

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный исследовательский
технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт Геологии и Нефтегазового дела им. К.Турысова

Кафедра «Химической и Биохимической Инженерии»

Курбаналиева Дильназ Муратқызы

Разработка технологии получения клик-реагентов для
фармацевтической химии

ДИПЛОМНЫЙ ПРОЕКТ

Специальность 6B05101 — «Химическая и биохимическая инженерия»

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный исследовательский
технический университет имени К.И.Сатпаева»

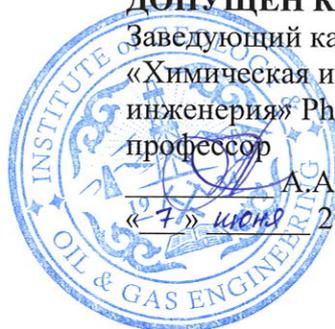
Институт геологии и нефтегазового дела им. К.Турысова
Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

ДОПУЩЕН К ЗАЩИТЕ

Заведующий кафедрой
«Химическая и биохимическая
инженерия» PhD, ассоц.
профессор

А.А.Амитова

«7» июня 2023г.



ДИПЛОМНЫЙ ПРОЕКТ

На тему: «Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии»

По специальности 6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия

Выполнила

Курбаналиева Д.М.

Рецензент

Доктор Ph.D, руководитель
лаборатории «Перспективные
материалы и технологии» АО
КБТУ

Научный руководитель
ассоциированный
профессор, доктор Ph. D.

 Шарипов Р.Х.

«25» мая 2023г.

 Хабиев А.Т.

«25» мая 2023г.

Алматы 2023

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЕ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казакский национальный
исследовательский технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт Геологии и Нефтегазового дела им. К.Турысова

Кафедра Химической и биохимической инженерии

6B05101 — «Химическая и биохимическая инженерия»

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой
Химической и биохимической
инженерии

PhD, асс. профессор
Амитова А.А.

« 7 » июля 2023 г.



ЗАДАНИЕ

на выполнение дипломного проекта

Обучающейся Курбаналиева Д.М.

Тема: «Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии»

Утверждена приказом Б. Жаутикова № 408-П/Ө от «23» ноября 2022 г.

Срок сдачи законченной работы «25» мая 2023г.

Перечень подлежащих разработке в дипломном проекте вопросов:

- а) Разработать технологию получения клик-реагента
- б) Разработать технологическую схему
- в) Рассчитать материальный баланс
- г) Провести расчет затрат и прибыли

Исходные данные к дипломному проекту: клик-реагент

Перечень графического материала: представлены 12 слайдов презентации

Рекомендуемая основная литература: из 15 наименований

ГРАФИК

подготовки дипломного проекта

Наименование разделов, перечень разрабатываемых вопросов	Сроки представления научному руководителю	Примечание
Литературный обзор	15.03.2023	
Технологический раздел	15.04.2023	
Раздел расчетной части	15.05.2023	

Подписи

консультантов и нормоконтролера на законченный дипломный проект с указанием относящихся к ним разделов проекта

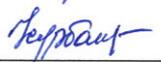
Наименования разделов	Консультанты, И.О.Ф. (уч. степень, звание)	Дата подписания	Подпись
Литературный обзор	А. Т. Хабиев Ассоц. профессор, доктор Ph. D.	15.03.2023	
Технологический раздел	А. Т. Хабиев Ассоц. профессор, доктор Ph. D.	15.04.2023	
Раздел расчётной части	А. Т. Хабиев Ассоц. профессор, доктор Ph. D.	15.05.2023	
Нормоконтролер	А. Т. Хабиев Ассоц. профессор, доктор Ph. D.	20.05.2023	

Научный руководитель



Хабиев А.Т.

Задание принял к исполнению обучающийся



Курбаналиева Д.М.

Дата

«5» мая 2023 г.

АННОТАЦИЯ

Структура и объем дипломного проекта: текст дипломного проекта изложен на 49 страницах. По содержанию диплом охватывает три основных раздела: литературный обзор, практическая часть и экономические расчеты. В дипломном проекте имеется библиографический список использованной литературы, содержащий 15 наименования. В документе дипломного проекта содержится 13 рисунков и 23 таблиц.

Цель работы: Разработать технологию получения клик-реагента для дальнейшего использования в фармацевтической химии.

Объект исследования: клик-реагент.

Предмет исследования: разработка технологии получения клик-реагента и дендримера на его основе.

Результаты проекта: предложена и рассчитана технологическая схема производства бензилазида и дендримера.

Ключевые слова: клик-химия, клик-реагенты, синтез, доставка лекарств, дендримеры.

АҢДАТПА

Дипломдық жобаның құрылымы мен көлемі: дипломдық жобаның мәтіні 49 бетте берілген. Мазмұны бойынша диплом үш негізгі бөлімді қамтиды: әдебиеттерге шолу, практикалық бөлім және экономикалық есептеулер. Дипломдық жобада 15 атаудан тұратын пайдаланылған әдебиеттердің библиографиялық тізімі бар. Дипломдық жобалық құжатта 13 сурет және 23 кесте бар.

Мақсаты. Фармацевтикалық химияда оны одан әрі пайдалану үшін клик-реагент алу мүмкіндігі.

Зерттеу нысаны: клик-реагент.

Зерттеу пәні: клик реагентін алу технологиясын әзірлеу және оны одан әрі фармацевтика өнеркәсібіне енгізу.

Жобаның нәтижесі: бензилазид пен дендример алудың технологиялық схемасы ұсынылып, есептелді.

Түйін сөздер: клик химиясы, клик реагенттері, синтез, дәрілік заттарды жеткізу, дендримерлер.

ANNOTATION

Structure and scope of the diploma project: The text of the diploma project is set out on 49 pages. The content of the thesis covers three main sections: literature review, practical part and economic calculations. The diploma project has a bibliography containing 15 references. The diploma project document contains 13 figures and 23 tables.

Goal: The possibility of obtaining a click reagent for further use in pharmaceutical chemistry.

Object of research: click reagents.

Subject of research: development of technology for obtaining a click reagent and its further implementation in the pharmaceutical industry.

Project results: a technological scheme for the production of benzyl azide and dendrimer was proposed and calculated.

Keywords: click chemistry, click reagents, synthesis, drug delivery, dendrimers.

СОДЕРЖАНИЕ

	Введение	9
1	Литературный обзор	10
1.1	Развитие новой области в фармацевтической технологии	10
1.2	Клик-реагенты в фармацевтической химии	10
1.3	Клик-реагенты и их классификация	11
1.4	Применение клик-реагентов в фармацевтической химии	13
1.5	Разработка систем доставки лекарственных средств с помощью клик-регенентов	14
1.6	Дендримеры в клинической практике	15
1.6.1	Дендримеры и их структура	15
1.6.2	Классификация дендримеров	17
1.6.3	Синтез дендримеров	18
1.7	Применение дендримеров в качестве систем доставки лекарств	21
1.7.1	Модифицированный полимер в создании вакцин	21
1.7.2	Дендример РАМАМ и его применение	22
2	Практическая часть	23
2.1	Си-катализируемая азид-алкиновая реакция	23
2.2	Технология получения клик-реагента	24
2.3	Технология получения дендримера	24
2.4	Технологическая схема процесса получения продукта	26
2.5	Расчет материального баланса	28
3	Экономическая часть	44
3.1	Расчет стоимости исходных веществ	44
3.2	Затраты на оборудование и аренду помещения	44
3.3	Расчет затрат на заработную плату персонала	45
3.4	Расчет годового дохода	47
3.5	Расчет возврата инвестиций	47
	Заключение	48
	Список сокращений	49
	Список использованной литературы	50

ВВЕДЕНИЕ

Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии является важным направлением исследований, которое имеет потенциал значительно улучшить процессы синтеза лекарственных препаратов.

Клик-реагенты – это маленькие органические молекулы, которые проявляют особую реакционную активность и могут быть использованы для создания новых соединений с определенными свойствами.

Целью настоящей работы является разработка технологии получения бензилазида для фармацевтической химии.

Основные задачи:

- Анализ литературы по классификации и применению клик-реагентов;
- Разработка технологии получения бензилазида;
- Разработка технологической схемы получения дендримеров с использованием клик-реагента;
- Расчёт экономической части проекта.

1 Литературный обзор

1.1 Развитие новой области в фармацевтической технологии

Развитие технологий в фармацевтической промышленности требует все более сложных химических соединений. Создание лекарственных препаратов обычно начинается с перебора огромного количества структур в поисках молекул с нужными свойствами, часто идентичными какому-то природному аналогу.

В области фармацевтики идет поиск новых молекул и конструкций, которые проявляли бы специфические свойства. Новая концепция ученых клик химии дает проблеск надежды в производстве легкодоступных лекарственных препаратов [1].

Концепция клик химии, впервые представленная К.Б. Шарплессом, получила широкое распространение для использования в разработке лекарств, новых системах доставки лекарств, полимеров и наночастиц.

Согласно мнению Б. Шарплесса клик-реакции: «должны быть модульными, широкими по объему, давать очень высокие выходы, генерировать только безвредные побочные продукты, которые могут быть удалены хроматографическими методами, и быть стереоспецифичными» [1]. Авторы данной статьи отмечают, что требуемыми характеристиками процесса являются простые условия протекания реакции, отсутствие растворителя, его безопасность и легкоудаляемость. Например, в качестве растворителя можно использовать воду. В ней должны использоваться только легкодоступные реагенты, и она не должна быть чувствительна к кислороду и воде [2]. Кроме того, еще одной требуемой характеристикой является простота выделения продукта. Очистку готового продукта необходимо проводить хроматографическими методами, такими как кристаллизация или дистилляция [1].

1.2 Клик-реагенты в фармацевтической химии

Фармацевтическая химия, основанная на клик-реагентах, включает в себя использование реакций, которые позволяют объединять различные компоненты в одном молекулярном комплексе с высокой степенью специфичности. Эти реакции происходят между функциональными группами, такими как азиды и терминальные алкины и обеспечивают быстрое и эффективное соединение биомолекул.

Использование клик-реагентов в фармацевтической технологии может ускорить и упростить процесс разработки новых лекарственных препаратов и сократить их стоимость, так как они позволяют более точно управлять процессом синтеза. Кроме того, такие методы синтеза часто дают более чистые продукты и могут помочь снизить вероятность побочных эффектов [2].

Применение клик-реагентов в фармацевтической технологии может происходить на разных стадиях производства лекарственных препаратов:

— Разработка новых лекарственных препаратов. Клик-реагенты могут использоваться для соединения биомолекул и других функциональных групп в рамках процесса разработки новых лекарственных препаратов. Например, использование клик-реагентов может упростить процесс создания многокомпонентных лекарственных препаратов, что может существенно снизить время и затраты на их разработку.

— Обработка лекарственных средств. Клик-реагенты могут быть использованы для модификации уже существующих лекарственных препаратов, чтобы улучшить их свойства, такие как растворимость, стабильность и биодоступность.

— Маркировка биомолекул. Клик-реагенты могут быть использованы для маркировки биомолекул, таких как белки, антитела и РНК, в исследованиях в области биологии и медицины. Это позволяет лучше понимать функции этих биомолекул и создавать более точные и эффективные лекарственные препараты [1].

1.3 Клик-химия и их классификация

Клик-химия — это набор химических реакций, в которой маленькие молекулы реагируют исключительно друг с другом в мягких условиях. Широко используется в биоконъюгации, биомаркировке в фармацевтической и биотехнологической промышленности благодаря мягким условиям и высокой селективности. Они имеют высокие выходы, не требуют очистки и универсальны для соединения различных структур без предварительных этапов защиты [1].

Включает в себя эффективные органические реакции двух или более высокофункциональных химических соединений в экологически благоприятных условиях для синтеза различных гетероциклов. Согласно литературным источникам [3, 4] некоторые органические реакции, такие как реакции нуклеофильного раскрытия кольца, реакции циклоприсоединения, реакции нуклеофильного присоединения, тиол-еновые реакции и реакции Дильса-Альдера, включены в клик-реакции. Реакции и клик-реагенты указаны в рисунке 1.1.

Реакции клик можно разделить на три категории:

- Cu(I)-катализируемая азид-алкиновая реакция (CuAAC);
- Стимулируемая штаммом азид-алкиновая реакция (SPAAC);
- Лигирование тетразина и алкена (транс-циклооктен. Эта высокоскоростная реакция также не содержит меди, что идеально подходит для мечения клеток *in vivo*.



Рисунок 1.1 — Клик-реагенты, взаимодействующие с медью (Cu)
Примечание — Составлено автором по изученным материалам

Наиболее распространенных видов клик-реагентов включают:

— Алкины — это класс соединений, содержащий функциональную группу алкинов. Алкиновые реагенты могут реагировать с азидсодержащими соединениями или биомолекулами с помощью катализируемой азид-алкиновой реакции с образованием стабильной триазольной связи.

— Азиды — это класс соединений, содержащий функциональную группу азидов (N_3), которые реагируют с соединениями, содержащими алкинидные или терминальные алкинидные группы.

1-е поколение химии азидных щелчков стало возможным благодаря реакции азидов (N_3) с алкином в присутствии медного катализатора с образованием стабильной триазольной связи.

2-е поколение химии щелчков азидов устранило необходимость использования меди за счет реакции молекулы азидов с алкинами с ограниченной структурой, такими как молекулы, содержащие DBCO (добензоциклооктин) или BCN (бициклононин). Привлекательность азидной функциональности заключается в ее высокой селективности и стабильности в большинстве условий.

— BCN(бициклононин) представляет собой класс реагентов клик-химии, содержащих очень реакционноспособную группу. Реагенты BCN могут реагировать с меченым азидом молекулами или биомолекулами с помощью клик химии, не содержащей меди. Его можно проводить либо в водных буферах, либо в органических растворителях в зависимости от свойств молекул субстрата. Реагенты с плечом ПЭГ повышают гидрофильность соединения. Реагенты BCN стали широко использоваться в биоконъюгации, мечении и химической биологии.

— Добензоциклооктины (ДБЦО) представляют собой клик-реагенты на основе циклооктина, которые реагируют с азидами с образованием триазолов. DBCO обладают высокой реакционной способностью и селективностью, и их использовали для разработки биоконъюгатов.

— Триазолы также могут использоваться в качестве щелкающих реагентов в некоторых реакциях, таких как реакция циклоприсоединения азид-алкинов (SPAAC), не содержащая меди. Эта реакция включает в себя реакцию азиды и алкина в присутствии катализатора, такого как циклооктин.

— Тетразиновые реагенты представляют собой класс реагентов для маркировки клик-химии, содержащих реакционноспособную тетразиновую группу. Тетразиновый реагент обладает высокой реакционной способностью с TCO (транс-циклоктен) транс циклооктен [5].

Структура клик-реагентов предоставлена на рисунке 1.2.

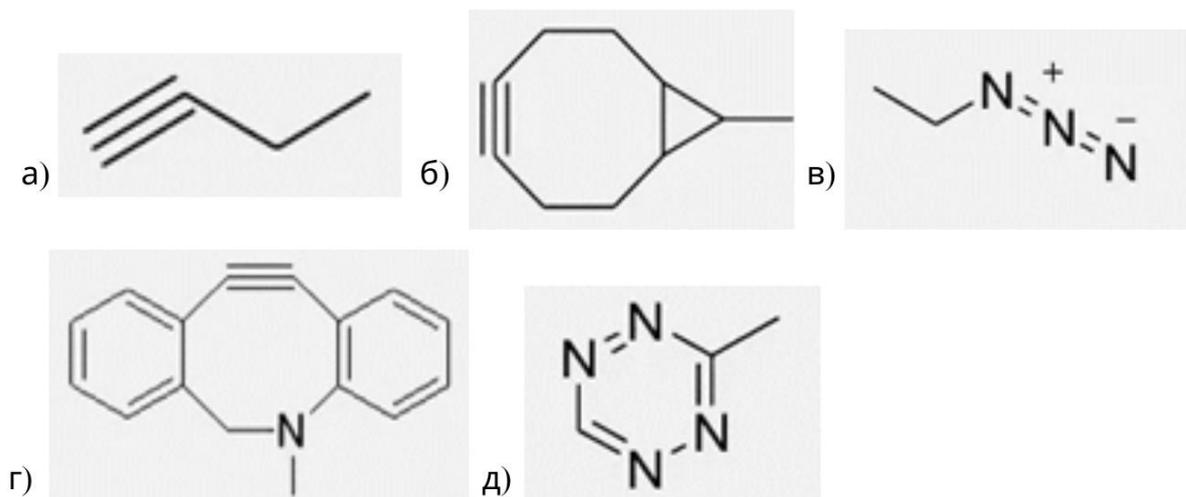


Рисунок 1.2 — Клик-реагенты: а) алкины; б) BCSN; в) азиды; г) DBCO; д) тетразин

Примечание — Составлено автором по изученным материалам

1.4 Применение клик-реагентов в фармацевтической химии

Клик-реагенты нашли широкое применение в фармацевтической индустрии. Они могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов, улучшения их свойств и сокращения времени и затрат на их разработку.

Одним из наиболее распространенных применений клик-реагентов в фармацевтической химии является связывание различных фармакофорных групп, таких как аминокислоты или сахара, с основной лекарственной молекулой. Это позволяет улучшить специфичность действия препарата, увеличить его биодоступность и стабильность [6].

Кроме того, клик-реагенты могут использоваться для создания новых инструментов для изучения биологических процессов и патологий, таких как белковые маркеры, флуоресцентные зонды.

Клик-реагенты также могут быть использованы для создания новых полимерных носителей лекарственных препаратов, которые обладают уникальными свойствами, такими как управляемый размер и форма, высокая стабильность и биосовместимость. Эти полимерные носители могут использоваться для доставки лекарственных препаратов в организм с более высокой эффективностью и меньшими побочными эффектами. Применение клик-реагентов в фармацевтической химии показано на рисунке 1.3.

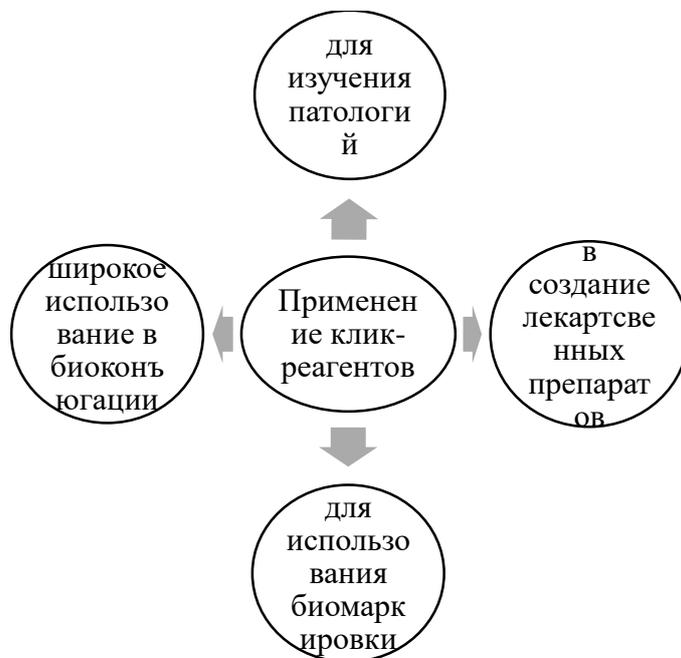


Рисунок 1.3 — Применение клик-реагентов в современности
Примечание — Составлено автором по изученным материалам

1.5 Разработка систем доставки лекарственных средств с помощью клик-реагентов

Наиболее приоритетным направлением фармацевтической химии является разработка систем доставки лекарственных средств и вакцин. На сегодняшний день крупнейшие фармацевтические компании работают в области получения новых систем доставки для лекарственных препаратов, вакцин и siРНК (Малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота). Одной из ведущих областей их практического применения остается онкология [7].

Больным онкологией в стандартной терапии вводят химиотерапевтические агенты с целью подавления роста пролиферирующих клеток. Однако имеются недостатки в виде потери лекарства в процессе доставки к органу-мишени; побочные эффекты или доставка препарата во все части тела, например, в области не имеющих опухолей. Кроме того, химиопрепараты обладают относительно низкой селективностью в отношении раковых клеток. Новые

системы доставки разрабатываются с учетом вышеуказанных проблем, связанных с традиционной химиотерапией. Они включают полимерные мицеллы, наночастицы, везикулы, линейные полимеры и дендритные структуры [8].

Дендримеры — это сильно разветвленные наноразмерные молекулы, которые могут использоваться в качестве систем доставки лекарств благодаря их уникальным свойствам, таким как способность инкапсулировать лекарства, воздействовать на конкретные ткани и защищать лекарства от разложения [9]. Обычно они синтезируются с помощью двух стратегий: дивергентного подхода или конвергентного подхода. Без детализации оба подхода часто сложны, включают в себя несколько стадий реакции, и оба требуют тщательной очистки. Клик реагенты могут значительно упростить синтез дендримеров, делая их более применимыми и доступными.

1.6 Дендримеры в клинической практике

В качестве наполнителей дендримеры могут быть использованы для улучшения физико-химических свойств фармацевтического препарата.

На данный момент существуют несколько систем доставки лекарств на основе некоторых типов дендримеров, таких как поли(амидоамин) (PAMAM), поли(пропиленимин) (PPI) и поли(L-лизин) (PLL), которые уже прошли клинические испытания. Например, компания Starpharma Holdings Ltd. изучала пегилированный конъюгат дендримера PLL с доцетакселом (DOP) в отношении рака легких и молочной железы [8].

Одним из наиболее часто применяемых препаратов в химиотерапии является доксорубин, который имеет серьезные побочные эффекты, такие как кардио-токсичность. Основываясь на данных проблемах, был разработан дендример с внедренным в него DOX. Тем самым побочные эффекты снижались, а эффективность данного препарата повышалась [10].

Примером дендримера с противовирусным действием является SPL7013 (VivaGel®). Эта наноструктура представляет собой поли-L-лизиновый (PLL) дендример, который представляет собой анионную поверхность нафталиндисульфоната [9].

1.6.1 Дендримеры и их структура

Дендримеры — это молекулярные конструкции, которые имеют ветвистую структуру, состоящую из центральной молекулы, называемой ядром, и множества ветвей, которые исходят из ядра [8]. Дендримеры могут быть использованы для создания материалов с определенными свойствами, таких как управляемый размер и форма, высокая плотность функциональных групп на поверхности и другие. Слово “дендример” происходит от греческого

слова *dendron*, означающего “дерево” или “ветвь”, и слова *meros*, означающего “часть” [11]. Дендримеры, или дендритные полимеры, представляют собой наночастицы (диаметром от 1 до 50 нм), и иногда их можно использовать в качестве систем доставки лекарств. Эти платформы для доставки нанопродукции могут повысить растворимость лекарств и, следовательно, улучшить их биодоступность. Кроме того, они могут снижать терапевтическую дозировку за счет увеличения времени воздействия препарата, сводя к минимуму неблагоприятные побочные эффекты препарата [9].

Дендримеры состоят из трех структур: сердцевина; ответвления (внутренний слой, состоящий из повторяющихся элементов, прикрепленных к сердцевине) и концевые группы, прикрепленные к ответвлениям. Такая структура имеет внутренние полости, в которых может осаждаться лекарственное средство. Тем самым дендримеры могут стать хорошими кандидатами на роль фармацевтических наполнителей [9]. На основе литературного источника [9] структура дендримера представлена на рисунке 1.4.

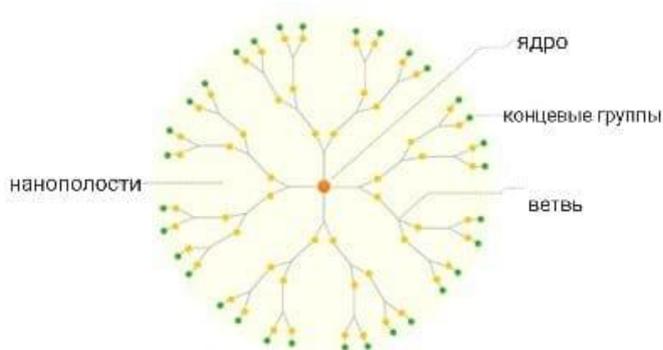


Рисунок 1.4 — Базовая структура дендримера
Примечание — На основе литературного источника [9]

Дендритные полимеры синтезируются поэтапно вокруг ядра. В процессе синтеза каждая последующая стадия реакции приводит к образованию дополнительных разветвлений. Повторяющиеся стадии определяются как поколение дендримеров и обозначаются буквой G. Схематичное представление поколений показано на рисунке 1.5. Сердцевина структуры (ядро) обозначают как нулевое поколение или G0 [9].

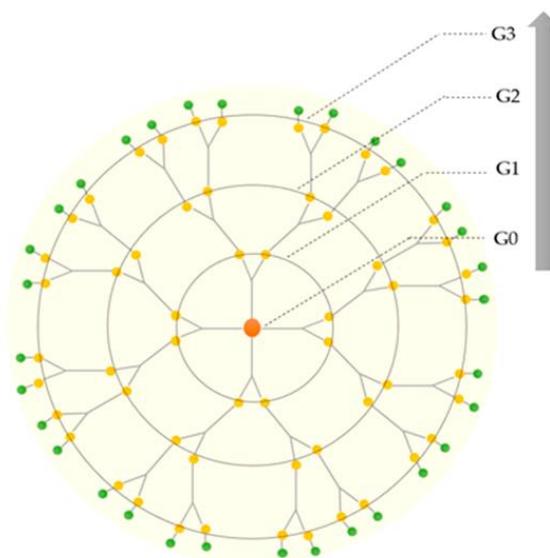


Рисунок 1.5 — Схематическое представление возрастающих поколений дендримеров: от первого (G0) до третьего поколения (G3)

Примечание — На основе литературного источника [9]

Концевые группы отвечают за взаимодействие дендримеров с внешними группами или молекулами. Следовательно, физико-химические свойства дендримеров зависят не только от разветвляющихся единиц, но и от функциональных групп поверхности [9].

1.6.2 Классификация дендримеров

Дендримеры обладают уникальными структурными характеристиками, такие как сфероидальная поверхность, высокая разветвленность. Существуют различные типы дендримеров, в том числе фосфорные (P-дендримеры), полиамидоамины (ПАМАМ), карбосиликаты (CBS), поли(L-лизин) дендримеры (PLL), полиэфиры (PGLSA-OH) и пептидные дендримеры. Наиболее часто описываемыми в литературе дендримерами являются ПАМАМ-дендримеры и полипропилениминовые (PPI) дендримеры.

Несколько типов дендримерных структур, которые могут быть наполнителями, указаны в таблице 1.

Таблица 1 — Различные типы дендримеров

Примечание — Составлено автором по изученным материалам

Название дендримера	Химическая структура	Механизм
Поли (пропиленимин) (PPI) дендримеры	Концевые группы с первичными аминами и внутренняя часть PPI содержат третичные трис-пропиленамины.	Повышенная растворимость лекарств за счет электростатических взаимодействий.
Пептидные дендримеры	Пептидил разветвляется в ядре и /или ковалентно присоединяется в качестве функциональных единиц поверхности.	Действует как поверхностно-активное вещество и носитель для доставки лекарств и генов.
Поли-L-лизиновые (PLL) дендримеры	Ядро и ответвления основаны на аминокислоте лизине.	Носители генов и повышенная растворимость лекарств.
Карбосилановые дендримеры	Дендримеры на основе кремния, обеспечивающие функционализацию и стабильность.	Усилитель генной терапии

1.6.3 Синтез дендримеров

Дендримеры синтезируются каскадно с помощью последовательности реакционных стадий роста от первого поколения (G1) к последующим поколениям ($G1 + 1$) [4]. Наиболее часто описываемыми в литературе дендримерами являются ПАМAM-дендримеры и полипропилениминовые дендримеры.

Дендримеры обычно синтезируются с помощью методов, которые позволяют контролировать структуру на каждом этапе конструирования. Дендритные структуры в основном синтезируются двумя основными различными методами: дивергентным или конвергентным [11].

Метод дивергентного роста является одним из методов синтеза дендримеров. Предпочтительный дендример образуется путем прикрепления последовательных мономерных слоев к ядру дендримера. Данный метод состоит

из двух основных этапов: связывания мономеров и активации концевой группы мономера с целью ускорения реакции с новым мономером. Метод основывается на повторении этих этапов до получения желаемой структуры дендримеров [9]. Каждый этап реакции должен быть полностью завершен, чтобы предотвратить появление в дендримере ошибок, таких как получение разной длины ветвей (несовершенные дендримеры) или побочных реакций. Чтобы минимизировать эти ошибки, необходимо увеличить количество используемых реагентов и, следовательно, затраты на данный процесс [12]. Дендримеры, полученные с побочными продуктами очень сложно очистить из-за наличия похожей структуры с побочными продуктами [13]. Метод дивергентного роста показан на рисунке 1.6 [9].

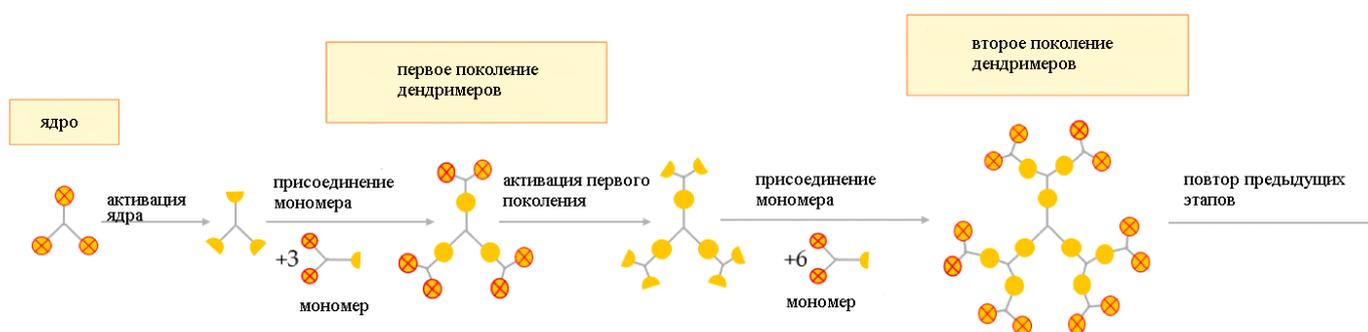


Рисунок 1.6 — Синтез дендримеров методом дивергентного роста
Примечание — На основе литературного источника [9]

Синтез начинается с активации ядра и присоединением первого мономера, тем самым образуя первое поколение дендримера. На следующем этапе снимается защита или происходит активация первого поколения (G1) для реакции с другими разветвленными мономерами. В результате образуется второе поколение. Когда создается новый слой разветвляющихся единиц, получается новое поколение, т.е. номер поколения соответствует количеству разветвляющихся слоев от ядра [9].

Второй метод синтеза дендримеров — конвергентный метод. В этом методе первая стадия включает синтез разветвленных ветвей дендримеров, а вторая стадия синтеза включает их соединение с многофункциональным ядром. Схематическое представление конвергентного метода дендримеров показано на рисунке 1.7. Использование этого метода позволяет лучше контролировать процесс синтеза, в результате чего получают продукты без дефектов [9].

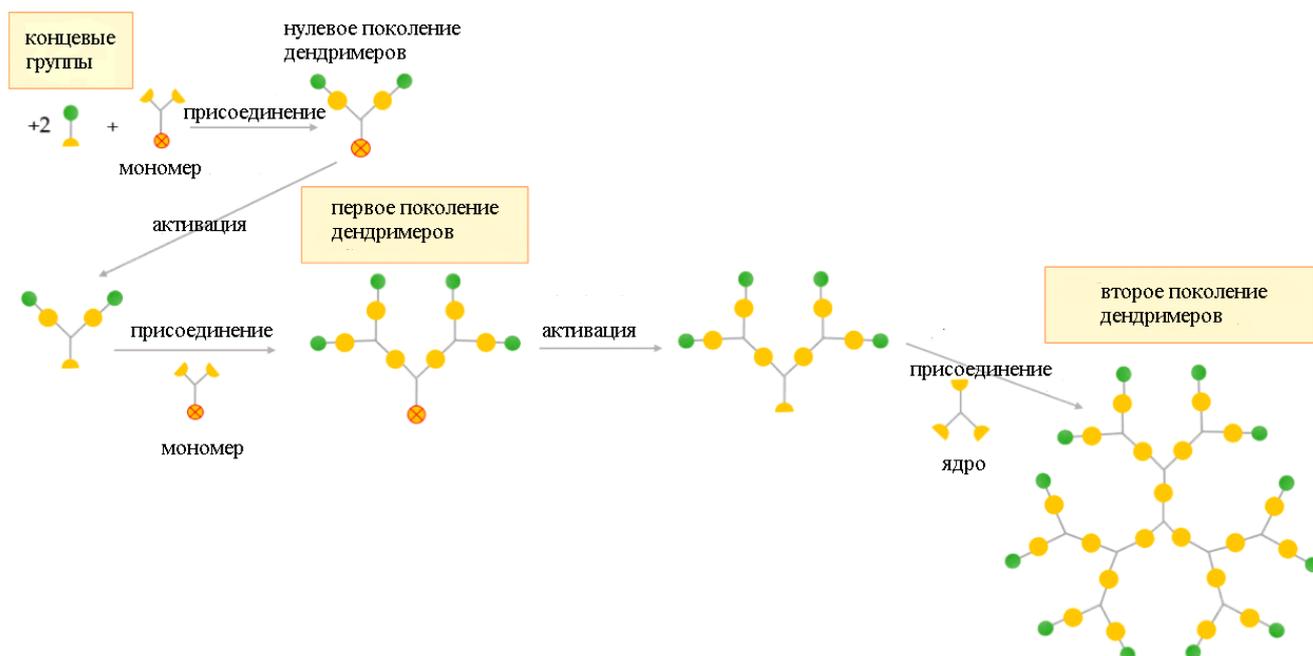


Рисунок 1.7 — Синтез дендримеров методом конвергентного роста
Примечание — На основе литературного источника [9]

Данный метод, как и метод дивергентного роста, включает повторение стадий соединения и активации для получения желаемой дендритной структуры. На первом этапе концевые группы соединяются с мономером, образуя дендритный сегмент (нулевое поколение дендронов). Второй этап направлен на активацию этого фрагмента, чтобы он мог реагировать с другими мономерами, создавая таким образом дендрон первого поколения (дендритный клин). Данные этапы синтеза можно повторить, чтобы получить дендроны более крупного поколения и использовать их для соединения на заключительном этапе с многофункциональным ядром, образуя конечный дендример. Заключительная часть конвергентного синтеза заканчивается в ядре, где два или более дендронов соединяются вместе, создавая дендример. Поскольку реакция сшивания происходит в фокусе растущего дендрона, получение крупных дендримеров (обычно выше шестого поколения) затруднено ингибированием, что приводит к снижению выхода [11].

При конвергентном синтезе достигается больший структурный контроль, чем при дивергентном подходе, благодаря относительно меньшему числу реакций сшивания на каждой стадии роста, что позволяет получать дендритные продукты непревзойденной чистоты. Кроме того, эта стратегия позволяет синтезировать асимметричные дендримеры [9].

1.7 Применение дендримеров в качестве систем доставки лекарств

В последние годы все большее внимание уделяется разработке систем контролируемой и устойчивой доставки лекарств [5]. Дендримеры, благодаря своим уникальным свойствам, таким как шаровидная форма, четко очерченная трехмерная структура, высокая функциональность, наличие полостей и небольшой размер, являются подходящими наноносителями для доставки лекарств. Следовательно, эти наноносители стимулировали широкий интерес в области нанотехнологий, о чем свидетельствуют разнообразные биомедицинские применения, представленные на рисунке 1.8 [14].



Рисунок 1.8 — Дендримеры в качестве систем доставки лекарств
Примечание — Составлено автором по изученным материалам

Они используются в качестве:

- для доставки лекарств в глаза;
- при пероральной доставке лекарств;
- при внутривенной доставке лекарств;
- для доставки лекарств в легкие;
- для доставки в центральную нервную систему (ЦНС);
- для назальной доставки лекарств;
- в вакцинации.

1.7.1 Модифицированный полимер в создании вакцин

Молекулы ДНК широко используются в фармацевтической промышленности. Например, производят вакцины или сенсоры биологически активных веществ. Широкое применение ДНК требует создания систем хранения.

Один из самых распространённых способов, отличающемся так же простотой является заморозка. Однако такой способ может повредить ДНК в процессе хранения и разморозки. Основываясь на данном недостатке, был создан альтернативный способ — химическая инкапсуляция (помещение ДНК в полимерную оболочку). В качестве оболочки было предложено использовать

дендримеры, в которых молекула ДНК оказывалась бы в более компактной форме, чем в свободном состоянии [15].

Дендример РАМАМ является наиболее хорошо изученным и охарактеризованным классом дендримеров и был первым дендримером, который был синтезирован и введен в коммерческую эксплуатацию. По этим причинам этот дендример имеет несколько медицинских и практических применений.

1.7.2 Дендример РАМАМ и его применение

Поли (амидоаминовые) (РАМАМ) — дендримеры, которые наиболее изучены и используются в различных сферах. Структура и свойства данных дендримеров дают возможность фиксации и инкапсуляции лекарственных средств с целью повышения времени пребывания, биодоступности и стабильности. Таким образом, дендримеры РАМАМ могут быть применимы в создании новых систем доставки лекарств в глаза, легкие, внутривенно и перорально [7]. В таблице 2 показано применение дендримеров РАМАМ в нескольких фармацевтических областях.

Таблица 2 — Применение дендримеров

Примечание — На основе литературного источника [9]

API	Применение	Наблюдаемые эффекты
Пилокарпин	Доставка лекарств в глаза	Улучшенное время пребывания пилокарпина в глазу
Эноксапарин	Доставка лекарств в легкие	Повышенная биодоступность эноксапарина на 40%
Кетопрофен	Трансдермальная доставка лекарств	Улучшенное проникновение лекарств через кожу
Дифлунизал	Трансдермальная доставка лекарств	Улучшенное проникновение лекарств через кожу

Внутривенный путь является наиболее распространенным методом доставки лекарств в организм. Однако плохая растворимость в воде многих лекарств ограничивает применение способа внутривенного введения. Кроме того, возможно появление побочных эффектов. По результатам многих исследований было выявлено, что лекарственная форма с дендримером РАМАМ оказалась полезным наноносителем лекарств с низкой растворимостью. Следовательно, растет интерес к применению дендримеров в качестве носителей-мишеней [9].

Для проведения клик-реакции необходимо синтезировать реагент с содержанием азидной группы. В качестве клик-реагента будет получен бензилазид. Известно, что его можно получить из бензилгалогенида под действием азиды натрия.

2.2 Технология получения клик-реагентов

Данная реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения. Положительно заряженный углеродный атом, связанный с хлором, будет центром атаки нуклеофильной частицы. Реакция получения бензилазида изображена на рисунке 2.3.

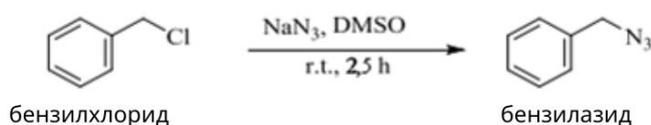


Рисунок 2.3 — Реакция получения бензилазида

Примечание — Составлено автором по изученным материалам

Бензилхлорид (38 г.) подвергали взаимодействию с азидом натрия (19,5 г.) в 110 мл ДМСО. Побочный продукт в виде хлорида натрия будет осаждаться. Раствор перемешивают при температуре 130°C, 2,5 часа. Спустя 30 минут проводили экстракцию диэтиловым эфиром (26 г.). Эфирный слой промывали несколько раз водой (50 мл). Колбу с водой утилизировали. Эфирный слой сушили над безводным сульфатом магния (10 г.). Далее проводили фильтрацию для отделения осушителя. Эфир выпаривали на роторном испарителе. Так как эфир относится к сверхнизкокипящим жидкостям, он выпаривался при 35°C. Полученный бензилазид составил 38,6.

2.3 Технология получения дендримера

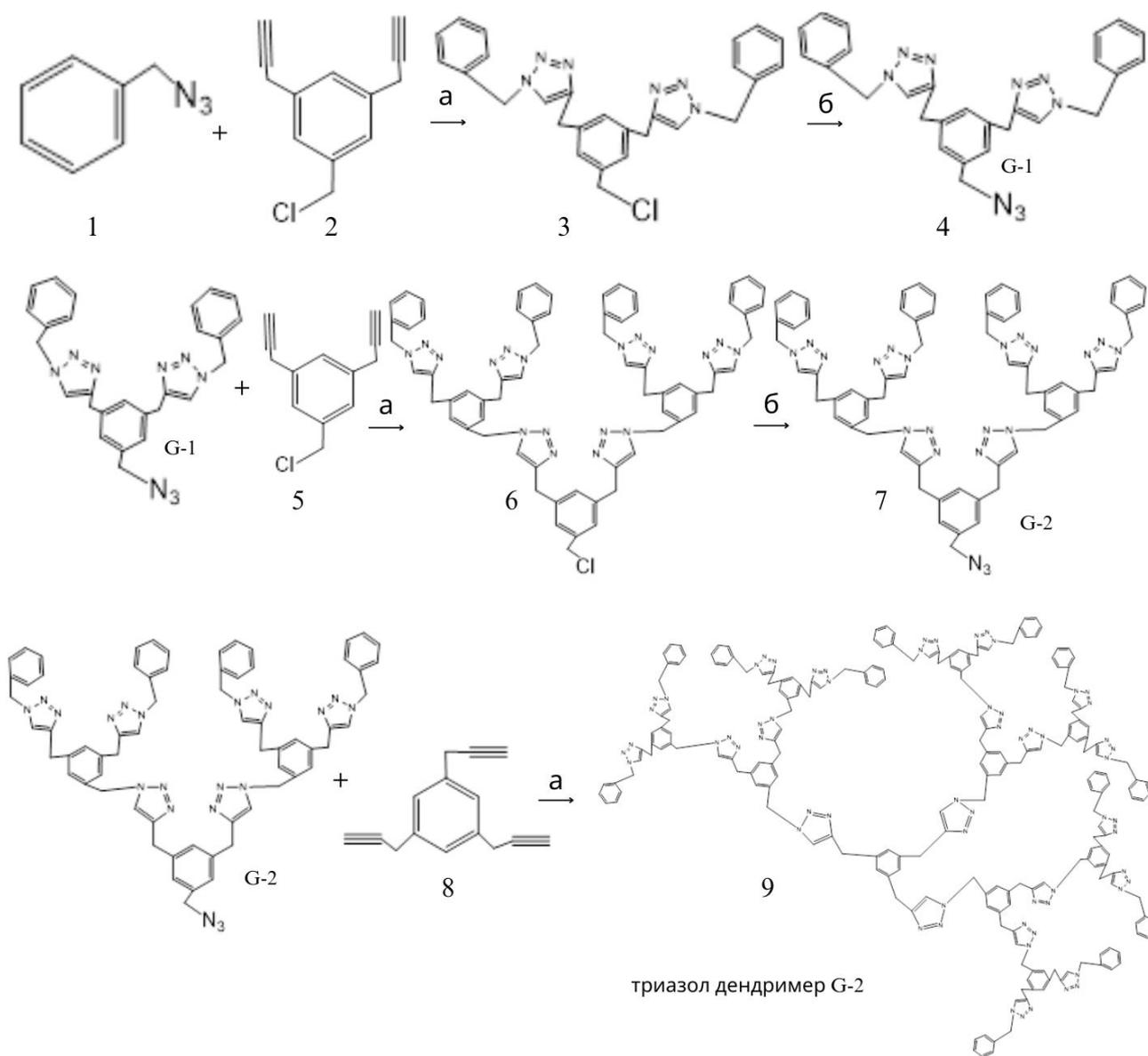
Полученный клик-реагент смешивали с алкином с помощью клик-реакции, чтобы получить дендример. Дендримеры синтезируются конвергентным методом (рисунок 2.4), то есть строятся последовательно, начиная с внешней стороны молекулы. При достижении желаемого поколения идет присоединение к ядру, как последний этап синтеза.

Как упоминалось ранее, в конвергентном и дивергентном методах синтеза необходимо AB_2 соединение. В качестве AB_2 соединения был куплен 1-(хлорметил)-3,5-ди(проп-2-ин-1-ил) бензол.

Cu-катализируемые реакции мономеров AB_2 и концевых групп проводят в присутствии $CuSO_4$ (2-5 моль%) и аскорбата натрия (5-10 моль%) в смеси воды

и трет-бутилового спирта в соотношении 1:1 при комнатной температуре. Следы солей меди легко удаляют промывкой водным буфером гидроксида аммония.

Очистка значительно упрощена благодаря отсутствию побочных продуктов. На следующем этапе первичные хлориды преобразуются в соответствующие азиды путем реакции с азидом натрия в ДМСО. Выход такой реакции составляет 95% с единственным побочным продуктом - NaCl. Очистка проводилась экстракцией. Дендроны второго поколения выделяются в виде твердого вещества путем фильтрации.



a) CuSO₄ (5 mol%), аскорбат натрия (10 mol%), H₂O/tBuOH (1:1); b) NaN₃, ДМСО, 60°C, 1–3 ч

Рисунок 2.4 — Клик реакция с образованием дендримера
Примечание — Составлено автором по изученным материалам

- Здесь,
- 1 — бензилазид;
 - 2 — 1-хлорметил-3,5-ди(проп-2-ин-1-ил)бензол;
 - 3 — 4,4-((5-хлорметил-1,3-фенилен)бис(метилен))бис(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол);
 - 4 — 4,4-((5-азидометил-1,3-фенилен)бис(метилен))бис(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол);
 - 5 — 1-хлорметил-3,5-ди(проп-2-ин-1-ил)бензол;
 - 6 — 4,4',4'',4'''-(((4,4'-((5-(хлорметил)-1,3-фенилен)бис(метилен))бис(1Н-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(метилен))бис(бензол-5,3,1-триил))тетраakis(метилен))тетраakis(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол);
 - 7 — 4,4',4'',4'''-(((4,4'-((5-(азидометил)-1,3-фенилен)бис(метилен))бис(1Н-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(метилен))бис(бензол-5,3,1-триил))тетраakis(метилен))тетраakis(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол);
 - 8 — 1,3,5-три(проп-2-ин-1-ил)бензол;
 - 9 — дендример второго поколения.

2.4 Технологическая схема процесса получения продукта

Весь процесс можно поделить на два этапа. На первом этапе идет непосредственно синтез исходного бензилазида, второй этап заключается в синтезе дендримера.

В реакторе 1 происходит процесс синтеза бензилазида. В реактор поступает три потока: бензилхлорид, азид натрия и растворитель ДМСО. Процесс сопровождается перемешиванием при температуре 130°C в течение 2,5 часов. Затем реакционная смесь экстрагируется диэтиловым эфиром в аппарате 2. Эфир, будучи менее плотным, будет верхним слоем. В этом слое содержится наш продукт. Нижним слоем будет выступать вода, в которой содержатся соли и ДМСО. Далее смесь поступает в сепаратор 3, где происходит разделение. После этого идет повторное экстрагирование в аппарате 4 и разделение воды от органического слоя в сепараторе 5. Далее этиловый слой сушат над сульфатом натрия и фильтруют в отстойнике 6. После фильтрации смесь отправляют на выпаривание на роторный испаритель 7. Эфир путем рецикла отправляют на стадию экстракции, а полученный бензилазид отправляется на следующий этап.

Синтез дендрона первого поколения осуществляется в модифицированном реакторе 8 с приварной рубашкой и мешалкой. В аппарат последовательно поступает смесь трет-бутанол-вода, аскорбат натрия, катализатор, 1 хлорметил-3,5-ди(проп-2-ин-1-ил)бензол и бензилазид, поступающий с предыдущей стадии. Процесс протекает при постоянном перемешивании и температуре 24°C с образованием 4,4-(5-хлорметил-1,3-фенилен)бис(1-фенил-1Н-1,2,3-триазол).

Далее в реактор загружают азид натрия и ДМСО, идет непрерывное перемешивание при температуре 60°C в течение 3 часов. Выделение дендрона первого поколения (4,4-(5-азидометил-1,3-фенилен)бис(1-фенил-1Н-1,2,3-триазол)) идет по такому же принципу, как и бензилазида. Синтез второго поколения дендрона происходит в реакторе 8. Затем продукты реакции попадают на фильтр пресс 16. Затем осадок дендримера промывают водой в реакторе, снабженном мешалкой 17 и отправляют рециклом в фильтр пресс 16 для повторной процедуры. После фильтрации осадок дендримера попадает в бункер 18, откуда поступает в вращающуюся печь. Очищенный дендример второго поколения в реактор 20 вместе с аскорбатом натрия, смесью трет-бутанол-вода и ядром (1,3,5-три(проп-2-ин-1-ил)бензол). Получившееся органическое соединение выделяют той же технологией, что и дендроны второго поколения. Далее выделенный дендример отправляется в упаковочный аппарат 25. Полученный дендример отправляется на продажу.

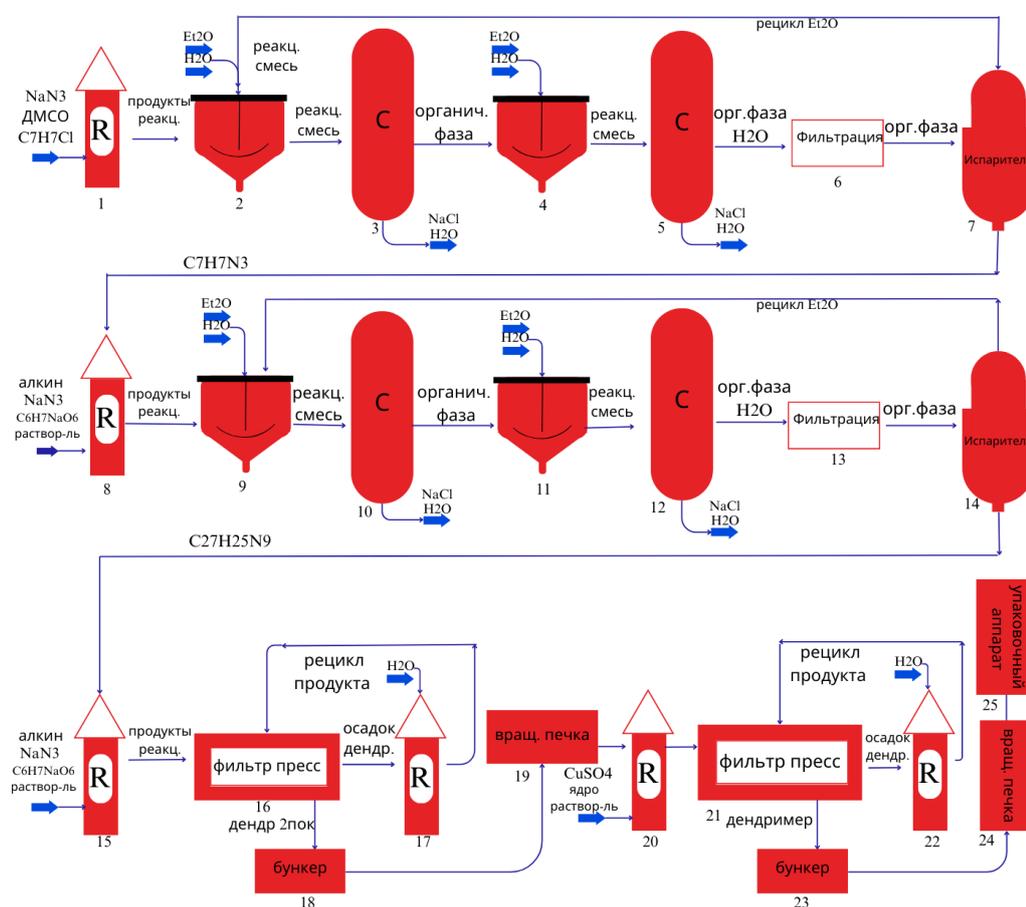


Рисунок 2.5 — Технологическая схема получения дендримера

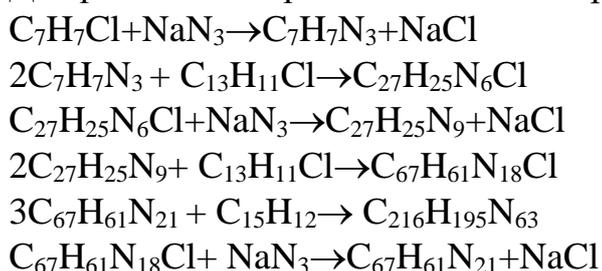
Примечание — Составлено автором по изученным материалам

Здесь,
 1,8,15,17,20,22 — реакторы, снабженные мешалкой;
 2,4,9,11 — аппараты с мешалкой;

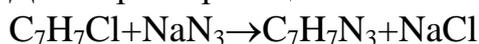
3,5,10,12 — сепараторы;
 6,13 — сушки и фильтрации;
 7,14 — роторные испарители;
 16,21 — фильтр прессы;
 18,23 — бункеры;
 19,24 — вращательные печи;
 25 — упаковочный аппарат.

2.5 Расчет материального баланса

Для расчета материального баланса разобьем процесс на шесть реакций:



Для первой реакции



Приведем исходные данные синтеза бензилазида (таблица 3).

Таблица 3 — Исходные данные синтеза бензилазида

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	Азид натрия	19,5
	ДМСО	110,0
	бензилхлорид	38,0
	вода	50,0
	Диэтиловый эфир	26,0
	Сульфат натрия	10,0
	Итого:	253,5

Содержание исходных веществ в смеси рассчитывается по формуле

$$w_{\text{компонента}} = \frac{m \times 100}{\sum m} \quad (1)$$

Посчитаем содержание каждого исходного компонента в смеси:

$$w(NaN_3) = \frac{19,5 \times 100}{253,5} = 7,7\%$$

$$w_{\text{DMCO}} = \frac{110 \times 100}{253,5} = 43,39\%$$

$$w(\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}) = \frac{38 \times 100}{253,5} = 14,99\%$$

$$w(\text{H}_2\text{O}) = \frac{50 \times 100}{253,5} = 19,72\%$$

$$w((\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}) = \frac{26 \times 100}{253,5} = 10,25\%$$

$$w(\text{Na}_2\text{SO}_4) = \frac{10 \times 100}{253,5} = 3,94\%$$

Практический выход бензилазида составил 36,8 г (92%), в то время как теоретический выход составил 40 г продукта. Оставшиеся (8%) потери бензилазида при его выделении.

Масса потери рассчитывается по формуле

$$m_{\text{потери}} = m_{\text{т}} - m_{\text{пр}} \quad (2)$$

$$m_{\text{потери}} = 40 - 36,8 = 3,2 \text{ г}$$

Доля потери рассчитывается по формуле (1)

$$w_{\text{потери}} = \frac{3,2 \times 100}{253,5} = 1,2\%$$

Расчет выхода продукта и хлорида натрия производится по формуле (1)

$$w_{\text{продукт}} = \frac{36,8 \times 100}{253,5} = 14,5\%$$

$$w(\text{NaCl}) = \frac{17,5 \times 100}{253,5} = 7\%$$

Полученные данные занесем в таблицу 4.

Таблица 4 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, г	w, %	статья	м, г	w, %
Азид натрия	19,5	7,7	Бензилазид	36,8	14,5
Бензилхлорид	38,0	15	Хлорид натрия	17,5	7
ДМСО	110,0	43,39	ДМСО	110,0	43,39
Диэтиловый эфир	26,0	10,25	Диэтиловый эфир	26,0	10,25
Вода	50,0	19,72	Вода	50,0	19,72
Сульфат натрия	10,0	3,94	Сульфат натрия	10,0	3,94
Итого	253,5	100		250,3	98,8

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 3,2г. (1,2%).

Сделаем перерасчет на 1,58 кг. бензилазида.

Для статьи расхода:

$$m_{\text{потери}} = 43,1 \times 3,2 = 137,9\text{г.}$$

$$m_{\text{ДМСО}} = 43,1 \times 110 = 4741\text{г.}$$

$$m_{\text{вода}} = 43,1 \times 50 = 2155\text{г.}$$

$$m(\text{NaCl}) = 43,1 \times 17,5 = 754,2\text{г.}$$

$$m_{\text{диэтиловый эфир}} = 43,1 \times 26 = 1120\text{г.}$$

$$m_{\text{сульфат натрия}} = 43,1 \times 10 = 431\text{г.}$$

По такому же принципу, сделаем перерасчет для статьи прихода

$$m(\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}) = 43,1 \times 38 = 1637,8\text{г.}$$

$$m_{\text{азид натрия}} = 43,1 \times 19,5 = 840,45\text{г.}$$

Занесем полученные данные в таблицу 5.

Таблица 5 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м,к г	w,%	статья	м, кг	w,%
Азид натрия	0,84	7,7	Бензилазид	1,58	14,5
Бензилхлорид	1,63	15	Хлорид натрия	0,75	7
ДМСО	4,74	43,39	ДМСО	4,74	43,39
Диэтиловый эфир	1,12	10,25	Диэтиловый эфир	1,12	10,25
Вода	2,15	19,72	Вода	2,15	19,72
Сульфат натрия	0,43	3,94	Сульфат натрия	0,43	3,94
Итого	10,91	100		10,77	98,8

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 0,14кг. (1,2%).

Материальный баланс для второй реакции



Занесем исходные данные в таблицу 6.

Таблица 6 — Исходные данные синтеза

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	бензилазид	36,8
1-хлорметил-3,5-ди(прип-2-ин-1-ил)бензол	28	
вода	162	
Трет-бутанол	123,12	
Аскорбат натрия	10,69	
Катализатор	0,53	
Итого:	361,14	

$$w_{\text{бензилазид}} = \frac{36,8 \times 100}{361,14} = 10,19\%$$

$$w(C_{13}H_{19}Cl) = \frac{28 \times 100}{361,14} = 7,75\%$$

$$w_{\text{вода}} = \frac{162 \times 100}{361,14} = 44,85\%$$

$$W_{\text{трет-бутанол}} = \frac{123,12 \times 100}{361,14} = 34,1\%$$

$$W_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{10,69 \times 100}{361,14} = 2,96\%$$

$$W_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{0,53 \times 100}{361,14} = 0,15\%$$

Практический выход реакции составил 62,85 г (97%), в то время как теоретический выход составил 64,8 г продукта. Оставшиеся (3%) потери при очистке.

$$m_{\text{потери}} = 64,8 - 62,85 = 1,95$$

$$W_{\text{потери}} = \frac{1,95 \times 100}{361,14} = 0,54\%$$

$$W_{\text{продукт}} = \frac{62,85 \times 100}{361,14} = 17,4\%$$

Занесем данные в таблицу 7.

Таблица 7 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, г	w, %	статья	м, г	w, %
бензилазид	36,8	10,19	C ₂₇ H ₂₅ N ₆ Cl	62,85	17,4
1-хлорметил-3,5-ди(прип-2-ин-1-ил)бензол	28	7,75			
вода	162	44,85	вода	162	44,85
Трет-бутанол	123,12	34,1	Трет-бутанол	123,12	34,1
Аскорбат натрия	10,69	2,96	Аскорбат натрия	10,69	2,96
Катализатор	0,53	0,15	Катализатор	0,53	0,15
Итого	361,14	100	Итого	359,19	99,46

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 1,95г. (0,54%).

Сделаем перерасчет на 2,71кг. $C_{27}H_{25}N_6Cl$.

Для статьи расхода:

$$m_{\text{потерь}} = 43,1 \times 1,95 = 84 \text{ г.}$$

$$m_{\text{вода}} = 43,1 \times 162 = 6982 \text{ г.}$$

$$m_{\text{трет-бутанола}} = 43,1 \times 123 = 5301 \text{ г.}$$

$$m_{\text{аскорбат натрия}} = 43,1 \times 10,69 = 461 \text{ г.}$$

$$m_{\text{катализатор}} = 43,1 \times 0,53 = 23 \text{ г.}$$

Далее рассчитываем массы для статьи прихода

$$m(C_7H_7N_3) = 43,1 \times 36,8 = 1586 \text{ г.}$$

$$m(C_{13}H_{11}Cl) = 43,1 \times 28 = 1206 \text{ г.}$$

Занесем данные в таблицу 8.

Таблица 8 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, кг	w, %	статья	м, кг	w, %
бензилазид	1,58	10,19	$C_{27}H_{25}N_6Cl$	2,71	17,4
1-хлорметил-3,5-ди(прип-2-ин-1-ил)бензол	1,21	7,75			
вода	6,98	44,85	вода	6,98	44,85
Трет-бутанол	5,3	34,1	Трет-бутанол	5,3	34,1
Аскорбат натрия	0,46	2,96	Аскорбат натрия	0,46	2,96
Катализатор	0,023	0,15	Катализатор	0,023	0,15
Итого	15,55	100	Итого	15,47	99,46

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 0,08кг. (0,54%).

Материальный баланс для реакции



Занесем исходные данные в таблицу 9.

Таблица 9 — Исходные данные синтеза

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	$C_{27}H_{25}N_6Cl$	62,85
	Азид натрия	8,71
	ДМСО	143,12
	Диэтиловый эфир	185,3
	Сульфат натрия	15,93
	Вода	250
	Итого:	665,91

$$w(C_{27}H_{25}N_6Cl) = \frac{62,85 \times 100}{665,91} = 9,44\%$$

$$w_{\text{азид натрия}} = \frac{8,71 \times 100}{665,91} = 1,31\%$$

$$w_{\text{вода}} = \frac{250 \times 100}{665,91} = 37,54\%$$

$$w_{\text{ДМСО}} = \frac{143,12 \times 100}{665,91} = 21,5\%$$

$$w_{\text{сульфат натрия}} = \frac{15,93 \times 100}{665,91} = 2,39\%$$

$$w_{\text{диэтиловый эфир}} = \frac{185,3 \times 100}{665,91} = 27,82\%$$

Практический выход реакции составил 60,54 г (95%), в то время как теоретический выход составил 63,73 г продукта. Оставшиеся (5%) потери при очистке.

$$m_{\text{потери}} = 63,73 - 60,54 = 3,19$$

$$w_{\text{потери}} = \frac{3,19 \times 100}{665,91} = 0,48\%$$

$$w_{\text{продукт}} = \frac{60,54 \times 100}{665,91} = 9,1\%$$

$$w(NaCl) = \frac{7,83 \times 100}{665,91} = 1,17\%$$

Занесем данные в таблицу 10.

Таблица 10 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, г	w, %	статья	м, г	w, %
$C_{27}H_{25}N_6Cl$	62,85	9,44	$C_{27}H_{25}N_9$	60,54	9,1
Азид натрия	8,71	1,31	Хлорид натрия	7,83	1,17
ДМСО	143,12	21,5	ДМСО	143,12	21,5
Диэтиловый эфир	185,3	27,82	Диэтиловый эфир	185,3	27,82
Сульфат натрия	15,93	2,39	Сульфат натрия	15,93	2,39
Вода	250	37,54	Вода	250	37,54
Итого	665,91	100	Итого	662,72	99,52

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 3,19г. (0,48%).

Сделаем перерасчет на 2,61 кг. $C_{27}H_{25}N_9$.

Для статьи расхода:

$$m_{\text{потери}} = 43,1 \times 3,19 = 137,5\text{г.}$$

$$m_{\text{ДМСО}} = 43,1 \times 143,12 = 6168,47\text{г.}$$

$$m_{\text{вода}} = 43,1 \times 250 = 10775\text{г.}$$

$$m(NaCl) = 43,1 \times 7,83 = 337,47\text{г.}$$

$$m_{\text{диэтиловый эфир}} = 43,1 \times 185,3 = 7986,43\text{г.}$$

$$m_{\text{сульфат натрия}} = 43,1 \times 15,93 = 686,6\text{г.}$$

По такому же принципу, сделаем перерасчет для статьи прихода:

$$m(C_{27}H_{25}N_6Cl) = 43,1 \times 62,85 = 2708,83\text{г.}$$

$$m_{\text{азид натрия}} = 43,1 \times 8,71 = 375,4\text{г.}$$

Занесем данные в таблицу 11.

Таблица 11 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, кг	w, %	статья	м, кг	w, %
C ₂₇ H ₂₅ N ₆ Cl	2,71	9,44	C ₂₇ H ₂₅ N ₉	2,61	9,1
Азид натрия	0,37	1,31	Хлорид натрия	0,34	1,17
ДМСО	6,17	21,5	ДМСО	6,17	21,5
Диэтиловый эфир	7,98	27,82	Диэтиловый эфир	7,98	27,82
Сульфат натрия	0,7	2,39	Сульфат натрия	0,7	2,39
Вода	10,77	37,54	Вода	10,77	37,54
Итого	28,7	100	Итого	28,22	99,52

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 0,13кг. (0,48%).

Материальный баланс для реакции



Занесем данные в таблицу 12.

Таблица 12 — Исходные данные синтеза

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	C ₂₇ H ₂₅ N ₉	60,54
1-хлорметил-3,5-ди(прип-2-ин-1-ил)бензол	12,9	
вода	183,6	
Трет-бутанол	139,5	
Аскорбат натрия	10,08	
Катализатор	0,5	
Итого:	407,12	

$$w(C_{27}H_{25}N_9) = \frac{60,54 \times 100}{407,12} = 14,87\%$$

$$w(C_{13}H_{19}Cl) = \frac{12,9 \times 100}{407,12} = 3,168\%$$

$$w_{\text{вода}} = \frac{183,6 \times 100}{407,12} = 45,1\%$$

$$W_{\text{трет-бутанол}} = \frac{139,5 \times 100}{407,12} = 34,26\%$$

$$W_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{10,08 \times 100}{407,12} = 2,5\%$$

$$W_{\text{катализатор}} = \frac{0,5 \times 100}{407,12} = 0,1\%$$

Практический выход реакции составил 71,24 г (97%), в то время как теоретический выход составил 73,44 г продукта. Оставшиеся (3%) потери при очистке

$$m_{\text{потери}} = 73,44 - 71,24 = 2,2$$

$$W_{\text{потери}} = \frac{2,2 \times 100}{407,12} = 0,54\%$$

$$W_{\text{продукт}} = \frac{71,24 \times 100}{407,12} = 17,5\%$$

Занесем данные в таблицу 13.

Таблица 13 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, г	w, %	статья	м, г	w, %
C ₂₇ H ₂₅ N ₉	60,54	14,87	C ₆₇ H ₆₁ N ₁₈ Cl	71,24	17,5
1-хлорметил-3,5-ди(прип-2-ин-1-ил)бензол	12,9	3,17			
вода	183,6	45,1	вода	183,6	45,1
Трет-бутанол	139,5	34,26	Трет-бутанол	139,5	34,26
Аскорбат натрия	10,08	2,5	Аскорбат натрия	10,08	2,5
Катализатор	0,5	0,1	Катализатор	0,5	0,1
Итого	407,12	100	Итого	404,92	99,46

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 2,2г. (0,54%).

Сделаем перерасчет для 3,07 кг. C₆₇H₆₁N₁₈Cl
Для статьи расхода

$$m_{\text{потерь}} = 43,1 \times 2,2 = 94,82 \text{ г.}$$

$$m_{\text{вода}} = 43,1 \times 183,6 = 7913,16 \text{ г.}$$

$$m_{\text{трет-бутанола}} = 43,1 \times 139,5 = 6012,45 \text{ г.}$$

$$m_{\text{аскорбат натрия}} = 43,1 \times 10,08 = 434,448 \text{ г.}$$

$$m_{\text{катализатор}} = 43,1 \times 0,5 = 21,55 \text{ г.}$$

Далее рассчитываем массы для статьи прихода

$$m(C_{27}H_{25}N_9) = 43,1 \times 60,54 = 2609$$

$$m(C_{13}H_{11}Cl) = 43,1 \times 12,9 = 556$$

Занесем полученные данные в таблицу 14.

Таблица 14 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, кг	w, %	статья	м, кг	w, %
C ₂₇ H ₂₅ N ₉	2,61	14,87	C ₆₇ H ₆₁ N ₁₈ Cl	3,07	17,5
1-хлорметил-3,5-ди(прип-2-ин-1-ил)бензол	0,55	3,17			
вода	7,91	45,1	вода	7,91	45,1
Трет-бутанол	6,01	34,26	Трет-бутанол	6,01	34,26
Аскорбат натрия	0,43	2,5	Аскорбат натрия	0,43	2,5
Катализатор	0,02	0,1	Катализатор	0,02	0,1
Итого	17,53	100	Итого	17,44	99,46

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 0,09кг. (0,54%).

Материальный баланс для реакции



Занесем исходные данные в таблицу 15.

Таблица 15 — Исходные данные синтеза

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	$C_{67}H_{61}N_{18}Cl$	71,24
	Азид натрия	4,01
	ДМСО	150,5
	Вода	250
	Итого:	475,75

$$w(C_{67}H_{61}N_{18}Cl) = \frac{71,24 \times 100}{475,75} = 14,97\%$$

$$w_{\text{азид натрия}} = \frac{4,01 \times 100}{475,75} = 0,84\%$$

$$w_{\text{вода}} = \frac{250 \times 100}{475,75} = 52,55\%$$

$$w_{\text{ДМСО}} = \frac{150,5 \times 100}{475,75} = 31,63\%$$

Практический выход реакции составил 68,06 г (95%), в то время как теоретический выход составил 71,64 г продукта. Оставшиеся (5%) потери при очистке.

$$m_{\text{потери}} = 71,64 - 68,06 = 3,58$$

$$w_{\text{потери}} = \frac{3,58 \times 100}{475,75} = 0,75\%$$

$$w_{\text{продукт}} = \frac{68,06 \times 100}{475,75} = 14,3\%$$

$$w(NaCl) = \frac{3,61 \times 100}{475,75} = 0,76\%$$

Занесем данные в таблицу 16

Таблица 16 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, г	w, %	статья	м, г	w, %
$C_{67}H_{61}N_{18}Cl$	71,24	14,97	$C_{67}H_{61}N_{21}$	68,06	14,3
Азид натрия	4,01	0,84	Хлорид натрия	3,61	0,76
ДМСО	150,5	31,63	ДМСО	150,5	31,63
Вода	250	52,55	Вода	250	52,55
Итого	475,75	100	Итого	472,17	99,24

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 3,58г. (0,76%).

Для синтеза 3 кг дендримера необходимо 2,933кг. $C_{67}H_{61}N_{21}$, поэтому проведем перерасчет.

Для статьи расхода

$$m_{\text{потери}} = 43,1 \times 3,58 = 154,3\text{г.}$$

$$m_{\text{ДМСО}} = 43,1 \times 150,5 = 6486,55\text{г.}$$

$$m_{\text{вода}} = 43,1 \times 250 = 10775\text{г.}$$

$$m(\text{NaCl}) = 43,1 \times 3,61 = 155,59\text{г.}$$

По такому же принципу, сделаем перерасчет для статьи прихода

$$m(C_{67}H_{61}N_{18}Cl) = 43,1 \times 71,24 = 3070,44\text{г.}$$

$$m_{\text{азид натрия}} = 43,1 \times 4,01 = 172,83\text{г.}$$

Занесем полученные данные в таблицу 17.

Таблица 17 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, кг	w, %	статья	м, кг	w, %
$C_{67}H_{61}N_{18}Cl$	3,07	15,08	$C_{67}H_{61}N_{21}$	2,933	14,41
Азид натрия	0,172	0,85	Хлорид натрия	0,155	0,76
ДМСО	6,486	31,86	ДМСО	6,486	31,86
Вода	10,77	52,2	Вода	10,77	52,2
Итого	20,5	100	Итого	20,346	99,24

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 0,154кг. (0,76%).

Материальный баланс для реакции



Занесем исходные данные в таблицу 18.

Таблица 18 — Исходные данные синтеза

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	$C_{67}H_{61}N_{21}$	68,06
	1,3,5-три(проп-2-ин-1ил)бензол	3,76
	вода	179,55
	Трет-бутанол	136,46
	Аскорбат натрия	9,28
	Катализатор	0,46
	Итого:	397,57

$$w(C_{67}H_{61}N_{21}) = \frac{68,06 \times 100}{397,57} = 17,12\%$$

$$w(C_{15}H_{12}) = \frac{3,76 \times 100}{397,57} = 0,94\%$$

$$w_{\text{вода}} = \frac{179,55 \times 100}{397,57} = 45,16\%$$

$$w_{\text{трет-бутанол}} = \frac{136,46 \times 100}{397,57} = 34,32\%$$

$$w_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{9,28 \times 100}{397,57} = 2,33\%$$

$$w_{\text{катализатор}} = \frac{0,46 \times 100}{397,57} = 0,115\%$$

Практический выход реакции составил 69,66 г (97%), в то время как теоретический выход составил 71,82г продукта. Оставшиеся (3%) потери при очистке.

$$m_{\text{потери}} = 71,82 - 69,66 = 2,16$$

$$W_{\text{потери}} = \frac{2,16 \times 100}{397,57} = 0,54\%$$

$$W_{\text{продукт}} = \frac{69,66 \times 100}{397,57} = 17,52\%$$

Занесем данные в таблицу 19

Таблица 19 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, г	w, %	статья	м, г	w, %
$C_{67}H_{61}N_{21}$	68,06	17,12	$C_{216}H_{195}N_{63}$	69,66	17,52
1,3,5-три(проп-2-ин-1ил)бензол	3,76	0,94			
вода	179,55	45,16	вода	179,55	45,16
Трет-бутанол	136,46	34,32	Трет-бутанол	136,46	34,32
Аскорбат натрия	9,28	2,334	Аскорбат натрия	9,28	2,334
Катализатор	0,46	0,116	Катализатор	0,46	0,116
Итого	397,57	100	Итого	395,41	99,46

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 2,16г. (0,54%).

При внедрении метода получения продукта в промышленное производство, произведем расчет на 3 кг готовой продукции:

$$\frac{3000}{69,66} = 43,1$$

Умножим полученное значение на остальные массы для статьи расхода

$$m_{\text{потерь}} = 43,1 \times 2,16 = 93,09\text{г.}$$

$$m_{\text{вода}} = 43,1 \times 179,55 = 7738,6\text{г.}$$

$$m_{\text{трет-бутанола}} = 43,1 \times 136,46 = 5881,42\text{г.}$$

$$m_{\text{аскорбат натрия}} = 43,1 \times 9,28 = 400\text{г.}$$

$$m_{\text{катализатор}} = 43,1 \times 0,46 = 19,826\text{г.}$$

Далее рассчитываем массы для статьи прихода

$$m(C_{67}H_{61}N_{21}) = 43,1 \times 68,06 = 2933$$

$$m(C_{15}H_{12}) = 43,1 \times 3,76 = 162,05$$

Занесем полученные данные в таблицу 20

Таблица 20 — Материальный баланс

приход			расход		
статья	м, кг	w, %	статья	м, кг	w, %
$C_{67}H_{61}N_{21}$	2,933	17,12	$C_{216}H_{195}N_{63}$	3	17,52
1,3,5-три(проп-2-ин-1ил)бензол	0,16	0,94			
вода	7,74	45,16	вода	7,74	45,16
Трет-бутанол	5,881	34,32	Трет-бутанол	5,881	34,32
Аскорбат натрия	0,4	2,334	Аскорбат натрия	0,4	2,334
Катализатор	0,02	0,116	Катализатор	0,02	0,116
Итого	17,31	100	Итого	17,217	100

Разница значений «Итого» объясняется потерями, которые составили 0,093кг. (0,54%).

3 Экономическая часть

3.1 Расчет стоимости исходных веществ

Расчет стоимости исходных веществ получали исходя из рыночной стоимости необходимых веществ. Среди стран СНГ средняя цена на бензилхлорид составляет 745 \$ за 50 кг. За 1 кг соответственно – 14,9 \$/кг. На предприятии среднегодовое получение продукта составляет 1,1 т/год. Таким образом рассчитываем стоимость веществ на 1кг, а также годовую стоимость (таблица 21).

Таблица 21 — Расчет стоимости исходных веществ

Вещество	Цена за 1кг, \$	Кол-во, кг	Дневная стоимость, \$	Итоговая стоимость, тыс. \$
Бензилхлорид	14,9	1,63	24,28	8,86 тыс.
Азид натрия	191,64	1,38	264,46	96,5тыс.
ДМСО	13,74	17,39	239	87,2тыс.
Вода	1,33	46,35	61,6	22,5тыс.
Диэтиловый эфир	12,64	9,1	115	41,9тыс.
Сульфат натрия	12,78	1,13	14,4	5,2тыс.
Трет-бутанол	8,02	17,18	137,78	50,2тыс.
Катализатор	15,98	0,063	1	0,365 тыс.
Аскорбат натрия	26,64	1,29	34,36	12,5тыс.
Итого	298	95,5	892	325,2тыс.

3.2 Затраты на оборудование и аренду помещения

Оборудование, которое необходимо для производства дендримера:

- реактор с мешалкой;
- аппарат с мешалкой;
- сепаратор;
- фильтрация;
- роторный испаритель;
- фильтр пресс;
- вращательная печка;
- бункеры;
- упаковочный аппарат.

В таблице 22 указаны характеристики выбранного нами оборудования. Выбор оборудования производился строго по его параметрам и характеристикам. Указанные цены актуальны на май 2023 года.

Таблица 22 — характеристики основного оборудования

№	Наименование	Кол-во	Стоимость, \$
1	Реактор с мешалкой и нагрев-й системой	6	87000
2	Аппарат с мешалкой	4	50000
3	Сепаратор	4	22400
4	Фильтрация	2	1600
5	Роторный испаритель	2	7800
6	Фильтр пресс	2	12000
7	Вращательная печка	2	24418
8	Бункеры	2	400
9	Упаковочный аппарат	1	2800
	Итого		208,4тыс

Для размещения производства нам необходимо помещение площадью 40×100 или 40 соток. Учитывая среднюю стоимость помещения подобной площади, возьмем арендную плату 1109 \$/мес. В год это составит:

$$1109\$/мес \times 12мес = 13308\$/год$$

3.3 Расчет затрат на заработную плату персонала

Количество используемых единиц основного оборудования — 25.

Для нашего производства необходимо 13 человек:

- 4 механика;
- 1 оператор;
- 4 автоматчика;
- 1 начальник цеха;
- 1 технолог;
- 1 начальник вахты.

Средняя зарплата операторов составляет 200 тыс. тенге/месяц. Средняя зарплата механика составляет 250тыс тенге/месяц, с учетом количества работников заработная плата составит 1млн. тенге/мес. Средняя зарплата автоматчика составляет 330тыс тенге/месяц. С учетом требуемого персонала это составит 1,3 млн. тенге/месяц. Заработная плата начальника производства — 600тыс. тенге/месяц. Заработная плата технолога — 180тыс тенге/месяц. Заработная плата начальника вахты 400тыс тенге/месяц.

$$C_{OL} = N_{\text{чел}} \times 3П \frac{\text{тенге}}{\text{мес}} \times 12 \frac{\text{мес}}{\text{год}} \quad (4)$$

$$C_{OL1} = 1 \text{ чел} \times 200 \text{ тыс.} \frac{\text{тенге}}{\text{месяц}} \times 12 \frac{\text{мес}}{\text{год}} = 2,5 \text{ млн. тенге}$$

$$C_{OL2} = 4 \text{ чел} \times 250 \text{ тыс.} \frac{\text{тенге}}{\text{месяц}} \times 12 \frac{\text{мес}}{\text{год}} = 12 \text{ млн. тенге}$$

$$C_{OL3} = 4 \text{ чел} \times 330 \text{ тыс.} \frac{\text{тенге}}{\text{месяц}} \times 12 \frac{\text{мес}}{\text{год}} = 15,8 \text{ млн. тенге}$$

$$C_{OL4} = 1 \text{ чел} \times 600 \text{ тыс.} \frac{\text{тенге}}{\text{месяц}} \times 12 \frac{\text{мес}}{\text{год}} = 7,2 \text{ млн. тенге}$$

$$C_{OL5} = 1 \text{ чел} \times 180 \text{ тыс.} \frac{\text{тенге}}{\text{месяц}} \times 12 \frac{\text{мес}}{\text{год}} = 2,1 \text{ млн. тенге}$$

$$C_{OL6} = 1 \text{ чел} \times 400 \text{ тыс.} \frac{\text{тенге}}{\text{месяц}} \times 12 \frac{\text{мес}}{\text{год}} = 4,8 \text{ млн. тенге}$$

Общие затраты на работников составит 44,4 млн. тенге/год или 98562,76\$/год (таблица 23)

Таблица 23 — заработная плата персонала

№	должность	Кол-во	Зарботная плата на 1чел, тг	Зарботная плата в год, тг	Зарботная плата в год, \$
1	Механик	4	200 000	2,5млн	5549,7
2	Оператор	1	250 000	12 млн	26 639
3	Автоматчик	4	330 000	15,8 млн	35074
4	Начальник цеха	1	600 000	7,2 млн	15983
5	Технолог	1	180 000	2,1 млн	4661
6	Начальник вахты	1	400 000	4,8 млн	10655
	Итого	12	1 960 000	44,4 млн	98561,76

3.4 Расчет годового дохода

Рыночная стоимость дендримера второго поколения составляет 35тыс. \$/кг. В год производительность составит 1095кг/год. Тогда доход составит

$$1095\text{кг/год} \times 35\text{тыс. \$/кг} = 38325000 \text{ млн \$}$$

Учитывая налог в 10% на юридическое лицо, мы получим 34492500млн \$.

3.5 Расчет возврата инвестиций

Рассчитаем показатель ROI («return on investment», возврат инвестиций) по формуле (5)

$$ROI = \left(\frac{(\text{доход} - \text{затраты})}{\text{затраты}} \right) \times 100\% \quad (5)$$

Расходы на оборудование: \$208 418

Расходы на реагенты: \$325 200

Затраты на зарплату персонала в год: \$98 562

Аренда помещения: \$13 308 в год

Прибыль в год: \$34492500

$$ROI = \left(\frac{(34492500 - 645488)}{645488} \right) \times 100\% = 5243\%$$

Показатель больше 100, что означает хорошую окупаемость проекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Был проведен литературный обзор по классификации и применению клик-реагентов. Основываясь на полученных данных, была построена технологическая схема получения бензилазида и дендримера и рассчитан материальный баланс.

Были рассчитаны затраты на закуп и установка оборудования; заработные платы; аренда помещения и закуп исходных веществ. Затраты на технологическую схему составили 645488 \$.

Прибыль производства дендримеров по расчетам составила 34,4 млн \$ готового продукта с учетом налогов. Расчет показателя ROI составил 5243%.

Подводя итоги, производство дендримера на основе клик-реагента будет рентабельным, не имеющим вреда для окружающей среды и экономически выгодным.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CuAAC	Катализируемое медью азид алкиновое циклоприсоединение
SPAAC	Азид алкиновое циклоприсоединение без использования меди
BCN	Бициклононин
ДБЦО	Дибензоциклооктины
ТСО	Транс-циклоктен
DMCO	Диметилсульфоксид
PAMAM	Полиамидоаминный дендример
PPI	Поли(пропиленимин)
PLL	Поли(L-лизин)
CBS	Карбосиликаты
PGLSA-OH	Полиэфиры
ROI	Возврат инвестиций

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Hein Christopher D., Xin-Ming Liu and Wang D. Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences // *Pharmaceutical Research* volume 25, pages, 2008. – vol. 25. – PP. 2216–2230.
- 2 Thirumurugan P., Matosiuk D. and Jozwiak K. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications // *Chemical Reviews*, 2013. – vol. 113. – PP. 4905–4979.
- 3 S.M. Kondengadan, Shubham Bansal, Ce Yang, Dongning Liu, Zach Ful tz, Binghe Wang Click chemistry and drug delivery: A bird's-eye view // *Acta Pharm Sin B*, 2023. – vol. 13. – PP. 1990–2016.
- 4 Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions // *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001. – vol. 40. – PP. 2004–2021.
- 5 <https://www.jenabioscience.com/click-chemistry/click-reagents-by-chemistry>
- 6 Nwe K., Brechbiel M. W. Growing Applications of “Click Chemistry” for Bioconjugation in Contemporary Biomedical Research // *Cancer Biother Radiopharm*, 2009. – vol. 24. – PP. 289—302.
- 7 Попова Е.В., Криворотов Д.В., Гамазков Р.В., Радиллов А.С. дендримеры ПАМАМ и перспективы их применения в медицине // *Медицина экстремальных ситуаций*, 2022. – С. 289—302
- 8 Хумаири А.Х., Островский О.В., Зыкова Е.В., Сперанский Д.Л. Адресные системы доставки лекарств в химиотерапии рака молочной железы // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2021. – С. 12–16.
- 9 Santos A., Veiga F., Figueiras A. Dendrimers as Pharmaceutical Excipients: Synthesis, Properties, Toxicity and Biomedical // *Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra*, 2020. – vol. 13. – PP.1 – 65.
- 10 Амджад М.В. Дендримеры в таргетной доставке противоопухолевых препаратов: достижения, проблемы и перспективы дальнейших исследований // *Фармация и фармакология*, 2021. – С. 4–16.
- 11 <https://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=94398>
- 12 Baig T., Nayak J., Dwivedi V., Singh A., Srivastava A. and. Tripathi P.K A Review about Dendrimers: Synthesis, Types, Characterization and Applications // *International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry*, 2015. – vol. 4. – PP. 44—59.
- 13 Щербин Д.Г., Клайнерт Б. и Брышевска М. Дендримеры и их применение в биологии и медицине // *Известия национальной академии наук беларуси. серия биологических наук*, 2008. – Т. 2. – С. 109— 117

14 Svenson S. and Tomalia D. Dendrimers in biomedical applicationsreflections on the field // Advanced Drug Delivery Reviews, 2005. – vol. 57. – PP. 2106–2129

15 <https://xn--80afdrjqf7b.xn--p1ai/news/9539/>

РЕЦЕНЗИЯ

на _____ дипломный проект _____
(наименование вида работы)

Курбаналиева Дильназ Муратқызы
(Ф.И.О. обучающегося)

6B05101 — «Химическая и биохимическая инженерия»
(шифр и наименование ОП)

На тему: «Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии»

ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ

Дипломный проект на тему «Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии» был выполнен в соответствии со всеми требуемыми нормами и целями. Проект включает в себя три основных раздела, в которых содержится тщательный аналитический обзор литературы, разработку технологической схемы и расчетную часть. Рассмотрена классификация клик-реагентов, свойства и применения в фармацевтической химии. На основе получения конкретного клик-реагента, была проведена разработка дендримера в роли наполнителя для лекарственных препаратов. Так же была построена технологическая схема, на основе которой был рассчитан материальный баланс. Приведенные расчеты показали рентабельность проекта.

Данный дипломный проект отражает высокий уровень подготовки и компетентности студента. Представленный дипломный проект выполнен на высоком уровне, соответствует всем требованиям, предъявляемым к работам данного уровня, работа заслуживает оценки «отлично».

Оценка работы

Дипломный проект на тему «Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии» оцениваю на хорошо, и считаю, что Курбаналиева Дильназ Муратқызы заслуживает квалификации бакалавра по образовательной программе 6B05101 — «химическая и биохимическая инженерия».

Рецензент

Доктор Ph.D., руководитель лаборатории «Перспективные материалы и технологии» АО
КБТУ

(должность, уч. степень, звание)

Шарипов Р.Х.

Шарипов Р.Х.
подпись

мал _____ 2023 г.



ОТЗЫВ
НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на дипломный проект
(наименование вида работы)

Курбаналиева Дильназ Муратқызы
(Ф.И.О. обучающегося)

6B05101 — Химическая и биохимическая инженерия
(шифр и наименование специальности)

Тема: «Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии»

В фармацевтической промышленности идет поиск новых молекул и конструкций, которые проявляли бы специфические свойства. Новая концепция ученых клик химии дает проблеск надежды в производстве легкодоступных лекарственных препаратов. Фармацевтическая химия, основанная на клик-реагентах, включает в себя использование реакций, которые позволяют объединять различные компоненты в одном молекулярном комплексе с высокой степенью специфичности.

Использование клик-реагентов в синтезе дендримеров может ускорить и упростить процесс доставки лекарственных препаратов, а также сократить их стоимость. Методы синтеза клик-реагентов дают более чистые продукты и могут значительно снизить вероятность побочных эффектов в синтезе дендримеров.

Перед дипломантом ставилась задача разработки технологии получения клик-реагентов, а также демонстрация их применения для фармацевтической химии.

Были рассмотрены методы синтеза различных клик-реагентов, а также их дальнейшее применение для фармацевтической химии. Для дальнейшего применения была предложена разработка дендримеров в роли наполнителей для лекарственных препаратов.

В ходе выполнения дипломного проекта был изучен технологический процесс производства клик-реагента и дендримера. Были собраны материалы, на основе которых была разработана технологическая схема производства процесса синтеза бензилазида и дендримера второго поколения, а также проведен расчет материального баланса для данного производства.

Дипломный проект на тему «Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии» оцениваю на 95 баллов, и считаю, что Курбаналиева Дильназ Муратқызы заслуживает квалификации бакалавра по специальности 6B05101 — «химическая и биохимическая инженерия».

Научный руководитель
ассоциированный профессор, доктор Ph. D.
(должность, уч. степень, звание)


(подпись)

Хабиев А.Т.

«__» _____ 2023г.



Метаданные

Название

Разработка технологии получения клик-реагентов для фармацевтической химии

Автор

Курбаналиева Дильназ Мураткызы

Научный руководитель / Эксперт

Алибек Хабиев

Подразделение

ИГИНГД

Список возможных попыток манипуляций с текстом

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв		7
Интервалы		0
Микропробелы		7
Белые знаки		6
Парафразы (SmartMarks)		0

Объем найденных подобиий

Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



KPI1

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2



KPI2

5461

Количество слов



KQ

40423

Количество символов

Подобия по списку источников

Просмотрите список и проанализируйте, в особенности, те фрагменты, которые превышают КП №2 (выделенные жирным шрифтом). Используйте ссылку «Обозначить фрагмент» и обратите внимание на то, являются ли выделенные фрагменты повторяющимися короткими фразами, разбросанными в документе (совпадающие сходства), многочисленными короткими фразами расположенные рядом друг с другом (парафразирование) или обширными фрагментами без указания источника ("криптоцитаты").

10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	--	---

из базы данных RefBooks (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из домашней базы данных (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из программы обмена базами данных (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из интернета (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	--------------	---

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---