

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
 Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Применение камфары сульфокислоты в синтезе энантиомерных форм галодифа

УДК 547.599.6

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д71	Вишнёва-Бунтина Ирина Ярославовна		06.06.21

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ст. преподаватель	Куксёнок В.Ю.	к.х.н.		08.06.21

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Спицына Л.Ю.	к.э.н.		8.06.21

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина М.С.	-		10.06.21

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19.03.01 Биотехнология	Лесина Ю.А.	к.х.н.		11.06.2021

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП

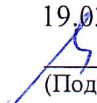
по направлению 19.03.01 Биотехнология

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач
УК(У)-2	Способен определять круг задач в рамках поставленной цели и выбирать оптимальные способы их решения, исходя из действующих правовых норм, имеющихся ресурсов и ограничений
УК(У)-3	Способен осуществлять социальное взаимодействие и реализовывать свою роль в команде
УК(У)-4	Способен осуществлять деловую коммуникацию в устной и письменной формах на государственном языке Российской Федерации и иностранном(-ых) языке(-ах)
УК(У)-5	Способен воспринимать межкультурное разнообразие общества в социально-историческом, этическом и философском контекстах
УК(У)-6	Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни
УК(У)-7	Способен поддерживать должный уровень физической подготовленности для обеспечения полноценной социальной и профессиональной деятельности
УК(У)-8	Способен создавать и поддерживать безопасные условия жизнедеятельности, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способность осуществлять поиск, хранение, обработку и анализ информации из различных источников и баз данных, представлять ее в требуемом формате с использованием информационных, компьютерных и сетевых технологий
ОПК(У)-2	Способность и готовность использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, применять методы математического анализа и моделирования, теоретического и экспериментального исследования
ОПК(У)-3	Способность использовать знания о современной физической картине мира, пространственно-временных закономерностях, строении вещества для понимания окружающего мира и явлений природы
ОПК(У)-4	Способность понимать значения информации в развитии современного информационного общества, сознание опасности и угрозы, возникающей в этом процессе, способность соблюдать основные требования информационной безопасности, в том числе защиты государственной тайны
ОПК(У)-5	Владение основными методами, способами и средствами получения, хранения, переработки информации, навыками работы с компьютером как средством управления информацией
ОПК(У)-6	Владение основными методами защиты производственного персонала и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий

Код компетенции	Наименование компетенции
Дополнительно сформированные общепрофессиональные компетенции университета	
ДОПК(У)-1	Способность разрабатывать технологическую и конструкторскую документацию
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров биотехнологических процессов, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Способность к реализации и управлению биотехнологическими процессами
ПК(У)-3	Готовность оценивать технические средства и технологии с учетом экологических последствий их применения
ПК(У)-4	Способность обеспечивать выполнение правил техники безопасности, производственной санитарии, пожарной безопасности и охраны труда
ПК(У)-8	Способность работать с научно-технической информацией, использовать российский и международный опыт в профессиональной деятельности
ПК(У)-9	Владение основными методами и приемами проведения экспериментальных исследований в своей профессиональной области; способность проводить стандартные и сертификационные испытания сырья, готовой продукции и технологических процессов
ПК(У)-10	Владение планированием эксперимента, обработки и представления полученных результатов
ПК(У)-11	Готовность использовать современные информационные технологии в своей профессиональной области, в том числе базы данных и пакеты прикладных программ

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
 Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 19.03.01 Биотехнология
 25.01.2021 Лесина Ю.А.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Бакалаврской работы

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
4Д71	Вишнёвой-Бунтиной Ирине Ярославовне

Тема работы:

Применение камфары сульфокислоты в синтезе энантиомерных форм галодифа	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	03.02.2021 г. №34-53/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	06.06.2021 г.
--	---------------


ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объектом исследования являются энантиомерные формы галодифа</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обзор литературы • Объект и методы исследования • Описание экспериментальной части • Результаты проведенного исследования

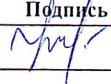
исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).	<ul style="list-style-type: none"> • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность • Заключение
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)	нет
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Спицына Л.Ю. доцент социально-гуманитарных наук ШБИП ТПУ, к.э.н.
Социальная ответственность	Черемискина М.С., ассистент отделения общетехнических дисциплин ШБИП ТПУ.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	25.01.2021
---	------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ст. преподаватель	Куксёнок. В. Ю.	к.х.н.		25.01.21

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д71	Вишнёва-Бунтина Ирина Ярославовна		25.01.21

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д71	Вишнёвой-Бунтиной Ирине Ярославовне

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Н. М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Бюджет проекта – не более 258633,96 руб., в т.ч. затраты по оплате труда – не более 111 304,71 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Значение показателя интегральной ресурсоэффективности – не менее 4 баллов
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления во внебюджетные фонды 30 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

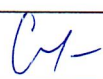
1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Расчет конкурентоспособности SWOT-анализ Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка графика проведения исследования.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Расчет бюджетной стоимости ИР по разработке стенда
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Интегральный финансовый показатель. Интегральный показатель ресурсоэффективности. Интегральный показатель эффективности.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

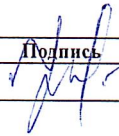
<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка конкурентоспособности технических решений 2. Матрица SWOT 3. Альтернативы проведения НИ 4. График проведения и бюджет НИ 5. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	02.02.2021г.
--	--------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Спицына Любовь Юрьевна	К.Э.Н.		02.02.21

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д71	Вишнёва-Бунтина Ирина Ярославовна		02.02.21

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4Д71	Вишнёва-Бунтина Ирина Ярославовна

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н. М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01. «Биотехнология»

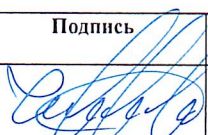
Тема ВКР:

Применение камфары сульфокислоты в синтезе энантиомерных форм галодифа	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования: энантиомерные формы галодифа Область применения: медицина и фармацевтика
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: –специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; –организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	Специальные: "Трудовой кодекс Российской Федерации" от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 16.12.2019). Организационные: Перечень организационных мероприятий при компоновки рабочей зоны. ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования. ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	Вредные и опасные факторы: - пониженная/повышенная температура воздуха - повышенный уровень шума на рабочем месте - химические вещества - электрический ток
3. Экологическая безопасность:	Атмосфера: возможность попадание в атмосферу летучих токсичных веществ. Гидросфера: возможность попадания жидких токсичных веществ и продуктов метаболизма клеток в канализацию. Литосфера: возможность заражение почв токсичными соединениями и загрязнение расходными материалами при неправильной утилизации отходов.

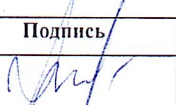
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	Возможные ЧС на рабочем месте: возгорание, разрушение зданий, взрыв, утечка вредных веществ. Наиболее типичная: возгорание.
---	--

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	11.02.2021
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина Мария Сергеевна	-		11.02.21

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д71	Вишнёва-Бунтина Ирина Ярославовна		11.02.21

Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит 76 страниц, 11 рисунков, 16 таблиц, 30 источников.

Ключевые слова: галодиф, энантиомеры, диастереомеры, камфара сульфокислота, диастереомерное разделение.

Объектом исследования является Галодиф (1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевина)

Цель работы – получение энантиомеров галодифа с использованием в качестве расщепляющего агента оптически активной камфары сульфокислоты

На основе этого были поставлены следующие задачи:

1. Получение мета-хлорбензгидриламина;
2. Разделение энантиомеров бензгидриламина через диастереомерные соли с камфарой сульфокислотой;
3. Синтез энантиомерно обогащённого галодифа и определение его энантиомерной чистоты.

В процессе исследования проводились: синтез по получению мета-хлорбензгидриламина, расщепление диастереомерной соли мета-хлорБГА и получение энантиомерно обогащённых форм галодифа.

В результате исследования был разработан новый способ получения энантиомерно обогащённых форм антиконвульсанта галодиф с использованием в качестве расщепляющего агента S-(+)-камфары сульфокислоты с энантиомерным избытком 31,5% для S-изомера и 30,5% для R-изомера.

Область применения: органический синтез, фармацевтическая химия.

Экономическая эффективность/значимость работы: разработанный метод позволяет получать энантиомерно обогащенные формы антиконвульсанта галодиф и может лечь в основу технологии получения энантиомерно чистого препарата галодиф.

В будущем планируется изучение влияния перекристаллизации диастереомеров м-хлорБГА с камфарой сульфокислотой на энантиомерный избыток получающегося галодифа.

Сокращения

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

ГХ - газовая хроматография

ГЖХ – газожидкостная хроматография

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

БГМ – бензгидрилмочивина

ХДА - хиральный дериватирующий агент

КСХ – камфора сульфокислота

м-хлорБГА - мета-хлорбензгидриламин

e.e. – энантиомерный избыток

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	14
1. Литературный обзор.....	16
1.1 Расщепление рацематов через диастереомеры.....	16
1.2 Методы анализа диастереомеров и определения оптической (энантиомерной) чистоты	20
1.3 Фармакодинамические различия оптических изомеров	23
2. Объект и методы исследования.....	27
2.1 Объект исследования.....	27
2.2 Характеристика используемого сырья (просто так)	27
2.3 Марки оборудования	29
3. Экспериментальная часть.....	31
3.1 Очистка 2-амино-5-хлорбензофенон	31
3.2 Получение мета-хлорбензофенона	31
3.3 Получение мета-хлорбензгидрилформамида	32
3.4 Получение мета-хлорбензгидриламина	32
3.5 Расщепление мета-хлорБГА при помощи D-(+)-камфары сульфокислоты	33
3.6 Получение энантиомерно обогащённых форм галодифа.....	33
4. Результаты проведенного исследования	34
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	41
5.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсо-эффективности и ресурсосбережения	41
5.2. Планирование научно-исследовательских работ	44
5.3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	57

6. Социальная ответственность	61
6.1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	61
6.2. Производственная безопасность	62
6.3. Экологическая безопасность	69
6.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях	70
Выводы по разделу	71
Заключение	72
Используемая литература	73

ВВЕДЕНИЕ

Галодиф (мета-хлорбензгидрилмочевина) – противосудорожное средство, впервые открытое в Национальном исследовательском Томском политехническом университете, в Научно-образовательном центре Н. М. Кижнера. Галодиф является противосудорожным препаратом, а также оказывает антиаритмическое, гепатопротекторное действие, эффективен при лечении алкоголизма [1].

Молекула галодифа имеет асимметрический атом углерода и существует в виде двух оптических изомеров. Однако в настоящее время препарат галодиф производится в виде рацемата.

Известно, что биологическая активность фармпрепаратов часто обусловлена действием только одного энантиомера. Поэтому одной из современных тенденций при разработке лекарственных препаратов является получение и исследование отдельных оптических антиподов с целью выявления различий в их биоактивности.

Относительно недавно в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера Томского политехнического университета впервые был предложен способ получения энантиомерно обогащённых галогензамещённых бензгидрилмочевин с использованием оптически активной винной кислоты [2]. Однако применение данного хирального расщепляющего реагента позволяло получить галодиф с энантиомерным избытком (*e.e.*) 75%. Таким образом, получение индивидуальных энантиомеров галодифа в настоящее время остаётся актуальной задачей.

Получение энантиомерно чистых соединений – сложная химическая задача. В настоящее время существуют разные подходы к её решению. Одним из наиболее распространённых способов является разделение рацемата при помощи хирального расщепляющего агента. При взаимодействии рацемата с оптически активным соединением образуются два диастереомера, которые, в отличие от энантиомеров, обладают разными физико-химическими

свойствами и могут быть разделены, например, по различию в растворимости. Известно, что успех разделения напрямую зависит от природы расщепляющего агента. Так, одним из сильных кислотных расщепляющих агентов является оптически активная камфара сульфокислота, находящая широкое применение для диастереомерного разделения рацематов основной природы [3].

В связи с этим, целью работы является получение энантиомеров галодифа с использованием в качестве расщепляющего агента оптически активной камфары сульфокислоты.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Расщепление рацематов через диастереомеры

Разделение рацемата - это операция, направленная на полное или частичное разделение на компоненты рацемической смеси, т.е. смеси энантиомеров.

Поскольку энантиомеры идентичны по своим физико-химическим свойствам, для их разделения требуется применение хирального расщепляющего агента для получения диастереомерного (не зеркального) производного.

Сущность метода заключается во взаимодействии компонентов рацемической смеси с энантиомером хирального соединения, так называемым расщепляющим агентом.

Процесс разделения энантиомеров состоит из нескольких этапов (рисунок 1.1):

1. образование пары диастереомеров;
2. разделение диастереомеров ахиральными методами;
3. разделение диастереомеров с образованием чистых энантиомеров.

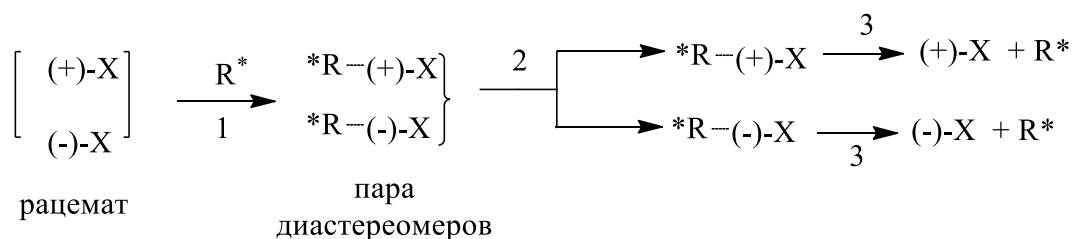


Рисунок 1.1 – процесс разделение энантиомеров через образование диастереомеров

Первая стадия – получение диастереомеров. Для того чтобы рацемат и асимметрический реагент провзаимодействовали друг с другом, необходимо присутствие реакционноспособных функциональных групп. В большинстве случаев используют кислотно-основные свойства веществ, в результате чего идет образование солей.

Важнейшей задачей на данном этапе является подбор оптически активного реагента. При этом необходимо, чтобы образующиеся диастереомерные пары имели как можно больше различительных свойств.

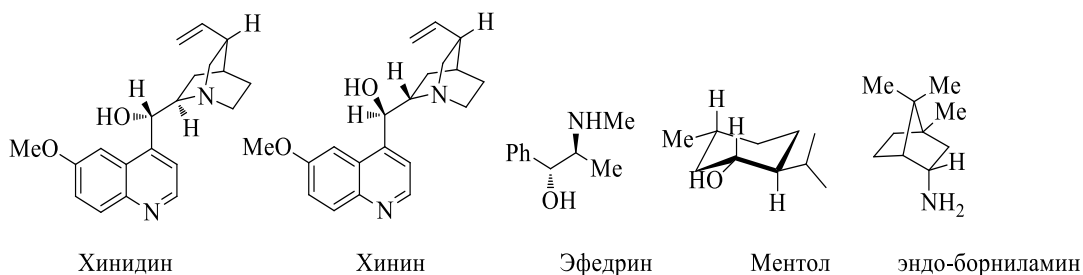
Вторая стадия включает в себя подбор условий для эффективного разделения (растворителя, температуры кристаллизации), чтобы различие в растворимости диастереомеров оказалось наибольшим.

Третья стадия включает в себя разрушение диастериомеров. Данный этап является самым быстрым и наименее сложным.

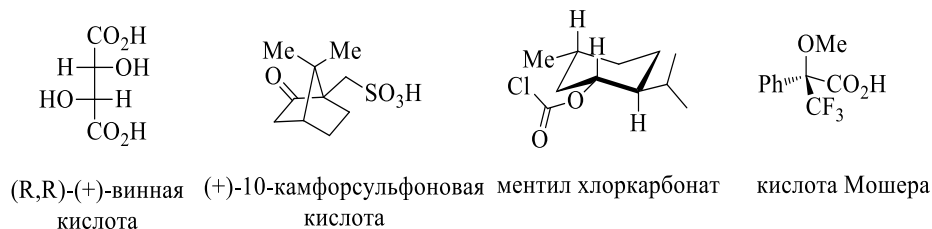
В случаях, когда рацемат не обладает выраженными кислотными или основными свойствами и не образует солей, либо не удаётся подобрать эффективный метод их разделения, прибегают к получению ковалентных диастереомеров. Однако использование реакций солеобразования для получения диастереомеров считают предпочтительным, поскольку в этом случае проведение обратной реакции после расщепления диастереомеров происходит в наиболее мягких условиях (по сравнению с гидролизом ковалентных диастереомеров – амидов, эфиров и т.п.) и, как правило, не приводит к повторной рацемизации.

Расщепляющий агент обычно подбирается опытным путем, так как до настоящего времени отсутствуют даже эмпирические правила, позволяющие определить эффективность расщепляющего агента по отношению к разделяемому рацемату. Однако почти для каждого класса соединений существует свой набор расщепляющих агентов, например, агенты для расщепления кислот, аминокислот, оснований, спиртов, диолов, тиолов, альдегидов, кетонов и т.д. [4]. Таким образом, задачей исследователя становится апробация всех доступных расщепляющих агентов для нахождения оптимального.

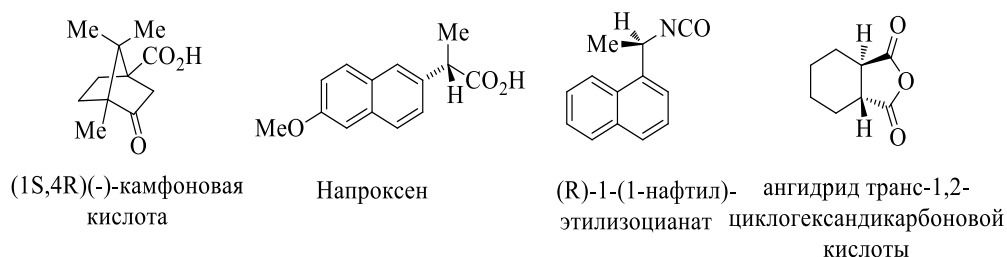
Агенты для расщепления кислот



Агенты для расщепления оснований



Агенты для расщепления спиртов, диолов, тиолов



Агенты для расщепления альдегидов и кетонов

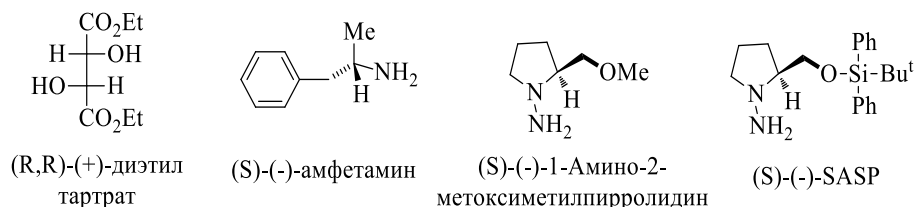


Рисунок 1.2 – Виды расщепляющих агентов

Существует набор требований к хиральным расщепляющим реагентам:

- а) реагент должен быть устойчивым к рацемизации;
- б) образование диастереомеров должно протекать количественно;
- в) получающаяся диастереомерная смесь должна хорошо разделяться;
- г) диастереомеры должны количественно превращаться в целевые энантиомерные продукты в мягких условиях и без рацемизации.

В качестве примера можно рассмотреть получение оптически активного α -енилэтиламина. В данной реакции расщепляющим агентом является (+)-винная кислота (рисунок 1.3).

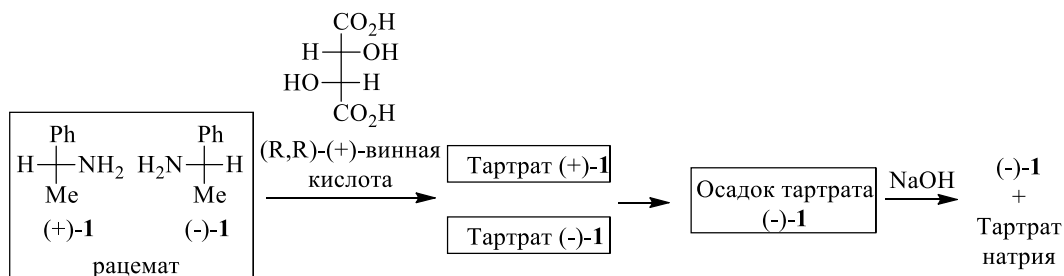


Рисунок 1.3 – Получение оптически активного (-)- α -фенилэтиламина

При обработке рацемата α -фенилэтиламина (+)-винной кислотой образуются тартраты (+)- и (-)-аминов. Диастереомерная соль (-)-амина с (+)-винной кислотой растворима в метаноле гораздо хуже, чем соль (+)-амина. Первая соль выпадает сразу почти чистой, особенно при внесении затравки полученной ранее соли. Для окончательной очистки ее достаточно обычно перекристаллизовать один раз из воды, затем разложить концентрированным водным раствором щелочи и проэкстрагировать (-)- α -фенилэтиламин. Поскольку (+)-винная кислота является дешёвым соединением, регенерация асимметрического реагента в этом случае нецелесообразна. [4]

Кроме винной кислоты для расщепления аминов также используют её ацильные производные. Например, О, О'-дibenзоилвинную кислоту [5], и О, О'-ди-*n*-толуилвинную кислоту [6]). Данные производные являются более сильными кислотами, чем исходная кислота, а наличие арильных групп может способствовать улучшению диастереомерной дискриминации за счёт предотвращения дополнительных точек связывания с расщепляемым рацематом.

Также в качестве расщепляющих реагентов с успехом применяют (S)-(+)-Яблочную кислоту и (S)-(-)-Фенилкарбамоилмолочную, которые обычно

берут в стехиометрическом соотношении 1:1 с разделяемым субстратом или в некотором избытке; при этом выделяют кислые диастереомерные соли [7,8,11]. Есть данные об успешном применении для разделения аминов миндальной кислоты и её производных [9]. Также одним из распространённых хиральных дериватирующих агентов кислотного характера является S-(+)-камфара сульфокислота, привлекающая коммерческой доступностью и хорошей расщепляющей способностью [10].

Предложенные выше хиральные расщепляющие агенты в основном используются для разделения рацематов через реакцию солеобразования.

1.2 Методы анализа диастереомеров и определения оптической (энантиомерной) чистоты

При работе с оптически активными веществами необходимо знать, представляет ли собой вещество чистый энантиомер или в нем имеется примесь другого энантиомера; иными словами, необходимо знать оптическую чистоту.

Оптическая чистота количественно может быть выражена через понятие энантиомерного избытка (*ee*, от англ. enantiomeric excess), определяемого по формуле 1:

$$ee = \frac{(x_1 - x_2)}{(x_1 + x_2)} \cdot 100\% \quad (1)$$

где x_1, x_2 – мольные доли энантиомеров.

Существуют различные способы качественного и количественного анализа диастереомеров, основанные на различии в их свойствах. Зачастую анализу энантиомеров предшествует стадия их дериватизации хиральным реагентом с целью получения диастереомерных производных. Если вещество было оптически чистым, то образуется один диастереомер, если же оно содержало примесь второго антипода — два диастереомера. Основными способами анализа диастереомеров являются хроматографические методы и метод ЯМР на различных ядрах.

Хроматография во многих ее формах широко используется как препаративный, так и аналитический метод разделения энантиомеров или диастереомеров.

Работая с хроматографическими колонками высокой эффективности, можно легко и результативно добиться разделения диастереомерных компонентов даже с использованием ахиральной неподвижной фазы. Применение хиральной хроматографии (хиральной неподвижной или подвижной фазы) позволяет проводить расщепление энантиомеров без предварительного получения диастереомерных форм. К наиболее универсальным и часто применяемым хроматографическим методам можно отнести жидкостную и газовую хроматографию.

Газовая хроматография, в свою очередь, обладает рядом преимуществ: простота, скорость выполнения, чувствительность и высокая разрешающая способность. Анализ методом газовой хроматографии проводится после дериватизации энантиомерной смеси при помощи хиральных дериватирующих агентов (ХДА) [10]. Далее производят газохроматографическое разделение на ахиральных колонках.

Данный способ применяют для веществ, имеющих, по меньшей мере, одну реакционноспособную функциональную группу для осуществления количественной реакции с расщепляющим реагентом.

Для определения оптической чистоты аминокислот обычно используют метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Для этого их превращают в трифторацетильные производные (это повышает летучесть), а в карбоксильную группу вводят остаток оптически чистого спирта или амина [11]. Полученные диастереомеры дадут два пика на хроматограммах, если изучаемая аминокислота не была оптически чистой; соотношение площадей пиков позволит определить оптическую чистоту.

Жидкостная хроматография широко применяется и представляет собой один из наиболее эффективных, прямых и простых методов для определения оптической чистоты исследуемых соединений. Также с помощью ЖХ можно

разделить диастереомерные амиды для последующего получения в оптически активном виде того компонента, который изначально был рацемическим. Однако, для успешного разделения необходимо, чтобы конформация амида, как в растворе, так и в адсорбированном состоянии была одинаковой. Для этого полезно присутствие дополнительных полярных групп, которые могут обеспечить более точное связывание расщепляемого на оптические антиподы амида с адсорбентом [11].

Методы ВЭЖХ можно подразделить на методы с использованием ХДА и ахиральной стационарной фазы, и на хроматографическое разделение энантиомеров на хиральных сорбентах. Последний метод ввиду удобства, универсальности и широкого выбора параметров процесса является наиболее часто используемым [12].

Более универсальным методом определения диастереомерных компонентов можно назвать метод ЯМР, с помощью которого непосредственно можно обнаружить диастереотопию.

Для того чтобы разрешение между двумя диастереомерными сигналами было более четкое, используют диастереотопные ядра, которые входят в состав с хиральным дериватирующим агентом. В диастереомерах Н-атомы использованного реагента становятся диастереотопными, и поэтому сигналы одинаковых протонов у двух диастереомеров будут отличаться. Таким образом, если определяемое вещество содержало примесь антипода, то сигналы окажутся дублированными. По соотношению интегральных интенсивностей пары сигналов можно определить соотношение диастереомеров и тем самым энантиомерную чистоту исходного вещества [11].

Так, например, спирты или амины для определения конфигурации переводят в сложные эфиры или амиды реакцией с (*R*)- и (*S*)-2-метокси-2-фенил-3,3,3-трифторпропановой кислотой, часто называемой реагентом Мошера [11]. Одновременное введение фтора в виде группы CF₃, дает возможность анализировать производные сложных эфиров и амидов с

помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F . Данный метод облегчает анализ, так как число пиков заметно уменьшается, и их разделение происходит более интенсивно. [13] Эти эфиры (амиды) существуют в двух конформациях **b** и **c**. В производном **c** за счет большего отталкивания между группами R_1 и Ph CF_3 -группа отходит дальше от карбонильной группы, чем в производном **b**, имеющем (*S*)-конфигурацию. В результате CF_3 -группа в первом случае лежит в менее дезэкранирующем окружении, чем во втором, и сигнал ^{19}F располагается в более сильном поле, чем в диастереомере, полученном из спирта (амина) (*S*)-конфигурации.

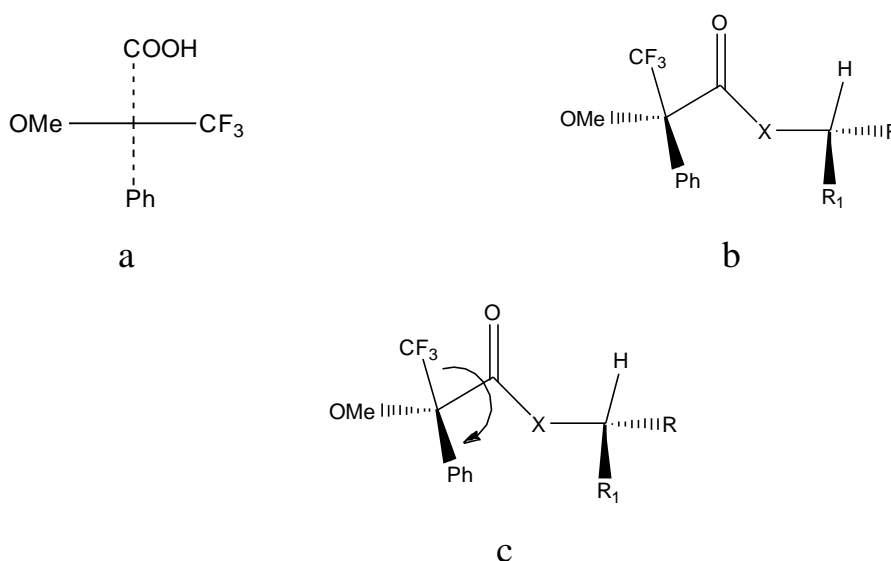


Рисунок 1.4 – Конформации эфиров

Реагент Мошера широко используется также при определении конфигурации аминокислот и других соединений с помощью спектроскопии ЯМР [11].

1.3 Фармакодинамические различия оптических изомеров

В течение прошлого века большинство хиральных лекарств было разработано и использовалось в виде рацемических смесей. Однако биологическую активность препарата зачастую обеспечивает только один из оптических антиподов. Другой может обладать меньшей активностью или

большой токсичностью, являться балластным веществом, либо оказывать побочное действие.

В настоящее время общая тенденция фармацевтической отрасли заключается в разработке новых хиральных препаратов, состоящих из чистых энантиомеров, и в переоценке старых рацемических препаратов с целью оценить потенциальные преимущества перехода с рацемата на единственный энантиомер.

Знание стереоизомерии помогло внедрить более безопасные и эффективные лекарственные альтернативы как новым, так и существующим препаратам. Многие существовавшие рацемические лекарства в настоящее время используются в энантиомерном виде. Превращение цетризина в левоцетрин является одним из таких примеров, когда стало доступно более эффективное и безопасное лекарство.

Поскольку часто биологическая активность энантиомеров различна, разделение рацематов позволяет применять отдельные энантиомеры для лечения различных заболеваний, а также приводит к снижению побочного действия лекарств. Например, хинин обладает противомаларийным действием, в то время как хинидин обладает антиаритмическими свойствами; L-сotalол является альфа-блокатором, а D-сotalол обладает антиаритмическим действием; левометорфан является сильнодействующим опиоидным анальгетиком, а декстрометорфан подавляет кашель [14].

Изучение активности стереоизомеров на изолированных тканях исключает влияние проникновения и распределения и позволяет оценить эффективность стереоизомерных веществ в их реакции с рецептором. Взаимодействие асимметричной, достаточно сложной молекулы лекарственного вещества с еще более сложной структурой активного центра рецептора, осуществляемое по типу ключ–замок, определяется, несомненно, их контактом в целом ряде точек. При этом в структурах вещества и рецептора могут существовать как точки связи, так и точки взаимного отталкивания. Очевидно, что существование первых обуславливает сродство вещества к

рецептору. Наличие вторых может влиять на средство, поскольку взаимное отталкивание каких-то групп вещества и рецептора может способствовать специфическому изменению конформации последнего.

Если представить себе, что основные силы взаимодействия асимметрично построенной молекулы лекарственного вещества с активным участком рецептора (или фермента) сосредоточены минимум в трех точках, как это показано на рисунке 1.5, два оптических антипода вещества могут одинаково ориентировать в отношении данной поверхности только две из трех групп, участвующих в процессе.

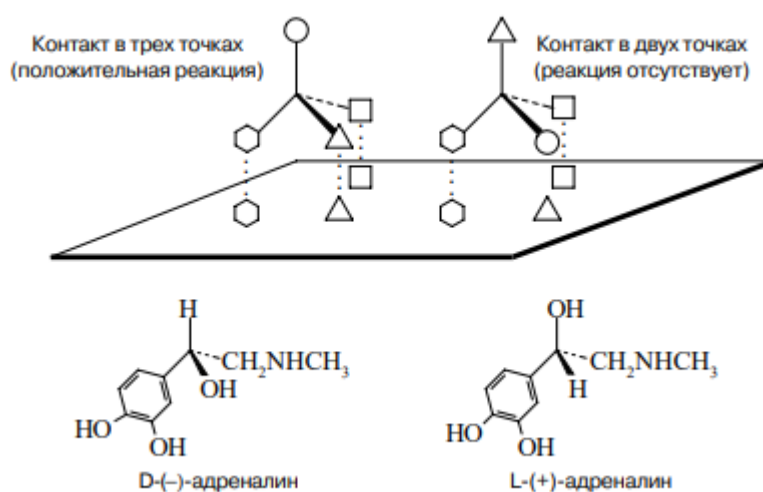


Рисунок 1.5 – Ассиметрично построенные молекулы

Различная ориентация третьей группы лучше всего может объяснить различие в биологической активности оптических изомеров, причем в зависимости от степени участия этой группы в процессе взаимодействия с рецептором влияние оптической изомерии будет выражено в большей или в меньшей степени [15].

Если вещество взаимодействует с рецептором лишь в двух точках, то различия в биологической активности его оптических изомеров ожидать не приходится. Однако если третья группа в одном изомере пространственно препятствует контакту вещества с рецептором в двух других точках, то и в этом случае различие между оптическими антиподами должно иметь место.

Например, из двух оптических изомеров адреналина (рисунок 1.5) только у одного все три группы ориентированы таким образом, что они могут соединяться с соответствующими группами рецептора. В этом случае будет наблюдаться максимальная фармакологическая активность, соответствующая D-(-)-адреналину. У L-(+)-адреналина спиртовая гидроксильная группа ориентирована неправильно по отношению к поверхности рецептора, и данная молекула может взаимодействовать с рецептором только в двух точках. Поэтому природный D-(-)-адреналин обладает в десятки раз большей фармакологической активностью, чем синтезированный искусственно L-(+)-изомер.

Изложенные сведения показывают, что изменение пространственного расположения одних и тех же групп в молекуле биологически активных веществ может иметь столь же значительные последствия, как и изменения химической природы этих групп. Знание влияния стереических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и (или) наименьшей токсичностью. На стадии разработки лекарственных средств необходим сравнительный анализ терапевтической активности, токсичности, метаболизма, фармакодинамики и фармакокинетики индивидуальных стереоизомеров.

2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Объектом исследования в данной исследовательской работе является препарат Галодиф (мета-хлорбензгидрилмочевина), синтезированный в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера ТПУ. Галодиф является одним из перспективных лекарственных средств противосудорожного действия.

Это средство представляет собой нециклическое производное мочевины (рисунок 2.1).

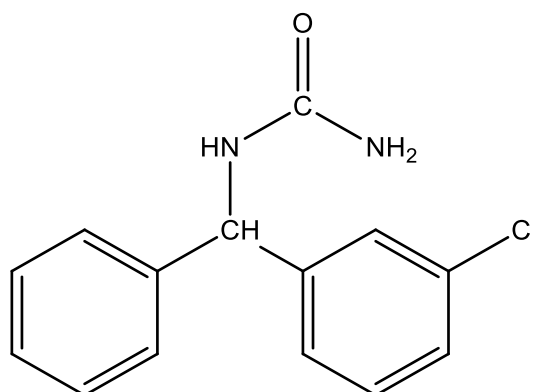


Рисунок 2.1 – Галодиф (мета-хлорбензгидрилмочевина)

Исследования показали, что данный препарат также обладает широким спектром действия, малой токсичностью, а также не имеет побочного снотворного эффекта. Также недавно установлено, что галодиф проявляет антиалкогольную активность. В настоящее время галодиф производится в виде рацемата.

2.2 Характеристика используемого сырья (просто так)

Таблица 2.1 – Характеристика используемого сырья

Название вещества	Физические свойства	Брутто формула	Молярная масса М, г/моль	Плотность Р, г/мл	T _{кип} , °С	T _{пл} , °С
(+)-Камфора-сульфоислота	Кристаллы белого цвета. Гигроскопична	C ₁₀ H ₁₆ O ₄ S	232,3			203

Продолжение таблицы 2.1

Этилацетат	Бесцветная подвижная жидкость с резким запахом эфира. Нерастворима в воде	$C_4H_8O_2$	88,11	0,902	77	-84
Гексан	Бесцветная жидкость со слабым сладковатым запахом	C_6H_{14}	86,18	0,655	68	-95
Уксусная кислота	бесцветную жидкость с характерным резким запахом и кислым вкусом	$C_2H_4O_2$	60,05	1,049	118,1	16,75
Соляная кислота	Бесцветная, прозрачная, едкая жидкость, «дымящаяся» на воздухе	HCl	36,46	1,19	48	-30
Нитрит натрия	Бесцветные прозрачные кристаллы с ромбоэдрической или тригональной кристаллической решеткой без запаха.	$NaNO_2$	84,993	2,257		308
Гипофосфит натрия	бесцветное кристаллическое вещество	$Na(PH_2O_2)$	87,98	550		
Формаамид	прозрачная, вязкая жидкость	$HCONH_2$	45,04	1,13	210	3
Муравьиная кислота	резко пахнущую бесцветную жидкость	$HCOOH$	46,025	1,22	100,7	8,25

Продолжение таблицы 2.1

Изопропиловый спирт	Прозрачная, бесцветная жидкость с резким характерным запахом	C_3H_8O	60,09	0,78	82,4	-89
Гидроксид натрия	Белое твёрдое вещество. Сильно гигроскопичен. Хорошо растворяется в воде.	$NaOH$	33,997	2,13	1403	323
Бензол	Бесцветная жидкость со своеобразным резким запахом	C_6H_6	78,11	0,879	80,1	5,5
Сульфат натрия	белые гигроскопичные кристаллическое вещество	Na_2SO_4	142,04	2,68	-104,5	883
Этанол	Бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом	C_2H_5OH	40,069	0,789	78,4	-114
Цианат натрия	Белое кристаллическое вещество	$NaOCN$	65,01	1,89	600	550

2.3 Марки оборудования

Анализ соединений проводили методом ВЭЖХ на анализаторе лекарственных средств и их метаболитов на базе ВЭЖХ 1200 Compact LC с УФ детектором, хроматографической аналитической колонкой размером 150 x 4,6 мм из нержавеющей стали. Колонка заполнена сорбентом ZorbaxExtend, C-18 с частицами размером 5 мкм. Режим элюирования – градиентный. Соотношение растворителей в начале анализа (вода: ацетонитрил) – 100%: 0%,

в конце анализа – 0%: 100%. Время анализа – 10 мин. Полученные соединения идентифицировались методом сопоставления физико-химических, аналитических свойств синтезированных ранее веществ.

Ход реакции и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ с использованием пластинок Sorbfil ПТСХ -АФ-А-УФ 10x20. Система для элюирования – бензол: этанол (9:1). Идентификация пятен проводилась под действием ультрафиолетовой лампы Hand held 8 Watts UV длиной волны 250 нм.

Температура плавления определялась путем плавления кристаллических веществ на приборе MP50 (Mettler Toledo).

Величина удельного вращения некоторых соединений устанавливалась поляриметром POL-1/2 с модулем Пельтье – светодиод с интерферентным фильтром, длина волны 589 – нм, кварцевая кювета с длиной оптического пути 1 дм. Условия проведения поляриметрического анализа: растворитель – этанол, концентрация – 5%, температура – 20°C.

Отгонку растворителей осуществляли на ротационном испарителе BuchiRotavapor® R-100.

5. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

Данная работа основана на применении камфары сульфокислоты в синтезе энантиомерных форм галодифа. Галодиф – оригинальный противосудорожный препарат, разработанный для лечения и профилактики эпилепсии, также проявляет антиалкогольное действие. Данный препарат производится в виде рацемата.

В данной разделе будут рассмотрены такие задачи как: планирование научно- исследовательской работы, исследование внешней и внутренней среды проекта, анализ конкурентных решений. Также будут рассмотрены такие вопросы – насколько данный препарат востребован на фармацевтическом рынке, каков бюджет такого исследования, является ли данный проект финансово, ресурсоэффективным.

5.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсо-эффективности и ресурсосбережения

5.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

В данной работе рассматриваются рацемический галодиф, который представляет собой противосудорожный препарат. Таким образом, целевым рынком являются различные медицинские учреждения. Потенциальными потребителями результатов могут быть фармацевтические компании Российской Федерации. В целом сегмент в будущем будет увеличиваться, с повышением количества учреждений, фармацевтических компаний и медицинских центров.

Действующих конкурентов на рынке не имеется.

5.1.2. Анализ конкурентных технических решений.

Анализ конкурентных технических решений с точки зрения ресурсосбережения и ресурсоэффективности проводился в сравнении с уже

известным методами получение энантиомерной смеси рацемического галодифа.

Таблица 5.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Повышение выхода продукта	0,13	5	4	3	0,65	0,52	0,39
2. Улучшение качества продукта	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
3. Расходные коэффициенты по сырью	0,09	4	4	3	0,36	0,36	0,27
4. Безопасность	0,11	3	4	3	0,33	0,44	0,33
5. Экологическая безопасность	0,08	3	3	3	0,24	0,24	0,24
6. Простота в производстве	0,13	5	5	4	0,65	0,65	0,52
7. Воспроизводимость	0,1	5	4	3	0,5	0,4	0,3
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,1	5	5	5	0,5	0,5	0,5
2. Цена	0,1	3	4	4	0,3	0,4	0,4
3. Финансирование научной разработки	0,06	4	5	5	0,24	0,3	0,3
Итого	1	42	42	37	4,27	4,21	3,65

К1 – Получение диастереомерных солей галодифа с R-(+)-камфора сульфокислотой

К2 – Получение диастереомерных солей галодифа с L-(-)-дибензоилвинной кислотой

Проанализировав основные критерии сравнения, можно сделать вывод, что синтез получение диастереомерных солей галодифа с R-(+)-камфора сульфокислотой проводится с получением более высокого выхода продукта. Также данный синтез является более безопасным и простым в производстве.

5.1.3. SWOT- анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 5.2 – SWOT- анализ

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Слабые стороны научно-исследовательского проекта:
	<p>С1. Заявленная экономичность и энергоэффективность технологии.</p> <p>С2. Наличие необходимого оборудования</p> <p>С3. Применение перспективного объекта исследования.</p> <p>С4. Наличие бюджетного финансирования.</p> <p>С5. Квалифицированный персонал.</p>	<p>Сл1. Длительный срок подготовки производства</p> <p>Сл2. Длительный срок проведения анализа</p> <p>Сл3. Необходимое обеспечение должным аппаратурным оформлением</p> <p>Сл4. Большой срок поставок материалов и комплектующий, используемые при проведении научного исследования</p> <p>...</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>В2. Использование инфраструктуры НОЦ Н. М. Кижнера</p> <p>В3. Повышение стоимости конкурентных разработок</p>	<p>Данное исследование проходит с примирением необходимого оборудования и экономически выгодного материала.</p>	<p>Данное исследование происходит в лаборатории при НОЦ Н.М. Кижнера при участие высокотехнических методов, что уменьшая сроки выполнения работы.</p>

<p>Угрозы: У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства У2. Развитая конкуренция технологий производства У3. Введения дополнительных государственных требований к сертификации продукции</p>	<p>Результаты исследования будут иметь большой спрос, что увеличивает финансирование в данном исследовании.</p>	<p>Проблема, для которой проходит данное исследование, прогрессирует, что увеличивает спрос к продукту.</p>
--	---	---

В SWOT- анализе были рассмотрены сильные и слабые стороны проекта. Сильной стороной исследования является современное оборудование и метод анализа, что значительно сокращает время исследования рацемического галодифа. А также объект исследования является перспективным, который имеет широкий спектр применения.

5.2. Планирование научно-исследовательских работ

5.2.1. Структура работ в рамках научного исследования

Комплекс, предполагаемых работ, осуществляется в следующем порядке:

- определить структуру работ в рамках исследования;
- определить участников каждой работы;
- установить продолжительность работ;
- построить график проведения отдельных этапов

исследования.

Примерный порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 3.

Таблица 5.3 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные тапы	№ раб	Содержание работы	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель
Выбор направления исследования	2	Подбор и изучение материалов по теме	Инженер
	3	Выбор направления исследования	Руководитель
	4	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, инженер
Теоретическое и экспериментальное исследование	5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Инженер
	6	Построение макетов (моделей)	Руководитель, инженер
Теоретическое и экспериментальное исследование	7	Подготовка амина для осуществления синтеза	Инженер
	8	Проведение синтеза камфары сульфокислоты с амином для разделения галодифа на энантиомеры	Инженер
	9	Синтез получения галодифа из одного полученного энантиомера	Инженер
Обобщение и оценка результатов	10	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, инженер
Контроль и координирование проекта	11	Контроль качества выполнения проекта и консультирование исполнителя	Руководитель

Оформление отчета по НИР (комплекта документации по ОКР)	12	Технико-экономические расчеты	Инженер, руководитель
	13	Составление пояснительной записки (эксплуатационно-технической документации)	Инженер, руководитель

5.2.2. Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ используется следующая формула:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5}, \quad (4)$$

где $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.;

t_{mini} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

t_{maxi} – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Определение продолжительности работ в рабочих днях производится по формуле:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{Ч_i}, \quad (5)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{\text{ож}i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

5.2.3. Разработка графика проведения научного исследования

Диаграмма Ганта является наиболее удобным и наглядным способом представления графика проведения работ.

Диаграмма Ганта представляет собой отрезки, размещенные на горизонтальной шкале времени. Каждый отрезок соответствует отдельной задаче или подзадаче. Начало, конец и длина отрезка на шкале времени соответствуют началу, концу и длительности задачи.

Для построения графика Ганта, следует, длительность каждой из выполняемых работ из рабочих дней перевести в календарные дни.

Формула для перевода рабочих дней в календаре

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (6)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Формула для расчета коэффициента календарности:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} \quad (7)$$

где: $T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году.

Расчет коэффициента календарности для 5-ти дневной рабочей недели:

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,478 \quad (8)$$

Расчет коэффициента календарности для 6-ти дневной рабочей недели:

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22 \quad (9)$$

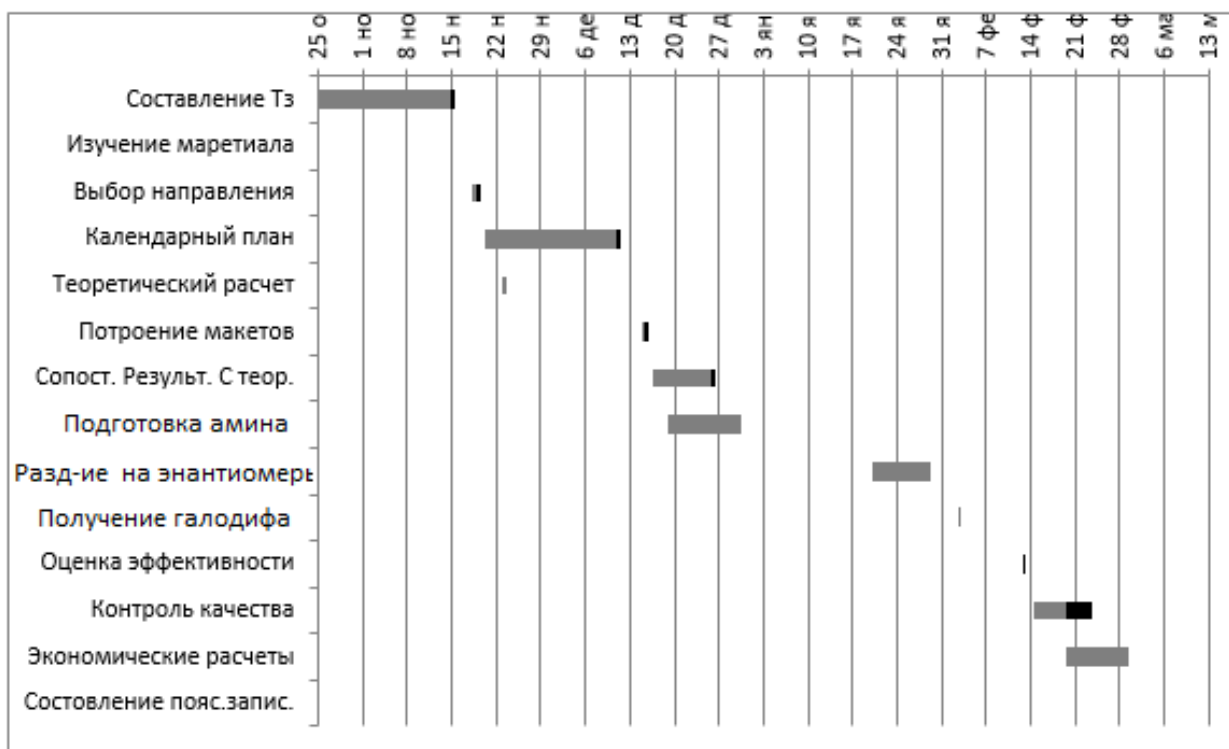
Таблица 5.4 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ						Длительность работ в рабочих днях T_{pi}	Длительность работ в календарных днях T_{ki}		
	t_{\min} , чел-дни		t_{\max} , чел-дни		$t_{\text{ожг}}$, чел-дни					
	инженер	Руководитель	инженер	Руководитель	инженер	Руководитель				
Составление и утверждение технического задания	-	1,5		1		0,5	-	0,5	-	0,61
Побор и изучение материалов по теме	15	-	20	-	17	-	17	-	20,74	
Выбор направления исследования	-	0,5	-	1	-	0,7	-	0,7	-	0,854
Календарное планирование работ по теме	0,5	0,5	1	1	0,7	0,7	0,35	0,35	0,427	0,427
Проведение теоретических расчетов и обоснований	15	-	20	-	17	-	17	-	20,74	-
Построение макетов (моделей)	0,5	0,5	1	1	0,7	0,7	0,35	0,35	0,427	0,427

Продолжение таблицы 5.4

Подготовка амина для осуществления синтеза	5	-	10	-	7,5	-	7,5	-	9,15	-
Проведение синтеза камфары сульфокислоты с амином для разделения галодифа на энантиомеры	7	-	12	-	9,5	-	9,5	-	11,59	
Синтез получения галодифа из одного полученного энантиомера	5	-	10	-	7,5	-	7,5	-	9,15	
Оценка эффективности полученных результатов	0,5	0,5	1,1	1,1	0,7	0,7	0,35	0,35	0,427	0,427
Контроль качества выполнения проекта и консультирование исполнителя	-	2	-	5	-	3,2	-	3,2	-	3,904
Технико-экономические расчеты	2	1	5	2,5	3,2	1,5	3,2	1,5	5	2,5
Составление пояснительной записки (эксплуатационно-технической документации)	7	10	8,2	4	8,2	3,6	8,2	3,6	10	4

После расчета и сведения в таблицу временных показателей проектирования, на основе полученной таблицы строится диаграмма Ганта.



■ - инженер, ■ - руководитель.

Рисунок 5.1 – диаграмма Ганта

Таблица 5.5 – Сводная таблица по календарным дням

	Количество дней
Общее количество календарных дней для выполнения работы	95
Общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер	88
Общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель	7

В результате выполнения подраздела был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей, а также рассчитано количество дней, в течение которых работал каждый из исполнителей.

5.2.4. Бюджет научного исследования

Расчет бюджета научного проекта включает основные стадии затрат, такие как материальные затраты, амортизационные отчисления за использования оборудования, основная и дополнительная заработная плата исполнителей проекта, контрагентные расходы и накладные расходы.

5.2.4.1. Расчет материальных затрат НТИ

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$Z_m = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^m C_i \cdot N_{расxi} , \quad (10)$$

где m – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{расxi}$ – количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м, м² и т.д.);

C_i – цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м² и т.д.);

k_T – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Таблица 5.6 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материал, руб.
(+)-Камфора-сульфооксида	100 г	1	7363,55	4031,31
Этилацетат	100 мл	1	7363,55	7363,55
Уксусная кислота	250 мл	1	2696,12	2696,12
Соляная кислота	500 мл	1	1775,89	1775,89
Этанол	1000 мл	1	7325,54	7325,54
Сульфат натрия	100 г	1	5294,63	5294,63
Тионил хлорид	100 мл	1	3801,48	3801,48
Дихлорметан	25г	1	21388,35	21388,35
Триэтиламин	250 мл	1	3680,41	3680,41
Нитрит натрия	500г	1	1767,57	1767,57
Гипофосфит натрия	250г	1	2380,97	2380,97

Продолжение таблицы 5.6

Муравьиная кислота	5г	1	16142,15	16142,15
Формаид	500г	1	2502,03	2502,03
Цианат нартия	100г	1	1033,10	1033,10
Пластинка для тонкослойной хроматографии	1 уп		3062,5	3062,5
Цилиндр	1 шт		138	138
Штатив	1 шт		1251,2	1251,2
Круглодонная колба	1шт	3	97	334,7
Стакан	1 шт		169,1	169,1
Разделительная воронка	1 шт		328,9	328,9
Колба бунзена	1 шт		1265	1265
Воронка Шотта	1 шт		941,8	941,8
Итого				86312,26

5.2.4.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данный раздел были включены все затраты, потраченные на оборудование, используемого при выполнении исследования и имеющегося в лаборатории 311, 2 корпуса ТПУ, учитывается в виде амортизационных отчислений.

Амортизационные отчисления рассчитываются в виде амортизации по формуле:

$$E_{ам} = (\sum K_{обі} * N_{амі} * T_{обі}) / (365 * 100) \quad (11)$$

где $K_{обі}$ – стоимость ед. прибора или оборудования, руб.;

$N_{амі}$ – норма амортизации прибора или оборудования, %;

$T_{обі}$ – время использования оборудования, дни.

Расчет затрат по данной статье и стоимость оборудования, имеющегося в научно-технической организации, представлены в таблице

Таблица 5.7 – Расчет затрат на спецоборудование

Наименование оборудования	$K_{обі}$, руб	$T_{обі}$, руб	$N_{амі}$, %	$E_{ам}$, руб
Хромато-масс спектр Agilent 5975C	4700000	3	11	4249,32
Весы аналитические HTR-120CEShinko	-	5	-	-
Испаритель ротационный типа RV- 06MLI-BIKA	149250	5	11	224,90
Магнитное перемешивающее устройство NiedolphMRHie- TecPackage	-	30	-	-
Итого	4474,22			

5.2.4.3. Основная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ.

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (12)$$

где: $Z_{осн}$ – основная заработная плата;

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{осн}$).

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p, \quad (13)$$

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

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (табл. 5.5);

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (14)$$

где: $Z_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 5.10).

Таблица 5.8 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	44	48
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	56	28
- невыходы по болезни	5	11
Действительный годовой фонд рабочего времени	246	278

$k_{\text{дон}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,13)

Таблица 5.9 – Расчёт основной заработной платы

Исполнители НИ	$Z_{\text{мс}}, \text{руб}$	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	$k_{\text{р}}$	$Z_{\text{м}}, \text{руб}$	$Z_{\text{дн}}, \text{руб}$	$T_{\text{р}}, \text{раб.дн.}$	$Z_{\text{осн}}, \text{руб}$
Руководитель	33664	0,3	0,2	1,3	43763,2	1813,3	4	7253,18
Инженер	26300	0,3	0,2	1,3	34190	1377,44	65	89533,53
Итого:								96786,71

5.2.4.4. Дополнительная заработная плата

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

Для руководителя:

$$З_{\text{доп}} = 0.15 \cdot 7253,18 = 1087,97$$

Для инженера:

$$З_{\text{доп}} = 0.15 \cdot 89533,53 = 13430,03$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,15).

5.2.4.5. Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$З_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}), \quad (15)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).
Общая ставка взносов составляет в 2020 году – 30% (ст. 425, 426 НК РФ).

Для руководителя:

$$З_{\text{внеб}} = 0,3 \cdot (7253,18 + 1087,97) = 2502,34$$

Для инженера:

$$З_{\text{внеб}} = 0,3 \cdot (89533,53 + 13430,03) = 30889,07$$

Таблица 5.10 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель проекта	7253,18	1087,97
Инженер	89533,53	13430,03

Коэффициент отчисления во внебюджетные фонды	0,3
Итого: 33391,4	

5.2.4.6. Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты, не попавшие в предыдущие статьи расходов: оплата отопления, освещения и ремонт основного и вспомогательного оборудования, канцелярские принадлежности, использование компьютера с лицензионным ПО, услуги связи и интернета.

Величина накладных расходов определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 7) \cdot k_{\text{нр}} \quad (16)$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

$$Z_{\text{накл}} = (96786,71 + 1087,98 + 13430,03 + 33391,4) \cdot 0,16 = 23151,37$$

5.2.4.7. Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Таблица 5.11 – Расчет бюджета затрат НИИ

Наименование статьи	Сумма, руб.
Материальные затраты	86312,26
Амортизационные отчисления	4474,22
Основная заработная плата	96786,71
Дополнительная заработная плата	14518
Отчисления во внебюджетные фонды	33391,4
Накладные расходы	23151,37
Итого	258633,96

5.3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности представлен в виде таблицы.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (17)$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{ri} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в разгах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в разгах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Таблица 5.12 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2
1. Повышение экологичности	0,25	3	3
2. Улучшение свойств продукта	0,25	4	4
4. Энергосбережение	0,25	5	5
5. Ресурсосбережение	0,25	4	3
ИТОГО	1	4	3,75

Исп.1 – Получение диастереомерных солей галодифа с R-(+)-камфора сульфокислотой

Исп.2 – Получение диастереомерных солей галодифа с L-(–)-дибензоилвинной кислотой

Расчет интегрального показателя для разрабатываемого проекта:

$$I_{тек.} = 3*0,25 + 4*0,25 + 5*0,25 + 4*0,25 = 4; \quad (18)$$

$$I_{p-исп2} = 3*0,25 + 4*0,25 + 5*0,25 + 3*0,25 = 3,75; \quad (19)$$

Расчет интегрального показателя разработки:

$$I_{финр}^{тек.} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{24411596}{311316} = 0,78 \quad (20)$$

$$I_{финр}^{исп.2} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{311316}{311316} = 1 \quad (21)$$

Расчет интегрального показателя эффективности:

$$I_{тек.} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр}^{исп.1}} = \frac{4}{0,78} = 5,1 \quad (22)$$

$$I_{исп.2} = \frac{I_{p-исп2}}{I_{финр}^{исп.2}} = \frac{3,75}{1} = 3,75 \quad (23)$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{тек.}}{I_{исп.2}} = \frac{5,1}{5,1} = 1 \quad (24)$$

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{3,75}{5,1} = 0,73 \quad (25)$$

Таблица 5.13 – Сводная таблица показателей оценки ресурсоэффективности

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,78	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4	3,75
3	Интегральный показатель эффективности	5,1	3,75
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,73

В результате анализа данного раздела можно сделать следующие выводы:

- Результатом проведенного анализа конкурентных технических решений является выбор одного из вариантов реализации устройства, как наиболее предпочтительного и рационального, по сравнению с остальными.
- Составлен бюджет проектирования, позволяющий оценить затраты на реализацию проекта, который составляет 258633,96 руб.
- Был разработан график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, который позволил спланировать рабочее время исполнителей. Были проведены: общее количество календарных дней для пополнения работы – 95; общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер – 88 и общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель - 7.
- По факту оценки эффективности ИР, можно сделать выводы:
- Значение интегрального финансового показателя ИР составляет 0,78, что является показателем того, что ИР является финансово выгодной, по сравнению с аналогом;

- Значение интегрального показателя ресурсоэффективности ИР составляет 4, по сравнению с 3,75;
- Значение интегрального показателя эффективности ИР составляет 5,1, по сравнению с 3.75, и является наиболее высоким, что означает, что техническое решение, рассматриваемое в ИР, является наиболее эффективным вариантом исполнения.