

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Новые биоразлагаемые сополимеры на основе бетулина, органических кислот и их производных

УДК 678.02:602.4:615.4

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Горбунова Алина		01.02.2021

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Пестряков А.Н.	д.х.н.		01.02.2021

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Т.Б.	к.э.н.		01.02.2021

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ	Кобзева Н.А.	к.п.н.		01.02.2021

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	д.х.н.		01.02.2021

Томск – 2021 г.

**Планируемые результаты освоения ООП
«Перспективные химические и биомедицинские технологии»**

Код компетенции	Наименование компетенции
Общекультурные (универсальные) компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языках (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определить и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности;
ОПК(У)-2	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия;
ОПК(У)-3	Способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки
ОПК(У)-4	Готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез;
ОПК(У)-5	Готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
Профессиональные компетенции выпускников	
ПК(У)-1	Способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей
ПК(У)-2	Готовность к поиску, обработке, анализу и систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик и средств решения задачи
ПК(У)-3	Способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-18	Способность и готовность к созданию новых экспериментальных установок для проведения лабораторных практикумов
ПК(У)-19	Готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ
ДПК(У)-1	Готовность к созданию химических соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и (или) их физико-химического анализа с учетом требований охраны здоровья и безопасности труда, защиты окружающей среды.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 18.04.01 Химическая технология
 _____ А.Н. Пестряков
 15.03.2021 г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ91	Горбуновой Алине

Тема работы:

Новые биоразлагаемые сополимеры на основе бетулина, органических кислот и их производных
--

Утверждена приказом директора (дата, номер)	04.02.2021 № 35-23/с
---	----------------------

Срок сдачи студентом выполненной работы:	11.06.2021 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <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>Объект исследования: полимерные производные бетулина</p> <p>Разработать метод получения сополимеров бетулина с органическими кислотами и их производными, основанного на использовании катализатора, более безопасного для здоровья и окружающей среды.</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</i></p>	<p>Исследование процесса сополимеризации бетулина с органическими кислотами и их производными, Оценка активности катализаторов процесса сополимеризации бетулина с производными органических кислот, Исследование токсичности</p>

<i>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>	сополимеров бетулина с производными оксикарбоновых кислот
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	Графическое представление полученных результатов.
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Социальная ответственность	Романова С.В., старший преподаватель ООД
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Якимова Т.Б., доцент ОСГН
Раздел ВКР на иностранном языке	Кобзева Н.А., доцент ОИЯ
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Литературный обзор	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	15.03.2021 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Пестряков А.Н.	д.х.н.		15.03.2021 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Горбунова Алина		15.03.2021 г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Уровень образования магистратура
Период выполнения весенний семестр 2020/2021 учебного года

Форма представления работы:

магистерская диссертация

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

Срок сдачи студентом выполненной работы: 11.06.2021 г.

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
22.03.2021 г.	Разработка раздела «Введение»	10
05.04.2021 г.	Разработка раздела «Литературный обзор»	10
19.04.2021 г.	Разработка раздела «Экспериментальная часть	10
10.05.2021 г.	Разработка разделов «Результаты проведенного исследования».	10
24.05.2021 г.	Разработка разделов «Социальная ответственность» и «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10
04.06.2021 г.	Оформление ВКР	10
16.06.2021 г.	Представление ВКР	40

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Пестряков А.Н.	д.х.н.		15.03.2021

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	д.х.н.		15.03.2021

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 106 с., 13 рис., 37 табл., 50 источников, 2 прил.

Ключевые слова: бетулин, сополимеры бетулина, полимерные производные бетулина, поликонденсация бетулина, контролируемая доставка лекарственных средств.

Объектами исследования являются бетулин и его полимерные производные с органическими кислотами и эфирами.

Данная исследовательская работа направлена на разработку метода синтеза новых биоразлагаемых сополимеров на основе бетулина, органических кислот и их производных.

Впервые было показано, что сополимеры на основе бетулина и производных оксикарбоновых кислот, а именно: лактид, гликолид и бутиловый эфир молочной кислоты являются перспективными безопасными полимерными материалами для применения их в медицине.

Был предложен метод синтеза сополимеров бетулина с адипиновой кислотой, а также с производными оксикарбоновых кислот: лактид, гликолид и бутиловый эфир молочной кислоты. Было проведено сравнительное каталитическое исследование $H\text{-}\beta\text{-}25$, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, AlOOH , $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3/\text{ТВНР}$ и ТВНР систем; было установлено, что каталитическая система $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3/\text{ТВНР}$ является наиболее активной, а также безопасной в сравнении с ранее используемым катализатором $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. Исследованы текстурные и структурные свойства $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. Проведена оценка токсичности полученных сополимеров бетулина с бутиловым эфиром молочной кислоты и гликолидом.

Проведенное исследование открывает перспективу синтеза новых биоразлагаемых сополимеров бетулина на основе органических кислот и их производных, являющихся нетоксичными для организмов, для использования их в качестве контролируемой доставки лекарственных средств с их контролируемым высвобождением.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

γ -Al₂O₃ – гамма-оксид алюминия;

Sn(Oct)₂ – октоат олова;

AlOON – бемит;

Zn(OAc)₂ – ацетат цинка;

H-β-25 – цеолит структурного типа бета;

ТВНР – трет-бутилгидропероксид;

УФ – ультрафиолет;

ГПХ – гель-проникающая хроматография;

ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерно-магнитного резонанса;

ДСК – Дифференциальная сканирующая калориметрия;

ТГА – термогравиметрический анализ;

ТГФ – тетрагидрофуран;

T_g – температура стеклования;

ДВТО – дибутилоловооксид;

RAFT-полимеризация – полимеризации с обратимой передачей цепи по механизму присоединения–фрагментации;

РФА – рентгенофазовый анализ;

БЭТ – метод Брунауэра-Эммета-Теллера;

E. coli – Escherichia coli B-11333;

Staph. aureus – Staphylococcus aureus B-664;

S. epidermidis – Staphylococcus epidermidis PCI 1200;

LB – питательная среда Luria-Bertani;

M_n^{NMR} – средне-числовая молекулярная масса по методу ¹H ЯМР-спектроскопии;

M_n^{GPC} – средне-числовая молекулярная масса по методу ГПХ;

M_w – средне-массовая молекулярная масса по методу ГПХ;

D – коэффициент полидисперсности;

S_{БЭТ} – Удельная площадь поверхность.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	11
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	14
1.1 Основные сведения о бетулине	14
1.2 Полимерные производные бетулина и способы их получения.....	17
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	24
2.1 Синтез сополимеров бетулина с органическими кислотами и их производными.....	24
2.2 Характеристика полимерных производных бетулина	25
2.2.1 Определение структуры и молекулярной массы полимеров.....	25
2.2.2 Термический анализ.....	26
2.3 Методы исследования катализатора γ -Al ₂ O ₃	27
2.4 Оценка токсичности полимеров	28
2.4.2 Исследование токсичности полимерных образцов для E.Coli, Staph.aureus, Staph. epidermidis методом диффузных дисков.....	29
2.4.3 Исследование токсичности полимерных образцов для культуры Lactobacillus plantarum в жидкой питательной среде методом спектрофотометрии.....	30
2.4.4 Исследование токсичности полимерных образцов для культуры Escherichia coli в жидкой питательной среде методом спектрофотометрии.	31
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
3.1 Исследование процесса сополимеризации бетулина с органическими кислотами и их производными	32
3.2 Оценка активности катализаторов процесса сополимеризации бетулина с производными органических кислот	38
3.3 Исследование структурных и текстурных свойств γ -Al ₂ O ₃	42
3.4 Исследование токсичности сополимеров бетулина с производными оксикарбоновых кислот.....	43
3.4.1 Исследование токсичности полимеров для E.Coli, Staph.aureus, Staph. epidermidis методом диффузных дисков.....	43
3.4.2 Исследование токсичности полимеров для культуры Lactobacillus plantarum и E.coli в жидкой питательной среде методом спектрофотометрии.	44

4 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ.....	46
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	46
4.1.1 Анализ конкурентных технических решений	46
4.1.2 FAST-анализ	48
4.1.3 SWOT-анализ.....	51
4.2 Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	55
4.3 Планирование научно-исследовательских работ.....	56
4.3.1 Структура работ в рамках научного исследования	56
4.3.2 Определение трудоемкости выполнения работ	57
4.3.3 Разработка графика проведения научного исследования.....	59
4.3.4 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	61
4.4 Определение ресурсной , финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	67
5 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ.....	69
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	70
5.1.1 Организация рабочей зоны исследователя.....	71
5.2 Производственная безопасность.....	71
5.2.1 Отклонение показателей микролимата.....	73
5.2.1.1 Расчёт минимального воздухообмена в помещении химической лаборатории	74
5.2.2 Химические опасные и вредные производственные факторы	77
5.2.2.1 Повышенный уровень вибрации и шума.....	78
5.2.2.2 Недостаточная освещенность рабочей зоны	79
5.2.2.3 Электробезопасность	80
5.2.2.4 Работа с легковоспламеняющимися жидкостями.....	81
5.3 Экологическая безопасность.....	82
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	84

5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.	84
5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований.	84
5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.	84
5.4.3.1 Противопожарная защита.....	84
5.4.3.2 Средства пожаротушения.....	85
5.5 Вывод по разделу	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СТУДЕНТА.....	89
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	90
Приложение I.....	95
Приложение II.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Использование природных соединений в качестве объектов химических трансформаций с целью получения биологически активных соединений стало одним из перспективных и активно развивающихся направлений тонкого органического синтеза и фармацевтической химии. Лекарственные препараты, полученные путём химической модификации природных соединений, обладают рядом преимуществ по сравнению с синтетическими аналогами: широким спектром биологического действия, сравнительно низкой токсичностью, многофункциональным механизмом действия и высокой доступностью источников. Соединениями, сочетающими доступность (распространенность в природе и технологичность методов выделения, позволяющих получить практически любое количество нужного вещества) с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов, к которому, в частности, относится бетулин (луп-20(29)-ен-3,28-диол, $C_{30}H_{50}O_2$, CAS: 473-98-3) – пентациклический тритерпеноид лупанового ряда. Основным его источником является внешняя часть коры березы – береста, содержащая 10–35% бетулина в зависимости от ряда факторов. В тоже время, березовая кора является крупнотоннажным отходом деревоперерабатывающей промышленности, ее доля составляет 15-17 % от объема заготавливаемой древесины и в основном она используется в качестве низкосортного топлива. Следовательно, бетулин, несомненно, является недоиспользуемым природным ресурсом, на основе которого можно получить не только очень ценные биологически активные вещества, но и целый ряд новых биоразлагаемых полимерных материалов, характеризующиеся биосовместимостью и низкой токсичностью, а также отличными эксплуатационными характеристиками.

Бетулин, являющийся диолом, может вступать в реакции поликонденсации. Наряду с биологически активными свойствами и низкой токсичностью (проявляет цитотоксическое действие только в очень высоких концентрациях), в силу своей объемной циклоалифатической структуры

бетулин может придавать полимерам жесткость и термостабильность, а также минимизировать проблемы, вызванные длительным воздействием ультрафиолета (УФ) из-за отсутствия ароматичности.

В тоже время исследований, касающихся использования бетулина в качестве мономера для синтеза полимеров в литературе практически нет, всего около 20 работ. При этом авторы исследований отмечают, что полимерные материалы на основе бетулина могут быть использованы в качестве полимерных связующих для термопластичных композиционных материалов, полимерных материалов для сорбции газа и модификации целлюлозных волокон, термопластов и реактопластов, а также биосовместимых многофункциональных биоматериалов и носителей для контролируемой доставки лекарств и их контролируемого высвобождения. Однако в литературе отсутствуют систематические фундаментальные исследования в отношении синтеза сополимеров бетулина и исследования их физико-химических свойств, токсичности и способности к биоразложению. В большинстве представленных работ, несмотря на хорошие выходы сополимеров 70-90%, требуется дополнительная стадия получения мономера на основе бетулина или использование дихлоридов дикарбоновых кислот в качестве сомономеров, а оловоорганические соединения и пиридин действуют как катализаторы сополимеризации. Однако эти вещества являются токсичными и соответственно, требуются определенные меры предосторожности при их использовании, а их разделение и нейтрализация - трудоемкий и ресурсоемкий процесс.

В связи с этим, очевидно, что существует необходимость в создании новых методов и подходов к получению сополимеров бетулина с органическими кислотами и их производными, основанными на использовании более безопасного для здоровья и окружающей среды катализатора, а также систематического исследования физико-химических свойств полученных полимеров наряду с токсичностью и способностью к биоразложению.

Целью данного исследования является разработка метода получения сополимеров бетулина с органическими кислотами и их производными, основанного на использовании катализатора, более безопасного для здоровья и окружающей среды.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести поиск и анализ научной и патентной литературы по тематике исследования;
2. Оценить возможность получения сополимеров бетулина с органическими кислотами, используя в качестве катализатора $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$;
3. Исследовать влияние природы сомономера на молекулярную массу получаемого сополимера;
4. Провести сравнительные исследования по оценке способности различных оксидных, гидроксидных и металлорганических соединений катализировать реакцию сополимеризации бетулина с производными оксикарбоновых кислот;
5. Исследовать полученные полимеры методами гель-проникающей хроматографии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), термогравиметрии (ТГА).
6. Оценить токсичность полученных полимерных материалов;
7. Исследовать структурные и текстурные свойства $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Основные сведения о бетулине

В последние годы природные соединения привлекают внимание в качестве эффективных терапевтических средств для лечения многих заболеваний. Тритерпены и их производные – тритерпеноиды, являются самым большим семейством природных соединений, которые проявляют фармакологические свойства [1], такие как антиоксидантные, противовирусные, противоопухолевые и т.д. Одним из представителей данного семейства широко распространенного в природе является бетулин.

Бетулин – циклический тритерпеноид лупанового ряда (луп-20(29)-ен-3, 28-диол, $C_{30}H_{50}O_2$, CAS: 473-98-3), структура которого представлена на рисунке 1.

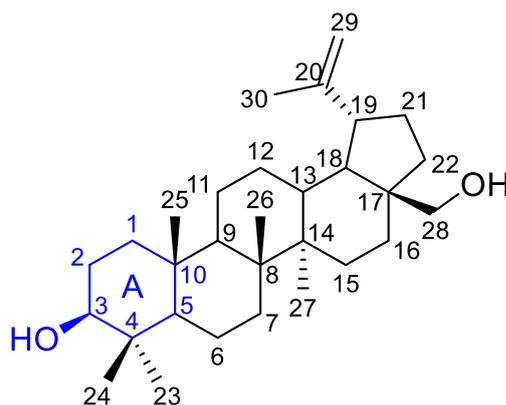


Рисунок 1 – Структура бетулина

Бетулин присутствует во многих растениях [2], но наибольшее его содержание от 10 до 35 % находится в коре белой берёзы, из которой его выделяют различными экстракционными методами с использованием распространенных растворителей [3], таких как ацетон, этиловый спирт, этилацетат, тетрагидрофуран и др. Стоит отдельно отметить, что березовая кора является крупнотоннажным отходом деревоперерабатывающего производства, что делает бетулин доступным субстратом для получения адсорбентов [4], антимикробных покрытий [5], терапевтических агентов [6], а также контролируемой системы доставки лекарственных средств [7].

Впервые бетулин был получен русским химиком Товием Ловицев в 1788 году. А в 1976 году была доказана биологическая активность распространенного производного бетулина – бетулиновой кислоты [8], как противоопухолевого средства против клеток лимфоцитарного лейкоза P388.

С тех пор был изучен большой спектр биологической активности бетулина и его производных, а именно [9-14]: противоопухолевое, противовоспалительное, иммуностимулирующее, антивирусное, антиоксидантное, антибактериальное, гепатопротекторное, антимутогенное и т.д.

Следует отметить, что бетулин способен влиять на метаболизм на клеточном уровне, а именно на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени крысы, но только в высоких концентрациях (50 мкМ) [15]. Умеренные концентрации бетулина в диапазоне 11-20 мкМ [16, 17] демонстрируют способность избирательно подавлять рост опухоли, не влияя на рост нормальных клеток. Бетулин не оказывает токсического действия в высоких дозах: однократно внутрижелудочно в дозе 1000–16000 мг/кг и однократно внутрибрюшинно в дозе 250–4000 мг/кг мышам и крысам [18]. После инъекций авторы наблюдали за животными в течение 14 дней, однако с учетом данных аутопсии, не было выявлено каких-либо патологических изменений и токсических эффектов бетулина. Кроме того, согласно [19], бетулин является нетоксичным соединением и может быть отнесен к веществам IV класса токсичности.

Молекула бетулина имеет чрезвычайно высокую температуру плавления 256 °С для неароматического соединения. Высокая температура плавления, обусловлена жестким тритерпеновым каркасом, состоящим из 30 алифатических атомов углерода. Молекула бетулина обладает тремя функциональными группами: первичная С-3, вторичная С-28 гидроксильные группы и изопропенильная группа С-19. Наличие трех реакционных центров позволяют получать из бетулина посредством его химической трансформации широкий круг соединений с более выраженными биологически активными

свойствами. Кроме этого, являясь диолом, бетулин может вступать в реакцию поликонденсации. Химическая трансформация бетулина, в том числе полимеризация, позволяет решить главную проблему, которая препятствует созданию и широкому распространению терапевтических препаратов на основе бетулина – нерастворимость в большинстве биологических жидкостях.

1.2 Полимерные производные бетулина и способы их получения

Как было отмечено выше, бетулин, являющийся диолом, может вступать в реакции поликонденсации. Наряду с биологически активными свойствами и низкой токсичностью (проявляет цитотоксическое действие только в очень высоких концентрациях), в силу своей объемной циклоалифатической структуры бетулин может придавать полимерам жесткость и термостабильность, а также минимизировать проблемы, вызванные длительным воздействием ультрафиолета (УФ) из-за отсутствия ароматичности.

Первые работы по синтезу полиуретанов, полиэфиров и эпоксиполимеров, содержащих бетулин, появились в 1980 – 1990-х годах [20-22]. В этих исследованиях стадии синтеза полимера предшествует стадия получения мономера на основе бетулина. В более поздних работах уже были предприняты попытки синтеза полиэфиров на основе бетулина, адипиновой, пимелиновой, азелаиновой и себациновой кислот, без предварительной стадии получения мономеров. Синтез проводили путем поликонденсации бетулина и кислот в расплаве мономеров в атмосфере азота при постоянном перемешивании и атмосферном давлении, в интервале температур от 225 до 285 °С [23,24.]. По мнению авторов, полученные полиэферы могли бы найти применение в производстве полимерных связующих для термопластичных композиционных материалов.

В недавних исследованиях была продемонстрирована возможность использование бетулина в качестве мономера в сшитых полиэфирах и полиуретанах, применяемых для сорбции газов [25]. Авторами благодаря циклоалифатическому каркасу бетулина были получены микропористые полиуретаны (размер пор не превышает 2 нм). Полученные материалы, по мнению авторов, могут стать заменой широко используемым цеолитам, активированному углю, металлоорганическим каркасам, за счет хорошей селективности разделения газа CO₂ от N₂. Данные полимерные материалы

были получены посредством ступенчатой полимеризации бетулина и сшивающего агента – трифенилметан триизоцианата в растворе тетрагидрофурана (ТГФ) или мезителена (Схема 1). В качестве катализатора был использован пиридин. Реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали около 20 часов, полученный осадок очищали раствором 1М соляной кислоты HCL и водой.

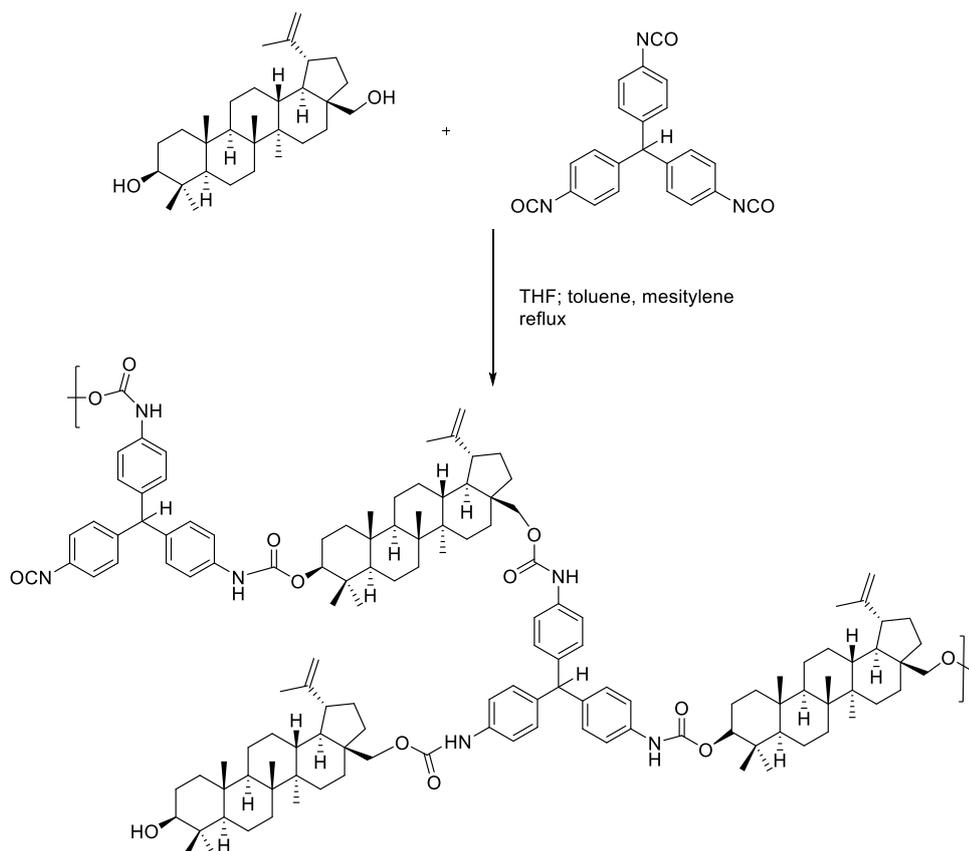


Схема 1 – Синтез сшитых полимерных производных бетулина

В работе [26] был использован частично акрилированный бетулин для приготовления макромономеров для терморезистивных материалов и покрытий. Авторы включили акрилированный бетулин в качестве сомономера в акрилированное соевое масло и показали умеренное улучшение механических свойств (модуль упругости увеличился примерно с 1,9 до 2,7 МПа) и более высокую температуру стеклования (T_g) (с 18 до 22 °С).

В работе [27.] посредством органокатализируемой тандемной полимеризации успешно получены многоблочные амфифильные

полиуретаны, состоящие из поли(этиленоксида) и бетулина (Схема 2), разработанные для предотвращения биологического обрастания. Полимерные пленки, полученные методом центрифугирования продемонстрировали уникальные свойства нанофазного разделения и устойчивости к белкам. Это важно при использовании медицинского оборудования и инструментов, так как распространение микроорганизмов приводит к развитию внутрибольничных инфекций, а в судопроизводстве разрушению дна судов, постоянно находящихся в воде.

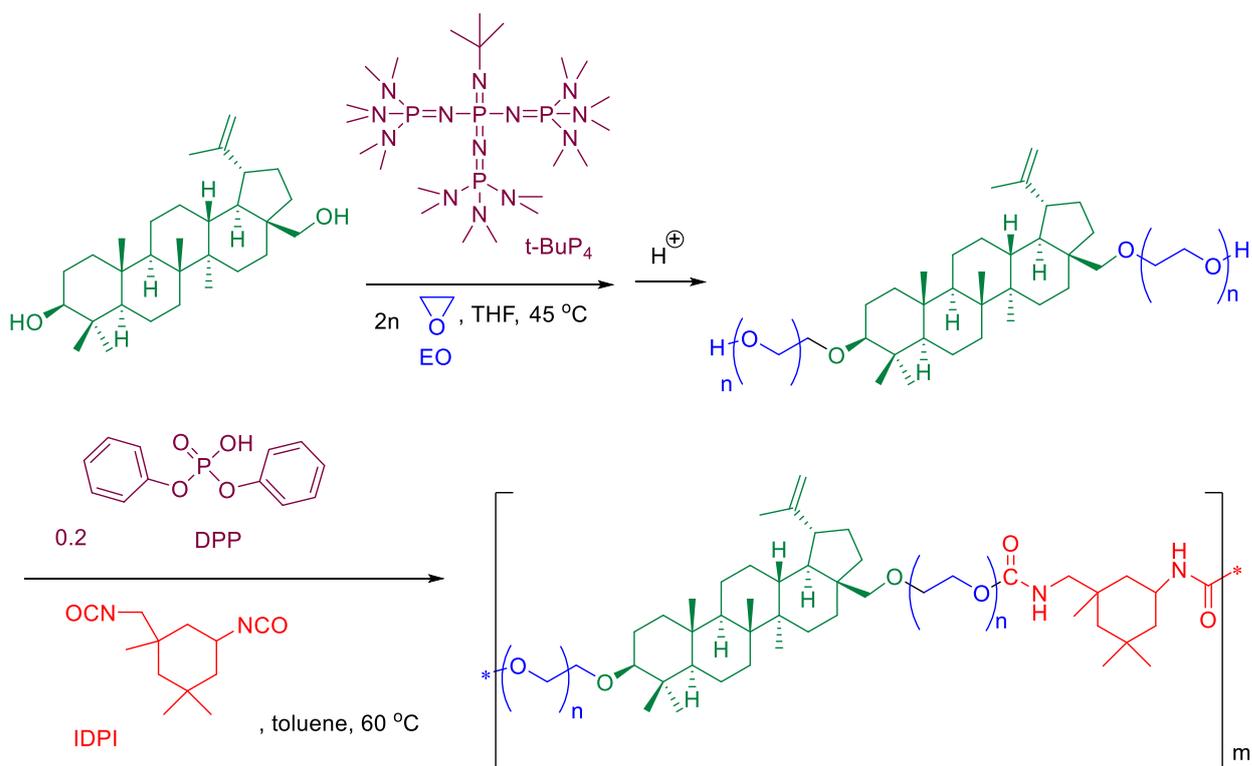


Схема 2 – Двухстадийный синтез амфифильного полимера на основе бетулина

Преимуществом метода получения амфифильных полимеров является контроль структуры полимеров. Однако синтез полимеров проводится в 2 стадии: анионная сополимеризация с раскрытием цикла этиленоксида с использованием фосфазенового основания $t\text{-BuP}_4$ в течение 48 часов и ступенчатая сополимеризация с добавлением мономера – изофорондиизоцианата в растворе толуола.

Полимерные материалы полученные, описанными выше способами полностью или частично сохраняют свойство гидрофобности, данное свойство может быть полезным в отдельных отраслях промышленности для создания различного рода водоотталкивающих материалов.

Из последних работ следует отметить получение линейных термопластичных полиэфиров, путем поликонденсации бетулина в растворе с дихлоридами дикарбоновых кислот [28] и полиэфирных термопластов и реактопластов с T_g в диапазоне от 20 до 215 °C непосредственно из бетулина и дикарбоновых кислот посредством катализируемой органометаллическими соединениями полиэтерификации в расплаве [4]. Бетулин с адипиновой кислотой вступает в реакцию поликонденсации при 180 °C в инертной атмосфере азота с использованием в качестве катализатора дибутилоловооксида (DBTO). Поликонденсацию проводили в течение 24, 48 и 72 часов (Схема 3). Следует отметить, что термопластичные линейные полимеры бетулина характеризуются гидрофильными свойствами.

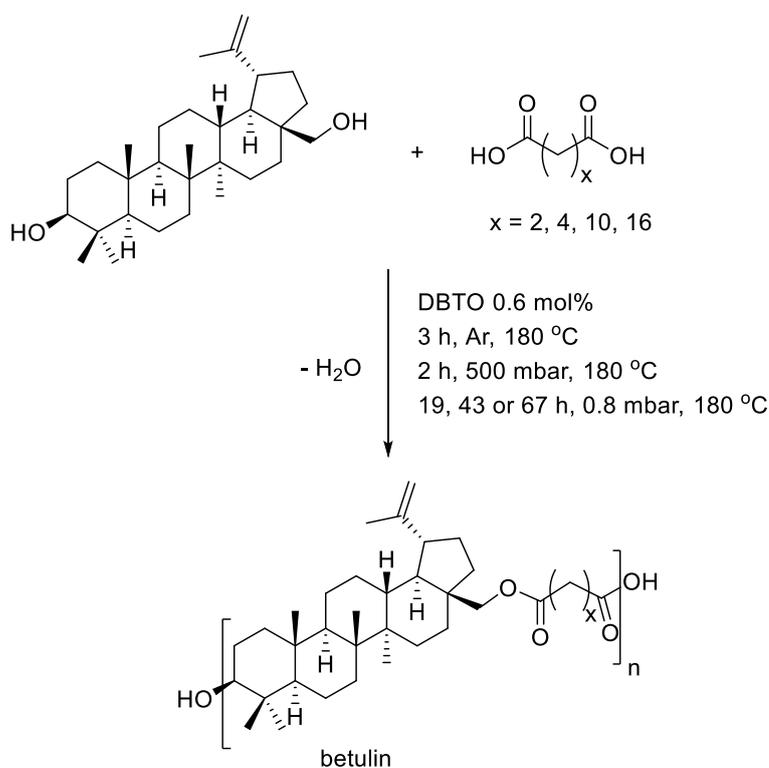


Схема 3 – Синтез сополимеров бетулина с дикарбоновыми кислотами и оловосодержащим катализатором

Отдельно следует выделить работы направленные на синтез и исследования полимерных материалов на основе бетулина для медицинского применения. Авторы в своем исследовании [29] продемонстрировали, что гликополимеры на основе бетулина могут служить в качестве биосовместимых многофункциональных биоматериалов и носителей для контролируемой доставки лекарств и их контролируемого высвобождения. Были получены статистические и блок-сополимеры посредством полимеризации с обратимой передачей цепи по механизму присоединения–фрагментации (RAFT-полимеризация) метакрилатного мономера на основе бетулина и галактозосодержащего сомономера. Было выявлено, что как статистические, так и блок-сополимеры самоорганизуются в мицеллярные агрегаты, которые могут включать гидрофобные молекулы, такие как Нильский красный, в свои мицеллярные ядра. Было показано, что структура гликополимера влияет на скорость высвобождения Нильского красного и взаимодействия с лектином (RCA120).

Для введения бетулина в солюбилизующие полимерные матрицы авторы [30] применили подход, основанный на первичном получении терпенсодержащего мономера (28-О-малеат бетулина), который затем ввели в радикальную сополимеризацию. Исследования показали, что малеат бетулина остается практически инертным при гомополимеризации, но вступает в присутствии радикальных инициаторов в реакции сополимеризации с N-винилпирролидоном, акрилонитрилом, винилацетатом. Исследование цитотоксической активности сополимеров показало, что сополимер малеата бетулина с винилацетатом проявляет более высокую активность в отношении культуры рабдомиосаркомы RD TE32 по сравнению с малеатом бетулина.

В работе [31] были проведены исследования по синтезу и изучению физико-химических свойств полиангирида на основе бетулина,

проявляющего противораковые свойства. Авторами был предложен двухстадийный способ получения полидисукцината бетулина (Схема 4), включающий в себя первоначальное получение сомономера с использованием в качестве катализатора избыточного количества пиридина. Полимеризацию проводили в присутствии ангидрида уксусной кислоты при температуре 150 °С в течение 8 часов под вакуумом и инертной атмосферой азота. Полученный полимер готовили в форме наносфер, позволяющих вводить его посредством инъекцией или ингаляций. Было подтверждено, что полученный полиангидрид подвергается гидролитической деградации с высвобождением дисукцината бетулина в качестве продукта разложения. Полиангидрид дисукцината бетулина был протестирован на цитостатическую активность в отношении широкого спектра линий раковых клеток (HeLa, MCF-7, A-549, U-87MG, KB и HepG2), доказав свою эффективность в ингибировании роста выбранных раковых клеток.

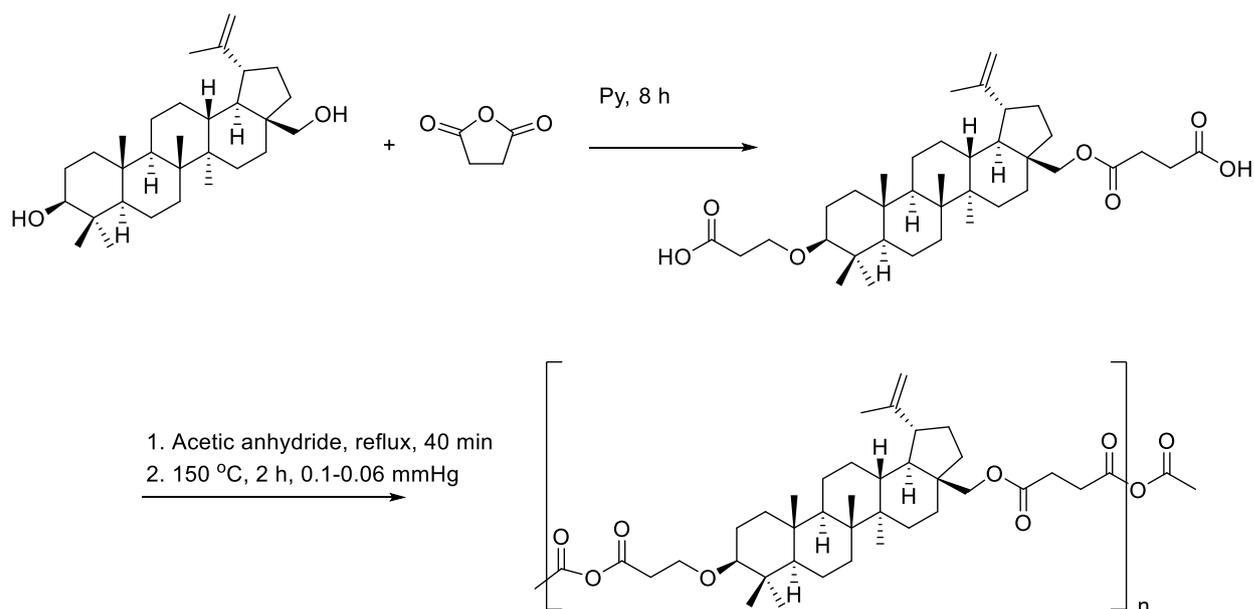


Схема 4 – Синтез полидисукцината бетулина

Оксикарбоновые кислоты являются безопасными соединениями для организма [32], а их полимеры зарекомендовали себя в качестве биорезорбируемых и биodeградируемых материалов медицинского назначения [33, 34], в том числе нити, сенты, имплантаты и их покрытия, контролируемая доставка лекарственных средств и многое другое.

В работе [35] было отмечено, что 3,28-дилактат бетулина проявляет биологическую активность в отношении раковых клеток. Авторами [36.] в качестве пролонгированного метода доставки лекарственного средства был предложен метод микроволнового синтеза полилактата бетулина с использованием в качестве сомономера – олигомера молочной кислоты с капралактамом.

На основании вышеизложенного очевидно, что бетулин является доступным возобновляемым ресурсом, молекулой-платформой, для получения не только его биологически активных производных, но и конструирования новых полимерных материалов на его основе. В тоже время в литературе отсутствуют систематические фундаментальные исследования в отношении синтеза сополимеров бетулина и исследования их физико-химических свойств, токсичности и способности к биоразложению. Кроме этого, в большинстве представленных работ, несмотря на хорошие выходы сополимеров 70-90%, требуется дополнительная стадия получения мономера на основе бетулина или использование дихлоридов дикарбоновых кислот в качестве сомономеров, а оловоорганические соединения и пиридин действуют как катализаторы сополимеризации. Однако эти вещества являются токсичными и соответственно, требуются определенные меры предосторожности при их использовании, а их разделение и нейтрализация - трудоемкий и ресурсоемкий процесс. В связи с этим, очевидно, что существует необходимость в создании новых методов и подходов к получению сополимеров бетулина с органическими кислотами и их производными, основанными на использовании более безопасного для здоровья и окружающей среды катализатора, а также систематического исследования физико-химических свойств полученных полимеров наряду с токсичностью и способностью к биоразложению.

4 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Новые полимеры на основе бетулина являются перспективной системой доставки лекарства с пролонгированным действием. Для синтеза сополимеров на основе бетулина используются дихлориды дикарбоновых кислот в качестве сомономера, а также в качестве катализаторов – пиридин или оловоорганические соединения. Такие вещества являются опасными и токсичными для организма, а их выделение и нейтрализация – энерго- и ресурсозатратными процессами.

В связи с этим в качестве объекта исследования нами были выбраны сополимеры на основе бетулина и органических кислот и их производных, полученные методом, основанным на использовании катализатора, более безопасного для здоровья и окружающей среды

4.1.1 Анализ конкурентных технических решений

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении.

Наши разработки представляют собой новые сополимеры на основе, которые не получались ранее в производстве, поэтому в качестве товаров конкурентов следует рассмотреть разные методы получения сополимеров со следующими отличительными товарами: катализатор – октоат олова, катализатор – пиридин, а также сомономер – дихлорид дикарбоновой кислоты.

Данный анализ проводился с помощью оценочной карты, таблица №7. В ней приведены баллы экспертной оценки исследуемого синтеза сополимера на основе бетулина с катализатором γ - Al_2O_3 (Бф), и продуктов-конкурентов – синтез с применением катализаторов: октоат олова ($Sn(Oct)_2$)

и пиридин (Py) соответственно ($B_{к1}$) и ($B_{к2}$). $K_{ф}$, $K_{к1}$, $K_{к2}$ – конкурентоспособность соответствующих продуктов.

В таблице №7 приведена оценочная карта, включающая конкурентные технические разработки в области производства полимолочной кислоты.

Таблица №7 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		$B_{ф}$	$B_{к1}$	$B_{к2}$	$K_{ф}$	$K_{к1}$	$K_{к2}$
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Выход продукта	0,2	5	3	4	1	0,6	0,8
2. Энергоемкость процессов	0,2	5	4	4	1	0,8	0,8
3. Минимальный расход	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
4. Безопасность процесса	0,1	5	3	3	0,5	0,4	0,4
Экономические критерии оценки эффективности							
5. Цена	0,1	5	4	4	0,4	0,5	0,5
6. Конкурентоспособность продукта	0,2	4	4	4	0,8	0,8	0,8
7. Финансирование научной разработки	0,1	5	5	5	0,5	0,5	0,5
Итого:	1				4,8	4	4,2

Анализ был проведен сравнительно с двумя основными конкурентами: конкурент 1, конкурент 2.

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в таблице №7, подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K \leftarrow \sum V_i \cdot B_i, \quad (1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Выводы:

1) по техническим критериям конкурент 1 и конкурент 2 уступают рассматриваемому продукту;

2) по экономическим критериям, данный продукт уступает конкурентам 1 и 2.

4.1.2 FAST-анализ

В качестве объекта FAST-анализа выступает разрабатываемая методика синтеза сополимеров бетулина. Описание главной, основных, и вспомогательных функций представлены в таблице №8.

Таблица № 8 Описание главной, основных, и вспомогательных функций

Наименование процесса	Количество деталей на узел	Выполняемая функция	Ранги функции		
			Главная	Основная	Вспомогательная
Методика синтеза сополимеров на основе бетулина	-	Основная методика для синтеза сополимеров на основе бетулина	+		
Разработка методики	1	Написание методики		+	
Стенд для аналитики	1	Проведение анализов		+	
Режимы для аналитики	2	Правильный подбор параметров для проведения анализов		+	
Корректировка методики	1	Нахождение ошибок и их исправление			+

Для оценки значимости функций будем использовать метод расстановки приоритетов, предложенный Блумбергом В.А. и Глущенко В.Ф.

В основу данного метода положено расчетно-экспертное определение

значимости каждой функции. Строим матрицу смежности функции по таблице № 9.

Таблица №9 – Матрица смежности функций

	Написание методики	Проведение анализов	Правильный подбор параметров для проведения анализов	Нахождение ошибок и их исправление
Написание методики	=	>	>	>
Проведение анализов	>	=	<	<
Правильный подбор параметров для проведения анализов	=	>	=	>
Нахождение ошибок и их исправление	<	<	<	=

Преобразуем матрицу смежности в матрицу количественных соотношений функций.

Таблица № 10 – Матрица количественных соотношений функций

	Написание методики	Проведение анализов	Правильный подбор параметров для проведения анализов	Нахождение ошибок и их исправление	Итого
Написание методики	1	1,5	1,5	1,5	5,5
Проведение анализов	1,5	1	0,5	0,5	4,5
Правильный подбор параметров для проведения анализов	1	1,5	1	1,5	5
Нахождение ошибок и их исправление	0,5	0,5	0,5	1	2,5
					$\Sigma = 17,5$

Таблица № 11 – Определение стоимости функций, выполняемых объектом исследования

Наименование детали	Количество деталей на узел	Выполняемая функция	Норма расхода, кг	Трудоемкость, нормо-ч	Стоимость материала, руб.	Заработная плата, руб.	Себестоимость, руб.
Методика синтеза сополимеров бетулина	-	Основная методика для получения сополимера	-	-	-	-	-
Разработка методики	1	Написание методики	-	2	300	360	660
Стенд для аналитики	1	Проведение анализов	-	2	2000	290	2290
Режимы для аналитики	2	Правильный подбор параметров для проведения анализов	-	0,5	150	180	330
Корректировка методики	1	Нахождение ошибок и их исправление	-	1	150	180	330
							$\Sigma = 3610$

Информация об объекте, собранная в рамках предыдущих стадий, обобщается в виде функционально-стоимостной диаграммы (Рисунок 13):

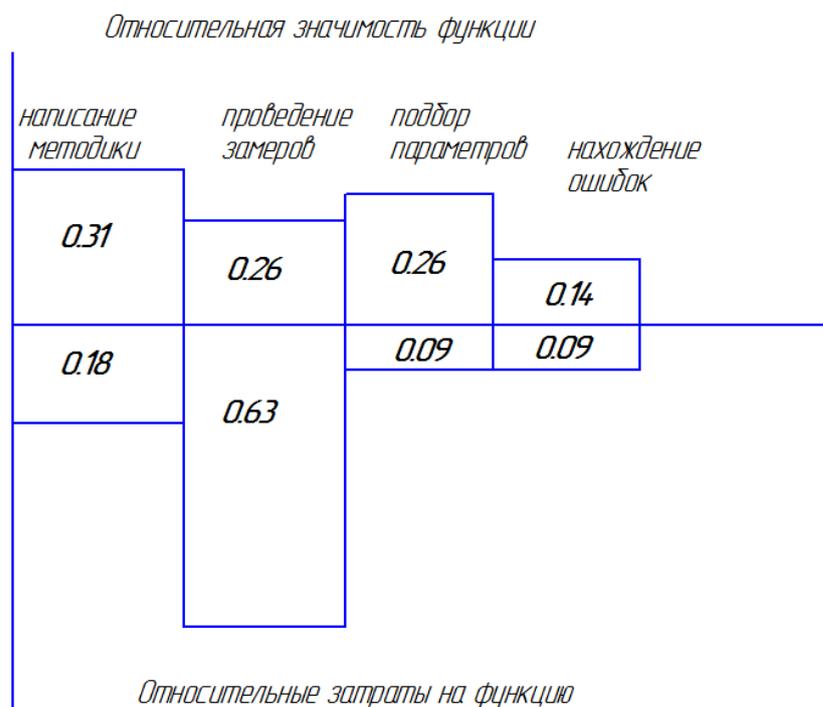


Рисунок 13 – Диаграмма FAST-анализа

Согласно вышеприведенной диаграмме, видно рассогласование по 1, 2, 3, 4 пунктам. Для оптимизации функций можно предложить следующие шаги: оптимизации технических параметров и параметров надежности;

В конечном счете результатом проведения FAST-анализа высокотехнологической и ресурсоэффективной разработки должно быть снижение затрат на единицу полезного эффекта, достигаемое путем:

- сокращения затрат при одновременном повышении потребительских свойств объекта;
- повышения качества при сохранении уровня затрат;
- уменьшения затрат при сохранении уровня качества;
- сокращения затрат при обоснованном снижении технических параметров до их функционально необходимого уровня;
- повышения качества при некотором, экономически оправданном увеличении затрат

4.1.3 SWOT-анализ

SWOT– (Strengths – сильные стороны, Weaknesses – слабые стороны, Opportunities – возможности и Threats – угрозы) – это комплексный анализ

научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Результаты первого этапа SWOT-анализа представлены в таблице №12.

Таблица № 12 – Первый этап SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Безопасность использования в медицине, в частности в организме С2. Увеличение выхода полимера С3. Новая структура сополимера</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Долгий срок поставки и обслуживания оборудования Сл.2 Длительность каждого эксперимента</p>
<p>Возможности: В1. Инновационное использование катализатора В2. Повышение стоимости конкурентных разработок В3. Возможность получения наносфер сополимеров на основе бегулина</p>		
<p>Угрозы: У1. Малотоннажность производства У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства У3. Развитая конкуренция технологий производства</p>		

Второй этап SWOT-анализа состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений.

В рамках данного этапа необходимо построить интерактивную матрицу проекта. Ее использование помогает разобраться с различными комбинациями взаимосвязей областей матрицы SWOT. Каждый фактор

помечается либо знаком «+» (означает сильное соответствие сильных сторон возможностям), либо знаком «-» (что означает слабое соответствие); «0» – если есть сомнения в том, что поставить «+» или «-».

Интерактивные матрицы проекта представлены в таблицах 13-16.

Таблица № 13– Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и возможности»

Сильные стороны проекта				
Возможности		C1	C2	C3
	B1	+	+	+
	B2	+	0	0
	B3	+	+	+

Таблица № 14 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и возможности»

Слабые стороны проекта				
Возможности		Сл1	Сл2	Сл3
	B1	-	-	-
	B2	0	-	-
	B3	-	-	-

Таблица № 15 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и угрозы»

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

Таблица № 16 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и угрозы»

Слабые стороны проекта				
Угрозы		Сл1	Сл2	Сл3
	У1	+	+	+
	У2	-	-	+
	У3	-	+	+

Таким образом, в рамках третьего этапа может быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа, представленная в таблице №17.

Таблица № 17 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Слабые стороны научно-исследовательского проекта:
	С1. Безопасность использования в медицине, в ч. в организме	Сл1. Долгий срок поставки и обслуживания оборудования
	С2. Увеличение выхода полимера	Сл.2 Высокая продолжительность каждого эксперимента
	С3. Новая структура сополимера	Сл.3. Высокая стоимость и хрупкость оборудования
Возможности:		
В1. Инновационное использование продукта	С1. Применение нового катализатора для безопасного использования полимера бегулина	Сл1. Приобретение необходимого оборудования для проведения опытов
В2. Повышение стоимости конкурентных разработок	С2. Появится большой спрос на продукт за счет большего количественного получения и безопасности	Сл2. Параллельное проведение синтеза и анализа образцов
В3. Возможность проведения полимеризации других оксикарбоновых кислот	С3. Снижение затрат на ресурсы	Сл.3. Аккуратная работа с реактором
Угрозы:		
У1. Малотоннажность производства	С1. Использование полимерных материалов в медицине, а также в качестве упаковочного материала	Сл1. Разработка рекламной компании данного продукта
У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства	С2. Снижение зависимости от внешних рынков	Сл2. Изменение платежеспособности населения. Нарботка ценового КП
У3. Развитая конкуренция технологий производства	С3. Прибыль на внутреннем рынке	Сл3. Повышение прибыли посредством оптимизации себестоимости продукта
		Сл3. Разработка мероприятий по обеспечению финансирования

4.2 Определение возможных альтернатив проведения научных исследований

Таблица № 18 -Морфологическая матрица для методов синтеза сополимеров бетулина

	1	2	3
Катализатор	$\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$	$\text{Sn}(\text{Oct})_2$	Pyridine
А. Температура полимеризации	180 С	180 С	200 С
Б. Выход сополимера	90 %	15 %	55%
В. Определение молекулярной массы	ГПХ	ГПХ	ГПХ
Г. Определение структуры сополимеров	^1H ЯМР-спектроскопия	^1H ЯМР-спектроскопия	^1H ЯМР-спектроскопия
Д. Определение температуры плавления	ДСК	ДСК	ДСК

4.3 Планирование научно-исследовательских работ

4.3.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в чей состав входят: магистр, научный руководитель, консультант по части социальной ответственности (СО), консультант по экономической части (ЭЧ) и консультант по иностранному языку (ИЯ) выпускной квалификационной работы. Составим перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и проведем распределение исполнителей по видам работ (таблица №19).

Таблица № 19 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	ра б	Содержание работ	Должность исполнителя
1		3	4
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, СО, ИЯ, магистр
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследований	Научный руководитель, магистр
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Научный руководитель, магистр
	4	Патентный обзор литературы	Магистр
	5	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, магистр
Теоретические исследования	6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Магистр
Обобщение и оценка результатов	7	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, магистр
	8	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, магистр
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	9	Разработка метода получения сополимеров на основе бегулина, органических кислот и их производных	Магистр, научный руководитель
	10	Оценка эффективности	Магистр,

		производства и применения разработки	консультант по ЭЧ
	11	Разработка социальной ответственности по теме	Магистр, консультант СО
	12	Разработка английской части ВКР	Магистр, консультант ИЯ
Оформление комплекта документации по ВКР	13	Составление пояснительной записки	Магистр

4.3.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожi}$ используется формула (4):

$$t_{ожi} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}, \quad (4)$$

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

$t_{\min i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i – ой работы, 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:

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

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

$t_{ожi}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел. – дн.;

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

Результаты расчетов занесены в таблице № 20.

Таблица 20 – Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоемкость работ			Исполнители	Т _р , раб. дн.	Т _р , кал. дн.
		t _{min} , чел- дн.	t _{max} , чел-дн.	t _{ож} , чел-дн.			
1	Составление технического задания	0,3	1	0,6	Р	0,15	0,2
		0,3	1	0,6	М	0,15	0,2
		0,3	1	0,6	К ¹	0,15	0,2
		0,3	1	0,6	К ²	0,15	0,2
2	Выбор направления исследований	0,5	2	1	Р	0,5	0,6
		0,5	2	1	М	0,5	0,6
3	Подбор и изучение материалов	6	12	8,4	Р	4,2	5
		6	12	8,4	М	4,2	5
4	Литературный обзор	7	10	8,2	М	8,2	9,7
5	Календарное планирование работ по теме	1	2	1,4	Р	0,7	0,8
		1	2	1,4	М	0,7	0,8
6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	5	10	7	М	7	8,3
7	Оценка эффективности результатов	2	3	2,4	Р	1,2	1,4
		5	7	5,8	М	2,9	3,4
8	Определение целесообразности проведения ВКР	6	7	6,4	Р	3,2	3,8
		6	7	6,4	М	3,2	3,8
9	Разработка синтеза сополимеров на основе бетулина, органических кислот и их производных	2	3	2,4	М	2,4	2,8
10	Оценка эффективности производства	7	10	7,6	М	4,1	4,8
		7	10	7,6	К ¹	4,1	4,8
11	Разработка СО	7	10	8,2	М	4,1	4,8
		7	10	8,2	К ²	4,1	4,8
12	Разработка ИЯ	7	10	8,2	М	4,1	4,8
		7	10	8,2	К ³	4,1	4,8
13	Составление пояснительной записки	10	15	12	М	12	14,2

Р – руководитель;

М – магистр;

К¹ – консультант по экономической части;

К² – консультант по социальной ответственности;

К³ – консультант по иностранному языку.

4.3.3 Разработка графика проведения научного исследования

При выполнении дипломных работ студенты становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем, поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Диаграмма Ганта – это горизонтальный ленточный график (таблица № 15), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Данный график строится на основе таблицы № 21.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться формулой (6):

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

где T_{ki} – продолжительность выполнения i – й работы в календарных днях;
 T_{pi} – продолжительность выполнения i – й работы в рабочих днях;
 $k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по формуле (7):

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

где $T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в году;
 $T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году;
 $T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году.

Таким образом:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{142}{142 - 18 - 4} = 1,18.$$

Таблица №21 – Календарный план-график проведения НИОКР

Вид работы	Исполнители	T_{ki} , дней	Продолжительность выполнения работ													
			февраль		март			апрель			май					
			2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Составление технического задания	Руководитель, Магистр, консультант ЭЧ, СО, ИЯ	0,2	■	■												
Выбор направления исследований	Руководитель, Магистр	0,6		■												
Подбор и изучение материалов	Руководитель, Магистр	5		■	■											
Патентный обзор литературы	Магистр	9,7			■	■	■									
Календарное планирование работ	Руководитель, Магистр	0,8				■	■									
Проведение теоретических расчетов и обоснований	Магистр	8,3				■	■	■								
Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, Магистр	1,4 3,4						■	■							
Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, Магистр	3,8						■	■	■						
Разработка технологии полимеризации метилметакрилата	Магистр	2,8								■	■	■				
Оценка эффективности производства и применения разработки	Магистр, консультант ЭЧ	4,8											■	■	■	
Разработка социальной ответственности	Магистр, консультант СО	4,8											■	■	■	
Разработка главы на иностранном языке	Магистр, консультант ИЯ	4,8												■	■	■
Составление пояснительной записки	Магистр	14													■	■

■ - Руководитель, ■ - Магистр, ■ - консультант ЭЧ, ■ - консультант СО, ■ - консультант ИЯ

4.3.4 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
- затраты на оборудование;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

Материальные затраты НТИ включают стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта, в частности, сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований). Материальные затраты и затраты на оборудование для данного НТИ представлены в таблицах № 22-23.

В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по данной теме. Определение стоимости спецоборудования производили по действующим прейскурантам с учетом НДС. При приобретении спецоборудования учтены затраты по его доставке и монтажу в размере 15 % от его цены. Все расчеты по приобретению спецоборудования и оборудования, используемого для каждого исполнения темы, сводятся в таблице 23.

Таблица № 22 – Материальные затраты на 100 г гликолида

	Ед. измер	Количество			Цена за ед. руб. для всех исп.	Сумма, руб.		
		Исп.1	Исп.2	Исп.3		Исп.1	Исп.2	Исп.3
γ-Al ₂ O ₃ Оксид алюминия	кг	0,005	-	-	1800	9	-	-
Октоат олова	кг	-	0,005	-	15000	-	75	-
Пиридин	кг	-	-	0,1	30525	-	-	3052,5
Бетулин	кг	0,005	-	-	10000	1000	1000	1000
ИТОГО						1009	1075	4052,5

Таблица № 23 – Затраты на оборудование для научно-экспериментальных работ

№, п/п	Наименование оборудования	Количество единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Гель-проникающий хроматограф	1	3000000	3000000
2	Весы аналитические (класс точности 0,0001 г., Россия)	1	38000	38000
Итого				3038000

Для оборудования нужно рассчитать величину годовой амортизации по следующей формуле:

$$A_{\text{год}} = \frac{C_{\text{перв}}}{T_{\text{пи}}}, \quad (8)$$

где $C_{\text{перв}}$ – первоначальная стоимость, руб; $T_{\text{пи}}$ – время полезного использования, год.

Результаты расчетов приведены в 24.

Таблица № 24 - Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования»

Наименование оборудования	Цена оборудования, руб.	Эксплуатация оборудования, количество дней	Амортизация, руб.
Хемосорбционный анализатор «Хемосорб»	3000000	60	600000
Весы аналитические	38000	100	7600

(класс точности 0,0001 г., Россия)			
Итого			607600

Статья заработной платы исполнителей темы включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (9)$$

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

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

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя от предприятия рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p, \quad (10)$$

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (11)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

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

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

В таблице 16 приведен баланс рабочего времени каждого работника НИИ.

Таблица № 25 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Бакалавр
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	118	118
- праздничные дни		
Потери рабочего времени		
- отпуск	24	-
- невыходы по болезни	-	-
Действительный годовой фонд рабочего времени	223	247

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (12)$$

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

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

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5

$k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный 1,3 для Томска.

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 15.

Таблица № 26 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{\text{тс}}$, руб	$k_{\text{р}}$	$Z_{\text{м}}$, руб	$Z_{\text{дн}}$, руб	$T_{\text{р}}$, раб.дн.	$Z_{\text{осн}}$, руб
Научный руководитель	25 730	1,3	33449	3016	9,95	30009
Бакалавр	12300	1,3	15990	673	49,45	33280
Консультант по ЭЧ	35120	1,3	43074	1050	4,25	4460
Консультант СО	35120	1,3	43074	4460	4,25	4460
Консультант ИЯ	35120	1,3	43074	4460	4,25	4460

Общая заработная плата исполнителей работы представлена в таблице 27.

Таблица № 27 – Общая заработная плата исполнителей

Исполнитель	$Z_{\text{осн}}$, руб.	$Z_{\text{дон}}$, руб.	$Z_{\text{зн}}$, руб.
Руководитель	30009	6001,8	36002,7
Бакалавр	33280	1702,4	34982,4
Консультант ЭЧ	4460	892	5352
Консультант СО	4460	892	5352
Консультант ИЯ	4460	892	5352

В статье расходов – отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина этих отчислений определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (13)$$

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

Тарифы страховых взносов в 2021 году остались на прежнем уровне в соответствии с постановлением Правительства РФ от 26.11.2015 № 1265, т. е. есть общий совокупный тариф все также составляет 30%, в в том числе: 22 процента в ПФ РФ; 2,9 процента в ФСС России; 5,1 процента - в ФФОМС.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице № 28.

Таблица № 28 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель проекта	30009	6001,8
Бакалавр	33280	1702,4
Консультант ЭЧ	4460	892
Консультант СО	4460	892
Консультант ИЯ	4460	892
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,3	
Итого:	26114,76	

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование графических материалов, оплата услуг связи, электроэнергии, транспортные расходы и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}}, \quad (14)$$

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

Величину коэффициента накладных расходов $k_{\text{нр}}$ допускается взять в размере 16%. Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-

технической продукции. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект приведен в таблице № 29.

Таблица № 29 – Бюджет затрат на научно-исследовательский проект

Наименование статьи	Сумма, руб.			Примечание
	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	
1. Материальные затраты НТИ	19,6	9	7,5	Табл. 12
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	3038000	3038000	3038000	Табл. 13
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	47441	47441	47441	Табл. 15
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	9488,2	9488,2	9488,2	Табл. 16
5. Отчисления во внебюджетные фонды	26114,76	26114,76	26114,76	Табл. 17
6. Затраты на научные и производственные командировки	-	-	-	-
7. Контрагентские расходы	-	-	-	-
8. Накладные расходы	11836,0848	11836,0848	11836,0848	16 % от суммы ст. 1-7
9. Бюджет затрат НТИ	3132880	3132880	3132880	Сумма ст. 1-8

Как видно из таблицы № 29, основные затраты НТИ для всех вариантов исполнения работы приходятся на покупку специального оборудования для проведения НТИ

4.4 Определение ресурсной , финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

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

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 (в т.ч. аналоги).

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).

Таблица № 30 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Критерии				
1. Выход продукта	0,3	5	3	4
2. Энергоемкость процессов	0,2	5	4	4
3.Расход катализатора	0,1	5	5	5
4.Продолжительность полимеризации	0,1	5	5	5
5. Безвредность	0,3	5	2	2
ИТОГО	1	5	3,2	4

Таблица № 31 - Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп. 3
1	Интегральный финансовый показатель	0,65	1	0,94
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	4,85	4	4,25
3	Интегральный показатель эффективности	7,5	4,25	4,25
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,76	0,57	0,57

Вывод: в результате проведенной работы была создана конкурентоспособная разработка, отвечающая современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

5 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Научная работа проводилась в научно-исследовательской лаборатории Национального Исследовательского Томского политехнического университета, в которой находятся вакуумный насос, гель-проникающий хроматограф «Agilent», газовый баллон с аргоном, вытяжной шкаф, реактивы (хлороформ, бетулин, органические кислоты и их производные).

Выпускная квалификационная работа связана с синтезом и исследованием свойств сополимеров на основе бетулина и органических кислот.

Целью данной части ВКР является обеспечение социальной ответственности при выполнении экспериментальной части научно-исследовательской работы, а также и на производстве, заключающееся в создании безопасных, безвредных, благоприятных и комфортных условий труда.

Бетулин – это пентациклический тритерпеновый неароматический двухатомный спирт, встречающийся в природе – кора березы (до 30%) и проявляющий биологическую активность широкого спектра действия (иммуностимулирующими, антиоксидантными, гепатопротекторными, противовоспалительными, противовирусными и т.д.). При этом бетулин легко и почти полностью экстрагируется из бересты доступными экстрагентами и соответственно является доступным строительным блоком для создания новых биосовместимых многофункциональных полимерных биоматериалов и носителей для контролируемой доставки лекарств и их контролируемого высвобождения.

В данной работе было проведено исследование оптимальных условий синтеза сополимеров на основе бетулина, влияние природы катализаторов на процесс, а также исследование токсичности сополимеров.

В качестве реактивов использовали бетулин 95% марки

Был использован бетулин (94–99%) производства ООО «Бетулика» (Екатеринбург, Россия), а в качестве катализатора γ -Al₂O₃ (Versal gamma alumina (VGL-25), UOP, Des Plaines, IL, USA)

Синтез сополимеров проводили при температуре 180 °С в инертной атмосфере аргона в присутствии 0,1 масс.% катализатора в течение 3, 15 и 24 часов. Полученный сополимер растворяли в хлороформе и очищали, переосаждая гексаном. После очистки продукт сушили под вакуумом. Анализ структуры и молекулярной массы проводили методами гель-проникающей хроматографии (хроматограф Agilent Infinity 1260, США) и ЯМР- спектроскопии (JEOL JNM-ECX400 (400 МГц), Япония).

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

На производстве необходимо следовать требованиям ТК РФ. Согласно

Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 апреля 2011 г, необходимо проводить обязательные предварительные (при поступлении на работу) и периодические медицинские осмотры (обследования) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

Необходимо руководствоваться техническим регламентом от 24 декабря 2009 г. О безопасности средств индивидуальной защиты источником, так как работа предполагает использование опасных для здоровья реагентов – хлороформа и других органических соединений, вакуума, сосуда под давлением (баллон с аргоном)

Во избежание несчастных случаев следует проводить обучение и проверять знания работников согласно ГОСТ 12.0.004-90. Организация обучения безопасности труда. 01.07.1991.

5.1.1 Организация рабочей зоны исследователя

Экспериментальная часть работы магистра осуществлялась в лаборатории Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета. Лаборатория оборудована вентиляцией, водоснабжением и канализацией. Полы выполнены из жаростойкой и гидрофобной керамогранитной плитки. Лабораторные столы имеют гладкие поверхности из материалов, не сорбирующих вредные вещества, и легко поддаются очистке.

Общая площадь химической лаборатории рассчитывается из условия 4,5 кв.м на одного человека и максимального числа одновременно занимающихся человек. Минимально допустимая высота помещения – 3,3 м. Минимальная ширина проходов – 0,7 м.

Лабораторное помещение оснащено индивидуальной системой вентиляции, не связанной с вентиляцией других помещений, т.к. в лаборатории проводят исследования с веществами 1, 2 и 3-го классов опасности.

Химическая лаборатория оснащена естественными и искусственными источниками освещения. Дополнительное освещение в лаборатории устанавливают так, чтобы можно было при необходимости менять направление светового потока.

5.2 Производственная безопасность

Производственная безопасность сводится к защите человека и окружающей среды от негативного влияния производства. Основная цель производственной безопасности свести к минимуму поражения человека на рабочем месте. Так как в работе используются такие реагенты, как хлороформ, ацетон, гексан, этилацетат, толуол, октоат олова и пр. Большинство ядовитых веществ попадает в организм человека через органы

дыхания. Это опасно из-за большой всасывающей способности слизистой оболочки носа и дыхательной поверхности легких.

В таблице №32 приведены основные вредные и опасные факторы при гель-проникающей хроматографии

Таблица №32 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Разработка	Изготовление	Эксплуатация	
1.Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	- СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений - ГОСТ 12.1005 – 88. Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны
2. Повышенный уровень вибрации и шума	+	+	+	- ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения); - ГОСТ 12.1.003–83. Шум. Общие требования безопасности.
3.Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов			+	- Токсическое влияние химических веществ ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения); - Федеральный закон от 22.07.2013 г. №123 – ФЗ. Технический регламент о

				требованиях пожарной без-опасности.
4.Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+	+	- ГОСТ Р 55710-2013 Освещение рабочих мест внутри зданий. Нормы и методы измерений.
5. Монотонность труда	+	+	+	- ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).
6. Влияние химических веществ	+	+	+	- ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения)
7. Электробезопасность	+	+	+	ГОСТ 12.1.013-78. Система стандартов безопасности труда. Строительство. Электробезопасность. Общие требования

5.2.1 Отклонение показателей микролимата

Микроклимат производственных помещений – это климат внутренней среды этих помещений, который определяется действующими на организм человека сочетаниями температуры, влажности и скорости движения воздуха, а также температуры окружающих поверхностей.

В лабораторных помещениях для соблюдения специальных норм микролимата предусмотрены следующие требования в соответствии с СанПиН 2.2.4.548-96 и ГОСТ 12.1005 – 88 (2000) («Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны»): помещения оснащены, устройством для отопления; используется теплоизоляционные материалы (асбест);

Согласно нормативному документу СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений (1 октября 1996 г. N 21) описанная работа относится к категории Ia с интенсивностью энергозатрат до 120 ккал/ч (до 139 Вт). Поэтому в

лабораторных помещениях создаются оптимальные микроклиматические условия для нормального функционального состояния человека, которые приводятся ниже в таблице №33.

Таблица №33 – Допустимые нормы микроклимата в рабочей зоне производственных помещений (Категория работ Ia) согласно ГОСТ 12.1005 – 88

Сезон года	Категория работ по уровню энергозатрата, ккаль/ч	Температура воздуха, °С		Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/сек	
		Диапазон ниже оптимальных	Диапазон выше оптимальных		Если $t^0 < t^0_{\text{опт}}$ м.	Если $t^0 > t^0_{\text{опт}}$ м.
Теплый	Ia (до 139)	21,0-22,9	25,1-28,0	15-75	0,1	0,2
Холодный		20,0-21,9	24,1-25,0		0,1	0,1

Для обеспечения нормальных условий труда санитарные нормы СанПиН 2.2.1/2.1.1.1031-01 устанавливают, что на одного рабочего должно приходиться 4,5 м² площади помещения и 20 м³ объема воздуха.

Площадь данного помещения составляет 20 м², объем 80 м³. В данном помещении работают 3 человека, соответственно на одного человека приходится 6,7 м² и 26,7 м³ воздуха, что соответствует санитарным нормам.

Фактическая температура воздуха в теплый период составляла 23-24°С, в холодный период 22-23°С что соответствует требуемым нормам.

5.2.1.1 Расчёт минимального воздухообмена в помещении химической лаборатории

Необходимо рассчитать величину воздухообмена в помещении химической лаборатории площадью $F_{\text{лаб}} = 20 \text{ м}^2$, высота помещения $h_{\text{лаб}} = 4 \text{ м}$. В лаборатории находится 3 человека. Выделяющееся вредное вещество –

ацетон. Количество $m_{C_3H_6O}$ рассчитаем согласно методике представленной в [71] по формулам:

Скорость воздушного потока рабочей зоны составляет 0,2 м/с согласно [71]. Температура в лаборатории 20°C, плотность ацетона составляет 792 кг/м³, а ДНП = 24,54 кПа при температуре 20°C. Объем испарившегося ацетона из мерного цилиндра объемом 0,001м³ (100 мл), диаметром цилиндра $d = 30$ мм, высотой $l = 215$ мм рассчитаем по формуле:

$$V_{и.а.} = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot l = \frac{3,14 \cdot 0,03^2}{4} \cdot 0,21 = 0,148 \cdot 10^{-3} \text{ м}^3 \quad (6.1)$$

Объем ацетона, поступившего в помещение:

$$V_{п.а.} = V_{цилиндр} + V_{и.а.} = 0,1 \cdot 10^{-3} + 0,148 \cdot 10^{-3} = 0,248 \cdot 10^{-3} \text{ м}^3 \quad (6.2)$$

Интенсивность испарения:

$$W_{исп} = 10^{-6} \cdot 3,5^{\sqrt{58,08}} \cdot 24,54 = 0,655 \cdot 10^{-3} \text{ кг}/(\text{с} \cdot \text{м}^2) \quad (6.3)$$

Количество $m_{C_3H_6O}$:

$$m = 0,655 \cdot 10^{-3} \cdot 0,4 \cdot 3600 = 0,9432 \text{ кг}/\text{час} \quad (6.4)$$

Предельно допустимая концентрация вредного вещества в обслуживаемой зоне $x_B = 0,35$ мг/м³, а концентрация вредного вещества в наружном воздухе $x_H = 200$ мг/м³ [71].

Потребный воздухообмен определяется по формуле [71]:

$$L = \frac{1000 \cdot G}{x_H - x_B} \quad (6.5)$$

где L , м³/ч – потребный воздухообмен; G , г/ч – количество вредных веществ, выделяющихся в воздух помещения; x_B , мг/м³ – предельно допустимая концентрация вредности в воздухе рабочей зоны помещения; x_H , мг/м³ – максимально возможная концентрация той же вредности в воздухе населенных мест. Зная $m_{C_3H_6O}$, рассчитаем потребный воздухообмен:

$$L = \frac{1000 \cdot 943,2}{200 - 0,35} = 4724,3 \text{ м}^3/\text{ч}$$

Согласно СП 118.13330.2016 [72] кратность воздухообмена в помещении химической лаборатории должна составлять 2 ч^{-1} , при этом минимальный воздухообмен должен быть не менее $20 \text{ м}^3/\text{ч}$ на 1 человека.

Применяется также понятие кратности воздухообмена n , которая показывает, сколько раз в течение одного часа воздух полностью сменяется в помещении.

Кратность воздухообмена определяется по формуле [71]:

$$n = \frac{L}{V} = \frac{4724,3}{80} = 59,053 \text{ ч}^{-1} \quad (6.6)$$

где V – внутренний объем помещения, м^3 . Согласно СП 2.4.3648-20, кратность воздухообмена $n > 10$ недопустима.

Данное значение превышает установленную величину 10 ч^{-1} , поэтому необходимо принять дополнительное решение по устройству вентиляции в помещении. Например, таким решением может быть исключение распространения паров ацетона по всему помещению за счет применения местной вытяжной вентиляции. Расчет объема воздуха удаляемого местной вентиляцией определяется по формуле [71]:

$$L_{\text{вытяжка}} = 3600 \cdot F \cdot v \quad (6.7)$$

где F – площадь сечения всасывающих отверстий, м^2 ; v – скорость воздуха в сечении вытяжной вентиляции, $\text{м}/\text{с}$. Рекомендуется принимать значение скорости в интервале $0,8$ – $1,5 \text{ м}/\text{с}$. т.к. вытяжные отверстия расположены по всей лаборатории в количестве $n=4$:

$$L_{\text{вытяжка}} = 3600 \cdot F \cdot v = 3600 \cdot 0,2 \cdot 4 \cdot 1,5 = 4320 \text{ м}^3/\text{ч}$$

Таким образом, потребный воздухообмен для оставшихся вредных веществ принимаем для выделений паров ацетона: $L = 404,3 \text{ м}^3/\text{ч}$. Выполним проверку:

$$n = \frac{L}{V} = \frac{404,3}{80} = 5,053 \text{ ч}^{-1}, \text{ условие выполняется}$$

5.2.2 Химические опасные и вредные производственные факторы

При выполнении научной работы вредными факторами являются пары летучих используемых реактивов и растворителей. Для защиты от вредных и опасных факторов предусмотрены следующие меры предосторожности: работу ведут под тягой с вентиляцией, согласно СП 60.13330.2016 Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха. Актуализированная редакция СНиП 41-01-2003. Все работники в лаборатории обязаны работать специальной одежде и должны не реже 1 раза в год проходить инструктаж по требованиям, предъявляемым к нему при работе в указанных помещениях с соответствующей записью в журнале. Характеристики возможных вредных веществ, при получении биоразлагаемых материалов методом поликонденсации описаны в таблице 3. Спирт этиловый относится к 4 классу опасности, то есть является малоопасным веществом, однако оказывает раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз.

Трихлорметан, известный как хлороформ, относится ко 2 классу опасности оказывает пагубное влияние на организм человека, а именно раздражает кожу, слизистую оболочку глаз, оказывает влияние на центральную нервную систему. При длительном воздействии на дыхательные пути может привести к летальному исходу, таким образом, важно все операции с трихлорметаном проводить в вытяжном шкафу.

Таблица №34 – Характеристика вредных веществ по ГН 2.1.5.689-98

Наименования	Физические свойства	Величин а ПДК, мг/м ³	Класс опасности	Токсическое действие
Хлороформ	Бесцветная, легкоподвижная жидкость с характерным запахом.	10/5	2	Оказывает раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз,

				пагубно влияет на центральную нервную систему (головная боль, усталость, головокружение). Вызывает заболевание печени и почек.
1,1-Диметилэтилгидропероксид+ (трет-бутилгидропероксид)	Бесцветная жидкость с резким запахом.	5	3	Токсичен, действует на центральную нервную систему», вызывает ожоги кожи, раздражает слизистую оболочку дыхательных путей

1,1-Диметилэтилгидропероксид или трет-бутилгидропероксид в свою очередь относится к 3 классу опасности. Рекомендуют избегать применение пероксида в концентрированном растворе (более 90 %). Все операции следует проводить в вытяжном шкафу с аккуратностью и осторожностью, так как пероксиды являются огнеопасными и чувствительными к ударам и искрам. Хранить трет-бутилгидропероксид следует в прохладном месте, избегая нахождения около открытого пламени.

5.2.2.1 Повышенный уровень вибрации и шума

В результате гигиенических исследований установлено, что шум ухудшает условия труда, оказывая вредное воздействие на организм человека. Источником шума является вакуумный насос и гель-проникающий

хроматограф. Повышение уровня шума оказывает вредное воздействие на организм человека. В результате длительного воздействия шума нарушается нормальная деятельность сердечно-сосудистой и нервной систем, пищеварительных и кроветворных органов, развивается профессиональная тугоухость, прогрессирование которой может привести к полной потере слуха.

В химической лаборатории установлены предельно допустимые уровни звукового давления и звука, указанные в таблице 4 (СН 2.2.4/2.1.8.562–96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки; СП 51.13330.2011. Защита от шума. Актуализированная редакция СНиП 23-03-2003).

Основными мерами борьбы с шумом и вибрацией в лаборатории является их ослабление или ликвидация непосредственно в источнике их образования. Это достигается своевременной смазкой, ремонтом и балансировкой оборудования лабораторий.

Таблица №35 – Значение предельно допустимого звукового давления.

Показатель	Значения									
	31,5	3	25	50	100	1000	2000	4000	8000	
Частота, Гц										
Уровень звукового давления в октавных полосах, дБ	103	1	3	7	3	70	68	66	4	6
Эквивалентный уровень звука, дБА	75									

5.2.2.2 Недостаточная освещенность рабочей зоны

В данной лаборатории используют искусственное и естественное освещение, поскольку работа в основном зрительная, то естественного освещения недостаточно, особенно в темное время суток.

Правильно спроектированное и выполненное освещение обеспечивает высокий уровень работоспособности, оказывает положительное психологическое действие на человека и способствует повышению производительности труда. При выборе типа светильников следует учитывать светотехнические требования, экономические показатели, условия среды. В помещении в качестве источников искусственного освещения используются люминесцентные лампы типа ОД. Лампы ОД (открытые двухламповые) предназначены для помещений с хорошим отражением потолка и стен, допускаются при умеренной влажности и запыленности. По нормам освещения ГОСТ Р 55710-2013 Освещение рабочих мест внутри зданий в помещении и СНиП 23-05-95 Естественное и искусственное освещение рекомендуется 300 - 500 лк для химического производства.

5.2.2.3 Электробезопасность

По действующим правилам устройства электроустановок (ПЭУ) лабораторные помещения с точными приборами относятся к I категории по степени опасности поражения электрическим током.

Обеспечение электробезопасности в лаборатории следует в соответствии по ГОСТ 12.1.013-78.

Работу с электрооборудованием и электрическими приборами, находящимися под напряжением, нужно выполнять с применением электрозащитных средств (диэлектрических резиновых перчаток, галош, ковров, изолирующих подставок).

Все розетки должны быть промаркированы для определения ее напряжения. Руководитель химической лаборатории и сотрудник, отвечающий за технику безопасности, регулярно должны проводить инструктажи, проверять состояние оборудования и приборов, не допускать использование неисправных устройств. В данном случае все требования соблюдены.

5.2.2.4 Работа с легковоспламеняющимися жидкостями

В целях защиты жизни, здоровья, имущества людей, работающих в лаборатории, и имущества лаборатории принимается закон технического регулирования и устанавливает требования пожарной безопасности (Федеральный закон от 22.07.2008 N 123-ФЗ (ред. От 02.07.2013) «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности»).

Научно-исследовательская лаборатория Национального Томского политехнического университета относится к классу Д, к зоне с пониженной пожароопасностью.

Таблица №36 – Легковоспламеняющиеся жидкости, используемые при выполнении ВКР

Наименование вещества	Температура кипения, °С	Температура вспышки, °С	Температура самовоспламенения, °С
Этиловый спирт	78,37	13	404

В соответствии с правилами пожарной безопасности в химической лаборатории на видном месте должен быть жидкостный или углекислотный огнетушитель у входной двери.

5.3 Экологическая безопасность

При поликонденсации возможны некоторые вредные воздействия на воздушную среду. Чтобы исключить загрязнения, в таблице №37, приведены природоохранные мероприятия.

Таблица №37 – Вредные воздействия на окружающую среду и природоохранные мероприятия при поликонденсации

Природные ресурсы и компоненты окружающей среды. НД, регламентирующие экологические показатели	Вредные воздействия, источники загрязнения	Природоохранные мероприятия
<p><i>Атмосфера</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ГОСТ Р 14.01-2005 • ФЗ от 10.01.02 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» • ГН 2.2.5.1313–03 • ГН 2.2.5.2308 – 07 • СанПиН 1.2.3685-21 • ГН 2.1.6.1338 – 03 • ГН 2.2.5.2309 – 07 	<p>Газообразные продукты, образующиеся в ходе химических реакций на этапах анализа</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Использование герметичного оборудования и шлифов; ✓ Использование химических фильтров для нейтрализации вредных газов
<p><i>Гидросфера</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ФЗ от 10.01.02 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» • ГОСТ Р 14.01-2005 • ГОСТ 17.1.3.06–82 • ГОСТ 17.1.3.13–86 • СанПиН 1.2.3685-21 	<p>Попадание в общую систему водоотведения реактивов, опасных веществ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Организация слива неорганических и органических отходов; ✓ Обезвреживание реагентов физическими и химическими способами, регенерация растворителей
<p><i>Литосфера</i></p>	<p>Химическое</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Соблюдение

<ul style="list-style-type: none"> • ФЗ от 10.01.02 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» • ГОСТ 17.4.1.02-83 • ГОСТ 17.4.3.03-85 • ГОСТ 17.4.3.04-85 • ГОСТ Р 14.01-2005 	загрязнение почвы при неверной утилизации органических отходов, реактивов	правил верного сбора и хранения твердых органических и неорганических отходов; ✓ Организация утилизации органических отходов.
--	---	--

Таким образом, основными природоохранными мероприятиями является создание логистической системы сбора, хранения, утилизации и, при возможности, регенерации неорганических и органических отходов, образуемые при использовании методики, возможно применение химических реагентов, для перевода токсических и загрязняющих веществ в безопасные либо менее токсичные.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.

В ходе эксплуатации оборудования может возникнуть ряд внештатных ситуаций, например:

- химический взрыв
- внезапное отключение электроэнергии;
- выход оборудования из строя;
- возгорание оборудования;

5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований.

1) Термические ожоги

Ситуации, которые могут привести к термическому ожогу: работа с нагревательными приборами.

2) Пожар

Ситуации, которые могут привести к пожару: термическое лопание колбы с легковоспламеняющимися жидкостями.

5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.

Пожар - это наиболее глобальная чрезвычайная ситуация, которая происходит чаще остальных при несоблюдении правил безопасности.

5.4.3.1 Противопожарная защита

Все лабораторные помещения должны соответствовать требованиям пожарной безопасности согласно ГОСТ 12.1.004-91 и иметь необходимые средства противопожарной безопасности согласно ГОСТ 12.4.009-83.

Помещения лабораторий по степени пожароопасности относятся к классу П- 2, так как в нем присутствует выделение пыли и волокон во взвешенном состоянии (в ред. Федерального закона от 10.07.2012 N 117-ФЗ).

Лаборатории должны быть оснащены пожарными кранами (в количестве не менее одного на этаж) с пожарными рукавами необходимой длины. Каждое рабочее помещение должно быть оснащено песком и огнетушителями, а помещения с легковоспламеняющимися и огнеопасными веществами - дополнительными средствами пожаротушения. На видном в помещении лаборатории должен висеть план эвакуации. Аварийная вытяжная вентиляция должна снизить взрывопожароопасность помещений. Воздухообмен аварийной вентиляции должен соответствовать требованиям СНиП и ПБВХП-74.

Курение в лаборатории воспрещается. Нагревательные приборы необходимо установить на термостойкую подставку. Сотрудники лаборатории, заметивший задымление, пожар или другие признаки пожара обязаны:

- незамедлительно сообщить в пожарную часть по телефону;
- принять всевозможные меры по недопущению распространения огня;
- известить начальника лаборатории, в свою очередь который обязан известить сотрудников, принять меры по ликвидации пожара к их эвакуации.
- знать и уметь пользоваться первичными средствами пожаротушения.

5.4.3.2 Средства пожаротушения

Вода – наиболее доступное средство для тушения пожаров в лаборатории. Для тушения небольших очагов пламени можно взять воду из ближайшего водопроводного крана. При необходимости подачи большого количества воды в зону очага горения пользуются внутренним пожарным водопроводом (пожарный кран). Водой нельзя тушить электрооборудование и электропроводку, находящиеся под напряжением, вещества способные вступить с водой в химическую реакцию.

Для защиты работающих от вредных выбросов в случае аварийных выбросов необходимо использовать средства индивидуальной защиты (халат, перчатки, очки из органического стекла, респираторы).

Во избежание таких ситуаций предпринимается ряд мер:

- прохождение инструктажа по технике безопасности;
- постоянный контроль и отбраковка имеющей сколы и трещины, лабораторной посуды;
- применение средств индивидуальной и коллективной защиты.

5.5 Вывод по разделу

В данном разделе выпускной квалификационной работы можно сформулировать вывод:

- Был проведен анализ вредных и опасных факторов в научно-исследовательской лаборатории.
- При работе с вредными веществами были предложены коллективные и индивидуальные средства защиты.
- Для предохранения от химического воздействия были предложены меры предосторожности и индивидуальные средства защиты при работе с химическими реактивами.
- Была рассмотрена пожароопасность лабораторного помещения, в котором проводилась экспериментальная часть;
- Проведен анализ воздействия объекта на атмосферу, гидросферу и литосферу и разработаны решения по экологической безопасности.
- Были рассмотрены возможные чрезвычайные ситуации.

Для предотвращения ЧС в научно-исследовательской лаборатории регулярно проводится инструктаж с лицами, ответственными за обеспечение безопасности и учащихся. В качестве основных ЧС были рассмотрены пожар и взрыв.

- Для обеспечения права работников научно-исследовательской лаборатории на здоровые и безопасные условия труда работы организованы с учетом требований "Трудового кодекса Российской Федерации" от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014).
- В результате оценки рабочего места было выявлено, что в аудитории № 207 (Лабораторное помещение ИШХБМТ ТПУ в Научном парке) все меры, связанные с безопасностью жизнедеятельности, соблюдены, все расчеты соответствуют нормам.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СТУДЕНТА

1. **Горбунова А.**, Зиновьев А.Л. , Колобова Е. Н. , Пакриева Е. Г. Новые биоразлагаемые сополимеры на основе бетулина и производных оксикарбоновых кислот // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXII Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых, Томск, 17-20 Мая 2021. - Томск: ТПУ, 2021 - С. 245-246
2. **Gorbunova A.** , Zinovyev A.L. , Kolobova E.N. , Pakrieva E.G. , Carabineiro S.A.C. , Pestryakov A. N. New Biodegradable Copolymers Based on Betulin, Organic Acids and Their Derivatives // Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level: 6th International School-Conference on Catalysis for Young Scientists, Abstracts (May 16-19, 2021, Novosibirsk, Russia) [Electronic resource] / eds.: Prof. V.I. Bukhtiyarov, Prof. O.N. Martyanov – Novosibirsk : Boreskov institute of Catalysis SB RAS, 2021
3. Grigorjeva (Buachidze) A. R. , Kolobova E. N. , Pakrieva E. G. , Maki-Arvela P. , Carabineiro S. C. , **Gorbunova A.** - . , Bogdanchikova N. E. , Murzin D. Y. , Pestryakov A. N. Supported silver nanoparticles as catalysts for liquid-phase betulin oxidation // Nanomaterials. - 2021 - Vol. 11 - №. 2, Article number 469. - p. 1-23. doi: 10.3390/nano11020469
4. Пестряков А. Н., Колобова Е. Н. , Пакриева Е. Г., Герман Д. Ю. , Григорьева А. Р., **Горбунова А. А.** , Каталитическая жидкофазная конверсия отходов процессов переработки биомассы// Материалы Научно-практической конференции с международным участием и элементами школы молодых ученых «Перспективы развития металлургии и машиностроения с использованием завершенных фундаментальных исследований и НИОКР, Екатеринбург, 6-9 Октября 2020. - Екатеринбург: УрО РАН, 2020г. – С. 365

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Sharma, Munish, et al. "Metabolic engineering strategies for enhancing the production of bio-active compounds from medicinal plants." *Natural bio-active compounds*. Springer, Singapore, 2019. 287-316.
2. Zhuo, Z.J., Xiao, M.J., Lin, H.R., Luo, J. and Wang, T., 2018. Novel betulin derivative induces anti-proliferative activity by G2/M phase cell cycle arrest and apoptosis in Huh7 cells. *Oncology letters*, 15(2), pp.2097-2104.
3. Hordyjewska, A., Ostapiuk, A., Horecka, A. and Kurzepa, J., 2019. Betulin and betulinic acid: triterpenoids derivatives with a powerful biological potential. *Phytochemistry Reviews*, 18(3), pp.929-951.
4. Curia, Silvio, et al. "Betulin-Based Thermoplastics and Thermosets through Sustainable and Industrially Viable Approaches: New Insights for the Valorization of an Underutilized Resource." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 7.19 (2019): 16371-16381
5. Ma, Zhiyuan, Yong-Guang Jia, and X. X. Zhu. "Glycopolymers bearing galactose and betulin: Synthesis, encapsulation, and lectin recognition." *Biomacromolecules* 18.11 (2017): 3812-3818
6. Zhao, J.; Schlaad, H.; Weidner, S.; Antonietti, M. Synthesis of terpene-poly(ethylene oxide)s by t-BuP4-promoted anionic ring-opening polymerization. *Polym. Chem.* 2012, 3, 1763–1768
7. Domb, A.J.; Kumar, N.; Ezra, A. *Biodegradable Polymers in Clinical Use and Clinical Development*; Wiley & Sons Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2011
8. Trumbull et al., 1976
9. Zhou Z. et al. Betulin induces cytochrome c release and apoptosis in colon cancer cells via NOXA //Oncology letters. – 2018. – Т. 15. – №. 5. – С. 7319-7327
10. Zhan X. K. et al. Betulinic acid exerts potent antitumor effects on paclitaxel-resistant human lung carcinoma cells (H460) via G2/M phase cell cycle arrest and induction of mitochondrial apoptosis //Oncology letters. – 2018. – Т. 16. – №. 3. – С. 3628-3634
11. Chunhua M. et al. Betulin inhibited cigarette smoke-induced COPD in mice //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2017. – Т. 85. – С. 679-686.
12. Wu Q. et al. Betulin protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury //Microbial pathogenesis. – 2014. – Т. 75. – С. 21-28.
13. Chen Y. et al. The design, synthesis and structure-activity relationships associated with C28 amine-based betulinic acid derivatives as inhibitors of HIV-1 maturation //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2018. – Т. 28. – №. 9. – С. 1550-1557

14. Dang Z. et al. Synthesis of betulinic acid derivatives as entry inhibitors against HIV-1 and bevirimat-resistant HIV-1 variants //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2012. – Т. 22. – №. 16. – С. 5190-5194
15. Halder A. et al. Lactoferrin-modified Betulinic Acid-loaded PLGA nanoparticles are strong anti-leishmanials //Cytokine. – 2018. – Т. 110. – С. 412-415.
16. Dubinin, M.V.; Semenova, A.A.; Ilzorkina, A.I.; Mikheeva, I.B.; Yashin, V.A.; Penkov, N.V.; Vydrina, V.A.; Ishmuratov, G.Y.; Sharapov, V.A.; Khoroshavina, E.I.; et al. Effect of betulin and betulonic acid on isolated rat liver mitochondria and liposomes. Biochim. Biophys. Acta (BBA)–Biomembr. 2020, 1862, 183383, doi:10.1016/j.bbamem.2020.183383.].
17. Chairez-Ramirez, M.H.; Moreno-Jiménez, M.R.; González-Laredo, R.F.; Gallegos-Infante, J.; Rocha-Guzmán, N.E. Lupane-type triterpenes and their anti-cancer activities against most common malignant tumors: A review. EXCLI J. 2016, 15, 758–771
18. Yang, S.; Zhao, Q.; Xiang, H.; Liu, M.; Zhang, Q.; Xue, W.; Song, B.; Yang, S. Antiproliferative activity and apoptosis-inducing mechanism of constituents from *Toona sinensis* on human cancer cells. Cancer Cell Int. 2013, 13, 12, doi:10.1186/1475-2867-13-12]
19. Makarova, M.; Shikov, A.; Avdeeva, O.; Pozharitskaya, O.; Makarenko, I.; Makarov, V.; Djachuk, G. Evaluation of acute toxicity of betulin. Planta Med. 2011, 77, PM48, doi:10.1055/s-0031-1282806.
20. Gosselin, R.E.; Hodge, H.; Smith, R.P.; Gleason, M.N. Clinical Toxicology of Commercial Products: Acute Poisoning. 4th ed.; Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, 1976; p. 332, ISBN-10 0683036319
21. Erä, V. A.; Jääskeläinen, P.; Ukkonen, K., Angew. Makromol. Chem. 1980, 88 (1), 79–88.
22. Vasnev, V. V.; Konkina, I. N.; Korshak, V. V.; Vinogradova, S. V.; Lindberg, J. J.; Jääskeläinen, P.; Piironen, K., Makromol. Chem. 1987, 188 (4), 683–691.,
23. А.с. № 1671666 (СССР). Диглицидиловый эфир на основе бетулина в качестве мономера для получения эпоксиполимеров с высокими диэлектрическими свойствами / М.С. Клебанов, В.А. Алдошин, И.П. Педько / 1991.
24. Немилова В.Е., Начинкин О.Н., Царев Г.И. Полиэфирсы на основе бетулина и адипиновой кислоты. – Сб. Физико-химия полимеров. – ТГУ. – Вып.2. – Тверь, 1996 г., -С. 124-127.

25. Пат. RU 2167892 C1 Российская Федерация, С 08 G 63/197, 63/16. Способ получения полиэфира на основе бетулина / Орлова Т.В., Немиллов В.Е., Царев Г.И., Войтова Н.В.; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна. - № 99121308/04; заявл. 06.10.1999; опубл. 27.05.2001
26. Jeromenok, J.; Bohlmann, W.; Antonietti, M.; Weber, J., *Macromol. Rapid Commun.* 2011, 32 (22), 1846–1851., Jeromenok, J.; Bohlmann, W.; Jager, C.; Weber, J., *ChemistryOpen* 2013, 2 (1), 17–20.
27. Auclair, Nicolas, et al. "Acrylated betulin as a comonomer for bio-based coatings. Part II: Mechanical and optical properties." *Industrial Crops and Products* 82 (2016): 118-126.
28. Chen, Y.; Song, Q.; Zhao, J.; Gong, X.; Schlaad, H.; Zhang G., *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2018, 10, 6593–6600
29. Okada, M.; Suzuki, K.; Mawatari, Y.; Tabata, M., *Eur. Polym. J.* 2019, 113, 12–17.
30. Ma, Zh.; Jia, Y-G.; Zhu X. X., *Biomacromolecules* 2017, 18, 3812–3818.
31. Горбунова, М.Н.; Крайнова, Г.Ф., *Вестник Пермского научного центра* 2014, 2, 44 – 52
32. Niewolik, Daria, et al. "Novel polymeric derivatives of betulin with anticancer activity." *RSC advances* 9.36 (2019): 20892-20900.]
33. Nofar, Mohammadreza, et al. "Poly (lactic acid) blends: Processing, properties and applications." *International journal of biological macromolecules* 125 (2019): 307-360.
34. Inkinen, Saara, et al. "From lactic acid to poly (lactic acid)(PLA): characterization and analysis of PLA and its precursors." *Biomacromolecules* 12.3 (2011): 523-532,
- 35.], Lasprilla, Astrid JR, et al. "Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices—A review." *Biotechnology advances* 30.1 (2012): 321-328.
36. Кимбаев, К. "Новые реакции бетулина с оксикарбоновыми кислотами." *Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора ЛП Кулёва студентов и молодых ученых, 20–23 мая 2019 г., г. Томск.— Томск, 2019.. 2019.*
37. Попова, В. А., et al. "Синтез сополимеров молочной кислоты с капролактамом и бетулином в условиях микроволнового облучения." *Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных*

- трудов XIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, г. Томск, 26-29 апреля 2016 г.. Т. 2: Химия.—Томск, 2016.. Vol. 2. Изд-во ТПУ, 2016
- 38.Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 24.04.2020) [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. URL: <https://docs.cntd.ru>, свободный. Дата обращения: 05.05.2020 г.
- 39.ГОСТ 12.0.003-2015. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. – М.: Стандартинформ, 2019. – 10 с.
- 41.СанПиН 2.2.4.548-96. Физические факторы производственной среды. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. – М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1997. – 20 с.
- 42.ГОСТ 12.1.003-83 ССБТ. Шум. Общие требования безопасности. М.: – Издательство стандартов, 1988. – 11 с.
- 43.СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки. М.: – Госкомсанэпиднадзор России, 1996. – 12 с.
- 44.СП 12.13130.2009. Определение категорий помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности (с Изменением N 1). – М.: Госкомсанэпиднадзор России, 2009. – 27 с.
- 45.Технический регламент о требованиях пожарной безопасности (с изменениями на 29 июля 2017 года) [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. URL: <http://vsegost.com>, свободный. – Дата обращения: 22.04.2020 г.
- 46.ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования. – М.: Стандартинформ, 1992. – 68 с.
- 47.СанПиН 1.2.3685-21. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2019. – 55 с.
- 48.Расчет потребного воздухообмена. Методические указания к выполнению самостоятельной работы по дисциплине "Безопасность жизнедеятельности" для студентов всех специальностей. - Томск: изд. ТПУ, 2005. - 16 с.
- 49.СанПиН 118.13330.2016. Общественные здания и сооружения. – М.: – Госкомсанэпиднадзор России, 2016. – 82 с.
- 50.ГОСТ 17.1.3.05-82. Охрана природы. Гидросфера. Общие требования к

- охране поверхностных и подземных вод от загрязнения нефтью и нефтепродуктами. – М.: Издательство стандартов, 1983. – 3 с.
- 51.ГОСТ Р 22.0.01-2016. Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Основные положения. – М.: Стандартинформ, 2017. – 6 с.

Приложение 1

Раздел № 1 Литературный обзор

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Горбунова Алина		

Консультант школы отделения (НОЦ) _____ (аббревиатура школы, отделения (НОЦ)) _____ :

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Пестряков А.Н.	д.х.н.		

Консультант – лингвист отделения (НОЦ) школы ОИЯ ИШХБМТ

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ	Кобзева Н.А.	к.п.н.		

Literature review

In recent years, natural compounds have attracted attention as effective therapeutic agents for the treatment of many diseases. Triterpenes and their derivatives are the largest family of natural compounds that exhibit pharmacological properties [1], such as antioxidant, antiviral, antitumor, etc. One of the representatives of this family is betulin, which is widespread in nature.

Betulin is a cyclic triterpenoid of the lupane series (lup-20 (29) -ene-3, 28-diol, C₃₀H₅₀O₂, CAS: 473-98-3), the structure is shown in Figure 1.

Betulin is contained in many plants [2], but its highest amount (from 10 to 35%) is found in the bark of white birch. Betulin is isolated from the bark by various extraction methods using common solvents [3] such as acetone, ethanol, ethyl acetate, tetrahydrofuran, and etc. It should be noted that birch bark is a large-tonnage waste of wood processing industry, which makes betulin available substrate for the production of adsorbents [4], antimicrobial coatings [5], therapeutic agents [6] and controlled drug delivery system [7].

Betulin was first obtained by the Russian chemist Tovy Lovits in 1788. And in 1976, the biological activity of a common derivative, betulinic acid, was proved [8] as an antitumor agent against P388 lymphocytic leukemia cells.

Since then, a wide spectrum of biological activity of betulin and its derivatives has been studied, specially [8-20]: antitumor, anti-inflammatory, immunostimulating, antiviral, antioxidant, antibacterial, hepatoprotective, antimutogenic, etc.

It should be noted that betulin is able to affect metabolism at the cellular level, namely, respiration and oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria, but only at high concentrations (50 μ M) [21-22]. Moderate concentrations of betulin in the range of 11–20 μ M [23–25] demonstrate the ability to selectively suppress tumor growth without affecting the growth of normal cells. Betulin has no toxic effect in high doses: once intragastrically at a dose of 1000-16000 mg / kg and once intraperitoneally at a dose of 250-4000 mg / kg in mice and rats [26]. After the injections, the authors observed the animals for 14 days, however, taking

into account the autopsy data, no pathological changes and toxic effects of betulin were revealed. In addition, according to [27], betulin is a non-toxic compound and can be classified as class IV toxicity substances.

The betulin molecule has an extremely high melting point of 256 °C for a non-aromatic compound. The high melting point is due to the rigid triterpene framework consisting of 30 aliphatic carbon atoms. The betulin molecule has three functional groups: primary C-3, secondary C-28 hydroxyl groups and isopropenyl group C-19. The presence of three reaction centers will make it possible to obtain a wide range of compounds with more pronounced biologically active properties from betulin through its chemical transformation. In addition, being a diol, betulin can enter into a polycondensation reaction. The chemical transformation of betulin, including polymerization, solves the main problem that hinders the creation and widespread distribution of therapeutic drugs based on betulin - insolubility in most biological fluids.

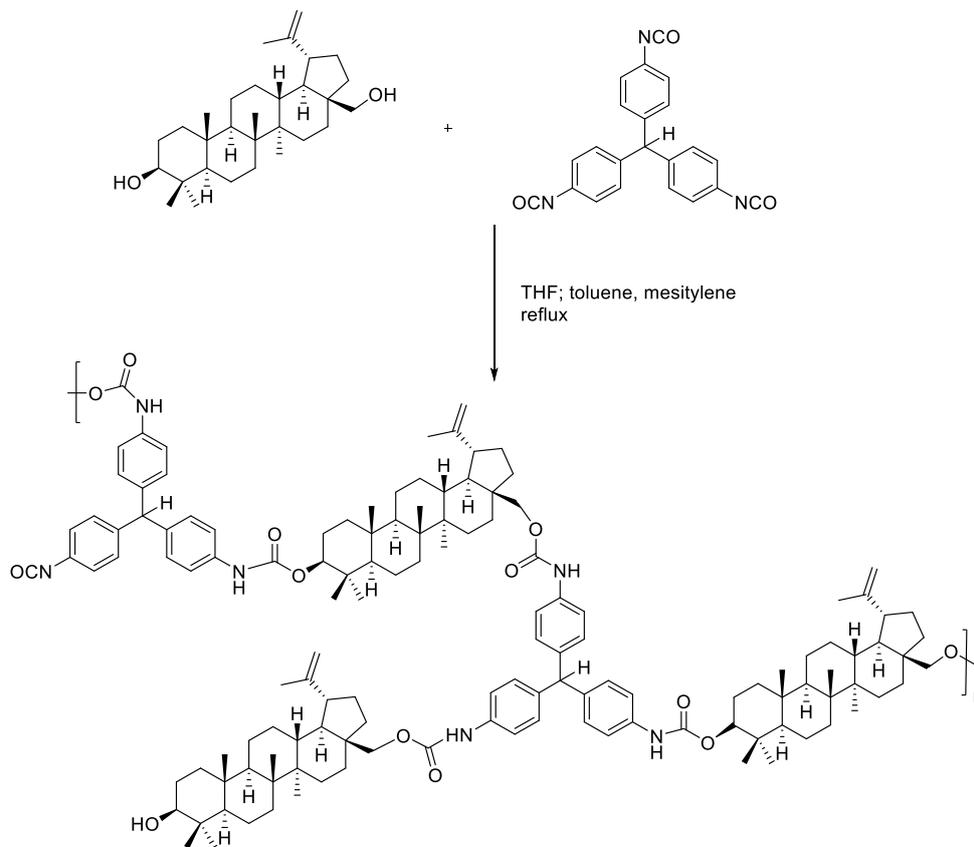
1.2 Polymeric derivatives of betulin and methods for their preparation

As noted above, betulin, as a diol, can undergo polycondensation reactions. Along with biologically active properties and low toxicity (it exhibits a cytotoxic effect only in very high concentrations), due to its bulky cycloaliphatic structure, betulin can impart rigidity and thermal stability to polymers, as well as minimize problems caused by prolonged exposure to ultraviolet radiation (UV) due to the lack of aromaticity

The first works about the synthesis of polyurethanes, polyesters, and epoxy polymers containing betulin appeared in the 1980s – 1990s [28–30]. In these studies, the polymer synthesis step is preceded by a betulin-based monomer preparation step. In later works, attempts have already been made to synthesize polyesters based on betulin, adipic, pimelic, azelaic, and sebacic acids, without a preliminary stage of obtaining monomers. The synthesis was carried out by polycondensation of betulin and acids in a melt of monomers in a nitrogen atmosphere with constant stirring and atmospheric pressure, in the temperature range from 225 to 285 °C [31–33]. According to the authors, the obtained polyesters could find application in the production of polymer binders for thermoplastic composite materials.

Recent studies have demonstrated the possibility of using betulin as a monomer in crosslinked polyesters and polyurethanes used for gas sorption [34]. Due to the cycloaliphatic framework of betulin, the authors obtained microporous polyurethanes (the pore size does not exceed 2 nm). The obtained materials, according to the authors, can become a substitute for widely used zeolites, activated carbon, organometallic frameworks, due to the good selectivity of separating the CO₂ gas from N₂. These polymeric materials were obtained by stepwise polymerization of betulin and a crosslinking agent, triphenylmethane triisocyanate, in a solution of tetrahydrofuran (THF) or mesitylene (Scheme 1). Pyridine was used as a catalyst. The reaction mixture was heated to boiling and

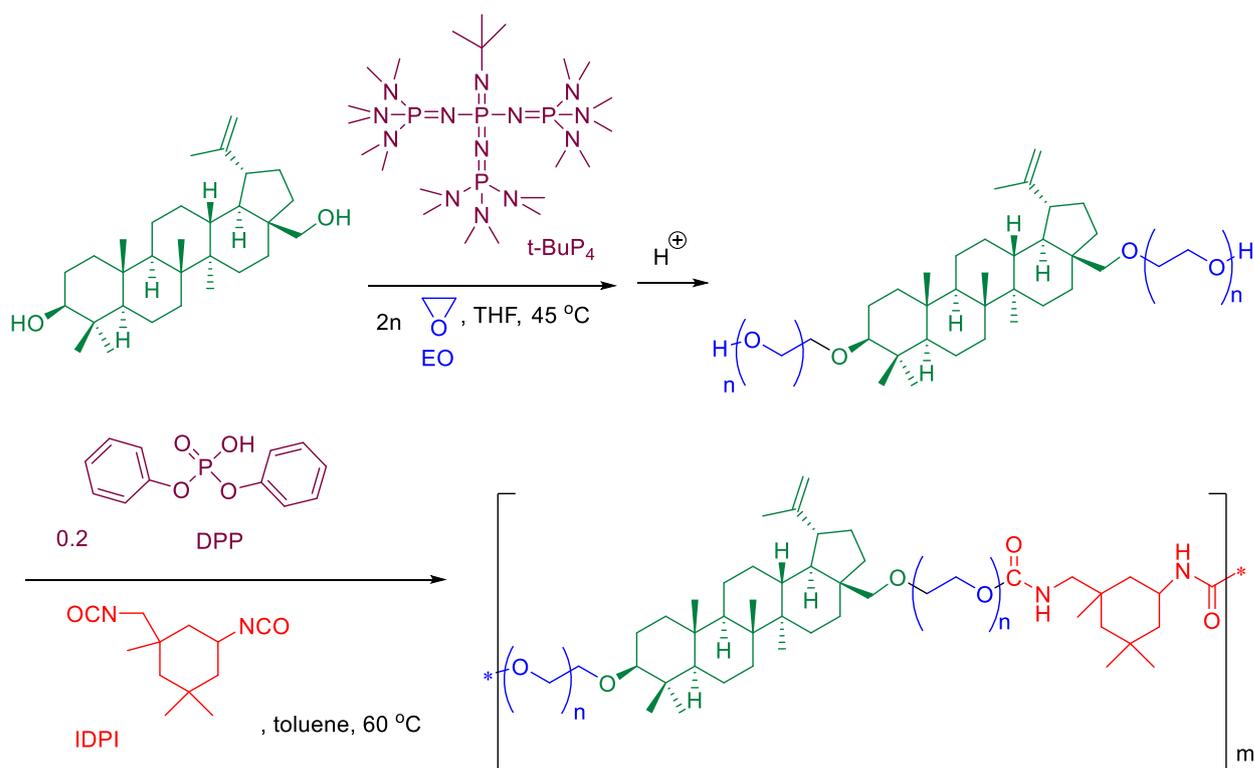
kept for about 20 hours, the resulting precipitate was purified with a solution of 1M hydrochloric acid HCL and water.



Scheme 1 - Synthesis of crosslinked polymer derivatives of betulin

In the paper [34], partially acrylated betulin was used to prepare macromonomers for thermosetting materials and coatings. The authors included acrylated betulin as a comonomer in acrylated soybean oil and showed a moderate improvement in mechanical properties (modulus increased from about 1.9 to 2.7 MPa) and a higher glass transition temperature (T_g) (from 18 to 22 °C).

In the work [35], multiblock amphiphilic polyurethanes consisting of poly(ethylene oxide) and betulin (Scheme 2), developed to prevent biological growth, were successfully obtained by organocatalyzed tandem polymerization. Polymer films obtained by centrifugation have demonstrated unique properties of nanophase separation and resistance to proteins. This is important for medical equipment and tools application, since the spread of microorganisms leads to the development of nosocomial infections, and in legal proceedings, the destruction of the bottom of ships that are constantly in the water.



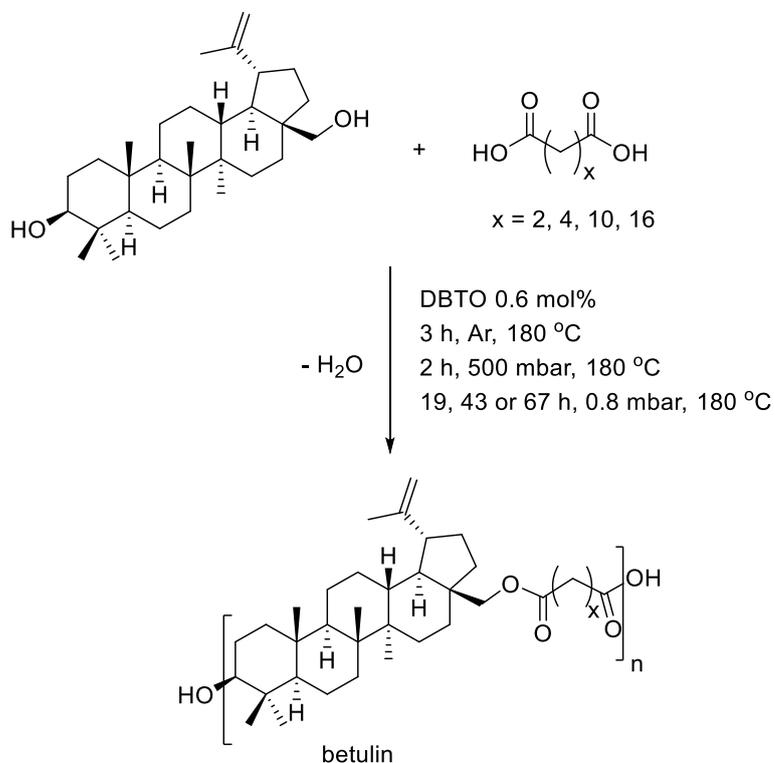
Scheme 2 - Two-stage synthesis of an amphiphilic polymer based on betulin

The advantage of the method for preparing amphiphilic polymers is the control of the polymer structure. However, the synthesis of polymers is carried out in 2 stages: anionic copolymerization with opening the cycle of ethylene oxide using the phosphazene base $t\text{-BuP}_4$ for 48 hours and stepwise copolymerization with the addition of the monomer isophorone diisocyanate in toluene solution.

Polymer materials obtained by the methods described above fully or partially retain the property of hydrophobicity, this property can be useful in certain industries for creating various kinds of water-repellent materials.

Among recent works, it should be noted that linear thermoplastic polyesters are obtained by polycondensation of betulin in solution with dichlorides of dicarboxylic acids [36] and polyester thermoplastics and thermosets with T_g in the range from 20 to 215 °C directly from betulin and dicarboxylic acids by polyesterification catalyzed by organometallic compounds in the melt [37]. Betulin with adipic acid enters into a polycondensation reaction at 180 °C in an inert nitrogen atmosphere using dibutyltin oxide (DBTO) as a catalyst. Polycondensation was carried out for 24, 48 and 72 hours (Scheme 3). It should be

noted separately that thermoplastic linear betulin polymers are characterized by hydrophilic properties.

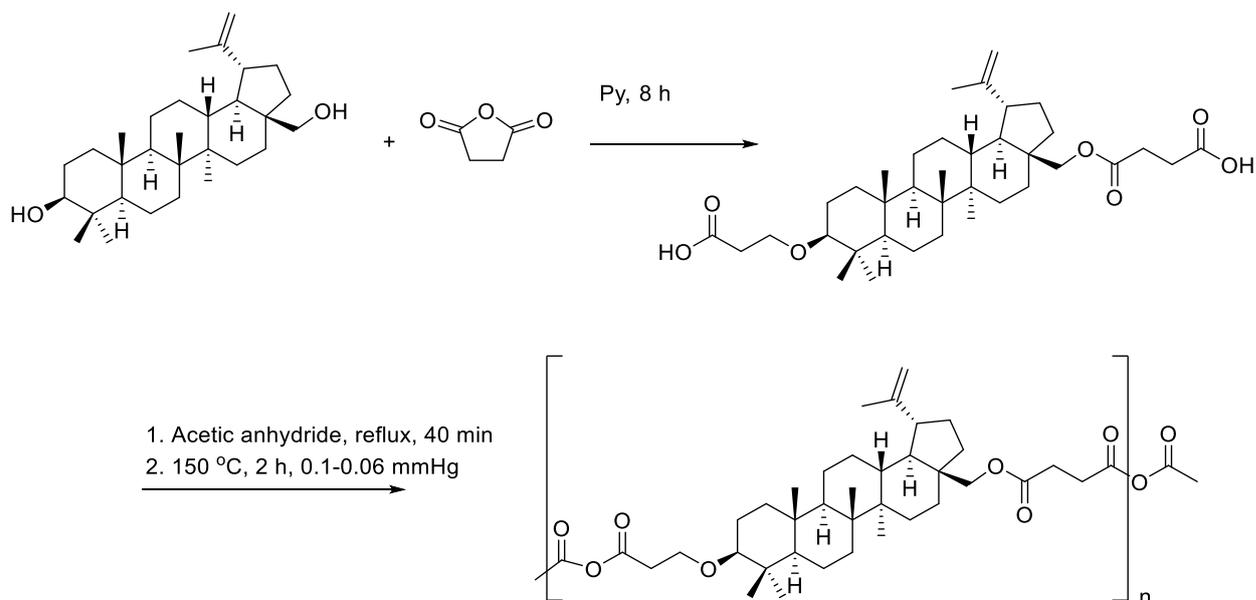


Scheme 3 - Synthesis of copolymers of betulin with dicarboxylic acids and a tin catalys

Separately, it should be noted the work aimed at the synthesis and research of polymer materials based on betulin for medical application. The authors in their study [38] demonstrated that betulin-based glycopolymers can serve as biocompatible multifunctional biomaterials and carriers for controlled drug delivery and release. Statistical and block copolymers were obtained by polymerization with reversible chain transfer by the mechanism of addition – fragmentation (RAFT polymerization) of a methacrylate monomer based on betulin and a galactose-containing comonomer. It has been found that both random and block copolymers self-assemble into micellar aggregates, which can incorporate hydrophobic molecules such as Nile red into their micellar cores. The structure of the glycopolymer has been shown to affect the rate of release of Nile red and interaction with lectin (RCA120).

Betulin introduction into solubilizing polymer matrices is described by the authors of [39]. Their approach based on the primary preparation of a terpene-containing monomer (28-O-betulin maleate), which was then introduced into radical copolymerization. Studies have shown that betulin maleate remains practically inert during homopolymerization, but in the presence of radical initiators in the copolymerization reaction with N-vinylpyrrolidone, acrylonitrile, vinyl acetate. The study of the cytotoxic activity of the copolymers showed that the copolymer of betulin maleate with vinyl acetate exhibits higher activity against the culture of rhabdomyosarcoma RD TE32 compared to betulin maleate.

In the work [40], it was carried out on the synthesis and study of the physicochemical properties of polyanhydride based on betulin, which exhibits anticancer properties. The authors proposed a two-stage method for preparing betulin polydisuccinate (Scheme 4), which includes the initial preparation of a comonomer using an excess amount of pyridine as a catalyst. The polymerization was carried out in the presence of acetic anhydride at a temperature of 150 °C for 8 hours under vacuum and an inert nitrogen atmosphere. The resulting polymer was prepared in the form of nanospheres, allowing it to be administered by injection or inhalation. It was confirmed that the obtained polyanhydride undergoes hydrolytic degradation to release betulin disuccinate as a degradation product. Betulin disuccinate polyanhydride has been tested for cytostatic activity against a wide range of cancer cell lines (HeLa, MCF-7, A-549, U-87MG, KB and HepG2), proving to be effective in inhibiting the growth of selected cancer cells.



Scheme 4 - Synthesis of poly betulindisuccinate

Hydroxycarboxylic acids are safe compounds for the body [41], and their polymers have established themselves as bioresorbable and biodegradable medical materials [42], including threads, sants, implants and their coatings, controlled drug delivery and much more.

In the work [43], it was noted that betulin 3,28-dilactate exhibits biological activity against cancer cells. The authors of [44] proposed a method of microwave synthesis of betulin polylactate using lactic acid oligomer with capralactam as a comonomer as a prolonged drug delivery method.

To sum up, it is obvious that betulin is an affordable renewable resource, a platform molecule, for obtaining not only its biologically active derivatives, but also for designing new polymer materials based on it. At the same time, there are no systematic fundamental studies in the literature regarding the synthesis of betulin copolymers and the study of their physicochemical properties, toxicity and biodegradability. In addition, in most of the works presented, despite good copolymer yields of 70-90%, an additional stage of obtaining a monomer based on betulin or the use of dichlorides of dicarboxylic acids as comonomers is required, and organotin compounds and pyridine act as catalysts for copolymerization.

However, these substances are toxic and, accordingly, require certain precautions when using them, their separation and neutralization is a laborious and resource-intensive process. In this regard, it is obvious that there is a need to create new methods and approaches to obtain copolymers of betulin with organic acids and their derivatives, based on the use of a catalyst that is safer for health and the environment, as well as a systematic study of the physicochemical properties of the obtained polymers along with toxicity and biodegradability.