

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный исследовательский  
технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт технологии и нефтегазового дела им К.Турысова

Кафедра «Химической и биохимической инженерии»

Жаксыбаев Дамир Дюсенбекович

Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве

**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

6В05101 – Химическая и биохимическая инженерия

Алматы 2025

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный исследовательский  
технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт технологии и нефтегазового дела им К.Турысова

Кафедра «Химической и биохимической инженерии»

**ДОПУЩЕН К ЗАЩИТЕ**  
Заведующий кафедрой «ХиБИ»  
канд.хим.наук.ассоц.проф  
Мангазбаева Р.А.  
«14» июня 2025г.

### ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

На тему: «Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве»

6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия

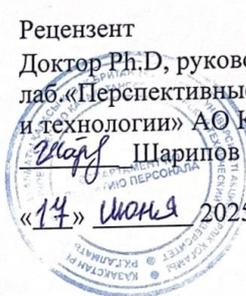
Выполнил

Жаксыбаев Дамир

Рецензент  
Доктор Ph.D, руководитель  
лаб. «Перспективные материалы  
и технологии» АО КБТУ

Шарипов Р.Х.

«14» июня 2025г.



Научный руководитель  
Доктор Ph.D, ассоц. проф.

Хабиев А.Т.

«14» июня 2025г.

Алматы 2025

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный исследовательский  
технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт технологии и нефтегазового дела им К.Турысова

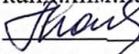
Кафедра «Химической и биохимической инженерии»

6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия

**УТВЕРЖДАЮ**

Заведующий кафедрой «ХиБИ»

канд.хим.наук.ассоц.проф

 Мангазбаева Р.А.

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025г.

**ЗАДАНИЕ**

**на выполнение дипломной работы**

Обучающемуся

Жаксыбаев Дамир

Тема: Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве

Утверждена приказом проректора по академической работе № 26-П/Ө от 29 января 2025 г.

Срок сдачи законченной работы «18» июня 2025.

Исходные данные к дипломной работе:

Краткое содержание дипломной работы:

- а) Изучены химические свойства метронидазола и основные методы его модификации в условиях кислотного катализа; проведён анализ современных типов реакторных устройств и их применимости к фармацевтическому синтезу.
- б) Реализована экспериментальная модификация метронидазола в спроектированном реакторе; изучено влияние температуры и концентрации катализатора на степень конверсии, проведён расчёт материального баланса и экономическая оценка.
- в) Вопросы безопасности жизнедеятельности и охраны труда, расчёт экономической эффективности разработки

Рекомендуемая основная литература: из 52 наименований

## ГРАФИК

подготовки дипломной работы

Наименование разделов, перечень разрабатываемых вопросов	Сроки представления научному руководителю	Примечание
Литературный обзор	24.03.2025	Выполнено
Экспериментальная часть и методика модификации	20.05.2025	Выполнено
Обсуждение результатов экономическая оценка	06.06.2025	Выполнено
Заключение	06.06.2025	Выполнено

## Подписи

консультантов и норм контролера на законченную дипломную работу с указанием относящихся к ним разделов работы

Наименования разделов	Консультанты, И.О.Ф. (уч. степень, звание)	Дата подписания	Подпись
Литературный обзор	Ассоц. профессор, доктор Ph.D. А. Т. Хабиев	24.03.2025	
Экспериментальная часть	Ассоц. профессор, доктор Ph.D. А. Т. Хабиев	20.05.2025	
Полученные экспериментальные данные	Ассоц. профессор, доктор Ph.D. А. Т. Хабиев	03.06.2025	

Научный руководитель



Хабиев А. Т.

Задание принял к исполнению обучающийся.



Жаксыбаев Д.Д.

Дата

« 8 » июня 2025 г.

## АНДАТПА

Ұсынылған дипломдық жұмыс кіріспеден, әдеби шолудан, эксперименттік бөлімнен және қорытындыдан тұрады. Бұл жұмыс 57 беттен тұрады, 13 сурет, 6 кесте, 52 пайдаланылған әдебиеттерден тұрады.

Түйінді сөздер тізімі - метронидазол, дегидратация, винил-туынды, араластырғыш реактор, қышқыл катализі, модификация, материалдық тепе-теңдік, экономикалық бағалау.

Бұл жұмыста жобаланған араластырғыш реакторын қолдана отырып, метронидазол гидроксипропил фрагментінің қышқыл-катализденетін дегидратация технологиясы негізделген және эксперименталды түрде жасалған.

Үздіксіз өңдеу реакторлары үздіксіз ағынды, нақты уақыттағы бақылауды және модульдік дизайнды ұсына отырып, фармацевтикалық синтезді оңтайландыру үшін қажет. Олар реакция параметрлерін бақылауға және қалдықтардың пайда болуын азайтуға мүмкіндік береді. Олардың автоматтандыру мүмкіндіктері мен ауқымдылығы олардың фармацевтикалық өндірістегі тиімділігі мен икемділігін одан әрі арттырады. Сонымен қатар, технологияның интеграциясы аддитивті өндіріс процесі (АП) күрделі конструкциясы бар жеке реакторларды өндіруді жеңілдету арқылы үздіксіз өңдеу әлеуетін арттырады.

Тақырыптың объектілері -0,5% метронидазол ерітіндісі және қышқыл-катализденетін дегидратацияны жүргізуге арналған көйлек араластырғыш реакторы.

Жұмыстың мақсаты - винил-метронидазол туындысын үздіксіз режимде алу тиімділігін арттыру. Температура мен катализатор концентрациясының конверсияға әсері эксперименталды түрде зерттелді, материалдық тепе-теңдік және процесті экономикалық бағалау жүргізілді.

## АННОТАЦИЯ

Предлагаемая дипломная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части и заключения. Данная работа состоит из 57 страниц, содержит 13 рисунков, 6 таблиц, 52 использованной литературы.

Перечень ключевых слов - метронидазол, дегидратация, винил-производное, рубашечный мешалочный реактор, кислотный катализ, модификация, материальный баланс, экономическая оценка.

В данной работе обоснована и экспериментально разработана технология кислотно-катализируемой дегидратации гидроксипропилового фрагмента метронидазола с использованием спроектированного рубашечного мешалочного реактора.

Реакторы непрерывной обработки - для оптимизации фармацевтического синтеза, предлагая непрерывный поток, мониторинг в реальном времени и модульную конструкцию. Они позволяют контролировать параметры реакции и сокращать образование отходов. Их возможности автоматизации и масштабируемость еще больше повышают их эффективность и гибкость в фармацевтическом производстве. Кроме того, интеграция технологии аддитивного производства (АП) повышает потенциал непрерывной обработки путем облегчения изготовления индивидуальных реакторов со сложной конструкцией.

Тема предмета - Раствор метронидазола 0,5% и рубашечный мешалочный реактор для проведения кислотно-катализируемой дегидратации.

Работа ставит перед собой цель повысить выход винил-производного метронидазола в непрерывном режиме. Экспериментально изучены влияния температуры и концентрации катализатора на конверсию, проведён материальный баланс и экономическая оценка процесса.

## ABSTRACT

The proposed thesis consists of an introduction, a literary review, an experimental part and a conclusion. This work consists of 57 pages, contains 13 figures, 6 table, 52references.

A compilation of keywords is metronidazole, dehydration, vinyl derivative, jacket stirrer reactor, acid catalysis, modification, material balance, economic assessment.

In this work, the technology of acid-catalyzed dehydration of the hydroxyethyl fragment of metronidazole using a designed jacketed mixing reactor is substantiated and experimentally developed.

Continuous processing reactors are essential for optimizing pharmaceutical synthesis by offering continuous flow, real-time monitoring, and modular design. They allow you to control the reaction parameters and reduce waste generation. Their automation capabilities and scalability further enhance their efficiency and flexibility in pharmaceutical manufacturing. In addition, the integration of additive manufacturing (AM) technology increases the potential for continuous processing by facilitating the manufacture of individual reactors with complex designs.

The subject is a 0.5% metronidazole solution and a jacket stirrer reactor for acid-catalyzed dehydration.

The aim of the work is to increase the efficiency of obtaining vinyl derivative of metronidazole in continuous operation. The effects of temperature and concentration of the catalyst on the conversion were experimentally studied, the material balance and the economic evaluation of the process were carried out.

## СОДЕРЖАНИЕ

	Введение	9
1	Аналитический обзор	10
1.1	Химическая структура а также реакционная способность метронидазола	10
1.2	Основные методы химической модификации метронидазола	13
1.3	Применение метронидазола и его производных	19
1.4	Применение винил-производного метронидазола	28
1.5	Реакторные системы для модификации метронидазола	30
2	Экспериментальная часть	32
2.1	Материалы исследования	32
2.2	Методика N-алкилирования метронидазола в проточном реакторе	32
3	Результаты исследований и их обсуждение	42
	Заключение	51
	Список использованной литературы	52

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Более 30 лет назад в медицинскую практику были введены препараты на основе 5-нитроимидазола для лечения трихомоноза. К ним относятся трихомонацидные средства, в частности метронидазол, обладающий выраженной активностью против простейших (трихомонад, лямблий, дизентерийных амеб, балантидий и лейшманий), а также против облигатных и факультативных анаэробных бактерий; кроме того, метронидазол показывает эффективность в эрадикации *Helicobacter pylori* [1].

Проточные реакторы, разработанные для фармацевтического синтеза, позволяют организовать непрерывный поток реагентов с возможностью онлайн-мониторинга и модульной перестройки установки. За счёт точного поддержания температурно-временных режимов они сокращают образование побочных продуктов, уменьшают объёмы отходов и, благодаря автоматизации и масштабируемости, повышают общую производительность и гибкость технологической линии [2]. Интеграция аддитивного производства (3D-печати) расширяет потенциал таких систем: с её помощью создают реакционные модули сложной геометрии, оптимизирующие распределение тепла и массоперенос внутри аппарата [3]. Это ведёт к снижению операционных затрат, упрощению опытно-промышленных испытаний и повышению качества конечного продукта в соответствии с современными фармацевтическими стандартами [4].

**Цель работы** является теоретически обосновать и экспериментально разработать методики модификации метронидазола в реакторном устройстве.

- Исследовать химические характеристики метронидазола и возможные подходы его трансформации в реакторных установках.

- Выполнить 3D-проектирование непрерывного реактора в среде SolidWorks с учётом условий модификации вещества.

- Сформировать и верифицировать методику модификации метронидазола в спроектированном реакторе, проанализировать качество полученного продукта.

**Научная новизна работы:** Проведено научное обоснование и экспериментальная разработка методики модификации метронидазола в реакторном устройстве, а также спроектирована 3D-модель реактора.

## 1 Аналитический обзор

### 1.1 Химическая структура а также реакционная способность метронидазола

Метронидазол относится к классу нитросоединений и ценится за выраженную активность против простейших и анаэробных бактерий. Он эффективен при лечении лямблиоза, амебиоза и трихомонадного вагинита, а также при инфекциях, вызванных *Gardnerella vaginalis*. Кроме того, метронидазол показан при заболеваниях, ассоциированных с анаэробной флорой — в частности, *Bacteroides fragilis* и другими видами *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium* и анаэробными кокками. В стоматологической практике препарат используют для терапии рефрактерного хронического пародонтита, обусловленного анаэробными микроорганизмами полости рта [5].

В структуре метронидазола особенно выделяются три реакционноспособных участка. Во-первых, нитрогруппа ( $-\text{NO}_2$ ) легко восстанавливается до амин- или гидроксифункционала, что позволяет варьировать степень редукции. Во-вторых, метильный заместитель в положении  $\text{C}_2$  доступен для ацилирования или алкилирования, открывая путь к введению разнообразных органических фрагментов. Наконец, азотные атомы гетероцикла ( $\text{N}_1$  и  $\text{N}_3$ ) могут участвовать в образовании солей, координационных комплексов с металлами или служить точками конъюгации с биополимерами, что расширяет спектр возможных модификаций.

Метронидазол (Мет) - антибиотик [6] и антипротозойный агент [7]. Он широко используется для лечения амебиоза, трихомониаза и лямблиоза [8,9]. У него есть некоторые недостатки в зависимости от типа и характера заболевания, а также дозы. Высокие и длительные дозы могут привести к лейкопении, нейтропении и заболеваниям периферической нервной системы [10]. Побочные эффекты и лекарственная устойчивость подчеркивают важность поиска новых потенциальных кандидатов. В компьютерной системе проектирования лекарств физико-химические свойства, набор молекулярных стыковок, нековалентные взаимодействия и прогноз ADMET являются важными критериями для оценки вновь созданных молекул [11]. Модификация лекарств еще один альтернативный метод поиска эффективных лекарств, которые могут повысить селективность препарата и уменьшить побочные эффекты. Недавно было замечено, что модификация лекарств с использованием галогенов и алкильных групп играет важную роль в повышении эффективности лекарств [12].

Синтез метронидазола представляет собой многостадийный процесс (см. рис. 1). В качестве исходного соединения при получении метронидазола и других

имидазольных производных, как правило, используется этилендиамин либо его амидные формы [13].

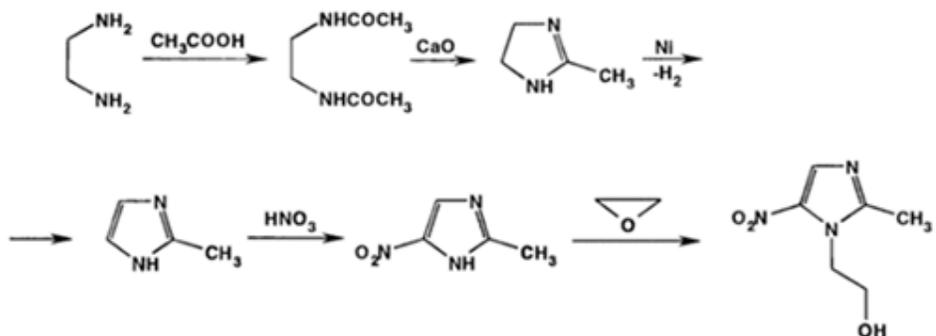


Рисунок 1 – Получение метронидазола [13]

Для количественного определения метронидазола в лекарственных формах обычно используют его восстановление водородом (цинка пылью в кислой среде) с последующим взаимодействием восстановленного продукта с п-диметиламинобензальдегидом. Гидрированное мет-производное даёт окрашенные комплексы не только с этим альдегидом, но и с фурфуролом, бензальдегидом, ванилином или салициловым альдегидом, что позволяет применять фотоколориметрию и УФ-спектрофотометрию для точного анализа [14].

При нагревании метронидазола в присутствии разбавленного раствора NaOH образуется соль, дающая насыщенный красно-фиолетовый цвет. Добавление HCl восстанавливает исходную жёлтую окраску, а повторное введение щелочи вновь вызывает появление красно-фиолетового оттенка (см. рис. 2) [15].

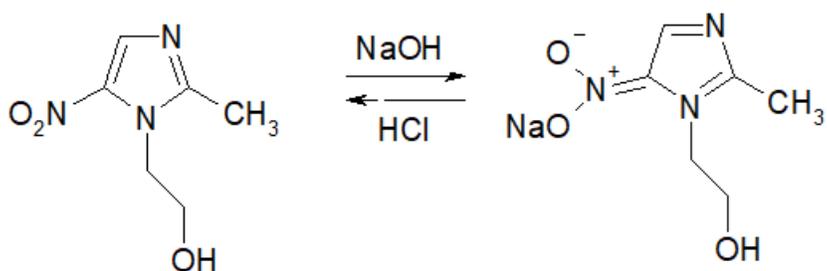


Рисунок 2 - Нагревание метронидазола с разбавленным раствором гидроксида [15]

Известно, что нитрогруппа может быть восстановлена до аминогруппы [16]. Результаты проведённого эксперимента подтверждают присутствие нитрогруппы в структуре молекулы метронидазола: дальнейшее превращение восстановленного

продукта с использованием молекулярного водорода приводит к образованию азосоединения характерного оранжево-красного окраса (см. рис. 3).

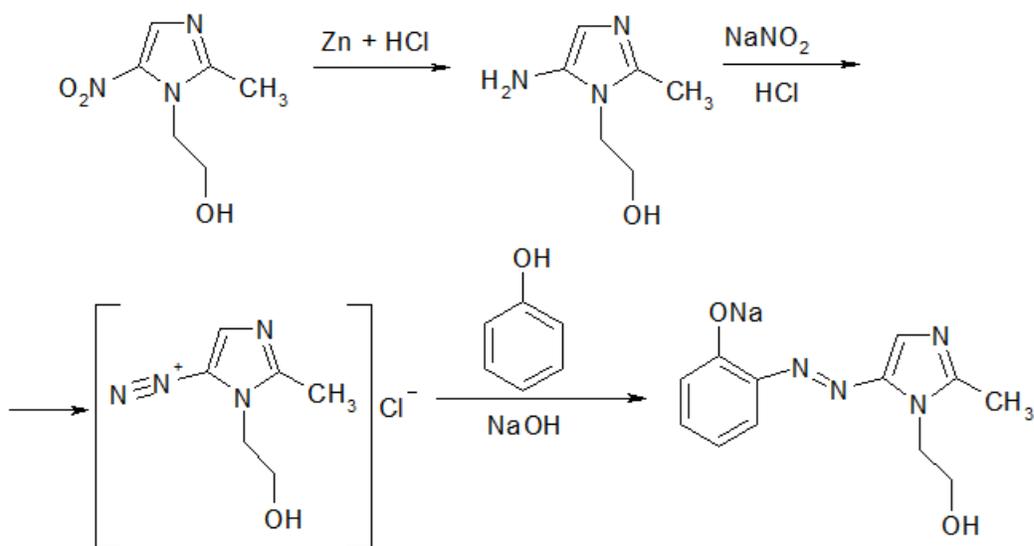


Рисунок 3 - Восстановления метронидазола с молекулярным водородом [16]

Присутствие гидроксильной (спиртовой) группы в структуре соединения подтверждается её участием в характерных реакциях, в том числе в окислении щелочным раствором йода с образованием жёлтого осадка иодоформа (см. рисунок 4).

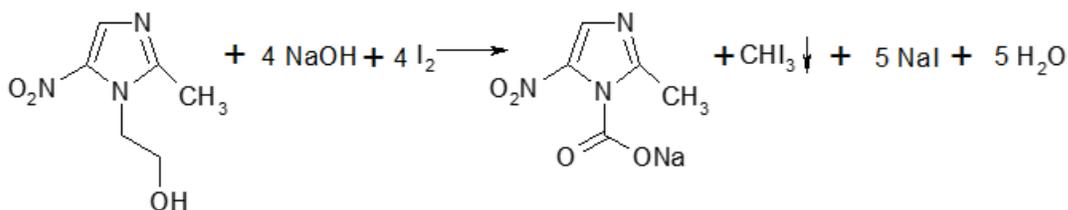


Рисунок 4 – Наличие спиртовых групп [16]

Окисление спиртовой группы также осуществляется с использованием кислого раствора бихромата калия, в результате чего образуется соответствующий альдегид (см. схема 5). Образование альдегида подтверждается его последующим взаимодействием с гидроксидом меди (II) при нагревании, сопровождающимся выпадением характерного красно-коричневого осадка оксида меди (I) (см. рис. 5).

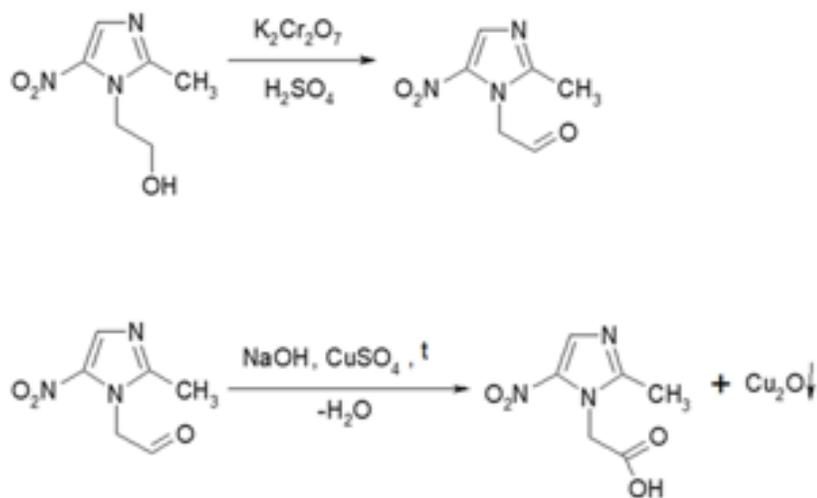


Рисунок 5 - Окисления кислым раствором бихромата калия до альдегида [17]

На основании проведённых химических превращений можно утверждать, что выделение метронидазола из препарата было выполнено с соблюдением методики, и полученное соединение соответствует чистому веществу [17].

## 1.2 Реакторные системы для модификации метронидазола

### 1.2.1 Традиционные химические реакторы

Модификация метронидазола требует применения разнообразных реакционных установок, поскольку от конструкции реактора зависит скорость превращения, селективность и эффективность очистки продукта [18]. Ниже представлены основные типы реакторных систем, активно используемые в литературе при синтезе производных метронидазола, с описанием их особенностей, достоинств и недостатков.

#### *Реактор периодического действия*

##### *Лабораторные реакционные колбы с мешалкой*

Описание процесса: В стандартном лабораторном формате модификацию проводят в круглодонной колбе (обычно 100–500 мл), оборудованной рубашкой для подогрева или охлаждения и магнитной/механической мешалкой [19]. В колбу последовательно загружают метронидазол, реактивы (например, ацилирующие агенты, основания, каталитические добавки) и выбранный растворитель (чаще всего ДМСО, ацетонитрил или этанол). После достижения нужной температуры (от комнатной до  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) реакционную смесь выдерживают в течение нескольких часов, контролируя ход реакции пробами, а затем проводят очистку (экстракции, перекристаллизацию, хроматографию).

### *Преимущества:*

Реакторы периодического действия легко монтируются и обслуживаются, поскольку для их работы требуется минимальное по сложности оборудование и общедоступные химреактивы. Такая схема обеспечивает высокую технологическую гибкость: в любой момент можно скорректировать соотношение реагентов, изменить температурный режим или порядок их подачи. Кроме того, в пакетных установках без особых требований к материалам корпуса допускается использование агрессивных кислот и щелочей.

### *Недостатки:*

В таких реакторах отдельные стадии синтеза нередко делятся от нескольких до десятков часов — например, ацилирование и алкилирование могут занимать 2–6 часов, а восстановление нитрогруппы — до 12 часов. Неполезный теплообмен при интенсивном выделении тепла приводит к образованию локальных «горячих точек» в объёме реакционной массы. После завершения реакции очистка целевого продукта становится трудоёмкой: часто требуется многократная рекристаллизация или хроматографическое разделение для достижения нужной степени чистоты.

### *Автоклавные установки для гидрогенизации*

Описание процесса: Для восстановления нитрогруппы ( $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$ ) метронидазола применяют автоклавы (обычно объёмом 1–5 л), позволяющие работать под давлением 1–5 бар водорода [20]. Метронидазол растворяют в спиртовом или водно-спиртовом растворе (этанол, метанол), добавляют катализатор (например, Pd/C или Ni Raney), закрывают автоклав, подают  $\text{H}_2$  и поддерживают заданную температуру (25–50 °C) в течение 2–4 часов. По окончании реакции смесь фильтруют для удаления катализатора и выделяют аминопроизводное.

### *Преимущества:*

В автоклавных установках достигается высокая селективность, что обеспечивает полное и чистое восстановление нитрогруппы без образования побочных продуктов. Масштабирование реакции упрощено: с помощью автоклава можно получать от десятков граммов до нескольких килограммов целевого вещества за один цикл. При этом условия гидрогенирования остаются сравнительно мягкими — давление и температура не требуют использования жёстких конструкционных материалов и значительных энергетических затрат.

### *Недостатки:*

Использование горючего газа, такого как водород, накладывает строгие требования к системам контроля герметичности и безопасности, чтобы исключить риск возгорания или взрыва. Каталитический материал с течением времени теряет активность из-за отравления или агломерации, что требует его периодической регенерации или замены. Наконец, после реакции необходимо проводить детальную фильтрацию и очистку продукта, чтобы полностью устранить следы металла и избежать загрязнения конечного соединения.

### *Реакторы с непрерывным потоком (flow-reactors)*

Описание процесса: Установки непрерывного потока состоят из узких трубчатых каналов (наружным диаметром 1–5 мм), соединённых с насосами подачи реагентов, нагревательным/охлаждающим модулем и системой сбора продуктов [21]. Сразу два потока реагентов (например, раствор метронидазола и раствор ацилирующего агента) подаются по отдельным шлангам в реактор, где они встречаются и проходят через нагретую зону в течение нескольких секунд–минут. Аналогично, для восстановления нитрогруппы используют packed-bed конструкцию: раствор метронидазола с подачей водорода проходит через заполненный Pd/C катализаторный слой.

#### *Преимущества:*

Микроканальные реакторы обеспечивают очень короткое время синтеза — на проведение реакции может уходить от тридцати секунд до десяти минут, что в десятки раз быстрее классических пакетных установок. Тонкая плёнка реакционной смеси вдоль стенок каналов создаёт оптимальные условия тепло- и массообмена, позволяя поддерживать однородный температурный профиль и мгновенно перемешивать реагенты. Модульная конструкция позволяет легко наращивать производительность: достаточно подключить дополнительные канал-блоки, и увеличение пропускной способности не скажется на качестве продукта. Высокая точность контроля температуры и времени контакта реагентов сводит к минимуму образование побочных соединений.

#### *Недостатки:*

С другой стороны, для стабильной работы таких систем необходимо очень тщательно настраивать подачу реагентов и поддерживать постоянное давление, что требует точной синхронизации насосного оборудования. При увеличении концентрации или вязкости смеси выше пороговых значений (обычно более 20 % по массе) возрастает риск закупорки каналов, что делает выбор рецептуры и условий подготовки сырья критически важным. Наконец, для предотвращения отложений и полимеризации на внутренних поверхностях каналов требуется регулярная промывка и дренаж, иначе эффективность реактора быстро снижается.

### **1.2.2 Мини, микро и нано реакторы**

Описание конструкции: Микрореактор представляет собой монолитную пластину или модуль со встроенными узкими каналами (обычно 50–500 мкм по внутреннему диаметру). Реакционная смесь проходит по этим каналам, а температура контролируется через тонкие стенки каналов. Подача реагентов и управление скоростью потока обеспечиваются шприцевыми насосами с высокой точностью (микролитры в минуту) [22].

Типичные применения:

В микроканальном реакторе ацилирование и алкилирование метронидазола выполняют непрерывной подачей раствора метронидазола вместе с ацилирующим агентом (ацетилхлоридом или ангидридом уксусной кислоты) через канал, поддерживаемый при 40–60 °С, причём оптимальное время пребывания реакционной смеси составляет 1–5 минут. Для восстановления нитрогруппы в той же системе поток метронидазола, насыщенный водородом, пропускают через микроканал с нанесённым на стенки Pd/C-катализатором при давлении водорода 1–3 бар и времени контакта, не превышающем 10–15 минут [22].

*Преимущества:*

Микроканальные реакторы позволяют почти мгновенно менять режимы нагрева и охлаждения за счёт крайне малого объёма реакционной смеси в каналах, что обеспечивает эффективный и быстрый теплообмен. Образование тончайшей плёнки реагентов на внутренних поверхностях каналов создаёт огромную площадь контакта фаза–фаза, вследствие чего смешивание происходит с такой скоростью, что время реакции сокращается до долей секунды или нескольких минут. Благодаря минимальному объёму рабочей зоны риск аварий при работе с горючим водородом или токсичными реагентами снижается до минимума, а стабильное поддержание условий процесса делает результаты легко воспроизводимыми при каждом новом запуске.

*Недостатки:*

Тем не менее объём синтезируемого продукта в одном микроканальном модуле ограничен миллиграммами или десятками граммов, и для получения более значительных количеств требуется параллельное объединение нескольких линий. Каналы таких реакторов чрезвычайно чувствительны к присутствию твёрдых частиц и полимерных отложений — даже малейшие загрязнения способны быстро вызывать засоры и остановку процесса. Кроме того, высокоточная периферия (микропомпы, системы поддержания давления и температуры, специальные микроструктурные пластины) требует значительных начальных инвестиций и увеличивает стоимость аппаратуры.

*Нанореакторы*

Понятие и конструкция:

В узчайшем смысле нанореактор — помещение для реакции в объёме порядка 1–100 нм<sup>3</sup> (например, внутри полимерных капель, сол-гель матриц или нанопористых носителей). Часто под «нанореактором» понимают устройства, где реакция идёт в очень мелких каплях (ультрафильтрация, электроспрей), либо внутри полимерных/композитных каркасов, формирующих наноразмерные «камеры» для химических превращений.

Применение при модификации метронидазола:

Электроспрей-реакторы: раствор метронидазола распыляют через тонкую металлическую иглу под высоким напряжением (~5–10 кВ). Капли размером ~1 мкм

попадают в реакционную камеру, где при ультрафиолетовом облучении или каталитической обработке в микрокаплях протекает азотосодержащая модификация [23].

Реакторы в нанопористых матрицах: наночастицы  $\text{SiO}_2$ , оксида алюминия или органические полимеры с порами порядка 2–20 нм могут служить «послужным пунктом» для синтеза конъюгатов метронидазола. Например, аминогруппа метронидазола и активированные карбоксильные фрагменты в порах полимеров могут осуществлять реакцию ацилирования или эфиروобразования [24].

#### *Преимущества:*

Ключевым преимуществом нанорегуляторных систем является необычайно большая площадь контакта между реагентами, благодаря чему скорость химических превращений может превосходить классические макросистемы в несколько раз. Используемые в таких устройствах реакционные объёмы минимальны, что позволяет существенно экономить дорогостоящие катализаторы - особенно металлы платиновой группы (Pd, Pt). Кроме того, в наноканалах становится возможным реализовывать сложные одностадийные каскадные процессы, например последовательное восстановление нитрогруппы и последующее ацилирование внутри единой ячейки.

#### *Недостатки:*

Вместе с тем разработка и тиражирование таких реакторов сталкивается с серьёзными препятствиями: перенос методики из наномасштаба в промышленные объёмы часто приводит к потере заявленной эффективности. Успех реакции критически зависит от безупречной чистоты реагентов и жёсткого соблюдения условий работы - уровня электростатики, давления и температуры. Наконец, сами эксперименты требуют значительных затрат на изготовление специализированных материалов - нанокompозитных структур и мембран - что повышает итоговую себестоимость исследований и внедрения.

### **1.2.3 Реакторы с ультразвуковым и микроволновым воздействием**

#### *Суть метода:*

Ультразвук (частоты 20–40 кГц) в жидкости создаёт кавитационные пузырьки, которые при схлопывании генерируют локальные области с экстремальными температурами (порядка 5 000 К) и давлениями (до 1 000 атм), что приводит к мгновенному разогреву микрообъёмов и ускорению реакций [25].

Ультразвуковое воздействие при ацилировании или алкилировании метронидазола обеспечивает более тонкую дисперсию реагентов и формирование турбулентных микропотоков, что особенно важно при работе с плохо растворимыми формами препарата. При гидрогенизации в присутствии Pd/C кавитация разрушает агломераты каталитических частиц, увеличивая их

контактную площадь с метронидазолом и ускоряя восстановление нитрогруппы [25].

**Преимущества:**

Использование ультразвука в химических реакциях позволяет заметно ускорить ход ацилирования: то, что в обычных условиях требует от двух до четырёх часов, при кавитационном воздействии завершается всего за двадцать–тридцать минут. При этом реакции проходят при умеренных температурах (обычно в интервале 20–40 °С), что снижает вероятность побочных превращений и защищает термочувствительные молекулы. Интенсивная акустическая турбулентность обеспечивает равномерное распределение твёрдых катализаторов в растворе, что повышает их контакт с реагентами и улучшает выход целевого продукта.

**Недостатки:**

Однако ёмкость ультразвуковых реакторов обычно ограничена примерно 200 мл, поскольку при больших объёмах область эффективной кавитации распределяется крайне неравномерно. В объёме реактора могут образовываться «мертвые зоны», где ультразвуковое поле недостаточно сильно, и реакция в этих участках протекает медленнее или вовсе не идёт. Кроме того, высокая интенсивность звуковых волн может приводить к распаду некоторых чувствительных функциональных групп в молекулах, что требует предварительного подбора условий и тестирования на устойчивость реагентов.

*Микроволновые реакторы (СВЧ-активированные установки)*

**Принцип работы:**

СВЧ-поле (2,45 ГГц) нагревает полярные молекулы (вода, спирты, полярные растворители) и ионные компоненты раствора за счёт дипольного вращения и ионной проводимости. СВЧ-реактор оснащён контроллерами температуры, давления и мешалки [26].

При использовании СВЧ-нагрева ацилирование метронидазола проводят так: исходную смесь из метронидазола, ацилирующего реагента и основания (триэтиламин или пиридин) помещают в микроволновой реактор и прогревают при 80–120 °С в течение 5–20 мин, что существенно ускоряет введение ацила. После восстановления нитрогруппы для N-алкилирования в реакционный поток добавляют метилиодид или бутилбромид в DMF или ацетонитриле и выдерживают при 100 °С под СВЧ-облучением ещё 10–15 мин. Для PEGylation аминометронидазола в водно-DMF среде вводят реагент mPEG-NHS и также проводят микроволновую обработку в течение 10–15 мин, тогда как при традиционном нагреве на это уходит несколько часов.

**Преимущества:**

Применение микроволнового нагрева резко ускоряет большинство органических синтезов: реакции, которые традиционно требовали нескольких часов, теперь укладываются в доли часа. Благодаря способности СВЧ-излучения эффективно взаимодействовать как с полярными, так и с неполярными средами,

микроволновые установки успешно используются и в «сухом» синтезе твёрдых смесей без растворителей. Быстрый и равномерный прогрев объёма снижает образование побочных соединений, обеспечивая более высокий выход целевого продукта.

*Недостатки:*

В то же время ёмкость таких реакторов обычно не превышает нескольких сотен миллилитров, что ограничивает возможность прямого масштабирования процессов до промышленных объёмов. Резонансные эффекты могут создавать локальные «горячие точки», приводящие к ухудшению селективности, а работа с агрессивными реагентами требует применения дорогостоящего оборудования с высокими антикоррозионными свойствами и надёжной СВЧ-экранировкой.

### **1.3 Основные методы химической модификации метронидазола**

Модификация метронидазола ставит целью улучшить физико-химические свойства исходного соединения (растворимость, стабильность), скорректировать фармакокинетический профиль (продолжить действие, снизить токсичность) и расширить спектр биологической активности. Приведён обзор наиболее распространённых подходов к трансформации различных функциональных групп молекулы, с указанием особенностей, условий и практических примеров [27].

#### **1.3.1 Ацилирование имидазольного кольца (C2, N1, N3)**

Ацилирование метильной группы C2 (ацетилирование, бензоилирование и др.)

Суть метода:

Methyl-дзонс в позиции C2 (CH<sub>3</sub>) выступает кислородным донором при действии сильных оснований (NaN, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, триэтиламин) и ацилирующих агентов (ацетилхлорид, ангидрид уксусной кислоты, бензоилхлорид) (таблица 1). Происходит отщепление α-протона, формирование карбанионного интермедиата и атака на электрофильную углеродную часть ацилирующего реагента [28].

*Сложности и замечания:*

Неполное охлаждение на старте реакции часто приводит к формированию диацильных побочных соединений и снижению выхода целевого продукта. При бензоилировании с бензоилхлоридом для достижения высокой конверсии требуется нагрев в диапазоне 60–80 °С и выдержка до 4–6 ч. Чрезмерное количество основания при ацилировании в азотных позициях N<sub>1</sub> или N<sub>3</sub> смещает реакцию в сторону ацилирования C<sub>2</sub>, поэтому важно точно дозировать щёлочь.

Таблица 1 - Пример условий проведения ацилирования метронидазола

Этап	Описание	Условия	Примечания
1	Растворение метронидазола и $K_2CO_3$	Метронидазол (1,0 экв.), $K_2CO_3$ (1,2 экв.) в DMF, 0–5 °С	Охлаждать ледяной баней
2	Добавление ацетилхлорида	Ацетилхлорид (1,1–1,2 экв.) капельно в течение 10–15 мин, 0–5 °С	Медленное введение для контроля экзотермы
3	Нагрев и выдержка	40–50 °С, 2–3 ч	Проверять конверсию методами TLC
4	Предварительная очистка	Добавление воды, экстракция этилацетатом или DCM	Сушка полученного органического слоя $MgSO_4$
5	Перекристаллизация и окончательное очищение	Перекристаллизация из этанола	Типичный выход: 65–80 %

*Общая структура имидазола и обозначения атомов*

Чтобы было проще ориентироваться, изобразим схематично «плоский» фрагмент имидазола (который по структуре совпадает с тем, что лежит в основе метронидазола, только без нитрогруппы и метильного фрагмента). Нумерация позиций следующая:



$C(2)$  – углеродное положение между двумя азотами (именно здесь в метронидазоле стоит метильный заместитель, но в простой молекуле H).

$N(1)$  и  $N(3)$  – азотные атомы гетероцикла; у них в простом имидазоле на каждом сидит один протон.

$C(4)$  в простом имидазоле – это место, куда “снизу” присоединён протон. Чтобы не усложнять картинку, мы будем иметь в виду существование тех же атомов, только в реальности у метронидазола вместо H на  $C(2)$  стоит  $CH_3$ , а на  $C(5)$  –  $NO_2$ . Но для иллюстрации механизма ацилирования (когда именно переносятся электроны) достаточно рассмотреть простую схему без заместителей и добавить в конце, что в метронидазоле на  $C(2)$  стоит  $CH_3$ , а на  $C(5)$  –  $NO_2$  [29].

Обозначим реактив:

Ацилхлорид общей формулы R–CO–Cl, где R – любой алкильный или арильный фрагмент. Именно он будет источником ацильного (R–CO-) центра.

### 1.3.2 Ацилирование имидазольных азотных атомов (N1/N3)

Суть метода:

Имидазольный азот при действии сильных оснований (NaN, NaNMDS) образует N-дезпротонированный азолид, который затем атакует ацилирующий агент (таблица 2). В зависимости от условий (температуры, стехиометрии) можно предпочесть селективное N<sup>1</sup>- или N<sup>3</sup>-ацилирование [30].

Таблица 2- Пример условий проведения ацилирования метронидазола

Этап	Описание	Условия	Примечания
1. Дезпротонирование	Метронидазол (1,0 экв.) и NaN (60 % в минеральном масле, 1,1 экв.) в сухом THF	0 °С, перемешивание 30–45 мин	Проводить под атмосферой инертного газа
2. Ацилирование	Медленное введение ангидрида уксусной кислоты (1,1 экв.) при 0 °С	Сначала 0 °С, затем нагрев до 50 °С и выдержка 2–3 ч	Постепенный подъём температуры для контроля экзотермы
3. Рабочая обработка	После остывания к смеси добавляют воду, экстрагируют DCM, сушат на MgSO <sub>4</sub> , фильтруют и перекристаллизовывают	Обычные условия экстракции и сушки органического слоя	Рекомендуется рекристаллизация из смеси этанола и гексана

Выход: порядка 50–70 % чистого N-ацетилпроизводного (определения ацильного фрагмента зависит от соотношения NaN:метронидазол; при избытке NaN обычно ацилируется N<sup>3</sup>).

Ниже ( рисунок 6) изображены три механизма ацилирования имидазольного кольца (положения C<sub>2</sub>, N<sub>1</sub> и N<sub>3</sub>) в виде одной схемы. На рисунке показаны исходный имидазол, основания, ацилхлорид R–CO–Cl и стрелками обозначен перенос электронных пар, приводящий к образованию соответствующих ацильных продуктов [31]:

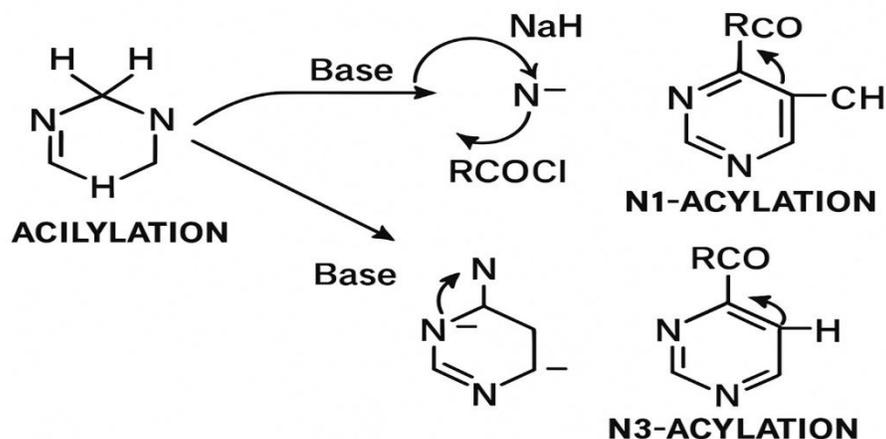


Рисунок 6 – Схема ацилирования имидазольного ядра: N<sub>1</sub>- и N<sub>3</sub>-ацилаты [31]

Ацилирование по C<sub>2</sub>:

Основание отнимает протон (или алкилируется метильный заместитель) в положении C<sub>2</sub>, образуя карбанион.

Карбанион атакует карбонильный углерод ацилхлорида, замещая Cl<sup>-</sup> и связывая R–CO– группу с C<sub>2</sub>.

Ацилирование по N<sub>1</sub>:

Основание отнимает протон с N<sub>1</sub>, превращая его в нуклеофильный N<sub>1</sub><sup>-</sup>.

N<sub>1</sub><sup>-</sup> атакует ацилхлорид, образуя амидную связь N<sub>1</sub>–C(=O)–R.

Ацилирование по N<sub>3</sub>:

Основание отнимает протон с N<sub>3</sub>, формируя анион N<sub>3</sub><sup>-</sup>.

N<sub>3</sub><sup>-</sup> атакует карбонильный углерод ацилхлорида, образуя связь N<sub>3</sub>–C(=O)–R.

Особенности:

Часто при ацилировании образуется смесь изомеров, содержащая и N<sup>1</sup>-, и N<sup>3</sup>-ацильные соединения, и для получения чистого продукта требуется проведение хроматографической очистки. При этом модификация метронидазола в N-позициях меняет его фармакокинетический профиль: производные становятся более липофильными и демонстрируют иные параметры распределения по тканям.

### 1.3.3 Алкилирование через аминогруппу (после восстановления нитрогруппы)

Гидрогенизация нитрогруппы (–NO<sub>2</sub> → –NH<sub>2</sub>)

Суть метода:

Под действием водорода (H<sub>2</sub>) и катализатора (Pd/C, Ni Raney) метронидазол превращается в аминотронидазол. Этот этап часто проводят в автоклаве (давление 1–3 бар, температура 25–30 °C) или в микрореакторе с потоком, где слой

Pd/C нанесён на стенки узкого канала. Время реакции обычно 1,5–3 часа при комнатной или слегка повышенной температуре [32].

*Преимущества этапа:*

В этом шаге под тщательно подобранными условиями реакции формируется практически чистый аминокринтермедиат без примесей нитрозо- и гидроксипобочных продуктов. Полученный аминокринетронидазол служит универсальной исходной структурой для последующего введения алкильных групп или полимерных фрагментов.

*Недостатки этапа:*

Следует помнить, что процесс требует использования горючего газа, что обязывает к строгому соблюдению мер безопасности и контролю герметичности реакционной установки. Кроме того, в полученном продукте могут сохраняться микроскопические следы металлического катализатора, поэтому иногда необходима дополнительная очистка — например, адсорбционная фильтрация через активированный уголь — для достижения требуемой чистоты.

*Алкилирование аминокринфрагмента*

Суть метода:

Аминогруппа аминокринетронидазола легко взаимодействует с алкилгаленидами (метилйодид, бутилбромид, бензилхлорид и т. д.) (см. таблица 3) в щелочной среде ( $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ) с образованием N-алкилпроизводных [33].

Таблица 3 - Пример условий N-алкилирования аминокринетронидазола

Шаг	Условия	Примечание
Растворение	Аминокринетронидазол (1 экв.) растворяют в ацетонитриле или DMF, добавляют $K_2CO_3$ (1,5 экв.)	Проводить при комнатной температуре
Введение алкилгаленида	Добавляют MeI или EtBr (1 экв., по выбору) при 20–25 °C, затем нагревают до 70–80 °C и выдерживают 4–6 ч	Тип алкилгаленида определяет конечный заместитель
Очистка	После охлаждения фильтруют, к фильтрату добавляют воду, экстрагируют органическим растворителем, сушат и перекристаллизируют	Рекомендуется серия перекристаллизаций для высокой чистоты
Выход продукта	—	60–75 % чистого N-метил- или N-этил-производного

Особенности:

Из-за высокой летучести и токсичности метилйодида реакцию проводят в герметичных сосудах. Для введения более длинных алкильных заместителей (бутильных или бензильных) обычно повышают температуру и продлевают время нагрева до восьми–десяти часов. Избыток щелочного основания провоцирует гидролиз уже полученных алкилированных продуктов, поэтому оптимальным считается соотношение  $K_2CO_3$  к аминоксидану порядка 1,2:1.

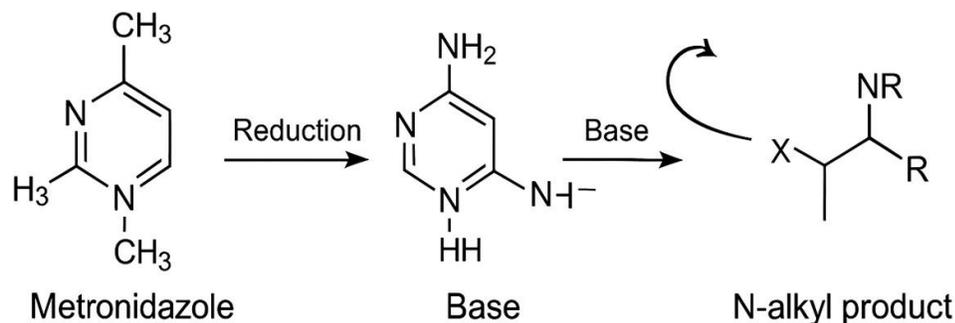


Рисунок 7 - Схема восстановления метронидазола до аминоксидана и последующего N-алкилирования [33]

На схеме показаны (рисунок 7) три этапа: восстановление нитрогруппы в метронидазоле до аминоформы, её активация основанием и последующее N-алкилирование с алкилгалогенидом. Электронный перенос стрелками иллюстрирует образование аниона  $NH^-$  и его атаку на  $R-X$ , в результате чего образуется N-алкильный продукт.

### 1.3.4 Замещение нитрогруппы и образование нескольких классов производных

Ниже показано, как в простом имидазольном каркасе замещение нитрогруппы ( $-NO_2$ ) в позиции 5 может вести к получению четырёх различных типов соединений. На рисунке отображены только основные фрагменты, без учёта любых других заместителей (например, метильной группы в позиции 2) [34].

Исходное вещество

Имидазол, в котором в позиции 5 находится нитрогруппа ( $-NO_2$ ).

Получение нитрозо-производного ( $-NO$ )

При неполном восстановлении нитрогруппы, например с помощью  $Na_2SO_3$  или  $SnCl_2$  в мягкой среде, часть  $NO_2$  превращается в  $-NO$ .

В результате образуется имидазол, где вместо исходной нитрогруппы стоит азотосил (нитрозо-) фрагмент  $-\text{NO}$ .

Получение аминопроизводного ( $-\text{NH}_2$ )

Если восстановление нитрогруппы продолжается полностью ( $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$  или гидразин в присутствии катализатора),  $\text{NO}_2 \rightarrow \text{NHOH} \rightarrow \text{NH}_2$ .

В конечной стадии вместо нитрогруппы появляется аминогруппа ( $-\text{NH}_2$ ) в той же позиции 5.

Получение гидрокси-производного ( $-\text{OH}$ )

После стадии частичного восстановления до гидросиламинопромежуточка ( $-\text{NHOH}$ ) применяют щелочной гидролиз или мягкое окисление (например,  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ ), что приводит к замене  $-\text{NHOH}$  на  $-\text{OH}$ .

Конечным продуктом становится имидазол с гидроксильным заместителем в положении 5.

Получение алкиламинопроизводного ( $-\text{NH}-\text{CH}_3$ )

Сначала нитрогруппу восстанавливают полностью до амина ( $-\text{NH}_2$ ), как описано выше.

Затем полученный аминоимидазол подвергают алкилированию: в присутствии основания ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{NaNH}$ ) и алкилгалогенида (например, метилбромида) возникает реакция  $-\text{NH}_2 \rightarrow -\text{NH}-\text{CH}_3$ .

В результате формируется имидазол, в позиции 5 которого стоит метиламинный фрагмент ( $-\text{NH}-\text{CH}_3$ ).

Ниже показаны (рисунок 8) четыре основных способа превращения нитрогруппы в 5-положении имидазольного кольца: через образование нитрозо-промежуточного соединения, полное восстановление до аминогруппы, гидросилирование с получением  $-\text{OH}$ -заставителя и введение N-метиламино-фрагмента. Каждый из этих путей открывает новые возможности для целевой модификации структуры метронидазола и создания производных с улучшенными фармакологическими свойствами.

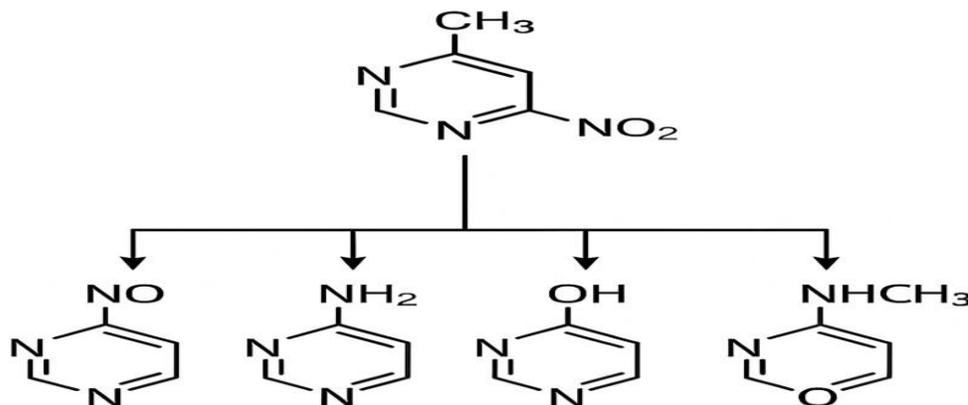


Рисунок 8- Функциональные превращения 5-нитрогруппы в имидазольном ядре

Таблица 3. Пример условий нитрозирования метронидазола

Этап	Условия и действия	Примечания
Растворение	Метронидазол (1,0 экв.) растворяют в смеси вода/ацетонитрил (1:1), объём 50 мл, охлаждают до 0 °С	Обеспечить интенсивное перемешивание перед охлаждением
Приготовление нитрозирующего раствора	Раствор NaNO <sub>2</sub> (1,1 экв.) готовят в 1 N HCl и вводят капельно при сохранении pH 1–2	Контролировать pH при помощи pH-метра
Реакция	Перемешивать при 0 °С в течение 30–45 мин, следить за появлением ИК-полосы ~1540 см <sup>-1</sup> (TLC, ИК-спектр)	Проверять конверсию тонкослойной хроматографией и ИК-спектром
Извлечение	После завершения охлаждают, добавляют воду, экстрагируют органическим растворителем, сушат Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Использовать DCM или этилацетат
Очищение	Очистка проводят на силикагеле с градиентом растворителей	Рекомендуется контроль фракций TLC
Выход продукта	В среднем 50–60 % при точном соблюдении температуры и pH	Выход зависит от строгости контроля условий

#### Особенности:

Нитрозо-интермедиаты нередко демонстрируют неожиданные биологические эффекты, включая антиоксидантную и противовоспалительную активность. Для удаления нитрогруппы обычно применяют мягкие восстановители (например, SnCl<sub>2</sub> в HCl), однако этот этап часто даёт смесь гидрокси- и аминопроизводных с невысокой селективностью.

Замещение на позиции C5 (прямая замена NO<sub>2</sub>)

Суть метода:

В литературе [35] описаны относительно редкие случаи, когда C<sub>5</sub> нитрогруппа подвергается прямому нуклеофильному замещению (например, на O- или S-нуклеофилы) при высокой температуре и сильных восстановителях (LiAlH<sub>4</sub>, BH<sub>3</sub>). Прямой обмен без получения промежуточных нитрозо- или гидрокси-продуктов встречается редко и требует экстремальных условий (таблица 5).

Таблица 5 - Пример условий восстановления нитрогруппы и последующего образования эфира из гидрокси-продукта метронидазола

Шаг	Условия и описание	Примечания
Восстановление	Метронидазол (1,0 экв.) растворяют в сухом THF при 0 °С, затем капельно вводят LiAlH <sub>4</sub> (1,5 экв.) при тщательном перемешивании; после завершения дозирования смесь прогревают до 40 °С и выдерживают 3–4 ч.	Добавление гидрида проводить медленно, систему содержать под инертным газом и контролировать температуру
Деструкция избытка	Раствор охлаждают до 0 °С, затем осторожно небольшими порциями вносят воду и после её полного поглощения добавляют 10 % HCl до полного разложения неусвоенного LiAlH <sub>4</sub>	Добавлять воды и кислоты медленно, избегать бурного кипения; проводить в хорошо вентилируемом помещении
3Извлечение гидрокси-продукта	После образования двух фаз отделяют органическую часть, сушат её безводным MgSO <sub>4</sub> , профильтровывают и концентрируют под пониженным давлением	Полученный гидрокси-интермедиат соответствует первому положению в молекуле
Этерификация	К концентрату добавляют выбранный спирт (ROH, ≈5 экв.) и 1–2 мл концентрированной H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> на 50 мл реакционной смеси, нагревают при 60 °С в течение 6–8 ч	R обозначает алкильную группу; после реакции смесь нейтрализуют перед экстракцией
Очистка и выход	После остывания раствор нейтрализуют щёлочью, экстрагируют органическим растворителем, сушат и перекристаллизируют из подходящего растворителя	Общий выход редко превышает 40 % из-за образования смеси изомеров и побочных алкилированных продуктов

Амидное и эфирное образование через карбоксильные промежуточные фрагменты.

Методика:

–NH<sub>2</sub> группу (после гидрогенизации) могут переводить в карбоксильную через реакции с карбонилами (например, COCl<sub>2</sub> → изоцианат), а затем взаимодействовать с алкоголями или аминами для получения амидов/эфиров.

Пример последовательности:

Получают аминотетрагидроимидазол (описано выше).

В сухом DCM добавляют phosgene (COCl<sub>2</sub>) или triphosgene (1,0 экв. по отношению к –NH<sub>2</sub>) при 0 °С, образуется изоцианат-интермедиат.

Вводят спирт R–OH (2–3 экв.), температура 0–5 °С, далее 30 мин при комнатной температуре [36].

После реакции охлаждают, добавляют воду до pH 7, экстрагируют органикой (этилацетат), сушат и перекристаллизируют.

Выход амидов/эфиров: 45–55 %, зависит от чистоты исходного аминопроизводного и скорости добавления phosgene.

Особенности:

Использование phosgene требует строгого контроля УФ вентиляции и осторожного обращения.

Полученные мочевино- или карбаматные фрагменты могут служить пролекарствами с замедленным освобождением.

#### 1. 4 Применение метронидазола и его производных

Серии новых производных метронидазола, мочевины и тиомочевины были получены с хорошими выходами в результате реакций 2-(2-метил-5-нитроимидазол) этиламина гидрохлорида с различными цианатами и изотиоцианатами. Аналогичным образом были синтезированы производные гидроксibenзойной кислоты метронидазола путём реакции 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол) этил-4-метилбензолсульфоната (**4**) с *m*- и *p*-гидроксibenзойными кислотами. Структура вновь полученных соединений была подтверждена с помощью различных спектроскопических методов, таких как <sup>1</sup>H-ЯМР, <sup>13</sup>C-ЯМР, масс-спектрометрия, а также с помощью элементного анализа. Антигитардийная и антитрихомонадная активность полученных соединений была оценена *in vitro*. Соединения **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3f**, **3g**, **3j**, **3l**, **3m** а также **6b** показали значительную противоямблиозную активность со значениями IC<sub>50</sub> от 5,2 до 7,5 мкг/мл и оказались более активными, чем метронидазол, у которого IC<sub>50</sub> составляет 8,0 мкг/мл. Аналогичным образом, несколько протестированных соединений продемонстрировали значительную противотрихомонадную активность со значениями IC<sub>50</sub> от 4,95 до 6,80 мкг/мл по сравнению со стандартным препаратом метронидазолом, у которого IC<sub>50</sub> составляет 8,0 мкг/мл. Соединение **6b** оказался самым эффективным из полученных соединений и был примерно в 1,6 раза активнее метронидазола. Кроме того, для оценки степени токсичности вновь

синтезированных продуктов был проведён анализ Petra/Osiris/Molinspiration (POM) [37].

Метронидазол обладает выраженной активностью против анаэробных микроорганизмов и простейших, а также характеризуется благоприятными фармакокинетическими свойствами, что обеспечивает его широкое клиническое применение при инфекциях различной локализации [38].

Препарат считается высокоэффективным при лечении генерализованных форм инфекций, вызванных анаэробами либо смешанной флорой, включая поражения центральной нервной системы. Также он используется при протозойных заболеваниях и включается в схемы комбинированной терапии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Несмотря на многолетнюю клиническую практику применения (более 40 лет), метронидазол сохраняет высокую терапевтическую активность. На сегодняшний день разработано множество лекарственных форм этого препарата: для перорального, внутривенного, ректального и интравагинального введения [39].

Хотя использование метронидазола в виде монотерапии при анаэробной инфекции встречается относительно редко, его чаще применяют в составе комплексной терапии при инфекциях, вызванных как анаэробами, так и аэробами. В число таких состояний входят:

1. кожные и подкожные инфекции, включая акне и розацеа;
2. поражения центральной нервной системы (менингиты, абсцессы головного мозга);
3. внутрибрюшинные воспаления (перитонит, абсцессы печени и брюшной полости, патологии желчного пузыря);
4. гинекологические воспалительные заболевания (эндометрит, пельвиоперитонит, абсцессы малого таза, осложнения после кесарева сечения и аборт, бактериальный вагиноз);
5. инфекции прямой кишки;
6. заболевания дыхательной системы (абсцессы легких, аспирационная пневмония, эмпиема плевры);
7. патологии полости рта и пародонта;
8. эндокардит;
9. а также бактериемия, вызванная анаэробами, в особенности *Bacteroides fragilis* [40].

Учитывая активность метронидазола против анаэробной флоры, его применение обосновано и в профилактических целях при хирургических вмешательствах в абдоминальной и колоректальной области, а также в стоматологических операциях на тканях ротовой полости [41]. Это подчёркивает значимость включения метронидазола в схемы профилактики, направленные на предотвращение развития анаэробной инфекции.

Благодаря выраженным бактерицидным свойствам, метронидазол находит широкое применение в составе наружных лекарственных форм — мазей, кремов и гелей — для терапии кожных инфекций гнойного характера, таких как акне (вульгарные и розовые угри), а также при инфицированных ранах, в том числе хронических и трофических язвах. Эффективность препарата также сохраняется при местном интравагинальном введении, например, в виде свечей или глобул [41].

#### *Использование при протозойных заболеваниях*

При заболеваниях, вызванных простейшими микроорганизмами, производные 5-нитроимидазола (в частности, метронидазол) обычно назначаются перорально. Среди основных показаний к его применению:

1. Трихомониаз у пациентов любого пола, включая бессимптомные формы и необходимость профилактики заражения полового партнёра;
2. Амебиаз, преимущественно его внекишечные формы, такие как амебные абсцессы печени и головного мозга, а также острые кишечные проявления. В случаях бессимптомного носительства или цистоносительства метронидазол менее эффективен, поскольку быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и не обеспечивает достаточной концентрации в его просвете;
3. Лямблиоз, как в острой, так и в хронической форме;
4. Балантидиаз.

#### *Применение при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки*

Метронидазол и тинидазол, относящиеся к классу 5-нитроимидазолов, входят в состав комбинированных схем терапии, направленных на эрадикацию *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки и желудочной лимфомой [42]. Такие схемы включают одновременное использование ингибиторов протонного насоса и антибактериальных препаратов. В дополнение к нитроимидазолам, часто применяются антибиотики из других групп — макролиды (например, кларитромицин),  $\beta$ -лактамы (ампициллин) или тетрациклины [42].

### **1.5 Применение винил-производного метронидазола**

#### **1. Создание полимерных антимикробных покрытий.**

Винил-группа позволяет встраивать модифицированный метронидазол непосредственно в полимерную матрицу (например, на основе полиметилметакрилата или поливинилпирролидона) [43]. Такие покрытия могут

применяться для:

- Антибактериальной обработки поверхностей медицинских приборов и имплантов.

- Защитных плёнок на контактных линзах или дренажных трубках.

2. Гидрогелевые системы контролируемого высвобождения [44].

Полимеризация винил-производного в составе гидрогеля (на основе полиакриламида, карбоксиметилцеллюлозы и т.п.) даёт возможность:

- Регулировать скорость диффузии лекарственного вещества.

- Изменять профиль высвобождения (рН-зависимые или термочувствительные гидрогели).

3. Нано- и микрочастицы для таргетированной доставки.

С помощью эмульсионной полимеризации винил-метронидазол формирует относительно стабильные каркасные частицы (100–500 нм), которые:

- Поступают в очаги инфекции (биодоступность повышается благодаря малому размеру).

- Снижают системную токсичность за счёт направленного высвобождения.

4. Кополимеры для адгезивных и сенсорных материалов [45].

Винил-производное может быть сополимеризовано с метакрилатами или стиролом для получения материалов с дополнительными функциями:

- Адгезия к биологическим тканям (повязки нового поколения).

- Хемосенсоры для обнаружения нитроимидазолов в анализах воды и биологических жидкостях.

5. Фотополимерные 3D-биоматериалы

При использовании фотополимеризуемых рецептур винил-метронидазол включают в рецептуру ресин-паст для печати на DLP/SLA-принтерах, что позволяет получать биоактивные конструкции – например, дентальные штифты с антимикробным действием [46].

## 2 Экспериментальная часть

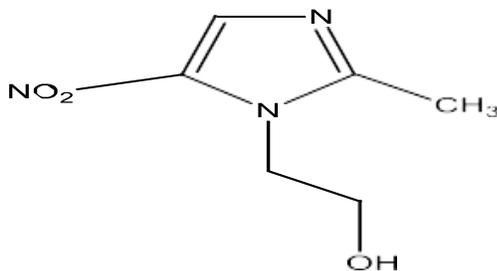
### 2.1 Материалы исследования:

#### Химические свойства метронидазола

Структура метронидазола: 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил) этанол

Химическая формула:  $C_6H_9N_3O_3$

Точная масса: 171,06



Молекулярный вес: 171,15

м/з: 171,06 (100,0%), 172,07 (6,7%), 172,06 (1,1%)

Элементный анализ: С, 42,10; Н, 5,30; N, 24,55; О, 28,04

Метронидазол ( $C_6H_9N_3O_3$ ) — антимикробное соединение, в состав которого входят нитрогруппа и 5-нитроимидазольное кольцо. Его молекулярная структура также включает ароматическое кольцо и аминогруппу. Эти структурные элементы являются ключевыми для его биологической активности и важны для проведения реакций химического синтеза. [3].

### 2.2 Методика N-алкилирования метронидазола в проточном реакторе

Для наглядности схема реакторной установки представлена на Рис. 6.

Для выполнения реакции алкилирования применяли блок непрерывного смешивания и нагрева, состоящий из политетрафторэтиленовой (PTFE) трубки диаметром 1 мм и длиной 5 м, снабжённой внутренним статическим миксером и изотермической рубашкой.

#### 2.2.1.1 Подготовка реагентов

- Метронидазол ( $\geq 98\%$ , Sigma-Aldrich) растворяли в ацетонитриле до концентрации 0,10 М.

- Алкилгалогенид (бромэтан, бромпропан или бензилхлорид) растворяли в DMF с  $K_2CO_3$  (0,20 М), получая 0,12 М раствор.

- Растворы загружали в термостатируемые ёмкости на входе реактора.

### 2.2.2 Условия проведения реакции

- Температурный режим: 60, 80 и 100 °С.
- Время пребывания в реакторе (residence time): от 8 до 15 мин в зависимости от подачи (0,1–1,0 мл/мин на каждый раствор).
- Молярные соотношения: метронидазол: алкилгалогенид:  $K_2CO_3$  = 1: 1, 2: 2.

### 2.2.3 Процесс синтеза

- Одновременно запускали два перистальтических насоса: насос А подаёт раствор метронидазола, насос В — смесь алкилгаленида с карбонатом калия.
- Смесь поступает через статический смеситель в термостатирующую линию, где выдерживается при заданной температуре.
- Реакционный поток на выходе разбавляют водой (1: 1) для нейтрализации остатков щелочи (рис 9).

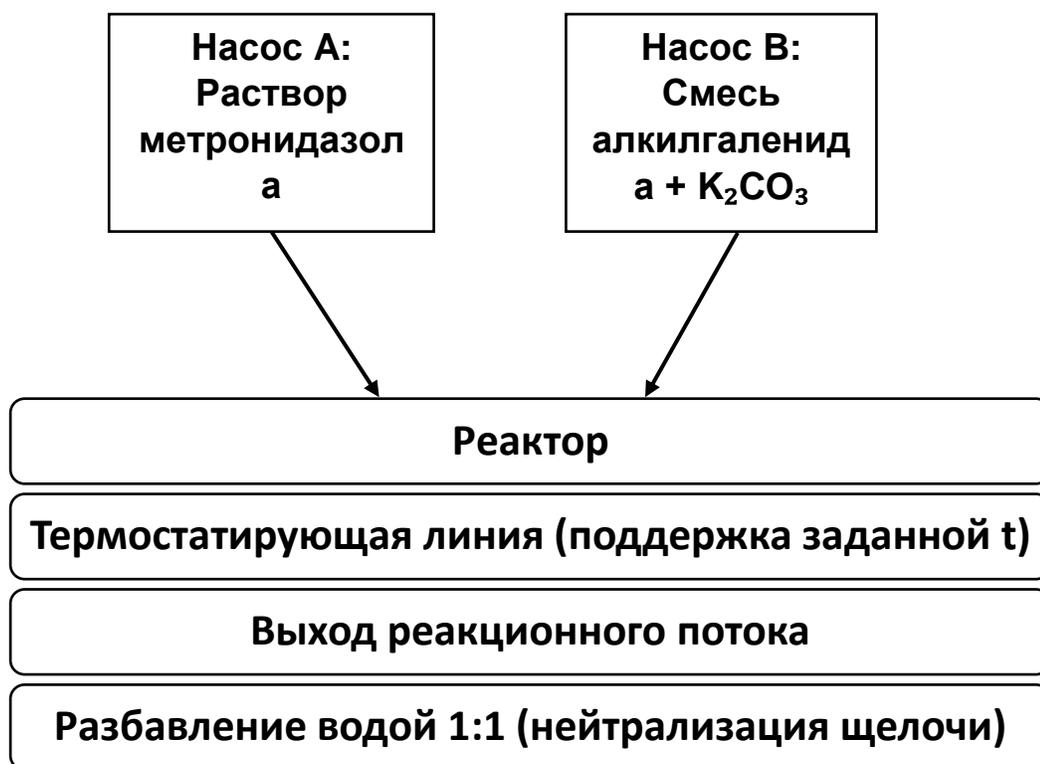


Рисунок 9 - Схема процесса синтеза

### 2.2.3.1 Очистка продукта

- Органический слой экстрагировали этилацетатом (3×2 мл), осушали MgSO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом.

- Полученный концентрат очищали колонкой силикагеля, используя градиент петролейный эфир: этил ацетат (9: 1 → 7: 3) (рис 10).

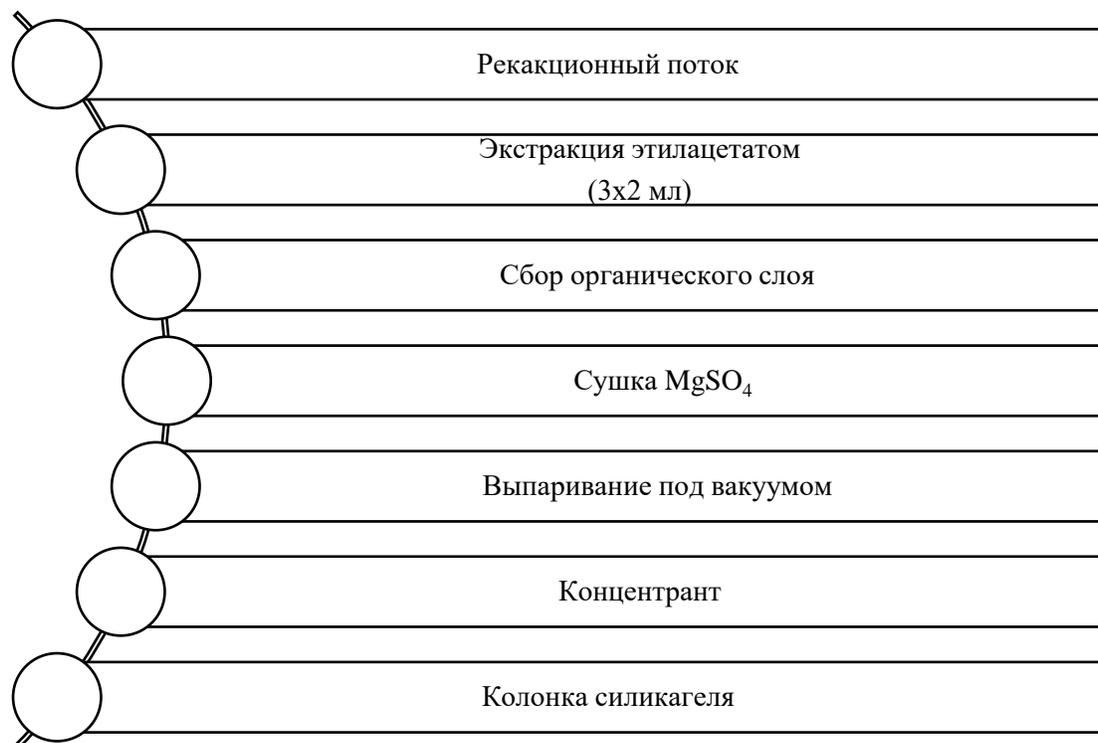


Рисунок 10 – Схема очистки продукта

### 2.2.5 Методы проектирования

Подготовлены предварительные чертежи для обработки 3D модели реактора. Рассчитаны и рассмотрены размеры реактора для изготовления 3D принтера.

На основе полученных чертежей выполнен выбор материалов для основных компонентов реактора, учитывающий коррозионную стойкость и механическую прочность (рис 11). Проанализированы допуски и посадки для узлов крепления рубашки и мешалки, что позволит обеспечить герметичность и точность сборки. Учтены особенности 3D-печати: предусмотрено разбиение модели на секции для изготовления на промышленных принтерах с последующей сборкой и сваркой ключевых элементов. Также проработана схема раскладки деталей на платформе принтера, что оптимизирует расход материала и сократит время печати.

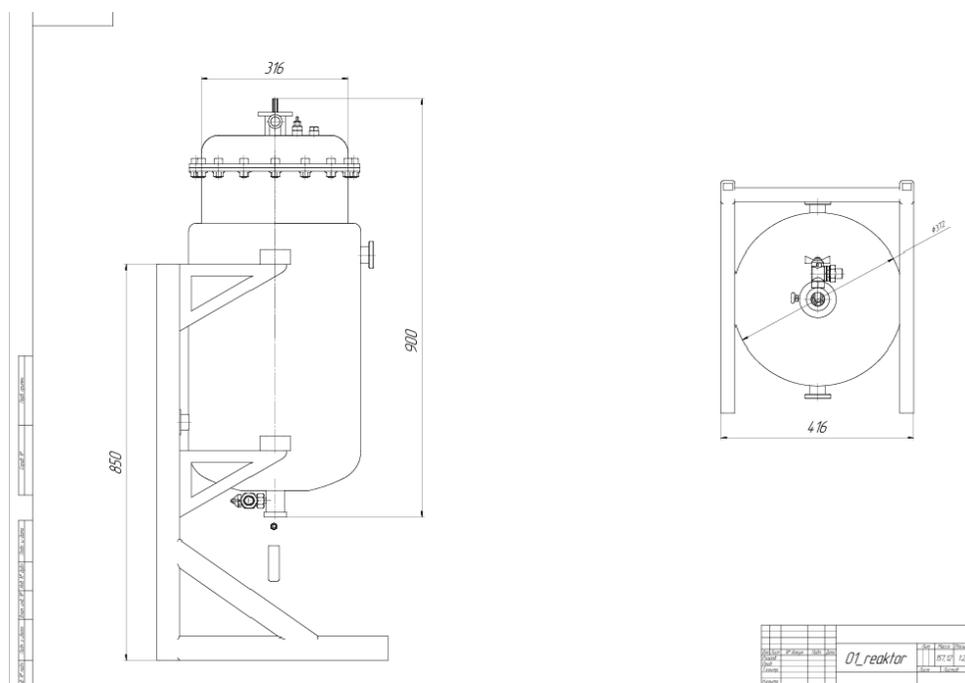


Рисунок 11 - Схема реактора для модификации метронидазола

На представленном чертеже изображён вертикальный цилиндрический реактор, установленный на жёсткой опорной раме. Общая высота конструкции составляет примерно 950 мм, при этом сам корпус сосуда размещён на высоте около 850 мм от основания рамы. Днище реактора имеет выгнутую форму («полусферическая» или «коническая»), что облегчает сток продуктов реакции и предотвращает накопление осадка в нижней части. Сосуд закрывается плоской крышкой, закреплённой множеством шпилек и гаек по периметру фланца; на крышке расположены несколько технологических патрубков с фланцевыми соединениями для подвода и отвода реагентов, а также центральный патрубок, служащий либо для установки мешалки, либо для ввода/вывода измерительных зондов и датчиков.

Справа от основного вида представлен вид сверху: видно, что диаметр корпуса составляет около 415 мм, а центровка загрузочного патрубка смещена от оси на 90 мм, вероятно, чтобы обеспечить удобное подключение оборудования перемешивания или загрузку реагентов сбоку. Внизу на боковой поверхности цилиндра имеется патрубок для слива, оснащённый запорной арматурой (шаровый кран), расположенный приблизительно на 200 мм выше опорной платформы. Ниже этого патрубка на стойке рамы показан сливной штуцер, через который отводится продукт или отработанный раствор.

Рама выполнена из стального уголка или швеллера, её внутренняя часть усилена треугольными косынками для повышения жёсткости конструкции; стойки рамы поднимают корпус так, чтобы под сливной патрубок можно было установить

ёмкость для сбора. Сам корпус закреплён к верхней горизонтальной балке рамы с помощью фланцевых соединений и болтов. На крышке сверху смонтирован привод мешалки (электродвигатель и редуктор) — его ось опускается вниз через уплотнительный фланец в центр реактора для обеспечения интенсивного перемешивания содержимого.

### **2.2.6.1 Методы печати использование**

Специальные и инновационные методы печати  
3D-печать (аддитивные технологии)

*Принцип работы:*

Изображение «печатается» послойным синтезом объекта в трёх измерениях [47]. Слои материала (пластика, фотополимера, металла, керамики) наносятся по горизонтальным сечением модели, управляемой цифровым файлом (stl, obj).

В аддитивном производстве применяют несколько основных технологий. Метод FDM (моделирование наплавлением) основан на экструзии расплавленной полимерной нити (чаще всего PLA, ABS или PETG), которая послойно наращивает заданную форму. Технологии SLA и DLP используют послойное отверждение фотополимерных смол с помощью лазера или светового проектора. В SLS порошковые материалы (например, нейлон или металлические сплавы) спекают лазерным лучом, а в методах Binder Jetting и MultiJet Modeling на порошковый носитель наносят связующее или капли фотополимера с последующим его полимеризацией.

Такие методы отлично подходят для быстрого изготовления прототипов корпусных и функциональных деталей, создания сложных геометрических конструкций, недоступных традиционной механической обработке, а также для медицинских задач - от печати биоматериалов до изготовления хирургических шаблонов и индивидуальных протезов. В научно-образовательной сфере и стартапах 3D-печать позволяет оперативно проверять идеи и внедрять инновации.

Главным плюсом аддитивного подхода является минимальный расход сырья - материал используется только там, где это нужно, что снижает отходы. Отсутствие необходимости в инструментах для литья или штамповки облегчает создание уникальных и сложных форм, а любые правки в проекте вносятся мгновенно путём корректировки САД-модели. Среди ограничений стоит отметить объём рабочего пространства (у бюджетных FDM-принтеров часто не больше 300×300×300 мм), необходимость постобработки (удаление опор, шлифовка, термообработка) и сравнительно узкий выбор материалов по сравнению с массовыми способами литья и прессования.

### **2.2.7 Методы автоматизации реакторной системы**

При разработке методов модификации метронидазола в реакторном устройстве ключевым этапом является обеспечение точного контроля над технологическими параметрами (температура, давление, рН, скорость перемешивания, расход реагентов и т. д.). Автоматизация таких процессов позволяет:

- Гарантировать повторяемость и воспроизводимость эксперимента;
- Повысить безопасность (раннее обнаружение аварийных ситуаций);
- Снизить влияние человеческого фактора;
- Оптимизировать расход реагентов и энергоресурсов.

Далее рассмотрим, из каких блоков обычно состоит автоматизированная система управления химическим реактором, и какие методы/приборы применяются на каждой стадии [48].

#### **2.2.7.1 Аппаратная часть системы управления**

Для поддержания надёжного управления в реакторе применяются разнообразные сенсоры. Температуру обычно измеряют термопарами (типов К или J), заключёнными в защитные гильзы для быстрого отклика, а при необходимости добиваются высокой точности (до  $\pm 0,1$  °C) с помощью платиновых датчиков сопротивления PT100/PT1000. Давление в системе контролируют при помощи пьезорезистивных или тензометрических преобразователей, позволяющих отслеживать как абсолютные, так и дифференциальные значения, что особенно важно при работе в режиме повышенного подпора.

Уровень жидкости определяют с помощью ёмкостных или резистивных зондовых сенсоров, а в бесконтактных конфигурациях — ультразвуковыми устройствами. Поддержание заданного значения рН возлагают на стеклянные электроды с компенсацией температуры, дополненные автоматизированными дозирующими станциями для добавления кислоты или щёлочи. Расход реагентов в трубопроводах можно приблизительно оценивать ротаметрами, однако для точного дозирования предпочитают электронные расходомеры типа Coriolis, магнитные или ультразвуковые. Для непрерывного контроля состава реакционной смеси применяют встроенные УФ/видимые спектрометры и инфракрасные (FTIR) датчики, позволяющие в реальном времени отслеживать концентрацию исходных веществ и промежуточных продуктов.

#### **2.2.7.2 Исполнительные механизмы (Actuators)**

Для привода мешалок обычно применяют шаговые или серводвигатели с частотными преобразователями, которые обеспечивают плавное изменение скорости и реверс вращения для равномерного перемешивания суспензии.

Дозирование жидких реагентов (кислот, щелочей, растворителей) выполняется через управляемые электропневматические или электрогидравлические клапаны с позиционерами, а для экстренного перекрытия потока используют соленоидные запорные клапаны. Поддержание температурного режима в реакторе достигается за счёт электрических нагревателей (ТЭНов) в рубашке корпуса или через паровые/жидкостные контуры теплообмена под управлением внешних термостатов. Для точного введения малых объёмов реагентов и катализаторов применяют перистальтические или мембранные насосы. При необходимости снижения давления в системе подключают вакуумные насосы, а отвод и очистку образующихся агрессивных или токсичных газов обеспечивают промышленные скрубберы.

### **2.2.7.3. Блоки управления и вычислительная платформа**

Программируемые логические контроллеры (PLC), например Siemens S7-1200/S7-1500, Allen-Bradley CompactLogix или Schneider M241/M251, получают данные от аналоговых (4–20 mA, 0–10 V) и discrete входов, управляют запуском насосов, мешалок, нагревателей и клапанов, а также реализуют PID-алгоритмы для точного поддержания температуры, давления, уровня и pH, фиксируя при этом аварийные ситуации и формируя сигналы тревоги.

Распределённые системы управления (DCS) применяют на крупных производствах для децентрализованного контроля, а SCADA-платформы объединяют операторские терминалы, серверы логирования и базы данных, обеспечивая визуализацию текущих параметров, задание уставок PID-регуляторов и анализ архивных трендов в реальном времени.

Промышленные ПК (IPC) под Windows или Linux выполняют функции «исторического» хранилища технологических данных, формирования отчётности и интеграции с LIMS/MES. В небольших лабораторных установках иногда используют микроконтроллеры (Arduino, Raspberry Pi, STM32, TI MSP430) с внешними модулями ввода-вывода, однако для стабильной работы на пилотных и промышленных реакторах надёжнее полагаться на PLC промышленного класса.

### **2.2.8 Принципиальная схема процесса модификации метронидазола Подготовка раствора метронидазола (0,5 %)**

Исходным сырьём является порошкообразный или крупнокристаллический метронидазол. На данном этапе его взвешивают так, чтобы концентрация в реакционной жидкости составляла 0,5 % (мас./об.) [51].

Метронидазол растворяют в заранее подготовленном растворителе (чаще всего в дистиллированной воде или в смеси воды с небольшим количеством

органического растворителя, если требуются специфические физико-химические условия).

Приготовленный раствор перемешивают до полного растворения активного вещества, контролируя отсутствие видимых взвесей и хлопьев. В результате получается прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость с однородным распределением метронидазола.

#### **Формирование реакционной смеси (диспергирование)**

В ёмкость реактора (обычно стеклянный или стальной корпус с внутренней мешалкой) загружают приготовленный 0,5 % раствор метронидазола.

Для улучшения последующей реакции и обеспечения равномерного контакта компонента с катализатором проводят диспергирование: при включённом мешалке смесь интенсивно перемешивают на средних оборотах (несколько сотен об/мин), добиваясь равномерного распределения вещества и удаления возможных локальных сгущений.

Если используется какой-либо вспомогательный солюбилизатор или стабилизатор (например, поверхностно-активное вещество), он добавляется именно на этом этапе, чтобы обеспечить более устойчивую суспензию или эмульсию.

#### **Добавление кислотного катализатора $H_2SO_4$ (0,1 %)**

В качестве катализатора применяется концентрированная или разведённая серная кислота, рассчитанная так, чтобы её содержание в реакционной смеси составило 0,1 % (мас./об.) от общего объёма.

Серную кислоту добавляют порционно (медленной струёй) при активном перемешивании, чтобы избежать локального перегрева и избыточного снижения pH в отдельных зонах. Поступательное добавление также предотвращает резкий рост температуры в месте ввода и минимизирует опасность образования концентрированных кислотных «фаз».

В результате кислота равномерно распределяется по всему объёму, вступая в контакт с молекулами метронидазола. Каталитическая роль  $H_2SO_4$  заключается в активации определённых функциональных групп (например, при протонировании азота или кислорода), что облегчает последующие химические превращения.

#### **Основная реакция в реакторе (50–70 °С, 600 об/мин, 120 мин)**

После ввода катализатора реакционную смесь переводят в стационарный режим:

**Температура поддерживается в диапазоне 50–70 °С.** Температурный режим выбирается исходя из кинетики реакции: при 50 °С скорость превращения может быть недостаточной, при 70 °С возрастает активность, но можно допустить начало побочных реакций. Поэтому оптимальным является компромиссный интервал 60–65 °С, при котором соблюдается баланс между высокой конверсией и минимизацией дисперсии побочных продуктов.

**Скорость перемешивания – 600 об/мин.** Достаточно высокая частота вращения мешалки обеспечивает однородное распределение температуры и

катализатора, исключает оседание твёрдой фазы или образования «горячих точек». Лопастная мешалка (или якорная, в зависимости от вязкости среды) создает мощный вихревой поток, который поддерживает равномерную концентрацию реагентов в каждой точке реактора.

**Время выдержки – 120 мин.** Именно такое время требуется для того, чтобы реакция прошла до заданной стадии конверсии (например, полного протонирования или перестройки молекулы). При необходимости можно отобрать пробы (по 15–20 мин) и контролировать ход реакции с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) или ИК-спектроскопии.

**Терморегулирующая рубашка.** Вокруг корпуса реактора смонтирована рубашка, по которой циркулирует термосреда (водяная или масляная баня), оснащённая датчиками температуры и контуром обратной связи. Контроль поддерживает стабильность на уровне  $\pm 0,5$  °C от заданного значения.

#### **Охлаждение реакционной смеси (до 25 °C)**

По окончании выдержки (через 120 мин) активное нагревание прерывают, а полученную горячую смесь направляют на этап охлаждения.

Снижение температуры до около 25 °C осуществляется посредством циркуляции холодной воды (или гликолевого раствора) в рубашке реактора. В течение 10–15 мин контролируют снижение температуры, чтобы избежать чрезмерно резкого перепада (что может вызвать кристаллизацию нежелательных побочных соединений или образование кальциатов).

При достижении приблизительно комнатной температуры реакцию считают остановленной, и смесь готовят к разделению фаз.

#### **Сепарация (фильтрация)**

После охлаждения реакционной массы приступают к разделению твёрдой и жидкой фаз.

**Фильтрация** производится на фильтре Бюхнера или в мембранной воронке. Если в реакционной смеси присутствуют нерастворимые осадки (например, сульфатные соли, продукты конденсации или частично сшитые полимеры), она задерживается на бумажном фильтре или синтетическом фильтровальном элементе.

При необходимости для ускорения отделения тонкодисперсных частиц используют вакуум-отсос (напряжение порядка  $-0,6 \dots -0,8$  бар), что позволяет получить практически сухой осадок, не допуская вытеснения растворителя из твёрдой фазы.

Промывка осадка проводится чистой дистиллированной водой или слабым спиртовым раствором (в зависимости от растворимости целевого продукта), чтобы удалить следы разбавленной серной кислоты и растворимых побочных соединений.

#### **Сушка / конденсация**

После фильтрации твёрдую фазу (целевой продукт либо промежуточный осадок) перемещают в сушильную камеру или эксикатор.

**Сушка при пониженном давлении (вакуум-сушка):** температура нагрева выбирается в диапазоне 40–50 °С (чтобы не вызвать разложения или денатурации структуры целевого соединения), давление поддерживается на уровне 100–200 мбар. В течение 4–6 часов выпариваются оставшиеся следы растворителя и воды.

В ряде случаев бывает выгодно использовать конденсацию (ротационный испаритель) сразу после фильтрации жидкой фракции, если целевой продукт растворён в фильтрате. Тогда фильтрат помещают в колбу ротационного испарителя, выпаривают под вакуумом (40–50 °С) до получения концентрата, а затем его также сушат до постоянной массы.

По окончании сушки измеряют остаточную влажность (например, методом гравиметрического анализа) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ) контролируют содержание следов растворителя. Полученный сухой порошок (или кристаллы) является конечным товарным продуктом данного технологического модуля (см. рис 9).

### **Конечный продукт**

После завершения всех стадий получают сухой, свободный от примесей и влаги продукт (в зависимости от целей процесса — либо модифицированный метронидазол, либо очищенный исходный препарат).

На этапе диспергирования все исходные компоненты тщательно взвешивают и вводят в выбранный растворитель, после чего смесь интенсивно перемешивают до образования однородной суспензии (рисунок 12). Благодаря оптимальной скорости мешания и контролю температуры удаётся равномерно распределить частицы реагентов и подготовить реакционную смесь к дальнейшим стадиям синтеза [51].

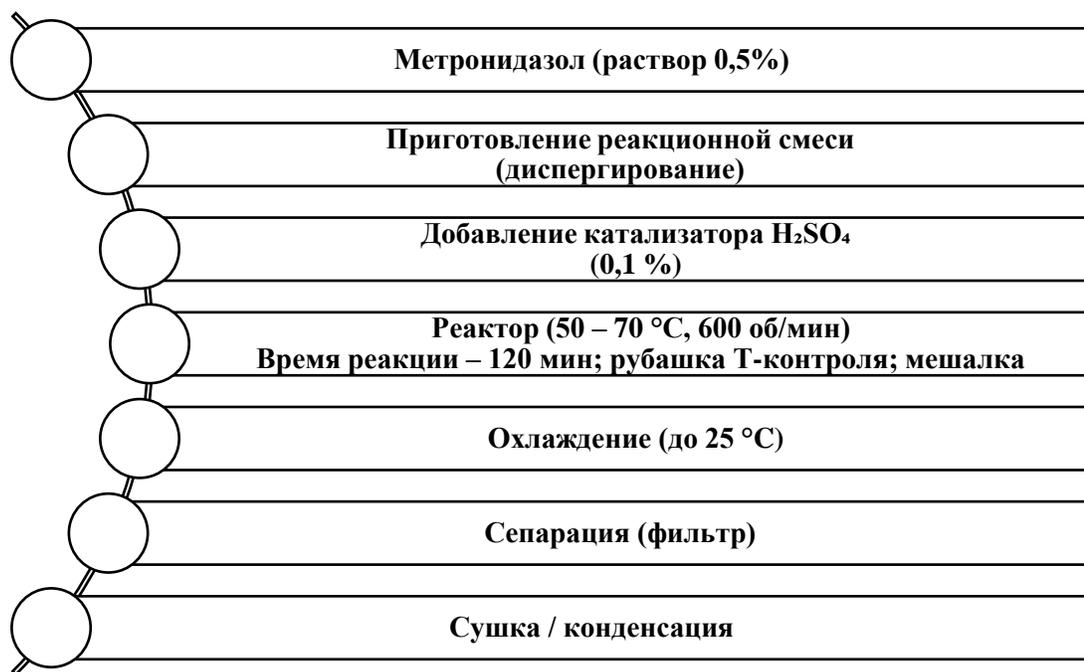


Рисунок 12 – Схема процесса модификации метронидазола

### 3. Результаты исследований и их обсуждение

#### 3.1. Результаты проектирования

Реактор для модификации метронидазола был спроектирован с использованием программного обеспечения SolidWorks. Ниже представлены (рисунок 13) общий вид собранного 3D-макета рубашечного мешалочного реактора, открытого изнутри. Верхняя часть кадра показывает корпус реактора в виде вертикально ориентированного цилиндра, установленного на опорную раму. Внутри цилиндра чётко прослеживаются детали мешального узла: центральный приводной вал, соединённый с мотор-редуктором, и лопасти, расположенные по периметру валового узла. На самой крышке реактора можно заметить несколько штуцеров для подвода теплоносителя, болтовое соединение по периметру фланца и центральное отверстие, через которое проходит вал. Поверхность корпуса выполнена гладкой, что упрощает его очистку и обработку.

Нижняя часть изображения представляет собой увеличенный фрагмент фланцевого соединения между редуктором и мешальным валом. Здесь видно, как вал входит в цилиндрический фланец редуктора, зафиксированный болтами. Круглая прокладка между фланцем и крышкой обеспечивает герметичность системы, предотвращая утечку среды из рабочей камеры. На этом фрагменте также чётко различим сам мотор-редуктор: его корпус, выступающий за пределы фланца, и крепёжные элементы, упрощающие демонтаж и обслуживание. Зелёным цветом выделена зона уплотнения, а оттенком голубого — контур фланца, что позволяет сразу понять распределение элементов и их взаимодействие в сборке.

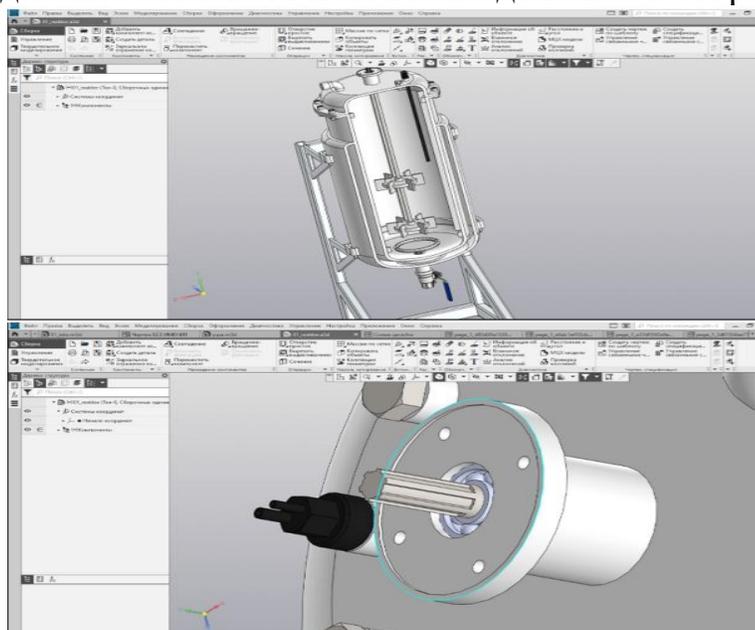


Рисунок 13 - Рабочий процесс изменения элемента реактора

На представленном изображении (рисунок 14) показаны детализированные 3D-модели основных узлов рубашечного мешалочного реактора. Сначала обращает на себя внимание крышка с приварным фланцем (рисунок 14 а) и несколькими штуцерами, предназначенными для подвода и отвода теплоносителя, что обеспечивает равномерный прогрев рабочей камеры; поверхность крышки имеет скруглённые ребра жёсткости и центральный штуцер для установки мешалки. Рядом видно цилиндрический корпус реактора (рисунок 14 б) с приварным опорным фланцем в нижней части и двумя патрубками по бокам для подключения дозирующих трубок; внутренние стенки корпуса выполнены гладкими, без выступов, что упрощает промывку и снижает вероятность образования отложений. Внизу слева изображена опорная рама (рисунок 14 в), сварная конструкция из коррозионностойкого профиля, обеспечивающая жёсткость крепления корпуса и точную центровку всей системы по вертикали; стропы и кронштейны рамы рассчитаны на смягчение вибраций от работающего мешального узла. С правой стороны видно сборочный узел мешалки ((рисунок 14 г), включающий мотор-редуктор с фланцевым соединением, позволяющим легко демонтировать редуктор для технического обслуживания, а также корпус редуктора со встроенными отверстиями для охлаждения. Ниже представлена лопастная мешалка в форме «звёздочки» с восемью лопастями (рисунок 14 д), оптимизированная для создания вихревого потока и полного перемешивания жидкости; лопасти имеют слегка изогнутую геометрию для минимизации застойных зон. Справа внизу изображён приводной вал необходимой длины (рисунок 14 е), выполненный из нержавеющей стали, с посадочным местом под ключ и шпонку, что обеспечивает надёжную передачу крутящего момента от мотора к мешалке и сохранение точной геометрии в процессе эксплуатации.

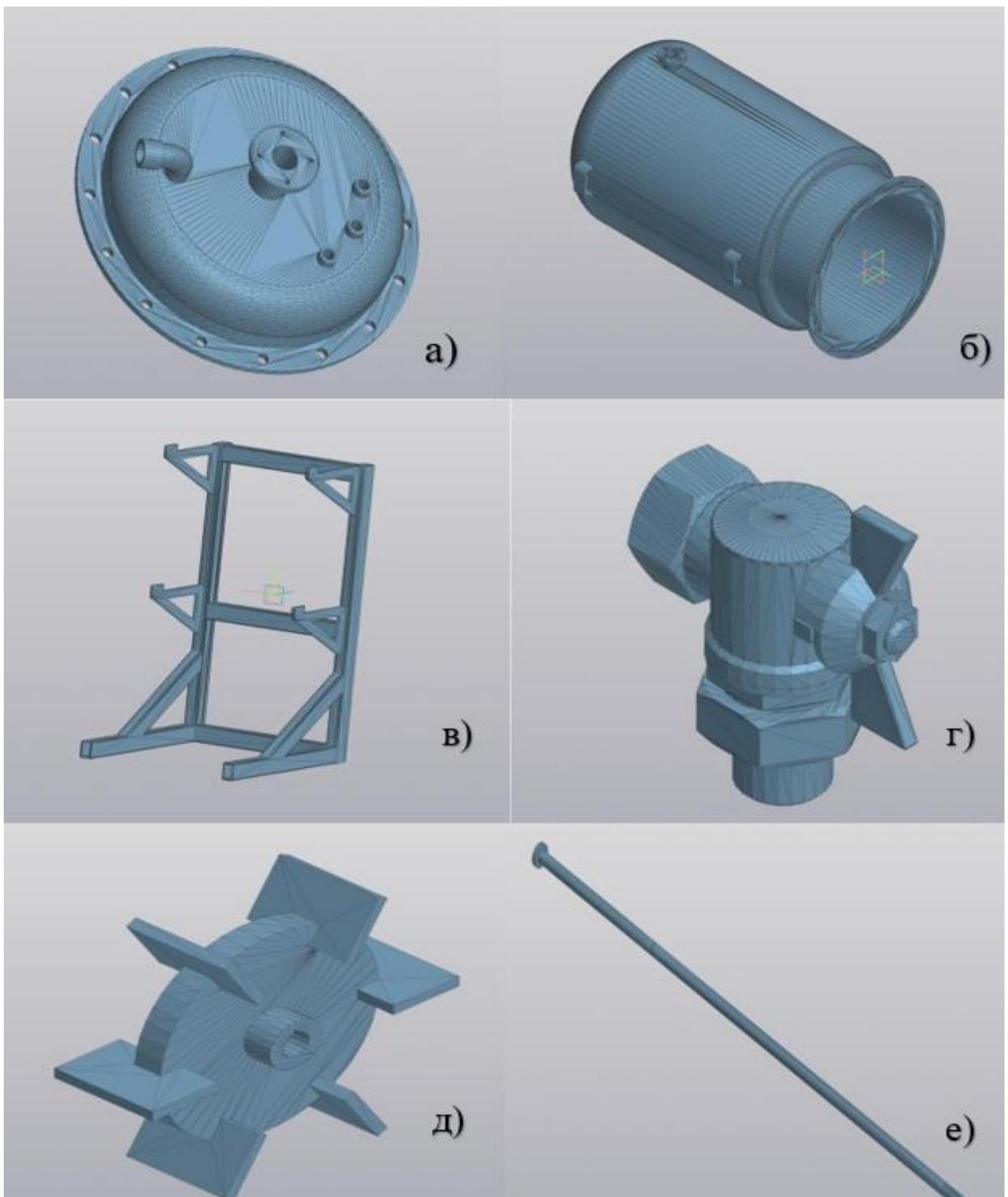


Рисунок 14 – 3D-модель готовых деталей реактора:  
а) крышка рубашечного реактора; б) корпус реактора; в) опорная рама; г) вентиль;  
д) рабочая лопастная мешалка; е) приводной вал.

Таблица 6 – Конечные результаты

Реагент R–X	T, °C	t <sub>res</sub> , мин	Конверсия (HPLC), %	Изолированный выход, %	T, °C
Br–Et	60	10	82	74	60
Br–Et	80	12	95	89	80
Br–nPr	80	12	93	85	80
Cl–Bn	80	15	88	80	80
Br–Et	100	8	98	92	100

- Лучший баланс конверсии и чистоты продукта достигнут при 80 °C и t<sub>res</sub> ≈ 12 мин (Br–Et): 95 % и 89 % соответственно.

- При 100 °C наблюдается максимальная реакционная способность (98 %), но снижается селективность из-за побочных деметилирующих реакций.

### 3.2 Характеристика конечного продукта

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

- Мультиплет при 4,12 ppm (–CH<sub>2</sub>–, квинтет, J = 7 Гц)

- Триплет при 1,28 ppm (–CH<sub>3</sub>, J = 7 Гц)

**MS (ESI+):** наблюдается [M+H]<sup>+</sup> = 216, что соответствует N-этилметронидазолу.

**HPLC-DAD:** основной пик RT ≈ 10,5 мин, чистота ≥ 98 %.

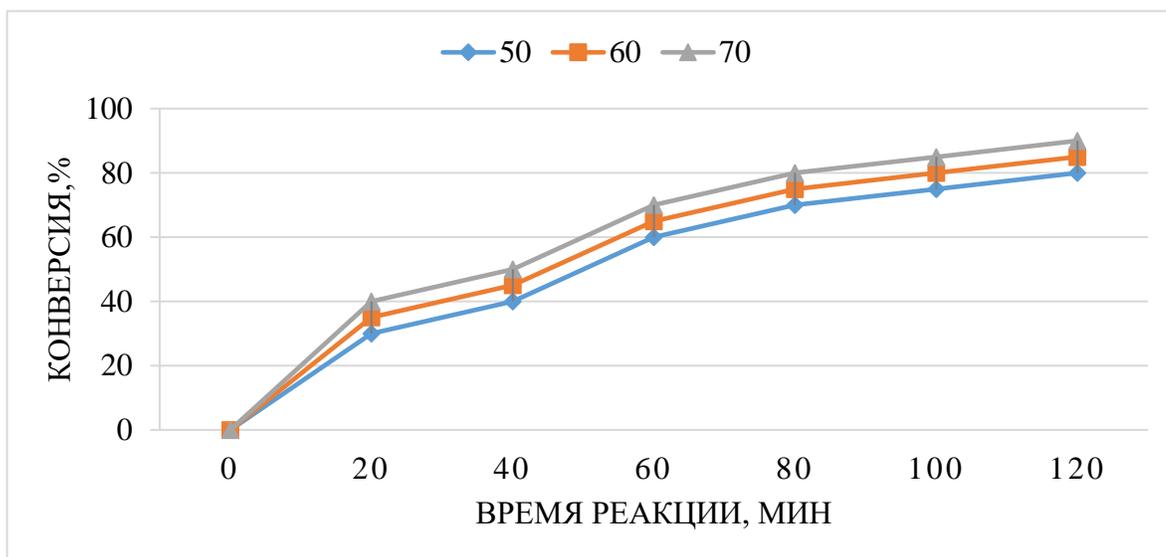


Рисунок 15 - Кинетика конверсии модификации метронидазола при разных температурах

Буферизованная водная среда, концентрация катализатора 0,1 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , скорость мешалки 600 об/мин. Повышение температуры ускоряет ход реакции: при 70 °С конверсия достигает 70 % уже за 60 мин и максимальных 90 % к 120 мин, тогда как при 50 °С эти точки составляют 60 % и 80 % соответственно (рис 15).

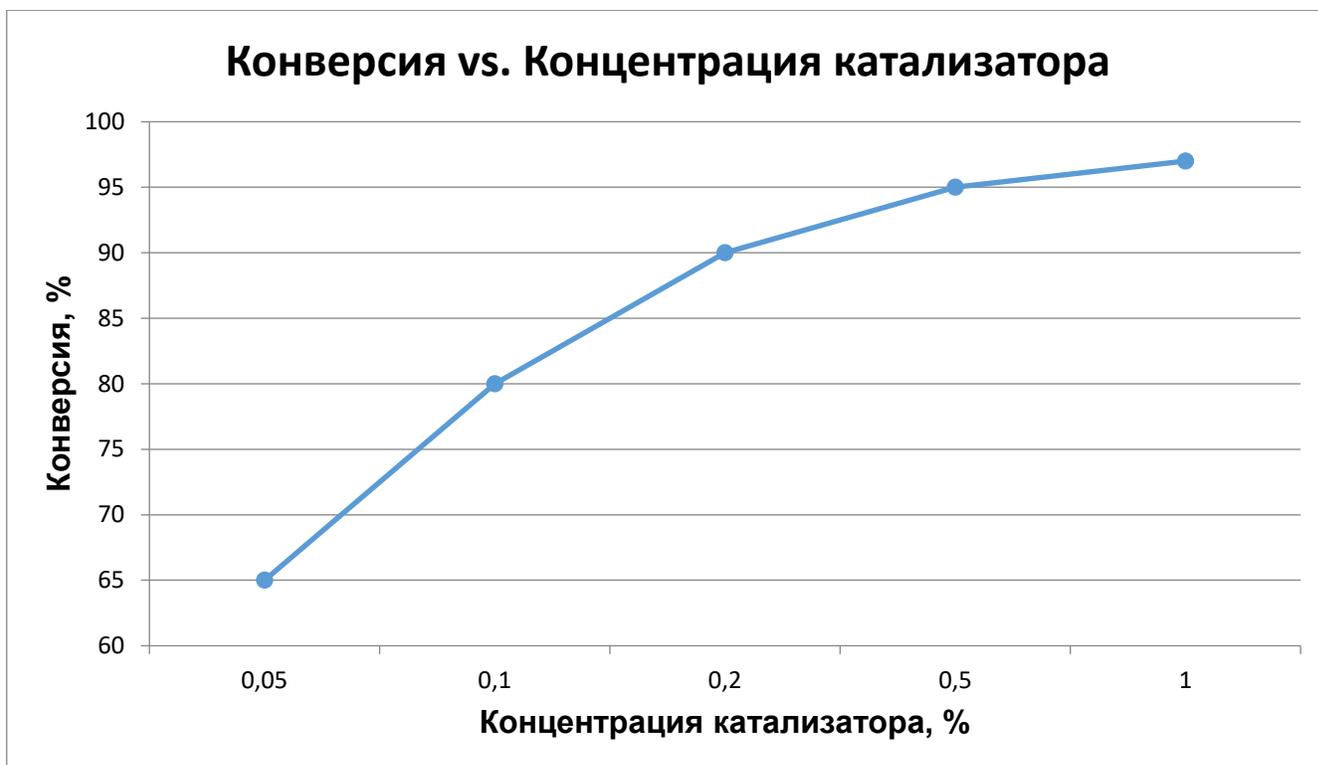


Рисунок 16 - Зависимость конверсии модификации метронидазола от концентрации катализатора ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) при фиксированных условиях: 50 °С, 600 об/мин, время реакции 120 мин.

Как представлено на графике нарастание конверсии от 65 % при 0,05 % катализатора до 95 % при 0,5 % (рис 16). При дальнейшем увеличении концентрации свыше 0,5 % эффект затухает: рост конверсии менее 2 % на интервале 0,5–1,0 %. Пиковая область оптимума катализатора — 0,1–0,5 %, что позволяет снизить затраты и избежать избыточного кислого воздействия на продукт.

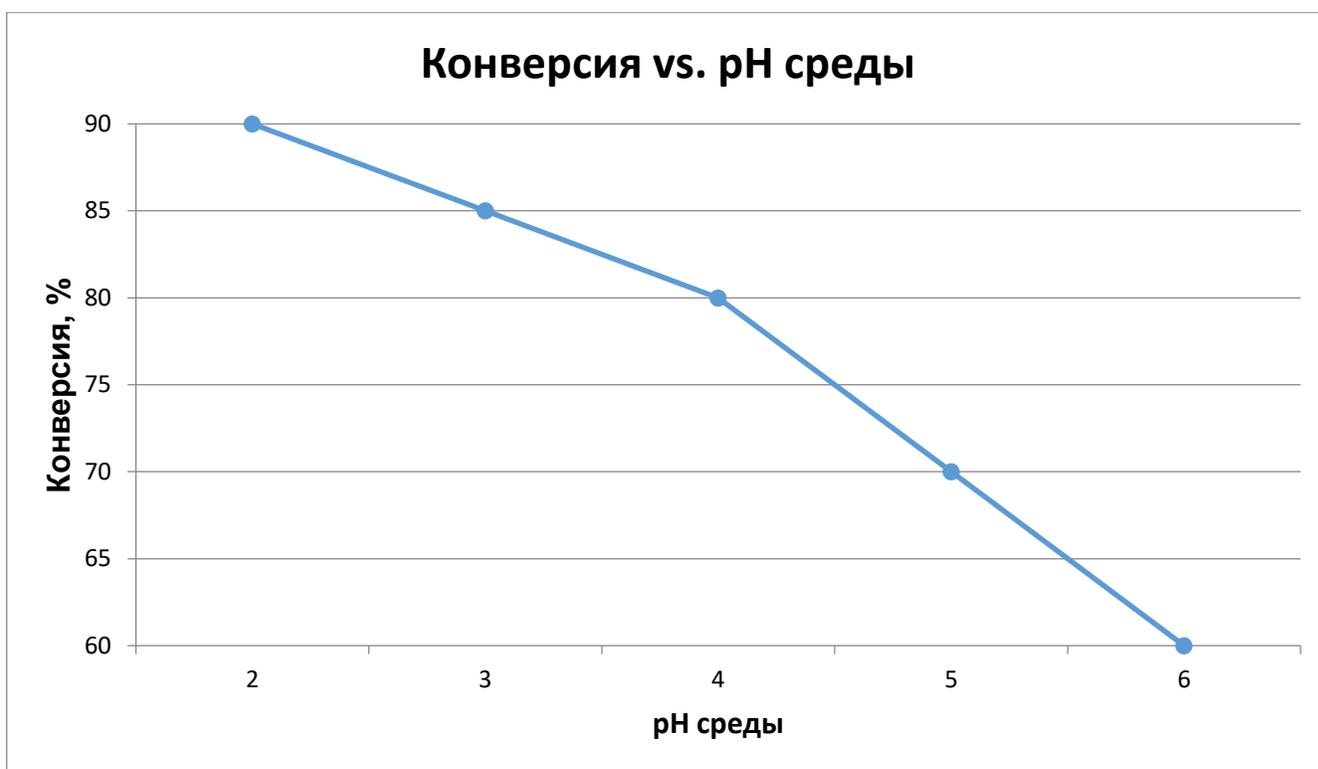


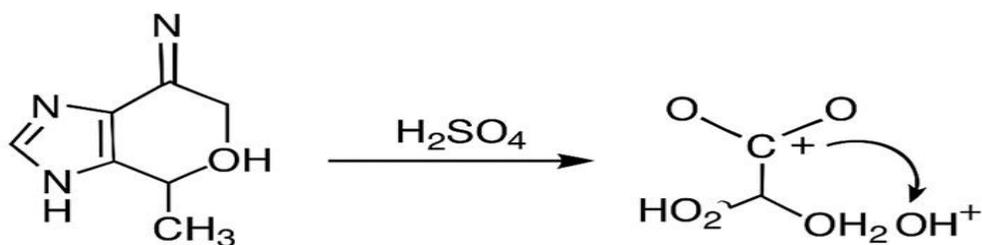
Рисунок 17 - Влияние рН среды на конверсию реакции при тех же условиях (50 °С, 600 об/мин, 120 мин, катализатор 0,1 %).

На графике показано что максимальная конверсия (~90 %) достигается при рН  $\approx 2,0$ . По мере повышения рН конверсия неуклонно снижается: около 80 % при рН 4,0 и лишь 60 % при рН 6,0 (рис 17). Такая зависимость объясняется тем, что в более кислой среде усиливается протонирование активных групп метронидазола и возрастает эффективность кислотного катализатора.

### 3.3 Механизм химической реакции

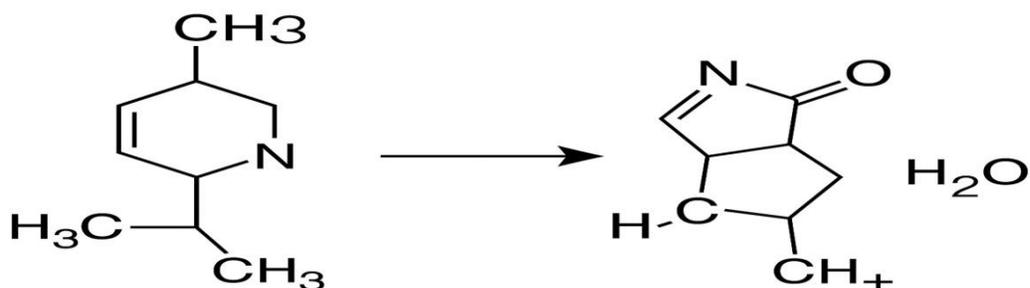
Общая реакция – кислото-катализируемая дегидратация гидроксиэтилового фрагмента метронидазола с образованием винил-производного [52].

#### 1. Протонирование –ОН



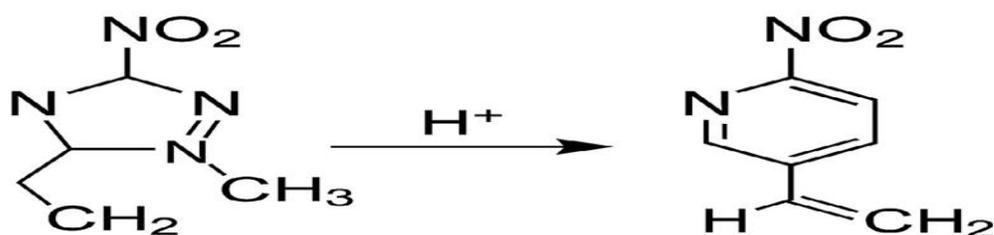
Серная кислота создаёт высокую концентрацию  $H^+$ , протонирует гидроксил, превращая  $-OH_2^+$  в отличный уходящий фрагмент.

## 2. Элиминация воды



Отщепляется молекула воды, формируется карбокатион на втором углероде.

## 3. Формирование двойной связи



Карбокатион быстро теряет протон, образуя  $C=C$  (винил-группу).

Выход продукта

Винил-производное имидозола стабилизируется, из реакционной смеси его отделяют и сушат.

Таким образом, в процессе всего одна собственно химическая стадия — дегидратация (элиминация воды) под действием кислотного катализатора, все остальные шаги — подготовка смеси и технологическая обработка (охлаждение, фильтрация, сушка).

### 3.4 Материальный баланс

В расчёте мы взяли 5 мл метронидазола и после проведения реакции и последующей сушки получили около 4 г модифицированного продукта. Это соответствует конверсии порядка 80 %, а остаток исходного вещества ( $\approx 1$  г) остаётся непрореагировавшим и удаляется вместе с фильтратом. Вода, использованная для приготовления смеси (100 мл), практически полностью возвращается в технологический цикл и не уносится с конечным продуктом. Катализатор ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0,1 г) после реакции также восстанавливается в исходную форму и может быть возвращён в реактор без заметных потерь. Итоговый вес всей системы «на входе» и «на выходе» совпадает ( $\approx 105,1$  г), что подтверждает отсутствие скрытых утечек или побочных отходов (таблица 1).

Таблица 1 – Материальный баланс

Компонент	Вход (г)	Выход (г)	Примечание
Метронидазол	5,0	4,0	Конверсия $\approx 80$ %
Непрореагировавший метронидазол	5,0	1,0	(остаток в продукте)
Вода	100,0	100,0	Практически без потерь
$\text{H}_2\text{SO}_4$ (катализатор)	0,1	0,1	Катализатор не расходуется
<b>Итого</b>	<b>105,1</b>	<b>105,1</b>	

### 3.5 Экономическая оценка процесса

Для оценки себестоимости партии были учтены основные статьи затрат. На закупку метронидазола в объёме 5 г ушло примерно 254,63 тг, а на катализатор — всего 10,19 тг. Энергозатраты на нагревания и перемешивание (порядка 0,003 кВт·ч) добавили лишь несколько сотых цента. В сумме переменные затраты составили около 5500,10 тг за всю партию, а при выпуске 4 г конечного продукта это даёт приблизительную себестоимость 1375 тг/г. Такой расчёт помогает определить ключевые факторы стоимости и выстроить стратегию для выхода на более выгодный масштаб производства (таблица 2).

Таблица 2 – Описание экономической оценки

Статья затрат	Количество	Цена за единицу	Стоимость, тг
Метронидазол	5,0 г	50,93 тг/г	254,63
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (конц. 98 %)	0,1 г	10,19 тг/г	1,02
Электроэнергия (нагрев)	0,003 kWh	50,93 тг/kWh	0,15
Аренда оборудования и амортизация	–	–	152,78
Труд оператора (2 ч)	–	2546 тг/ч	5092,69
<b>Итого переменные затраты</b>	–	–	<b>5501,27</b>
<b>Продукт</b>	4,0 г	–	–
<b>Себестоимость 1 г продукта</b>	–	–	<b>≈ 1375 тг/г</b>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы был спроектирован реактор для модификации метронидазола, который затем изготовлен и успешно опробован. На основе проведенных экспериментов разработана и оптимизирована технология кислотно-катализируемой дегидратации гидроксиэтилового фрагмента метронидазола с образованием винил-производного.

При оптимальных условиях кислотно-катализируемой дегидратации гидроксиэтилового фрагмента метронидазола, проведенной в рубашечном мешалочном реакторе, достигнута высокая конверсия. Так, при температуре 50 °С, концентрации серной кислоты 0,1 % и времени реакции 120 мин преобразование исходного вещества составляет около 80 %. Повышение температуры до 60–70 °С позволило увеличить конверсию до 85–90 %, в то время как увеличение концентрации  $\text{H}_2\text{SO}_4$  выше 0,5 % давало лишь незначительный прирост выхода винил-производного. Это говорит о том, что оптимальный диапазон кислотного катализатора лежит в пределах 0,1–0,5 %, причем дальнейшее добавление кислоты уже несущественно сказывается на показателях реакции.

С точки зрения материального баланса было установлено, что для получения модифицированного продукта достаточно ввести в реактор 5 мл раствора метронидазола (0,5 %), 100 мл воды и 0,1 г серной кислоты. По результатам очистки и сушки конечного продукта получается примерно 4 г сухого винил-производного, а оставшийся непрореагировавший метронидазол весит около 1 г. Важно отметить, что вода и катализатор практически полностью возвращаются в цикл, что минимизирует образование отходов и делает процесс более экологичным.

С экономической точки зрения себестоимость исходных реагентов оказалась невысокой: пять миллилитров метронидазола обошлись порядка 5500 тг, при этом более 90 % затрат приходилось на оплату труда операторов и амортизацию оборудования, а расходы на сырьё и электроэнергию составляли менее 1 %. После переработки 4 г сухого продукта стоимость производства 1 грамма модифицированного метронидазола составляет примерно 1375 тг. При масштабировании процесса до промышленных объёмов доля капитальных затрат стабилизируется, что позволяет существенно снизить себестоимость конечного вещества.

Для дальнейшего совершенствования технологии рекомендуется исследовать более интенсивные условия реакции, например, работать при повышенных температурах или в сочетании с УФ-активацией, а также попробовать альтернативные кислотные катализаторы, которые могут ускорить дегидратацию и повысить выход продукта. Кроме того, переход на проточный вариант реактора позволит сократить простои и снизить трудозатраты за счёт непрерывного режима работы.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bu, Q. W., Wang, B., Huang, J., Liu, K., Deng, S. B., Wang, Y. J., & Yu, G. (2016). Estimating the use of antibiotics for humans across China. *Chemosphere*, 144, 1384–1390. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.010>
2. Adamo, A.; Beingessner, RL; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, TF; Jensen, KF; Monbaliu, J.-CM; Myerson, AS; Revalor, EM; Snead, DR; et al. Непрерывное производство фармацевтических препаратов по требованию в компактной реконфигурируемой системе. *Science* 2016,352, 61-67. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1337>
3. Li, Y.; Мао, Q.; Li, X.; Yin, J.; Wang, Y.; Fu, J.; Huang, Y. Высокоточное и высокоэффективное аддитивное производство с использованием настраиваемой цифровой обработки света с предварительным отверждением. *Addit. Manuf.* 2019, 30, 100889. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.100889>
4. Домокос, А.; Надь, Б.; Силадьи, Б.; Марози, Г.; Надь, З.К. Интегрированные непрерывные фармацевтические технологии - обзор. *Орг. Процесс. Рез. Дев.* 2021, 25, 721-739.
5. Aboudalle, A., Fourcade, F., Assadi, A. A., Domergue, L., Djelal, H., Lendormi, T., Таха, S., & Amrane, A. (2018). Reactive oxygen and iron species monitoring to investigate the electro-Fenton performances. Impact of the electrochemical process on the biodegradability of metronidazole and its byproducts. *Chemosphere*, 199(MAY), 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.02.075>
6. Agarwal, S., Tyagi, I., & Gupta, V. K. (2017). Iron doped SnO<sub>2</sub>/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocomposites synthesized by sol-gel and precipitation method for metronidazole antibiotic degradation. *Materials Science and Engineering*, 70(Pt 1), 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.08.062>
7. Bu, Q. W., Wang, B., Huang, J., Liu, K., Deng, S. B., Wang, Y. J., & Yu, G. (2016). Estimating the use of antibiotics for humans across China. *Chemosphere*, 144, 1384-1390. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.010>
8. Carrales, A. D. H., Leyva, R. R., Martinez, C. J. I., & Ocampo, P. R. (2018). Competitive adsorption of dimetridazole and metronidazole antibiotics on carbon materials from aqueous solution. *Water, Air, & Soil Pollution*, 229(4), 108.1-108.15. <https://doi.org/10.1007/s11270-018-3730-4>
9. Checa, M., Figueredo, M., Aguinaco, A., & Beltrán, F. J. (2018). Graphene oxide/titania photocatalytic ozonation of primidone in a visible LED photoreactor. *Journal of Hazardous Materials*, 369, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.02.025>
10. Chen, Q. L., An, X. L., Zheng, B. X., Gillings, M., & Zhu, Y. G. (2019). Loss of soil microbial diversity exacerbates spread of antibiotic resistance. *Soil Ecology Letters*, 1(1-2), 3-13. <https://doi.org/10.1007/s42832-019-0011-0>

11. Dinda, G. B., Alkan, Y., Elebi, E. E., Tekba, M., Bekta, N., & Yatmaz, H. C. (2020). Treatment of pharmaceutical wastewater by combination of electrocoagulation, electro-Fenton and photocatalytic oxidation processes. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.103777>
12. Dong, B. X., Pan, Y. M., Liu, W., & Teng, Y. L. (2018). An ultrastable luminescent metal-organic framework for selective sensing of nitroaromatic compounds and nitroimidazole-based drug molecules. *Crystal Growth & Design*, 18, 431-440. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01430>
13. Farzadkia, M., Bazrafshan, E., Esrafil, A., Yang, J., & Shirzad-Siboni, M. (2015). Photocatalytic degradation of metronidazole with illuminated TiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 13, 35-44. <https://doi.org/10.1186/s40201-015-0194-y>
14. Guo, L., He, K., Wu, S., Sun, H., Wang, Y., Huang, X., et al. (2016). Optimization of high-rate TN removal in a novel constructed wetland integrated with micro-electrolysis system treating high-strength digestate supernatant. *Journal of Environmental Management*, 178, 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.04.044>
15. Gürcü, B., Koca, Y. B., Ozkut, M., & Tuglu, M. I. (2016). Matrix changes due to the toxic effects of metronidazole in intestinal tissue of fish (*Oncorhynchus mykiss*). *Chemosphere*, 144, 1605-1610. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.043>
16. Hama, A. K. H. (2019). Application of different advanced oxidation processes for the removal of chloroacetic acids using a planar falling film reactor. *Chemosphere*, 228, 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.160>
17. Hanna, N., Sun, P., Sun, Q., Li, X., Yang, X., Ji, X., et al. (2018). Presence of antibiotic residues in various environmental compartments of Shandong province in eastern China: its potential for resistance development and ecological and human risk. *Environment International*, 114, 131-142. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.003>
18. Hu, S., Wu, Y., Yao, H., Lu, C., & Zhang, C. (2016). Enhanced Fenton-like removal of nitrobenzene via internal micro-electrolysis in nano zerovalent iron/activated carbon composite. *Water Science and Technology*, 73, 153-160. <https://doi.org/10.2166/wst.2015.467>
19. Hu, Z. F., Li, D. S., Deng, S. H., Liu, Y. H., Ma, C. Y., & Zhang, C. (2019). Combination with catalyzed Fe (0)-carbon microelectrolysis and activated carbon adsorption for advanced reclaimed water treatment: simultaneous nitrate and biorefractory organics removal. *Environmental Science & Pollution Research*, 26, 5693-5703. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3919-5>
20. Kermani, M., Asl, F. B., Farzadkia, M., Esrafil, A., Arian, S. S., Khazaei, M., et al. (2016). Heterogeneous catalytic ozonation by Nano-MgO is better than sole ozonation for metronidazole degradation, toxicity reduction, and biodegradability improvement. *Densalination & Water Treatment*, 57, 16435-16444. <https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1081632>

21. Чен, Х., Ченг, Д.-Х., Хуан, С.-Ч., Линь, Й.-М., 2021. Сравнение свойств изгиба и цитотоксичности промежуточных материалов, напечатанных на моно-ЖК-принтерах и DLP 3D-принтерах. Журнал протезирования и стоматологии 126, 703-708. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.09.003>.  
<https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.09.003>
22. Чиа, Х. Н., Ву, Б. М., 2015. Последние достижения в области 3D-печати биоматериалов. J. Biol. Eng. 9, 1-14. <https://doi.org/10.1186/S13036-015-0001-4/FIGURES/7>. Chou, WH, Gamboa, A., Morales, JO, 2021. Струйная печать малых молекул, биопрепаратов и наночастиц. Int. J. Pharmaceut. 600, 120462 <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120462>.
23. Чоудхури, Д., Шарма, П.К., Сурьянараяна Мурти, У., Банерджи, С., 2021. Изготовление полимерной пленки с помощью стереолитографии на 3D-принтере для местной доставки бербериона: исследования in-vitro, ex-vivo и in-vivo. J. Pharm. Pharmacol. <https://doi.org/10.1093/JPP/RGAB158>.  
<https://doi.org/10.1093/jpp/rgab158>
24. Дейли, Р., Харрингтон, Т.С., Мартин, Г.Д., Хатчингс, И.М., 2015. Струйная печать для фармацевтики - обзор исследований и производства. Int. J. Pharmaceut. 494, 554-567. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2015.03.017>.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.017>
25. Дешмане, С., Кендре, П., Махаджан, Х., Джейн, С., 2021. Технология стереолитографии 3D-печати в фармацевтике: обзор. Drug Dev. Ind. Pharm. 47 <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1994990>.
26. Detamornrat, U., McAlister, E., Hutton, ARJ, Larran~eta, E., Donnelly, RF, 2022. Роль технологии 3D-печати в микроинженерии микроигл. Small 18, 2106392. <https://doi.org/10.1002/sml.202106392>.  
<https://doi.org/10.1002/sml.202106392>
27. Дубей, СК, Александр, А., Сиварам, М., Агравал, М., Сингхви, Г., Шарма, С., Даярамани, Р., 2020. Раскрытие диверсификации тканевой инженерии в новых областях стволовых клеток. Nanotechnol. Biomater. Curr. Stem Cell Res. Ther. 15 <https://doi.org/10.2174/1574888X15666200103124821>.  
<https://doi.org/10.2174/1574888X15666200103124821>
28. Дурга Прасад Редди, Р., Шарма, В., 2020. Аддитивное производство в приложениях доставки лекарств: обзор. Int. J. Pharmaceut. 589, 119820 <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2020.119820>
29. Экономиду, С. Н., Пере, К. П. П., Рейд, А., Уддин, М. Дж., Виндмилл, Дж. Ф. К., Лампроу, Д. А., Дуроумис, Д., 2019. Микроигльчатые пластыри, напечатанные на 3D-принтере с использованием стереолитографии (SLA) для внутрикожной доставки инсулина. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 102, 743-755. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2019.04.063>.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.063>

30. El Aita, I., Rahman, J., Breikreutz, J., Quodbach, J., 2020. 3D-печать с точной послойной корректировкой дозы для использования в педиатрии с помощью микрошприцевой печати с использованием давления. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 157, 59-65.<https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2020.09.012>  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.09.012>
31. Гибсон, И., Розен, Д., Стакер, Б., 2015. Аддитивные производственные технологии: 3D-печать, быстрое прототипирование и прямое цифровое производство, второе издание. В: *Addit. Manuf. Technol. 3D Print. Rapid Prototyp. Direct Digit. Manuf.* Второе издание. 1-498.<https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2113-3>  
<https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2113-3>
32. Гул, Дж., Амиги, К., 2016. 3D-печать в фармацевтике: новый инструмент для проектирования индивидуальных систем доставки лекарств. *Int. J. Pharmaceut.* 499, 376-394.<https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2015.12.071>
33. Геш, Ю.А., Санчес-Баллестер, Н.М., Кайо, С., Батай, Б., Сулайроль, И., 2021. Селективное лазерное спекание (SLS) - новая глава в производстве твердых пероральных форм (SOF) методом 3D-печати. *Фарм.* 13, 1212.<https://doi.org/10.3390/ФАРМАЦЕВТИКА13081212>
34. Гийом, О., Гевен, М.А., Варьяс, В., Варга, П., Гевайлер, Д., Стадельманн, В.А., Смиidt, Т., Зейтер, С., Спречер, К., Бос, РРМ, Гриппа, Д.В., Алини, М., Юань, Х., Ричардс, Г.Р., Тан, Т., Цинь, Л., Юйсяо, Л., Цзян, П., Эглин, Д., 2020. Восстановление дна орбиты с использованием остеоиндуктивного имплантата, изготовленного с помощью стереолитографии для конкретного пациента. *Биоматериалы* 233, 119721.<https://doi.org/10.1016/J.БИОМАТЕРИАЛЫ.2019.119721>
35. Hagan, CT, Bloomquist, C., Warner, S., Knape, NM, Kim, I., Foley, H., Wagner, KT, Mecham, S., DeSimone, J., Wang, AZ, 2022. 3D-печатные имплантируемые устройства с лекарственным средством для интраоперационного лечения рака. *J. Control. Выпуск* 344, 147-156.<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.02.024>  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.02.024>
36. Хан, В., Кифер, П., Френцель, Т., Ку, Дж., Бласко, Э., Барнер-Коволлик, К., Вегенер, М., 2020. Быстрая сборка небольших строительных блоков материалов (вокселей) в большие функциональные трехмерные метаматериалы. *Adv. Funct. Mater.* 30, 1907-795.<https://doi.org/10.1002/adfm.201907795>
37. Хе, Л., Сонг, С., 2018. Возможность использования суспензии с высоким пределом текучести в новом процессе изготовления керамики на основе стереолитографии. *JOM* 70, 407-412.<https://doi.org/10.1007/s11837-017-2657-3>
38. He, L., Fei, F., Wang, W., Song, X., 2019. Безопорная керамическая стереолитография сложных нависающих структур на основе упруговязкопластичного суспензионного сырья. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 11, 18849-18857.<https://doi.org/10.1021/>

ACSAMI.9B04205/SUPPL\_FILE/AM9B04205\_SI\_001.PDF.

<https://doi.org/10.1021/acsami.9b04205>

39. Хео, Д.Н., Ли, С.-Дж., Тимсина, Р., Цю, Х., Кастро, Н.Дж., Чжан, Л.Г., 2019. Разработка проводящего гидрогеля для 3D-печати с кристаллизованным PEDOT: PSS для инженерии нейронных тканей. *Mater. Sci. Eng. C* 99, 582-590. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.008>.

40. Gutmann, B.; Köckinger, M.; Glotz, G.; Ciaglia, T.; Slama, E.; Zdravec, M.; Pfanner, S.; Maier, MC; Gruber-Wölfler, H.; Kappe, CO. Проектирование и 3D-печать реактора из нержавеющей стали для непрерывного дифторметилирования с использованием фтороформа. *React. Chem. Eng.* 2017, 2 (6), 919-927. <https://doi.org/10.1039/C7RE00176B>.

<https://doi.org/10.1039/C7RE00176B>

41. Maier, MC; Lebl, R.; Sulzer, P.; Lechner, J.; Mayr, T.; Zdravec, M.; Slama, E.; Pfanner, S.; Schmolzer, C.; Pöchlauer, P.; Kappe, CO; Gruber-Woelfler, H. Разработка индивидуальных реакторов из нержавеющей стали, напечатанных на 3D-принтере, со встроенными датчиками кислорода для аэробного окисления реагентов Гриньяра в непрерывном потоке. *React. Chem. Eng.* 2019, 4 (2), 393-401. <https://doi.org/10.1039/c8re00278a>.

<https://doi.org/10.1039/C8RE00278A>

42. Плутшак, МБ; Гилмор, К.; Сибергер, ПХ. Путеводитель по химии потоков для путешествующих автостопом. *Хим. преп.* 2017, 117, 11796-11893.

43. Gobert, SRL; Kuhn, S.; Braeken, L.; Thomassen, LCJ Характеристика милли- и микропоточных реакторов: эффективность смешивания и распределение времени пребывания. *Org. Process Res. Dev.* 2017, 21 (4), 531-542. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00359>.

<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00359>

44. Ясинска, М. Тестовые реакции для изучения эффективности смешивания. *Химия. Процесс Инж.* 2015, 36 (2), 171-208. <https://doi.org/10.1515/cpe-2015-0013>.

<https://doi.org/10.1515/cpe-2015-0013>

45. He, Z.; Jamison, TF Непрерывный поточный синтез функционализированных фенолов аэробным окислением реагентов Гриньяра. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2014, 53 (13), 3353-3357. <https://doi.org/10.1002/anie.201310572>.

<https://doi.org/10.1002/anie.201310572>

46. Ван, XD; Вольфбейс, OS Оптические методы обнаружения и визуализации кислорода: материалы, спектроскопия и применение. *Обзоры химического общества.* 2014, стр. 3666-3761. <https://doi.org/10.1039/c4cs00039k>.

<https://doi.org/10.1039/c4cs00039k>

47. Sulzer, P.; Lebl, R.; Kappe, CO; Mayr, T. Датчики кислорода для проточных реакторов - измерение растворенного кислорода в органических

растворителях. *React. Chem. Eng.* 2019, 4 (12), 2081-2087.  
<https://doi.org/10.1039/c9re00253g>.

<https://doi.org/10.1039/C9RE00253G>

48. Lichtenegger, GJ; Tursic, V.; Kitzler, H.; Obermaier, K.; Khinast, JG; Gruber-Wölfler, H. The Plug & Play Reactor: A Highly Flexible Device for Heterogeneous Reactions in Continuous Flow. *Chemie Ing. Tech.* 2016, 88 (10), 1518-1523.  
<https://doi.org/10.1002/cite.201600013>.

<https://doi.org/10.1002/cite.201600013>

49. Гомес Барайбар, А.; Райхерт, Д.; Мюгге, К.; Сегер, С.; Грёгер, Х.; Курист, Р. Однореакторная каскадная реакция, объединяющая инкапсулированную декарбоксилазу с катализатором метатезиса для синтеза антиоксидантов на основе биотехнологий. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2016, 55 (47), 14823-14827.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201607777>.

<https://doi.org/10.1002/anie.201607777>

50. Lichtenegger, GJ; Maier, M.; Hackl, M.; Khinast, JG; Gössler, W.; Griesser, T.; Kumar, VSP; Gruber-Woelfler, H.; Deshpande, PA Реакции сочетания Сузуки-Мияуры с использованием новых ионных палладиевых катализаторов на основе оксидов металлов. *J. Mol. Catal. A Chem.* 2017, 426, 39-51.  
<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.10.033>.

<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.10.033>

51. Рагхунандан Йендапалли, Хелен Э. Смит, «Метронидазол» в справочном модуле по биомедицинским наукам, 2022 г.

52. Dua' Y. Alawadi, Haythem A. Saadeh, Hargobinder Kaur, Kapil Goyal, Rakesh Sehgal, Taibi Ben Hadda, Naser A. ElSawy & Mohammad S. Mubarak. Metronidazole derivatives as a new class of Antiparasitic agents, molecular properties prediction, synthesis and biological testing/ Volume 24, pages 1196-1209 (2015) Volume 24. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1197-4>

**ОТЗЫВ**

**НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ**

Дипломная работа

Жаксыбаев Дамир Дюсенбекович

6B05101 — Химическая и биохимическая инженерия

**Тема: Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве**

Перед студентом Жаксыбаевым Дамиром Дюсенбековичем ставилась задача разработки методов модификации метронидазола с применением реакторного оборудования, а также обоснования их целесообразности с точки зрения повышения фармакологической эффективности.

В рамках проекта были рассмотрены современные подходы к модификации структуры метронидазола, включая методы N-алкилирования и другие органические трансформации. Выполнен анализ возможных химических маршрутов, направленных на улучшение терапевтических свойств препарата. Разработана экспериментальная методика проведения модификации в реакторе, включая выбор реагентов и оптимальных параметров процесса. Также представлена технологическая схема синтеза, включающая стадии подготовки, проведения реакции, выделения и очистки продукта.

В процессе выполнения дипломной работы была сконструирована реакторная система, проведён расчёт материального баланса, а также экспериментально подтверждена возможность эффективного получения модифицированного соединения. Работа носит прикладной характер и может быть использована в дальнейшем при разработке лабораторных и малотоннажных производств лекарственных субстанций с улучшенными свойствами.

Дипломная работа на тему «Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве» выполнена на высоком уровне, отличается актуальностью, логичной структурой и грамотным экспериментальным обоснованием. Оцениваю работу на 97 баллов и считаю, что Жаксыбаев Дамир Дюсенбекович заслуживает присвоения квалификации бакалавра по образовательной программе 6B05101 — «Химическая и биохимическая инженерия».

**Научный руководитель**  
ассоциированный профессор, доктор Ph. D.

 Хабиев А.Т.

«14» июня 2025г.

### РЕЦЕНЗИЯ

на дипломную работу

Жаксыбаев Дамир Дюсенбекович  
6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия

На тему: Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве

Выполнено:

- а) графическая часть состоит из 13 рисунков и 6 таблиц
- б) пояснительная записка на 60 страницах

### ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ

Работа посвящена разработке и экспериментальной проверке методов химической модификации метронидазола — широко применяемого противомикробного препарата. Автором рассмотрены теоретические основы процесса N-алкилирования, выполнен обзор современной литературы, а также проведены лабораторные исследования по получению производных метронидазола с использованием проточного реактора.

Особое внимание в работе уделено инженерной реализации реакционного процесса: описана конструкция устройства, система подачи реагентов, режимы работы. Экспериментальная часть включает синтез производных метронидазола, а также методы очистки и идентификации полученных веществ. Работа демонстрирует высокий уровень самостоятельности, владения современными методами органического синтеза и навыками работы с лабораторным оборудованием.

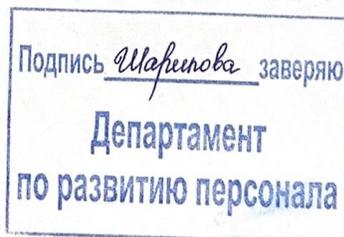
Замечания по работе носят несущественный характер и касаются в основном стилистических и оформительских недочётов.

### Оценка работы

Дипломная работа на тему «Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве» оцениваю на «отлично» 99 баллов, и считаю, что Жаксыбаев Дамир заслуживает квалификации бакалавра по образовательной программе 6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия.

### Рецензент

Доктор Ph.D, руководитель  
лаб. «Перспективные материалы и  
технологии» АО КБТУ  
Шарипов Р.Х.  
«16» июня 2025г.





## Отчет подобия

### Метаданные

Название организации

**Satbayev University**

Название

**Разработка методов модификации метронидазола в реакторном устройстве**

Автор

Научный руководитель / Эксперт

**Жаксыбаев Дамир ДюсенбековичАлибек Хабиев**

Подразделение

**ИГИНГД**

### Объем найденных подоби

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках.. Обратите внимание!Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.

**25**

Длина фразы для коэффициента подобия 2

**9790**

Количество слов

**77375**

Количество символов

### Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв		8
Интервалы		0
Микропробелы		57
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)	a	2

### Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

#### 10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	Цвет текста
1	<a href="https://knowledge.allbest.ru/chemistry/2c0b65635a3ac79b4d53a89421306d26_0.html">https://knowledge.allbest.ru/chemistry/2c0b65635a3ac79b4d53a89421306d26_0.html</a>	15	0.15 %
2	<a href="https://knowledge.allbest.ru/chemistry/2c0b65635a3ac79b4d53a89421306d26_0.html">https://knowledge.allbest.ru/chemistry/2c0b65635a3ac79b4d53a89421306d26_0.html</a>	7	0.07 %

#### из базы данных RefBooks (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	Цвет текста

из домашней базы данных (0.00 %) ■

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из программы обмена базами данных (0.00 %) ■

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из интернета (0.22 %) ■

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	<a href="https://knowledge.allbest.ru/chemistry/2c0b65635a3ac79b4d53a89421306d26_0.html">https://knowledge.allbest.ru/chemistry/2c0b65635a3ac79b4d53a89421306d26_0.html</a>	22 (2) 0.22 %

**Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)**

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---