

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

Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Отделение химической инженерии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Вольтамперометрическое определение 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевины (Галодифа) на золото-графитовом электроде

УДК 615.213:543.552

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Сильченко А.Ю.		

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 ОСГН ШБИП	Креницына З.В.	к.т.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ООД	Мезенцева И.Л.	-		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Михеева Е.В.	д.х.н.		

Томск – 2019 г.

Планируемые результаты обучения

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
Профессиональные компетенции	
P1	Применять <i>глубокие</i> естественно-научные, математические и инженерные знания для создания <i>новых</i> материалов
P2	Применять <i>глубокие</i> знания 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
Универсальные компетенции	
P7	Использовать <i>глубокие</i> знания 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>иностранном 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</i> знания <i>социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>
P11	<i>Самостоятельно</i> учиться 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»**

Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП

(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Сильченко Алина Юрьевна

Тема работы:

Вольтамперометрическое определение 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевины (Галодифа) на золото-графитовом электроде	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:

--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объект исследования - определение 1-[(3-хлорфенил)(фенил) метил]мочевины (Галодиф); Вольтамперометрическое определение 1-[(3-хлорфенил)(фенил) метил]мочевины (Галодиф) на золото-графитовом электроде;
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Подбор рабочих условий определения 1-[(3-хлорфенил)(фенил) метил]мочевины (Галодиф);

Перечень графического материала	Графический материал полученных результатов
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
Раздел	Консультант
«Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Креницына З.В.
«Социальная ответственность»	Мезенцева И.Л.
«Английский язык»	Михайлова О.В.
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
1. Литературный обзор	

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

Задание выдал руководитель/консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Слепченко Г.Б.	д.х.н		
Доцент ОСГН ШБИП	Креницына З.В.	к.т.н.		
Ассистент ООД	Мезенцева И.Л.	-		
Старший преподаватель ОИЯ	Михайлова О.В.	-		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Сильченко А.Ю.		

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

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Сильченко Алина Юрьевна

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение школы (НОЦ)	Отдел химической инженерии
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Затраты на оборудование и реактивы – 273982 руб.; размер оклада руководителя проекта – 47104 руб.; размер оклада инженера (дипломника) – 26300 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Продолжительность выполнения проекта – 24 мес.; дополнительная заработная плата – 10 % от основной.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления на социальные нужды во внебюджетные фонды – 27,1 %.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Построение оценочной карты для сравнения конкурентных разработок. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования.
2. Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	Определение целей и ожиданий проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Расчет затрат на приобретение оборудования и программного обеспечения, выплату заработной платы участникам проекта, отчисления во внебюджетные фонды.
4. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

Причинно-следственная диаграмма Исикавы; иерархическая структура работ по проекту; диаграмма Ганта работ по проекту.
--

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Креницына Зоя Васильевна	К.т.н., доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Сильченко Алина Юрьевна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Сильченко Алина Юрьевна

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	Химическая технология/ Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования – 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевины (Галодиф). Рабочая зона – научно-исследовательская лаборатория 2 корпуса ТПУ. Область применения 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевины (Галодиф) – фармацевтическая промышленность. Прибор – Анализатор вольтамперометрический СТА. Методика – вольтамперометрия. Алгоритм: приготовление растворов, анализ объекта электрохимически, обработка результатов.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	Федеральный закон № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 года «О специальной оценке условий труда» Федеральный закон №184-ФЗ «О техническом регулировании» от 27 декабря 2002 года. Федеральный закон № 123-ФЗ от 22.07.2008 г (ред. от 10.07 2012 г.) «Технический регламент о требованиях к пожарной безопасности»
2. Производственная безопасность: 2.1 Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2 Обоснование мероприятий по снижению	Наличие вредных веществ (различные кислоты и реактивы). Недостаточная освещенность помещений.

воздействия	<p>Повышенный уровень шума. Отклонение параметров микроклимата Средства защиты коллективные и индивидуальные. К опасным факторам относят оборудование с повышенной или пониженной температурой поверхности, токоведущие части электрооборудования, повышенное значение напряжения в электрической цепи, возникновение пожара. Используемые средства защиты: перчатки, спецодежда.</p>
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<p>Влияние вредных веществ, которые используются во время эксперимента, на окружающую среду (серная кислота); Загрязнение сточных вод в результате удаления отходов в канализационную сеть; Разработаны решения по обеспечению экологической безопасности: -СанПиН 2.1.6.1032-01; -ГН 2.1.6.1338-03; -ГН 2.1.6.2309-07 -ГН 2.1.5.1315-03</p>
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p>	<p>При разработке и эксплуатации проектируемого решения возможны ЧС: пожар, взрыв и т.д. Для ликвидации последствий пожара необходимо: -вызвать пожарную службу; -использовать огнетушитель; -отключить электричество; -организовать эксплуатацию рабочих;</p>

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Мезенцева Ирина Леонидовна			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Сильченко Алина Юрьевна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит: 110 страниц, 14 рисунков, 25 таблиц, 43 источника, 1 приложение.

Ключевые слова: Галодиф; инверсионная вольтамперометрия; производные бензгидрилмочевины; модифицированный электрод; методика определения.

Объектом исследования является 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевина (Галодиф).

Цель данной работы: разработать условия вольтамперометрического определения Галодифа на золото-графитовом электроде.

Для достижения данной цели были определены следующие задачи:

1. Выбор условий вольтамперометрического определения Галодифа с использованием золото-графитового электрода.

2. Изучение некоторых физико-химических закономерностей Галодифа при его электроокислении на золото графитовом электроде.

В результате исследования были разработаны условия вольтамперометрического определения Галодифа на золото-графитовом электроде и изучены его основные физико-химические закономерности.

Обозначения

ТСХ - тонкослойной хроматографии;

ГХ - газовая хроматография;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

ГЖХ - газо-жидкостная хроматография;

ВА - вольтамперометрия;

СУЭ - стеклоуглеродный электрод;

ГЭ - графитовый электрод;

ИК – инфракрасное излучение;

НПВО - нарушенное полное внутреннее отражение;

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс.

Оглавление

Введение	13
Глава 1. Литературный обзор	15
1.1 История открытия и применение Галодифа	15
1.2 Возможные методы определения лекарственных субстанций	16
1.3 Определение лекарственных субстанций методом вольтамперометрии (ВА) с использованием модифицированных золото-графитовых электродов	17
1.4 Методы определения производных мочевины	23
Глава 2. Экспериментальная часть	30
2.1 Приборы, электроды и ячейки	30
2.2 Электроды, используемые в данной работе	30
2.3 Приготовление растворов и посуды	31
2.4 Объект исследования	31
2.5 Методика проведения эксперимента	32
Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	34
4.1 Потенциальные потребители результатов исследования	34
4.2 Диаграмма Исикавы	34
4.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации	35
4.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	38
4.5 Инициация проекта	39
4.6 Цели и результаты проекта	40
4.7 Организационная структура проекта	41
4.8 Ограничения и допущения проекта	41
4.9 Планирование управления научно-техническим проектом	42
4.10 Иерархическая структура работ проекта	42
4.11 Контрольные события проекта	43
4.12 План проекта	43
4.13 Бюджет научного исследования	54

4.14	Организационная структура проекта	58
4.15	Матрица ответственности	58
4.16	План управления коммуникациями проекта.....	59
4.17	Реестр рисков проекта.....	60
4.18	План управления контрактами и поставками	61
4.19	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	61
4.20	Оценка сравнительной эффективности исследования	62
	Список публикаций студента	66
	Приложение I.....	67

Введение

Одним из перспективных классов биологически активных веществ являются производные мочевины, из-за малой токсичности и широкого спектра фармакологической активности. Данное лекарственное средство под торговым названием – «Галодиф», а полное название 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевины синтезирован в НОЦ им. Кижнера ТПУ [1].

В связи с повышенными требованиями к качеству лекарственных средств, в последнее время растёт значимость использования современных методов анализа, как на предприятиях-производителях, так и в системе государственного контроля качества, биохимических лабораториях для проведения доклинических и клинических исследований, а также контроля за содержанием препарата в ходе его приема.

По этой причине появилась необходимость изучения закономерностей поведения Галодифа физико-химическими методами анализа, а именно вольтамперометрией [2]. Вольтамперометрические методы наиболее часто применяются ввиду разрешающей способности, простоты приборного обеспечения. Также использование вольтамперометрии позволяет решать широкий диапазон задач, включая анализ рацемических смесей лекарственных препаратов [3].

Целью исследования является разработка условия вольтамперометрического определения Галодифа на золото-графитовом электроде.

Для достижения данной цели были определены следующие задачи:

1. Выбор условий вольтамперометрического определения Галодифа с использованием золото-графитового электрода.
2. Изучение некоторых физико-химических закономерностей Галодифа при его электроокислении на золото графитовом электроде.

Научная новизна работы состоит в разработке методики определения Галодифа методом дифференциальной вольтамперометрии.

Практическая значимость заключается в создании недорогой и быстрой методики определения содержания веществ в лекарственных средах методом вольтамперометрии.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 История открытия и применение Галодифа

Одним из перспективных классов биологически активных веществ являются производные мочевины, из-за малой токсичности и широкого спектра фармакологической активности. Одним из таких веществ является отечественная разработка, лекарственное средство под торговым названием – Галодиф, а полное название 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевины синтезирован в НОЦ им. Кижнера ТПУ [1]. Соединение *m*-хлорбензгидрилмочевина, впоследствии зарегистрированное как препарат Галодиф и изученное в ряду других линейных и циклических производных мочевины, показало выраженные противосудорожные свойства на экспериментальных моделях. Галодиф обладает высокой антиконвульсивной активностью при максимальном электрошоке, коразоловых, стрихниновых и камфорных судорогах, выраженным центральным *m*-холинолитическим и слабым *n*-холинолитическим действием, блокирует судорожное действие тиосемикарбазида [1].

Галодиф в терапевтических дозах не изменяет двигательную активность и ориентировочные реакции, это было протестировано на мышах, и результаты показали, что у мышей увеличивается длительность медикаментозного сна (хлоралгидрат, барбамил, гексобарбитал), не проявляется антирезерпинового действия по тесту резерпиновой гипотермии, не имеется проявлений на апоморфиновую стереотипию, а также не угнетает выработанный условно-оборонительный рефлекс. Электроэнцефалографический анализ выявил депримирующее действие Галодифа на двигательную область коры больших полушарий, интраламинарные ядра таламуса, головку хвостатого ядра и ретикулярную формацию среднего мозга. В механизме противосудорожного действия Галодифа определенную роль играет его нормализующее действие на водно-электролитный баланс головного мозга. Галодиф стабилизирует концентрационный градиент ионов, препятствует изменению мембранной

проницаемости и мембранного потенциала клетки. Препарат тормозит развитие отека-набухания мозга при эпилептиформных судорогах.

Галодиф малотоксичен: LD₅₀ (при введении внутрь) для мышей - 2600 мг на 1 кг массы тела, для крыс - более 4050 мг на 1 кг массы тела, имеет большую широту терапевтического действия. При проведении хронических экспериментов на грызунах, кроликах и собаках не было выявлено токсического влияния на функциональное состояние внутренних органов. [4].

Клиническое изучение Галодифа проведено в 7 клиниках стран СНГ на 528 больных эпилепсией различного генеза. В результате клинических испытаний было доказано, что Галодиф является эффективным антиконвульсантом, обладающим широким спектром противоэпилептического действия. Препарат наиболее эффективно купирует первично и вторично генерализованные тонико-клонические судорожные припадки. Он также показан больным, страдающим фокальными припадками типа джексоновских, височной эпилепсией с психомоторными и психосенсорными компонентами. Галодиф целесообразно назначать больным эпилепсией с резидуальными органическими поражениями ЦНС, при которых другие препараты недостаточно эффективны. Галодиф оказывает умеренное седативное действие при дистимических и дистрофических явлениях. Он показан при алкогольной эпилепсии и купировании алкогольного делирия. Препарат хорошо переносится и не вызывает осложнений [5,6]

Таким образом, производные мочевины препарат Галодиф обладает широким спектром фармакологической активности и безопасен при длительном назначении [7].

1.2 Возможные методы определения лекарственных субстанций

По данным на конец декабря 2018 года, в Российской Федерации зарегистрировано более 2000 международных непатентованных названий лекарственных субстанций и ежегодно разрабатываются и внедряются в практику новые средства. Контроль качества исходной субстанции, вспомогательных веществ и конечной продукции – одно из основных

требований к производству лекарственных средств. Для того чтобы осуществить данный контроль используют методы анализа, которые описаны в общих и частных фармакопейных статьях. Согласно Фармакопее РФ XIV издания, в отношении лекарственных субстанций и препаратов регламентировано использование следующих методов: физические, физико-химические, химические методы анализа, биологические методы контроля. Химические методы и спектроскопические методы являются чаще всего применимыми для подтверждения подлинности. Разновидности хроматографических методов служат для определения чистоты субстанции. Титриметрические методы с различными вариациями используют для количественного анализа [8].

1.3 Определение лекарственных субстанций методом вольтамперометрии (ВА) с использованием модифицированных золото-графитовых электродов

Золото-графитовые электроды применяются для определения лекарственных субстанций. В данной главе рассмотрены литературные источники, в которых используется графитовый электрод модифицированный золотом для исследований фармацевтических сред.

In situ декорирование наночастиц Au на нитриде углерода с использованием предшественника из одного источника и его применение для обнаружения тетрациклина.

Оптимизация гетероструктуры нанокомпозитов имеет большой потенциал для полного использования их возможностей. При этом наночастицы золота (AuNP) были синтезированы *in situ* на поверхности графитного нитрида углерода (g-C₃N₄) через одностадийный путь пиролиза с использованием предшественника из одного источника. Предшественник меламина хлорауриновый (C₃H₆N₆H + AuCl₄⁻) был получен в результате реакции химического осаждения между меламином и хлороводородной кислотой. Морфологический анализ подтвердил компактный контакт между наночастицами Au и g-C₃N₄. Затем нанокомпозиты Au-g-C₃N₄ были использованы для изготовления электрохимического сенсора путем

модификации стеклоуглеродного электрода (GCE). Электрохимические эксперименты показали, что Au-g-C₃N₄ проявлял повышенную электрокаталитическую активность в отношении окисления тетрациклина по сравнению с чистыми наночастицами g-C₃N₄ или Au. Основанный на методе циклической вольтамперометрии (CV), датчик был применен для обнаружения тетрациклина с низким пределом обнаружения 0.03 мкМ (S/N=3), а линейный диапазон концентраций составлял 0.1–20 мкМ и 20–200 мкМ, соответственно. Более того, такой электрохимический сенсор продемонстрировал высокую стабильность и хорошую селективность. Наконец, электрохимический сенсор был применен для анализа лекарств и показал достаточную точность и достоверность. Таким образом, эта работа открывает новый способ получения гетероструктур на основе g-C₃N₄ и обеспечивает эффективный метод обнаружения тетрациклина в клиническом анализе и контроле качества [9].

Мультиплексный электрохимический аптасенсор для обнаружения множественных остатков антибиотиков на основе углеродного волокна и мезопористых углеродно-золотых наночастиц.

Мы предложили мультиплексный электрохимический аптасенсор на основе углеродного электрода с трафаретной печатью (SPCE), который был модифицирован углеродными нановолокнами (CNF) и мезопористыми углеродно-золотыми наночастицами (OMC-AuNP) для сверхчувствительного обнаружения канамицина (KAN) и стрептомицина (STR). Разработанный аптасенсор имел некоторые характеристики высокой электрохимической проводимости и высокой удельной поверхности из-за стержнеобразных OMC-AuNP и CNF. Кроме того, CNF и OMC-AuNP могут быть однородно и прочно прикреплены к поверхности SPCE, и комплементарные нити аптамеров также могут быть хорошо иммобилизованы на поверхности электрода, модифицированного CNF и OMC-AuNP. В отсутствие KAN и STR аптамеры связываются со своими дополнительными нитями. После добавления KAN и STR аптамеры связывались со своими мишенями, что приводило к высвобождению комплементарных нитей из аптамеров и большему изменению

пиков тока из-за аптамеров, меченных CdS и PbS. В оптимальных условиях этот аптасенсор показал высокую стабильность и селективность по отношению к KAN и STR с пределами обнаружения (LOD), такими как 87.3 и 45.0 пМ, соответственно. Применимость разработанного аптасенсора была успешно оценена путем обнаружения KAN и STR в пробе с острым молоком без какого-либо вмешательства со стороны матрицы пробы. Ожидается, что предлагаемый аптасенсор может легко обнаруживать остатки других антибиотиков в молоке путем замены разных аптамеров [10].

Наночастицы золота/наноконпозиты f-MWCNT модифицировали электрод из стеклоуглерода в качестве нового вольтамперометрического датчика для определения ацетата ципротерона в фармацевтических средах и жидкостях организма человека.

В этой работе новый вольтамперометрический датчик был изготовлен путем украшения карбоксилированных многостенных углеродных нанотрубок (f-MWCNT) наночастицами золота (AuNP) с использованием стеклоуглеродной пасты (GCP) в качестве сшивающего агента (AuNPs/f-MWCNT/GCPE) для определения препарата ципротерона ацетат (ЦПА). Электрохимическое поведение и характеристика поверхности AuNPs/f-MWCNT/GCPE были исследованы с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM), циклической вольтамперометрии (CV) и прямоугольной вольтамперометрии (SWV). Модифицированный электрод показал отчетливый катодный ответ на CPA с использованием SWV в фосфатной буферной среде (pH 5.0) со значительным пиковым током усиления (42 мкА) по сравнению с голым GCPE (4 мкА). В оптимальных условиях пиковый ток SWV CPA линейно возрастал с его концентрацией в диапазоне от 9.90×10^{-8} до 1.15×10^{-5} М с пределом обнаружения 1.66×10^{-8} М (6.92 нг/мл) и расчетная чувствительность 92.93 мкА мкМ⁻¹ см⁻². Модифицированный электрод проявлял способность против вмешательства против общих физиологических помех (то есть аскорбиновой кислоты, мочевиной кислоты, аланина, цистеина, глюкозы, лимонной кислоты, урацила и серина). Кроме того, изготовленный электрохимический датчик

обладает высокой чувствительностью, хорошей воспроизводимостью и долговременной стабильностью, и его эффективно применяли для определения СРА в фармацевтических продуктах (Androcur) и бесчеловечных образцах сыворотки крови и мочи [11].

Золотые наночастицы декорированы полимеламиномодифицированным стеклоуглеродным датчиком для вольтамперометрической оценки домперидона в фармацевтических препаратах и биологических жидкостях.

Электрохимический отклик немодифицированного стеклоуглерода (GCE), полимеламин/GCE и наночастиц золота (AuNP)/полимеламин/GCE сравнивается в настоящем протоколе для чувствительного и селективного определения домперидона (DOM). AuNP были синтезированы в лаборатории и охарактеризованы с использованием УФ-видимой спектроскопии и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Меламин был электрополимеризован на стеклоуглеродной поверхности с использованием циклической вольтамперометрии и исследован с использованием сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) и электрохимической импедансной спектроскопии (EIS). AuNP/poly-melamine/GCE показал лучший электрохимический отклик среди трех электродов. для электроокисления DOM, которое было выведено из EIS, циклической и прямоугольной вольтамперометрии. Модифицированный датчик показал чувствительный, стабильный и линейный отклик в диапазоне концентраций 0.05-100 мкМ с пределом обнаружения 6 нМ. Селективность предлагаемого датчика оценивалась в присутствии высокой концентрации основных мешающих молекул, таких как ксантин, гипоксантин и мочева кислота. Было также исследовано аналитическое применение датчика для количественного определения DOM в фармацевтических составах и биологических жидкостях, таких как моча и сыворотка, и результаты продемонстрировали восстановление >95% с R.S.D<5% [12].

Золотые наночастицы - электрохимический сенсор на основе графена для чувствительного определения нитразепама.

Для чувствительного и селективного определения нитразепама была разработана новая наноплатформа на основе восстановленного оксида графена, украшенная электрохимически генерируемыми наночастицами золота. Эта наноструктура характеризовалась инфракрасной спектроскопией с Фурье-преобразованием, атомно-силовой микроскопией, сканирующей электронной микроскопией в сочетании с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией и электрохимическими методами. Синергетический эффект двух наноматериалов дает электродную платформу с большой площадью поверхности, хорошей проводимостью и превосходными каталитическими свойствами. Датчик демонстрировал широкий линейный диапазон (0.5–400 мкМ), низкий предел обнаружения (0.166 мкМ), отличную чувствительность, хорошую селективность и высокую стабильность для определения нитразепама в сыворотке и фармацевтической композиции с отличными показателями восстановления (99%-102.4%) [13].

Исследование дигоксина методом циклической вольтамперометрии с использованием твердых электродов из золота и серебра и хеометрический анализ.

Дигоксин, один из основных препаратов сердечных гликозидов, показал сильный аналитический ответ при исследовании вольтамперометрическим анализом с использованием ртутных электродов, достигая чувствительности к наномолям. В этом исследовании мы исследовали пригодность твердых электродов в качестве золотых и серебряных электродов при вольтамперометрическом анализе этого активного фармацевтического ингредиента. Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить, может ли использование этих твердых электродов, более практичных и особенно менее опасных, с эксплуатационными и экологическими аспектами, дать реальную дополнительную возможность добавить к использованию ртутные. Оба твердых электрода были испытаны при различных значениях рН 5; 7.4; 10 и 11.

Был проведен анализ РСА и достигнуты конкретные ответы. Чувствительность к микромолям была достигнута для обоих электродов, что показывает, что использование этих датчиков может представлять собой предварительный аналитический подход, когда нет необходимости в более точном альтернативном выборе, поскольку он более практичен и оказывает меньшее воздействие на окружающую среду, чем использование ртути [14].

Вольтамперометрическое определение суматриптана на основе модифицированного стеклоуглеродного электрода из графена/золота, наночастиц/нафиона.

Смесь оксида графена и тетрахлорной кислоты электрохимически совместно восстанавливают непосредственно на поверхности стеклоуглеродного электрода (GCE) с помощью циклической вольтамперометрии, чтобы получить композит наночастиц графена (Gr) -золота (AuNP). Этот нанокompозит был затем покрыт пленкой из нафиона (NAF) для образования Gr/AuNP/NAF/GCE. Суматриптан (SUM) - препарат, относящийся к классу триптанов, используемый для лечения мигрени. В этой работе был предложен электрохимический метод, основанный на дифференциальной импульсной вольтамперометрии с адсорбционной зачисткой (AdSDPV) с использованием Gr/AuNP/NAF/GCE для субнаномолярного определения SUM. Характеристика материала электрода была выполнена с помощью спектрофотометрии в видимой области ультрафиолетового излучения, рентгеновской дифракции и сканирующей электронной микроскопии. Также поверхность электрода была охарактеризована с помощью циклической вольтамперометрии, электрохимической импедансной спектроскопии, хронокоулометрии. При использовании Gr/AuNP/NAF/GCE при фосфатном буфере с pH 7.0 наблюдается 20-кратное усиление сигнала AdSDPV по сравнению с GCE. В оптимизированных условиях I_p (мкА) был пропорционален концентрации СУМ в диапазоне 1.0×10^{-6} - 4.12×10^{-5} М ($R^2 = 0.9991$) и 2.14×10^{-9} - 1.0×10^{-6} М ($R^2 = 0.9954$) с пределом обнаружения ($3 \times SD/c$) 7.03×10^{-10} М. Практические аналитические возможности модифицированного

электрода были продемонстрированы путем определения SUM в фармацевтических составах, образцах мочи человека и сыворотки крови. Этот предложенный метод был подтвержден ВЭЖХ, и результаты согласуются на уровне достоверности 95% [15].

1.4 Методы определения производных мочевины

В последние годы значительно расширилась область применения некоторых производных мочевины. Дальнейшее, более подробное изучение, позволило установить некоторую зависимость между их строением и характером физиологического действия.

Нами были изучены статьи по методам определения мочевины и ее производных. Большой объём литературы посвящается хроматографическим методам анализа. Электрохимические методы для определения производных мочевины встречаются не так часто.

Один из перспективных методов в фармацевтическом анализе занимает метод тонкослойной хроматографии, он является универсальным, информационным, доступным и не требует сложного оборудования.

Методы спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии или капиллярного электрофореза наиболее часто используются для анализа в биологических жидкостях.

В исследованиях производных мочевины часто применяются методы УФ-спектрометрии и ТСХ, описанные в ряде работ как отечественных, так и зарубежных авторов. Однако, чаще всего, эти работы посвящены либо анализу этих соединений в смеси с лекарственными веществами других химических классов, либо исследованием с целью изучения фармакинетических и химико-токсикологических параметров [16]

Были проведены определения противосудорожных препаратов с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Понадобилась предварительная жидко-жидкостная экстракция и последующая модификация методом хроматографического разделения и ультрафиолетовой

детекцией, используя длину волны 200 нм. С 90-100% экстракции чувствительностью – 4-8 нг.

Также сам Галодиф был исследован методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в лекарственной среде. Хроматограммы ВЭЖХ были зарегистрированы на жидкостном хроматографе Millipore Waters, который был снабжен УФ-детектором Lambda-Max-481, интегрирующим устройством Waters-740 (США). При длине волны детектирования 265 нм и чувствительности детектора 0.05 ед. оптической плотности на шкалу. Для ввода проб использовался инжектор УБК с дозирующей петлей 25 мкл. Разделение соединений осуществлялось на колонке размерами 200/3.2 мм, которая была заполнена сорбентом Hypersil C18, размер частиц сорбента $d_p=5$ мкм с предколонкой 60/4.6 мм, с использованием сорбента Silasorb SPH C18, размеры его частиц составили $d_p=6$ мкм. С использованием спектрофотометра Specord M-40 (Германия) были зарегистрированы УФ спектры поглощения растворов, концентрации составила 0.040 ммоль/л.

Для того, чтобы определить производные мочевины в методе высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией в биологических объектах, таких как: моча, кровь и желчь, использовались элюенты: 1-0.1% раствор трифторуксусной кислоты разбавленный дистиллированной воде, 2-0.1% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Анализ проводился в градиенте элюента 2, при скорости потока 150 мкл/мин. Объединение хлороформных экстрактов веществ кислого и основного характера стало особенностью пробоподготовки.

Также для определения следовых количеств мочевины и глюкозы в водных растворах существуют методы однолучевой и двухлучевой спектроскопии в области 5000-4000 см [8].

Спектрофотометрическим методом было определено содержание железа и биурета, в то время как содержание азота определили методом титрования после перегонки и впоследствии формальдегидным методом. По окончанию

эксперимента, можно сделать вывод, что метод титрования оказался более точным при определении азота [17].

Методом газо-жидкостной хроматографии в тканях печени определяли производные мочевины. Исследование производилось с использованием стеклянной колонки с сорбентом «Хроматрон» N-AW-DMCS (0.17-0.2 мкм), длина составила 3м, а диаметр 3мм, в качестве неподвижной фазы 5% силикон SE-30, газовым носителем был азот, скорость подачи составила 60 мл/мин, детектор – электронно-захватный. Температура колонки 100⁰С, детектора и испарителя 260⁰С. Данные по пределу обнаружения: $C_{\min}=1.5$ мкг/мкл, $S=1.39$, для барбамила: $C_{\min}=0.5$ мкг/мкл, $S=3.87$.

Разработана автоматизированная дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция в экстенсивном режиме при использовании ионной жидкости бис[(трифторметан)сульфонил]имида 1-октил-3-метилимидазолия. Процесс включал забор образца воды, инъекцию ионообменного растворителя, разделение фаз эмульсифицированного раствора, элюирование оставшейся фазы и сбор элюента в сосуды. После экстракции из воды инсектицидов бензоилмочевины проводили их определения методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием. В оптимальных условиях воспроизводимости данных составили 80-89%, а относительные стандартные отклонения <8.6%. ГГ линейен в области концентраций 2-500 нг/мл с ПРО 0.16-0.45 нг/мл. Большое число образцов может быть экстрагировано одновременно, что облегчает процесс пробоподготовки [18].

Описан способ получения нового магнитного сорбента на основе нанопористого углерода. Показана возможность его использования для твердофазной экстракции ряда гербицидов на основе фенилмочевины. Метод использован при концентрировании гербицидов монурон, изопротурон, фиурон и бутурон при их определении методом жидкостной хроматографии с пределами обнаружения в интервале 0.17-0.46 нг/г [19].

Согласно отчету о валидации аналитической методики количественного определения действующего вещества методом ВЭЖХ была проведена оценка

следующих валидационных характеристик: специфичность, линейность и диапазон применения, правильность, точность (повторяемость и внутрилабораторная точность), надежность и пригодность хроматографической системы. Проведенные экспериментальные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Тест на специфичность АМ количественного определения Галодифа показал, что время удерживания пика Галодифа на хроматограммах растворов образцов ЛП Галодиф таблетки 100 мг, МС и СО Галодифа совпадает. Хроматографические характеристики пика Галодифа не выходят за пределы допустимых значений, это свидетельствует о том, что использованные вспомогательные вещества в препарате не препятствуют количественному определению Галодифа.

2. При оценке линейности АМ количественного определения Галодифа установлено, что зависимость найденной концентрации Галодифа от заложенной в МС линейна в диапазоне 80-120% от номинального количества в одной таблетке. Квадрат коэффициента корреляции линейной регрессии равен 0.9996, что выше критического значения 0.99.

3. При оценке правильности АМ количественного определения Галодифа рассчитан процент восстановления, который варьируется в пределах от 99.28% до 99.93%, что меньше критических значений $100 \pm 3\%$.

4. Оценка точности АМ количественного определения Галодифа показала, что рассчитанные значения относительного стандартного отклонения варьируют от 0.17% до 0.47% (повторяемость) и от 0.40% до 0.45% (внутрилабораторная точность). Эти показатели ниже критического значения 2.0%, следовательно, разработанная АМ является точной и правильной в рекомендованном диапазоне применения.

5. В результате изучения надежности АМ количественного определения Галодифа установлено, что повышение температуры на 10% приводит к увеличению площади пика Галодифа на 0.37%, уменьшение скорости подвижной фазы на 10% приводит к увеличению площади пика Галодифа на

1.15%, при этом хроматографические характеристики пика Галодифа удовлетворяют критериям пригодности хроматографической системы. Таким образом, колебания температуры и скорости подвижной фазы не влияют на результаты анализа.

б. Тест проверки пригодности хроматографической системы показал, что хроматографические характеристики пика Галодифа удовлетворяют критериям пригодности, АМ количественного определения Галодифа имеет высокую эффективность и дает стабильные результаты, о чем свидетельствуют значения относительного стандартного отклонения площади пика, находящиеся в пределах от 0.45% до 0.47%.

Таким образом, экспериментально доказано, что АМ количественного определения действующего вещества методом ВЭЖХ в ЛП Галодиф таблетки 100 мг, включенная в проект ФСП по результатам полученных валидационных характеристик пригодна для оценки качества ЛП [20].

Галодиф был исследован ядерно-магнитным резонансом (ЯМР). Для анализа молекулы Галодифа был спрогнозирован ^1H ЯМР-спектр, с полным описанием. В молекуле имеется 10 протонов, однако, 6 являются эквивалентными, следовательно, на ПМР спектре наблюдается 4 пика. Минимальное значение химических сдвигов 5.45 и 6.46 показывают расположение протонов при азоте. Наличие химических сдвигов в диапазоне от 7 до 8.5 указывает на присутствие ароматического кольца. Смещение электронной плотности атомом Cl за счет акцепторного эффекта доказывается увеличением значений химических сдвигов в сравнении с бензольным кольцом, не содержащим галоген. Полное описание спектра ^1H (ДМСО, 300 МГц), δ , м.д.: 5.60 (2H, s, NH₂), 5.90(1H, d, J=8.7 Гц, CH), 7.00(1H, d, J=8.4 Гц, NH), 7.21-7.38(6H, m, Ar). $(5.887-5.858)*300=8.7$ Гц; $(7.051-7.023)*300=8.4$ Гц [21].

Также молекула Галодифа исследовалась ИК-спектроскопией. С помощью ИК-Фурье-спектрометра Cary 630 FTIR получен реальный спектр Галодифа методом НПВО [22].

Характерные полосы ИК спектра молекулы Галодифа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Полосы ИК-спектра молекулы Галодифа

Функциональная группа	Частота поглощения, см ⁻¹	Тип колебаний, (ν/δ), интенсивность
N-H	3438;3343	ν , слабый
C-H (ароматика)	3078, 3072, 3066	ν , слабый
C=O	1890	ν , сильный
C=C (ароматика)	1543, 1536 (+ обертоны)	ν , слабый
C-N	1428	δ , слабый
C=O	1380	δ , слабый
C=C	1372	δ , слабый
C-Cl	733	

На спектре, помимо описанных полос поглощения в таблице 1, присутствуют: 1) дублет в области волновых значений 3438-3343 см⁻¹, соответствующий валентным колебаниям аминогруппы; 2) На данном спектре более выражены обертоны (1950-1750 см⁻¹), предшествующие пикам C=C (ароматика) 1608 см⁻¹.

В данной статье изучалось вольтамперометрическое поведение тетраметилмочевины (ТММ), растворенной в водных растворах HClO₄ и H₂SO₄, на поликристаллическом золоте. Обнаружено два поверхностных редокс-процесса в интервале потенциалов (E) $-0.1 \leq E \leq -0.3$ и $0.7 \leq E \leq 0.8$ В (о.в.э.). Эти процессы должны включать участие ТММ адсорбатов. Редокс-процесс в интервал E от -0.1 до -0.3 В может быть связан с электросорбцией ТММ. Отсутствие ИК-полос этих адсорбатов согласуется с плоской, почти параллельной адсорбцией молекул ТММ на Au. При $0.4 \leq E \leq 0.8$ В электрохимические и спектральные данные указывают на анодное образование комплекса Au-ТММ и ионов тетраметилформамидин дисульфида (ТМФДС²⁺) через Au(ТММ)⁺ адсорбаты. Кинетика образования растворимого ионного комплекса Au-ТММ контролируется диффузией, а образование ионов ТМФДС²⁺ происходит в необратимом процессе с $\partial E/\partial \lg I = 0.120$ В при 298 К. При E > 1.2 В электроокисление ТММ и ТМФДС²⁺ дает CO₂, ионы сульфата и карбонилсодержащие соединения, что показано ИК-спектрами. В этих реакциях

участвуют кислородсодержащие адсорбаты, образующиеся при электроокислении воды на Au [23].

Для того чтобы детектировать мочевины был разработан электрохимический сенсор, его предел обнаружения 2 мкМ. Также, в данном методе использовался золотой электрод, который был модифицирован наночастицами золота, введенными в 3-(триметоксисилил)пропил метакрилат [24].

Методы ЦВА и импедансометрии применены для изучения электросорбции мочевины в 0.1 М NaOH на Pt(III). Полученные данные обсуждены с учетом возможного вовлечения так называемых взаимодействий ионов между хемосорбированной и OH⁻ частицами электролита [25].

Разработана методика определения гидроксимочевины, была использована циклическая вольтамперометрия с линейной разверткой потенциала и дифференциальной импульсной вольтамперометрии. Исследованы механизм окисления гидроксимочевины в зависимости от значения pH, а также исследованы зависимости тока окисления от pH, концентрации, типа буферного раствора и частоты развертки. В диапазоне 0.01-1.0 мМ ток, измеренный дифференциальной импульсной вольтамперометрией, линейно пропорционален концентрации гидроксимочевины. Предел обнаружения составляет 7.89 мкМ.

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1 Приборы, электроды и ячейки

В данной работе применяется метод дифференциально-импульсной вольтамперометрии. Определение проводили с помощью вольтамперометрического анализатора СТА (ТУ 4215-001-20694097-98), который оснащён тремя электрохимическими ячейками для возможности проведения нескольких определений одновременно. Обработка результатов осуществляется предустановленным программным обеспечением на персональный компьютер. В возможности данного анализатора входит регистрация различных типов вольтамперограмм, а именно: постоянно-токовая, накопительная, ступенчатая, дифференциально-импульсная и квадратно-волновая. Благодаря широким возможностям анализатора можно подобрать рабочие условия для определения компонентов.

Исследование кинетики электродного процесса осуществлялась в режиме циклической развертки потенциала, с дифференциально-импульсным режимом съемки вольтамперограмм. Полученные данные обрабатываются пакетом программ MS Office. Также, в данной работе применялся прибор PalmSens 4, для выявления кинетических параметров была необходимость произвести работу при помощи вращающегося дискового электрода. Данный прибор обладает такими возможностями.

2.2 Электроды, используемые в данной работе

В качестве индикаторного электрода был выбран графитовый электрод модифицированный золотом.

В качестве электрода сравнения и вспомогательного электрода использовали насыщенный хлоридсеребряный электрод. Для хранения электродов необходимо их погрузить в насыщенный раствор хлорида калия.

Для осуществления работы на приборе PalmSens 4, использовался вращающийся дисковый СУЭ, который также был модифицирован золотом.

2.3 Приготовление растворов и посуды

Для вольтамперометрии очень важно уделять внимание чистоте посуды, электродов, используемых реактивов, воды, которая применяется для промывания и приготовления растворов.

Стеклопосуду, пипетки, сменные наконечники дозаторов, протирают бумажным фильтром с пищевой содой, затем промывают тристиллированной водой до полного удаления соды, и высушивают в сушильном шкафу.

Для приготовления растворов использовали тридистиллированную воду по ГОСТ 6709-72, которая была получена дистилляцией с последующей перегонкой с водяным паром. Серная кислота (0.5 мл концентрированной серной кислоты на 1 л дистиллированной воды) и раствор перманганата калия (3 мл 3%-го раствора на 1 л дистиллированной воды) добавляется для удаления органических примесей.

Рабочий раствор, содержащий 100 мг/дм³ Галодифа, был приготовлен путем растворения навески в ацетонитриле.

Растворы были приготовлены при помощи лабораторной мерной стеклянной посуды второго класса точности согласно ГОСТ 1770: колбы наливные вместимостью 25; 50; 100 см³; цилиндры вместимостью 25 см³. Пипетки мерные лабораторные стеклянные 2 класса точности вместимостью 10 см³ по ГОСТ 29227; дозаторы пипеточные различной емкости типа ДПВ-1-5-40, ДПВ-1-40-200, ДПФ-1-200 или П1.

2.4 Объект исследования

Одним из перспективных классов биологически активных веществ являются производные мочевины, из-за малой токсичности и широкого спектра фармакологической активности. Данное лекарственное средство под торговым названием – Галодиф, а полное название 1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевины синтезирован в НОЦ им. Кижнера ТПУ [26]. В ходе исследований соединение показало выраженные

противосудорожные свойства на экспериментальных моделях. Структурная формула вещества представлена на рисунке 1.

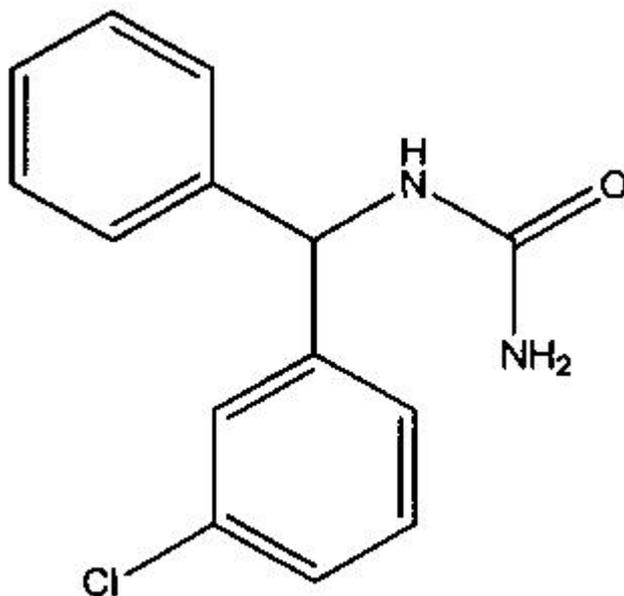


Рисунок 1 – Структурная формула Галодифа 1-[(3хлорфенил)(фенил)метил]мочевина

Галодиф является не только противоэпилептическим средством. Этот лекарственный препарат помогает избавиться от алкогольной зависимости. Механизм действия основан на предотвращении развития белой горячки и купирования ее в короткие сроки (до 3-х суток); В ходе подробного изучения было доказано, что препарат превосходит стандартные противосудорожные лекарственные средства по своей широте терапевтического действия и индексу защиты [27].

Также, в ходе множества исследований, было выявлено, что Галодиф не уступает по своему терапевтическому эффекту фенобарбиталу и бензоналу, что делает его конкурентоспособным на рынке лекарственных препаратов. Галодиф не вызывает сонливости, имеет сравнительно малую токсичность, хорошую переносимость, не вызывает осложнений и обладает дегидратирующими свойствами. Доказана высокая эффективность применения Галодифа в комбинации с финлепсином при лечении височной эпилепсии [27].

2.5 Методика проведения эксперимента

Предварительно подготовленный (чистый и сухой) кварцевый стаканчик с боратным буферным раствором pH=9.18 объемом 10 мл поместили в

электрохимическую ячейку вольтамперометрического анализатора, затем погрузили электроды (электрод сравнения, вспомогательный и индикаторный электрод) в фоновый электролит. Электроды устанавливаются в соответствующие разъемы электрохимической ячейки.

Для приготовления рабочего раствора Галодифа использовали данные фармакопейной статьи [20]. Согласно фармакопейной статье, Галодиф растворяется в ацетонитриле. Концентрация рабочего раствора Галодифа 100 мг/дм³.

Для регистрации фона вольтамперограммы в предустановленном программном обеспечении выбран режим съемки вольтамперограмм. Далее добавляется аликвота пробы золота, $C_{Au}=100$ мг/дм³, $V=20$ мкл, т.к. для определения Галодифа выбрана реакция образования химического соединения с золотом. Вновь регистрировали вольтамперограмму при тех же условиях. После ввода пробы, ввели первую добавку Галодифа, $C_{Гал.}=0.2$ мг/дм³ (Концентрация Галодифа в ячейке). После регистрации вольтамперограммы ввели вторую добавку Галодифа. Затем, в окно ввода значений установили взятые объемы (или массы) пробы, аликвоты, добавки, а также концентрацию стандартов.

Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевой рынок – сегменты рынка, на котором будет продаваться в будущем разработка. В свою очередь, сегмент рынка – это особым образом выделенная часть рынка, группы потребителей, обладающих определенными общими признаками [29].

Сегментирование – это разделение покупателей на однородные группы, для каждой из которых может потребоваться определенный товар (услуга) [32].

Таким образом, целевым рынком разработанной методики вольтамперометрического определения лекарственного препарата Галодиф являются различные медицинские учреждения, проводящие анализы крови и других биообъектов. Потенциальными потребителями результатов могут быть фармацевтические компании, медицинские учреждения и лаборатории разных профилей, а также диагностические центры.

В целом сегмент в будущем будет увеличиваться, с повышением количества учреждений, фармацевтических компаний и диагностических центров.

4.2 Диаграмма Исикавы

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) это графический метод анализа и формирования причинно-следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления [30].

Область применения диаграммы:

1. Выявление причин возникновения проблемы;
2. Анализ и структурирование процессов на предприятии;
3. Оценка причинно-следственных связей.

Построение диаграммы начинают с формулировки проблемной области и/или темы, которая является объектом анализа и наносится на центральную горизонтальную стрелку диаграммы. Выявленные факторы подводят к стрелкам диаграммы первого уровня.

Далее к каждой стрелке подводят стрелки второго уровня, к которым, в свою очередь, подводят стрелки третьего уровня и т. д. до тех пор, пока на диаграмму не будут нанесены все стрелки, обозначающие факторы, оказывающие заметное влияние на объект анализа. Каждый фактор более низкого уровня будет являться следствием по отношению к причине более высокого уровня [30].

Таким образом, для данного проекта построена диаграмма Исикавы (рис. 11).

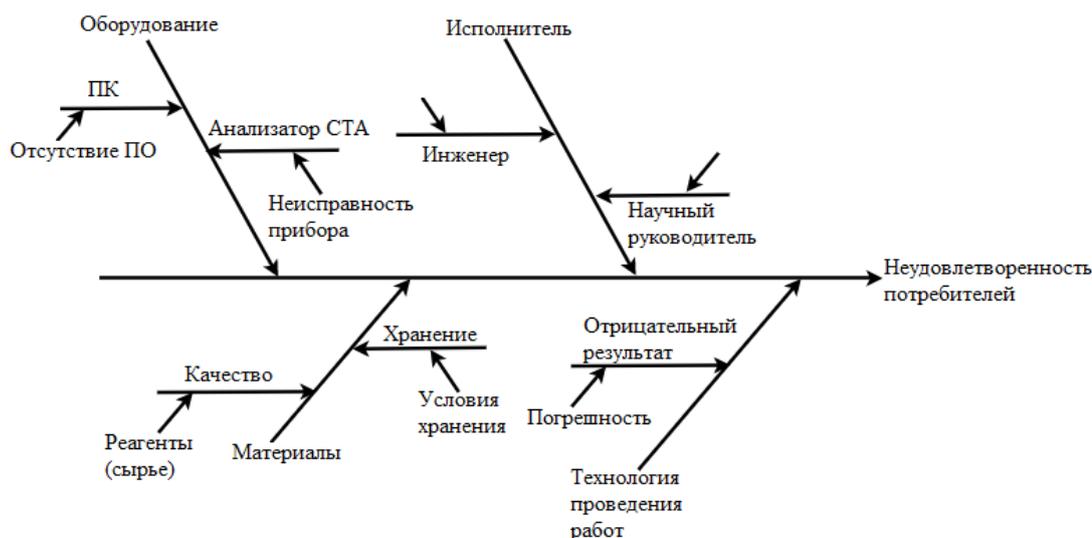


Рисунок 11 – Причинно-следственная диаграмма

4.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Таблица 2 содержит показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта.

Таблица 2 - Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	Определен имеющийся научно-технический задел	3	4
2	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	5
3	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	5
5	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	4
6	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	4	4
7	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	5	5
8	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	4	4
9	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	4	5
10	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	4	5
11	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	3	4
12	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	4	4
13	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	5
14	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	4	4

15	Проработан механизм реализации научного проекта	4	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	59	66

При проведении анализа по таблице 1, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При этом система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется как суммарное количество баллов по каждому направлению. Суммарное значение позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Так, если суммарное значение получилось от 75 до 60, то такая разработка считается перспективной, а знания разработчика достаточными для успешной ее коммерциализации. Если от 59 до 45 – то перспективность выше среднего. Если от 44 до 30 – то перспективность средняя. Если от 29 до 15 – то перспективность ниже среднего. Если 14 и ниже – то перспективность крайне низкая.

По результатам оценки можно сделать вывод, что данный проект имеет перспективность выше средней. Дальнейшему улучшению проекта необходимы положительные заключения эксперта, для определения объемов и поиска инвестирования. Уровень имеющихся знаний у разработчика является достаточно высоким.

4.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

При коммерциализации научно-технических разработок продавец (а это, как правило, владелец соответствующих объектов интеллектуальной собственности), преследует вполне определенную цель, которая во многом зависит от того, куда в последующем он намерен направить (использовать, вложить) полученный коммерческий эффект. Это может быть получение средств для продолжения своих научных исследований и разработок (получение финансирования, оборудования, уникальных материалов, других научно-технических разработок и т.д.), одноразовое получение финансовых ресурсов для каких-либо целей или для накопления, обеспечение постоянного притока финансовых средств, а также их различные сочетания[31].

При этом время продвижения товара на рынок во многом зависит от правильности выбора метода коммерциализации. Задача данного раздела магистерской диссертации – это выбор метода коммерциализации объекта исследования и обоснование его целесообразности. Для того чтобы это сделать необходимо ориентироваться в возможных вариантах.

Выделяют следующие методы коммерциализации научных разработок [31]:

1. Торговля патентными лицензиями, т.е. передача третьим лицам права использования объектов интеллектуальной собственности на лицензионной основе. При этом в патентном законодательстве выделяющие виды лицензий: исключительные (простые), исключительные, полные лицензии, сублицензии, опционы.

2. Передача ноу-хау, т.е. предоставление владельцем ноу-хау возможности его использовать другим лицом, осуществляемое путем раскрытия ноу-хау.

3. Инжиниринг, как самостоятельный вид коммерческих операций, предполагает предоставление на основе договора инжиниринга одной стороной, именуемой консультантом, другой стороне, именуемой заказчиком,

комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг, связанных с проектированием, строительством и вводом объекта в эксплуатацию, с разработкой новых технологических процессов на предприятии заказчика, усовершенствованием имеющихся производственных процессов вплоть до внедрения изделия в производство и даже сбыта продукции.

4. Франчайзинг, т.е. передача или переуступка (на коммерческих условиях) разрешения продавать чьи-либо товары или оказывать услуги в некоторых областях.

5. Организация собственного предприятия.

6. Передача интеллектуальной собственности в уставной капитал предприятия.

7. Организация совместного предприятия, т.е. объединение двух и более лиц для организации предприятия.

8. Организация совместных предприятий, работающих по схеме «российское производство – зарубежное распространение».

Для данного проекта был выбран метод передачи интеллектуальной собственности в уставной капитал предприятия. Это объясняется тем, что данный проект не базируется на производстве и дальнейшей продаже оборудования, а передачи готового решения (методики) предприятиям, которые в ней нуждаются. Такой способ коммерциализации поможет улучшить и дорабатывать проект, что позволит увеличить клиентскую базу данной разработки.

4.5 Инициация 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 проекта документирует бизнес потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать [31].

4.6 Цели и результаты проекта

Под заинтересованными сторонами проекта понимаются лица или организации, которые активно участвуют в проекте или интересы которых могут быть затронуты как положительно, так и отрицательно в ходе исполнения или в результате завершения проекта. Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Фармацевтические компании	Поведение аналитического сигнала в зависимости от изменения концентрации лекарственного средства на графитовом электроде и разработка основных параметров определения в лекарственных средах.
Медицинские учреждения	Алгоритм методики вольтамперометрического определения по аналитическому сигналу золота в лекарственных препаратах.
Диагностические центры	Экспрессность методики для определения биообъектов в биологических средах (кровь, моча, слюна).

В таблице 4 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 4 - Цели и результат проекта

Цели проекта:	Разработать алгоритм методики вольтамперометрического определения Галодифа на золото-графитовом электроде.
Ожидаемые результаты проекта:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рабочая методика вольтамперометрического определения Галодифа на золото-графитовом электроде. 2. Отчет о результате тестирования. 3. Методическая документация к методике.
Критерии приемки результата проекта:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прием методики идет только внутри команды проекта. Рабочая методика должна соответствовать требованиям и выполнять необходимые задачи. 2. Отчет должен содержать все недостатки системы, предъявленные заказчиком.

	3. Методические указания описывают возможности разработанной методики.
Требования к результату проекта:	Требование:
	Разработанная методика должна соответствовать всем требованиям заказчика.
	Подготовка методических указаний по использованию возможностей данной методики

4.7 Организационная структура проекта

На данном этапе работы необходимо решить следующие вопросы: кто будет входить в рабочую группу данного проекта, определить роль каждого участника в данном проекте, а также прописать функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте.

Таблица 5 - Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Научный руководитель	Отвечает за реализацию проекта	Распределяет ресурсы и координирует деятельность участников проекта	1990
2	Инженер (магистрант)	Исполнение проекта	Выполнение отдельных работ по проекту	2988
ИТОГО:				4978

4.8 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а так же «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта.

Таблица 6 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/допущения
3.1. Бюджет проекта	1 813 770.88 руб.
3.1.1. Источник финансирования	Венчурные фонды

3.2. Сроки проекта:	01.09.17–30.08.2019
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	09.09.17
3.2.2. Дата завершения проекта	01.09.2019
3.3. Прочие ограничения и допущения*	-

4.9 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

4.10 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта. ИСР для данного проекта изображена на рисунке 12.

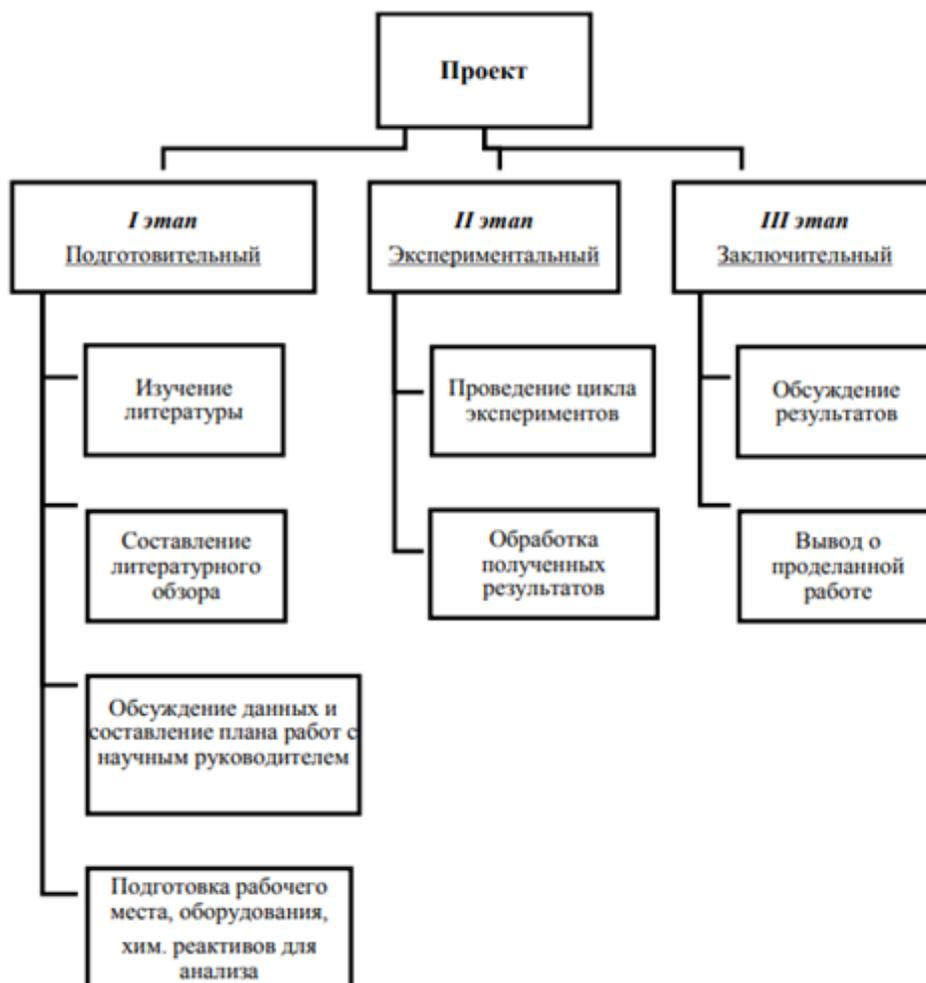


Рисунок 12 – Иерархическая структура работ проекта

4.11 Контрольные события проекта

Таблица 7 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Литературный обзор	02.09.17	Подпись руководителя
2	Патентный поиск	20.05.18	Отчет о проведенном поиске
3	Анализ рынка	02.09.18	Отчет о проведенном поиске
4	Экспериментальная часть	17.10.18	Отчет о полученных результатах
5	Составление отчета	05.05.19	Согласование и подпись руководителя

4.12 План проекта

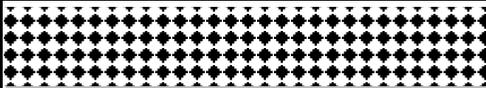
В рамках планирования научного проекта построен календарный и сетевой графики проекта. Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. График построен в виде таблицы 9 с разбивкой по месяцам за период времени выполнения научного проекта. Работы на графике выделены различной штриховкой в зависимости от исполнителей, ответственных за работу.

Таблица 8 – Календарный план проекта

Код работы (из ИСР)	Название	Длительность, дней	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1	Получение задания	1	01.09.2017	02.09.2017	Сильченко А.Ю.
2	Сбор литературы	135	02.09.2017	15.01.2018	Сильченко А.Ю.
3	Анализ данных	123	16.01.2018	19.05.2018	Слепченко Г.Б. Сильченко А.Ю.
4	Проведение патентных исследований	36	20.05.2018	25.06.2018	Сильченко А.Ю.
5	Проведение литературного обзора	12	20.05.2018	01.06.2018	Сильченко А.Ю.
6	Подготовка отчёта о патентных	68	25.06.2018	01.09.2018	Сильченко А.Ю.

	исследованиях				
7	Подготовка отчёта о литературном обзоре	30	01.06.2018	01.07.2018	Сильченко А.Ю.
8	Принятие решения о дальнейших исследованиях	1	01.09.2018	02.09.2018	Слепченко Г.Б.
9	Сбор данных для анализа рынка	29	02.09.2018	01.10.2018	Сильченко А.Ю.
10	Подготовка отчета об анализе рынка	8	01.10.2018	09.10.2018	Сильченко А.Ю.
11	Принятие решения о дальнейших исследованиях	1	09.10.2018	10.10.2018	Слепченко Г.Б.
12	Подготовительные работы к проведению эксперимента	7	10.10.2018	17.10.2018	Слепченко Г.Б.
13	Проведение эксперимента	200	17.10.2018	05.05.2019	Сильченко А.Ю.
14	Составление отчёта о проведённых исследованиях	7	05.05.2019	12.05.2019	Сильченко А.Ю.
15	Согласование результатов с научным руководителем	3	12.05.2019	15.05.2019	Слепченко Г.Б. Сильченко А.Ю.

Условные обозначения таблицы 9

Научный руководитель и магистрант	Научный руководитель	Магистрант
		

Сетевой график – графическое отображение комплекса работ по теме с установленными между ними взаимосвязями.

Составление сетевого план-графика основывается на методе критического пути. Критический путь представляет собой полный путь, имеющий наибольшую продолжительность. Метод критического пути дает возможность варьировать сроками выполнения работ, не лежащими на критическом пути.

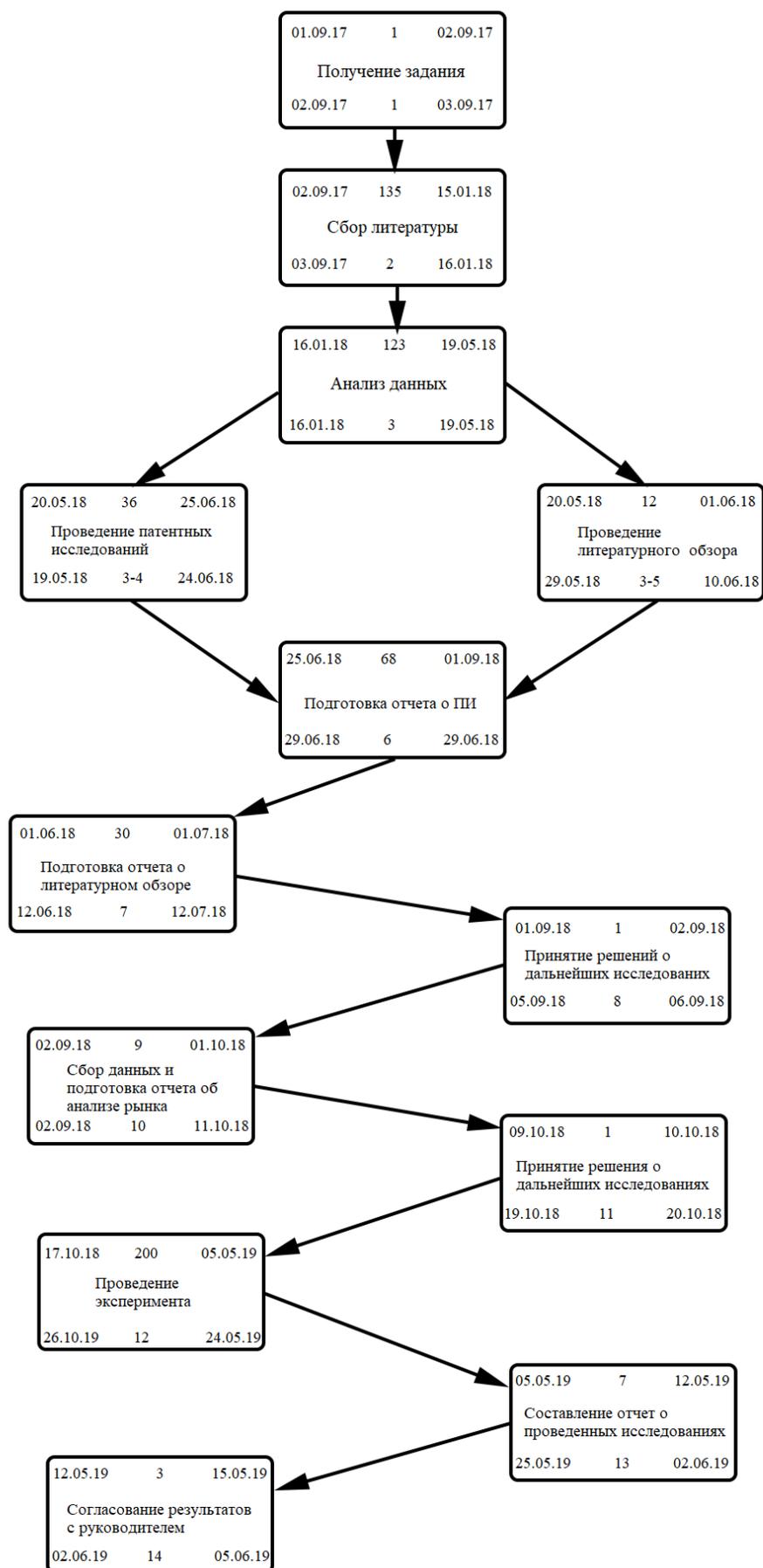


Рисунок 13 – Сетевой план-график проекта

Прямой проход по сети. Раннее начало каждой работы можно определить, двигаясь по графику слева направо. Всякая первая работа может начаться в момент $t=0$. В точке «схождения» нескольких работ (например, работа 4) отражается самое позднее завершение всех работ, предшествующих данной точке. Тогда раннее начало последующей работы определяется максимальной из сумм раннего начала предшествующей работы и продолжительности этой же работы:

$$t_{\text{рн}}(j) = \max[t_{\text{рн}}(i) + T(i)] ,$$

где $t_{\text{рн}}(j)$ – раннее начало последующей работы;

$t_{\text{рн}}(i)$ – раннее начало предшествующей работы;

$T(i)$ – продолжительность выполнения i -ой работы в календарных днях.

Раннее окончание работы рассчитывается по формуле:

$$t_{\text{по}}(i) = t_{\text{рн}}(i) + T(i) ,$$

Критический путь – максимальное время выполнения работ по всей теме в целом:

$$T_{\text{кр}} = T[L_{\text{max}}(1, \text{зав.})] ,$$

где $L_{\text{max}}(1, \text{зав.})$ – максимальный путь от первой работы до завершающей.

Следует учесть, что раннее начало завершающей работы сети принимают равным ее позднему началу:

$$t_{\text{рн}}(\text{зав.}) = t_{\text{пн}}(\text{зав.}) ,$$

а раннее окончание завершающей работы сети принимают равным ее позднему окончанию:

$$t_{\text{по}}(\text{зав.}) = t_{\text{по}}(\text{зав.}) .$$

Обратный проход по сети. Определение поздних сроков работ начинается с завершающей работы и ведется строго в обратном порядке, приближаясь к начальной работе.

Позднее начало каждой работы можно определить, двигаясь по графику справа налево. В точке «схождения» нескольких работ используется самое раннее время завершения из входящих в нее работ:

$$t_{\text{пн}}(i) = \min t_{\text{пн}}(j) - T(i),$$

где $t_{\text{пн}}(i)$ – позднее начало i -ой работы;

$\min t_{\text{пн}}(j)$ – минимальная величина позднего начала j -ой работы;

$T(i)$ – продолжительность выполнения i -ой работы в календарных днях.

Позднее окончание работы рассчитывается с учетом точки «схождения» нескольких работ по следующей формуле:

$$t_{\text{по}}(i) = \min t_{\text{пн}}(j),$$

где $t_{\text{по}}(i)$ – позднее окончание i -ой работы;

$\min t_{\text{пн}}(j)$ – минимальная величина позднего начала работ, приходящихся на точку «схождения» i -ой работе.

Расчет резервов и времени работы. Резерв времени полного пути. Его величина показывает, на сколько в сумме могут быть увеличены продолжительности работ, принадлежащих полному пути:

$$R(L_n) = T_{\text{кр}} - T(L_n)$$

где $T_{\text{кр}}$ – продолжительность критического пути;

$T(L_n)$ – продолжительность любого другого пути.

Полный резерв времени работы означает, что эта работа может начаться позднее, чем указано датами раннего начала. Использование этого резерва на одной из работ, аннулирует полные резервы времени всех остальных работ, лежащих на этом пути:

$$R_{\text{п}}(i) = \min t_{\text{пн}}(j) - t_{\text{по}}(i),$$

где $\min t_{\text{пн}}(j)$ – минимальное позднее начало последующих работ, приходящихся на точку «схождения» к предшествующей работе;

$t_{\text{по}}(i)$ – раннее окончание предшествующей работы.

Продолжительность критического пути больше продолжительности любого другого пути сетевого графика. Полный резерв времени работ критического пути равен нулю.

Свободный резерв времени работы указывает максимальное время, на которое можно увеличить продолжительность отдельной работы или отсрочить ее начало. Он является независимым резервом, т.к. его использование на одной из работ не меняет величины свободных резервов времени остальных работ:

$$R_c(i) = t_{рн}(j) - t_{рн}(i),$$

где $t_{рн}(j)$ – раннее начало последующей работы;

$t_{рн}(i)$ – раннее начало предшествующей работы.

Параметры сетевого графика на рисунке 13. Данные, полученные при расчете параметров, сведены в таблицу 10.

Таблица 10 – Параметры сетевого графика

Название работы	№ раб.	$T_{кал}$	$t_{рн}$	$t_{ро}$	$t_{пн}$	$t_{по}$	$R_{п}$	R_c
Получение задания	1	1	0	0	1	2	1	0
Сбор литературы	2	135	1	2	136	137	1	0
Анализ данных	3	123	136	137	259	260	1	0
Проведение патентных исследований	4	36	259	260	295	296	1	0
Проведение литературного обзора	5	12	259	260	281	282	11	10
Подготовка отчёта о патентных исследованиях	6	68	295	296	368	369	6	5
Подготовка отчёта о литературном обзоре	7	30	281	282	311	314	3	0
Принятие решения о дальнейших исследованиях	8	1	368	369	369	370	1	0
Сбор данных для анализа рынка	9	29	369	370	398	402	4	0
Подготовка отчета об анализе рынка	10	8	398	402	406	413	7	0
Принятие решения о дальнейших исследованиях	11	1	406	413	407	414	7	0
Подготовительные работы к проведению эксперимента	12	7	407	414	414	421	7	0

Проведение эксперимента	13	200	414	421	614	631	17	0
Составление отчёта о проведённых исследованиях	14	7	614	631	621	641	20	0
Согласование результатов с научным руководителем	15	3	621	641	624	644	20	0
Резерв времени полного пути $R(L_n)$	64							
Критический путь $T_{кр}$	619							

4.13 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. Планируемые затраты группируются по статьям, представленным в таблице 11.

Таблица 11 – Группировка затрат по статьям

Вид статьи затрат	Сумма затрат, руб.
Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	22 700
Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	16 482
Основная заработная плата	1 062 481.8
Дополнительная заработная плата	106 248.18
Отчисления на социальные нужды	316 743.8
Научные и производственные командировки	10 000
Оплата работ, выполняемых сторонними организациями предприятиям	10 000
Прочие прямые расходы	-

Накладные расходы	269 115.1
Итого	1 813 770.88

Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам. В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы (3-5% от цены). В эту же статью включаются затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности, тиражирование материалов). Результаты по данной статье сведены в таблице 12.

Таблица 12 – Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Марка, размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Боратный буфер рН=9.18	Производство Россия	1 л.	3750	3750
Галодиф	Производство Россия	1 г.	-	-
Калий хлорид насыщенный	ГОСТ 4234-77	10 мл.	20	20
Графитовый электрод (рабочий)	Производство Россия	1 шт.	780	780
Хлоридсеребрянный электрод (сравнения)	Производство Россия	2 шт.	750	1500
Лабораторная химическая посуда - колбы мерные на 50 и 100 см ³	ГОСТ 1770-74	10 шт.	200	2000
Пипетки, градуированные 5 и 10 см ³	ГОСТ 1770-74	10 шт.	50	500
Стаканы на 50 и 100 см ³	ГОСТ 1770-74	10 шт.	180	1800
Колбы конические на 250 см ³	ГОСТ 1770-74	10 шт.	500	5000
Всего за материалы, руб.				15350
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%), руб.				650
Итого по статье С _м , руб.				16000

В таблицу 13 включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стенов, устройств и механизмов), необходимого для проведения

работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене. При приобретении спецоборудования необходимо учесть затраты по его доставке и монтажу в размере 15% от его цены. Стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного научного проекта и имеющегося в данной научно-технической организации, учитывается в виде амортизационных отчислений.

Таблица 13 - Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.	Амортизационные отчисления за время использования, руб.
1	Анализатор вольтамперометрический СТА	1	149800	-	6241
2	Газовый баллон (азот)	1	6700	6700	-
3	Персональный компьютер	1	20000	-	833
4	Весы аналитические (класс точности 0,0001)	1	65000	-	2708
Итого					16482

Основная заработная плата работников (табл. 14), непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп},$$

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб},$$

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

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d},$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

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

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

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 14).

Таблица 14 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	44	48
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	56	28
- невыходы по болезни	1	1
Действительный годовой фонд рабочего времени	250	274

Таблица 15 – Основная заработная плата

Исполнители	Z_b , руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб.дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	47 104	0.3	0.35	1.3	39 802.88	1783.16	275	490 369
Инженер	26 300	0.3	0.35	1.3	22 223.5	1075.4	532	572 112.8

Таблица 16 – Зарплата исполнителей НТИ

Зарботная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата, руб.	490 369	572 112.8
Дополнительная зарплата, руб.	49 036.9	57 211.28
Зарплата исполнителя, руб.	-	-
Итого по статье $C_{зп}$, руб.	539 405.9	629 324.08

В таблице 16 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:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}}$$

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

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

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

4.14 Организационная структура проекта

Наиболее подходящей для данного проекта была выбрана проектная организационная структура (рис. 14).



Рисунок 14 – Проектная структура проекта

4.15 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности, сведенная в таблицу 17.

Таблица 17 – Матрица ответственности

Этапы проекта	Научный руководитель	Магистрант
Анализ литературных	У	О; И

данных		
Анализ рынка и потенциальных потребителей	У	О; И
Наладка оборудования	У	И
Проведение эксперимента	У; С	О; И
Составление отчета	У	О; И

Степень участия в проекте может характеризоваться следующим образом:

Ответственный (О) – лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход.

Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта.

Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение).

Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

4.16 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта. Для данного проекта план управления коммуникациями приведен в таблице 18.

Таблица 18 – План управления коммуникациями проекта

№п/п	Какая информация передается	Кто передает информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1	Статус проекта	Руководитель проекта	Исполнитель проекта	Ежемесячно (конец периода)
2	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Исполнитель проекта	Участникам проекта	Еженедельно (конец недели)
3	Документы и информация по проекту	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Ежемесячно (конец периода)

4	О выполнении контрольной точки	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Ежемесячно (конец периода)
---	--------------------------------	---------------------	----------------------	----------------------------

4.17 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Информация по данному разделу сведена в таблицу 19.

Таблица 19 – Реестр рисков проекта

№	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска*	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Организационный	Финансирование	2	2	Низкий	Предоставление бизнес плана, консультация у специалистов, получение грантов	Неверно рассчитанный предварительный бюджет
2	Внешний	Рынок	3	3	Средний	Выбор альтернативного рыночного сегмента	Неверно выбранный рыночный сегмент
3	Технический	Технология	1	1	Низкий	Проведение тестирования с участием дополнительных специалистов	Ошибки при тестировании

4.18 План управления контрактами и поставками

Этот план формируется в случае необходимости заключения контрактов для осуществления поставок или работ по проекту. Данные по этому разделу сведены в таблицу 20 и таблицу 21.

Таблица 20 – Требования к объектам контрактов

№	Объект контракта (продукт/услуга)	Требования к продукту/услуге	Требования к срокам поставки	Требования к поставщику/подрядчику
1	Методика вольтамперометрического определения лекарственных препаратов на золото-графитовом электроде	Качественно отлаженная методика с подробным описанием работы	Предоставление в кратчайшие сроки, после заключения договора (контракта)	Обратная связь, методические указания по эксплуатации

Таблица 21 – План закупок проекта

№	Закупаемые материалы/услуги	Количество	Поставщик
1	Анализатор вольтамперометрический СТА	1 шт.	ООО "ИТМ", г. Томск
2	Газовый баллон (азот)	1 шт.	НИ ТПУ
3	Персональный компьютер	1 шт.	НИ ТПУ
4	Весы аналитические (класс точности 0,0001)	1 шт.	НИ ТПУ
5	Графитовый электрод (рабочий)	1 шт.	НИ ТПУ
6	Хлоридсеребряный электрод (сравнения)	2 шт.	НИ ТПУ
7	Боратный буфер рН=9.18	1 л.	НИ ТПУ
8	Лабораторная химическая посуда - колбы мерные на 50 и 100 см ³	10 шт.	НИ ТПУ
9	Пипетки, градуированные 5 и 10 см ³	10 шт.	НИ ТПУ
10	Стаканы на 50 и 100 см ³	10 шт.	НИ ТПУ
11	Колбы конические на 250 см ³	10 шт.	НИ ТПУ

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

Эффективность научного ресурсосберегающего проекта включает в себя социальную эффективность, экономическую и бюджетную эффективность. Показатели общественной эффективности учитывают социально-

экономические последствия осуществления инвестиционного проекта как для общества в целом, в том числе непосредственные результаты и затраты проекта, так и затраты и результаты в смежных секторах экономики, экологические, социальные и иные внеэкономические эффекты.

Показатели экономической эффективности проекта учитывают финансовые последствия его осуществления для предприятия, реализующего данный проект. В этом случае показатели эффективности проекта в целом характеризуют с экономической точки зрения технические, технологические и организационные проектные решения.

Бюджетная эффективность характеризуется участием государства в проекте с точки зрения расходов и доходов бюджетов всех уровней.

Кроме вышперечисленных видов эффективности можно выделить ресурсный эффект (характеризуется показателями, отражающими влияние инновации на объем производства и потребления того или иного вида ресурса), научно-технический (оценивается показателями новизны и полезности) и др.

4.20 Оценка сравнительной эффективности исследования

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

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}},$$

где I_{ϕ}^p - интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i-го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a ,$$

$$I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p ,$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;

a_i – весовой коэффициент i-го параметра;

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

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя приведен в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Способствует росту производительности труда пользователя	0.15	5	4	4
2. Энергосбережение	0.15	4	4	5
3. Достоверность	0.25	5	4	4
4. Удобство в	0.20	4	4	4

эксплуатации				
5.Надежность	0.25	5	3	4
ИТОГО:	1	4.65	3.75	4.15

$$I_{\text{текущий}} = 5 \cdot 0.15 + 4 \cdot 0.15 + 5 \cdot 0.25 + 4 \cdot 0.20 + 5 \cdot 0.25 = 4.65$$

$$I_{\text{аналог 1}} = 4 \cdot 0.15 + 4 \cdot 0.15 + 4 \cdot 0.25 + 4 \cdot 0.20 + 3 \cdot 0.25 = 3.75$$

$$I_{\text{аналог 2}} = 4 \cdot 0.15 + 5 \cdot 0.15 + 4 \cdot 0.25 + 4 \cdot 0.20 + 4 \cdot 0.25 = 4.15$$

Интегральный показатель эффективности разработки ($I_{\text{финр}}^p$) и аналога ($I_{\text{финр}}^a$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{\text{финр}}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p},$$

$$I_{\text{финр}}^a = \frac{I_m^a}{I_{\phi}^a},$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{финр}}^p}{I_{\text{финр}}^a},$$

где $\mathcal{E}_{\text{ср}}$ – сравнительная эффективность проекта; $I_{\text{мэ}}^p$ – интегральный показатель разработки; $I_{\text{мэ}}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Таблица 23 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1	Интегральный финансовый показатель	1	0,998	0,999
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	4.65	3.75	4.15
3	Интегральный показатель эффективности	4.65	3.76	4.15
4	Сравнительная эффективность	1	0.81	0.89

	вариантов исполнения			
--	----------------------	--	--	--

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять и выбрать более эффективный вариант решения поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

Вывод: в результате проведенной работы была спроектирована и создана конкурентоспособная разработка, отвечающая современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения. Бюджет данного проекта рассчитан на 2 года и составил 1 813 770.88 рублей. Все расчеты по денежным средствам сведены в таблицы. Финансирование планируется получить от венчурных фондов для содействий в научной области.

Для данного проекта построена причинно-следственная диаграмма Исикавы, выявлены потенциальные потребители и риски. Составлен сетевой план-график для отображения комплекса работ по теме с установленными между ними взаимосвязями.

Список публикаций студента

1. Сильченко А. Ю. Вольтамперометрическое определение галодифа в лекарственных субстанциях / А. Ю. Сильченко, О. Л. Мезенцева; науч. рук. Г. Б. Слепченко // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XIX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л. П. Кулёва, 21-24 мая 2018 г., г. Томск. — Томск: Изд-во ТПУ, 2018. — [С. 331].
2. Сильченко А.Ю. Совместное вольтамперометрическое определение энантиомерных форм галодифа на золото-графитовом электроде / А.Ю. Сильченко, О.Л. Мезенцева; науч. рук. Г. Б. Слепченко // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л. П. Кулёва, 20-23 мая 2019 г., г. Томск. — Томск: Изд-во ТПУ, 2019. — [С. 331-332].

Приложение I

(справочное)

Chapter 1. Literary Review

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Сильченко Алина Юрьевна		

Консультант школы отделения (НОЦ) ИШПР ОХИ:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Слепченко Г.Б.	Д.Х.Н.		

Консультант – лингвист отделения (НОЦ) школы ШБИП ОИЯ:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Михайлова О.В.			

Chapter 1. Literary Review

1.1 History of discovery and application for Galodif

One of the promising classes of biologically active substances are urea derivatives, due to the low toxicity and a wide range of pharmacological activity. One of these substances is the domestic development, the drug under the trade name – «Halodif», and the full name 1-[(3-chlorophenyl)(phenyl)methyl]urea is synthesized in the REC. Kizhner TPU [1]. The m-chlorobenzhydrylurea compound, subsequently registered as a drug Galodif and studied in a number of other linear and cyclic urea derivatives, showed pronounced anticonvulsant properties in experimental models. Halodif has high anticonvulsant activity with maximum electroshock, corassol, strychnine and camphor convulsions, pronounced central m-cholinolytic and weak n-cholinolytic action, blocks the convulsive action of thiosemicarbazide [1].

The therapeutic dose of the halodif does not change the motor activity and orienting reactions, it was tested on mice, and the results showed that the duration of drug sleep (chloral hydrate, barbamil, hexobarbital) increases in mice, the anti-reserpine action of the reserpine hypothermia test does not occur, there are no manifestations on apomorphine stereotypy, and also does not inhibit the elaborated conditional-defensive reflex. Electroencephalographic analysis revealed the depriving effect of Halodif on the motor region of the cerebral cortex, intralaminar nuclei of the thalamus, the head of the caudate nucleus and the reticular formation of the midbrain. In the mechanism of anticonvulsant action of Galodif, its normalizing effect on the water-electrolyte balance of the brain plays a certain role. Halodif stabilizes the concentration gradient of ions, prevents changes in the membrane permeability and cell membrane potential. The drug inhibits the development of edema-swelling of the brain in epileptiform seizures.

Halodif low toxicity: LD₅₀ (with the introduction of the inside) for mice - 2600 mg per 1 kg of body weight, for rats - more than 4050 mg per 1 kg of body weight, has a greater latitude of therapeutic action. When conducting chronic experiments on rodents, rabbits and dogs, no toxic effect on the functional state of the internal organs was detected [4].

Clinical study of Galodif was conducted in 7 clinics of the CIS countries for 528 patients with epilepsy of various origins. As a result of clinical trials, Galodif has been proven to be an effective anticonvulsant with a wide spectrum of antiepileptic effects. The drug most effectively relieves primary and secondary generalized tonic-clonic seizures. It is also indicated for patients suffering from focal seizures such as Jackson, temporal epilepsy with psychomotor and psychosensory components. Halodif appropriate to appoint patients with epilepsy with residual organic lesions of the central nervous system, in which other drugs are not effective enough. Halodif has a moderate sedative effect with dysthymic and dystrophic phenomena. It is indicated for the treatment of alcoholic epilepsy and the treatment of delirium tremens. The drug is well tolerated and does not cause complications [5,6].

In this way, the derivative of urea drug Galodif has a wide range of pharmacological activity and is safe for long-term use [7].

1.2 Possible methods for the determination of medicinal substances

As of the end of December 2018, more than 2,000 international non-proprietary names of medicinal substances have been registered in the Russian Federation and new tools are being developed and put into practice every year. Quality control of the original substance, excipients and final products is one of the main requirements for the production of medicines. In order to implement this control, analysis methods are used, which are described in general and private pharmacopoeial articles. According to the XIV edition of the Pharmacopoeia of the Russian Federation, the use of the following methods is regulated in relation to medicinal substances and preparations: physical, physicochemical, chemical methods of analysis, biological methods of control. Chemical methods and spectroscopic methods are most often applicable to authenticate. Varieties of chromatographic methods are used to determine the purity of the substance. Titrimetric methods with different variations are used for quantitative [8].

1.3 Determination of drug substances by voltammetry (VA) using modified gold-graphite electrodes

Gold-graphite electrodes are used to determine drug substances. This chapter discusses literature sources that use a gold modified graphite electrode for pharmaceutical media research.

In situ decoration of Au nanoparticles on carbon nitride using a single-source precursor and its application for the detection of tetracycline.

Optimizing hetero structure of nanocomposites holds great potential for making full use of their ability. Herein, gold nanoparticles (AuNPs) were in situ synthesized over the surface of graphitic carbon nitride (g-C₃N₄) via one-step pyrolyzation route using a single source precursor. The precursor of melamine chloroauric (C₃H₆N₆H⁺AuCl₄⁻) was obtained through chemical precipitation reaction between melamine and chloroauric acid. The morphological analysis confirmed the compact contact between Au nanoparticles and g-C₃N₄. Then, the Au-g-C₃N₄ nanocomposites were employed to fabricate electrochemical sensor by modifying glassy carbon electrode (GCE). Electrochemical experiments showed that the Au-g-C₃N₄ exhibited enhanced electrocatalytic activity towards tetracycline oxidation as compared with either pure g-C₃N₄ or Au nanoparticles. Based on cyclic voltammetry (CV) method, the sensor was applied in the detection of tetracycline with a low detection limit of 0.03 μM (S/N = 3) and the linear range of concentration were 0.1–20 μM and 20–200 μM, respectively. Moreover, such an electrochemical sensor demonstrated high stability and good selectivity. Finally, the electrochemical sensor was applied to drug assays and exhibited sufficient precision and accuracy. Therefore, this work paves a new way of preparing g-C₃N₄-based hetero structures and provides an efficient method for the detection of tetracycline in clinical analysis and quality control [13].

Multiplex electrochemical aptasensor for detecting multiple antibiotics residues based on carbon fiber and mesoporous carbon-gold nanoparticles.

We proposed a multiplex electrochemical aptasensor based on a screen-printed carbon electrode (SPCE), which was modified by carbon nanofibers (CNFs) and mesoporous carbon-gold nanoparticles (OMC-AuNPs) for the ultrasensitive detection of kanamycin (KAN) and streptomycin (STR). The designed aptasensor had some characteristics of a high electrochemical conductivity and a high specific surface area

because of rod-like OMC-AuNPs and CNFs. Moreover, CNFs and OMC-AuNPs could be homogeneously and firmly adhered to the surface of SPCE, and complimentary strands of aptamers could also be well immobilized on the surface of the electrode modified with CNFs and OMC-AuNPs. In the absence of KAN and STR, the aptamers bound to their complimentary strands. Upon addition of KAN and STR, the aptamers bound to their targets, which led to the complementary strands released from the aptamers and more changes of current peaks because of the aptamers labelled with CdS and PbS. Under the optimal conditions, this aptasensor showed a high stability and a selectivity toward KAN and STR with limits of detection (LODs) as low as 87.3 and 45.0 pM, respectively. The applicability of the developed aptasensor was successfully assessed by detection of KAN and STR in a spiked milk sample without any interference from the sample matrix. It is expected that the proposed aptasensor can be easily detect residues of other antibiotics in milk by replacing different aptamers [15].

Gold nanoparticles/f-MWCNT nanocomposites modified glassy carbon paste electrode as a novel voltammetric sensor for the determination of cyproterone acetate in pharmaceutical and human body fluids.

In this work, a novel voltammetric sensor was fabricated by the decoration of carboxylated multi-walled carbon nanotubes (f-MWCNT) with gold nanoparticles (AuNPs) using glassy carbon paste (GCP) as a cross linker (AuNPs/f-MWCNT/GCPE) for determination of cyproterone acetate (CPA) drug. Electrochemical behavior and the surface characterization of the AuNPs/f-MWCNT/GCPE were investigated using scanning electron microscopy (SEM), cyclic voltammetry (CV) and square wave voltammetry (SWV). The modified electrode showed a distinctive cathodic response towards CPA using SWV in phosphate buffer medium (pH 5.0) with a considerable enhancement peak current (42 μA) compared to the bare GCPE (4 μA). Under the optimum conditions, the SWV peak current of CPA increased linearly with its concentration at the range of 9.90×10^{-8} to 1.15×10^{-5} M with a detection limit of 1.66×10^{-8} M (6.92 ng/mL) and calculated sensitivity of $92.93 \mu\text{A} \mu\text{M}^{-1} \text{cm}^{-2}$. The modified electrode displayed anti-interference ability

against the physiological common interferents (i.e. ascorbic acid, uric acid, alanine, cysteine, glucose, citric acid, uracil, and serine). Furthermore, the fabricated electrochemical sensor displays a high sensitivity, good reproducibility, and long-term stability and it was effectively applied for the determination of CPA in pharmaceutical products (Androcur) and in human blood serum and urine samples [16].

Gold nanoparticles decorated poly-melamine modified glassy carbon sensor for the voltammetric estimation of domperidone in pharmaceuticals and biological fluids.

The electrochemical response of an unmodified glassy carbon (GCE), poly-melamine/GCE and gold nanoparticle (AuNP)/poly-melamine/GCE is compared in the present protocol for the sensitive and selective determination of domperidone (DOM). The AuNPs were synthesized in the laboratory and characterized using UV-visible spectroscopy and Transmission Electron Microscopy (TEM). Melamine was electropolymerized onto the glassy carbon surface using cyclic voltammetry and was investigated using Field Emission Scanning Electron Microscopy (FE-SEM) and Electrochemical Impedance Spectroscopy (EIS). The AuNP/poly-melamine/GCE exhibited the best electrochemical response among the three electrodes for the electro-oxidation of DOM, that was inferred from the EIS, cyclic and square wave voltammetry. The modified sensor showed a sensitive, stable and linear response in the concentration range of 0.05-100 μM with a detection limit of 6 nM. The selectivity of the proposed sensor was assessed in the presence of high concentration of major interfering molecules as xanthine, hypoxanthine, and uric acid. The analytical application of the sensor for the quantification of DOM in pharmaceutical formulations and biological fluids as urine and serum was also investigated and the results demonstrated a recovery of >95% with R.S.D of <5% [17].

A gold nanoparticles - Graphene based electrochemical sensor for sensitive determination of nitrazepam.

A new nanoplatform based on reduced graphene oxide decorated with electrochemically generated gold nanoparticles was developed for sensitive and

selective determination of nitrazepam. This nanostructure was characterized by Fourier transform infrared spectroscopy, atomic force microscopy, scanning electron microscopy coupled with energy dispersive X-ray spectroscopy and electrochemical methods. The synergic effect of the two nanomaterials gives an electrode platform with a high surface area, good conductivity and excellent catalytic properties. The sensor exhibited a wide linear range (0.5 μM –400 μM), low limit of detection (0.166 μM), excellent sensitivity, good selectivity, and high stability for nitrazepam determination in serum and a pharmaceutical formulation with excellent recovery rates (99%–102.4%) [21].

An investigation of digoxin by cyclic voltammetry using gold and silver solid electrodes and chemometric analysis.

Digoxin, one of the main cardiac glycosides medication, has shown to have a strong analytical response under investigation by voltammetric analysis using mercury electrodes, achieving nanomole sensitivity. In this study we investigated the suitability of solid electrodes as gold and silver electrodes in voltammetric analysis of this active pharmaceutical ingredient. The scope of the investigation was to evaluate if the use of these solid electrodes, more practical and especially less dangerous, under an operative and environmental aspects could represent a valid further possibility to add to the use of the mercury ones. Both of the solid electrodes have been tested at different pH of 5, 7.4, 10, and 11. PCA analysis has been performed and specific responses achieved. Micromole sensitivity has been achieved for both of the electrodes, showing that the use of these sensors could represent a preliminary analytical approach when the more accurate alternative choice is not necessary, being more practical and less environmental impacting than using mercury [22].

Voltammetric determination of sumatriptan based on a graphene/gold nanoparticles/Nafion composite modified glassy carbon electrode.

A mixture of graphene oxide and tetrachloroauric acid was electrochemically co-reduced directly on a glassy carbon electrode (GCE) surface via cyclic voltammetry so as to form a graphene (Gr)-gold nanoparticles (AuNP) composite. This nanocomposite was then coated with nafion (NAF) film so as to form

Gr/AuNP/NAF/GCE. Sumatriptan (SUM) is a drug belonging to the triptan class, used for the treatment of migraine headaches. In this work, an electrochemical method based on the adsorptive stripping differential pulse voltammetry (AdSDPV) employing Gr/AuNP/NAF/GCE has been proposed for the subnanomolar determination of SUM. Characterization of the electrode material has been carried out by UV-visible spectrophotometry, X-ray diffraction and scanning electron microscopy. Also the electrode surface has been characterized by means of cyclic voltammetry, electrochemical impedance spectroscopy, chronocoulometry. By employing Gr/AuNP/NAF/GCE at pH 7.0 phosphate buffer, a 20-fold enhancement in the AdSDPV signal was observed as compared to GCE. Under the optimized conditions, I_p (μA) was proportional to the SUM concentration in the range of 1.0×10^{-6} – 4.12×10^{-5} M ($R^2=0.9991$) and 2.14×10^{-9} – 1.0×10^{-6} M ($R^2=0.9954$) with a detection limit ($3 \times \text{SD}/s$) of 7.03×10^{-10} M. The practical analytical utilities of the modified electrode were demonstrated by the determination of SUM in pharmaceutical formulations, human urine and blood serum samples. This proposed method was validated by HPLC and the results are in agreement at the 95% confidence level [23].

1.4 Methods for determination of urea derivatives

In recent years, the range of application of certain urea derivatives has significantly expanded. Further, more detailed study allowed us to establish some relationship between their structure and the nature of the physiological action.

We have studied articles on methods for the determination of urea and its derivatives. A large amount of literature is devoted to chromatographic methods of analysis. Electrochemical methods for the determination of urea derivatives are less common.

One of the promising methods in pharmaceutical analysis is the thin layer chromatography method; it is universal, informational, accessible and does not require sophisticated equipment.

Methods of spectroscopy, high performance liquid chromatography or capillary electrophoresis are most often used for analysis in biological fluids.

In studies of urea derivatives, the methods of UV-spectrometry and TLC are often used, described in a number of works by both domestic and foreign authors. However, most often, these works are devoted either to the analysis of these compounds in a mixture with medicinal substances of other chemical classes, or to research to study the pharmacokinetic and chemical-toxicological parameters [24].

Antiepileptic drugs were determined using high performance liquid chromatography. It took a preliminary liquid-liquid extraction and subsequent modification by chromatographic separation and ultraviolet detection using a wavelength of 200 nm. With 90-100% extraction sensitivity - 4-8 ng.

Also, Galodif himself was investigated by high performance liquid chromatography in a medicinal environment. HPLC chromatograms were recorded on a Millipore Waters liquid chromatograph, which was equipped with a Lambda-Max-481 UV detector and Waters-740 integrator (USA). At a detection wavelength of 265 nm and a detector sensitivity of 0.05 units. optical density on the scale. A U6K injector with a 25 μ l metering loop was used to enter the samples. The separation of the compounds was carried out on a 200 / 3.2 mm column, which was filled with Hypersil C18 sorbent, the particle size of the sorbent was $dp = 5 \mu$ m with a precolumn 60 / 4.6 mm, using Silasorb SPH C18 sorbent, its particle size was $dp = 6 \mu$ m. Using spectrophotometer Specord M-40 (Germany), UV absorption spectra of solutions were recorded, the concentration was 0.040 mmol/l.

In order to determine urea derivatives in the method of high performance liquid chromatography with ultraviolet detection in biological objects such as urine, blood and bile, eluents were used: 1-0.1% solution of trifluoroacetic acid diluted with distilled water, 2-0.1% solution of trifluoroacetic acid in acetonitrile. The analysis was carried out in an eluent gradient of 2, at a flow rate of 150 μ l / min. The combination of chloroform extracts of sour and basic substances has become a feature of sample preparation.

Also, to determine the trace amounts of urea and glucose in aqueous solutions, there are methods of single-beam and two-beam spectroscopy in the region of 5000-4000 cm^{-1} [8].

The spectrophotometric method was used to determine the content of iron and biuret, while the nitrogen content was determined by the method of titration after distillation and subsequently by the formaldehyde method. At the end of the experiment, it can be concluded that the titration method turned out to be more accurate in determining nitrogen [25].

Urea derivatives were determined by gas-liquid chromatography in liver tissue. The study was carried out using a N-AW – DMCS chromatron sorbent glass column (0.17–0.2 μm), length was 3 m, and diameter was 3 mm, as a stationary phase 5% silicone SE-30, nitrogen carrier, the feed rate was 60 ml / min, the detector - electron-capture. The temperature of the column 1000C, detector and evaporator 2600C. Data on the detection limit: $C_{\text{min}} = 1.5 \mu\text{g} / \mu\text{l}$, $S = 1.39$, for barbamyl: $C_{\text{min}} = 0.5 \mu\text{g} / \mu\text{l}$, $S = 3.87$.

An automated dispersion liquid-liquid microextraction was developed in the extensive mode using the bis [(trifluoromethane) sulfonyl] imide 1 octyl-3-methylimidazolium ionic liquid. The process involved taking a sample of water, injecting an ion exchange solvent, separating the phases of the emulsified solution, elution of the remaining phase and collecting the eluent into the vessels. After extraction of benzoyl urea insecticides from water, they were determined by HPLC with diode array detection. Under optimal conditions, the reproducibility of data was 80–89%, and the relative standard deviations were <8.6%. GG is linear in the concentration range of 2–500 ng / ml with missile defense 0.16–0.45 ng / ml. A large number of samples can be extracted simultaneously, which facilitates the process of sample preparation [26].

A method for obtaining a new magnetic sorbent based on nanoporous carbon is described. The possibility of its use for solid-phase extraction of a number of herbicides based on phenylurea is shown. The method was used in the concentration of herbicides monuron, isoproturon, fyturon and buturon when they were determined by liquid chromatography with detection limits in the interval 0.17–0.46 ng / g [27].

According to the validation report of the analytical procedure for the quantitative determination of the active substance by HPLC, the following validation characteristics were evaluated: specificity, linearity and range of application,

accuracy, accuracy (repeatability and laboratory accuracy), reliability and suitability of the chromatographic system. Experimental studies conducted lead to the following conclusions:

1. The test for the specificity of AM for quantification of Halodif showed that the retention time of the Halodif peak on the chromatograms of the solutions of the samples of LP Halodif tablets 100 mg, MS and CO Galodif coincides. The chromatographic characteristics of the peak of Galodif do not go beyond the limits of permissible values, this indicates that the used excipients in the preparation do not interfere with the quantitative determination of Halodif.

2. When evaluating the linearity of AM for quantifying Halodif, it was found that the dependence of the found Galodif concentration on the MS was linear in the range of 80–120% of the nominal amount in one tablet. The square of the linear regression correlation coefficient is 0.9996, which is higher than the critical value of 0.99.

3. When evaluating the correctness of AM for Halodif's quantitative determination, a recovery percentage was calculated, which ranges from 99.28% to 99.93%, which is less than the critical values $100 \pm 3\%$.

4. An evaluation of the accuracy of AM for the quantitative determination of Halodif showed that the calculated values of the relative standard deviation range from 0.17% to 0.47% (repeatability) and from 0.40% to 0.45% (intralaboratory accuracy). These figures are below the critical value of 2.0%, therefore, the developed AM is accurate and correct in the recommended range of application.

5. As a result of studying the AM reliability of quantifying Halodif, it was found that a 10% increase in temperature leads to an increase in the Galodif peak area by 0.37%, a 10% decrease in the speed of the mobile phase leads to an increase in the Halodif peak area by 1.15%, while the chromatographic characteristics of the peak Halodif satisfy the criteria for suitability of the chromatographic system. Thus, fluctuations in temperature and velocity of the mobile phase do not affect the results of the analysis.

6. The test verifying the suitability of the chromatographic system showed that the chromatographic characteristics of the Halodif peak satisfy the criteria of suitability, AM Halodif's quantitative determination has high efficiency and gives stable results, as evidenced by the values of the relative standard deviation of the peak area ranging from 0.45% to 0.47%.

Thus, it has been experimentally proved that AM quantitative determination of the active substance by HPLC in the LP Galodif tablets 100 mg, included in the draft FSP according to the results of the obtained validation characteristics is suitable for assessing the quality of the LP [28].

Halodiff was investigated by nuclear magnetic resonance (NMR). For the analysis of the Galodif molecule, the ^1H NMR spectrum was predicted, with a complete description. The molecule has 10 protons, however, 6 are equivalent, therefore, 4 peaks are observed on the PMR spectrum. The minimum value of chemical shifts 5.45 and 6.46 show the arrangement of protons in nitrogen. The presence of chemical shifts in the range of 7 to 8.5 indicates the presence of an aromatic ring. The shift of the electron density by the Cl atom due to the acceptor effect is proved by an increase in the chemical shift values in comparison with the benzene ring that does not contain halogen. Full spectrum description ^1H (DMSO, 300 MHz), δ , м.д.: 5.60 (2H, s, NH₂), 5.90(1H, d, J=8.7 Hz, CH), 7.00(1H, d, J=8.4 Hz, NH), 7.21-7.38(6H, m, Ar). $(5.887-5.858)*300=8.7$ Hz; $(7.051-7.023)*300=8.4$ Hz [29].

Also, the Halodiff molecule was studied by IR spectroscopy. Using the Cary 630 FTIR FTIR spectrometer, the real Galodif spectrum was obtained using the ATR method [30].

The characteristic bands of the IR spectrum of the Halodif molecule are presented in Table 1.

Table 1 - The bands of the IR spectrum of the Halodif molecule

Functional group	Absorption frequency, cm^{-1}	Oscillation type, (ν/δ), intensity
N-H	3438;3343	ν , weak
C-H (aromatics)	3078, 3072, 3066	ν , weak
C=O	1890	ν , strong

C=C (aromatics)	1543, 1536 (+overtones)	ν , weak
C-N	1428	δ , weak
C=O	1380	δ , weak
C=C	1372	δ , weak
C-Cl	733	

In the spectrum, in addition to the described absorption bands in Table 1, there are: 1) a doublet in the range of wave values 3438-3343 cm^{-1} , corresponding to the stretching vibrations of the amino group; 2) In this spectrum, overtones (1950-1750 cm^{-1}) are more pronounced, preceding the C = C peaks (aromatics) of 1608 cm^{-1} .

In this article, the voltammetric behavior of tetramethylurea (TMM), dissolved in aqueous solutions of HClO_4 and H_2SO_4 , on polycrystalline gold was studied. Two surface redox processes were found in the potential range (E) $-0.1 \leq E \leq -0.3$ and $0.7 \leq E \leq 0.8$ V (oe). These processes should include the participation of TMM adsorbates. The redox process in the interval E from -0.1 to -0.3 V can be associated with the TMM electrosorption. The absence of the IR bands of these adsorbates is consistent with the flat, almost parallel adsorption of TMM molecules on Au. At $0.4 \leq E \leq 0.8$ V, electrochemical and spectral data indicate anodic formation of the Au-TMM complex and tetramethylformamidinium disulfide (TMFDS_2^+) ions through Au (TMM) + adsorbates. The kinetics of the formation of the soluble Au-TMM ion complex is controlled by diffusion, and the formation of TMFDS_2^+ ions occurs in an irreversible process with $\partial E / \partial \lg I = 0.120$ V at 298 K. At $E > 1.2$ V, electro-oxidation of TMM and TMFDS_2^+ gives CO_2 , sulfate ions and carbonyl-containing compounds, as shown by IR spectra. These reactions involve oxygen-containing adsorbates formed during the electro-oxidation of water on Au [32].

In order to detect urea, an electrochemical sensor was developed; its detection limit is 2 μM . Also, in this method, a gold electrode was used that was modified by gold nanoparticles introduced into 3- (trimethoxysilyl) propyl methacrylate [33].

The methods of CVA and impedancemetry are applied to the study of urea electrosorption in 0.1 M NaOH on Pt (III). The obtained data are discussed taking into account the possible involvement of the so-called ionic interactions between the chemisorbed and OH-electrolyte particles [34].

A method for the determination of hydroxyurea was developed, cyclic voltammetry with linear potential sweep and differential pulse voltammetry was used. The mechanism of hydroxyurea oxidation was investigated depending on the pH value, and the dependencies of the oxidation current on pH, concentration, type of buffer solution, and frequency of sweep were investigated. In the range of 0.01-1.0 mM, the current measured by differential pulse voltammetry is linearly proportional to the concentration of hydroxyurea. The detection limit is 7.89 μM .