



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,
ООП/ОПОП Биотехнология
Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

Тема работы
Разработка водорастворимой формы иодантипирина

УДК 547.772.2:615.281.8

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д91	Жук Кристина Дмитриевна		05.06.2023

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель НОЦ Н.М. Кижнера	Куксёнок В.Ю.	К.Х.Н.		06.06.2023

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Маланина В.А.	К.Э.Н.		22.05.2023

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Гуляев М.В.	-		25.05.2023

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Лесина Ю.А.	К.Х.Н.		06.06.2023

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

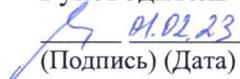
ОПК(У)-6	Владение основными методами защиты производственного персонала и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий
Код компетенции	Наименование компетенции
Дополнительно сформированные общепрофессиональные компетенции университета	
ДОПК(У)-1	Способность разрабатывать технологическую 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 (ООП/ОПОП) 19.03.01 Биотехнология (ООП Биотехнология)
 Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП/ОПОП


 01.02.23 Лесина Ю.А.
 (Подпись) (Дата) (ФИО)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
4Д91	Жук Кристина Дмитриевна

Тема работы:

<i>Разработка водорастворимой формы иодантипирина</i>	
<i>Утверждена приказом директора (дата, номер)</i>	<i>01.02.2023 г. № 32-56/с</i>

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:	05.06.2023 г.
--	---------------

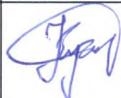
ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объектом исследования в данной работе являются комплексы-включения лекарственного препарата иодантипирин с циклодекстринами.
Перечень разделов пояснительной записки подлежащих исследованию, проектированию и разработке	Литературный обзор по теме «Методы увеличения растворимости лекарственных препаратов» Экспериментальная часть Результаты проведенного исследования Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Заключение
Перечень графического материала	Нет
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Маланина В.А, доцент ОСГН ШБИП, к.э.н

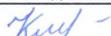
Социальная ответственность	Гуляев М.В., старший преподаватель ООД ШБИП
----------------------------	---

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	01.02.2023 г.
--	---------------

Задание выдал руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель НОЦ Н.М. Кижнера	Куксенюк В.Ю	К.Х.Н.		01.02.2023 г.

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д91	Жук Кристина Дмитриевна		01.02.2023 г.



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 (ООП/ОПОП) 19.03.01 Биотехнология (ООП Биотехнология)
Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Период выполнения весенний семестр 2022/2023 учебного года

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
4Д91	Жук Кристина Дмитриевна

Тема работы:

<i>Разработка водорастворимой формы иодантипина</i>

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:	05.06.2023 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
05.06.2023 г.	Основная часть	75
05.06.2023 г.	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	15
05.06.2023 г.	Социальная ответственность	10

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель НОЦ Н.М. Кижнера	Куксенюк В.Ю	К.Х.Н.		01.02.2023 г.

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП/ОПОП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Заведующий кафедрой-руководитель НОЦ Н.М. Кижнера на правах кафедры	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор		01.02.2023 г.

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д91	Жук Кристина Дмитриевна		01.02.2023 г.

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 109 с., 12 рис., 28 табл., 41 источник.

Ключевые слова: иодантипирин, нестероидный противовоспалительный препарат, циклодекстрины, комплекс-включения, водорастворимость, биодоступность.

Объектом исследования являются комплексы-включения лекарственного препарата иодантипирин с циклодекстринами.

Цель работы - получение комплексов-включения иодантипирина с циклодекстринами и изучение их растворимости в водных средах.

В процессе исследования проводилось: изучение литературы по методам увеличения растворимости лекарственных препаратов; получение комплексов-включения лекарственного препарата иодантипирин с циклодекстринами и исследование их структур; расчет 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 был разработан метод получения комплексов-включения иодантипирина с циклодекстринами; определен их состав, проведены физико-химические методы исследования, определена максимальная растворимость полученных комплексов-включения в водных средах.

Область применения: медицина, фармацевтическая промышленность, научно-исследовательские лаборатории.

Значимость работы: разработанный метод получения комплексов-включения иодантипирина с циклодекстринами может быть использован для получения водорастворимой формы препарата.

В будущем планируется проведение биологических испытаний для определения дозы жидких лекарственных форм полученной фармацевтической композиции.

Работа была апробирована на XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулева и Н.М. Кижнера, посвященной 85-летию со дня рождения профессора А.В. Кравцова «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск, Томский политехнический университет, 15-19 мая 2023 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	12
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ.....	15
1 Основной раздел.....	16
1.1 Методы увеличения растворимости лекарственных препаратов (литературный обзор)	16
1.1.1 Стратегии повышения водорастворимости лекарственных препаратов	17
1.2 Экспериментальная часть	25
1.2.1 Перекристаллизация иодантипирина	25
1.2.2 Получение комплекса-включения иодантипирина с α -ЦД (1:1) ...	25
1.2.3 Получение комплекса-включения иодантипирина с α -ЦД (1:2) ...	26
1.2.4 Получение комплекса-включения иодантипирина с β -ЦД (1:1) ...	27
1.2.5 Получение комплекса-включения иодантипирина с γ -ЦД (1:1)....	27
1.2.6 Количественное определение концентрации иодантипирина в водных растворах методом ВЭЖХ	28
1.2.7 Характеристики использующихся материалов и оборудования ...	28
1.3 Результаты проведенного исследования.....	30
Задание для раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение».....	40
2 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение ...	41
2.1 Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения научного исследования с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	42
2.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	42
2.1.2 Анализ конкурентных технических решений.....	43
2.1.3. Технология QuaD	44
2.1.4 SWOT-анализ разработанной стратегии	46
2.2 Планирование и формирование бюджета научных исследований	50
2.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	50
2.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ.....	51
2.2.3 Разработка графика проведения научного исследования	52
2.2.4 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	60

2.3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	67
2.3.1. Интегральный показатель финансовой эффективности исследования	68
2.3.2. Интегральный показатель ресурсоэффективности.....	69
2.3.3. Интегральный показатель эффективности	70
Выводы по разделу «Финансовый менеджмент»	72
Задание для раздела «Социальная ответственность».....	73
3 Социальная ответственность	75
3.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности ...	76
3.2 Производственная безопасность	77
3.2.1 Анализ вредных и потенциально опасных факторов, которые может создать объект исследования.....	78
3.2.2 Опасные и вредные производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего.....	80
3.2.3 Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума.....	81
3.2.4 Отсутствие или недостаток естественного освещения	82
3.2.5 Опасные и вредные производственные факторы, связанные с электрическим током	84
3.2.6 Токсичные действия химических веществ	85
3.3 Экологическая безопасность	86
3.3.1 Защита селитебной зоны.....	86
3.3.2 Защита атмосферы	86
3.3.3 Защита гидросферы.....	86
3.3.4 Защита литосферы.....	87
3.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	87
Выводы по разделу «Социальная ответственность»	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
Список публикаций студента	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	93
ПРИЛОЖЕНИЕ А	99
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	100

ПРИЛОЖЕНИЕ В	103
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	106
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	108

ВВЕДЕНИЕ

Иодантипирин или 1-фенил-2,3-диметил-4-йод-пиразолон (рис. 1) является йодированной формой антипирина, который принадлежит к классу нестероидных противовоспалительных препаратов. Лекарственное средство обладает противовирусной активностью в отношении чувствительных к интерферону вирусов: вируса клещевого энцефалита, хантавирусов, вируса венесуэльского конского энцефаломиелита, вируса гриппа А, вируса герпеса и некоторых других. Иодантипирин является первым в мире химиопрепаратом, который используется для профилактики клещевого энцефалита.

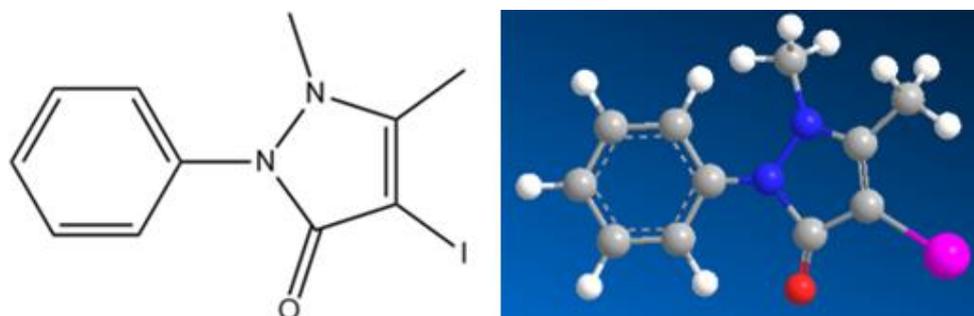


Рисунок 1 – 2D и 3D структуры иодантипирина

Существенным недостатком иодантипирина является его низкая растворимость в воде, что может ограничивать биодоступность препарата. Поэтому исследования в области увеличения водорастворимости иодантипирина являются **актуальной** проблемой, решение которой может способствовать созданию жидких лекарственных форм.

Для улучшения растворимости лекарственного средства используются различные методы создания твердых дисперсий, самоэмульгирующихся систем доставки, сокристаллов, солеобразование и комплексообразование, жидкостный метод, гидротропный метод, сонокристаллизация, сферическая агломерация и др. Одним из наиболее распространённых методов является комплексообразование. Так, известен способ, основанный на образовании комплексов включения лекарственного вещества с циклодекстринами (ЦД). ЦД, группа циклических олигосахаридов, образованных звеньями глюкозы,

имеющие внутреннюю гидрофобную и внешнюю гидрофильную поверхность (рис. 2).

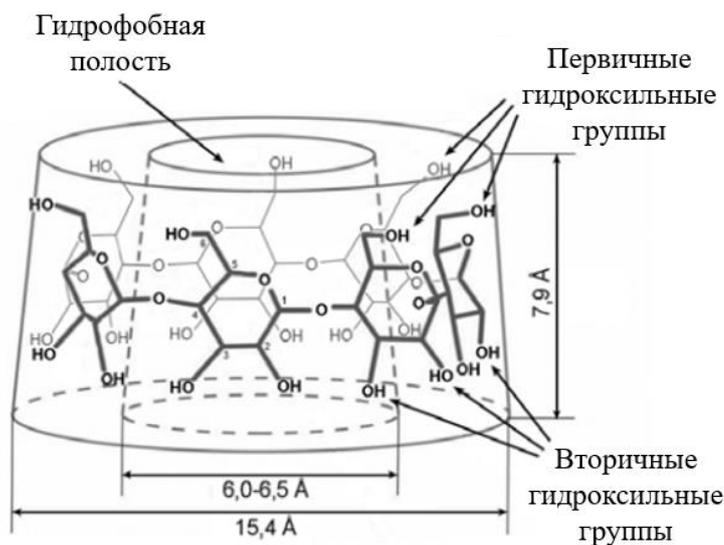


Рисунок 2 – Схематичное изображение строения ЦД

Использование молекулярных комплексов включения не только повышает растворимость, биодоступность, но и защищает действующее вещество от окисления, рацемизации и увеличивает срок хранения.

Целью данной работы является получение комплексов-включения иодантипирина с циклодекстринами и изучение их растворимости в водных средах.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработать метод получения комплекса-включения иодантипирина с циклодекстринами;
2. Исследовать полученные комплексы физико-химическими методами;
3. Определить максимальную растворимость комплекса в водных средах;
4. Рассчитать бюджет выполнения НИР. Произвести оценку ресурсной, финансовой и экономической эффективности исследования.
5. Оценить вредные и потенциально опасные факторы при выполнении научного исследования.

Объект и методы исследования

Объектом исследования в данной работе являются комплексы-включения лекарственного препарата иодантипирин с циклодекстринами.

Для проведения исследования использовался комплекс физико-химических методов анализа органических веществ: ВЭЖХ, УФ-, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

Сокращения:

БАВ – биологически-активное вещество;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия;

ЛВЖ – легковоспламеняющиеся жидкости;

НИР – научно-исследовательские работы;

НТИ – научно-технические исследования;

ПАВ – поверхностно-активное вещество;

ПВ – подвижная фаза;

ПДК - предельно-допустимая концентрация;

ПУЭ – правила устройства электроустановок;

СО – социальная ответственность;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия;

х.ч – химически чистый;

ЦД – циклодекстрины;

ЧС – чрезвычайная ситуация;

ЭЧ – экономическая часть;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

1 Основной раздел

1.1 Методы увеличения растворимости лекарственных препаратов (литературный обзор)

Плохая растворимость лекарственных препаратов в воде является основной проблемой, ограничивающей успешный вывод на рынок многих новых лекарств, несмотря на их потенциальную фармакологическую активность [1,2]. Сообщается, что около 60% всех фармацевтических субстанций плохо растворимы в воде, и большинство лекарств являются либо слабокислыми, либо слабоосновными, что способствует плохой растворимости в воде [1,3].



Рисунок 3 – Сравнение растворимости 200 лучших пероральных препаратов

Плохая растворимость в воде обусловлена двумя основными факторами: высокой липофильностью и сильными межмолекулярными взаимодействиями, которые делают сольubilization твердого вещества энергетически затратной. То, что подразумевается под хорошей и плохой растворимостью лекарственного препарата, частично зависит от его биоактивности и ожидаемой терапевтической дозы. Как правило, соединение со средней активностью 1 мг/кг должно иметь растворимость не менее 0,1 г/л,

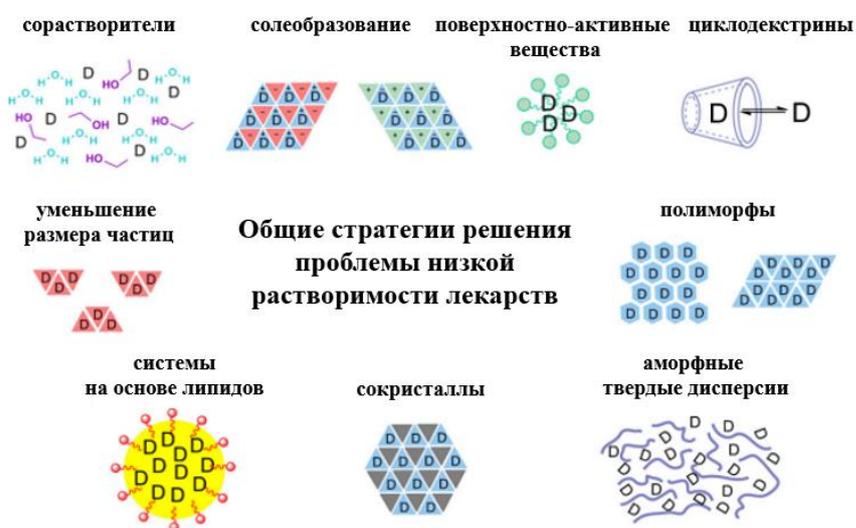
чтобы считаться достаточно растворимым. Если соединение с такой же активностью имеет растворимость менее 0,01 г/л, его можно считать плохо растворимым [4].

Плохая водная растворимость часто может быть преодолена путем соответствующей работы над составом лекарственной формы. Однако такой подход является дорогостоящим и не гарантирует успеха. Гораздо проще улучшить растворимость химическими методами путем соответствующих изменений в самой молекуле.

Несмотря на то, что в последнее время стали доступны анализы с более высокой пропускной способностью, получение высококачественных данных о растворимости остается относительно дорогостоящим и трудоемким процессом. Таким образом, разработке моделей для прогнозирования растворимости в воде лекарственных препаратов-кандидатов на основе их химической структуры уделяется значительное внимание [5].

1.1.1 Стратегии повышения водорастворимости лекарственных препаратов

На рисунке 4 представлены основные технологии повышения водорастворимости лекарственных препаратов.



D – лекарственный препарат

Рисунок 4 – Технологии повышения водорастворимости лекарственных препаратов [6]

1.1.1.1 Сорастворители

Сорастворитель - это смешивающийся с водой органический растворитель, используемый для повышения растворимости лекарственного средства в воде. Этот подход основан на теории, согласно которой растворение усиливается, когда растворенное вещество и растворитель имеют сходные физико-химические характеристики. Наиболее важным фактором, который необходимо учитывать, является полярность смеси (т.е. ее диэлектрическая проницаемость). Для повышения растворимости можно использовать большое разнообразие сорастворителей, таких как этанол, полиэтиленгликоль (ПЭГ), пропиленгликоль (ПГ), глицерин, диметилацетамид (ДМА), N-метил-2-пирролидон (НМП), диметилсульфоксид (ДМСО), а также ряд масел (например, арахисовое, кукурузное, кунжутное, оливковое или мятное) [7]. Сорастворительный подход был использован для VePesid® (Bristol-Myers Squibb, Нью-Йорк, США), где солюбилизация противоракового агента этопозиды была достигнута с помощью смеси ПЭГ 400, лимонной кислоты, глицерина и воды.

Технология сорастворения имеет некоторые ограничения, связанные с 1) вкусом и стабильностью сорастворителя, 2) неблагоприятными физиологическими эффектами, 3) потенциальным изменением фармакокинетического профиля препарата и 4) возможным выпадением осадка препарата после введения. Эта технология остается простым вариантом, часто используемым в сочетании с другими солюбилизирующими технологиями для плохо растворимых в воде препаратов. Тем не менее, необходимо учитывать риски нестабильности препарата, выпадения осадка и изменения фармакокинетического профиля [6].

1.1.1.2 Твердые дисперсии

Твердые дисперсии представляют собой твердые микродисперсные или молекулярные дисперсии лекарственного средства в инертном/биосовместимом кристаллическом или аморфном носителе. Строго

говоря, термин «молекулярные дисперсии» применим не во всех случаях, так как лекарство может присутствовать в виде аморфных, кристаллических или нанокристаллических осадков.

Твердые дисперсии можно разделить на простые эвтектические смеси, твердые растворы, аморфные осадки (в кристаллических, полукристаллических или аморфных носителях) и стеклянные растворы [8].

- Простые эвтектические системы представляют собой смесь двух компонентов, которые смешиваются в жидком состоянии, но не смешиваются в твердом. Повышение растворимости связано с образованием мелких кристаллов препарата, диспергированных в кристаллическом водорастворимом носителе, что облегчает жидкостно-твердый контакт между малорастворимыми активными фармацевтическими субстанциями и средой растворения.

- Твердые растворы сравнимы с жидкими растворами, состоящими только из одной фазы, независимо от количества компонентов, и объясняют твердую растворимость одного соединения в другом как при экстремальных составах, так и при любом соотношении состава лекарственного средства и кристаллического носителя. Поскольку в этом случае лекарство (растворенное вещество) не обладает кристаллической структурой, во время растворения не требуется энергия для разрушения кристаллической решетки, что в конечном итоге приводит к лучшей растворимости и увеличению скорости растворения.

Среди твердых дисперсий в настоящее время наибольшее применение получили растворы стекол, отличающиеся от твердых растворов природой используемой системы-носителя. Они включают лекарство, которое либо молекулярно диспергировано, либо образует аморфный осадок в аморфном носителе [9,10].

Твердые дисперсии позволяют вводить действующее вещество в организм в виде частиц небольшого размера, улучшая смачивание и уменьшая агломерацию. Изменение степени кристалличности и полиморфной формы также может благоприятно сказаться на растворимости препарата [11]. Кроме

того, свойства носителя сами по себе могут способствовать повышению растворимости за счет улучшения смачиваемости и ингибирования зародышеобразования/осаждения лекарственного средства из перенасыщенного раствора [8,12].

Физико-химические свойства твердых дисперсий и, следовательно, их эффективность являются результатом взаимодействия индивидуальных свойств лекарственного средства и носителя. Способ получения является важным фактором, который может изменить эти свойства. Твердые дисперсии могут быть приготовлены либо сплавлением [13], либо методом растворения. Метод сплавления включает плавление/разжижение смеси лекарственного средства и носителя. Полученную смесь охлаждают и кристаллизуют, прежде чем ее можно будет подвергнуть дальнейшей обработке для формирования капсул или таблеток. Однако активные фармацевтические ингредиенты и носитель должны быть взаимно смешиваемыми в расплавленной/жидкой форме и термостабильными. Это может привести к отсеvu многих потенциальных кандидатов. Экструзия горячего расплава применима к такому БАВ, поскольку время пребывания невелико. Каландрирование после экструзии позволяет напрямую формовать таблетки, что сокращает последующие этапы обработки. Метод растворения включает выпаривание обычного растворителя.

1.1.1.3 ПАВ и липиды

Поверхностно-активное вещество - это поверхностно-активный агент, который может стабилизировать поверхности раздела фаз. Можно перечислить большое разнообразие поверхностно-активных веществ, от неионных (например, эфиры жирных кислот полиоксиэтиленсорбитана) до амфотерных (например, лецитины) и анионных (например, мыла, фосфолипиды). Катионные ПАВ (например, четвертичный аммоний) менее распространены из-за токсичности и несовместимости с лекарственными препаратами. Как правило, ПАВ представляет собой полярную "голову" и

неполярный "хвост". Как показано на рис. 5, часть ПАВ адсорбируется на границах раздела фаз, присутствующих в системе (границах жидкость-воздух или жидкость-жидкость), снижая межфазное натяжение и стабилизируя систему. Это свойство используется для стабилизации эмульсии. При добавлении ПАВ в концентрации, превышающей критическую мицеллярную концентрацию, молекулы ПАВ самособираются в мицеллы, липосомы или другие структуры [14].

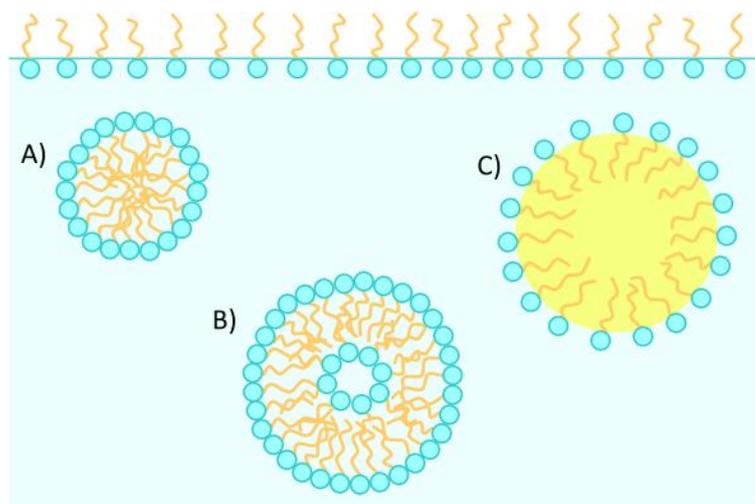


Рисунок 5 - Распределение ПАВ и структуры самосборки в водной среде для образования А) мицеллы, Б) липосомы и В) эмульсионной капли.

Мицеллы, представляющие собой гидрофильную сферическую оболочку, состоящую из полярных головок и гидрофобного ядра из неполярных хвостов, создают подходящую среду для солюбилизации плохо растворимых в воде лекарств, как показано на рисунке 5А. Не все мицеллы хорошо подходят для плохо растворимых в воде лекарств, как в случае с обратными мицеллами. Отдельного внимания заслуживают полимерные мицеллы, поскольку они демонстрируют интересные свойства, такие как: 1) низкая критическая мицеллярная концентрация, 2) медленная диссоциация, 3) более длительное удерживание лекарства или потенциальное увеличение периода полураспада лекарства [15].

Липосомы представляют собой глобулярные бислойные образования, позволяющие солюбилизировать плохо растворимые в воде лекарства внутри бислоя, как показано на рисунке 5В.

Эмульсии представляют собой дисперсии двух несмешивающихся фаз (обычно масляной и водной), стабилизированных поверхностно-активным веществом, как показано на рисунке 5С, и подходят для формулирования липофильных лекарств. Препарат солюбилизирован в маслянистой фазе, которая может быть дисперсной или диспергирующей фазой, что приводит к образованию эмульсий типа "масло в воде" (м/в) или "вода в масле" (в/м).

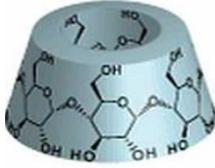
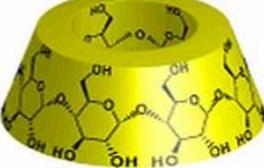
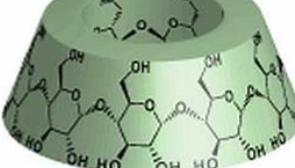
Твердолипидные наночастицы - это еще один тип рецептур на основе поверхностно-активных веществ и липидов, которые сочетают в себе преимущества липосом, эмульсий и наночастиц.

Составы, связанные с поверхностно-активными веществами, можно разделить на три группы 1) готовые к применению препараты, 2) препараты, требующие разведения в водной среде перед введением, и 3) "пролекарства", которые легко образуют конечную эмульсию или систему мицелл при контакте с биологической средой [6].

1.1.1.4 Комплексообразование с циклодекстринами

ЦД представляют собой семейство циклических олигосахаридов, имеющих гидрофильную поверхность и гидрофобную полость, которые можно классифицировать на α , β и γ ЦД (таблица 1) в зависимости от количества остатков глюкозы.

Таблица 1 – Основные свойства ЦД [6]

Свойство	α -ЦД	β -ЦД	γ -ЦД
			
Число остатков глюкозы в макроцикле	6	7	8
Молекулярный вес, г/моль	972	1135	1297

Продолжение таблицы 1

Молекулярный вес, г/моль	972	1135	1297
Внешний диаметр тора, Å	13,7	15,3	16,9
Диаметр внутренней полости тора, Å	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Растворимость в воде при 25 °С, мг/мл	14,5	1,85	23,2
Температура разложения, °С	278	299	267

Известно, что ЦД действуют как солубилизаторы лекарственных средств, образуя динамические комплексы-включения с плохо растворимыми в воде препаратами [16]. Комплексообразование и диссоциация включают разные механизмы. Комплексообразование связано с:

- 1) гидрофобными взаимодействиями;
- 2) высвобождением высокоэнергетических молекул воды внутри ЦД;
- 3) «растворением» лекарственного средства внутри полости ЦД.

Т.к внутри комплекса отсутствуют прочные химические связи между «гостем» и «хозяином», диссоциация комплекса-включения происходит достаточно легко, что приводит к эффективному высвобождению лекарственного средства из его комплекса.

Помимо повышенной растворимости, комплексы-включения могут привести к повышению биодоступности лекарственного средства, действуя в качестве переносчиков, и к повышению стабильности за счет предотвращения деградации лекарственного средства [17]. Подобное поведение ЦД показано на рисунке 6. Кроме того, ЦД считаются нетоксичными [18].

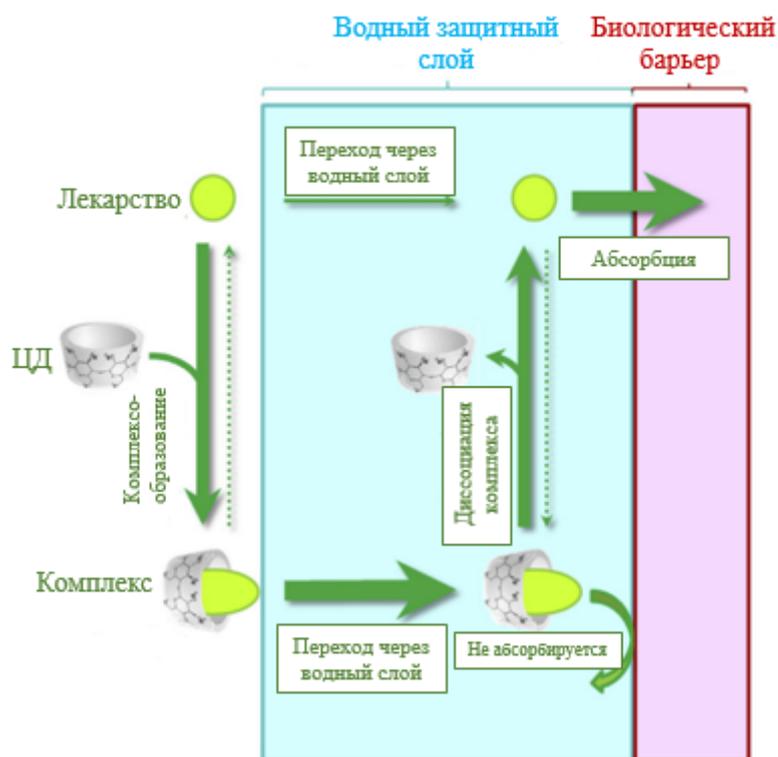


Рисунок 6 – Влияние ЦД на преодоление лекарственным веществом биологического барьера, защищенного водным слоем (например, секреция слизистой оболочки или слезная жидкость)

ЦД взаимодействует с лекарственным средством путем: 1) образования комплекса, 2) переноса лекарственного средства через водный слой и 3) обеспечения возможности высвобождения лекарственного средства вблизи биологического барьера для его последующей абсорбции после диссоциации комплекса. Когда лекарство изготавливается отдельно (верхняя часть рис. 6), пересечение водного слоя затруднено, и потенциально меньшее количество лекарственного средства может достичь биологического барьера для его абсорбции.

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д91	Жук Кристине Дмитриевне

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

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

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	<i>Бюджет проекта – не более 217 880,7 руб., в т.ч. затраты по оплате труда – не более 90842,7 руб.</i>
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<i>Значение показателя интегральной ресурсоэффективности – не менее 3,2 баллов из 4,05.</i>
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	<i>Отчисления во внебюджетные фонды 30,2%</i>

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i>	<i>Расчет конкурентноспособности результатов исследования, SWOT-анализ разработанной стратегии</i>
2. <i>Планирование и формирование бюджета научных исследований</i>	<i>Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка графика проведения исследования. Расчет бюджетной стоимости НИР</i>
3. <i>Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i>	<i>Интегральный финансовый показательразработки. Интегральный показательресурсоэффективности разработки. Интегральные показатель эффективности. Сравнительная эффективность вариантовисполнения.</i>

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

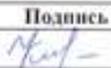
1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. Альтернативы проведения НИ
4. График проведения и бюджет НИ
5. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	20.02.2023
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Маланина Вероника Анатольевна	к.э.н.		20.02.2023

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д91	Жук Кристина Дмитриевна		20.02.2023

2 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Разработка научного исследования (НИ) производится группой работников, состоящей из двух человек – руководителя и студента (бакалавра).

Целью раздела «Финансовый менеджмент» является оценка перспективности научного исследования, изучение особенностей строения водорастворимых комплексов включения лекарственного препарата йодантипирин с ЦД для дальнейшей коммерциализации.

Объектом исследования ВКР являются комплексы-включения лекарственного препарата йодантипирин с ЦД, в результатах экспериментов могут быть заинтересованы многие потенциальные потребители.

Для достижения обозначенной цели необходимо решение следующих задач:

- оценить коммерческий потенциал и перспективность проведения научного исследования;
- осуществить планирование этапов выполнения НИР;
- рассчитать бюджет выполнения НИР;
- произвести оценку ресурсной, финансовой и экономической эффективности исследования.

2.1 Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения научного исследования с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

2.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Экспериментальная часть ВКР основана на синтезе комплексов-включения иодантипирина с ЦД, изучении свойств и исследованиях их особенности строения с целью увеличения растворимости.

В данной работе рассматривается иодантипирин. Иодантипирин - противовирусный препарат, обладает противовоспалительным, иммуностимулирующим и интерферогенным действием. Наибольшая активность проявляется в отношении вируса клещевого энцефалита. Форма выпуска – таблетки.

Таким образом, целевым рынком являются различные медицинские учреждения. Потенциальными потребителями могут быть фармацевтические компании Российской Федерации. В настоящее время около 40% выпускаемых лекарственных средств плохо растворимы в воде, это создает определённые сложности при разработке лекарственных форм и выведения их на рынок.

Потенциальными потребителями результатов исследования могут являться фармацевтические предприятия и научно-исследовательские лаборатории (таблица 6).

Таблица 6 - Карта сегментирования рынка

		Отрасль производства			
		Лаборатории органического синтеза	Химические лаборатории	Лаборатории медицинского направления	Фармацевтические предприятия
Масштаб	Мелкие	заинтересованы		заинтересованы	

Продолжение таблицы 6

	Средние	в большей степени заинтересованы	заинтересованы	заинтересованы	в большей степени заинтересованы
	Крупные	в большей степени заинтересованы	заинтересованы	в большей степени заинтересованы	в большей степени заинтересованы

Исходя из составленной карты сегментирования рынка, можно сделать вывод, что наиболее перспективными направлениями применения разработанной водорастворимой формы иодантипирина - лаборатории как химического, так и медицинского направления.

2.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Для проведения анализа с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения составляется оценочная карта (таблица 7), которая служит наглядным и структурированным инструментом для оценки сравнительной эффективности научного исследования и определения направления для её будущего повышения.

В качестве конкурентов были выбраны иные известные методы повышения растворимости лекарственных средств.

K_1 – метод повышения растворимости путём солеобразования;

K_2 – сокристалльный метод.

Таблица 7 – Оценочная карта для сравнения технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Бф	Бк ₁	Бк ₂	Кф	Кк ₁	Кк ₂
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Безопасность	0,176	5	4	5	0,88	0,704	0,88

Продолжение таблицы 7

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	3,079	3,666

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \times B_i \quad (3)$$

где K – конкурентоспособность вида;

V_i – вес критерия (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Исходя из таблицы 7, можно сделать вывод о том, что исследуемый метод повышения водорастворимости лекарственных средств является конкурентоспособным по сравнению с альтернативными способами.

2.1.3. 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 (5×2)
1		2	3	4	5	6
Показатели оценки качества разработки						
1	Простота синтеза	0,183	80	100	0,8	0,146
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	Конкурентоспособность	0,114	92	100	0,92	0,105
2	Финансирование	0,132	85	100	0,85	0,112
3	Перспективность	0,149	95	100	0,95	0,142
Итого		1	496	600	4,96	0,809

В соответствии с технологией QuaD каждый показатель оценивается экспертным путем по стобальной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 100 – наиболее сильная.

Оценка качества и перспективности по технологии QuaD определяется по формуле:

$$P_{cp} = \sum B_i \cdot B_i \quad (4)$$

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

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – средневзвешенное значение i -го показателя.

Значение показателя P_{cp} получилось 0,809, что говорит о перспективности конечного продукта исследования.

2.1.4 SWOT-анализ разработанной стратегии

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.

Первый этап SWOT-анализа заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде. Для этого предварительно разрабатывается матрица SWOT (таблица 9).

Таблица 9 – Матрица SWOT

Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Возможности
С1. Безопасность. С2. Эффективность конечного продукта. С3. Наличие необходимого оборудования для синтеза. С4. Доступность реагентов. С5. Квалифицированный персонал.	В1. Востребованность результатов исследования в области фармацевтической промышленности. В2. Использование инновационной структуры ТПУ. В3. Публикации результатов исследования. В4. Привлечение финансирования
Слабые стороны научно-исследовательского проекта:	Угрозы
Сл1. Недостаточный показатель растворимости для должного терапевтического эффекта. Сл2. Длительность исследования.	У1. Недостаточное материально-техническое оснащение для дальнейших исследований. У2. Сложность масштабирования результатов исследования.

Продолжение таблицы 9

Сл3. Отсутствие некоторого оборудования для анализа и точного определения полученного продукта.	У3. Отсутствие технологий для промышленного производства.
---	---

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Для этого составляют интерактивную матрицу проекта (таблица 10). Каждый фактор помечается либо знаком «+» (означает соответствие сильных сторон возможностям), либо знаком «-» (что означает слабое соответствие).

Таблица 10 – Интерактивная матрица проекта

		Сильные стороны проекта					Слабые стороны проекта		
		С1	С2	С3	С4	С5	Сл1	Сл2	Сл3
Возможности	В1	+	+	-	-	-	+	0	-
	В2	0	0	+	+	+	+	0	+
	В3	+	+	-	+	-	+	+	-
	В4	+	+	+	0	-	+	-	+
Угрозы	У1	-	0	+	0	-	+	0	+
	У2	0	+	+	+	+	0	+	+
	У3	-	+	+	+	-	+	-	+

На третьем этапе сделанные выводы оформляются в общую таблицу (таблица 11).

Таблица 11 – SWOT-анализ

	<p>Сильные стороны проекта:</p> <p>С1. Безопасность.</p> <p>С2. Эффективность конечного продукта.</p>	<p>Слабые стороны проекта:</p> <p>Сл1. Недостаточный показатель растворимости для должного терапевтического эффекта.</p>
--	--	---

Продолжение таблицы 11

	<p>С3. Наличие необходимого оборудования для синтеза.</p> <p>С4. Доступность реагентов.</p> <p>С5. Квалифицированный персонал.</p>	<p>Сл2. Длительность исследования.</p> <p>Сл3. Отсутствие некоторого оборудования для анализа и точного определения полученного продукта</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Востребованность результатов исследования в области фармацевтической промышленности.</p> <p>В2. Использование инновационной структуры ТПУ.</p> <p>В3. Публикации результатов исследования.</p> <p>В4. Привлечение финансирования.</p>	<p>С и В:</p> <p>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.</p> <p>2. Квалифицированный персонал, наличие необходимого оборудования для синтеза могут способствовать более быстрому и качественному проведению экспериментов, а также дальнейшему описанию исследований в статьях.</p> <p>3. Также эффективность действия конечного продукта может привлечь новые ресурсы и использование инновационной структуры ТПУ.</p>	<p>Сл и В:</p> <p>1. Развитие подобного рода исследований на других лекарственных средствах может привести к нахождению новых путей развития методики, что поспособствует добиться необходимой степени растворимости.</p> <p>2. Актуальность исследований влечёт за собой привлечение финансирования, которое может помочь в покупке оборудования для более точных анализов.</p>

Продолжение таблицы 11

Угрозы:	С и У:	Сл и У:
<p>У1. Недостаточное материальнотехническое оснащение для дальнейших исследований.</p> <p>У2. Сложность масштабирования результатов исследования.</p> <p>У3. Отсутствие технологий для промышленного производства.</p>	<p>1. Наличие необходимого оборудование может позволить найти новые пути синтеза, которые могут быть простыми при масштабировании и выводе продукции на промышленное производство.</p> <p>2. Привлечение средств за счет актуальности развития данного метода приведёт к оптимизации материальнотехнического оснащения.</p>	<p>1. Привлечение к проекту крупных лабораторий, оснащенных хорошим оборудованием для более точной оценки продукта и дальнейших исследований.</p> <p>2. Привлечение специалистов с предприятий для поиска технологий для передачи метода для производства в промышленных масштабах.</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 комплексов-включения иодантипирина с ЦД. А также объект исследования является перспективным, который имеет большое значение для разработки лекарств.

В целом, можно с уверенностью говорить об актуальности дальнейших исследований разработки и её передачи в промышленное производство. Правильное применение предоставляемых разработкой преимуществ может минимизировать вероятные риски, а также позволит получить финансирование для дальнейшего продвижения исследовательской работы.

2.2 Планирование и формирование бюджета научных исследований

2.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников каждой работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа. Рабочая группа состоит из двух человек: исполнителем является студент (бакалавр) Жук К.Д., руководителем – кандидат химических наук, старший преподаватель НОЦ Н.М. Кижнера Куксенюк В.Ю.

По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая должность исполнителей. Перечень этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 12.

Таблица 12 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель
Выбор направления исследований	2	Обзор материалов по теме	Студент
	3	Выбор направления, определение его целей и задач	Студент
	4	Календарное планирование работ в рамках исследования	Руководитель, студент
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Поиск и изучение литературных источников	Студент
	6	Проведение экспериментов	Студент

Продолжение таблицы 12

	7	Изучение физико-химических свойств полученных комплексов-включения и растворимости в водных средах	Руководитель, студент
Обобщение и оценка результатов	8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, студент
	9	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, студент
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	10	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Руководитель ЭЧ, студент
	11	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Студент
	12	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Руководитель СО, студент
	13	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Студент
Оформление отчета и комплекта документации по ВКР и защита.	14	Составление пояснительной записки ВКР	Руководитель, студент
	15	Предзащита ВКР	Студент
	16	Защита ВКР	Студент

2.2.2 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:

$$t_{ож i} = \frac{3t_{мини} + 2t_{макс i}}{5} \quad (5)$$

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

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

$t_{макс i}$ – 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_{pi} , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями

$$T_{pi} = \frac{t_{ож i}}{Ч_i} \quad (6)$$

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 14.

2.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

Для наглядного представления графика работ научного исследования используется диаграмма Ганта, 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:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}} \quad (7)$$

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 следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} \quad (8)$$

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 13.

Таблица 13 – Временные показатели проведения научного исследования.

№	Название работы	Трудоемкость работ			Исполнители	T_{pi} , раб. дн.	T_{ki} , 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	3
2	Выбор направления исследований	0,6	1,3	0,88	Р	0,44	1
		0,4	0,7	0,52	С	0,26	1
3	Подбор и изучение материалов по теме	7	12	9	С	9	14

Продолжение таблицы 13

4	Выбор направления, определение его целей и задач	2	4	2,8	С	2,8	5
5	Календарное планирование работ в рамках исследования	1	2	1,4	Р	0,7	2
		1	2	1,4	С	0,7	2
6	Проведение теоретических исследований и обоснований	3	5	3,8	С	3,8	6
7	Проведение экспериментов	14	25	18,4	С	18,4	28
8	Изучение физико-химических свойств полученных комплексов-включения и их растворимости в водных средах	3	4	3,4	Р	1,7	3
		5	6	5,4	С	2,7	4
9	Оценка эффективности полученных результатов	2	3	2,4	Р	2,4	4
		3	5	3,8	С	3,8	6
10	Определение целесообразности проведения ВКР	4	5	4,4	Р	2,2	4
		4	5	4,4	С	2,2	4
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	С	2,7	4
12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10	13	11,2	С	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	С	2,7	4
14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	7	9	7,8	С	7,8	12
15	Составление пояснительной записки ВКР	3	5	3,8	Р	1,9	3
		12	15	13,2	С	6,6	10

Продолжение таблицы 13

16	Предзащита ВКР	1	1	1	С	1	1
17	Защита ВКР	1	1	1	С	1	1

Р – научный руководитель;

С – студент (бакалавр);

Р ЭЧ – руководитель по экономическому разделу;

Р СО – руководитель по разделу социальной ответственности.

На основании таблицы 13 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 14 – Диаграмма Ганта

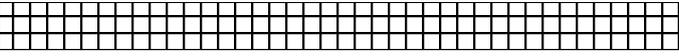
№	Вид работы	Исполнители	T_{ki} , кал.дн	Продолжительность выполнения работ												
				Февраль		Март			Апрель			Май			Июнь	
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1	Составление и утверждение технического задания	Р	3													
2	Выбор направления исследований	Р	1													
		С	1													
3	Подбор и изучение материалов по теме	С	14													
4	Определение целей и задач выбранного направления	С	5													
5	Календарное планирование работ в рамках исследования	Р	2													
		С	2													

Продолжение таблицы 14

6	Проведение теоретических исследований и обоснований	С	6														
7	Проведение экспериментов	С	28														
8	Изучение физико-химических свойств полученных комплексов-включения и их растворимости в водных средах	Р	3														
		С	4														
9	Оценка эффективности полученных результатов	Р	4														
		С	6														
10	Определение целесообразности проведения ВКР	Р	4														
		С	4														

Продолжение таблицы 14

11	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Р ЭЧ	3															
		С	4															
12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	С	17															
13	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Р СО	3															
		С	4															
14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	С	12															

№	Заливка фигуры	Должность
1		Руководитель
2		Студент
3		Руководитель ЭЧ
4		Руководитель СО

2.2.4 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.

2.2.4.1. 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 работе учитывается стоимость сырья и материалов, а также транспортно-заготовительные расходы, составляющие 15-25% от стоимости материалов.

В таблице 15 представлен перечень материалов, используемых при проведении экспериментальной части.

Таблица 15 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы, (З _м), руб.
Иодантипирин	г	5	154	770
α-ЦД	г	2	110	220
β-ЦД	г	4	117	468
γ-ЦД	г	2	145	290
Этиловый спирт	мл	500	0,24	120
Бензол	мл	150	0,8	120
Бумажные фильтры	шт	30	0,81	37
Пластины для ТСХ	шт	5	157,4	787
Итого:				3095,8

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$Z_m = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^m C_i \cdot N_{\text{расх } i} = \quad (9)$$

$$= (1 + 0,15) \cdot (770 + 220 + 468 + 290 + 120 + 120 + 37 + 787) \\ = 3095,8 \text{ руб}$$

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

$N_{\text{расх } i}$ – количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования, (г, мл, шт);

C_i – цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов, руб;

k_T – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы (15%).

2.2.4.2. Расчет затрат на специальное оборудование для научных (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.

Таблица 16 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц	Цена единицы, руб	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Шпатель лабораторный	1	50	50
2	Мерный цилиндр, 10 мл	3	120	360
3	Штатив лабораторный	1	2990	2990
4	Колба плоскодонная на 50 мл со шлифом 14/23 и притертой пробкой	2	608	1212
5	Обратный холодильник	2	1500	3000
6	Стакан лабораторный с делением, 100 мл	2	305	610
7	Воронка лабораторная стеклянная	2	245	490
8	Термометр лабораторный	1	1500	1500
9	Палочки стеклянные лабораторные	4	10	40
10	Чашка Петри	4	125	500
Итого:				10752

Таблица 17 – Затраты на оборудование

№	Наименование оборудования	Количество ед.	Срок полезного использования, лет	Время использования, мес.	Норма амортизации, H_A	Цена оборудования, руб.	Амортизация
1	Персональный компьютер	1	8	3	0,125	38721	1210
2	Весы аналитические HTR-120CEShinko	1	6	1,5	0,17	103979	2210
3	ВЭЖХ Aglient 1200 Compact LC	1	10	2	0,1	850000	14167
4	Магнитная мешалка с подогревом MSH-20D	1	6	2	0,17	63000	1785
5	Автоматический поляриметр POL-1/2	1	8	2	0,125	120000	2500
Итого:							21872

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:

$$H_A = \frac{1}{n} \quad (10)$$

где n – срок полезного использования оборудования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A \cdot N}{12} \cdot t \quad (11)$$

где N – итоговая сумма, тыс. руб.;

t – время использования оборудования, мес.

Таблица 18 - Затраты на лицензионное программное обеспечение

№	Название	Количество	Срок пользования	Стоимость подписки
1	Microsoft Office	1	9 мес.	549 руб/мес.
2	ChemDraw	1	3 мес.	45430 руб/год
Итого:				16298,5 руб

2.2.4.3. Основная и дополнительная заработная плата исполнителей

В данной работе 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:

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

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата:

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

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

T_p – продолжительность работ, раб. дн. (таблица 13).

Среднедневная заработная плата рассчитывается следующим образом:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} \quad (14)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года ($M = 10,4$ месяца при отпуске в 48 раб. дней (6-дневная неделя));

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

В таблице 19 представлены показатели рабочего времени для всех исполнителей.

Таблица 19 - Баланс рабочего времени исполнителей

Показатели рабочего времени	Руководитель	Студент
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
– выходные дни	104	104
– праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
– отпуск	48	24
– невыходы по болезни	0	3
Действительный годовой фонд рабочего времени	199	220

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{mc}(1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p \quad (15)$$

где Z_{mc} – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

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

k_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5;

k_p – районный коэффициент (по Томску 1,3).

Таблица 20 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	Разряд	Z_{mc} , 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	0,2	1,3	44850	2343,9	10,74	25173,5
Студент	Студент	9300	0,3	0,2	1,3	18135	857,3	76,66	65669,2
Итого:									90842,7

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} \quad (16)$$

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

Дополнительная заработная плата исполнителей составила: 13626,4 руб.

2.2.4.4. Отчисления во внебюджетные фонды

Отчисления во внебюджетные фонды определяются по формуле:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) \quad (17)$$

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

$k_{\text{внеб}}$ на 2022 год составляет 30,2%

Таблица 21 - Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	25173,5	3776,02	8684,9
Студент	65669,2	9850,38	22655,9
Коэффициент во внебюджетные фонды 0,32			
Итого:			31340,8

2.2.4.5. 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:

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}} = 187828,2 \cdot 0,16 = 30052,5 \text{ руб.}$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы. Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%

2.2.4.6. Бюджетная стоимость НТИ

Таблица 22 - Группировка затрат по статьям для текущего проекта в сравнении с аналогом – сокристалльным методом повышения растворимости вещества.

№	Наименование статьи	Сумма, руб		Примечание
		Текущий	Аналог	
1	Материальные затраты	3095,8	21564,7	Пункт 2.2.4.1
2	Затраты на приобретение спецоборудования для научных работ	10752	71642,23	Пункт 2.2.4.2
3	Затраты на оборудование	21872	150652,615	Пункт 2.2.4.2
4	Затраты на лицензионное программное обеспечение	16298,5	21346,5	Пункт 2.2.4.2
5	Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	90842,7	110560,615	Пункт 2.2.4.3
6	Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	13626,4	16584,09	Пункт 2.2.4.3
7	Отчисления во внебюджетные фонды	31340,8	38143,412	Пункт 2.2.4.4
8	Накладные расходы	30052,5	68876,19	Пункт 2.2.4.5
Бюджет затрат НИР:		217880,7	499352,348	

2.3. 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.

2.3.1. 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:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}} \quad (18)$$

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 размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Таким образом интегральный финансовый показатель для текущего метода исполнения разработки:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{217880,7}{499352,348} = 0,44$$

для аналога:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{499352,348}{499352,348} = 1$$

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

2.3.2. Интегральный показатель ресурсоэффективности

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения проекта определяется по следующей формуле:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i \quad (19)$$

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 23 приведен расчет интегрального показателя ресурсоэффективности для каждого варианта исполнения.

Таблица 23 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта.

Критерии	Весовой коэффициент	Текущий проект	Аналог
1. Безопасность	0,05	5	4
2. Доступность реагентов	0,05	4	3
3. Простота синтеза	0,15	4	4
4. Конечная водорастворимость	0,45	4	3
5. Биодоступность полученного вещества	0,3	4	3
Итого	1	4,05	3,2

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности:

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

$$I_{pi}(\text{аналог}) = 0,05 \cdot 4 + 0,05 \cdot 3 + 0,15 \cdot 4 + 0,45 \cdot 3 + 0,3 \cdot 3 = 3,2$$

2.3.3. Интегральный показатель эффективности

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

$$I_{\text{исп.}i} = \frac{I_{p-\text{исп.}i}}{I_{\text{исп.}i}^{\text{финр}}} \quad (20)$$

Интегральный показатель эффективности для текущего проекта:

$$I_{\text{исп.текущий}} = \frac{I_{p-\text{исп.}i}}{I_{\text{исп.}i}^{\text{финр}}} = \frac{4,05}{0,44} = 9,2$$

$$I_{\text{исп.аналог}} = \frac{I_{p-\text{исп.}i}}{I_{\text{исп.}i}^{\text{финр}}} = \frac{3,2}{1} = 3,2$$

Все интегральные показатели для каждого варианта исполнения НТИ отражены в таблице 24 с целью определения сравнительной эффективности разработки.

Таблица 24 – Сравнительная эффективность разработки.

№	Показатели	Текущий проект	Аналог
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,44	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,05	3,2
3	Интегральный показатель эффективности	9,2	3,2
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	2,875	

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

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{исп.текущий}}}{I_{\text{исп.аналог}}} = \frac{9,2}{3,2} = 2,875 \quad (21)$$

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

Выводы по разделу «Финансовый менеджмент»

В результате выполнения первоначально изложенных задач раздела, следует сделать следующие выводы:

1. В результате сравнения текущего проекта с другими альтернативными методами выявлено, что данная НИР является конкурентоспособной, так как отличается большой производительностью и универсальностью.

2. Разработан план-график выполнения этапов работ руководителя и инженера для оценки рабочего времени. Были определены: общее количество календарных дней для выполнения работы –139 дней, общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер –136 и общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель -20.

3. Рассчитан бюджет научно-исследовательской работы, позволяющий оценить затраты на реализацию проекта. Сумма, необходимая для выполнения работы, составляет 217 880,7 руб;

4. По факту оценки эффективности НИР, можно сделать выводы:

- Значение интегрального финансового показателя составляет 0,44, что признано считаться приемлемым с точки зрения финансовой эффективности.

- Значение интегрального показателя ресурсоэффективности научно-исследовательской разработки составляет 4,05 по сравнению со значением аналога – 3,2. Данный показатель означает, что разрабатываемый проект позволит достичь максимальных результатов с минимальными затратами ресурсов.

Список публикаций студента

Жук К.Д. Разработка водорастворимой формы иодантипирина / К.Д. Жук, В.Ю. Куксенюк // Химия и химическая технология XXI века: материалы XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулева и Н.М. Кижнера, посвященной 85-летию со дня рождения профессора А.В. Кравцова. Том 1 (г. Томск, 15-19 мая 2023 г.) / Томский политехнический университет. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2023. – С. 250 - 251.