

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки Химическая технология
 Отделение химической инженерии

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Определение пропофола в лекарственных препаратах методом спектрофотометрии УДК 615.214.24:543.422.3

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Давыдкина Анна Евгеньевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Чернова Анна Павловна	К.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Татьяна Борисовна	К.Э.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Сечин Андрей Александрович	К.Т.Н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Михеева Елена Валентиновна	К.Х.Н.		

2016 год

18.03.01 Химическая технология

Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС ВПО, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
P1	Применять базовые и специальные, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания в профессиональной деятельности	Требования ФГОС ВО (ОПК -1, 2, 3) Критерий 5 АИОР (п.1.1), CDIO(п. 1.1, 4.1, 4.3, 4.8)
P2	Применять знания в области современных химических технологий для решения производственных задач	Требования ФГОС ВО (ПК-1, 4,18), Критерий 5 АИОР (пп.1.1,1.2), CDIO (п. 1.1, 3.2, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6)
P3	Ставить и решать задачи производственного анализа, связанные с созданием и переработкой материалов с использованием моделирования объектов и процессов химической технологии	Требования ФГОС ВО (ПК-1, 2, 4, 16 ОПК-2,3), Критерий 5 АИОР (пп.1.2), CDIO (1.2, 2.1, 4.5)
P4	Разрабатывать <i>новые</i> технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование химической технологии, <i>проектировать объекты химической технологии в контексте предприятия, общества и окружающей среды</i>	Требования ФГОС ВО (ПК-4, 5, 11), Критерий 5 АИОР (п.1.3), CDIO (п.1.3, 4.4, 4.7)
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий	Требования ФГОС ВО (ПК-10, 16), Критерий 5 АИОР (п.1.4), CDIO (п. 2.2)
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, <i>выводить на рынок новые материалы</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды.	Требования ФГОС ВО (ПК-6,10,12,13,14,15, ОПК-6), Критерий 5 АИОР (п.1.5) CDIO (п. 4.1, 4.7, 4.8, 3.1, 4.6)
<i>Общекультурные компетенции</i>		
P7	Демонстрировать знания социальных, этических и культурных аспектов профессиональной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОК-1,2,3,4,6,7), Критерий 5 АИОР (пп.2.4,2.5), CDIO (п. 2.5)
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОК-7), Критерий 5 АИОР (2.6), CDIO (п. 2.4)
P9	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОК-5, ПК-20), Критерий 5 АИОР (п.2.2), CDIO (п. 3.2, 3.3)
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, <i>демонстрировать лидерство в инженерной деятельности и инженерном предпринимательстве</i> , ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации.	Требования ФГОС ВО (ОК-6, 7, ПК-14), Критерий 5 АИОР (пп.1.6, 2.3) CDIO (п. 4.7, 4.8, 3.1)

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

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность): 18.03.01 Химическая технология
 Уровень образования бакалавриат
 Отделение химической инженерии
 Период выполнения _____ (осенний / весенний семестр 2018 /2019 учебного года)

Форма представления работы:

бакалаврская работа

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	08.06.2020
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
11.02.20	Обзор литературы по теме	20
16.03.20	Выполнение эксперимента	30
08.05.20	Разработка раздела «Социальная ответственность»	10
17.05.20	Разработка раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10
28.05.20	Обработка полученных данных	30

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Чернова Анна Павловна	к.х.н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Михеева Елена Валентиновна	к.х.н.		



Изучить оптические и хроматографические свойства пропофола для разработки методики определения его в лекарственных препаратах.

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Обзор литературы по тематике научно-исследовательской работы.</p> <p>Проведение эксперимента для достижения цели исследования.</p> <p>Анализ полученных при проведении работы результатов.</p> <p>Анализ экономической эффективности и ресурсоэффективности проекта.</p> <p>Анализ рисков и опасностей, возникающих при проведении исследования.</p> <p>Формулировка выводов и заключений по работе.</p>
<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Графическое представление полученных результатов.</p>
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Якимова Татьяна Борисовна</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Сечин Андрей Александрович</p>

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	<p>10.09.2019</p>
--	-------------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
<p>Доцент ОХИ</p>	<p>Чернова Анна Павловна</p>	<p>к.х.н.</p>		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
<p>2Д6Б</p>	<p>Давыдкина Анна Евгеньевна</p>		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
2Д6Б	Давыдкиной Анне Евгеньевне

Школа	ИШПР	Отделение школы (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	Химическая технология

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

1. <i>Стоимость ресурсов исследования: материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Стоимость выполняемых работ, материальных ресурсов, согласно применяемой техники и технологии, в соответствии с рыночными ценами. Оклады в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ»
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	- районный коэффициент- 1,3; - накладные расходы – 16%; - норма амортизации 20%.
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	В соответствии с налоговым кодексом Российской Федерации. Отчисления во внебюджетные фонды – 30,2 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого потенциала</i>	Анализ конкурентных технических решений
2. <i>Формирование плана и графика разработки проекта</i>	Определение этапов работ; определение трудоемкости работ; разработка графика Ганта
3. <i>Формирование бюджета проекта</i>	Определение затрат на разработку
4. <i>Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i>	Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. <i>Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений</i>
2. <i>Матрица SWOT</i>
3. <i>Календарный план график проведения работ</i>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	15.04.2020
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСТН	Якимова Т.Б.	К.Э.Н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Давыдкина Анна Евгеньевна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2Д6Б	Давыдкиной Anne Евгеньевне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	Химическая технология

Тема ВКР:

Определение пропосола в лекарственных препаратах методом спектрофотометрии	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Объект исследования – пропосола субстанция.</p> <p>Прибор – УФ-спектрофотометр Cary60.</p> <p>Рабочая зона – лабораторное помещение физико-химических методов анализа отделения химической инженерии (ОХИ) ТПУ, оборудованное компьютерами.</p> <p>Область применения – химико - фармацевтическая промышленность.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<ul style="list-style-type: none"> - Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018). - Федеральный закон № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 года «О специальной оценке условий труда». - Федеральный закон №184-ФЗ от 27 декабря 2002 года «О техническом регулировании» (с изменениями на 28 ноября 2018 года).
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	<ul style="list-style-type: none"> - Отклонение показателей микроклимата. - Недостаточная освещенность рабочей зоны. - Повышенный уровень шума. - Повышенный уровень вибрации. - Токоведущие части электрооборудования. - Возможное негативное воздействие химических реактивов. <p>Средства защиты:</p> <ul style="list-style-type: none"> - коллективные: вентиляция, осветительные приборы, изолирующие устройства и покрытия, знаки безопасности. - индивидуальные: специальная одежда, перчатки, респиратор, маска.
3. Экологическая безопасность:	<p>Используемые в работе вещества не выбрасываются в атмосферу, гидросферу и литосферу в опасных количествах.</p> <p>Утилизация используемых растворов происходит посредством их сжигания, что исключает воздействие на гидросферу и литосферу.</p>

4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	Наиболее вероятная ЧС – пожар. Для его ликвидации необходимо использовать огнетушитель, асбестовое одеяло, песок.
--	--

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	10.04.2020
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Сечин Андрей Александрович	к.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Давыдкина Анна Евгеньевна		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа включает 91 с., 20 рис., 33 табл., 76 источников.

Ключевые слова: 2,6-диизопропилфенол, пропофол, анестезия, УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография.

Объектом исследования является пропофол (2,6-диизопропилфенол).

Цель работы – изучение оптических и хроматографических свойств пропофола для разработки методики определения его в лекарственных препаратах.

В процессе исследования проводились исследования оптических свойств пропофола в растворителях различной полярности и хроматографических свойств в различных системах.

В результате исследования:

- определили максимум поглощения пропофола в этаноле, ацетонитриле, гексане, этилацетате, и 0,1 М растворе NaOH;
- построили градуировочные графики методом наименьших квадратов;
- разработали методику спектрофотометрического определения пропофола на модельных растворах в этаноле и ацетонитриле;
- исследовали хроматографические свойства пропофола методом тонкослойной хроматографии в одно- и двухкомпонентных системах;
- провели апробацию рабочих условий определения на лекарственном препарате «Пропофол Каби» методом спектрофотометрии.

Степень внедрения:

1. Давыдкина А.Е., Чернова А.П., Шорманов В.К. Определение 2,6-ди(1-метилэтил)гидроксibenзола в плазме крови методом УФ-спектрофотометрии // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 7 (г. Омск, 2020 г.) / г. Омск. – НН: ИЦРОН, 2020 – 29 с. — [С. 23].

Область применения: полученные результаты можно использовать для разработки методики определения исследуемого вещества в биологическом материале в практике химико-токсикологического анализа.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	14
1 Литературный обзор	17
1.1 Название, физические свойства и применение пропофола	17
1.2 Синдром инфузии пропофола.....	20
1.3 Получение пропофола	21
1.4 Биотрансформация пропофола	22
1.5 Смертельные случаи, связанные с применением пропофола.....	24
1.6 Идентификация и количественное определение	26
2 Материалы и методы исследования	30
2.1 Объект исследования, реактивы, приборы и материалы	30
2.2 Методика исследования пропофола методом ИК-спектроскопии	31
2.3 Методика исследования оптических свойств пропофола в различных растворителях	31
2.3.1 Методика построения градуировочного графика.....	31
2.4 Методика исследования хроматографического поведения пропофола	33
3 Обсуждение результатов	34
3.1 Идентификация исследуемого образца пропофола.....	34
3.2 Исследование оптических свойств пропофола в различных растворителях	35
3.3 Методика количественного определения в этаноле	46
3.4 Методика количественного определения в ацетонитриле.....	46
3.5 Исследование хроматографического поведения пропофола.....	47
3.6 Проведение исследований на реальном объекте	49
3.7 Методика количественного определения пропофола методом тонкослойной хроматографии	50

4	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	53
4.1	Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	53
4.1.1	Потенциальные потребители результатов исследования	53
4.1.2	Анализ конкурентных технических решений	53
4.1.3	SWOT-анализ.....	54
4.2	Планирование научно-исследовательских работ.....	57
4.2.1	Структура работ в рамках научного исследования	57
4.2.2	Определение трудоемкости выполнения работ	58
4.2.3	Разработка графика проведения научного исследования.....	59
4.3	Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	62
4.3.1	Расчет материальных затрат НТИ	62
4.3.2	Расчет затрат на оборудование	63
4.3.3	Расчет основной заработной платы.....	64
4.3.4	Расчет дополнительной заработной платы.....	65
4.3.5	Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	66
4.3.6	Накладные расходы	66
4.3.7	Формирование бюджета затрат НТИ	66
4.4	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	67
5	Социальная ответственность	69
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	70
5.1.1	Правовые нормы трудового законодательства, характерные для рабочей зоны исследователя	70
5.1.2	Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя	71
5.2	Производственная безопасность	72
5.2.1	Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования	72

5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований	72
5.2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов	74
5.2.3.1 Отклонение показателей микроклимата.....	74
5.2.3.2 Повышенный уровень шума и вибрации.....	75
5.2.3.3 Отсутствие или недостаток естественного света и недостаточная освещенность рабочей зоны	76
5.2.3.4 Электрический ток.....	76
5.2.3.5 Вредные вещества.....	77
5.3 Экологическая безопасность.....	78
5.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду	78
5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду	78
5.3.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды	78
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	79
5.4.1 Анализ ЧС, которые может инициировать объект исследований	79
5.4.2 Анализ ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований	79
5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ	83
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	84

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время редкая операция обходится без анестезии. Общая анестезия (ранее называли наркоз) – это искусственно вызванное подобное глубокому сну обратимое состояние, при котором подавлены любые ощущения и отключено сознание пациента, а мышцы тела расслаблены. Данное состояние поддерживает врач-анестезиолог во время оперативного вмешательства путем введения определенных лекарственных средств для анестезии - анестетики [1]. За последние годы арсенал лекарственных средств, относящихся к анестетикам, значительно расширился. С появлением на рынке новых анестетиков у врачей появилась возможность выбрать именно препарат, который требуется для каждой конкретной процедуры.

Рынок анестетиков почти на 70 % приходится на внутривенные анестетики [2]. Внутривенные анестетики (или неингаляционные анестетики) используются для вводного наркоза и поддержания анестезии, а также для проведения седации. К числу современных и чаще всего используемых препаратов для внутривенной анестезии относятся пропофол, тиопентал и кетамин.

Относительно ингаляционных анестетиков внутривенные менее управляемые. Таким образом, анестезиологу труднее контролировать концентрацию анестетика на всех этапах анестезии - индукция, поддержание и пробуждение.

Внутривенные анестетики имеют и свои преимущества — они не требуют наличие дополнительной аппаратуры (например, газоанализатор). Кроме этого, пропофол не заменим при выполнении коротких хирургических манипуляций (перевязки, удаление дренажей и т.д.) [3].

Пропофол — это короткодействующее, предназначенное для внутривенного введения снотворное средство. Является производным фенола, относится к ароматическим спиртам. Он широко используется в медицине, в частности, в области анестезиологии. На рынке анестетиков он занимает одно

из главенствующих положений, применяясь больше чем в 34% случаев, требующих анестезии [2]. Тем не менее, количество исследований вещества сравнительно невелико, и многие его свойства были открыты в течение последних нескольких лет. Такие свойства, как способность провоцировать седацию и амнезию, открывают новые области применения.

В настоящее время известны случаи злоупотребления людей пропофолом, в том числе с летальным исходом. Но, несмотря на это, вопросы химико-токсикологического анализа остаются недостаточно изученными. В связи с этим весьма актуальным является разработка способов определения пропофола в объектах окружающей среды.

Цель работы:

Изучение оптических и хроматографических свойств пропофола для разработки методики определения его в лекарственных препаратах.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Провести идентификацию исследуемого образца пропофола;
2. Исследовать оптические свойства пропофола в растворителях и подобрать рабочие условия;
3. Исследовать хроматографические свойства пропофола методом ТСХ;
4. Провести апробацию рабочих условий определения пропофола на реальном объекте - лекарственном препарате «Пропофол Каби».

Научная новизна

Определили максимум поглощения пропофола в растворителях. В этаноле он составляет 273 нм, в гексане, этилацетате и ацетонитриле – 270 (271) и 278 нм, в 0,1 М растворе NaOH – 240 и 291 нм.

Разработали методику спектрофотометрического определения пропофола на модельных растворах в этаноле и ацетонитриле. Относительная погрешность метода составила 5,86 % для этанола и 0,26 % для ацетонитрила.

Исследовали хроматографические свойства пропофола методом тонкослойной хроматографии в однокомпонентных и двухкомпонентных

системах: этилацетат, ацетон, 8 %-ная уксусная кислота, 0,1 М раствор NaOH, этилацетат-ацетон в соотношениях 3:7, 5:5, 7:3, 8:2 и гексан-хлороформ в соотношениях 2:8, 4:4, 8:2, 9:1.

Практическая значимость

Разработанная методика спектрофотометрического определения пропофола на модельных растворах может быть использована для количественного определения данного вещества в биологических объектах и применяться в области судебно-медицинской экспертизы.

1 Литературный обзор

1.1 Название, физические свойства и применение пропофола

Объектом исследования выпускной квалификационной работы являлось производное фенола - пропофол. Данное соединение, структурная формула которого представлена на рисунке 1.1, известно как: 2,6-ди(пропан-2-ил)фенол (согласно номенклатуре ИЮПАК), 2,6-ди(1-метилэтил)гидроксibenзол, 2,6-диизопропилфенол, пропофол (далее пропофол).

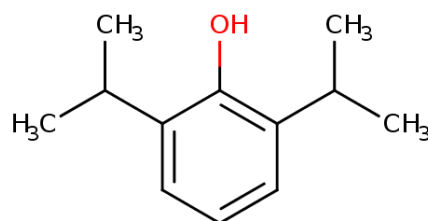


Рисунок 1.1 - Структурная формула пропофола

Основные свойства данного соединения представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Основные физико-химические свойства пропофола [4,5]

Физические свойства	
Тип вещества	Органическое
Внешний вид	Жидкость светло-соломенного цвета
Молекулярная масса	178,27 а.е.м.
Плотность	0,962 г/см ³
Показатель преломления	1,5134
Химические свойства	
Растворимость в воде	0,124 г/м ³
Показатель диссоциации	pKa(1) = 11,1 (20°C)
Термические свойства	
Температура кипения	256 °C
Температура плавления	18 °C
Температура вспышки	107,5 °C
Условия безопасности	
Температура хранения	Хранить при температуре 5 °C в сухом месте в плотно закрытом контейнере.

Указания по безопасности	P261; P280; P302+P352; P304+P340; P305+P351+P338; P312*
	<p>*P261 - Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/вещества в распылённом состоянии.</p> <p>*P280 - Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз/лица.</p> <p>*P302+P352 - При попадании на кожу: промыть большим количеством воды.</p> <p>*P304+P340 - При вдыхании: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.</p> <p>*P305+P351+P338 - При попадании в глаза: осторожно промывать водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз.</p> <p>*P312 - Обратиться в токсикологический центр/к врачу в случае плохого самочувствия.</p>
Указания по риску	H302; H315; H319; H335*
	<p>*H302 - Вредно при проглатывании.</p> <p>*H315 - Вызывает раздражение кожи.</p> <p>*H319 - Вызывает серьёзное раздражение глаз.</p> <p>*H335 - Может вызывать раздражение дыхательных путей.</p>
Полулетальная доза	<p>Инъекция: LD₅₀ = 53 мг/кг (мыши), 42 мг/кг (крысы).</p> <p>Перорально: LD₅₀ = 1230 мг/кг (мыши), 600 мг/кг (крысы).</p>

Пропофол является внутривенным анестетиком и широко используется для индукции и поддержания анестезии, а также эндоскопической и детской седации. Так как он не оказывает анальгетическое действие, а повышает порог болевой чувствительности, его используют вкуче с анальгетиками [6]. Обычно скорость инфузии пропофола контролируется анестезиологом вручную из-за широко варьирующихся реакций пациентов на введение данного препарата [7]. Он также используется в качестве снотворного для пациентов, подвергающихся искусственной вентиляции легких.

Пропофол был синтезирован в середине 1970-х годов в британской компании Imperial Chemical Industries. Первые клинические испытания были проведены еще в 1977 году, а в 1985 году была разработана форма пропофола в виде 1 % (10 мг/см³) изотонической эмульсии, содержащей 10 % соевое масло, гидроксид натрия, очищенные яичные фосфолипиды и воду [8]. Данная форма поступила на европейский фармацевтический рынок в 1986 году под торговым названием Диприван (сокращение от англ. diisopropyl intravenous anesthetic - диизопропиловый внутривенный анестетик), а в 1989 году - в США. На данный момент пропофол широко используется в более чем 50-ти странах мира в таких областях, как нейрохирургия, ортопедия, абдоминальная хирургия, стоматология, офтальмология, ветеринария, кардиохирургия, пластическая хирургия, урология и других. На российском фармацевтическом рынке он появился в 1994 году, однако до сих пор его использование ограничено из-за более высокой стоимости относительно некоторых других видов наркозных средств, тем не менее, используется в ветеринарии, стоматологии, пластической хирургии.

Благодаря высокой растворимости в жирах пропофол быстро проникает в мозг, что обуславливает практически мгновенное начало действия (утрата сознания происходит через промежуток, необходимый для доставки препарата кровью от предплечья к головному мозгу). У большинства пациентов общая анестезия наступает через 30-60 секунд, а её продолжительность, в зависимости от дозы и сопутствующих препаратов, составляет от 10 минут до 1 часа. От анестезии пациент пробуждается быстро и с ясным сознанием, возможность открыть глаза появляется через 10 минут. Женщины восстанавливаются после анестезии быстрее, чем мужчины [9]. В общем случае восстановление реже сопровождается побочными эффектами (головная боль, сонливость, тошнота, рвота), чем при использовании, например, тиопентала, метогекситала и этиомидата. Однако также могут проявляться такие симптомы, как кратковременное апноэ, переходящее в гипервентиляцию, мышечная дрожь, падение артериального давления, а также нарушения зрения и галлюцинации

[10]. Максимальная продолжительность применения 1 %-ного пропофола составляет не более 7 дней.

Также пропофол способен вызывать амнезию, поэтому среди врачей препарат получил неофициальное название "молоко амнезии". Это свойство может помочь в лечении посттравматического стрессового расстройства и других психических расстройств, связанных с травмирующими воспоминаниями. В результате исследований [11] было выяснено, что через неделю подробности негативных воспоминаний можно частично стереть с помощью анестезии. Однако такой эффект анестезия оказывала только на события, о которых напомнили испытуемым незадолго до введения препарата. Стоит отметить, что эффект наблюдался не сразу после проведения процедуры, а только через сутки.

1.2 Синдром инфузии пропофола

В редких случаях (6%) применение пропофола приводит к развитию негативных эффектов – лихорадке, гиперлипидемии, увеличении печени, а также почечной и сердечной недостаточности, метаболического ацидоза и рабдомиолиза. Выше перечисленные признаки являются проявлением синдрома инфузии пропофола или PrIS (сокращение от англ. propofol infusion syndrome), впервые зарегистрированного в 1990-м году [12]. Синдром развивается при дозе пропофола более 4 мг/кг/час и длительности применения более 48 часов, наиболее вероятно у мужского пола.

Согласно анализу 153 опубликованных случаев PrIS [13] за последние три десятилетия проявление синдрома изменилось. В начале 1990-х годов типичным пациентом, умершим с PrIS, был ребенок с респираторной инфекцией, получивший чрезмерную дозу пропофола. В настоящее время PrIS чаще встречается у взрослого или пожилого пациента, умершего от очевидно нормальной дозы пропофола в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у которого отмечается «мягкий» необъяснимый ацидоз и повышение

креатинкиназы, иногда с острым поражением почек и аритмией, другие проявления PrIS часто отсутствуют. Более того, появляется все больше публикаций, указывающих на проявление PrIS после применения пропофола в условиях анестезии, а не в ОРИТ [14].

Причины развития синдрома инфузии пропофола до сих пор остаются не до конца изученными, наиболее вероятной рассматривается повреждение пропофолом митохондриального аппарата клетки с блокадой бета-окисления жирных кислот, их накоплением и оказанием ими токсического действия [12].

Смертность при развитии PrIS составляет от 35 до 50 %. Диагностировать синдром довольно сложно, так как некоторые из типичных признаков (гипертриглицеридемия, лихорадка, гепатомегалия, сердечная недостаточность) часто (в более чем 95 % случаев) отсутствуют, а другие (аритмия, электрокардиографические изменения) проявляются слишком поздно [13].

1.3 Получение пропофола

Пропофол получают из п-оксибензойной кислоты с дальнейшим декрбоксилированием в среде триэтиламина [15]. Его получают по следующей схеме:

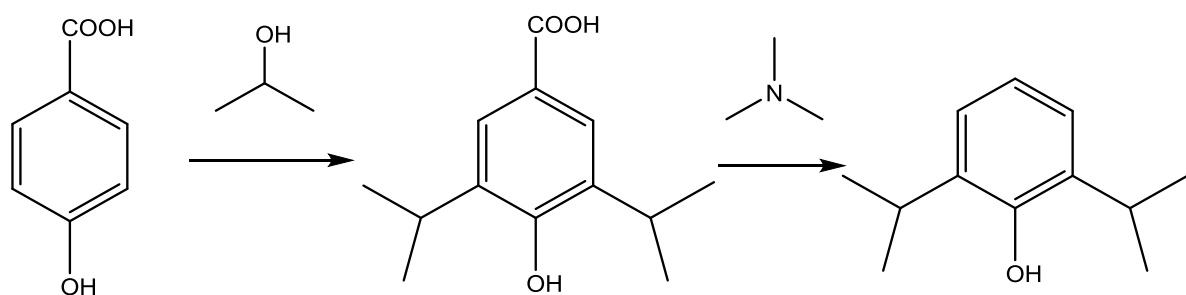


Рисунок 1.2 – Получение пропофола из п-оксибензойной кислоты

Алкилированию подвергают п-оксибензойную кислоту при температуре не выше 40 °С с последующей выдержкой реакционной массы при температуре

не выше 70 °С. Полученную при этом 3,5-диизопропил-4-оксибензойную кислоту нагревают до 70–140 °С в среде триэтиламина. Процесс можно вести в присутствии водоотнимающих веществ.

Алкилирование не самого фенола, а п-оксибензойной кислоты в присутствии кислых и (или) водоотнимающих веществ исключает возможность образования побочных продуктов при исчерпывающем алкилировании, например изомера его 2,4-диизопропилфенола, после декарбоксилирования в конечном продукте.

В результате декарбоксилирования полученной алкилированием 3,5-диизопропил-4-оксибензойной кислоты при 250–280 °С или ее солей при 120–150 °С образуется 2,6-диизопропилфенол. Декарбоксилирование проще исполнить, так как это не требует высокого давления, предварительного изготовления катализатора и специальной аппаратуры (как реакторы гидрирования). Синтез 2,6-диизопропилфенола протекает с выходом 78 %, что составляет выход 85 % алкилирования п-оксибензойной кислоты и выход 92 % декарбоксилирования.

1.4 Биотрансформация пропофола

Только 0,3 % пропофола покидает организм в неизменном виде. Преимущественно пропофол подвергается метаболизму до водорастворимых неактивных метаболитов. Биотрансформация происходит быстро (общий клиренс составляет 1,5–2 м³/мин) и может протекать по нескольким путям. Пропофол метаболизируется в печени более чем на 90 % в ряд продуктов, которые выделяются с мочой, 70 % из которых приходится на пропофол глюкуронид [10]. Одним из побочных и безвредных эффектов применения пропофола является изменение цвета мочи - отчеты о случаях описывают мочу зеленого, розового, белого, коричневого и красно-коричневого цвета. Большинство случаев связано с проведением длительной анестезии. Кроме мочи, зеленый оттенок также может появиться у волос и печени, однако этот

феномен наблюдается не у всех пациентов, которых лечили пропофолом, и причины этого до сих пор не изучены [16].

Метаболический путь пропофола представлен на рисунке 1.3.

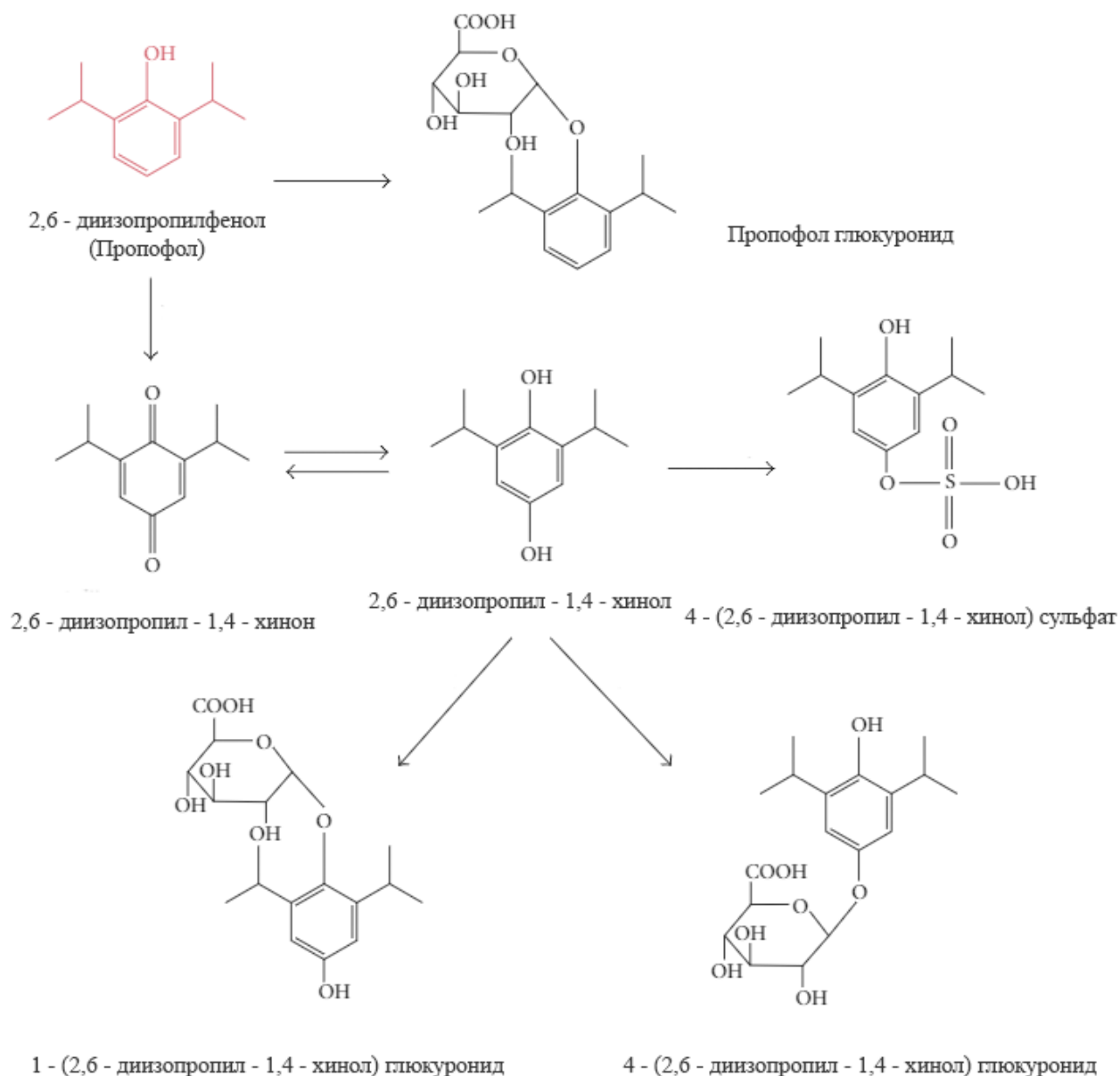


Рисунок 1.3 – Биотрансформация пропофола [17]

Метаболизм пропофола происходит также и вне печени. Легкие человека участвуют в элиминации пропофола путем превращения препарата в 2,6-диизопропил-1,4-хинол – единственный активный метаболит, обладающий примерно одной третью снотворной активности пропофола. Мозг человека,

почки и тонкая кишка также являются важными органами внепеченочного метаболизма пропофола [18].

Существуют различия в скорости протекания метаболизма пропофола у разных полов. Было установлено, что женщинам требуется больше пропофола, чем мужчинам, для поддержания схожего уровня общей анестезии. Это объясняется тем, что у женщин быстрее снижается концентрация пропофола в плазме крови. Кроме того, женщины имеют более высокий уровень сознания во время обычной анестезии, и у них чаще возникают побочные эффекты после операции [9,19].

Стоит отметить, что в процессе биотрансформации пропофол ингибирует цитохром P450 3A4 и снижает печеночное кровообращение. При этом клиренс многих других препаратов, в том числе опиоидов и бензодиазепинов, метаболизируемых в печени, может быть снижен [20].

1.5 Смертельные случаи, связанные с применением пропофола

Помимо применения в медицинских целях, существуют случаи злоупотребления пропофолом, особенно со стороны медицинских работников [21-23]. Злоупотребление пропофолом было впервые описано в 1992 году [16], и за последние 10 лет число случаев злоупотребления возросло [24]. Кроме того, появляется все больше сообщений о пациентах, у которых развилась зависимость от пропофола после анестезии [25] и симулировавших симптомы для проведения эндоскопии для получения пропофола [26]. Причинами этого являются его анксиолитическое и расслабляющее действия, а также то, что его применение легче скрывать по сравнению с другими наркотиками из-за его короткого наркотического действия [27]. Стоит отметить, что в большинстве развитых стран пропофол не подпадает под действие закона о наркотиках, и поэтому легко доступен, особенно для медицинского персонала. Единственной страной, которая отнесла пропофол в список контролируемых веществ в 2011 году, является Южная Корея [28]. Причиной этому стало широкое применение

пропофола в косметических процедурах: в Корее пропофолом злоупотребляют люди, не работающие в медицинской сфере, чаще всего одинокие женщины в возрасте от 20-ти лет, а также знаменитости [28,29].

Опасность пропофола состоит в том, что он обладает низким значением терапевтической широты. Из-за кратковременного действия и быстрого развития толерантности и привыкания доза и частота инъекций при многократном применении заметно увеличиваются, иногда доходя до 100 инъекций в день [30]. Вследствие этого, злоупотребление пропофолом связано с высокой смертностью - более 46 % [31]. Нередко его используют для осуществления суицида [22, 32], иногда – для убийств [33]. А в 2013 году в американском штате Миссури пропофол планировали использовать для исполнения смертных приговоров [34], однако от его использования отказались, так как поставщики, узнав, для чего его собираются использовать, потребовали от больниц штата вернуть поставленный препарат [35].

Кроме случаев суицида, нередко летальные исходы из-за слишком высокой дозы инъекции пропофола, выписанной по рецепту или поставленной непосредственно анестезиологом. Самым громким случаем является смерть Майкла Джексона в 2009 году, принявшего слишком большую дозу пропофола, чтобы справиться с бессонницей [36]. В 2014 году американская комедийная актриса Джоан Риверз по ошибке анестезиолога получила слишком двойную дозу пропофола во время операции на горло, что привело к коме и летальному исходу [37]. Аналогичные случаи есть и в России. В Санкт-Петербурге в 2017 году балетмейстер Мариинского театра, заслуженный артист Российской Федерации Сергей Вихарев, умер в кресле стоматолога в частной клинике после инъекции пропофола, превышающей рекомендуемую дозу [38]. А в 2018 году в московском НИИ им. Склифосовского скончались две женщины при введении пропофола - первая делала ринопластику, вторая - блефопластику. Причиной стало то, что серия препарата «Пропофол Каби австрийского производителя «Фрезениус Каби Австрия ГмбХ», использовавшаяся для

операций, обладала токсичным действием, чем спровоцировала эндотоксикоз с дальнейшим летальным исходом [39].

Чтобы установить период употребления пропофола, наиболее подходящей матрицей считаются волосы. В отличие от таких биологических матриц, как кровь, слюна или моча, способных отразить употребление препаратов в течение последних нескольких дней, анализ волос позволяет определить употребление препаратов в течение длительного периода - от нескольких месяцев до нескольких лет. Более того, по мере роста волос на голове в среднем на 1 см в месяц (в диапазоне 0,6-1,4 см) временной профиль потребления лекарств можно оценить ретроспективно с помощью сегментарного анализа волос [27].

1.6 Идентификация и количественное определение

Пропофол определяют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ/МС) и жидкостной хроматографии (ЖХ). Для определения пропофола этими хроматографическими методами используют различные детекторы, подвижные и неподвижные фазы, а также методы пробоподготовки. Некоторые из них описаны в таблице 1.2.

Для определения пропофола фармакопейными методами в Европе и США используют газовую хроматографию с пламенно-ионизационным детектором и жидкостную хроматографию со спектрофотометрическим детектором с максимум поглощения при 275 нм [40 , 41].

Таблица 1.2 – Параметры количественного определения пропофола хроматографическими методами [42-48]

Габариты колонки, мм	Неподвижная фаза	Подвижная фаза	Скорость потока, см ³ /мин	Подготовка стандартных растворов	Предел обнаружения, нг/см ³	Источник
ВЭЖХ						
75x4	Пуросфер® RP-18	Ацетонитрил-вода (65:35)	0,6	Раствор 1 г/м ³ в ацетонитриле	3 для образца плазмы, 5 для образца крови	42
250x4,6	Сферисорб и октадецилсилан	Ацетонитрил-Вода-Уксусная кислота до рН _{воды} =4,0 (67:33:0,04)	1,5	Раствор 1 г/см ³ , разбавленный ацетонитрилом до концентраций 0,001, 0,003; 0,01; 0,05; 0,075; 0,1; 0,5; 1; 2; 5; 8; 10 и 12 мкг/см ³	0,1	43
220x4,6 и 250x4,6	Этилсилан	0,01 М фосфатный буфер с рН=2,5-Ацетонитрил (62:38)	1	Раствор 10 мг/см ³ в ацетонитриле, разбавленный 0,01 М соляной кислотой до концентраций 20, 30, 40, 50, 60 и 70 мкг/см ³	250	44
ЖХ						
10x2,1 и 100x2,1	Октадецилсилан	0,01 %-ный водный раствор муравьиной кислоты, ацетонитрил	0,3	-	0,002	45
150x2	C18 и тетраметилсилан	Вода-Метанол (3:97)	0,05÷ 0,60	-	0,02	46
ГХ/МС						
3000x0,25	Октадецилсилан	Гелий	1	Раствор 1 мг/см ³ в метаноле, разбавленный до концентраций 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 и 100 нг/см ³	10	47
1000x0,1	Кроссбонд®, 5% дифенил / 95% диметил-полисилоксан	Гелий	0,5	Растворы в метаноле с концентрациями 0,1; 0,25; 0,50; 1; 2; 3; 10; 20; 25; 50 и 100 мкг/см ³	10	48

Детектирование пропофола также проводят в нескольких объектах с использованием различных хроматографических методов. Методы определения пропофола в соответствии с объектом исследования представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Методы определения пропофола в соответствии с объектом исследования [27,42,45,47-51]

Объект	Метод определения	Детектор	Источник
Кровь	ВЭЖХ ГХ/МС ГХ/МС ВЭЖХ ВЭЖХ	Флюорометрический масс-спектрометр (ESI) Масс-спектрометр (TOF) УФ-детектор УФ-детектор	42, 47, 48,49, 50, 51
Плазма	ВЭЖХ ГХ/МС ВЭЖХ	Флюорометрический Масс-спектрометр (ESI) УФ-детектор	42, 47, 50
Моча	ГХ/МС ВЭЖХ	Масс-спектрометр (TOF) УФ-детектор	48,49, 51
Желчь	ГХ/МС	Масс-спектрометр (TOF)	48,49
Фолликулярная жидкость	ВЭЖХ	Флюорометрический	52
Мозг	ГХ/МС	Масс-спектрометр (TOF)	48
Печень	ГХ/МС	Масс-спектрометр (TOF)	48
Почки	ГХ/МС	Масс-спектрометр (TOF)	48
Волосы	ЖХ/МС	Масс-спектрометр (ESI)	27, 45

Выбор метода детектирования во многом зависит от объекта исследования. Однако необходимо учитывать как положительные, так и негативные стороны применения того или иного метода. Преимущества и недостатки методов, используемых для детектирования пропофол, представлены в таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Преимущества и недостатки методов, используемых для детектирования пропофола [53]

Метод	Преимущества	Недостатки
ВЭЖХ	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая чувствительность. • Экспрессность проведения анализа; • Возможность исследования практически любых объектов без ограничений по их физико-химическим свойствам; • Эффективность разделения; • Высокоточный количественный метод. 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость прибора и сложность его обслуживания; • Некоторые вещества не могут быть детектированы обычно применяемыми в ВЭЖХ фотометрическими методами, если они не поглощают свет в интервале от 190 нм до 80 нм.
ЖХ	<ul style="list-style-type: none"> • Экспрессность проведения анализа; • Простота проведения пробоподготовки. 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость прибора; • Влияние на результат побочных компонентов смеси.
ГХ/МС	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая чувствительность; • Простота и надежность получаемой информации; • Прямой анализ сложнейших смесей органических соединений без их предварительного разделения; • Экспрессность проведения анализа. 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость прибора; • Анализируемое вещество должно обладать достаточной летучестью и термической стабильностью; • Отсутствие или низкая интенсивность в спектрах многих соединений сигнала молекулярного иона затрудняет идентификацию.
Спектро-фото-метрия	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая чувствительность; • Высокая селективность метода; • Экспрессность проведения анализа. 	<ul style="list-style-type: none"> • Сложность исследования плотно окрашенных жидкостей; • Метод плохо работает для смеси газов.

В данном исследовании был использован метод спектрофотометрии. Не имея недостатков хроматографических методов детектирования, он обладает характеристиками, достаточными для определения пропофола.

2 Материалы и методы исследования

2.1 Объект исследования, реактивы, приборы и материалы

Объектом исследования являлся стандартный образец пропофола с содержанием основного вещества не менее 99 % (образец предоставлен сотрудниками кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета). Для исследования пропофола использовалось следующее оборудование:

- ИК-Спектрометр Agilent660 производитель Digilab;
- УФ-Спектрофотометр Cary60 производитель Digilab;
- Дозаторы пипеточные «Ленпипет Лайт» объемом 1-10 мкл, 100-1000 мкл, 500-5000 мкл;

В данной работе использовались следующие материалы и реактивы:

- 2,6- диизопропилфенол - $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}$;
- раствор этанола 95 % - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (ГОСТ 5962-2013);
- ацетонитрил - CH_3CN (ТУ 2636-092-44493179-04);
- этилацетат - $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (ГОСТ 8981-78);
- гексан - C_6H_{14} (ТУ 6-09-3375-78);
- ацетон - $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (ГОСТ 2768-84);
- хлороформ - CHCl_3 (ГОСТ 20015-88);
- ледяная уксусная кислота – CH_3COOH (ГОСТ 61-75);
- порошок гидроксида натрия - NaOH (ГОСТ 4328-77);
- вода дистиллированная - $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ (ГОСТ 6709-72);
- хроматографические пластинки типа "Сорбфил" с УФ-детектированием.

2.2 Методика исследования пропофола методом ИК-спектроскопии

Подготовку анализируемого образца проводили по следующей методике: 0,001 см³ жидкого пропофола помещали между двумя солевыми стеклами, их закрепляли держателем и помещали в кюветное отделение ИК-спектрометра.

При регистрации спектров на ИК-спектрометре Agilent660 с однолучевой схемой проводили предварительное снятие фонового спектра воздуха, затем регистрировали ИК-спектр анализируемого образца. Спектрограмму записывали в интервале частот 4000–1100 см⁻¹.

Полученные спектрограммы обрабатывали путем точного расчета положения максимумов поглощения. С помощью литературы была проведена интерпретация спектров [54].

2.3 Методика исследования оптических свойств пропофола в различных растворителях

В пробирки вместимостью 10 см³ вносили навески образца пропофола массой 10 мкг и доводили до метки растворителем, получая раствор с концентрацией 0,001 %. Далее проводили измерение полученных растворов пропофола с помощью УФ–спектрофотометра Cary60 при длине волны 190-400 нм в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм.

2.3.1. Методика построения градуировочного графика

В мерную колбу вместимостью 10 см³ (или пробирку, градуированную на 10 см³) вносили 10 мкг пропофола и доводили до метки этанолом. Получили раствор А с концентрацией 10 мкг/см³ (0,001 %-ный раствор). Далее в ряд мерных пробирок вместимостью 10 см³ вносили 0,01; 0,015; 0,02; 0,025; 0,03;

0,035; 0,045 и 0,05 см³ раствора А и доводили содержимое каждой пробирки до метки этанолом.

По результатам измерения оптических плотностей растворов стандартной (градуировочной) серии строили график зависимости оптической плотности этанольных растворов (А) от концентрации пропофола (С, мкг/см³). Уравнение градуировочного графика имеет общий вид [55]:

$$A = kC + b, \quad (2.1)$$

где А - оптическая плотность;

С - концентрация анализируемого вещества в фотометрируемом растворе, мкг/см³;

к - тангенс угла, образуемого калибровочным графиком и осью абсцисс;

б - расстояние между началом координат и гипотетической точкой пересечения калибровочного графика с осью ординат, выраженное в единицах оптической плотности.

Для расчёта коэффициентов к и б принимали во внимание концентрации анализируемых веществ (мкг/см³) в фотометрируемых растворах стандартной серии и значения оптической плотности, соответствующие этим концентрациям. Исходя из концентрации (С) и значений оптической плотности (А), рассчитывали значения С² и С·А (данные представлены в таблицах 3.3-3.8).

Коэффициент к рассчитывали по формуле:

$$k = \frac{\sum C \cdot \sum A - n \cdot \sum C \cdot A}{\sum C^2 - n \cdot \sum C^2}, \quad (2.2)$$

где n – число точек, по которым строят график.

Коэффициент б рассчитывали по формуле:

$$b = \frac{\sum A - k \cdot \sum C}{n} \quad (2.3)$$

По описанной выше методике готовили калибровочные растворы, используя в качестве растворителя: ацетонитрил, этилацетат, гексан и 0,1 М раствор NaOH.

2.4. Методика исследования хроматографического поведения пропофола

При изучении хроматографического поведения пропофола в тонком слое силикагеля использовали пластинки типа "Сорбфил" с УФ-индикатором размером 10х3 см.

В качестве подвижных фаз были использованы: этилацетат, ацетон, 8 %-ная уксусная кислота, 0,1 М раствор NaOH. Также были использованы сложные смеси: этилацетат-ацетон в соотношениях 3:7, 5:5, 7:3, 8:2 и гексан-хлороформ в соотношениях 2:8, 4:4, 8:2, 9:1.

Готовили 1 %-ный пропофола в этаноле объемом 1 см³. С помощью дозатора на пластины наносили 5 мм³ раствора пятном диаметра 5 мм. Хроматографирование проводилось при температуре от 18 до 22 °С. После прохождения фронтом подвижной фазы до линии фронта элюента пластины достали из камер, просушили для удаления следов растворителей и проявили пятна под УФ-светом (УФ-излучателем, генерирующим излучение с длиной волны 254 нм).

Значения абсолютной хроматографической подвижности R_f рассчитывали по формуле [56]:

$$R_f = \frac{a}{b} \quad (2.4)$$

где a – расстояние от точки нанесения пробы до центра пятна, характеризующего зону адсорбции;

b – расстояние от линии старта до линии фронта элюента.

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

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

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Пропофол используется как анестетик, однако его использование нередко приводит к летальным исходам в результате передозировки из-за низкого значения терапевтической широты. В условиях роста смертей в связи с использованием пропофола разработанная методика может найти применение в лабораториях судебной и судебно-медицинской экспертизы, а также в фармацевтических предприятиях для оценки и контроля качества выпускаемой продукции.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

В настоящее время для определения пропофола применяют такие методы, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хроматография/масс-спектрометрия (ГХ/МС). В рамках ВКР для разработки новой методики был использован спектрофотометрический метод.

Конкурентоспособность методик анализа пропофола можно оценить по формуле:

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

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_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.

Таблица 4.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкуренто-способность		
		Б _{сф}	Б _{вэжх}	Б _{гхмс}	К _{сф}	К _{вэжх}	К _{гхмс}
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
Точность определения	0,2	4	5	5	0,8	1	1
Простота эксплуатации	0,2	5	3	3	1	0,6	0,6
Экспрессность	0,1	4	4	4	0,4	0,4	0,4
Экономические критерии оценки эффективности							
Стоимость оборудования	0,2	5	2	3	1	0,4	0,6
Стоимость анализа	0,2	5	3	3	1	0,6	0,6
Уровень проникновения на рынок	0,1	4	5	5	0,4	0,5	0,5
Итого	1	27	22	23	4,6	3,5	3,7

Анализ был проведен между используемым методом спектрофотометрии (К_{сф}) и конкурентными методами ВЭЖХ (К_{вэжх}) и ГХ/МС (К_{гхмс}). По результатам выявлено, что как уязвимостью конкурентов, так и преимуществом используемого метода является его простота осуществления (эксплуатации) и стоимость оборудования.

4.1.3 SWOT-анализ

SWOT (Strengths – сильные стороны, Weaknesses – слабые стороны, Opportunities – возможности, Threats – угрозы) – это комплексный анализ научно-исследовательского проекта, применяемый для исследования внешней и внутренней среды проекта. Он включает в себя следующие этапы:

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. Экспрессность С2. Простота выполнения методики С3. Более низкая стоимость оборудования по сравнению с другими методиками	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Более низкая точность анализа, чем у других методик Сл2. Требуется поддержание температуры в лаборатории не менее 20 °С. Сл3. Необходимо отсутствие влияния света на растворы.
Возможности: В1. Развитие спроса В2. Повышение стоимости конкурентных разработок		
Угрозы: У1. Развитие конкурентных методов анализа У2. Повышение стоимости оборудования		

2) Выявление соответствия сильных и слабых сторон проекта внешним условиям окружающей среды. Для этого используются интерактивные матрицы, в которой сильное соответствие сторон возможностям/угрозам помечается знаком «+», слабое соответствие сторон - знаком «-», а сомнение в оценке соответствия - «0». Интерактивные матрицы проекта 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	0	+	+
	В2	+	+	+

Таблица 4.4 – Интерактивная матрица проекта

«Слабые стороны и возможности проекта»

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

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

Сильные стороны проекта				
Угрозы		С1	С2	С3
	У1	0	+	+
	У2	+	+	-

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

Слабые стороны проекта				
Угрозы		Сл1	Сл2	Сл3
	У1	-	0	0
	У2	-	0	0

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

Таблица 4.7 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Экспрессность С2. Простота выполнения методики С3. Более низкая стоимость оборудования по сравнению с другими методиками	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Более низкая точность анализа, чем у других методик Сл2. Требуется поддержание температуры в лаборатории не менее 20 °С. Сл3. Необходимо отсутствие влияния света на растворы.
Возможности: В1. Развитие спроса В2. Повышение стоимости конкурентных разработок	При развитии спроса и повышении стоимости конкурентных разработок данная методика сумеет заинтересовать потребителей за счет своих преимуществ.	Более низкая точность в будущем может сказаться на спросе, в то время как соблюдение условий проведения анализа – менее вероятно.
Угрозы: У1. Развитие конкурентных методов анализа У2. Повышение стоимости оборудования	Простота методики и её экспрессность позволят ей остаться конкурентоспособной в условиях развития данных угроз.	Повышение стоимости используемого оборудования нивелирует одно из достоинств методики, а развитие конкурентных методов подчеркнет недостатки, что угрожает спросу на разработку.

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

Для выполнения научно-исследовательской работы в рамках ВКР была сформирована рабочая группа, состоящая из:

- студента-дипломника – Давыдкина А.Е.
- научного руководителя – Чернова А.П.
- консультанта по экономической части (ЭЧ) – Якимова Т.Б.
- консультанта по части социальной ответственности (СО) – Сечин А.А.

Этапов и распределение исполнителей представлено в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Название этапа	Содержание работы	Исполнитель
Введение	Разъяснение темы НИР, основных направлений деятельности по осуществлению НИР	Чернова А.П. (доцент ОХИ ИШПР)
Литературный обзор	Обзор теоретических основ и существующих методик и исследования пропофола	Давыдкина А.Е. (студент)
Теоретический анализ	Разработка плана НИР, выбор методики и техники выполнения	Чернова А.П. (доцент ОХИ ИШПР) Давыдкина А.Е. (студент)
Постановка задачи исследования	Постановка задачи на эксперимент, предсказание возможных результатов	Чернова А.П. (доцент ОХИ ИШПР)
Экспериментальная часть	Изучение оптических и хроматографических свойств пропофола для разработки методики.	Давыдкина А.Е. (студент)
Результаты и обсуждения	Оценка эффективности полученных результатов и определение целесообразности проведения ВКР	Чернова А.П. (доцент ОХИ ИШПР) Давыдкина А.Е. (студент)
Разработка технической документации и проектирование	Оценка экономической эффективности разработанной методики	Якимова Т.Б. (доцент ОСГН) Давыдкина А.Е. (студент)
	Разработка социальной ответственности по теме	Сечин А.А. (ассистент ООД) Давыдкина А.Е. (студент)

Оформление отчета по НИР	Разработка презентации, дипломной работы и раздаточного материала	Давыдкина А.Е.(студент)
--------------------------	---	-------------------------

4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Данный параметр характеризует количество труда (часов), которое было затрачено на выполнения научно-исследовательской работы в рамках ВКР.

Трудозатраты участников представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоемкость работ, человеко-дни			Исполнитель	Длительность работ, дни	
	t _{min}	t _{max}	t _{ож}		T _p	T _к
Выбор направления исследования	1	3	1,8	Чернова А.П. (доцент ОХИ ИШПР)	1,8	3
Изучение литературы, написание литературного обзора	10	20	14	Давыдкина А.Е. (студент)	14	23
Экспериментальная часть	15	50	29	Давыдкина А.Е. (студент)	29	48
Результаты и обсуждение	10	15	12	Чернова А.П. (доцент ОХИ ИШПР)	12	20
	10	15	12	Давыдкина А.Е. (студент)		
Оценки эффективности применения анализа	1	7	3,4	Якимова Т.Б. (доцент ОСГН)	5,2	9
	5	10	7	Давыдкина А.Е. (студент)		
Разработка социальной ответственности	1	7	3,4	Сечин А.А. (ассистент ООД)	4	7
	3	7	4,6	Давыдкина А.Е. (студент)		
Обработка данных и оформление ВКР	14	24	18	Давыдкина А.Е. (студент)	18	30
Итого:	65	158	102,2		84	140

Ожидаемое значение трудоемкости $t_{ож\ i}$ рассчитывают по формуле:

$$t_{ож\ i} = \frac{3 \cdot t_{min\ i} + 2 \cdot t_{max\ i}}{5} ; \quad (4.2)$$

где $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы, человеко-дни;

$t_{min\ i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни;

$t_{max\ i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни.

Продолжительность каждой i -ой работы T_{pi} в рабочих днях:

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{Ч_i} ; \quad (4.3)$$

где $Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

4.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

Для разработки графика проведения научного исследования была использована диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, иллюстрирующий затраченное время на выполнение определенных работ.

Для удобства длительность каждого этапа работ переводят из рабочих дней в календарные по формуле:

$$T_{Ki} = T_{pi} \cdot k_{кал} ; \quad (4.4)$$

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

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

$k_{кал}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 118 - 27} = \frac{365}{220} = 1,66 ; \quad (4.5)$$

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

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

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

Календарный план проекта представлен в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Календарный план-график проведения НИОКР

Виды работ	Исполнитель	Количество дней	Продолжительность выполнения работ											
			Январь	Февраль			Март			Апрель			Май	
			3											
Выбор направления исследования	Чернова А.П. (научный руководитель) Давыдкина А.Е. (студент)	3												
Изучение литературы, написание литературного обзора	Давыдкина А.Е. (студент)	23												
Экспериментальная часть	Давыдкина А.Е.(студент)	48												
Результаты и обсуждение	Чернова А.П. (научный руководитель) Давыдкина А.Е. (студент)	20												
Оценки эффективности применения анализа	Якимова Т. Б. (руководитель по ЭЧ) Давыдкина А.Е. (студент)	9												
Разработка социальной ответственности	Сечин А.А. (руководитель по СО) Давыдкина А.Е. (студент)	7												
Обработка данных и оформление ВКР	Давыдкина А.Е. (студент)	30												



Научный руководитель



Студент



Консультант по ЭЧ



Консультант по СО

4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ

Материальные затраты вычисляются по формуле:

$$З_m = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^m Ц_i \cdot N_{расх\ i}; \quad (4.6)$$

где m - количество видов материальных ресурсов, потребляемых при исследовании;

$N_{расх\ i}$ - количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования;

$Ц_i$ - цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов;

k_T - коэффициент, учитывающий транспортно-заготовленные расходы (примем равным 20%).

Результаты расчета затрат на сырье, материалы и покупные изделия представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Материальные затраты [60-61]

Наименование	Ед. изм.	$N_{расх}$	Ц, руб.	$З_m$, руб.
Пропофол	см ³	1,5	2000,00	3600,00
Препарат «Пропофол Каби»	уп.	1	610,00	732,00
Этиловый спирт 95%	л	5	360,00	2160,00
Ацетонитрил	л	1	470,40	564,48
Этилацетат	л	1	356,94	428,33
Гексан	л	1	639,60	767,52
Хлороформ	л	1	199,20	239,04
Ацетон	л	1	195,84	235,01
Порошок NaOH	кг	0,01	277,26	3,33
Пробирки	шт.	10	6,60	79,20
Чашки Петри	шт.	3	51,66	185,98
Лабораторные стаканы 250 см ³	шт.	3	96,18	346,25
Хроматографические пластины	уп.	0,5	10782,20	6469,32
Наконечники для дозатора	уп.	0,5	410,00	246,00
Фильтровальная бумага	уп.	0,5	146,10	87,66
Латексные перчатки	пар.	2	8,36	20,06
Итого:				16164,18

4.3.2 Расчет затрат на оборудование

Исследование проводилось с помощью оборудования, приобретенного и уже использовавшегося до выполнения работ в рамках ВКР. В таком случае необходимо рассчитать амортизацию оборудования:

$$A = \frac{C_{\text{нач}} \cdot N_A \cdot T_p}{100\% \cdot T_{\text{год}}}; \quad (4.7)$$

где A – ежегодная сумма амортизационных отчислений, руб;

$C_{\text{нач}}$ – начальная цена единицы оборудования, руб.;

N_A – норма амортизации, %;

$T_{\text{год}}$ – количество дней в году.

Норма амортизации рассчитывается по формуле:

$$N_A = \frac{1}{T} \cdot 100\%; \quad (4.8)$$

где T – срок эксплуатации, лет.

В начальной стоимости оборудования были учтены затраты по доставке и монтажу в размере 15% от его цены. Затраты на оборудование для проведения научно-исследовательской работы приведены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Затраты на оборудование

Наименование оборудования	Количество, шт	T, лет	C _{нач} , руб.	A, руб
Дистиллятор	1	10	14026,00	315,87
Спектрофотометр Cary60	1	5	549051,44	24729,88
Дозатор пипеточный объемом 1-10 мкл	1	3	7260,00	545,00
Дозатор пипеточный объемом 100-1000 мкл	1	3	7275,45	546,16
Дозатор пипеточный объемом 500-5000 мкл	1	3	7528,47	565,15
Итого:			577612,89	26702,06

4.3.3 Расчет основной заработной платы

Заработная плата работников вычисляется по формуле:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}) \quad (4.9)$$

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

$З_{доп}$ – дополнительная заработная плата одного работника.

Основная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{осн} = З_{дн} \cdot T_p; \quad (4.10)$$

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

T_p – продолжительность работ, выполняемых работником, раб. дн.;

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{дн} = \frac{З_m \cdot M}{F_d}; \quad (4.11)$$

где $З_m$ – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 рабочих дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (показатель рассчитан с помощью таблицы 4.13).

Таблица 4.13 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Научный руководитель	Студент	Консультант по СО	Консультант по СО
Календарное число дней	365	365	365	365
Количество нерабочих дней				
- выходные дни	118	118	118	118
- праздничные дни				
Потери рабочего времени				
- отпуск	24	-	24	24
- невыходы по болезни				
Действительный годовой фонд рабочего времени (F_d)	223	247	223	223

Месячный должностной оклад работника составляет:

$$З_m = З_{тс} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p; \quad (4.12)$$

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

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент;

$k_{д}$ – коэффициент доплат и надбавок;

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

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Расчет основной заработной платы

Исполнитель	Категория	$Z_{тс}$, руб.	$k_{пр}$	$k_{д}$	$k_{р}$	$Z_{м}$, руб.	$Z_{дн}$, руб.	$T_{р}$, раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Научный руководитель	ППС3	35120	-	-	1,3	45656,0	1884,0	13,8	25999,2
Студент	ППС1	12130	-	-	1,3	15769,0	547,0	82,2	44963,4
Консультант по ЭЧ	ППС3	35120	-	-	1,3	45656,0	1884,0	5,2	9796,8
Консультант по СО	ППС2	27770	-	-	1,3	36101,0	1490,0	4	5960,0

4.3.4 Расчет дополнительной заработной платы

Дополнительная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} ; \quad (4.13)$$

где $k_{доп}$ - коэффициент дополнительной заработной платы (примем равным 0,14).

Полная заработная плата исполнителей работы с учетом дополнительной представлена в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Расчет дополнительной и полной заработной платы

Исполнитель	$Z_{осн}$, руб.	$Z_{доп}$, руб.	$Z_{зп}$, руб.
Научный руководитель	25999,20	3639,89	29639,09
Студент	44963,40	6294,88	51258,28
Консультант по ЭЧ	9796,80	1371,55	11168,35
Консультант по СО	5960,00	834,40	6794,40
Итого:	86719,40	12140,72	98860,12

4.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления в пенсионный фонд, фонд ОМС и другие внебюджетные фонды рассчитывают по формуле:

$$З_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}) = k_{\text{внеб}} \cdot З_{\text{зп}} ; \quad (4.14)$$

где $k_{\text{внеб}}$ - коэффициент отчислений во внебюджетные фонды. В ТПУ $k_{\text{внеб}} = 30,2\%$ (0,302).

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	З _{зп} , руб.	З _{внеб} , руб.
Научный руководитель	29639,09	8951,00
Студент	51258,28	15480,00
Консультант по ЭЧ	11168,35	3372,84
Консультант по СО	6794,40	2051,91
Итого:		29855,75

4.3.6 Накладные расходы

Расходы на печать, оплату услуг связи электроэнергии и прочие затраты, не учтенные в предыдущих статьях, рассчитываются по формуле:

$$З_{\text{накл}} = k_{\text{нр}} \cdot (\text{сумма статей } 1 \div 5) ; \quad (4.15)$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы (примем равным 16%).

4.3.7 Формирование бюджета затрат НТИ

По результатам расчетов в пунктах 4.3.1-4.3.5 был произведен расчет бюджета НТИ, представленный в таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
Материальные затраты	16 164,18	Пункт 4.3.1
Затраты на оборудование	26 702,06	Пункт 4.3.2
Основная заработная плата	86 719,40	Пункт 4.3.3
Дополнительная заработная плата	12 140,72	Пункт 4.3.4
Отчисления во внебюджетные фонды	29 855,75	Пункт 4.3.5
Накладные расходы	27 453,14	16% от ст. 1÷5
Бюджет затрат НТИ:	199 035,20	

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

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования рассчитывается по формуле:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i; \quad (4.16)$$

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

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

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

Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта, проведенная с помощью интегрального показателя ресурсоэффективности, представлена в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	a	b _{сф}	b _{вэжж}	b _{гхмс}
1. Точность определения	0,3	4	5	5
2. Простота эксплуатации	0,2	5	3	3
3. Экспрессность	0,2	4	4	4
4. Стоимость оборудования	0,3	5	2	3
Итого	1	4,5	3,5	3,8

ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ

В данном разделе были рассмотрен рынок потребителей разработанной методики, был 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.

5 Социальная ответственность

ВВЕДЕНИЕ

Работа проводилась с производным фенола - пропофолом. Пропофол является внутривенным анестетиком, используемым для индукции и поддержания общей анестезии, и в настоящее время используется в таких сферах, как ортопедия, стоматология, офтальмология, пластическая хирургия, ветеринария и др.

Будучи широко используемым анестетиком, пропофол является причиной случаев передозировки в процессе индукции из-за низкого значения терапевтической широты, что в результате приводит к летальным исходам. Нередки случаи злоупотребления пропофолом медицинским персоналом, так как быстрое наступление ощущения эйфории после введения роднит его с наркотическими веществами.

В условиях увеличения количества летальных случаев, связанных с передозировкой пропофолом, возникает потребность в использовании простого и универсального метода его детектирования. Был выбран метод спектрофотометрии. Таким образом, целью работы было изучение оптических и хроматографических свойств пропофола для разработки методики определения его в лекарственных препаратах этим методом. Для исследований использовались: УФ-спектрофотометр Cary60, ИК-спектрометр Agilent660, УФ-лампа для метода ТСХ, а также этиловый спирт 95%, ацетонитрил, этилацетат, гексан и 0,1 М раствор NaOH в качестве растворителей.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

5.1.1 Правовые нормы трудового законодательства, характерные для рабочей зоны исследователя

Исследование предполагает постоянное взаимодействие с токсичными веществами, поэтому может считаться работой во вредных условиях. Согласно Трудовому кодексу Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018) в этом случае работникам полагаются дополнительные гарантии и компенсации [62]:

- сокращенная продолжительность рабочего времени – не более 36 часов в неделю;
- допустимая продолжительность ежедневной работы при 36-часовой рабочей неделе - 8 часов, при 30-часовой рабочей неделе и менее - 6 часов;
- работникам предоставляются ежегодные дополнительные оплачиваемые отпуска с минимальной продолжительностью, равной 7-ми календарным дням;
- на основании отраслевого соглашения, коллективных договоров или письменного согласия работника часть ежегодного дополнительного оплачиваемого отпуска, превышающая минимальную его продолжительность, может быть заменена денежной компенсацией;
- оплата труда работников производится в повышенном размере и составляет 4 % тарифной ставки (оклада), установленной для работ с нормальными условиями труда;
- работники проходят обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры для определения их пригодности для выполнения поручаемой работы и предупреждения профессиональных заболеваний. В

соответствии с медицинскими рекомендациями указанные работники проходят внеочередные медицинские осмотры;

- работники проходят обязательное психиатрическое освидетельствование не реже одного раза в 5 лет.

5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя

Исследовательская работа включает в себя как работу в положении стоя (приготовление растворов), так и в положении сидя (снятие показаний с приборов).

Работы, проводимые в положении сидя, относятся к легким. Для них регламентирована высота рабочей поверхности 700 мм для женщин, 750 мм для мужчин и 725 мм в среднем. Высота сиденья составляет 400 мм, 430 мм и 420 мм соответственно. Органы управления размещают так, чтобы исключить перекрещивание рук входе работы, располагая наиболее используемые предметы и органы управления в ближнем поле зрения. Средства отображения информации требуется располагать в вертикальной плоскости под углом $\pm 15^\circ$ от нормальной линии взгляда или в горизонтальной плоскости под тем же углом от сагиттальной плоскости [63].

Работы в положении стоя также относят к легким. Высота рабочей поверхности должна составлять 990 мм для женщин, 1060 мм для мужчин и 1025 мм для мужчин и женщин. Органы управления и предметы располагают аналогичным образом, что и для положения сидя [64]. Учитывая специфику работ, необходимо оборудовать помещение хорошей вентиляцией и освещением, а работников – спецодеждой и средствами индивидуальной защиты.

5.2 Производственная безопасность

5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования

При нормальных условиях пропофол находится в жидком состоянии, однако является легко летучим веществом. При контакте с кожей или глазами вызывает серьезное раздражение, при вдыхании может вызвать раздражение дыхательных путей. Поэтому при работе с пропофолом необходимо соблюдать следующие меры:

- работать с веществом в защитных перчатках/защитной одежде, используя средства защиты глаз/лица;
- все работы проводить в хорошо вентилируемых помещениях (в вытяжном шкафу).

5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

Опасные и вредные факторы, которые могут оказывать воздействие на работника в процессе исследовательской работы, представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Разра- ботка	Изгото- вление	Эксплу- атация	
1. Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений [65].
2. Повышенный уровень шума и вибрации	+	+	+	СН 2.2.4/2.1.8.562–96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки [66]. СН 2.2.4/2.1.8.566–96. Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий [67].
3. Отсутствие или недостаток естественного света	+	+	+	СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий [68].
4. Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+	+	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* [69].
5. Электрический ток	+	+	+	ГОСТ 12.1.019 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты [70].
6. Вредные вещества	-	+	+	ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения) [71]. ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны [72].

5.2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов

5.2.3.1 Отклонение показателей микроклимата

Показатели микроклимата влияют на результаты измерений в ходе исследовательской работы, а также на общее состояние работника.

Микроклимат характеризуется:

- температурой воздуха;
- температурой поверхностей;
- относительной влажностью воздуха;
- скоростью движения воздуха;
- интенсивностью теплового облучения.

По степени тяжести выполняемую работу можно отнести к легкой категории Ib [65]. Для данной категории: в холодный период оптимальная температура составляет 21-23 °С, допустимая с непостоянным рабочим местом – 17-25 °С; в теплый период оптимальная температура составляет 22-24 °С, допустимая с непостоянным рабочим местом – 19-30 °С. Оптимальная влажность для обоих периодов составляет 40-60 %, а допустимая в холодный период не более 75 %, в теплый – не более 60 %.

Микроклимат в лабораториях, в которых проводились исследования, можно охарактеризовать как охлаждающий. Защита от негативных эффектов осуществляется посредством:

- одежды, изготовленной в соответствии с требованиями государственных стандартов;
- использования локальных источников тепла, обеспечивающие сохранение должного уровня общего и локального теплообмена организма;
- регламентации продолжительности непрерывного пребывания в охлаждающих условиях.

5.2.3.2 Повышенный уровень шума и вибрации

Исследование проводилось с помощью ИК-спектрометра и УФ-спектрофотометра, являющимися источниками шума и вибрации.

При эксплуатации приборов для снижения вредного воздействия повышенного уровня шума на работающих применяются:

- уменьшение шума машин в источнике его образования;
- строительно-акустические мероприятия;
- дистанционное управление;
- организационные мероприятия (рациональные режимы труда и отдыха, сокращение времени пребывания работников в условиях воздействия шума, лечебно-профилактические и другие мероприятия).

Для устранения вредного воздействия вибрации на работающих применяются следующие мероприятия:

- снижение вибрации в источнике ее образования конструктивными или технологическими мерами;
- уменьшение вибрации на пути ее распространения средствами виброизоляции и вибропоглощения;
- дистанционное управление;
- средства индивидуальной защиты;
- организационные мероприятия (рациональные режимы труда и отдыха, лечебно-профилактические и другие мероприятия).

По степени напряженности исследовательская работа относится к напряженному труду 1-й степени, для которого установлен предельно допустимый уровень шума, равный 60 дБА [66].

5.2.3.3 Отсутствие или недостаток естественного света и недостаточная освещенность рабочей зоны

Исследование проводилось в аналитических лабораториях НИ ТПУ, оснащенных только общим освещением. В таком случае установленные значения КЕО $e_n = 4,0 \%$ при естественном освещении, КЕО $e_n = 2,4 \%$ при совмещенном освещении и освещенностью, равной 500 лк, при искусственном освещении. При этом показатель дискомфорта не должен превышать 40 М, а коэффициент пульсации освещенности не должен составлять более 10 % [68].

Для общего освещения необходимо использовать разрядные лампы и/или лампы накаливания. При использовании люминесцентных ламп улучшенной цветопередачи допускается снизить приведенные нормы освещенности на одну ступень.

5.2.3.4 Электрический ток

Исследование проводилось с помощью таких электроприборов, как ИК-спектрометр, УФ-спектрофотометр и УФ-лампа, представляющих угрозу электротравмы.

Проводящие части, находящиеся под опасным рабочим, наведенным, остаточным напряжением, не должны быть доступными, а доступные проводящие части не должны находиться под опасным напряжением при отсутствии повреждения и случае единичного повреждения.

Защиту при нормальных условиях (защиту от прямого прикосновения) обеспечивают посредством основной защиты, а защиту при условиях единичного повреждения (защиту при косвенном прикосновении) обеспечивают посредством защиты при повреждении [70].

Для обеспечения защиты от прямого прикосновения необходимо применять следующие технические способы и средства (основная защита):

- основная изоляция;
- защитные оболочки;
- безопасное расположение токоведущих частей, размещение их вне зоны досягаемости частями тела, конечностями;
- ограничение напряжения, применение сверхнизкого напряжения;
- выравнивание потенциалов;
- защитное отключение;
- ограничение установившегося тока прикосновения и электрического заряда;
- электрозащитные средства и другие средства индивидуальной защиты.

5.2.3.5 Вредные вещества

Исследование предполагало работу органическими растворителями, избыточный контакт с которыми может привести к раздражительному и токсическому эффекту на организм работника.

Во избежание негативных эффектов необходимо использовать средства индивидуальной защиты – хлопчатобумажный халат, резиновые перчатки, респираторы, маски [71]. Все работы следует проводить в вытяжных шкафах, включая вентиляцию не менее чем за 30 минут до начала, и после окончания работ.

Необходимо соблюдать установленные правила по хранению реактивов, а также базовые правила поведения в лаборатории.

5.3 Экологическая безопасность

5.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду

Пропофол является летучим веществом, и его вдыхание в больших количествах может вызывать раздражение дыхательных путей. Во избежание этого работы с данным веществом проводятся в вытяжном шкафу.

При сливе отходов пропофола в канализацию возможно токсическое воздействие на организмы, обитающие в водоемах. Поэтому утилизацию проводят путем сжигания [73].

5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду

Исследования пропофола проводятся при его предварительном растворении в органических растворителях. После работ растворы сливаются в органический слив, который в дальнейшем подлежит термическому обеззараживанию на очистных сооружениях [74]. В результате образуются выбросы диоксида углерода в атмосферу.

5.3.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды

В соответствии с российским законодательством органические растворители запрещено выбрасывать на свалки, закапывать в землю в лесополосах или сбрасывать в овраги, так как в случае повреждения тары начнется окисление входящих в него веществ. В результате химических реакций в экосферу попадают токсичные окислы, соли тяжелых металлов [74].

Также запрещено сливать органические отходы в канализацию, так как происходит загрязнение водоемов. Поэтому путем сжигания растворителей исключается воздействие на литосферу и гидросферу.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований

Пропофол в чистом виде и в количествах, используемых для исследований, не предполагает развития ЧС.

5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

При несоблюдении правил безопасности и поведения в лаборатории наиболее вероятно возникновение такого ЧС, как пожар. По функциональной пожарной опасности здание относится к классу Ф5.1 [14]. Причинами пожара могут служить неисправности электропроводки, розеток и выключателей которые могут привести к короткому замыканию или пробоем изоляции или использование поврежденных (неисправных) электроприборов. Электроприборами, используемыми в ходе исследовательской работы, и, таким образом, потенциальными источниками возникновения ЧС, являются ИК-спектрометр, УФ-спектрофотометр и УФ-лампа, а также компьютер.

5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС

При возникновении пожара необходимо осуществить следующие действия [76]:

- немедленно сообщить по телефону 01 в пожарную охрану. При этом необходимо назвать адрес объекта, количество этажей здания, место возникновения пожара, обстановку на пожаре, наличие людей, а также сообщить свою фамилию;
- включить сигнал всеобщей эвакуации и по возможности организовать эвакуацию людей, тушение пожара и сохранение материальных ценностей (к тушению пожара приступать только в случае отсутствия явной угрозы жизни и возможности покинуть опасное место в любой момент тушения пожара);
- сообщить руководителю предприятия или дежурному по предприятию.

Электроприбор необходимо отключить его от электросети и перекрыть доступ воздуха к очагу возгорания. Для пожаротушения можно использовать:

- огнетушитель;
- песок (можно заменить землей/питьевой содой);
- асбестовое/войлочное одеяло;
- вода (только в том случае, когда прибор обесточен).

Лаборатория должна быть оснащена пожарными кранами (не менее одного на этаж) с пожарными рукавами. В каждом рабочем помещении должны быть в наличии огнетушители и песок, а в помещениях с огнеопасными и легковоспламеняющимися веществами - дополнительные средства пожаротушения. В помещении лаборатории на видном месте должен быть вывешен план эвакуации сотрудников в случае возникновения пожара [71].

ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ

В данном разделе рассмотрены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности работы при выполнении исследовательской работы, выявлены вредные и опасные факторы физической и химической природы и разработаны мероприятия по снижению или ликвидации действия данных факторов на работников.

Установлено, что процесс исследования пропофола оказывает влияние преимущественно на атмосферу, были рассмотрены способы минимизации воздействия на литосферу и гидросферу.

Также были рассмотрены наиболее вероятные ЧС, источники их возникновения и мероприятия, осуществляемые в случае развития данных ЧС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения ряда экспериментов можно сделать следующие выводы:

1. Определены максимумы поглощения пропофола в растворителях различной полярности. В этаноле 95 % он составляет 273 нм, в гексане, этилацетате и ацетонитриле – 270 (271) и 278 нм, в 0,1 М растворе NaOH – 240 и 291 нм. Построили градуировочные графики методом наименьших квадратов;
2. Разработана методика спектрофотометрического определения пропофола на модельных растворах в этаноле 95 % и ацетонитриле. Относительная погрешность метода составила 5,86 % для этанола и 0,26 % для ацетонитрила;
3. Исследованы хроматографические свойства пропофола методом ТСХ в однокомпонентных и двухкомпонентных системах. Установлено, что наилучшим элюентом является система «Гексан:Хлороформ=8:2»;
4. Проведена апробация рабочих условий определения на лекарственном препарате «Пропофол Каби» методом спектрофотометрии.

В дальнейшем полученные результаты можно использовать для разработки методики определения пропофола в биологическом материале.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ:

1. Давыдкина А.Е., Чернова А.П., Шорманов В.К. Определение 2,6-ди(1-метилэтил)гидроксибензола в плазме крови методом УФ-спектрофотометрии // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 7 (г. Омск, 2020 г.) / г. Омск. – НН: ИЦРОН, 2020 – 29 с. — [С. 23].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Что такое анестезия [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://spbkbbran.ru/ru/anesthesia>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 18.05.2020).
2. General Anesthesia Drugs Market 2020 : Top Countries Data, Industry Brief Analysis by Market Size, Defination, Trends, Driving Factors by Manufacturers With Forecast 2025 [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://www.wrcbtv.com/story/42024915/general-anesthesia-drugs-market-2020-top-countries-data-industry-brief-analysis-by-market-size-defination-trends-driving-factors-by-manufacturers>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 18.05.2020).
3. Внутривенные анестетики в анестезиологии [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://anest-rean.ru/preparati/vnutrivennie-anestetiki/>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 18.05.2020).
4. Propofol (Compound) [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4943>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 09.02.2020).
5. Propofol [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00818>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 09.02.2020).
6. Сорокина Е. Ю. Пропофол в современной поликомпонентной общей анестезии // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №. 3 (58).
7. Quantification of the variability in response to propofol administration in children / K. van Heusden, M. Ansermino, K. Soltesz et al. // IEEE transactions on bio-medical engineering. – 2013. – Vol. 60, N 9. – P.2521-2529.
8. Пропофол - перспективное индукционное неингаляционное наркозное средство в современной анестезиологии / Э.В. Карнаух, Р.Л. Сулейманов // European student scientific journal. – 2014. – № 3. – 8 с.

9. Sex Difference in Formation of Propofol Metabolites / E. Choong, I. Loryan, M. Lindqvist et al. // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2013. – Vol. 113, N 2. – P.126-131.
10. The impact of genetic factors on response to anesthetics / A. Mikstacki, M. Skrzypczak-Zielinska, B. Tamowicz et al. // Advances in Medical Sciences. – 2013. – Vol. 58, N 1. – P. 36-41.
11. Propofol-induced deep sedation reduces emotional episodic memory reconsolidation in humans / A.G. Vallejo, ProfileMarijn, C. W. Kroes¹, E. Rey et al. // Science Advances. – 2019. – Vol. 5, N 3. – 8 p.
12. Случай "синдрома инфузии пропофола" у ребёнка 10 лет / С.С. Постников, М.Н. Костылева, Г.П. Брюсов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2016. - №4. – С. 5-10.
13. Propofol infusion syndrome a structured review of experimental studies and 153 published case reports / A. Krajčová, P. Waldauf, M. Anděl, et al. // Critical Care. – 2015. – Vol. 19, N 1. – 9 p..
14. Лазарев В. В. и др. Пропофол-индуцированный метаболический дистресс-синдром //Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8. – №. 2.
15. Способ получения 2,6-диизопропилфенола: патент Союз Советских Социалистических Республик № 443019; заявл. 05.01.73; опубл. 15.09.74, Бюл. № 34. – 2 с.
16. Dinis-Oliveira R. J. Metabolic profiles of propofol and fospropofol: clinical and forensic interpretative aspects // BioMed research international. – 2018. – Т. 2018.
17. Shioya N. et al. Green urine discoloration due to propofol infusion: a case report //Case reports in emergency medicine. – 2011. – Т. 2011.
18. Dawidowicz A. L. et al. The role of human lungs in the biotransformation of propofol //Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2000. – Т. 93. – №. 4. – С. 992-997.

19. Loryan I. et al. Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: implications for propofol anesthesia //European journal of clinical pharmacology. – 2012. – T. 68. – №. 4. – C. 397-406.
20. Irwin M. G., Wong G. T. C., Lam S. W. (ed.). Taking on TIVA: Debunking Myths and Dispelling Misunderstandings. – Cambridge University Press, 2019.
21. Follette J. W., Farley W. J. Anesthesiologist addicted to propofol //Anesthesiology (Philadelphia). – 1992. – T. 77. – №. 4. – C. 817-818.
22. Maier C. et al. Deaths from propofol abuse: survey of institutes of forensic medicine in Germany, Austria and Switzerland //Der Anaesthesist. – 2017. – T. 66. – №. 2. – C. 109-114.
23. Earley P. H., Finver T. Addiction to propofol: a study of 22 treatment cases //Journal of addiction medicine. – 2013. – T. 7. – №. 3. – C. 169-176.
24. Fry R. A., Fry L. E., Castanelli D. J. A retrospective survey of substance abuse in anaesthetists in Australia and New Zealand from 2004 to 2013 //Anaesthesia and intensive care. – 2015. – T. 43. – №. 1. – C. 111-117.
25. Brechmann T. et al. Propofol sedation during gastrointestinal endoscopy arouses euphoria in a large subset of patients //United European gastroenterology journal. – 2018. – T. 6. – №. 4. – C. 536-546.
26. Roh S., Park J. M., Kim D. J. A case of propofol dependence after repeated use for endoscopy //Endoscopy. – 2011. – T. 43. – №. S 02. – C. E362-E362.
27. Maas A. et al. Propofol and propofol glucuronide concentrations in hair following medical propofol administration and in forensic death cases //Forensic Toxicology. – 2018. – T. 36. – №. 2. – C. 270-279.
28. Jeon Y. T. Propofol as a controlled substance: poison or remedy //Korean journal of anesthesiology. – 2015. – T. 68. – №. 6. – C. 525-526.
29. Han E. A study of analytical methods for the determination of propofol in blood //Archives of pharmacal research. – 2014. – T. 37. – №. 2. – C. 157-167.

30. Soyka M., Schutz C. G. Propofol dependency //Addiction. – 1997. – Т. 92. – №. 10. – С. 1369.
31. Bonnet U. Assessment of the addictive risk of propofol //Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. – 2011. – Т. 79. – №. 8. – С. 442-452.
32. Aknouche F. et al. Suicide of a nurse in a hospital environment involving anesthetic drugs //Toxicologie analytique et clinique. – 2016. – Т. 28. – №. 2. – С. 134-138.
33. Kirby R. R., Colaw J. M., Douglas M. M. Death from propofol: accident, suicide, or murder? //Anesthesia & Analgesia. – 2009. – Т. 108. – №. 4. – С. 1182-1184.
34. Пропофол, от которого умер Майкл Джексон, будут использовать для казни [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://rg.ru/2013/08/21/propofol-site-anons.html>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 20.03.2020).
35. В США не хватает препаратов для смертельных инъекций [Электронный ресурс] – режим доступа: https://www.bbc.com/russian/international/2013/11/131115_us_lethal_injection, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 20.03.2020).
36. Обнародован официальный доклад о результатах вскрытии Майкла Джексона [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://www.gazeta.ru/social/2010/02/10/3322096.shtml>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 20.03.2020).
37. The Anesthesiologist's Story: New Details Emerge In the Joan Rivers Case [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://thehealthcareblog.com/blog/2015/01/04/the-anesthesiologists-story-new-details-emerge-in-the-rivers-case/>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 20.03.2020).
38. Дело о гибели балетмейстера Мариинки в кресле стоматолога уходит в суд [Электронный ресурс] – режим доступа:

<https://regnum.ru/news/2560759.html>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 20.03.2020).

39. Причина смерти Смешинки [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://smart-lab.ru/blog/479635.php>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 20.03.2020).
40. Pharmacopeia U. S. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37–NF 32) //Rockville, MD: US Pharmacopeia. – 2014.
41. Verbena herb. European Pharmacopoeia 6.0. – 2007.
42. Cussonneau X. et al. A rapid and simple HPLC method for the analysis of propofol in biological fluids //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2007. – Т. 44. – №. 3. – С. 680-682.
43. Puri A. et al. Estimation of Pharmacokinetics of Propofol in Indian Patients by HPLC Method //J Anal Bioanal Techniques. – 2011. – Т. 2. – №. 120. – С. 2.
44. Vishwanathan K., Stewart J. T. HPLC determination of a propofol and remifentanyl mixture //Journal of liquid chromatography & related technologies. – 1999. – Т. 22. – №. 6. – С. 923-931.
45. Ji Kwon N. et al. Development of a LC–MS/MS method for determination of propofol-glucuronide in hair and preliminary study on relationships between dose and hair concentration //Forensic Science International. – 2020. – Т. 306. – С. 110070.
46. Dziadosz M. The study and application of analyte adduct based ionisation of propofol in the analysis with liquid chromatography-tandem mass spectrometry //Journal of Chromatography B. – 2019. – Т. 1114. – С. 1-4.
47. Kaki Y. et al. Sensitive determination of midazolam and propofol in human plasma by GC–MS/MS //FORENSIC TOXICOLOGY. – 2020.
48. Procaccianti P. et al. Determination of Propofol by GC/MS and fast GC/MS-TOF in two cases of poisoning //Journal of analytical toxicology. – 2017. – Т. 41. – №. 9. – С. 771-776.

49. Roda G. et al. Determination of Cyanide by Microdiffusion Technique Coupled to Spectrophotometry and GC/NPD and Propofol by Fast GC/MS-TOF in a Case of Poisoning //Journal of analytical toxicology. – 2018. – Т. 42. – №. 6. – С. e51-e57.
50. Dawidowicz A. L., Fijalkowska A. Determination of propofol in blood by HPLC. Comparison of the extraction and precipitation methods //Journal of chromatographic science. – 1995. – Т. 33. – №. 7. – С. 377-382.
51. Vree T. B., Baars A. M., De Grood P. M. R. M. High-performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine //Journal of chromatography. – 1987. – Т. 417. – №. 2. – С. 458-464.
52. Ye Y.-Q. et al. Determination of propofol in follicular fluid by HPLC // Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Т.48. – №.9. – P.743- 745.
53. Peters F. T. et al. Method development in forensic toxicology //Current pharmaceutical design. – 2017. – Т. 23. – №. 36. – С. 5455-5467.
54. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений //М.: МГУ. – 2012. – Т. 6.
55. Овчинников А. В., Красночуб Е. К., Бронштейн В. М. Обработка экспериментальных данных методом наименьших квадратов //Вестник Самарского государственного аэрокосмического университета им. академика СП Королёва (национального исследовательского университета). – 2009. – №. 3-1.
56. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд. – Т.1. – Москва, 2018. – 1924 с.
57. Heyne B. et al. Photochemistry of 2, 6-diisopropylphenol (propofol) //Photochemical & Photobiological Sciences. – 2006. – Т. 5. – №. 11. – С. 1059-1067.
58. Москва В. В. Растворители в органической химии //Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №. 4. – С. 44-50.

59. Шаповалова Е. Н., Пирогов А. В. Хроматографические методы анализа: метод. пособие для спец. курса //М.: Изд-во МГУ им. МВ Ломоносова. – 2007. – Т. 109.
60. Chem Express магазин для лаборатории [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://chem-ex.ru/catalog/>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 14.05.2020).
61. Tiu.ru [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://tomsk.tiu.ru/>, свободный – Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 14.05.2020).
62. РФ Т. К. Трудовой Кодекс Российской Федерации» от 30.12. 2001 № 197-ФЗ //Российская газета. – 2001. – №. 256.
63. ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001. – 9 с.
64. ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001. – 9 с.
65. СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. Санитарные правила и нормы. - М.; Информационно-издательский центр Минздрава России, 2001. - 20 с.
66. СН 2.2.4/2.1.8.562–96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки. Санитарные нормы. – М, 1996. – 12 с.
67. СН 2.2.4/2.1.8.566–96. Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий. Санитарные нормы. – М, 1997.
68. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий. – М, 2003. – 27 с.

69. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* - М: Минстрой России, 2016. – 102 с.
70. ГОСТ 12.1.019 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты. Общие требования и номенклатура видов защиты - М.: ИПК Изд-во стандартов, 1979. – 14 с.
71. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). - М.: ФГУ ЦЭКА, 2003. – 29 с.
72. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. - М.: Стандартиформ, 2008. – 49 с.
73. McGain F.. et al. Why be sustainable? The Australian and New Zealand College of Anaesthetists Professional Document PS64: Statement on Environmental Sustainability in Anaesthesia and Pain Medicine Practice and its accompanying background paper // Anaesthesia and Intensive Care. – 2019. – Vol. 47, N 5 – P.413-422.
74. Утилизация органических и взрывчатых веществ [Электронный ресурс] – режим доступа: <https://utilexpert.ru/utilizaciya/othody-proizvodstva/utilizatsiya-veshhestv/>, свободный – Заглавие с экрана.— (Дата обращения: 06.05.2020).
75. Закон Ф. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.
76. Инструкция по пожарной безопасности для работников лаборатории [Электронный ресурс] – режим доступа: <http://trudova-ohrana.ru/primery-dokumentov/primery-instrukcij-po-pozharnoj-bezopasnosti/4806-instrukcija-po-pozharnoj-bezopasnosti-dlja-rabotnikov-laboratorii-.html>, свободный – Заглавие с экрана.— (Дата обращения: 07.05.2020).