

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

Институт Природных Ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология, профиль Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах
Кафедра Физической и аналитической химия

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Вольтамперметрическое определения о-фторбензонала (галонала) на стеклоглеродном электроде

УДК 661.12:547.854.6

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Темиргали Балауса Сакенкызы		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Слепченко Г.Б.	д.х.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Криницына З.В.	к.т.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Шеховцова Н.С.	к.х.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедры	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Физической и аналитической химии	Пестряков А.Н.	д.х.н., профессор		

Томск – 2016 г

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять <i>глубокие</i> естественно-научные, математические и инженерные знания для создания <i>новых</i> материалов
P2	Применять <i>глубокие знания</i> в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач
P3	Ставить и решать <i>инновационные</i> задачи <i>инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<i>Универсальные компетенции</i>	
P7	Использовать <i>глубокие знания</i> по <i>проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной</i> инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации
P10	Демонстрировать <i>глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>
P11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности

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

Институт природных ресурсов
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
 Профиль Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах
 Кафедра физическая и аналитическая химия

УТВЕРЖДАЮ:
 Зав. кафедрой
 _____ Пестряков А.Н.

**ЗАДАНИЕ
 на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

Магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Темиргали Балауса Сакенкызы

Тема работы:

Вольтамперометрическое определения о-фторбензонала (галонала) на стеклоуглеродном электроде

Утверждена приказом директора (дата, номер)	
---	--

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p align="center">В качестве объекта исследования использовали отечественное противосудорожное средство, синтезированное в 80-90гг XX века на кафедре биотехнологии и органической химии Томского политехнического университета о-фторбензонал (галонал).</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Введение Глава 1. Литературный обзор 1.1. История открытия и применения барбитуратов 1.2. Физико-химические методы определения барбитуратов 1.3. Применение методов вольтамперометрии для определения барбитуратов Глава 2. Метод и объект исследования 2.1 Приборы, электроды, ячейки 2.2. Приготовление растворов, посуды 2.3. Объекты исследования 2.4. Методика проведения эксперимента 3. Изучение основных параметров</p>

	<p>вольтамперометрического определения о-фторбензола</p> <p>3.1. Подбор электрохимической системы и материал рабочего электрода</p> <p>3.1.2 Изучение влияние фонового электролита на аналитический сигнал о-фторбензола</p> <p>3.1.3 Изучение кинетики накопления о-фторбензола на стеклоуглеродном электроде</p> <p>3.2. Исследование вольтамперометрического поведения различных галогенсодержащих производных барбитуровой кислоты</p> <p>3.2.1 Влияние природы галоген-заместителя на потенциал пика барбитуровой кислоты</p> <p>3.2.2 Влияние положения галоген-заместителя на потенциал пика барбитуровой кислоты.</p> <p>3.2.3 Возможный механизм реакции электровосстановление галоген заместителя в галогенсодержащих барбитуровой кислоты.</p> <p>3.5 Разработка методики о-фторбензола (галонала)</p> <p>Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p> <p>Глава 5. Социальная ответственность</p> <p>Выводы</p> <p>Список публикации</p> <p>Список использованных источников</p> <p>Приложение</p>
--	---

Перечень графического материала

(с точным указанием обязательных чертежей)

Вольтамперограммы, план эвакуации ЧС

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

(с указанием разделов)

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Креницына Зоя Владимировна, к.х.н., доцент
Социальная ответственность	Шеховцова Наталья Сергеевна, к.х.н., доцент
Раздел на иностранном языке	Рыманова Ирина Евгеньевна, старший преподаватель

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

Обзор литературы

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

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор кафедры ФАХ	Слепченко Г.Б.	д.х.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Темиргали Б.С.		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Темиргали Балауса Сакенкызы

Институт	Природных ресурсов	Кафедра	Физическая и аналитическая химия
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	Химическая технология/Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования	<p><i>Научная работа проводилась в лаборатории микропримесей Томского политехнического университета. Лекарственное вещество о-фторбензонал (галонал) обладает противозипелитической активностью и имеет гепатопротекторный эффект за счет индукции цитохром-Р450-зависимой МОС. Нами была рассмотрена возможность использования метода инверсионной вольтамперометрии для количественного определения о-фторбензонала. Данный метод характеризуется высокой чувствительностью, низкими затратами на пробоподготовку, маленькими объемами проб, необходимых для анализа, наличием автоматизированных комплексов.</i></p>
---	---

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Производственная безопасность	<p>Анализ вредных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследования</p> <p>1.1 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.</p> <p>1.2 Повышенная или пониженная температура воздуха рабочей зоны</p> <p>1.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны</p> <p>1.4 Повышенный уровень шума на рабочем месте</p> <p>Анализ опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследования</p> <p>1.1 Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты</p>
---	---

	<i>1.2 1.2 Требования к способам обеспечения пожарной безопасности, предотвращения пожара Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.</i>
2. Экологическая безопасность:	<i>При вольтамперметрическом определении о-фторбензонала (галонала) возможны некоторые вредные воздействия на воздушную среду, воду и может произойти загрязнение почвы. Во избежание таких загрязнений проводится ряд мер по их предотвращению: сбор, хранение и специальная утилизация жидких и твердых органических и неорганических отходов.</i>
3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<i>К чрезвычайным ситуациям в лаборатории относится возникновение пожара на рабочем месте. В случае возникновения ЧС предусмотрены первичные средства пожаротушения: огнетушители ОП-10 и ОУ-5 для тушения электрооборудования.</i>
4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:	<i>Организация рабочего места в лаборатории и правила работы</i>

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Шеховцова Наталья Сергеевна	к.х.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Темиргали Балауса Сакенкызы		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Темиргали Балауса Сакенкызы

Институт	ИПР	Кафедра	ФАХ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Химическая технология Инжиниринг биотехнологии и фармацевтики

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Бюджет научного исследования составляет 237053руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды – 30%

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	
2. Разработка устава научно-технического проекта	
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	- План проекта (календарный план НТИ) - Бюджет проекта исследования (планируемые затраты на выполнения НТИ) - Организационная структура проекта (выбор организационной структуры научного проекта)
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

<ol style="list-style-type: none"> 1. Сегментирование рынка 2. Оценка конкурентоспособности технических решений 3. Матрица SWOT 4. Интерактивная матрица проекта 5. Иерархическая структура работ проекта 6. График проведения и бюджет НТИ 7. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ 	
--	--

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Креницына З. В.	К.Т.Н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Темиргали Б.С.		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа состоит из 99 страниц, 14 рисунков, 31 таблиц, 2 схемы, 40 использованных источников и приложений.

Ключевые слова: Барбитураты, о-фторбензонал (галонал), вольтамперометрия, количественное определение, гепатопротекторы

Объектом исследования: В качестве объекта исследования использовали отечественное противосудорожное средство, синтезированное в 80-90гг XX века на кафедре биотехнологии и органической химии (БИОХ) Томского политехнического университета о-фторбензонал (галонал).

Цель работы – изучить электрохимическое поведение о-фторбензонала (галонала) на стеклоуглеродном электроде и разработать методику его определения на лекарственных формах.

Результаты исследования: получен аналитический сигнал о-фторбензонала на стеклоуглеродном электроде методом вольтамперометрии; изучено влияние материала электрода, времени и потенциала накопления, скорости развертки на аналитический сигнал; исследовано влияние рН и состава фонового электролита на градуировочную зависимость о-фторбензонала; исследования влияния вида и положения галогена в производных показало, что возможный механизм реакции связан с восстановлением остатка бензойной кислоты; разработана методика определения о-фторбензона

Область применения: Для проведения клинических исследований (изучение фармакодинамики и фармакокинетики) для внедрения препарата в медицинскую практику; В лабораторной диагностике для оценки содержания препарата с целью коррекции дозы; на фармацевтических производствах для оценки качества субстанций и лекарственных форм

Экономическая значимость работы заключается в снижении стоимости анализа в сравнении с имеющимися методами. А так же сокращении времени затраченного на анализ.

Обозначения

ГЭБ - гемато-энцефалический барьер;

ТСХ- тонкослойной хроматографии;

ГХ- газовая хроматография;

ВЭЖХ- высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЖХ- газо-жидкостная хроматография;

ЧДА- чистый для анализа;

ВА- вольтамперометрия;

ДМФА- диметилформамид;

нас.х.э – насыщенный хлоридсеребряный электрод;

СУЭ – стеклоуглеродный электрод;

ГЭ- графитовый электрод;

РПЭ-ртутноплёночный электрод;

Оглавление

Введение	11
Глава 1. Литературный обзор	13
1.1. История открытия и применения барбитуратов	13
1.2. Физико-химические методы определения барбитуратов	22
1.3. Применение методов вольтамперометрии для определения барбитуратов	27
Глава 2. Метод и объект исследования	33
2.1 Приборы, электроды, ячейки	33
2.2. Приготовление растворов, посуды	34
2.3. Объекты исследования	35
2.4. Методика проведения эксперимента	37
3. Изучение основных параметров вольтамперометрического определения о-фторбензонала	38
3.1. Подбор электрохимической системы и материал рабочего электрода	38
3.1.2 Изучение влияние фонового электролита на аналитический сигнал о-фторбензонала	39
3.1.3 Изучение кинетики накопления о-фторбензонала на стеклоуглеродном электроде	42
3.2. Исследование вольтамперометрического поведения различных галогенсодержащих производных барбитуровой кислоты	44
3.2.1 Влияние природы галоген-заместителя на потенциал пика барбитуровой кислоты	44
3.2.2 Влияние положения галоген-заместителя на потенциал пика барбитуровой кислоты.	45
3.2.3 Возможный механизм реакции электровосстановление галоген заместителя в галогенсодержащих барбитуровой кислоты.	47
3.5 Разработка методики о-фторбензонала (галонала)	49
Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	51
Глава 5. Социальная ответственность	70
Выводы	84
Список публикации	85
Список использованных источников	86
Приложение	

Введение

Актуальность темы

В связи с повышенными требованиями к качеству лекарственных средств, в последнее время возрастает значимость использования современных унифицированных методов анализа, как на предприятиях-производителях, так и в системе государственного контроля качества, биохимических лабораториях для проведения доклинических и клинических исследований и контроля за содержанием препарата в ходе его приема. Проблема разработки новых, более чувствительных и селективных методов анализа до сих пор остается актуальной. Одним из перспективных методов анализа органических соединений и лекарственных препаратов (в том числе и субстанций) является вольтамперометрия. Данный метод характеризуется высокой чувствительностью, низкими затратами на пробоподготовку, маленькими объемами проб, необходимых для анализа, наличием автоматизированных комплексов.

На кафедре биотехнологии и органической химии Томского политехнического университета в 80-90 годах XX века было синтезировано лекарственное вещество о-фторбензонал (галонал). По своей структуре является производным барбитуровой кислоты. Вещество обладает противозепилептической активностью. Открытие новых фармакологических свойств позволяет рассматривать галонал как перспективное гепатопротекторное средство, эффект которого объясняется индукцией цитохром-P450-зависимой монооксигеназной системы. Препарат относится к группе барбитуратов, обладающих способностью к кумуляции, необходима корректировка дозы препарата в зависимости от состояния организма больного, для предотвращения развития токсических эффектов и передозировки, сопровождающейся угнетением дыхательного центра.

Целью данной работы является: Изучить электрохимическое поведение о-фторбензола (галонала) на стеклоуглеродном электроде и разработать методику его определения на лекарственных формах.

Для достижения данной цели были определены следующие задачи:

- получить аналитический сигнал о-фторбензола на стеклоуглеродном электроде методом вольтамперометрии;
- изучить влияние материала электрода, время накопления, скорость потенциала на аналитический сигнал;
- исследовать влияние рН и состава фонового электролита на градуировочный зависимость о-фторбензола ;
- для представление возможного механизма электровосстановление о-фторбензола изучить влияние галоген заместителей в бензольном кольце.
- разработать методику определения о-фторбензола.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 История открытия и применения барбитуратов

Барбитураты являются замещенными производными пириимидина. Барбитураты используются главным образом в качестве снотворных для кратковременного лечения бессонницы, и предоперационного периода, чтобы уменьшить беспокойство и обеспечить седативный эффект [1].

Так же барбитураты используются при общей анестезии, для лечения эпилепсии, для лечения острой мигрени и кластерных головных болей (в сочетании с препаратами фиорисет и фиоринал) [2].

Барбитуровая кислота была впервые синтезирована 6 декабря 1864 года, немецким исследователем Адольфом фон Байером. Они были получены путем конденсации мочевины (отходы жизнедеятельности животных) с диэтилмалонатом (сложного эфира яблочной кислоты). Существует некоторые версии названия этого вещества. Наиболее вероятная версия связано с праздником святой Варвары – покровительницей артиллеристов: Именно в этот день фон Байер отмечал открытие синтезированного вещества. Было предложено объединить слово «Барбара» и «мочевина». У субстанции не было медицинского значения, однако, в 1903 году два немецких химика, работавших в «Байер» – Эмиль Фишер и Джозеф фон Меринг обнаружили, что барбитал очень эффективен при усыплении собак. Барбитал был выпущен на рынок фирмой Bayer под торговым названием «Веронал». Говорят, что фон Меринг предложил это название, связи с городом Верона, самым спокойным местом в Италии.

Сама барбитуровая кислота не оказывает никакого влияния на центральную нервную систему, и на сегодняшний день, химики получили более 2500 соединений, которые обладают фармакологически активными свойствами. Широкий класс барбитуратов классифицируется в зависимости от скорости начала и продолжительности действия. Барбитураты быстрого действия обычно, что позволяет осуществить контроль из-за

непродолжительного воздействия препарата. Эти свойства позволяют врачам быстро ввести пациента в наркоз при экстренных хирургических ситуациях. Врачи могут также вывести пациента из наркоза так же быстро в случае возникновения осложнений во время операции. Средние два класса барбитуратов часто объединяются под названием «коротко-/среднедействующие». Эти барбитураты также используются для анестезии, а также иногда назначают при беспокойстве или бессоннице. Это не типичное назначение, из-за опасности длительного использования барбитуратов, и они обычно заменяются на бензодиазепинами для этих целей. Последний класс барбитуратов известен как «длительно действующие» (особенно фенобарбитал, который имеет период полувыведения около 92 часов). Этот класс барбитуратов используется почти исключительно в качестве противосудорожных средств, хотя в редких случаях они предусмотрены для дневной седации. Барбитураты в этом классе не используются при бессоннице, потому что из-за их чрезвычайно длительного периода полувыведения, пациенты просыпаются с остаточным эффектом «последствия» и чувствуют себя вялыми. Барбитураты можно в большинстве случаев использовать либо в качестве свободной кислоты, либо в виде солей натрия, кальция, калия, магния, лития и т.д. Кодеиновые и диониновые соли барбитуровой кислоты, были разработаны. В 1912 году компания «Bayer» представила еще одно производное барбитуровой кислоты, фенобарбитал, под торговым названием «Люминал», как седативно-снотворное [3].

Первый препарат из барбитуратов, который вышел на рынок – диэтилбарбитуровая кислота, также известный под названием барбитал, малонал или гарденал. Синтезированный в 1881 году Конрадом и Гутзайтом, содержащий соли серебра барбитуровой кислоты с йодистым этилом, он был введен в клиническую практику как снотворное немецкими компаниями «Merck» (Дармштадт) и Байер и Ко (Эльберфельд) в 1904 году, благодаря работе Джозефа фон Меринг и Эмиля Фишера. Фон Меринг, который

преподавал фармакологию в университете Галле, отметил, что некоторые из синтетических соединений, полученных в конце 19-го века и продаваемые на рынке как снотворные, такие как сульфонал, содержат в их молекулярной структуре атом углерода с двумя этильными группами. Кроме того, зная о работе фон Байера с производными мочевины, фон Меринг решил изучить снотворные свойства диэтилацетилмочевины, и обнаружил, что этот препарат является более эффективным, затем было и проанализированы свойства 5,5-диэтил-барбитуровой кислоты при поддержке Фишера старого друга со студенческих дней. В то время, Фишер, являлся представителем немецких химиков-органиков, был профессором химии в Берлинском университете. Кроме того, Фишер был хорошо знаком с химией малонилмочевины, так как он был помощником фон Байера в Мюнхене в течение восьми лет.

Термин барбитал для диэтилобарбитуровой кислоты является более поздним, приобрел свое значение в результате экономических последствий Первой мировой войны после того, как Соединенные Штаты вступили в военный конфликт, в 1917 году Конгресс принял закон о торговле 1917 года, что позволило им как, для производить немецкие продукты, изменяя их общее название и перенаправляя американским дочерним компаниям немецких компаний. Таким образом, Американская медицинская ассоциация одобрила название «барбитал», в то время как в Соединенном Королевстве, подобное производное диэтилбарбитуровой кислоты стали называть «барбитон». В этот период можно встретить название препарата окончаниями "-ал" и "-он"

В последующие годы, новые барбитураты продолжали поступать на рынок. В 1923 году появилось название амобарбитал, синтезируемый Шонле и Моментом, добавив к атому углерода бутиловую цепь «бутобарбитал»; и в 1929 году, Шонле также синтезирует секобарбитал. Оба барбитурата имели весьма сходные фармакологические свойства по сравнению с бутобарбиталом. Следующие препараты этой серии, которые будут введены

были фенобарбиталом, синтезируемый Вольвилером и Таберном в 1930 году и тиопентал. Сначала данные препараты были включены в Британскую Фармакопею и впоследствии в Фармакопею США и Международную Фармакопею. Барбитураты, наиболее часто используемые, в то время были: фенобарбитал, амобарбитал натрия, секобарбитал натрия, фенобарбитал натрия, и тиопентал натрия. Несмотря на широкое использование в течение первой половины 20-го века, не удалось устранить основные недостатки этих препаратов, которые вызывали зависимость и смерть от передозировки. Порокдосальным случаем является смерть из-за передозировки у двух ученых, которые представили первый барбитурат, Фишер и фон Меринг, после нескольких лет употребления этих веществ (Escobotado 1996). Чтобы уменьшить эти проблемы, с юридической стороны, были приняты ряд законов, направленные на регулирование распространения и продажи барбитуратов. Первый из них вступил в силу в Калифорнии в 1929 г. Тем не менее, его действие было ограничено, если брать во внимание, что производство барбитуратов в США увеличилось более чем на 400% по сравнению с 1933 г., примерно 70 тонн этих препаратов было продано в 1936 году. Проблема продолжалась развиваться в течение следующего десятилетия, и возникла необходимость организовать специальные конференции для всех участников, как, например, состоявшейся в Вашингтоне, под эгидой американской фармацевтической ассоциацией, 12 октября 1945 (Конференция по регулированию использования и распространения барбитуратов). Ситуация использованию барбитуратов в данный период была таковой, что, только в США, производство этих препаратов достигло в 1955 году количества, необходимого для лечения 10 миллионов человек во всем мире.

В дополнение к этому использованию препарата, барбитураты в настоящее время имеют другое назначение. Фенобарбитал способен улучшить печеночный перенос билирубина у больных с гемолитической желтухой, так что он может быть использован у новорожденных для лечения

гипербилирубинемии. На диагностическом уровне, амобарбитал, в низких дозах, можно вводить непосредственно в сонную артерию для выявления доминирующего полушария головного мозга. И, наконец, обезболивающие дозы барбитуратов могут ослабить послеоперационные церебральные отеки и оказывают положительный эффект, в случаях ишемии сердца и мозга, уменьшая размер инфарктной области. Кроме того, барбитураты использовались с 1970-х годов при лечении острой черепно-мозговой травмы в снижая внутричерепное давление. Механизм, посредством которого высокие дозы барбитуратов по всей видимости, оказывает свое воздействие: снижение метаболизма (с последующим снижением спроса кислорода мозговой ткани) и изменения сосудистого тонуса. Кроме того, были описаны некоторые прямые нейропротекторные эффекты, такие как стабилизация мембран или ингибирование свободных радикалов-опосредованной перекисного окисления липидов.

Барбитураты, клинически использованы более века назад были первыми фармакологическими веществами, которые доказали, свою эффективность при различных нервно-психических расстройствах. Они являлись первыми препаратами в терапии в качестве снотворных и противосудорожных в течение первой половины 20-го века. Клинические результаты, полученные в последние годы для других показаний, таких как лечение (острой или профилактической) черепно-мозговой травмы, для фармакологии барбитураты продолжают представлять определенный интерес, и их значимость еще будет доказываться в течение многих лет [4].

Барбитураты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха. Они практически нерастворимы или очень мало растворимы в воде (барбитал – мало растворим), растворимы или умеренно растворимы в этаноле и эфире (фенобарбитал – легко растворим в этаноле). Водные и спиртовые растворы барбитуратов имеют кислую реакцию (константа диссоциации барбитала $1,3 \cdot 10^{-8}$, фенобарбитала $4,8 \cdot 10^{-8}$). Барбитал – мало,

фенобарбитал – умеренно, а бензобарбитал легко растворим в хлороформе. Барбитураты легко растворимы в растворах щелочей .

Все барбитураты быстро всасываются после орального введения. Из организма они экскретируются с мочой в самых разнообразных формах, как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Барбитураты пролонгированного действия (типа фенобарбитала) экскретируются в значительных количествах в неизменном виде, в то время как барбитураты среднего действия (барбамил, этаминал натрия) интенсивно метаболизируют и в виде исходного соединения выделяются в очень небольших количествах

Барбитураты хорошо распределяются по всем органам и тканям, причем, у высоколипофильных тиобарбитуратов проникновение через ГЭБ является практически моментальным. Барбитураты проникают также через плаценту к плоду и в молоко лактирующей женщины. В крови связывание барбитуратов с белками плазмы различное и может колебаться от 20% для фенобарбитала до 75% для тиопентала.

Важную роль в фармакокинетике липофильных барбитуратов играет феномен перераспределения. После их введения, значительная часть барбитуратов депонируется в плохо васкуляризированной жировой ткани (где барбитураты хорошо растворимы). В последующем, барбитураты этого депо медленно диффундируют обратно в кровоток и поступают в нервную систему, поддерживая в ней некоторый минимальный уровень лекарственного вещества, что вызывает так называемое «последствие» барбитуратов – сонливость и вялость пациента в течение 6-10 часов после окончания основного эффекта барбитуратов.

Барбитураты часто сочетают с другими успокаивающими, спазмолитическими, холинолитическими и другими средствами. Барбитураты используют в анестезиологии для подготовки больного к наркозу – предварительное введение барбитуратов усиливает действие наркотических, местноанестезирующих и обезболивающих средств.

Ветеринары используют пентобарбитал как обезболивающее средство и средство для эвтаназии.

Барбитураты могут употребляться по-разному: внутривенно, внутримышечно, перорально, ректально.

Соответствующие лекарственные формы препаратов могут встречаться в виде капсул, таблеток, растворов, свечей. Наиболее опасный способ применения – инъекционный. Барбитураты хорошо всасываются в желудке и тонком кишечнике. При употреблении в терапевтических дозах их сывороточная концентрация обычно достигает максимума через 1- 4 часа.

Считается, что для взрослого летальная доза барбитуратов длительного действия - таких как барбитал и фенобарбитал, – около 4,0-5,0 г.

Для короткодействующих - этаминал-натрия, барбамила – от 2,3 до 3,0 г. Однако, это во многом зависит от индивидуальной чувствительности к барбитуратам – в отдельных случаях смерть может наступить после приема 1,0-2,0 г барбитала.

Барбитураты при длительном приеме и повышенных дозах могут вызвать отравление, поэтому применение их должно контролироваться врачом.[5]

Злоупотребление барбитуратами приводит к наркомании (особенно барбамила и этаминал-натрия). Картина опьянения напоминает по внешним признакам алкогольное опьянение: приятное ощущение состояния эйфории, общего благополучия. Позже наступает оглушенность, сонливость, вплоть до комы. Состояние барбитуровой абстиненции развивается на следующие сутки и характеризуется мрачным настроением, тревогой, кишечными коликами, атаксией, тремором рук, судорогами, психической опустошенностью. Резко меняется соматическое состояние, наступает одряхление, снижается давление. Характерны неврологические расстройства – дрожание, атаксическая походка, ослабление многих рефлексов. При барбитуровой наркомании возникают психозы, подобные алкогольным, с наплывом зрительных и слуховых галлюцинаций угрожающего характера.

Длительность стадии – 2-3 сут. Возможны сумеречные расстройства сознания, связанные с абстиненцией, судорожные припадки,ходящие до эпилептического статуса при отнятии барбитуратов. Отравления барбитуратами встречаются относительно редко. Чаще эти препараты используются с целью самоубийства. Большинство острых отравлений барбитуратами имеют сходную клиническую картину и характеризуются незначительными морфологическими изменениями. Клиническое течение отравления связано с принятой дозой вещества и чувствительностью организма. Токсические дозы барбитуратов вызывают первоначально наркотическое опьянение, затем коматозное состояние, которое осложняется сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью. Тяжелые отравления характеризуются глубокой комой, редким поверхностным дыханием, слабым пульсом, цианозом. Зрачки у пострадавшего узкие, не реагирующие на свет. В заключительной стадии отравления, вследствие поражения дыхательного центра, дыхание становится неравномерным, после чего наступает его остановка [6].

Долгое время медицина не располагала достаточно эффективными лекарственными средствами для борьбы с отравлениями барбитуратами. Обычно для этой цели использовали стимуляторы центральной нервной системы – стрихнин и др [7].

Галонал (5-этил-5-фенил-1-о-фтор-бензоил-барбитуровая кислота) – по химической структуре, относится к производным барбитуровой кислоты, обладает противосудорожной активностью. Структурная формула вещества представлена на схеме 2.1

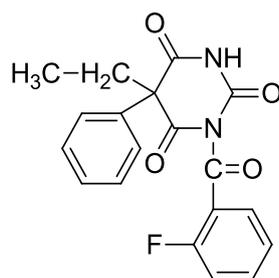


Схема 1. 1 – Структурная формула галонала (5-этил-5-фенил-1-о-фтор-бензоил-барбитуровая кислоты)

Вещество обладает противозепилептической активностью за счет взаимодействия барбитуратов с барбитуровым центром ГАМК_A-Cl⁻ ионофорного комплекса. Под влиянием барбитуратов увеличивается время пребывания канала в открытом состоянии, т.е. он как бы «стабилизируется» в активной конфигурации [8]. Оказывает демпримирующее действие на двигательную область коры больших полушарий, ядра таламуса, головку хвостоватого ядра и ретикулярную формацию среднего мозга [9]. Купирует преимущественно генерализованные тонико-клонические припадки. Обладает выраженной антиаритмической активностью у больных с экстрасистолами и пароксизмальными нарушениями ритма [10]. В отличие от фенобарбитала, не оказывает снотворного действия. Наличие барбитурового кольца в составе молекулы о-фторбензонала позволило предположить наличие ферментиндуцирующей активности, в частности цитохром-P450-зависимой монооксигеназной системы. В ходе проведенных исследований установлено, что индуцирующий эффект бензонала (галонал отличается лишь введением фтора в состав заместителя в 1 положении) превосходит «золотой стандарт» - фенобарбитал по ряду параметров. Гепатопротекторный эффект о-фторбензонала доказан на различных патологических моделях, таких как: внепеченочный холестаза, ишемия печени, поражение печени, вызванные хроническими алкогольными интоксикациями. Препарат относится к группе барбитуратов, обладающих способностью к кумуляции, необходима корректировка дозы препарата в зависимости от состояния организма больного, для предотвращения развития токсических эффектов и передозировки, сопровождающейся угнетением дыхательного центра.

1.3 Физико- химические методы определения барбитуратов

В последние годы были установлены новые фармакологические свойства некоторых производных барбитуровой кислоты, значительно расширяющие область их применения [11].

Изучение большого числа производных барбитуровой кислоты позволило установить некоторую зависимость между их строением и характером физиологического действия [12].

Нами был проведен обзор статей по методам определения производных барбитуровой кислоты (фенобарбитал и бензонал, барбитал, барбамил и др.). Как видно из диаграммы, большее количество литературы посвящено хроматографическим и спектрометрическим методам анализа. А электрохимические методы анализа данное время успешно развиваются для определения производных барбитуровой кислоты и составляет 27 %.



Рисунок 1.1– Методы определения производных барбитуровой кислоты

Один из перспективных методов в фармацевтическом анализе занимает метод тонкослойной хроматографии, получивший широкое распространение в связи с универсальностью, информативностью результатов эксперимента, доступностью и простой оборудования.

Наиболее известные методики определения в биожидкостях основаны на ультрафиолетовой спектроскопии [13], высокоэффективной жидкостной хроматографии или капиллярном электрофорезе.

Методы ультрафиолетовой спектрометрии и тонкослойной хроматографии (ТСХ) применительно к исследованиям производных барбитуровой кислоты описаны в ряде работ отечественных, так и зарубежных авторов. Однако в большинстве своем эти работы посвящены

либо анализу этих соединения в смеси с лекарственными веществами других химических классов, либо исследованием с целью изучения фармакинетических и химико-токсикологических параметров.

Трудности анализа производных барбитуровой кислоты методом газовой хроматографией (ГХ) связано с невысокой летучестью этих соединений в наличии их структуре двух полярных –NH- групп. Это позволяет получить удовлетворительную воспроизводимость ГХ анализа барбитуратов без получение их производных только в узком интервале концентрации анализируемых веществ [14].

Определения фенобарбитала в таблетках проточно-инжекторным хемилюминесцентным методом проводили в щелочной среде люминол - натрия гипохлорит, при добавлении бромидацетилтриметиламмония. Это усиливает люоимисенцию. Диапазон содержаний фенобарбитала от $4,0 \cdot 10^{-7}$ до $3,0 \cdot 10^{-5}$ М, предел обнаружения $2 \cdot 10^{-7}$ М. Относительное стандартное отклонение при определении $1,0 \cdot 10^{-6}$ М аналита равно 0,023 (n=11) мера правильности 95,0-103,1 % [15].

Одновременно определения барбитала, амобарбитала и фенобарбитала проводили ГХ – Масс-СМ. Объект исследования – свинина. Метилированные аналиты разделяют на хроматографической колонке HP-5 и детектируют масс-спектрометрическим детектором с электронным захватом. График линеен в интервале 2,5-50 мкг/кг с коэффициентом корреляции 0,99. Относительное стандартное отклонение составляет 0,054-0,172. Открытие находится в пределах 65 %-112 % [16].

Также производные барбитуровой кислоты определяют в биологических объектах (ткань печени) методом ГЖХ. Стеклоанная колонка с сорбентом «Хроматрон» N-AW – DMCS (0,16-0,2 мкм), длиной 3 м и диаметром 3 мм, Неподвижная фаза – 5 % силикон SE-30, газ-носитель – азот со скоростью подачи 60 мл/мин, детектор – электронно-захватный. Температура колонки – 100 °С, детектора и испарителя =260 °С. Предел

обнаружения для барбитал-натрия: $C_{\min}=1,5$ мкг/мкл, $S=1,39$, для барбамила: $C_{\min}=0,5$ мкг/мкл, $S=3,87$ [17].

Определения противоэпилептических препаратов (этосуксимид, дифенин и карбамазепин) с помощью ВЭЖХ. Предварительная жидко-жидкостная экстракция с последующим модифицированным хроматографическим разделением и УФ-детекцией при длине волны 200 нм. Процент экстракции – 90-100 %, чувствительность – 4-8 нг [18].

Так же фенобарбитал исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в лекарственных средствах. Для подвижной фазы и растворения стандартных образцов пробы использовали ацетонитрил и сверхчистую воду, в качестве стандартов – субстанции фармацевтических веществ, класс чистоты реактивов – ЧДА. Хроматографические колонки: основная – 150*4,6мм, предколонка – 12,6*4,6 мм, заполненные обращено-фазовым сорбентом «Zorbax SB C8», размер частиц 3,5 мкм. [19]

Одновременное определение барбитуратов проводилось прямой иммерсионной твердофазной микроэкстракцией и ГХ–МАСС–СМ в биологических жидкостях (кровь, моча). Эффективность экстракции составляет 0,0180-0,988 и 0,0156-2,76 % для крови и мочи соответственно. Коэффициент корреляции равен 0,994-0,999. Пределы определения составляют 0,05-1 мкг/мл и 0,01-0,6 мкг/мл для крови и мочи соответственно [20].

Предложена методика одновременного определения четырех лекарственных барбитуратов (барбитал, аллобарбитал, фенобарбитал и буталбитал) методом высокоскоростной аналитической противотоковой хроматографии. В качестве подвижной фазы используют двухфазную систему (1:1:1) растворителей бутиронитрил-МеСN-вода, детектирование проводилось при помощи масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении и с регистрацией отрицательных ионов [21].

Для определения фенобарбитала и гексобарбитала в крови использовали ГХ–МАСС–СМ с использованием микроэкстракции. Брали

колонка HP5 – MS длиной 30 м, диаметром 0,25 мкм. Начальная температура 80 °С, выдержка 1 мин, затем температуру увеличили до 200 °С со скоростью 40 град/мин, затем увеличение до 300 градусов со скоростью 12,5 град/мин с выдерживанием при последней температуре 4 мин. Газ-носитель – гелий, подача со скоростью 1,4 мл/мин. Максимальные внутрисерийные относительные погрешности фенобарбитала и циклобарбитала 9,96 % при концентрациях С=10 мкг/мл и 11 % для С=100 мкг/мл. Межсерийные относительные погрешности не превышают 4,75 % для 10 мкг/мл, и 2,4% для концентрации 100 мкг/мл. Образцы после микроэкстракции необходимо проанализировать в течение 1 суток [22].

Приведена методика использования хромато-масспектрометрией для идентификации примесных продуктов в промышленных образцах бензонала. Были исследованы субстанции, представленные: Анжеро-Судженским ХФЗ, АО «Фармакон», «Nantong general pharmaceutical factory»(Китай). Основные условия для определения: ионизация электронным ударом, диапазон снимаемых масс-спектров – 50-500 а.е.м., энергия ионизации электронов – 70 эВ, температура источников ионов -250 °С. Разделение проводилось на ГХ, на капиллярной колонке «Ultra-2» (25м*0,2 мм, слой 0,33). Температурный градиент: 100 °С (задержка 1 минута), 100-200 °С со скоростью 20 °С/мин, 200-280 со скоростью 5 сек/мин – 280 °С (задержка 1 минута). Температура инжектора 250 °С, газ-носитель – гелий со скоростью потока 1,5 мл/мин [1].

Для определения барбитуратов в ВЭЖХ с УФ - детекцией в биологических объектах (моча, кровь, желчь) использовали следующие элюенты: 1 – 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты в дистиллированной воде, 2 – 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Анализ проводится в градиенте элюента 2, скорость потока 150 мкл/мин. Особенности пробоподготовки являлось объединение хлороформных экстрактов веществ кислого и основного характера, высушивание и последующее растворение сухого остатка в ацетонитриле [23].

Определение смеси барбитуратов проводили методом газовой хроматографией. Колонки заполняли 4 % Апиэзоном Л. Температура колонки – 185 °С, температура инжектора – 260°С. Газ–носитель – азот с добавлением муравьиной кислоты. Температура детектора – 185 °С. В качестве пробы использовали раствор барбитуратов в хлороформе. Данным способом можно определять количественно от 2 до 200 нг [24].

Методом спектрометрии были определены условия для анализа таблеток для детей и взрослых. Кювета толщиной 10 мм, измерение при 220-350 нм, с максимумом поглощения в 257 нм, минимум поглощения – 230 нм. Стандарт готовили из 10 мкг/мл в 0,01 М соляной кислоты. Основные условия: капилляр ID 75 мкм, с 3-(1,8-нафталимидо)-пропил-модифицированного кремнием. Приложенное напряжение – 20 кВ. Подвижная фаза – 0,1 М раствор цитратного буфера (рН=5,0) и 40 % метанола по объему. Тиобарбитал использовали в качестве внутреннего стандарта. Время разделения менее 4,5 мин. Хорошая воспроизводимость и линейность в диапазоне 2,90-43,29 мкг/мл [25].

Анализ литературных данных по исследованию методов определения барбитуратов, проведенного нами, показал, что определение данных веществ с каждым годом становится актуальной. Основными методами определения служат хроматографические и спектрометрические методы анализа. Наряду с этим электрохимические методы анализа активно развиваются.

1.3. Применение электрохимических методов для определения барбитуратов

Для анализа органических веществ, в частности лекарственных средств, широко используют следующие методы: инструментальные и химические.

Наряду с использованием хроматографических, оптических методов определения органических веществ в последнее время распространение получают электрохимические методы анализа, в особенности,

вольтамперометрия. Достоинствами данного метода является: использование малых объемов проб, необходимых для анализа, большим количеством автоматизированных комплексов, возможность анализа смеси веществ, широкий диапазон определяемых веществ.

Анализ статей по вольтамперометрическому определению лекарственных веществ, был проведен по отечественным и зарубежным изданиям в период с 2010 по 2016 год.

Анализ публикаций вольтамперометрического определения органических веществ, представлен на рисунке 1.2.

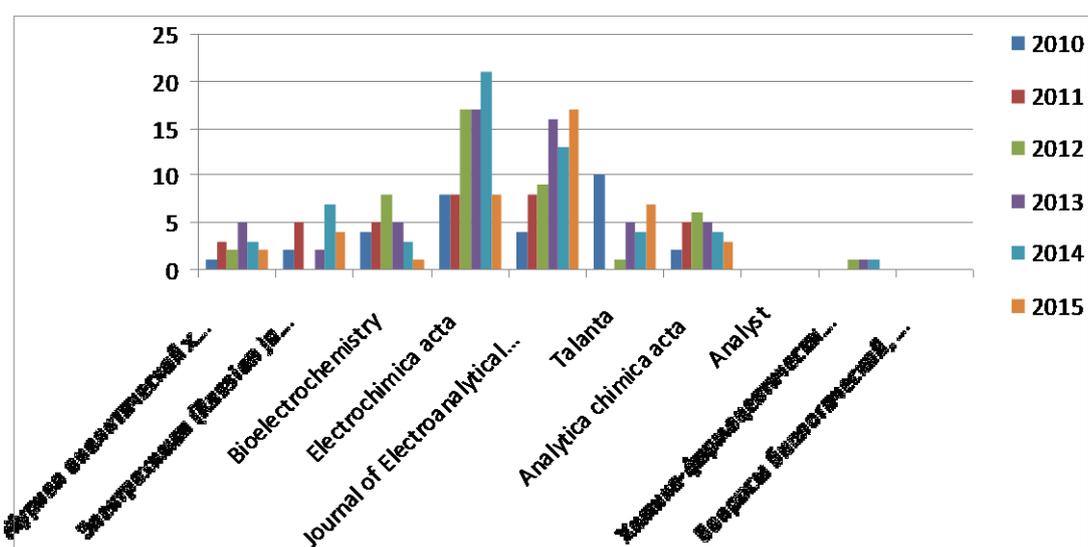


Рисунок 1.2 – Распределение числа публикаций по вольтамперометрическому определению лекарственных препаратов

Как видно из анализа статей электрохимические методы определения набирают популярность для определения широкого круга лекарственных препаратов, в различных биологических объектах (кровь, моча, слюна) и лекарственных субстанциях и формах.

Литературные данные по вольтамперометрическому определению лекарственных средств, и в том числе и барбитуратов, многочисленно. На таблице ниже представлены лекарственные вещества, определение которых возможно методом вольтамперометрии.

Таблица 1.1 – Группа лекарственных средств определенных методом вольтамперометрии

Определяемый компонент (показатель)	Объект анализа	Предел обнаружения
<i>Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства</i>		
1. Ногаламицин 2. Бензеприл гидрохлорид 3. Амикацин 4. Тобрамицин 5. Цефподоксимпроксетил 6. Моноксифлоксацин 7. Имипенем 8. Левомецетин 9. Стрептомицин 10. Тетрациклин 11. Ацитромицин 12. В-лактамы антибиотиков 13. Бензилпенициллин 14. Ампициллин 15. Оксациллин 16. аминогликозиды 17. Гентамицин 18. Канамицин 19. Антибиотики аминогликозидного ряда 20. Ацикловир 21. Офлоксацин 22. Орфлоксацин 23. Гатифлоксацин 24. Ломефлоксацин 25. Налидиксовая кислота 26. Артемизин, противогрибковый 27. Кетоконазол 28. Салюзид, резорцин	Лекарственные препараты, пищевые продукты и биологические материалы	от $2 \cdot 10^{-6}$ до $1,84 \cdot 10^{-10}$ моль/л
<i>Средства, регулирующие метаболические процессы</i>		
1. α -токоферол (витамин Е), 2. Аскорбиновая кислота 3. Морин 4. Витамины В ₁ , В ₂ и В ₆ (тиамин, рибофлавин, пиридоксин), 5. Ретинол 6. Эргокальциферол 7. Холекальциферол 8. Варфарин натрия, 9. Кумарин натрия 10. Гепарин 11. Даназол 12. Глутатион	Биологические материалы, диагностика злокачественных заболеваний, фармацевтические препараты	от $4 \cdot 10^{-5}$ до $5,9 \cdot 10^{-10}$ моль/л

Средства, действующие на центральную нервную систему		
1. Парацетамол 2. Пироксикам 3. Диклофенак 4. Амидопирин 5. Бенорилат 6. Аминазин 7. Флуфеназин 8. Лупентиксол 9. Имипрамин 10. Моклобемид 11. Петилил 12. Пиразидол 13. Этамзилат 14. Домперидон 15. Баклофен 16. Трамадол	Фармацевтические препараты, сыворотка крови, чистые субстанции	От $1,7 \cdot 10^{-5}$ до $5,4 \cdot 10^{-11}$ моль/л
Средства, действующие в области чувствительных нервных окончаний		
1. Эфедрин, 2. Новокаин, 3. Ксилометазолин	Растворы, таблетки и комбинированные препараты	От 3,9 до 5,1 рС,
Препараты разных фармакологических групп		
1. Сахара (глюкоза, лактат, глутамат, фукоза) 2. Гиполипидемическое средство (бетаин гидрохлорид),	Мозг крыс, лекарственные препараты, биологические жидкости	От $3,18 \cdot 10^{-5}$ до $7,94 \cdot 10^{-6}$ М

Как видно из таблицы 1.1 метод ВА широко используется для определения многих групп лекарственных средств.

Использование различных типов электрохимических систем, позволяет подобрать условия для определения практически любого фармакологического активного вещества.

Электрохимические методы анализа широко используются и для определения барбитуратов. Определение проводилось в различных объектах: например, дифференциально-импульсная вольтамперометрия для определения фенобарбитала в таблетках (в том числе и комбинированных лекарственных формах), в биологических объектах и плазме крови; хроноамперометрия для определения в различных лекарственных формах. Фармакопейным методом анализа является титрование щелочью в водно-спиртовой среде.

Фенобарбитал в лекарственных веществах определяли дифференциальной импульсной вольтамперометрии на стеклоуглеродном электроде. В качестве электрода сравнения служил хлоридсеребряный. Фоновым электролит – буферный раствор Бритона-Робинсона с $\text{pH}=5,72$. Потенциал осаждения 200 мВ, время осаждения 160 сек, 50 мВ – амплитуда, время импульса 60 м/с. При этих условиях градуировочный график линейный для фенобарбитала 1,0-22,0 мг/л [26].

Так же дифференциально импульсной вольтамперометрией определяли производных барбитуратов в пищевых продуктах (рыба, мясо). Использовали трехэлектродную ячейку, электродом сравнения был хлоридсеребряный электрод, а индикаторным электродом - никель-модифицированный. Фоновым электролитом брали фосфатный буфер с $\text{pH}=7,5$. Наночастицы никеля были закреплены с помощью термической полимеризации с использованием метакрилата в качестве функционального мономера и акрилатэтиленгликоль малеината в качестве сшивающего агента. Линейные концентрации от $1,4 \times 10^{-7}$ моль/л до $1,3 \times 10^{-4}$ моль/л ($R^2=0,9976$), с пределом обнаружения $8,2 \times 10^{-9}$ моль/л ($S/N=3$) [27].

Капиллярным электрофорезом в сыворотке крови определяли барбитал, фенобарбитал, секобарбитал. Были определены условия для анализа таблеток для детей и взрослых. Кювета толщиной 10 мм, измерение при 220-350 нм, с максимумом поглощения в 257 нм, минимум поглощения – 230нм. Стандарт готовили из 10 мкг/мл в 0,01 М соляной кислоты. Основные условия: капилляр ID 75 мкм, с 3-(1,8-нафталимидо)-пропил-модифицированного кремнием. Приложенное напряжение – 20 кВ. Подвижная фаза – 0,1 М раствор цитратного буфера ($\text{pH}=5,0$) и 40 % метанола по объему. Тиобарбитал использовали в качестве внутреннего стандарта. Время разделения менее 4,5 мин. Хорошая воспроизводимость и линейность в диапазоне 2,90-43,29 мкг/мл [28].

Так же метод капиллярного электрофореза использовали для определения девяти барбитуратов. Фон – 20 М боратный буфер ($\text{pH}=10,00$),

0,04 % гексадиметрина бромида и 2,06 М альфа – цидодекстрина. Приложенное напряжение 25 кВ, температура 25 °С. УФ-детекция при 200 нм. Время разделения 7 минут. Корреляционный r коэффициент 0,9990 до 0,9997. Относительная погрешность внутрисуточных измерений <3,84%, междусуточных 5,45% [29].

А в биологических объектах барбитала и фенобарбитал в определяли капиллярным электрофорезом. Фоновый электролит 60 М Gly-NaOH (pH=11,0), буферный раствор для образца 10 М Gly-HCl (pH=5,5), внутренний стандарт секобарбитал, напряжение 12,5 кВ, ввод образца в течение 10 с при 1,4, капилляр 60,2 см (эффективная длина 50 см×75 мкм), длина волны детектора 214 нм. Пределы обнаружения 0,27 и 0,26 мкг/мл, нижние границы определяемых содержаний 0,92 и 0,87 мкг/мл, относительные стандартные отклонения <0,0538 и <0,0167, степень извлечения из образцов мочи в методе "введено-найденно" 90,27-106,36 и 93,05-113,60 % для барбитала и фенобарбитала соответственно [30].

Таким образом, при рассмотрении литературных данных электрохимические методы определения барбитуратов показало незначительное количество статей. Исследователи уделяли недостаточное внимание к возможности вольтамперометрического определения класса барбитуратов. Поэтому возникает необходимость, заполнить пробел данными исследованиями.

Глава 2 Экспериментальная часть

2.1 Прибор, электроды и ячейки

Метод исследования, применяемый в работе – дифференциально-импульсная вольтамперометрия. Определение проводили с помощью комплекса аналитического вольтамперометрического СТА (ТУ 4215-001-20694097-98), оснащенного тремя электрохимическими ячейками для параллельного проведения анализа. Комплекс автоматизирован, обработка результатов осуществляется с помощью компьютерной программы. С помощью данного анализатора возможна регистрация различных типов вольтамперограмм: постоянно-токовая, ступенчатая, накопительная, дифференциально-импульсная, квадратно-волновая. Широкий перечень возможностей позволяет подобрать рабочие условия для определения компонентов.

Исследование кинетики электродного процесса осуществлялось в режиме циклической развертки потенциала, с дифференциально-импульсным режимом съемки вольтамперограмм. Обработку полученных данных осуществляли при помощи пакетных программ MS Office.

Определение рН фоновых растворов проводили потенциометрический. Погрешность при определении не превышала $\pm 0,1$ рН.

Мешающее влияние кислорода устраняли путем барботирования газообразным азотом с содержанием кислорода менее 0,001 %.

В качестве рабочих электродов были взяты металлические (ртутно-пленочный) и углеродсодержащие (графитовый и стеклоуглеродный) электроды.

Стеклоуглеродный электрод представляет собой стержень диаметром 1,5 – 2,0 мм, запрессованный в держатель диаметром 5 – 6 мм, длина рабочей поверхности стержня стеклоуглерода составляет 15 мм. Контакт электрода с прибором осуществляется с помощью металлического токоподвода, подходящего для стандартного разъема. Стеклоуглеродный электрод

подготавливали к работе предварительной полировкой алмазной пастой до зеркального блеска, затем обезжириванием с помощью диметилформамида (ДМФА) и промыванием бидистиллированной водой.

Торцевой графитовый электрод представляет собой полиэтиленовую трубку, на конце которого находится графитовый стержень, пропитанный полиэтиленом низкого давления под вакуумом. Торцевая поверхность электрода срезается и шлифуется абразивными материалами. Таким образом, получен дисковый электрод диаметром 2 – 6 мм. Регенерация осуществляется механическими и электрохимическими способами. Перед определением электрод шлифуется на бумажном фильтре и промывается бидистиллированной водой.

Ртутно-пленочный электрод представляет собой фторопластовый стержень с запрессованной серебряной проволокой. Для нанесения пленки ртути, стержень зачищали фильтровальной бумагой, промывали бидистиллированной водой от волокон бумаги и погружали в металлическую ртуть на 2-3 секунды, затем растирали каплю по поверхности стержня для равномерного её распределения. Полученный ртутно-пленочный электрод хранили в бидистиллированной воде.

Электроды сравнения и вспомогательный – насыщенный хлоридсеребряный электрод (нас.х.с.э.). Хранение электрода осуществлялось его погружением в насыщенный раствор хлорида калия.

2.2. Приготовление растворов и посуды

Для метода вольтамперометрии предусмотрены повышенные требования к чистоте посуды, электродов, применяемых реактивов, воды, используемой для промывания и приготовления растворов.

Стеклянную посуду, пипетки, сменные наконечники дозаторов, протирали бумажным фильтром с пищевой содой, затем промывали дистиллированной водой до полного удаления соды, высушивали в сушильном шкафу.

Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду по ГОСТ 6709-72, полученную дистилляцией с последующей перегонкой с водяным паром. Серная кислота (0,5 мл концентрированной серной кислоты на 1,0 л дистиллированной воды) и раствор перманганата калия (3,0 мл 3 %-ного раствора на 1,0 л дистиллированной воды) добавляется для удаления органических примесей.

Стандартный раствор, содержащий 1000,0 мг/дм³ о-фторбензонала (галонала), был приготовлен путем растворением навески в диметилформамиде (ДМФА).

Растворы фоновых электролитов готовили из реактивов марки ОСЧ

Для приготовления растворов использовали лабораторную мерную стеклянную посуду второго класса точности согласно ГОСТ 1770: колбы наливные вместимостью 25,0; 50,0; 100,0 см³; цилиндры вместимостью 25,0 см³. Пипетки мерные лабораторные стеклянные 2 класса точности вместимостью 10,0 см³ по ГОСТ 29227; дозаторы пипеточные различной емкости типа ДПВ-1-5-40, ДПВ-1-40-200, ДПФ-1-200 или П1.

2.3. Объект исследования

В качестве объекта исследования использовали отечественное противосудорожное средство о-фторбензонал (галонал), синтезированное в 80-90 гг XX века на кафедре биотехнологии и органической химии Томского политехнического университета.

2.4. Методика проведения эксперимента

Предварительно очищенный и высушенный кварцевый стаканчик с фоновым электролитом объемом 10,0 мл помещали в электрохимическую ячейку вольтамперометрического анализатора и погружали в раствор индикаторный и электрод сравнения, установленные в соответствующие разъемы электрохимической ячейки.

С помощью установленной на компьютере программы СТА выбирали режим съемки вольтамперограмм и регистрировали вольтамперограмму фона. Затем добавляли аликвоту пробы определяемого компонента, вновь регистрировали вольтамперограмму при тех же условиях. После внесения добавки и регистрации вольтамперограмм, в окно ввода значений устанавливаем взятые объемы (или массы) пробы, аликвоты, добавки, а также концентрацию стандартов.

4. Финансовый менеджмент ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1. Потенциальные потребители результатов исследования

В связи с повышенными требованиями к качеству лекарственных средств, в последнее время возрастает значимость использования современных унифицированных методов анализа, как на предприятиях-производителях, так и в системе государственного контроля качества.

Одним из перспективных методов анализа органических соединений и лекарственных препаратов (в том числе и субстанций) является вольтамперометрия. Данный метод характеризуется высокой чувствительностью, низкими затратами на пробоподготовку, маленькими объемами проб, необходимых для анализа, наличием автоматизированных комплексов.

О-фторбензонал (галонал) – отечественный препарат, обладающий противосудорожной активностью. Наряду с этим, оказывает противоритмическое и иммуномодулирующее действие, является индуктором цитохром-Р450-зависимой монооксигеназной системы печени. Необходим контроль содержания барбитуратов в организме, из-за их способности кумуляции. В литературе приводится методика одновременного определения галонала, фенобарбитала, карбамазепина и галодифа в сыворотке крови методом микроколоночной ВЭЖХ. Метод отличается высоким уровнем селективности, достаточной точностью определения, возможностью определять смеси веществ. *Недостатками данного метода является высокая стоимость оборудования, сложность пробоподготовки, длительное время анализа. Данный метод подходит для определения о-фторбензонала в биологических жидкостях, в объектах окружающей среды.

В Фармакопее XIII выпуска к барбитуратам (фенобарбитал) применим метод алкалиметрического титрования в неводной среде. В качестве растворителя для барбитуратов применяют 96 % спирт. Метод

характеризуется простотой выполнения анализа, достаточно низкой стоимостью реактивов. Однако, этиловый спирт требует предметно-количественного учета, что осложняет использование метода. Метод применим для определения барбитуратов в лекарственных субстанциях и готовых лекарственных формах.

Таблица 4.1 – Карта сегментирования методов определения о-фторбензонала (галонала)

Концентрация определяемого вещества				
		Низкое 10^{-7} - 10^{-5} моль	Среднее 10^{-5} - 10^{-3} моль	Высокое 10^{-3} и выше
Виды лаборатории	Биохимическая лаборатория			
	Фармацевтическая лаборатория			
	Химическая лаборатория (экология)			

ВЭЖХ

Титриметрия в неводной среде

4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Для оценки конкурентоспособности нашей разработки необходимо выявить и проанализировать сильные и слабые стороны разработок конкурентов. Основными нашими конкурентами являются методы определения ВЭЖХ и титриметрия в неводной среде. Так или иначе, все методы имеют ряд преимуществ и недостатков, что и определяет их конкурентоспособность на рынке.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_j, \quad (4.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;
 B_i – вес показателя (в долях единицы); B_j – балл i -го показателя.

Основными конкурентами методов определения о-фторбензонала (галонала) является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и титриметрия

Таблица 4.2 – Оценочная карта для сравнения конкурентных методов определения о-фторбензонала (галонала)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентноспособность		
		ВАМ	ВЭЖХ	Титриметрия	ВАМ	ВЭЖХ	Титриметрия
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Экспрессность	0,104	5	4	5	0,52	0,416	0,52
2. Затраты на пробоподготовку	0,106	5	3	5	0,53	0,318	0,53
3. Широта объектов для анализа	0,081	5	4	2	0,405	0,324	0,162
4. Чувствительность	0,097	5	5	3	0,485	0,485	0,291
5. Селективность	0,071	4	5	4	0,284	0,355	0,284
Итого по техническим критериям					2,224	1,898	1,787
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,067	4	4	4	0,268	0,268	0,268
2. Уровень проникновения на рынок	0,067	4	5	5	0,268	0,335	0,335
3. Стоимость оборудования	0,096	4	2	5	0,384	0,192	0,48
4. Затраты на подготовку специалиста	0,106	4	2	4	0,424	0,212	0,424
5. Стоимость реактивов	0,102	4	3	5	0,408	0,306	0,510
6. Стоимость обслуживания прибора	0,103	4	2	5	0,412	0,206	0,515
Итого по экономическим критериям					2,164	1,519	2,532
ИТОГО		1			4,388	3,417	4,319

По результатам оценочной карты для сравнения конкурентных методов определения о-фторбензонала (галонала) можно сделать вывод, о том, что основными конкурентами метода вольтамперометрии является титриметрия в неводной среде.

4.3. SWOT-анализ

Таблица 4.3 – SWOT-анализ

	Сильные стороны научноисследовательского проекта: С1.Экспрессность С2.Высокая чувствительность С3.Низкие затраты на пробоподготовку С4.Широта объектов для анализа С5.Селективность	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1.Невысокая точность определения Сл2.Необходимость прибора Сл3.Необходимость специализированных реактивов (азот в баллонах)
Возможности: В1.Появление дополнительного спроса на новый продукт В2.Разработка методики определения всех препаратов данной группы В3.Перспективы внедрении вольтамперометрии в качестве фармакопейного метода.	Сильные стороны и возможности сильно связаны, что свидетельствует о преимуществе методики при появления возможности	Оснaвными слабыми сторонами являются перспективы внедрения вольтамперометрии в качестве фармакопейного метода/необходимость прибора;Необходимость специализированных реактивов/появление дополнительного спроса
Угрозы: У1.Развития конкурентных методов анализа У2.Повышение стоимости оборудования У3.Отсутствие необходимых реактивов	У предприятия есть угрозы, со стороны конкурентов. Метод является конкурентоспособным.	Слабые стороны проекта не связаны с угрозами внешней экономики

Таблица 4.4 – Интерактивная матрица проекта

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

Слабые стороны проекта				
Возможности проекта		C1	C2	C3
	B1	0	-	+
	B2	0	0	-
	B3	-	+	-

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

Слабые стороны проекта				
Угрозы проекта		C1	C2	C3
	B1	-	+	-
	B2	-	+	0
	B3	-	-	+

4.4 Инициация проекта

4.4.1 Цели и результат проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать, и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

Устав научного проекта магистерской работы имеет следующую структуру:

1. Цели и результат проекта.

Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидание заинтересованных сторон проекта
Кафедра БИОХ НИИ ТПУ	Разработка методики количественного определения для дальнейшего внедрения препарата в практику
Лаборатории клинической диагностики	Методика определения барбитуратов для целей клинической практики
Лаборатории при фармпроизводстве	Ожидания экспрессной методики, определении барбитуратов в лекарственной форме.

В таблице 4.6 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 4.6 – Цели и результат проекта

Цели проекта	Разработка рабочих условия для вольтамперометрического определения о-фторбензонала (галонала)
Ожидаемые результаты проекта:	Подобранные рабочие условия для вольтамперометрического определения о-фторбензонала (галонала)
Требования к результату проекта:	Достаточная чувствительность, воспроизводимость, умеренная стоимость анализа

2. Организационная структура проекта. Информация об участниках проекта представлена в табличной форме (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Рабочая группа проекта

№	ФИО, должность, место работы	Роль в проекте	Функции
1	Слепченко Г.Б. профессор, д.х.н, заведующий лабораторией микропримесей НИ ТПУ	Руководитель проекта	Отвечает за реализацию, координирует деятельность участников проекта
2	Мезенцева О.Л. аспирант кафедры ФАХ	Исполнитель по проекту	Выполнение отдельных работ по проекту
3	Темиргали Б.С. магистрант кафедры ФАХ	Исполнитель по проекту	Выполнение экспериментальной части по проекту
4	Креницына З. В., доцент кафедры менеджмента, к.т.н	Консультант по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Консультирование и оценка правильности выполнения задания по разделу
5	Шеховцова Наталья Сергеевна, доцент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности, к.х.н.	Консультант по разделу «Социальная ответственность»	Консультирование и оценка правильности выполнения задания по разделу
6	Рыманова И.Е Преподаватель кафедры ИЯ ИПР	Консультант по разделу «Иностранный язык»	Консультирование и оценка правильности выполнения задания по разделу

3. Ограничения и допущения проекта.

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта.

Таблица 4.8 - Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/допущения
Бюджет проекта	
Источник финансирования	НИ ТПУ
Сроки проекта	
Дата утверждения плана управления проектом	01.10.2015
Дата завершения проекта	01.06.2016

4.5 Планирование управление научно-техническим проектом

4.5.1. Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта. На рис. 1 представлены ИСР по проекту выбор рабочих условия вольтамперометрического определения о-фторбензонала (галонала)

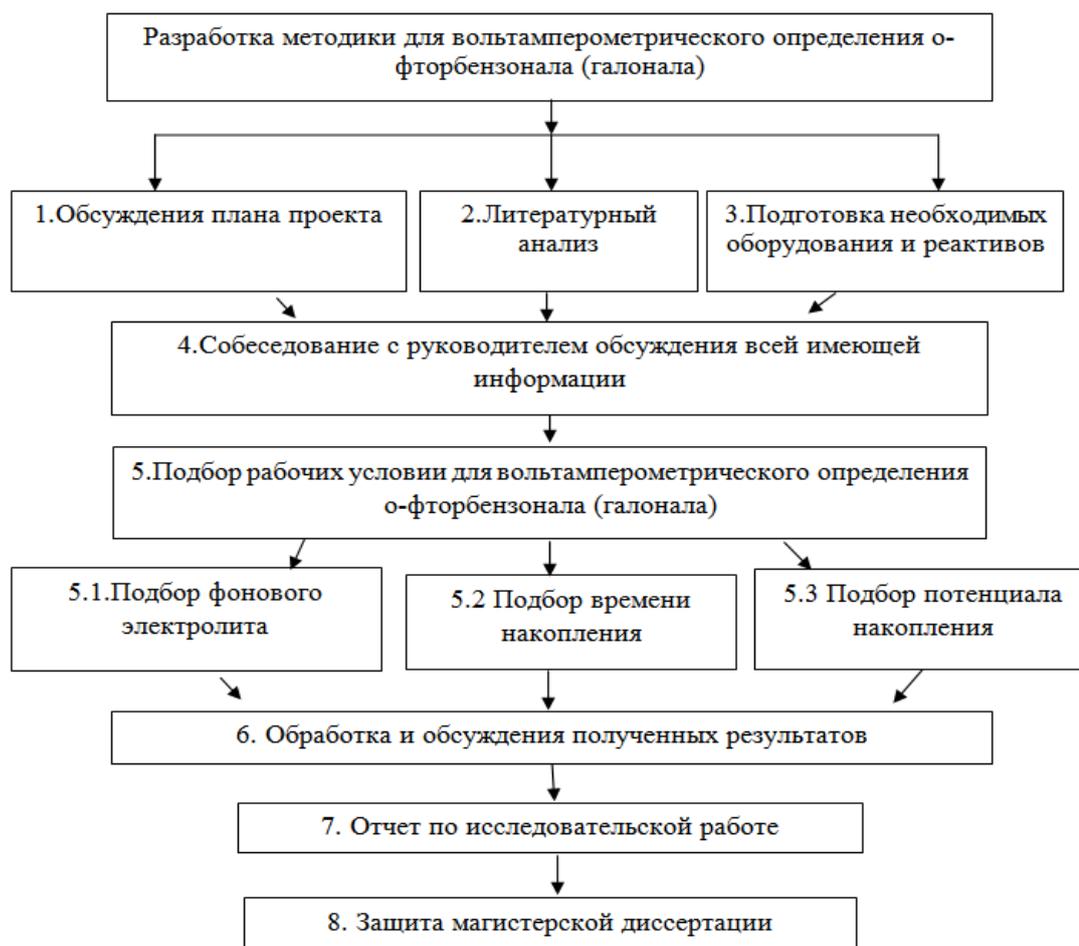


Рисунок 4. 1 – ИСР проекта

4.5.2. Контрольные события проекта

В рамках данного раздела необходимо определить ключевые события проекта, определить их даты и результаты, которые должны быть получены по состоянию на эти даты. Эта информация представлена в таблице 4.9 .

Таблица 4.9 – Контрольные события проекта

№	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Обсуждение плана проекта	01.09.15	Утверждение участников исследования
2	Литературный анализ статей	14.10.15	Отчет по изученной литературе
3	Подготовка необходимых реактивов и оборудования	16.10.15	Товарные накладные, сертификаты качества на заказанные реактивы
4	Собеседование с руководителем обсуждения всей имеющей информации	16.10.15	Предварительные условия определения
5	Подбор рабочих условия для вольтамперометрического определения о-фторбензонала (галонала)	19.10.15-15.02.16	Отчет о проделанной работе
5.1	Подбор фонового электролита	17.12.15	Анализы в виде таблиц
5.2	Подбор времени накопления	31.01.16	Анализы в виде таблиц
5.3	Подбор потенциала накопления	15.02.16	Анализы в виде таблиц
6	Обработка и обсуждение полученных результатов, корректировка	20.03.16	Отчет
7	Оформление отчетов, представление результатов на конференциях, подготовка к защите	31.05.16	Отчет, сертификаты из конференции
8	Защита магистерской диссертации	19.06.16	Диплом

4.5.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный и сетевой графики проекта табл.4.10.

Таблица 4.10 – Календарный план проекта

Код	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	1.Обсуждение плана проекта	11	01.09.15	12.09.15	Слепченко Г.Б. Мезенцева О.Л. Темирғали Б.С.

Продолжение таблицы 4.11

1	Слепченко Г.Б. Мезенцева О.Л. Темиргали Б.С.	11										
2	Мезенцева О.Л. Темиргали Б.С.	30										
3	Слепченко Г.Б. Темиргали Б.С.	2										
4	Слепченко Г. Б. Мезенцева О.Л. Темиргали Б.С.	1										
5	Мезенцева О.Л. Темиргали Б.С.	119										
5.1	Мезенцева О.Л. Темиргали Б.С.	59										
5.2	Темиргали Б.С.	44										
5.3	Темиргали Б.С.	16										
6	Слепченко Г. Б. Мезенцева О.Л. Темиргали Б.С.	34										
7	Темиргали Б.С.	71										
8	Темиргали Б.С.	20										
		288										

4.5.6 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

Сырье, материалы, покупные изделия (за вычетом отходов)

В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода.

Таблица 4.12 – Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Диметилформамид	1 л / 100 мл	230	23
Ортофосфорная кислота (фосфорная кислота)	1 л/50 мл	250	12.5
Уксусная кислота	1 л/50 мл	300	15
Борная кислота	1 кг/50 г	220	11
Перманганат калия	1 кг/30 г	425	12.75
Серная кислота	1 л/140 мл	120	16.8
Дигидрофосфат натрия	1 кг/50 г	350	17.5
Гидроксид натрия	1 кг/50 г	260	13
Фильтровальная бумага	100 шт в уп.	150	15
Колбы различных объемов стеклянные*	5 шт	100 мл – 1 шт – 120 руб	120
		250 мл- 2 шт – 140 руб	280
		500 мл – 2 шт – 180 руб	360
Пипетки мерные стеклянные*	3 шт	5 мл – 2 шт – 74 руб	148
		10 мл – 1 шт – 81 руб	81
Стеклоуглеродные электроды*	3 шт	1000	3000
Азот в баллонах*	1 шт	1шт- 40 л	4500
Всего за материалы			10313

* - посуда для многоразового использования

4.5.7 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене.

Таблица 4.13 – Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, тыс. руб.	Общая стоимость оборудования, тыс. руб.
11	Комплекс вольтамперометрический СТА	1 шт.	148000	148000
22	Аналитические весы	1 шт.	78740	78740
33	Итого	2 шт.		226740

Расчет амортизации по спецоборудованию:

$$A_{\text{ста}} = 148000/8 = 18500 \text{ руб/год}$$

$$A_{\text{ав}} = 78740/12 = 6561,66 \text{ руб/год}$$

4.5.8 Расчет фонда заработной платы

Основная заработная плата

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда).

Таблица 4.14 – Расчет основной заработной платы

№п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудоемкость, Чел.-дн.
1	Обсуждение плана	3	0,27
2	Литературный обзор	2	0,067
3	Подготовка реактивов и оборудования	2	1

4	Собеседование с руководителем, обсуждение всей имеющейся информации	2	2
5	Подбор рабочих условий для вольтамперометрического определения о-фторбензонала	2	0,017
6	Описание полученных результатов, корректировка	3	0,088
7	Отчет по исследовательской работе, выступления на конференциях	2	0,028
8	Защита магистерской работы	1	0,05

Заработная плата определяется в соответствии с количеством отработанного времени по теме и установленным штатно-должностным окладом.

Для аспиранта 8000 руб/мес, для руководителя (профессор) 33162 руб/мес.

Основная заработная плата руководителя (профессора), аспиранта рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_{\text{раб}}, \quad (4.2)$$

где, $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата одного работника;

$T_{\text{раб}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

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

$$Z_{\text{осн.рук}} = 4023,66 \times 48 = 193135,68 \text{ руб}$$

$$Z_{\text{осн.асп}} = 687,87 \times 135 = 92862,45 \text{ руб}$$

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (4.3)$$

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

$M = 11,2$ – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

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

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

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 12).

Таблица 4.15 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Исполнитель 1
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	88	88
-выходные дни	74	74
-праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени	48	10
-отпуск	28	-
-невыходы по болезни	20	10
Действительный годовой фонд рабочего времени	229	267

$$Z_{\text{дн.рук}} = 77599,08 \times 11,2 / 229 = 4023,66 \text{ руб}$$

$$Z_{\text{дн.инж}} = 15600 \times 11,2 / 267 = 687,87 \text{ руб}$$

Месячный должностной оклад работника

$$Z_m = Z_{\text{тс}} (1 + k_{\text{пр}} + k_d) \cdot k_p, \quad (4.4)$$

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

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

k_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2- 0,5 (в ТПУ – надбавка по статье «причисление к объектам культурного наследия» 30-50 % от $Z_{\text{тс}}$ в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15-20 %); k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

$$Z_{\text{м.рук}} = 33162 \times (1+0,3+0,5) \times 1,3 = 77599,08 \text{ руб}$$

$$Z_{\text{м.инж}} = 8000 \times (1+0,3+0,2) \times 1,3 = 15600 \text{ руб}$$

4.5.10 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и

общественных обязанностей; выплата вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15 % от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} \quad (4.5)$$

где, $Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты ($k_{\text{доп}} = 0,12$);

$Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

Руководитель: $Z_{\text{доп}} = 193135,68 \times 0,12 = 23176,28$

Аспирант: $92862,45 \times 0,12 = 11143,5$

4.5.1 Отчисления на социальные нужды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) \quad (4.6)$$

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

Отчисления на социальные нужды составляет 30 %.

$C_{\text{внеб нр}} = 0,3 \cdot (193135,68 + 23176,28) = 64893,58$ руб

$C_{\text{внеб}} = 0,3 \cdot (11143,5 + 92862,45) = 31201,78$ руб

Таблица 4.16 – Заработная плата исполнителей НТИ

Заработная плата	Руководите	Исполнитель 1
Основная зарплата	193135,68	92862,45
Дополнительная зарплата	23176,28	11143,50
Итого по зарплате исполнителя	216311,96	104005,95
Социальные нужды	64893,58	31201,78
Итого	416413,28	

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

5.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p \quad (4.7)$$

где, I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов

a_i – весовой коэффициент i -го параметра;

b_i^a, b_i^p – бальная оценка i -го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Таблица 4.17 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

ПО Критерий	Весовой коэффициент параметра	ВАМ о-фторбензонала	ВЭЖХ	Титриметрия в неводной среде
1. Рост производства	0,1	5	5	4
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,1	5	3	3
3. Цена (уменьшение себестоимость продукции)	0,2	4	2	4
4. Энергосбережение	0,2	4	3	5
5. Надежность	0,2	4	4	4
6. Материалоемкость	0,2	5	2	4
ИТОГО	1			

$$I_m^a = 0,1 \times 5 + 0,1 \times 5 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 5 = 4,4$$

$$I_m^b = 0,1 \times 5 + 0,1 \times 3 + 0,2 \times 2 + 0,2 \times 3 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 2 = 3$$

$$I_m^{bm} = 0,1 \times 4 + 0,1 \times 3 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 5 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 4 = 4,1$$

При оценке сравнительной эффективности методов определения (вольтамперометрия, ВЭЖХ, титриметрия в неводной среде), который является использованным в данном проекте, можно сделать вывод, что

настоящий проект является более ресурсоэффективным по сравнению с имеющимися аналоговыми конкурентами.

Список публикации

1. Темиргали Б.С. Применение вольтамперометрической методики для определения о-фторбензонала (галонала) для целей фармации// Всероссийская итоговая 75-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова 25-27 апрель, 2016 г, Томск

2. Темиргали Б.С., Мезенцева О.Л., Возможность определения о-фторбензонала (галонала) методом вольтамперометрии для целей медицинской диагностики// XIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» 26-29 апреля, 2016 г, Томск

3. Темиргали Б.С., Мезенцева О.Л., Возможность вольтамперометрического определения различных галогенсодержащих производных барбитуровой кислоты//Материалы XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени Л.П. Кулева посвященной 120-летию Томского политехнического университета, 17-20 мая, 2016г, Томск