

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
 федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего образования  
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки Материаловедение и технологии материалов  
 Отделение материаловедения

### МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
<b>Получение носителя на основе оксида алюминия и магнетита методом распылительной сушки</b>

УДК 620.22-047.84:661.862'022

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4БМ72	Сюз Мэн		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Лямина Г.В	к.х.н		

#### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
старший преподаватель	Рагозин Д. В.	к.и.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
старший преподаватель	Исаева Е. С.	-		

#### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
22.04.01 Материаловедение и технологии материалов	Хасанов О.Л.	профессор, д.т.н.		

Томск – 2019 г.

## Планируемые результаты обучения по ООП 22.04.01

Код результата	Результат обучения
P1	Осуществлять сбор, анализ и обобщение научно-технической информации в области материаловедения и технологии материалов с использованием современных информационно-коммуникационных технологий, глобальных информационных ресурсов
P2	Работать с патентным законодательством и авторским правом при подготовке документов к патентованию и оформлению ноу-хау
P3	Выполнять маркетинговые исследования и анализировать технологический процесс как объекта управления, разрабатывать технико-экономическое обоснование инновационных решений в профессиональной деятельности
P4	Руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
P5	Внедрять в производство технологии получения керамических, металлических материалов и изделий, в том числе наноматериалов, быть готовым к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов, позволяющих получать и диагностировать материалы и изделия различного назначения.
P6	Разрабатывать новые и модернизировать существующие технологии получения керамических, металлических материалов и изделий, в том числе наноматериалов
P7	Внедрять системы управления качеством продукции в области материаловедения, эксплуатировать оборудование, позволяющее диагностировать материалы и изделия из них, в том числе наноматериалы
P8	Действовать в нестандартных ситуациях, нести социальную и этическую ответственность за принятые решения, выбирать наиболее рациональные способы защиты и порядка в действиях малого коллектива в чрезвычайных ситуациях
P9	Общаться в устной и письменной формах на государственном языке РФ и иностранном языке для решения задач профессиональной деятельности, подготавливать и представлять презентации планов и результатов собственной и командной деятельности, формировать и отстаивать собственные суждения и научные позиции
P10	Самостоятельно осваивать новые методы исследования, изменять научный, научно-педагогический и производственный профиль своей профессиональной деятельности
P11	Применять принципы рационального использования природных ресурсов, основные положения и методы социальные, гуманитарные и экономические подходы при решении профессиональных задач с учетом последствий для общества, экономики и экологии.
P12	Использовать основные категории и понятия общего и производственного менеджмента в профессиональной деятельности

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки Материаловедение и технологии материалов  
 Отделение материаловедения

**УТВЕРЖДАЮ:**  
 Руководитель программы  
 \_\_\_\_\_ О.Л. Хасанов  
 (Подпись)      (Дата)      (Ф.И.О.)

### ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

**В форме:**

<b>Магистерской диссертации</b>
(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

**Студенту:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
4БМ72	Сюз Мэн

**Тема работы:**

<b>Получение носителя на основе оксида алюминия и магнетита методом распылительной сушки</b>
Утверждена приказом директора (дата, номер)
1646/С от 01.03.2019

Срок сдачи студентом выполненной работы:	07.06.2019
--	------------

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

Исходные данные к работе	Получить системы на основе оксида алюминия и магнетита методом распылительной сушки для применения в качестве носителя лекарственных препаратов.
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Выполнить литературный обзор по трем направлениям: синтез наночастиц оксида алюминия; инертные носители лекарственных препаратов; получение и свойства магнетита.</li> <li>2. Синтезировать сферические частицы оксида алюминия из растворов различной природы при нескольких режимах термообработки.</li> <li>3. Синтезировать магнетит и композицию <math>Al_2O_3-Fe_3O_4</math> методом осаждения.</li> <li>4. Изучить процесс кристаллизации нанопорошков <math>Al_2O_3</math> и магнетита методом ТГ-ДСК анализа.</li> <li>5. Оценить фазовый состав и морфологию нанопорошков <math>Al_2O_3</math>, магнетита и композиции <math>Al_2O_3-Fe_3O_4</math>.</li> <li>6. Определить сорбционную способность систем на примере метиленового синего.</li> </ol>
Перечень графического материала	Демонстрационный материал (презентация в MS PowerPoint)

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
<b>Раздел</b>	<b>Консультант</b>
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсоемкость	Рагозин Д. В.
Социальная ответственность	Исаева Е. С.
Приложение А. Носители лекарственных препаратов (глава литературного обзора на английском языке)	Кабрышева О. П.
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Литературный обзор, экспериментальные методики, результаты и их обсуждение, финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение, социальная ответственность	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	09.02.2019
--	------------

**Задание выдал руководитель:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
Доцент	Лямина Г.В.	к.х.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
4БМ72	Сюз Мэн		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
 федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего образования  
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки Материаловедение и технологии материалов  
 Отделение материаловедения

Период выполнения **весенний семестр 2018 /2019 учебного года**

Форма представления работы:

<b>Магистерская диссертация</b>
(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН**  
**выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы:	07.06.2019
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
09.02.2019	1. Проведение литературного обзора	20
30.04.2019	2. Выполнение эксперимента	30
20.05.2019	3. Обсуждение результатов и оформление работы	30
10.04.2019	4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсоемкость	5
17.05.2019	5. Социальная ответственность	5
10.04.2019	6. Обязательное приложение на иностранном языке	10

**СОСТАВИЛ:**

**Руководитель ВКР**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения материаловедения	Лямина Г.В.	доцент, к.х.н.		

**СОГЛАСОВАНО:**

**Руководитель ООП**

Руководитель программы	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Направление: 22.04.01 Материаловедение и технологии материалов; программа «Производство изделий из наноструктурных материалов»	Хасанов О.Л.	профессор, д.т.н.		

## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа изложена на 116 страницах, включая 22 рисунков, 23 таблицы, 88 источников литературы, 2 приложения.

*Ключевые слова:* композиционные порошки, оксид алюминия, магнетит, нанораспылительная сушка, носитель лекарственных препаратов.

*Объектом исследования* являются композиционные порошки на основе оксида алюминия и магнетита, полученные на установке Nano Spray Dryer В-90 методом распылительной сушки.

*Цель работы* – получить системы на основе оксида алюминия и магнетита методом распылительной сушки для применения в качестве носителя лекарственных препаратов.

В процессе исследования были использованы следующие *методы исследования*: дифференциальная сканирующая калориметрия, гравиметрия, метод БЭТ, рентгенофазовый анализ (РФА), сканирующая электронная микроскопия, спектрофотометрия.

В результате исследований синтезированы и исследованы композиционные порошки оксид алюминия–магнетит на установке Nano Spray Dryer В-90. Установлено, что использование нитрата алюминия для подготовки суспензий обеспечивает максимальные значения удельной поверхности оксида алюминия. В зависимости от температуры отжига и скорости нагрева его можно менять от 20 до 350 м<sup>2</sup>/г. На основании данных ТГ/ДСК-анализа установлены температуры кристаллизации магнетита, при осаждении магнетита на носитель температуры кристаллизации снижаются в среднем на 50 °С. Показано, что композиционные порошки оксид алюминия–магнетит проявляют лучшие сорбционные свойства по сравнению с системами на основе технического оксид алюминия.

*Степень реализации:* научно-исследовательская работа.

*Сфера применения:* синтезированные системы можно применять в качестве носителей для адресной доставки лекарственных препаратов

*Экономические преимущества:* системы  $Al_2O_3-Fe_3O_4$  имеют более простые и дешевые технологии получения носителей лекарственных препаратов.

## Содержание

Введение.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	10
1.1 ПОРИСТЫЕ НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	10
1.1.1 Оксид алюминия.....	10
1.1.2. Углеродные наноматериалы .....	14
1.1.3. Оксид кремния.....	18
1.1.4. Наноразмерные соединения кальция .....	21
1.2 МАГНИТНЫЕ ЧАСТИЦЫ В МЕДИЦИНЕ.....	25
1.2.1 Свойства магнетита.....	25
1.2.2 Методы получения оксидов железа.....	27
1.2.3 Метод синтеза лекарственных препаратов с использованием магнитных частиц .....	28
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ .....	32
2.1. Приборы и материал .....	32
2.2 Получение порошка $Al_2O_3$ .....	32
2.3 Получение магнетита .....	34
2.4 Исследование порошков .....	35
2.5 Методика изучения сорбционной способности .....	36
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	38
3.1. ПОЛУЧЕНИЕ $Al_2O_3$ И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО СВОЙСТВ.....	38
3.3. Сорбционная способность образцов .....	46
4. Финансовый Менеджмент, Ресурсоэффективность И Ресурсосбережение ..	50
4.1 Организация и планирование работ .....	50
4.1.1. Структура работ в рамках научного исследования .....	51
4.2.2. Определение трудоемкости выполнения работ.....	52
4.3. Расчет сметы затрат на выполнение проекта .....	58
4.3.1. Сырье, материалы, покупные изделия .....	58
4.3.2 Основная заработная плата .....	59

4.3.3 расчет затрат на социальный налог .....	61
4.3.4. Расчет затрат на электроэнергию.....	61
4.3.5 Расчет амортизационных расходов.....	62
4.3.6 Затраты на водоснабжение .....	63
4.3.7. Расчет общей себестоимости разработки .....	63
4.4 Оценка экономической эффективности проекта.....	64
4.4.1 Определение срока окупаемости инвестиций.....	65
5.Социальная ответственность .....	70
Выводы .....	87
Список публикаций .....	88
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>89</b>
Приложение А (на английском языке).....	97
Приложение В Результаты СЭМ анализа.....	114

## ВВЕДЕНИЕ

Число новых случаев рака в мире составляет более 10 миллионов в год, более того, в последние несколько лет он быстро растет. Традиционные лекарства, используемые для химиотерапии, токсичны, они убивают опухолевые клетки и убивают клетки нормальной ткани, вызывая необратимые повреждения и серьезные побочные эффекты, такие как выпадение волос, повреждение почек и гематоэнцефалические барьеры [1, 2]. Таким образом, желательна локализация лекарств на инертных носителях, что позволяет увеличить их доступность, снизить токсичность и обеспечить адресную доставку. Именно поэтому, одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной фармакологии является адресная доставка лекарственных препаратов [3].

Требования к этим носителям следующие: отсутствие цитотоксичности, относительно большая удельная поверхность, наличие активных участков на поверхности, где лекарственное средство может быть иммобилизовано [4, 5]. В настоящее время среди биологически инертных материалов наибольшее распространение, благодаря относительно высокой химической стабильности, механической прочности и возможности использовать частицы с различной морфологией и химическим составом поверхности, получили керамические материалы: оксиды алюминия, кремния, титана и др [6, 7, 8].

В нашей работе мы предлагаем использовать оксид алюминия, полученный на установке нанораспылительной сушки для этих целей [9]. В чем преимущества материала, получаемого с помощью такой технологии? Во-первых, частицы носителя сферические, имеют небольшой разброс по размерам. Размеры частиц можно менять за счет размера сопла установки. Во-вторых, за счет состава исходного раствора и температуры обработки можно создавать различную морфологию носителя. И, в-третьих, нанокристаллиты очень прочно связаны внутри частицы между собой, что позволяет избежать неконтролируемой диффузии мелких частиц в организм.

Одним из компонентов системы носителя является магнитное вещество, которое позволяет перемещать лекарственный препарат в нужную область в организме. В нашей работе мы использовали магнетит. Его используют в различном виде: инкапсулируют в полимерную матрицу, создают трехслойные системы. Мы осаждали его на поверхность носителя их оксида алюминия.

Цель работы: получить системы на основе оксида алюминия и магнетита методом распылительной сушки для применения в качестве носителя лекарственных препаратов.

Задачи работы:

1. Синтезировать сферические частицы оксида алюминия из растворов различной природы при нескольких режимах термообработки.

2. Синтезировать магнетит и композицию  $Al_2O_3-Fe_3O_4$  методом осаждения.

3. Изучить процесс кристаллизации нанопорошков  $Al_2O_3$  и магнетита методом ТГ-ДСК анализа.

4. Оценить фазовый состав и морфологию нанопорошков  $Al_2O_3$ , магнетита и композиции  $Al_2O_3-Fe_3O_4$ .

5. Определить сорбционную способность систем на примере метиленового синего.

## 1. Литературный обзор

### 1.1 ПОРИСТЫЕ НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

После 1980-х годов носители на основе наноматериалов начали использовать в клинических исследованиях [10]. По сравнению с традиционной медициной «нано-медицина» имеет следующие преимущества:

1. Повышение растворимости гидрофобных лекарств, облегчение переноса и высвобождения лекарств в организме;
2. Защита лекарств, предотвращение преждевременной деградации, улучшение стабильности и биодоступности;
3. Уменьшение неэффективного взаимодействия препарата с организмом, продление времени лечения препаратом;
4. Снижение концентрации препарата в обычных тканях и уменьшение побочных эффектов препарата;
5. Контроль высвобождения препарата в различных тканях [11].

В последнее десятилетие исследователи обнаружили сверхэкспрессные рецепторы на поверхности многих раковых клеток. Эти рецепторы обычно тесно связаны с ростом и пролиферацией раковых клеток [12]. В настоящее время исследования и разработки в области наноносителей лекарств в основном делятся на две категории: неорганические нано-препараты (квантовые точки, нано-золото, наноуглерод, наномезопористый кремний, наномангнитные и нанокальциевые материалы). Органические наноматериалы (синтетические полимеры, сополимеры, блоксополимеры, самоорганизующиеся системы) [13].

#### 1.1.1 Оксид алюминия

$\text{Al}_2\text{O}_3$  имеет несколько фаз, но  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  и  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  являются наиболее распространенными вариантами, которые применяются в реальной

Использование наноксида алюминия для замены фуллеренов в качестве контейнеров для лекарственных средств является одним направлений исследований. Как показано на рис. 1, эффективность употребления лекарств значительно увеличивается при использовании инертного носителя активного вещества. Носитель может функционировать в качестве матрицы, стимулировать химическую активность функциональной группы лекарственного средства и оказывать целевую функцию его доставки [14].

Наноразмерный  $Al_2O_3$  имеет большую удельную поверхность и низкую токсичность благодаря своим уникальным свойствам на уровне наночастиц. Поэтому оксид алюминия очень подходит в качестве катализатора и носителя [15].

$\alpha-Al_2O_3$  кристаллическая модификация корунда стабильна при  $2044^\circ C$ . Кристаллическая структура представляет собой двухслойную плотную сферическую упаковку ионов кислорода, а в октаэдрическом пространстве, в котором размещены ионы алюминия, это ромбоэдрическая решетка.  $\alpha-Al_2O_3$  нерастворим в воде и не взаимодействует с кислотами и щелочными

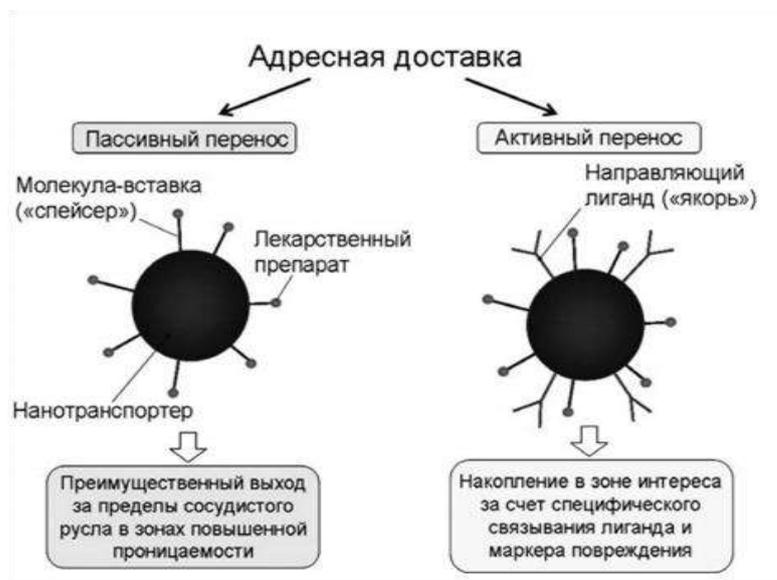


Рисунок.1– Виды адресной доставки лекарств

растворами.

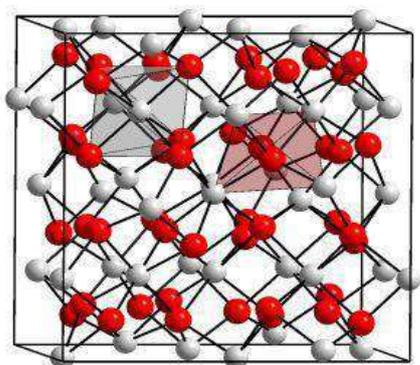


Рисунок-2 Кристаллическая структура  $\alpha$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$

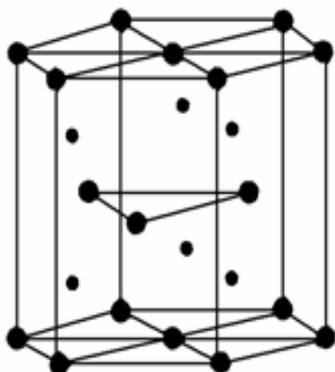


Рисунок.3–Кристаллическая структура  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$

$\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  обычно получают дегидратацией гидроксида алюминия при низкой температуре (обычно при 140-150°C).  $\text{Al}^{3+}$  распределен в октаэдрических и тетраэдрических пространствах, окруженных ионами кислорода.

$\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ , нерастворим в воде, растворим в сильной кислоте или растворе сильной щелочи. При температуре 1200 °C, превращается полностью в  $\alpha$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Обладая большой площадью поверхности (до нескольких сотен квадратных метров на грамм), высокой активностью и высокой адсорбционной способностью, этот пористый материал всегда используется в качестве адсорбента и катализатора [16]. С этой точки зрения он полностью

соответствует основным требованиям, предъявляемым к носителям лекарственных препаратов [17].

Существует много способов приготовления наноразмерных порошков  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

Твердофазные методы просты в исполнении и имеют высокий выход, но цикл производства слишком длинный, а морфологию и размер порошков трудно контролировать. Жидкофазный метод может в некоторой степени компенсировать недостаток твердофазного метода и позволяет получать высокочистые частицы  $\text{Al}_2\text{O}_3$  малого диаметра и регулярной структуры, что является широко используемым методом получения [18]. Жидкофазный метод в основном включает химические методы соосаждения, гидротермальный

метод, микроэмульсионный метод, золь-гель метод и высокотемпературный метод термического разложения.

Перспективным методом является использование нано-распылительной сушки для получения нано- $\text{Al}_2\text{O}_3$  [19].

Распылительная сушка – это простая, быстрая, повторяемая и масштабируемая технология сушки [20], при которой получают мягкие порошки при температурах, подходящих для приготовления термочувствительных биологических соединений. Он применяется в пищевой промышленности [21, 22] и фармацевтической промышленности [23]. Распылительная сушка - это прямое превращение различных жидкостей (например, растворов, эмульсий, дисперсий, суспензий, паст или даже расплавов) в перестраиваемые твердые частицы по сравнению с другими методами сушки, используемыми при производстве фармацевтических носителей. Преимущества размера, распределения, формы, пористости, плотности и химического состава. Оборудование для распылительной сушки, как правило, дешевле в производстве, чем другие методы сушки, такие как

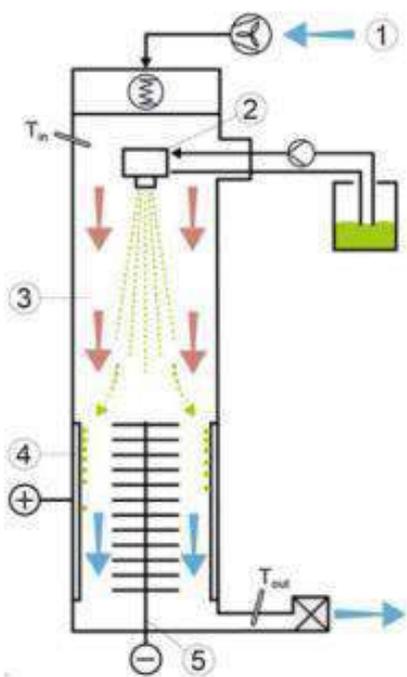


Рисунок.4–Распылительная сушка



Рисунок.5–Nano-spray Dryer B-90

сублимационная сушка [24].

Этапы процесса распылительной сушки, по существу, включают (1) нагревание сушильного газа, (2) образование капель, (3) сушку капель и (4) сбор частиц. На рис.4 показана схема технологического процесса распылительной сушилки. Сначала жидкое сырье распыляется в сопле. Уменьшение размера капель приводит к значительному увеличению площади поверхности. В сушильной камере растворитель в распыляемых каплях быстро удаляется непрерывно текущим горячим сушильным газом. Сухие гранулы образуются и отделяются от газового потока и собираются в сборном сосуде.

Процесс образования частиц во время сушки наноспреем может быть описан испарением растворителя и диффузией растворенных веществ в капле из-за одновременного тепломассопереноса. Раствор продукта (А) диспергируют в мелкие капли (Б). Растворитель немедленно испаряется, капли сжимаются, и образуется твердый порошок. Конечный продукт (В) представляет собой тонкий порошок, который может быть аморфным или кристаллическим.

### **1.1.2. Углеродные наноматериалы**

Эти материалы представляют собой углеродные наноматериалы с размером менее 100 нм, включая графен, углеродные нанотрубки и фуллерены.

Уже в начале двадцатого века немецкий иммунолог П. Эрлих предложил создать лекарственную систему, которая оказывает более сильное воздействие на патогенные микроорганизмы и не оказывает побочных эффектов на организм человека. Есть только два способа доставки препарата конкретно в поврежденную ткань: активную и пассивную. Пассивная доставка обеспечивается за счет увеличения проницаемости капилляров в месте поражения. Активная целевая доставка достигается не только присоединением активного вещества к поверхности носителя, но и

направлением лиганда, который специфически связывается с меченой модифицированной клеточной мембраной. Понятно, что комбинация углеродных наночастиц (нанотрубок, фуллеренов, графитов, наноалмазов) и неорганических наночастиц (например, золота, таких как золото, серебро, платина, титан, цинк, железо, металл, оксид) может служить как потенциальный носитель для наномедицины.

Графен – это двумерный материал, образованный из листовых элементарных атомов углерода. Структура сетки гексагонального атома углерода, составляющая углеродные нанотрубки, до некоторой степени изогнута, образуя трубчатую структуру. Как углеродные нанотрубки, так и графен обладают превосходными электрическими, оптическими и термическими свойствами [25] и широко используются в биоанализах и анализе. При применении в онкологии полости углеродных нанотрубок могут быть заполнены противоопухолевыми лекарственными средствами. Лекарственные средства также могут быть загружены на поверхность графена путем  $\pi$ - $\pi$ -укладки для противоопухолевой доставки лекарств. Кроме того, большинство углеродных материалов эффективно поглощают инфракрасный свет, и они также являются идеальными материалами для синтеза фототермических терапевтических реагентов. В последние годы нанопрепараты, разработанные и синтезированные на основе превосходных свойств углеродных наноматериалов, получили широкое применение [26, 27, 28, 29].

Например, в 2014 году Лян и его коллеги [30] разработали и синтезировали нанопрепараты из однослойных углеродных нанотрубок для ингибирования быстрого распространения клеток метастатического рака легких с помощью фототермической терапии. В 2015 году был синтезирован наномедицинского материала SWNT @ MS-PEG [31] с углеродными нанотрубками. На рис. 6 показан способ "упаковки" противоракового лекарственного средства DOX в поры углеродных нанотрубок путем покрытия

поверхности мезопористым кремниевым материалом и водорастворимой полиэтиленгликолевой цепью.

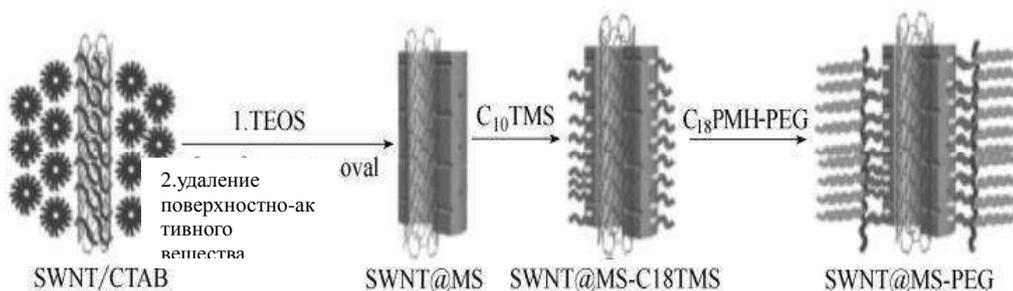


Рисунок.6–Принципиальная схема наномедицинского препарата SWNT @ MS-PEG

Высвобождение противоопухолевых препаратов в обычных тканях и их токсические побочные эффекты на нормальные клетки. Наноматериал может вызывать значительный фототермический эффект на лазере 808 нм (0,5 Вт), и температура поражения может быть увеличена более чем на 25 ° С в течение 10 минут. Поэтому в данной работе используется стратегия разработки синергии между химиотерапией и фототермической терапией для достижения точного распознавания и визуализации опухолей. В экспериментах по лечению опухолей у мышей наномедицина может быстро распознавать устойчивые к адриамицину раковые клетки после инъекции в хвостовую вену. Подкожные опухоли, и в значительной степени подавляющие их рост, обеспечивают способ и идеи для лечения толерантных опухолей после длительного применения химиотерапевтических препаратов.

В 2016 году Каллурю [32] сообщили об использовании в наномедицине АСЕС с молекулярной модификацией углеродных нанотрубок в качестве носителя. Как показано на рис.7, биологический окрашивающий агент ЕВ, альбуминифотосенсибилизатор хлорин Еб (Сeб) были введены на поверхность углеродных нанотрубок. Модифицированные системы содержали большое количество альбумина на своей поверхности. Кроме того, альбумин-модифицированные наночастицы имеют отличную

биосовместимость.

После эндоцитоза раковыми клетками избыток глутатиона (GSH) разрушает дисульфидную связь между молекулами альбумина, сшитыми на поверхности углеродных нанотрубок, что обеспечивает быстрое высвобождение фотосенсибилизатора  $Se_6$ . В течение 72 часов наномедицинские материалы стабильно обогащались при опухолевых поражениях у мышей. При облучении лазером в ближней инфракрасной области фотосенсибилизатор  $Se_6$  фотодинамически генерирует большое количество синглетного кислорода, способствует апоптозу раковых клеток и достигает фототермической и фотодинамической терапии, которая оказывает очевидное ингибирующее влияние на рост опухоли и имеет превосходную биологическую ценность.

Являясь экономичным и легко приготовляемым нано-лекарственным средством, наноуглеродный материал сочетается с другими нано-носителями,

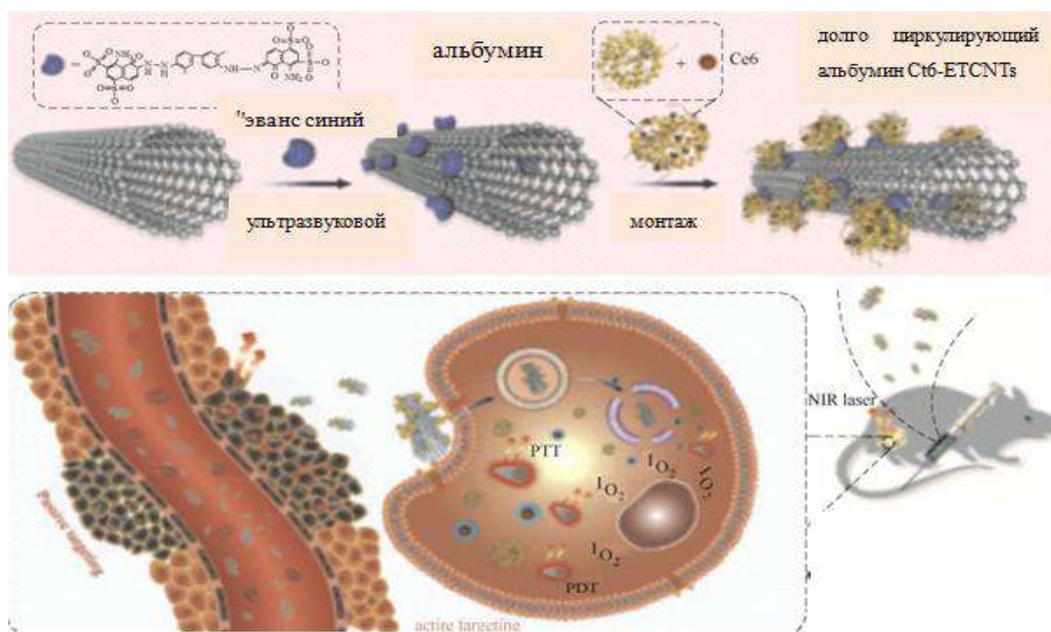


Рисунок.7–Подготовка АСЕС и принципиальная схема высвобождения лекарственного препарата

фототермическими реагентами и химиотерапевтическими лекарственными средствами и обладает превосходными эффектами при диагностике и лечении опухолей [33].

### 1.1.3. Оксид кремния

Традиционный кремнезем имеет высокую плотность, маленькую удельную поверхность, а применение ограничено. Мезопористый кремнезем имеет специфическую структуру пор, имеет пустоты, небольшую плотность, большую удельную поверхность, обладает уникальной проницаемостью, молекулярной способностью к экранированию. Оптические свойства и адсорбционная способность делают его перспективным материалом для применения не только в катализе, но и в медицине [34, 35]. В последние годы, с развитием технологии, все большее количество исследований посвящено использованию наноматериалов на основе мезопористого кремния для терапевтического лечения опухолей.

В 2014 году Чен [36] использовал мезопористый кремнезем для создания

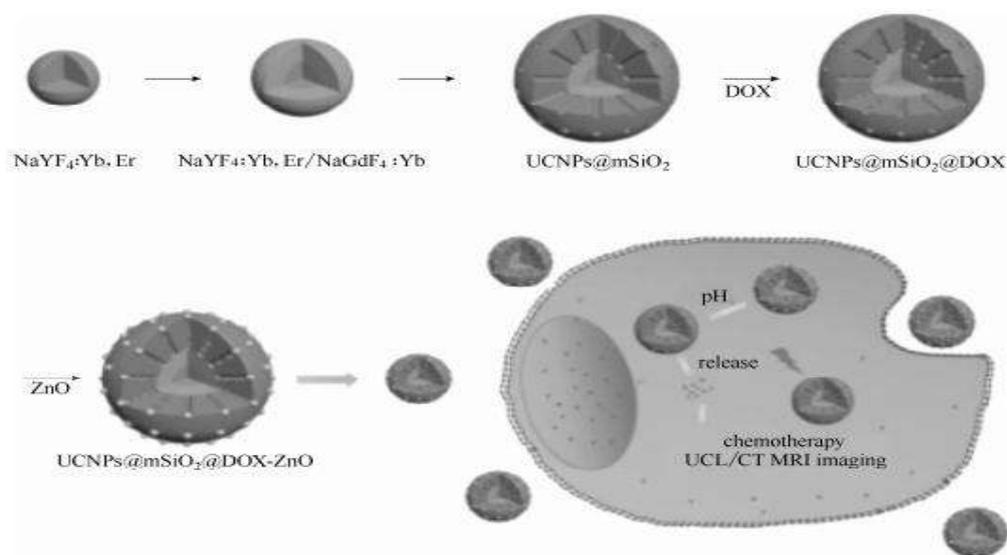


Рисунок. 8—Синтез UCNP, SiO<sub>2</sub>, DOX-ZnO для химиотерапии, при изменении pH

синтетических лекарственных наночастиц и исследовал цитотоксичность наночастиц и их распределение после эндоцитоза. В 2015 году авторы [37] и [38] использовали цепочки ПЭГ, соответственно, чтобы закрыть мезопоры и открывать их под напряжением (например, свет, кислота и т. д.). Таким образом, достигая контролируемого высвобождения лекарственного средства,

было достигнуто значительное ингибирующее действие препарата для раковых опухолей.

В том же году Ванг [39] сообщили о многофункциональной наночастице ядро-оболочка с верхней и нижней наночастицами (UCNPs ( $\text{NaYF}_4$ : 20%  $\text{Yb}^{3+}$ , 2%  $\text{Er}^{3+}$  /  $\text{NaGdF}_4$ : 2%  $\text{Yb}^{3+}$ ) в качестве ядер.

В качестве оболочки используется кремнезем, а оксид цинка используется в качестве «защитника» для процесса высвобождения лекарственного средства, чувствительного к pH. Как показано на рис. 8, ZnO может эффективно действовать в качестве «пробки» мезопор кремнезема.

После того, как наноносители попадают в раковые клетки, в кислых условиях ZnO гидролизуется, мезопоры кремнезема открываются, и лекарство высвобождается из них, тем самым контролируя высвобождение лекарства.

Таким образом, работа основана на разнице в pH между нормальными тканями и раковыми тканями, при этом наноматериалы обогащены раковыми

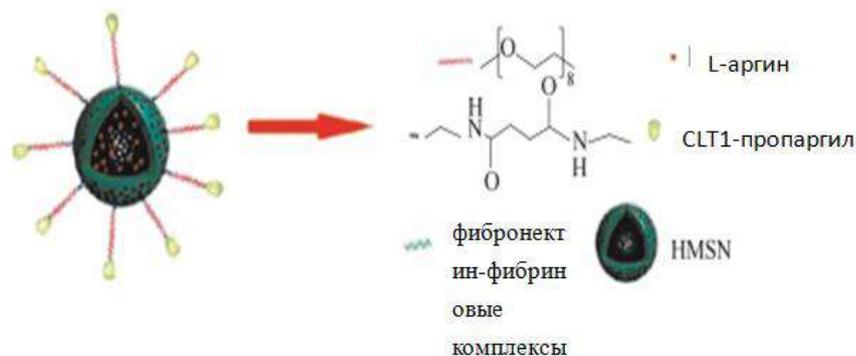


Рисунок.9–Принципиальная схема получения препарата пептид-HMSN-LA

тканями, а опухоль обработана кислотнo-экспрессирующим веществом, нагруженным DOX. Эксперименты по цитотоксичности МТТ показывают, что у раковых клеток IC50 составляет около 25 мкг/мл, что имеет хороший потенциал для биологических применений.

В 2016 году Чанг [40] сообщили о пептиде-ядре из наночастиц

ядро-оболочка-HMSN-LA, в котором модификация поверхности мезопористого диоксида кремния осуществлена наночастицами пептидов HMSN, CLT1, L-аргинином и водорастворимыми боковыми цепи олигомеров, как показано на рис.9. Пептид CLT1 позволяет материалу активно концентрироваться в крови.

Участок опухоли, благодаря ультразвуковому триггерному материалу, продуцирует аналоги NO, увеличивает содержание NO в участке опухоли, ингибирует быстрое размножение опухоли. Модель успешно применена для лечения опухоли мышей с раком поджелудочной железы. Под воздействием ультразвука наноматериалы пептид-HMSN-LA могут эффективно ингибировать рост опухоли. Кроме того, ультразвук обладает большей проникающей способностью в ткани, чем свет, и введение ультразвука для лечения имеет более широкий спектр биологических применений. В 2017 году Чен и др [41] сообщили об применении мезопористого нано-препарата TPZ – MCMS, который является синергетическим с фототермией и химиотерапией, как показано на рис.10.

После загрузки противоопухолевого препарата тирапазамин (TPZ) в поры мезопористого диоксида кремния, происходит упаковка слоев HA-CD

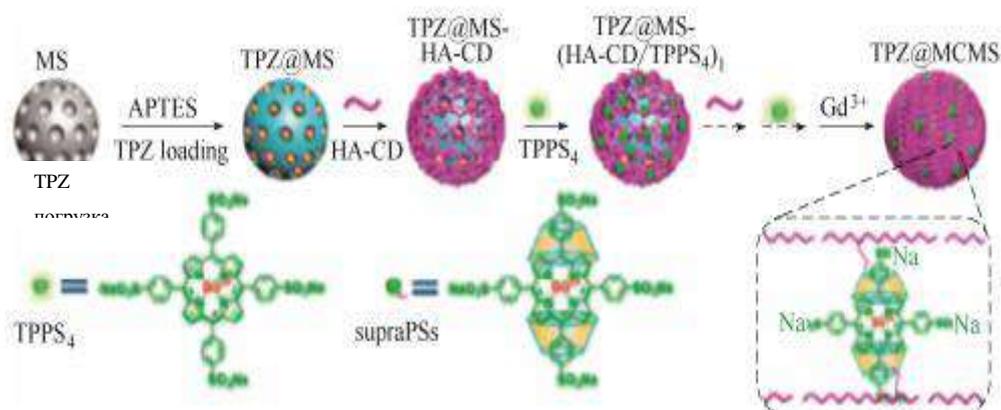


Рисунок 10–Принципиальная схема наномедицины TPZ - MCMS

(циклодекстрин / комплекс гиалуроновой кислоты) и фотосенсибилизатора

TPPS4 по стратегии надмолекулярной сборки. Из-за быстрой реакции HA-рецептора гиалуроновой кислоты CD<sub>44</sub> на поверхности раковых клеток нанопрепарат вводится через хвостовую вену.

После инъекции в мышь он может быть активно нацелен на участок опухоли, и противораковое лекарственное средство TPZ может быстро высвободиться под действием избытка гиалуронидазы; и фотодинамическая терапия фотосенсибилизатора TPPS4 может быть одновременно облучена лазерным излучением в ближнем инфракрасном диапазоне 808 нм. Синергетический эффект, с отличным эффектом лечения опухолей. Кроме того, материал также можно использовать для флуоресценции опухоли / МРТ. Двухрежимная визуализация является типичной интегрированной наномедициной для диагностики и лечения.

#### **1.1.4. Наноразмерные соединения кальция**

Наноразмерные соединения кальция в основном представляет собой биомиметический наноматериал, разработанный в соответствии со структурой кости человеческого тела, в основном включающий гидроксиапатит, карбонат кальция, оксид кальция и тому подобное. Эти нано-кальциевые материалы обладают превосходной биосовместимостью и биологической активностью и легко разлагаются в кислых условиях (pH= 3,5-6) и не оказывают токсического побочного действия на клетки. В последние годы из-за быстрого развития стратегий разработки нанопрепаратов нанокальциевые лекарственные материалы привлекли больше внимания исследователей. Кислотная реакция нано-кальция и превосходные биологические свойства, легкое разложение активно используются. В 2011 г. В работе [ 42 ] синтезировали гидроксиапатитовые стержни с гидроксиапатитом (HAP) и редкоземельными элементами Eu<sup>3+</sup> и Gd<sup>3+</sup>, которые можно использовать для МРТ-визуализации моделей мыши.

В 2014 году Лю [43] соединил гидроксиапатит с  $\alpha$ -Na (Y / Gd) F<sub>4</sub>: Yb<sup>3+</sup>,

$\text{Er}^{3+}$  наночастицами для получения волокнистых пористых наноструктур, которые были успешно применены в клеточной визуализации и МРТ-визуализации.

В 2015 году Ли [ 44 ] синтезировал флуоресцентно меченную гидроксиапатитовую наночастицу LA-BSA-CBA-MHAPN. Среди них изотиоцианат флуоресцеина используется в качестве флуоресцентного маркера для флуоресцентной визуализации. Как показано на рис. 11, конъюгированный с лактулоновой кислотой бычий сывороточный альбумин (LA-BSA) использовали в качестве ограничивающего агента, а CBA использовали в качестве связующей группы. Когда pH составляет 7,4, скорость высвобождения лекарственного средства низкая. Когда pH составляет около 5,0, скорость высвобождения лекарственного средства значительно

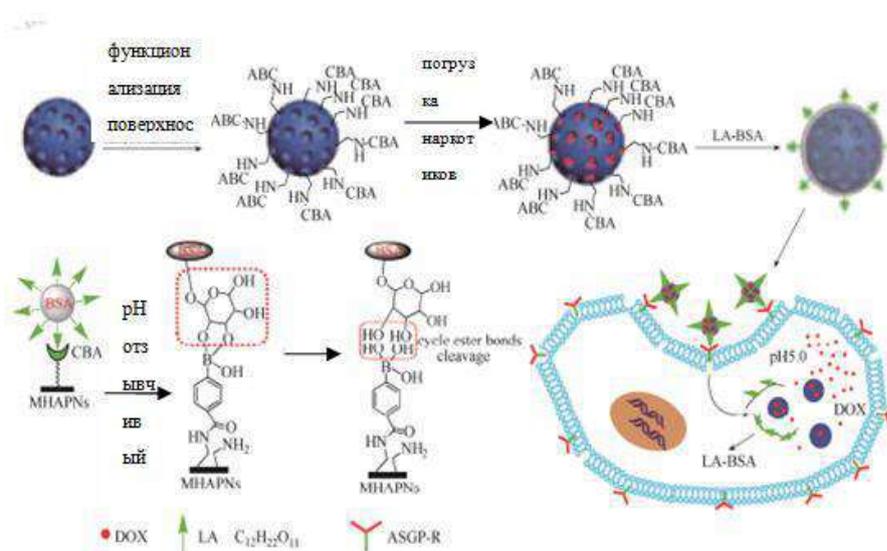


Рисунок.11–Схематическое изображение внутриклеточной pH-чувствительной системы на основе LA-BSA с концевой крышкой

увеличивается, когда мезопоры носителя открываются, когда циклическая сложноэфирная связь между LA-BSA и MHAPN разрушается. Таким образом, превосходные характеристики реакции на pH улучшают обогащение наномедицины при поражении, а материал высвобождает противоопухолевые препараты посредством кислотной интерпретации, эффективно ингибирует пролиферацию раковых клеток и способствует раковым клеткам.

В том же году Хао [ 45] провел исследования, основанные на той же стратегии конструирования, аминирования поверхности, связывании молекул фолиевой кислоты и модификации малых молекул флуоресценции FITC. Авторы достигли активного нацеливания на клетки со сверхэкспрессией фолиевой кислоты и добились обнаружения следов лекарственного средства с помощью эффекта сигнала флуоресценции.

В 2016 году Ванг [ 46 ] разработал и синтезировал Se-HANs, нанопрепарат.  $\text{SeO}_3$  был легирован на основе обычных наноматериалов на основе кальция, а опухоль обработана фотодинамическим эффектом в ближней инфракрасной области спектра для генерации активного кислорода.

Сравнивая количество различных включений Se, было обнаружено, что его включение значительно ингибировало быструю пролиферацию опухолей, и ингибирующий эффект увеличивался с увеличением количества препарата.

Кроме того, комбинация наноматериалов и FITC делает возможным распознавание флуоресценцией участков опухоли, используя pH-чувствительные свойства, препятствуя высвобождению  $\text{SeO}_3$  в лизосоме, а затем генерируя активные формы кислорода для вмешательства в клеточные пути. Достигнуто подавление пролиферации раковых клеток и ускорению апоптоза.

В 2017 году авторы [47] разработали и синтезировали нанопрепараты со специфическими малыми молекулами (например, стимуляторами TLR 7/8) на основе наноматериалов  $\text{CaCO}_3$  для достижения специфического лечения больных раком. Препарат ускорил темпы индивидуального лечения рака.

В последние годы все больше и больше исследователей разрабатывают наноразмерные соединения кальция как носители нанопрепаратов, включая комплексообразование с другими наноматериалами, модификацию флуоресцентных красителей и др., что значительно расширяет биологическую ценность наночастиц кальция; Нано-кальций безопасен и нетоксичен. Превосходная биосовместимость может обеспечить безопасность наноматериалов и

предоставить гарантию для будущих клинических применений и биологических применений, однако необходимо устранить недостатки агрегации наночастиц таких носителей.

## 1.2 МАГНИТНЫЕ ЧАСТИЦЫ В МЕДИЦИНЕ

Магнитные материалы являются широко используемым функциональным материалом. Магнитные наноматериалы постепенно производились и развивались после 1980-х годов. Они стали наиболее перспективными и перспективными новыми магнитными материалами, включая соединения  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и перовскита. Традиционные магнитные материалы могут производить тепловые эффекты только в переменных магнитных полях, при этом проявляя суперпарамагнетизм в нанометровом размере, между атомами материала существует постоянный магнитный момент, и в это время значительный тепловой эффект может создаваться под действием магнитного поля. Наноматериалы с суперпарамагнетизмом широко используются в получении МРТ-изображений благодаря усилению гистерезиса, целевому применению и другим областям [48,49].

### 1.2.1 Свойства магнетита

Наночастицы оксида железа представляют собой частицы оксида железа диаметром от 1 до 100 нанометров. Двумя основными формами являются магнетит ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) и его окисленная форма маггемит ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ).

Магнетит имеет обратную структуру шпинели с кислородом, образующим гранецентрированную кубическую кристаллическую систему. В магнетите все тетраэдрические позиции заняты  $\text{Fe}^{3+}$ , а октаэдрические позиции заняты как  $\text{Fe}^{3+}$ , так и  $\text{Fe}^{2+}$ . Маггемит отличается от магнетита тем, что все или большая часть железа находится в трехвалентном состоянии ( $\text{Fe}^{3+}$ ) и наличием катионных вакансий в октаэдрических позициях. Маггемит имеет кубическую элементарную ячейку, в которой каждая ячейка содержит 32 иона O, 21 1–3 иона  $\text{Fe}^{3+}$  и 2 2–3 вакансии. Катионы распределены случайным образом по 8 тетраэдрическим и 16 октаэдрическим участкам.

Благодаря наличию 4 неспаренных электронов в 3d-оболочке атом

железа обладает сильным магнитным моментом. Ионы  $Fe^{2+}$  имеют также 4 неспаренных электрона в 3d-оболочке, а  $Fe^{3+}$  имеют 5 неспаренных электронов в 3d-оболочке. Следовательно, когда кристаллы образуются из атомов железа или ионов  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ , они могут находиться в ферромагнитном, антиферромагнитном или ферримагнитном состояниях.

В парамагнитном состоянии отдельные атомные магнитные моменты ориентированы случайным образом, и вещество имеет нулевой суммарный магнитный момент, если магнитного поля нет. Эти материалы имеют относительную магнитную проницаемость больше единицы и притягиваются к магнитным полям. Магнитный момент падает до нуля при удалении приложенного поля. Но в ферромагнитном материале все атомные моменты выровнены даже без внешнего поля. Ферримагнитный материал похож на ферромагнетик, но имеет два разных типа атомов с противоположными магнитными моментами. Материал обладает магнитным моментом, потому что противоположные моменты имеют разные силы. Если они имеют одинаковую величину, кристалл является антиферромагнитным и не обладает чистым магнитным моментом.

Однодоменный магнитный материал (например, магнитные наночастицы), который не имеет петли гистерезиса, называется суперпарамагнитным[50].

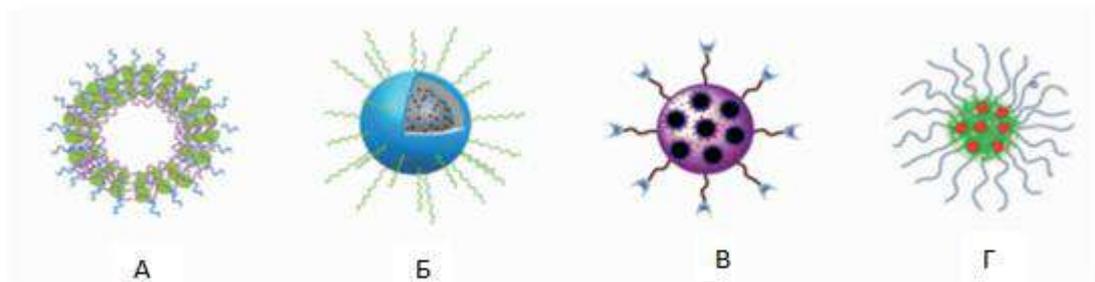


Рисунок 12 – Различные формы магнитного оксида железа в качестве компонента лекарственного носителя :А—Полая микросфера, Б—Сплошная микросфера,В—Nanovesicle,Г—мицеллы

### 1.2.2 Методы получения оксидов железа

Получение парамагнитного нано-оксида железа в основном подразделяется на твердофазный метод и жидкофазный метод. Твердофазный метод обычно использует  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{KOH}$  в качестве сырья для синтеза наноразмерного  $\text{FeOOH}$  и получает наночастицы  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  после высокотемпературного прокалывания [51]. В качестве жидкофазных методов можно выделить химическое соосаждение и золь-гель метод.

Метод химического соосаждения заключается в смешивании  $\text{Fe}^{3+}$  с  $\text{Fe}^{2+}$  в соотношении 2: 1 в атмосфере инертного газа и осаждении  $\text{Fe}^{3+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$  под действием щелочи ( $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  или  $\text{NaOH}$  и т. Д.). Наночастицы оксида железа получают методом кристаллизации [52]. Ван Юнли с сотрудниками в [53] использовали  $\text{FeCl}_3$  и  $\text{FeSO}_4$  в качестве источника железа и концентрированный аммиак в качестве осадителя. Суперпарамагнитные наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  были получены методом соосаждения и гидротермальным методом соответственно. Размер наночастиц, полученных методом соосаждения, составлял 12-15. После сравнения было обнаружено, что метод химического соосаждения имеет мягкие условия реакции, простой процесс, небольшой размер частиц и равномерное распределение частиц по размерам, но легко агломерировать между частицами, и трудно достичь состояния монодисперсии, а также модификации поверхности и дисперсии наночастиц не требуется.

В золь-гель методе обычно соединяют  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  в соотношении 1: 2 и медленно испаряют раствор с образованием геля под действием органической кислоты, а затем подвергают высокотемпературной обработке для получения продукта. Например, приготовили суперпарамагнитную микросферу  $\text{Fe}_3\text{O}_4 / \text{SiO}_2$  со структурой ядро-оболочка золь-гель методом и использовали эту ее для адсорбции белка. Частицы, полученные золь-гель методом, имеют высокую чистоту и узкое распределение частиц по размерам, но процесс гелеобразования идет медленно, а размер частиц слишком велик.

### 1.2.3 Метод синтеза лекарственных препаратов с использованием магнитных частиц

В последние годы большое количество исследований, основанных на наночастицах  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , в значительной степени способствовало применению магнитных наноматериалов в биологии [54,55]. Стратегия современного дизайна таких препаратов направлена на целевую доставку лекарств.

В 2013 году Ли [56] разработали и подготовили наночастицы для магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  в качестве внутреннего ядра и внешней стороны, модифицированной цепями PEI и FA-PEG.

В 2015 году Чжан и его коллеги [57] использовали  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  в качестве ядра, покрытого полимером. Сверху системы «обернули» лекарственным препаратом DOX и доксорубицином. Как показано на рис. 13, пористый кремниевый материал с магнитными свойствами обернут во внешний слой  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , а  $\text{C}_{18}$  и Eu (DBM).

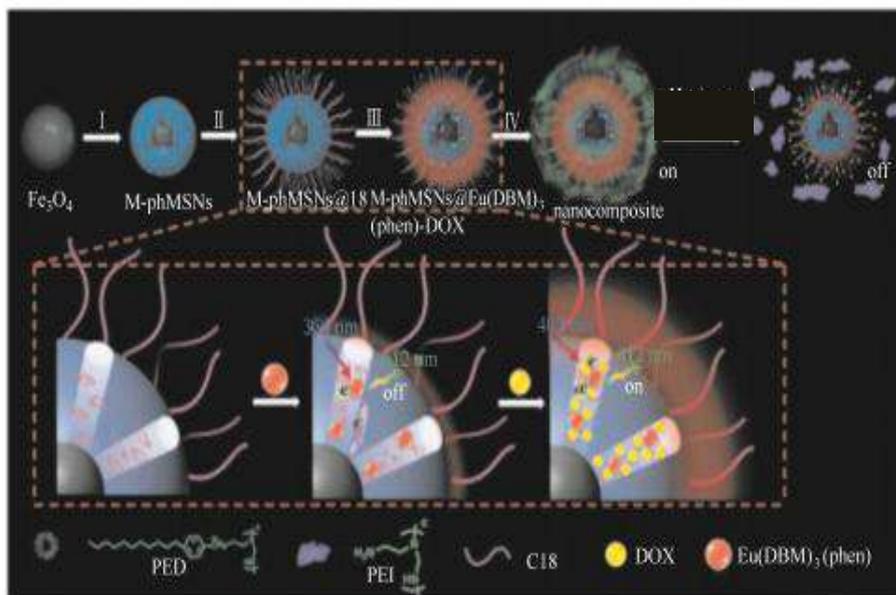


Рисунок.13–Путь синтеза нанокompозита

В 2016 году Дзен [58] впервые представили магнитный нано- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  в качестве носителя для введения фотоактивных молекул для достижения

фотодинамической терапии опухолей. В том же году Юань и др. [59] разработали и подготовили наноматериалы  $Fe_3O_4$  для МРТ-визуализации апоптотических тканей мыши. В 2017 году Го [60] сообщил о синтезе препарата ПТНГ с  $Fe_3O_4$  в качестве ядра и мезопористого материала в качестве оболочки. Как показано на рис. 14, магнитный наноматериал  $Fe_3O_4$  используется в качестве ядра, полидопаминовые и мезопористые кремниевые материалы используются в качестве оболочек для приготовления композитных наноматериалов. В мезопоры загружаются противоопухолевые препараты DOX, а затем молекулы-мишени вводятся на поверхность материала, и проводится окисление. Соединения азота, благодаря действию магнитных

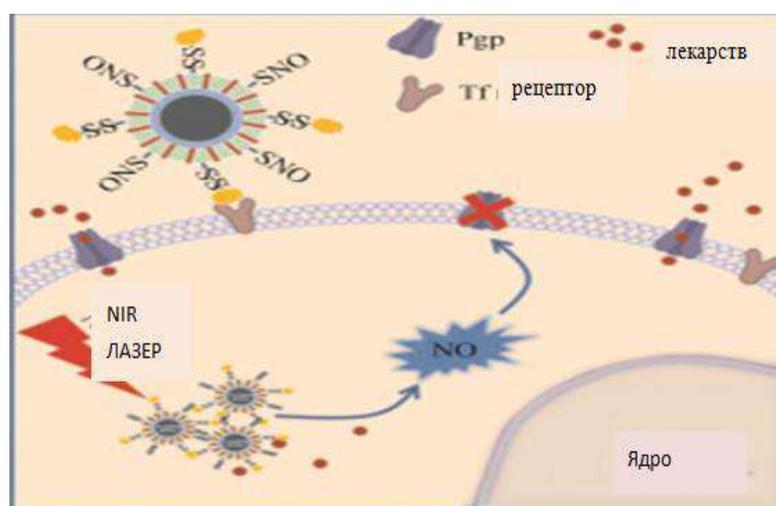


Рисунок 14–Принципиальная схема препарата ПТНГ и работы его в клетке

полей, обеспечивают обогащение наноматериалов в раковых тканях. После того, как препарат подвергается эндоцитозу в клетках, суперпарамагнетизм в наноматериале может вызывать фототермический эффект ближнего инфракрасного лазерного излучения, разрушая связь  $SNO$  на поверхности материала, высвобождая тем самым  $NO$  и увеличивая его внутриклеточное содержание и уменьшая количество раковых клеток (включая выработку белка  $Pgp$  в устойчивых к лекарствам раковых клетках), ингибируя опухолевые клетки через каналы  $Pgp$ . Этот тип препарата можно применять при терапии рака молочной железы. На мышцах показано, что вводя

препарат в хвостовую вену, можно быстро обогатить участок опухоли в течение 24 часов, вызывая высвобождение NO под действием света и изменяя устойчивость клеток. Он достаточно эффективен для ингибирования злокачественной пролиферации опухолей, а объем опухоли значительно уменьшается после длительного лечения.

Кроме того, исследователи успешно применили мультимодальную комбинированную терапию, используя различные механизмы для контроля высвобождения лекарственного средства, позволяя инкапсулированным в хитозан нано-мезонам проводить фотоакустическую визуализацию *in vivo* [61] в сочетании с фотодинамической терапией и химиотерапией [62], заставляющие магнитные нано-препараты снижать токсичность.

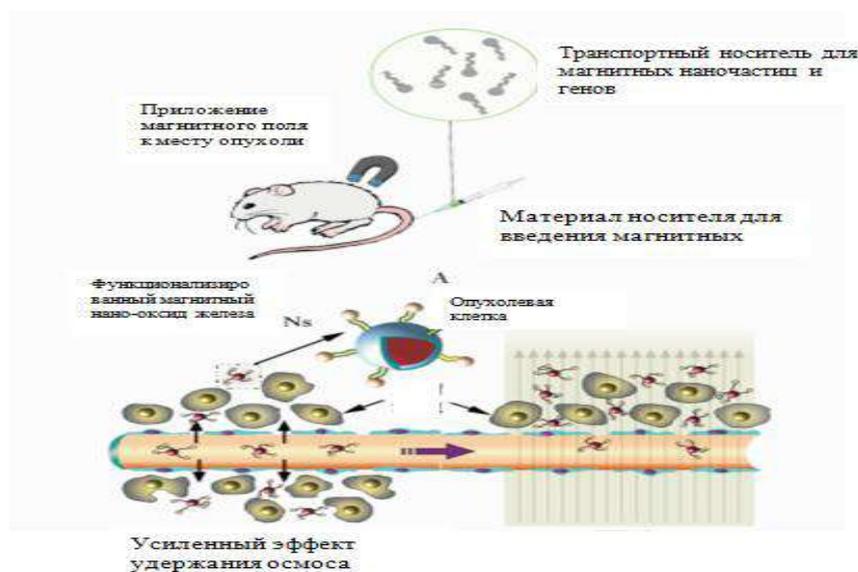


Рисунок 15–Принципиальная схема действия парамагнитного оксида железа в качестве лекарственного носителя

В последние годы магнитный нано- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  широко используется в качестве носителя нано-препаратов при химиотерапии, фотодинамической, фототермической терапии и фотоакустической визуализации, и способствует биологическому применению магнитных наноматериалов для терапии опухолей [63-64].

Активный центр нано-оксида железа в качестве носителя имеет уникальные преимущества: во-первых, он представляет собой магнитную

частицу; во-вторых, железо является важным микроэлементом в организме человека. Как часть препарата носителя, токсические его побочные эффекты на организм человека не очевидны [65].

Хотя частицы оксида железа могут использоваться в качестве активного центра носителя из-за их относительно хорошей биосовместимости [66], но важной характеристикой системы адресной доставки лекарств является белковая оболочка.

## 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ

### 2.1. Приборы и материал

В работе использовали приборы и материалы, указанные в таблице 2.1

Таблица 2.1–Приборы и материалы

Приборы	Реактивы
<ul style="list-style-type: none"><li>• Распылительная сушка Nano Spray Dryer B -90 (Швейцария);</li><li>• ТГ/ДСК/ДТА анализатор Netzsch STA 409 PC;</li><li>• Печь атмосферная LAC VP 20/17</li><li>• Рентгеновский Дифрактометр SHIMADZUXRD – 7000 X – RAY (Япония);</li><li>• Сканирующий (растровый) электронный микроскоп JEOL JSM-7500FA(Япония);</li><li>• Сушильные Шкафы SNOL 20/300</li><li>• БЭТ-анализатор Sorbi-M</li><li>• Лазерный анализатор размеров частиц SALD-7101 SHIMADZU</li><li>• Сканирующий (растровый) электронный микроскоп JEOL JSM-7500FA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>Al(NO_3)_3</math> (ТПУ);</li><li>• <math>Al_2(SO_4)_3</math>(ТПУ);</li><li>• <math>FeCl_3 \cdot 6H_2O</math> (ТПУ);</li><li>• <math>FeSO_4 \cdot 7H_2O</math> (ТПУ);</li><li>• <math>NH_3 \cdot H_2O</math> (ТПУ)</li></ul>

### 2.2 Получение порошка $Al_2O_3$

Методом распылительной сушки  $Al_2O_3$  получали с помощью установки Nano Spray Dryer B-90. Установка и схема ее работы представлена на рисунках 2.1 и 2.2. [67]. Процесс сушки происходит внутри распылительного цилиндра. После установления стабильного газового потока, через распылительную головку в распылительный цилиндр поступают мельчайшие капельки рабочего раствора. Капли образца высыхают в атмосфере горячего воздуха. Из-за небольшого размера высушенных частиц, требуется достаточно сильное электрическое поле, чтобы вывести их потока осушающего газа. Осушающий газ проходит через нагреватель и поступает на вертикально (или под углом) закрепленную распылительную головку. Капли образца высыхают в потоке

нагретого воздуха по мере движения по распылительному цилиндру. Электрическое поле генерируется благодаря высокому напряжению между электродом-коллектором и электродом высокого напряжения. В то время как высоковольтный электрод изменяет траекторию частиц (сдвигает в сторону стенок), электрод-коллектор притягивает их.

Таблица 2.2 – Характеристика Nano Spray B-90

Размер частиц	300 нм – 5 мкм
Выход продукта	Высокий, до 90%
Скорость испарения (вода)	0.2 кг/час, для органических растворителей выше
Объем образца	1 мл – 200 мл
Осушающий газ	До 10 м <sup>3</sup> /час
Газ для распыления	Нет
Мощность нагрева	1.4 кВт
Максимальная температура на входе	120 °С
Размеры (Ш × В × Г)	58 × 110/150 × 55 см
Вес	65/70 кг
Тип форсунки	Распылительная головка (пьезотехнология, ультразвуковая)
Принцип сбора частиц вещества	Электростатический коллектор частиц

Таким образом, частицы собираются на внутренней стороне электрода-коллектора частиц. По завершении работы установки частицы снимают со стенки колбы с помощью специальной лопатки, получая тем самым нанопорошок.

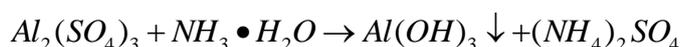
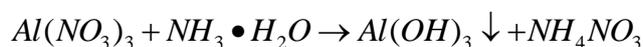
В ходе эксперимента использовали следующие параметры сушки: скорость газового потока 140 л/мин, относительная интенсивность распыления – 45 %, T = 70 °С, P = 120 Па, время работы установки – 15–30 минут[68].

Размер частиц регулируется с помощью распылительных колпачков с различными размерами отверстий (размер сопла: 4.0, 5.5 и 7.0 мкм). В зависимости от размера отверстий используемого колпачка размер капель варьируется в диапазоне от 8 до 21 мкм, соответственно. В таблице 2.2

представлены характеристики этой установки.

При подготовке растворов солей алюминия и циркония готовили 1 М раствор, выдерживали его в течение суток и затем, путем разбавления водой готовили 0,25, и 0,5 М растворы. Использовали сульфат алюминия, нитрат алюминия. Все растворы готовили с использованием дистиллированной воды.

Суспензии получали методом обратного осаждения путем добавления солей алюминия в растворы осадителей: аммиак. Осадители брали в избытке. Осаждение проводили на магнитной мешалке при температуре от 25 до 120 °С. Затем образовавшиеся суспензии провали дистиллированной водой для удаления побочных продуктов (аммиак):



Полученный порошок оксида алюминия нагревали со скоростью 3, 6 и 12 К/мин. Отжиг порошка  $Al_2O_3$  осуществляли при температуре 600 и 1250 °С.

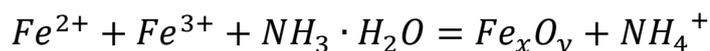
### 2.3 Получение магнетита

Навески сульфата железа (II) и хлорида железа (III) в мольном соотношении 2:1 растворяют в дистиллированной воде ( $m(FeCl_3 \cdot 6H_2O) = 1,664$  г,  $m(FeSO_4 \cdot 7H_2O) = 3,42$  г). Реакцию проводили в колбе на магнитной мешалке.

Из полученного раствора отбирали 2 аликвоты. Первый раствор не подкисляли, а второй раствор подкисляли HCl до pH 1,8–1,9. Концентрация железа составляла 2 мас. %.

Полученные раствора нагревали до 70 °С при постоянном перемешивании на ультразвуковой ванне. После чего приливали аммиачный раствор (4 объем. %). Затем реакционная смесь выдерживали при постоянном перемешивании на ультразвуковой ванне при температуре 70 °С в течение 30 минут. Полученный раствора отмывали до достижения значения pH 7.0 до исчезновения запаха аммиака. После отмывки раствора отфильтровывали и

отжигали.



Отжиг порошка  $Fe_xO_y$  осуществляли при температура 120 250 и 600 °С.

## 2.4 Исследование порошков

Для проведения термического анализа (ТГ/ДСК – анализ) использовали анализатор NETZSCH STA 409 C Jupiter. Скорость изменения температуры 10 К/мин, диапазон температур от 25 до 1400 °С.

Измерение удельной поверхности проводили по 4-х точечному методу БЭТ на специальной установке «БЭТ-анализатор МЕТА СОРБИ-М». В качестве газа-адсорбата использовали азот. В качестве газа-носителя – гелий.

Для установления фазового состава частиц порошки исследовали методом рентгенофазового анализа (РФА). Образцы перед исследованием измельчали в ступке и помещали в алюминиевую кювету диаметром 25 мм и высотой 2 мм. При исследовании использовали пошаговое сканирование с накоплением в точке 2,5 секунды. Обработку дифрактограмм – определение фазового состава порошков – проводили с использованием компьютерных программ “Search – Match” и “PowderCell”.

Для эксперимента был использован рентгеновский 113 дифрактометр Shimadzu Maxima-X XRD-7000

Обработку дифрактограмм – определение фазового состава порошков и размера частиц – проводили с использованием компьютерных программ “Search – Match” и “PowderCell”.

Обработка рентгенограмм в программе Search – Match осуществлялась по следующему алгоритму:

- 1) Для загрузки рентгенограммы необходимо выбрать File – Import – загружаемый файл.
- 2) Фон убирается нажатием Tools – Subtract Background.
- 3) Поиск пиков осуществляется с помощью выбора Peak list – Peak search.

Так же пики можно выбрать вручную Peak list – Add peak us.

4) Для загрузки эталонных значений нажать Search match. Для выбора необходимых элементов нажать кнопку Restriction на панели инструментов.

Качественный анализ порошков проводили в программе PowderCell:

1) Для загрузки стандартов необходимо выбрать File – Load – загружаемый эталон.

2) Для загрузки рентгенограммы необходимо выбрать Refinement – Load powder – загружаемый файл.

3) Степень полинома задается нажатием Refinement – Parameters – General – выбрать степень.

4) Расчет фазового состава производится с помощью выбора Refinement – Start.

5) Для расчета размера частиц по областям когерентного рассеяния выбираем Diffraction – size and strain.

6) Результаты расчета получаем нажатием Refinement – Result – results.

Для получения данных о морфологии порошков и компактов использовали растровую электронную микроскопию (РЭМ): энергия электронного луча от 100 эВ до 30 кэВ, пространственное разрешение 0.1 нм и диапазон увеличений до 1000000 крат. Перед исследованием образцы покрывали тонким слоем платины для снятия заряда и экранирования падающего пучка от накопленного в объеме материала заряда. Для определения содержания химических элементов в порошке использовали также энерго-дисперсионный анализ (EDS), встроенный в прибор.

## **2.5 Методика изучения сорбционной способности**

В качестве модельного адсорбата использовали метиленовый синий. Брали одинаковые навески сорбента массой (m) 0,05 г заливали 50 мл раствора (V) с одинаковой исходной концентрацией соответствующего сорбента 50 мл и определяли пропускание раствора на спектрофотометре при длине волны 590 нм.

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА  
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ И  
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
4БМ72	Сюэ Мэн

<b>Школа</b>	<b>ИШНПТ</b>	<b>Отделение школы (НОЦ)</b>	<b>ОМ</b>
<b>Уровень образования</b>	магистратура	<b>Направление/специальность</b>	Материаловедение и технологии материалов

**Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:**

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	<i>Материально-технические ресурсы: материалы для работы (83895руб.), амортизация оборудования ( 364.5руб.). Информационные ресурсы: научные статьи, учебники по теме исследования. Человеческие ресурсы: инженер (магистрант), научный руководитель. ГОСТ 14.322-83 «Нормирование расхода материалов». ГОСТ 31532-2012 «Энергосбережение. Энергетическая эффективность». Ставка страховых взносов 30 % (пункт 2 ст.425 НК РФ)</i>
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

1. Планирование процесса управления НИ: структура и график проведения, бюджет	<i>НИ проводится в 12 этапов в течение 164 дня. Общий бюджет затрат НИ 4239213,64 руб. В статьи расходов включены: материальные затраты, амортизация оборудования, затраты по основной, доп. заработной плате исполнителей темы, отчисления во внебюджетные фонды, накладные расходы</i>
2. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	<i>Экономическая эффективность обусловлена продлением срока службы компонентов.</i>

**Перечень графического материала:**

1. График проведения и бюджет НИ
2. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	
---	--

**Задание выдал консультант:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
старший преподаватель	Рагозин Д. В.	к. и. н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
4БМ72	Сюэ Мэн		

## **4. Финансовый Менеджмент, Ресурсоэффективность И Ресурсосбережение**

В этой исследовательской работе была разработана система  $Al_2O_3$ –магнетит в качестве носителя наномедицины для таргетной терапии. Целью данного раздела «Финансовый менеджмент, эффективность использования ресурсов и защита ресурсов» является определение перспектив и целесообразности проведения научных исследований с точки зрения эффективности затрат и эффективности производства лекарств-носителей.

Чтобы изготовить систему  $Al_2O_3$ –магнетит, 0,5 М  $Al(NO_3)_3$  было выбрано в качестве сырья для приготовления порошка наноглинозема, а  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  и  $FeSO_4 \cdot 6H_2O$  были выбраны в качестве сырья для изготовления магнитного покрытия из оксида железа.

Цель раздела – комплексное описание и анализ финансово-экономических аспектов выполненной работы. Необходимо оценить полные денежные затраты на исследование (проект), а также дать хотя бы приближенную экономическую оценку результатов ее внедрения. Это в свою очередь позволит с помощью традиционных показателей эффективности инвестиций оценить экономическую целесообразность осуществления работы.

Карта сегментирования представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1–Карта сегментации рынка для лекарств-носителей для производства таргетной терапии.

<b>Количество продукции поставки</b>	<b>Изделия из композиционной керамики</b>
Крупный	А
Средний	Б
Мелкий	В

Фармацевтическая компания- А,

Биофармацевтический институт- Б,

Научно-исследовательский институт- В.

### **4.1 Организация и планирование работ**

#### 4.1.1. Структура работ в рамках научного исследования

Информация об участниках проекта представлена в табличной форме (таблица 4.2.)

Таблица 4.2–Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции
1	Лямина Г.В., доцент кафедры ИШНПТ	Руководитель проекта	Отвечает за реализацию, координирует деятельность участников проекта
2	Сюэ Мэн, магистр кафедры ИШНПТ	Исполнитель по проекту	Выполнение экспериментальной части

Таблица 4.3–Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ работы	Содержание работы	Должность исполнителя	Загрузка исполнителей
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель темы	НР – 100%
Выбор направления исследований	2	Подбор и изучение материалов по теме	Студент-дипломник	И – 100%
	3	Проведение патентных исследований	Студент-дипломник	И – 100%
	4	Выбор направления исследований	Руководитель, студент-дипломник	НР – 100% И – 10%
	5	Календарное	Студент-дипломник,	НР – 30%

Основные этапы	№ работы	Содержание работы	Должность исполнителя	Загрузка исполнителей
		планирование работ по теме	руководитель	И – 100%
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Изучение исходных образцов	Студент-дипломник	И – 100%
	7	Подготовка порошки	Студент-дипломник	И – 100%
	8	Подготовка образцов	Студент-дипломник	И – 100%
	9	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Студент-дипломник	И – 100%
Обобщение и оценка результатов	10	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, студент-дипломник	НР – 60% И – 100%
	11	Определение целесообразности	Руководитель, студент-дипломник	НР – 60% И – 100%
	12	Определение процесса приготовления системы $Al_2O_3$ -магнитит	Руководитель, студент-дипломник	НР – 60% И – 100%

#### 4.2.2. Определение трудоемкости выполнения работ

Для того, чтобы завершить выбор предыдущих тем системы  $Al_2O_3$ -магнитита носителя лекарственного средства, решить выбор метода приготовления и приготовления порошка, рассчитать сложность экспериментального статистического метода, основываясь на следующей

формуле для определения вероятных (ожидаемых) значений продолжительности работ  $t_{ож}$  применяется по усмотрению исполнителя одна из формул:

$$t_{ож} = \frac{3 \cdot t_{min} + 2 \cdot t_{max}}{5} \quad (a)$$

где  $t_{min}$  – минимальная продолжительность работы, дн.;

$t_{max}$  – максимальная продолжительность работы, дн.;

Для построения линейного графика необходимо рассчитать длительность этапов в рабочих днях, а затем перевести ее в календарные дни. Расчет продолжительности выполнения каждого этапа в рабочих днях ( $T_{рд}$ ) ведется по формуле:

$$T_{рд} = \frac{t_{ож}}{K_{вн}} \cdot K_{д}$$

где  $t_{ож}$  – продолжительность работы, дн.;

$K_{вн}$  – коэффициент выполнения работ, учитывающий влияние внешних факторов на соблюдение предварительно определенных длительностей, в частности, возможно  $K_{вн} = 1$ ;

$K_{д}$  – коэффициент, учитывающий дополнительное время на компенсацию непредвиденных задержек и согласование работ ( $K_{д} = 1-1,2$ ; в этих границах конкретное значение принимает сам исполнитель).

Расчет продолжительности этапа в календарных днях ведется по формуле:

$$T_{кд} = T_{рд} \cdot T_{к}$$

где  $T_{кд}$  – продолжительность выполнения этапа в календарных днях;

$T_{к}$  – коэффициент календарности, позволяющий перейти от длительности работ в рабочих днях к их аналогам в календарных днях, и рассчитываемый по формуле

$$T_{к} = \frac{T_{КАЛ}}{T_{КАЛ} - T_{ВД} - T_{ПД}}$$

где  $T_{\text{КАЛ}}$  – календарные дни ( $T_{\text{КАЛ}} = 365$ );

$T_{\text{ВД}}$  – выходные дни ( $T_{\text{ВД}} = 52$ );

$T_{\text{ПД}}$  – праздничные дни ( $T_{\text{ПД}} = 10$ ).

$$T_{\text{к}} = \frac{365}{365 - 52 - 10} = 1,205$$

Таблица 4.4 показывает продолжительность и сложность работы преподавателей и аспирантов на каждом этапе. Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ [70 ,71]. Смотрите таблицу 4.5.

Составление и утверждение технического задания:

$$t_{\text{ож}}=(1*3+3*2)/5=1,8 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=2,16(\text{нр}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=2,62(\text{нр})$$

Подбор и изучение материалов по теме:

$$t_{\text{ож}}=(2*3+3*2)/5=2,4 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=2,88(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=3,46(\text{и})$$

Проведение патентных исследований:

$$t_{\text{ож}}=(6*3+12*2)/5=8,4 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=10,08(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=12,22(\text{и})$$

Выбор направления исследований:

$$t_{\text{ож}}=(1*3+3*2)/5=1,8 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=2,16(\text{нр}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=2,62(\text{нр})$$

$$T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*0,1=0,22(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=0,27(\text{и})$$

Календарное планирование работ по теме:

$$t_{\text{ож}}=(3*3+6*2)/5=4,1 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*0,3=1,48(\text{нр}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=1,79(\text{нр})$$

$$T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*1=4,92(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=5,96(\text{и})$$

Изучение исходных образцов:

$$t_{\text{ож}}=(8*3+14*2)/5=10,4 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=12,48(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=15,12(\text{и})$$

Подготовка порошки:

$$t_{\text{ож}}=(4*3+8*2)/5=5,6 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=6,72(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=6,52(\text{и})$$

Подготовка образцов:

$$t_{\text{ож}}=(8*3+14*2)/5=10,4 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=12,48(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=15,13(\text{и})$$

Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями:

$$t_{\text{ож}}=(4*3+8*2)/5=5,6 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212=8,64(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=10,72(\text{и})$$

Оценка эффективности полученных результатов:

$$t_{\text{ож}}=(5*3+6*2)/5=5,4 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*0,6=3,89(\text{нр}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=4,67(\text{нр})$$

$$T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*1=6,48(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=7,85(\text{и})$$

Определение целесообразности:

$$t_{\text{ож}}=(5*3+8*2)/5=6,2 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*0,6=4,46(\text{нр}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=5,53(\text{нр})$$

$$T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*1=7,44(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=9,01(\text{и})$$

Определение процесса приготовления системы  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -магнетит:

$$t_{\text{ож}}=(6*3+9*2)/5=7,2 \quad T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*0,6=5,18(\text{нр}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=6,22(\text{нр})$$

$$T_{\text{рд}}=t_{\text{ож}}*1,212*1=8,64(\text{и}) \quad T_{\text{кд}}=T_{\text{рд}}*1,212=10,37(\text{и})$$

Таблица 4.4–Трудозатраты на выполнение проекта

Этап	Исполнители	Продолжительность работ, дни			Трудоемкость работ по исполнителям чел.- дн.			
		$t_{min}$	$t_{max}$	$t_{ож}$	$T_{рд}$		$T_{кд}$	
					НР	И	НР	И
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Составление и утверждение технического задания	НР	1	3	1,8	2,16	–	2,62	–
Подбор и изучение материалов по теме	И	2	3	2,4	–	2,88	–	3,46
Проведение патентных исследований	И	6	12	8,4	–	10,08	–	12,22
Выбор направления исследований	НР, И	1	3	1,8	2,16	0,22	2,62	0,27
Календарное планирование работ по теме	НР, И	3	6	4,1	1,48	4,92	1,79	5,96
Изучение исходных образцов	И	8	10	8,8	–	10,56	–	8,97
Подготовка порошки	И	4	8	5,6	–	6,72	–	6,52
Подготовка образцов	И	8	14	10,4	–	12,48	–	15,13
Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	И	4	8	5,6	–	8,64	–	10,47
Оценка эффективности полученных результатов	НР, И	5	6	5,4	3,89	6,48	4,67	7,85
Определение целесообразности	НР, И	5	8	6,2	4,46	7,44	5,53	9,01
Определение процесса приготовления системы $Al_2O_3$ -магнитит	НР, И	6	9	7,2	5,18	8,64	6,22	10,37
<b>Итого:</b>				<b>67,7</b>	<b>19,33</b>	<b>79,06</b>	<b>23,45</b>	<b>90,23</b>

Таблица 4.5–Линейный график работ

Этап	НР	И	февраль		Март			Апрель			Май			Июнь
			10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
1	2,62	–	■											
2	–	3,46	■											
3	–	12,22		■	■	■								
4	2,62	0,27			■	■								
5	1,79	5,96				■	■							
6	–	8,97					■	■						
7	–	6,52						■	■					
8	–	15,13							■	■	■	■		
9	–	10,47									■	■		
10	4,67	7,85										■	■	
11	5,53	9,01											■	■
12	6,22	10,37												■

НР – ■ ; И – ■

### 4.3. Расчет сметы затрат на выполнение проекта

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения:

- материалы и покупные изделия;
- заработная плата;
- социальный налог;
- расходы на электроэнергию (без освещения);
- амортизационные отчисления;
- командировочные расходы;
- оплата услуг связи;
- арендная плата за пользование имуществом;
- прочие услуги (сторонних организаций);
- прочие (накладные расходы) расходы.

#### 4.3.1. Сырье, материалы, покупные изделия

В данной статье рассматриваются расходы на приобретение всех видов материалов, комплектующих оборудования, необходимых для выполнения данной темы. Количество требуемого материала определяется спецификацией потребления.

Средства, необходимые для производства сырья, следующие:

$$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}: \quad 200 \text{ г} * 75,31 \text{ руб/г} = 15062,2 \text{ руб.}$$

$$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \quad : \quad 150 \text{ г} * 477,52 \text{ руб/г} = 71628 \text{ руб.}$$

$$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} \quad : \quad 20 \text{ г} * 18,21 \text{ руб/г} = 364,2 \text{ руб.}$$

$$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \quad : \quad 40\text{г} * 345,44 \text{ руб/г} = 13817 \text{ руб.}$$

$\text{NH}_3 \text{H}_2\text{O}$  : 100мл\*13,36 руб/мл =1336 руб.

Сумма за всего материалы :

$15062,2+71628+364,2+13817+1336=12207,4$  руб.

Таблица 4.6–Сырье, материалы

Наименование	Единица измерения	количество	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	Г	200	75,31	15062,2
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	Г	150	477,52	71628
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Г	20	18,21	364,2
$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	Г	40	345,44	13817
$\text{NH}_3 \text{H}_2\text{O}$	мл	100	13,36	1336
<b>Всего за материалы</b>				12207,4

Допустим, что ТЗР составляют 5 % от отпускной цены материалов, тогда расходы на материалы с учетом ТЗР равны  $C_{\text{мат}} = 12207,4 * 1,05 = 12817,77$  руб.

#### 4.3.2 Основная заработная плата

Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда). Расчет заработной платы персоналу сведен в таблицу [72].

Заработная плата определяется в соответствии с количеством отработанного времени по теме и установленным штатно-должностным окладом.

Основная заработная плата ( $Z_{\text{осн}}$ ) рассчитывается по следующей

формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p$$

где  $Z_{\text{осн}}$  – основная заработная плата одного работника;

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. дн.;

$Z_{\text{дн}}$  – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}$$

где  $Z_m$  – месячный должностной оклад работника, руб.;

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года 10,4 ;

$F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно – технического персонала, раб. дн. 251.

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_d) \cdot k_p$$

где  $Z_{\text{тс}}$  – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{\text{пр}}$  – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от  $Z_{\text{тс}}$ );

$k_d$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5 (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15-20% от  $Z_{\text{тс}}$ );

$k_p$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

$Z_m(\text{руководитель})=26300 \cdot (1+0,3+0,2) \cdot 1,3=51285$  руб.

$Z_m(\text{магистр})=9893 \cdot (1+0,3+0,2) \cdot 1,3=19291$  руб.

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 4.7.

Таблица 4.7–Расчет основной заработной платы

Исполнители	З <sub>тс</sub> , руб	$k_{np}$	$k_d$	$k_p$	З <sub>м</sub> , руб.	З <sub>дн</sub> , руб.	Т <sub>р</sub> , руб. дн.	З <sub>осн</sub> , руб.
Руководитель	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2124	13	27612
магистр	9893	0,3	0,2	1,3	19291	799	105	83895

### 4.3.3 расчет затрат на социальный налог

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}})$$

где,  $k_{\text{внеб}}$  – (0,3) коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Отчисления на социальные нужды составляет 30%

магистр:  $C_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot 83895 = 22651$  руб.

Руководитель:  $C_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot 27612 = 7455$  руб.

$C_{\text{внеб}} = C_{\text{внеб}}(\text{магистр}) + C_{\text{внеб}}(\text{Руководитель}) = 22651 + 7455 = 30106$  руб.

### 4.3.4. Расчет затрат на электроэнергию

Расчет затрат на электроэнергию производится по формуле:

$$C_{\text{эл.об.}} = P_{\text{об}} \cdot t_{\text{об}} \cdot Ц_{\text{э}}$$

где  $P_{\text{об}}$  – мощность, потребляемая оборудованием, кВт;

$Ц_{\text{э}}$  – тариф на 1 кВт·час;

$t_{\text{об}}$  – время работы оборудования, час.

Для ТПУ  $Ц_{\text{э}} = 5,748$  руб./квт·час (с НДС).

Затраты на электроэнергию при использовании ультразвукового генератора:

$$C_{\text{эл.об.}} = 15 \times 3 \times 5,748 = 258,66 \text{ руб.}$$

Затраты на электроэнергию при атмосферной печи:

$$C_{\text{эл.об.}} = 480 \times 19 \times 5,748 = 52421,76 \text{ руб.}$$

Затраты на электроэнергию при Nano-spray dryer B-90:

$$C_{\text{эл.об.}} = 1.5 \times 400 \times 5,748 = 3448,8 \text{ руб.}$$

Затраты на электроэнергию при сушильные шкафы:

$$C_{\text{эл.об.}} = 0,6 \times 3 \times 5,748 = 10,35 \text{ руб.}$$

Сумма затрат на электроэнергию составила 56139,57 руб.

#### 4.3.5 Расчет амортизационных расходов

Во время использования машины, машина неизбежно будет иметь старое явление, поэтому мы должны рассчитать старые потери оборудования.

Используемая формула:

$$C_{\text{АМ}} = \frac{N_{\text{А}} * C_{\text{ОБ}} * t_{\text{рф}} * n}{F_{\text{Д}}}$$

где  $N_{\text{А}}$  – годовая норма амортизации единицы оборудования;

$C_{\text{ОБ}}$  – балансовая стоимость единицы оборудования с учетом ТЗР. При невозможности получить соответствующие данные из бухгалтерии она может быть заменена действующей ценой, содержащейся в ценниках, прейскурантах и т.п.;

$F_{\text{Д}}$  – действительный годовой фонд времени работы соответствующего оборудования, берется из специальных справочников или фактического режима его использования в текущем календарном году. При этом второй вариант позволяет получить более объективную оценку  $C_{\text{АМ}}$  ;

$t_{\text{рф}}$  – фактическое время работы оборудования в ходе выполнения проекта, учитывается исполнителем проекта;

$n$  – число задействованных однотипных единиц оборудования.

$$C_{AM}(\text{ультразвуковой генератор})=3\% \cdot 10 \cdot 10^3 \cdot 3 \cdot 1 / (5 \cdot 365 \cdot 24) = 0,02 \text{руб}$$

$$C_{AM}(\text{Атмосферная печь})=3\% \cdot 1950 \cdot 10^3 \cdot 19 \cdot 1 / (10 \cdot 365 \cdot 24) = 12,69 \text{руб}$$

$$C_{AM}(\text{Nano-spray dryer B-90})=4\% \cdot 1980 \cdot 10^3 \cdot 400 \cdot 1 / (10 \cdot 365 \cdot 24) = 361,64 \text{руб}$$

$$C_{AM}(\text{сушильные шкафы})=3\% \cdot 88,101 \cdot 10^3 \cdot 3 \cdot 1 / (6 \cdot 365 \cdot 24) = 0,15 \text{руб}$$

Расчет амортизационных расходов в таблице 4.8.

таблица 4.8–Расчет амортизационных расходов

Наименование оборудования	$N_A$	$\Sigma_{об}$ (тыс. руб)	$F_D$ (год)	$t_{рф}(ч)$	$n$	$C_{AM}$ ( руб)
ультразвуковой генератор	3%	10	5	3	1	0,02
Атмосферная печь	3%	1950	10	19	1	12,69
Nano-spray dryer B-90	4%	1980	10	400	1	361,64
сушильные шкафы	3%	88,101	6	3	1	0,15
<b>Итого:</b>		<b>4028,101</b>				<b>374,5</b>

#### 4.3.6 Затраты на водоснабжение

Тариф на водоснабжение - 30,22 р. м<sup>3</sup>

Примерный расход воды за время исследований составляет - 15 м<sup>3</sup>

Затраты на водоснабжение за весь период исследования составляет - 453,3 руб.

Вода использовалась для мытья химической посуды и промывания установки.

#### 4.3.7. Расчет общей себестоимости разработки

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно – технической продукции [ 73 , 74 ]. Определение бюджета затрат на научно – исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 4.9.

Таблица 4.9–Полная смета затрат

Статьи	Затраты, руб.
Основные и вспомогательные материалы	12817,77
Оборудование	4028101
Заработная плата	111507
Затраты на электроэнергию	56139,57
Отчисления на социальные нужды	30195
Затраты на водоснабжение	453,3
<b>Итого</b>	<b>4239213,64</b>

Таким образом, суммарно бюджет разработки составил **4239213,64** рублей. Большая сумма обоснована большой стоимостью оборудования для работы.

#### **4.4 Оценка экономической эффективности проекта**

Практическим аспектом качества выполненного проекта является экономическая эффективность его реализации, т. Е. Отношение получаемых экономических выгод (эффектов) к стоимости разработки проекта.

Мы знаем, что инвестирование подразумевает расширение возможностей его объектов и влияет на многие аспекты его деятельности. Посредством

соответствующей инвестиционной политики организации достигают своих стратегических и тактических целей, таких как проникновение на рынок, увеличение доли рынка и увеличение прибыли.

Необходимость экономической оценки инвестиций связана со следующими факторами:

- ограниченные источники финансирования;
- Есть много областей инвестиционного фонда;
- Различия в отдаче от инвестиций для разных целей.

Это требует качественного и количественного анализа первоначального инвестиционного проекта с целью выбора наиболее эффективного ограниченного набора.

#### 4.4.1 Определение срока окупаемости инвестиций

Данный показатель определяет продолжительность того периода, через который инвестиции будут возвращены полученной благодаря им прибылью. Чем меньше **PP**, тем эффективнее проект. Использование показателя предполагает установление для него приемлемого значения как меры эффективности инвестиций. Используется формула:

$$pp = n_{цj} + \frac{\Delta ПР_{цj}}{ПР_{цj+1}}$$

где  $n_{цj}$  – целое число лет, при котором накопленная сумма прибыли наиболее близка к величине инвестиций  $I_0$ , но не превосходит ее;

$\Delta ПР_{цj}$  – непокрытая часть инвестиций по истечении  $n_{цj}$  лет реализации проекта;

$ПР_{цj+1}$  – прибыль за период, следующий за  $n_{цj}$ -м.

Таблица 4.10–Накопленные денежные поступления по проекту

год	инвестиции	прибыль	Накопленный денежный поток
0	-4239	0	-4239
1		1500	-2739
2		1000	-1739
3		1400	-339
4		1000	661
5		1200	1861

Очевидным недостатком рассмотренного показателя является его относительный характер – он не отражает масштаб проекта и соответственно объем полученного результата. Поэтому наряду с РР целесообразно рассчитать величину накопленного чистого эффекта по формуле:

$$NPV = \sum_{j=1}^n PP_{чj} - I_0$$

где n – продолжительность в годах периода оценки эффекта. Очевидно, что в итоге реализации проекта эта величина должна быть положительной, иначе проект убыточен.

Если период реализации проекта больше одного года и величины РРч существенно различаются по годам реализационного периода, то необходимо учесть изменение ценности денег во времени .

где  $i$  – ставка дисконтирования (целевой уровень годовой доходности инвестируемых средств). Она принимается исполнителем по согласованию с

руководителем экономической части проекта. При определении также используются дисконтированные значения ежегодной прибыли. Такая (динамическая) оценка инвестиций является более надежной, особенно при сравнении конкурирующих проектов. В таблице 4.11 показано, как определяется значение РР для тех же исходных данных, что и в таблице 4.10, но с учетом убывания реальной стоимости результатов в будущие периоды (годы) относительно периода инвестирования – чем дальше в будущее, тем она меньше на единицу номинального эффекта (здесь – тыс. руб. прибыли), принято, что  $i = 0,1$ .

Дисконтированная прибыль:

1 год :  $1500 * 0,9091 = 1363,65$  тыс. руб.

2 год :  $1000 * 0,8264 = 862,4$  тыс. руб.

3 год :  $1400 * 0,7513 = 1051,83$  тыс. руб.

4 год :  $1000 * 0,683 = 683$  тыс. руб.

5 год :  $1200 * 0,6209 = 745,08$  тыс. руб.

Накопленный денежный поток:

1 год :  $-4239 + 1363,65 = -2875,35$  тыс. руб.

2 год :  $-2875,35 + 862,4 = -2012,95$  тыс. руб.

3 год :  $-2012,95 + 1051,83 = -961,62$  тыс. руб.

4 год :  $-961,62 + 683 = -278,12$  тыс. руб.

5 год :  $-278,12 + 745,08 = 466,96$  тыс. руб.

Таблица 4.11 – Расчет дисконтированного срока окупаемости

год	инвестиции	Номинальная прибыль	Коэффициент дисконтирования	Дисконтированная прибыль	Накопленный денежный поток
1		1500	0,9091	1363,65	-2875,35
2		1000	0,8264	862,4	-2012,95
3		1400	0,7513	1051,83	-961,62
4		1000	0,683	683	-278,12
5		1200	0,6209	745,08	466,96

			$1/(1+0,1)^j$		
0	-4239	0	1	0	-4239
1		1500	0,9091	1363,65	-2875,35
2		1000	0,8264	862,4	-2012,95
3		1400	0,7513	1051,83	-961,62
4		1000	0,683	683	- 278,12
5		1200	0,6209	745,08	466,96

Исходя из раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» можно сделать выводы:

- Составлен план НИР, в котором разработан календарный план. Общее содержание работ для проведения исследования составило 12 позиций. Для построения таблицы временных показателей проведения НИР был рассчитан коэффициент календарности.

- Календарный план составлялся при помощи диаграммы Ганта, которая оптимизирует выполнение работы. По данным графика на выполнение исследования потребовалось 164 дня.

- Бюджет научного исследования составил **4028101** рублей. Столь высокую сумму можно обосновать дорогой техникой.

- Согласно оценке рыночной прибыли, когда пятый год производства запущен в производство, вы можете начать получать чистую прибыль.

Также интерес к данной работе, возможно, будет актуален для Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ)

## Список публикаций

1. Сюэ М., Илела А.Э., Лямина Г.В. Получение наночастиц оксида алюминия с различной морфологией // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник трудов XV Международной конференция студентов и молодых ученых. –Томск : Изд-во Томского политехнического университета. – 2018. –стр. 312 – 314. [http://conf-prfn.org/Arch/Proceedings\\_2018\\_vol\\_2.pdf](http://conf-prfn.org/Arch/Proceedings_2018_vol_2.pdf)).
2. Сюэ М., Айтмагамбетова А.Ж, Ескожа Д.М. Илела А.Э. Система  $Al_2O_3$ –магнетит как носитель для лекарственных препаратов // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник трудов XVI Международной конференция студентов и молодых ученых. –Томск : Изд-во Томского Государственного университета. – 2019.