

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

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

**ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ СИНТЕЗУ АЛЬБЕНДАЗОЛУ**

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

Керівник: завідувач кафедри медичної
та фармацевтичної хімії, д.хім.н., проф.
Віталій ЧОРНОУС

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. Альбендазол є ефективним протипаразитарним препаратом широкого спектра дії, однак традиційні методи його промислового синтезу характеризуються багатостадійністю, використанням токсичних та екологічно небезпечних реагентів, а також обмеженою масштабованістю. У роботі запропоновано та оптимізовано альтернативний однореакторний (one-pot) підхід до синтезу ключової проміжної сполуки альбендазолу — *N*-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду. Запропонована методика дозволяє уникнути ізоляції токсичних проміжних продуктів, скоротити кількість технологічних операцій та мінімізувати втрати речовини на стадіях виділення й очищення.

Проведено оптимізацію умов синтезу шляхом добору алкілювального агента, температурного режиму та тривалості реакції. Встановлено, що ефективність алкілювання зростає в ряду 1-хлоропропан → 1-бромпропан → 1-йодпропан, при цьому 1-бромпропан визначено як оптимальний реагент з огляду на поєднання високої реакційної здатності та економічної доцільності. Показано, що нагрівання реакційної суміші при 85 °C протягом 6 годин забезпечує вихід цільового продукту до 97 %, тоді як подальше збільшення часу є недоцільним.

Продемонстровано добру масштабованість розробленого методу в лабораторних умовах: при збільшенні кількостей реагентів від сантимольярного до мольярного рівня вихід продукту стабільно досягає 98 % без втрати селективності. Запропонований однореакторний підхід відповідає принципам зеленої хімії, характеризується високою ефективністю та створює передумови для подальшої адаптації до напівпромислового й промислового рівнів синтезу альбендазолу.

Abstract. Albendazole is an effective broad-spectrum antiparasitic drug; however, conventional industrial synthetic routes are characterized by multistep procedures, the use of toxic and environmentally hazardous reagents, and limited scalability. In this study, an alternative one-pot synthetic approach to a key albendazole intermediate, *N*-(2-nitro-5-(propylthio)phenyl)acetamide, is proposed and optimized. The developed methodology eliminates the need for isolation of toxic

intermediates, reduces the number of technological steps, and minimizes material losses during work-up and purification.

Optimization of the synthetic conditions was performed by varying the alkylating agent, reaction temperature, and reaction time. It was established that the efficiency of the alkylation reaction increases in the order 1-chloropropane → 1-bromopropane → 1-iodopropane, while 1-bromopropane was identified as the optimal reagent due to the best balance between reactivity and economic feasibility. Heating the reaction mixture at 85 °C for 6 h was found to be sufficient to achieve a yield of up to 97%, whereas further prolongation of the reaction time provided only marginal improvement.

The developed one-pot protocol demonstrated good scalability under laboratory conditions. Increasing the reaction scale from centimolar to molar quantities resulted in stable yields of up to 98% without loss of selectivity. Overall, the proposed method complies with the principles of green chemistry, exhibits high synthetic efficiency, and represents a promising basis for further adaptation to semi-industrial and industrial production of albendazole.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	10
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	35
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	39
Висновки	45
Список використаних джерел	46

Вступ

Актуальність теми

Паразитарні захворювання залишаються однією з актуальних медико-біологічних проблем сучасної системи охорони здоров'я, особливо в країнах із тропічним і субтропічним кліматом, а також у регіонах із недостатнім санітарно-епідеміологічним контролем. Серед препаратів, що широко застосовуються для лікування гельмінтозів та деяких протозойних інфекцій, провідне місце посідає альбендазол — протипаразитарний засіб бензімідазольного ряду з широким спектром фармакологічної дії. Висока терапевтична ефективність і доступність альбендазолу зумовлюють стабільний попит на дану діючу речовину та потребу у вдосконаленні технологій її промислового виробництва.

Водночас традиційні маршрути синтезу альбендазолу характеризуються багатостадійністю, використанням токсичних, летких і екологічно небезпечних реагентів, зокрема низькомолекулярних тіолів, а також складністю очищення проміжних продуктів. Зазначені чинники не лише підвищують собівартість виробництва, але й створюють додаткові ризики для персоналу та навколишнього середовища, а також обмежують можливості масштабування процесів. У сучасних умовах посилення екологічних вимог до хімічного та фармацевтичного виробництва особливої актуальності набуває впровадження принципів зеленої хімії, спрямованих на зменшення утворення відходів, використання безпечніших реагентів і оптимізацію енергоспоживання.

У зв'язку з цим актуальним є пошук і розробка альтернативних синтетичних підходів до одержання альбендазолу та його ключових проміжних сполук, які б поєднували високу хімічну ефективність із екологічною та економічною доцільністю. Перспективним напрямом у цьому контексті є застосування однореакторних (one-pot) методів синтезу, що дозволяють зменшити кількість технологічних стадій, уникнути ізоляції нестійких або токсичних проміжних продуктів і суттєво підвищити сумарні виходи.

Саме тому розробка та оптимізація однореакторного методу синтезу ключової проміжної сполуки альбендазолу — N-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду — є актуальним науковим і практичним завданням. Реалізація такого підходу створює передумови для підвищення екологічної безпеки процесу, зниження витрат і подальшої адаптації розробленої методики до напівпромислового та промислового рівнів виробництва альбендазолу.

Мета і завдання дослідження

Метою даного дослідження є розробка та оптимізація екологічно безпечного однореакторного (one-pot) методу синтезу ключової проміжної сполуки альбендазолу — N-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду, який забезпечує високі виходи, відтворюваність результатів та перспективність масштабування з урахуванням принципів зеленої хімії.

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

- проаналізувати сучасні літературні та патентні дані щодо методів синтезу альбендазолу та його ключових проміжних сполук з метою виявлення їх основних переваг і недоліків;
- розробити альтернативний однореакторний підхід до синтезу N-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду з мінімізацією кількості технологічних стадій та усуненням ізоляції токсичних проміжних продуктів;
- оптимізувати умови синтезу шляхом добору природи алкілювального агента, температурного режиму, тривалості реакції та співвідношення реагентів;
- дослідити вплив природи галогензаміщеного *n*-пропану на ефективність реакції та визначити оптимальний реагент з урахуванням хімічних і економічних критеріїв;
- оцінити вплив часу перебігу реакції на вихід і селективність утворення цільової сполуки;

- вивчити можливість масштабування запропонованого однореакторного синтезу в лабораторних умовах зі збереженням високих виходів і відтворюваності результатів.

Об'єктом даного дослідження є хімічні процеси та синтетичні перетворення у схемі одержання протипаразитарного препарату альбендазолу, зокрема реакції нуклеофільного заміщення, конденсації, відновлення та ацилювання, що використовуються для синтезу його ключових проміжних сполук.

Предметом даного дослідження є однореакторний (one-pot) метод синтезу та умови хімічних перетворень, що забезпечують одержання ключової проміжної сполуки альбендазолу — *N*-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду, а також вплив природи реагентів, температурного режиму, тривалості реакції та масштабування процесу на вихід, селективність і відтворюваність синтезу.

Методи дослідження. У роботі використано комплекс експериментальних, фізико-хімічних та аналітичних методів, що забезпечили реалізацію поставленої мети та розв'язання завдань дослідження.

Синтетичні дослідження проводили із застосуванням методів органічного синтезу, зокрема реакцій нуклеофільного заміщення, конденсації, відновлення та ацилювання в однореакторних (one-pot) умовах. Оптимізацію процесу здійснювали шляхом варіювання природи алкілювального агента, співвідношення реагентів, температурного режиму та тривалості реакції.

Контроль перебігу реакцій і попередню оцінку чистоти проміжних та кінцевих продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). Очищення продуктів проводили з використанням стандартних методів екстракції, перекристалізації та фільтрації.

Ідентифікацію та підтвердження структури синтезованих сполук здійснювали за допомогою фізико-хімічних методів аналізу, зокрема ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії (LC-MS). Температури плавлення визначали капілярним методом.

Дослідження впливу тривалості реакції та масштабування синтезу виконували серіями відтворюваних експериментів із подальшим порівняльним аналізом виходів і селективності процесу. Отримані результати узагальнювали із застосуванням методів експериментальної статистичної обробки даних.

Наукова новизна роботи. У даній роботі вперше запропоновано та експериментально обґрунтовано однореакторний (one-pot) підхід до синтезу ключової проміжної сполуки альбендазолу — *N*-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду, який дозволяє здійснювати багатостадійне перетворення без виділення та ізоляції проміжних продуктів.

Вперше встановлено закономірності впливу природи галогензаміщеного *n*-пропану на ефективність алкілювання в умовах однореакторного синтезу та показано, що оптимальне поєднання хімічної активності та економічної доцільності забезпечує використання 1-бромпропану як алкілювального агента.

Уперше визначено оптимальні температурно-часові параметри однореакторного синтезу зазначеної проміжної сполуки, що дозволяють досягти майже кількісного виходу цільового продукту за мінімальних енергетичних витрат та без утворення значної кількості побічних продуктів.

Уперше експериментально доведено можливість масштабування запропонованого однореакторного методу від сантимольярного до мольярного рівня зі збереженням високої селективності та стабільних виходів, що створює наукові передумови для подальшої інженерної оптимізації процесу.

Отримані результати розширюють сучасні уявлення про можливості застосування однореакторних підходів у синтезі фармацевтичних субстанцій бензimidазольного ряду та формують наукове підґрунтя для розробки екологічно безпечних і технологічно ефективних методів одержання альбендазолу.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці ефективного та екологічно безпечного однореакторного методу синтезу ключової проміжної сполуки альбендазолу — *N*-(2-нітро-5-

(пропілтіо)феніл)ацетаміду, який може бути використаний як альтернатива існуючим багатостадійним технологічним схемам.

Запропонований підхід дозволяє повністю усунути використання токсичних і летких тіолів, зокрема пропантіолу, зменшити кількість технологічних операцій та скоротити витрати реагентів і енергії. Це сприяє підвищенню безпеки виробництва, зниженню екологічного навантаження та покращенню умов праці персоналу.

Високі та стабільні виходи цільового продукту (до 97–98 %), відтворюваність результатів і доведена можливість масштабування процесу в лабораторних умовах свідчать про перспективність подальшої адаптації розробленої методики до напівпромислового та промислового рівнів. Запропонований метод може бути інтегрований у технологічні схеми фармацевтичного виробництва альбендазолу після відповідної інженерної оптимізації.

Отримані результати також можуть бути використані в науково-дослідній та навчальній практиці під час підготовки фахівців з органічної та фармацевтичної хімії, а також слугувати основою для подальших досліджень, спрямованих на вдосконалення синтезу препаратів бензімідазольного ряду відповідно до принципів зеленої хімії.

Розділ 1. Огляд літератури

Альбендазол – це синтетичний протиглисний та протипротозойний лікарський засіб широкого спектра дії бензimidазольного ряду. Препарат характеризується високою ефективністю щодо нематод, цестод і деяких найпростіших, що зумовило його широке застосування у клінічній практиці та ветеринарній медицині. Альбендазол використовується для лікування численних паразитарних інвазій, зокрема аскаридозу, ентеробіозу (гострики), анкілостомозу, трихуріазу, стронгілоїдозу, теніозу, нейроцистицеркозу, ехінококозу, клонорхозу, опісторхозу, синдрому мігруючих шкірних личинок, лямбліозу та гнатостомозу.

Історія створення альбендазолу пов'язана з інтенсивним розвитком хіміотерапії гельмінтозів у другій половині ХХ століття. У 1960–1970-х роках було встановлено, що похідні бензimidазолу проявляють виражену антигельмінтну активність завдяки здатності порушувати мікротубулярний апарат паразитів. Першим представником цього класу, що набув клінічного застосування, став тіабендазол, однак його токсичність і побічні ефекти стимулювали подальші пошуки більш безпечних і ефективних аналогів.

Альбендазол був синтезований у 1970-х роках у дослідницьких лабораторіях компанії SmithKline & French (Велика Британія), яка згодом увійшла до складу фармацевтичного концерну GlaxoSmithKline. У процесі доклінічних і клінічних досліджень було показано, що альбендазол має ширший спектр дії та кращий профіль безпеки порівняно з попередніми бензimidазольними препаратами, такими як мебендазол і тіабендазол. Важливою перевагою альбендазолу стала його ефективність щодо тканинних форм паразитів, зокрема личинок і цист, що відкрило можливості для лікування тяжких системних гельмінтозів.

Механізм дії альбендазолу полягає у селективному зв'язуванні з β -тубуліном клітин паразита, що призводить до інгібування полімеризації мікротубул, порушення транспорту глюкози, виснаження енергетичних запасів

та загибелі паразитів. Цей механізм зумовлює як антигельмінтну, так і протипротозойну активність препарату.

Завдяки поєднанню високої ефективності, відносної безпеки та зручності застосування альбендазол був включений до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і на сьогодні залишається одним із ключових препаратів для масової дегельмінтизації та лікування паразитарних інфекцій у всьому світі.

У цьому огляді будуть розглянуті деякі сучасні аспекти застосування альбендазолу та шляхи його синтезу.

Клінічне застосування альбендазолу при ехінококозі: результати досліджень та нові терапевтичні стратегії

Альвеолярний ехінококоз (АЕ) є рідкісним, але надзвичайно небезпечним паразитарним захворюванням, що спричиняється *Echinococcus multilocularis*. Наявні дослідження демонструють, що через неспецифічність клінічних проявів та недостатню поінформованість медичних працівників діагностика АЕ часто відбувається із суттєвою затримкою, що, відповідно, звужує терапевтичні можливості. Зазвичай лікування передбачає радикальне хірургічне видалення уражених ділянок з широкими межами резекції, після чого необхідне тривале застосування альбендазолу та регулярний моніторинг для запобігання рецидивам. Дослідження, проведені на клінічних випадках, показали, що у двох пацієнтів, які самовільно припинили прийом альбендазолу після операції, відбулося відновлення прогресування захворювання. Отримані результати [1] свідчать про критичну важливість безперервності антипаразитарної терапії та її вплив на прогноз. Крім того, автори підкреслюють роль соціально-економічних чинників — доступності медикаментів, фінансового навантаження на пацієнта, рівня освіти та обізнаності щодо хвороби. Ці фактори суттєво визначають прихильність до лікування і, як наслідок, його ефективність. Таким чином, відкриваються перспективи щодо вдосконалення стратегії ведення пацієнтів із АЕ, зокрема шляхом покращення інформування хворих, оптимізації схем

лікування та розробки підтримувальних програм, спрямованих на підвищення прихильності до тривалої терапії.

У публікації [2] описано випадок імпортованого кістозного ехінококозу, який тривалий час залишався недіагностованим через помилкове трактування кістозних змін у печінці. Подальше дообстеження із застосуванням сучасних візуалізаційних та серологічних методів дозволило встановити правильний діагноз. Пацієнту було проведено комбіноване лікування із застосуванням альбендазолу та процедури PAIR, що сприяло регресії уражень, хоча й потребувало продовження терапії через виявлені ускладнення. Отримані спостереження підкреслюють важливість ретельного збору епідеміологічного анамнезу, особливо щодо перебування в ендемічних регіонах, а також демонструють ефективність поєднання PAIR і фармакотерапії в умовах неендемічних країн.

Стаття [3] присвячена опису випадку розвитку гепатотоксичної реакції під час тривалої терапії альбендазолом у пацієнта з альвеолярним ехінококозом, коли хірургічне лікування було неможливим. Незважаючи на те, що альбендазол є засобом вибору при цьому захворюванні, наведені дані демонструють ризик виникнення серйозних побічних ефектів навіть за стандартних схем лікування. Перехід на альтернативний препарат забезпечив покращення стану пацієнта. Робота підкреслює важливість регулярного моніторингу функції печінки та обґрунтовує потребу в безпечніших терапевтичних варіантах для хворих, які отримують тривале антипаразитарне лікування.

Дослідниками з материкового Китаю [4] представлено аналіз застосування альбендазолу в пацієнтів з кістозним і альвеолярним ехінококозом. Спостереження показали, що тривала терапія сприяє зменшенню розмірів уражень, послабленню клінічних проявів та загальній стабілізації перебігу хвороби. Найкращі результати відзначали на ранніх стадіях, тоді як більш поширені або множинні ураження вимагали довшого лікування. Автори

наголошують, що альбендазол залишається основним терапевтичним засобом, особливо коли хірургічне втручання є обмеженим або недоцільним.

У клінічному спостереженні [5], проведеному в Уругваї, оцінювали ефективність фармакологічного лікування кістозного ехінококозу із застосуванням альбендазолу як у режимі монотерапії, так і в комбінації з празиквантелом у перед- та післяопераційному періодах. Отримані результати засвідчили високу терапевтичну ефективність медикаментозного підходу, що проявлялася у значному зменшенні активності або повному регресі паразитарних кіст у більшості пацієнтів. Комбінована терапія продемонструвала особливо сприятливі клінічні результати без підвищення летальності. Дослідження підтвердило, що фармакологічне лікування може розглядатися не лише як допоміжний або паліативний метод, а й як потенційно радикальна стратегія, зокрема у хворих із множинними ураженнями або високим ризиком хірургічного втручання, за умови тривалого динамічного спостереження.

Робота була [6] присвячена аналізу терапевтичного потенціалу наноструктурованих форм альбендазолу при лікуванні кістозного ехінококозу. Показано, що інкапсуляція препарату в наночастинки суттєво покращує його проникнення в ехінококові кісти та призводить до більш інтенсивного пригнічення росту й життєздатності протосколексів *Echinococcus granulosus*. Порівняно з традиційною лікарською формою, наночастинковий альбендазол характеризувався підвищеною біодоступністю, посиленою протипаразитарною активністю та пролонгованою дією. Автори роблять висновок, що застосування нанотехнологічних систем доставки є перспективним підходом для підвищення ефективності терапії ехінококозу, особливо у випадках великих або множинних кіст, резистентних до стандартного лікування.

Авторами публікації [7] представлено клінічний випадок повторної активації токсокарозу після проведення повного курсу терапії альбендазолом. Незважаючи на початкову відповідь на лікування, з часом у пацієнта відмічалось відновлення характерних клінічних проявів та лабораторних

показників паразитарної інвазії, що свідчило про персистенцію або рецидив інфекції. Повторне застосування альбендазолу забезпечило лише часткове клінічне покращення. Наведений випадок демонструє складність лікування токсокарозу та можливість його хронічного перебігу, особливо за умов тривалого контакту з джерелами інвазії. Автори підкреслюють доцільність тривалого динамічного спостереження, розширеної діагностики та індивідуалізації терапевтичної тактики.

Дослідження [8] присвячено результатам застосування альбендазолу як єдиного терапевтичного засобу у дітей з кістозним ехінококозом. Дослідження охоплювало пацієнтів із різними стадіями розвитку ехінококових кіст, яким призначали тривале лікування препаратом у поєднанні з регулярним радіологічним контролем. У більшості випадків відмічено зменшення розмірів кіст та їх трансформацію в дегенеративні або кальциновані форми. Небажані явища спостерігалися нечасто та не потребували відміни терапії. Автори дійшли висновку, що монотерапія альбендазолом є результативним і безпечним підходом у лікуванні ехінококозу в дитячому віці, зокрема за відсутності показань або можливості хірургічного втручання.

Запропоновані у роботі підходи [9] дозволили оцінити клінічну доцільність поєданого застосування альбендазолу та празиквантелу при лікуванні кістозного ехінококозу. Аналіз клінічних і візуалізаційних показників засвідчив, що комбінований підхід забезпечує інтенсивнішу редукцію ехінококових кіст, глибші дегенеративні зміни паразитарних елементів та зниження внутрішньокістозного тиску порівняно з монотерапією. У пацієнтів із недостатньою відповіддю на альбендазол додавання празиквантелу сприяло підвищенню ефективності лікування. Небажані явища мали переважно помірний характер. Автори зазначають, що така терапевтична стратегія є перспективною альтернативою у складних та резистентних формах ехінококозу.

У роботі вперше продемонстровано переваги нанокапсульованої форми альбендазолу щодо протипротосколексної активності порівняно з традиційним

препаратом [10]. Використання нанотехнологічної системи доставки забезпечило суттєве підвищення проникнення та біодоступності діючої речовини, що зумовило значно інтенсивніше знищення протосколексів *Echinococcus granulosus* в умовах *in vitro*. Запропонована нанокапсульна форма характеризувалася підвищеною стабільністю та керованим вивільненням препарату, що є принципово новим підходом до подолання обмеженої проникності альбендазолу в кістозні структури. Автори підкреслюють, що впровадження таких інноваційних систем доставки відкриває нові можливості для підвищення ефективності фармакотерапії ехінококозу, особливо у складних і терапевтично резистентних випадках.

Альбендазол у лікуванні трихурузу: клінічна ефективність та ризики резистентності

Результати досліджень, наведені в роботі [11] дозволили зробити порівняльну оцінку ефективності стандартної терапії альбендазолом та його фіксованої комбінації з івермектином при кишкових нематодозах. Отримані результати показали, що комбінований підхід забезпечує більш виражене зниження паразитарного навантаження та вищі показники клінічного одужання порівняно з монотерапією. Найбільш помітна перевага комбінованої терапії спостерігалася при трихуриазі. Автори дійшли висновку, що поєднання альбендазолу з івермектином є перспективним варіантом для підвищення ефективності програм масового лікування ґрунтово-передаваних гельмінтозів.

В анотації роботи [12] представлено результати клінічного дослідження, у якому порівнювали ефективність фіксованої комбінації івермектину з альбендазолом та стандартної монотерапії альбендазолом при лікуванні ґрунтово-трансмисивних гельмінтозів. Отримані дані переконливо свідчать, що комбінована лікарська форма забезпечує суттєво вищу терапевтичну ефективність, зокрема щодо трихуриазу та анкілостомозу, порівняно з традиційним підходом. Водночас профіль безпеки фіксованої комбінації залишався зіставним із монотерапією, без зростання частоти або тяжкості побічних реакцій. Автори підкреслюють, що поєднання двох

протипаразитарних засобів у фіксованій формі значно підвищує клінічні результати лікування та відкриває нові перспективи для підвищення ефективності програм контролю та масової дегельмінтизації ґрунтово-передаваних гельмінтних інфекцій.

Випадок інфікування людини нематодою *Trichuris incognita*, яка продемонструвала низьку чутливість до лікування альбендазолом та івермектином описано в публікації [13]. Незважаючи на проведення стандартного лікування, у пацієнта зберігалися клінічні прояви, а результати лабораторних досліджень свідчили про нетипово низьку ефективність протипаразитарних препаратів. Застосування методів геномної ідентифікації дозволило встановити, що збудником є *T. incognita* — вид, який раніше розглядався як специфічний паразит тварин. Отримані дані вказують на потенційну небезпеку міжвидової передачі та можливу наявність природної або набутої резистентності у нетипових для людини паразитів, що підкреслює необхідність використання молекулярних методів діагностики та перегляду стандартних терапевтичних підходів у випадках атипового або резистентного трихурузу.

У межах дослідження, проведеного в Уганді [14], здійснено порівняльну оцінку терапевтичної ефективності альбендазолу в режимі монотерапії та у поєднанні з івермектином при лікуванні ґрунтово-трансмисивних гельмінтозів. Обстеження охоплювало школярів із регіонів із високою ендемічністю трихурузу. Застосування комбінованої схеми супроводжувалося істотно вищими показниками елімінації інвазії та більш вираженим зниженням інтенсивності яйцевиділення *Trichuris trichiura*, тоді як ізольоване застосування альбендазолу характеризувалося обмеженою клінічною ефективністю. Водночас при аскаридозі та анкілостомозі відмінності між досліджуваними терапевтичними підходами були менш значущими. Отримані результати свідчать про доцільність використання комбінованих схем лікування в регіонах із підвищеною резистентністю до альбендазолу та обґрунтовують необхідність

корекції програм масової дегельмінтизації з урахуванням локальних епідеміологічних особливостей.

Порівняльний аналіз традиційного паразитологічного методу Като–Кац та молекулярної PCR-діагностики наведено у дослідженні [15] з метою більш об'єктивної оцінки терапевтичної відповіді на лікування альбендазолом. Роботу виконано в регіоні з високою ендемічністю *Trichuris trichiura*. Показано, що застосування методу Като–Кац після дегельмінтизації може занижувати інтенсивність залишкової інвазії, створюючи уявлення про нижчу чутливість паразита до препарату. Водночас використання PCR-аналізу дозволило виявити субклінічні та низькоінтенсивні форми персистоючої інфекції, що свідчить про виражений, хоча й не завжди повністю елімінуючий, терапевтичний ефект альбендазолу. Отримані результати підтверджують високу активність препарату щодо *T. trichiura* та демонструють, що обмеження у точності традиційних діагностичних методів можуть маскувати реальні переваги альбендазолу, зокрема його здатність значно знижувати паразитарне навантаження. Автори обґрунтовують доцільність поєднання класичних і молекулярних методів контролю для адекватної оцінки ефективності антигельмінтної терапії.

Публікація [16], присвячена когортному дослідженню, проведеному в Танзанії. У ньому наведено порівняльну оцінку клінічної ефективності комбінованої терапії альбендазолом у поєднанні з івермектином та монотерапії альбендазолом у дітей, інфікованих ґрунтово-трансмисивними гельмінтами. Отримані дані свідчать, що застосування комбінованої схеми забезпечувало більш виражене зниження інтенсивності інвазії *Trichuris trichiura* та анкілостом порівняно з використанням лише альбендазолу. Водночас при аскаридозі істотних відмінностей між двома терапевтичними підходами не виявлено, що підтверджує високу чутливість *Ascaris lumbricoides* до альбендазолу. Важливо, що комбіноване лікування характеризувалося доброю переносимістю, а зафіксовані побічні реакції мали легкий характер і не вимагали припинення терапії. Автори роблять висновок про перспективність використання

комбінованих схем як засобу підвищення ефективності програм масової дегельмінтизації в регіонах із підвищеним епідеміологічним ризиком.

У дослідженні [17], проведеному в регіоні перуанської Амазонії серед дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, було оцінено клінічну ефективність одноразового застосування альбендазолу при ґрунтово-трансмисивних гельмінтозах. Отримані результати засвідчили високу терапевтичну відповідь при аскаридозі, тоді як ефективність монотерапії щодо трихуридозу залишалася обмеженою. У дітей із персистуючою або рецидивною інфекцією *Trichuris trichiura* застосування комбінованої схеми альбендазолу з івермектином суттєво покращувало результати лікування, забезпечуючи більш повну елімінацію паразита та зниження інтенсивності інвазії. Водночас використання лише альбендазолу асоціювалося з підвищеним ризиком терапевтичної недостатності, особливо при трихуридозі, що підкреслює доцільність застосування комбінованих підходів у ендемічних регіонах.

Деталізована оцінка терапевтичної ефективності альбендазолу при анкілостомозі серед дорослого населення Гани була представлена в роботі [18]. Спостереження після одноразового застосування препарату засвідчили виражене зниження паразитарного навантаження та високі показники клінічного одужання. Водночас встановлено, що результативність лікування значною мірою залежить від початкової інтенсивності інвазії: у пацієнтів із масивним зараженням ефект терапії був менш вираженим. Застосування альбендазолу супроводжувалося доброю переносимістю, а зареєстровані побічні реакції мали легкий і транзиторний характер. Автори наголошують, що, незважаючи на збережену активність альбендазолу щодо анкілостом, відмінності в ефективності між регіонами зумовлюють необхідність систематичного епідеміологічного та фармакологічного моніторингу з метою своєчасного виявлення ознак зниження чутливості паразитів.

У порівняльному дослідженні, проведеному у Східній Ефіопії, проаналізовано терапевтичну ефективність альбендазолу та мебендазолу у дітей, інфікованих ґрунтово-трансмисивними гельмінтами [19]. Результати

лікування засвідчили вищу активність альбендазолу щодо *Ascaris lumbricoides*, тоді як стосовно анкілостом і *Trichuris trichiura* ефективність обох препаратів була зіставною та помірною. Мебендазол демонстрував нижчі показники виліковування при аскаридозі, однак його дія щодо інших збудників практично не відрізнялася від альбендазолу. Аналіз зниження інтенсивності інвазії показав найбільш виражений ефект для *A. lumbricoides* при застосуванні обох лікарських засобів, тоді як для анкілостом і *T. trichiura* цей показник залишався обмеженим. Автори наголошують, що, попри збережену доцільність використання альбендазолу та мебендазолу в програмах масової дегельмінтизації, їхня ефективність істотно варіює залежно від виду паразита та локальних епідеміологічних умов.

У рандомізованому дослідженні проведено порівняльну оцінку ефективності альбендазолу в режимі монотерапії та різних комбінованих схем лікування при інвазії *Trichuris trichiura*. Результати засвідчили обмежену терапевтичну дію альбендазолу при його ізольованому застосуванні, що проявлялося низькими показниками елімінації паразита. Натомість використання комбінованих режимів із залученням мебендазолу, івермектину або їх поєднання забезпечувало більш виражене зниження паразитарного навантаження та вищу частоту клінічного одужання. Отримані дані свідчать про потенційне формування зниженої чутливості *T. trichiura* до альбендазолу та обґрунтовують доцільність включення комбінованих терапевтичних підходів до програм масового контролю ґрунтово-трансмісивних гельмінтозів [20].

З огляду на варіабельність терапевтичної відповіді на антигельмінтні препарати в ендемічних регіонах, у Малайзії було проведено дослідження з метою оцінки впливу режиму дозування альбендазолу на ефективність лікування ґрунтово-трансмісивних гельмінтозів серед школярів [21]. Порівняння стандартної одноразової схеми з багаторазовим застосуванням препарату протягом кількох днів показало, що пролонгований курс забезпечує суттєво кращі результати при інвазії *Trichuris trichiura* та анкілостомами. Водночас щодо *Ascaris lumbricoides* обидва режими демонстрували зіставно

високу ефективність. Лікування добре переносилося, а зафіксовані небажані реакції мали легкий та минулий характер. Автори дійшли висновку, що у регіонах зі складною епідеміологічною ситуацією та зниженою чутливістю трихурів до стандартних схем доцільним є застосування багаторазового режиму дозування альбендазолу.

З метою оцінки терапевтичної результативності стандартної схеми дегельмінтизації в умовах ендемічного регіону в південній Ефіопії було проведено дослідження серед школярів, інфікованих ґрунтово-трансмисивними гельмінтами. Аналіз ефективності одноразового застосування альбендазолу у дозі 400 мг засвідчив високу чутливість анкілостом, що проявлялося значними показниками елімінації паразита та зниження інтенсивності інвазії. Для *Ascaris lumbricoides* терапевтична відповідь була помірною, тоді як щодо *Trichuris trichiura* ефективність одноразового режиму залишалася обмеженою. Подальше спостереження виявило істотну частоту повторного зараження, особливо при трихурозі, що свідчить про швидке відновлення інвазії в умовах збереженого епідеміологічного тиску. Наявність коінфекцій кількома видами гельмінтів була ідентифікована як значущий чинник ризику реінфекції. Автори доходять висновку, що однодозова терапія альбендазолом є доцільною для контролю анкілостомозу, проте має обмеження при лікуванні аскаридозу та є недостатньо ефективною щодо трихурозу, що обґрунтовує необхідність впровадження альтернативних або комбінованих терапевтичних підходів [22].

У межах систематичного огляду [23] та метааналізу було здійснено комплексну оцінку терапевтичної активності альбендазолу щодо основних збудників ґрунтово-трансмисивних гельмінтозів. Узагальнення результатів значної кількості клінічних досліджень засвідчило високу ефективність препарату при аскаридозі, задовільну — щодо анкілостомозу та обмежену — при трихурозі. Аналіз також виявив істотну міжрегіональну варіабельність терапевтичної відповіді, а також негативний вплив змішаних інвазій на результати лікування. Автори підкреслюють необхідність перегляду стандартних схем терапії та обґрунтовують доцільність використання

комбінованих підходів замість монотерапії альбендазолом у регіонах зі зниженою чутливістю паразитів.

В умовах ендемічного поширення ґрунтово-трансмисивних гельмінтозів у Центральному Тігреї (Ефіопія) було проведено епідеміологічне дослідження [24], спрямоване на оцінку терапевтичної ефективності альбендазолу серед школярів віком 6–15 років. Загалом обстежено понад тисячу дітей із використанням методу Като–Кац та стандартної мікроскопії, у результаті чого у значній частці учасників виявлено моно- або змішані інвазії СТГ, для лікування яких застосовували одноразову дозу альбендазолу. Ефективність терапії визначали за ступенем зменшення інтенсивності яйцевиділення. Найбільш виражений протипаразитарний ефект спостерігався при анкілостомозі, дещо нижчий — при аскаридозі, тоді як щодо *Trichuris trichiura* терапевтична відповідь залишалася обмеженою. Подальший аналіз показав, що на результати лікування істотно впливали демографічні та екологічні чинники, зокрема вік дітей, джерело питної води та вихідна інтенсивність інвазії. Кращі показники спостерігалися у молодших школярів, тоді як споживання неочищеної води та наявність множинних гельмінтних інфекцій асоціювалися зі зниженням ефективності дегельмінтизації. Отримані дані підтверджують, що дія альбендазолу значною мірою залежить від виду паразита та локального епідеміологічного контексту, що обґрунтовує необхідність диференційованих і регіонально адаптованих підходів до контролю СТГ в ендемічних зонах.

Дослідження, проведені у Руанді, були спрямоване на оцінку профілю безпеки та переносимості одночасного застосування альбендазолу й празиквантелу в межах програм контролю гельмінтозів [25]. Аналіз результатів у великій когорті учасників показав, що комбінована терапія загалом добре переноситься, а зареєстровані небажані явища мали переважно легкий або помірний характер і включали диспептичні скарги та транзиторні загальні симптоми. Випадки серйозних побічних реакцій фіксувалися поодинокі. Отримані дані свідчать про сприятливий профіль безпеки поєднаного застосування альбендазолу та празиквантелу й підтверджують можливість їх

безпечної інтеграції у масові програми лікування шистосомозу та ґрунтово-трансмисивних гельмінтозів.

Анкілостомідоз: сучасні підходи до терапії з використанням альбендазолу

У межах дослідження [26] було здійснено порівняльну оцінку ефективності масової хіміопрфілактики (MDA) із застосуванням двох схем лікування: потрійної комбінації IDA (івермектин + діетилкарбамазин + альбендазол) та подвійної схеми DA (діетилкарбамазин + альбендазол) щодо інфекцій, спричинених анкілостомами та *Strongyloides stercoralis*. На початковому етапі дослідження поширеність анкілостом була високою і практично однаковою в обох групах. Через 12 місяців після проведення MDA у населених пунктах, де застосовували схему IDA, спостерігалось значно більш виражене зниження поширеності анкілостом порівняно з групою DA. Аналогічна тенденція відзначалася й щодо *S. stercoralis*: показники серопозитивності істотно зменшилися в обох групах, однак у популяції, охопленій схемою IDA, ефект був більш вираженим. Багатофакторний логістичний аналіз з урахуванням віку, статі, охоплення лікуванням і вихідної поширеності підтвердив, що застосування схеми IDA забезпечувало приблизно на 45 % вищий рівень зниження поширеності анкілостом порівняно зі схемою DA. Автори дійшли висновку, що MDA із застосуванням комбінації івермектину, діетилкарбамазину та альбендазолу є більш ефективною стратегією контролю анкілостомозу та *S. stercoralis* у досліджуваній популяції та має додаткові переваги для громадського здоров'я, виходячи за межі цільової боротьби з лімфатичним філяріозом.

Проведений метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень був спрямований на порівняння ефективності комбінованої терапії івермектином у поєднанні з альбендазолом та схем монотерапії із застосуванням лише альбендазолу або лише івермектину при ґрунтово-трансмисивних гельмінтозах [27]. Узагальнення результатів восьми досліджень, що включали декілька вибірок, показало суттєву перевагу комбінованого підходу при лікуванні трихурузу, яка проявлялася значно вищою ймовірністю досягнення елімінації

збудника. Водночас при аскаридозі та анкілостомозі статистично значущих відмінностей між комбінованою терапією та монотерапією не виявлено. Аналіз безпеки засвідчив зіставний профіль небажаних явищ у всіх досліджуваних групах. Отримані результати підтверджують, що комбіновані схеми лікування можуть мати вибіркові переваги щодо окремих видів гельмінтів без зростання ризику побічних реакцій, а також підкреслюють необхідність адаптації терапевтичних стратегій з урахуванням паразитологічної структури інфекцій і цілей громадського здоров'я, що виходять за межі суто програм контролю лімфатичного філяріозу.

У масштабному дослідженні за участю школярів проаналізовано профіль безпеки масового застосування альбендазолу в межах програм профілактики ґрунтово-трансмисивних гельмінтозів [28]. Препарат отримали кілька тисяч дітей, при цьому небажані явища реєструвалися відносно рідко та мали переважно легкий і транзиторний характер, зокрема у вигляді шлунково-кишкових скарг і неспецифічних неврологічних симптомів. Випадків серйозних побічних реакцій не виявлено. Отримані дані підтверджують сприятливий профіль безпеки альбендазолу при одноразовому застосуванні та обґрунтовують можливість його широкого і безпечного використання в масових дегельмінтизаційних кампаніях, спрямованих на зниження поширеності ґрунтово-трансмисивних гельмінтних інфекцій у дитячих популяціях.

В одному з досліджень [29] було проаналізовано можливий вплив вихідної різноманітності кишкової мікробіоти на ефективність терапії альбендазолом у пацієнтів з анкілостомозом. На підставі аналізу зразків калу встановлено, що частка клінічного одужання після лікування залишалася помірною. Порівняльна оцінка показників альфа- та бета-різноманітності кишкової мікробіоти не виявила статистично значущих відмінностей між пацієнтами з успішною та неуспішною терапевтичною відповіддю. Аналогічно, аналіз диференційної представленості таксонів на рівні філумів, родин і родів не засвідчив чітких асоціацій із результатами лікування. Спроби використання

моделей машинного навчання для прогнозування терапевтичної відповіді також не дали переконливих результатів. Автори дійшли висновку, що наявні дані не підтверджують суттєвого впливу вихідного складу кишкової мікробіоти на ефективність альбендазолу, водночас підкреслюючи доцільність подальших досліджень із залученням тривалого динамічного спостереження та функціональних метагеномних підходів.

У дослідженні [30], проведеному серед дітей із переміщених громад М'янми, які проживають у таборах на території Бангладеш, було проаналізовано результати застосування альбендазолу в межах програм масової дегельмінтизації. Оцінку поширеності інвазій *Ascaris spp.*, *Trichuris trichiura* та анкілостом здійснювали до та після проведення лікування. Отримані дані засвідчили найвищу терапевтичну відповідь при аскаридозі, помірну — щодо анкілостомозу та обмежену — при трихурозі. Подальше спостереження виявило значну частоту повторного зараження протягом кількох місяців, що відображає інтенсивну трансмісію гельмінтів у перенаселених умовах проживання. Автори дійшли висновку, що в середовищах із високим рівнем ендемічності ефективність стандартних схем альбендазолу може бути зниженою, у зв'язку з чим доцільним є впровадження модифікованих або комбінованих стратегій масової дегельмінтизації.

Лімфатичний філяріоз: альбендазол у комбінованій терапії

У межах довготривалої національної програми контролю лімфатичного філяріозу в Буркіна-Фасо було проаналізовано ефективність масової профілактичної терапії із застосуванням івермектину в поєднанні з альбендазолом у перериванні трансмісії інфекції, спричиненої *Wuchereria bancrofti*. Оцінка результатів за період 2001–2017 років охопила десятки ендемічних адміністративних районів і засвідчила високий рівень охоплення населення лікуванням. У переважній більшості районів досягнуто показників, що відповідають критеріям переривання передачі збудника. Стійке зниження поширеності антигенемії та мікрофіляремії підтверджує ефективність обраної стратегії, водночас автори зазначають необхідність подальших цільових зусиль

для повного досягнення глобальних цілей елімінації лімфатичного філяріозу, визначених Всесвітньою організацією охорони здоров'я [31].

У межах оцінки результативності програм масової хіміопрфілактики в Папуа–Новій Гвінеї було проаналізовано випадки збереження мікрофіляремії після застосування комбінованої схеми IDA, що включає івермектин, діетилкарбамазин та альбендазол [32]. Незважаючи на високе охоплення населення лікуванням, у невеликої групи осіб через рік після MDA зберігалися ознаки інфекції. Повторне обстеження підтвердило персистенцію мікрофілярій у цих пацієнтів і в більш віддалені терміни спостереження. Водночас проведення повторного курсу лікування під безпосереднім контролем призводило до елімінації паразита у переважної більшості випадків. Додатковий аналіз дотримання режиму прийому препаратів показав, що збереження інфекції було переважно пов'язане з неповним або фактичним неприйомом попередньої дози. Отримані результати підтверджують високу ефективність схеми IDA та свідчать, що поодинокі невдачі масового лікування зумовлені головним чином проблемами комплаєнсу, а не зниженням чутливості збудника до терапії.

У контексті постінтервенційного епідеміологічного нагляду за лімфатичним філяріозом у Малі було оцінено доцільність застосування ксено-моніторингу, що поєднує ентомологічний збір комарів і серологічне обстеження населення, після завершення програм масового розподілу івермектину та альбендазолу [33]. Дослідження проведено в регіоні Bougouni–Yanfolila (Сікассо) з охопленням значної кількості комарів і зразків крові від осіб віком від шести років. Отримані результати засвідчили надзвичайно низький рівень залишкових ознак трансмісії як серед населення, так і серед векторів *Culex spp.*. Аналіз витрат показав, що запропонований підхід є економічно вигіднішим порівняно з традиційними методами нагляду. Автори дійшли висновку, що ксено-моніторинг є практичним, легко впроваджуваним інструментом, який ефективно доповнює існуючі системи епіднагляду та має

потенціал для масштабування на інші регіони з метою оцінки переривання трансмісії після MDA.

З метою оцінки результативності та безпеки сучасних стратегій масової хіміопрофілактики в Кенії було проведено спостережне дослідження за участю майже дев'яти тисяч мешканців ендемічних територій. Дослідження було спрямоване на аналіз ефектів застосування трикомпонентної схеми IDA, що поєднує івермектин, діетилкарбамазин та альбендазол, у профілактиці лімфатичного філяріозу. Після двох раундів MDA зафіксовано суттєве зниження поширеності циркулюючих філяріальних антигенів, а також прогресивне очищення організму від антигенемії впродовж перших місяців після лікування. Моніторинг безпеки засвідчив, що небажані явища виникали відносно часто, однак мали переважно легкий або помірний характер і були транзиторними. Автори дійшли висновку, що схема IDA характеризується прийнятним профілем безпеки, доброю переносимістю та є доцільною для широкого застосування в програмах елімінації лімфатичного філяріозу на популяційному рівні [34].

У Папуа–Новій Гвінеї було проаналізовано альтернативні підходи до моніторингу та оцінки ефективності масової хіміопрофілактики із застосуванням трикомпонентної схеми IDA (івермектин, діетилкарбамазин та альбендазол) у програмах контролю лімфатичного філяріозу. Результати засвідчили високу результативність MDA щодо зниження показників інфекції після одного раунду лікування [35]. Використання сучасних аналітичних і просторових методів нагляду дозволило точніше визначати осередки підвищеного ризику порівняно з традиційними підходами. Автори дійшли висновку, що в регіонах із низькою вихідною ендемічністю однократне масове лікування за схемою IDA може бути достатнім для досягнення програмних цілей, тоді як подальші втручання доцільно спрямовувати вибірково на окремі підрегіони.

У Кенії в межах програм елімінації лімфатичного філяріозу було впроваджено масову медикаментозну терапію із застосуванням комбінації

івермектину, діетилкарбамазину та альбендазолу (IDA), спрямовану на прискорення переривання передачі інфекції [36]. Отримані дані свідчать про істотне зниження поширеності маркерів інфікування та ефективне очищення циркулюючих філяріальних антигенів у пролікованих осіб. Разом із цим спостереження показали, що більшість побічних реакцій після масового лікування мали легкий або помірний характер і не обмежували можливість широкого застосування схеми. Загалом результати підтверджують практичну здійсненність IDA-терапії в умовах національних програм охорони здоров'я, її високу ефективність у зниженні тягаря лімфатичного філяріозу та прийнятний профіль безпеки.

У дослідженні [37] проаналізовано фармакокінетичну поведінку альбендазолу та його біоактивного метаболіту — альбендазол-сульфоксиду — у хворих на лімфатичний філяріоз. Отримані результати свідчать про суттєву міжіндивідуальну варіабельність системної експозиції препарату, що потенційно зумовлює відмінності в терапевтичній відповіді. Встановлено взаємозв'язок між фармакокінетичними характеристиками та динамікою зниження мікрофіляремії після лікування. На підставі цих спостережень автори підкреслюють доцільність індивідуалізації або корекції схем дозування з урахуванням фармакокінетичних особливостей пацієнтів, оскільки стандартні режими можуть бути недостатньо ефективними за умов зниженої абсорбції препарату.

Авторами роботи [38] було здійснено порівняльну оцінку ефективності та безпеки схем лікування на основі альбендазолу та івермектину у дорослих пацієнтів із низьким рівнем мікрофіляремії *Loa loa*. Обидва підходи забезпечували суттєве зниження паразитарного навантаження, при цьому терапія івермектином демонструвала дещо вищу швидкість елімінації мікрофілярій. Динаміка еозинофілії була зіставною між групами лікування. Альбендазол характеризувався вираженою мікрофілярицидною активністю та доброю переносимістю. Автори підкреслюють доцільність подовженого

періоду спостереження для оцінки стабільності досягнутого терапевтичного ефекту.

Альбендазол у лікуванні нейроцистицеркозу

Аналіз віддалених клінічних наслідків нейроцистицеркозу у пацієнтів після проведення терапії альбендазолом продемонстровано у роботі [39]. Отримані результати свідчать, що у значної частини хворих зберігаються неврологічні прояви протягом тривалого періоду після лікування, зокрема рецидиви судом та хронічний головний біль. Наявність залишкових кальцинованих уражень асоціювалася з підвищеним ризиком пізніх ускладнень. Водночас істотних відмінностей між пацієнтами, які отримували альбендазол, та контрольною групою не виявлено. Автори підкреслюють, що навіть за умов ефективної протипаразитарної терапії нейроцистицеркоз може мати тривалі наслідки, що обґрунтовує необхідність удосконалення лікувальних підходів і довготривалого клінічного нагляду.

У публікації [40] представлено клінічний випадок успішного медикаментозного лікування орбітального цистицеркозу із застосуванням альбендазолу. Захворювання проявлялося больовим синдромом, набряком та обмеженням рухливості ока, а інструментальні методи дослідження підтвердили наявність цистицерка в орбітальній ділянці. Проведена терапія альбендазолом супроводжувалася швидким клінічним покращенням і регресом кістозного ураження. Автори зазначають, що в окремих випадках орбітального цистицеркозу ефективними можуть бути короткі курси протипаразитарного лікування, що має практичне значення для зменшення ризику побічних ефектів і підвищення прихильності пацієнтів до терапії.

Онкологічні та інші ефекти альбендазолу

Гепатоцелюлярна карцинома є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин печінки та характеризується високою агресивністю, схильністю до рецидивування й обмеженою ефективністю наявних терапевтичних підходів. Сучасні дослідження зосереджені на пошуку нових протипухлинних агентів, зокрема шляхом репозиціонування відомих лікарських засобів із встановленим

профілем безпеки. У цьому контексті альбендазол, добре відомий протипаразитарний препарат, привертає увагу як потенційний інгібітор ключових молекулярних шляхів, задіяних у підтриманні злоякісного фенотипу пухлинних клітин.

У дослідженні [41] було оцінено протипухлинний потенціал альбендазолу на моделях клітин гепатоцелюлярної карциноми та з'ясували молекулярні механізми його дії. Показано, що препарат негативно впливає на властивості пухлинних клітин, асоційовані зі стовбуровістю, а також знижує їх проліферативну активність, інвазивний потенціал і здатність до формування тривимірних клітинних структур. Ключовим механізмом дії визначено інгібування сигнального шляху NF- κ B, що супроводжувалося пригніченням експресії генів, залучених до підтримання виживання та стовбурових характеристик пухлинних клітин. Отримані результати свідчать про перспективність альбендазолу як компонента таргетної або ад'ювантної терапії гепатоцелюлярної карциноми у складі комбінованих протипухлинних схем.

Цитотоксична активність альбендазолу щодо різних ліній пухлинних клітин була досліджена авторами роботи [42]. Встановлено, що препарат спричиняє порушення клітинного циклу та ініціює апоптоз, істотно знижуючи життєздатність злоякісних клітин за концентрацій, нижчих від тих, що зазвичай застосовуються в протипаразитарній терапії. Вираженість ефекту варіювала залежно від типу клітинної лінії та її генетичного профілю. Механістичні дослідження виявили дестабілізацію мікротубулярного апарату та пригнічення енергетичного обміну клітин. Автори відзначають перспективність альбендазолу як потенційного протипухлинного засобу та наголошують на необхідності подальших доклінічних досліджень для деталізації механізмів дії й оптимізації режимів застосування.

У роботі [43] розглянуто можливість підвищення протипухлинної ефективності альбендазолу шляхом застосування нанотехнологічних систем доставки. Зокрема, антикарциномний потенціал препарату досліджували на клітинній лінії HepG2 із використанням наноструктурованих ліпідних носіїв.

Отримані результати свідчать, що такі носії істотно покращують внутрішньоклітинне надходження та накопичення альбендазолу, що супроводжується посиленням його цитотоксичної дії щодо клітин гепатоцелюлярної карциноми порівняно з традиційною лікарською формою. Автори зазначають, що впровадження подібних нанотехнологічних платформ відкриває перспективи репозиціонування альбендазолу як протипухлинного засобу, хоча клінічне підтвердження цих підходів наразі відсутнє.

Дослідження протипухлинної активності альбендазолу при гепатоцелюлярній карциномі з урахуванням залучення сигнального шляху WWOX представлено у дослідженні [44]. Показано, що препарат ефективно пригнічує проліферацію пухлинних клітин, стимулює апоптотичні процеси та знижує їх міграційний потенціал. Встановлено, що дія альбендазолу асоціюється з активацією експресії гена-супресора WWOX, що супроводжується інгібуванням сигнальних каскадів, відповідальних за клітинний ріст і виживання. В експериментах на тваринних моделях застосування альбендазолу призводило до зменшення пухлинної маси та покращення показників виживаності. Автори роблять висновок, що модуляція активності WWOX є одним із ключових механізмів реалізації протипухлинного потенціалу альбендазолу.

У публікації [45] наведено клінічний випадок розвитку медикаментозно зумовленої алопеції на тлі застосування альбендазолу. Під час проведення стандартної терапії пацієнтка через певний час від початку лікування відзначила поступове посилення випадіння волосся. За результатами дерматологічного обстеження було встановлено телогенову ефлювіацію, імовірно пов'язану з токсичним впливом препарату на волосяні фолікули. Після відміни альбендазолу спостерігалось поступове відновлення росту волосся протягом наступних місяців. Автори наголошують, що попри рідкісність такого побічного явища, його слід враховувати в клінічній практиці, особливо за умов тривалого застосування препарату.

В оглядовій роботі систематизовано дані щодо подвійної фармакологічної ролі альбендазолу та мебендазолу як протипаразитарних і потенційних протипухлинних засобів. Розглянуто основні механізми їх дії, зокрема дестабілізацію мікротубулярного апарату, порушення перебігу клітинного циклу, активацію апоптозу, пригнічення ангиогенезу та інгібування онкогенних сигнальних каскадів. Проаналізовано результати доклінічних і клінічних досліджень, які вказують на можливість використання бензimidазольних похідних у стратегіях репозиціонування протиракових препаратів. Окрему увагу приділено аспектам дозування, фармакокінетики, біодоступності, а також перспективам комбінованого застосування з традиційними хіміотерапевтичними агентами. Автори наголошують на необхідності проведення масштабних клінічних досліджень для остаточного підтвердження ефективності цих сполук в онкологічній практиці [46].

Дослідження [47] представило аналіз нетипової біологічної активності альбендазолу, пов'язану з модифікацією факторів вірулентності *Pseudomonas aeruginosa*. В умовах *in vitro* препарат зменшував здатність бактерій до формування біоплівки, пригнічував продукцію піоціаніну та порушував функціонування системи кворум-сенсингу, яка відіграє ключову роль у регуляції патогенних властивостей мікроорганізмів. Крім того, альбендазол негативно впливав на бактеріальну рухливість і знижував ефективність інфікування клітин хазяїна. Хоча препарат не належить до класичних антибактеріальних засобів, його здатність модулювати вірулентність патогенів свідчить про потенціал використання як ад'ювантної терапії при інфекціях, спричинених резистентними штамми *P. aeruginosa*. Отримані результати розширюють уявлення про можливі напрями застосування добре відомого протигельмінтного засобу.

Сучасні підходи до синтезу альбендазолу та напрями їх удосконалення

Альбендазол є одним із найбільш широко застосовуваних протигельмінтних препаратів бензimidазольного ряду, що зумовлює постійний інтерес до вдосконалення методів його промислового та лабораторного синтезу. Сполука була вперше запатентована у Великій Британії у 1975 році Робертом Джуриком та Вассілісом Теодорідесом, що стало відправною точкою для розвитку низки синтетичних підходів до її одержання. З огляду на масштабне виробництво альбендазолу, ключового значення набувають оптимізація умов синтезу, підвищення сумарних виходів, зменшення кількості стадій, а також екологічна безпечність використовуваних реагентів і розчинників.

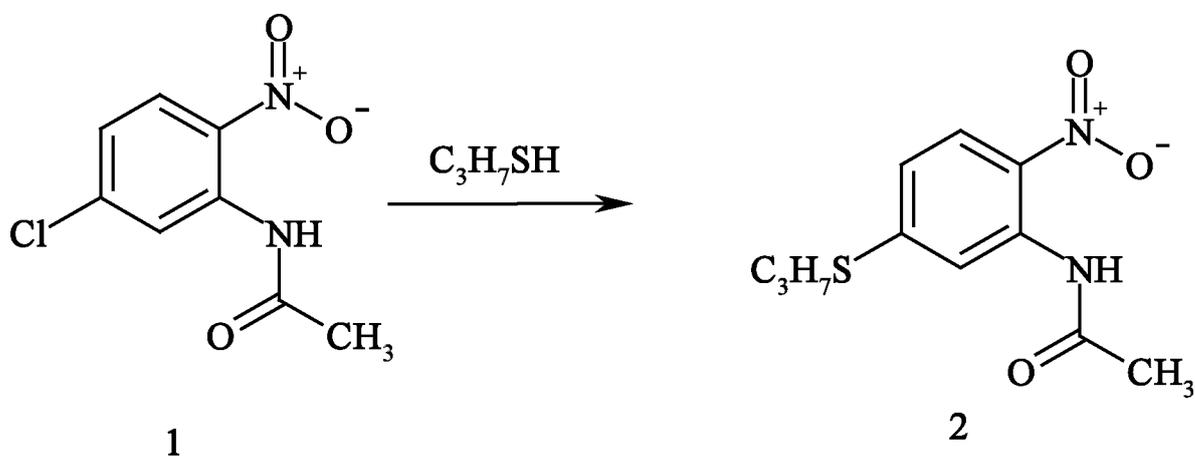
Особливу увагу в сучасних дослідженнях приділяють мінімізації утворення побічних продуктів, спрощенню стадій очищення та адаптації синтетичних схем до вимог «зеленої хімії», що є критично важливим для фармацевтичної промисловості. Класичний маршрут синтезу альбендазолу базується на тристадійному перетворенні 2-нітро-5-хлороаніліну, яке включає його ацилювання з утворенням відповідного ацетаніліду, нуклеофільне заміщення атома хлору пропілмеркаптановим фрагментом, відновлення нітрогрупи до діамінопохідного з подальшою гетероциклізацією до амінобензімідазолу та фінальне ацилювання метилхлорформіатом, у результаті чого утворюється цільова сполука — альбендазол.

Початкова стадія класичного синтезу альбендазолу ґрунтується на реакції нуклеофільного заміщення атома хлору в ароматичному кільці на тіопропільний фрагмент. Реакцію зазвичай проводять у середовищі полярних апротонних розчинників, таких як ацетон, ацетонітрил, диметилформамід або диметилсульфоксид, у присутності неорганічних або органічних основ. Найчастіше як основи застосовують карбонат калію, гідроксид калію або триетиламін, які забезпечують генерацію тіолят-аніону та сприяють перебігу реакції за механізмом S_NAr . Для досягнення прийнятної швидкості перетворення реакційну суміш піддають нагріванню, зазвичай упродовж

кількох годин, що дозволяє одержати цільовий тіоетер з відносно високим виходом.

Водночас дана стадія синтезу має низку суттєвих обмежень, які ускладнюють її масштабування та промислове впровадження. Ключовим недоліком є використання пропілмеркаптану, що належить до класу низькомолекулярних тіолів-одорантів. Ця сполука є легкою, високотоксичною рідиною з різко вираженим неприємним запахом і низькою температурою кипіння, що створює значні ризики для персоналу та довкілля. Застосування пропілмеркаптану у кількостях, необхідних для великотоннажного синтезу альбендазолу, потребує спеціального герметичного обладнання, ефективних систем вентиляції та утилізації відходів, що істотно підвищує вартість і складність технологічного процесу. Крім того, використання таких одорантних реагентів суперечить сучасним вимогам «зеленої хімії», що стимулює пошук альтернативних, безпечніших підходів до введення тіофрагмента у молекулу альбендазолу.

Стадія 1.



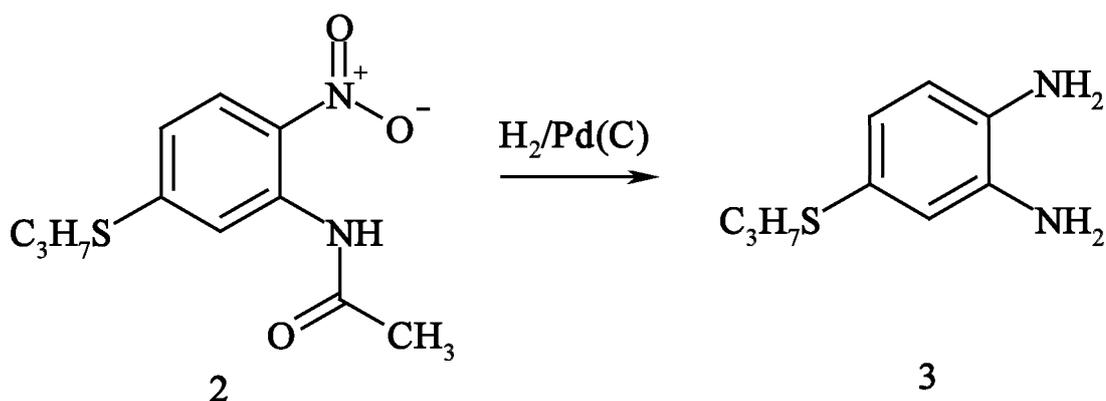
Друга стадія синтезу альбендазолу полягає у відновленні нітрогрупи до відповідної аміногрупи, що є ключовим перетворенням для подальшої гетероциклізації бензimidазольного ядра. Найбільш ефективним і технологічно відпрацьованим методом реалізації цієї стадії є каталітичне гідрування молекулярним воднем. Реакцію зазвичай проводять у середовищі полярних

протонних розчинників, найчастіше метанолу, за м'яких умов — при атмосферному тиску та помірній температурі. Як каталізатор використовують паладій, нанесений на активоване вугілля, який забезпечує високу швидкість відновлення та селективність процесу.

Застосування каталітичного гідрування дозволяє практично кількісно переводити нітрогрупу в аміногрупу без утворення значної кількості побічних продуктів, що позитивно впливає на сумарний вихід синтезу. Важливою перевагою цього підходу є простота ізоляції кінцевого амінопохідного, який, як правило, виділяється у високій чистоті та не потребує складних методів очищення. Крім того, використання водню як відновника відповідає сучасним принципам «зеленої хімії», оскільки є екологічно прийнятним і не супроводжується утворенням токсичних відходів.

Основним обмеженням даної стадії є чутливість каталізатора до домішок сірковмісних сполук, зокрема залишків пропілмеркаптану, які можуть призводити до його часткової або повної пасивації. У зв'язку з цим ефективно попереднє очищення проміжної сполуки після стадії тіоалкілування є критично важливим для забезпечення стабільної роботи каталізатора та відтворюваності високих виходів. Незважаючи на це, за умови належної підготовки субстрату каталітичне гідрування залишається одним із найбільш надійних і результативних методів відновлення нітрогруп у синтезі альбендазолу. Важливою особливістю цієї стадії є те, що в умовах каталітичного гідрування поряд із відновленням нітрогрупи одночасно відбувається деацилювання ацетанлідного фрагмента. Така «подвійна» трансформація дозволяє за один технологічний етап отримати відповідне діамінопохідне без необхідності проведення окремої стадії гідролізу захисної ацильної групи. Це суттєво спрощує синтетичну схему, зменшує кількість операцій, скорочує тривалість процесу та позитивно впливає на сумарний вихід і економічну ефективність синтезу.

Стадія 2.

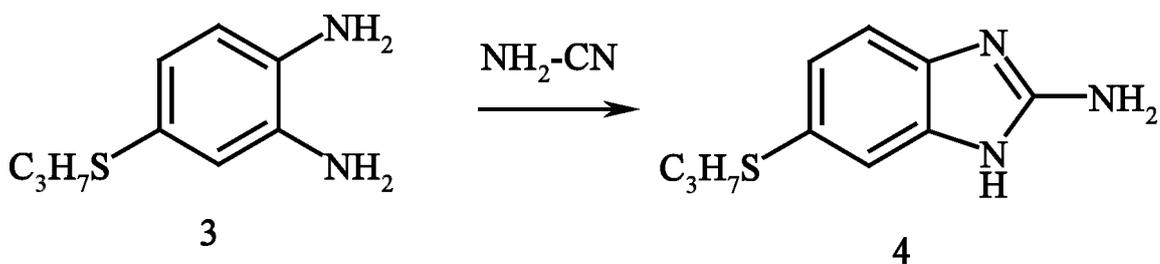


Ефективним і технологічно доцільним методом одержання 2-амінобензімідазолу 4 є конденсація ціанаміду з відповідним *o*-фенілендіаміном 3 у кислому середовищі. Реакція перебігає за м'яких умов, не потребує високих температур або застосування агресивних реагентів і характеризується доброю відтворюваністю. У кислому середовищі ціанамід активується та вступає в послідовну нуклеофільну атаку з аміногрупами фенілендіаміну, що приводить до утворення бензімідазольного гетероциклу з амінозаміщенням у положенні 2.

Процес супроводжується формуванням цільового продукту з високими виходами та мінімальною кількістю побічних сполук. Виділення 2-амінобензімідазолу з реакційної суміші є технологічно простим і здійснюється шляхом нейтралізації середовища з подальшою обробкою лугом, у результаті чого продукт осаджується та легко відфільтровується. Така схема не потребує використання органічних розчинників на стадії виділення та очищення, що істотно спрощує технологію.

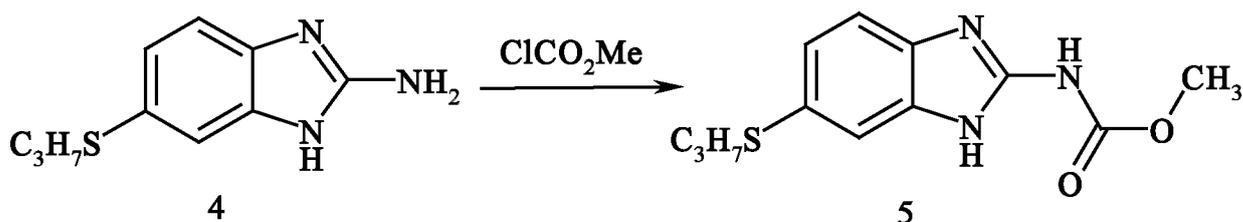
Зазначена стадія синтезу вирізняється високою атомною економією, відсутністю токсичних побічних продуктів і використанням доступних та відносно безпечних реагентів, що повністю відповідає ключовим принципам «зеленої хімії». Сукупність цих факторів робить даний підхід одним із найбільш ефективних і перспективних для промислового одержання 2-амінобензімідазольних похідних, зокрема як ключових інтермедіатів у синтезі альбендазолу.

Стадія 3.



Остання стадія чотирьохстадійного синтезу передбачає ацилювання аміногрупи сполуки 4 метилхлороформіатом з утворенням відповідного карбаматного похідного. Реакцію здійснюють у середовищі апротонних органічних розчинників (дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрил) у присутності органічних основ, таких як триетиламін або піридин, які виконують роль акцепторів хлороводню та стабілізують перебіг процесу. Ацилювання відбувається за м'яких температурних умов і характеризується високою хемоселективністю щодо аміногрупи, що мінімізує утворення побічних продуктів. Дана стадія забезпечує стабільно високі виходи цільової сполуки, не потребує складних процедур очищення та добре відтворюється при масштабуванні, що робить її придатною для подальшої оптимізації і потенційної промислової реалізації синтезу.

Стадія 4.

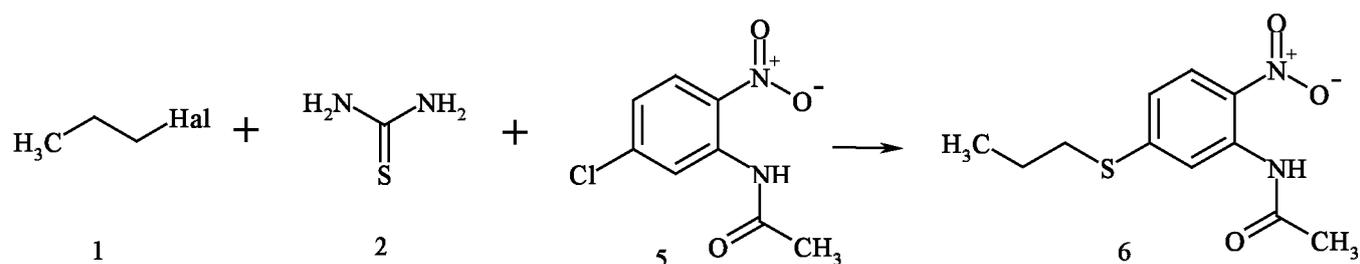


Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Для проведення синтезу використовували реагенти виробництва компанії Enamine Ltd (Київ, Україна) та розчинники кваліфікації «ч.д.а.». ЯМР-спектри реєстрували на приладі Varian VXR-400, 400 МГц для ^1H та 101 МГц для ^{13}C) у розчинах DMSO-d_6 з використанням TMS як внутрішнього стандарту. Хімічні зсуви (δ) та константи спінової взаємодії (J) наведено відповідно в ppm та Гц.

LC-MS-спектри реєстрували за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), оснащеного діодно-матричним детектором та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Температури плавлення визначали за допомогою апарата Кофлера.

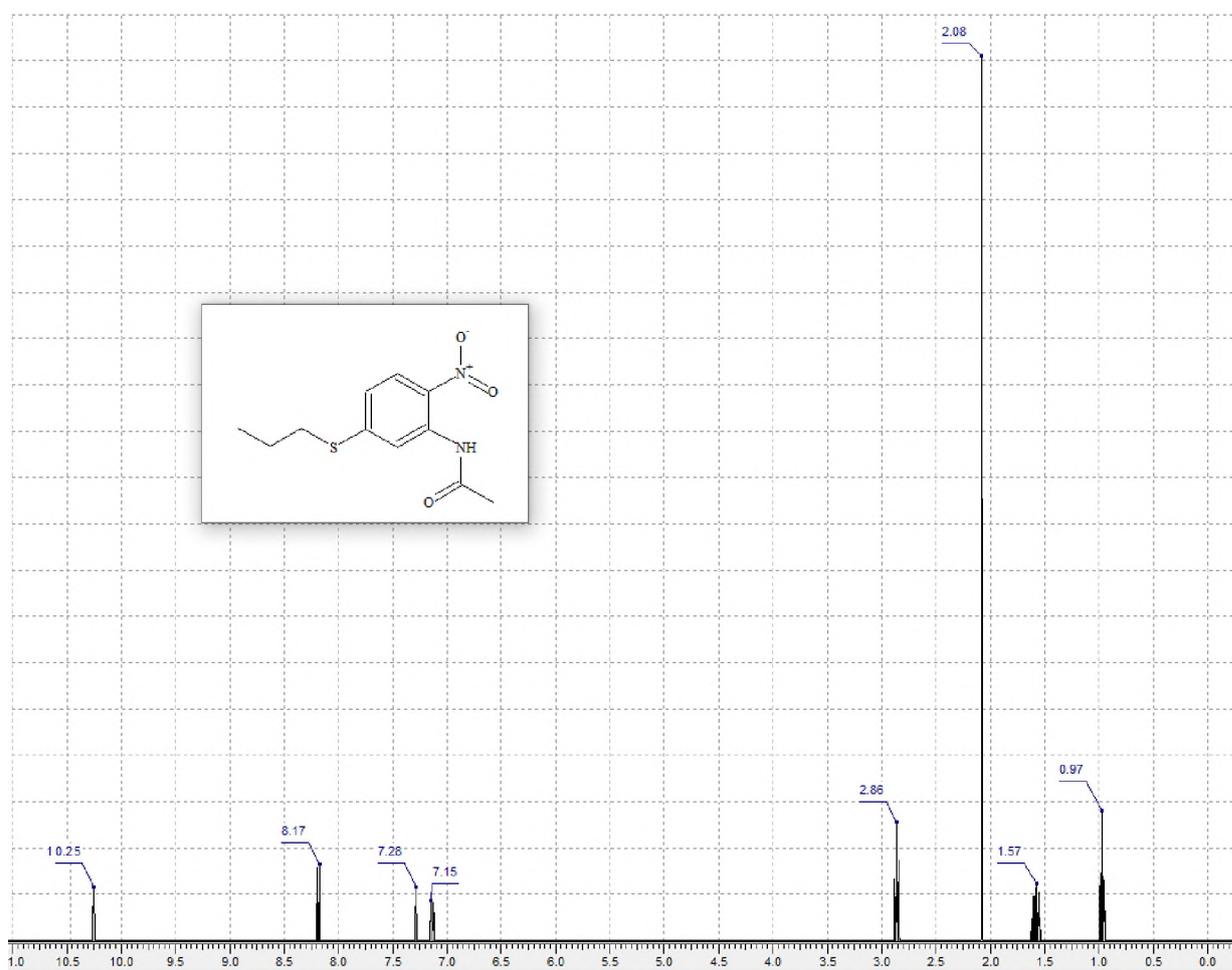
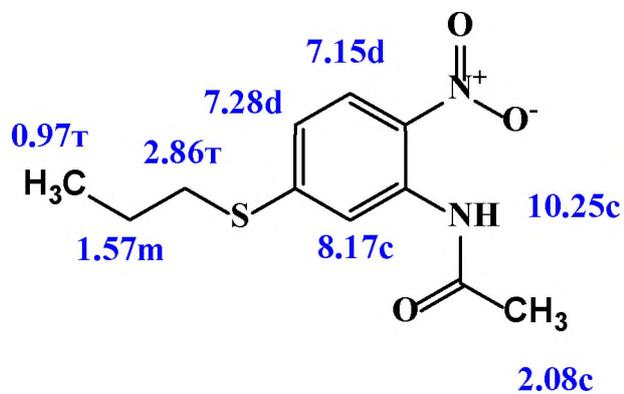
Схема синтезу



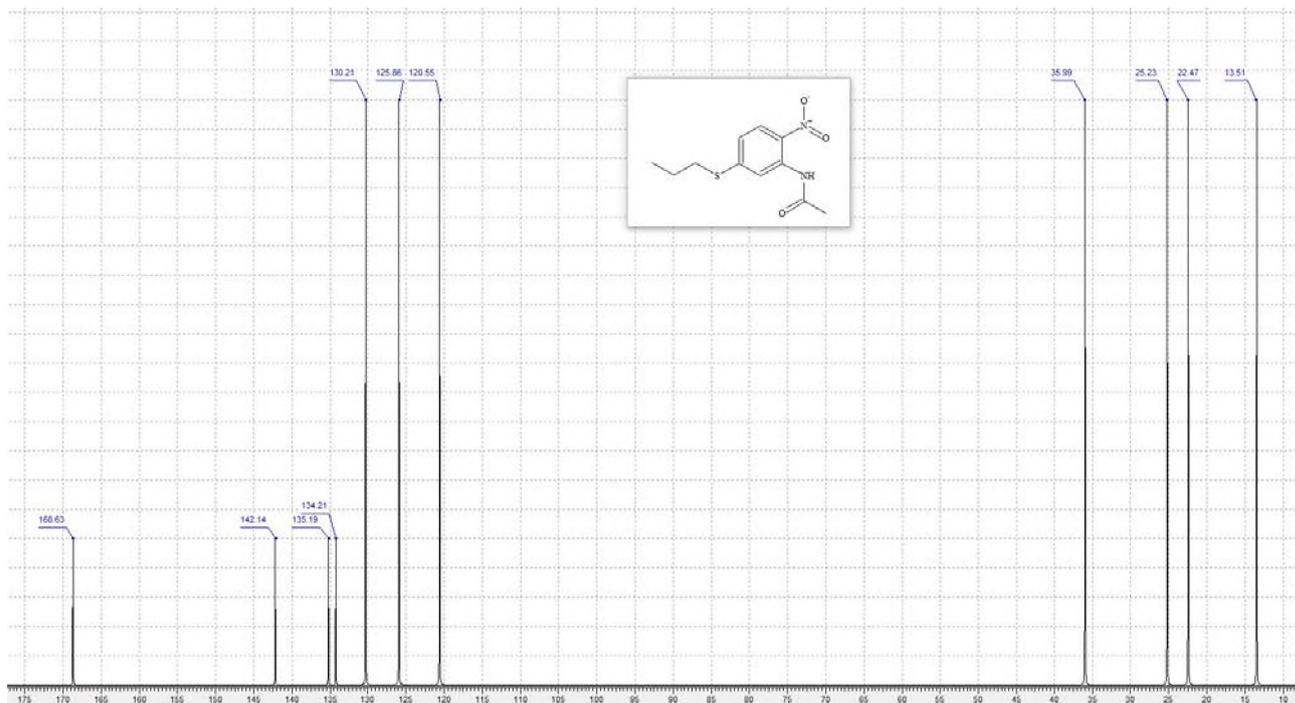
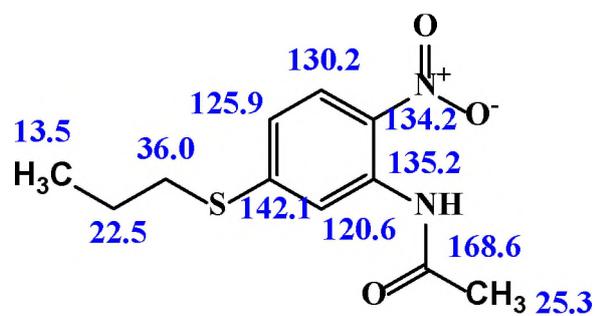
Методика синтезу. До суспензії 1 еквівалент тиосечовини 2 у 100мл 80% водного етанолу при перемішуванні механічною мішалкою у тригорлій колбі об'ємом 500мл під аргоном прикапували з лійки з переливом 1 еквівалент галогенпропану 1. Після завершення прикапування суміш підігрівали до кипіння. Осад розчинився і через 15-17хв утворився об'ємний осад. Реакційну суміш нагрівали продовж 1 години на водяній бані, після чого охолоджували. Через годину у лійку з переливом додавали розчин 1 еквівалент спиртового розчину калій гідроксиду і прикапували при охолодженні водою. Після прикапування всього розчину реакційну суміш нагрівали до кипіння і кип'ятили впродовж 2-х годин до розчинення осаду. Отриманий розчин охолоджували, після чого до реакційної суміші прикапували спиртовий розчин ацетаніліду 5. Отриману суміш кип'ятили впродовж визначеного часу (таблиця 1) при температурі 85°C . Після завершення нагрівання розчинник випарювали у

вакуумі водоструя, залишок обробляли водою, фільтрували осад, промивали водою, сушили. Вихід, умови, тип реагента і час нагрівання наведено в таблиці 1.

MS, m/z (%): 255(100) [M+1]



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)



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

Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Опрацьовані літературні джерела, у яких висвітлено сучасні підходи до підвищення ефективності синтезу альбендазолу, свідчать про те, що основні зусилля дослідників у цьому напрямку були зосереджені на розробці альтернативних синтетичних маршрутів. Такі підходи спрямовані на скорочення загальної кількості стадій синтезу, усунення окремих технологічно складних або екологічно несприятливих етапів, а також на заміну агресивних реагентів і небезпечних умов реакції на більш м'які та безпечні. Реалізація цих стратегій дозволяє не лише зменшити екологічне навантаження процесу, але й підвищити сумарні виходи цільового препарату, покращити відтворюваність синтезу та розширити можливості його масштабування до напівпромислового і промислового рівнів.

У винаході запропонованому авторами [48] описано новий економічно доцільний та технологічно оптимізований спосіб синтезу карбаматних похідних бензimidазолу, зокрема антипаразитарного препарату альбендазолу у вигляді субстанції. Запропонований синтетичний маршрут базується на послідовній реалізації реакцій, які проводяться за відносно м'яких умов і не потребують використання фазотрансферних каталізаторів або дефіцитних реагентів.

Методика включає стадію тіоціанування 2-нітроаніліну амоній тіоціанатом у присутності галогену з утворенням 2-нітро-4-тіоціаноаніліну, подальше алкілювання отриманого проміжного продукту пропілбромідом у середовищі n-пропанолу за наявності основи, що дозволяє одержати 4-пропілтіо-2-нітроанілін без застосування фазотрансферного каталізу. Наступне відновлення нітрогрупи здійснюють із використанням водних розчинів сульфідів лужних або лужноземельних металів, що забезпечує селективне отримання відповідного о-фенілендіаміну. Завершальна стадія синтезу передбачає конденсацію 4-пропілтіо-о-фенілендіаміну з солями метилціанокрбамату лужних або лужноземельних металів у кислому середовищі з утворенням цільового продукту — альбендазолу.

Запропонований підхід характеризується зменшенням кількості екологічно небезпечних реагентів, скороченням енергетичних витрат та підвищенням сумарних виходів, що робить його перспективним з точки зору масштабування та промислового впровадження відповідно до принципів зеленої хімії. Недоліком запропонованого методу є необхідність проведення стадії тіоціанування за специфічних та потенційно небезпечних умов, що ускладнює технологічне оформлення процесу. Крім того, на цій стадії можливе утворення побічних продуктів, що негативно впливає на селективність реакції та потребує додаткових етапів очищення. Сукупність кількох послідовних стадій синтезу зумовлює накопичення технологічних втрат, що призводить до зниження сумарного виходу цільового препарату та обмежує можливості ефективного масштабування процесу.

Розроблений у 2018 році метод синтезу альбендазолу спрямований насамперед на усунення необхідності використання пропантіолу — реагенту, який є екологічно небезпечним, має різкий запах і ускладнює промислову реалізацію процесу [49]. В основу методики покладено застосування 2-нітро-5-хлораніліну як вихідної сировини з подальшим послідовним проведенням реакцій нуклеофільного заміщення, конденсації, відновлення та циклізації. Ключовою особливістю є формування пропілтіозаміщеного фрагмента шляхом конденсації з галогензаміщеним *n*-пропаном, що дозволяє повністю відмовитися від використання пропантіолу та зменшити екологічні й санітарно-гігієнічні ризики.

Додатковою перевагою методу є заміна каталітичного гідрування на відновлення в лужному середовищі сульфідами, що виключає застосування водню під тиском і знижує вибухо- та пожежонебезпечність процесу. Запропонована схема також передбачає нетоксичний підхід до обробки багат шарових стічних вод із можливістю одночасного одержання тіосульфату натрію як побічного, технологічно цінного продукту.

Разом з тим, істотним недоліком запропонованого маршруту є відносно невисокий сумарний вихід цільового продукту, що зумовлено

багатостадійністю процесу та втратами на окремих етапах перетворень. Це обмежує економічну привабливість методики та потребує подальшої оптимізації умов синтезу для підвищення ефективності та конкурентоспроможності промислового виробництва альбендазолу.

Таким чином, запропоновані в літературі альтернативні підходи до синтезу цільового препарату альбендазолу спрямовані насамперед на мінімізацію або повне усунення використання токсичних, летких та екологічно небезпечних реагентів відповідно до основних принципів зеленої хімії, а також на підвищення сумарних виходів цільових продуктів і покращення технологічних характеристик процесу. Особлива увага при цьому приділяється оптимізації ключових стадій синтезу, які традиційно супроводжуються утворенням шкідливих побічних продуктів, складністю очищення та обмеженнями масштабування.

У межах даної роботи нами запропоновано альтернативний підхід до синтезу однієї з ключових проміжних сполук у схемі одержання альбендазолу — N-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду **6**. Запропонована методика базується на принципі однореакторного (one-pot) синтезу, за якого багатостадійне перетворення здійснюється без виділення та ізоляції проміжних продуктів. Такий підхід дозволяє суттєво зменшити кількість технологічних операцій, скоротити витрати часу й реагентів, а також мінімізувати контакт з токсичними та нестійкими проміжними сполуками.

Крім того, реалізація однореакторного синтезу сприяє зменшенню втрат речовини на стадіях виділення та очищення, що в підсумку забезпечує підвищення виходу цільового продукту. Запропонований шлях також характеризується кращою відтворюваністю та перспективністю масштабування, що робить його привабливим з точки зору подальшого використання у напівпромислових та промислових умовах синтезу альбендазолу.

Схема однореакторного синтезу.

Застосування 1-йодопропану, незважаючи на його високу реакційну здатність і забезпечення максимальних виходів, є економічно недоцільним з огляду на високу вартість даного реагенту та обмежену доступність у промислових масштабах. З урахуванням сукупності кінетичних, технологічних та економічних факторів, 1-бромпропан було визначено як оптимальний алкілювальний агент, використання якого дозволяє поєднати високу ефективність реакції з прийнятними економічними показниками та перспективністю подальшого масштабування процесу.

Наступний етап досліджень було присвячено оцінці впливу тривалості перебігу реакції на вихід цільового продукту. З цією метою проведено серію експериментів із варіюванням часу нагрівання реакційної суміші за сталих температурних та концентраційних умов. Установлено, що нагрівання при температурі 85 °С протягом 6 годин є достатнім для практично повного перебігу хімічного перетворення та забезпечує вихід аніліду **6** на рівні до 97 %.

Подальше збільшення часу реакції до 12 годин приводить лише до незначного зростання виходу (приблизно на 1 %), що не компенсує додаткових витрат енергії та часу. Крім того, подовження терміну нагрівання потенційно може сприяти накопиченню побічних продуктів або частковій деградації реакційної системи. Таким чином, з урахуванням ефективності процесу та економічної доцільності, оптимальною тривалістю проведення реакції було визначено 6 годин, що забезпечує високий вихід цільового продукту за мінімальних ресурсних витрат.

Таблиця 1. Умови, час перебігу та вихід реакції

Номер експерименту	Замісник, Hal	Час нагрівання, 85°C	Вихід реакції, %
1	Cl	1 година	64
2	Cl	6 годин	67

3	Cl	12 годин	69
4	Br	1 година	87
5	Br	6 годин	97
6	Br	12 годин	98
7	I	1 година	90
8	I	6 годин	98
9	I	12 годин	98

Окрему увагу в роботі було приділено оцінці перспектив масштабування запропонованого варіанту синтезу в межах, допустимих лабораторними умовами. З цією метою проведено серію експериментів із поетапним кратним збільшенням кількостей реагуючих речовин — від сантимольного до мольного рівня — за збереження оптимізованих параметрів реакції. Отримані результати свідчать про високу відтворюваність процесу та його технологічну стабільність при збільшенні навантаження на реакційну систему.

Показано, що масштабування синтезу не супроводжується зниженням селективності або утворенням значної кількості побічних продуктів, а вихід цільової сполуки стабільно досягає до 98 %. Відсутність необхідності виділення та очищення проміжних продуктів, а також реалізація одnoreакторного підходу істотно спрощують технологічне виконання процесу та знижують ризики, пов'язані з порушенням температурного режиму або неоднорідністю реакційної маси при збільшенні об'ємів.

Таким чином, запропонований метод характеризується не лише високою хімічною ефективністю, але й доброю масштабованістю в лабораторних умовах, що створює передумови для його подальшої адаптації до напівпромислового та промислового рівнів після відповідної інженерної оптимізації.

Таблиця 2. Показники виходу реакції при різних кількостях реагенту

Номер експерименту	Кількість реагентів 1, 2 та 5, моль	Вихід реакції, %
1	0,01 моль	94
2	0,1 моль	97
3	1 моль	97

Висновки

1. Проаналізовано сучасні альтернативні підходи до синтезу альбендазолу та встановлено, що основними напрямками їх розвитку є мінімізація використання токсичних і екологічно небезпечних реагентів, зменшення кількості технологічних стадій та підвищення сумарних виходів цільових продуктів відповідно до принципів зеленої хімії.
2. Запропоновано ефективний однореакторний (one-pot) підхід до синтезу ключової проміжної сполуки альбендазолу — N-(2-нітро-5-(пропілтіо)феніл)ацетаміду, який дозволяє уникнути виділення та очищення токсичних проміжних продуктів, скоротити тривалість процесу та зменшити витрати реагентів.
3. Оптимізовано умови проведення однореакторного синтезу шляхом варіювання природи алкілювального агента, температурного режиму, співвідношення реагентів і часу реакції, що забезпечило майже кількісний вихід цільового продукту та високу відтворюваність результатів.
4. Встановлено закономірне зростання ефективності алкілювання в ряду 1-хлоропропан → 1-бромпропан → 1-йодпропан, при цьому визначено, що 1-бромпропан є оптимальним реагентом, який поєднує достатню реакційну здатність із економічною доцільністю та перспективністю промислового застосування.
5. Досліджено вплив тривалості реакції на вихід цільової сполуки та показано, що нагрівання при температурі 85 °C протягом 6 годин є оптимальним режимом, який забезпечує вихід аніліду до 98 %, тоді як подальше подовження часу реакції є економічно та технологічно недоцільним.
6. Показано, що запропонований однореакторний метод добре масштабується в лабораторних умовах: при збільшенні кількостей реагентів від сантимольного до мольного рівня вихід цільового продукту стабільно досягає 98 % без втрати селективності, що створює передумови для подальшої адаптації процесу до напівпромислового та промислового рівнів.

Список літературних джерел

- 1 Czepiel J., Bik J., Królikowska A. та ін. Human alveolar echinococcosis: consequences of discontinuation of albendazole treatment – a report of two cases. *Przegl Epidemiol.* 2025;79(2):169–177. DOI: 10.32394/pe/207616.
- 2 Choi W. J., Jin H., Jo H. J. та ін. Delayed diagnosis of cystic echinococcosis and successful albendazole treatment: case report. *J Korean Med Sci.* 2025;40(4):e88. DOI: 10.3346/jkms.2025.40.e88.
- 3 Muana Wilhelm L., Bachmann J., Cornberg M. та ін. Hepatotoxicity due to albendazole: alternative therapies for echinococcosis. *Inn Med (Heidelb).* 2025;66(2):231–235. DOI: 10.1007/s00108-024-01796-y.
- 4 Qin M., Yang G., Yan J. та ін. Albendazole efficacy in Chinese patients with echinococcosis. *Infect Dis Poverty.* 2024;13(1):98. DOI: 10.1186/s40249-024-01268-3.
- 5 Rosa D. D., Figueredo E., Rosas M. та ін. Follow-up of albendazole + praziquantel in cystic echinococcosis. *BMC Infect Dis.* 2024;24:737. DOI: 10.1186/s12879-024-09539-y.
- 6 Gong Y., Zhou T., Ma R. та ін. Albendazole nanoparticles vs cystic echinococcosis. *BMC Infect Dis.* 2024;24:778. DOI: 10.1186/s12879-024-09662-w.
- 7 Okumura N., Yamamoto K., Ohmagari N. Relapse of toxocariasis after albendazole therapy. *J Infect Chemother.* 2024;30(8):796–799. DOI: 10.1016/j.jiac.2024.01.010.
- 8 Shmueli M., Elamour S., Sagi O. та ін. Albendazole monotherapy for pediatric cystic echinococcosis. *Acta Parasitol.* 2023;68(3):651–658. DOI: 10.1007/s11686-023-00699-6.
- 9 Rosa D. D., Figueredo E., Rosas M. та ін. Albendazole + praziquantel in human echinococcosis. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):737. DOI: 10.1186/s12879-024-09539-y.

-
- 10 Soleymani N., Sadr S., Santucci C. та ін. Albendazole nanocapsules vs protoscolices. *Pathogens*. 2024;13(9):790. DOI: 10.3390/pathogens13090790.
 - 11 Fleitas P. E., Gandasegui J., Gelaye W. та ін. Individual-level analysis of the efficacy of albendazole and albendazole–ivermectin coformulation against *Trichuris trichiura* and hookworms. *Acta Trop*. 2025;269:107742. DOI: 10.1016/j.actatropica.2025.107742.
 - 12 Krolewiecki A., Kepha S., Fleitas P. E. та ін. Albendazole–ivermectin coformulation for treatment of *Trichuris trichiura*: randomized phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(5):548–559. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00669-8.
 - 13 Venkatesan A., Chen R., Bär M. та ін. *Trichuris incognita* with low sensitivity to albendazole/ivermectin. *Emerg Infect Dis*. 2025;31(1):104–114. DOI: 10.3201/eid3101.240995.
 - 14 Palmeirim M. S., Hürlimann E., Beinamaryo P. та ін. Albendazole vs albendazole–ivermectin in Uganda. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18(11):e0012687. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012687.
 - 15 Matamoros G., Sanchez A., Cimino R. та ін. PCR vs Kato-Katz to assess albendazole efficacy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18(11):e0012677. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012677.
 - 16 Fimbo A. M., Mnkugwe R. H., Mlugu E. M. та ін. Albendazole–ivermectin in Tanzania: cohort study. *Infect Dis Poverty*. 2024;13:44. DOI: 10.1186/s40249-024-01214-3.
 - 17 Curico G., Garcia-Bardales P. F., Pinedo Vasquez T. N. та ін. Efficacy of single-dose albendazole and albendazole + ivermectin in Peruvian Amazon children. *Am J Trop Med Hyg*. 2024;111(1):80–88. DOI: 10.4269/ajtmh.23-0497.
 - 18 Hamidu B. A., Tettevi E. J., Larbi J. A. та ін. Albendazole effectiveness in hookworm infection in Ghana. *PLoS One*. 2024;19(3):e0294977. DOI: 10.1371/journal.pone.0294977.

-
- 19 Bekele T., Lachisa L., Tsegaye A. та ін. Efficacy of albendazole and mebendazole in children. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(3):884–904. DOI: 10.1007/s44197-024-00231-7.
 - 20 Nguema Moure P. A., Nzamba Maloum M., Manouana G. P. та ін. Albendazole monotherapy vs combinations for *Trichuris trichiura*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;68(5):e0121123. DOI: 10.1128/aac.01211-23.
 - 21 Tee M. Z., Lee S. C., Er Y. X. та ін. Triple-dose albendazole for STH infections. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272821. DOI: 10.1371/journal.pone.0272821.
 - 22 Gebreyesus T. D., Makonnen E., Tadele T. та ін. Reduced efficacy of single-dose albendazole in Ethiopia. *Infect Dis Poverty*. 2024;13:8. DOI: 10.1186/s40249-024-01176-6.
 - 23 Sisay M., Damtie D., Hailu T. Efficacy of albendazole against soil-transmitted helminths: meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14:21970. DOI: 10.1038/s41598-024-71308-3.
 - 24 Desta Y. T., Tesfay M., Tilahun M. та ін. Albendazole treatment efficacy and predictors of success in combating soil-transmitted helminth infections in school children of Central Tigray, Northern Ethiopia. *Parasitol Res*. 2025;124(9):108. DOI: 10.1007/s00436-025-08546-5.
 - 25 Kabatende J., Barry A., Mugisha M. та ін. Albendazole + praziquantel coadministration in Rwanda. *Drug Saf*. 2022;45(8):909–922. DOI: 10.1007/s40264-022-01201-3.
 - 26 Tobon Ramos J. A., Maure T., Carias L. та ін. Impact of mass drug administration with ivermectin, diethylcarbamazine, and albendazole on hookworm and *Strongyloides stercoralis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025;19(3):e0012851. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012851.
 - 27 Malik H., Din M. F. U., Faizan M. A. та ін. Ivermectin–albendazole combination vs monotherapy in soil-transmitted helminthiasis: meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(3):e41280. DOI: 10.1097/MD.00000000000041280.

-
- 28 Sheoran B., Deb T., Misra S. та ін. Safety of mass albendazole administration among schoolchildren. *Curr Drug Saf.* 2025;20(3):334–340. DOI: 10.2174/0115748863310251240818091856.
 - 29 Gandasegui J., Fleitas P. E., Petrone P. та ін. Baseline gut microbiota and albendazole efficacy. *Parasit Vectors.* 2024;17:387. DOI: 10.1186/s13071-024-06469-1.
 - 30 Noor Z., Hossain B., Khan S. S. та ін. Albendazole treatment outcomes in children from displaced Myanmar population. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;109(3):656–666. DOI: 10.4269/ajtmh.23-0260.
 - 31 Sawadogo A., Zoungrana J., Ouédraogo A. G. та ін. Impact of mass drug administration of ivermectin and albendazole on transmission of *Wuchereria bancrofti* lymphatic filariasis in Burkina Faso. *Trop Med Int Health.* 2025;30(7):633–639. DOI: 10.1111/tmi.14116.
 - 32 Salo J., Westby S., Wakol R. та ін. Evaluation of microfilaremic individuals after mass drug treatment with ivermectin, diethylcarbamazine, and albendazole for lymphatic filariasis in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg.* 2025;112(6):1235–1239. DOI: 10.4269/ajtmh.24-0382.
 - 33 Soumaoro L., Dolo H., Coulibaly Y. I. та ін. Xenomonitoring after albendazole–ivermectin mass drug distribution in Mali. *BMC Infect Dis.* 2025;25:405. DOI: 10.1186/s12879-025-10733-9.
 - 34 Khaemba C., Njenga S. M., Omondi W. P. та ін. Safety and effectiveness of triple-drug therapy (ivermectin–DEC–albendazole) in Kenya. *Infect Dis Poverty.* 2025;14:11. DOI: 10.1186/s40249-025-01282-z.
 - 35 Bun K., Mode B., Susapu M. та ін. Alternative monitoring approaches after MDA with albendazole–ivermectin–DEC in Papua New Guinea. *PLoS Negl Trop Dis.* 2025;19(1):e0012128. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012128.
 - 36 Njenga S. M., Kanyi H., Okoyo C. та ін. Triple-drug therapy with albendazole–ivermectin–DEC in Kenya. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(7):e0011942. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011942.

-
- 37 Chhonker Y. S., Bjerum C., Bala V. та ін. Albendazole pharmacokinetics in filariasis therapy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(8):e0011567.
- 38 Ndong Akomezoghe L., M'Bondoukwé N. P., Mawili Mboumba D. P. та ін. Efficacy and safety of albendazole 400 mg for 30 days compared to single-dose ivermectin in adults with *Loa loa* microfilaremia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2025;19(6):e0012383. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012383.
- 39 Vilela L., Shahn Z., Carpio A. та ін. Impact of albendazole treatment on the symptom profile of neurocysticercosis patients 14–16 years following diagnosis. *Parasitology.* 2025;152(8):819–827. DOI: 10.1017/S003118202500023X.
- 40 Lokdarshi G., Durgapal P. Three-day albendazole for orbital cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;109(5):989–991. DOI: 10.4269/ajtmh.23-0501.
- 41 Yi H., Liang L., Wang H. та ін. Albendazole overcoming tumor stemness via NF- κ B pathway. *Cancer Lett.* 2021;520:307–320.
- 42 Petersen J. S. S. M., Baird S. K. Albendazole cytotoxicity in cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147:2945–2953.
- 43 Anwar W., Kassem A. M., Salama A. та ін. Optimisation of albendazole delivery and anticancer potential in HepG2 cells using nanostructured lipid carriers. *J Microencapsul.* 2025;42(2):161–176. DOI: 10.1080/02652048.2025.2451848.
- 44 Yang T., Cheng C., Xu R. та ін. Albendazole anti-HCC effect via WWOX pathway. *Life Sci.* 2022;310:121086.
- 45 Curtiss P., Cobos G., Sicco K. L. та ін. Alopecia from albendazole toxicity. *Cutis.* 2022;109(5):E43–E45.
- 46 Chai J. Y., Jung B. K., Hong S. J. Albendazole and mebendazole as antiparasitic and anticancer agents. *Korean J Parasitol.* 2021;59:189–225.
- 47 Chadha J., Khullar L., Gulati P. та ін. Albendazole as inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Microb Pathog.* 2024;186:106468. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106468.

-
- 48 Rane R. A., Naithani S., Natikar R. D., Verma S. A process for preparation of albendazole : WO patent 2012070069 A2. — Pub. 31.05.2012. — Sequent Scientific Ltd. — Appl. 23.11.2011; Priority 24.11.2010.
- 49 Zhu Jianmin, Su Wenjie, Li Zhiling, Wang Xuecheng. Novel preparation method of albendazole : CN пат. 108892643 B. — Оpubл. 08.01.2021; Подано 31.08.2018. — Inner Mongolia Qihui Pharmaceutical Co Ltd; Changzhou Yabang Qh Pharmachem Co Ltd.