

Школа Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки 18.03.01 «Химическая технология»
 Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Определение ацетилсалициловой и лимонной кислот в таблетках «Цитрамон» методом потенциометрического титрования

УДК 615.276:[543.257+543.555]

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Шашкина Дарья Дмитриевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ	Колпакова Нина Александровна	Д.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 ООД	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.		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения	Требования ФГОС ВПО, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
Р1	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), СДИО(п. 1.1, 4.1, 4.3, 4.8)
Р2	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), СДИО (п. 1.1, 3.2, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6)
Р3	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), СДИО (1.2, 2.1, 4.5)
Р4	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), СДИО (п.1.3, 4.4, 4.7)
Р5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий	Требования ФГОС ВО (ПК-10, 16), Критерий 5 АИОР (п.1.4), СДИО (п. 2.2)
Р6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, <i>выводить на рынок новые материалы, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды.</i>	Требования ФГОС ВО (ПК-6,10,12,13,14,15, ОПК-6), Критерий 5 АИОР (п.1.5) СДИО (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), СДИО (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), СДИО (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), СДИО (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) СДИО (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)

Школа Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки 18.03.01 «Химическая технология»
 Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии
 Период выполнения (осенний / весенний семестр 2019 /2020 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:

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
14.04.2020	Литературный обзор по теме	20
08.05.2020	Выполнение экспериментов	30
18.05.2020	Разработка раздела «Социальная ответственность»	10
27.05.2020	Обсуждение результатов	30
30.05.2020	Разработка раздела «Финансовый менеджмент, ресурсо-эффективность и ресурсосбережение»	10

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ	Колпакова Нина Александровна	Д.Х.Н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

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

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

Школа Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.03.01 «Химическая технология»
 Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП

 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

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

Студенту:

Группа	ФИО
2Д6Б	Шашкиной Дарье Дмитриевной

Тема работы:

Определение ацетилсалициловой и лимонной кислот в таблетках “Цитрамон” методом потенциометрического титрования
Утверждена приказом директора (дата, номер)

Срок сдачи студентом выполненной работы:

--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объект исследования: - Ацетилсалициловая кислота; - Лимонная кислота; - Фармацевтический препарат «Цитрамон П», производства ОАО «Авексима», с содержанием ацетилсалициловой и лимонной кислот в количестве 240 мг и 5 мг на одну таблетку соответственно. Разработать простую методику совместного определения ацетилсалициловой и лимонной кислот методом потенциометрии.
---------------------------------	---

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Обзор и анализ литературы с целью выяснения достижений мировой науки по тематике исследовательской работы; постановка задачи исследования, постановка эксперимента для достижения цели исследования; обсуждение и анализ полученных результатов выполненной работы; расчет экономической составляющей; оценка безопасности, ресурсоэффективности, ресурсосбережения исследования; заключение по работе, формулировка выводов.
Перечень графического материала	Графическое представление полученных результатов.

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

(с указанием разделов)

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Якимова Татьяна Борисовна
Социальная ответственность	Сечин Андрей Александрович

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

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

Задание выдал руководитель:

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

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Шашкина Дарья Дмитриевна		

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

Студенту:

Группа	ФИО
2Д6Б	Шашкиной Дарья Дмитриевне

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

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
1. Стоимость ресурсов проводимого исследования: материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость материальных ресурсов в соответствии с рыночными ценами. Оклады в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ».
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	- районный коэффициент- 1,3; - накладные расходы – 16%; - норма амортизации 20%.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	В соответствии с налоговым кодексом Российской Федерации. Отчисления во внебюджетные фонды – 30,2 %
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка. Выполнение SWOT-анализа.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Разработка плана и бюджета проекта исследования
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Проведение оценки экономической эффективности исследования.
Перечень графического материала:	
1. Оценка конкурентоспособности технических решений 2. Матрица SWOT 3. Календарный план график проведения работ	

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Татьяна Борисовна	к.э.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Шашкина Дарья Дмитриевна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2Д6Б	Шашкиной Дарье Дмитриевне

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

Тема ВКР:

Определение содержания ацетилсалициловой и лимонной кислоты в таблетках лекарственного препарата “Цитрамон” потенциометрическим методом	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Объект исследования ацетилсалициловая и лимонная кислоты.</p> <p>Прибор: рН-метр/иономер ИТАН - "Томьаналит".</p> <p>Методика определения ацетилсалициловой и лимонной кислот методом прямой потенциометрии.</p> <p>Рабочая зона – научно-исследовательская лаборатория 2 корпуса ТПУ.</p> <p>Область применения – пищевая и фармацевтическая промышленность.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<p>- "Трудовой кодекс Российской Федерации"</p> <p>- ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности</p> <p>- ГОСТ 12.2.033-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.</p> <p>Так как большая часть времени, проведенного в лаборатории, затрачивается на работу сидя, то рабочая зона обустраивается в соответствии с ГОСТ 12.2.033-78.</p>
<p>2. Производственная безопасность:</p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Работник подвержен воздействию следующих вредных и опасных факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - несоответствующие нормативам параметры микроклимата; - наличие оборудования с горячими поверхностями, т.е. термическая опасность; - шум на рабочем месте; - плохая освещенность рабочего места; - наличие электроприборов; - легковоспламеняющиеся жидкости.
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - На атмосферу оказывают влияние вещества, способные попадать в воздух через вентиляцию лаборатории. - Для гидросферы представляют опасность

	<p>жидкие органические, неорганические отходы.</p> <p>- Основной угрозой для литосферы являются твердые органические, неорганические отходы, просроченные реактивы, которые неправильно утилизируются.</p>
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p>	<p>Потенциальными ЧС являются пожар, взрыв, а также загрязнение химическими веществами. В качестве возможных неантропогенных ЧС потенциальными являются шторм, ураган, землетрясение.</p> <p>Наиболее типичной ЧС в лаборатории является пожар, т.к. он также является следствием многих перечисленных выше ЧС. Следовательно, стоит уделить особое внимание пожарной безопасности в лаборатории.</p>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

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

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Шашкина Дарья Дмитриевна		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа включает 108 страниц, 22 рисунка, 35 таблиц, 63 источника литературы.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, лимонная кислота, потенциометрия, метод добавок, цитрамон.

Объектами исследования являются: ацетилсалициловая кислота, лимонная кислота, лекарственный препарат «Цитрамон П».

Цель работы: определить содержание АСК и ЛК потенциметрически с использованием стеклянного электрода в лекарственном препарате «Цитрамон П» с использованием метода добавок.

В ходе исследовательской работы выявили недостатки существующих методов количественного определения АСК и ЛК, определили оптимальный растворитель для определения содержания кислот в лекарственном препарате «Цитрамон П» методом потенциометрии. Применили закон аддитивности для расчета содержания кислот в таблетке «Цитрамона П». Изучили влияние наполнителей на результаты анализа. Разработали методику количественного определения АСК и ЛК потенциметрическим методом с использованием стеклянного электрода.

Область применения: разработанная методика определения АСК и ЛК может быть использована для количественного определения данных кислот в различных фармацевтических препаратах и применяться в области фармацевтической и пищевой промышленности.

Бакалаврская работа выполнена в Отделении химической инженерии НИ ТПУ.

Руководитель: д.х.н., профессор Н.А. Колпакова.

Выполнил: студент группы 2Д6Б Д.Д. Шашкина.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АСК – ацетилсалициловая кислота

ЛК – лимонная кислота

ФС – фармакопейная статья

ЭДС – электродвижущая сила

pH – водородный показатель

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ЧС – чрезвычайные ситуации

ПДК – предельно допустимая концентрация

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	15
1 Обзор литературы	17
1.1 Ацетилсалициловая кислота.....	17
1.1.1 Историческая справка.....	17
1.1.2 Химический состав, физико-химические и фармакологические свойства.	19
1.2 Известные методы определения ацетилсалициловой кислоты	21
1.2.1 Определение АСК в лекарственном препарате «Цитрамон П» методом спектрофотометрии.....	21
1.2.2 Определение АСК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)	23
1.2.3 Определение АСК методом потенциометрического титрования	25
1.3 Лимонная кислота.....	26
1.3.1 Историческая справка.....	27
1.3.2 Химический состав, физико-химические и свойства	28
1.3.3 Применение лимонной кислоты в медицине	29
1.4 Известные методы определения лимонной кислоты	30
1.4.1 Определение ЛК методом ферментативной спектрофотометрии.....	30
1.4.2 Определение ЛК методом алкалометрического титрования в присутствии фенолфталеина.....	33
1.4.3 Определение ЛК методом комплексометрического титрования	34
1.4.4 Определение ЛК методом потенциометрического титрования	35
2 Экспериментальная часть.....	37
2.1 Объекты исследования.....	37
2.2 Химическая посуда, оборудование	37
2.3 Реактивы	38
2.4 Приготовление растворов	39
2.4.1 Приготовление раствора лекарственного препарата «Цитрамон П»... 39	
2.4.2 Приготовление раствора АСК.....	39
2.4.3 Приготовление раствора ЛК	40
2.5 Методика определения АСК и ЛК методом потенциометрии.....	40
2.5.1 Тип потенциометрической установки.....	41
2.5.2 Устройство рН-метра/иономера ИТАН	42
2.5.3 Стеклоэлектрод, его устройство, потенциал	44

2.5.4 Калибровка стеклянного электрода.....	48
2.5.5 Хлоридсеребряный электрод, его назначение и его потенциал	50
2.6 Метод добавок.....	53
3 Результаты и их обсуждение.....	54
3.1 Зависимость рН от концентрации АСК и ЛК в растворе лекарственного препарата «Цитрамон П»	54
3.2 Влияние наполнителей на результаты измерений	60
3.3 Влияние рН фонового электролита на результаты измерений.....	60
3.4 Оценка воспроизводимости. Случайная погрешность результатов измерения.....	61
3.4.1 Численные характеристики воспроизводимости	61
3.4.2 Выявление промахов. Тест Граббса	62
3.4.3 Интервальная оценка	63
3.5 Оценка правильности результатов измерения. Метод «введено-найдено»	64
3.5.1 Сравнение среднего и истинного. Простой тест Стьюдента.....	65
3.5.2 Абсолютная и относительная погрешности	66
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	67
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	67
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	67
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений	67
4.1.3 SWOT-анализ.....	69
4.2 Планирование исследовательских работ в рамках ВКР	73
4.2.1 Структура работ в рамках проводимого исследования.....	73
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ	74
4.2.3 Разработка графика проведения исследование	75
4.3 Бюджет проводимого исследования.....	78
4.3.1 Расчет материальных затрат исследования	78
4.3.2 Расчет затрат на оборудование	79
4.3.3 Расчет основной заработной платы.....	80
4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	82
4.3.5 Накладные расходы.....	83
4.3.6 Формирование бюджета затрат проводимого исследования.....	83

4.4	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	84
5	Социальная ответственность	88
	Введение	88
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	89
5.2	Производственная безопасность	91
5.3	Экологическая безопасность	96
5.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	97
	Заключение	99
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	102

ВВЕДЕНИЕ

В структуре современного фармацевтического рынка неизменно растет количество препаратов, включающих в себя такое биологически активное вещество как ацетилсалициловая кислота (АСК). Ацетилсалициловая кислота издавна известна своими противовоспалительными, жаропонижающими и болеутоляющими свойствами, и её широко применяют в фармацевтической промышленности по сей день. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 87% населения так или иначе используют препараты с содержанием АСК для профилактики или лечения различных заболеваний [1]. Также АСК включена в список основных лекарственных средств, в котором перечислены самые безопасные и эффективные лекарства, необходимые в системе здравоохранения [2].

В фармацевтической промышленности также нередки случаи использования лимонной кислоты как одного из вспомогательных веществ в качестве консерванта, а также подкислителя, регулятора кислотности и стабилизатора окраски.

Большой ассортимент лекарственных препаратов на рынке России, в составе которых имеются АСК и ЛК, а также отсутствие быстрых, простых и экспрессных методов определения этих кислот в составе препаратов, диктует необходимость создания новой методики совместного определения вышеперечисленных кислот доступным и недорогим методом.

Исследование проводилось с использованием метода прямой потенциометрии. Данный метод позволяет сократить время проведения технологических процессов; отказаться от необходимости использования дорогостоящих реактивов и оборудования; разработать эффективную и экологически чистую методику определения АСК и ЛК в фармацевтических препаратах.

Целью работы является определение содержания АСК и ЛК потенциометрически с использованием стеклянного электрода в лекарственном препарате «Цитрамон П» с использованием метода добавок.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- выявить недостатки существующих методов определения ацетилсалициловой и лимонной кислот на современном фармацевтическом рынке РФ;
- разработать альтернативную, более простую методику определения АСК и ЛК, используя метод потенциометрии;
- провести исследование лекарственных препаратов на примере «Цитрамона П» и определить в них содержание АСК и ЛК методом потенциометрии.

Научная новизна.

Методом прямой потенциометрии впервые выполнено совместное определение АСК и ЛК с использованием стеклянного и хлорсеребряного электродов, тогда как в литературных данных представлены только методики отдельного определения.

В работе используется метод добавок, который исключает любое постороннее влияние примесей и вспомогательных веществ, содержащихся во многих лекарственных препаратах, что позволяет определять АСК и ЛК в препаратах без какого-либо предварительного разделения.

Практическая значимость.

Разработанная методика потенциометрического определения ацетилсалициловой и лимонной кислот может быть использована для количественного определения данного вещества в различных фармацевтических препаратах и применяться в области фармацевтической и пищевой промышленности.

1 Обзор литературы

1.1 Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) (лат. *Acidum acetylsalicylicum*, салициловый эфир уксусной кислоты) — лекарственный препарат с антиромбоцитарными, обезболивающими, жаропонижающими и противовоспалительными свойствами широко используется профессионалами и входит в список важнейших лекарств Всемирной организации здравоохранения [2], а также в перечень жизненно важных и необходимых лекарств Российской Федерации [3].

1.1.1 Историческая справка

История применения АСК уходит далеко в прошлое на сотни и тысячи лет, тесно переплетенная с историей и культурой человеческой цивилизации. В папирусах древнего Египта уже в шестнадцатом веке до н.э. было описано около 700-а лекарственных и растительных препаратов, среди которых было растение *salix*, известное сегодня как ива. Оно упоминается как одно из наиболее важных. Отвар коры этого дерева использовали в качестве анальгетика, при воспалениях и при гинекологических заболеваниях [4].

Священник Эдвард Стоун сотни лет спустя, в начале 18 века для облегчения лихорадки сделал настой на основе коры ивы, а затем в 1758 году в Англии впервые были проведены и получены результаты первых клинических испытаний, где в качестве эффективного лекарственного средства при лечении пациентов с малярийной болезнью использовали кору ивы [5]. Позднее Стоун описал действующее вещество этого лекарства в 1763 г. – салициловую кислоту.

Определить молекулярную структуру салициловой кислоты удалось Герхардту только в 1852 году. Им также была произведена замена гидроксильной группы ацетилом, тем самым он впервые смог синтезировать ацетилсалициловую кислоту. Но, к сожалению, полученное соединение не впечатлило фармакологов того времени, так как было достаточно нестабильным.

«Продукт не имеет ценности» – было написано в отчете об исследовании АСК руководителем фармацевтической компании «Friderich Bayer & Co» Дрезером, когда молодой химик Хоффман смог разработать более устойчивую и удобную форму АСК, чтобы минимизировать побочные действия знаменитого лекарства.

Только позже, после секретной кампании организованной для клинических испытаний препарата, врачи были вынуждены признать эффективность лекарства [6].

АСК в качестве лекарственного препарата был выпущен компанией «Байер» под торговой маркой «Аспирин» в 1899 г., при этом первая «а» в названии препарата обозначала «ацетил», а «спирин» – латинское название растения *Spiraea ulmaria* (Таволга вязолистная), источник салициловой кислоты. Изначально препарат распространялся в форме порошка, но с 1904 года он появился на рынке в форме таблеток.

Аспирин появился в России вскоре после того, как торговая марка была зарегистрирована в Германии, однако особого ажиотажа и интереса в стране он не вызвал, как это случилось в Европе. Чтобы увеличить спрос на этот препарат, Байер финансировал публикацию «Терапевтических новостей» на русском языке, большая часть материала которого была посвящена исследованиям АСК [7]. И уже в течение короткого промежутка времени препарат начал активно использоваться, а успешные врачи того времени стали описывать новые свойства аспирина и назначать его пациентам.

До сих пор АСК пользуется популярностью, несмотря на то, что фармацевтическая промышленность шагнула далеко вперед. Аспирин является одним из самых назначаемых лекарственных препаратов по всему миру. Его внедрение значительно возросло в последние десятилетия 20-го века и в настоящее время находится в стабильном положении ввиду своего широкого использования в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний в антитромботической терапии. Только в Соединенных Штатах более 50 миллионов человек принимают более 10 миллиардов таблеток АСК в год для первичной и вто-

ричной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. [4]. В России зарегистрировано более 100 различных препаратов, в состав которых входит АСК (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо-Асс, Цитрамон, Аскофен, Алко-Зельцер и т.д.).

1.1.2 Химический состав, физико-химические и фармакологические свойства.

Ацетилсалициловая кислота представляет собой белые мелкие игольчатые кристаллы или лёгкий кристаллический порошок слабокислого вкуса.

Полное химическое наименование ацетилсалициловой кислоты – 2-ацетокси-бензойная кислота. Структурная формула вещества изображена на рисунке 1.1 [8].

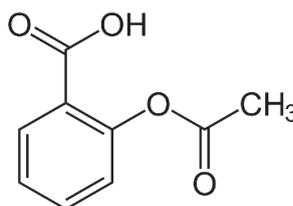


Рисунок 1.1 – Структурная формула АСК [8]

Основные свойства данного соединения представлены в таблице 1.1

Таблица 1.1 Основные физико-химические свойства АСК

Физические свойства	
Молекулярная масса	180,16 а.е.м.
Плотность	1,4 г/см ³
Поверхностное натяжение	60,06 мН/м (25,9°С)
Химические свойства	
Растворимость в воде	0,25 г/ 100 мл (20°С)
Растворимость в этаноле	20 г/ 100 мл (20°С)
Константа диссоциации	pKa = 3.7
Термические свойства	
Температура плавления	136,5°С
Температура разложения	140°С

Продолжение таблицы 1.1

Условия безопасности	
Температура хранения	В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Гидролиз представляет собой одну из самых характерных реакций ацетилсалициловой кислоты. При взаимодействии с водой при высоких температурах происходит гидролиз АСК с образованием двух других кислот, а именно – салициловой и уксусной. Салициловая кислота содержит две функциональные группы – ОН и СООН. После охлаждения салициловая кислота, плохо растворимая в воде, выпадает в осадок в виде пушистых игольчатых кристаллов.

Ацетилсалициловая кислота проявляет противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее действие, её широко используют при лихорадочных состояниях, невралгиях, головной боли, а также в качестве противоревматического средства.

Противовоспалительное свойство АСК объясняется её воздействием на процессы, протекающие в очаге воспаления: снижением активности гиалуронидазы, уменьшением проницаемости капилляров, ограничением энергетического обеспечения воспалительного процесса путём торможения образования АТФ и др. В механизме противовоспалительного действия имеет значение ингибирование биосинтеза простагландинов.

Действие аспирина, способное разжижать кровь, позволяет применять его для уменьшения внутричерепного давления, когда возникает опасность возникновения кровяных тромбов. Подтверждено, что продолжительный прием малых доз ацетилсалициловой кислоты людьми, которые предрасположены к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, существенно уменьшает риск инфаркта миокарда и инсульта.

Также как и любое лекарственное средство, ацетилсалициловая кислота небезопасна. Передозировка способна привести к отравлению, которое проявляется головокружением, тошнотой, болями в желудке, рвотой, а, иногда, в тяжелых случаях – поражению центральной нервной системы и кровоизлияниям,

к токсическому воспалению почек и печени. Необходимо быть осторожным и в случае одновременного применения человеком нескольких лекарств. Некоторые вещества несовместимы друг с другом, следовательно из-за этого могут происходить отравления. Ацетилсалициловая кислота способна увеличивать токсические эффекты сульфаниламидов, усиливает действие таких обезболивающих и противовоспалительных средств, как амидопирин, бутадион, анальгин. Есть у этого лекарства и побочные эффекты. Она способна вызывать раздражение слизистых оболочек желудка. Данный негативный побочный эффект характерен для АСК ввиду ее механизма воздействия на организм. Даже при дозах ниже 75 мг/сут. АСК способна вызывать раздражение ЖКТ, а в худших случаях - язву [9-10]. Во избежание негативного воздействия на желудочно-кишечный тракт рекомендуется употреблять это лекарство после еды, запивая большим количеством жидкости. Однако следует иметь в виду, что эти меры не снижают риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Поэтому ацетилсалициловой кислотой лучше не злоупотреблять, особенно людям, больным гастритом или язвой желудка.

1.2 Известные методы определения ацетилсалициловой кислоты

Контроль качества выпускаемой фармацевтической продукции является одним из необходимых элементов современного фармацевтического производства. В научной литературе описано множество методов и методик фармацевтических субстанций, и все они совершенно разные. Количество активных веществ в многокомпонентных препаратах может определяться как индивидуально, так и одновременно с сосуществованием нескольких веществ в пробе.

1.2.1 Определение АСК в лекарственном препарате «Цитрамон П» методом спектрофотометрии

Спектрофотометрические методы, несмотря на невысокую селективность, все еще широко используются в анализе лекарственных средств благодаря сравнительной доступности, дешевизне, простоте в сочетании с хорошей точностью. Установлено, что большая часть лекарственных веществ обладает собственным светопоглощением в УФ области, некоторые из них способны вступать в химические реакции, которые приводят к образованию окрашенных соединений [11]. Это позволяет осуществлять разработку новых методик, основанных на оптических свойствах соединений. Вследствие повышается экспрессность анализа и снижаются затраты на пробоподготовку, что весьма важно, учитывая возросший поток поступающей на рынок фармацевтической продукции.

Спектрофотометрия является одним из самых доступных и точных методов определения количественного состава фармацевтических препаратов. Спектрофотометрия также включена в Государственную фармакопею РФ [12], а также во все национальные фармакопеи.

Таблетки без покрытия «Цитрамон П» используются в качестве исследовательской модели для этого метода. Известно, что одна таблетка содержит 240 мг ацетилсалициловой кислоты, 180 мг парацетамола и 30 мг кофеина.

Однако минус данного метода заключается в том, что определение АСК в присутствии кофеина и парацетамола, а также вспомогательных веществ – невозможно. Поэтому количество АСК определяют, предварительно отделив ее от других сопутствующих компонентов (вспомогательные вещества в таблетке), так как ввиду своих физико-химических свойств они существенно искажают результаты анализа и непосредственно влияют на определение АСК методом спектрофотометрии [13].

Разделение компонентов и отделение АСК осуществляются посредством процесса экстракции, при этом порошок «Цитрамона П» растворяют в диэтило-

вом эфире. Количество растворителя подбирается с учетом растворимости АСК в диэтиловом эфире (3,57 г на 100 мл) [14]. Затем раствор выпаривается, и сухой остаток растворяется в этаноле.

Однако определение спектрофотометрическим методом экстрагированной АСК также имеет ряд недостатков. Анализ является слишком длительным из-за индивидуальных особенностей поведения АСК. Связано это с тем, что спектральные характеристики АСК сильно меняются во времени (рисунок 1.2) [15].

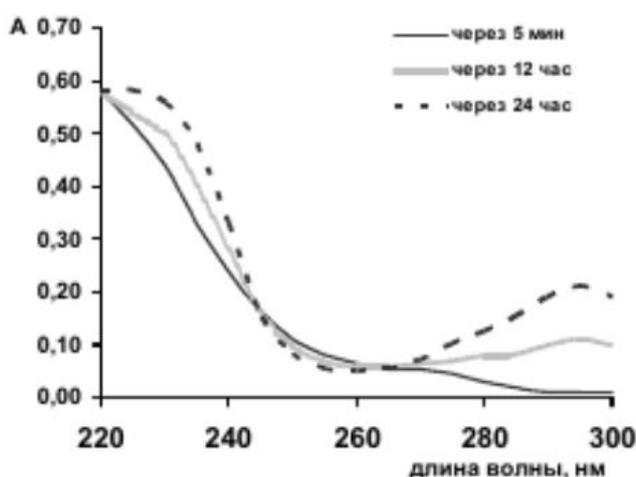


Рисунок 1.2 – Спектры поглощения растворов АСК в щелочной среде, снятые в разное время после приготовления [15]

Именно из-за этой причины растворы, содержащие в своем составе АСК, необходимо выдерживаться несколько часов после их приготовления и только затем анализироваться.

1.2.2 Определение АСК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

За последние несколько лет высокоэффективная жидкостная хроматография шагнула далеко вперед, опережая многие популярные и широко используемые методы определения и идентификации веществ. У метода ВЭЖХ огром-

ное количество преимуществ, так как данный метод позволяет анализировать многокомпонентные ЛС, одновременно осуществлять контроль за содержанием нескольких фармацевтических веществ, вспомогательных компонентов и даже возможных примесей, при этом обладая высокой воспроизводимостью и точностью. Данный метод также известен своей чувствительностью [16-17].

Даже в современных условиях для проведения анализа методом ВЭЖХ необходимо тщательно подбирать методику, проводить сложную пробоподготовку с выбором для каждого отдельного вещества и анализа определенных хроматографических колонок, подвижных фаз и детекторов [17]. В конечном итоге из-за частых изменений параметров установки она требует частой калибровки, что в конечном итоге существенно повышает длительность всего анализа, требует высокой квалификации персонала и, наконец, значительно увеличивает стоимость анализа.

К недостаткам метода ВЭЖХ стоит отнести необходимость отделения некоторых вспомогательных веществ, так как они могут способствовать быстрой деактивизации хроматографической колонки (например, суспендирующие агенты).

Для АСК метод ВЭЖХ не является фармакопейным методом, но известно множество методик определения концентраций кислоты в присутствии других активных компонентов, что активно используется для разделения и определения ее содержания в фармацевтических препаратах.

Один из распространенных методов количественного определения АСК в препарате «Аскофен П» предложен Голубицким Г.Б [18]. Хроматограмма испытуемого раствора изображена на рисунке 1.3.

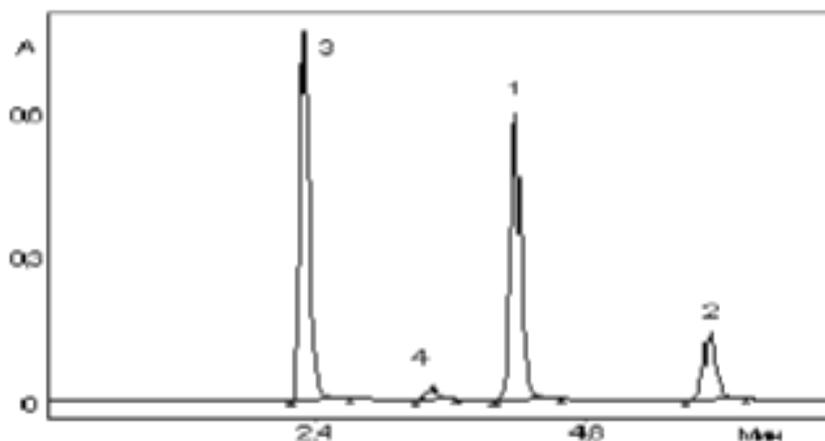


Рисунок 1.3 – Хроматограмма испытуемого раствора препарата «Аскофен П»: 1 – парацетамол, 2 – кофеин, 3 – АСК, 4 – салициловая кислота [18].

Однако данный метод не способен детектировать взаимодействия между компонентами твердой лекарственной формы, поэтому они, кроме салициловой кислоты, не могут быть обнаружены.

1.2.3 Определение АСК методом потенциометрического титрования

Метод потенциометрического титрования базируется на определении точки эквивалентности по резкому скачку ЭДС электрохимической цепи, которая содержит индикаторный электрод.

При резком скачкообразном изменении концентрации иона в точке эквивалентности происходит также и значительное увеличение ЭДС, согласно основному уравнению потенциометрии.

Из чего можно сделать вывод, что индикаторный электрод должен быть селективным к одному из реагирующих ионов титруемой системы.

Потенциометрическое титрование представляет собой обычный титриметрический метод анализа. Особенность заключается в том, что точку эквивалентности определяют графически, построив кривую титрования (рисунок 1.4) [19].

С помощью данных кривых находят объем титранта, пошедший на титрование АСК, а затем рассчитывают содержание АСК в пробе.

В качестве индикаторного электрода в методике используется стеклянный электрод, а электродом сравнения служит хлорсеребряный электрод [20].

Основными достоинствами определения АСК методом потенциометрического титрования являются высокая точность и возможность проводить определения в разбавленных растворах, в мутных и окрашенных средах.

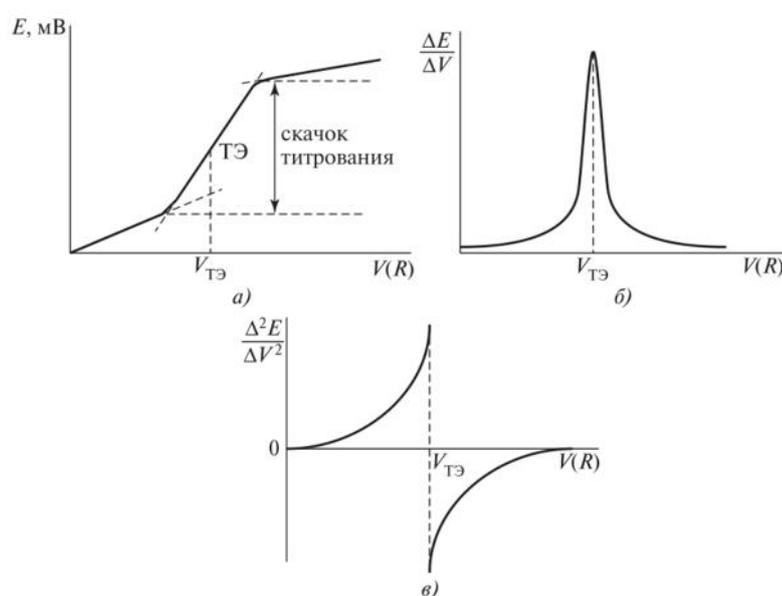


Рисунок 1.4 – Кривые титрования:

а – интегральная кривая титрования; б – дифференциальная кривая титрования; в – дифференциальная кривая по первой производной [19]

К недостаткам определения АСК методом потенциометрического титрования относятся часто медленное установление потенциала после добавления титранта и большое количество проводимых измерений, которые необходимы для большей точности методики, однако они увеличивают длительность анализа. К минусам также стоит отнести необходимость подготовки и стандартизации титранта.

1.3 Лимонная кислота

Лимонная кислота – трёхосновная карбоновая кислота в виде белого кристаллического порошка кислого на вкус без ярко выраженного запаха. Относится к органическим кислотам. Поскольку цикл трикарбоновых кислот используется всеми аэробными организмами для дыхания, лимонная кислота встречается в определенной концентрации у большинства прокариот и почти у всех эукариот (главным образом в митохондриях) [21]. В наибольшей концентрации она содержится в некоторых ягодах и во многих цитрусовых. Однако больше всего лимонной кислоты содержится в китайском лимоннике и зеленых лимонах. Несмотря на такой огромный природный запас, в настоящее время лимонная кислота производится в лабораторных условиях путем биосинтеза сахаристых веществ и плесневого гриба.

1.3.1 Историческая справка

Уже более двух веков лимонная кислота используется в различных сферах производства. Открытие лимонной кислоты приписывается арабскому алхимику Джабиру ибн Хайяну, кто также впервые обнаружил соляную кислоту, азотную кислоту, уксусную кислоту и винную. Однако он не смог выделить ее из-за отсутствия достаточных знаний в области химии того времени.

Средневековые ученые из Европы также были осведомлены о природе лимонных и лаймовых соков, что подтверждается записями из энциклопедии XIII века «Большое зеркало», составленной Винсентом из Бове.

Впервые же химический реактив был получен шведским фармацевтом Карлом Шееле в 1784 году из сока незрелых лимонов, а в 1838 году Юстус фон Либих установил, что в молекуле лимонной кислоты присутствует одна гидроксильная группа и три карбоксильные группы [22]. Собственно лимонная кислота в чистом виде была получена из цитрата кальция в 1860 году в Англии [23].

И уже позднее эту кислоту стали получать промышленным способом, как путем синтеза, так и из натуральных продуктов.

В настоящее время лимонную кислоту получают в качестве пищевой добавки биосинтезом сахара и плесневых грибов, синтезом химических веществ и растений.

1.3.2 Химический состав, физико-химические и свойства

Лимонная кислота – это органическая кислота, которая является натуральным консервантом. Она широко используется в пищевой промышленности как одна из основных добавок, а также в фармацевтической промышленности. Она входит в состав многих фармацевтических и косметических препаратов, а также в продукцию пищевой промышленности.

Полное химическое наименование лимонной кислоты – 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота. Структурная формула вещества изображена на рисунке 1.5 [24].

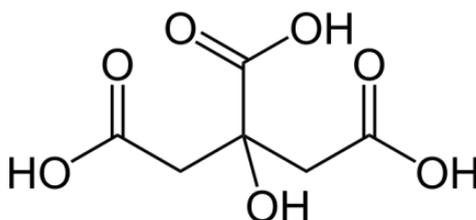


Рисунок 1.5 – Структурная формула лимонной кислоты [24]

Основные свойства данного соединения представлены в таблице 1.2 [24-25].

Таблица 1.2 Основные физико-химические свойства лимонной кислоты

Физические свойства	
Молекулярная масса	192,124 а.е.м.
Плотность	1,665 г/см ³
Химические свойства	
Растворимость в воде	133 г/ 100 мл (20 °С)

Продолжение таблицы 1.2

Константа диссоциации	pKa = 3.14
Термические свойства	
Температура плавления	153 °С
Температура разложения	175 °С
Условия безопасности	
Температура хранения	При температуре не выше 25 °С, в герметичной упаковке.
Характеристики опасности	H319*
	*H319 – Вызывает серьезное раздражение глаз.
Меры предосторожности	P264, P280, P305/351/338, P337/313*
	* P264 – После работы с веществом тщательно вымыть руки. * P280 – Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз, лица. * P305/351/338 – При попадании в глаза осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут, снять контактные линзы, продолжить промывание глаз. * P337/313 – Если раздражение глаз продолжается, то необходимо обратиться к врачу.

1.3.3 Применение лимонной кислоты в медицине

Благодаря содержанию большого количества витамина С лимонная кислота играет огромную роль в жизнедеятельности организма[23]:

- улучшает энергетический обмен;
- участвует в обмене веществ;
- выводит токсины, соли, шлаки;
- повышает иммунитет;
- восполняет недостаток кальция в организме;
- нормализует работу эндокринной системы;
- улучшает сжигание углеводов;
- повышает кислотность желудочного сока;
- снимает отеки;
- выводит пигментные пятна на коже;

- обладает противоопухолевым действием;
- улучшает пищеварение.

Учитывая такую важную роль лимонной кислоты, она входит в состав многих лекарственных препаратов. Она содержится, например, в «Цитрамоне», в препаратах против простудных заболеваний, а также для улучшения вкуса медикаментов. В медицине и фармакологии – как общеукрепляющее, противогрибковое, противоглистное, противосклеротическое и антисептическое средство. Химическое соединение используют в процессе подготовки крови для переливания – она препятствует сворачиванию крови [26]. В косметологии – как один из ингредиентов кремов, лосьонов, шампуней.

1.4 Известные методы определения лимонной кислоты

1.4.1 Определение ЛК методом ферментативной спектрофотометрии

Молекулы лимонной кислоты не поглощают свет в видимой или ультрафиолетовой областях спектра. Эту трудность можно преодолеть с помощью подходящего фермента для избирательного превращения определяемого метаболита в окрашенное вещество, которое далее определяют по интенсивности поглощения света.

В качестве фермента в данном методе определения лимонной кислоты используют цитратлиазу, а также суспензии МДГ/ЛДГ и кофермент НАДН (или комплекс I) [27].

В основе метода лежит цикл, который был открыт немецким биохимиком Хансом Кребсом. Цикл превращения лимонной кислоты в живых клетках, то есть цикл трикарбоновых кислот (рисунок 1.6). Этот цикл является основой метаболизма и выполняет две важных функции – снабжения организма энергией и интеграции всех главных метаболических потоков, как катаболических (биорасщепление), так и анаболических (биосинтез) [28].

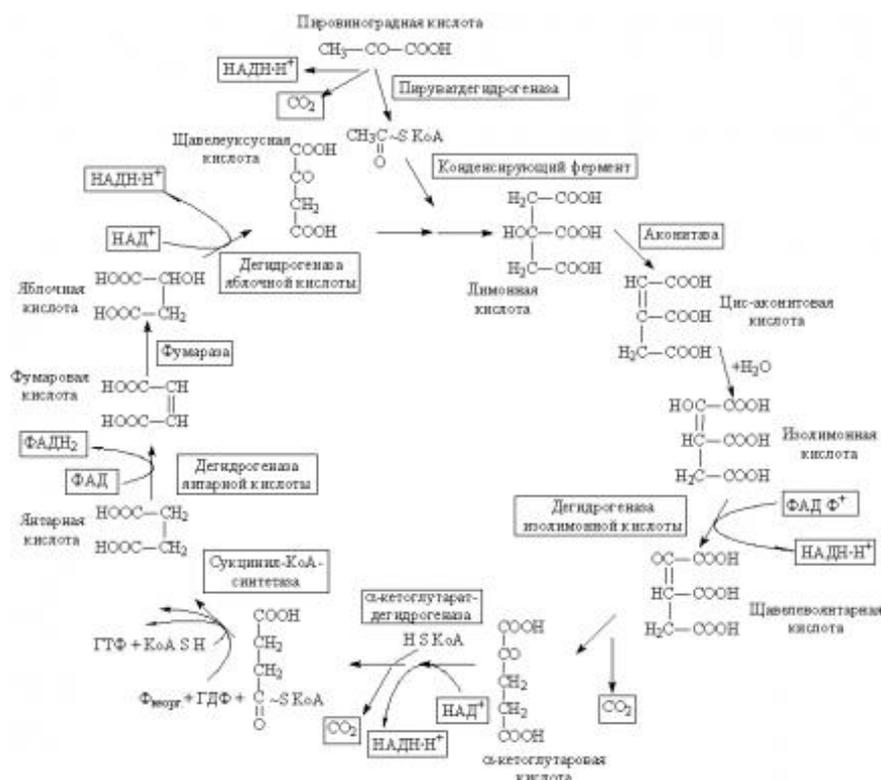


Рисунок 1.6 – Цикл Кребса [28]

Лабораторный метод определения лимонной кислоты базируется на экстрагировании лимонной кислоты и ее солей из пробы водой с последующим ферментативным гидролизом лимонной кислоты до щавелевоуксусной кислоты в присутствии ЦЛ, и затем декарбоксилированием ее до пировиноградной кислоты и восстановлении образовавшихся кислот в присутствии ферментов МДГ и ЛДГ под действием НАДН до яблочной и молочной кислот. Измеряется фотометрически массовая доля израсходованного НАДН, которая эквивалентна массовой доле лимонной кислоты и ее соли.

Следующие ферментативные реакции протекают в результате этого анализа[29]:

- 1) лимонная кислота $\xrightarrow{\text{ЦЛ}}$ щавелевоуксусная кислота + уксусная кислота,
- 2) щавелевоуксусная кислота \rightarrow пировиноградная кислота + CO_2 ,
- 3) щавелевоуксусная кислота + НАДН + H^+ $\xrightarrow{\text{МДГ}}$ яблочная кислота + НАД^+ ,
- 4) пировиноградная кислота + НАДН + H^+ $\xrightarrow{\text{ЛДГ}}$ молочная кислота + НАД^+ .

Восстановленный кофермент НАДН + Н⁺ поглощает свет при 340 нм, в то время как у НАД⁺ при этой длине волны поглощение отсутствует (рисунок 1.7). Различия в поглощении НАД⁺ и НАДН между 300 и 400 нм обусловлены изменениями никотинамидного кольца при окислении или восстановлении [30].

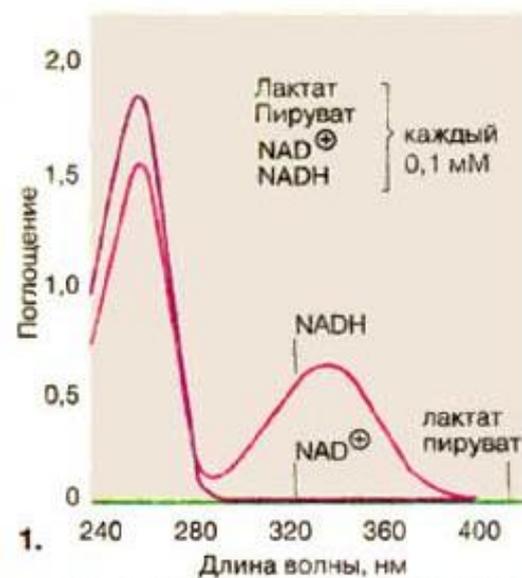


Рисунок 1.7 – Спектры поглощения НАД⁺ и НАДН [30]

Испытание проводится с использованием диапазона температур от 20 °С до 25 °С. Возможно проведение анализа при какой-то конкретной выбранной температуре в промежутке от 25 °С до 37 °С, так как ферменты теряют свою активность при высоких и низких температурах [27].

Линейная зависимость между количеством окисленного НАДН и количеством лимонной кислоты является основой данного метода. Массовую концентрацию лимонной кислоты в пробе X , мг/дм³, вычисляют по формуле [27]:

$$X = \frac{M \cdot V_1 \cdot F \cdot 1000}{\varepsilon \cdot l \cdot V_2 \cdot 1000} \cdot \Delta A, \quad (1.1)$$

где M – молярная масса лимонной кислоты (безводная форма), г/моль;

V_1 – суммарный объем раствора в кювете, см³;

F – фактор разведения пробы, рассчитываемый как отношение объема разведенной пробы к объему, взятому для разведения;

ε – молярный показатель поглощения НАДН, $\text{дм}^3 \cdot \text{ммоль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$;

l – рабочая длина кюветы, см;

V_2 – использованный в анализе объем раствора исследуемой пробы, см^3 .

1.4.2 Определение ЛК методом алкалиметрического титрования в присутствии фенолфталеина

Методы кислотно-основного титрования основаны на использовании реакций нейтрализации. Основное уравнение процесса нейтрализации в водных растворах сводится к взаимодействию ионов гидроксония (или водорода) с ионами гидроксида, что сопровождается образованием слабо диссоциированных молекул воды [31]:



Метод нейтрализации позволяет количественно определять кислоты с помощью титрованных растворов щелочей NaOH и KOH. В этом случае метод нейтрализации называется алкалиметрией.

Алкалиметрическое титрование является общим методом количественного определения карбоновых кислот.

Суть метода, как уже было сказано выше, заключается в нейтрализации лимонной кислоты гидроксидом натрия. Индикатором служит фенолфталеин, раствор с массовой долей 1%.

Массовую долю лимонной кислоты моногидрата (X_1) и безводной (X_2) в процентах вычисляют по формулам [32]:

$$X_1 = \frac{V \cdot 0.035023 \cdot 100}{m}, \quad (1.2)$$

$$X_2 = \frac{V \cdot 0.032022 \cdot 100}{m}, \quad (1.3)$$

где M – объем раствора гидроксида натрия концентрации точно 0,5 моль/дм³ (0,5 н.), израсходованный на титрование, см³;

0,035023 – масса моногидрата лимонной кислоты, соответствующая 1,00 см³ раствора гидроксида натрия, г;

0,032022 – масса безводной лимонной кислоты, соответствующая 1,00 см³ раствора гидроксида натрия, г;

m – масса навески препарата, г.

1.4.3 Определение ЛК методом комплексометрического титрования

Несмотря на сильную конкуренцию со стороны очень быстро развивающихся методов инструментального анализа, метод комплексометрического титрования занимает важное место. Ценность метода заключается в том, что он не требует наличия сложного оборудования для анализа, но обеспечивает простой и быстрый анализ, что важно для получения современной информации в производственных условиях.

Путем осаждения лимонной кислоты ионами свинца (II) с последующим титрованием избытка соли раствором ЭДТА данный метод позволяет достаточно быстро определять количественно содержание лимонной кислоты в различных образцах. Главный плюс этого метода состоит в том, что таким образом возможно определять лимонную кислоту в сильно окрашенных растворах.

Важное значение имеет выбор индикатора, фиксирующего конец титрования. При определении концентрации ионов рекомендуют использовать бромпирогалловый красный, ксиленоловый оранжевый, ПАН, ПАР, пирогаллоловый красный, сульфарсазен, эриохром красный Б, хриохром черный Т. Последний индикатор, ориентируясь на [33], представляет наиболее удовлетворительные результаты.

Титрование цитрата свинца, который образовался при осаждении ЛК ионами свинца (II), осуществляется до перехода окраски индикатора из фиолетовой в голубую.

Мольное соотношение, которое составляет 1:1 в реакции комплексообразования свинца с ЭДТА, позволяет рассчитать количество лимонной кислоты по формуле [33]:

$$C = \frac{64(N_1V_1 - N_2V_2)}{V_3}, \quad (1.4)$$

Где C – концентрация ЛК, г/л;

V_1 – объем добавленного раствора соли свинца, мл;

N_1 – концентрация раствора соли свинца, г-экв/л;

N_2 – концентрация ЭДТА, г-экв/л;

V_2 – объем раствора ЭДТА, мл;

V_3 – объем аликвоты, мл;

64 – эквивалент ЛК, г.

Относительная ошибка определения данного метода составляет 0,65%.

Минус данного метода заключается в том, что он не эффективен, если необходимо определение нескольких катионов, поскольку ионы свинца образуют комплексы далеко не со всеми соединениями. Для того, чтобы сделать возможным избирательное определение предлагается два способа: или предварительное разделение компонентов, или выбор определенных условий титрования, при которых будет повышаться селективность метода.

1.4.4 Определение ЛК методом потенциометрического титрования

Данный метод определения ЛК используется в основном для определения ее в продуктах пищевой промышленности, в большинстве своем для выявления фальсификации вин.

Методика пригодна для определения содержания ЛК в диапазоне от 0,1 до 3,5 г/л в присутствии 30-кратных избытков винной, уксусной, яблочной, ян-

тарной кислот и 10-кратного избытка щавелевой кислоты после отделения органических карбоксикислот на анионите АВ-17-8 [34].

Испытуемый раствор ЛК сперва нейтрализуют раствором гидроксида натрия до появления окраски фенолфталеина, добавляют буферный раствор с рН 8,5. Далее приступают непосредственно к потенциметрическому титрованию раствором сульфата меди (II), который образует с ЛК комплекс.

Потенциметрическое титрование ЛК проводят с использованием медного индикаторного электрода и хлорсеребряного в качестве электрода сравнения. Титрование производят раствором сульфата меди (II) до резкого скачка потенциала, а затем до установившегося в системе постоянного значения потенциала.

По полученным данным производится построение кривых титрования. Точку эквивалентности находят по максимуму первой производной, или при нулевом значении второй производной (рисунок 1.4). Используя градуировочный график для ЛК далее находят непосредственно содержание ЛК в анализируемой пробе. Погрешность метода не превышает 5% [34].

Достоинство данного метода состоит в том, что возможно определение ЛК в присутствии посторонних примесей, которые не влияют на результаты анализа, однако из недостатков стоит выделить длительность проведения анализа и большое количество реактивов, необходимых для определения ЛК.

2 Экспериментальная часть

В данной главе представлена информация об объектах исследования, подготовке оборудования и необходимых реактивах, методах и методиках проведения экспериментов. Исследования по данной тематике связаны с работой с химическими реактивами, а также с электрическим оборудованием, поэтому требуется строгое соблюдение техники безопасности и правил работы в лаборатории.

2.1 Объекты исследования

В качестве объекта исследования нами были выбраны две кислоты: АСК и ЛК. АСК с содержанием основного вещества не менее 99,5% и ЛК с содержанием основного вещества не менее 99.5%.

Примером фармацевтического препарата, в котором содержатся обе кислоты для определения их содержания, был выбран «Цитрамон П». В его составе находится 240 мг АСК и 5 мг ЛК.

2.2 Химическая посуда, оборудование

Для успешной реализации выпускной квалификационной работы использовалась современное оборудование, имеющееся в лаборатории.

Взвешивание навесок веществ производили на лабораторных аналитических весах ВЛ-210 фирмы «Госметр» с погрешностью взвешивания $\pm 0,0005$ г.

В работе использовали мерную лабораторную стеклянную посуду: мерные колбы вместимостью 50, 100 см³, цилиндр вместимостью 50 см³, , наборы химических стаканчиков, а также стеклянные воронки.

Добавки исследуемых веществ проводили при помощи лабораторных мерных стеклянных пипеток вместимостью 1, 2, 5 и 10 см³. Для каждого раствора какого-либо вещества использовали отдельную пипетку.

Для определения содержания АСК и ЛК в растворах был выбран метод потенциометрии с использованием градуировочной прямой. Исследования проводились при помощи определения рН растворов.

Определение рН растворов АСК и ЛК проводилось на рН-метре «ИТАН». рН-метр/иономер предназначен для измерений водородного показателя (рН), а также для измерения концентрации катионов и анионов в природных, сточных, питьевых водах, пищевых продуктов, водных растворах проб почв, продовольственного сырья и других материалов, которые могут быть переведены в раствор путем соответствующей пробоподготовки, в соответствии со стандартизованными методиками анализа.

рН-метр/иономер относится к анализаторам жидкости потенциометрическим по ГОСТ 27987.

Рабочими условиями применения рН-метра/иономера являются [35]:

- температура окружающего воздуха:от 10 до 35 оС;
- относительная влажность при 25 оС:от 30 до 80 %;
- атмосферное давление:от 84 до 106,7 кПа;
- напряжение питающей сети:(220 ± 22) В;
- частота питающей сети:(50 ± 1) Гц.

2.3 Реактивы

В данной работе использовались следующие материалы и реактивы:

- Ацетилсалициловая кислота (ч.д.а.).
- Лимонная кислота (ч.д.а.).
- Лекарственный препарат «Цитрамон П».
- Вода дистиллированная - $H_2O_{\text{дист}}$ (ГОСТ 6709-72).
- Раствор этанола 95% - C_2H_5OH (ГОСТ 5962-2013).

Калибровка рН-метра осуществлялась с использованием буферных растворов, имеющих различные рН. Для этих целей использовали:

- рН 1,65 – калий тетраоксалат, 0,05М $KH_3C_4O_8 \cdot 2H_2O$;

- рН 4,01 – калий фталевокислый кислый, 0,05М $\text{K}_2\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4$;
- рН 6,86 – калий фосфорнокислый однозамещенный, 0,025М KH_2PO_4 ;
- рН 9,18 – натрий тетраборнокислый, 0,01М $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

2.4 Приготовление растворов

Потенциометрический метод анализа подразумевает под собой анализ растворов, содержащих определяемое вещество.

2.4.1 Приготовление раствора лекарственного препарата «Цитрамон П»

Таблетку 500 мг лекарственного препарата «Цитрамон П» измельчали в фарфоровой ступке в однородный мелкодисперсный порошок. Брали навеску порошка массой 0,1 г и растворяли в спирте этиловом 96% (ГОСТ Р 56389-2015) в мерной колбе на 50 см³, вливая спирт на 1/3 объема колбы. Активно встряхивали колбу в течение 10 минут, пока порошок «Цитрамона П» полностью не растворится. Далее доводили раствор до метки на колбе. Хранили раствор «Цитрамона П», закрыв притертой стеклянной пробкой, в темном месте.

2.4.2 Приготовление раствора АСК

Таблетку 500 мг лекарственного препарата «Ацетилсалициловая кислота» измельчали в фарфоровой ступке в однородный мелкодисперсный порошок. Брали навеску порошка массой 0,1 г и растворяли в дистиллированной воде в мерной колбе объемом 100 см³. Сперва вливали воду на 1/3 от объема колбы. Активно встряхивали колбу в течение 15 минут, пока АСК полностью не растворится. Далее доливали воду до метки на колбе. Хранили раствор АСК, закрыв притертой стеклянной пробкой, в темном месте.

2.4.3 Приготовление раствора ЛК

Брали навеску пищевой лимонной кислоты массой 0,1 г и растворяли в дистиллированной воде в мерной колбе объемом 50 см³. Сперва вливали воду на 1/3 от объема колбы. Активно встряхивали колбу в течение 5 минут, пока лимонная кислота полностью не растворится. Далее доливали воду до метки на колбе. Хранили раствор лимонной кислоты, закрыв притертой стеклянной пробкой, в темном месте.

2.5 Методика определения АСК и ЛК методом потенциометрии

Определение содержания АСК и ЛК проводили по следующей методике: фоновый электролит, в качестве которого выступала дистиллированная вода, в количестве 28 см³ вносили в мерный стаканчик для потенциометрического анализа на 50 см³, туда же добавляли 2 см³ спиртового раствора «Цитрамона П». Полученный раствор перемешивали и устанавливали стаканчик в рН-метр, погружая электроды в раствор (важно, чтобы электроды не касались дна и стенок стаканчика).

Необходимо дождаться установления равновесия в растворе, поэтому непосредственно измерения с помощью рН-метра проводили спустя 2-3 минуты после установки стаканчика на подставку.

После измерения значения рН и потенциала раствора, доставали стаканчик и делали добавку раствора АСК или ЛК (в зависимости от того, какую кислоту определяли) в количестве 0,5 см³, а затем снова измеряли аналитический сигнал пробы.

Производили пять добавок и каждый раз повторяли последовательность действий, описанные выше в методике.

Данные обрабатывали и строили графики.

2.5.1 Тип потенциометрической установки

Потенциометрическая установка, используемая для выполнения работы, содержит два электрода: один из них имеет прямую или косвенную зависимость потенциала от концентрации анализируемого вещества, такой электрод называется индикаторным; второй электрод (относительно которого измеряется потенциал) – электрод сравнения.

Для измерения э.д.с. потенциометрической ячейки использовали специальный прибор – потенциометр (рисунок 2.1) [36].

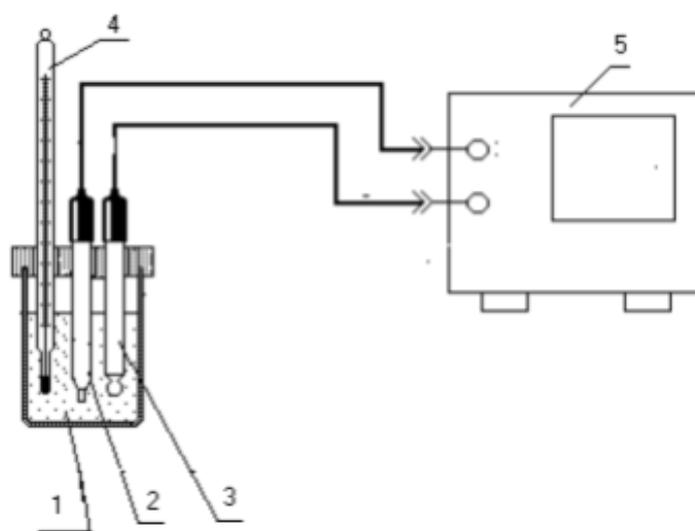


Рисунок 2.1 – Потенциометрическая (электрохимическая) ячейка [36]

В анализируемый раствор 1 помещены два электрода, – измерительный электрод, чувствительный к ионам водорода, в данном случае стеклянный электрод 3, и электрод сравнения 2, потенциал которого не меняется при изменении рН и состава среды – хлорсеребряный электрод. Разность потенциалов, возникающая между электродами, измеряется высокоомным милливольтметром (рН-метром) 5. Температура среды измеряется термометром 4.

Потенциал индикаторного электрода $\varphi_{\text{инд}}$ такой гальванической ячейки измеряют относительно стандартного электрода $\varphi_{\text{ст}}$. Потенциал измерительного электрода зависит от концентрации определяемого иона в растворе в соответствии с уравнением Нернста:

$$E = E_0 - S_t \cdot \lg a, \quad (2.1)$$

где E – равновесный потенциал измерительного электрода (разность потенциалов между индикаторным и стандартным электродами), В;

E_0 – стандартный электродный потенциал определяемого иона, В;

S_t – крутизна градуировочной характеристики индикаторного электрода: для катионов ($S < 0$) и анионов ($S > 0$);

a – эффективная концентрация свободных ионов определяемого компонента в растворе (активность), моль/дм³.

При измерении концентрации ионов водорода (рН):

$$E = E_0 + S_t \cdot \text{pH}, \quad (2.2)$$

2.5.2 Устройство рН-метра/иономера ИТАН

Для выполнения выпускной квалификационной работы использовался рН-метр/иономер ИТАН, предназначенный для измерений водородного показателя (рН), от производителя «ТомьАналит».

Конструктивно рН-метр/иономер представляет собой прибор настольного исполнения (рисунок 2.2), состоящий из металлического корпуса 1, в котором расположены измерительный преобразователь (ИП), жидкокристаллический дисплей 2 с сенсорной панелью управления, магнитная мешалка, и держатель электродов 3 [35]. В правой части корпуса имеется гнездо 4 для установки стакана с анализируемым раствором.

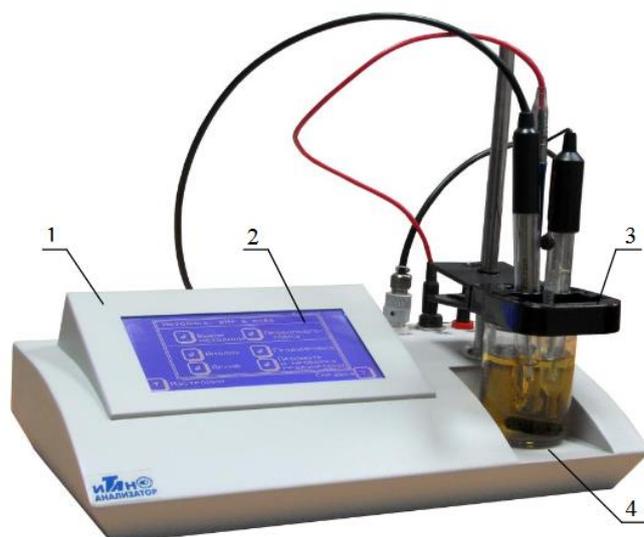


Рисунок 2.2 – рН-метр/иономер ИТАН от компании «ТомьАналит» [35]:
 1 – корпус; 2 – дисплей с сенсорной паленью управления; 3 – держатель электродов; 4 – гнездо для установки стакана

На передней панели рН-метра/иономера расположены: гнездо 1 для держателя электродов и термодатчика; один разъем 2 для подключения термодатчика, два разъема для присоединения электродной системы: один разъем 3 типа BNC(CP) для присоединения индикаторного электрода и один разъем типа Ш 4.0 или ШП 4 для присоединения стандартного электрода сравнения [35].

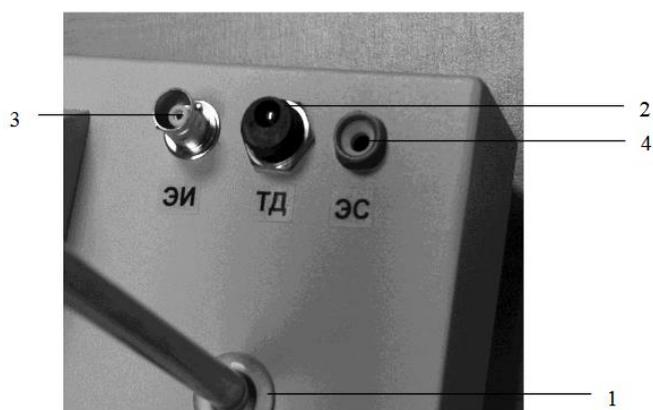


Рисунок 2.3 – Расположение разъемов для подключения электродов и датчиков [35]:

1 – гнездо для держателя электродов и термодатчика; 2 – разъем для подключения термодатчика; 3 – разъем для подключения индикаторного электрода;
 4 – разъем для подключения стандартного электрода сравнения

2.5.3 Стекланный электрод, его устройство, потенциал

Стекланный электрод по структуре занимает промежуточное положение между жидкими и твердыми мембранами. Стекла для электродов состоят из оксидов элементов III или IV групп периодической системы (чаще Si) и оксидов элементов I и II.

Трехмерная решетка, построенная из кремний-кислородных цепочек, представляет структуру этого электрода. В такой решетке имеются пустоты, которые, в свою очередь, заполнены катионами щелочных металлов, являющихся наиболее подвижными переносчиками зарядов и удерживающихся там электростатическими полями от соседних ионов кислорода. Катионы в скелетных полостях могут быть обратимо заменены без повреждения самой структуры. Это объясняет тот факт, почему стекланный мембрана проницаема почти исключительно для катионов и функционирует как катионообменник.

Сам электрод представляет собой стекланный трубку со стекланным шариком на конце с диаметром 1-1,5 см из стекланный пленки толщиной 0,01 мм, а возможно тоньше (рисунок 2.4). Стекло обладает высоким сопротивлением, поэтому необходимо использовать его тонкий слой.

Обычно для измерения pH составляют цепь [37]



Исследуемый раствор соединяется с хлорсеребряным электродом. Из стекланный шарика, наполненного KCl, ток отводится или хлорсеребряным, или каломельным электродом.

На стекле электрода происходит адсорбция ионов водорода и OH⁻ - ионов, в зависимости от среды в растворе. В связи с этим на стекланный поверхности ионселективного электрода возникает потенциал.



Рисунок 2.4 – Стекланный электрод для измерения рН растворов [37]:

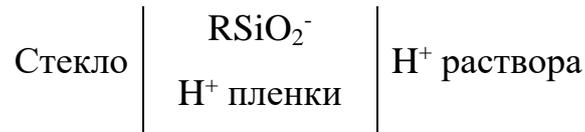
1 – шарик из стекланный пленки; 2 – серебряная проволока; 3 – насыщенный раствор хлорида серебра; 4 – крупинки хлорида серебра; 5 – проводник к измерительному прибору; 6 – крышка электрода.

Внутренняя же поверхность стекла погружена в среду с постоянной концентрацией определяемых ионов, следовательно, имеет постоянный потенциал. Этот потенциал должен также иметь независимый постоянный потенциал для сравнения, играющего роль вспомогательного. Именно поэтому часто внутрь стекланный электрода помещается хлорсеребряный электрод, который состоит из серебряной проволоки 2, опущенную в раствор HCl или KCl 3, насыщенном хлоридом серебра 4. Серебряная проволока 2 впаивается к концу стекланный трубки электрода, а проводник 5, соединяет его с прибором для измерения.

Стекланный электрод перед его применением специально подготавливается. Подготовка заключается в том, что он вымачивается в воде или в слабом растворе кислоты. При этом выщелачиваются ионы натрия из поверхностного слоя стекла, в небольшой степени – ионы кальция, и на поверхности электрод-

ного стекла образуется гелеобразная пленка из набухшего SiO_2 . Эта пленка действует как твердый буферный раствор, содержащий постоянное количество ионов водорода, и потенциал полученного таким образом стекла обратим к ионам водорода.

Если концентрация ионов водорода во внешнем растворе изменится, то потенциал на поверхности стекла с постоянной концентрацией ионов водорода в стеклянной мембране будет зависеть только от концентрации ионов водорода в растворе [38]:



Основываясь на предположении равенства при равновесии электрохимических потенциалов водородных ионов в стекле и электрохимических потенциалов ионов водорода в растворе выведем уравнение для потенциала стеклянного электрода [39]:

$$\begin{aligned} \mu_{\text{H}_{\text{ст}}^+} &= \mu_{\text{H}_{\text{р}}^+} \\ \text{или } \mu_{\text{ст}} &= \varphi_{\text{ст}}F = \varphi_{\text{р}}F + \mu_{\text{р}} \end{aligned} \quad (2.3)$$

Подставляя выражение для $\mu = \mu_0 + RT \cdot \lg a_{\text{H}^+}$, получим:

$$\varphi_{\text{ст}}F + \mu_{0\text{ст}} + RT \cdot \lg a_{\text{H}_{\text{ст}}^+} = \varphi_{\text{р}}F + \mu_{0\text{р}} + RT \cdot \lg a_{\text{H}_{\text{р}}^+}$$

Разница двух пограничных потенциалов φ представляет величину потенциала электрода:

$$E = F(\varphi_{\text{ст}} - \varphi_{\text{р}}) = \mu_{0\text{р}} - \mu_{0\text{ст}} - RT \cdot \lg a_{\text{H}_{\text{ст}}^+} + RT \cdot \lg a_{\text{H}_{\text{р}}^+}$$

Так как $\mu_{0\text{ст}}$, $\mu_{0\text{р}}$ и $a_{\text{H}_{\text{ст}}^+}$ (активность ионов водорода в стекле) величины постоянные, то сумма первых трех членов будет величиной постоянной, т.е.

$$E = \frac{\text{const}}{F} + \frac{RT}{F} \cdot \ln a_{\text{H}^+} = \frac{\text{const}}{F} + 2,303 \frac{RT}{F} \cdot \lg a_{\text{H}^+}$$

Если измерения сделаны против нормального водородного электрода, то, приравняв $\text{const}/F = E_0$, получим:

$$E = E_0 + 2,303 \frac{RT}{F} \cdot \lg a_{\text{H}^+} \quad (2.4)$$

Обозначим $2,303 \frac{RT}{F} = S_t$, тогда выражение примет вид

$$E = E_0 + S_t \cdot \lg a_{H^+}$$

При переходе к величине рН получаем прямолинейную зависимость

$$E = E_0 - S_t \text{pH}, \quad (2.5)$$

Приняв $t = 25^\circ\text{C}$, подставим известные константы в уравнение

$$E = E_0 + 0,059 \lg a_{H^+} = E_0 - 0,059 \text{pH} \quad (2.6)$$

Такую зависимость называют водородной характеристикой электрода, а наклон водородной характеристики S_t – крутизной [37].

Линейная зависимость между потенциалом электрода и рН раствора ограничена со стороны щелочных и кислых растворов.

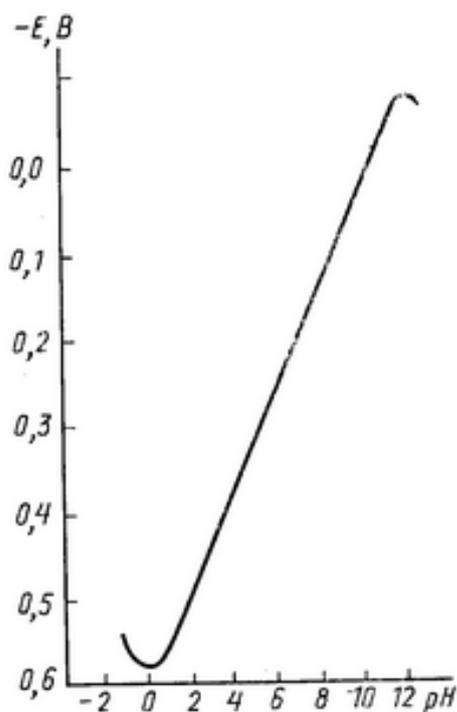


Рисунок 2.5 – Зависимость потенциала стеклянного электрода от рН раствора [39]

Погрешности стеклянного электрода в диапазоне рН выше 12 являются результатом обмена водорода в стеклянной мембране на катионы из раствора. В результате электрод приобретает смешанную катионную водородную функцию,

а при полном насыщении поверхности катионами он превращается в электрод, обратимый к ионам тех металлов, которыми он насыщен. Заметное замещение ионов водорода на натрий наблюдается только в сильнощелочных растворах – при $\text{pH} = 12$ и выше, так как константа обмена обычного электродного стекла очень мала (порядка 10^{-12}).

В сильнокислотной области отклонения от линейной зависимости имеют противоположный знак от отклонений в сильнощелочной области. Величины этих отклонений зависят как от состава раствора и прежде всего природы анионов, так и от состава стекла соответственно.

Согласно экспериментальным исследованиям Дола, отклонения в кислой области увеличивались при снижении pH , при прибавлении к кислым растворам солей, при прибавлении неводных растворителей, например спирта. Дол пришел к выводу, что ошибки являются следствием различия активности воды внутри и снаружи стеклянной мембраны.

2.5.4 Калибровка стеклянного электрода

Прямое определение pH непосредственно из измерений потенциала стеклянного электрода в растворе и уравнения (2.5) оказывается невозможным. Остается неопределенным потенциал электрода сравнения, входящий в величину E_0 . Также потенциал для электродов, изготовленных из одного сорта стекла, несколько изменяется. В связи с этим электроды необходимо калибровать.

Наличие буферных растворов с точно известным значением pH дает возможность более простого и быстрого, но в то же время достаточно точного метода измерений pH .

Рассмотрим используемую для работы систему (рисунок 2.1) со стеклянным электродом и электродом сравнения. Из уравнения (2.5) видно, что крутизна водородной характеристики соответствует тангенсу угла наклона зависимости потенциала от значения pH раствора. Теоретическое значение крутизны водородной характеристики рассчитывают, пользуясь табличными значениями

физических величин, – универсальной газовой постоянной R и числом Фарадея F . Учитывая, что абсолютная температура $E = 273 + t$, где t – температура в градусах Цельсия, получим

$$S_t = -(54,197 + 0,1984 \cdot t), \quad (2.7)$$

Для проведения точных измерений рН необходимо, чтобы действительное значение крутизны стеклянного электрода практически совпадало с теоретическим значением. На практике это требование выполняется для всех новых, хорошо подготовленных электродов.

Действительную крутизну водородной характеристики электродов определяют путем измерения его потенциала в двух растворах с точно известными для данной температуры значениями рН.

$$S = \frac{E_2 - E_1}{\text{pH}_2 - \text{pH}_1}, \quad (2.8)$$

где E_1 и E_2 – потенциалы стеклянного электрода соответственно в первом и втором буферных растворах, а pH_1 и pH_2 – точно установленные значения рН этих растворов при данной температуре.

По результатам этих, наблюдений можно оценить работу всей установки. Калибровку наклона линии ЭДС/рН следует проводить для каждого нового стеклянного электрода, а к проверке наклона линии время от времени нужно возвращаться в течение всего периода производства измерений на незнакомых растворах.

Обычно в процессе эксплуатации крутизна S_t постепенно снижается. ГОСТ 16287-77 допускает использование стеклянных электродов в течение 1000 часов эксплуатации с крутизной не менее 97% от теоретического значения.

Из уравнения (2.5) видно, что потенциал стеклянного электрода зависит от температуры. Крутизна водородной характеристики увеличивается по мере роста температуры. Однако для каждого типа стеклянных электродов имеется характерное значение рН, при котором потенциал электрода не зависит от температуры. Такая точка называется «изопотенциальной».

На рисунке 2.6 представлены номинальные водородные характеристики электрода ЭС-10601/7, при помощи которого производились измерения, для нескольких значений температуры. Как видно из рисунка водородные характеристики пересекаются в одной точке [39]. Ее координаты: $pH = 7$, $E = -25$ мВ.

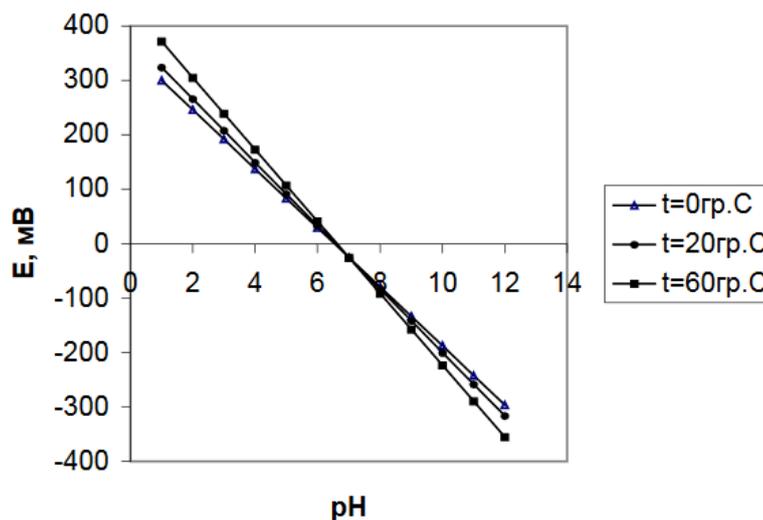


Рисунок 2.6 – Номинальные водородные характеристики электрода ЭС-10601/7

Следует уточнить, что на практике пересечение прямых $E - pH$ происходит не в точке, а в некоторой области $(pH_{и} \pm \Delta pH_{и}) - (E_{и} \pm \Delta E_{и})$, а соответствующие допуски указываются в технической документации, которая идет в сопровождении с каждой моделью электрода.

2.5.5 Хлоридсеребряный электрод, его назначение и его потенциал

При измерении ЭДС обратимых гальванических элементов требуется полужуэлемент, потенциал которого будет известен и постоянен и не будет зависеть от состава исследуемого раствора. Электрод, который соответствует всем перечисленным требованиям, называют электродом сравнения. Электрод сравнения должен сохранять практически постоянный воспроизводимый потенциал при прохождении небольших токов, а также быть несложен в исполнении. Постоянство потенциала электрода сравнения достигается поддержанием в контакти-

рующем внутреннем растворе постоянной концентрации веществ, на которые реагирует электрод.

В качестве электрода сравнения в данной работе использовался хлорсеребряный электрод. Он хорошо воспроизводим и довольно прост в изготовлении. Неизменность его электродной реакции доказана в растворах, рН которых лежат в пределах от 0 до 13 и выше.

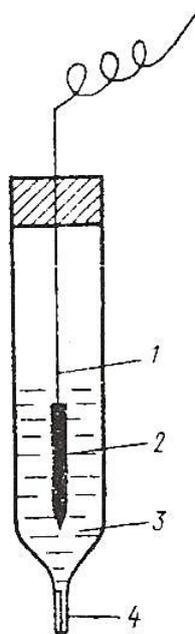
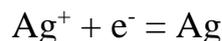


Рисунок 2.7 – Хлорсеребряный электрод [40]:

1 – серебряная проволока; 2 – слой хлорида серебра; 3 – раствор хлорида калия;
4 – микрощель с солевым мостиком.

Хлорсеребряный электрод (рисунок 2.7) состоит из серебряной проволоки, на которую электролитическим путем наносят хлорид серебра. Электрод погружается в раствор хлорида калия, который находится в сосуде, связанном солевым мостиком с анализируемым раствором. Так как в концентрированных хлоридных растворах хлорид серебра растворяется с образованием хлорсеребряных комплексов, растворы хлорида калия перед погружением в них электродов обычно насыщают хлоридом серебра [40]. При работе с таким электродом необходимо следить за тем, чтобы внутренний сосуд был заполнен насыщенным раствором хлорида калия.

Серебро электрохимически взаимодействует со своим ионом:



Уравнение Нернста для этого процесса [41]:

$$E_{\text{Ag}^+/\text{Ag}} = E_{\text{Ag}^+/\text{Ag}}^0 + \frac{RT}{nF} \cdot \ln a_{\text{Ag}^+}, \quad (2.9)$$

Однако в присутствии труднорастворимого AgCl активность ионов серебра очень мала и ее трудно определить. Но активность ионов Ag^+ связана с легко задаваемой в данной системе активностью ионов Cl^- произведением растворимости хлорида серебра PP_{AgCl} :

$$a_{\text{Ag}^+} \cdot a_{\text{Cl}^-} = \text{PP}_{\text{AgCl}}$$

откуда

$$a_{\text{Ag}^+} = \frac{\text{PP}_{\text{AgCl}}}{a_{\text{Cl}^-}}$$

Подставляя это выражение в (2.5), а также подставляя числовые значения констант R и F при $t = 25^\circ\text{C}$

$$\begin{aligned} E_{\text{Ag}^+/\text{Ag}} &= E_{\text{Ag}^+/\text{Ag}}^0 + 0,059 \cdot \lg \frac{\text{PP}_{\text{AgCl}}}{a_{\text{Cl}^-}} = \\ &= E_{\text{Ag}^+/\text{Ag}}^0 + 0,059 \cdot \lg \text{PP}_{\text{AgCl}} - 0,059 \cdot \lg a_{\text{Cl}^-} \end{aligned}$$

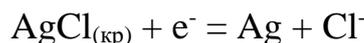
и обозначив

$$E_{\text{Ag}^+/\text{Ag}}^0 + 0,059 \cdot \lg \text{PP}_{\text{AgCl}} = E_{\text{х.с.э}}^0$$

получим уравнение Нернста для хлорсеребряного электрода:

$$E_{\text{х.с.э}} = E_{\text{х.с.э}}^0 - 0,059 \cdot \lg a_{\text{Cl}^-}, \quad (2.10)$$

Потенциалопределяющими являются ионы хлора, а электродный процесс может быть представлен уравнением:



Подобного рода электроды называют электродами второго рода. Его потенциал при 25°C равен $+0,222 \text{ В}$ ($\pm 0,2 \text{ мВ}$) и существенно зависит от температуры (т.к. изменяется растворимость KCl) [41].

2.6 Метод добавок

Метод добавок обычно используют для анализа многокомпонентных систем и сложных матриц, где посторонние компоненты оказывают нежелательное отрицательное влияние на величину аналитического сигнала, и нет возможности точно воссоздать матрицу анализируемого образца.

Применялся графический метод добавок, когда в раствор анализируемой пробы поочередно добавляются точные известные количества определяемого вещества, а затем измеряется величина аналитического сигнала (после каждой добавки). Строится график (рисунок 2.8), который представляет линейную зависимость величины полученного сигнала от концентрации добавки, и экстраполируется до пересечения с осью абсцисс.

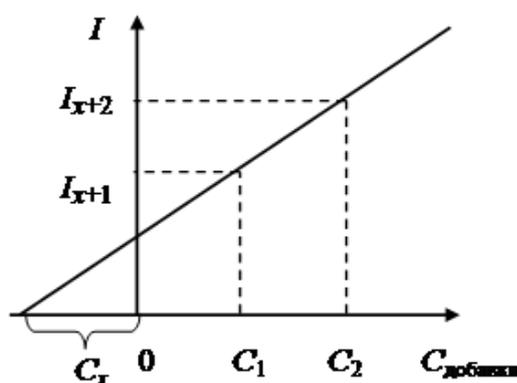


Рисунок 2.8 – Зависимость величины полученного сигнала от концентрации добавки

Отрезок, отсекаемый этой прямой на оси абсцисс, равен неизвестной концентрации определяемого веществ.

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

Результатом исследования данной работы является разработанная методика совместного определения АСК и ЛК, а, следовательно, потенциальными потребителями являются независимые лаборатории, фармацевтические предприятия, предприятия производящие косметическую продукцию, пищевая промышленность, студенты проводящие анализы по определению АСК и ЛК в фармацевтических препаратах или продуктах питания.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении [46].

В настоящее время для определения АСК и ЛК применяют различные методы. В ходе разработки методики по определению АСК и ЛК был использован метод прямой потенциометрии.

Рассмотрим следующие методы, которые используются для определения АСК и ЛК: ВЭЖХ и спектрофотометрия.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле [47]:

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

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;
 V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Данный анализ конкурентных технических решений проводится с помощью оценочной карты (Таблица 4.1). В ней приведены баллы экспертной оценки использования потенциометрического метода (B_ϕ), спектрофотометрии ($B_{к1}$), ВЭЖХ ($B_{к2}$). K_ϕ , $K_{к1}$, $K_{к2}$ – конкурентоспособность соответствующих методов.

Таблица 4.1 – Оценочная карта сравнения для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		B_ϕ	$B_{к1}$	$B_{к2}$	K_ϕ	$K_{к1}$	$K_{к2}$
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Точность определения	0,2	4	4	5	0,8	0,8	1,0
2. Чувствительность	0,1	5	5	5	0,5	0,5	0,5
3. Экспрессность	0,2	5	5	5	1,0	1,0	1,0
4. Простота эксплуатации	0,1	5	4	3	0,5	0,4	0,3
Экономические критерии оценки эффективности							
5. Предполагаемый срок эксплуатации	0,2	4	4	4	0,8	0,8	0,8
6. Стоимость оборудования	0,2	5	3	2	1,0	0,6	0,4
Итого	1				4,6	4,1	4,0

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в таблице 4.1, подбираются исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Анализ проведен сравнительно с двумя методами анализа: конкурент 1 – «Спектрофотометрия», конкурент 2 – «ВЭЖХ». По итогам анализа оценочной карты можно сделать вывод, что научная разработка, описываемая в данной исследовательской работе, является конкурентоспособной.

По экономическим критериям решающую роль играет стоимость оборудования, которая гораздо ниже у рассматриваемого решения, чем у конкурентов.

4.1.3 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – является комплексным анализом исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта и состоит из нескольких этапов.

На первом этапе рассматриваются сильные и слабые стороны проекта, а также производится выявление возможностей и угроз.

Результаты первого этапа SWOT-анализа представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Результаты первого этапа SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны проекта:</p> <p>С1. Экспрессность.</p> <p>С2. Чувствительность.</p> <p>С3. Простота эксплуатации.</p> <p>С4. Низкие затраты на подготовку.</p> <p>С5. Более низкая стоимость оборудования по сравнению с другими методами.</p>	<p>Слабые стороны проекта:</p> <p>Сл1. Отсутствие достаточного количества материалов для проведения исследования.</p> <p>Сл2. Отсутствие прототипа разработки.</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры НИ ТПУ.</p> <p>В2. Перспективы внедрения методики определения АСК и ЛК в область медицины и фармакологии.</p> <p>В3. Повышение стоимости конкурентных разработок.</p>		

Продолжение таблицы 4.2

<p>Угрозы: У1. Активное развитие конкурентных методов анализа. У2. Ограниченный круг потребителей, узкая направленность. У3. Несвоевременное финансовое обеспечение исследования</p>		
--	--	--

Второй этап SWOT-анализа рассматривает соответствия сильных и слабых сторон исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений [48].

В рамках данного этапа необходимо построить интерактивную матрицу проекта. Ее использование помогает разобраться с различными комбинациями взаимосвязей областей матрицы SWOT. Каждый фактор помечается либо знаком «+» (означает сильное соответствие сильных сторон возможностям), либо знаком «-» (что означает слабое соответствие); «0» – если есть сомнения в том, что поставить «+» или «-». Примеры интерактивных матриц представлены в таблицах 4.3, 4.4, 4.5, 4.6.

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

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

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

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

Таблица 4.5 – Интерактивная матрица «Сильные стороны и угрозы»

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	У1	-	-	0	-	-
	У2	-	+	-	-	-
	У3	-	-	-	0	+

Таблица 4.6 – Интерактивная матрица «Слабые стороны и угрозы»

Слабые стороны проекта			
Возможности проекта		C1	C2
	У1	-	+
	У2	-	-
	У3	+	+

Таким образом, в рамках третьего этапа может быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа, представленная в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны проекта:</p> <p>С1. Экспрессность.</p> <p>С2. Чувствительность.</p> <p>С3. Простота эксплуатации.</p> <p>С4. Низкие затраты на пробоподготовку.</p> <p>С5. Более низкая стоимость оборудования по сравнению с другими методами.</p>	<p>Слабые стороны проекта:</p> <p>Сл1. Отсутствие достаточного количества материалов для проведения исследования.</p> <p>Сл2. Отсутствие прототипа разработки.</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры НИ ТПУ.</p> <p>В2. Перспективы внедрения методики определения АСК и ЛК в область медицины и фармакологии.</p> <p>В3. Повышение стоимости конкурентных разработок.</p>	<p>Предложенная методика определения АСК и ЛК обладает рядом сильных сторон и может представлять интерес для фармацевтической и пищевой промышленности.</p>	<p>Затрудняется проведение исследования. Возможна организация финансового обеспечения исследования.</p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Активное развитие конкурентных методов анализа.</p> <p>У2. Ограниченный круг потребителей, узкая направленность.</p> <p>У3. Несвоевременное финансовое обеспечение исследования</p>	<p>Заявленная экспрессность, чувствительность, простота и низкие затраты позволяют данной методике стать конкурентоспособной.</p>	<p>При отсутствии необходимых реагентов и материалов в лаборатории НИ ТПУ есть риски потери занятой ниши рынка. Несвоевременное финансовое обеспечение дополнительно увеличивает вероятность угрозы потери рынка.</p>

Вывод: в результате проведения SWOT-анализа было выявлено соответствие сильных сторон предлагаемого решения возможностям. Сильные стороны также позволяют компенсировать угрозы среды. Для данного проекта характерен баланс сильных и слабых сторон, а также возможностей и угроз. Для устранения слабых сторон проекта необходим поиск источника финансирования проекта, которым может стать коммерческая организация.

При правильно разработанной концепции продвижения проекта, можно внедрить используемый потенциометрический метод на рынок фармацевтической промышленности.

4.2 Планирование исследовательских работ в рамках ВКР

4.2.1 Структура работ в рамках проводимого исследования

Для выполнения исследовательской работы формируется рабочая группа, в состав которой входят: бакалавр – Шашкина Д.Д., научный руководитель – Колпакова Н.А., консультант по экономической части (ЭЧ) – Якимова Т.Б. и консультант по части социальной ответственности (СО) – Сечин А.А. выпускной квалификационной работы. Необходимо составить перечень этапов и работ в рамках проведения исследования и провести распределение исполнителей по видам работ (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

№ этапа	Название этапа	Содержание работ	Должность исполнителя
1	Введение	Разъяснение темы НИР, основных направлений деятельности по осуществлению НИР.	Колпакова Н.А. <i>(профессор ОХИ)</i>
2	Литературный обзор	Обзор существующих методик и теоретических основ, патентов, научных статей, методов исследования АСК и ЛК.	Шашкина Д.Д. <i>(студент)</i>

Продолжение таблицы 4.8

3	Теоретический анализ	Разработка плана НИР, выбор методики и техники выполнения.	Колпакова Н.А. (профессор ОХИ) Шашкина Д.Д. (студент)
4	Постановка задачи исследования	Постановка задачи на эксперимент, предсказание возможных результатов.	Колпакова Н.А. (профессор ОХИ)
5	Экспериментальная часть	Разработка методики совместного определения АСК и ЛК с использование потенциометрического метода.	Шашкина Д.Д. (студент)
6	Результаты и обсуждения	Оценка эффективности полученных результатов и определение целесообразности проведения ВКР.	Колпакова Н.А. (профессор ОХИ) Шашкина Д.Д. (студент)
7	Разработка технической документации и проектирование	Оценка эффективности применения анализа.	Якимова Т.Б. (доцент ОСГН) Шашкина Д.Д. (студент)
8		Разработка главы «Социальная ответственность» по теме.	Сечин А.А. (ассистент ООД) Шашкина Д.Д. (студент)
9	Оформление отчета по НИР	Разработка презентации, дипломной работы и раздаточного материала.	Шашкина Д.Д. (студент)

4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения проводимого исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, так как зависит от множества трудно учитываемых факторов.

Таблица 4.9 – Рабочая группа проекта

ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функция	Трудозатраты, час.
Колпакова Н.А. Профессор ОХИ	Руководитель НИР	Контроль над ходом выполнения проекта, консультации по поводу проведения эксперимента, получения и анализа результатов НИР	128
Шашкина Д.Д. Студент	Исполнитель	Выполнение проекта (проведение эксперимента, получение и анализ результатов НИР)	640
Якимова Т.Б. Доцент ОСГН	Консультант по экономической части	Оценка эффективности применения анализа	10
Сечин А.А. Ассистент ООД	Консультант по части социальной ответственности	Разработка социальной ответственности по теме	10
Итого:			788

Трудозатраты были рассчитаны на основании следующих данных: проект выполнялся 4 месяца, руководитель проекта принимает участие 4 раза в неделю на протяжении 2-х часов, студент работает в среднем 5 дней в неделю по 8 часов.

4.2.3 Разработка графика проведения исследование

При выполнении дипломных работ студенты становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем, поэтому наиболее удобным и

наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта [47].

Диаграмма Ганта – это горизонтальный ленточный график (таблица 4.10), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4.2)$$

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

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

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

Коэффициент календарности определяется по формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (4.3)$$

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.

Таким образом по формуле (4.3):

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 93 - 25} = 1,48.$$

Таблица 4.10 – Календарный план-график проведения работ

Вид работы	Исполнители	Т _{кi} , дней	Продолжительность выполнения работ												
			Февраль		Март			Апрель			Май				
			2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
Введение	Научный руководитель	5	■												
Обзор литературы	Бакалавр	15		■	■										
Экспериментальная часть	Бакалавр	30		■	■	■									
Результаты и обсуждения	Научный руководитель, бакалавр	15							■	■					
Оценка экономической эффективности и разработка социальной ответственности	Консультант по ЭЧ, консультант по СО, бакалавр	15									■	■			
Обработка данных и оформление ВКР	Бакалавр	15												■	■

Условные обозначения в таблице:



4.3 Бюджет проводимого исследования

4.3.1 Расчет материальных затрат исследования

Бюджет затрат на выполнение исследовательских работ в рамках ВКР составляется с целью проведения данной работы. Затраты на проводимое исследование рассчитываются по статьям калькуляции, которые включают две группы затрат: прямые затраты и накладные затраты.

Расчет стоимости материальных затрат производился по действующим прейскурантам и ценам с учетом НДС. В стоимость материальных затрат включили транспортно-заготовительные расходы (3-5% от цены).

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

Таблица 4.11 – Материальные затраты

Наименование затрат	Единица измерений	Количество			Цена за ед., руб			Затраты на материалы, (З _м), руб		
		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Ацетилсалициловая кислота	кг	0,2	0,2	0,1	525	525	525	103	103	52,5
Лимонная кислота	кг	0,2	0,1	0,1	266	266	266	53,2	26,6	26,6
Лекарственный препарат «Цитрамон П»	упак	1	1	1	140	140	140	140	140	140
Спирт этиловый, 96%	л	0,5	0,5	-	900	900	-	450	450	-
Колбы мерные на 50, 100 см ³	шт	4	3	3	227	227	227	908	681	681

Продолжение таблицы 4.11

Мерный цилиндр на 50 см ³	шт	1	1	1	130	130	130	130	130	130
Пипетки стеклянные на 1, 2 см ³	шт	2	2	2	425	425	425	850	850	850
Стаканы мерные на 50, 100 см ³	шт	4	4	4	260	260	260	1040	1040	1040
Ступка фарфоровая	шт	1	1	1	385	385	385	385	385	385
Фильтровальная бумага	упак	1	1	1	400	400	400	400	400	400
Перчатки латексные	шт	3	2	3	20	20	20	60	40	60
Халат хлопковый	шт	1	1	1	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Итого:								5520	5246	4765

4.3.2 Расчет затрат на оборудование

В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по данной теме. Определение стоимости оборудования проводится по действующим прейскурантам с учетом НДС. При приобретении спецоборудования учтены затраты по его доставке и монтажу в размере 15% от его цены.

Все расчеты по приобретению спецоборудования и оборудования, используемого для каждого исполнения темы, сводятся в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Затраты на оборудование для экспериментальных работ

Наименование оборудования	Количество единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования с учетом НДС, руб	Общая стоимость оборудования, руб
ЭПС-Л1-В7-Р6-100	1	6888,0	6888,0

Продолжение таблицы 4.12

Хлорсеребряный электрод ЭСр-10103/3,5	1	2473,2	2473,2
Итого:			9361,2

Стоимость оборудования, используемого при выполнении ИР имеющегося в лаборатории свыше 40 тыс. рублей учитывалось в виде амортизационных отчислений. Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования» представлена в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования»

Наименование оборудования	Сумма оборудования, руб	Эксплуатация оборудования, количество лет	Амортизация, руб
pH-метр ИТАН - "Томьаналит"	69571,0	5	13914,2
Весы лабораторные аналитические ACCULAB	57227,0	10	5722,7
Итого:			19636,9

4.3.3 Расчет основной заработной платы

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле [49]:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб}, \quad (4.4)$$

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

$T_{раб}$ – продолжительность работ, выполняемых работником, раб. дн.;

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

Среднедневная заработная плата, в свою очередь, рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (4.5)$$

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

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени персонала, раб. дн.

Таблица 4.14 – Баланс рабочего времени за 2020 год

Показатель рабочего времени	Руководитель	Бакалавр	Консультант по ЭЧ	Консультант СО
Календарное число дней	365	365	365	365
Количество нерабочих дней - выходные дни - праздничные дни	118	118	118	118
Потери рабочего времени - отпуск - невыходы по болезни	24	-	24	24
Действительный годовой фонд рабочего времени	223	247	223	223

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (4.6)$$

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

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

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5;

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

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Расчет основной заработной платы

Категория	$Z_{тс}$, руб	k_d	k_p	Z_m , руб	$Z_{дн}$, руб	$T_{раб}$, раб. дн.	$Z_{осн}$, руб
Руководитель							
ППС3	49150	-	1,3	63895,0	3209,08	20	64181,60
Бакалавр							
ППС1	12130	-	1,3	15769,0	715,03	75	53627,25
Консультант по ЭЧ							
ППС3	35120	-	1,3	45656,0	2293,04	5	11465,20
Консультант по СО							
ППС2	27770	-	1,3	36101,0	1813,14	5	9065,72

Общая заработная плата исполнителей работы представлена в таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Общая заработная плата исполнителей

Исполнители	$Z_{осн}$, руб	$Z_{доп}$, руб	$Z_{зп}$, руб
Научный руководитель	64181,60	7701,80	71883,4
Бакалавр	53627,25	6435,27	60062,5
Консультант по ЭЧ	11465,20	1375,8	12841,0
Консультант по ОС	9065,72	1087,9	10153,6

4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (4.7)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды.

Отчисления на социальные нужды составляет 30,2% от суммы заработной платы всех сотрудников НИ ТПУ.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнители	$Z_{\text{осн}}$, руб	$Z_{\text{доп}}$, руб	$k_{\text{внеб}}$
Научный руководитель	64181,60	7701,80	0,302
Бакалавр	53627,25	6435,27	
Консультант по ЭЧ	11465,20	1375,80	
Консультант по ОС	9065,72	1087,90	
Итого:	46792,0		

4.3.5 Накладные расходы

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

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}}, \quad (4.8)$$

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

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%

4.3.6 Формирование бюджета затрат проводимого исследования

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

Определение бюджета затрат на исследовательский проект приведен в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Расчет бюджета затрат исследования

Наименование статьи	Сумма, руб			Примечание
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	
1. Материальные затраты исследования	5520,0	5246,0	4765,0	Табл. 4.11
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	28998,1	28998,1	28998,1	Табл. 4.12-4.13
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	138339,8	138339,8	138339,8	Табл. 4.15
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	16600,8	16600,8	16600,8	Табл. 4.16
5. Отчисления во внебюджетные фонды	46792,0	46792,0	46792,0	Табл. 4.17
6. Накладные расходы	37800,1	37756,3	37679,3	16% от суммы ст. 1-5
7. Бюджет затрат исследования	274051,0	273733,2	273175,2	Сумма ст. 1-6

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

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{фин.р}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (4.9)$$

где $I_{\text{фин.р}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

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

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

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

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

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (4.10)$$

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

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

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

n – число параметров сравнения.

Результаты по расчету интегрального показателя ресурсоэффективности представлены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Чувствительность	0,20	5	5	4
Точность	0,30	5	4	2
Быстрота определения	0,25	4	4	4
Простота аппаратурного оформления	0,25	5	5	5
Итого:	1,00	4,75	4,45	3,65

$$I_{p \text{ исп.1}} = 5 \cdot 0,2 + 5 \cdot 0,3 + 4 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,25 = 4,75;$$

$$I_{p \text{ исп.2}} = 5 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,3 + 4 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,25 = 4,45;$$

$$I_{p \text{ исп.3}} = 4 \cdot 0,2 + 2 \cdot 0,3 + 4 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,25 = 3,65.$$

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

$$I_{\text{исп.}i} = \frac{I_{p\text{-исп}i}}{I_{\text{финр}}^i}, \quad (4.11)$$

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

Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{исп.1}}}{I_{\text{исп.2}}}, \quad (4.12)$$

где $\mathcal{E}_{\text{ср}}$ – сравнительная эффективность проекта;

$I_{\text{исп.1}}$ – интегральный показатель разработки;

$I_{\text{исп.2}}$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять и выбрать более эффективный вариант решения поставленной в бакалаврской работе технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности. Наглядно данное сравнение представлено в таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель	1,000	0,999	0,997
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	4,750	4,450	3,650

Продолжение таблицы 4.20

3	Интегральный показатель эффективности	4,750	4,454	3,660
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,938	0,770

Вывод: в результате проведенной работы доказано, что данная методика является конкурентоспособной и отвечает современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения. Показано, что при использовании этилового спирта в качестве растворителя (исполнение 1) достигаются лучшие результаты.

5 Социальная ответственность

Введение

Целью данной выпускной квалификационной работы является совместное определение ацетилсалициловой и лимонной кислот в фармацевтических препаратах на примере «Цитрамона-П» методом потенциометрии. Предпосылкой для выбора темы являлась необходимость и востребованность контроля содержания ацетилсалициловой и лимонной кислот во многих в связи с частым использованием данных соединений в качестве биологически активных веществ во многих фармацевтических препаратах. Обзор литературы показал многочисленность и вариативность уже существующих методик определения ацетилсалициловой и лимонной кислот, для которых требуется дорогостоящее оборудование и реактивы, или в ходе которых затрачивается слишком большое количество времени, что в разы усложняет проведение анализа фармацевтических препаратов. Поэтому существует необходимость создания упрощенного, быстрого и экспрессного метода одновременного определения ацетилсалициловой и лимонной кислот в различных фармацевтических препаратах.

Научная работа проводилась в учебно-исследовательской лаборатории Национального Томского политехнического университета.

При работе осуществляется контакт с химическими реактивами, а также работник подвергается воздействию опасных и вредных факторов, обусловленных работой оборудования.

В настоящем разделе рассматриваются вопросы охраны труда, связанные с работой в лаборатории, мероприятия по предотвращению воздействия на здоровье работников опасных и вредных факторов, а также возможное влияние на окружающую среду и потенциальные ЧС.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Для работников химической лаборатории актуальными являются все базовые положения трудового законодательства, установленные Трудовым Кодексом Российской Федерации.

Также все работники лаборатории обязаны пройти инструктаж по технике безопасности: знать меры при возникновении аварийных ситуаций, расположение первичных средств пожаротушения, план эвакуации и нахождение кнопок оповещения.

От каждого работника лаборатории требуется соблюдение следующих правил:

- 1) к работе в химической лаборатории допускаются лица не моложе 18 лет, прошедшие медицинское освидетельствование для решения вопроса о возможности работы в лаборатории;
- 2) к работе не допускаются лица, не прошедшие вводный инструктаж о соблюдении мер безопасности, инструктаж на рабочем месте и после собеседования по вопросам техники безопасности;
- 3) лица, допущенные к работе в лаборатории, должны соблюдать правила внутреннего трудового распорядка, установленные режимы труда и отдыха;
- 4) при работе в лаборатории возможно воздействие на работающих опасных и вредных производственных факторов (химические ожоги при попадании на кожу или в глаза едких химических веществ; термические ожоги при неаккуратном пользовании спиртовками и нагревании жидкостей; порезы рук при небрежном обращении с лабораторной посудой; отравление парами или газами высокотоксичных химических веществ). Следует предотвратить любую возможность проникновения химических веществ в организм человека путем ношения спецодежды;
- 5) периодичность медосмотров – раз в год [ПРИКАЗ от 12 апреля 2011 г. N 302н];

- б) не использовать органические токсичные растворители для технических целей (мытья посуды);
- 7) любые работы с газообразными, летучими или пылящими жидкими и твердыми веществами проводить только в вытяжном шкафу при включенной вентиляции, летучие твердые и жидкие вещества держать плотно укупоренными, а наиболее летучие — на специальных полках в вытяжном шкафу, взвешивать летучие твердые и жидкие вещества только в плотно закрывающихся сосудах;
- 8) при работе в химической лаборатории необходимо соблюдать правила личной гигиены, а также использовать спецодежду и средства индивидуальной защиты.

Значительная часть работ в лаборатории проводится в положении стоя, поэтому рабочую зону необходимо обустроить в соответствии с эргономическими требованиями, указанными в [50]. Организация рабочего места и конструкция оборудования должны обеспечивать прямое и свободное положение корпуса тела работающего или наклон его вперед не более чем на 15° . Рабочее место должно быть оборудовано таким образом, чтобы взаимное расположение всех его элементов соответствовало антропометрическим, физиологическим и психологическим требованиям. Конструкция рабочего места должна обеспечивать выполнение трудовых операций в пределах зоны досягаемости моторного поля.

Выполняемые работы по классификации относятся к легким, поэтому требуют высоты рабочей поверхности: для женщин 990 мм, для мужчин 1060 мм, для женщин и мужчин (средний показатель) 1025 мм.

Организацией рабочего места должно быть обеспечено оптимальное положение работающего, которое достигается регулированием:

- высоты рабочей поверхности;
- подставки для ног при нерегулируемой высоте рабочей поверхности. Оптимальная рабочая поза для работающих более низкого роста достигается за счет увеличения высоты подставки для ног на величину, равную разно-

сти между высотой рабочей поверхности для работающего ростом 1800 мм и высотой рабочей поверхности, оптимальной для роста данного работающего.

5.2 Производственная безопасность

Производственная безопасность сводится к защите человека и окружающей среды от негативного влияния производства. Основная цель производственной безопасности заключается в том, чтобы свести к минимуму поражения человека на рабочем месте.

В качестве объекта исследования использовался лекарственный препарат «Цитрамон П». Несмотря на то, что препарат прошел клинические и доклинические испытания, доказывая свою безвредность для человеческого организма, при работе с ним следует соблюдать некоторые правила безопасности:

- при измельчении таблетки необходимо защищать маской рот и нос от попадания мелкой пыли порошка, также следует использовать защитные очки;
- после работы с препаратом вымыть руки и лицо.

По характеру происхождения вредных и опасных факторов, оказывающих влияние на работника лаборатории при проведении данного анализа, ориентируясь на [51], можно выделить:

- факторы, порождаемые физическими свойствами и характеристиками состояния материальных объектов производственной среды;
- факторы, порождаемые химическими и физико-химическими свойствами используемых или находящихся в рабочей зоне веществ и материалов;
- факторы, порождаемые социально-экономическими и организационно-управленческими условиями осуществления трудовой деятельности;

- факторы, порождаемые психическими и физиологическими свойствами и особенностями человеческого организма и личности работающего.

К факторам, порождаемым физическими свойствами и характеристиками состояния материальных объектов окружающей среды, относятся отклонения в показателях микроклимата, тепловое излучение окружающих поверхностей оборудования, ультрафиолетовое излучение.

1) Одним из вредных факторов, который оказывает негативное влияние на работника химической лаборатории и непосредственно его работу, является несоответствие состояния окружающей среды оптимальным микроклиматическим условиям, определяемых нормативными документами. Микроклимат помещения определяют по следующим показателям: температура воздуха и поверхностей, относительная влажность и скорость воздуха, интенсивность теплового излучения.

Согласно нормативному документу [52], описанная работа относится к категории Ia с интенсивностью энергозатрат до 139 Вт (120 ккал/ч). Поэтому для химической лаборатории, в которой проводится анализ, предусмотрены санитарные нормы, представленные в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Оптимальные показатели микроклимата в лаборатории [52]

Период года	Температура воздуха, °С	Температура поверхностей, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	22-24	21-25	60-40	0,1
Теплый	23-25	22-26	60-40	0,1

Для поддержания оптимальных микроклиматических условий лаборатория оснащена отопительной и вентиляционной системами, а также используются теплоизоляционные материалы (асбест).

2) Лаборатория является источником термической опасности, так как существует возможность получения работниками травм и тепловых ожогов от оборудования с нагретыми поверхностями. Для того, чтобы избежать подобных ситуаций необходимо защищать нагревающееся оборудование специальными корпусами, а также исключить всякий прямой контакт нагретых поверхностей с кожными покровами человека, для чего должны использоваться специальные средства защиты: перчатки из жароустойчивого материала, ухваты.

3) Еще одним фактором, оказывающим негативное влияние на работников химической лаборатории, является шум на рабочих местах. Гигиенические исследования показали, что шум ухудшает условия труда, а также оказывает вредное влияние непосредственно на организм человека. Согласно нормативному документу [53], описанная работа относится к категории высококвалифицированной, требующей сосредоточенности (измерительные и аналитические работы в лаборатории).

В химической лаборатории установлены предельно допустимые уровни звукового давления и звука, которые указаны в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Значения предельно допустимого звукового давления [53]

Показатель	Значения								
	31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000
Частота, Гц	31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000
Уровень звукового давления в октавных полосах, дБ	93	79	70	68	58	55	52	52	49
Эквивалентный уровень звука, дБА	60								

4) В помещении лаборатории в качестве источников искусственного освещения используются люминесцентные лампы типа ОД (открытые двухламповые), оснащенные лампами ЛБ – 40, которые расположены в два ряда. Рекомендованное расстояние между рядами ламп – 4 м, а расстояние от стен до

рядов – 2 м. Эти лампы предназначены для помещений с хорошим отражением потолка и стен, при умеренной влажности и запыленности в помещении. Согласно нормативному документу [54] при работе в лаборатории нормой освещенности считается 500 лк в зоне зрительной работы независимо от плоскости нормирования.

5) Химическая лаборатория относится к категории особо опасных помещений по возможности поражения людей электротоком [55]. В рабочих зонах лаборатории используется электрооборудование и электроприборы, которые являются источниками электрического воздействия. Все оборудование в лаборатории работает от сети с напряжением 220 В.

Обеспечение электробезопасности работников лаборатории определяется организацией соответствующих мероприятий:

- обязательная маркировка всех розеток для обозначения напряжения;
- соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей;
- ограждение токоведущих частей;
- регулярная проверка состояния оборудования и приборов;
- заземление оборудования;
- проведение регулярных инструктажей для работников.

б) Взрыво- и пожароопасность в химической лаборатории обусловлена наличием легковоспламеняющихся жидкостей, электроприборов и электрооборудования. По классификации, приведенной в [56], химическая лаборатория Национального Томского политехнического университета относится к классу Д, к зоне с пониженной пожароопасностью.

Следуя правилам пожарной безопасности в химической лаборатории на видном месте должен быть установлен углекислотный или жидкостный огнетушитель.

К факторам, порождаемым химическими и физико-химическими свойствами используемых или находящихся в рабочей зоне веществ и материалов, относится контакт с веществами: этиловый спирт, лимонная кислота (Таблица

5.3). Предельно допустимые концентрации (ПДК) определяются по [57], классы опасности веществ – по [58].

Таблица 5.3 – Опасные и вредные вещества, используемые в лаборатории

Вещество	Характеристика	Величина ПДКр.з., мг/м ³	Класс опасности	Воздействие на организм человека
Этанол (ГОСТ 17299-78)	Легковоспламеняющаяся бесцветная жидкость с характерным запахом. Область воспламенения 3,6-19% (по объему).	1000	4	Чрезвычайно гигроскопичен, при концентрации выше 70 % (по объему) прижигает кожу и слизистые оболочки; при приеме внутрь угнетает центры торможения мозга, вызывает опьянение.
Лимонная кислота (ГОСТ 908-2004)	Бесцветные кристаллы или белый порошок без комков.	1	3	При попадании внутрь вызывает повреждения слизистой оболочки пищеварительной системы. Вызывает сильное жжение при попадании в слизистую глаза, раздражает кожные покровы.

Для предотвращения попадания вредных веществ на кожу или внутрь организма необходимо использовать средства индивидуальной защиты: резиновые перчатки и халаты. Лаборатория также снабжена вентиляцией для защиты органов дыхания, а также слизистой глаза.

К факторам, порождаемым социально-экономическими и организационно-управленческими условиями осуществления трудовой деятельности относятся плохая организация работы, низкая культура безопасности и т.д.

К факторам, порождаемым психическими и физиологическими свойствами и особенностями человеческого организма и личности работающего отно-

ся плохое самочувствие работника, нахождение работника в состоянии алкогольного, наркотического или токсического опьянения или абсистенции, потеря концентрации внимания работниками и пр.

5.3 Экологическая безопасность

При определении ацетилсалициловой и лимонной кислот в фармацевтических препаратах потенциометрическим методом возможны некоторые вредные воздействия, оказываемые на влияние на атмосферу, гидросферу и литосферу.

Влияние на атмосферу определяется использованием органических веществ в качестве растворителей. Основной путь для попадания в атмосферу паров органических жидкостей представляет вентиляционная система. Для обеспечения необходимой защиты воздушной среды органические летучие вещества должны храниться в герметичной таре. Также необходимо, чтобы ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны не превышали значения, указанные в [57].

Пагубное воздействие на гидросферу происходит в результате химического загрязнения водотока из-за слива органических и неорганических отходов в канализационную сеть населенного пункта. Данное воздействие должно соответствовать [59] и [60]. Если же содержание вредных веществ в сточных водах превышает их предельно допустимые концентрации указанные в нормативных документах, то их необходимо подвергнуть предварительной очистке. Для устранения негативных факторов, пагубно влияющих на гидросферу, производится организация мероприятий по отдельному сбору и хранению неорганических и органических отходов, обезвреживанию сильно щелочных и кислотных сред физическими и химическими способами перед спуском в канализацию, регенерации и повторному использованию органических растворителей.

В химической лаборатории образуются также твердые отходы в качестве бытового мусора, который выбрасывается в урны, а затем утилизируется.

Остатки химических реагентов, продуктов, а также просроченные реактивы собираются в исходную стеклянную или полимерную тару и группируются следующим образом:

- твердые соли, щелочи;
- твердые органические вещества;
- индивидуальные особо реакционные или токсичные вещества.

Транспортирование и утилизацию отходов подобного вида производят специальные службы, которые предоставляют свои услуги химическим лабораториям.

Таким образом, основными природоохранными мероприятиями являются создание логистической системы сбора, хранения, утилизации и, при возможности, регенерации неорганических и органических отходов, образуемых при использовании созданной методики.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

В случае несоблюдения правил безопасности и нахождения в химической лаборатории работников, а также в следствие внешних неантропогенных или антропогенных факторов возможны возникновения чрезвычайных ситуаций. В рассматриваемом вопросе следует ориентироваться на [61].

В ходе работы в химической лаборатории ошибочные действия сотрудников могут привести к антропогенным чрезвычайным ситуациям, таким как: химический взрыв, отключение питания оборудования, выход оборудования из строя, возгорание. Самыми распространенными чрезвычайными ситуациями в лаборатории на сегодняшний день остаются пожар и взрыв.

Пожар может возникнуть в результате нерегламентированного хранения и транспортирования взрывчатых веществ, легковоспламеняющихся жидкостей, переохлажденных или нагретых жидкостей, а также в результате короткого замыкания химического оборудования.

Все лабораторные помещения должны соответствовать требованиям пожарной безопасности согласно [62] и иметь необходимые средства противопожарной безопасности согласно [63].

Системы пожарной безопасности должны выполнять одну из следующих задач:

- исключать возникновение пожара;
- обеспечивать пожарную безопасность людей;
- обеспечивать пожарную безопасность материальных ценностей;
- обеспечивать пожарную безопасность людей и материальных ценностей одновременно.

Помещения химических лабораторий по степени пожароопасности относятся к классу П-П, так как в них присутствуют выделение пыли и волокон во взвешенном состоянии (в ред. Федерального закона от 27.12.2018 N 123-ФЗ). Лаборатории должны быть оснащены пожарными кранами (в количестве не менее одного на этаж) с пожарными рукавами необходимой длины. Каждое рабочее помещение также должно быть оснащено песком и огнетушителями, а помещения с легковоспламеняющимися и огнеопасными веществами – дополнительными средствами пожаротушения. На видном месте в лаборатории должен быть размещен план эвакуации из здания.

Системы противопожарной защиты должны обладать надежностью и устойчивостью к воздействию опасных факторов пожара в течение времени.

В помещении лаборатории запрещается хранить горючие материалы и устанавливать предметы, загромождающие проходы и доступ к средствам пожаротушения. Курение в лаборатории строго запрещено. Все нагревательные приборы необходимо установить на термоизолирующие подставки. Воспрещается эксплуатация неисправных лабораторных и нагревательных приборов.

Каждый сотрудник лаборатории, заметивший пожар, задымление или другие признаки пожара обязан:

- немедленно вызвать пожарную часть по телефону;

- принять меры по ограничению распространения огня и ликвидации пожара;
- поставить в известность начальника лаборатории, который в свою очередь должен известить сотрудников, принять меры к их эвакуации и ликвидации пожара.

Лица, виновные в нарушении правил пожарной безопасности, несут уголовную, административную, дисциплинарную или иную ответственность в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

Неантропогенные чрезвычайные ситуации обусловлены преимущественно географическим расположением города Томска. К вероятным опасным неантропогенным (природным) явлениям, влекущими за собой гибель людей, остановку и (или) нарушение деятельности в лаборатории, а также разрушению материальных ценностей относятся пожары, взрывы, разрушения конструкций зданий, произошедшие в результате геофизических (землетрясения), метеорологических (буря, ураган) и гидрологических явлений. Здание защищается от прямых ударов молний молниеприемниками, непосредственно воспринимающих прямой удар молнии, токоотводами, обеспечивающими отвод тока молнии к заземлителю, и заземлителями, отводящими ток молнии в землю и обеспечивающими контакт с землей молниеприемника и токоотвода. В случае возникновения вышеперечисленных стихийных бедствий необходимо отключить в здании электричество и воду, а затем покинуть помещение в соответствии с планом эвакуации.

Для исключения возможных возникновения несчастных случаев должны проводиться обучение и периодические проверки знаний работников лаборатории требований безопасности труда.

Заключение

В разделе социальная ответственность данной исследовательской работы были рассмотрены правовые и организационные вопросы обеспечения безопас-

ности работы при выполнении исследования, были выявлены и проведен анализ опасных и вредных факторов различной природы, кроме того были разработаны мероприятия для снижения или устранения негативного действия данных факторов на работников лаборатории. Проведен анализ воздействия различных факторов на окружающую среду, а именно на атмосферу, гидросферу и литосферу, и предложены решения для минимизации их воздействия и обеспечения экологической безопасности в рамках данной работы. Были также рассмотрены возможные чрезвычайные ситуации антропогенной и неантропогенной природы, предложен ряд процедур для обеспечения безопасности людей и материальных ценностей, а также для сведения к минимуму возможности их возникновения.

В результате оценки рабочего места было выявлено, что лаборатория, в которой проводились исследования, соответствует всем правилам, связанным с безопасностью жизнедеятельности, а соответственно – все расчеты соответствуют нормам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Подобран оптимальный растворитель для лекарственного препарата «Цитрамон П», при котором достигаются воспроизводимые и наиболее точные результаты по определению количества АСК и ЛК. Лучшие результаты показал анализ раствора, растворителем в котором был этиловый спирт 96%. Относительная ошибка измерений при использовании этилового спирта не превышает 10%.

2) Установлено, что наличие посторонних H^+ -ионов в анализируемой пробе не влияет на проведение и результаты анализа. Определение АСК и ЛК по разработанной методике, как при рН 4,0, так и при рН 7,0 дает правильные и воспроизводимые результаты.

3) В случае определения суммарной кислотности в анализируемой пробе методом потенциометрии применим закон аддитивности, используя который можно определять количество одной кислоты в пробе в присутствии другой.

4) Разработали методику совместного определения АСК и ЛК методом прямой потенциометрии с использованием метода добавок. Относительная метода составила 0,511% для определения АСК и 0,95% для определения ЛК (не превышает 1%), а следовательно данная методика может применяться для определения ацетилсалициловой и лимонной кислот в таблетках.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Литвинов А. В., Литвинова И. А. Лечебные практики, изменившие мир: (золотой фонд мировой фармакологии). – Смоленск: Смоленская городская типография, 2017. – 311 с.
2. World Health Organization. NCD mortality and morbidity [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en (дата обращения: 06.04.2020).
3. Бубнова М. Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4 (84). – С.115-121.
4. Лагута П. С., Карпов Ю. А. Аспирин: история и современность// РМЖ. – 2012. – N 20(25). – С.1256-1263.
5. Aspirin: a history, a love story / Jeannette Y Wick // Consultant Pharmacist: the Journal of the American Society of Consultant Pharmacists. – 2012. – N 27. – P.322-329.
6. Опимах И. В. Правда и миф об аспирине // Медицинские технологии. Оценка и выбор [Электронный ресурс]. – 2015. – №1(19). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravda-i-mif-ob-aspirine> (дата обращения: 08.04.2020).
7. Михайлова И. Е., Перепеч Н. Б. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности // РМЖ. – 2007.
8. ФС.2.1.0006.15 Ацетилсалициловая кислота [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/fs-2-1-0006-15-atsetilsalitsilovaya-kislota/> (дата обращения: 08.04.2020).
9. Smale S, Tibble J, Sigthorsson G, Bjarnason I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2001. – N 15. – P.723-38.

10. Schneider AR, Benz C, Riemann JF. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large bowel // *Endoscopy*. – 1999. – N 31. – P. 761-767.
11. Берштейн И. Я., Каминский Ю. Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. – Л., 1986. – 200 с.
12. Государственная фармакопея XIII online (ГФ 13 online) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/> (дата обращения: 08.04.2020).
13. Валидация спектрофотометрического метода количественного определения ацетилсалициловой кислоты в комбинированном препарате «Цитрамон П» / Алешихина Н.А. [и др.] // Студенческий: электрон. научн. журн. [Электронный ресурс]. – 2018. – №14(34). – Режим доступа: <https://sibac.info/journal/student/35/115630> (дата обращения: 08.04.2020).
14. Судебно-химическое исследование ацетилсалициловой кислоты / Шорманов В.К. Чупак В.В. Победоносцева М.Н. Маслов С.В. Кибец Н.А. Тихопоева Н.Н. // Судебно-медицинская экспертиза. – М., 2015 – №6. – С. 37-43.
15. Власова И. В., Урм А. Т. Учёт состояния ацетилсалициловой кислоты в водных растворах при спектрометрическом анализе смесей лекарственных веществ [Электронный ресурс] // Вестник ОмГУ. 2011. №4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/uchyot-sostoyaniya-atsetilsalitsilovoy-kisloty-v-vodnyh-rastvorah-pri-spektrometricheskom-analize-smesey-lekarstvennyh-veschestv> (дата обращения: 08.04.2020).
16. Kazakevich Y., Lobrutto R. HPLC for pharmaceutical scientist. – New Jersey: John Wiley, 2007. – 1135 p.
17. Lunn G. HPLC methods for recently approved pharmaceuticals. – New Jersey: John Wiley & Sons, 2005. – 717 p.
18. Хроматографическое разделение парацетамола, кофеина и аспирина на сорбенте с привитыми нитрильными группами и анализ таблеток «Аскофен П» / Г. Б. Голубицкий, Е. В. Будко, Е. М. Басова и др. // Журн. аналит. химии. – 2007. – Т. 62, № 6. – С.636–640.

19. Белюстин А. А. Потенциометрия: физико-химические основы и применения: учеб. пособие для студ. вузов. / А. А. Белюстин. – СПб.: Лань, 2015. – 336 с.
20. Зонова Ю. В., Федорова И. Л. Определение содержания ацетилсалициловой кислоты в лекарственных препаратах // Материалы Международной студенческой научной конференции. – 2017. – С.176.
21. Verhoff FH. Citric acid // Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. – Weinheim: Wiley-VCH. – 2005.
22. Anmärkning om Citron-Saft, samt sätt att crystallisera den samma / Scheele CW // Kongliga Vetenskaps Academiens Nya Handlingar – N 5. – P.105–109.
23. Thauer RK. Citric-acid cycle, 50 years on // Eur J Biochem. –1988. – N 176. – P. 497–508.
24. ФС.2.1.0024.15 Лимонная кислота [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/fs-2-1-0024-15-limonnaya-kislota/> (дата обращения: 6.05.2020).
25. ГОСТ 30333-2007 Паспорт безопасности химической продукции. Общие требования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200065697> (дата обращения: 10.05.2020).
26. Apelblat A. Citric acid // Cham: Springer International Publishing Switzerland. – 2014. – P.11.
27. ГОСТ Р 51129-98. Соки фруктовые и овощные. Метод определения лимонной кислоты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200028295> (дата обращения: 7.05.2020).
28. Губський Ю. І. Біологічна хімія. – Київ Вінни-ця: Нова книга, 2009. – 664 с.
29. ГОСТ Р 51257-99. Сыры плавленые. Метод определения лимонной кислоты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-51257-99> (дата обращения: 8.05.2020).
30. Аникеев Б. В., Затрудина Р. Ш., Конькова Е. П. Спектр поглощения nadh как суперпозиция спектров аденина и никотинамида [Электронный ресурс] // Химическая физика и мезоскопия. 2011. №3. – Режим доступа:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/spektr-pogloscheniya-nadh-kak-superpozitsiya-spektrov-adenina-i-nikotinamida> (дата обращения: 8.05.2020).
31. Сыроватский, И. П. Использование метода кислотно-основного титрования для количественного анализа лекарственных средств: учебное пособие / И.П. Сыроватский, Ю.А. Гончикова; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – 33с.
32. ГОСТ 3652-69. Реактивы. Кислота лимонная моногидрат и безводная. Технические условия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/gost-3652-69> (дата обращения: 12.05.2020).
33. Васильев В. Н., Мусорин И. А., Омельченко Ю. Н., Калвиньш И. Я. Количественное определение лимонной кислоты в водных растворах антоциановых красителей [Электронный ресурс] // Известия ВУЗов. Пищевая технология. 1994. №3-4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolichestvennoe-opredelenie-limonnoy-kisloty-v-vodnyh-rastvorah-antotsianovyh-krasiteley> (дата обращения: 9.05.2020).
34. Определение общей кислотности и содержания лимонной кислоты в винах потенциометрическим методом / Захарова Э. А. [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2011. – Т. 66. – № 9. – С. 964-969.
35. рН-метр/иономер ИТАН. Руководство по эксплуатации. ДПТА.25.0030.000РЭ. – Томск: «Томьаналит», 2013 – 24 с.
36. Измайлов Н. А. Электрохимия растворов. – 3-е изд., испр. – М: «Химия», 1976. – 489 с.
37. Electrochemistry of Glasses and Glass Melts, Including Glass Electrodes / eds Н. Vach, F.G.K. Vaucke, D. Kraus. – Berlin: Springer, 2001. – 450 p.
38. Белюстин А. А. К 100-летию стеклянного электрода. Вклад школы Ленинградского Санкт-Петербургского университета [Электронный ресурс] // Вестник СПбГУ. Серия 4. Физика. Химия. 2008. №1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-100-letiyu-steklyannogo-elektroda-vklad>

- shkoly-leningradskogo-sankt-peterburgskogo-universiteta (дата обращения: 4.05.2020).
39. Шульц М.М. Стекланный электрод: Теория и применение // Соросовский Образовательный Журнал. – 1998. – № 1. – С. 33–39.
 40. Дамаскин Б. Б. Электрохимия: учебное пособие / Б. Б. Дамаскин, О. А. Петрий, Г. А. Цирлина. – СПб.: Издательство «Лань», 2015. – 672 с.
 41. Будникова, Ю.Г. Современный органический электросинтез. Принципы, методы исследования и практические применения: монография / Научная мысль. – М.: ИНФРА-М, 2016. – 439 с.
 42. Власова И. В., Масыкова Е. Н. Экстракционно-фотометрический метод определения кофеина, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты в лекарственных препаратах [Электронный ресурс] // Вестник ОмГУ. 2003. №3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekstraktsionno-fotometrisheskiy-metod-opredeleniya-kofeina-paratsetamola-i-atsetilsalitsilovoy-kisloty-v-lekarstvennyh-preparatah> (дата обращения: 09.05.2020).
 43. Гармаш А. В. Метрологические основы аналитической химии / А. В. Гармаш, Н. М. Сорокина – 4-е изд, исп. и доп. – М., 2017. – 50 с.
 44. Таблица критических значений t-критерия Стьюдента. – URL: <https://statpsy.ru/t-student/t-test-tablica/> (дата обращения: 8.05.2020).
 45. Чернова Р. К. Краткий курс лекций по аналитической химии / Р. К. Чернова, С. Ю. Доронин, Т. Ю. Русанова. – Саратов, 2017. – 72 с.
 46. Рыжакина Т. Г. Экономика и управление производством. Расчет экономической части дипломного проекта: метод. указ. для студентов хим. спец. ИДО. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2007. – 22 с.
 47. Фатхудинов Р. А. Инновационный менеджмент. – СПб.: Питер, 2008. – 448 с.
 48. Барановский А.М., Кожевников Н.Н., Пирадова Н.В. Экономика промышленности: учеб. пособие для вузов. – М.: Изд-во МЭИ, 2007. – 345 с.
 49. Волков О.И. Экономика предприятия. – М.: Инфра, 2013. – 690 с.
 50. ГОСТ 12.2.033-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. –

- [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<http://docs.cntd.ru/document/1200005187> (дата обращения: 18.05.2020).
51. ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. – [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<http://docs.cntd.ru/document/1200136071> (дата обращения: 18.05.2020).
52. СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. – [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<https://base.garant.ru/4173106/> (дата обращения: 19.05.2020).
53. СН 2.2.4/2.1.8.562-96 Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки. Санитарные нормы – [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<http://docs.cntd.ru/document/901703278> (дата обращения: 19.05.2020).
54. ГОСТ Р 55710-2013 Освещение рабочих мест внутри зданий. Нормы и методы измерений – [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<http://docs.cntd.ru/document/1200105707> (дата обращения: 20.05.2020).
55. Правила устройства электроустановок (ПУЭ). Седьмое издание. – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://files.stroyinf.ru/Data1/7/7177/> (дата обращения: 20.05.2020).
56. СП 12.13130.2009 Определение категорий помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности. – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200071156> (дата обращения: 20.05.2020).
57. ГН 2.2.5.3532–18. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<http://docs.cntd.ru/document/557235236> (дата обращения: 20.05.2020).
58. ГОСТ 32419-2013 Классификация опасности химической продукции. Общие требования. – [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<http://docs.cntd.ru/document/1200107879> (дата обращения: 21.05.2020).

59. ГОСТ 17.1.3.06-82. Охрана природы. Гидросфера. Общие требования к охране подземных вод. – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200004387> (дата обращения: 21.05.2020).
60. ГОСТ 17.1.3.13-86. Охрана природы. Гидросфера. Общие требования к охране поверхностных вод от загрязнений. – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200003200> (дата обращения: 21.05.2020).
61. Федеральный закон от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ. О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера (с изменениями на 1 апреля 2020 года). – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/9009935> (дата обращения: 22.05.2020).
62. ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением N 1). – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/9051953> (дата обращения: 22.05.2020).
63. ГОСТ 12.4.009-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением N 1). – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200003611> (дата обращения: 22.05.2020).