

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:

**ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ МЕТРОНІДАЗОЛУ ЯК
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АГЕНТА**

Виконала: здобувачка вищої освіти
VI курсу, 2 групи
медико-фармацевтичного факультету,
спеціальність 226 Фармація,
промислова фармація
заочна форма здобуття вищої освіти
Іванна КИЙЛЮК

Керівник: доцент закладу вищої
освіти, кафедри медичної та
фармацевтичної хімії, к.хім.н., доцент
Аліна ГРОЗАВ

Рецензенти:
завідувач кафедри медичної та
фармацевтичної хімії, д.хім.н., проф.
Віталій ЧОРНОУС
професор закладу вищої освіти кафедри
медичної та фармацевтичної хімії,
д.хім.н., проф. Михайло БРАТЕНКО

*До захисту допущено
протокол № 9 від 19.01.2026 р.
засідання кафедри медичної та фармацевтичної хімії
Завідувач кафедри _____ проф. Віталій ЧОРНОУС*

Чернівці – 2026

Анотація. У роботі проведено теоретичний та експериментальний аналіз стадії нітрування 2-метилімідазолу як ключового етапу синтезу метронідазолу. Показано, що використання традиційної 100 % нітратної кислоти, попри високий вихід і селективність процесу, є технологічно проблемним через складність одержання безводної HNO_3 , підвищену корозійну активність, вибухонебезпеку та ускладнення масштабування. На основі аналізу літературних даних та власних досліджень обґрунтовано доцільність застосування 58 % технічної нітратної кислоти в комбінації з концентрованою сульфатною кислотою як нітруючої системи середньої сили, що забезпечує достатню концентрацію нітронієвого йона при зниженні агресивності середовища.

Експериментально вивчено вплив стехіометричного співвідношення реагентів, часу перебігу реакції та температури на вихід 2-метил-4(5)-нітроімідазолу. Встановлено оптимальне співвідношення 100 г 58 % HNO_3 і 200 г 98 % H_2SO_4 на 0,1 моль 2-метилімідазолу, за якого за 1 годину при 25 °С досягається вихід 48 %, тоді як подальше збільшення кількості нітрувальної суміші не приводить до істотного росту виходу. Показано, що подовження тривалості нітрування до 6 годин та підвищення температури до 90–95 °С забезпечує вихід цільового продукту до 88 %, після чого подальше зростання температури або часу не є доцільним через посилення побічних деструктивних процесів.

Запропоновані умови нітрування дозволяють розглядати модифікований процес як технологічно привабливу альтернативу класичним методикам із використанням 100 % нітратної кислоти, оскільки поєднують високий вихід і селективність з підвищеною безпечністю, економічністю та потенціалом для впровадження у напівпромислових і промислових масштабах.

Abstract. The study presents a theoretical and experimental analysis of the nitration step of 2-methylimidazole as a key stage in the synthesis of metronidazole. It is demonstrated that the use of conventional 100% nitric acid, despite the high yield and selectivity of the process, is technologically challenging due to the complexity of

obtaining anhydrous HNO₃ increased corrosion, explosion hazards, and difficulties in scaling up. Based on a review of the literature and the authors' own experimental data, the feasibility of using 58% technical nitric acid in combination with concentrated sulfuric acid as a nitrating system of medium strength is substantiated, which provides a sufficient concentration of the nitronium ion while reducing the aggressiveness of the reaction medium.

The influence of the stoichiometric ratio of reagents, reaction time, and temperature on the yield of 2-methyl-4(5)-nitroimidazole was studied experimentally. The optimal ratio of 100 g of 58% HNO₃ and 2-methylimidazole was established, under which a 48% yield is achieved after 1 hour at 25 °C, while further increase in the amount of the nitrating mixture does not lead to a significant increase in yield. It has been shown that extending the nitration time to 6 hours and increasing the temperature to 90–95 °C ensures a product yield of up to 88%, whereas further increases in temperature or time are not reasonable due to the intensification of side destructive processes.

The proposed nitration conditions make it possible to consider the modified process as a technologically attractive alternative to classical methods employing 100% nitric acid, as they combine high yield and selectivity with improved safety, cost-effectiveness, and potential for implementation on semi-industrial and industrial scales

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	9
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	35
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	37
Висновки	42
Список використаних джерел	43

Вступ

Актуальність теми. У сучасних умовах розвитку фармацевтичної промисловості особливо актуальним є перехід до більш безпечних, енергоощадних і екологічно прийнятних технологій, що ґрунтуються на використанні доступної 58 % технічної нітратної кислоти замість безводної. Оптимізація складу нітрувальної системи, стехіометричного співвідношення реагентів, температурно-часових параметрів процесу дозволяє одержати високі виходи 2-метил-4(5)-нітроімідазолу при зниженні ризиків корозійного пошкодження обладнання та утворення небезпечних відходів, що посилює промислову привабливість такого підходу.

Актуальність дослідження зумовлена тим, що нітрування 2-метилімідазолу є ключовою та водночас найбільш проблемною стадією синтезу метронідазолу, яка визначає загальний вихід, собівартість, безпечність і екологічність технологічного процесу. Класичні методики, що використовують безводну (100 %) нітратну кислоту, забезпечують високий вихід і селективність, але погано придатні до масштабування через складність одержання реагенту, його високу корозійну агресивність, вибухонебезпеку та жорсткі вимоги до апаратурного оформлення виробництва.

Запропоноване дослідження є актуальним також з наукової точки зору, оскільки поглиблює уявлення про кінетику та селективність нітрування гетероароматичних систем у середовищі нітратної кислоти середньої концентрації. Отримані експериментальні дані щодо впливу концентрації кислоти, співвідношення реагентів, температури та тривалості процесу можуть бути використані при розробці вдосконалених технологій синтезу інших нітроімідазольних похідних та масштабуванні виробництва метронідазолу на сучасних фармацевтичних підприємствах.

Мета і завдання дослідження

Метою даного дослідження Метою даного дослідження є розробка та експериментальне обґрунтування удосконалених умов нітрування 2-метилімідазолу як ключового етапу синтезу метронідазолу з використанням

58 % технічної нітратної кислоти в комбінації з концентрованою сульфатною кислотою замість безводної HNO_3 . Для досягнення цієї мети передбачено оптимізувати стехіометричне співвідношення реагентів, температуру та тривалість процесу з метою забезпечення високого виходу 2-метил-4(5)-нітроїмідазолу при одночасному підвищенні безпечності, економічності та придатності процесу до напівпромислового й промислового масштабування.

Для досягнення поставленої мети у роботі передбачалося розв'язання таких завдань:

- Проаналізувати літературні джерела щодо існуючих методів нітрування 2-метилімідазолу та умов застосування концентрованої і безводної нітратної кислоти.
- Обґрунтувати доцільність використання 58 % технічної нітратної кислоти у поєднанні з концентрованою сульфатною кислотою як альтернативної нітрувальної системи для синтезу 2-метил-4(5)-нітроїмідазолу.
- Експериментально дослідити вплив стехіометричного співвідношення реагентів (2-метилімідазолу, 58 % цільового продукту та визначити оптимальні молярно-масові співвідношення.
- Вивчити вплив температури та тривалості нітрування на вихід і селективність утворення 2-метил-4(5)-нітроїмідазолу, встановити оптимальні температурно-часові параметри процесу.
- Оцінити технологічну придатність розроблених умов нітрування для можливого масштабування процесу синтезу метронідазолу, з урахуванням показників виходу, безпечності, економічності та екологічності.

Об'єктом даного дослідження Об'єктом даного дослідження є процес нітрування 2-метилімідазолу у системі «58 % нітратна кислота – 98 % сульфатна кислота» як ключова стадія технологічного синтезу метронідазолу.

Предметом даного дослідження Предметом дослідження є сукупність кінетичних, стехіометричних та температурно-часових закономірностей

нітрування 2-метилімідазолу, а також вплив складу нітрувальної системи на вихід і селективність утворення 2-метил-4(5)-нітроімідазолу.

Методи дослідження.

- Аналіз та узагальнення літературних джерел щодо нітрування гетероциклів та синтезу метронідазолу.
- Планування та проведення серії лабораторних експериментів з варіюванням стехіометричного співвідношення реагентів, температури та тривалості нітрування 2-метилімідазолу.
- Хімічні методи ізоляції та очищення продуктів нітрування (нейтралізація, фільтрування, промивання, сушіння).
- Кількісне визначення виходу 2-метил-4(5)-нітроімідазолу гравіметричними/розрахунковими методами на основі маси виділеного продукту.
- Порівняльний аналіз отриманих експериментальних даних з літературними відомостями для оцінки ефективності та технологічної придатності запропонованих умов нітрування.

Наукова новизна роботи.

Уперше для стадії нітрування 2-метилімідазолу в процесі синтезу метронідазолу обґрунтовано та реалізовано використання 58 % технічної нітратної кислоти в поєднанні з концентрованою H_2SO_4 системи замість безводної HNO_3 продукту за суттєвого зниження корозійної та вибухонебезпечної дії середовища.

Вперше системно досліджено вплив стехіометричного співвідношення 2-метилімідазолу, 58 % метил-4(5)-нітроімідазолу та встановлено оптимальне співвідношення реагентів для досягнення максимальної селективності процесу.

Уточнено кінетичні та температурно-часові закономірності нітрування 2-метилімідазолу у водно-кислотному середовищі середньої сили, встановлено

оптимальні параметри (тривалість 6 годин, температура 90–95 °C), що забезпечують вихід цільового продукту до 88 %.

Запропоновано науково обґрунтовану концепцію переведення стадії нітрування 2-метилімідазолу з режиму використання безводної нітратної кислоти до режиму застосування доступної технічної 58 % розширює можливості промислового масштабування синтезу метронідазолу.

Одержані експериментальні дані щодо впливу складу нітрувальної системи, температури та часу на вихід 2-метил-4(5)-нітроімідазолу створюють підґрунтя для подальшої розробки вдосконалених технологій одержання інших нітроімідазольних похідних у м'якших і безпечніших умовах.

Практичне значення.

Розроблені умови нітрування 2-метилімідазолу з використанням 58 % технічної HNO_3 та 98 % H_2SO_4 можуть бути використані як основа для створення більш безпечної та економічно вигідної технології синтезу метронідазолу в умовах промислового та напівпромислового виробництва.

Оптимізовані стехіометричні, температурні та часові параметри процесу нітрування дають змогу підвищити вихід 2-метил-4(5)-нітроімідазолу до рівня, достатнього для практичного впровадження, при одночасному зниженні корозійного навантаження на апаратуру та ризику аварійних ситуацій.

Запропонований підхід дозволяє відмовитися від використання безводної нітратної кислоти, що спрощує вимоги до обладнання, зберігання та транспортування реагентів, знижує енергетичні витрати й вартість підготовчих операцій.

Отримані дані можуть бути використані при розробці стандартних операційних процедур (SOP) для стадії нітрування у виробництві метронідазолу, а також при модернізації існуючих технологічних схем на фармацевтичних підприємствах.

Встановлені закономірності впливу складу нітрувальної системи, температури та часу реакції можуть бути екстрапольовані на синтез інших нітроімідазольних та споріднених гетероциклічних сполук, що розширює

можливості створення нових високоефективних та більш безпечних технологій у фармацевтичній хімії

Розділ 1. Огляд літератури

Вступ, історична довідка

Метронідазол є одним із ключових протимікробних препаратів, що широко застосовується для лікування інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями, мікроаерофільними мікроорганізмами та найпростішими. Препарат проявляє виражену цитотоксичну активність щодо чутливих анаеробних мікроорганізмів завдяки порушенню структури їхньої ДНК, що зумовлює пригнічення росту та загибель патогенів [1]. Клінічно метронідазол використовується для терапії кишкових і позакишкових форм амебіази, включаючи амебіаз печінки, а також при бактеріальній септицемії, інфекційних ураженнях кісток і суглобів, менінгіті, абсцесах головного мозку, ендокардиті, ендометриті, бактеріальному вагінозі, внутрішньочеревних інфекціях, захворюваннях нижніх дихальних шляхів, інфекціях шкіри та м'яких тканин. Окреме місце препарат займає у схемах хірургічної профілактики при колоректальних операціях, де він значно знижує ризик післяопераційних ускладнень інфекційного характеру. Даний огляд присвячено комплексному аналізу метронідазолу як лікарського засобу з акцентом на його механізм дії, фармакологічні властивості, клінічну ефективність, профіль побічних реакцій, основні протипоказання, принципи моніторингу терапії та інші критично важливі фактори, що визначають безпеку й результативність лікування пацієнтів, які отримують цей препарат.

Загальна характеристика метронідазолу

Шлях будь-якого синтетичного лікарського засобу від первинної ідеї його створення до впровадження в широку клінічну практику нерідко є тривалим, складним і багатоступеневим процесом. Він включає фундаментальні теоретичні дослідження, розробку молекулярної структури, багатоетапний синтез, доклінічні випробування, клінічні дослідження, а також постмаркетинговий нагляд за безпекою та ефективністю препарату. Успішна реалізація кожного з цих етапів є результатом титанічної та злагодженої роботи фахівців різного наукового профілю — хіміків-синтетиків, фармакологів,

токсикологів, мікробіологів, клінічних лікарів, біостатистиків та регуляторних експертів. Саме інтеграція їхніх зусиль дозволяє трансформувати перспективну хімічну ідею у дієвий та безпечний лікарський засіб.

Наукові публікації є своєрідним дзеркалом цього складного процесу, у якому відображається еволюція знань, накопичення експериментальних даних, перегляд гіпотез та вдосконалення підходів до терапії. Аналіз літературних джерел дозволяє простежити історію розвитку препарату, оцінити рівень його вивченості, виявити проблемні аспекти та перспективні напрями подальших досліджень.

Зокрема, оглядова стаття [2] узагальнює фундаментальні відомості щодо хімічної будови метронідазолу, його фармакодинамічних і фармакокінетичних характеристик та особливостей клінічного застосування. У роботі детально висвітлено історію створення препарату, етапи його впровадження в медичну практику, а також молекулярний механізм дії, що базується на процесі редуکتивної активації в анаеробних умовах із подальшим ушкодженням ДНК чутливих мікроорганізмів. Окрему увагу приділено спектру антимікробної активності метронідазолу та його місцю у сучасних схемах лікування інфекційних захворювань.

У науковій літературі [3] представлено ґрунтовні та всебічні дослідження, присвячені хімічній структурі метронідазолу, його фізико-хімічним властивостям, механізму дії, фармакокінетичним параметрам, шляхам метаболізму, лікарським взаємодіям та клінічному застосуванню. Особливу увагу приділено аналізу просторової будови молекули та її взаємодії з внутрішньоклітинними компонентами мікроорганізмів, що визначає специфічність та ефективність фармакологічної дії препарату.

Детально охарактеризовано молекулярні мішені метронідазолу, зокрема ферментні системи анаеробних мікроорганізмів, відповідальні за його редуکتивну активацію. У процесі біохімічних перетворень препарат переходить у реакційноздатні метаболіти, які взаємодіють з ДНК, інгібують синтез нуклеїнових кислот, порушують реплікацію та транскрипцію, що зрештою

призводить до загибелі клітин патогенів. Описано також вплив метронідазолу на клітинне дихання та енергетичний обмін анаеробних мікроорганізмів.

Окремий блок досліджень присвячено фармакокінетиці препарату: високій біодоступності при пероральному застосуванні, швидкому та рівномірному розподілу у тканинах і біологічних рідинах, здатності проникати через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, а також особливостям печінкового метаболізму та ниркового виведення. Вивчено вплив вікових, фізіологічних і патологічних факторів на швидкість елімінації препарату та його метаболітів.

Значну увагу приділено потенційним лікарським взаємодіям метронідазолу з іншими фармакологічними засобами, зокрема антикоагулянтами, протисудомними препаратами, алкоголем та препаратами, що індукують або інгібують ферменти печінкового метаболізму. Визначено клінічну значущість цих взаємодій та сформульовано рекомендації щодо безпечного комбінованого застосування.

Таким чином, накопичені експериментальні й клінічні дані формують цілісне уявлення про метронідазол як високоефективний та науково обґрунтований лікарський засіб, механізми дії якого базуються на чітко визначених молекулярних і біохімічних процесах.

Стаття [4] присвячена аналізу сучасних підходів до хімічної модифікації молекули метронідазолу з метою підвищення його терапевтичної ефективності, зниження токсичності та подолання проблеми формування мікробної резистентності. У роботі систематизовано результати досліджень зі створення нових похідних препарату, які відрізняються покращеними фармакологічними характеристиками та розширеним спектром біологічної активності.

Автори детально розглядають вплив структурних змін у молекулі метронідазолу на його фізико-хімічні властивості, зокрема розчинність, ліпофільність, стабільність та здатність до проникнення крізь біологічні мембрани. Оцінено антимікробну та протипаразитарну активність нових сполук, їх фармакокінетичні параметри та потенційні переваги порівняно з

вихідним препаратом. Окрему увагу приділено перспективам клінічного застосування модифікованих похідних, можливостям зменшення дозування, підвищення комплаєнсу пацієнтів і зниження частоти побічних реакцій.

Узагальнені результати свідчать про значний потенціал хімічної оптимізації метронідазолу як ефективного інструменту подальшого розвитку антианаеробної терапії та створення нових поколінь протимікробних препаратів.

Ряд фундаментальних і прикладних наукових праць присвячено всебічному дослідженню фармакологічної дії метронідазолу як одного з провідних протимікробних засобів у сучасній клінічній практиці. У відповідних оглядах систематизовано основні фармакологічні властивості препарату, детально розглянуто його механізм дії, спектр антимікробної активності, клінічні показання до застосування, рекомендовані режими дозування та профіль безпеки.

Особливу увагу приділено антимікробній активності метронідазолу щодо облигатних анаеробних бактерій та найпростіших, що обумовлює його широке використання при лікуванні інфекцій черевної порожнини, гінекологічних інфекцій, бактеріального вагінозу, паразитарних захворювань, а також у схемах комбінованої антибактеріальної терапії. Описано фармакокінетичні особливості препарату, зокрема його швидке всмоктування, високий ступінь проникнення у тканини та біологічні рідини, печінковий метаболізм із утворенням активних і неактивних метаболітів, а також шляхи елімінації з організму. Узагальнено основні побічні ефекти, серед яких найчастіше відзначаються диспептичні розлади, неврологічні симптоми, алергічні реакції та зміни смакових відчуттів [5].

Окремий напрям досліджень присвячено вивченню профілю безпеки метронідазолу з урахуванням його фармакологічних властивостей та особливостей клінічного застосування в різних групах пацієнтів. У відповідних роботах проаналізовано частоту й характер побічних реакцій, визначено ризики застосування препарату у період вагітності, у новонароджених та пацієнтів із

супутніми захворюваннями, а також оцінено клінічну значущість потенційних лікарських взаємодій з антикоагулянтами, протисудомними засобами, алкоголем та іншими препаратами [6].

Сукупність наведених даних формує науково обґрунтовану базу для раціонального та безпечного застосування метронідазолу у клінічній практиці та визначає перспективи подальшого вдосконалення протоколів лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів.

Важливим і невід'ємним напрямом всебічного вивчення фармакологічних властивостей метронідазолу є дослідження його фармакокінетичних характеристик, які значною мірою визначають клінічну ефективність та безпеку застосування препарату. У систематичному огляді та метааналізі проведено комплексний аналіз фармакокінетичних параметрів метронідазолу у здорових добровольців та пацієнтів із різними патологічними станами, що дозволило сформулювати цілісне уявлення про особливості його поведінки в організмі людини.

Встановлено, що метронідазол характеризується високою біодоступністю при пероральному введенні, що забезпечує надійне досягнення терапевтичних концентрацій у системному кровотоці. Для препарату притаманна лінійна фармакокінетика у межах терапевтичного діапазону доз, що спрощує прогнозування його концентрацій у плазмі крові та підбір оптимального режиму дозування. Виявлено значний об'єм розподілу, що свідчить про інтенсивне проникнення метронідазолу в різні тканини й біологічні рідини, включаючи центральну нервову систему, черевну порожнину, легені, кісткову тканину та гінекологічні органи.

Важливу увагу в дослідженні приділено факторам, що впливають на індивідуальні фармакокінетичні показники препарату. Зокрема встановлено, що вік пацієнта, наявність печінкової недостатності, супутні захворювання, а також взаємодії з іншими лікарськими засобами можуть істотно змінювати кліренс метронідазолу та тривалість його періоду напіввиведення. Ці особливості обумовлюють необхідність корекції режиму дозування у певних категорій

пацієнтів, насамперед у літніх осіб, пацієнтів із порушенням функції печінки та хворих, які отримують комбіновану фармакотерапію.

Отримані результати переконливо підтверджують доцільність індивідуалізації дозування метронідазолу з урахуванням фармакокінетичних, клінічних та демографічних факторів, що є важливою передумовою підвищення ефективності лікування та зниження ризику розвитку побічних реакцій [7].

У міру накопичення значного обсягу експериментальних і клінічних даних закономірно виникає необхідність їх узагальнення, критичного аналізу та систематизації, що реалізується шляхом підготовки комплексних оглядових публікацій. Саме таку функцію виконують серії тематичних оглядів, присвячених дослідженню метронідазолу, останній з яких було опубліковано у 2023 році і який зосереджує увагу на його лікувальному потенціалі у сучасних терапевтичних схемах [8].

Відповідний огляд узагальнює наявні наукові відомості щодо терапевтичних можливостей метронідазолу у лікуванні інфекційних захворювань, спричинених анаеробними мікроорганізмами та найпростішими. У роботі системно проаналізовано фармакологічні характеристики препарату, його клінічну ефективність у різних нозологічних формах, профіль побічних реакцій та фактори, що впливають на результативність лікування. Окрему увагу приділено проблемам формування мікробної резистентності, оптимізації режимів дозування та поєднанню метронідазолу з іншими антимікробними засобами.

Крім того, в огляді окреслено перспективні напрями подальших досліджень, зокрема розробку нових лікарських форм, модифікованих похідних метронідазолу, пошук шляхів зниження токсичності та підвищення комплаєнсу пацієнтів, що в цілому підкреслює актуальність і стратегічне значення цього препарату для сучасної медицини.

Накопичений значний обсяг експериментальних і клінічних даних сприяв істотному розширенню уявлень про терапевтичний потенціал метронідазолу та горизонти його застосування в сучасній медицині. Отриманий фактичний

матеріал не лише підтвердив ефективність препарату в традиційних клінічних показаннях, але й стимулював активний пошук нових шляхів оптимізації його фармакологічних властивостей, зокрема через удосконалення систем доставки лікарського засобу.

Цьому напряму присвячено низку патентних розробок, спрямованих на створення інноваційних лікарських форм метронідазолу. Зокрема, у відповідних патентах описано композиції з модифікованим вивільненням активної речовини, які дозволяють підтримувати стабільну терапевтичну концентрацію препарату в організмі протягом тривалого часу. Такі лікарські форми забезпечують зменшення кратності прийому, підвищення зручності застосування та покращення комплаєнсу пацієнтів, що є особливо важливим при лікуванні хронічних та тяжких інфекційних процесів.

Окрім фармакокінетичних переваг, модифіковані системи доставки сприяють зниженню ризику побічних реакцій, оптимізації дозових режимів та підвищенню загальної ефективності терапії. У сукупності ці розробки свідчать про стратегічний інтерес до подальшого розвитку метронідазолу як високоефективного та технологічно вдосконаленого лікарського засобу, що відповідає сучасним вимогам персоналізованої медицини [9].

Важливим напрямом досліджень, спрямованих на вдосконалення клінічного застосування метронідазолу, є практична реалізація науково обґрунтованих характеристик його лікарських композицій, зокрема у поєднанні з іншими фармакологічними засобами. Такий комплексний підхід дозволяє не лише оптимізувати терапевтичну ефективність препарату, а й суттєво розширити спектр його клінічного застосування, підвищити безпеку лікування та адаптувати фармакотерапію до потреб різних категорій пацієнтів.

Комбіновані лікарські композиції створюють умови для синергічної взаємодії активних компонентів, що дає змогу знижувати індивідуальні дози, зменшувати токсичність, уповільнювати розвиток резистентності мікроорганізмів та покращувати клінічні результати лікування. Особливої актуальності набувають такі підходи у випадках тяжких системних інфекцій,

коли необхідне швидке досягнення стабільної терапевтичної концентрації препарату в організмі.

Зазначені принципи реалізовано, зокрема, у патентних розробках, де запропоновано стабільні ін'єкційні композиції метронідазолу для парентерального введення. Такі лікарські форми характеризуються покращеною розчинністю, високою фізико-хімічною стабільністю та підвищеною біодоступністю, що забезпечує швидкий початок дії та надійний контроль концентрації препарату в системному кровотоці. Використання ін'єкційних форм є особливо важливим у клінічних ситуаціях, що супроводжуються тяжким перебігом інфекції, порушенням функції травного тракту або необхідністю невідкладної терапії.

У сукупності наведені підходи демонструють поступову еволюцію метронідазолу від класичного протимікробного засобу до сучасного багатофункціонального терапевтичного інструменту, адаптованого до потреб персоналізованої медицини та складних клінічних викликів [10].

Механізм дії метронідазолу

Одним із ключових напрямків сучасних досліджень метронідазолу як лікарського засобу є детальне вивчення його механізму дії на молекулярному та клітинному рівнях. Поглиблене розуміння цих процесів є необхідною передумовою не лише для оптимізації клінічного застосування препарату, але й для раціонального проектування комбінованих терапевтичних схем, спрямованих на підвищення ефективності лікування та зменшення ризику формування лікарської резистентності.

Наявні дані свідчать, що метронідазол належить до класу 5-нітроїмідазольних проліків, фармакологічна активність яких реалізується лише після біоредуктивної активації в умовах низького парціального тиску кисню, характерних для анаеробних мікроорганізмів та гіпоксичних тканин. Відновлення нітрогрупи метронідазолу відбувається за участю ферментних систем переносу електронів, зокрема нітроредуктаз, ферредоксинів та

флавопротеїнів, унаслідок чого утворюються реакційноздатні нітрорадикальні та гідроксиламінові проміжні продукти [11].

Ці короткоживучі інтермедіати взаємодіють із клітинними макромолекулами, передусім із ДНК, індукуючи розриви ланцюгів, утворення аддуктів та інші типи ушкоджень, що зрештою призводить до пригнічення реплікації та загибелі клітини. Водночас у літературі продовжують обговорюватися альтернативні та додаткові клітинні мішені метронідазолу, включно з білками, мембранними структурами та енергетичним метаболізмом мікроорганізмів. Особливу увагу приділяють аналізу співвідношення «хімічна структура – цитотоксичність», що дозволяє пояснити різну чутливість мікроорганізмів до нітроїмідазольних препаратів і створює передумови для синтезу нових похідних з покращеними фармакологічними характеристиками.

Окремий розділ досліджень присвячено еволюції та молекулярним механізмам формування резистентності до метронідазолу. Найпоширенішими з них є зміни активності ферментів біоредуктивної активації, порушення систем транспорту електронів, посилення клітинних механізмів репарації ДНК, а також модифікація систем антиоксидантного захисту, що знижує накопичення токсичних радикальних інтермедіатів.

Таким чином, попри багаторічний успішний клінічний досвід застосування метронідазолу, низка аспектів його метаболізму, молекулярних мішеней і токсичної дії залишається предметом активних наукових дискусій. Подальші фундаментальні та прикладні дослідження в цій галузі є необхідними для вдосконалення терапевтичних стратегій та розроблення нових протимікробних агентів на основі нітроїмідазольного каркаса.

Наступна публікація [12] присвячена системному аналізу механізму дії метронідазолу щодо анаеробних мікроорганізмів із детальним висвітленням ключової ролі біоредуктивної активації його нітрогрупи. Показано, що фармакологічна активність препарату реалізується через послідовні стадії відновлення з утворенням високореакційних радикальних та електрофільних проміжних продуктів, які ініціюють незворотні ушкодження життєво важливих

клітинних структур, насамперед ДНК і білкових компонентів метаболічних систем.

У роботі узагальнено комплекс чинників, що визначають клінічну ефективність метронідазолу, включаючи його мікробіологічний спектр активності, фармакокінетичні особливості та мікроекологічні умови в осередку інфекції, зокрема рівень оксигенації тканин, який безпосередньо впливає на ступінь редуکتивної активації препарату. Окремо проаналізовано значення режимів дозування, тривалості терапії та фармакодинамічних обмежень, пов'язаних із потенційною кумуляцією токсичних ефектів і розвитком побічних реакцій при довготривалому застосуванні.

Значна увага приділена проблемі формування набутої резистентності до нітроїмідазольних похідних. Описано молекулярні механізми її виникнення, зокрема зниження активності ферментних систем редуکتивної активації, перебудову клітинних систем транспорту електронів та посилення захисних механізмів репарації ушкоджень. Розглянуто клінічні наслідки поширення резистентних штамів для вибору емпіричної та цільової антианаеробної терапії, а також обґрунтовано необхідність перегляду стандартних схем лікування з урахуванням локальних епідеміологічних даних.

Таким чином, публікація формує цілісне уявлення про молекулярні засади фармакологічної дії метронідазолу, поєднуючи фундаментальні біохімічні аспекти з практичними питаннями клінічного застосування та перспективами подальшої оптимізації антианаеробної терапії.

Вагомий внесок у формування сучасних уявлень про молекулярний механізм дії метронідазолу зробили численні дослідження *in vitro*, які відіграють ключову роль у побудові цілісної та експериментально підтвердженої концепції його фармакологічної активності. Саме такі роботи створюють можливість детально дослідити окремі стадії біоредуکتивної активації нітроїмідазольних сполук та простежити їх безпосередній вплив на клітинні мішені за контрольованих умов.

Експериментальні моделі *in vitro* дозволяють відтворювати середовище з пониженим парціальним тиском кисню, що імітує гіпоксичні та анаеробні умови, за яких відбувається фармакологічна активація метронідазолу. У таких системах стало можливим безпосередньо простежити взаємодію редуکتивно активованих нітроїмідазольних похідних з ДНК та іншими біомолекулами, оцінити характер і ступінь ушкоджень та встановити залежність між хімічною структурою сполуки, її електрон-акцепторними властивостями і біологічною активністю.

Результати досліджень [13] переконливо демонструють, що інтенсивність ушкодження ДНК прямо корелює зі ступенем редукції нітрогрупи та здатністю молекули приймати електрони, що, своєю чергою, визначає швидкість утворення високоактивних радикальних і електрофільних інтермедіатів. Ці дані слугують вагомим експериментальним підтвердженням гіпотези про спільність молекулярного механізму цитотоксичності метронідазолу щодо гіпоксичних клітин та анаеробних мікроорганізмів.

Таким чином, зазначена робота вважається однією з класичних і фундаментальних експериментальних основ, що підтверджують вирішальну роль редуکتивно активованих проміжних продуктів у реалізації ДНК-ушкоджувальної дії метронідазолу. Отримані висновки не лише заклали підґрунтя для подальших досліджень у цій галузі, але й істотно вплинули на формування сучасних підходів до розроблення нових нітроїмідазольних похідних із прогнозованими фармакологічними властивостями.

Наступний огляд [14] присвячено комплексному аналізу мутагенних властивостей нітроїмідазольних сполук із особливим акцентом на метронідазолі як одному з найбільш досліджених та клінічно значущих представників цього класу. У роботі систематизовано результати численних експериментальних досліджень, які демонструють, що мутагенні ефекти метронідазолу найбільш чітко проявляються в бактеріальних тест-системах, зокрема в стандартних тестах на зворотні мутації, за наявності ферментних

систем нітроредукції та за анаеробних або гіпоксичних умов, що забезпечують ефективну біоредуктивну активацію його нітрогрупи.

Показано, що ключовою передумовою прояву генотоксичності є утворення реакційноздатних редукційних проміжних продуктів, здатних взаємодіяти з молекулами ДНК. У цьому контексті обговорюються можливі механізми ковалентного зв'язування активованих метаболітів з нуклеїновими кислотами, індукція одно- та дволанцюгових розривів ДНК, а також формування аномальних структур і аддуктів, що порушують процеси реплікації та транскрипції. Водночас підкреслюється, що за аеробних умов, коли редуктивна активація нітрогрупи істотно пригнічується молекулярним киснем, мутагенний потенціал метронідазолу значно знижується або не проявляється.

Особливу увагу приділено порівняльному аналізу результатів, отриманих *in vitro* та *in vivo*, а також критичній оцінці їхньої екстраполяції на клінічні умови застосування препарату. Розглядається роль клітинних систем детоксикації та репарації ДНК у зменшенні мутагенних наслідків, а також значення дозових і часових параметрів експозиції. У цьому контексті результати експериментальних досліджень використовуються для обґрунтування сучасних підходів до оцінки потенційних генотоксичних ризиків, пов'язаних із тривалим або повторним застосуванням нітроїмідазольних препаратів.

Таким чином, огляд формує збалансоване уявлення про мутагенні властивості метронідазолу, поєднуючи фундаментальні механістичні дані з питаннями фармакологічної безпеки та клінічної доцільності, що є принципово важливим для подальшого вдосконалення режимів терапії та розроблення нових, менш генотоксичних похідних цього класу.

У представленій роботі [15] описано раціонально сконструйований варіант бактеріальної нітроредуктази нового покоління (NTR 2.0), що характеризується суттєво підвищеною каталітичною ефективністю у відновленні нітроїмідазольних проліків, зокрема метронідазолу, з метою індукції селективної абляції клітин у модельних біологічних системах. За

допомогою спрямованої еволюції та молекулярного дизайну авторам вдалося оптимізувати ферментні властивості таким чином, що швидкість та повнота перетворення проліку в цитотоксичні активні метаболіти істотно перевищують показники раніше використовуваних варіантів нітроредуктаз.

Експериментальні дані свідчать про приблизно стократне ($\sim 100\times$) посилення ефекту метронідазол-індукованої клітинної абляції порівняно з попередніми ферментними системами. Такий рівень активації дозволяє істотно знизити необхідні концентрації проліку та уникнути застосування так званих «майже токсичних» режимів експозиції, що раніше обмежували тривалість і відтворюваність експериментів. Відповідно, запропонований підхід значно розширює можливості довготривалих дослідницьких парадигм, зокрема для вивчення процесів хронічної втрати клітин, тканинної дегенерації та механізмів регенерації.

Крім того, підвищена ефективність системи NTR 2.0 робить її придатною для селективної абляції клітинних типів, які раніше виявляли відносну резистентність до стандартних нітроїмідазольних систем абляції. Це відкриває нові перспективи для функціонального аналізу складних біологічних процесів, дослідження клітинних популяцій у тканинному контексті та моделювання патологічних станів з високим рівнем просторово-часового контролю ушкодження.

Таким чином, запропонована система NTR 2.0 є потужним інструментом молекулярної біології та біомедицини, що поєднує високу селективність, контрольованість та експериментальну гнучкість, істотно розширюючи можливості використання метронідазолу як інструментального проліку в сучасних модельних дослідженнях.

У наступній статті [16] автори здійснюють детальний аналіз механізмів радіаційно-індукованого ушкодження та фрагментації азотовмісних гетероциклічних сполук, що мають протипухлинну та хіміотерапевтичну релевантність. Особливу увагу зосереджено на класі нітроїмідазолів, зокрема на

метронідазолі та низці структурно споріднених похідних, які широко використовуються як у протипухлинній терапії, так і в антимікробній практиці.

У роботі систематично розглянуто фізико-хімічні процеси, що відбуваються при взаємодії іонізуючого випромінювання з молекулами нітроїмідазолів, включаючи стадії первинної іонізації, утворення збуджених станів, радикалів та низькомолекулярних фрагментів. Показано, що такі реакційноздатні частинки здатні вступати у вторинні реакції з біомолекулами, насамперед з ДНК, білками та ліпідними мембранами, ініціюючи каскад ушкоджень, які підсилюють цитотоксичний ефект випромінювання.

Автори наголошують, що для більш «складних» молекул, до яких належить метронідазол, характерні багатостадійні та структурно зумовлені шляхи радіаційного розпаду, що істотно відрізняються від механізмів фрагментації простіших ізомерних або низькомолекулярних сполук. Такі відмінності у механізмах деградації визначають не лише профіль утворених продуктів, але й характер їхньої біологічної активності, включаючи здатність до взаємодії з клітинними мішенями та індукції токсичних ефектів.

Отримані результати мають важливе значення для глибшого розуміння цитотоксичності нітроїмідазолів в умовах радіаційного впливу, оптимізації їх використання як радіосенсибілізаторів у променевої терапії, а також для розроблення нових похідних з прогнозованими фізико-хімічними та біологічними властивостями у біомедичних застосуваннях.

Важливим і невід'ємним етапом всебічного вивчення метронідазолу як лікарського засобу є систематичний аналіз накопичених даних щодо його безпеки, переносимості та профілю ризиків. В оприлюдненій авторами роботі узагальнюються клінічні та експериментальні відомості, що дозволяють зіставити фармакологічні властивості метронідазолу з потенційними небажаними реакціями та обмеженнями його застосування в реальній медичній практиці.

У статті розглянуто основні типи побічних ефектів, характерні для метронідазолу, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту, нервової системи,

гематологічних показників і печінкового метаболізму, а також рідкісні, але клінічно значущі токсичні ускладнення при тривалому або високодозному застосуванні. Окрему увагу приділено факторам, що можуть підвищувати ризик розвитку токсичних проявів, включаючи порушення функції печінки, нирок, генетично зумовлені особливості метаболізму, а також супутні захворювання та поліпрагмазію.

Значне місце в огляді займає аналіз клінічно важливих лікарських взаємодій метронідазолу, зокрема з препаратами, що впливають на ферментні системи печінки, центральну нервову систему та систему кровотворення, а також з алкоголем, що може посилювати токсичні реакції. Окремо розглядаються практичні аспекти обережного застосування препарату у вразливих групах пацієнтів, включаючи вагітних жінок, новонароджених, осіб літнього віку та пацієнтів з хронічними соматичними захворюваннями, для яких необхідний індивідуальний підбір дозування та ретельний клінічний моніторинг.

Узагальнений матеріал підкреслює принципову важливість постійного контролю переносимості метронідазолу в процесі лікування, регулярної оцінки співвідношення користі й потенційного ризику та застосування раціональних терапевтичних режимів, адаптованих до індивідуальних особливостей пацієнта. Такий підхід є необхідною умовою підвищення ефективності лікування та мінімізації ймовірних небажаних наслідків терапії [17].

Профіль метронідазолу, представлений у базі даних **DrugBank**, систематизує широкий комплекс довідкової та клінічно релевантної інформації щодо цього препарату, поєднуючи молекулярні, фармакологічні та терапевтичні аспекти його застосування. У профілі детально описано механізм дії метронідазолу як редуکتивно-активованого проліку, фармакологічна активність якого реалізується переважно в анаеробних мікроорганізмах і найпростіших шляхом біоредукції нітрогрупи з подальшим утворенням цитотоксичних проміжних продуктів. Ці реакційноздатні метаболіти взаємодіють із нуклеїновими кислотами, інгібують синтез ДНК і спричиняють

структурні ушкодження генетичного матеріалу, що призводить до загибелі клітини-мішені.

Окрім механістичних аспектів, у профілі наведено ключові фармакокінетичні характеристики метронідазолу, включаючи показники абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації. Зазначається орієнтовний період напіввиведення препарату, який у здорових дорослих за даними різних джерел становить приблизно 6–10 годин, що відображає індивідуальні варіації метаболізму та функціонального стану органів елімінації. Основними шляхами виведення є ниркова екскреція з сечею, де значна частина препарату елімінується у вигляді активних та неактивних метаболітів, а також у меншій мірі — жовчовивідна система.

Окремий розділ профілю присвячено систематизації клінічно значущих лікарських взаємодій, включаючи потенційні фармакокінетичні та фармакодинамічні конфлікти з препаратами, що впливають на центральну нервову систему, систему гемостазу, печінковий метаболізм та етанол, що зумовлює характерну «дисульфірамоподібну» реакцію. Також наведено протипоказання та застереження щодо застосування, з урахуванням можливих ризиків у період вагітності, лактації, при захворюваннях печінки та нервової системи, а також при тривалій терапії або застосуванні високих доз.

Таким чином, інформація, узагальнена у профілі DrugBank, формує цілісне уявлення про метронідазол як про багатофункціональний лікарський засіб, дозволяючи поєднати фундаментальні уявлення про його молекулярну дію з практичними аспектами безпечного та ефективного клінічного використання [18].

Огляд **StatPearls** подає клінічно орієнтований та систематизований виклад сучасних уявлень щодо фармакологічної дії метронідазолу як одного з базових препаратів для лікування анаеробних бактеріальних інфекцій, протозойних інвазій та окремих мікроаерофільних інфекцій. У матеріалі узагальнено як фундаментальні механістичні аспекти дії препарату, так і ключові практичні питання його застосування в реальній клінічній практиці.

Зокрема, підкреслено, що терапевтична активність метронідазолу зумовлена його властивостями редуکتивно-активованого проліку, який у середовищі з низьким парціальним тиском кисню зазнає біоредукції з утворенням цитотоксичних проміжних продуктів, здатних ушкоджувати ДНК та інші клітинні структури чутливих мікроорганізмів. Такий механізм забезпечує вибірковість дії щодо анаеробів та найпростіших і водночас визначає межі його активності в аеробних умовах.

Узагальнено стандартні схеми дозування та тривалості терапії для основних нозологічних форм, наведено клінічно важливі застереження щодо застосування препарату, а також детально розглянуто профіль небажаних реакцій та лікарських взаємодій. Особливу увагу приділено необхідності індивідуального підбору режимів лікування з урахуванням функціонального стану печінки та нирок, віку пацієнта, супутньої патології та можливих фармакологічних конфліктів.

Таким чином, узагальнені в огляді StatPearls дані інтегрують молекулярні, фармакокінетичні та клінічні аспекти дії метронідазолу, формуючи цілісне уявлення про нього як про високоефективний, але фармакологічно складний лікарський засіб, застосування якого потребує зваженого та раціонального підходу. Представлений матеріал може розглядатися як практичний довідковий ресурс для оптимізації антианаеробної терапії та підвищення її безпеки й клінічної ефективності [19].

Синтез та сучасні методи досліджень метронідазолу та його похідних

Виходячи з узагальненого огляду фармакологічної активності метронідазолу, можна стверджувати, що він є одним із ключових лікарських засобів у сучасній клінічній практиці. Завдяки високій ефективності щодо анаеробних бактерій та найпростіших, широкому спектру показань і відносно сприятливому профілю безпеки, метронідазол включений до Переліку основних (незамінних) лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я, що підкреслює його критичне значення для систем охорони здоров'я в усьому світі.

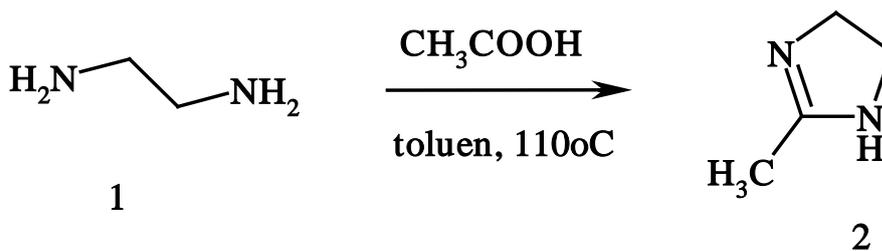
Для забезпечення стабільного постачання необхідних обсягів високоякісного препарату у промислових масштабах на сьогодні розроблено кілька підходів до синтезу метронідазолу. Водночас значна частина існуючих промислових методів базується на використанні дорогих, технологічно складних або дефіцитних активних інгредієнтів, що призводить до підвищення собівартості кінцевого продукту. Крім економічних чинників, деякі з цих синтетичних маршрутів супроводжуються утворенням побічних домішок, які можуть негативно впливати на фармакологічну чистоту препарату та потенційно асоціюватися з небажаними клінічними ефектами.

Серед найбільш успішних і затребуваних підходів особливе місце займає синтетичний шлях [20], що передбачає послідовне перетворення доступних, відносно недорогих і технологічно простих вихідних речовин у цільовий продукт — метронідазол. Такий підхід належить до галузі фармацевтичного виробництва з активним використанням методів органічного синтезу та відповідає сучасним вимогам до економічної ефективності, масштабованості й екологічної безпеки технологічних процесів.

Запропонований винахід спрямований на усунення наявних недоліків традиційних методів синтезу шляхом розроблення простішого, менш затратного та більш контрольованого процесу, який не потребує використання дорогих реагентів і складного обладнання, зменшує утворення побічних продуктів та, відповідно, сприяє підвищенню фармацевтичної якості препарату. Реалізація такого підходу створює передумови для зниження виробничих витрат, підвищення доступності метронідазолу для пацієнтів і покращення загального профілю безпеки лікарського засобу.

Суть винаходу полягає у поетапному перетворенні етилендіаміну в 2-метилімілазолін, наступному його дегідруванні, нітруванні та алкілюванні.

Етап перший.

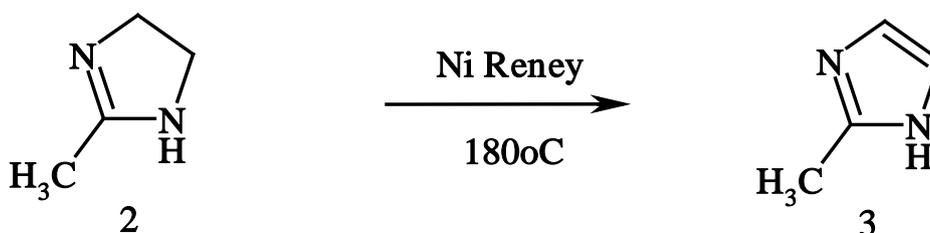


Перший етап серії перетворень полягає у конденсаційній взаємодії етилендіаміну з оцтовою кислотою з утворенням стабільного проміжного продукту, що слугує вихідною платформою для подальших стадій синтезу. Реакція здійснюється у присутності органічного середовища-носія та перебігає достатньо швидко й керовано, що забезпечує високу селективність процесу та добрі сумарні виходи цільового інтермедіату.

Обраний напрямок перетворення є технологічно доцільним, оскільки вихідні реагенти є доступними, недорогими й не потребують складних умов активації. Формування проміжної сполуки відбувається з мінімальним утворенням побічних продуктів, що суттєво спрощує подальше очищення та підвищує загальну ефективність синтетичного маршруту. Отриманий продукт відокремлюють шляхом фізичного розділення, що дозволяє одержати речовину з високим ступенем чистоти та відтворюваними характеристиками, придатними для наступних стадій багатоступеневого синтезу.

Таким чином, перший етап закладає надійну основу для всієї подальшої синтетичної схеми, поєднуючи простоту реалізації, економічну доцільність і високу технологічну відтворюваність.

Етап другий.



Другий етап синтетичної схеми передбачає формування ароматизованого імідазольного ядра, що є ключовим структурним елементом молекули

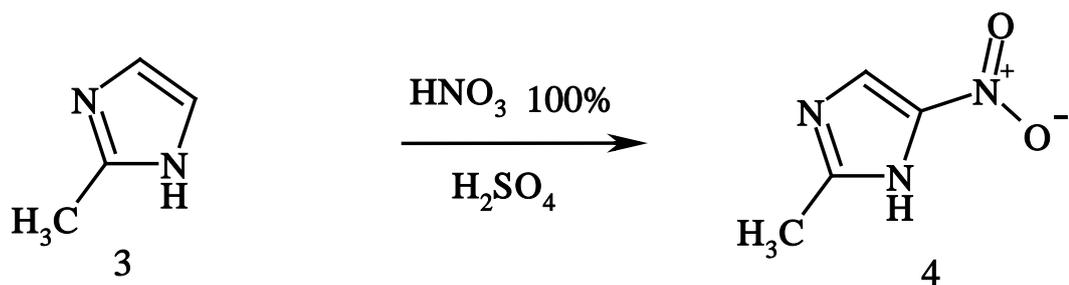
метронідазолу. Процес ароматизації здійснюється в присутності гетерогенного каталізатора — нікелю Ренея, який забезпечує ефективне протікання перетворення та високу селективність щодо цільового імідазольного продукту. Використання такого каталізатора обумовлює технологічну простоту процесу, його добру відтворюваність та можливість масштабування для промислового виробництва.

Обраний температурний режим сприяє повному завершенню циклізаційно-ароматизаційних перетворень і стабілізації імідазольного фрагмента, що безпосередньо впливає на чистоту та вихід цільової сполуки. Важливо, що реакція перебігає без значного утворення побічних продуктів, а це істотно спрощує стадії подальшого очищення.

Після завершення процесу каталізатор легко відокремлюється завдяки його гетерогенній природі, що є важливою перевагою з точки зору екологічності та економічної ефективності технології. Отриманий продукт додатково очищують фізичними методами розділення, що дозволяє отримати імідазольний інтермедіат з високими показниками чистоти, придатний для наступних стадій синтезу.

Таким чином, другий етап виконує ключову роль у формуванні гетероциклічної платформи майбутньої молекули метронідазолу, поєднуючи високу хімічну ефективність із промисловою доцільністю та технологічною простотою.

Етап третій.



Третій етап є типовим прикладом реакції електрофільного заміщення в гетероциклічних ароматичних системах. Він ґрунтується на послідовному хімічному перетворенні імідазольної сполуки в присутності кислотного середовища та окисно-нітруючого агента з подальшою нейтралізацією реакційної суміші та виділенням цільового продукту.

На початковій стадії вихідні компоненти об'єднують у реакційній системі та проводять контрольоване термічне оброблення з утворенням активованого проміжного середовища. Далі до нього поступово вводять реагент, що ініціює основне хімічне перетворення імідазольного ядра.

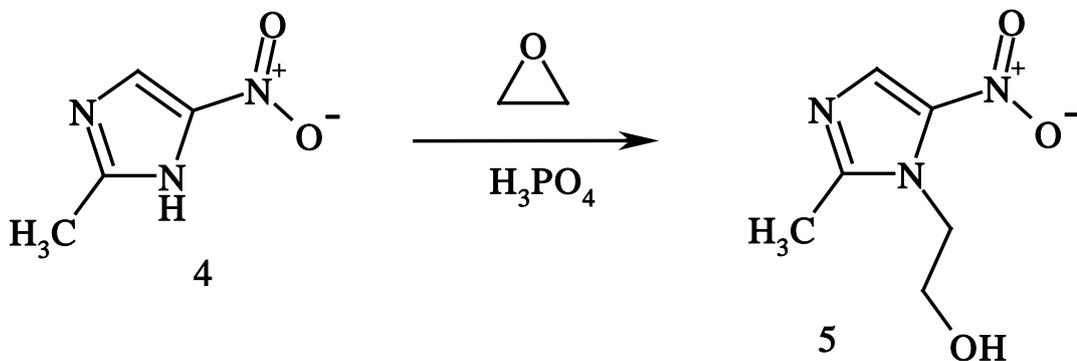
У ході реакції відбувається формування цільової нітропохідної структури, що супроводжується утворенням побічних газоподібних продуктів та перебудовою електронної системи гетероциклу. Після завершення основного перетворення реакційну масу нейтралізують амоніаком, що приводить до осадження продукту.

Отриману тверду фазу відокремлюють від маточного розчину, очищають від розчинних домішок та сушать до отримання стабільного кінцевого матеріалу. Такий підхід забезпечує відтворюваність процесу, високу чистоту продукту та придатність методу для масштабування в умовах фармацевтичного виробництва.

Водночас суттєвим недоліком описаного підходу є використання висококонцентрованої (майже безводної) нітратної кислоти, яка належить до хімічних реагентів підвищеної небезпеки. Її застосування зумовлює необхідність спеціальних умов отримання, транспортування та зберігання, а також підвищені вимоги до технологічної безпеки й матеріалів обладнання. Це

не лише ускладнює впровадження методу в промисловому масштабі, але й істотно підвищує собівартість виробництва та екологічні ризики, що робить доцільним пошук альтернативних, більш безпечних і технологічно простих нітруючих систем.

Етап четвертий



На завершальній стадії синтетичної схеми відбувається формування цільової молекули метронідазолу внаслідок хімічної взаємодії імідазольного інтермедіату з епоксидною сполукою. Ця стадія є ключовою для побудови повної фармакофорної структури препарату та безпосередньо визначає його кінцеві фізико-хімічні й фармакологічні властивості. Перетворення здійснюється в керованих умовах, що забезпечує високу селективність процесу та мінімізацію побічних реакцій.

Після завершення основного перетворення реакційну систему переводять у стабільний стан, проводять відокремлення твердої фази та очищення продукту від залишкових домішок з подальшим одержанням сухого, стабільного кінцевого матеріалу. Одержаний метронідазол характеризується високим цільовим виходом, добрими показниками чистоти та відтворюваними якісними характеристиками.

Важливою перевагою даної стадії є незначне утворення побічних продуктів, які легко відокремлюються стандартними методами очищення, що позитивно впливає на загальну ефективність синтетичного маршруту. У поєднанні з простотою реалізації та відсутністю потреби у складному обладнанні це забезпечує добру масштабованість процесу, роблячи

запропонований підхід придатним для впровадження у промислове фармацевтичне виробництво.

У науковій та патентній літературі описано низку модифікованих варіацій класичної синтетичної схеми, спрямованих на оптимізацію окремих стадій одержання метронідазолу з урахуванням сучасних вимог до ефективності, безпеки та екологічності фармацевтичного виробництва. Такі підходи передбачають удосконалення вихідних реагентів, умов перебігу реакцій, методів очищення та загальної організації технологічного процесу.

Зокрема, в одній із робіт [21] представлено стійкий, відтворюваний і масштабований тристадійний процес проточної синтези метронідазолу, розроблений відповідно до принципів зеленої хімії. Запропонована методика поєднує високу селективність та ефективність із суттєвим зменшенням споживання реагентів і розчинників, зниженням обсягів утворення відходів та мінімізацією енергетичних витрат. Порівняльний аналіз показує, що такий підхід забезпечує значне скорочення тривалості технологічного циклу та підвищення сумарної вихідності продукту порівняно з традиційними батч-процесами.

Крім екологічних та економічних переваг, продемонстровано високу технологічну придатність запропонованого процесу до масштабування та інтеграції у промислові виробничі лінії. Отримані результати підтверджують перспективність застосування проточних технологій для синтезу метронідазолу та інших фармацевтичних субстанцій як ефективною альтернативи класичним методам органічного синтезу.

У відповідному патенті представлено оптимізований спосіб одержання метронідазолу, спрямований на суттєве покращення ключових технологічних показників, зокрема чистоти кінцевого продукту, сумарного виходу та відтворюваності виробничого процесу. Запропонована технологія базується на раціональному поєднанні хімічних перетворень і методів очищення, що забезпечує стабільну якість фармацевтичної субстанції та знижує ймовірність накопичення небажаних домішок.

Окрім підвищення хімічної ефективності, розроблений підхід характеризується зниженим енергоспоживанням і помітним скороченням утворення побічних продуктів, що не лише зменшує навантаження на навколишнє середовище, але й позитивно впливає на економічні показники виробництва [22]. Поєднання технологічної простоти, масштабованості та екологічної безпеки робить запропонований метод перспективним для широкого промислового впровадження у фармацевтичній галузі.

У наступному патенті запропоновано удосконалену схему промислового синтезу метронідазолу, розроблену з урахуванням ключових вимог сучасного фармацевтичного виробництва — стабільності процесу, високої відтворюваності та економічної доцільності. Основною перевагою запропонованого підходу є підвищення стабільності проміжних сполук на всіх стадіях синтетичного маршруту, що істотно зменшує ризик деградації та утворення небажаних побічних продуктів.

Удосконалена схема дозволяє досягти суттєвого підвищення сумарного виходу кінцевого продукту без ускладнення технологічних операцій. Методика вирізняється технологічною простотою, використанням доступних реагентів і стандартного обладнання, що полегшує її інтеграцію у вже існуючі виробничі лінії. Крім того, процес демонструє високу придатність до масштабування, що робить його перспективним для промислового впровадження з можливістю адаптації до різних обсягів виробництва.

Таким чином, запропонований у патенті підхід поєднує хімічну ефективність із практичними перевагами технологічної реалізації, сприяючи підвищенню доступності та якості метронідазолу як фармацевтичної субстанції [23].

Робота групи авторів присвячена розробці та впровадженню твердофазного методу синтезу олігонуклеотидних кон'югатів метронідазолу із застосуванням фосфорамідитної методики, що є стандартним і високоефективним підходом у сучасній нуклеїновій хімії. Запропонована стратегія поєднує можливості органічного синтезу з методами молекулярної

біотехнології, дозволяючи отримувати структурно визначені кон'юговані системи з високим ступенем контролю над просторовою організацією молекул.

Одержані кон'югати демонструють значний потенціал для цільової доставки метронідазолу до специфічних клітинних або молекулярних мішеней, що сприяє підвищенню терапевтичної ефективності та селективності препарату. Завдяки можливості варіювати довжину, послідовність і модифікації олігонуклеотидного фрагмента, такі кон'юговані системи можуть бути адаптовані для адресної взаємодії з нуклеїновими кислотами, білками або іншими біомолекулярними структурами [24].

Методологія твердофазного синтезу забезпечує високу відтворюваність, масштабованість і хімічну чистоту кінцевих продуктів, що є критично важливим для подальших біомедичних застосувань. Запропонований підхід відкриває нові перспективи використання метронідазолу в галузі молекулярної медицини, зокрема у створенні багатофункціональних терапевтичних систем, платформ для таргетної доставки лікарських засобів та біокон'югаційних технологій нового покоління.

Високий терапевтичний потенціал метронідазолу став поштовхом до активних досліджень, спрямованих на створення нових структурних похідних цієї сполуки з розширеними біологічними властивостями. У цьому контексті було синтезовано серію тіазолідин-4-онових похідних метронідазолу та проведено оцінку їх антиамебної активності. Отримані результати показали, що окремі синтезовані аналоги суттєво перевищують вихідний препарат за рівнем біологічної ефективності, що підтверджує доцільність подальших досліджень зі структурної модифікації метронідазолу з метою створення нових високоефективних антипаразитарних засобів [25]. У подальшому дослідженні представлено одержання та фармакологічну оцінку оксадиазольних похідних метронідазолу. Синтезовані сполуки характеризуються підвищеною біологічною активністю та зміненими фармакокінетичними параметрами, що свідчить про їхній потенціал як перспективних об'єктів для проведення поглиблених доклінічних випробувань [26].

У межах відповідного дослідження здійснено синтез та комплексну оцінку серії естерних похідних метронідазолу, які розглядаються як перспективні пролікарські форми. Запропонована хімічна модифікація дала змогу суттєво впливати на фізико-хімічні властивості вихідної молекули, зокрема регулювати її розчинність, підвищувати здатність до проникнення через біологічні мембрани та оптимізувати кінетику вивільнення фармакологічно активної субстанції.

Такі зміни створюють передумови для підвищення біодоступності препарату, поліпшення профілю фармакокінетики та, як наслідок, посилення загальної терапевтичної ефективності метронідазолу. Отримані результати підтверджують доцільність подальшого розвитку пролікарських підходів у модифікації нітроїмідазольних препаратів з метою вдосконалення їх фармакологічних характеристик та розширення клінічного потенціалу [27].

У відповідному патенті [28] описано метод одержання бензоатного естеру метронідазолу, який характеризується підвищеною хімічною та фізичною стабільністю, а також покращеними фармацевтичними властивостями порівняно з вихідною сполукою. Запропонована технологія дозволяє отримувати модифіковану форму препарату з більш контрольованими характеристиками розчинності та вивільнення, що є принципово важливим для оптимізації терапевтичного профілю.

Завдяки таким властивостям нова форма метронідазолу розглядається як перспективна основа для створення лікарських препаратів пролонгованої дії, здатних забезпечувати стабільні концентрації активної речовини в організмі протягом тривалого часу та підвищувати зручність і ефективність лікування.

У ще одному дослідженні представлено синтез нових триазольних і карбоксилатних похідних метронідазолу, одержаних із застосуванням сучасних підходів «клік-хімії», які забезпечують високу селективність реакцій та добру відтворюваність синтетичних перетворень. Такий методологічний підхід дозволяє ефективно модифікувати молекулярну структуру вихідної сполуки з

мінімальними побічними реакціями та високим ступенем контролю над кінцевими продуктами.

Подальші дослідження антимікробної активності синтезованих сполук продемонстрували, що низка нових похідних проявляє суттєво підвищену ефективність проти резистентних мікроорганізмів, порівняно з вихідним препаратом. Отримані результати переконливо свідчать про доцільність і перспективність цілеспрямованої структурної оптимізації молекули метронідазолу для створення нових антимікробних агентів із покращеними фармакологічними властивостями [29].

У дослідженні [30] наведено комплексний аналіз, що включає синтез нових аналогів метронідазолу, їх спектральну ідентифікацію, результати молекулярного докінгу та біологічні випробування. Одержані сполуки виявили виражену активність проти збудників целюліту та продемонстрували добру біосумісність, що свідчить про їх значний потенціал для подальшої фармакологічної оптимізації й розробки.

В огляді [31] систематизовано сучасні стратегії структурної оптимізації метронідазолу, проаналізовано нові класи його похідних та механістичні підходи до підвищення їх фармакологічної ефективності, зниження токсичності й подолання мікробної резистентності. Отримані узагальнення свідчать, що метронідазол і надалі зберігає свою роль універсальної хімічної платформи для розроблення нових протимікробних препаратів з удосконаленими терапевтичними характеристиками.

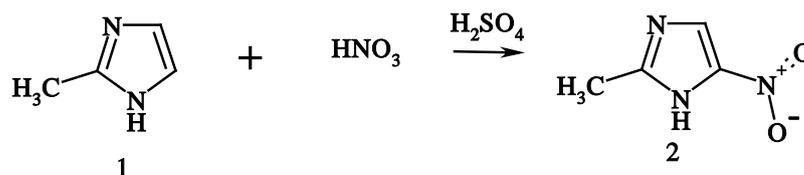
Завершальний аналіз патентних матеріалів [32] виявив низку нових фармацевтичних композицій метронідазолу, а також удосконалені способи їх одержання та клінічного застосування. Запропоновані формуляції вирізняються підвищеною хімічною стабільністю, поліпшеною біодоступністю та зростанням терапевтичної ефективності порівняно з традиційними лікарськими формами. Сукупність цих переваг суттєво розширює потенціал клінічного використання метронідазолу, сприяючи підвищенню результативності терапії та зручності для пацієнтів.

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Для виконання синтетичних перетворень застосовували реагенти компанії Enamine Ltd (Київ, Україна) та розчинники аналітичної якості («ч.д.а.»). ЯМР-спектроскопічні дослідження проводили на спектрометрі Varian VXR-400 при частотах 400 МГц для ^1H та 101 МГц для ^{13}C у розчинах DMSO-d_6 використовуючи TMS як внутрішній стандарт. Значення хімічних зсувів (δ) і констант спін-спінової взаємодії (J) наводили відповідно в ppm та Гц.

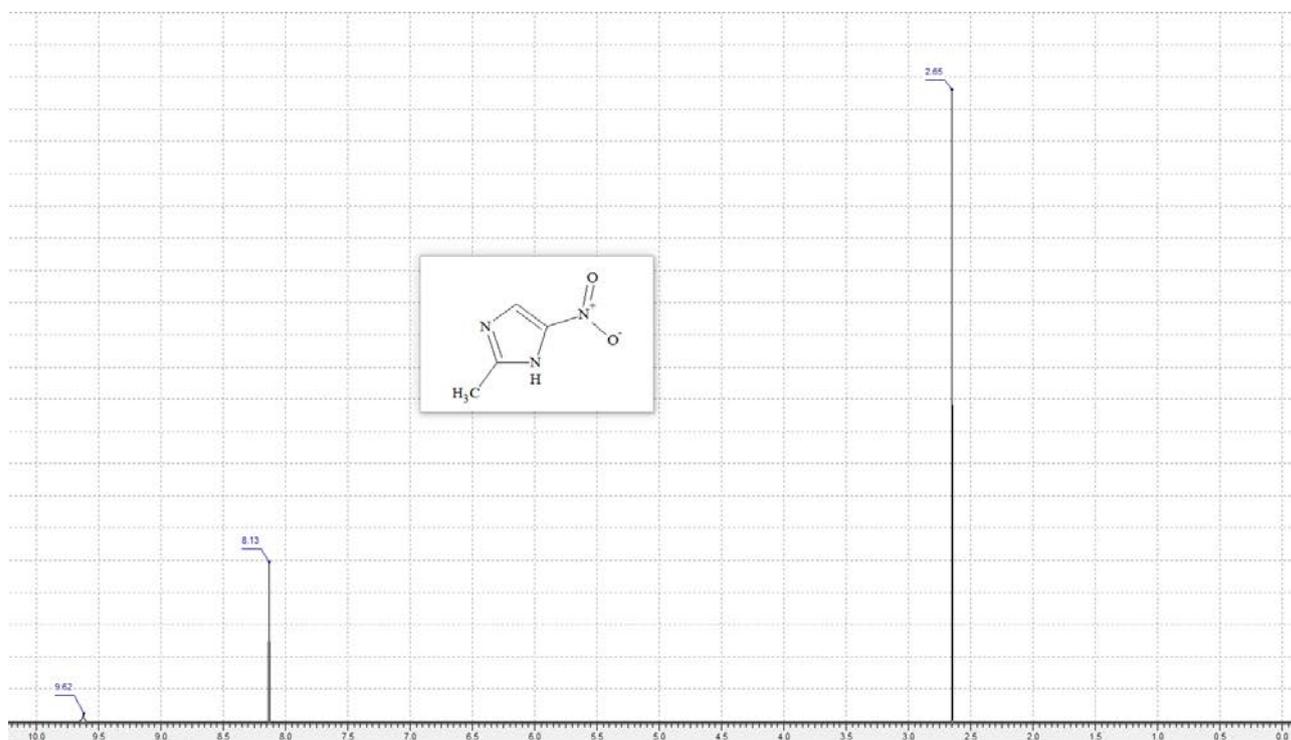
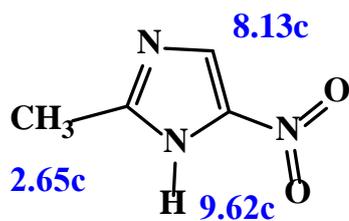
LC-MS аналіз здійснювали за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), обладнаного діодно-матричним детектором і мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Температури плавлення визначали з використанням апарата Кофлера.

Схема синтезу

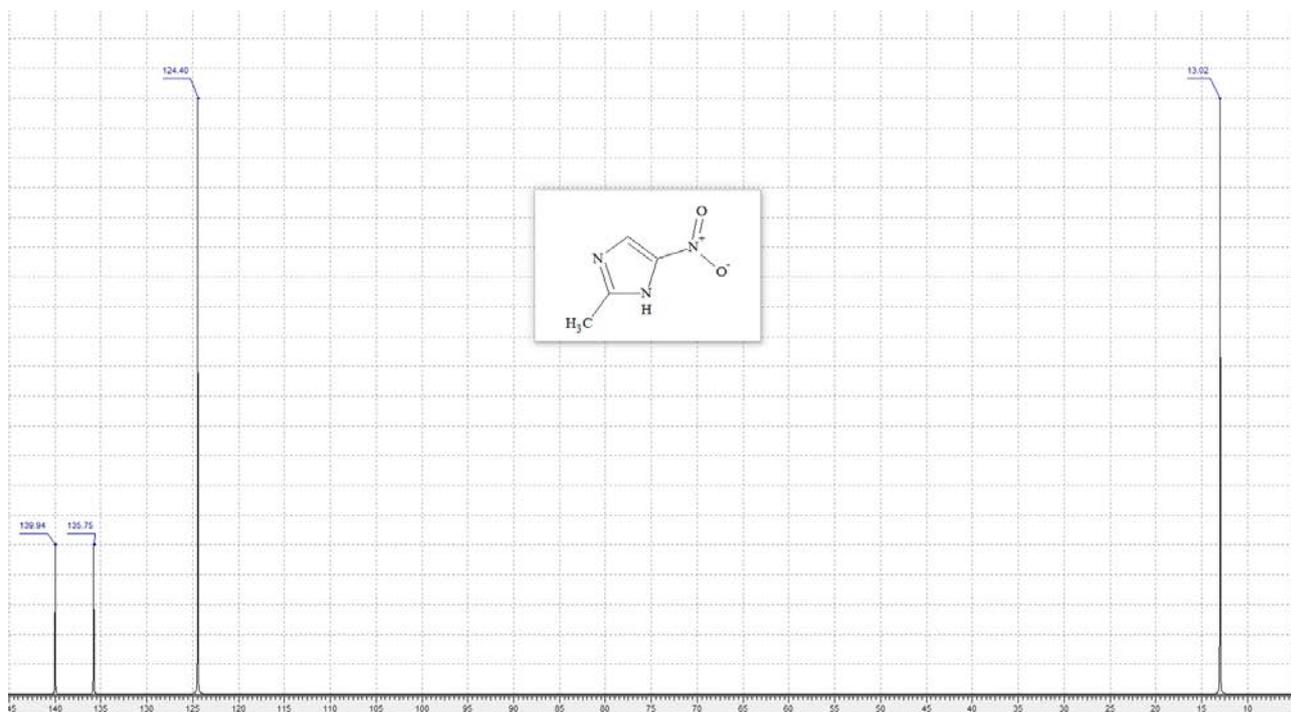
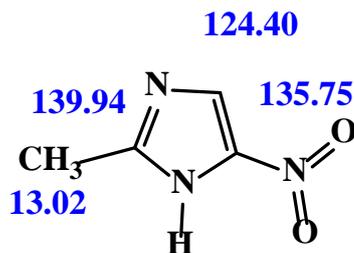


Методика синтезу. У 0,5л 3-х горлу колбу при перемішуванні і охолодженні вносять відповідну наважку 58% концентрованої нітратної кислоти і при інтенсивному перемішуванні та зовнішньому охолодженні (лід-вода) прикапують подвійну (за масою) кількість 98% концентрованої сульфатної кислоти (табл. 1) слідкуючи, щоб температура не перевищувала 25°C . Після завершення реакції нітруючу суміш перемішують ще 30хв, і повільно додають краплями 8,2г (0,1моль) 2-метилімідазолу. Після завершення прикапування температуру підвищують до відповідних значень і витримують впродовж певного часу (табл. 2). Реакційну суміш охолоджують, виливають на лід, нейтралізують 30% лугом. Осад фільтрують, промивають водою, сушать. Залежність виходу продукту від певних умов зазначено у таблицях 1 та 2.

Спектральні характеристики синтезованого 2-метил-4(5)-нітроімідазолу **2**.



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



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

Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз літературних джерел [20], у яких описано різноманітні підходи до синтезу метронідазолу, показав, що найбільш проблемною стадією як у плані лабораторного виконання, так і з точки зору подальшого масштабування є реакція нітрування 2-метилімідазолу. Саме ця стадія значною мірою визначає загальну ефективність технологічного процесу, його безпечність, економічність та екологічність. У більшості відомих і рекомендованих методик для проведення нітрування використовується 100% нітратна кислота [20]. Такий підхід є достатньо результативним: він забезпечує високий вихід цільового продукту, значну селективність процесу та мінімальне утворення органічних побічних продуктів. Неорганічні побічні компоненти реакційної суміші

зазвичай легко відділяються від основного продукту, а отриманий 2-нітро-5-метилімідазол, як правило, не потребує додаткової складної очистки і може бути безпосередньо використаний на наступному етапі синтезу метронідазолу.

Однак зазначені технологічні переваги суттєво нівелюються через необхідність застосування саме 100% нітратної кислоти. Безводна нітратна кислота дійсно характеризується надзвичайно високими нітруючими властивостями та дозволяє досягати бажаної швидкості та селективності реакції. Водночас її одержання пов'язане зі значними технологічними труднощами, оскільки у промислових масштабах зазвичай виробляється нітратна кислота концентрацією близько 58%. Для отримання безводного реагенту необхідне додаткове зневоднення, що потребує спеціального обладнання, значних енергетичних витрат та використання агресивних дегідратуючих агентів.

Особливо гостро ця проблема постає при переході від лабораторного синтезу до напівпромислових і промислових масштабів. Робота з концентрованою та безводною нітратною кислотою пов'язана з підвищеними ризиками корозії обладнання, токсичності, вибухонебезпеки та утворення значних обсягів агресивних відходів. Крім того, потреба у спеціалізованих матеріалах апаратури та жорстких умовах зберігання і транспортування значно ускладнює практичну реалізацію такого процесу. Усе це призводить до зростання собівартості виробництва та обмежує можливості його масштабування.

Таким чином, незважаючи на високу ефективність класичного методу нітрування 2-метилімідазолу за участю 100% нітратної кислоти, його застосування у промислових умовах є недостатньо технологічно доцільним. Це обумовлює необхідність пошуку альтернативних підходів до проведення даної стадії – використання менш концентрованих нітруючих систем, комбінованих реагентів, каталітичних методів або безпечніших умов реакції, що дозволили б зберегти високу селективність процесу при одночасному підвищенні його безпечності та економічної привабливості.

Проаналізувавши напрацювання у цій області [33], нами запропоновано умови нітрування 2-метил-1(5H)імідазолу, які передбачають використання 58 % технічної концентрованої нітратної кислоти як середньої за силою нітрувальної системи, що дає змогу зменшити корозійну агресивність середовища порівняно з фумуючою або змішаною кислотою, але зберегти достатню концентрацію нітронієвого йона для ефективного електрофільного нуклеофільного заміщення в гетероциклі. Вибір 58

можливості проведення нітрування ароматичних та гетероароматичних сполук у водних розчинах азотної кислоти концентрацією до 60 % при збереженні активної нітрувальної частинки NO_2^+ , прийнятними для лабораторного та напівпромислового масштабів.

З урахуванням відомої високої екзотермічності процесу нітрування 2-метилімідазолу концентрованими сумішами HNO_3 / H_2SO_4 некерованого розкладання субстрату запропоновані нами умови з використанням 58 % нітратної кислоти можна розглядати як більш м'який та безпечний підхід, що потенційно знижує ризик побічних окиснювальних процесів і допускає тонке регулювання температури та швидкості дозування реагенту.

На першому етапі модифікації відомого методу нами було детально вивчено вплив співвідношення реагуючих речовин на вихід цільового продукту нітрування 2-метилімідазолу. Дослідження проводилися з метою визначення оптимальних стехіометричних умов, які забезпечували б максимальну ефективність процесу при мінімальному утворенні побічних продуктів. Для забезпечення коректності та відтворюваності отриманих результатів усі експерименти виконувалися за стандартизованою методикою: температура реакційної суміші підтримувалася на рівні 25 °C протягом усього часу проведення реакції, а тривалість нітрування становила 1 годину.

Такі умови дозволили виключити вплив температурного фактора та часу перебігу реакції на результати експерименту і зосередитися виключно на аналізі впливу молярного співвідношення вихідних компонентів. Отримані

експериментальні дані дали змогу встановити закономірності зміни виходу продукту залежно від надлишку нітруючого агента та визначити діапазон співвідношень реагентів, за яких досягається найбільш висока селективність і стабільність процесу.

Серія експериментів показала, що найбільш оптимальним є співвідношення 100 г 58 % нітратної кислоти та 200 г 98 % нітратної кислоти на 8,2 г (0,1 моль) 2-метилімідазолу, за якого досягається вихід цільового нітропохідного на рівні 48 %. Подальше збільшення кількості нітрувальної суміші не супроводжується помітним зростанням виходу продукту, що свідчить про перехід процесу з режиму дефіциту електрофільного реагенту в область, де швидкість і селективність реакції вже визначаються кінетичними факторами та конкуруючими побічними окиснювальними перетвореннями субстрату.

Імовірно, у цих умовах надлишок більш концентрованої нітратної кислоти сприяє не стільки додатковому нітруванню, скільки розвитку деструктивних процесів у гетероциклі, що обмежує можливість підвищення виходу простим збільшенням кількості нітруючої суміші. Тому обране співвідношення кислот можна розглядати як компроміс між достатньою концентрацією нітронієвого йона для перебігу реакції нітрування та мінімізацією неконтрольованого окиснення й розкладання 2-метилімідазолу.

Таблиця 1. Залежність виходу реакції нітрування імідазолу (0,1 моль) від співвідношення реагентів, г (час реакції -1 год, температура реакційної суміші – 25°C).

Номер досліду	HNO ₃ , 58% (масових частин)	H ₂ SO ₄ , 98% (масових частин)	Вихід, %
1	10	10	15
2	10	20	25
3	10	30	26
4	50	100	43
5	100	200	48
6	200	400	49

Наступним етапом дослідження стало вивчення впливу часу перебігу реакції та температури реакційної суміші на вихід цільового продукту, оскільки саме ці параметри визначають співвідношення між швидкістю нітрування та інтенсивністю побічних окиснювальних процесів у гетероциклі. Експериментально встановлено, що максимальна ефективність нітрування спостерігається при 6

-ТИГ

тривалості процесу є економічно недоцільним і супроводжується лише незначним збільшенням виходу на фоні можливого посилення деструкції субстрату.

Таблиця 2. Залежність виходу реакції нітрування імідазолу (0,1моль) від температури реакційної суміші та часу перебігу реакції.

Номер експерименту	Час нагрівання, год	Температура, °С	Вихід реакції, %
1	1	25	48
2	2	25	54
3	4	25	69
4	6	25	71
5	8	25	72
6	6	50	85
7	6	90	88
8	6	95	88

Важливим фактором є також температура, оскільки вона визначає швидкість генерації нітронієвого йона та енергію активації електрофільного заміщення в імідазольному циклі. Поступове підвищення температури реакційної суміші від кімнатної до 90 °С приводило до зростання виходу цільового нітропохідного, причому при температурах вище 90–95 °С спостерігається тенденція до зниження селективності через посилення побічних процесів. Таким чином, експериментальним шляхом встановлено, що для забезпечення практично кількісного виходу 2-метил-4(5)-нітроімідазолу необхідне 6

-ТИ

метилімідазолу при температурі 90–95 °С, що забезпечує вихід цільового продукту на рівні 88 %. Зазначені умови можна розглядати як оптимальний компроміс між високою реакційною здатністю нітрувальної системи та прийнятною термічною стабільністю гетероциклу, що робить процес перспективним для масштабування.

Висновки

1. Показано, що заміна безводної нітратної кислоти на 58 % H₂SO₄ у поєднанні з концентрованою HNO₃ 2-метилімідазолу з високою селективністю, знижуючи корозійні та технологічні ризики процесу.
2. Встановлено, що оптимальне співвідношення реагентів для нітрування 2-метилімідазолу за 25 °C при 200 г 98 % H₂SO₄ продукту близько 48 % і не покращується за рахунок подальшого збільшення кількості нітрувальної суміші.
3. Доведено, що збільшення тривалості процесу нітрування за сталої температури 25 °C до 6 годин супроводжується суттєвим зростанням виходу 2-метил-4(5)-нітроімідазолу до приблизно 71–72 %, тоді як подальше подовження часу реакції є економічно недоцільним через мінімальний приріст виходу.
4. Встановлено вирішальний вплив температури реакційної суміші: підвищення температури до 90–95 °C в оптимальному співвідношенні кислот дозволяє досягти виходу цільового продукту на рівні близько 88 %, тоді як подальше збільшення температури не покращує показники через посилення побічних процесів.
5. Сукупність отриманих результатів свідчить, що розроблена система нітрування на основі 58 % H₂SO₄ стехіометричних, часових і температурних параметрів є технологічно привабливою альтернативою класичним методам із використанням 100 % нітратної кислоти, оскільки поєднує високий вихід 2-метил-4(5)-нітроімідазолу з покращеними показниками безпеки, економічності та потенціалу для масштабування.

Список літературних джерел

- 1 Metronidazole // Wikipedia, the free encyclopedia. – Режим доступу: <https://en.wikipedia.org/wiki/Metronidazole> (дата звернення: 14.01.2026).
- 2 Metronidazole // ScienceDirect Topics. – 2015. – Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/metronidazole>.
- 3 Metronidazole: Uses, Interactions, Mechanism of Action (DrugBank DB00916) // DrugBank Online. – Оновл. 25.11.2024. – Режим доступу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00916>.
- 4 Metronidazole—An Old Drug for Structure Optimization and New Derivatives / автори не вказані. – ChemBioChem / Chemistry & Biodiversity (онлайн-стаття). – 2024. – Режим доступу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202403389>.
- 5 Metronidazole / A. T. Owens, S. N. Palanisamy // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/>.
- 6 Investigate the Safety Profile of Metronidazole, Exploring Its Pharmacological Properties and Clinical Applications / автори не вказані // Journal of Neonatal Surgery. – 2024. – Режим доступу: <https://jneonatal surg.com/index.php/jns/article/view/6947>.
- 7 Clinical pharmacokinetics of metronidazole: a systematic review and meta-analysis / I. Shahzad, M. S. Alasmari, A. M. Alasmari та ін. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2025. – Vol. 69, No. 9. – e01904-24.
- 8 A Comprehensive Review on the Therapeutic Applications of Metronidazole / S. G. Mane, P. R. Pawar, S. R. Jadhav та ін. // International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology. – 2023. – Vol. 3, Issue 3. – P. 468–479. – DOI: 10.48175/IJARSCT-27350.
- 9 Modified-release metronidazole compositions and methods for making and using same: пат. EP 0744947 A1, Європа. – Опубл. 03.01.1995. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/EP-0744947-A1>.

-
- 10 Injectable metronidazole composition: пат. US 4032645 А, США. – Оpubл. 28.06.1977. – Режим доступу: <https://patents.google.com/patent/US4032645A/en>.
 - 11 Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms / J. A. Imlay та ін. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 265–279.
 - 12 Metronidazole: Mechanisms of action on anaerobes and factors influencing its clinical use // *Research, Society and Development*. – 2025. – Vol. 14, № 1. – e48017.
 - 13 Interaction of nitroimidazole drugs with DNA in vitro / R. J. Knox, G. R. Workman // *British Journal of Cancer*. – 1981. – Vol. 43, Suppl. IV. – P. 124–131.
 - 14 On the mutagenicity of nitroimidazoles / H. P. Halliwell та ін. // *Mutation Research*. – 1980. – Vol. 72, № 2. – P. 233–248.
 - 15 NTR 2.0: a rationally-engineered prodrug converting enzyme with substantially enhanced efficacy for targeted cell ablation / K. Sharrock та ін. // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – Article 851253.
 - 16 Radiation Damage Mechanisms of Chemotherapeutically Active Nitrogen-Containing Heterocycles: Nitroimidazoles / J. Chiarinelli та ін. // *Frontiers in Chemistry*. – 2019. – Vol. 7. – Article 329.
 - 17 Investigate The Safety Profile of Metronidazole, Exploring Its Pharmacological Properties and Clinical Applications // *Journal of Neonatal Surgery*. – 2024.
 - 18 Metronidazole: Uses, Interactions, Mechanism of Action (DB00916) // *DrugBank Online*. – Оновл. 25.11.2024. – Режим доступу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00916>.
 - 19 Metronidazole // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/>.
 - 20 Kiany F. Taghi, Toktam Kianifard, Iraj Sarvi, Kasra Kowsar. *Synthesis of metronidazole: Patent WO 2015198107 A1 (PCT/IB2014/064597)*. Оpubл.

- 30.12.2015. WIPO. – 19 с. – Міжнар. заявка на винахід. – Пріор. 24.06.2014. –
Режим доступу: <https://patents.google.com/patent/WO2015198107A1/en>
- 21 Sustainable and scalable three-step flow synthesis of metronidazole // *Chemical Engineering Journal*. – 2025. – (Online first).
- 22 Metronidazole preparation method: пат. CN102911122A, China. – Опубл. 07.11.2012.
- 23 Metronidazole production method: пат. CN103483265A, China. – Опубл. 04.09.2013.
- 24 Solid Phase Synthesis of a Metronidazole Oligonucleotide Conjugate by the Phosphoramidite Method / A. J. Walsh, P. R. Millington, J. M. Goddard та ін. // *Bioconjugate Chemistry*. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 659–666.
- 25 Synthesis of metronidazole based thiazolidinone analogs as potent antiamebic agents / M. F. Ansari, S. R. Khan, M. I. Ahmad та ін. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – Vol. 30, № 24. – Art. 127626.
- 26 Synthesis and pharmacological characterization of metronidazole (MTZ) -oxa
-imidazole derivat
Дані за статтею.
- 27 Synthesis of New Ester Derivatives of Metronidazole as Possible Prodrugs / автори не вказані. – 2013. – Рукопис/стаття, доступна онлайн (Academia.edu).
- 28 Method for preparing metronidazole benzoate: пат. CN102875476A, China. – Опубл. 17.09.2012.
- 29 Synthesis and antimicrobial activity of 1H -1,2,
derivatives of metronidazole / S. K. Avula, A. D. Kallur, B. G. Rao та ін. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 17. – P. 1929–1945.
- 30 Synthesis, Characterization, Molecular Docking, Cell Viability and Biological Activity of New Metronidazole Analogues against Cellulitis Causing Pathogens // *Asian Journal of Chemistry*. – Рік та вихідні дані згідно з публікацією.
- 31 Metronidazole—An Old Drug for Structure Optimization and New Derivatives // *Chemistry & Biodiversity*. – 2024. – Online ahead of print.

-
- 32 Metronidazole antibiotic product, use and formulation thereof: пат. US 6663890 B2, USA. – Оpubл. 16.12.2003.
- 33 Nitration. In: ScienceDirect Topics, Chemistry [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/nitration> (дата звернення: 16.01.2026).