

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования



**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Направление подготовки/профиль 04.06.01 Химические науки /
02.00.02 Аналитическая химия

Школа природных ресурсов
отделение химической инженерии

Научно-квалификационная работа

Тема научно-квалификационной работы
Вольтамперометрия лекарственных препаратов, применяемых для лечения алкоголизма, на углеродсодержащих электродах с различными модификаторами
УДК 543.552:615.3:616.89-008.441.13

Аспирант

Группа	ФИО	Подпись	Дата
A5-16	Мезенцева Ольга Леонидовна		

Руководителя профиля подготовки

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ ИШПР	Колпакова Нина Александровна	д.х.н., профессор		

Руководитель отделения

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ ИШПР	Короткова Елена Ивановна	д.х.н., доцент		

Научный руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ ИШПР, ведущий научный сотрудник ИШХБМТ	Слепченко Галина Борисовна	Д.х.н., профессор		

Проблема злоупотреблений алкоголем является крайне актуальной на сегодняшний день. По данным Всемирной организации здравоохранения, Россия занимает одно из ведущих мест в рейтинге потребления алкогольной продукции, и большая часть – это крепкий алкоголь [1]. Хронический алкоголизм является причиной развития более 200 нарушений здоровья, среди которых алкогольный гепатит и цирроз печени, кардиомиопатии, нейропатии и деменция, раковые заболевания (рак пищевода, желудка, печени) и др. В России злоупотребление алкоголем в 13% является причиной ранней смертности населения в возрасте от 20 до 39 лет [2].

Учитывая глобальность проблемы, необходимо внедрение антиалкогольной программы, направленное на предотвращение потребления алкоголя, а также помощи в лечении и адаптации к социуму контингента, имеющих хронический алкоголизм. Поиск и внедрение новых перспективных лекарственных препаратов, позволяющих снизить процент побочных эффектов при снятии острой алкогольной абстиненции, и ускорить терапию алкоголизма является перспективной задачей в работе специализированных медицинских НИИ и центров.

Согласно ГОСТ Р 52379-2005 о надлежащей клинической практике (Good clinical practice)[3], для внедрения новых лекарственных препаратов на рынок необходимо проведение доклинических, клинических и постклинических исследований, позволяющих всесторонне оценить воздействие вещества на организм человека, учесть все возможные отрицательные побочные и нежелательные эффекты, а также разработать протоколы схем применения. Для аналитической поддержки проводимых исследований на каждом этапе необходима разработка методик определения исследуемых лекарственных веществ. Основными требованиями к методикам являются: экспрессность, возможность автоматизации процесса для анализа большого количества проб, по возможности простота пробоподготовки биологических объектов, умеренная стоимость в пересчете

на один анализ. Одним из таких методов является вольтамперометрия. Метод зарекомендовал себя как перспективный для определения достаточно большого количества лекарственных веществ в различных объектах (готовые лекарственные формы, субстанции, биологические объекты) [4-7]. Широкие возможности метода позволяют использовать его для большого круга аналитических задач: изучение фармакокинетики препаратов, распределение по органам и тканям, скорость выведения, токсичность, клинический контроль и контроль качества лекарственных форм [8,9].

В работе представлены результаты изучения некоторых закономерностей процессов разряд-ионизации веществ на различных типах углеродсодержащих электродов; выбраны условия вольтамперометрического определения лекарственных препаратов, эффективных для снятия синдрома алкогольной абстиненции: галонал (5-этил-5-фенил-1-о-фтор-бензоилбарбитуровая кислота) [10], галодиф (1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевина) [11] и мельдоний (3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионат) [12,13] с использованием углеродсодержащих электродов.

Для мельдония и галонала проведен выбор условий параметров модификации поверхности электродов солями арендиазония (АДТ), выбраны условия одновременного определения мельдония и близкого по химическому строению L-карнитина. Разработана методика пробоподготовки биологических объектов (моча) для вольтамперометрического определения мельдония

Полученные рабочие условия использованы для исследования реальных объектов на содержание изучаемых веществ. Получены удовлетворительные результаты, позволяющие осуществить внедрение разработанных методик в аналитическую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Global status report on alcohol and health 2018 / World Health Organization. Электронный ресурс: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/ (дата обращения по ссылке 01.03.2019)
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>, дата обращения к ресурсу 01.03.2019.
3. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика [Текст]. – Введ. 2006-04-01. - М.: Стандартинформ, 2005. 33 с.
4. Gupta V.K. et al. Voltammetric techniques for the assay of pharmaceuticals – A review/ Vinod K. Gupta, Rajeev Jain, Keisham Radhapyari, Nimisha Jadon, Shilpi Agarwal// Analytical biochemistry. -2011. - V. 408. - P. 179-196.
5. Малахова Н.А. и др. Вольтамперометрия в фармацевтическом анализе/ Н.А. Малахова, А.В. Иванова, А.Н. Козицина, А.И. Матерн// Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2014. - №2(7). - С. 90-99.
6. Аронбаев С.Д. и др. Циклическая вольтамперометрия в анализе фармпрепаратов антигипертензивного действия. Мини-обзор/ С.Д. Аронбаев, Г.З. Нармаева, Д.М. Аронбаев// Universum: Химия и биология. - 2017. - № 12(42). – С.1-10.
7. Терентьева, С.В. Перспективы использования вольтамперометрии в анализе сердечно-сосудистых лекарственных средств (контроль качества и фармакокинетика) [Текст]: автореф. дис. ... д. фарм. Наук : 14.04.02. Москва, 2012. 315 с.
8. Комарова Е.Н. Изучение фармакокинетики квадроприла (спираприла гидрохлорида) методом вольтамперометрии/ Е.Н. Комарова, С.В. Терентьева, А.А. Гарганеева// Сибирский медицинский журнал. 2006. - Т. 21, № 4. - С. 47-49.

9. Органическая электрохимия: В двух книгах: Кн. 1/ Под ред. М. Бейзера и Х. Лунда. Пер. с англ./Под ред. В.А. Петросяна и Л.Г. Феоктистова.-М.: Химия, 1988.-469 с.
10. Орос Г.Ю. и др. Применение производных барбитуровой кислоты в качестве лекарственных средств (обзор)/ Г.Ю. Орос, В.Ф. Селеменев, Т.В. Елисеева, Е.В. Крисилова, Н.Я. Мокшиина// Сорбционные и хроматографические процессы. - 2007. - Т.7, № 2. - С. 315-323.
11. Шушпанова Т.В. и др. Влияние антиконвульсанта метаклорбензидрилмочевины (м-хБГМ) на бензодиазепиновую рецепторную систему мозга крыс при экспериментальном алкоголизме/ Т.В. Шушпанова, А.В. Солонский, Т.П. Новожеева, В.В.Удут //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т. 156, № 12. - С. 779-785.
12. Горбунова А. А. и др. Мельдоний: связь строения, структуры и свойств/ А.А. Горбунова, С.Ю. Киреев, И.В. Рашевская// Вестник Пензенского государственного университета. - 2017. -№ 2 (17). С. 92–99.
13. Dambova M. et al. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity/ M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts, E. Makarova, J. Kuka, E. Liepinsha// Pharmacological Research. - 2016. - V.113. part B. – P.771-780.
14. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. - XIV изд. - Т.3. – Москва, 2018. – С. 4979.
15. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. - XIV изд. – Т.3. – Москва, 2018. – С. 4325.
16. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. - XIV изд. - Т.1. – Москва, 2018. С. 101, метод 1; ОФС 1.2.3.0011.15.
17. Борисевич С.Н. и др. Лабораторная диагностика острых отравлений барбитуратами/ С.Н. Борисевич, О.М. Вергун, А.А. Шмигельский// Здравоохранение. - 2011. - №4. – С. 52-55.

18. Данилова Н.П. Определение фенобарбитала методами твердофазного иммуноферментного анализа. Выбор оптимальной стратегии/ Н.П. Данилова// Биоорганическая химия. – 1995. – Т.21, №8. - С. 632-635.
19. Мелентьев А.Б. Определение фенобарбитала и циклобарбитала в крови методом газовой хроматографии – масс спектрометрии с использованием микроэкстракции/ А.Б. Мелентьев// Известия Челябинского научного центра. – 2004. - №2 (23). – С. 138-142.
20. Чернышев А.И. и др. Идентификация и количественное определение примесей в галодифе спектральными методами и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/ А.И. Чернышев, А.А. Сорокин, В.П. Шамшина, М.М. Каганский, М.С. Юбочникова, С.В. Кузьмин, В.А. Алешина// Химико-фармацевтический журнал. - 1996. - Т.30, №8. - С. 54-56.
21. Азарян А.А. и др. Определение мельдония в моче человека методом ВЭЖХ с тандемным масс-спектрометрическим детектированием/ А.А. Азарян, А.З. Темердашев, Е.В. Дмитриева// Журнал аналитической химии. - 2017. – Т. 72, № 10. - С. 885–889.
22. Сумина Е.Г. и др. Сравнительное определение мельдония методом ТСХ в водно-органических, водных мицеллярных и циклодекстриновых подвижных фазах/ Е.Г. Сумина, А.О. Устюгова, В.З. Угланова, О.Н. Сорокина// Бутлеровские чтения. - 2018. - Т. 56, № 11. - С. 38-46.
23. Мискиджьян, С. П. Полярография лекарственных препаратов : учебное пособие / С. П. Мискиджьян, Л. П. Кравченко. – Киев : Вища школа, 1976. – С. 180.
24. Будников Г.К. Основы современного электрохимического анализа / Г.К. Будников. - М. : Мир, 2003. - 486 с.
25. Будников, Г. К. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии. Биологии и медицине / Г. К. Будников, Г. А. Евтюгин, В. Н. Майстренко. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 416 с.

26. Delamar M. et al. Covalent modification of carbon surface by grafting of functionalized aryl radicals produced from electrochemical reduction of diazonium salts/ M. Delamar, R. Hitmi // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – V. 114. – P. 5883–5884.
27. Adenier A., et al. Covalent modification of iron surfaces by electrochemical reduction of aryldiazonium salts / A. Adenier, M.-C. Bernard, M.M. Chehimi // J. Am. Chem. Soc. – 2001. –V. 123. –P. 4541–4549.
28. Лурье, Ю.Ю. Справочник по аналитической химии / Ю.Ю. Лурье. – М. : Химия, 1971. – 456 с.
29. Zuman P. et al. Determination of pK-values of some barbituric acid derivatives/ P. Zuman, A. Vida, A. Kardos, M. Romer // Analytical letters. – 1976. - V. 9. – P. 849-861.
30. Комптон, Р. Г. Постигая вольтамперометрию : пер. с англ. / Р. Г. Комптон, К. Е. Бэнкс. – Томск : Изд-во ТПУ, 2015. – 509 с.
31. Vamford, C. H. Electrode kinetics: Principles and methodology / С. Н. Vamford, R. G. Compton. – Elsevier, 1986. – V. 26. - 449p.
32. Колпакова, Н. А. Общие вопросы электрохимического анализа: учебное пособие / Н. А. Колпакова. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2013. – 159 с.
33. Н. Lund, O. Hammerich, Organic electrochemistry, 2001. (4th edition, revised and expanded). New York, USA: Marcel Dekker.
34. Brainina, K. Z. In situ modified electrodes in stripping voltammetry / K.Z. Brainina, A. V. Tchernyshova, N. Yu. Stozhko, L. N. Kalnyshevskaya // Analyst. – 1989. – V. 114. – P. 173-180.
35. Короткова, Е. И. Планирование и организация эксперимента: учебное пособие / Е. И. Короткова. – Томск: Изд-во ТПУ, 2003 – 92с.
36. РМГ 61-2010 Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки – М. : Стандартиформ, 2013. – 62 с.