



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа природных ресурсов

Направление подготовки Химическая технология 18.03.01

ООП/ОПОП Аналитический контроль в химической промышленности

Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

Тема работы
Разработка нового электрохимического сенсора для контроля ловастатина и золедроновой кислоты

УДК 543.55[615.244+615.277.3:612.75]

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д93	Юленков Николай Петрович		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Слепченко Галина Борисовна	д-р хим. наук		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Меньшикова Екатерина Валентиновна	канд. филос. наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Гуляев Миллий Всеволодович	—		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП/ОПОП, должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ	Короткова Елена Ивановна	д-р хим. наук		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП/ОПОП
«Аналитический контроль в химической промышленности»

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач
УК(У)-2	Способен определять круг задач в рамках поставленной цели и выбирать оптимальные способы их решения, исходя из действующих правовых норм, имеющихся ресурсов и ограничений
УК(У)-3	Способен осуществлять социальное взаимодействие и реализовывать свою роль в команде
УК(У)-4	Способен осуществлять деловую коммуникацию в устной и письменной формах на государственном языке Российской Федерации и иностранном(-ых) языке(-ах)
УК(У)-5	Способен воспринимать межкультурное разнообразие общества в социально-историческом, этическом и философском контекстах
УК(У)-6	Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни
УК(У)-7	Способен поддерживать должный уровень физической подготовленности для обеспечения полноценной социальной и профессиональной деятельности
УК(У)-8	Способен создавать и поддерживать безопасные условия жизнедеятельности, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций
УК(У)-9	Способен проявлять предприимчивость в практической деятельности, в т.ч. в рамках разработки коммерчески перспективного продукта на основе научно-технической идеи
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способность и готовность использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности
ОПК(У)-2	Готовность использовать знания о современной физической картине мира, пространственно-временных закономерностях, строении вещества для понимания окружающего мира и явлений природы
ОПК(У)-3	Готовность использовать знания о строении вещества, природе химической связи в различных классах химических соединений для понимания свойств материалов и механизма химических процессов, протекающих в окружающем мире
ОПК(У)-4	Владение пониманием сущности и значения информации в развитии современного информационного общества, осознания опасности и угрозы, возникающих в этом процессе, способностью соблюдать основные требования информационной безопасности, в том числе защиты государственной тайны
ОПК(У)-5	Владение основными методами, способами и средствами получения, хранения, переработки информации, навыками работы с компьютером как средством управления информацией
ОПК(У)-6	Владение основными методами защиты производственного персонала и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий

Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способность и готовность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Готовность применять аналитические и численные методы решения поставленных задач, использовать современные информационные технологии, проводить обработку информации с использованием прикладных программных средств сферы профессиональной деятельности, использовать сетевые компьютерные технологии и базы данных в своей профессиональной области, пакеты прикладных программ для расчета технологических параметров оборудования
ПК(У)-3	Готовность использовать нормативные документы по качеству, стандартизации и сертификации продуктов и изделий, элементы экономического анализа в практической деятельности
ПК(У)-4	Способность принимать конкретные технические решения при разработке технологических процессов, выбирать технические средства и технологии с учетом экологических последствий их применения
ПК(У)-5	Способность использовать правила техники безопасности, производственной санитарии, пожарной безопасности и нормы охраны труда, измерять и оценивать параметры производственного микроклимата, уровня запыленности и загазованности, шума, и вибрации, освещенности рабочих мест
ПК(У)-6	Способность налаживать, настраивать и осуществлять проверку оборудования и программных средств
ПК(У)-7	Способность проверять техническое состояние, организовывать профилактические осмотры и текущий ремонт оборудования, готовить оборудование к ремонту и принимать оборудование из ремонта
ПК(У)-8	Готовность к освоению и эксплуатации вновь вводимого оборудования
ПК(У)-9	Способность анализировать техническую документацию, подбирать оборудование, готовить заявки на приобретение и ремонт оборудования
ПК(У)-10	Способность проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа
ПК(У)-11	Способность выявлять и устранять отклонения от режимов работы технологического оборудования и параметров технологического процесса
ДПК(У)-1	Способность планировать и проводить химические эксперименты, проводить обработку результатов эксперимента, оценивать погрешности, применять методы математического моделирования и анализа при исследовании химико-технологических процессов
ДПК(У)-2	Готовность изучать научно-техническую информацию, отечественный и зарубежный опыт по тематике исследования



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа природных ресурсов

Направление подготовки Химическая технология 18.03.01

ООП/ОПОП Аналитический контроль в химической промышленности

Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

Период выполнения _____ (осенний / весенний семестр 2022/2023 учебного года)

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

Обучающийся:

Группа	ФИО
2Д93	Юленков Николай Петрович

Тема работы:

Разработка нового электрохимического сенсора для контроля ловастатина и золедроновой кислоты

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
10.02.2023г.	Литературный обзор по теме исследования	10
05.03.2023г.	Проведение эксперимента	10
26.03.2023г.	Обсуждение результатов эксперимента	10
02.04.2023г.	Составление заключения по полученным результатам исследования	10
05.03.2023г.	Проведение эксперимента	10
30.05.2023г.	Разработка разделов «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение», «Социальная ответственность»	10
01.06.2023г.	Оформление ВКР	10
15.06.2023г.	Представление ВКР	40

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Слепченко Галина Борисовна	д-р хим. наук		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП/ОПОП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ	Короткова Елена Ивановна	д-р хим. наук		

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д93	Юленков Николай Петрович		



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа природных ресурсов

Направление подготовки Химическая технология 18.03.01

ООП/ОПОП Аналитический контроль в химической промышленности

Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП/ОПОП

(Подпись) (Дата) (ФИО)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
2Д93	Юленков Николай Петрович

Тема работы:

Разработка нового электрохимического сенсора для контроля ловастатина и золедроновой кислоты	
<i>Утверждена приказом директора (дата, номер)</i>	

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:

--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	
<p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к функционированию (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.)</i></p>	

<p>Перечень разделов пояснительной записки подлежащих исследованию, проектированию и разработке <i>(аналитический обзор литературных источников с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Литературный обзор 2. Экспериментальная часть 3. Результаты 4. Выводы
--	---

<p>Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	
--	--

<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i></p>	
---	--

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Меньшикова Екатерина Валентиновна
Социальная ответственность	Гуляев Миллий Всеволодович

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	
--	--

Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Слепченко Галина Борисовна	д-р хим. наук		

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д93	Юленков Николай Петрович		

**ЗАДАНИЕ К РАЗДЕЛУ
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ
И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2Д93	Юленков Николай Петрович

Школа	ИШПР	Отделение школы (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/ООП/ОПОП	18.03.01 Химическая технология

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

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Стоимость выполняемых работ, материальных ресурсов в соответствии с применяемой техникой, технологиями и рыночными ценами. Оклады в соответствии с окладами сотрудников организации.
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	Районный коэффициент – 1,3 Коэффициент дополнительных заработных плат – 0,13 Коэффициент накладных расходов – 0,16
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Отчисления во внебюджетные фонды – 27,1%

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	Провести предпроектный анализ
2. <i>Разработка устава научно-технического проекта</i>	Разработать Устав научного проекта бакалаврской работы
3. <i>Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	Составить план работ. Определение бюджета НТИ
4. <i>Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	Провести оценки сравнительной эффективности проекта

Перечень графического материала:

1. Матрица SWOT
2. Иерархическая структура работ проекта
3. График проведения НТИ
4. Организационная структура проекта
5. Группировка затрат по статьям
6. Сравнительная эффективность разработки

Дата выдачи задания к разделу в соответствии с календарным учебным графиком	13.04.2023
--	------------

Задание выдал консультант по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Меньшикова Екатерина Валентиновна	к.ф.н.		

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д93	Юленков Николай Петрович		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа 2Д93		ФИО Юленков Николай Петрович	
Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Отделение химической технологии
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	18.03.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>Введение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения/при эксплуатации 	<p><i>Объект исследования: Разработка нового электрохимического сенсора для контроля ловастатина и золедроновой кислоты</i></p> <p><i>Область применения: фармакология</i></p> <p><i>Рабочая зона: лаборатория г.Томск ул. Ленина 43а, каб. 230</i></p> <p><i>Размеры помещения (климатическая зона*): кабинет</i></p> <p><i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны: аналитические весы(1), электроплита(1), штатив(1), химическая посуда, вольтамперметрический комплекс СТА(1), холодильник(1)</i></p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения/при эксплуатации</p> <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. 	<ul style="list-style-type: none"> – ГОСТ 12.2. 032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования; – ГОСТ 12.2. 033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования; – РД 34.03. 277-93. Типовая инструкция по охране труда для лаборанта химического анализа; – Федеральный закон от 28 декабря 2013 г. N 426-ФЗ "О специальной оценке условий труда. – ПНД Ф 12.13.1-03 Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения)
<p>2. Производственная безопасность при разработке проектного решения/при эксплуатации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Анализ потенциальных вредных и опасных производственных факторов – Разработка мероприятий по снижению воздействий ОВПФ 	<p>Опасные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – производственные факторы, связанные с электрическим током. – работа с реактивами 2 (высокоопасные) класса опасности; – легковоспламеняющиеся жидкости. <p>Вредные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – отсутствие или недостаток необходимого освещения; – повышенный уровень вибрации; – повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума;

	<p>– производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды;</p> <p>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов: халат хлопчатобумажный, перчатки</p>
<p>3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения/при эксплуатации</p>	<p>Воздействие на селитебную зону: химическое заражение территории при аварии</p> <p>Воздействие на литосферу: твердые отходы и загрязнение почвы пестицидами при утилизации</p> <p>Воздействие на гидросферу: слив воды с растворенными в ней химическими веществами</p> <p>Воздействие на атмосферу: увеличение количества паров токсичных веществ</p>
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения/при эксплуатации:</p>	<p>Возможные ЧС: Природные катастрофы (наводнения, цунами, ураган и т.д.); Геологические воздействия (землетрясения, оползни, обвалы, провалы территории и т.д.); Техногенные аварии (отказ систем безопасности, нарушение целостности емкостей с токсичными веществами, пожар) Наиболее типичная ЧС: нарушение целостности емкостей, пожар</p>
<p>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику 1.02.2023</p>	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Гуляев Миллий Всеволодович	–		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д93	Юленков Николай Петрович		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа состоит из 80 страниц, 21 таблицы, 19 рисунков и 65 источников.

Ключевые слова: ловастатин, золендроновая кислота, вольтамперограмма, органо-модифицированный электрод, метод определения, бензол диазоний, мезопор.

Объектом исследования является ловастатин и золендроновая кислота.

Практическая значимость работы состоит в том, что на основании проведенных исследований разработаны модификаторы графитовых электродов для количественного определения содержания ловастатина и золендроновой кислоты при релизе их из импланта;

Методы исследования вольтамперометрия с использованием модифицированных электродов

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: разработка нового электрохимического сенсора для вольтамперметрического определения малых концентраций ловастатина и золендроновой кислоты при релизе их из импланта.

Задачи:

1. Создать новый электрохимический сенсор для вольтамперметрического определения ряда органических веществ;
2. Разработать способ его модифицирования.

Проведены исследования по вольтамперметрическому определению ловастатина и золендроновой кислоты методом вольтамперометрии. Изучено влияние концентрации мезопористого углерода в графитовом электроде на высоту аналитического сигнала ловастатина и золендроновой кислоты. А так же изучено влияние органического модификатора – бензол диазония на аналитические сигналы определяемых элементов. Разработан новый способ

модифицирования графитового электрода методом импрегнирования мезопористым углеродом при определении ловастатина и золендроновой кислоты методом вольтамперметрии. На основании этого предложена методика совместного модифицирования графитовых электродов методом импрегнирования мезопористым углеродом и модифицированием бензол диазонием.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	14
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	14
1.1 . Физико-химические свойства ловастатина.....	14
1.2 Физико-химические методы определения статинов.....	18
1.3 . Физико-химические свойства золендроновой кислоты	22
1.4 Физико-химические методы определения золендроновой кислоты...	23
ГЛАВА 2 АППАРАТУРА И МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЯ.....	25
2.1. Приборы, электроды, ячейки.....	25
2.2. Приготовление растворов.....	26
2.4. Методика проведения эксперимента.....	27
2.4. Модифицирование графитовых электродов	27
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.	28
3.1. Нанесение мезопористого углерода на электрод методом drop casting (капельный метод).....	28
3.2. Нанесение мезопористого углерода на электрод методом dip coating (метод погружения).....	30
3.3. Вольтамперметрическое определение ловастатина на импрегнированных мезопоритсым углеродом графитовых электродов.....	32
3.4. Вольтамперметрическое определение золендроновой кислоты на импрегнированных мезопоритсым углеродом графитовых электродов.....	34
3.5. Градуировочная зависимость ловастатина на электродах, модифицированными бензол диазонием	35
3.6. Градуировочная зависимость ловастатина на электродах, модифицированными бензол диазонием	36
3.7. Исследование золендроновой кислоты на модифицированном бензол диазонием электродах.....	40
ГЛАВА 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	41
Введение.....	41
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	42
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений	42
4.1.3 SWOT-анализ.....	44

4.2 Планирование научно-исследовательских работ.....	46
4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	46
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ	48
4.2.3 Разработка графика проведения научного исследования	49
4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	52
4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ	52
4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных работ	52
4.3.3. Основная заработная плата исполнителей	53
4.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей	55
4.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды	56
4.3.6 Накладные расходы	56
4.3.7 Прочие прямые затраты.....	56
4.3.8 Формирование бюджета затрат исследовательского проекта.....	57
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	58
ГЛАВА 5 Социальная ответственность	59
Введение.....	59
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности... ..	60
5.2 Специальные правовые нормы трудового законодательства	61
5.3 Производственная безопасность	64
5.4 Экологическая безопасность	68
5.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ	73
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	74

ВВЕДЕНИЕ

Ловастатин и золендроновая кислота являются важными лекарственными препаратами в медицине и используются для лечения остеопороза. В основном данные препараты используются в биodeградируемых имплантах, чтобы замедлить остеопороз костей при установлении имплантов. Однако данные препараты применяются в очень маленьких концентрациях, в связи с чем возникает необходимость в более чувствительных методах определения данных препаратов.

В связи с этим нами были проведены разработки нового электрохимического сенсора для контроля ловастатина и золендроновой кислоты при релизе их из имплантов в очень маленьких концентрациях.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Физико-химические свойства ловастатина

Статины, также известные как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима (ГМГ-КоА) редуктазы, ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, участвующий в синтезе холестерина, особенно в печени.

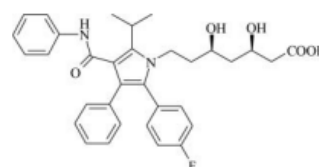
Снижение выработки холестерина приводит к увеличению количества мембранных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые увеличивают клиренс холестерина ЛПНП из кровотока. Статины высокоэффективны в снижении уровня общего холестерина и ЛПНП при некоторых формах гиперхолестеринемии [1-6].

Статины были доступны на рынке в течение последних 30 лет, и в настоящее время они являются наиболее часто назначаемыми препаратами [7, 8]. В настоящее время используются семь статинов: аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин. Они различаются по эффективности, периоду полувыведения, метаболизму, межлекарственным взаимодействиям и потенциальным побочным эффектам.

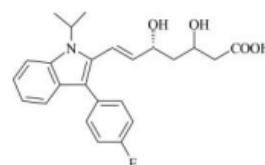
Существует ряд критериев классификации статинов: (1) способ их получения, (2) метаболизм в печени, (3) физико-химические свойства и (4) специфическая активность [9].

Ловастатин — натуральный продукт; симвастатин и правастатин являются полусинтетическими препаратами; а аторвастатин, флувастатин, розувастатин и питевастатин являются полностью синтетическими соединениями. Все статины имеют сходный с ГМГ фармакофор, который может присутствовать в форме активной гидроксикислоты (аторвастатина, флувастатин, правастатин) или в форме неактивного пролекарственного лактона (ловастатин, симвастатин) [10]. Химическая структура и номенклатура этих препаратов приведены на рисунке 1.

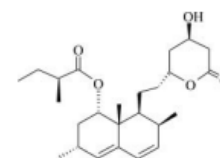
Atorvastatin: (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-propan-2-yl]pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid



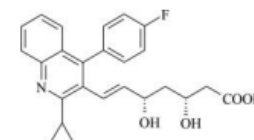
Fluvastatin: (3R,5S,6E)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid



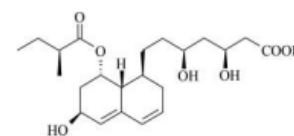
Lovastatin: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2S)-2-methylbutanoate



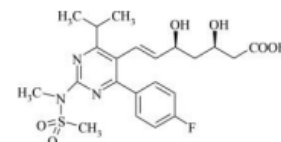
Pitavastatin: (3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid



Pravastatin: (3R,5R)-3,5-Dihydroxy-7-[[1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthalenyl]heptanoic acid



Rosuvastatin: (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid



Simvastatin: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate

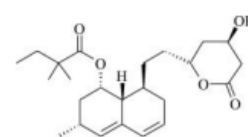


Рисунок 1 - Химическая структура и номенклатура статинов

Учитывая большое количество производителей статинов и широкий спектр лекарственных форм в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, рамиприлом, эналаприлом, метопрололом, амлодипином, гидрохлоротиазидом, атенололом, эзетимибом и др., качество контроль, срок годности и широкое применение статинов в клинической практике невозможны без надежных аналитических методов контроля производства, хранения и применения.

Способность идентифицировать примеси и продукты распада статинов не менее важна, поскольку они ответственны за нежелательные побочные эффекты при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, а также при комбинированной терапии множественных расстройств с другими вышеупомянутыми препаратами.

Анализ публикаций по аналитическим методам идентификации статинов показывает, что значительную долю всех методов составляют хроматографические и оптические методы (рис. 2).

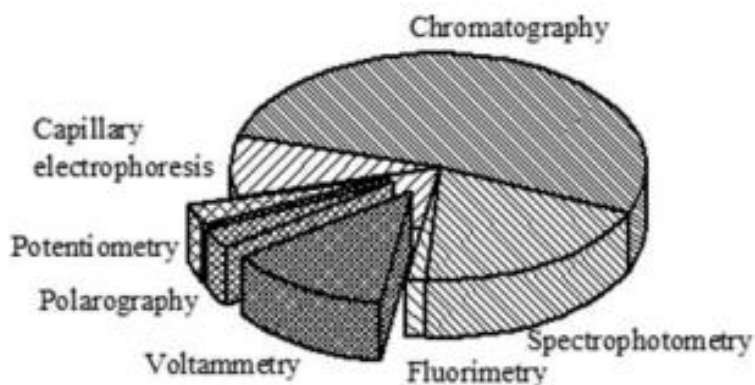


Рисунок 2 - Аналитические методы определения статинов

Хроматографические методы обладают высокой чувствительностью. Предел обнаружения для определения статинов может достигать уровня $0,01^{-1}$ нг/мл, что позволяет контролировать терапевтический уровень статинов и их метаболитов в плазме при фармакокинетических исследованиях, а также определять содержание статинов в основной массе препарата.

Спектроскопические методы подходят для анализа простых матриц.

Более сложные образцы статинов требуют предварительной обработки и выделения основного компонента перед анализом [11-14].

Однако, несмотря на неоспоримое лидерство этих инструментальных методов, в последние годы все более широкое применение для определения статинов как в лекарственных препаратах, так и в биологических жидкостях получили электрохимические методы. Они занимают третье место по количеству публикаций, причем около 90% из них составляют вольтамперметрические методики, в том числе значительная доля полярографии. Остальное приходится на потенциометрический метод с использованием ионоселективных электродов (ИСЭ).

Вольтамперметрические методы обладают высокой чувствительностью, точностью, а также большим линейным динамическим диапазоном. Кроме того, они весьма удобны для анализа сложных систем, так как позволяют определять целевой компонент, не выделяя его из смеси других ингредиентов, если они не восстанавливаются или не окисляются при том же потенциале. Кроме того, цвет или осадок не мешают определению исследуемого компонента, что отличает электрохимические методы от оптических [15-21].

Преимущества электрохимических методов позволяют использовать их для анализа биологических жидкостей, хотя первенство в биоаналитических методах количественного определения статинов в биологических образцах, безусловно, принадлежит хроматографическим методам, которые подробно рассмотрены [11], [7], [22], а также [23].

Ловастатин – гиполипидемическое средство, нарушает ранние этапы синтеза холестерина в печени (на стадии левановой кислоты). В организме образует свободную бета-гидроксикислоту, которая конкурентно ингибирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу и нарушает ее превращение в мевалонат, в результате чего снижается синтез холестерина, усиливается его катаболизм. Снижает содержание в крови липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов,

умеренно увеличивает содержание липопротеидов высокой плотности. Значительно уменьшает количество апопротеина В (входящего в состав липопротеидов низкой плотности) и других циркулирующих компонентов липопротеидов низкой плотности.

Выраженный терапевтический эффект проявляется в течение 2 недель, а максимальный - через 4-6 недель с момента начала лечения.

Ловастатин эффективен при первичной гиперхолестеринемии у больных с неосложненным компенсированным инсулинзависимым (I типа) и инсулиннезависимым (II типа) сахарным диабетом.

1.2 Физико-химические методы определения статинов

Циклическую вольтамперметрию использовали для изучения вольтамперметрического восстановления и каталитического поведения ловастатина при его определении [24]. Редукционная волна ловастатина появляется приблизительно $-1,49$ В. Перекись водорода электрохимически восстанавливается с образованием OH^- на поверхности ртутного электрода при более положительных потенциалах, чем ловастатин.

Когда образуется продукт восстановления карбонильной группы на лактоновом кольце ловастатина, он реагирует с перекисью водорода, диффундирующей к поверхности электрода, и на поверхности электрода электрохимически генерируется OH^- . Полученный продукт затем сразу же окисляется до исходного, образуя цикл каталитического восстановления.

Вольтамперметрическое определение ловастатина в фармацевтических препаратах, моче человека и сыворотке крови без предварительного разделения возможно с пределом обнаружения $8 \cdot 10^{-9}$ М [25]. Эти методики позволяют определять ловастатин с точностью до $4,6 \cdot 10^{-9}$ М в образцах.

В другом отчете [25] предложен ртутный капельный электрод в качестве рабочего электрода (платиновая проволока в качестве противоиэлектрода и хлорид серебряный электрод в качестве электрода сравнения) для определения ловастатина. Этот метод основан на

электрохимическом восстановлении карбонильной группы в лактонном кольце, что согласуется с более ранними исследованиями [26]. Авторы [25] подчеркивают преимущества метода вольтамперметрии: вольтамперметрия с использованием ртутного капельного электрода быстрее (измерения в диапазоне потенциалов от $-0,6$ до $-1,6$ В, занимают всего 2,5 секунды при частоте импульсов 200 Гц) и проще по сравнению с другими [24], [27] электрохимическими методами.

Вольтамперметрическое определение, основанное на каталитическом токе, требовало производной техники, поскольку присутствие пероксида водорода создавало относительно большой фоновый ток в области отрицательного потенциала на вольтамперограмме, где появлялась волна восстановления ловастатина [24]. Также метод вольтамперметрии [25] не требует сложного процесса модификации электрода, как это было описано для вольтамперметрического метода, основанного на окислении молекул [27]. Нет необходимости проводить этап осаждения перед каждым измерением для процедуры вольтамперметрии [25], как сообщалось для метода адсорбционной дифференциально-импульсной вольтамперметрии [26].

Для вольтамперметрического определения ловастатина в фармацевтических препаратах описано электрохимическое окисление ловастатина на модифицированном композитом ацетиленчерного дигексадецилгидрофосфата (АБ-ДГФ) в присутствии тритона X-100 [27]. Предел обнаружения ловастатина составляет $8 \cdot 10^{-9}$ М.

Электрохимическая система, разработанная с помощью модифицированного АБ-ДГФ стеклоуглеродного электрода, показала хорошую воспроизводимость. Важно, что АБ-ДГФ композит, модифицированный стеклоуглеродный электрод, можно использовать для определения ловастатина в капсулах, содержащих вспомогательные вещества, и не мешают определению ловастатина.

Для определения статинов предложен широкий спектр

электрохимических электродов. Чаще всего в качестве рабочего электрода использовались коммерческие стеклоуглеродные электроды. Перед каждым измерением его полировали водной суспензией порошка оксида алюминия [28-34]. После измерения электрод подвергался регенерации. В некоторых случаях полированный стеклоуглеродный электрод обрабатывали ультразвуком в метаноле перед каждым использованием [34].

Стеклоуглеродный электрод использовался в качестве подложки для изготовления химически модифицированных электродов для ловастатина [27]. Электродная система состояла из рабочего электрода стеклоуглеродного электрода, модифицированного углеродными нанотрубками с применением полипиррола [35] или стеклоуглеродного электрода, модифицированного многостенными углеродными нанотрубками с применением дигексадецилводородфосфата [36], насыщенного каломельного электрода сравнения и противоэлектрода из платиновой проволоки. Перед модификацией стеклоуглеродный электрод полировали алюминиевым шламом, промывали водой, обрабатывали ультразвуком в воде и сушили при комнатной температуре [35] или под ИК-лампой [36].

Приготовление стеклоуглеродного электрода, модифицированного углеродными нанотрубками с применением полипиррола заключалось в следующем: чистые многостенные углеродные нанотрубки функционализировали в концентрированной азотной кислоте, затем углеродный материал обрабатывали ультразвуком с растворителем диметилформамидом и наносили суспензию на поверхность электрода с последующим испарением диметилформамида в печи.

Электроосаждение пленки полипропилена на поверхность электрода проводили в водном растворе, содержащем пиррол и ГКСК в качестве легирующего аниона, методом циклической вольтамперометрии. Затем электрод промывали дистиллированной водой, погружали в раствор фосфатного буфера и несколько раз циклировали до получения воспроизводимого фонового тока [35].

Модифицирование стеклоуглеродных электродов многостенными углеродными нанотрубками с применением дигексадецилводородфосфата было следующим: многостенные углеродные нанотрубки и дигексадецилводородфосфат добавляли в воду и кратковременно обрабатывали ультразвуком на водяной бане, в результате чего получали черную суспензию. Затем на чистый стеклоуглеродный электрод отливали суспензию многостенных углеродных нанотрубок с дигексадецилводородфосфатом и сушили под ИК-лампой [36].

Для вольтамперометрического определения симвастина в качестве рабочего электрода использовали модифицированный *p*-TSC [37], SDBS [38] и полиглициновый [39] ГХЭ с насыщенным каломелем. электрод в качестве электрода сравнения и платиновый электрод в качестве вспомогательного электрода. Перед модификацией поверхность ГХЭ шлифовали мелкой наждачной бумагой, а затем промывали дистиллированной водой. За каждым этапом полировки следует электрохимическая предварительная обработка СУЭ путем циклирования потенциала между 1200 мВ и С1000 мВ при скорости сканирования 100 мВ/с 10 раз в 0,1 М растворе серной кислоты [37-39].

Для модификации электрод впоследствии помещали в раствор, содержащий 0,10 Моль NaCl и 1 мМоль *p*-TSA, и применяли циклическую развертку потенциала. Изготовленный *p*-TSA модифицированный GCE после полимеризации промывают дистиллированной водой [37]. СУЭ, иммобилизованный поверхностно-активным веществом, был приготовлен путем высушивания известного количества поверхностно-активного вещества додецилсульфата натрия на чистом стеклоуглеродном электроде [38].

Для получения модифицированного полиглицином стеклоуглеродного электрода 0,01 Моль глицина помещали в электрохимическую ячейку вместе с 0,2 Ммоль фосфатным буферным раствором при pH 7. Стеклоуглеродный электрод сканировали в течение 15 многократных циклов в диапазоне

потенциалов от -0,400 до 1,800 В при 100 мВ/с. После этого модифицированный электрод электроактивировали методом циклической вольтамперометрии от -0,700 до 1,800 мВ при 100 мВ/с в ацетатном буферном растворе с рН 5,5 [39].

1.3. Физико-химические свойства золендроновой кислоты

Золендроновая кислота, известная под названием ИЮПАК (1-гидрокси-2-имидазол-1-ил-фосфоэтил) фосфоновая кислота (рис. 3) является соединением-ингибитором резорбции кости, используемым главным образом для лечения остеопороза, болезни костей Педжета и злокачественной гиперкальциемии. [40-42]

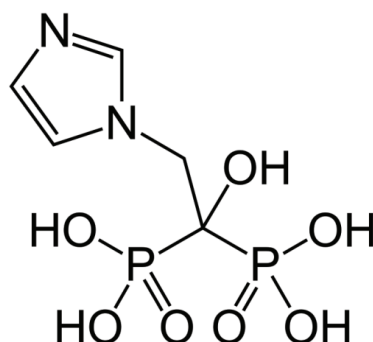


Рисунок 3 - Формула золендроновой кислоты

Фармакологическое действие бисфосфоната золендроновой кислоты заключается в ингибировании резорбции кости путем воздействия на остеокласты или на предшественниках остеокластов для ингибирования активности остеокластов и высвобождения кальция из скелета, индуцируемого опухолями. [41]

Для анализа фармацевтических соединений было использовано несколько методов, таких как хроматографический, спектроскопический и электрохимические методы. Большинство стандартных методов в основном основаны на хроматографии, особенно на высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). С другой стороны, хроматографические методы сопряжены с высокими эксплуатационными расходами и затратами на

оборудование; кроме того, хроматографические методы не являются экологически чистыми аналитическими методами из-за большого количества используемых в них органических растворителей.

Электрохимические методы являются лучшей альтернативой спектроскопическим и хроматографическим методам, поскольку они обладают такими преимуществами, как низкие затраты на оборудование и эксплуатацию, короткое время анализа и простота.

Электроаналитические методы, такие как вольтамперометрические, потенциометрические и полярографические методы, широко применяются для анализа фармацевтических соединений. [41-43] Эти методы показывают надежные результаты в отношении точности, прецизионности, чувствительности и селективности. [44, 45]

Несколько научных исследований были посвящены определению золендроновой кислоты. В большинстве этих исследований для изучения золендроновой кислоты в различных средах, таких как фармацевтические продукты, моча и плазма крови человека [46], [47] человеческие кости [48-50] и мышинные кости, использовалась ВЭЖХ. [53] В [54] разработали метод радиоиммунологического анализа для определения золендроновой кислоты в сыворотке крови, плазме и моче человека. В [55] разработали переключаемый флуоресцентный зонд для определения золендроновой кислоты в сыворотке крови человека.

1.4 Физико-химические методы определения золендроновой кислоты

К сожалению, из-за химической природы золендроновой кислоты ее хроматографическое разделение затруднено. Поскольку бисфосфонаты содержат две группы фосфорной кислоты, они являются ионными и высокополярными. Таким образом, они не обнаруживают удерживания на традиционных стационарных фазах жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-LC), таких как RP-8 или RP-18. Кроме того, способность образовывать комплексы с вездесущими ионами металлов,

такими как Ca^{2+} , и их склонность к образованию многозарядных частиц приводит к плохой форме пика, нарушению базовой линии и невозпроизводимым хроматограммам.

По этим причинам в литературе имеется лишь ограниченное количество аналитических подходов, описывающих хроматографическое определение бисфосфонатов. Соответствующие методы в основном основаны на ионном обмене и ионно-парной хроматографии [53] в сочетании с УФ и флуоресцентным детектированием. Однако, поскольку большинство бисфосфонатов не содержат сильных хромофоров, для совместимости с этими детекторами необходима дериватизация. Например, для превращения бисфосфонатов в продукты используют постколоночную дериватизацию ионами меди(II), кислым раствором железа(III), а также торий(IV)-этилендиаминтетрауксусной кислотой-ксиленоловым оранжевым, которые подходят для обнаружения УФ. [53] Кроме того, сообщалось о газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ/МС) с предколоночной дериватизацией: бисфосфонаты превращали в летучие метиловые эфиры или триметилсилилировали и анализировали с помощью капиллярной ГХ/МС [53].

Для разработки метода, основанного на жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС), необходима дериватизация золендроновой кислоты с получением менее полярного продукта. В связи с этим для вольтамперметрического определения золендроновой кислоты был предложен метод модификации графитовых электродов, который позволит более просто и точно определять золендроновую кислоту.

ГЛАВА 2 АППАРАТУРА И МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЯ

2.1. Приборы, электроды, ячейки

Данная работа была выполнена на вольтамперометрическом аналитическом комплексе СТА (ТУ 4215-001-20694097-98), содержащем три электрохимические ячейки, в комплекте с IBM – совместимым компьютером с установленным пакетом программ «СТА».



Рисунок 4 - вольтамперометрический комплекс серии «СТА»

В работе была использована трехэлектродная электрохимическая ячейка со сменными стаканчиками объемом 20-25 см³.

В качестве индикаторного электрода (ИЭ) использовали графитовые модифицированные электроды (рисунок 4 А). Индикаторный электрод изготавливали из графитового стержня с диаметром рабочей поверхности 3-5 мм, пропитанного смесью парафина, полиэтилена низкого давления и мезопористого углерода под вакуумом.

Электрод сравнения представляет из себя хлорид серебряный электрод, который заполняют одномольярным раствором хлорида калия и выдерживают в течение 12 часов для установления равновесного значения потенциала. После проведения анализов хлорид серебряный электрод следует хранить, погрузив его в одномольярный раствор хлорида калия.



А



В

Рисунок 5 – Типы электродов: А – графитовый модифицированный электрод, Б – хлорид серебряный электрод

2.2. Приготовление растворов

Метод вольтамперометрии предъявляет повышенные требования к чистоте применяемых реактивов, очистке воды, материалам электродов и посуде.

Фосфатный буфер с рН 6,86, являющийся фоном при вольтамперметрическом определении ловастатина и золендроновой кислоты готовят следующим образом:

- В мерную колбу вместимостью 1,0 дм³, вносят фиксанал буферного раствора и приливают в колбу 500 см³ бидистиллированной воды, после перемешивания, доводят объем до метки бидистиллированной водой.

Рабочий растворы ловастатина готовили растворением 0,25 мг навески сухого порошка ловастатина в смеси бидистиллированной воды и спирта с соотношением 1:1 общим объемом 25 см³.

Рабочий растворы золендроновой кислоты готовили растворением 0,25 мг навески сухого порошка золендроновой кислоты в 0,1 М растворе гидроксида натрия объемом 25 см³.

Все растворы были приготовлены в мерных колбах с притертыми пробками, были использованы одноканальные дозаторы переменного объема фирмы «Ленпипет» (погрешность не более 2% (отн.).

Лабораторная стеклянная посуда, сменные наконечники дозаторов,

пипетки протирались фильтром с пищевой содой, промывали многократно бидистиллированной водой и высушивали в сушильном шкафу.

Перед применением посуда промывалась содой, затем ополаскивалась бидистиллированной водой.

2.4. Методика проведения эксперимента

Перед проведением исследования в кварцевый стаканчик с помощью пипетки вносили 10,0 см³ раствора фонового электролита. Затем снимали линию фона. При отсутствии пиков на вольтамперограмме фоновый раствор считали чистым. На вольтамперограммах регистрируются катодные пики определяемых элементов, высоты которых пропорциональны массовым концентрациям определяемых элементов в растворе. После чего добавляли аликвоту рабочих растворов определяемых веществ, объемом 30,0÷60,0 мкл в каждый стаканчик и проводили их анализ. Концентрацию элементов определяют по высоте пика методом добавок стандартных смесей.

2.4. Модифицирование графитовых электродов

Модифицирование графитовых электродов проводили в смеси парафина, полиэтилена низкого давления и мезопористого углерода.

При приготовлении пропитывающей смеси в чистую керамическую чашу загружали ... г парафина и расплавляли на электрической плите. После чего в расплавленный парафин добавляли ... г полиэтилена низкой плотности при непрерывном перемешивании. В полученную расплавленную массу добавляли ... г мезопористого углерода. Полученную смесь переливали в стеклянную колбу и ставили на глицериновую баню, далее в смесь погружали графитовые стержни для электродов диаметром 4-5 мм, и колбу закрывали пробкой, соединенной с вакуумным насосом, после чего стержни оставляли пропитываться в течение 24 часов.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

В данной работе были рассмотрены разные способы модифицирования графитового электрода для определения ряда органических соединений. В роли модификатора использовался мезопористый углерод, нанесенный на графитовый электрод разными методами, такими как капельный и метод погружения. Помимо этих методов нами был предложен совершенно новый метод импрегнирования мезопористого углерода в графитовый электрод под вакуумом.

3.1. Нанесение мезопористого углерода на электрод методом **drop casting** (капельный метод)

Модификацию проводили следующим образом: модификатор, содержащий мезопористый углерод, набирали в пипетку и наносили каплю модификатора на поверхность графитового, либо стеклоуглеродного электрода, после чего высушивали. Затем повторно наносили таким же образом модификатор несколько раз и каждый раз проводили вольтамперметрический анализ ловастатина после модификации.

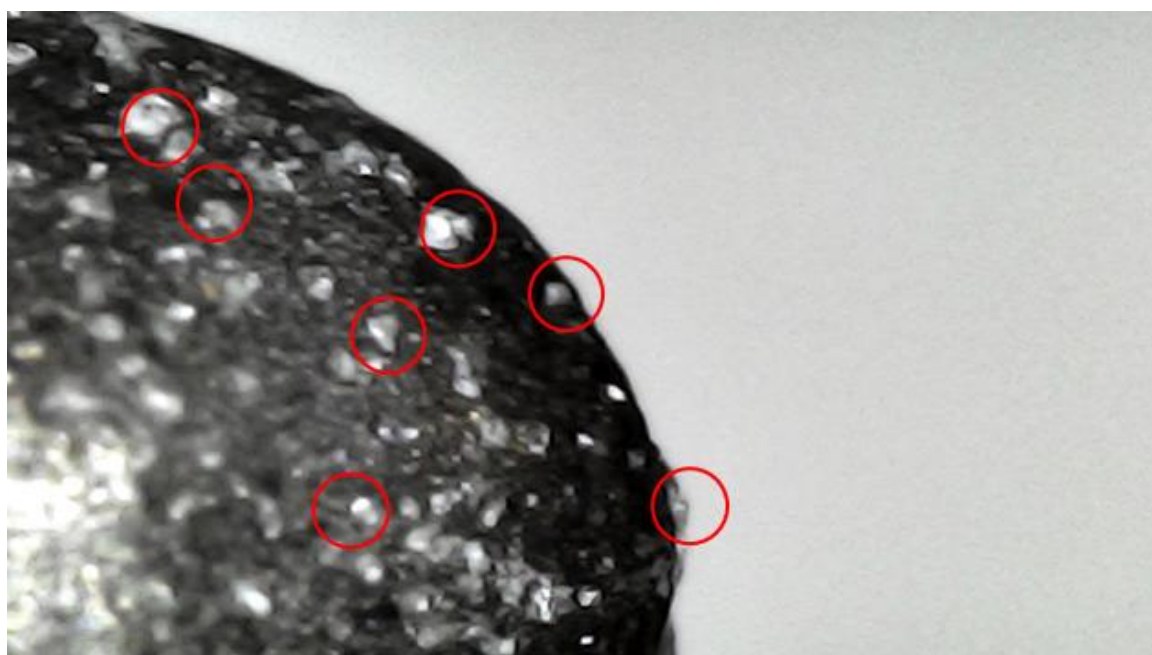


Рисунок 6 - Микроскопическое исследование модифицированного

мезопористым углеродом стеклоуглеродного электрода капельным методом

На данном рисунке можно увидеть осевший на поверхности стеклоуглеродного электрода мезопористый углерод.

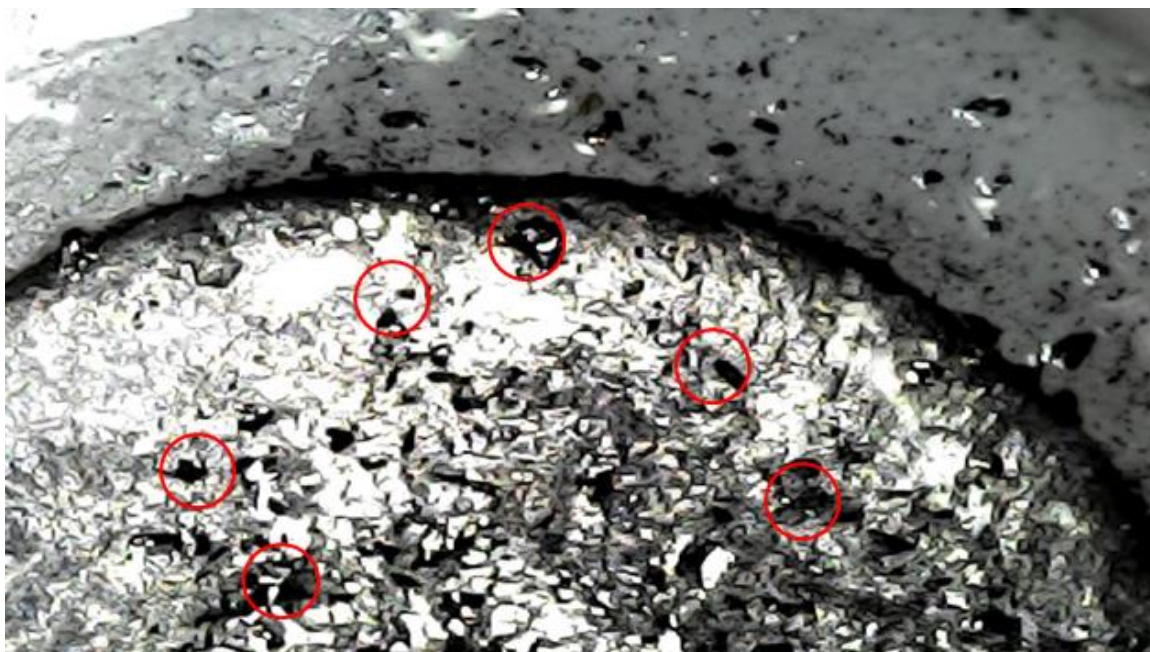


Рисунок 7 - Микроскопическое исследование модифицированного мезопористым углеродом графитового электрода капельным методом

На данном рисунке можно видеть осевший на поверхности графитового электрода мезопористый углерод.

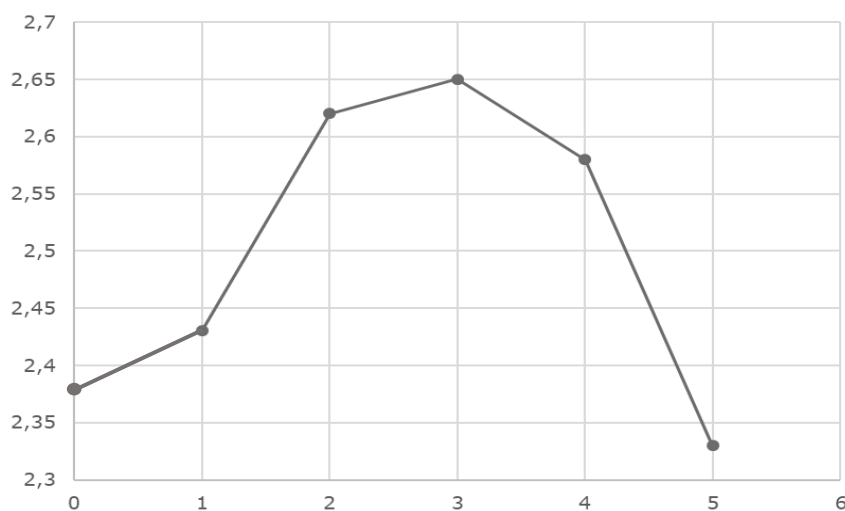


Рисунок 8 - Зависимость высоты аналитического сигнала ловастатина

от количества циклов модификации

На рис. 8 представлена зависимость высоты аналитического сигнала ловастатина от количества слоев мезопористого углерода, нанесенных на поверхность графитового электрода. Из графика видно, что наиболее эффективен электрод, на поверхность которого нанесли 3 слоя модификатора.

3.2. Нанесение мезопористого углерода на электрод методом *dip coating* (метод погружения)

При модифицировании графитового и стеклоуглеродного электрода, электроды окунали в раствор модификатора, содержащего мезопористый углерод. Модификацию проводили в течение определенного количества секунд, после чего производили вольтамперметрическое определение ловастатина и проводили зависимость высоты аналитического сигнала от времени модифицирования.

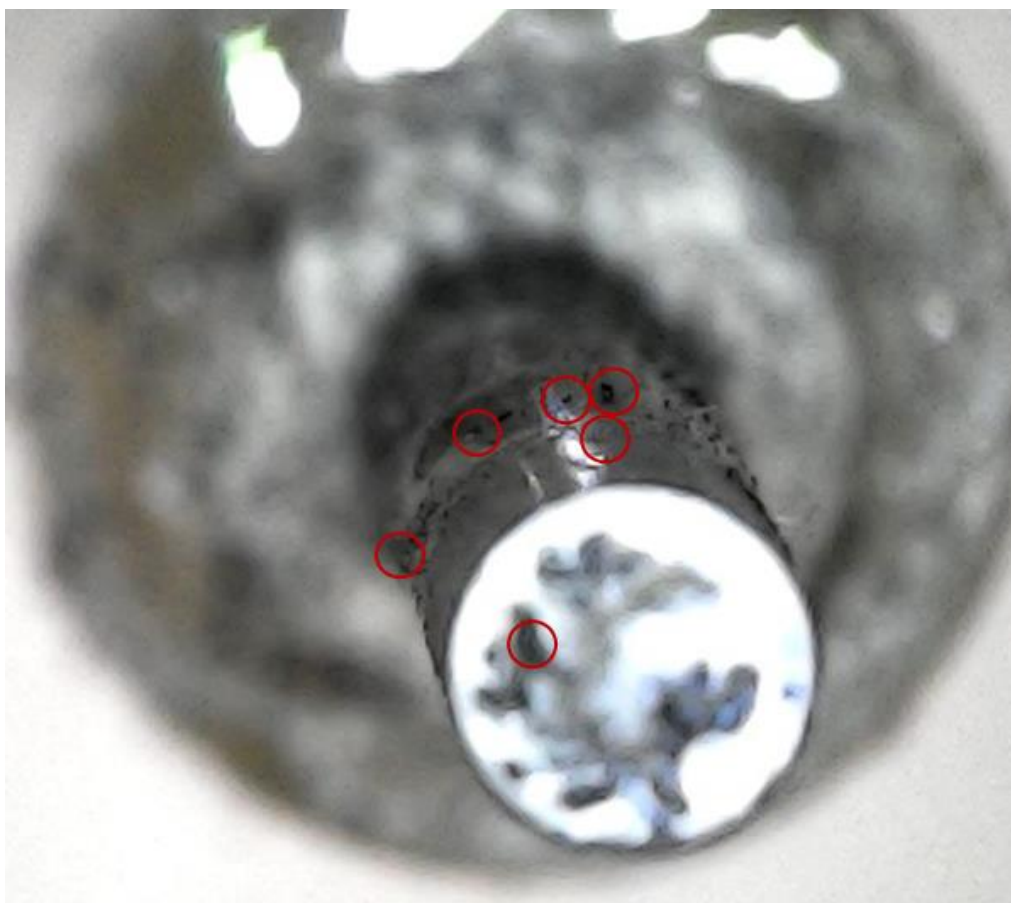


Рисунок 9 - Микроскопическое исследование модифицированного мезопористым углеродом стеклоуглеродного электрода капельным методом

Аналогично с исследованием капельного метода нанесения мезопористого электрода на стеклоуглеродный электрод, был под микроскопом изучен стеклоуглеродный электрод, на который мезопористый углерод был нанесен методом погружения в модификатор.

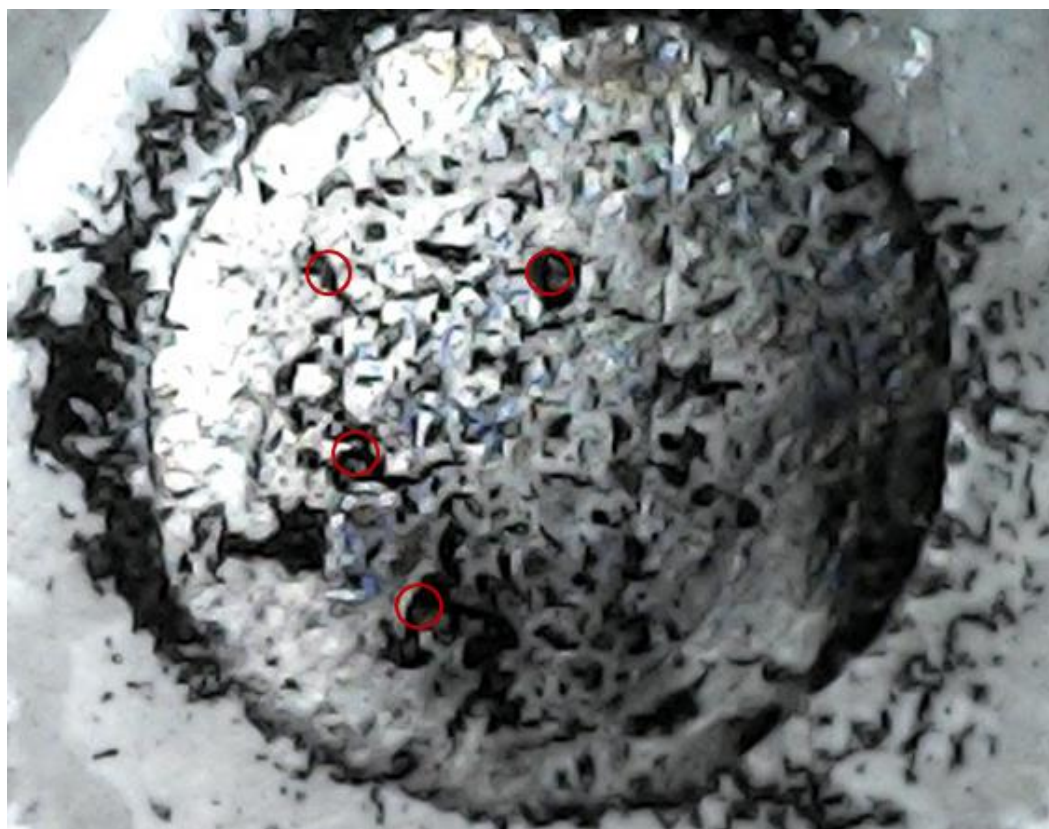


Рисунок 10 - Микроскопическое исследование модифицированного мезопористым углеродом графитового электрода капельным методом

Так же был изучен графитовый электрод, на который был нанесен мезопористый углерод, методом погружения.

Данные методы нанесения модификатора: капельный и погружения, оказались достаточно эффективные, но данные методы имеют очень серьезный недостаток, связанный с тем, что данные модификаторы держатся на электродах сравнительно недолго, около 12-18 часов и требуют

регулярного обновления.

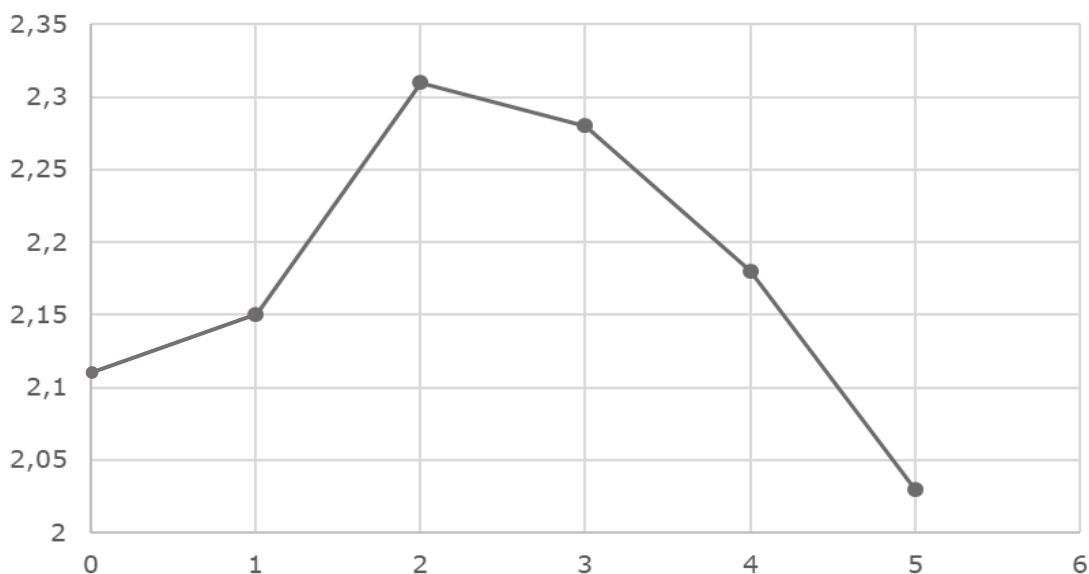


Рисунок 11 - Зависимость высоты аналитического сигнала ловастатина от времени погружения электрода в модификатор

На данной зависимости высоты аналитического сигнала от времени погружения графитового электрода в модификатор, содержащий мезопористый углерод. Из данной зависимости можно сделать вывод о том, что при погружении электрода в модификатор на 2 секунды сигнал ловастатина оказался самым высоким, после чего модификатор начинал закрывать рабочую поверхность электрода.

3.3. Вольтамперметрическое определение ловастатина на импрегнированных мезопористым углеродом графитовых электродов

Были исследованы и сравнены графитовый электрод и графитовые электроды с различным содержанием мезопористого углерода: 5%, 8% и

10%, построены градуировочные зависимости высоты аналитического сигнала ловастатина от концентрации ловастатина для каждого электрода, и проведено сравнение этих электродов на одном графике.

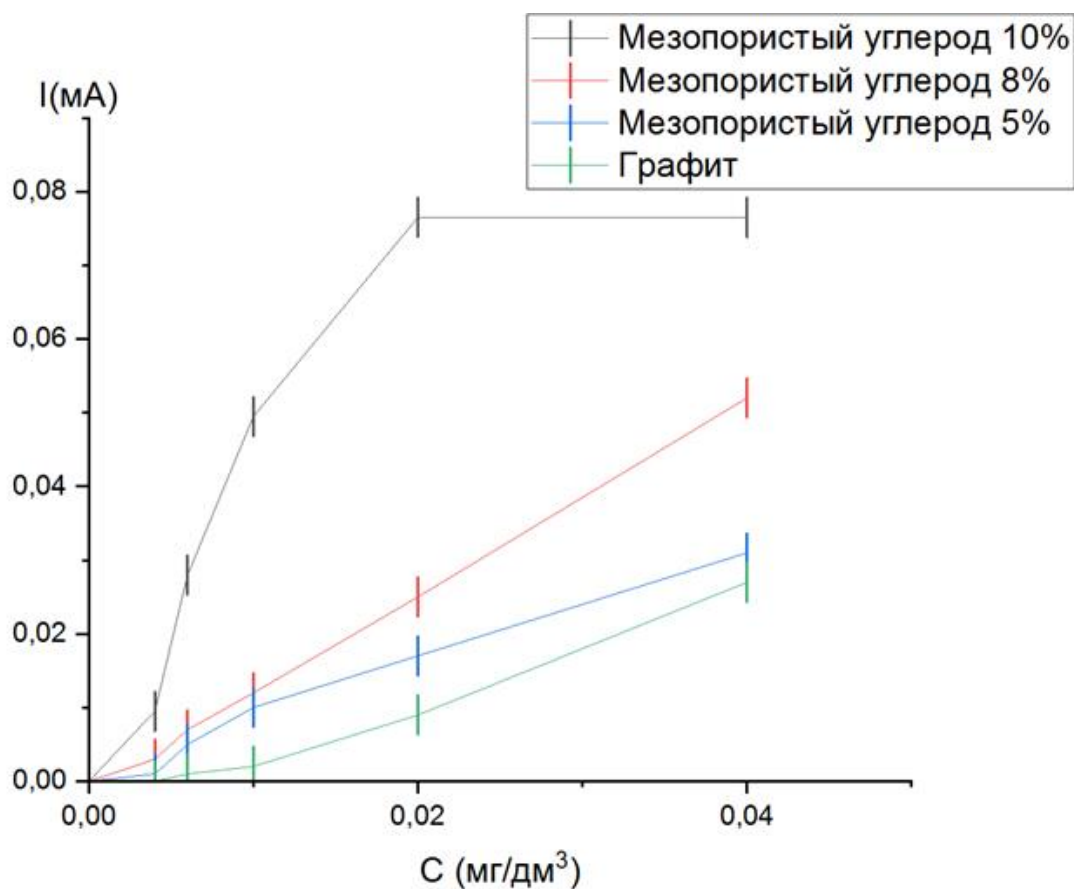


Рисунок 12 - График сравнения градуировочных зависимостей ловастатина от концентрации ловастатина на электродах с различным содержанием мезопористого углерода

Условия: Фон – фосфотный буфер с рН 6,86; C = 10,0 мг/дм³;
1-МГЭ 10%; 2- МГЭ 8%; 3-МГЭ 5%; 4-ГЭ;

На рис. 12 представлен график с градуировочными зависимостями высоты аналитического сигнала ловастатина от концентрации ловастатина на графитовых электродах с различным содержанием мезопористого углерода. Из зависимости видно, что модифицированный графитовый электрод, с содержанием мезопористого углерода 10% обладает лучшей чувствительностью, по отношению к модифицированным графитовым

электродам с содержанием мезопористого углерода 8% и 5%, и к не модифицированному графитовому электроду. Модифицированный графитовый электрод с содержанием мезопористого углерода 10%. Электрод промодифицированный таким новым методом, содержащий 10% мезопористого углерода обладает меньшей градуировкой по концентрации, но большей чувствительностью, по сравнению с модифицированными электродами, содержащими 8% и 5% мезопористого углерода и особенно по сравнению с графитовым электродом.

3.4. Вольтамперметрическое определение золендроновой кислоты на импрегнированных мезопористым углеродом графитовых электродов

Так же графитовый электрод с содержанием 10% мезопористого углерода был проверен при вольтамперметрическом определении золендроновой кислоты в сравнении с графитовым электродом.

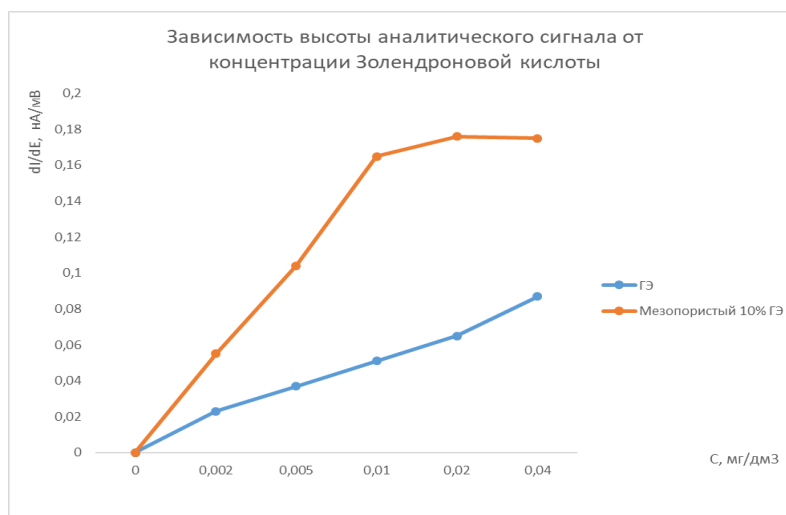


Рисунок 13 - График сравнения градуировочных зависимостей высоты аналитического сигнала ловастатина от концентрации золендроновой кислоты для графитового электрода и графитового электрода с содержанием мезопористого углерода 10%

Условия: Фон – фосфотный буфер с pH 6,86; C = 10,0 мг/дм³;

1-МГЭ 10%; 2- ГЭ;

На рис. 13 представлена градуировочная зависимость высоты аналитического сигнала золендроновой кислоты на импрегнированном графитовом электроде с содержанием мезопористого углерода 10% и графитовом электроде. Из зависимости видно, что модифицированный графитовый электрод, с содержанием мезопористого углерода 10% обладает лучшей чувствительностью, по отношению к графитовому электроду.

Исследования показали, что графитовый электрод с содержанием мезопористого углерода 10% показал большую чувствительность по сравнению с графитовым электродом. По сравнению с методом погружения и капельным методом данный способ модифицирования имеет преимущество во времени работы, т.к. данный модификатор способен определять ловастатин и золендроновую кислоту в течение 1-3 месяцев, что дает ему огромное преимущество.

3.5. Градуировочная зависимость ловастатина на электродах, модифицированными бензол диазониум

Нами также был исследован, предложенный НОК Кижнера, новый органический модификатор бензол диазоний, который мы использовали для увеличения чувствительности чистых и импрегнированных мезопористым углеродом графитовых электродов.

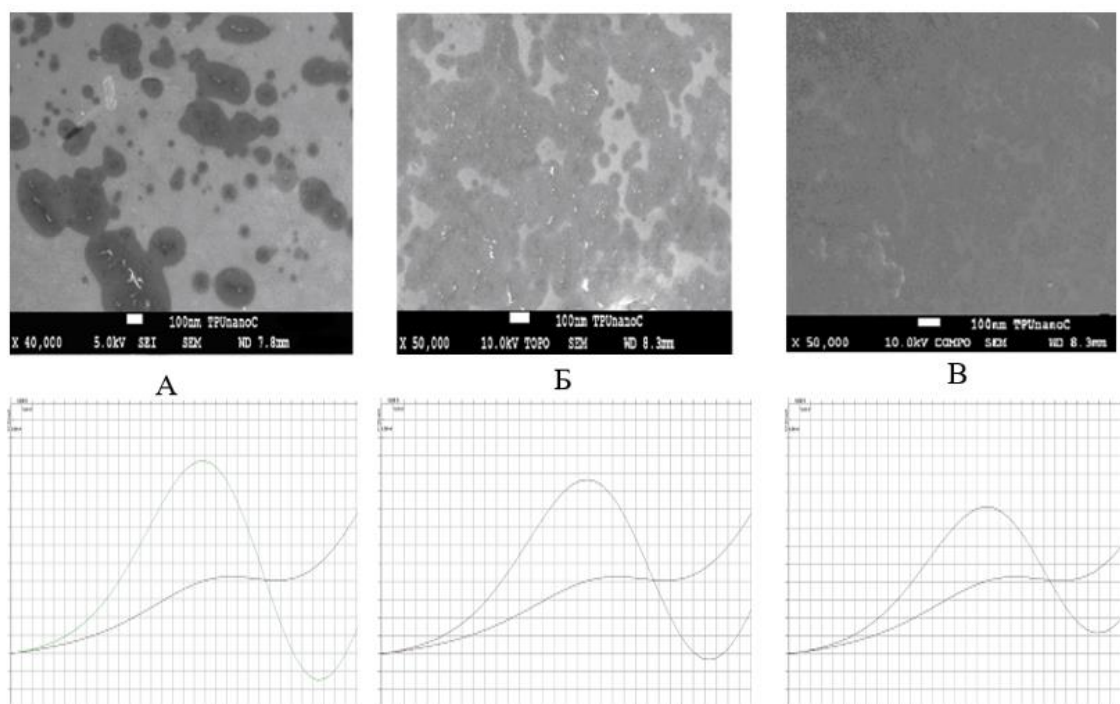


Рисунок 14 - исследование поверхности электрода и высоты аналитического сигнала ловастатина от времени модифицирования бензол диазонием

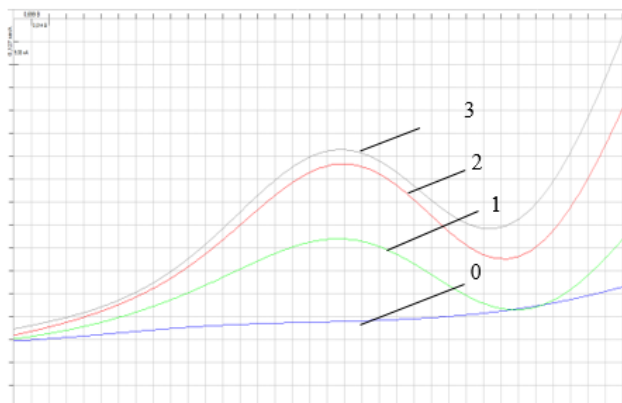
А-Время модифицирования 2 секунды; Б-Время модифицирования 5 секунд; В-Время модифицирования более 10 секунд

При исследовании нового органического модификатора бензол диазония, нанесенного методом погружения, было установлено, что наибольшая эффективность электрода достигалась при модифицировании его от двух до трех секунд. При дальнейшем модифицировании графитового электрода происходило постепенное перекрывание рабочей поверхности электрода с дальнейшим уменьшением аналитического сигнала.

3.6. Градуировочная зависимость ловастатина на электродах, модифицированных бензол диазонием

Было проведено исследование высоты аналитического сигнала ловастатина от времени модифицирования графитового электрода и графитового электрода со содержанием мезопористого углерода 10%.

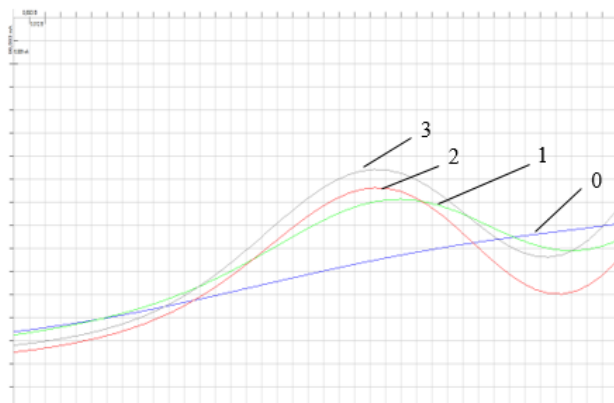
Данные исследования были проведены при различных концентрациях бензол диазония. Модификацию проводили методом погружения электродов в раствор модификатора.



Вольтамперограмма ловастатина на мезопористом электроде

- 0) Фон – фосфатный буфер pH 6.86
- 1) Время модификации 1 секунда
- 2) Время модификации 2,5 секунды
- 3) Время модификации 5 секунд

$$C_{\text{ловастатин}} = 10,0 \text{ мг/дм}^3$$



Вольтамперограмма ловастатина на графитовом электроде

- 0) Фон – фосфатный буфер pH 6.86
- 1) Время модификации 1 секунда
- 2) Время модификации 2,5 секунды
- 3) Время модификации 5 секунд

$$C_{\text{ловастатин}} = 10,0 \text{ мг/дм}^3$$

Рисунок 15 - Вольтамперограмма ловастатина на модифицированном бензол диазонием и импрегнированном мезопористым углеродом графитовом электроде

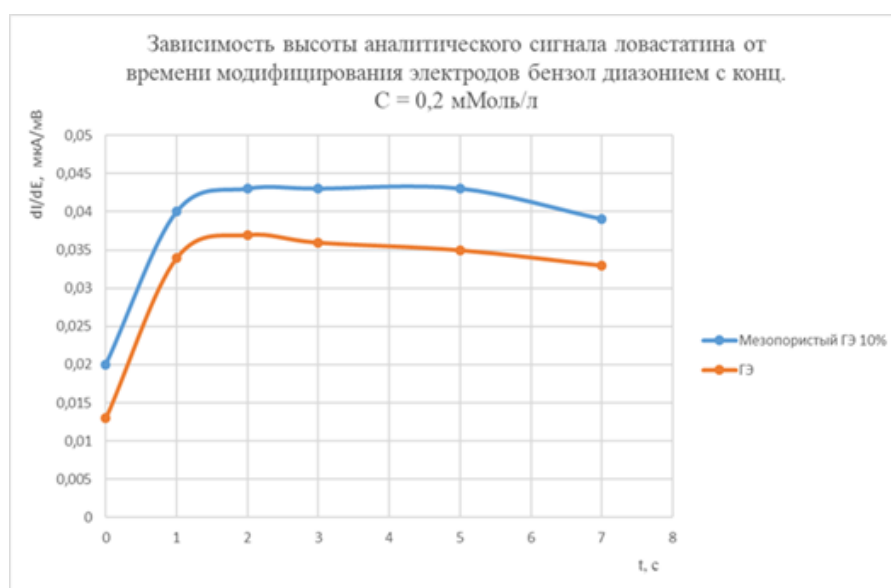


Рисунок 16 - Градуировочная зависимость высоты аналитического сигнала ловастатина от времени модифицирования

Условия: Фон – фосфотный буфер с pH 6,86;

Проба – ловастатин (30 мкл), $C = 10,0 \text{ мг/дм}^3$;

1-МГЭ 10% ($0,2 \text{ мМоль/дм}^3$); 2-ГЭ ($0,2 \text{ мМоль/дм}^3$);

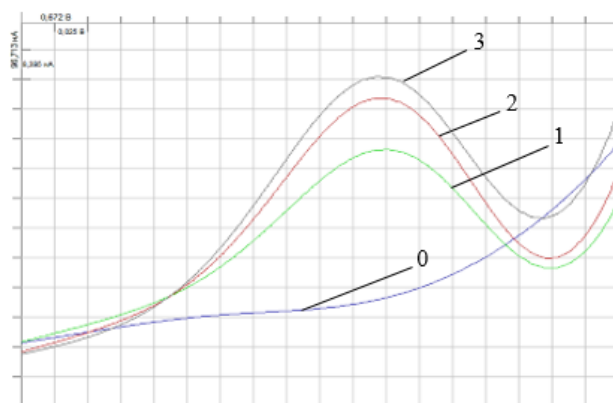
Из графика ... можно видеть, что модифицированный бензол диазонием с концентрацией $0,2 \text{ мМоль/дм}^3$ и мезопористым углеродом графитовый электрод обладает большей чувствительность, по сравнению с графитовым электродом, модифицированным только бензол диазонием.



Вольтамперограмма ловастатина на мезопористом электроде

- 0) Фон – фосфатный буфер рН 6.86
- 1) Время модификации 2 секунды
- 2) Время модификации 5 секунд
- 3) Время модификации 10 секунд

$$C_{\text{ловастатин}} = 10,00 \text{ мг/дм}^3$$



Вольтамперограмма ловастатина на графитовом электроде

- 0) Фон – фосфатный буфер рН 6.86
- 1) Время модификации 2 секунды
- 2) Время модификации 5 секунд
- 3) Время модификации 10 секунд

$$C_{\text{ловастатин}} = 10,00 \text{ мг/дм}^3$$

Рисунок 17 - Вольтамперограмма ловастатина на модифицированном бензол диазонием и импрегнированного мезопористым углеродом графитовом электроде

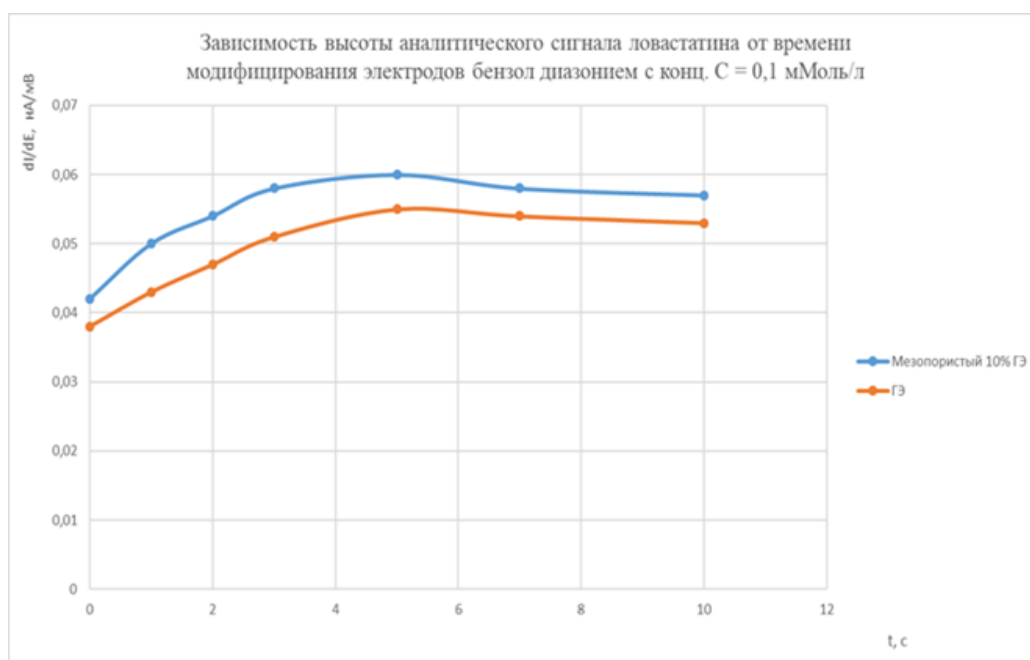


Рисунок 18 - Градуировочная зависимость высоты аналитического сигнала ловастатина от времени модифицирования

Условия: Фон – фосфотный буфер с рН 6,86;

Проба – ловастатин (30 мкл), С = 10,0 мг/дм³;

1-МГЭ 10% (0,1 мМоль/дм³); 2-ГЭ (0,1 мМоль/дм³);

В данном эксперименте уменьшили концентрацию раствора бензол диазония до 0,1 мМоль/дм³. Из полученной зависимости ... можно видеть, что модифицированный бензол диазонием и мезопористым углеродом графитовый электрод обладает большей чувствительностью, по сравнению с графитовым электродом, модифицированным только бензол диазонием, однако оптимальное время модифицирования было увеличено пропорционально концентрации раствора модификатора, и аналитический сигнал ловастатина стал выше по сравнению с аналитическим сигналом ловастатина, полученного при использовании модификатора с концентрацией 0,2 мМоль/дм³.

Как показали исследования, данный модификатор бензол диазоний повышает чувствительность электродов, является более дешевым, по сравнению с арендиазониевыми солями, однако требует механического

удаления, поскольку не смывается с поверхности электрода.

3.7. Исследование золендроновой кислоты на модифицированном бензол диазонием электродах

Так же были проведены исследования нового органического модификатора на золендроновой кислоте.

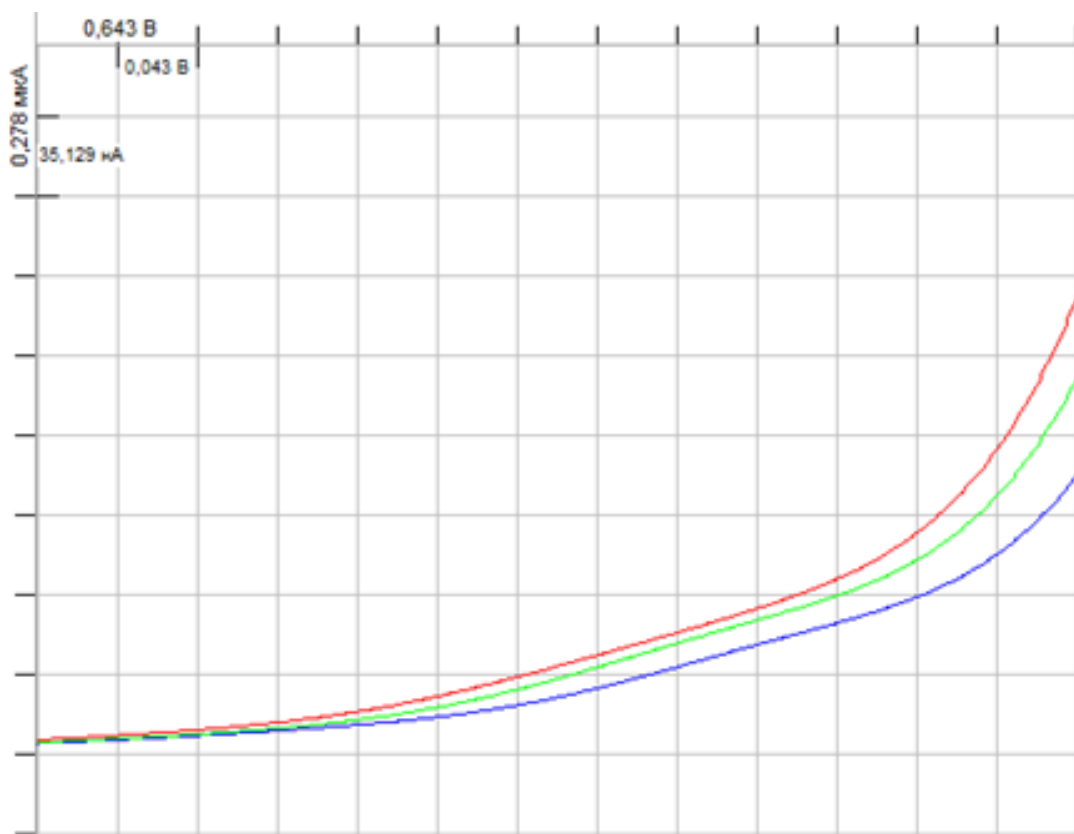


Рисунок 19 - Вольтамперограмма золендроновой кислоты на модифицированном бензол диазонием и импрегнированного мезопористым углеродом графитовом электроде

Условия: Фон – фосфотный буфер с рН 6,86;

Проба – золендроновая кислота (30 мкл), $C = 10,0 \text{ мг/дм}^3$;

Как видно из вольтамперограммы определить золендроновую кислоту на модификаторе бензол диазонию не удалось.

ГЛАВА 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

Перспективность научного исследования во многом определяется коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки - необходимое условие при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов.

Таким образом, целью данного раздела является определение перспективности и успешности научно-исследовательского проекта, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

Задачи раздела:

- провести технико-экономическое обоснование научно-исследовательской работы;
- выявить потенциальных потребителей результатов исследования, провести SWOT-анализ НИИ;
- выполнить оценку заинтересованных сторон проекта, обосновать цели и результаты проекта;
- сформировать рабочую группу проекта;
- выявить ограничения проекта;
- составить структуру работ и календарный план проекта;
- определить бюджет НИИ;
- провести оценку сравнительной эффективности проекта.

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

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

В рамках исследовательской работы изучалось влияние метода модификации графитового электрода для определения ловастатина и золендроновой кислоты методом вольтамперметрии. Данные лекарственные средства используются в медицине для лечения остеопороза.

Разрабатываемый модификатор может быть использован фармацевтическими компаниями, которые смогут использовать его для более точного, а также более и быстрого по сравнению с другими способами качественного и количественного определения органических соединений и лекарственных средств методом вольтамперметрии;

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

В настоящее время ловастатин и золендроновую кислоту определяют с помощью вольтамперметрии, ИК-спектроскопии, ЯМР, и хроматографии.

В данной работе рассматривается вольтамперметрический метод с использованием модифицированного графитового электрода. По сравнению с перечисленными методами исследуемый метод имеет ряд преимуществ, таких, как: низкая стоимость производства электродов, высокая чувствительность и простота оборудования. Однако такие методы как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и ИК-спектроскопия дают высокоточные результаты, достаточно хорошо изучены и применяются по сей день, что делает их довольно сильными конкурентами. В качестве конкурента в анализе конкурентоспособности рассмотрим метод ВЭЖХ ввиду того, что данный метод является наиболее распространенным.

Конкурентоспособность способов анализа ловастатина и золендроновой кислоты оценивается по формуле 4.1:

$$K = \sum V_i \cdot B_i; \quad (4.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл показателя (по 5-ти балльной шкале).

Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок приведена в таблице 4.1. Сравнение проводилось между используемым методом анализа ловастатина и золендроновой кислоты (K_{BA}) и конкурентным методом анализа ($K_{BЭЖХ}$).

Таблица 4.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		B_{BA}	$B_{BЭЖХ}$	K_{BA}	$K_{BЭЖХ}$
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
Селективность метода	0,2	5	2	1	0,4
Простота метода	0,2	3	4	0,6	0,8
Экспрессность	0,1	5	3	0,5	0,3
Экологичность	0,1	5	1	0,5	0,1
Экономические критерии оценки эффективности					
Стоимость оборудования	0,2	5	3	1	0,6
Стоимость реагентов	0,1	5	3	1	0,6
Уровень проникновения в научную деятельность	0,1	3	5	0,3	0,5
Итого	1	26	18	4,9	3,3

По результатам выявлено, что как уязвимостью конкурентов, так и преимуществом используемого метода является его селективность и экспрессность, т.к. разрабатываемый электрод способен быстро и точно определить ловастатин и золендроновую кислоту, простота, т.к. вольтамперметрический метод не требует дорогостоящего оборудования, и анализ так же не является дорогим по сравнению с конкурентными методами.

4.1.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ рассматривает научно-исследовательский проект с точки зрения его сильных сторон, слабых сторон, возможностей и потенциальных угроз. Он состоит из следующих этапов:

1) Описание сильных и слабых сторон проекта, а также выявление возможностей и угроз во внешней среде.

Результаты первого этапа SWOT-анализа представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Матрица SWOT по результатам первого этапа анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Простота модификации электрода С2. Высокая чувствительность модифицированного электрода С3. Более низкие затраты на исполнение метода по сравнению с альтернативами	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Недостаточное количество информации по модифицированию Сл2. Непродолжительное время жизни модификатора Сл3. Ограниченность в анализируемых веществах
Возможности: В1. Развитие дальнейших исследований в области В2. Удешевления модифицирования электродов		
Угрозы: У1. Развитие конкурентных методов анализа У1. Появление новых более эффективных модификаторов		

2) Выявление соответствия сильных и слабых сторон проекта внешним условиям окружающей среды. Для этого в матрицах помечается знаком «+» сильное соответствие сторон соотносимых сторон, слабое - знаком «-», а сомнение - «0». Интерактивные матрицы представлены в таблицах 4.3-4.6.

Таблица 4.3 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и возможности проекта»

Сильные стороны проекта				
Возможности проекта		С1	С2	С3
	В1	+	+	+
	В2	-	-	-

Таблица 4.4 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и возможности проекта»

Слабые стороны проекта				
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3
	В1	0	+	+
	В2	-	-	-

Таблица 4.5 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и угрозы»

Сильные стороны проекта				
Угрозы		С1	С2	С3
	У1	+	+	+
	У2	-	-	+

Таблица 4.6 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и угрозы»

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

3) Составление итоговой матрицы SWOT-анализа по результатам интерактивных матриц. Итоговая матрица представлена в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Простота модификации электрода</p> <p>С2. Высокая чувствительность модифицированного электрода</p> <p>С3. Более низкие затраты на исполнение метода по</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Недостаточное количество информации по модифицированию</p> <p>Сл2. Непродолжительное время жизни модификатора</p> <p>Сл3. Ограниченность в анализируемых веществах</p>
--	---	---

	сравнению с альтернативами	
Возможности: В1. Развитие дальнейших исследований в области В2. Удешевления модифицирования электродов	При развитии дплнейших исследований и удешевлении модифицирования электродов данная разработка имеет достаточно весомые преимущества, чтобы заинтересовать потребителей	Недостаточность информации по модифицированию и недолгое время жизни модификатора могут сказаться на спросе, в то время как повышение стоимости конкурентных разработок не зависит от слабых сторон проекта
Угрозы: У1. Развитие конкурентных методов анализа У1. Появление новых более эффективных модификаторов	Высокая чувствительность электродов и более низкие затраты на модифицирование позволят ему остаться конкурентоспособным, в то время как возможное появление новых способов модифицирования могут сказаться на конкурентоспособности метода	Ограниченность в анализируемых веществах могут не заинтересовать, из-за чего потребители могут потерять интерес к разработке, а развитие конкурентных методов может подчеркнуть этот недостаток

В результате SWOT-анализа были выявлены сильные и слабые стороны разработки, а также их стабильность в условиях развития дополнительных возможностей и внешних угроз.

4.2 Планирование научно-исследовательских работ

4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников каждой работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой могут входить научные сотрудники и преподаватели,

инженеры, техники и лаборанты, численность групп может варьироваться. По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая должность исполнителей.

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой входят: бакалавр – Юленков Н.П., научный руководитель ВКР – Слепченко Г.Б.

Составим перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и проведем распределение исполнителей по видам работ.

Таблица 4.8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультанты по ФМ и СО, бакалавр
Выбор направления исследований	2	Подбор и изучение материалов по теме	Научный руководитель, бакалавр
	3	Проведение исследования модификаторов	Бакалавр
	4	Выбор направления исследований	Научный руководитель, бакалавр
	5	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, бакалавр
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Бакалавр
	7	Проведение экспериментов и запись результатов	Бакалавр
	8	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр
<i>Проведение ВКР</i>			
Разработка технической документации и проектирование	11	Оценка эффективности производства и применения проектируемого изделия	Бакалавр
	12	Разработка раздела по социальной ответственности	Бакалавр
Оформление отчета	13	Составление	Бакалавр

но НИР (комплекта документации по ОКР)		пояснительной записки	
--	--	-----------------------	--

4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

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

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5}, \quad (2)$$

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

t_{mini} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

t_{maxi} – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %.

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{ч_i}, \quad (3)$$

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

$t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел (1-2 чел).

4.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

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

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,223, \quad (5)$$

где $T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в году = 365 дней;

$T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году = 52 дней;

$T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году = 14 дней.

Таблица 4.9 – Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работы	Исполнители	Трудоемкость работ			Длительность работ в рабочих условиях T_{pi}	Длительность работ в календарных днях, T_{ki}
			t_{min} , чел-дни	t_{max} , чел-дни	$t_{\text{ож}}$, чел-дни		
1	Составление технического задания	НР	1	2	1,4	0,7	0,86
		Б	1	2	1,4	0,7	0,86
2	Изучение материалов по теме	Б	5	10	7	7	8,6
3	Проведение исследования модификаторов	Б	10	15	12	12	14,7
4	Выбор направлений исследований	НР	1	2	1,4	0,7	0,86
		Б	1	2	1,4	0,7	0,86
5	Календарное планирование работ по теме	НР	1	2	1,4	0,7	0,86
		Б	1	2	1,4	0,7	0,86
6	Проведение лабораторных	Б	17	22	19	19	23,2

	анализов						
7	Проведение расчетов и обоснований на основе экспериментальных данных	Б	6	8	6,8	6,8	8,3
8	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	НР	2	3	2,4	1,2	1,5
		Б	2	5	3,2	1,6	2,0
9	Оценка эффективности полученных результатов	НР	2	4	2,8	1,4	1,7
		Б	4	6	4,8	2,4	2,9
10	Определение целесообразности проведения ВКР	НР	5	7	5,8	2,9	3,5
		Б	5	7	5,8	2,9	3,5
11	Оценка экономической эффективности исследования	Б	7	10	8,2	8,2	10
12	Разработка раздела по социальной ответственности	Б	5	10	7	7	8,6
13	Составление пояснительной записки	Б	15	30	21	21	25,6

В таблице 4.9: НР – научный руководитель; Б – бакалавр.

Общая длительность работ в рабочих условиях $T_{pi} = 97,6$ раб.дн;
длительность работ в календарных днях $T_{ki} = 119,26$ кал.дн

Продолжительность работ, выполняемых исполнителями:

- научный руководитель – 7,6 раб.дн.;

- бакалавр – 90 раб.дн.;

На основании полученных данных, в таблице 4.10 приведен календарный план-график исследования.

Таблица 4.10 – Календарный план-график проведения НИОКР

№	Вид работ	Исполнители	Т _{кi} , кал,дн.	Продолжительность выполнения работ												
				февраль			март			апрель			май			
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1	Составление технического задания	Научный Руководитель, бакалавр	0,86 0,86													
2	Изучение материалов по теме	Бакалавр	8,6													
3	Проведение исследования модификаторов	Бакалавр	14,7													
4	Выбор направлений исследования	Научный руководитель, бакалавр	0,86 0,86													
5	Календарное планирование работ	Научный руководитель, бакалавр	0,86 0,86													
6	Проведение лабораторных анализов	Бакалавр	23,2													
7	Проведение расчетов основе экспериментальных данных	Бакалавр	8,3													
8	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр	1,5 2,0													
9	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр	1,7 2,9													
10	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр	3,5 5,5													
11	Оценка экономической эффективности исследования	Бакалавр	10													
12	Разработка раздела по социальной ответственности	Бакалавр	8,6													
13	Составление пояснительной записки	Бакалавр	25,6													

Научный руководитель	Бакалавр
----------------------	----------

4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ

Материальные затраты включают стоимость всех материалов, используемых в рамках научно-технического исследования. В стоимость материальных затрат включили транспортно-заготовительные расходы в размере 20% от цены.

В таблице 4.11 представлены все расходные материалы, использовавшиеся в работе

Таблица 4.11 – Материальные затраты

№	Наименование	Ед.изм.	N _{расх}	Ц, руб	З _м , руб
1	Ловастатина раствор с Конц. 10 мг/л	мл	1	5 327	6392
2	Этанол	кг	1	2 531	3 037
3	Мерные цилиндры 100 мл	шт.	4	682	818
4	Графитовый электрод	шт	1	4 500	5 400
5	Хлорсеребряный электрод	шт	2	1 200	2 880
6	Стакан химический на 50 см ³	шт	4	50	240
7	Плоскодонные колбы 25 мл	шт.	5	219	1 314
8	Полиэтилен низкой плотности	г	500	151	1 812
9	Наконечники для дозаторов	уп	1	1 120	1 344
11	Парафин	кг	1	501	601
12	Колба мерная на 1000 см ³	шт	1	650	780
13	Золендроновая кислота	г	1	967	1 160
14	Дозатор 1-канальный, переменного объема 1-40 мкл	шт	1	7 120	8 544
15	Мезопористый углерода	г	150	15 670	18 804
	Итого				53 126

4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме.

Стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного НТИ и имеющегося в данной научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Амортизация начисляется на оборудование стоимостью от 40000 рублей.

Норма амортизации (H_A) в процентах рассчитывается по формуле:

$$H_A = \frac{1}{T} \cdot 100\%; \quad (6)$$

где T – срок полезного использования, лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A \cdot C_{\text{перв}}}{100\% \cdot 12} \cdot m \quad (7)$$

Где A – ежегодная сумма амортизационных отчислений, руб;

$C_{\text{перв}}$ – первоначальная стоимость объекта, руб;

H_A – норма амортизации, %;

m – время использования, мес. (23,2 раб.дней согласно графику проведения НТИ или 0,77 месяцев)

Таблица 4.12 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

Наименование оборудования	Количество, шт	$C_{\text{нач.}}$ руб	T , лет	A , руб
1. Анализатор «СТА»	1	87 800	10	564
2. Весы аналитические	1	56 000	10	359
Итого		143 800		923

4.3.3. Основная заработная плата исполнителей

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$Z_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}} \quad (8)$$

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

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

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

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p \quad (9)$$

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

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (табл. 8);

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}} \quad (10)$$

где $Z_{\text{м}}$ – 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;

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 4.13).

Таблица 4.13 – Баланс рабочего времени в 2023 году

Показатели рабочего времени	Научный Руководитель	Бакалавр
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52	52
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	48
- невыходы по болезни	-	-
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	251

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}} \quad (11)$$

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

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

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5 (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15-20 % от $Z_{\text{тс}}$);

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

Таблица 4.14 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	З _{тс} , руб.	К _{пр}	К _д	К _р	З _м , руб.	З _{дн} , руб.	Т _р раб.дн.	З _{осн} , руб.
Научный руководитель	54 978	-	-	1,3	71 471	2 961	7,6	22 504
Бакалавр	20 064	-	-	1,3	26 083	1 081	90	97 290
Итого	75 042	-	-	1,3	97 554	4 042	97,6	119 794

4.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} \quad (12)$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12 – 0,15).

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

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

В таблице 4.15 приведена форма расчета основной и дополнительной заработной платы, при $K_{\text{доп}} = 0,13$.

Таблица 4.15 – Заработная плата исполнителей исследования

Заработная плата	Научный руководитель	Бакалавр
Основная зарплата	22 504	97 290
Дополнительная зарплата	2 961	12 648
Итого	25 465	109 938

4.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды

Данная статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды, рассчитываемые по формуле:

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

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

На 2014 г. в соответствии с Федеральным законом от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2014 году, вводится пониженная ставка – 27,1%

Таблица 4.16 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	$Z_{\text{зп}}$, руб	$K_{\text{внеб}}$, %	$Z_{\text{внеб}}$, руб.
Научный руководитель	25 465	27,1	6 901
Бакалавр	109 938	27,1	29 793
Итого			37 179

4.3.6 Накладные расходы

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

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

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

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

$$Z_{\text{накл}} = 0,16 \cdot (34322 + 923 + 97554 + 15609 + 37179) = 29693 \text{ руб.}$$

4.3.7 Прочие прямые затраты

В этих расходах нужно посчитать затраты на электроэнергию, потребляемую оборудованием. Для этого нужно узнать мощность, время ис-

пользования оборудования и рассчитать затраты. Стоимость 1 кВт/час – составляет 5,8 руб. Мощность вольтамперметрического комплекса СТА составляет 0,04 кВт. Кол-во используемого времени для СТА 23,2 дня или 185,6 часов.

Тарифная ставка на воду в Томской области равна 30,99 руб/м³.

Ежедневное количество используемой воды для проведения анализа составляет 15 литров или 0,015.

$$Z_{\text{пр}} = 185,6 \cdot 0,04 \cdot 5,8 + 23,2 \cdot 0,015 \cdot 30,99 = 54 \text{ руб.}$$

4.3.8 Формирование бюджета затрат исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в табл. 4.17

Таблица 4.17 – Расчет бюджета затрат НИИ

№	Наименование статьи	Сумма, руб	Примечания
1	Материальные затраты	53 126	Пункт 4.3.1
2	Затраты на специальное оборудование	923	Пункт 4.3.2
3	Основная заработная плата исполнителей	119 794	Пункт 4.3.3
4	Дополнительная заработная плата исполнителей	15 609	Пункт 4.3.4
5	Отчисления во внебюджетные фонды	37 179	Пункт 4.3.5
6	Накладные расходы	29 693	Пункт 4.3.6
7	Прочие прямые затраты	54	Пункт 4.3.7
8	Бюджет затрат исследования	237 574	Сумма ст 1-6

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

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i \quad (15)$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i , – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

При выполнении методики возможно использование двух типов поверхностей электродов: планарный (гладкий) и сетчатый (специальные вкрапления). Данные электроды отличаются по физико-химическим характеристикам, однако оба электрода могут быть использованы для определения веществ, поэтому в таблицу 4.18 представлено сравнение этих двух вариантов.

Таблица 4.18 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

№	Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2
1	Точность определения	0,2	4	3
2	Экспрессность	0,2	5	5
3	Простота эксплуатации	0,1	5	5
4	Простота пробоподготовки	0,1	5	4
5	Простота оборудования	0,1	5	5
6	Цена анализа	0,2	5	4
7	Стоимость оборудования	0,1	5	5
8	Итого	1	4,8	4,4

В таблице 4.18: Исп.1 – вольтамперометрическая методика с электродом планарного типа, Исп.2 – вольтамперометрическая методика с электродом сетчатого типа.

ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ

В данном разделе были рассмотрен рынок потребителей разработанной методики, проведен анализ конкурентных разработок, выявлены сильные и слабые стороны проекта и проведен SWOT-анализ, составлен календарный план-график проведения работ, учитывающий затрачиваемое каждым участником время, а также был рассчитан бюджет затрат, необходимых для осуществления НТИ и эффективность исследования.

ГЛАВА 5 Социальная ответственность

Введение

Аннотация ВКР: Разработка и исследование модификатора для графитового электрода, применяемого в вольтамперметрии для качественного и количественного анализа ловастатина и золендроновой кислоты. В данном разделе ВКР рассмотрены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности, вопросы, связанные с производственной безопасностью, экологической безопасностью и безопасностью в чрезвычайных ситуациях.

Сущность проекта выпускной квалификационной работы заключается в разработке модифицированных графитовых электродов для вольтамперметрического анализа ловастатина и золендроновой кислоты. Ловастатин – гиполипидемический препарат, являющийся ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы). Золендроновая кислота – белый кристаллический порошок, этот препарат подавляет активность остеокластов. Оба вещества используется в

фармацевтической промышленности при производстве лекарственных препаратов, которые применяются для лечения остеопороза. Оба вещества определяются методами высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), ИК, а также ЯМР методами. Данные методы имеют ряд недостатков, такие как низкая скорость анализа, дороговизна оборудования и самого анализа. Взамен этих методов используется вольтамперметрический анализ, однако чувствительность обычных графитовых электродов недостаточна, для определения этих веществ. Для решения этой проблемы требуется разработать модификатор для электродов. Это позволит более точно проводить качественный и количественный анализ исследуемых веществ.

Представленное исследование проводилось в лаборатории №230 второго корпуса ТПУ площадью 44,5 м², по адресу: Проспект Ленина, 43а. При работе осуществлялся контакт с химическими реактивами различного класса опасности. Кроме того, работник данной лаборатории подвергается воздействию опасных и вредных факторов, обусловленных работой оборудования.

В данном разделе обсуждаются вопросы безопасных условий труда, охраны окружающей среды, а также рассматриваются потенциально вредные факторы, возникающие при выполнении экспериментальных и аналитических работ.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

В данном подразделе рассматриваются специальные правовые нормы трудового законодательства. Основой законодательного обеспечения безопасности является Конституция Российской Федерации, в которой базовой статьей является статья 37 о свободном труде и о труде в условиях, отвечающих требованиям безопасности и гигиены.

На основании Трудового кодекса Российской Федерации указываются следующие особенности: установленные права и обязанности работодателей и работников в отношении охраны труда, исполнение которых контролируется специальными государственными органами и инспекциями [56].

5.2 Специальные правовые нормы трудового законодательства

В соответствии с Федеральным законом от 28.12.2013 N 426-ФЗ (ред. от 30.12.2020) «О специальной оценке условий труда» работники фармацевтических и биотехнологических компаний по степени вредности относятся к 2-ой (допустимой) и 3-ей (вредной) категории подкатегории 1, в которых подразумевается:

- в первом случае уровень воздействия опасных производственных факторов не превышает установленных гигиеническими нормативами норм, а состояние организма восстанавливается во время отдыха или к началу следующего рабочего дня;
- во втором случае условия труда имеют завышающие уровни опасных факторов, установленных нормативами, и относятся к 1-ой степени вредности, которая подразумевает, что после воздействия опасных производственных факторов измененное состояние организма восстанавливается при более длительном, чем в первом случае, времени, а риск повреждения здоровья увеличивается.

Согласно специальной оценке условий труда для третьего класса вредности первого подкласса предусматриваются [57-60]:

- компенсационные выплаты;
- сокращение числа рабочих часов в неделю до 36;
- добавочные выплаты за негативные факторы в размере 4 % от оклада работника;
- возможность выхода на пенсию ранее установленного федеральным законом N 350-ФЗ от 3 октября 2018 года возраста при условии, если

контакт с опасным фактором составляет 80 % времени трудящегося, а стаж на месте более 12 лет;

- медицинские осмотры в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 18.05.2020);
- предоставление молока и/или молочной продукции;
- страхование жизни и здоровья в соответствии с Федеральным законом «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» от 24.07.1998;
- средства индивидуальной защиты (СИЗ): спецодежда, обувь, перчатки, респираторы, средства дезинфекции.

Поскольку первый подкласс третьего класса опасности относится к вредным, законодательством запрещено привлечение к труду несовершеннолетних лиц, беременных сотрудников и инвалидов I и II группы.

Место проведения исследований должно соответствовать требованиям ГОСТ 12.2.032-78 «Система стандартов безопасности труда. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования» и ГОСТ 12.2.033-78 «Система стандартов безопасности труда. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования», так как часть работ проводится в положении сидя и стоя. В качестве примера рассмотрим работу на спектрофотометре и рН метре.

Конструкция рабочего места должна обеспечивать выполнение необходимых в работе операций в пределах зоны досягаемости моторного поля человека, а также учитывать его антропометрические данные, физиологические и психологические требования.

При работе с вольтамперметром и его элементами необходимо учитывать: рабочую позу оператора, размещение документации и материалов, необходимых для удовлетворительного выполнения операционных процедур.

Расположение кресла, пульта, органов управления и средств отображения информации должно соответствовать антропометрическим, психофизиологическими и биомеханическими показателям [61]. Органы управления, связанные с четкой последовательностью действий работника, должны быть единообразными и расположенными близко друг к другу, а функционал осуществляться слева направо и сверху вниз. Зоны зрительного наблюдения в вертикальной плоскости оператора, находящегося в рабочей позе, должны находиться в оптимальной зоне информационного поля под углом $\pm 15^\circ$ от нормальной линии взгляда и в горизонтальной плоскости под углом $\pm 15^\circ$ от сагиттальной плоскости. Высота рабочей поверхности при организации рабочего места должна быть 655 мм, а сиденья около 420 мм.

При работе с нагревательными прибором и его элементами необходимо учитывать: рабочую позу оператора, размещение документации и материалов, необходимых для удовлетворительного выполнения операционных процедур.

Конструкция, взаимное расположение элементов рабочего места должны соответствовать антропометрическим, физиологическим и психологическим требованиям, а также характеру работы [62]. Рабочее место должно обеспечивать выполнение трудовых операций в пределах зоны досягаемости моторного поля. Организация рабочего места и конструкция оборудования должны обеспечивать прямое и свободное положение корпуса тела, работающего или наклон его вперед не более чем на 15° . Конструкцией производственного оборудования и организацией рабочего места должно быть обеспечено оптимальное положение работающего, которое достигается регулированием высоты рабочей поверхности. Высота рабочей поверхности при организации рабочего места должна быть 1025 мм, а средств отображения информации 1365 мм. Для обеспечения удобного, возможно близкого подхода к столу, станку или машине должно быть предусмотрено пространство для стоп размером не менее 150 мм по глубине, 150 мм по высоте и 530 мм по ширине. Очень часто используемые средства

отображения информации, требующие точного и быстрого считывания показаний, следует располагать в вертикальной плоскости под углом $\pm 15^\circ$ от нормальной линии взгляда и горизонтальной плоскости под углом $\pm 15^\circ$ от сагиттальной плоскости.

Помимо вышеперечисленных требований по организации рабочего места, должны быть предусмотрены необходимые средства защиты работника от воздействия вредных производственных факторов в соответствии с системой стандартов безопасности труда по ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы», а также условия для экстренной эвакуации сотрудника с рабочего места.

К самостоятельной работе допускаются работники не моложе 18 лет, прошедшие предварительный медицинский осмотр, вводный инструктаж по охране труда и пожарной безопасности, инструктаж по электробезопасности, первичный инструктаж на рабочем месте, обучение безопасным приемам и методам труда по основной профессии, стажировку под руководством опытного работника и проверку знаний требований охраны труда.

5.3 Производственная безопасность

Во время проведения научно-исследовательских работ работник может подвергаться воздействию комплекса неблагоприятных факторов, установленных в соответствии с ГОСТ 12.0.003-2015. К этим факторам относятся вредные и легковоспламеняющиеся вещества, психические перегрузки и др. Полный список опасных и вредных факторов с соответствующими нормативными документами приведен в таблице 1.

Таблица 5.1 – Опасные и вредные факторы

№	Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Нормативные документы
1	Производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды	СанПиН 2.2.4.548–96; ГОСТ 12.1.005-88
2	Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики	ГОСТ 12.1.003-83

	шума	
3	Производственные факторы, связанные с электрическим током	ГОСТ 12.1.030-81 ССБТ; ГОСТ 12.1.038-82 ССБ
4	Высокоопасные вещества (2 класс опасности)	ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ; ГОСТ 12.1.044-89

Такие факторы, как отклонения микроклимата, шум и электрический ток, создаются физическими свойствами и характеристиками состояния материальных объектов производственной среды, в то время как органические вещества и растворители разного класса опасности относятся к группе, порождаемой химическими и физико-химическими свойствами находящихся в рабочей зоне веществ и материалов. Рассмотрим более подробно каждый из них.

Микроклимат производственных лабораторий – это климат внутренней среды, которая определяется действующими на организм человека сочетаниями таких параметров, как температура, влажность, скорость движения воздуха, а также в некоторых случаях интенсивность теплового излучения от нагреваемых поверхностей. Несоответствие этих факторов оптимальным микроклиматическим условиям в долговременной перспективе может привести к профессиональным заболеваниям.

Нормальная жизнедеятельность и высокая работоспособность человека являются возможно только при наличии баланса между производством тепла и его выделением в окружающую среду. Высокая влажность воздуха (более 70%) отрицательно влияет на теплообмен. Если температура воздуха высокая (более 30 °С), то повышенная влажность, затрудняющая испарение пота, приводит к перегреву. При низких температурах повышенная влажность воздуха способствует более сильному охлаждению. Очень сухой воздух также действует неблагоприятно. Поэтому оптимальная влажность находится в пределах 40–60% (таблица 2).

Таблица 5.2 – Оптимальные показатели микроклимата лаборатории

Период года	Температура воздуха, °С	Температура поверхностей, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	19-21	18-22	60-40	0,2
Теплый	20-22	19-23	60-40	0,2

Перепады температуры воздуха по высоте и по горизонтали при обеспечении оптимальных величин микроклимата на рабочих местах не должны превышать 2 °С и выходить за пределы величин, указанных в таблице 2.

Поскольку большинство вибрирующих машин и инструментов производят шум, рабочий, подвергающийся воздействию вибрации, одновременно подвергается и воздействию шума. Потеря слуха, вызванная шумом, является одним из наиболее распространенных профессиональных заболеваний.

В соответствии с ГОСТ 12.1.003-83 допустимым уровнем шума на местах, где проводится высококвалифицированная работа, требующая сосредоточенности, измерительных и аналитических работ, уровень звука должен составлять не более 60 дБ. Для установления предельно допустимых шумовых характеристик машин в соответствии с допустимым уровнем шума на рабочем месте используют ГОСТ 12.1.023-80, в котором описаны методы, порядок внесения и контроль шумовых характеристик.

В учебной лаборатории эксплуатируется большое количество электрического оборудования, представляющие потенциальную опасность из-за возможности поражения электрическим током, пожаров. Электробезопасность должна обеспечиваться выполнением мероприятий по соблюдению безопасного расстояния до токоведущих частей, их изоляции, по применению блокировки аппаратов, ограждающих устройств и предупреждающей сигнализации (включая надписи и плакаты).

К защитным средствам, используемым в лаборатории при работе с электрооборудованием напряжением до 1000 В, согласно ГОСТ 12.1.019-2017 относятся [10]:

1. устройства защитного заземления и зануления;
2. устройства защитного отключения;
3. защитные оболочки, ограждения и барьеры;
4. предупредительная световая, звуковая сигнализации, блокировки безопасности, знаки безопасности;
5. основные изолирующие средства: диэлектрические перчатки; инструменты с изолированными рукоятками; указатели напряжения.
6. дополнительные изолирующие средства: диэлектрические резиновые ковры; изолирующие подставки.

Работа в лаборатории подразумевает частый контакт с токсичными и легковоспламеняющимися химическими реактивами разных классов опасности, значения предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны (ПДКр.з) которых регламентируются определяются по ГН 2.2.5.3532–18 и ГОСТ 32419-2013. Список используемых в научно-исследовательской работе веществ приведен в таблице 3.

Таблица 5.3 – Перечень вредных и легковоспламеняющиеся веществ

Вещество	Характеристика	Класс опасности	ПДКр.з мг/м ³	Влияние на организм
Парафин	Прозрачное кристаллическое вещество	4	2	Пары вещества оказывают раздражающее воздействие на глаза, нос и горло.
Полиэтилен (не регламентируется)	Белое твердое вещество в различных формах	5	0,1	Разлагается при нагревании. При этом выделяется токсичные и раздражающие газы. Приводит к появлению опасности пожара и взрыва.
Мезо- или микропористый углерод (не регламентируется)	Черное порошкообразное вещество	2	20	Вещество может спонтанно воспламениться при контакте с воздухом. При сгорании образует

				угарный газ при недостаточной вентиляции.
Ловастатин (не регламентируется)	Белый кристаллический порошок	3	0,03	Вещество оказывает пагубное воздействие на функции печени, желудочно-кишечного тракта, кожный покров и нервную систему
Золендроновая кислота (не регламентируется)	Белый кристаллический порошок	1	0,005	Вещество оказывает нежелательные явления со стороны глаз, остеонекроз челюсти, фибрилляция предсердий, нарушение функции почек, реакция острой фазы и гипокальциемия.
Этанол 95% (ГОСТ 5962-2013)	Летучее бесцветное вещество с отчетливым запахом	3	10	Способен вызвать кому, ступор, нечувствительность к боли, угнетение функций ЦНС, при вдыхании паров в большой концентрации наносит вред здоровью

Для снижения рисков, связанных с вредными и легковоспламеняющимися химическими веществами, лаборатория должна быть снабжена приточно-вытяжной вентиляцией и вытяжным шкафом для защиты органов дыхания и зрения. Помимо этого, необходимо обеспечить каждого работника средствами индивидуальной защиты (противогазы, респираторы, ватно-марлевые повязки).

5.4 Экологическая безопасность

Лаборатории при несоблюдении норм и правил по утилизации производственных отходов способны оказывать сильное негативное влияние на состояние литосферы и гидросферы, поскольку большой ряд отходов устойчив к естественному разрушению и способен изменять свою активность с образованием физико-химических трансформантов, представляющих потенциальную опасность для живых организмов и человека.

Органические растворители, используемые во многих лабораторных процессах, могут попадать в поверхностные и грунтовые воды в результате неправильной утилизации. Хотя растворители органической природы обычно относительно быстро улетучиваются и разлагаются в поверхностных водах, но в зависимости от климатических условия они способны сохраняться повышенный уровень концентрации [63]. Оценку оказываемого влияния проводят в соответствии с ГОСТ 17.1.3.06-82 и ГОСТ 17.1.3.13-86.

Для предотвращения загрязнения водных систем органическими отходами необходимо осуществлять их сбор в соответствующие сосуды из темного инертного стекла с обязательной подписью компонентов, содержащихся в сливе, или, в случае твердых отходов, в герметично закрытые контейнеры и мешки черного цвета с указанием класса опасности и описанием содержимого. Емкости хранят в специальном здании или изолированном помещении с отдельным входом. Они должны соответствовать всем требованиям санитарно-пожарных норм. При вывозе больших объемов составляют паспорт и оформляют номенклатурный список, а после утилизации – предоставляют соответствующий акт.

При проведении опытно-исследовательских работ в лаборатории образуется большое количество пластиковых отходов, за счет использования большого количества расходного материала: пробирки, планшеты, наконечники для пипеток и многое другое. Пластик вызывает загрязнение земли, за счет медленного выброса токсичных химических веществ в почву и воду. Полихлорированные бифенилы, обнаруженные в пластмассах, угрожают воздуху и естественной растительности, а также всем видам жизни, подверженным воздействию почвы. Оптимальным решением данной проблемы является сортировка разных видов пластика, используемого в лаборатории, и его дальнейшая переработка.

5.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Несчастные случаи или чрезвычайные ситуации могут возникнуть в результате несоблюдения правил техники безопасности персоналом лаборатории, а также вследствие внешних антропогенных и неантропогенных факторов [64], к которым относятся: пожары и взрывы; внезапное обрушение зданий; землетрясения; метеорологические и агрометеорологические явления.

Для химической лаборатории самыми распространенными являются проливы и выбросы опасных химических веществ. Работы по ликвидации разливов следует проводить в средствах индивидуальной защиты (СИЗ), таких как фартук прорезиненный, очки защитные, кислотно-щелочные перчатки, маска полнолицевая, специальная обувь.

Если пролита концентрированная кислота/щелочь, то необходимо засыпать место пролива сорбентом, или сорбирующим материалом (впитывающие салфетки, рулоны, бонны, подушки), затем удалить пропитанный сорбент пластиковым совком и смёткой, после чего промыть место пролива большим количеством воды, промыть перчатки под струей проточной воды, просушить. При ликвидации разливов неизвестного объема, последовательно засыпать участок разлива слоем сорбента не менее 5-7 см превышающим уровень жидкости. Время контакта сорбента с концентрированной кислотой/щелочью должно быть не менее 1 часа. Отработанный сорбент следует собрать, закрыть плотной крышкой и вынести в ближайшее место накопления отходов. После необходимо промыть место пролива водой и вытереть насухо склизками.

При проливе ЛВЖ и горючих жидкостей (ГЖ) необходимо немедленно обесточить все приборы и принять меры, обеспечивающие индивидуальную защиту. Место пролива ЛВЖ и ГЖ следует засыпать сорбентом или промыть водой. При ликвидации разливов необходимо действовать так же, как и в случае пролива кислот/щелочей.

При обнаружении первых признаков пожара (запах дыма, отблески пламени, искры) работник по возможности должен принять меры по тушению

пожара в начальной стадии первичными средствами пожаротушения с соблюдением мер предосторожности.

По пожарной и взрывопожарной опасности помещение лаборатории относится к категории В1–В4 (пожароопасность), поскольку в данном помещении находятся горючие и трудногорючие вещества и материалы (древесина, фанера, картон, бумага, пластмассы и так далее). Ввиду наличия данных веществ и материалов пожароопасные зоны относятся к классу П-Па и требуют применения пожарозащищенного электрооборудования согласно ФЗ «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности» [65].

Для возможных чрезвычайных ситуаций не антропогенного характера, обусловленных географическим расположением региона нахождения фармацевтического предприятия, предусматривается определенная защита сооружения и разработка план эвакуации.

Таким образом, в разделе были рассмотрены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при выполнении работ в учебной лаборатории, выявлены вредные и опасные факторы, такие как шум, ЛВЖ и ядовитые вещества. Помимо этого, описаны возможные неблагоприятные воздействия на окружающую среду отходов при проведении научно-исследовательской работы и способы минимизации их воздействия. Также был проведен анализ возможных чрезвычайных ситуаций и план мероприятий для их ликвидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Нами был разработан новый электрохимический сенсор, созданный методом импрегнирования графитового электрода мезопористым углеродом. Как показали исследования графитовый электрод с содержанием мезопористого углерода 10% показал наибольшую эффективность по сравнению с обычным графитовым электродом при исследовании ловастатина и золендроновой кислоты.

2) Так же НОК Кижнера был предложен новый органический модификатор бензол диазония. Данным модификатором мы модифицировали обычный графитовый электрод и наш графитовый электрод импрегнированный мезопористым углеродом. Данный модификатор очень хорошо показал себя при вольтамперметрическом определении ловастатина, однако при исследовании золендроновой кислоты модификатор себя никак не проявил.

Исследования в этой сфере так же будут продолжаться в дальнейшем и будут использованы для вольтамперметрического анализа других биологических соединений.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

- Юленков Н.П., Богословский В.М. Модифицированные графитовые электроды для контроля ловастатина при релизе его из импланта. XIV Плесская Международная научная конференция «Современные проблемы теоретической и прикладной электрохимии». (в печати)

Область применения: лабораторные экспертизы и фармацевтические предприятия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- [1] Endo, A. The Discovery and Development of HMG-CoA Reductase Inhibitors. *J. Lip. Res.* 1992, 33, 1569–1582.
- [2] Balk, E. M.; Karas, R. H.; Jordan, H. S.; Kupelnick, B.; Chew, P.; Lau, J. Effects of Statins on Vascular Structure and Function: A Systematic Review. *Am. J. Med.* 2004, 117, 775–790.
- [3] O’Sullivan, S. Statins: A Review of Benefits and Risks. *TSMJ* 2007, 8, 52–56.
- [4] Antman, E. M.; Sabatine, M. S. *Cardiovascular Therapeutics. A Companion to Braunwalds Heart Disease*; Elsevier Health Sciences: London, 2012; Fourth ed.
- [5] Chu, N. N.; Chen, W. L.; Xu, H. R.; Li, X. N. Pharmacokinetics and Safety of Ezetimibe/Simvastatin Combination Tablet: An Open-Label, SingleDose Study in Healthy Chinese Subjects. *Clin. Drug Investig.* 2012, 32, 791–798.
- [6] Sorrentino, M.J. An Update on Statin Alternatives and Adjuncts. *Clin. Lipidol.* 2012, 7, 721–730.
- [7] Erturk, S.; Onal, A.; Cetin, S. M. Analytical Methods for the Quantitative Determination of 3-Hydroxy-3-Methylglutaril Coenzyme A Reductase Inhibitors in Biological Samples. *J. Chromatogr. B* 2003, 793, 193–205.
- [8] Sweetman, S. C. *Martindale: The Complete Drug Reference*; Pharmaceutical Press: London, 2004; 34th ed.
- [9] Stancu, C.; Sima, A. Statins: Mechanism of Action and Effects. *J. Cell. Mol. Med.* 2001, 5, 378–387.
- [10] Serajuddin, A. T.; Ranadive, S. A.; Mahoney, E. M. Relative Lipophilicities, Solubilities, and Structure-Pharmacological Considerations of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) Reductase Inhibitors Pravastatin, Lovastatin, Mevastatin, and Simvastatin. *J. Pharm. Sci.* 1991, 80, 830–834.
- [11] Nigovic, B.; Mornar, A.; Sertic, M. A Review of Current Trends and Advances in Analytical Methods for Determination of Statins: Chromatography

and Capillary Electrophoresis. INTECH 2012, 17, 385–428.

[12] Rani, N. U.; Ankani, N.; Bhaskar, T. B. A Review on Various HPLC and Spectrophotometric Methods for Determination of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Combined Dosage Forms. IJRPB 2014, 2, 1476–1483.

[13] Kotadia, K. S.; Maheshwari, D. G. Chromatographic and Spectrophotometric Method for Estimation of Statin Class Drugs in Bulk and in Different Dosage Forms. J. Chem. Pharm. Res. 2015, 7, 473–479.

[14] Bozhanov, S.; Maslarska, V. Spectroscopic and High-Performance Liquid. Chromatography Methods for Determination of Statins. Pharmacia 2016, 63, 35–48.

[15] Cosofret, V. V. Drug Membrane Sensors and Their Pharmaceutical Applications. Trends Anal. Chem. 1991, 10, 298–301.

[16] Joseph, W. Analytical Electrochemistry; Wiley-VCH, Inc.: New York, 2000; 2nd ed.

[17] Scholz, F. (Ed.), Electroanalytical Methods; Springer-Verlag: Berlin, 2002.

[18] Ozkan, S. A.; Uslu, B.; Aboul-Enein, H. Y. Analysis of Pharmaceuticals and Biological Fluids using Modern Electroanalytical Techniques. Crit. Rev. Anal. Chem. 2003, 33, 155–181.

[19] Zima, J.; Svancara, I.; Barek, J.; Vytras, K. Recent Advances in Electroanalysis of Organic Compounds at Carbon Paste Electrodes. Crit. Rev. Anal. Chem. 2009, 39, 204–227.

[20] Dogan-Topal, B.; Ozkan, S. A.; Uslu, B. The Analytical Applications of Square Wave Voltammetry on Pharmaceutical Analysis. TOCBMJ 2010, 3, 56–73.

[21] Jadon, N.; Jain, R.; Sharma, S.; Singh, K. Recent Trends in Electrochemical Sensors for Multianalyte Detection – A Review. Talanta 2016, 161, 894–916.

[22] Nirogi, R.; Mudigonda, K.; Kandikere, V. Chromatography-Mass Spectrometry Methods for the Quantitation of Statins in Biological Samples. J. Pharm. Biomed. Anal. 2007, 44, 379–387.

[23] Novakova, L.; Satinsky, D.; Solich, P. HPLC Methods for the Determination of Simvastatin and Atorvastatin. *Trends Anal. Chem.* 2008, 27, 352–367.

[24] Xu, M.; Song, J. Polarographic Determination of Lovastatin in the Presence of H₂O₂ in Pharmaceuticals, Human Urine and Serum. *Microchim. Acta* 2004, 148, 183–189. DOI 10.1007/s00604-004-0230-6

[25] Nigović, B.; Zavrski, M.; Sertić, M.; Mornar, A. Simple and Fast Voltammetric Method for Assaying Monacolin K in Red Yeast Rice Formulated Products. *Food Anal. Methods.* 2015, 8, 180–188.

[26] Nigović, B.; Pavković, I. Preconcentration of the Lipid-Lowering Drug Lovastatin at a Hanging Mercury Drop Electrode Surface. *J. Anal. Chem.* 2009, 64, 304–309.

[27] Zhang, H.; Hu, C.; Lan, W.; Hu, S. Development of an Acetylene Black–Dihexadecyl Hydrogen Phosphate Composite-modified Glassy-Carbon Electrode, and Its Application in the Determination of Lovastatin in Dosage Drug Forms. *Anal. Bioanal. Chem.* 2004, 380, 303–309.

[28] Ozkan, S. A.; Uslu, B. Electrochemical Study of Fluvastatin Sodium – Analytical Application to Pharmaceutical Dosage Forms, Human Serum, and Simulated Gastric Juice. *ABC.* 2002, 372, 582–586.

[29] Erk, N. Development of Electrochemical Methods for Determination of Atorvastatin and Analytical Application to Pharmaceutical Products and Spiked Human Plasma. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2004, 34, 1–7.

[30] Coruh, O.; Ozkan, S. A. Determination of the Antihyperlipidemic Simvastatin by Various Voltammetric Techniques in Tablets and Serum Samples. *Pharmazie* 2006, 61, 285–290.

[31] Dogan-Topal, B.; Uslu, B.; Ozkan, S. A. Investigation of Electrochemical Behavior of Lipid Lowering Agent Atorvastatin Calcium in Aqueous Media and its Determination from Pharmaceutical Dosage Forms and Biological Fluids using Boron-Doped Diamond and Glassy Carbon Electrodes. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2007, 10, 571–582.

[32] Neves, M. M. P. S.; Nouws, H. P. A.; Delerue-Matos, C. Direct Electroanalytical Determination of Fluvastatin in a Pharmaceutical Dosage Form: Batch and Flow Analysis. *Anal. Lett.* 2008, 41, 2794–2804.

[33] Dogan-Topal, B.; Bozal, B.; Demircigil, B. T.; Uslu, B.; Ozkan, S. A. Electroanalytical Studies and Simultaneous Determination of Amlodipine Besylate and Atorvastatine Calcium in Binary Mixtures using First Derivative of the Ratio-Voltammetric Methods. *Electroanalysis* 2009, 21, 2427–2439.

[34] Eskikoy, D.; Durmus, Z.; Kiliç, E. Electrochemical Oxidation of Atorvastatin and its Adsorptive Stripping Determination in Pharmaceutical Dosage Forms and Biological Fluids. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2011, 76, 1633–1649.

[35] Kamalzadeh, Z.; Shahrokhian, S. Electrochemical Determination of Atorvastatin on Nano-Scaled Polypyrrole Film. *Bioelectrochemistry* 2014, 98, 1–10.

[36] Zhang, H.; Hu, C.; Wu, S.; Hu, S. Enhanced Oxidation of Simvastatin at a Multi-Walled Carbon Nanotubes-Dihexadecyl Hydrogen Phosphate Composite Modified Glassy Carbon Electrode and the Application in Determining Simvastatin in Pharmaceutical Dosage Forms. *Electroanalysis*. 2005, 17, 749–754.

[37] Deepa, M. B.; Mamatha, G. P.; Naik, A. Y.; Sherigara, B. S. Cyclic Voltammetric Studies of Simvastatin at Glassy Carbon Electrode Modified with Poly(p-Toluene) Sulfonic Acid. *Int. J. Pharm. Chem.* 2013, 3, 9–16.

[38] Deepa, M. B.; Mamatha, G. P.; Arthoba, N. Y.; Sherigara, B. S.; Manjappa, S.; Vijaya, B. Electrochemical Studies of Simvastatin at Glassy Carbon Electrode and Immobilized by Sodium Dodecyl Sulfate Surfactant. *J. Chem. Pharm. Res.* 2012a, 4, 2803–2816.

[39] Deepa, M. B.; Mamatha, G. P.; Naik, Y. A.; Sherigara, B. S. Simultaneous Electrocatalytic Determination of Simvastatin and Gemfibrozil at Poly (Glycine) Modified Glassy Carbon Electrode. *IJCPS.* 2012b, 3, 60–69.

[40] Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Drugs for the management of osteoporosis: a review. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:365-382.

[41] Khajuria DK, Disha C, Razdan R, Mahapatra DR. Comparative evaluation of zoledronic acid, alfacalcidol, and propranolol in pharmacological correction of experimental osteoporosis. *Lat Am J Pharm.* 2013;32:968- 976.

[42] Khajuria DK, Disha C, Razdan R, Mahapatra DR, Vasireddi R. Prophylactic effects of propranolol versus standard therapy on a new model of disuse osteoporosis in rats. *Sci Pharm.* 2014;82:357-374.

[43] Siddique MR, Alothman, ZA, Rahman N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: a review. *Arab J Chem.* 2017;10:S1409-S14021.

[44] Gupta VK, Rajeev J, Keisham R, Nimisha J, Shilpi A. Voltammetric techniques for the assay of pharmaceuticals-a review. *Anal Biochem.* 2011;408:179-196.

[45] Fedder M, Amro A, Bin Oun S, Ratrout S, Asfour F. Voltammetric Determination of Glycopyrrolate in a pharmaceutical formulation. *Turk J Chem.* 2018;42:1736-1743.

[46] Amro A. Voltammetric determination of prifinium bromide in a pharmaceutical formulation. *J Taibah Univ Sci.* 2019;13:1158-1162.

[47] Amro A. Voltammetric method development for itopride assay in a pharmaceutical formulation. *Curr Pharm Anal.* 2020;16:312-318.

[48] Reddy LM, Reddy KJ, Reddy PR. A simple RP-HPLC method for related substances of zoledronic acid in pharmaceutical products. *Arab J Chem.* 2017;10:S196-S204.

[49] Burmaoglu RE, Aslan SS. Determination of zoledronic acid and its related substances by high performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection. *J Chromatogr Sci.* 2019;57:33-43.

[50] Veldboer K, Vielhaber T, Ahrens H, Harges J, Streitburger A, Karst U. Determination of zoledronic acid in human urine and blood plasma using liquid chromatography/electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 2011;879:2073-2080.

[51] Fabrizio A, Faro L, Giorgetti R, Busardò FP, Lodi G, Martini V, Pispero A, Iriti M, Varoni EM. Development and validation of a method using

ultra performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry for determination of zoledronic acid concentration in human bone. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;162:286-290.

[52] Khajuria DK, Razdan R. Sensitive and rapid RP-HPLC quantification of zoledronic acid in a hydroxyapatite -based nanoparticles. *Indian J Pharm Sci.* 2017;79:553-558.

[53] Raccor BS, Sun J, Lawrence RF, Li L, Zhang H, Somerman MJ, Totah RA. Quantitation of zoledronic acid in murine bone by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 2013;935:54-60.

[54] Legay F, Gauron S, Deckert F, Gosset G, Pfaar U, Ravera C, Wiegand H, Schran H. Development and validation of a highly sensitive RIA for zoledronic acid, a new potent heterocyclic bisphosphonate, in human serum, plasma and urine. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;30:897-911.

[55] Amin N, Afkhami A, Hosseinzadeh L, Madrakian T. Green and costeffective synthesis of carbon dots from date kernel and their application as a novel switchable fluorescence probe for sensitive assay of Zoledronic acid drug in human serum and cellular imaging. *Anal Chim Acta.* 2018;1030:183-193.

[56] Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (редакция от 25.02.2022)

[57] Майстренко Г. А., Майстренко А. Г. Источники правового регулирования защиты персональных данных работника в России // *Legal Bulletin.* – 2020. – Т. 5. – №. 1. – С. 24-29.

[58] Постановление Правительства РФ от 19.06.2012 N 608 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации»

[59] Приказ Минтруда России от 10.12.2018 N 778н «Об утверждении Типовых норм бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам организаций легкой

промышленности, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением»

[60] Федеральный закон "О специальной оценке условий труда" от 28.12.2013 N 426-ФЗ

[61] ГОСТ 22269-76 Система "Человек-машина". Рабочее место оператора. Взаимное расположение элементов рабочего места. Общие эргономические требования.

[62] ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.

[63] Echols K. R., Meadows J. C., Orazio C. E. Pollution of aquatic ecosystems II: hydrocarbons, synthetic organics, radionuclides, heavy metals, acids, and thermal pollution. – 2009. – С. 120-128.

[64] Федеральный закон от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ. О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера.

[65] Технический регламент о требованиях пожарной безопасности (с изменениями на 14 июля 2022 года) (редакция, действующая с 1 марта 2023 года)