

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
Разработка водорастворимой формы галодифа

УДК 66.061.16:615.213

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д71	Самсонова Виктория Алексеевна		10.06.2021

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ст. преподаватель НОЦ Н.М. Кижнера	Куксёнок В.Ю.	К.Х.Н.		10.06.2021

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.		09.06.2021

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ассистент	Черемискина М.С.	-		07.06.2021

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19.03.01 Биотехнология	Лесина Ю.А.	К.Х.Н.		10.06.2021

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

Л 25.01.2021
(Подпись) (Дата)

Лесина Ю.А.
(Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д71	Самсоновой Виктории Алексеевне

Тема работы:

Разработка водорастворимой формы галодифа

Утверждена приказом директора (дата, номер)

34-53/с от 03.02.2021

Срок сдачи студентом выполненной работы:

06.06.2021

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объектом исследования является комплекс
<p><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>препарата галодиф с казеинатом натрия. Задачи исследования: наработка галодифа; разработка оптимальной методики получения комплекса галодифа с казеинатом натрия; исследование растворимости полученного комплекса в различных средах.</p>


<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Перечень разделов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Литературный обзор; 2. Объект и методы исследования; 3. Экспериментальная часть; 4. Обсуждение результатов; 5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; 6. Социальная ответственность; 7. Выводы.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Нет</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------


<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Спицына Л. Ю., доцент ОСГН ШБИП ТПУ, к.э.н.</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Черемискина М.С., ассистент</p>

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	<p>25.01.2021</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ст. преподаватель НОЦ Н.М. Кижнера	Куксёнок В.Ю.	К.Х.Н.		25.01.2021

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д71	Самсонова Виктория Алексеевна		25.01.2021

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д71	Самсоновой Виктории Алексеевне

Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение школы (НОЦ)	им. 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	Стоимость материальных ресурсов, специального оборудования в соответствии с рыночными ценами г. Томска. Тарифные ставки исполнителей по единой для бюджетных организаций тарифной сетке.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование.
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; Технология QuaD; SWOT – анализ
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Структура работ, определение трудоемкости, разработка графика работ
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):

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

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
	Самсонова Виктория Алексеевна		02.02.21.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д71	Самсоновой Виктории Алексеевне


Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение (НОЦ)	им. Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Тема ВКР:


Разработка водорастворимой формы галодифа	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Объект исследования: противосудорожный препарат «Галодиф».</p> <p>Область применения: медицина.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<p>Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018)</p> <p>ГОСТ 12.2.049-80 ССБТ. Оборудование производственное. Общие эргономические требования.</p> <p>ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).</p>
<p>2. Производственная безопасность:</p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p><u>Вредные факторы:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Повышенная или пониженная температура воздуха рабочей зоны. 2. Повышенный уровень шума. 3. Недостаточная освещенность рабочей зоны. <p><u>Опасные факторы:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Воздействие ядовитых веществ на человека. 2. Контакт с парами бензола и толуола. 3. Контакт с оксидами серы и азота. 4. Контакт с агрессивными жидкостями, такими как щелочи или кислоты.
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<p>Атмосфера: выброс газов и вредных веществ.</p> <p>Литосфера: захоронивание отходов химической промышленности на полигонах.</p> <p>Гидросфера: слив вредных органических веществ в водоемы.</p>

4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	Возможные ЧС: наводнения, ураганы, лесные пожары, обрушение зданий и сооружений, аварии с выбросом СДЯВ и АХОВ Наиболее типичная ЧС: аварии с выбросом СДЯВ и АХОВ, взрывы.
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина Мария Сергеевна	-		09.02.2021

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д71	Самсонова Виктория Алексеевна		01.02.2021

Реферат

Выпускная квалификационная работа 83 с., 6 рис., 33 табл., 35 источников.

Ключевые слова: галодиф; бензгидрилмочевины; антиконвульсант; повышение водорастворимости; казеинат натрия.

Объектом исследования является комплекс препарата галодиф с казеинатом натрия.

Цель работы – разработка водорастворимой фармацевтической композиции препарата галодиф с казеинатом натрия.

В процессе исследования проводилось: изучение литературы по методам повышения водорастворимости лекарственных средств; синтез галодифа; получение комплекса препарата галодиф с казеинатом натрия и исследование его растворимости; расчёт проектного бюджета на реализацию проекта; выявление опасных и вредных факторов, влияющих на жизнь и здоровье исполнителей работы, а также на окружающую среду.

В результате исследования разработан метод получения комплекса галодифа с казеинатом натрия; разработан метод количественного определения галодифа методом ВЭЖХ; определена максимальная растворимость полученного комплекса в водных средах.

Область применения: медицина, фармацевтическая промышленность.

Значимость работы: разработанный метод получения комплекса препарата галодиф с казеинатом натрия в может быть использован для получения жидкой формы антиконвульсанта.

В будущем планируется проведение биологических испытаний полученной фармацевтической композиции.

Определения, сокращения, нормативные ссылки

Сокращения:

АХБФ – аминохлорбензофенон;

БГМ – бензгидрилмочевина;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИК – инфракрасная спектроскопия;

ЛВЖ – легковоспламеняющиеся жидкости;

МХБГА – *мета*-хлорбензгидриламин;

НТИ – научно-техническое исследование;

ООП – основная образовательная программа;

ПДК – предельно допустимая концентрация;

СО – социальная ответственность;

ССДЛ – самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

ЧС – чрезвычайная ситуация;

ЭЧ – экономическая часть.

Оглавление

Введение	14
1. Методы повышения растворимости лекарственных средств	16
1.1. Самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (ССДЛ)	18
1.2. Мицеллярная солубилизация лекарственных средств	19
1.3. Повышение растворимости веществ за счет образования водорастворимых солей	20
1.4. Сокристалльный метод	20
1.5. Микронизация	21
1.6. Применение ультразвуковых колебаний	21
1.7. Доставка лекарственных средств с помощью белков	22
2. Объект и методы исследования	25
3. Экспериментальная часть	26
3.1. Получение мета-хлорбензофенона	26
3.2. Получение мета-хлорбензгидрилформамида. Восстановительное аминирование по Лейкарту-Валлаху.	26
3.3. Получение мета-хлорбензгидриламина гидрохлорида.	27
3.4. Получение мета-хлорбензгидрилмочевины (галодифа).	27
3.5. Получение комплекса казеинат натрия – галодиф.	28
4. Результаты проведенного исследования	29
4.1. Синтез галодифа	29
4.2. Получение водорастворимой формы галодифа	31
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	38
5.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследования	38
5.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования	38
5.1.2. Анализ конкурентных технических решений	39
5.1.3. Технология QuaD	41
5.1.4. SWOT – анализ	42
5.2. Планирование научно-исследовательских работ	46
	11

5.2.1. Структура работ в рамках научного исследования	46
5.2.2. Определение трудоемкости выполнения работ	47
5.2.3. Разработка графика проведения научного исследования	48
5.2.4. Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	54
5.2.4.1. Расчет материальных затрат НТИ	54
5.2.4.2. Расчет затрат на оборудование для экспериментальных работ	56
5.2.4.3. Основная заработная плата исполнителей	57
5.2.4.4. Дополнительная заработная плата исполнителей	59
5.2.4.5. Отчисления во внебюджетные фонды	59
5.2.4.6. Накладные расходы	60
5.2.4.7. Бюджетная стоимость НТИ	60
5.3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	61
5.3.1. Интегральный показатель финансовой эффективности исследования	61
5.3.2. Интегральный показатель ресурсоэффективности	62
5.3.3. Интегральный показатель эффективности	63
Выводы по разделу	64
6. Социальная ответственность	66
6.1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	66
6.1.1. Специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства	67
6.1.2. Проектирование рабочей зоны.	68
6.2. Производственная безопасность	68
6.2.1. Анализ вредных и опасных факторов производственной среды	68
6.2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия выявленных факторов	70
6.2.2.1. Неблагоприятные условия микроклимата	70
6.2.2.2. Повышенный уровень шума	71
	12

6.2.2.3. Недостаточная освещенность рабочей зоны	72
6.2.2.4. Повышенное электрическое напряжение	72
6.2.2.5. Опасное воздействие химических веществ	73
6.3. Экологическая безопасность	76
6.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях	77
Выводы по разделу	78
Выводы	79
Список использованной литературы	80

Введение

Производные мочевины – перспективный класс биологически активных веществ. Как правило, эти вещества малотоксичны и при этом обладают широким спектром фармакологической активности. Одно из таких веществ – противосудорожный препарат галодиф, разработанный на базе НОЦ им. Н.М. Кижнера Томского политехнического университета.

Галодиф представляет собой нециклическое производное мочевины (1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил] мочевины). В отличие от предшественников, он сам является действующим веществом, не требующим трансформации в печени. Это значительно снижает его токсичность и уменьшает побочные эффекты.

Препарат обладает широким спектром противоэпилептического действия. При его применении наблюдается положительный терапевтический эффект, выражающийся в прекращении или урежении припадков. Препарат имеет малую токсичность и хорошую переносимость, не вызывает осложнений.

Однако, несмотря на все преимущества, галодиф имеет недостаток: он практически не растворяется в воде (растворимость менее 1 мг/мл). Известно, что жидкие лекарственные формы обладают более высокой биодоступностью за счёт быстрого всасывания, поэтому получение водорастворимой формы препарата является актуальной задачей.

Целью данной работы является разработка водорастворимой фармацевтической композиции препарата галодиф с казеинатом натрия.

Для достижения указанной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Нарботка галодифа;
2. Разработка оптимальной методики получения комплекса галодифа с казеинатом натрия;

3. Исследование растворимости полученного комплекса в различных средах.

Научная новизна: впервые был получен комплекс галодифа с казеинатом натрия.

Практическая значимость: разработанный водорастворимый комплекс может быть использован для создания жидкой формы антиконвульсанта галодиф.

1. Методы повышения растворимости лекарственных средств

В наши дни существует большое количество различных лекарственных средств. Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступают в контакт с организмом человека, проникая в органы и ткани с целью профилактики, диагностики, лечения заболевания, а также реабилитации. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Все лекарственные средства имеют свою лекарственную форму, то есть состояние, при котором достигается необходимый эффект. Условно лекарственные формы разделяют на четыре группы: твердые, жидкие, мягкие и газообразные. К твердым лекарственным формам относят таблетки, капсулы, микрокапсулы, пеллеты, порошки, гранулы, драже, брикеты и прочие. В эту же группу входят и всевозможные сборы, составленные из нескольких видов лекарственного растительного сырья. В качестве примеров жидких лекарственных форм можно привести растворы, суспензии, сиропы, капли, эмульсии, настойки, экстракты, эликсиры. К мягким формам относятся мази, кремы, гели, линименты, пасты, суппозитории (свечи, pessaries и другие); газообразные – средства для ингаляционного наркоза, аэрозоли, спреи [1].

За последние 10-20 лет наука о лекарствах и их производство шагнули далеко вперед. Создано множество новых лекарственных средств, и теперь перед учеными стоит задача выявить для каждого из них свою эффективную форму, которая будет определять его биодоступность. Различия в биодоступности лекарственных форм могут иметь клиническое значение. В некоторых случаях встает вопрос о том, что полученное вещество будет эффективно в жидкой форме, но в то же время оно не растворимо в воде.

Известно, что жидкие лекарственные формы имеют ряд преимуществ:

- Высокая биодоступность за счёт быстрого всасывания и скорого лечебного эффекта;

- Отсутствие вредного воздействия на слизистые оболочки, а также на органы ЖКТ;
- Удобство применения.

Таким образом, растворимость является одной из важнейших характеристик фармацевтической субстанции. В настоящее время до 40% синтезируемых фармацевтических субстанций составляют вещества, которые характеризуются плохой растворимостью в воде, что в свою очередь создает определенные сложности при разработке лекарственных форм. В таком случае возникает новая задача повышения растворимости вещества с помощью известных методик [3].

Методы повышения растворимости можно классифицировать следующим образом:

1. Химические;
2. Физические;
3. Физико-химические;
4. Технологические приёмы.

Перечисленные методы имеют свои преимущества и недостатки. Часто, применения технологических приёмов в виде измельчения веществ или физических методов в виде создания твёрдых дисперсных частиц являются неэффективными. В таких случаях прибегают к химическим и физико-химическим методам повышения растворимости, то есть к модификации структуры соединения.

Фармацевтическая промышленность в основном сосредоточена на снижении токсичности и побочных эффектов лекарств, поэтому представлять опасность могут не только сами действующие вещества, но и несущие системы. Данный факт также необходимо учитывать при выборе оптимального метода повышения растворимости для конкретного вещества.

Таким образом, встаёт вопрос о максимальной безвредности несущих систем, и об их применимости к тем или иным лекарственным средствам. На данный момент эффективным и безопасным вариантом для транспортировки

лекарственных средств являются белки. Благодаря наличию множества функциональных групп, доступных для модификаций, а также за счёт биоразлагаемости, белки являются более лучшими носителями лекарственных средств по сравнению с неорганическими веществами [8].

В данной работе рассмотрены основные и часто-используемые методы повышения растворимости лекарственных средств.

1.1. Самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (ССДЛ)

Самоэмульгирующиеся композиции представляют собой изотропные смеси масел, поверхностно-активных веществ и ко-поверхностно-активных веществ, которые спонтанно эмульгируются в водной среде при условии слабого перемешивания. Данные композиции, являющиеся липидными формами размером от 100 нм, обладают способностью увеличивать биодоступность гидрофобных лекарственных веществ [2].

Самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств разрабатываются следующим образом [2]:

1. Изучение растворимости лекарственного вещества во вспомогательных веществах. На данном этапе проводится скрининг вспомогательных веществ, которые используются для разработки самоэмульгирующихся средств. С этой целью определяется растворимость лекарственного вещества в вододиспергируемых ПАВ, водонерастворимых ПАВ, масляных фазах и соразтворителях.

2. Построение фазовых диаграмм масла, ПАВ и ко-ПАВ или соразтворителя и воды. Построение проводится методом титрования.

3. Приготовление самоэмульгирующихся систем с лекарственными веществами. На основании полученных фазовых диаграмм выбирается оптимальное соотношение вспомогательного вещества – масляной фазы и ПАВ, при котором достигается наибольшая зона микроэмульсии.

4. Далее проводят оценку показателей качества полученной самоэмульгирующейся системы. Для этого полученные микроэмульсии

выдерживают 8 часов при комнатной температуре и наблюдают любые признаки фазового разделения или осаждения лекарственных веществ.

5. Последним этапом разработки является изучение стабильности самоэмульгирующейся системы. Для этого ее помещают в стеклянный светозащитный флакон при определенной температуре и влажности на 3 месяца. После данного срока проверяют такие параметры, как размер частиц, содержание лекарственного вещества и процент высвобождения.

1.2. Мицеллярная солюбилизация лекарственных средств

Известно, что поверхностно-активные вещества играют жизненно важную роль во многих процессах, представляющих интерес как в фундаментальной, так и в прикладной науке.

Одним из важных свойств поверхностно-активных веществ является образование коллоидных кластеров в растворах, известных как мицеллы, которые имеют особое значение в фармакологии из-за их способности повышать растворимость малорастворимых веществ в воде.

Известно, что мицеллы имеют анизотропное распределение воды в пределах своей структуры. Другими словами, концентрация воды уменьшается с поверхности по направлению к сердцевине мицеллы, с полностью гидрофобным ядром. Следовательно, пространственное положение солюбилизированного лекарственного средства в мицелле будет зависеть от его полярности: неполярные молекулы будут солюбилизированы в мицеллярном ядре, а вещества с промежуточной полярностью будут распределены вдоль молекул поверхностно-активного вещества в определенных промежуточных положениях.

Мицеллярные системы могут солюбилизировать плохо растворимые лекарственные препараты и тем самым повысить их биодоступность. Они могут оставаться в крови достаточно долго, для того чтобы обеспечить постепенное скопления в нужной области, а их размеры позволят им накапливаться в местах с негерметичной сосудистой системой. В данном

контексте солюбилизацию можно определить, как самопроизвольное растворение вещества путем обратимого взаимодействия с мицеллами поверхностно-активного вещества в воде с образованием термодинамически стабильного изотропного раствора со сниженной термодинамической активностью солюбилизированного материала [4].

1.3. Повышение растворимости веществ за счет образования водорастворимых солей

Многие лекарственные и биологически активные вещества имеют малую растворимость в воде. Вместе с тем многие из них обладают кислотными или основными свойствами. Поэтому часто указанные продукты выпускаются в виде солей: лекарственные вещества, имеющие основной характер, - в виде гидрохлоридов, а органические кислоты - в виде солей металлов или органических оснований [5].

Данный метод повышения растворимости достаточно распространен в фармацевтической промышленности, но существуют такие исключения, как вещества, не образующие солей.

1.4. Сокристалльный метод

Размер частиц лекарственного вещества, который имеет решающее значение для скорости растворения лекарственного средства, зависит от условий кристаллизации и от методов измельчения. Методы измельчения могут давать частицы, которые являются сильно гетерогенными и заряженными, что может вызвать проблемы при дальнейшей обработке и получении продукта.

В связи с этим разрабатываются методы получения кристаллов лекарственных вещества с четко определённым распределением частиц по размерам, кристаллической форме, поверхностью и значением поверхностной энергии.

Сокристалльный метод предлагает пути улучшения растворимости и скорости растворения, которые основаны на процессе кристаллизации и

молекулярных свойств субстанции лекарственного вещества. В процессе кристаллизации возможно включение молекул растворителя внутри решетки. Скорость растворения и растворимость лекарственных средств могут различаться для разных сольватов [6].

1.5. Микронизация

Известно, что биодоступность лекарственных средств напрямую зависит, главным образом, от размера и морфологии частиц. Увеличение удельной поверхности частиц, в свою очередь, приводит к повышению растворимости. Для этого используются различные методы микронизации такие как: измельчение, кристаллизация, распылительная сушка и т.д.

Хотя традиционные технологии измельчения приводят только к первичным химическим изменениям вещества, однако, имеют свои недостатки: получение крупных частиц или возможное разрушение вещества из-за термического или механического воздействия [9].

1.6. Применение ультразвуковых колебаний

Ультразвук находит применение во многих операциях биотехнологии, таких как: экстракция, растворение, получение эмульсий, суспензий и т.д. При этом химическая стабильность молекул определяется путём сравнения ИК- и УФ-спектров озвученных и исходных образцов.

Любые технологические процессы, которые не нарушают химической устойчивости лекарственных средств, быстро находят широкое применение в фармации. Ультразвук с этой точки зрения применим не для всех веществ. Одни препараты под действием ультразвуковых волн теряют свои свойства, другие, наоборот, становятся более активными, а третьи могут оставаться нейтральными.

Большинство лекарственных средств – сложные молекулы, состоящие из колец и радикалов. При прохождении ультразвуковой волны через такую молекулу ее легкая часть будет колебаться в резонансе с частотой волны, а тяжелая часть станет отставать. Таким образом, в результате образующихся

сил трения, значительно превосходящих силы химической связи, произойдет разрыв цельной молекулы вещества. Это непосредственно влечёт за собой образование новых молекул и гомогенизацию обрывков [10].

Говорить об эффективности применения ультразвуковых колебаний можно только для отдельно взятых веществ.

Например, молекулы углеводов, такие как глюкоза, фруктоза, сахароза, трипсин и т.д., распадаются до более простых веществ; крахмал распадается до декстрина [10]. Антибиотики, например, тетрациклин или мономицин, наоборот, увеличивают антибактериальную активность после озвучивания [11].

1.7. Доставка лекарственных средств с помощью белков

Уже было отмечено, что белки являются оптимальным вариантом для доставки лекарственных средств с точки зрения безопасности, безвредности и эффективности за счёт своей природы происхождения.

Для создания композиций с лекарственным средством могут быть применены разные белки, однако наиболее распространены такие носители как альбумин, желатин, коллаген и казеин [12].

Альбумин достаточно часто применяется в качестве доставщика лекарственных средств, так как многие исследования подтверждают устойчивое высвобождение препаратов с максимальной терапевтической эффективностью по сравнению с исходными формами [12].

Коллаген и желатин в качестве носителей показывают более низкие результаты в исследованиях. Например, при апробировании данных белков на лекарствах для офтальмологического применения из-за слезотечения капли оставались на поверхности глаза всего несколько минут, что приводило к плохой биодоступности [12].

Казеин – основной молочный белок, который является неотъемлемой частью ежедневного рациона во многих частях мира, обладает уникальными

физико-химическими свойствами и является хорошим кандидатом для приготовления новых систем доставки лекарственных средств [7].

К сегодняшнему дню проведено множество различных исследований с использованием белка казеина в качестве доставщика лекарственных средств.

В статье [13] описаны методы образования комплексов β -казеина с транс- и цис- изомерами биологически активного вещества ресвератрола. Ресвератрол проявляет наибольшую активность в качестве транс-изомера, в свою очередь результаты исследований показывают способность β -казеина связывать два изомера одновременно с образованием комплексов белок-дидианд, что способствует задержке изомеризации транс-ресвератрола. Данные исследования показывают эффективность использования белка казеина в качестве основного компонента для разработки систем доставки лекарственных средств.

В следующей статье [7] указывается наблюдение увеличения биодоступности препарата с использованием казеина относительно чистого препарата фенитоина (5,5-дифенилгидантоина).

Фенитоин – противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных гидантоина, оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта, также используется как антиаритмическое средство и мышечный релаксант [14].

В ходе исследований было установлено, что скорость высвобождения лекарственного вещества из массы, содержащей казеинат натрия и микрокристаллическую целлюлозу выше по сравнению с его высвобождением из чистой формы вещества. Анализы показали, что растворимость препарата повышалась казеинатом натрия. Казеин уменьшал степень набухания матриц и ускорил скорость эрозии, не изменяя при этом растворения.

Таким образом, ряд коллоидных систем на основании казеина, таких как мицеллы и наночастицы, являются перспективными носителями для биоактивных молекул [7].

На растворимость комплексов, которые может образовывать казеин с биологическими активными веществами, также влияет водородный показатель pH. Так, в статье [15] указывается влияние различной среды на растворение наноконлекса казеин-хитозан. Данный наноконкомплекс используется в исследовании в качестве носителя для бипиридина морфолина дитикарбамата Pt (II) – нового лекарственного средства на основе платины для лечения рака. Результаты показывают, что при определённых значениях pH (5,7 и 6,2) казеин и хитозан имели противоположные заряды, что способствовало стабильности и растворимости наноконкомплексов. Исследуемые частицы осаждаются при pH = 7 из-за нерастворимости хитозана. А при pH = 3 обе молекулы имеют положительный заряд, их агрегаты диссоциируют, в то время как свободное лекарственное средство осаждается.

Таким образом белок казеин, образуя различные комплексы с биологически активными веществами, проявляет себя как перспективный носитель лекарственных средств.

2. Объект и методы исследования

Объектом исследования в настоящей работе является комплекс препарата галодиф с казеинатом натрия.

Анализ полученных соединений проводился на хроматографе Agilent 1200 Compact LC с детектором УФ поглощения, хроматографической аналитической колонкой из нержавеющей стали. Условия хроматографирования: хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером 150 x 4,6 мм, заполненная сорбентом Zorbax Extend, C-18 с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза (ПФ): ацетонитрил-вода (градиентное элюирование, соотношение ацетонитрил-вода в начале анализа 0%: 100%; в конце анализа 100%: 0%); скорость потока ПФ: 1 мл/мин; время проведения анализа: 10 мин; УФ-детектирование при длине волны 230 нм; объем вводимой пробы – 20 мкл.

Ход реакций контролировали методом тонкослойной хроматографии (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, а также качественными реакциями на реактив Эрлиха.

Температура плавления определялась на приборе для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo).

Сравнение полученных веществ проводилось посредством инфракрасной спектроскопии на настольном ИК-спектрометре Agilent Cary 630.

Характеристика использованных веществ:

2-амино-5-хлорбензофенон использовался технический с предварительной очисткой.

Этанол, уксусная кислота, соляная кислота, нитрит натрия, муравьиная кислота, формамид, толуол, цианат натрия использовались марки «хч» без предварительной очистки.

Казеинат натрия использовался пищевой без предварительной очистки.

5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Исследования в области повышения растворимости лекарственных средств являются перспективной отраслью биотехнологии. В настоящее время рынок фармацевтической продукции растёт, поэтому проблема увеличения растворимости веществ, и как следствие увеличение их биодоступности, является актуальной.

Объектом исследования ВКР является противосудорожный препарат галодиф, разработанный на базе НОЦ им. Н.М. Кижнера ТПУ, а в результатах экспериментов могут быть заинтересованы многие потенциальные потребители.

Таким образом данный раздел является важной неотъемлемой частью ВКР, целью которого является оценка перспективности научной разработки, а также её коммерческой ценности.

Достижение цели обеспечивается решением ряда задач:

1. Оценка коммерческого потенциала разработки;
2. Планирование научно-исследовательской работы;
3. Расчёт бюджета научно-исследовательской работы;
4. Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.

5.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследования

5.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Экспериментальная часть ВКР основана на синтезе противосудорожного препарата галодифа, изучении его свойств и исследованиях его растворимости с целью увеличения биодоступности.

В настоящее время около 40% выпускаемых лекарственных средств плохо растворимы в воде, это создает определённые сложности при разработке лекарственных форм и выведения лекарства на рынок.

Целевой рынок представлен в таблице 6. Потенциальными потребителями результатов исследований являются фармацевтические предприятия и научно-исследовательские лаборатории.

Таблица 6 – Карта сегментирования рынка.

Критерии сегментирования		Вид компании			
		Лаборатории органического синтеза	Химические лаборатории	Лаборатории медицинского направления	Фармацевтические предприятия
Размер компании	Крупные	В большей степени заинтересованы	Заинтересованы	В большей степени заинтересованы	В большей степени заинтересованы
	Средние	В большей степени заинтересованы	Заинтересованы	В большей степени заинтересованы	В большей степени заинтересованы
	Малые	В большей степени заинтересованы	Заинтересованы	В большей степени заинтересованы	В большей степени заинтересованы

Таким образом, главными сегментами рынка являются лаборатории как химического, так и медицинского направления, а также фармацевтические предприятия.

5.1.2. Анализ конкурентных технических решений

Для наглядности анализ конкурирующих разработок проводится с помощью оценочной карты, которая представлена в таблице 7.

В качестве конкурентов были выбраны иные известные методы повышения растворимости веществ.

K_1 – метод повышения растворимости путём солеобразования;

K_2 – сокристалльный метод.

Технические критерии оценки для сравнения конкурентных решений были выбраны следующие:

- **Безопасность:** повышение растворимости лекарственного средства и увеличение его биодоступности в организме человека должно сводить к минимуму нежелательные побочные эффекты, которые могут возникнуть при употреблении лекарства в том или ином виде.
- **Доступность реагентов:** стоимость, наличие и сроки доставки исходных веществ для синтеза прямым образом влияют на исследования.
- **Простота синтеза:** от времени проведения тех или иных реакций, а также от количества стадий синтеза зависит продолжительность исследований и конечная стоимость продукта.
- **Конечная водорастворимость:** показывает эффективность метода применительно к конкретному препарату.
- **Биодоступность полученного вещества:** показывает эффективность действия полученного конечного продукта на организм человека.

Таблица 7 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений.

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность			
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}	
Технические критерии оценки эффективности								
1	Безопасность	0,176	5	4	5	0,88	0,704	0,88
2	Доступность реагентов	0,079	5	5	3	0,395	0,395	0,237
3	Простота синтеза	0,065	4	5	3	0,26	0,325	0,195
4	Конечная водорастворимость	0,184	4	1	4	0,736	0,184	0,736
5	Биодоступность полученного вещества	0,199	4	1	4	0,796	0,199	0,796
Экономические критерии оценки эффективности								
1	Стоимость внедрения	0,117	3	4	2	0,351	0,468	0,234
2	Конкурентоспособность	0,048	5	3	4	0,24	0,144	0,192
3	Финансирование	0,132	4	5	3	0,528	0,66	0,396
ИТОГО		1	34	28	28	4,186	1,807	3,666

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i,$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Исходя из полученной таблицы, можно сделать вывод о конкурентоспособности исследуемого по сравнению с как за счёт, так и за счёт.

Исходя из таблицы 7, исследуемый метод повышения растворимости лекарственных средств является конкурентоспособным по сравнению с альтернативными способами. Возможно, стоимость внедрения полученного продукта будет не самой низкой, но за счёт своей безопасности, доступности и эффективности действия разрабатываемый проект имеет большое преимущество перед конкурентами.

5.1.3. Технология QuaD

Технология QuaD (QUalityADvisor) позволяет оценить качество нового продукта и его рентабельность на рынке. Основываясь на данных, которые будут получены в этом анализе, делается вывод о целесообразности вложений средств в данный проект и в направления ее дальнейшего улучшения.

В таблице 8 приведены рассчитанные значения средневзвешенной величины для показателей оценки качества разработки и оценки коммерческого потенциала работы.

Таблица 8 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок).

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы	Максимальный балл	Относительное значение (3/4)	Средневзвешенное значение (5x2)	
1	2	3	4	5	6	
Показатели оценки качества разработки						
1	Простота синтеза	0,183	80	100	0,8	0,146

Продолжение таблицы 8.

2	Конечная водорастворимость	0,207	71	100	0,71	0,147
3	Биодоступность полученного вещества	0,215	73	100	0,73	0,157
Показатели оценки коммерческого потенциала разработки						
1	Конкурентноспособность	0,114	92	100	0,92	0,105
2	Финансирование	0,132	85	100	0,85	0,122
3	Перспективность	0,149	95	100	0,95	0,142
ИТОГО:		1	496	600		0,819

Оценка качества и перспективности по технологии QuaD определяется по формуле:

$$P_{cp} = \sum V_i \cdot B_i,$$

где P_{cp} – средневзвешенное значение показателя качества и перспективности научной разработки;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – средневзвешенное значение i -го показателя.

Значение показателя P_{cp} получилось 0,819, что говорит о перспективности конечного продукта исследования.

5.1.4. 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.

Первым этапом проведения анализа является описание сильных и слабых сторон проекта, а также выявление возможностей и угроз для его реализации. Все описания представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Матрица SWOT.

	<p>Сильные стороны проекта: С1. Безопасность. С2. Эффективность конечного продукта. С3. Наличие необходимого оборудования для синтеза. С4. Доступность реагентов. С5. Квалифицированный персонал.</p>	<p>Слабые стороны проекта: Сл1. Недостаточный показатель растворимости для должного терапевтического эффекта. Сл2. Длительность исследования. Сл3. Отсутствие некоторого оборудования для анализа и точного определения полученного продукта.</p>
<p>Возможности: В1. Востребованность результатов исследования в области фармацевтической промышленности. В2. Использование инновационной структуры ТПУ. В3. Публикации результатов исследования. В4. Привлечение финансирования</p>		
<p>Угрозы: У1. Недостаточное материально-техническое оснащение для дальнейших исследований У2. Сложность масштабирования результатов исследования. У3. Отсутствие технологий для промышленного производства.</p>		

Вторым этапом проведения анализа слабых и сильных сторон проекта является составление интерактивных матриц, которые представлены в виде таблиц 10-13.

Таблица 10 – Интерактивная матрица проекта.

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	B1	+	+	-	-	-
	B2	0	0	+	+	+
	B3	+	+	-	+	-
	B4	+	+	+	0	-

Таблица 11 – Интерактивная матрица проекта.

Сильные стороны проекта						
Угрозы проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	У1	-	0	+	0	-
	У2	0	+	+	+	+
	У3	-	+	+	+	0

Таблица 12 – Интерактивная матрица проекта.

Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3
	B1	+	0	-
	B2	+	0	+
	B3	+	+	-
	B4	+	-	+

Таблица 13 – Интерактивная матрица проекта.

Угрозы проекта		Сл1	Сл2	Сл3
	У1	+	0	+
	У2	0	+	+
	У3	+	-	+

Третьим этапом проведения SWOT-анализа является составление итоговой таблицы.

Таблица 14 – Итоговая матрица SWOT.

	<p>Сильные стороны проекта: С1. Безопасность. С2. Эффективность конечного продукта. С3. Наличие необходимого оборудования для синтеза. С4. Доступность реагентов. С5. Квалифицированный персонал.</p>	<p>Слабые стороны проекта: Сл1. Недостаточный показатель растворимости для должного терапевтического эффекта. Сл2. Длительность исследования. Сл3. Отсутствие некоторого оборудования для анализа и точного определения полученного продукта.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Продолжение таблицы 14.

<p>Возможности: В1. Востребованность результатов исследования в области фармацевтической промышленности. В2. Использование инновационной структуры ТПУ. В3. Публикации результатов исследования. В4. Привлечение финансирования</p>	<p>С и В: 1. Описанный метод повышения растворимости за счёт отсутствия вредных побочных эффектов может быть актуален и для других разработок по повышению растворимости тех или иных препаратов. 2. Квалифицированный персонал, наличие необходимого оборудования для синтеза могут способствовать более быстрому и качественному проведению экспериментов, а также дальнейшему описанию исследований в статьях. 3. Также эффективность действия конечного продукт может привлечь новые ресурсы и использование инновационной структуры ТПУ.</p>	<p>Сл и В: 1. Развитие подобного рода исследований на других лекарственных средствах может привести к нахождению новых путей развития методики, что поспособствует добиться необходимой степени растворимости. 2. Актуальность исследований влечёт за собой привлечение финансирования, которое может помочь в покупке оборудования для более точных анализов.</p>
<p>Угрозы: У1. Недостаточное материально-техническое оснащение для дальнейших исследований У2. Сложность масштабирования результатов исследования. У3. Отсутствие технологий для промышленного производства.</p>	<p>С и У: 1. Наличие необходимого оборудование может позволить найти новые пути синтеза, которые могут быть простыми при масштабировании и выводе продукции на промышленное производство. 2. Привлечение средств за счет актуальности развития данного метода приведёт к оптимизации материально-технического оснащения.</p>	<p>Сл и У: 1. Привлечение к проекту крупных лабораторий, оснащенных хорошим оборудованием для более точной оценки продукта и дальнейших исследований. 2. Привлечение специалистов с предприятий для поиска технологий для передачи метода для производства в промышленных масштабах.</p>

По результатам SWOT-анализа можно с уверенностью говорить об актуальности дальнейших исследований разработки и её передачи в промышленное производство. Хоть проект имеет слабые стороны, и на его развитие могут повлиять различные внешние угрозы, всегда можно найти пути решения, делая упор на возможности и сильные стороны разработки, это наглядно показано в таблице 14.

5.2. Планирование научно-исследовательских работ

5.2.1. Структура работ в рамках научного исследования

Определение структуры работ в рамках научного исследования является первым пунктом в планировании комплекса предполагаемых работ. На данном этапе необходимо составить перечень этапов, а также провести распределение исполнителей по видам работ.

Для выполнения исследований в лаборатории органического синтеза формируется рабочая группа. В её состав входят: студент-бакалавр, научный руководитель, консультант по части социальной ответственности (СО), консультант по экономической части (ЭЧ) и руководитель ООП подразделения.

Примерный порядок составления этапов работ и распределение исполнителей по данным этапам приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей.

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания ВКР	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследований	Научный руководитель, инженер
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Инженер
	4	Проведение патентных исследований, обзор литературы	Инженер
	5	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, руководитель ООП, инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Проведение теоретических исследований и обоснований	Инженер
	7	Проведение экспериментов	Инженер
	8	Анализ полученных продуктов	Научный руководитель, инженер

Продолжение таблицы 15.

Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, инженер
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, инженер
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	11	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Руководитель ЭЧ, инженер
	12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер
	13	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Руководитель СО, инженер
	14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Инженер
Оформление отчета и комплекта документации по ВКР и защита.	15	Составление пояснительной записки ВКР	Инженер
	16	Предзащита ВКР	Инженер
	17	Защита ВКР	Инженер

5.2.2. Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкости работ каждого из участников исследования в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки.

Трудоемкость оценивается экспертным путём в человеко-днях и носит вероятностный характер, так как зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ож\ i}$ используется формула:

$$t_{ож\ i} = \frac{3t_{min\ i} + 2t_{max\ i}}{5},$$

где $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость i -ой работы, чел.-дн.;

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

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{Ч_i},$$

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

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

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

Результаты определения трудоемкости приведены в таблице 16.

5.2.3. Разработка графика проведения научного исследования

Для наглядного представления графика работ научного исследования используется диаграмма Гантта, которая представляет собой протяженные во времени отрезки, характеризующиеся датами начала и окончания выполнения работ.

Длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные для удобства построения графика. Для этого необходимо воспользоваться формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}},$$

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

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

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

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}},$$

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.

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48$$

Рассчитанные значения T_{ki} , округленные до целого числа представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Временные показатели проведения научного исследования.

№	Названия работ	Трудоёмкость работ			Исполнители	T_p , раб. дн.	T_k , кал. дн.
		t_{min} , чел.-дн.	t_{max} , чел.-дн.	$t_{ож}$, чел.-дн.			
1	Составление и утверждение технического задания	1	2	1,4	Р	1,4	2
2	Выбор направления исследований	0,6	1,3	0,88	Р	0,44	1
		0,4	0,7	0,52	И	0,26	1
3	Подбор и изучение материалов по теме	7	12	9	И	9	13
4	Проведение патентных исследований, обзор литературы	6	10	7,6	И	7,6	11
5	Календарное планирование работ по теме	1	2	1,4	Р	0,47	1
		1	2	1,4	РП	0,47	1

Продолжение таблицы 16.

		0,8	1,5	1,08	И	0,36	1
6	Проведение теоретических исследований и обоснований	3	5	3,8	И	3,8	6
7	Проведение экспериментов	14	25	18,4	И	18,4	27
8	Анализ полученных продуктов	3	4	3,4	Р	1,7	3
		4,3	6	4,98	И	2,49	4
9	Оценка эффективности полученных результатов	2	3	2,4	Р	1,2	2
		3	5	3,8	И	1,9	3
10	Определение целесообразности проведения ВКР	4	5	4,4	Р	2,2	3
		4	5	4,4	И	2,2	3
11	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	3	4	3,4	Р ЭЧ	1,7	3
		5	6	5,4	И	2,7	4
12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10	13	11,2	И	11,2	17
13	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Социальная ответственность»	3	4	3,4	Р СО	1,7	3
		5	6	5,4	И	2,7	4
14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	7	9	7,8	И	7,8	12
15	Составление пояснительной записки ВКР	12	15	13,2	И	13,2	20
16	Предзащита ВКР	1	1	1	И	1	1
17	Защита ВКР	1	1	1	И	1	1

Р – научный руководитель;

И – инженер (студент);

РП – руководитель ООП;

Р ЭЧ – руководитель по экономическому разделу;

Р СО – руководитель по разделу социальной ответственности.

На основании таблицы 16 строится календарный план-график с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени дипломирования с выделением различной штриховкой работ в зависимости от исполнителей, ответственных за ту или иную работу.

Таблица 17 – Календарный план-график проведения ВКР.

№	Вид работ	Исполнители	T _к , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ												
				февраль		март			апрель			май			июнь	
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	2	■												
2	Выбор направления исследований	Руководитель	1	■												
		Инженер	1	■												
3	Подбор и изучение материалов по теме	Инженер	13	■	■											
4	Проведение патентных исследований, обзор литературы	Инженер	11		■	■										
5	Календарное планирование работ по теме	Руководитель	1				■									
		Руковод. ООП	1				■									
		Инженер	1				■									
6	Проведение теоретических исследований и обоснований	Инженер	6				■	■								
7	Проведение экспериментов	Инженер	27				■	■	■	■						
8	Анализ полученных продуктов	Руководитель	3								■					
		Инженер	4								■	■				
9	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель	2								■					
		Инженер	3								■	■				

В таблице 18 приведено соответствие между цветом, используемым при построении графика Гантта и должностью исполнителя.

Таблица 18 – Исполнители.

№	Цвет	Должность
1.		Руководитель
2.		Инженер
3.		Руководитель ООП
4.		Руководитель ЭЧ
5.		Руководитель СО

5.2.4. Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

В данном разделе учитываются все виды расходов, связанные с выполнением научно-исследовательской работы. Затраты учитываются по следующим статьям:

- Материальные затраты НТИ;
- Затраты на специальное оборудование для экспериментальных работ;
- Основная заработная плата исполнителей темы;
- Дополнительная заработная исполнителей темы;
- Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- Накладные расходы НТИ

5.2.4.1. Расчет материальных затрат НТИ

При планировании бюджета исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех планируемых расходов, которые необходимы для его выполнения.

В данной статье учитывается стоимость сырья и материалов, а также транспортно-заготовительные расходы, составляющие 15-25% от стоимости материалов.

В таблице 19 представлен перечень материалов, используемых при проведении экспериментальной части.

Таблица 19 – Материальные затраты.

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Сумма, руб.
Уксусная кислота	1 л	0,04	371,46	14,86
Соляная кислота	1 л	0,04	2478,54	99,14
АХБФ	1 кг	0,013	102600	1334
Нитрит натрия	1 кг	0,005	500	2,5
Гипофосфит натрия	1 кг	0,03	1620	48,6
Формаид	1 л	0,014	1200	16,8
Муравьиная кислота	1 л	0,005	300	1,5
ИПС	1 л	0,01	500	5
Бензол	1 л	0,05	800	40
Цианат натрия	1 кг	0,002	180	0,36
Казеинат натрия	1 кг	0,01	860	8,6
Натрий-фосфатный буфер рН=6,0	1 л	0,1	9460	946
Натрий-фосфатный буфер рН=6,4	1 л	0,1	9460	946
Натрий-фосфатный буфер рН=7,0	1 л	0,1	9460	946
Натрий-фосфатный буфер рН=7,6	1 л	0,1	9460	946
Этанол	1 л	0,05	240	12
Этилацетат	1 л	0,02	460	9,2
Хлороформ	1 л	0,02	426,6	8,5
Бумажные фильтры	Уп. (100 шт.)	0,25	40	10
Пластины для ТСХ	Уп. (50 шт.)	0,06	4270	256,2
Всего за материалы:				5651,26
Транспортно-заготовительные расходы (15-25%):				1412,74
Итого:				7064

5.2.4.2. Расчет затрат на оборудование для экспериментальных работ

Экспериментальная часть ВКР выполнялась с использованием имеющегося в лаборатории органического синтеза оборудования, поэтому его стоимость в калькуляции учитывается только в виде амортизационных отчислений.

Так как оборудование эксплуатировалось до начала выполнения данной работы, учитываются только рабочие дни по данной теме.

Расчёт амортизационных отчислений проводится следующим образом:

1. Расчёт нормы амортизации для каждого элемента с учётом срока полезного использования;
2. Расчёт непосредственно амортизации оборудования за время его использования.

Норма амортизации рассчитывается по формуле:

$$H_A = \frac{1}{n},$$

где n – срок полезного использования оборудования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m,$$

где I – итоговая сумма, тыс. руб.;

m – время использования оборудования, мес.

Результаты расчёта амортизации используемого оборудования приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Затраты на оборудование.

№	Наименование оборудования	Количество ед.	Срок полезного использования, лет	Время использования, мес.	Норма амортизации H_A	Цена оборудования, руб.	Амортизация
1	Весы аналитические HTR-120CEShinko	1	6	1,5	0,17	103979	2210
2	ВЭЖХ Agilent 1200 Compact LC	1	10	2	0,1	850000	14167
3	Настольный ИК спектрометр Agilent Cary 630	1	10	0,04	0,1	750000	250
4	Устройство для разделения коллоидных частиц	1	5	1	0,2	167000	2783
5	Центрифуга MiniSpin plus Eppendorf с ротором	1	7	2	0,14	45000	1050
6	Магнитная мешалка с подогревом MSH-20D	1	6	2	0,17	63000	1785
Итого:							22245

5.2.4.3. Основная заработная плата исполнителей

В данной статье учитывается заработная плата научных и инженерно-технических работников, которые непосредственно участвуют в выполнении работ по данной теме (включая премии и доплаты). Расходы на заработную плату определяются исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок в организации НИ ТПУ.

Зарботная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп},$$

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата:

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

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

T_p – продолжительность работ, раб. дн. (таблица 11).

Среднедневная заработная плата рассчитывается следующим образом:

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

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

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

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

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени персонала, раб. дн.

В таблице 21 представлены показатели рабочего времени для всех исполнителей.

Таблица 21 – Баланс рабочего времени исполнителей.

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	48	48
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	24
- невыходы по болезни	0	3
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	276

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;

k_p – районный коэффициент (по Томску 1,3)

Таблица 22 – Расчет основной заработной платы.

Исполнители	Разряд	$Z_{тс}$, руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	Ст. преподаватель, к.х.н.	23000	0,3	0,4	1,3	50830	2106,1	10,81	22766,9
Инженер	студент	9300	0,3	0,4	1,3	20553	774,46	85,6	66293,8
Итого $Z_{осн}$, руб.									89060,7

5.2.4.4. Дополнительная заработная плата исполнителей

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают доплаты за отклонение от нормальных условий труда, а также выплаты, связанные с обеспечением гарантий и компенсаций.

Дополнительная заработная плата рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн},$$

где $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (0,12-0,15).

Таким образом дополнительная заработная плата для руководителя:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} = 0,15 \cdot 22766,9 = 3415,035 \text{ руб.};$$

для инженера:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} = 0,15 \cdot 66293,8 = 9944,07 \text{ руб.}$$

Итого дополнительная заработная плата составляет:

$$3415,035 + 9944,07 = 13359,105 \text{ руб.}$$

5.2.4.5. Отчисления во внебюджетные фонды

Отчисления во внебюджетные фонды определяются по формуле:

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

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и т.д.). Для

учреждений, осуществляющих научную и образовательную деятельность размер страховых взносов равен 30%.

Таким образом отчисления во внебюджетные фонды для руководителя:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot 26191,935 = 7857,58 \text{ руб.};$$

для инженера:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot 76237,87 = 22871,36 \text{ руб.}$$

Таблица 23 – Отчисления во внебюджетные фонды.

Исполнители	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	22766,9	3415,035	7857,58
Инженер	66293,8	9944,07	22871,36
Итого:			30728,94

5.2.4.6. Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование, оплата услуг связи, электроэнергии и т.д.

Величина накладных расходов определяется по следующей формуле:

$$З_{внеб} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{нр} = (7064 + 22245 + 89060,7 + 13359,105 + 30728,94) \cdot 0,16 = 162457,745 \cdot 0,16 = 25993,24 \text{ руб.}$$

5.2.4.7. Бюджетная стоимость НТИ

Таблица 24 – Группировка затрат по статьям для текущего проекта.

Статьи							
1	2	3	4	5	6	7	8
Сырье, материалы, руб.	Амортизация, руб.	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления на социальные нужды, руб.	Итого без накладных расходов, руб.	Накладные расходы, руб.	Стоимость бюджета, руб.
7064	22245	89060,7	13359,105	30728,94	162457,745	25993,24	188450,98

Таблица 25 – Группировка затрат по статьям для текущего проекта в сравнении с аналогом – сокристалльным методом повышения растворимости вещества.

№	Наименование статьи	Сумма, руб		Примечание
		Текущий проект	Аналог	
1	Материальные затраты НИР	7064	21564,7	Таблица 14
2	Затраты на специальное оборудование	22245	71642,23	Таблица 15
3	Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	89060,7	127652,615	Таблица 17
4	Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	13359,105	19147,89	Пункт 2.4.4
5	Отчисления во внебюджетные фонды	30728,94	44040,15	Пункт 2.4.5
6	Накладные расходы	25993,24	45447,61	Пункт 2.4.6
Бюджет затрат НТИ		188450,98	201842,58	Сумма ст. 1- 5, 7

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

Для определения эффективности исследования рассчитывается интегральный показатель эффективности научного исследования путем определения интегральных показателей финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

5.3.1. Интегральный показатель финансовой эффективности исследования

Интегральный показатель эффективности научного исследования получают в процессе оценки бюджета затрат двух вариантов исполнения научного исследования. За базу расчета принимается наибольший интегральный показатель реализации технической задачи, с которым соотносят финансовые значения по всем вариантам исполнения.

В качестве аналога данного НТИ рассмотрен сокристалльный метод повышения растворимости вещества.

Интегральный финансовый показатель разработки рассчитывается по следующей формуле:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}},$$

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

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

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта.

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).

Таким образом интегральный финансовый показатель для текущего метода исполнения разработки:

$$I_{\text{финр}}^{\text{текущ}} = \frac{\Phi_{\text{текущ}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{188450,98}{201842,58} = 0,93;$$

для аналога:

$$I_{\text{финр}}^{\text{аналог}} = \frac{\Phi_{\text{аналог}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{201842,58}{201842,58} = 1.$$

В результате расчета консолидированных финансовых показателей по двум вариантам разработки вариант 1 (текущий проект) с меньшим перевесом признан считается более приемлемым с точки зрения финансовой эффективности.

5.3.2. Интегральный показатель ресурсоэффективности

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения проекта определяется по следующей формуле:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i,$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта выполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания.

В таблице 26 приведен расчет интегрального показателя ресурсоэффективности для каждого варианта исполнения.

Таблица 26 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта.

Критерии	Весовой коэффициент	Текущий проект	Аналог
1. Безопасность готового продукта	0,15	5	4
2. Конечная водорастворимость готового продукта	0,45	4	3
3. Биодоступность	0,3	4	4
4. Стабильность полученного раствора	0,1	3	3
Итого	1	4	3,5

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности:

$$I_p(\text{текущий проект}) = 5 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,45 + 4 \cdot 0,3 + 3 \cdot 0,1 = 4,05;$$

$$I_p(\text{аналог}) = 4 \cdot 0,15 + 3 \cdot 0,45 + 4 \cdot 0,3 + 3 \cdot 0,1 = 3,45.$$

5.3.3. Интегральный показатель эффективности

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

$$I_{\text{исп.}i} = \frac{I_{p-\text{исп.}i}}{I_{\text{фин.}p}}$$

Интегральный показатель эффективности для текущего проекта:

$$I_{\text{исп.текущ}} = \frac{4,05}{0,93} = 4,35;$$

для аналога:

$$I_{\text{исп.аналог}} = \frac{3,45}{1} = 3,45.$$

Все интегральные показатели для каждого варианта исполнения НТИ отражены в таблице 27 с целью определения сравнительной эффективности разработки.

Таблица 27 – Сравнительная эффективность разработки.

№	Показатели	Текущий проект	Аналог
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,93	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,05	3,45
3	Интегральный показатель эффективности	4,35	3,45
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,26	

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволяет определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта ($\mathcal{E}_{\text{ср}}$):

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{исп.текущ}}}{I_{\text{исп.аналог}}} = \frac{4,35}{3,45} = 1,26$$

Сравнение среднего интегрального показателя сопоставляемых вариантов позволяет сделать вывод о том, что наиболее финансово- и ресурсоэффективным является текущий проект.

Выводы по разделу

В результате выполнения ряда задач, которые обеспечили достижение цели данного раздела, были сделаны следующие выводы:

1. Анализ конкурентных технических решений позволил выявить наиболее подходящий и оптимальный вариант метода реализации НТИ.

2. Был разработан график реализации этапов работы, который позволяет оценивать и планировать рабочее время исполнителей темы. В ходе планирования было определено общее количество календарных дней для выполнения работ – 130 дней; общее количество рабочих дней для инженера составило 85,6 дней, а для руководителя – 10,81.

3. Для оценки затрат на реализацию данного проекта был разработан проектный бюджет, который составил 188450,98 руб.

4. Результат оценки эффективности текущего проекта и сравнения с аналогом показал, что по всем показателям текущий вариант исполнения проекта является наиболее эффективным.