, характеризувалися вищою ранньою бактерицидною активністю порівняно зі схемами без його застосування. Це узгоджується з експериментальними та молекулярними даними про здатність піразинаміду діяти на персистуючі та метаболічно неактивні популяції *Mycobacterium*

tuberculosis, які зберігаються у кислих і запальних мікросередовищах легневих уражень на початкових етапах лікування.

Автори підкреслюють, що саме в інтенсифікаційній фазі терапії піразинамід відіграє ключову роль, забезпечуючи швидке зменшення бактеріального навантаження та створюючи передумови для ефективності подальшої підтримувальної фази лікування. Отримані клінічні дані підтвердили доцільність включення піразинаміду до стандартних схем першої лінії та стали науковим підґрунтям для розробки скорочених режимів хіміотерапії туберкульозу без втрати терапевтичної ефективності.

Загалом результати дослідження демонструють, що клінічний ефект піразинаміду є логічним продовженням його унікальних фармакологічних властивостей, які реалізуються в умовах специфічного мікросередовища туберкульозних уражень, і підтверджують центральне місце цього препарату в сучасних стратегіях лікування туберкульозу [13].

Подальший розвиток клінічних уявлень про роль піразинаміду в інтенсифікаційній фазі лікування зумовив потребу у створенні адекватних експериментальних моделей, здатних відтворювати його унікальні фармакокінетико-фармакодинамічні властивості. У цьому контексті особливу цінність становлять *in vitro* підходи, які дозволяють кількісно пов'язати експозицію препарату з його стерилізуючим ефектом щодо *Mycobacterium tuberculosis*.

У відповідній роботі запропоновано нову *in vitro* модель для дослідження фармакокінетико-фармакодинамічних характеристик піразинаміду, адаптовану до відтворення умов, релевантних для дії препарату у вогнищах туберкульозної інфекції. Автори встановили кількісний зв'язок між концентрацією піразинаміду, тривалістю його експозиції та ступенем стерилізуючого ефекту щодо *M. tuberculosis*. Показано, що ефективність препарату визначається не лише досягненням високих пікових концентрацій, а й тривалістю перебування активної форми препарату в умовах, сприятливих для його дії.

Отримані результати підтвердили, що фармакодинаміка піразинаміду має чітко виражену залежність від параметра експозиції, що узгоджується з

клінічними даними про його ключову роль у ранніх фазах терапії та необхідність підтримання адекватних концентрацій препарату протягом певного часу. Запропонована модель дозволила відтворити стерилізуючий ефект піразинаміду за контрольованих умов і стала інструментом для порівняльної оцінки різних режимів дозування.

Крім того, автори продемонстрували, що розроблений підхід може бути використаний для швидкої первинної оцінки потенціалу нових протитуберкульозних агентів, зокрема сполук зі стерилізуючою активністю або про-препаратів, чутливих до умов мікросередовища. Таким чином, модель має не лише прикладне, а й прогностичне значення, дозволяючи оптимізувати доклінічний відбір кандидатів для подальших *in vivo* та клінічних досліджень.

Загалом робота має важливе методологічне значення, оскільки поєднує фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри в єдину експериментальну систему та створює наукове підґрунтя для раціональної оптимізації режимів застосування піразинаміду і розробки нових протитуберкульозних препаратів із подібним механізмом дії [14].

Підсумовуючи результати експериментальних і клініко-орієнтованих досліджень, у зазначеній роботі проведено комплексну оцінку стерилізуючої активності нових комбінованих режимів лікування туберкульозу з використанням мишачої моделі інфекції. Автори порівнювали ефективність терапевтичних схем, що включали піразинамід у поєднанні з новими та перспективними протитуберкульозними агентами, з режимами без його застосування, що дозволило об'єктивно оцінити внесок цього препарату у загальний терапевтичний ефект.

Отримані результати переконливо продемонстрували, що включення піразинаміду суттєво підвищує здатність комбінованих режимів елімінувати персистуючі популяції *Mycobacterium tuberculosis*, які є основною причиною затяжного перебігу захворювання та розвитку рецидивів. Це спостереження узгоджується з попередніми даними про унікальну фармакологічну дію піразинаміду, його активність у кислому мікросередовищі та здатність порушувати енергетичний гомеостаз мікобактерій.

Автори підкреслюють, що стерилізуючий ефект, досягнутий за участю піразинаміду, має ключове значення для скорочення тривалості лікування без втрати його ефективності. У цьому контексті робота підтверджує доцільність використання піразинаміду як одного з базових компонентів інноваційних терапевтичних стратегій, орієнтованих на створення коротших, але водночас високоефективних схем хіміотерапії туберкульозу.

Загалом результати дослідження підтримують сучасну концепцію раціонального поєднання піразинаміду з новими протитуберкульозними агентами та підкреслюють його незамінну роль у досягненні стерилізуючого ефекту. Отримані дані мають важливе значення для подальшої оптимізації комбінованих режимів лікування, трансляції доклінічних результатів у клінічну практику та розробки ефективних скорочених схем терапії туберкульозу, що відповідають сучасним викликам глобальної охорони здоров'я [15].

Механізм дії піразинаміду

Молекулярний механізм дії піразинаміду протягом тривалого часу залишався одним із найбільш дискусійних і складних питань у фармакології протитуберкульозних препаратів. Починаючи з моменту впровадження піразинаміду в клінічну практику, його унікальні фармакологічні властивості — зокрема виражена стерилізуюча активність та залежність ефекту від умов мікросередовища — стимулювали численні експериментальні та теоретичні дослідження, спрямовані на з'ясування молекулярних основ дії цього препарату.

Сучасні уявлення свідчать, що фармакологічний ефект піразинаміду реалізується після його внутрішньоклітинної трансформації в активну форму, яка впливає на ключові біохімічні процеси життєдіяльності *Mycobacterium tuberculosis*. На відміну від багатьох класичних антибактеріальних агентів, піразинамід не має єдиної строго визначеної мішені, а його дія є багатофакторною та опосередковується порушенням декількох критично важливих клітинних функцій.

Механізм дії піразинаміду тісно пов'язаний із метаболічним станом мікобактерій, особливостями їх енергетичного обміну, функціонуванням клітинних мембран та умовами локального мікросередовища у вогнищах інфекції. Саме ця комплексність і контекстозалежність ефекту пояснюють як високу ефективність препарату *in vivo*, так і труднощі відтворення його активності в стандартних *in vitro* моделях.

Узагальнено, піразинамід розглядається як препарат, дія якого спрямована не лише на активно проліферуючі мікобактерії, але й на персистуючі популяції з низькою метаболічною активністю. Це визначає його ключову роль у досягненні стерилізуючого ефекту та скороченні тривалості протитуберкульозної терапії. Подальший аналіз окремих молекулярних механізмів дозволяє глибше зрозуміти специфіку дії піразинаміду та його унікальне місце серед препаратів першої лінії.

В оглядовій статті [16] детально проаналізовано складний шлях протитуберкульозних препаратів від системного кровотоку до уражених тканин легень і далі — до безпосереднього контакту з клітинами *Mycobacterium tuberculosis*. Авторка переконливо демонструє, що клінічна ефективність хіміотерапії визначається не лише фармакокінетичними параметрами у плазмі крові, а й здатністю лікарських засобів проникати у різні морфологічні типи туберкульозних уражень, включно з гранульомами, казеозними некрозами та внутрішньоклітинними компартментами.

Особливу увагу приділено ролі мікросередовища вогнищ інфекції, зокрема таким чинникам, як кислотність, гіпоксія, щільність клітинного матриксу та запальна інфільтрація, які можуть істотно модифікувати фармакодинаміку протитуберкульозних препаратів. Показано, що ці параметри визначають не лише доступність лікарських засобів для збудника, але й їхню здатність реалізувати фармакологічний ефект на клітинному та молекулярному рівнях.

У цьому контексті піразинамід розглядається як показовий приклад препарату, активність якого критично залежить від умов уражених тканин. Авторка підкреслює, що його унікальна стерилізуюча дія реалізується

переважно в специфічних мікросередовищах, характерних для туберкульозних вогнищ, що пояснює як високу *in vivo* ефективність, так і труднощі інтерпретації результатів стандартних *in vitro* досліджень.

Ця робота інтегрує дані з фармакокінетичних, експериментальних та клінічних досліджень і формує цілісне уявлення про просторово-часову гетерогенність дії протитуберкульозних препаратів. У ширшому контексті це дозволяє краще зрозуміти причини варіабельності клінічної відповіді на терапію та обґрунтовує необхідність індивідуалізованого підходу до лікування туберкульозу з урахуванням морфології уражень і фармакологічних особливостей окремих препаратів.

Загалом робота має фундаментальне значення для сучасної концепції протитуберкульозної терапії, оскільки підкреслює, що успішність лікування визначається не лише вибором активних сполук, а й їх здатністю досягати мішеней у складному та динамічному мікросередовищі туберкульозної інфекції.

У настановах [17] представлено узгоджені та науково обґрунтовані рекомендації провідних міжнародних і національних медичних організацій щодо лікування туберкульозу, які ґрунтуються на результатах багатоцентрових клінічних досліджень і тривалому досвіді практичного застосування протитуберкульозних препаратів. Документ охоплює стандартизовані режими хіміотерапії, оптимальну тривалість лікування та принципи раціонального комбінованого застосування лікарських засобів з урахуванням чутливості збудника та клінічного стану пацієнтів.

Особливе місце в настановах відведено піразинамиду, який визначено як ключовий компонент інтенсивної фази лікування чутливого туберкульозу. Наголошується, що саме включення піразинамиду до початкових схем терапії забезпечує швидке зниження бактеріального навантаження, підвищує стерилізуючий ефект лікування та створює передумови для скорочення загальної тривалості хіміотерапії без втрати її ефективності.

Крім питань ефективності, у документі детально розглядаються аспекти безпеки застосування піразинамиду та інших протитуберкульозних препаратів.

Окрема увага приділена потенційним побічним ефектам, необхідності лабораторного моніторингу функції печінки, а також стратегіям раннього виявлення та корекції небажаних реакцій. Автори підкреслюють важливість забезпечення високої прихильності пацієнтів до терапії, зокрема шляхом оптимізації режимів лікування та впровадження програм контрольованого прийому препаратів.

Загалом настанови стали фундаментальною основою для формування сучасних клінічних протоколів лікування туберкульозу у багатьох країнах світу. Вони інтегрують фармакологічні, клінічні та організаційні аспекти терапії та підтверджують центральну роль піразинаміду у стандартизованих схемах лікування, що зберігає свою актуальність у сучасній клінічній практиці.

Токсичність піразинаміду

Незважаючи на високу клінічну ефективність і ключову роль у сучасних схемах лікування туберкульозу, застосування піразинаміду супроводжується ризиком розвитку побічних ефектів, що зумовлює необхідність ретельної оцінки його безпеки. Токсикологічний профіль препарату є важливим аспектом клінічної практики, оскільки саме піразинамід часто визначає переносимість інтенсивної фази протитуберкульозної терапії.

Загалом піразинамід вважається відносно добре переносимим лікарським засобом за умови дотримання рекомендованих доз і тривалості лікування. Водночас його токсичність має чітко виражену дозо- та часозалежність і може варіювати залежно від індивідуальних особливостей пацієнта, супутніх захворювань, функціонального стану печінки та нирок, а також комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами.

Особливістю піразинаміду є те, що низка побічних ефектів пов'язана не лише з прямою токсичною дією препарату, а й з особливостями його метаболізму та впливом на обмінні процеси в організмі. Це зумовлює широкий спектр клінічних проявів — від безсимптомних лабораторних змін до клінічно значущих уражень органів і систем, які можуть потребувати корекції терапії або тимчасового припинення прийому препарату.

Найбільш клінічно значущими небажаними реакціями при застосуванні піразинаміду є ураження печінки та порушення пуринового обміну, однак описані й інші, менш поширені, але потенційно серйозні токсичні ефекти. У зв'язку з цим застосування піразинаміду потребує систематичного клінічного та лабораторного моніторингу, особливо в групах підвищеного ризику.

Подальший аналіз окремих видів токсичності піразинаміду, механізмів їх розвитку та факторів ризику є необхідним для оптимізації режимів лікування, підвищення безпеки терапії та забезпечення високої прихильності пацієнтів до протитуберкульозного лікування.

У дослідженні [18] авторами наведено порівняльну оцінку токсичності протитуберкульозних препаратів за різних режимів дозування, що має принципове значення для клінічної безпеки тривалої хіміотерапії туберкульозу. Автори детально проаналізували частоту, спектр та тяжкість побічних ефектів, які виникали при щоденному та інтермітуючому застосуванні ізоніазиду і рифампіцину, з особливим акцентом на гепатотоксичні прояви та системні небажані реакції.

Показано, що режим дозування істотно впливає на профіль безпеки терапії: при інтермітуючому застосуванні частіше спостерігалися пікові токсичні ефекти, тоді як щоденні режими асоціювалися з більш прогнозованим, але кумулятивним токсичним навантаженням. Особливо важливими виявилися зміни біохімічних показників функції печінки, що підкреслює роль дозового та часово-залежного чинників у розвитку лікарсько-індукованого ураження печінки.

Робота наголошує, що токсичність протитуберкульозних препаратів не є статичною характеристикою окремої сполуки, а формується в результаті складної взаємодії між режимом дозування, тривалістю лікування та комбінованим застосуванням кількох лікарських засобів. У цьому контексті результати дослідження мають безпосереднє значення для оцінки безпеки схем, які включають піразинамід, відомий своєю дозо- та часозалежною гепатотоксичністю.

Отримані дані підкреслюють необхідність раціональної оптимізації режимів лікування з урахуванням сукупної токсичності комбінованої терапії, а не лише її антимікобактеріальної ефективності. Зокрема, коректний вибір режиму дозування може знизити ризик розвитку тяжких побічних реакцій, підвищити переносимість лікування та забезпечити кращу прихильність пацієнтів до терапії.

Загалом робота робить важливий внесок у формування підходів до розробки більш безпечних комбінованих протитуберкульозних режимів, у тому числі схем із участю піразинаміду, де баланс між високою стерилізуючою активністю та прийнятним профілем токсичності є критичним фактором успішного лікування.

У настановах NICE [19] представлено комплексний та міждисциплінарний підхід до ведення випадків туберкульозу, який поєднує клінічне лікування із заходами громадського здоров'я та системним моніторингом перебігу захворювання. Документ містить детальні рекомендації щодо діагностики, вибору терапевтичних схем, тривалості лікування та оцінки його ефективності, з особливим акцентом на безпеку тривалої комбінованої хіміотерапії.

Підкреслюється провідна роль стандартних протитуберкульозних препаратів першої лінії, включно з піразинамідом, у досягненні високих показників клінічноговилікування. Водночас настанови наголошують, що застосування піразинаміду потребує підвищеної уваги через його відомий токсикологічний профіль, насамперед ризик гепатотоксичності та порушень пуринового обміну. У документі чітко окреслено показання до лабораторного моніторингу функції печінки, критерії тимчасового припинення або корекції терапії та алгоритми ведення пацієнтів у разі розвитку небажаних реакцій.

Окрема увага приділяється ідентифікації груп підвищеного ризику токсичних ускладнень, зокрема пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом, цукровим діабетом або похилим віком. У цьому контексті підкреслюється важливість індивідуалізації терапевтичних

схем і вибору режимів дозування, що дозволяють мінімізувати токсичне навантаження без зниження протитуберкульозної ефективності.

Крім клінічних аспектів, настанови містять рекомендації щодо профілактики поширення інфекції, моніторингу контактних осіб та забезпечення прихильності пацієнтів до лікування. Автори підкреслюють, що побічні ефекти та токсичність препаратів є одними з головних чинників переривання терапії, що, у свою чергу, підвищує ризик розвитку лікарської резистентності та подальшого поширення туберкульозу.

Загалом настанови NICE слугують практичним керівництвом для інтегрованого управління туберкульозом на національному рівні, поєднуючи ефективність лікування з принципами фармакологічної безпеки. Вони підтверджують, що раціональне використання піразинаміду можливе лише за умови систематичного моніторингу токсичності та активного управління ризиками, що є ключовою умовою успішної та безпечної протитуберкульозної терапії.

Особливості застосування піразинаміду

Піразинамід є одним із ключових компонентів сучасних схем лікування туберкульозу, однак його клінічне застосування потребує дотримання низки специфічних принципів. На відміну від багатьох інших протитуберкульозних препаратів, ефективність і безпека піразинаміду значною мірою залежать від режиму дозування, тривалості застосування, індивідуальних особливостей пацієнта та наявності супутніх захворювань.

Особливості застосування піразинаміду зумовлені його фармакокінетичними властивостями, механізмом дії та характерним токсикологічним профілем. Препарат зазвичай використовується в складі комбінованої терапії, переважно в інтенсивній фазі лікування, де він відіграє вирішальну роль у досягненні швидкого та стерилізуючого антимікобактеріального ефекту. Водночас саме в цей період лікування зростає ризик розвитку побічних реакцій, що потребує підвищеної клінічної настороженості.

Раціональне застосування піразинаміду передбачає індивідуалізацію терапії з урахуванням віку, маси тіла, функціонального стану печінки й нирок, а також можливих лікарських взаємодій. Окрему увагу слід приділяти пацієнтам із супутніми метаболічними порушеннями, імунодефіцитними станами та хронічними захворюваннями, у яких ризик токсичних ускладнень є підвищеним.

Невід'ємною складовою безпечного застосування піразинаміду є систематичний клінічний і лабораторний моніторинг, спрямований на раннє виявлення небажаних ефектів і своєчасну корекцію терапії. Чітке дотримання рекомендацій щодо дозування, контролю безпеки та протипоказань дозволяє максимально реалізувати терапевтичний потенціал препарату при мінімізації ризиків для пацієнта.

Подальші підрозділи детально розглядають режими дозування піразинаміду, особливості його застосування в різних групах пацієнтів, принципи моніторингу під час лікування, а також основні протипоказання та застереження, що мають враховуватися в клінічній практиці.

У цій публікації [20] надано систематизовану та клінічно орієнтовану інформацію щодо особливостей застосування піразинаміду в сучасній протитуберкульозній терапії. У матеріалі детально викладено рекомендації з дозування, показань та вибору режимів лікування з урахуванням інтенсивної та підтримувальної фаз терапії, що має принципове значення для безпечного та ефективного використання препарату.

Окремий розділ присвячено лікарським взаємодіям піразинаміду, зокрема при його комбінованому застосуванні з іншими протитуберкульозними засобами та препаратами супутньої терапії. Автори наголошують, що взаємодії можуть впливати як на ефективність лікування, так і на ризик розвитку токсичних реакцій, що потребує підвищеної клінічної настороженості. Значну увагу приділено профілю побічних ефектів, серед яких ключове місце займають гепатотоксичність та гіперурикемія, а також їх залежність від дози, тривалості застосування та індивідуальних факторів пацієнта.

У джерелі наведено практичні рекомендації щодо корекції доз піразинаміду для різних категорій пацієнтів, включно з особами з порушеннями функції печінки та нирок, пацієнтами літнього віку, дітьми, а також хворими з супутніми метаболічними захворюваннями. Окремо розглядаються клінічні ситуації, у яких застосування препарату потребує особливої обережності або посиленого лабораторного моніторингу.

Матеріал орієнтований насамперед на практичне використання лікарями-фтизіатрами та лікарями інших спеціальностей, залученими до ведення пацієнтів із туберкульозом. Завдяки чіткій структурі та прикладному характеру викладу ресурс може використовуватися як оперативний довідник для щоденної клінічної практики, сприяючи раціональному, безпечному та індивідуалізованому застосуванню піразинаміду в реальних умовах лікування.

На онлайн-ресурсі [21] узагальнено основні показання до застосування піразинаміду та його місце у стандартних схемах лікування туберкульозу, зосереджуючись на практичних аспектах використання препарату. У матеріалі стисло окреслено роль піразинаміду як компонента інтенсивної фази комбінованої терапії, а також наголошено на важливості його застосування саме у визначені терміни лікування для досягнення максимального терапевтичного ефекту.

Подано короткий опис механізму дії піразинаміду та ключових особливостей його застосування, включно з загальними принципами дозування, тривалістю прийому та основними застереженнями. Окремо згадуються протипоказання та типові клінічні ситуації, у яких використання препарату потребує підвищеної обережності, що дозволяє сформулювати базове уявлення про безпечне застосування піразинаміду в клінічній практиці.

Матеріал має виразний освітній характер і поданий у зручному для сприйняття форматі, що робить його корисним як швидкий орієнтир для лікарів-початківців, медичних фахівців суміжних спеціальностей і студентів медичних закладів. Водночас інформація представлена без поглибленого аналізу клінічних досліджень, фармакокінетичних моделей чи детального

обговорення токсичності, що обмежує використання ресурсу для спеціалізованих наукових або клінічних рішень.

Загалом ресурс є доцільним для первинного ознайомлення з піразинамідом, формування загального уявлення про його місце в терапії туберкульозу та базові принципи застосування, слугуючи відправною точкою для подальшого звернення до спеціалізованих клінічних настанов і наукових джерел.

Настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [22] присвячені комплексній профілактиці та контролю туберкульозної інфекції в медичних закладах і громадських умовах та становлять один із ключових нормативних документів у сфері глобальної боротьби з туберкульозом. Документ охоплює широкий спектр організаційних, інфекційно-контрольних і клінічних заходів, спрямованих на зниження поширення захворювання та запобігання внутрішньолікарняній і спільнотній трансмісії *Mycobacterium tuberculosis*.

У настановах підкреслюється необхідність інтеграції профілактичних і лікувальних підходів, узгоджених із сучасними стандартами хіміотерапії туберкульозу. У цьому контексті рекомендації корелюють із діючими терапевтичними схемами, у яких піразинамід розглядається як один із базових компонентів стандартних режимів лікування чутливого туберкульозу, зокрема в інтенсивній фазі терапії. Таким чином, документ опосередковано визначає рамки раціонального застосування піразинаміду в межах програм громадського здоров'я.

Особливу увагу в настановах приділено захисту вразливих груп населення, включно з медичними працівниками, особами з імунодефіцитними станами, пацієнтами з супутніми хронічними захворюваннями, дітьми та соціально незахищеними верствами населення. Наголошується, що ефективний контроль туберкульозу неможливий без поєднання раннього виявлення, адекватного лікування та заходів профілактики, що, у свою чергу, передбачає безпечне й контрольоване використання протитуберкульозних препаратів.

Загалом настанови ВООЗ мають важливе нормативне та стратегічне значення для формування національних програм боротьби з туберкульозом. Вони слугують методологічною основою для розробки клінічних протоколів, організації системи інфекційного контролю та забезпечення доступу до ефективної і безпечної протитуберкульозної терапії, у межах якої піразинамід зберігає свою ключову роль як компонент стандартних лікувальних режимів.

Аналіз інтернет-ресурсу TB Alliance [23] дозволив оцінити роль піразинаміду у сучасних та перспективних схемах лікування туберкульозу. Описано значення препарату для скорочення тривалості терапії та досягнення стерилізуючого ефекту. Наведено інформацію про участь піразинаміду в клінічних дослідженнях нових комбінованих режимів. Матеріал акцентує увагу на глобальних ініціативах з оптимізації протитуберкульозної терапії. Джерело є корисним для розуміння стратегічної ролі препарату в міжнародних програмах.

У роботі [24] подано ґрунтовний огляд фармакологічних властивостей основних протитуберкульозних препаратів, зокрема піразинаміду. Автор розглядає фармакокінетику, механізми дії та фактори, що впливають на ефективність і токсичність лікарських засобів. Особливу увагу приділено міжіндивідуальній варіабельності концентрацій препаратів у крові. Обговорюються питання оптимізації дозування та терапевтичного моніторингу. Цей розділ є базовим джерелом для розуміння принципів раціональної фармакотерапії туберкульозу.

Стаття [25] присвячена аналізу сучасних підходів до оптимізації застосування піразинаміду в лікуванні туберкульозу. Автори розглядають взаємозв'язок між дозуванням, фармакокінетикою та стерилізуючою активністю препарату. Обговорюються стратегії підвищення ефективності при одночасному зниженні токсичності, зокрема через корекцію режимів дозування. Наведено перспективи використання піразинаміду в скорочених терапевтичних схемах. Робота має практичне значення для вдосконалення клінічних протоколів лікування.

Керівництво MSF [26] містить практичну інформацію щодо застосування піразинаміду в клінічній практиці, зокрема в умовах обмежених ресурсів. Подано рекомендовані дози, показання та протипоказання до застосування препарату. Окрему увагу приділено можливим побічним реакціям і заходам безпеки під час лікування. Матеріал орієнтований на лікарів, що працюють у польових та епідемічно складних умовах. Ресурс є важливим практичним доповненням до національних і міжнародних настанов.

Аналіз сучасних методів синтезу піразинаміду

Сучасні вимоги фармацевтичної промисловості висувають до процесів одержання піразинаміду підвищені критерії щодо виходу цільового продукту, хімічної чистоти, відтворюваності, екологічної безпеки та економічної доцільності. У зв'язку з цим аналіз існуючих синтетичних підходів є необхідним етапом для оцінки їх технологічних переваг і обмежень.

Сучасні методи синтезу піразинаміду ґрунтуються на різних хімічних стратегіях, які відрізняються вибором вихідних сполук, умовами амідування, типами реагентів і каталітичних систем, а також підходами до очищення кінцевого продукту. Значна увага приділяється оптимізації стадій, що є критичними з точки зору утворення домішок, енергетичних витрат і масштабування процесу. При цьому важливим завданням залишається мінімізація використання агресивних або токсичних реагентів і зниження навантаження на довкілля.

Аналіз сучасних синтетичних маршрутів також охоплює питання відповідності фармакопейним вимогам, контролю якості та стабільності субстанції, а також можливості інтеграції процесів у безперервні або напівбезперервні технологічні схеми. Окрему роль відіграє порівняння лабораторних і промислових підходів, оскільки багато ефективних з хімічної точки зору методів виявляються складними або економічно не вигідними при масштабуванні.

Таким чином, розгляд сучасних методів синтезу піразинаміду дозволяє не лише систематизувати наявні технологічні рішення, але й окреслити

перспективні напрями подальших досліджень, спрямованих на створення більш ефективних, безпечних і екологічно прийнятних процесів одержання цього важливого фармацевтичного інгредієнта.

Класичний метод синтезу піразинаміду, запропонований Dalmer та Walter у 1936 році [1], став історично першою цілеспрямованою технологією одержання цієї сполуки і, з певними модифікаціями, зберігає своє значення в сучасному промисловому виробництві. Простота хімічної ідеї, доступність вихідних реагентів і відносна технологічна надійність зумовили широке впровадження цього підходу на ранніх етапах розвитку протитуберкульозної хіміотерапії.

Синтез реалізується у два послідовні етапи, що логічно відображають класичну схему перетворення карбонових кислот у відповідні амідні через стадію естерифікації.

На першому етапі здійснюють естерифікацію піразин-2,3-дикарбонової кислоти або її похідних з утворенням низькомолекулярних діалкілових естерів, найчастіше метилових або етилових. Ця стадія виконує подвійну функцію: з одного боку, підвищує реакційну здатність карбоксильних груп, а з іншого — забезпечує кращу розчинність проміжного продукту та зручність подальшої обробки. Отримані діестери характеризуються достатньою хімічною стабільністю та добре піддаються очищенню стандартними методами.

Другий етап полягає в аммонолізі діестерів з утворенням піразинаміду. У ході цієї реакції відбувається нуклеофільна заміна алкоксигруп аміаком із формуванням амідного фрагмента піразинових кислот. Процес протікає достатньо селективно, що дозволяє отримувати піразинамід з високим ступенем перетворення та обмеженим утворенням побічних продуктів, переважно спиртів, які легко відокремлюються від цільової сполуки.

Класичний метод забезпечує вихід піразинаміду на рівні 75–85 % та дозволяє одержувати продукт з фізико-хімічними характеристиками, що відповідають фармакопейним вимогам, зокрема температурою плавлення в діапазоні 185–189 °С. Завдяки цьому він тривалий час залишався еталонним підходом для промислового синтезу.

Разом з тим, метод має низку обмежень, пов'язаних із багатостадійністю процесу, необхідністю використання енергоємних умов аммонолізу та утворенням спиртових побічних продуктів, що потребують регенерації або утилізації. Крім того, контроль домішок, пов'язаних із частковим гідролізом або неповним перетворенням естерів, є критичним при масштабуванні процесу.

Незважаючи на ці недоліки, класичний метод аммонолізу естерів піразинкарбонової кислоти заклав фундамент для подальших технологічних удосконалень і став відправною точкою для розробки альтернативних і більш екологічно орієнтованих методів синтезу піразинаміду, які розглядаються у наступних підрозділах.

Цікавою модифікацією класичного аммонолізу естерів є метод синтезу піразинаміду, що ґрунтується на нагріванні моноамонієвої солі піразин-2,3-дикарбонової кислоти у присутності сечовини. Даний підхід дозволяє уникнути стадії попередньої естерифікації та безпосереднього використання безводного аміаку, що спрощує апаратне оформлення процесу та зменшує кількість операційних етапів [4].

У ході реакції відбувається термічно індукване внутрішнє перегрупування, за якого амонієва форма кислоти у поєднанні з сечовиною виступає джерелом амідного азоту. Сечовина виконує подвійну функцію: з одного боку, вона слугує амідувальним агентом, а з іншого — стабілізує реакційну систему, сприяючи формуванню амідного зв'язку без залучення додаткових активаторів карбоксильної групи. Внаслідок цього утворюється піразинамід як основний цільовий продукт.

Після завершення термічної стадії піразинамід виділяють із реакційної маси шляхом сублімації або рекристалізації, що обумовлено його відносно високою термічною стабільністю та чітко вираженими фізичними властивостями. Такі методи очищення дозволяють отримувати продукт задовільної чистоти без застосування складних хроматографічних процедур.

Перевагою даного підходу є його технологічна простота, скорочення кількості стадій синтезу та відсутність летких або токсичних реагентів, що робить метод привабливим з точки зору лабораторної реалізації. Однак

істотним недоліком є необхідність використання високих температур, що призводить до підвищених енергетичних витрат, а також може спричиняти часткове розкладання вихідних сполук або утворення термічних домішок при масштабуванні процесу.

У зв'язку з цим даний метод розглядається переважно як альтернативний або допоміжний підхід, придатний для невеликих об'ємів синтезу або для дослідницьких цілей. Водночас він становить значний інтерес з точки зору пошуку спрощених маршрутів одержання піразинаміду та демонструє потенціал термічних амідувальних процесів як основи для подальших технологічних удосконалень.

Наступним підходом, на який доцільно звернути увагу, є метод термічного декарбоксілювання, що розглядається як альтернативний шлях одержання піразинаміду з високими показниками чистоти [5]. Цей промислово орієнтований метод, розроблений Webb та Arlt, базується на використанні піразин-2,3-дикарбонової кислоти або її солей як доступної вихідної сировини та реалізує принцип поетапної трансформації функціональних груп гетероциклічного ядра.

На першій стадії процесу відбувається утворення проміжної амідної сполуки — піразинаміну (піразин-2,3-дикарбоксаміду), що формується внаслідок взаємодії вихідної кислоти з аміачним агентом. Ця проміжна сполука є ключовим елементом синтетичного маршруту, оскільки поєднує в собі необхідну функціональність для подальшого селективного перетворення без залучення додаткових активуючих реагентів.

Другий етап полягає у селективному термічному декарбоксілюванні піразинаміну, в результаті якого відбувається контрольоване відщеплення карбоксильної групи з утворенням піразинаміду як цільового продукту. Важливою особливістю цього підходу є висока селективність процесу, що дозволяє уникнути глибокої деградації піразинового кільця та мінімізувати утворення побічних домішок.

Однією з ключових переваг даного методу є можливість одержання піразинаміду з дуже високим ступенем хімічної чистоти, що має принципове

значення для фармацевтичних застосувань і спрощує подальші стадії очищення. Відсутність великої кількості побічних низькомолекулярних продуктів позитивно впливає на відтворюваність процесу та контроль якості субстанції.

Разом із тим метод має і певні технологічні обмеження, пов'язані з використанням високотемпературних умов і необхідністю точного контролю параметрів процесу для запобігання небажаним побічним перетворенням. Це може ускладнювати масштабування та підвищувати енергетичні витрати у порівнянні з класичними амідувальними підходами.

У цілому метод термічного декарбоксілювання демонструє інший концептуальний підхід до синтезу піразинаміду, орієнтований на досягнення максимальної чистоти продукту. Він становить інтерес як приклад альтернативної промислової технології та слугує підґрунтям для подальших досліджень, спрямованих на оптимізацію селективних термічних перетворень у хімії піразинових сполук.

У патенті [27] описано метод одержання піразинаміду шляхом прямого гідролізу 2-ціанопіразину концентрованим водним аміаком, що є альтернативним підходом до класичних амідувальних маршрутів. Процес ґрунтується на нуклеофільному приєднанні аміаку до нітрильної групи з подальшим утворенням амідного фрагмента без необхідності попередньої активації карбоксильної функції або введення додаткових функціональних груп.

Реакція проводиться за помірно підвищених температур (близько 80–90 °C), що забезпечує достатню швидкість перетворення нітрилу в амід при збереженні стабільності піразинового гетероциклу. Важливою особливістю даного підходу є його одностадійний характер, що істотно спрощує технологічну схему синтезу та зменшує кількість проміжних операцій порівняно з естерифікаційно-аммонолізними методами.

З точки зору хімічної ефективності метод є привабливим завдяки високій атомній економіці: практично всі атоми вихідного нітрилу включаються до складу кінцевого продукту, а побічні продукти реакції мають мінімальний

вплив на чистоту субстанції. Це позитивно позначається як на виході піразинаміду, так і на спрощенні стадій очищення.

Разом із тим, ключовим обмеженням методу є доступність вихідного 2-ціанопіразину, синтез якого сам по собі може вимагати багатостадійних процесів із використанням токсичних реагентів. Нітрильні попередники характеризуються підвищеною токсичністю та потребують суворого дотримання вимог безпеки при роботі, зберіганні та масштабуванні виробництва. Крім того, контроль домішок, пов'язаних з частковим гідролізом або побічними перетвореннями нітрильної групи, є критичним для фармацевтичних застосувань.

У цілому, метод гідролізу 2-ціанопіразину концентрованим аміаком демонструє концептуально простий і хімічно ефективний шлях одержання піразинаміду. Проте його практичне впровадження в промислових масштабах значною мірою обмежується питаннями безпеки, доступності сировини та економічної доцільності, що зумовлює інтерес до пошуку більш безпечних і технологічно збалансованих альтернатив.

У наступній роботі піразинамід та низку його структурних похідних одержують із піразинкарбонової кислоти шляхом класичного амідування або попередньої активації карбоксильних функцій. Запропонований підхід спирається на добре відомі та відтворювані реакції органічного синтезу, що робить його зручним для систематичних досліджень і синтезу серій сполук з варійованою структурою [28].

Автори використовують стандартні методи активації карбоксильної групи, зокрема через утворення хлорангідридів або за допомогою карбодіімідних реагентів, що дозволяє ефективно вводити амідний фрагмент за м'яких умов. Такий підхід забезпечує контроль над перебігом реакції та дозволяє адаптувати умови синтезу залежно від природи амінного компонента або функціональних замісників у піразиновому ядрі.

Метод добре масштабується в лабораторних умовах і характеризується високою відтворюваністю, що особливо важливо для медико-хімічних досліджень. Його ключовою перевагою є універсальність: одна і та сама

синтетична схема може бути використана для отримання як власне піразинаміду, так і широкого спектра його похідних без суттєвих змін загальної логіки процесу. Це робить маршрут придатним для швидкого створення бібліотек сполук з метою скринінгу біологічної активності або вивчення залежностей «структура–активність».

Водночас слід зазначити, що застосування хлорангідридних і карбодіімідних підходів пов'язане з використанням реагентів, які можуть бути токсичними, чутливими до вологи або утворювати побічні продукти, що ускладнюють очищення кінцевого продукту. У зв'язку з цим даний метод є більш придатним для лабораторного синтезу та дослідницьких цілей, ніж для безпосереднього промислового впровадження.

Загалом описаний маршрут демонструє високу синтетичну гнучкість і є цінним інструментом для розробки та модифікації піразинамідних структур. Він наочно ілюструє можливості класичних методів амідуювання у хімії піразинових сполук та слугує основою для подальшого пошуку більш екологічно безпечних і технологічно оптимізованих способів синтезу.

У роботі [29] піразинамід і низку його функціонально заміщених похідних синтезують на основі піразинкарбонової кислоти з використанням класичного амідуювання після попередньої активації карбоксильної групи. Автори застосовують хлорангідридний підхід, що передбачає перетворення кислоти у відповідний ацилхлорид з подальшою взаємодією з аміаком або амінними нуклеофілами. Така стратегія забезпечує високу реакційну здатність карбонільного центру та дозволяє проводити амідуювання за м'яких умов з добрим контролем селективності. Метод відзначається надійною відтворюваністю та добре масштабується в лабораторних умовах, що робить його придатним для цілеспрямованого синтезу індивідуальних похідних піразинаміду.

У іншій праці [30] запропоновано альтернативний підхід, заснований на карбодіімідній активації піразинкарбонової кислоти. У цьому випадку амідуювання здійснюють без ізоляції реакційноздатних хлорангідридів, що дозволяє уникнути роботи з корозійно-активними реагентами та знизити ризик

побічних реакцій. Автори демонструють, що використання карбодіімідних систем забезпечує достатньо високі виходи та добру чистоту продуктів, а також дозволяє варіювати структуру амідного фрагмента в широких межах. Такий підхід особливо зручний для паралельного синтезу серій сполук і створення бібліотек похідних для подальшого біологічного скринінгу.

Обидві роботи наочно демонструють універсальність амідувальних стратегій у хімії піразинових сполук і підтверджують можливість отримання піразинаміду та його аналогів з використанням добре відомих синтетичних інструментів. Водночас застосування хлорангідридних і карбодіімідних реагентів зумовлює певні технологічні обмеження, пов'язані з токсичністю реагентів, утворенням побічних продуктів та необхідністю ретельного очищення кінцевих сполук. У зв'язку з цим описані методи розглядаються переважно як лабораторні або напівпромислові підходи, орієнтовані на медико-хімічні дослідження, а не на великотоннажне виробництво.

У сукупності ці роботи підкреслюють важливість класичних методів активації карбоксильних груп для синтезу піразинаміду та його похідних і водночас окреслюють потребу у подальшому розвитку більш безпечних, економічно доцільних та екологічно орієнтованих синтетичних маршрутів.

В ще одній роботі [31] запропоновано інноваційний підхід до синтезу піразинаміду та споріднених амідних похідних, що базується на безперервному потоковому амідуванні піразинових естерів з амінами. Ключовою особливістю методу є використання біокаталізу — реакція здійснюється за участю іммобілізованої ліпази Lipzyme® TL IM, яка забезпечує високу селективність перетворення за м'яких температурних і нейтральних умов.

Автори демонструють, що біокаталітичне амідування дозволяє ефективно уникнути застосування агресивних активаторів карбоксильних груп, токсичних реагентів та високотемпературних режимів, характерних для класичних і нітрильних підходів. Реакція відбувається у безперервному потоці, що забезпечує точний контроль часу перебування реагентів у реакційній зоні, підвищує відтворюваність процесу та зменшує утворення побічних продуктів.

Запропонований метод добре узгоджується з принципами «зеленої» хімії, оскільки передбачає використання біорозкладного каталізатора, зниження енергетичних витрат та мінімізацію хімічних відходів. Крім того, іммобілізована форма ферменту забезпечує його багаторазове використання, що позитивно впливає на економічну доцільність процесу. Автори також підкреслюють потенційну придатність підходу до масштабування, зокрема завдяки сумісності потокових технологій з сучасними фармацевтичними виробничими платформами.

Таким чином, аналіз методів синтезу піразинамідів свідчить про наявність широкого спектра хімічних підходів, які відрізняються за вихідною сировиною, умовами проведення реакцій, технологічною складністю та придатністю до масштабування. Класичні методи, зокрема аммоноліз естерів піразинкарбонової кислоти та термічні перетворення її похідних, заклали основу промислового виробництва препарату й досі залишаються актуальними завдяки відносній надійності та відтворюваності. Водночас альтернативні підходи, що базуються на нітрільних попередниках або активації карбоксильних функцій, розширюють синтетичні можливості та є особливо цінними для лабораторних і медико-хімічних досліджень, хоча й мають обмеження з огляду на безпеку та екологічні аспекти.

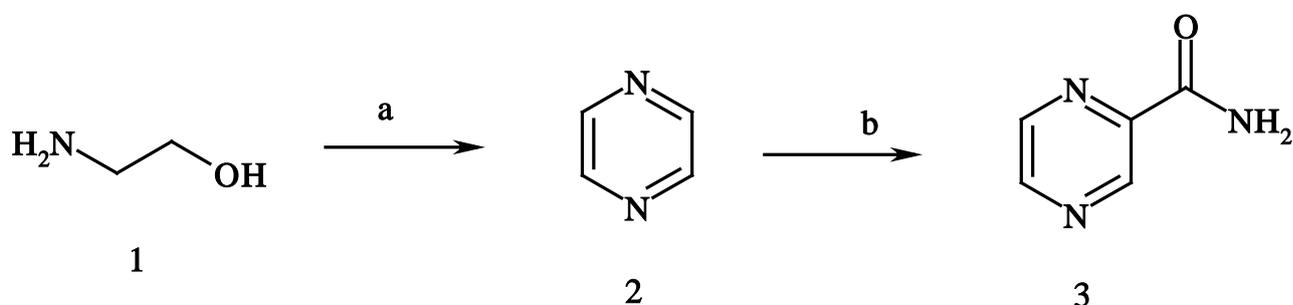
Сучасні тенденції розвитку синтезу піразинамідів чітко спрямовані на оптимізацію процесів з позицій сталого розвитку, зменшення енергетичних витрат і мінімізації утворення відходів. У цьому контексті особливий інтерес становлять біокаталітичні та безперервні потокові методи, які поєднують високу селективність, м'які умови реакції та потенційну придатність до промислового впровадження. Отже, подальший розвиток методів синтезу піразинамідів доцільно пов'язувати з інтеграцією інноваційних технологічних рішень, що забезпечують баланс між ефективністю, безпекою та екологічною прийнятністю процесів одержання цього важливого фармацевтичного інгредієнта.

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 ^1H та 101 МГц для ^{13}C) у розчинах DMSO-d_6 (TMS - внутрішній стандарт). Хімічні зсуви (δ) 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



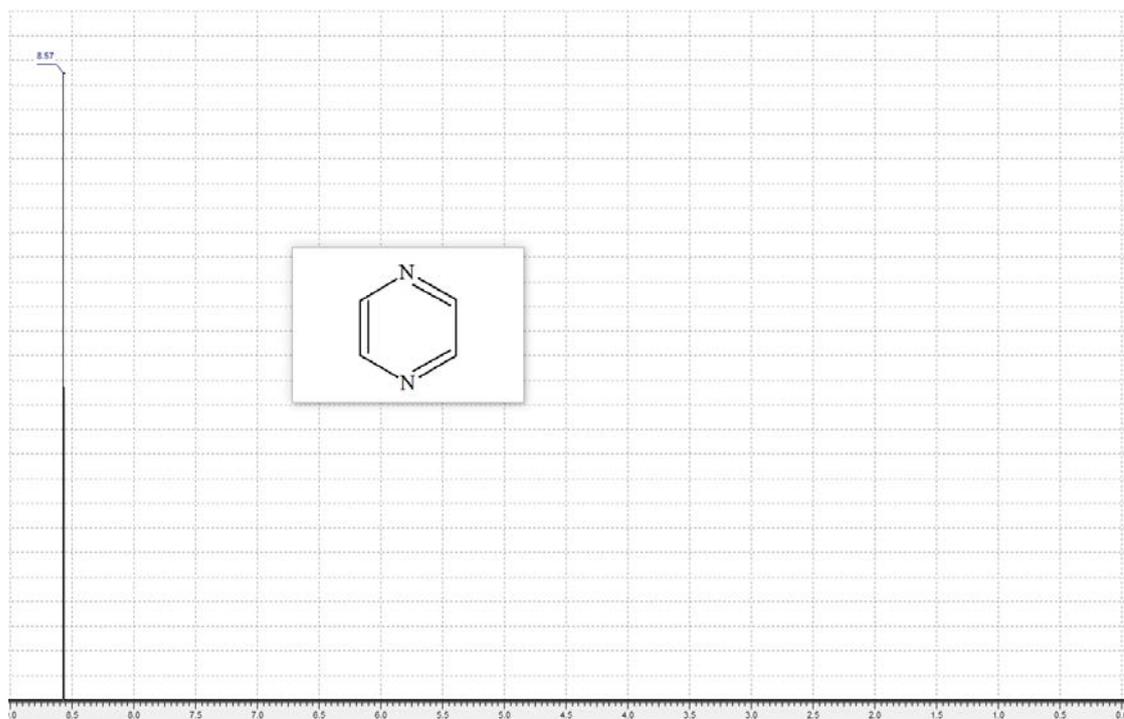
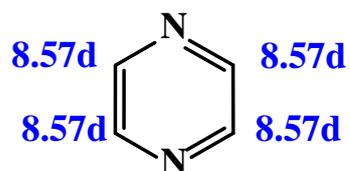
a: кат., нагрівання; **b:** $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, HCONH_2 , 70°C , 12 год.

Методика синтезу піразину 2. Трубочастий реактор заповнювали 100 см^3 каталізатора Harshaw Cu-0402. Етаноламін подавали знизу вгору зі швидкістю $10\text{ см}^3/\text{год}$ за атмосферного тиску, після чого реактор нагрівали до заданої температури. Продукти реакції збирали після попереднього прогону процесу протягом двох годин при кожній температурі. Отримані результати наведено в таблиці 1, де вихід і ступінь перетворення розраховані відносно використаного етаноламіну. MS, m/z (%): 81(100) [M+1]

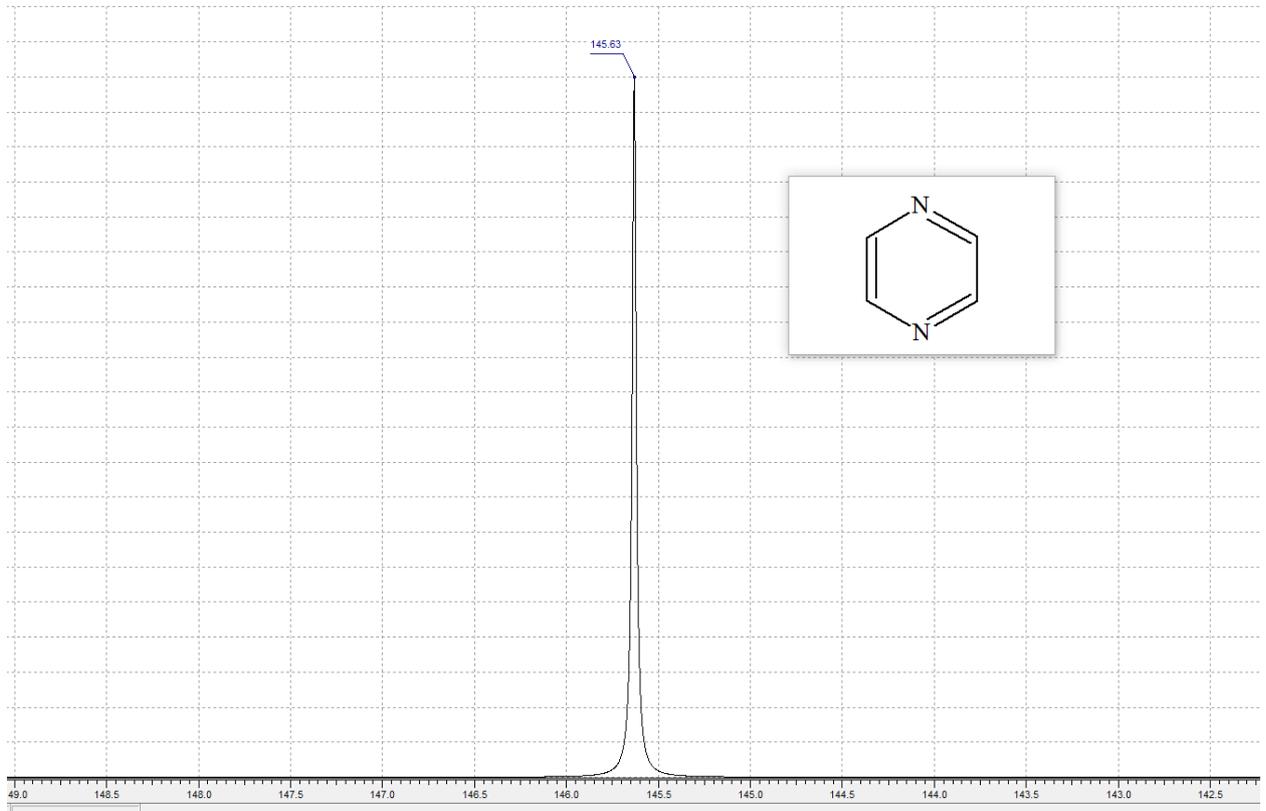
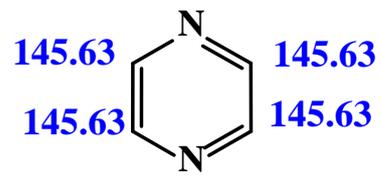
Методика синтезу піразинаміду 3. До 8г (1 моль) піразину у 90г (20моль) формаміду додавали 47,6г (0,2моль) персульфату натрію. Реакційну суміш нагрівали впродовж 12 годин при температурі 70°C під аерацією повітрям. Після завершення реакції розчинник випарювали, залишок обробляли водою і чистили хроматографічно. Вихід 86%. MS, m/z (%): 124(100) [M+1]

Таблиця 1. Вплив температури на конверсію та вихід продуктів реакції

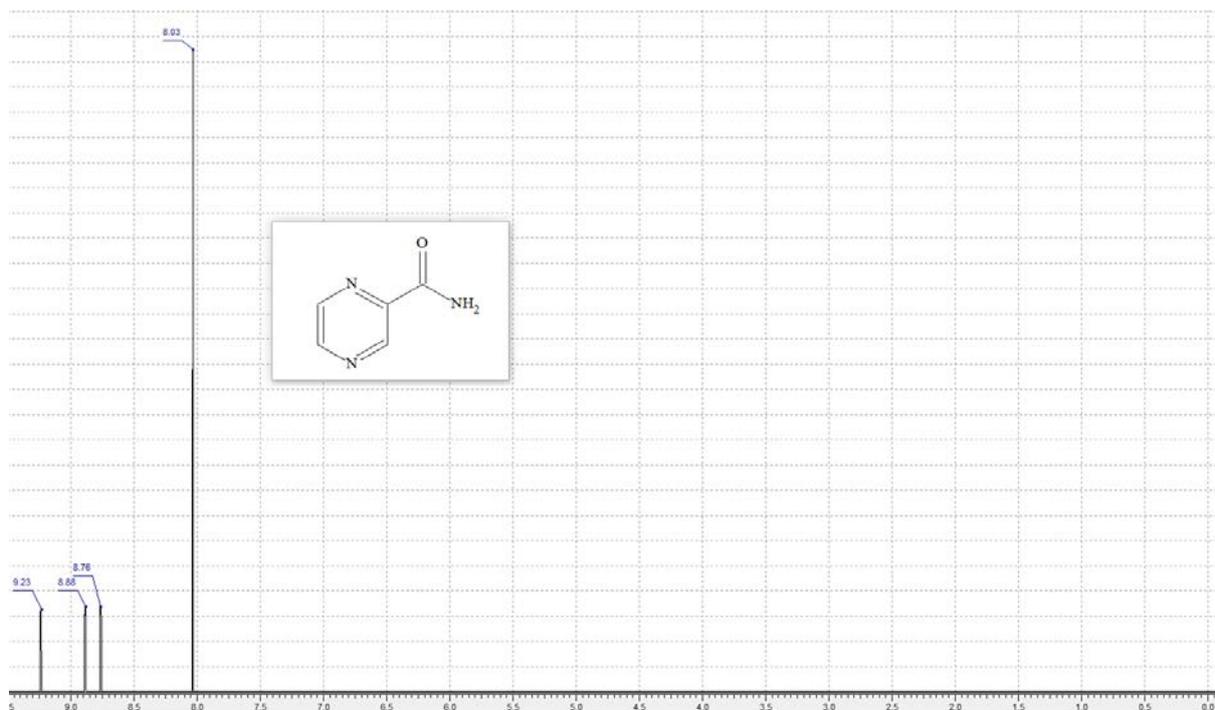
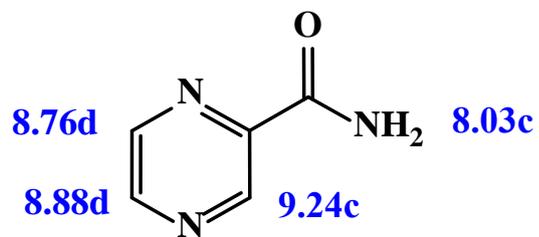
Температура, °C	Конверсія, %	Вихід піразину, %	Вихід піперазину, %
190	8,7	5,1	0
200	13,8	9,5	сліди
210	17,4	13,0	сліди
221	22,7	17,5	0
230	28,7	23,4	сліди
241	37,2	32,1	сліди
250	45,1	39,2	сліди
261	57,4	50,7	сліди
271	71,6	64,5	0,2
280	83,0	77,2	0,4
290	93,8	84,6	0,7
300	99,9	89,9	1,3
310	99,4	89,5	0,4



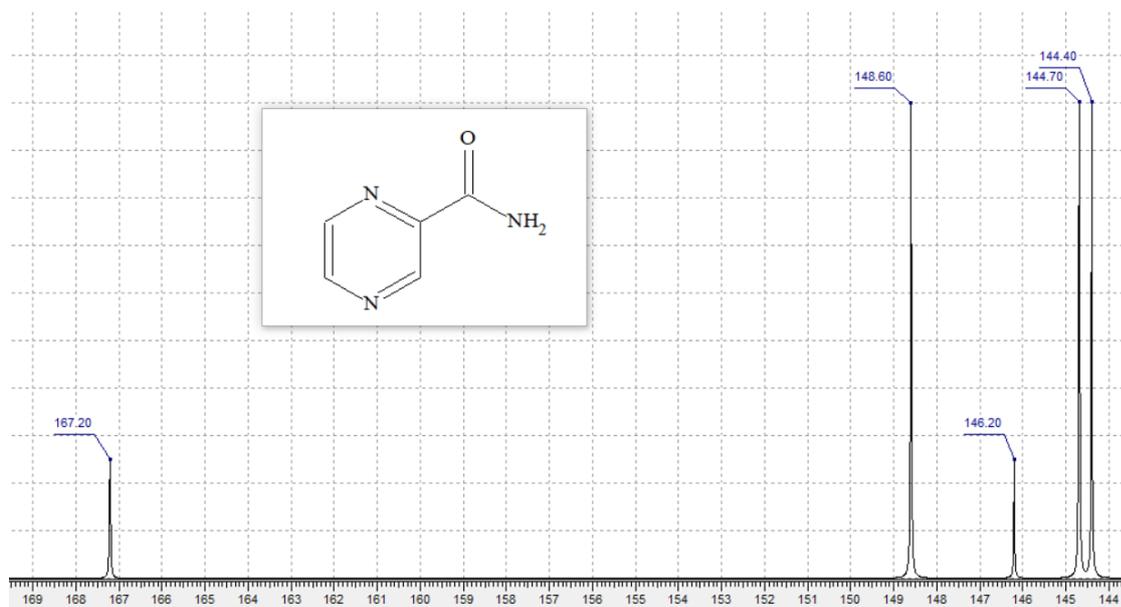
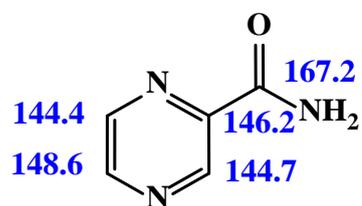
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Піразинамід належить до життєво необхідних протитуберкульозних препаратів першого списку та широко застосовується у схемах лікування чутливих і резистентних форм туберкульозу. З огляду на медичну значущість даної сполуки, у фармацевтичному аналізі до якості та чистоти піразинаміду висуваються підвищені вимоги, зокрема щодо вмісту технологічних і побічних домішок. Відомо, що кількісний і якісний склад домішок у кінцевому лікарському засобі істотно залежить від обраного методу синтезу, умов проведення окремих стадій та застосованих реагентів.

Аналіз літературних і патентних джерел показує, що більшість наявних методик синтезу піразинаміду забезпечують задовільні або високі виходи цільового продукту, однак характеризуються багатостадійністю, використанням агресивних реагентів і складними операціями очищення. Застосування таких підходів у промислових або напівпромислових умовах нерідко призводить до накопичення небажаних домішок, що ускладнює досягнення фармакопейних вимог до якості готового препарату.

У зв'язку з цим актуальним завданням є пошук і дослідження альтернативних синтетичних маршрутів одержання піразинаміду, спрямованих на скорочення кількості стадій, зниження рівня домішок та підвищення відтворюваності і технологічної надійності процесу.

Враховуючи вищевикладене, нами запропоновано оригінальний синтетичний підхід до одержання піразинаміду, що ґрунтується на двостадійному процесі та спрямований на зменшення кількості технологічних операцій і мінімізацію утворення побічних продуктів. Запропонований маршрут синтезу базується на використанні доступної та недорогої сировини, що є важливим з огляду на потенційну масштабованість процесу.

Перша стадія синтезу передбачає одержання піразину з використанням етаноламіну як вихідного реагенту відповідно до модифікованої методики, описаної в літературі [32]. У ході експериментальних досліджень було систематично вивчено вплив тривалості реакції, природи каталізатора на основі міді, а також температурного режиму на перебіг процесу та вихід цільового

продукту. За результатами оптимізації встановлено оптимальний часовий інтервал проведення реакції та підібрано ефективний мідьвмісний каталізатор, що у поєднанні з раціональним температурним режимом забезпечило утворення піразину з високим виходом 89,9 %.

Отримані результати свідчать про доцільність обраного підходу та створюють передумови для подальшої реалізації другої стадії синтезу піразинаміду з прогнозовано нижчим рівнем домішок і покращеними показниками відтворюваності процесу.

В основі наступного етапу синтезу лежить літературна методика, описана у роботі [33], у якій авторами запропоновано підхід до прямого амідуювання піразинового циклу без попередньої активації карбоксильної групи або використання реакційноздатних похідних кислот. Застосування даного підходу дозволяє істотно скоротити загальну кількість стадій синтезу, спростити апаратне оформлення процесу та зменшити ймовірність утворення побічних продуктів, пов'язаних із багатостадійними перетвореннями.

У межах виконаної роботи зазначену методику було адаптовано до умов запропонованого синтетичного маршруту. Проведено оптимізацію ключових параметрів процесу, зокрема температурного режиму, тривалості реакції та співвідношення реагентів, що дало змогу досягти високої ефективності амідуювання. У результаті вихід піразинаміду на цій стадії становив 86 %, що свідчить про високу селективність реакції та її практичну придатність для реалізації в лабораторних і потенційно промислових умовах.

Таким чином, поєднання оптимізованої стадії синтезу піразину з подальшим прямим амідуюванням піразинового циклу дозволило сформувавши раціональний двостадійний маршрут одержання піразинаміду, що істотно відрізняється від традиційних багатостадійних підходів. Запропонований метод забезпечує скорочення загальної тривалості синтетичного процесу, зменшення кількості технологічних операцій та мінімізацію утворення побічних продуктів, що безпосередньо впливає на підвищення чистоти кінцевого препарату.

Стабільно високі виходи на обох стадіях синтезу, відсутність необхідності використання агресивних активуючих агентів і доступність

вихідних реагентів свідчать про високу відтворюваність та технологічну надійність розробленого підходу. Сукупність отриманих результатів дозволяє розглядати запропонований двостадійний маршрут як перспективну альтернативу існуючим методам одержання піразинаміду, з потенціалом подальшої оптимізації та впровадження у напівпромислових і промислових умовах.

Висновки

1. На основі аналізу літературних і патентних джерел встановлено, що більшість відомих методів синтезу піразинаміду характеризуються багатостадійністю, використанням агресивних реагентів та складними процедурами очищення, що ускладнює забезпечення фармакопейних вимог до чистоти кінцевого препарату та обмежує їх застосування у промислових умовах.
2. Запропоновано оригінальний двостадійний синтетичний маршрут одержання піразинаміду, заснований на використанні доступної сировини та раціональному поєднанні стадії синтезу піразину з подальшим прямим амідуванням піразинового циклу, що дозволяє скоротити кількість технологічних операцій і зменшити ймовірність утворення побічних домішок.
3. У ході експериментальних досліджень першої стадії синтезу оптимізовано ключові параметри процесу, зокрема тривалість реакції, природу мідьвмісного каталізатора та температурний режим, що забезпечило одержання піразину з високим виходом 89,9 % та стабільною відтворюваністю результатів.
4. Адаптація та оптимізація методики прямого амідування піразинового циклу на другій стадії синтезу дозволила досягти високої селективності процесу та забезпечити вихід піразинаміду на рівні 86 %, що підтверджує практичну придатність обраного підходу для лабораторного і потенційно промислового застосування.
5. Сукупність отриманих результатів свідчить про технологічну надійність і перспективність запропонованого двостадійного маршруту одержання піразинаміду, який може розглядатися як ефективна альтернатива існуючим методам та має потенціал для подальшої оптимізації й впровадження у напівпромислових і промислових умовах.

Список літературних джерел

- 1 Dalmer, O., Walter, H. Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen der Pyrazinmonocarbonsäure: пат. 632257 Німеччина. Заявл. 08.07.1934; опубл. 1936. Merck, Darmstadt.
- 2 Solotorovsky, M., Gregory, F. J., Heise, F. H. Pyrazinoic acid amide; an agent active against experimental murine tuberculosis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1952. Vol. 79, № 4. P. 563–565.
- 3 McCune, R. M., Tompsett, R., McDermott, W. The fate of *Mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique: II. The conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug. *The Journal of Experimental Medicine*. 1956. Vol. 104, № 5. P. 763–802. DOI: 10.1084/jem.104.5.763.
- 4 Webb, J. S., Arlt, H. G. Jr. Process of producing pyrazinamide: пат. US 2705714 США. Заявл. 15.01.1952; опубл. 12.04.1955.
- 5 Webb, J. S., Arlt, H. G. Jr. Process of producing pyrazinamide: пат. US 2780624 США. Заявл. 29.01.1953; опубл. 05.02.1957.
- 6 Yeager, R. L. et al. Pyrazinamide (aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Transactions of the annual meeting. National Tuberculosis Association*. 1952. Vol. 48. P. 178–201.
- 7 Zhang, Y. et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *Journal of Bacteriology*. 1999. Vol. 181, № 7. P. 2044–2049.
- 8 Zhang, Y., Wade, M. M. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003. Vol. 52, № 5. P. 790–795. DOI: 10.1093/jac/dkg446.
- 9 Gopal, P., Grüber, G., Dartois, V., Dick, T. Pharmacological and molecular mechanisms behind the sterilizing activity of pyrazinamide. *Trends in*

-
- Pharmacological Sciences. 2019. Vol. 40, № 12. P. 930–940. DOI: 10.1016/j.tips.2019.10.005.
- 10 Cole, S. T., Riccardi, G. Mechanisms of action and resistance. In: Tuberculosis and the Tubercle Bacillus. Washington, DC : ASM Press, 2011. P. 289–313.
 - 11 McDermott, W., Tompsett, R. Activation of pyrazinamide and nicotinamide in acidic environments in vitro. American Review of Tuberculosis. 1954. Vol. 70, № 4. P. 748–754.
 - 12 Blanc, L. et al. Impact of immunopathology on the antituberculous activity of pyrazinamide. The Journal of Experimental Medicine. 2018. Vol. 215, № 9. DOI: 10.1084/jem.20180518.
 - 13 Diacon, A. H. et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. The Lancet. 2012. Vol. 380, № 9846. P. 986–993. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61080-0.
 - 14 Gumbo, T. et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of pyrazinamide in a novel in vitro model of tuberculosis for sterilizing effect: a paradigm for faster assessment of new antituberculosis drugs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009. Vol. 53, № 8. P. 3197–3204. DOI: 10.1128/AAC.01681-08.
 - 15 Tasneen, R. et al. Sterilizing activity of novel TMC207- and PA-824-containing regimens in a murine model of tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011. Vol. 55, № 12. P. 5485–5492. DOI: 10.1128/AAC.05293-11.
 - 16 Dartois, V. (2014). The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells. Nature Reviews Microbiology, 12, 159. doi: 10.1038/nrmicro3200
 - 17 Blumberg, H. M., et al. (2003). American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 167, 603–662. doi: 10.1164/rccm.167.5.603

-
- 18 Steele, M. A., et al. (1991). Toxic effects of isoniazid and rifampin when given as daily vs twice-weekly therapy. *Chest*, 99(3), 465–471
 - 19 Department of Health. (2016). Tuberculosis: case management, treatment, and public health measures. In NICE Guidelines [PH33]
 - 20 Medscape Reference. Pyrazinamide (Zinamide): dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Электронный ресурс]. Режим доступа: reference.medscape.com/drug/pyrazinamide-342678.
 - 21 Wikidoc. Pyrazinamide indications and usage [Электронный ресурс]. Режим доступа: wikidoc.org/index.php/Pyrazinamide_indications_and_usage.
 - 22 WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. Geneva : WHO Press, 2019. 104 p.
 - 23 TB Alliance. Pyrazinamide in TB treatment [Электронный ресурс]. Режим доступа: tballiance.org/compound/portfolio-compound-pyrazinamide.
 - 24 Peloquin, C. A. Pharmacology of tuberculosis drugs. In: *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control*. Washington, DC : ASM Press, 1997. P. 425–438.
 - 25 Perelman, T. R. et al. Optimizing pyrazinamide for the treatment of tuberculosis. *Pharmaceutical Research*. 2021. Vol. 38. P. 1341–1354.
 - 26 MSF Medical Guidelines. Pyrazinamide (Z). Drug information [Электронный ресурс]. Режим доступа: medicalguidelines.msf.org.
 - 27 Process for producing pyrazinamide: пат. JP H06-25170 Япония. Заявл. 04.10.1985; опубл. 18.01.1994.
 - 28 Zhou, S., Yang, S., Huang, G. Design, synthesis and biological activity of pyrazinamide derivatives for anti-*Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 32, № 1. P. 1183–1186. DOI: 10.1080/14756366.2017.1367774.
 - 29 Sriram, D., Yogeewari, P., Senthilkumar, S. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 16, № 4. P. 1020–1023. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.12.062.

-
- 30 Sriram, D. et al. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 16, № 4. P. 1020–1023. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.12.062.
- 31 Zhang, A.-Y., Huang, Z.-H., Du, L.-H. et al. A green synthesis of pyrazinamide from pyrazine esters and amines catalyzed by Lipozyme® TL IM from *Thermomyces lanuginosus*. *RSC Advances*. 2024. Vol. 14. P. 39560–39568. DOI: 10.1039/d4ra06761d.
- 32 Process for preparing pyrazines from hydroxyamines : пат. EP 0363532 A1 (Європейське патентне відомство). МПК: C07D 241/00 (та ін.). / Su, Wei-Yang; Knifton, John Frederick ; заявник Техасо Development Corp. – № заявки EP88309456A ; заявл. 10.10.1988 ; пріоритет 24.10.1986 ; опубл. 18.04.1990.
- 33 Mete T. B., Singh A., Bhat R. G. Transition-metal-free synthesis of primary to tertiary carboxamides: A quick access to prodrug-pyrazinecarboxamide // *Tetrahedron Letters*. — 2017. — Vol. 58, Issue 50. — P. 4709–4712. — DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.11.006.