

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



Институт физики высоких технологий  
Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология  
Кафедра биотехнологии и органической химии

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

| Тема работы                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фармакокинетическое исследование инновационного противовоспалительного лекарственного средства |

УДК 661.12:544.42

Студент

| Группа | ФИО                          | Подпись | Дата     |
|--------|------------------------------|---------|----------|
| 4ДМ41  | Сизикова Виктория Васильевна |         | 17.06.16 |

Руководитель

| Должность | ФИО           | Ученая степень, звание | Подпись | Дата       |
|-----------|---------------|------------------------|---------|------------|
| Профессор | Серебров В.Ю. | К.М.Н., профессор      |         | 30.05.2016 |

**КОНСУЛЬТАНТЫ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

| Должность                         | ФИО          | Ученая степень, звание | Подпись | Дата       |
|-----------------------------------|--------------|------------------------|---------|------------|
| Ассистент кафедры МЕН ИСГТ НИ ТПУ | Грахова Е.А. |                        |         | 27.05.2016 |

По разделу «Социальная ответственность»

| Должность                        | ФИО             | Ученая степень, звание | Подпись | Дата     |
|----------------------------------|-----------------|------------------------|---------|----------|
| Профессор кафедры ЭБЖ ИНК НИ ТПУ | Ахмеджанов Р.Р. | д.б.н.                 |         | 16.05.16 |

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

| Зав. кафедрой                      | ФИО                | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|------------------------------------|--------------------|------------------------|---------|------|
| Профессор кафедры БИОХ ИФВТ НИ ТПУ | Краснокутская Е.А. | д.х.н., профессор      |         |      |

Томск – 2016 г.

Планируемые результаты обучения  
по ООП 19.04.01 «Биотехнология» (магистр)  
профиль «Биотехнология»

| <b>Код<br/>резул<br/>ьтата</b>             | <b>Результат обучения<br/>(выпускник должен быть готов)</b>                                                                                                     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Профессиональные компетенции</i></b> |                                                                                                                                                                 |
| P1                                         | Профессионально эксплуатировать современные биотехнологические производства, обеспечивая их высокую эффективность и безопасность                                |
| P2                                         | Разрабатывать и внедрять новые биотехнологические процессы и оборудование в рамках проектирования новых и усовершенствования действующих производств            |
| P3                                         | Проводить теоретические и экспериментальные исследования в различных областях прикладной биотехнологии                                                          |
| <b><i>Универсальные компетенции</i></b>    |                                                                                                                                                                 |
| P4                                         | Ставить и решать задачи инженерного анализа для создания инновационных биотехнологических процессов и продуктов                                                 |
| P5                                         | Эффективно организовывать и участвовать в работе коллективов, в том числе международных, демонстрировать ответственность за результаты инженерной деятельности  |
| P6                                         | Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и правовых аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах устойчивого развития |
| P7                                         | Постоянно повышать интеллектуальный и общекультурный уровень и профессиональную квалификацию, способствовать обучению персонала                                 |

Форма задания на выполнение выпускной квалификационной работы

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»



Институт физики высоких технологий  
Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология  
Кафедра биотехнологии и органической химии

УТВЕРЖДАЮ:

Зав. кафедрой

*Варс* *Кравченко*  
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

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

Студенту:

| Группа | ФИО                           |
|--------|-------------------------------|
| 4ДМ41  | Сизиковой Виктории Васильевне |

Тема работы:

|                                             |  |
|---------------------------------------------|--|
| Утверждена приказом директора (дата, номер) |  |
|---------------------------------------------|--|

Срок сдачи студентом выполненной работы:

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе

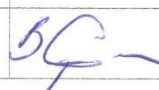
(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).

Объектом исследования является инновационная фармакологическая субстанция

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p> | <p>1. Литературный обзор<br/>2. Объект и методы исследования<br/>3. Расчеты и аналитика<br/>4. Результаты<br/>Выводы</p> |
| <p><b>Перечень графического материала</b></p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                          |
| <p><b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b></p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                          |
| Раздел                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Консультант                                                                                                              |
| Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Грахова Е.А.                                                                                                             |
| Социальная ответственность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ахмеджанов Р.Р.                                                                                                          |
| Иностранный язык                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Потапов А.С.                                                                                                             |
| Иностранный язык                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Сумцова О.В.                                                                                                             |
| <p><b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                          |
| Обзор литературы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                          |

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

**Задание выдал руководитель:**

| Должность           | ФИО           | Ученая степень, звание | Подпись                                                                               | Дата     |
|---------------------|---------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Профессор<br>СибГМУ | Серебров В.Ю. | к.м.н.,<br>профессор   |  | 16.09.15 |

**Задание принял к исполнению студент:**

| Группа | ФИО                          | Подпись                                                                               | Дата     |
|--------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 4ДМ41  | Сизикова Виктория Васильевна |  | 16.09.15 |

## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 84с., 2 рис., 19 табл., 27 источников, 1 прил.

Ключевые слова: *индометацин*, фармакокинетический профиль, противовоспалительное свойство.

Объектом исследования является инновационное противовоспалительное средство.

Цель работы – Изучить фармакокинетический профиль и метаболизм инновационного противовоспалительного лекарственного средства.

В процессе исследования проводились: Фармакокинетическое исследование инновационного противовоспалительного препарата, выделение плазмы крови, плетизмометрия.

В результате исследования был Изучен фармакокинетический профиль и метаболизм инновационного противовоспалительного лекарственного средства.

Область применения: биотехнология, медицина.

Экономическая эффективность/значимость работы более экономичный, метод по сравнению конкурентами.

В дальнейшем планируется дальнейшее изучение метаболизма ИМЛ и путей его выведения и экскреции.

## **Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки**

### **Обозначения и сокращения**

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ПС - простагландины

ЦОГ - циклооксигеназа

СОЖ-слизистая оболочка желудка

цАМФ - циклический адезинмонофосфат

АТФ - адезинтрифосфат

АСК – ацетилсалициловая кислота

АД - артериальное давление

ЛОР - отоларингология

ЛВ - лекарственные вещества

ЛФ - лекарственные формы

БАВ - биологически активные вещества

ФК - фармакокинетика

ЭР - эндоплазматический ретикулум

НАДФН - Никотинамидадениндинуклеотидфосфат

КМЦ - карбоксиметилцеллюлоза

СОП - стандартные операционные процедуры

ИМЛ - индометил

ИМН – индометацин

ПДК – предельно допустимая концентрация

НИР – научно-исследовательская работа

НИ – научное исследование

КИ – клинические исследования

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 12 |
| 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 13 |
| 1.1 Противовоспалительные препараты.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 13 |
| 1.2 Механизм действия .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 14 |
| 1.3 Побочные эффекты НПВС .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 17 |
| 1.3.1 Взаимосвязь побочных эффектов НПВС с их фармакологическими свойствами .....                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 21 |
| 1.3.2 Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 22 |
| 1.3.3 Влияние на сердечнососудистую систему.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 23 |
| При применении НПВС может наблюдаться повышение артериального давления (АД), что является следствием угнетения ЦОГ в почках, что способствует задержке натрия и воды в организме. Изменения АД обычно выражены очень слабо, особенно если пациент получает антигипертензивные препараты, хотя может потребоваться изменение доз последних в сторону увеличения [20]. ..... | 23 |
| 1.3.4 Осложнения со стороны крови .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 23 |
| 1.3.5 Осложнения со стороны дыхательной системы .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 24 |
| 1.3.6 Воздействие НПВС на функцию печени и почек .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24 |
| 1.4 Ксенобиотики-пролекарства .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 25 |
| 1.5 Механизмы биотрансформации ксенобиотиков .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26 |
| 1.6 Фармакокинетика .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 29 |
| 1.5.1 Предмет исследования ФК.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 30 |
| 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 32 |
| 2.1 Индометил.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 32 |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2 Каррагинан.....                                                                  | 32 |
| 2.2 Гепарин .....                                                                    | 32 |
| 2.3 Карбоксиметилцеллюлоза .....                                                     | 33 |
| 2.4 Лабораторные животные .....                                                      | 33 |
| 2.6 Биологический материал.....                                                      | 33 |
| 2.7 Пути введения фармакологического средства.....                                   | 33 |
| 3 РАСЧЕТЫ И АНАЛИТИКА.....                                                           | 35 |
| 3.1 Подготовка животных.....                                                         | 35 |
| 3.2 Исследование фармакокинетики противовоспалительного препарата<br>индометил. .... | 35 |
| 3.3 Проведение плетизмометрии.....                                                   | 36 |
| 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                       | 37 |
| 4.1 Фармакокинетический профиль индометила .....                                     | 37 |
| 4.2 Результаты плетизмометрии .....                                                  | 39 |
| 5 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И<br>РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ.....            | 42 |
| 5.1.1 Цели и результат проекта магистерской работы .....                             | 42 |
| 5.1.2 Определение потенциальных потребителей результатов<br>исследования .....       | 44 |
| 5.1.3 SWOT-анализ .....                                                              | 45 |
| 5.2 Планирование научно-исследовательских работ .....                                | 51 |
| 5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования.....                            | 51 |
| 5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ.....                                 | 53 |
| 5.2.3. Разработка графика проведения научного исследования.....                      | 54 |
| 5.2.4 - Бюджет научного исследования (НИ) .....                                      | 59 |

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.2.5 Расчет материальных затрат НИ .....                                                                        | 59 |
| 5.2.6 Расчет затрат на специальное оборудование для научных<br>(экспериментальных) работ .....                   | 61 |
| 5.2.7 Основная заработная плата исполнителей темы .....                                                          | 62 |
| 5.2.8 Дополнительная заработная плата научно-производственного<br>персонала .....                                | 65 |
| 5.2.9 Отчисления на социальные нужды .....                                                                       | 65 |
| 5.3 Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и<br>экономической эффективности исследования ..... | 67 |
| 5.3.1 Оценка сравнительной эффективности исследования .....                                                      | 67 |
| 6 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ .....                                                                               | 76 |
| 6.1 Производственная безопасность .....                                                                          | 76 |
| 6.2 Техногенная безопасность .....                                                                               | 78 |
| 6.2.1 Характеристика вредных факторов производственной среды .....                                               | 78 |
| 6.2.2 Недостаточная освещенность .....                                                                           | 79 |
| 6.1.3 Повышенный уровень шума .....                                                                              | 81 |
| 6.1.4 Микроклимат помещений .....                                                                                | 81 |
| 6.1.5 Требования к работе с лабораторными животными .....                                                        | 82 |
| 6.1.5 Биологический фактор .....                                                                                 | 84 |
| 6.2 Характеристика опасных факторов производственной среды .....                                                 | 85 |
| 6.2.1 Термические опасности .....                                                                                | 85 |
| 6.2.2 Электробезопасность .....                                                                                  | 85 |
| 6.2.3 Пожаровзрывоопасность .....                                                                                | 86 |
| 6.3 Региональная безопасность .....                                                                              | 87 |
| 6.3.1 Анализ воздействия выбросов химической лаборатории на<br>атмосферу .....                                   | 87 |

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.3.2 Анализ воздействия выбросов химической лаборатории на гидросферу..... | 87 |
| 6.3.3 Анализ воздействия выбросов химической лаборатории на литосферу.....  | 87 |
| 6.4 Организационные мероприятия обеспечения безопасности.....               | 88 |
| 6.5 Правовое обеспечение .....                                              | 89 |
| 6.6 Защита в чрезвычайных ситуациях.....                                    | 90 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                | 92 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                      | 93 |

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время очень популярны пролекарства - это химически модифицированная форма лекарственного средства (эфир, соль, соль эфира и т. д.), которая в биосредах в результате метаболических процессов превращается в само лекарственное средство. Пролекарства используются для того, когда немодифицированная форма лекарственного средства опасна для организма. При подаче дозы лекарственного средства на регистрацию необходимо изучить фармакокинетические параметры данного лекарственного средства. В соответствии с этим были поставлены следующие цели и задачи:

### Цель:

Изучить фармакокинетический профиль и метаболизм инновационного противовоспалительного лекарственного средства.

### Задачи:

- 1) Провести пилотное исследование для установления наличия метаболитов инновационного противовоспалительного лекарственного средства и их идентификацию;
- 2) Построить фармакокинетический профиль инновационного противовоспалительного лекарственного средства;
- 3) Построить фармакокинетический профиль инновационного противовоспалительного лекарственного средства.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Противовоспалительные препараты

Противовоспалительные препараты – группа лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний, в основе которых лежит воспалительный процесс. В зависимости от химического строения и особенностей механизма действия противовоспалительные средства подразделяют на следующие группы:

- 1) стероидные противовоспалительные ЛС - глюкокортикоиды;
- 2) нестероидные противовоспалительные средства;
- 3) базисные, медленно действующие противовоспалительные средства [1].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу лекарственных средств, широко применяющихся в клинической практике. Исторически это наиболее старая группа противовоспалительных (антифлогистических) средств. Её изучение началось в первой половине прошлого столетия. В 1827 году из коры ивы, жаропонижающее действие которой было известно с давних пор, был выделен гликозид салицин. В 1838 году из него была получена салициловая кислота, а в 1860 году осуществлен полный синтез этой кислоты и ее натриевой соли. В 1869 году была синтезирована ацетилсалициловая кислота. В настоящее время имеется большой арсенал НПВС (более 25 наименований), а в практической медицине используется для лечения более 1000 созданных на их основе лекарственных средств. Большая "популярность" НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях. Особенностью современных НПВС

является многообразие лекарственных форм, в том числе для местного применения в виде мазей, гелей, спреев, а также свечей и препаратов для парентерального введения. Большинство препаратов группы НПВС относится, по современной терминологии, к "кислотным" противовоспалительным, названным так потому, что они являются производными органических кислот и сами являются слабыми кислотами с  $pH=4,0$  [2].

НПВС классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры. В первую группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС второй группы, оказывающие слабый противовоспалительный эффект, часто обозначаются терминами "ненаркотические анальгетики" или "анальгетики-антипиретики" [2].

С практической точки зрения важным является то, что препараты, относящиеся к одной и той же группе и даже близкие по химической структуре, несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру нежелательных реакций. Так, среди НПВС первой группы наиболее мощной противовоспалительной активностью обладают индометацин и диклофенак, а наименьшей – ибупрофен. Индометацин, являющийся производным индолуксусной кислоты, более гастротоксичен, чем этодолак, также относящийся к данной химической группе. Клиническая эффективность препарата может зависеть от вида и особенностей течения заболевания у конкретного больного, а также от его индивидуальной реакции [3].

## 1.2 Механизм действия

Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы) (рисунок 1).

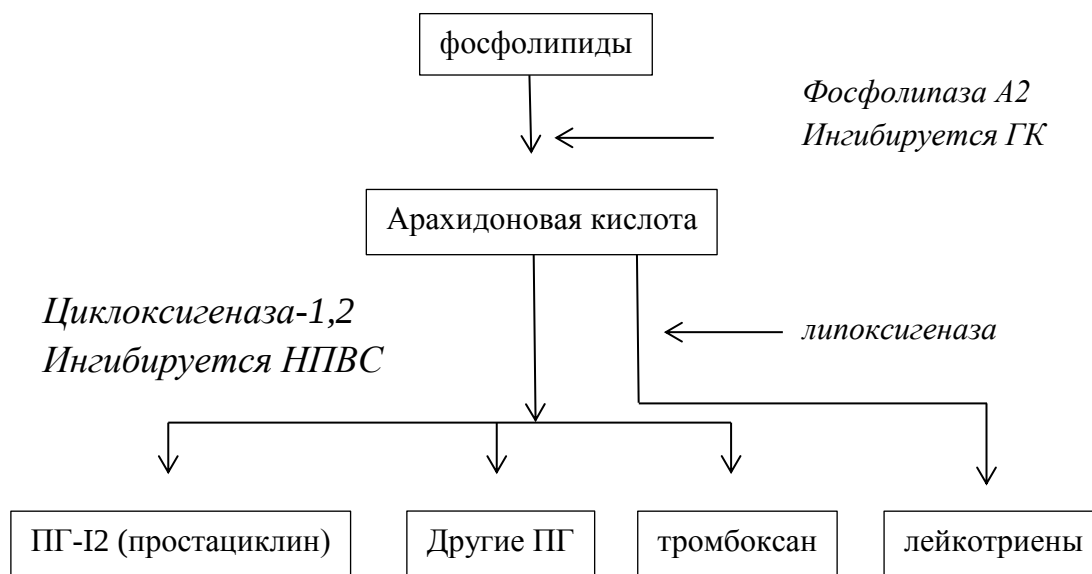


Рисунок 1- Метаболизм арахидоновой кислоты

ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

- 1) являются медиаторами воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E2 и ПГ-I2);
- 2) сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- 3) повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ-E2) [3].

В действии НПВС выделяют следующие узловые звенья:

- 1) Предупреждение повреждения клеточных структур, уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее

экссудативные проявления воспалительного процесса (торможение перекисного окисления липидов, стабилизация лизосомальных мембран, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз, способных разрушать протеогликаны, коллаген, хрящевую ткань).

- 2) Снижение интенсивности биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза, что приводит к торможению выработки макроэргов, необходимых для биосинтеза веществ, транспорта жидкости и ионов металлов через клеточную мембрану, и для многих других процессов, играющих важную роль в патогенезе воспаления (снижение энергообеспечения воспалительной реакции). Кроме того, влияние на тканевое дыхание и гликолиз изменяет пластический обмен, так как промежуточные продукты окисления и гликолитических превращений субстратов служат строительным материалом для различных синтетических реакций (например, биосинтез кининов, мукополисахаридов, иммуноглобулинов).
- 3) Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие, неспецифические эндогенные, повреждающие факторы).
- 4) Модификация субстрата воспаления, то есть некоторое изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами.
- 5) Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению поствоспалительной фазы склеротического процесса.
- 6) Торможение продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом.
- 7) Нарушение проведения болевых импульсов в спинном мозге (метамизол).

8) Тормозящее влияние на гемокоагуляцию (прежде всего на угнетение агрегации тромбоцитов), оказывается дополнительным, вторичным фактором противовоспалительного эффекта: уменьшение интенсивности свертывания в капиллярах воспаленных областей препятствует нарушению микроциркуляции [2].

### 1.3 Побочные эффекты НПВС

Побочное действие нестероидных противовоспалительных средств наблюдается часто, так как они широко применяются при различных патологических состояниях, причем нередко бесконтрольно в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств (головная боль, “зубная” боль и т.д.). При этом нередко не учитывается, что НПВС относятся к средствам с частыми побочными явлениями, в том числе серьезными. Так, амидопирин и анальгин во многих странах мира исключены из медицинского применения или резко ограничено их использование ввиду возможной канцерогенности: в желудочно-кишечном тракте происходит образование соединений амидопирина с нитрозаминами, обладающими канцерогенными свойствами. Клиническое применение анальгина должно быть резко ограничено или проводиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением ввиду большой частоты развития фатальной апластической анемии (или агранулоцитоза), молниеносных смертельных исходов, не связанных с аллергическими реакциями, необратимой анальгиновой нефропатии [4].

Наиболее частым осложнением для большинства НПВС является поражение желудочно-кишечного тракта в виде язвообразования. При этом, по данным эндоскопии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки образуются у больных артритом в 2-2,5 раза чаще, чем у здоровых лиц [4].

Основным негативным свойством всех НПВС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [4].

У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% - эрозии и язвы желудка, у 2-5% - кровотечения и перфорации.

В настоящее время выделен специфический синдром - НПВС-гастродуоденопатия. Он лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВС (большинство из них - органические кислоты) на слизистую, а, в основном, обусловлен системным действием препаратов. Поэтому гастротоксичность может иметь место при парентеральном или ректальном введении НПВС [4].

Повреждение чаще отмечается у женщин, локализуется преимущественно в антральном и препилорическом отделе желудка (эритема слизистой оболочки, эрозии, язвы, кровоизлияния). Между язвами, вызванными приёмом НПВС, и спонтанно возникшими (пептической язвенной болезнью) существует определённая разница. Во-первых, язвы, вызванные приёмом НПВС, чаще всего бывают бессимптомными (у 60% больных, особенно пожилых), и диагноз во многих случаях устанавливают при фиброгастродуоденоскопии. Во-вторых, слизистая оболочка желудка приспособляется к длительному воздействию кислот (НПВС), в связи с чем, после 2-8 недель приёма медикамента острота поражения несколько уменьшается. Ряд экспериментов показал, что наиболее опасными могут считаться первые недели приёма НПВС. Эндоскопическое обследование, проведённое у пациентов, применявших непрерывную терапию НПВС на протяжении 6 месяцев, показало, что только у 32% пациентов слизистая желудка остаётся в норме. У оставшихся 68% выявляются патологические изменения слизистой. Гистологически, слизистая вокруг язвы, вызванной НПВС, обычно нормальная или только слегка воспалена в отличие от хронического гастрита при типичных хронических язвах желудка [12].

Иногда первым проявлением НПВС-гастродуоденопатии оказываются угрожающие жизни кровотечения из желудочно-кишечного тракта [12].

Одной из главных причин поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) является влияние НПВС на синтез ПГ и простаглицлина, принимающих участие в регуляции желудочного кровообращения. ПГ-Е в СОЖ угнетает секрецию желудочного сока, уменьшает содержание в нем соляной кислоты и пепсина, уменьшая секрецию, стимулируемую пентагастрином. Подавляя образование ПГ путем блокирования ЦОГ, НПВС ведут к снижению рН желудочного сока, нарушению процессов образования защитных мукополисахаридов, снижению репаративной способности слизистой оболочки, увеличению отторжения эпителия СОЖ. Снижение синтеза ПГ приводит к уменьшению внутриклеточного цАМФ и энергообразования, вследствие чего нарушается микроциркуляция в СОЖ [12].

Наряду с этим тормозится ПГ - стимулируемый биосинтез фосфолипидов и гликолипидов, что уменьшает устойчивость СОЖ к действию кислотной агрессии [12].

Однако, только торможением синтеза ПГ в СОЖ нельзя объяснить гастротоксичность НПВС. Ингибирование ЦОГ в СОЖ может быть только предпосылкой формирования повреждений [12].

Механизм поражения СОЖ включает местное токсическое действие высоких доз окисляемой АСК или другие повреждения на клеточном уровне. АСК, диссоциируясь в обкладочных клетках, образует протоны, которые угнетают функцию митохондрий, необходимых для продукции АТФ, а протоны способствуют освобождению лизосомальных ферментов, которые приводят к аутолизу клеток [12].

Одной из причин поражения СОЖ могут быть снижение разности трансмукозного потенциала в желудке и повышение обратной диффузии ионов  $H^+$ , а в кислой среде - увеличение проницаемости апикальных мембран СОЖ. АСК даже в низких концентрациях вызывает дезорганизацию

желудочного сурфактанта. Считается также, что АСК вызывает нарушение плотности соединений между эпителиальными клетками в СОЖ и снижает ее барьерную функцию [12].

НПВС поражают гидрофобный слой на поверхности СОЖ, обедняют состав фосфолипидов, ингибируют секрецию компонентов желудочной слизи - гексозаминов, фукоз, мукополисахаридов. Под воздействием АСК разрушается гликопротеин поверхностного слоя СОЖ в теле желудка на 54%, в антральном отделе на 72%, тогда как повышение гликопротеинов связывают с началом заживления язвенного дефекта [12].

В механизме ulcerогенного действия НПВС определенную роль играет изменение перекисного окисления липидов. Образующиеся в результате токсического действия НПВС продукты свободно-радикального окисления принимают участие в поражении СОЖ, а также участвуют в разрушении мукополисахаридов. Парацетамол при передозировке способен вызвать тяжелые поражения печени, заключающиеся в повышении перекисного окисления липидов, повреждении микросомальных мембран печени, развитии центролобулярных некрозов [12].

Не исключено, что нарушение целостности СОЖ связано не только с влиянием НПВС на синтез ПГ, но также с уменьшением синтеза лейкотриенов в связи с угнетением ЛОГ, что в свою очередь приводит к уменьшению количества слизи, обладающей гастропротективными свойствами [13].

Основными факторами риска развития НПВС-гастропатии считают следующие: возраст старше 65 лет, курение, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопутствующий приём глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, приём больших доз или одновременный приём двух или более препаратов этой группы [13].

### 1.3.1 Взаимосвязь побочных эффектов НПВС с их фармакологическими свойствами

Частота и выраженность основных побочных эффектов НПВС напрямую зависит от селективности действия на изоферменты циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [12].

Подавление активности ЦОГ даёт противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффект. Изофермент ЦОГ-1 присутствует практически во всех органах [13] и является тем изоферментом, который работает не только в условиях воспаления, но и обеспечивает правильный ход обычных физиологических процессов – синтеза защитной слизи желудка, некоторых этапов кроветворения, фильтрации и реабсорбции в почках.

Изофермент ЦОГ-2 в высоких концентрациях присутствует в головном мозге, костях, органах женской половой системы и почках [14]. Образование этого изофермента сильно активируется в условиях воспаления. Считается, что именно ЦОГ-2 участвует в синтезе провоспалительных простагландинов, которые модулируют действие медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), обеспечивают болевую импульсацию из очага воспаления, участвуют в управлении центром тепловой регуляции. Высокая активность ЦОГ-2 наблюдается так же в раковых клетках и атеросклеротических бляшках, где фермент соответственно тормозит естественные процессы апоптоза и способствует атерогенезу [15].

Одновременное угнетение ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под воздействием неселективных НПВС способствует развитию побочных эффектов, связанных с угнетением физиологической роли ЦОГ [16], прежде всего, гастропатий (эрозий и язв желудка), что особенно актуально в случае необходимости регулярного и длительного приёма НПВС. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) были разработаны с целью снижения риска

подобных осложнений, однако в дальнейшем продемонстрировали способность повышать частоту сердечнососудистых осложнений.

В отличие от коксибов, умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (например, мелоксикам) сохраняют способность ингибировать ЦОГ-1, что обеспечивает высокую активность при воспалении и более хорошую переносимость в сравнении с «традиционными» НПВС [17].

### 1.3.2 Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

В структуре побочных реакций у препаратов группы НПВС доминирует гастроэнтеральная патология [18]. Ульцерогенное действие НПВС (т. е. способность вызывать язвы) осуществляется двумя путями. Во-первых, большинство НПВС являются слабыми кислотами, поэтому могут напрямую воздействовать химически на стенку желудка. При длительном приёме НПВС вызывают снижение уровня гастропротекторных простагландинов (ПГ), в частности, ПГЕ<sub>2</sub>, вследствие ингибирования ЦОГ-1. Это ведёт к снижению на стенке желудка количества защитной слизи – механического препятствия, защищающего слизистую от агрессивного желудочного содержимого. В итоге развиваются эрозии слизистой оболочки желудка, а при прогрессировании процесса образуется язвенный дефект [19].

Наиболее часто гастропатии наблюдаются при лечении неселективными ингибиторами ЦОГ (т. е. «традиционными» НПВС), поскольку именно эти препараты сильно угнетают ЦОГ-1, а значит, и синтез защитной слизи желудка. Поражение двенадцатиперстной кишки наблюдается, по данным эндоскопических исследований, в 2-3 раза реже [19].

Важной клинической особенностью таких эрозий и язв является возможность их бессимптомного течения вплоть до развития перфорации и большого кровотечения, что объясняется обезболивающим действием НПВС. Значительная часть эрозий и язв, согласно эндоскопическим исследованиям, в дальнейшем спонтанно рубцуется и не приводит к тяжёлым осложнениям [18].

Следует помнить, что фактором риска развития гастропатий, как, собственно, и других НПВС-ассоциированных осложнений, является пожилой возраст. К другим факторам риска относится отягощенный

язвенный анамнез, почечная и печеночная недостаточность, сопутствующий приём глюкокортикостероидов, селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина, блокаторов кальциевых каналов, а также нескольких НПВС одновременно [19].

### 1.3.3 Влияние на сердечнососудистую систему

При применении НПВС может наблюдаться повышение артериального давления (АД), что является следствием угнетения ЦОГ в почках, что способствует задержке натрия и воды в организме. Изменения АД обычно выражены очень слабо, особенно если пациент получает антигипертензивные препараты, хотя может потребоваться изменение доз последних в сторону увеличения [20].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) могут способствовать развитию гиперкоагуляции, а в исследованиях с участием этих препаратов было показано некоторое увеличение частоты тромботических осложнений (в первую очередь, инфарктов миокарда). Вероятно, причиной является отсутствие у коксибов способности блокировать ЦОГ-1, т. е. свойств антиагреганта [22]. К сегодняшнему дню опубликовано много противоречивых данных относительно риска сердечно-сосудистой осложнений на фоне приёма коксибов, однако убедительных доказательств их безопасности не получено [21].

### 1.3.4 Осложнения со стороны крови

При длительном приёме НПВС повышается риск гематологических осложнений, таких как лейкопения и агранулоцитоз, тромбоцитопения. Особенно опасно развитие агранулоцитоза, летальность в результате которого достигает 10-30 % [23].

Клиническая картина агранулоцитоза проявляется общей слабостью, повышением температуры, головной болью и иногда напоминает анафилактический шок. Однако в дальнейшем может развиваться некроз

слизистой оболочки полости рта, поражение перианальной зоны и влагалища. В запущенных случаях костный мозг становится апластичным. После отмены препарата и соответствующей корригирующей терапии агранулоцитоз претерпевает обратное развитие, восстанавливается нормальная картина крови [23].

Производные салициловой кислоты, вне зависимости от наличия дефекта слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, способны повышать кровоточивость слизистой кишечника, что ведёт к суточной микрокровопотере в пределах нескольких миллилитров и может стать причиной вторичной железодефицитной анемии. Антиагрегантная активность ацетилсалициловой кислоты продолжается более 7 дней после однократного приёма среднетерапевтической дозы; препарат обладает так же и слабо выраженными свойствами антикоагулянта, нарушая в печени активацию II, VII, IX и X факторов свёртывания крови. Ацетилсалициловая кислота значительно повышает риск кровотечений при выполнении хирургических вмешательств (в т. ч. в стоматологии) [23].

#### 1.3.5 Осложнения со стороны дыхательной системы

При применении НПВС может развиваться синдром Видаля или «аспириновая» астма [15, 25], которая является результатом преимущественного синтеза лейкотриенов и тромбоксана A<sub>2</sub> – мощных бронхоконстрикторов – из арахидоновой кислоты. Реакция проявляется тяжёлым приступом удушья, цианозом кожных покровов и может привести к токсико-аллергическому отёку лёгких. Развитию «аспириновой» астмы способствует наличие полипоза слизистой оболочки носа, хронического ринита, гайморита и других заболеваний ЛОР-органов [24].

#### 1.3.6 Воздействие НПВС на функцию печени и почек

Лекарственно-обусловленный гепатит, как правило, возникает редко и при длительном приёме НПВС. Механизм повреждения гепатоцитов сложен

и связан с активацией хемооксигеназы-1 и работой системы цитохрома P450 [25]. Результаты проведённых экспериментов говорят о том, что токсическое влияние НПВС на гепатоциты может быть связано с повреждением митохондрий, которые перестают эффективно обеспечивать энергоёмкие процессы [26].

Помимо влияния на фильтрацию, описанного выше, длительный приём НПВС может привести к повышению уровня креатинина и гиперкалиемии. В большинстве случаев эти изменения носят обратимый характер, однако иногда требуется регулярный мониторинг уровня креатинина и калия в крови [27].

НПВС-индуцированная патология паренхимы почек наблюдается довольно редко, однако является серьёзной в плане прогноза [28]. Морфологически поражения подразделяют на тубулярный некроз, острый тубуло-интерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит, которые развиваются, как правило, у ослабленных больных пожилого возраста на фоне гиповолемии, а также при наличии токсического повреждения почек в анамнезе или приёме двух и более нефротоксичных препаратов одновременно [29,30].

#### 1.4 Ксенобиотики-пролекарства

Под ксенобиотиками понимают соединения, которые не участвуют в таких функциях организма, как выработка энергии и многие иные физиологически важнейшие процессы.

Основные категории ксенобиотиков:

- 1) лекарственные средства;
- 2) компоненты пищевых продуктов;

- 3) различные химические соединения, поступающие в организм из окружающей среды, такие как промышленные отходы, продукты агрохимического использования и др.;
- 4) загрязняющие вещества, производимые путем микробного заражения;
- 5) вещества, образующиеся путем трансформации природных соединений [9].

#### 1.5 Биотрансформация ксенобиотиков

Лекарства, поступившие в организм, подвергаются следующим превращениям:

- 1) всасывание;
- 2) связывание с молекулами белка и транспортировка кровью;
- 3) взаимодействие с рецепторами;
- 4) распределение в тканях;
- 5) метаболизм и выведение из организма [8].

#### 1.5 Механизмы биотрансформации ксенобиотиков

Химическая модификация для обезвреживания большинства ксенобиотиков протекает в 2 фазы. В процессе этой группы последовательных реакций ксенобиотики приобретают более гидрофильные свойства и выделяются с мочой. Вещества, с большой молекулярной массой (>300 кД) или имеющие более гидрофобные свойства, чаще всего выводятся с жёлчью в кишечник и затем удаляются с фекалиями [18].

Практически любой ксенобиотик может быть модифицирован системой обезвреживания, которая включает в себя множество разнообразных ферментов [19].

Микросомальные ферменты катализируют реакции С-гидроксилирования, N-гидроксилирования, О-, N-, S-дезалкилирования, окислительного дезаминирования, сульфоокисления и эпоксидирования. Система микросомального окисления (монооксигеназного окисления)

локализована практически всех тканей мембранах ЭР. При выделении ЭР из клеток мембрана распадается на части, каждая из частей образует замкнутый пузырёк - микросому, отсюда и название - микросомальное окисление. Первую фазу обезвреживания большинства гидрофобных веществ обеспечивает именно эта система [18,19].

Основной направленностью процесса биотрансформации является превращение ЛВ. Биотрансформация липофильных ЛВ чаще всего проходит под действием ферментов печени, которые локализованы в мембране эндоплазматического ретикулума гепатоцитов [19].

Многие ЛВ под влиянием микросомальной системы ферментов, известных как оксидазы смешанных функций, или монооксигеназы подвергаются окислению в печени. Основными компонентами данной системы являются цитохромы Р450 редуктаза и Р450 гемопротеин, которые связывают молекулу ЛВ и кислород в своем активном центре. Данная реакция протекает при участии ко-фактора НАДФН. В результате чего происходит присоединение одного атома кислорода к субстрату (лекарственному веществу) с образованием гидроксильной группы (реакция гидроксилирования) [19].

Биологический смысл биотрансформации ЛС: создание субстрата, удобного для последующей утилизации (в качестве энергетического или пластического материала) или в ускорении выведения ЛС из организма [18].

Выделяют две фазы метаболических реакций ЛС:

- 1) Метаболическая трансформация (несинтетические реакции, фаза 1) - превращение веществ за счет микросомального и немикросомального окисления, восстановления и гидролиза
- 2) конъюгация (синтетические реакции, фаза 2) - биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному

веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений [18,19].

Влияние биотрансформации на фармакологическую активность ЛС:

- 1) чаще всего метаболиты биотрансформации не обладают фармакологической активностью или их активность снижена по сравнению с исходным веществом
- 2) в некоторых случаях метаболиты могут сохранять активность и даже превосходить по активности исходное
- 3) иногда в ходе биотрансформации образуются токсичные вещества (метаболиты изониазида, лидокаина)
- 4) иногда в ходе биотрансформации образуются метаболиты с противоположными фармакологическими свойствами (метаболиты неселективных агонистов  $\beta_2$ - адренорецепторов обладают свойствами блокаторов этих рецепторов)
- 5) ряд веществ является пролекарствами, которые исходно не дают фармакологических эффектов, но в ходе биотрансформации преобразуются в БАВ [8].

## 1.6 Пролекарства

Пролекарство (prodrug) (термин был впервые введен А. Albert в 1951 г. [5]. Однако задолго до этого в 1886 г. попытка направленного конструирования такого ЛВ была успешно осуществлена немецким биохимиком Ненцки, который справедливо предположил, что при объединении в одной молекуле остатка салициловой кислоты и фенола вновь образованное соединение способно распадаться в организме на исходные компоненты и оказывать противовоспалительное и антисептическое действие. В результате был синтезирован фенилсалицилат (салол) [7].

Пролекарство представляет собой соединение с видоизмененным, по сравнению с основным лекарственным средством химическим строением,

способное в организме под влиянием ферментов или спонтанно превращаться в активное лекарство. Создание пролекарств направлено на преодоление определенных недостатков «родительского» препарата (низкая растворимость в воде, токсичность, неприятный вкус или запах), повышение специфичности воздействия, изменение фармакологических характеристик препарата (абсорбции, распределения), получение препаратов пролонгированного действия [7].

Пролекарства условно можно разделить на два основных типа:

- 1) пролекарства, напрямую или через спейсер связанные ферментативно гидролизуемой связью с какимлибо носителем (carrier-linked prodrug);
- 2) пролекарства, являющиеся биопредшественниками (bioprecursor) активных соединений (в этом случае для получения активного препарата из пролекарства необходима некая биотрансформация самой молекулы пролекарства) [6].

В случае пролекарств первого типа существенную роль играет выбор «носителя» (carrier), а также типа связи между носителем и активным началом пролекарства, который обуславливается имеющейся информацией о мишени пролекарства. Пролекарства второго типа создают на основе данных о путях метаболизма лекарственного препарата в организме [6].

## 1.6 Фармакокинетика

Фармакокинетика (ФК; от греч. «pharmakon» - лекарство и «kinetikos» - относящийся к движению) - наука о процессах, происходящих в живом организме с фармакологически активными веществами. Необходимость выделения ФК в самостоятельную дисциплину следует из определения фармакологии как науки о взаимодействии лекарственных средств (ЛС) с живыми организмами, подразумевающей как действие ЛС на организм (фармакодинамический фактор), так и действие организма на ЛС (фармакокинетический фактор) [10].

Методическая основа ФК - количественный анализ и математическое моделирование кинетики изменения концентраций ЛС в биосредах организма, создание аналитических методов измерения микро- и нанограммовых концентраций ЛС и продуктов их биотрансформации (метаболизма) в сложных многокомпонентных биосредах и выделениях животных и человека. Первые исследования ФК относят к 1919-1924 гг., теоретические разработки – к 1930 г., монографии – к 1949-1963 гг., проблемный обзор на английском языке – к 1961 г., на русском – к 1967 г. В настоящее время публикации по ФК исчисляются десятками тысяч, а по темпам и объемам публикаций ФК опережает все дисциплины, связанные с созданием, испытанием и применением ЛС [10].

#### 1.5.1 Предмет исследования ФК.

Процессы, происходящие с ЛС в организме, делят на категории по степени сложности. Скорость и обратимость взаимодействий молекул ЛС и организма определяются химическими связями, прочность которых убывает в ряду: ковалентные, ионные, ион-дипольные, диполь-дипольные, водородные, гидрофобные, вандер-ваальсовы. Необратимость взаимодействий и цитотоксичность характерны в основном для ковалентных связей [11].

Из простых взаимодействий молекул ЛС и организма состоят сложные - поступление ЛС в кровь из места введения, распределение по органам и тканям, биотрансформация до активных и/или индифферентных метаболитов и экскреция с выделениями. Их кинетика составляет предмет исследования фундаментального направления ФК, цель которого - выяснение природы взаимодействий ЛС, а задачи – поиск зависимости от свойств ЛС и организма. Достижение цели должно привести к прогнозу картины поведения ЛС в организме. В результате исследований появилась возможность решения прикладных задач, связанных с избирательностью действия, управлением ФК при лечении или экстремальных ситуациях

(например, детоксикация), созданием оптимальных по эффективности и безопасности ЛС и лекарственных форм (ЛФ) этих ЛС [11].

Для обработки и интерпретации данных ФК применяют методы математического моделирования, начиная с выбора структурной схемы моделируемого явления на уровне упрощения реальной системы. В частевых моделях схему «организм/лекарство» рассматривают как совокупность абстрактных частей или камер, между которыми и внутри которых происходят процессы распределения, превращения (метаболизма) и выведения ЛС [11].

## 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Индометил

Объект исследования - противовоспалительное средство, представляющее собой ковалентно связанные индометацин и ментол.

### 2.2 Каррагинан

Каррагинаны (Carrageenan, Carrageenan and its Na, K and NH<sub>4</sub> salts, каррагинан, натриевая соль каррагинана, калиевая соль каррагинана, аммонийная соль каррагинана, E407) — загуститель, гелеобразователь.

Каррагинан — природный загуститель, получаемый при переработке красных морских водорослей Rhodophyceae. В промышленности используется как консервант E407. В больших дозах каррагинаны вызывают воспаление [45].

### 2.2 Гепарин

Гепарин (от др.-греч. ἥπαρ — печень) — кислый серосодержащий гликозаминогликан; впервые выделен из печени. В клинической практике известен как прямой антикоагулянт, то есть как вещество, препятствующее свёртыванию крови. Применяется для профилактики и терапии тромбоэмболических заболеваний, при операциях на сердце и кровеносных сосудах, для поддержания жидкого состояния крови в аппаратах искусственного кровообращения и гемодиализа, а также для предотвращения свертывания крови при лабораторных исследованиях. Синтезируется в тучных клетках, скопления которых находятся в органах животных, особенно в печени, лёгких, стенках сосудов [45].

## 2.3 Карбоксиметилцеллюлоза

Натрийкарбоксиметилцеллюлоза (пищевая добавка E466) - бесцветное аморфное вещество, слабая кислота, по своей химической природе представляет собой высокополимерный ионный электролит. Карбоксиметилцеллюлоза получается в результате реакции монохлоруксусной кислоты с алкилцеллюлозой, которую, в свою очередь, получают из целлюлозы и каустической соды. Карбоксиметилцеллюлоза может быть генетически модифицирована. Она хорошо растворяется в воде, не имеет запаха и совсем не ядовита. Карбоксиметилцеллюлоза абсолютно не подвержена распаду при воздействии яркого света, не растворяется в растительных и животных маслах [31].

## 2.4 Лабораторные животные

Исследования фармакокинетики проводятся на здоровых, бодрствующих или наркотизированных, животных одного пола, масса тела которых отличается от нормального значения для соответствующего возраста не более чем на 10%. В качестве экспериментальных моделей применялись крысы стока CD [31].

## 2.6 Биологический материал

Важнейшим элементом фармакокинетического изучения фармакологического средства является исследование динамики изменения его концентрации в крови, поэтому плазма (или сыворотка) крови или цельная кровь рассматриваются в качестве основного вида биоматериала [31].

## 2.7 Пути введения фармакологического средства

Пути введения: Фармакокинетику фармакологического средства необходимо исследовать при тех способах введения, которые предполагается рекомендовать для КИ.

В данной работе объект исследования вводился внутривенно. При этом даже в тех случаях, когда фармакологическое средство предполагается применять только внесосудистым путем, следует изучать фармакокинетику также при внутривенном введении фармакологического средства, если это позволяет его растворимость. Такие данные необходимы для оценки системных фармакокинетических параметров, а также абсолютной биодоступности препарата [31].

## 2.8 Плетизмометрия

Цифровой плетизмометр представляет собой микроконтролируемый измеритель объема, предназначенный для точного измерения объема лапы животного. Тест предназначен для оценки реакции животных на воспаление (экспериментально индуцированное) и для тестирования потенциальных противовоспалительных и противоотечных фармакологических средств.

Водоизмещение, возникающее при погружении лапы животного в измерительную емкость отражено во второй емкости, вызывая изменение объема (разрешение 0,01 мл) . Текущее значение отображается на цифровом дисплее до начала нового эксперимента. Блок управления может быть обнулен между последовательными экспериментами нажатием кнопки сброса, чтобы избежать ошибок, возникающих из-за взаимодействия воды с лапой животного [31].

### 3 РАСЧЕТЫ И АНАЛИТИКА

#### 3.1 Подготовка животных.

Для проведения эксперимента было отобрано 10 самок крыс, масса тела которых внутри групп не отличалось от средней более чем на 10 %. За сутки животные лишались корма. Эксперимент проводился в лаборатории без громких звуков и других факторов, способных стрессировать животное [31].

#### 3.2 Исследование фармакокинетики противовоспалительного препарата индометил.

- 1) Контрольной группе (5 особей) внутривенно вводилась КМЦ (носитель);
- 2) Другим 5 особям вводили объект исследования в дозе 210 мг/кг;
- 3) Через 30 минут после введения производился забор крови в гепаринизированную посуду;
- 4) Кровь центрифугировали при 3000 об/мин 5 мин;
- 5) Плазму крови помещали в жидкий азот, чтобы остановить метаболизм;
- 6) Через 1 час после введения объекта исследования в левую лапу был введен физиологический раствор в объеме 0,1 мл, а в правую лапу 2 % раствор каррагинана в том же объеме для индукции отека;
- 7) Через 120 минут после начала эксперимента снова производили забор крови;
- 8) Кровь центрифугировали при 3000 об/мин 5 мин;
- 9) Плазму крови помещали в жидкий азот, чтобы остановить метаболизм;

- 10) Проводили плетизмометрию через 4 и 5 часов после начала эксперимента;
- 11) Животных оставляли на сутки без еды, затем проводили некропсию;
- 12) По прошествии суток после введения объекта исследования слизистая оболочка желудков животных анализировалась на наличие эрозий и язв с помощью бинокулярного микроскопа.

### 3.3 Проведение плетизмометрии

Проведение плетизмометрического исследования было регламентировано разработанной на предприятии СОП. У каждого животного поочередно трижды замерялся объем каждой лапы (контрольной и опытной). Данные объема лап (в мл) заносились в таблицу с расчетом средних значений и Т-критерия Стьюдента

## 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Фармакокинетический профиль индометилла

Контрольные точки эксперимента представлены в таблице 4.1

Таблица 4.1 - Временные точки забора биологического материала

| № крысы | Время введения | 30 мин | 60 мин | 120 мин | 240 мин |
|---------|----------------|--------|--------|---------|---------|
| 1       | 10:00          | 10:30  | 11:00  | 12:00   | 14:00   |
| 2       | 10:10          | 10:40  | 11:10  | 12:10   | 14:10   |
| 3       | 10:20          | 10:50  | 11:20  | 12:20   | 14:20   |

В пробах плазмы крови хроматографически было измерено содержание объекта исследования и его метаболита. На основе полученных результатов был построен фармакокинетический профиль объекта исследования и его метаболита.

Полученные цифровые значения концентраций представлены в таблицах 4.2 — 4.4.

Таблица 4.2 - Животное 1

| время,<br>ч. | S, АУ*мкл |       | С, мкг/мл |       |
|--------------|-----------|-------|-----------|-------|
|              | ИМН       | ИМЛ   | ИМН       | ИМЛ   |
|              | 25 мг/кг  |       |           |       |
| 0,5          | 2,991     | 0,126 |           |       |
| 1            | 0,083     | 0,376 | 1,560     | 8,907 |
| 2            | 0,020     | 0,374 | 0,925     | 8,860 |
| 4            | 0,048     | 0,354 | 1,207     | 8,385 |
| 24           | 0,000     | 0,313 | 0,000     | 7,411 |

Таблица 4.3 - Животное 2

| время,<br>ч. | S, АУ*мкл |       | C, мкг/мл |       |
|--------------|-----------|-------|-----------|-------|
|              | ИМН       | ИМЛ   | ИМН       | ИМЛ   |
|              | 25 мг/кг  |       |           |       |
| 0,5          | 0,054     | 0,396 | 1,268     | 9,382 |
| 1            | 0,030     | 0,368 | 1,026     | 8,717 |
| 2            | 0,031     | 0,386 | 1,036     | 9,145 |
| 4            | 0,036     | 0,369 | 1,087     | 8,741 |
| 24           | 0,009     | 0,334 | 0,815     | 7,910 |

Таблица 4.4 - Животное 3

| время,<br>ч. | S, АУ*мкл |       | C, мкг/мл |       |
|--------------|-----------|-------|-----------|-------|
|              | ИМН       | ИМЛ   | ИМН       | ИМЛ   |
|              | 25 мг/кг  |       |           |       |
| 0,5          | 0,039     | 0,346 | 1,117     | 8,195 |
| 1            | 0,012     | 0,382 | 0,845     | 9,050 |
| 2            | 0,022     | 0,358 | 0,946     | 8,480 |
| 4            | 0,022     | 0,363 | 0,946     | 8,599 |
| 24           | 0,006     | 0,330 | 0,784     | 7,815 |

Исходя из данных таблиц 4.2 — 4.4 строился усредненный фармакокинетический профиль Рис.3

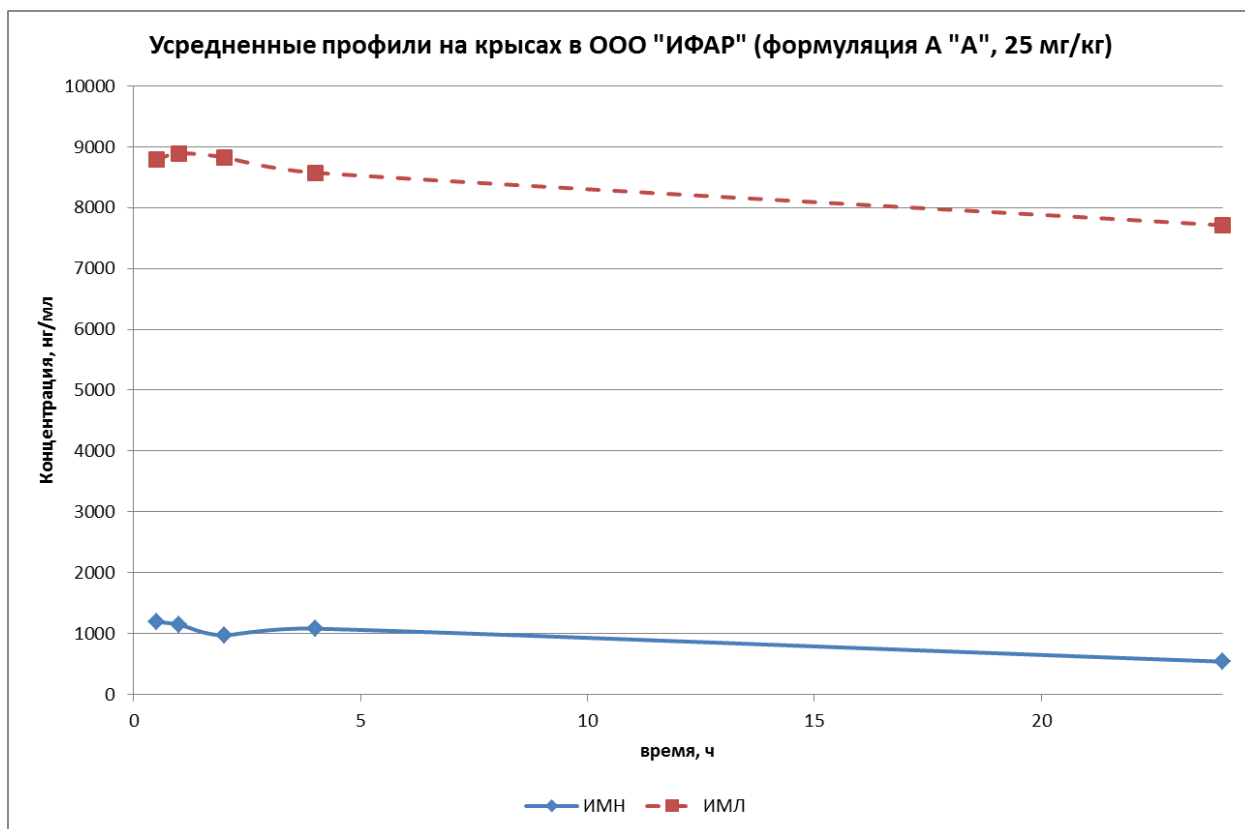


Рисунок 2 - Фармакокинетический профиль ИМЛ

#### 4.2 Результаты плетизмометрии

В таблицах (4.5-4.6) рассматриваются результаты плетизмометрии при однократном введении 2 % каррагинана по 2,0 мл, через 3 и 4 часа соответственно.

Таблица 4.5 – Результаты плетизмометрического исследования через 3 часа после введения каррагинана

|          | № животного | 1 замер | 2 замер | 3 замер | Среднее значение | 1 замер | 2 замер | 3 замер |      | разница | ср знач |
|----------|-------------|---------|---------|---------|------------------|---------|---------|---------|------|---------|---------|
| контроль | 1           | 0,71    | 0,95    | 0,81    | 0,83             | 1,41    | 1,65    | 1,5     | 1,52 | 0,69    | 0,72    |
|          | 2           | 0,85    | 0,96    | 1,02    | 0,94             | 1,62    | 1,46    | 1,52    | 1,53 | 0,59    |         |
|          | 3           | 0,81    | 0,8     | 0,86    | 0,83             | 1,27    | 1,38    | 1,4     | 1,35 | 0,53    |         |
|          | 4           | 0,86    | 0,93    | 0,91    | 0,9              | 1,71    | 1,9     | 1,86    | 1,83 | 0,93    |         |
|          | 5           | 0,93    | 1,05    | 1,09    | 1,03             | 1,9     | 1,83    | 1,89    | 1,87 | 0,85    |         |

|              |   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 210<br>мг/кг | 1 | 1,03 | 1,07 | 1,19 | 1,09 | 1,15 | 1,22 | 1,3  | 1,23 | 0,13 | 0,32 |
|              | 2 | 0,85 | 0,97 | 0,98 | 0,93 | 1,37 | 1,22 | 1,23 | 1,27 | 0,34 |      |
|              | 3 | 0,82 | 0,91 | 0,82 | 0,85 | 1,1  | 1,08 | 1,11 | 1,09 | 0,25 |      |
|              | 4 | 0,93 | 0,99 | 0,96 | 0,96 | 1,41 | 1,27 | 1,32 | 1,33 | 0,37 |      |
|              | 5 | 0,85 | 1,0  | 0,91 | 0,92 | 1,32 | 1,46 | 1,4  | 1,39 | 0,47 |      |

Таблица 4.6 – Результаты плетизмометрического исследования через 4 часа после введения каррагинана

|              |             | контрольная лапа, мл |         |         | ср. знач | опытная лапа, мл |         |         | ср. знач |         |         |
|--------------|-------------|----------------------|---------|---------|----------|------------------|---------|---------|----------|---------|---------|
|              | № животного | 1 замер              | 2 замер | 3 замер |          | 1 замер          | 2 замер | 3 замер |          | разница | ср знач |
| контроль     | 1           | 0,96                 | 0,98    | 0,92    | 0,95     | 1,4              | 1,57    | 1,62    | 1,53     | 0,57    | 0,79    |
|              | 2           | 0,85                 | 0,81    | 0,93    | 0,86     | 1,72             | 1,74    | 1,74    | 1,73     | 0,87    |         |
|              | 3           | 0,86                 | 0,97    | 0,84    | 0,89     | 1,56             | 1,83    | 1,75    | 1,72     | 0,83    |         |
|              | 4           | 0,94                 | 1,01    | 1,01    | 0,98     | 1,79             | 1,62    | 1,87    | 1,76     | 0,77    |         |
|              | 5           | 0,95                 | 1       | 0,98    | 0,97     | 1,89             | 2,04    | 1,84    | 1,93     | 0,95    |         |
| 210<br>мг/кг | 1           | 0,76                 | 0,83    | 0,9     | 0,83     | 1,22             | 1,27    | 1,23    | 1,24     | 0,41    | 0,46    |
|              | 2           | 0,98                 | 1,03    | 0,95    | 0,98     | 1,42             | 1,35    | 1,32    | 1,36     | 0,37    |         |
|              | 3           | 1,01                 | 1,01    | 0,97    | 0,99     | 1,41             | 1,27    | 1,23    | 1,31     | 0,31    |         |
|              | 4           | 0,84                 | 0,94    | 0,91    | 0,89     | 1,48             | 1,42    | 1,43    | 1,44     | 0,55    |         |
|              | 5           | 0,85                 | 0,95    | 0,91    | 0,90     | 1,56             | 1,5     | 1,58    | 1,55     | 0,64    |         |

Так как среднее значение контрольной лапы превышает практически в два раза значение опытной можно сделать вывод, что ИМЛ проявляет противовоспалительную активность как через три часа после введения, так и через четыре часа.

#### 4.3 Результаты некропсии

Результаты некропсии через сутки после введения объекта исследования: У всех животных слизистая бледно-розового цвета, складчатая, без эрозий и язв. В желудочно-кишечном содержимом вещество отсутствовало.

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

Студенту:

| Группа | ФИО                           |
|--------|-------------------------------|
| 4ДМ41  | Сизиковой Виктории Васильевне |

| Институт            | ИФВТ    | Кафедра                   | БИОХ          |
|---------------------|---------|---------------------------|---------------|
| Уровень образования | Магистр | Направление/специальность | Биотехнология |

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

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих | При проведении исследования используется база лаборатории ИФАР; в исследовании задействованы 2 человека: студент-исполнитель и научный руководитель. |
| 2. Нормы и нормативы расходования ресурсов                                                                                           | В соответствии с ГОСТ 14.322-83 «Нормирование расхода материалов» и ГОСТ Р 51541-99 «Энергосбережение. Энергетическая эффективность»                 |

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

|                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ                                                     | Инициация научного исследования (Определение концепции проекта, Потенциальные потребители результатов исследования анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения, Оценка готовности научно-исследовательского проекта к коммерциализации, SWOT анализ |
| 2. Разработка устава научно-технического проекта                                                            | Разработка устава не требуется                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок | -Планирование научного исследования (организационная структура проекта, определение трудоемкости выполнения работ, разработка графика проведения НИ, контрольные события научного исследования)<br>- Формирование бюджета научного исследования                                                    |
| 4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности                                           | Оценка сравнительной эффективности исследования                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):**

1. Сегментирование рынка
2. Матрица SWOT
3. График проведения НИ
1. Бюджет НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

**Задание выдал консультант:**

| Должность | ФИО                         | Ученая степень, звание | Подпись                                                                               | Дата       |
|-----------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Ассистент | Грахова Елена Александровна |                        |  | 29.04.2016 |

**Задание принял к исполнению студент:**

| Группа | ФИО                          | Подпись | Дата |
|--------|------------------------------|---------|------|
| 4ДМ41  | Сизикова Виктория Васильевна |         |      |

## 5 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

Целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» в работе «Фармакокинетическое исследование инновационного противовоспалительного лекарственного средства» является определение ресурсной эффективности данного проекта, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

Для этого были поставлены следующие задачи:

- 1) Проведение предпроектного анализа;
- 2) Планирование научно-исследовательских работ;
- 3) Расчет бюджета научного исследования;
- 4) Определение ресурсной, финансовой, бюджетной и экономической эффективности исследования.

### 5.1 Инициация научного исследования (НИ)

Данное научное исследование направлено на изучение фармакокинетических параметров инновационной фармакологической субстанции противовоспалительного действия.

#### 5.1.1 Цели и результат проекта магистерской работы

Таблица 5.1 - Цели и результат проекта

|                               |                                                                                         |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Цели проекта:                 | Построение фармакокинетического профиля инновационной противовоспалительной субстанции. |
| Ожидаемые результаты проекта: | Изучение фармакокинетических параметров инновационной противовоспалительной             |

|                                      |                                                                                                                   |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | фармакологической субстанции                                                                                      |
| Критерии приемки результата проекта: | Предоставление методики выполнения эксперимента, своевременное предоставление результатов и выводов исследования. |
| Требования к результату проекта:     | Требование:                                                                                                       |
|                                      | Доказать то, что препарат обладает противовоспалительным свойством, не вызывая при этом эрозий и язв.             |

Таблица 5.2 - Заинтересованные стороны научного исследования

|                                                |                                                                                    |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Заинтересованные стороны научного исследования | Ожидания заинтересованных сторон                                                   |
| ООО«Артлайф»                                   | Исследование фармакокинетических параметров инновационного лекарственного средства |
| Руководитель                                   | Получение объективных данных                                                       |
| Исполнитель                                    | Своевременное выполнение проекта                                                   |
| «ИФАР»                                         | Подтверждение противовоспалительной активности препарата, безопасности препарата.  |

К выполнению научного исследования привлечены:

- Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

- Аккредитованный центр доклинических и клинических исследований лекарств Сколково «ИФАР»;

#### 5.1.2 Определение потенциальных потребителей результатов исследования

Потребителем результатов исследования являются научно-исследовательская лаборатория «Артлайф», ведущая разработки в области лечения противовоспалительных заболеваний. А так же лаборатории, занимающиеся исследованиями в данных отраслях, интересуются наиболее эффективными методами получения препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами. Препарат также должен быть безвреден для окружающей среды и организма на всех стадиях процесса получения. Немаловажным фактором является стоимость разработки. Безусловно, привлекательными для лабораторий и предприятий будут противовоспалительные препараты не только с хорошими физико-химическими свойствами, но и с низкой ценой.

Основные предполагаемые потенциальные конкуренты, производящие это лаборатории занимающиеся доклиническими испытаниями.

На основе карты сегментирования можно сделать следующие выводы: противовоспалительные препараты пользуются большим спросом.

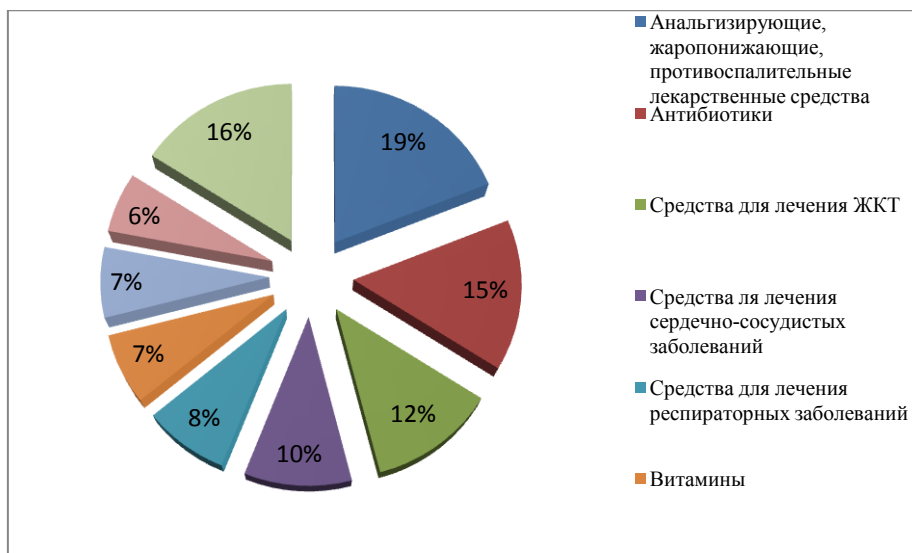


Рисунок 1 - Карта сегментирования рынка по глс

На основе карты сегментирования можно сделать следующие выводы: противовоспалительные препараты пользуются большим спросом, в сравнении с другими ГЛС.

### 5.1.3 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта [32].

Таблица 5.3 - Матрица SWOT

|  | Сильные стороны научно-исследовательского проекта:              | Слабые стороны научно-исследовательского проекта: |
|--|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|  | С1. Заявленная экономичность и ресурсоэффективность технологии. | Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки      |
|  |                                                                 | Сл2. Отсутствие                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>C2. Экологичность процесса.</p> <p>C3. Простота технологии</p> <p>C4. Минимальное количество отходов производства</p> <p>C5. Наличие бюджетного финансирования.</p> | <p>необходимых условий и оборудования для проведения испытания опытного образца</p> <p>Сл.3. Большой срок поставок материалов и комплектующих, используемые при проведении научного исследования</p> |
| <p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>В2. Использование инфраструктуры научного центра ИФАР</p> <p>В3. Появление дополнительного спроса на новый продукт</p> <p>В4. Использование разработки в промышленных масштабах</p> | <p>B1C5</p> <p>B2C1C3C4C5</p> <p>B3C1C3</p> <p>B4C1C2C3C4C5</p>                                                                                                        | <p>B1Сл1Сл2</p> <p>B2Сл1Сл3</p> <p>B3Сл1Сл2Сл3</p> <p>B4Сл1Сл2Сл3</p> <p>B5Сл3</p>                                                                                                                   |

|                                                                                |                      |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| В5. Повышение стоимости конкурентных разработок                                |                      |                            |
| Угрозы:                                                                        | У1С2С3С4С5           | У1Сл2Сл3                   |
| У1. Конкуренция имеющихся технологий производства                              | У2С1С2С3С4С5<br>У3С4 | У2Сл1Сл2Сл3<br>У3Сл1Сл2Сл3 |
| У2. Ограничение возможности вхождения на российский рынок                      | У4С1С2С3<br>У5С1С2   | У4Сл2Сл3<br>У5Сл1Сл2Сл3    |
| У3. Введения дополнительных требований к сертификации продукции                |                      |                            |
| У4. Несвоевременное финансовое обеспечение исследования со стороны государства |                      |                            |

Таблица 5.4 - Интерактивная матрица проекта

| Сильные стороны проекта |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Возможности проекта     |    | С1 | С2 | С3 | С4 | С5 |
|                         | В1 | 0  | 0  | 0  | +  | +  |
|                         | В2 | +  | 0  | +  | +  | +  |

|  |    |   |   |   |   |   |
|--|----|---|---|---|---|---|
|  | B3 | + | + | + | 0 | 0 |
|  | B4 | + | + | + | + | - |
|  | B5 | + | + | + | + | + |

Таблица 5.5 - Интерактивная матрица проекта

|                        |    |     |     |     |
|------------------------|----|-----|-----|-----|
| Возможности<br>проекта |    | Сл1 | Сл2 | Сл3 |
|                        | B1 | +   | -   | -   |
|                        | B2 | +   | +   | -   |
|                        | B3 | +   | +   | +   |
|                        | B4 | +   | +   | -   |

Таблица 5.6 - Интерактивная матрица проекта

|                   |    |    |    |    |    |    |
|-------------------|----|----|----|----|----|----|
| Угрозы<br>проекта |    | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 |
|                   | У1 | -  | -  | -  | +  | +  |
|                   | У2 | +  | +  | +  | +  | +  |
|                   | У3 | -  | -  | -  | +  | 0  |
|                   | У4 | +  | +  | +  | -  | -  |
|                   | У5 | +  | +  | -  | -  | -  |

Таблица 5.7 - Интерактивная матрица проекта

|                   |    |     |     |     |
|-------------------|----|-----|-----|-----|
| Угрозы<br>проекта |    | Сл1 | Сл2 | Сл3 |
|                   | У1 | -   | 0   | -   |
|                   | У2 | +   | +   | -   |
|                   | У3 | +   | +   | +   |
|                   | У4 | -   | -   | -   |
|                   | У5 | +   | +   | +   |

Таблица 5.8 - SWOT-анализ

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | <p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Заявленная экономичность и ресурсоэффективность технологии.</p> <p>С2. Экологичность технологии.</p> <p>С3. Простота технологии</p> <p>С4. Минимальное количество отходов производства</p> | <p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки</p> <p>Сл2. Отсутствие необходимых условий и оборудования для проведения испытания опытного образца</p> |
| <p>Возможности:</p> <p>В1. Использование</p> | <p><i>В связи с уникальными свойствами разработки (экологичность,</i></p>                                                                                                                                                                                   | <p><i>Несмотря на достоинства разработки и на наличие</i></p>                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>В2. Использование инфраструктуры научного центра ИФАР</p> <p>В3. Появление дополнительного спроса на новый продукт</p> <p>В4. Использование разработки в промышленных масштабах</p> <p>В5. Повышение стоимости конкурентных разработок</p> | <p><i>простота использования, экономичность и т.д.) у нее есть шансы выйти на российский рынок. Есть необходимость заинтересовать инвесторов, чтобы данная разработка нашла практическое применение в промышленности.</i></p> | <p><i>возможностей ее реализации, она не развита на рынке из-за наличия альтернативных разработок. Соответственно, из-за незаинтересованности потенциальных потребителей отсутствует финансирование и оборудование для дальнейшего развития.</i></p> |
| <p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства</p> <p>У2. Конкуренция имеющихся</p>                                                                                                                                                                         | <p><i>Пролекарства подобного действия еще неизвестны российскому рынку. Следует усиленно продвигать разработку с целью создания спроса</i></p>                                                                                | <p><i>Следует выработать маркетинговую стратегию в области продвижения разработки на рынок.</i></p>                                                                                                                                                  |

|                                                                                     |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| технологий<br>производства                                                          |  |  |
| У3. Ограничение<br>возможности<br>вхождения на<br>российский рынок                  |  |  |
| У4. Введения<br>дополнительных<br>требований к<br>сертификации<br>продукции         |  |  |
| У5.<br>Несвоевременное<br>финансовое<br>обеспечение<br>исследования<br>государством |  |  |

## 5.2 Планирование научно-исследовательских работ

### 5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

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

Примерный порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в табл. 5.9.

Таблица 5.9 - Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

| Основные этапы                                 | № раб | Содержание работ                                                  | Должность исполнителя |
|------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Разработка технического задания                | 1     | Составление и утверждение технического задания                    | Руководитель темы     |
| Выбор направления исследований                 | 2     | Подбор и изучение материалов по теме                              | Магистр               |
|                                                | 3     | Проведение патентных исследований                                 | Магистр               |
|                                                | 4     | Выбор направления исследований                                    | Руководитель, магистр |
|                                                | 5     | Календарное планирование работ по теме                            | Руководитель, магистр |
| Теоретические и экспериментальные исследования | 6     | Проведение теоретических расчетов и обоснований                   | Магистр               |
|                                                | 7     | Построение макетов (моделей и методик) и проведение экспериментов | Руководитель, Магистр |
|                                                | 8     | Подготовка лабораторных крыс к эксперименту                       | Руководитель          |
|                                                | 9     | Введение вещества крысам                                          | Магистр               |

|                                                                   |    |                                                                              |                          |
|-------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                   | 10 | Получение плазмы крови                                                       | Магистр                  |
|                                                                   | 11 | Проведение плетизмометрии                                                    | Руководитель,<br>Магистр |
|                                                                   | 12 | Проведении некропсии                                                         | Руководитель,<br>Магистр |
|                                                                   | 13 | Построение фармакокинетического профиля                                      | Руководитель,<br>Магистр |
| Обобщение и<br>оценка результатов                                 | 14 | Оценка полученных результатов                                                | Магистр                  |
|                                                                   | 16 | Определение целесообразности проведения ОКР                                  | Руководитель,<br>магистр |
|                                                                   |    | Проведение ОКР                                                               |                          |
| Оформление отчета<br>по НИР (комплекта<br>документации по<br>ОКР) | 17 | Составление пояснительной записки (эксплуатационно-технической документации) | Магистр                  |

### 5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости  $t_{ожі}$  используется следующая формула [32]:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}, \quad (1)$$

$$t_{ожі} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}$$

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

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

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_p$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями.

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{Ч_i}, \quad (2)$$

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

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

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

### 5.2.3. Разработка графика проведения научного исследования

При выполнении дипломных работ студенты в основном становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем. Поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта [32].

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

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (3)$$

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

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

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

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (4)$$

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,47$$

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.

Все рассчитанные значения необходимо свести в таблицу (табл. 4.5).

Таблица 5.10 - Временные показатели проведения научного исследования

|  | Трудоёмкость работ | Исполнители | Длительность | Длительность |
|--|--------------------|-------------|--------------|--------------|
|  |                    |             |              |              |

| Название<br>Работы<br>(Этапы)                            | $t_{\min}$ ,<br>чел-<br>дни | $t_{\max}$ ,<br>чел-<br>дни | $t_{\text{ож}}i$ ,<br>чел-<br>дни |               | работ в<br>рабочих днях<br>$T_{pi}$ | работ в<br>календарных<br>днях<br>$T_{ki}$ |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|
| Разработка<br>технич.<br>задания                         | 1                           | 3                           | 1,8                               | Руков.        | 1,8                                 | 3                                          |
| Подбор и<br>изучение<br>материалов по<br>теме            | 17                          | 21                          | 18,6                              | Дипл.         | 18,6                                | 28                                         |
| Выбор напр.<br>исслед.                                   | 4                           | 6                           | 4,8                               | Руков., дипл. | 2,4                                 | 4                                          |
| Календарное<br>планирование<br>работ                     | 2                           | 4                           | 2,4                               | Руков., дипл. | 1,2                                 | 2                                          |
| Проведение<br>теоретических<br>расчетов и<br>обоснований | 7                           | 10                          | 8,2                               | Дипл.         | 8,2                                 | 13                                         |
| Построение<br>моделей и<br>проведение<br>экспериментов   | 27                          | 30                          | 28,2                              | Дипл.         | 28,2                                | 42                                         |

|                                                               |      |   |     |               |     |    |
|---------------------------------------------------------------|------|---|-----|---------------|-----|----|
| Сопоставл.<br>результ.<br>эксперим. с<br>теоретич.<br>исслед. | 4    | 6 | 4,8 | Руков., дипл. | 2,4 | 4  |
| Оценка<br>эффективности<br>полученных<br>результатов          | 2    | 4 | 2,4 | Руков., дипл. | 1,2 | 2  |
| Опред.<br>целесообр.<br>проведения<br>ОКР                     | 2    | 4 | 2,4 | Руков., дипл. | 1,2 | 2  |
| Оформление<br>отчета по НИР                                   | 7    | 9 | 7,8 | Дипл.         | 7,8 | 12 |
| Итого                                                         | 71,8 |   |     | Итого         | 112 |    |

На основе табл. 5.10 строится календарный план-график. График строится для максимального по длительности исполнения работ в рамках научно-исследовательского проекта на основе табл. 4.5 с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени дипломирования. При этом работы на графике следует выделить различной штриховкой в зависимости от исполнителей, ответственных за ту или иную работу.

Таблица 5.11 - Календарный план-график проведения НИРС по теме

| № | Вид работ | Исполнители | $T_{ki}$ | Продолжительность выполнения работ |
|---|-----------|-------------|----------|------------------------------------|
|---|-----------|-------------|----------|------------------------------------|

| р<br>а<br>б<br>о<br>т |                                            |                            | кал<br>.<br>дн. | февр. |                                                                                    | март |   |                                                                                       | Апрел<br>ь                                                                            |   |   | май |   |                                                                                       | июн<br>ь |   |
|-----------------------|--------------------------------------------|----------------------------|-----------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---|---|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|---|
|                       |                                            |                            |                 | 2     | 3                                                                                  | 1    | 2 | 3                                                                                     | 1                                                                                     | 2 | 3 | 1   | 2 | 3                                                                                     | 1        | 2 |
|                       |                                            |                            |                 |       |                                                                                    |      |   |                                                                                       |                                                                                       |   |   |     |   |                                                                                       |          |   |
| 1                     | Составление<br>ТЗ                          | Руководитель               | 3               |       |   |      |   |                                                                                       |                                                                                       |   |   |     |   |                                                                                       |          |   |
| 2                     | Изучение<br>литературы                     | Дипломник                  | 28              |       |  |      |   |                                                                                       |                                                                                       |   |   |     |   |                                                                                       |          |   |
| 3                     | Выбор напр.<br>исслед.                     | Руководитель,<br>Дипломник | 4               |       |                                                                                    |      |   |    |                                                                                       |   |   |     |   |                                                                                       |          |   |
| 4                     | Календарн.<br>планир.                      | Руководитель,<br>Дипломник | 2               |       |                                                                                    |      |   |  |                                                                                       |   |   |     |   |                                                                                       |          |   |
| 5                     | Теор. расч. и<br>обоснов.                  | Дипломник                  | 13              |       |                                                                                    |      |   |  |                                                                                       |   |   |     |   |                                                                                       |          |   |
| 6                     | Постр.<br>моделей,<br>провед.<br>эксперим. | Дипломник                  | 42              |       |                                                                                    |      |   |                                                                                       |  |   |   |     |   |                                                                                       |          |   |
| 7                     | Сопост.<br>результ.<br>исслед. с<br>теор.  | Руководитель,<br>Дипломник | 4               |       |                                                                                    |      |   |                                                                                       |                                                                                       |   |   |     |   |  |          |   |
| 8                     | Оценка<br>эффективн.                       | Руководитель,<br>Дипломник | 2               |       |                                                                                    |      |   |                                                                                       |                                                                                       |   |   |     |   |  |          |   |



$C_i$  – цена приобретения единицы  $i$ -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м<sup>2</sup> и т.д.);

$k_T$  – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Величина коэффициента ( $k_T$ ), отражающего соотношение затрат по доставке материальных ресурсов и цен на их приобретение, зависит от условий договоров поставки, видов материальных ресурсов, территориальной удаленности поставщиков и т.д. Транспортные расходы принимаются в пределах 15-25% от стоимости материалов. Материальные затраты, необходимые для данной разработки, заносятся в таблицу 4.7.

Таблица 5.12 - Материальные затраты

| Наименование | Единица измерения | Количество | Цена за ед., руб. | Затраты на материалы, ( $Z_m$ ), руб. |
|--------------|-------------------|------------|-------------------|---------------------------------------|
| КМЦ          | Килограмм(кг)     | 0,005      | 260               | 1,3                                   |
| Каррагинан   | Килограмм (кг)    | 0,005      | 430               | 2,15                                  |
| Физраствор   | Литр(л)           | 0,005      | 51,7              | 0,0517                                |
| Гепарин      | Литр (л)          | 0,01       | 260000            | 260                                   |
| Жидкий азот  | Литр(л)           | 1          | 280               | 280                                   |
| Итого        |                   |            |                   | 243,5                                 |

Из затрат на материальные ресурсы, включаемых в себестоимость продукции, исключается стоимость возвратных отходов.

### 5.2.6 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене [32]. Расчет затрат по данной статье заносится в табл. 4.8

Учтем стоимость оборудования, используемого при выполнении НТИ и имеющегося в лаборатории ИФАР в виде амортизационных отчислений. Расчет проводим по методу равномерного прямолинейного списания - стоимость списывается равномерными долями в течение периода эксплуатации.

$$AO_i = \frac{C_{\text{пер}} - C_{\text{ликв}}}{t}, \quad (9)$$

где АО - годовые амортизационные отчисления, руб;

t - срок службы оборудования, год.

C<sub>пер</sub> - первоначальная стоимость оборудования, руб;

C<sub>ликв</sub> - ликвидационная стоимость оборудования, руб;

Примем C<sub>ликв</sub> = 0,03 • C<sub>пер</sub>.

$$AO_i = \frac{C_{\text{пер}} - C_{\text{ликв}}}{t}, \quad (10)$$

Таблица 5.13 - Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

| № п/п | Наименование оборудования | Кол-во единиц оборудов | Цена единицы оборудов | Срок службы, лет | АО за период проведения НИР, | Затраты на специальное оборудовани |
|-------|---------------------------|------------------------|-----------------------|------------------|------------------------------|------------------------------------|
|       |                           | ования                 | ания, тыс.            |                  | е, тыс. руб.                 |                                    |

|        |                                                |   | руб.  |    | тыс. руб. |         |
|--------|------------------------------------------------|---|-------|----|-----------|---------|
| 1.     | Плетизмометр<br>Panlab LE-7500                 | 1 | 193,5 | 15 | 4,137     | 4,137   |
| 2.     | Центрифуга<br>ElmiCM-50                        | 1 | 70    | 20 | 1,122     | 1,122   |
| 3.     | Хроматограф<br>МИЛИХРОМ<br>А-02                | 1 | 2 200 | 15 | 143,56    | 143,56  |
| 4.     | Метаболическа<br>я камера<br>METABOLIC<br>CAGE | 1 | 14,5  | 10 | 0,464     | 0,464   |
| Итого: |                                                |   |       |    |           | 149.283 |

#### 5.2.7 Основная заработная плата исполнителей темы

В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 –30 % от тарифа или оклада [32].

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

$$З_{зп} = З_{осн} + З_{доп}, \quad (11)$$

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

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

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

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p, \quad (12)$$

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

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

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (13)$$

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

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

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

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

$F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 4.9).

Таблица 5.14 - Баланс рабочего времени

| Показатели рабочего времени | Руководитель | Дипломник | Лаборант |
|-----------------------------|--------------|-----------|----------|
| Календарное число дней      | 365          | 365       | 365      |

|                                                           |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Количество нерабочих дней                                 |     |     |     |
| - выходные дни                                            | 104 | 104 | 104 |
| - праздничные дни                                         | 14  | 14  | 14  |
| Потери рабочего времени                                   |     |     |     |
| - отпуск                                                  | 48  | 40  | 48  |
| - невыходы по болезни                                     | 0   | 6   | 0   |
| Действительный      годовой      фонд<br>рабочего времени | 199 | 201 | 199 |

Месячный должностной оклад работника:

$$З_{\text{м}} = З_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (15)$$

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

$k_{\text{пр}}$  – премиальный коэффициент;

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

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

Таблица 5.15 - Расчёт основной заработной платы

| Исполнители  | $З_{\text{тс}}$ ,<br>руб. | $k_{\text{пр}}$ | $k_{\text{д}}$ | $k_{\text{р}}$ | $З_{\text{м}}$ ,<br>Руб | $З_{\text{дн}}$ ,<br>руб. | $T_{\text{р}}$ ,<br>раб.<br>дн. | $З_{\text{осн}}$ ,<br>руб. |
|--------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Руководитель | 23264,86                  | 0,3             | 0,3            | 1,3            | 48390,9                 | 2528,97                   | 13,3                            | 33635,301                  |
| Дипломник    | 3000,00                   | 0               | 0,5            | 1,3            | 5400,00                 | 210,73                    | 86,3                            | 18185,999                  |

### 5.2.8 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}} \quad (16)$$

где  $k_{\text{доп}}$  – коэффициент дополнительной заработной платы (примем равным 0,13).

Таблица 5.16 *Заработная плата исполнителей НИИ*

| Заработная плата                | Руководитель | Дипломник |
|---------------------------------|--------------|-----------|
| Основная зарплата               | 33635,301    | 18185,999 |
| Дополнительная зарплата         | 4372,589     | 0         |
| Зарплата исполнителя            | 38007,89     | 18185,999 |
| Итого по статье $C_{\text{зп}}$ | 56193,889    |           |

### 5.2.9 Отчисления на социальные нужды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}), \quad (17)$$

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

На 2016 г. в соответствии с Федеральным закона от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта

1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2016 году водится пониженная ставка – 27,1%.

$k_{\text{внеб}}$  принимаем равным 0,271.

$$C_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot (50687,7) = 13736,367$$

#### 5.2.10 Накладные расходы

В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены непосредственно на конкретную тему. Кроме того, сюда относятся расходы по содержанию, эксплуатации и ремонту оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий, сооружений и др. В расчетах эти расходы принимаются в размере 70 - 90 % от суммы основной заработной платы научно-производственного персонала данной научно-технической организации.

Накладные расходы составляют 80-100 % от суммы основной и дополнительной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнение темы.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}), \quad (18)$$

где  $k_{\text{накл}}$  – коэффициент накладных расходов. Принимаем равным 0,8.

$$C_{\text{накл}} = 0,8 \cdot (50687,7) = 40550,16$$

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости НТИ, приведенной в табл. 4.12.

Таблица 5.17 - Расчет бюджета затрат НТИ

| Наименование статьи                                                                | Сумма,<br>руб. |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты | 243,5          |
| Специальное оборудование для научных работ                                         | 149283         |
| Основная заработная плата                                                          | 51821,3        |
| Дополнительная заработная плата                                                    | 4372,589       |
| Отчисления на социальные нужды                                                     | 13736,367      |
| Накладные расходы                                                                  | 40550,160      |
| Итого плановая себестоимость                                                       | 260006,916     |

Вывод: В разделе были произведены расчеты входящие в бюджет научного исследования: затраты на сырье и материалы, на оборудование, основная и дополнительная заработная плата исполнителей научного исследования, учтены отчисления на социальные нужды и накладные расходы. Общая сумма затрат составила 260006,916 рублей.

### 5.3 Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

#### 5.3.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Сравним показатели исследования с основными конкурентами: ЛАБМГМУ, г.Москва и ХИМФАР, г.Казахстан, оказывающих услуги по доклиническим испытаниям препаратов.

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}}, \quad (18)$$

где  $I_{\phi}^p$  - интегральный финансовый показатель разработки;

$\Phi_{pi}$  – стоимость i-го варианта исполнения;

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

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}} = \frac{260006,916}{5000000} = 0,52$$

$$I_{\phi}^{a1} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}} = \frac{5000000}{5000000} = 1$$

$$I_{\phi}^{a2} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}} = \frac{4285637,4}{5000000} = 0,86$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах.

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p \quad (19)$$

где  $I_m$  – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;  $a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го параметра;

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

$n$  – число параметров сравнения.

Таблица 5.18 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

| Критерии \ ПО                    | Весовой коэффициент параметра | Текущий проект | МГМУ | Химфар |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------|------|--------|
| 1.Стоимость продукции            | 0,2                           | 5              | 4    | 4      |
| 2. Отсутствие побочных продуктов | 0,1                           | 5              | 5    | 5      |
| 3. Удобство в эксплуатации       | 0,15                          | 5              | 5    | 4      |
| 4. Энергосбережение              | 0,1                           | 4              | 4    | 4      |
| 5. Время эксперимента            | 0,15                          | 4              | 3    | 3      |
| 6. Чистота полученных продуктов  | 0,15                          | 4              | 5    | 5      |
| 7. Ресурсосбережение             | 0,15                          | 5              | 4    | 4      |
| ИТОГО                            | 1                             | 4,6            | 4,25 | 4,1    |

$$I_{\Pi} = 5*0,2+5*0,1+5*0,15+4*0,1+4*0,15+4*0,15+ 5*0,15=4,6$$

$$\text{«МГМУ»} = 4*0,2+5*0,1+5*0,15+4*0,1+3*0,15+ 5*0,15+4*0,15 = 4,25$$

$$\text{«Химфар»} = 4*0,2+5*0,1+4*0,15+4*0,1+3*0,15+ 5*0,15+4*0,15 = 4,1$$

*Интегральный показатель эффективности разработки ( $I_{финр}^p$ ) и аналога ( $I_{финр}^a$ )*

*определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:*

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p}, \quad I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_{\phi}^a} \quad \dots \quad (20)$$

$$I_{финр}^p = \frac{4,6}{0,52} = 8,85$$

$$I_{финр}^{a1} = \frac{4,25}{1} = 4,25$$

$$I_{финр}^{a2} = \frac{4,1}{0,86} = 4,77$$

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

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a} \quad (21)$$

$$\mathcal{E}_{cp1} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^{a1}} = \frac{8,85}{4,25} = 2,08$$

$$\mathcal{E}_{cp1} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^{a2}} = \frac{8,85}{4,77} = 1,86$$

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

Таблица 5.19 - Сравнительная эффективность разработки

| №<br>п/п | Показатели                                                    | Разработка | МГМУ | Химфар |
|----------|---------------------------------------------------------------|------------|------|--------|
| 1        | Интегральный финансовый<br>показатель разработки              | 0,52       | 1    | 0,86   |
| 2        | Интегральный показатель<br>ресурсоэффективности<br>разработки | 4,6        | 4,25 | 4,1    |
| 3        | Интегральный показатель<br>эффективности                      | 8,85       | 4,25 | 4,77   |
| 4        | Сравнительная эффективность<br>вариантов исполнения           |            | 1,73 | 1,54   |

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволило определить, что представленное в магистерской диссертации исследование и решение технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности является наиболее эффективным.

Выводы: В разделе были рассчитаны интегральный финансовый показатель разработки, интегральный показатель ресурсоэффективности разработки, интегральный показатель эффективности, сравнительная эффективность вариантов исполнения. Оценка сравнительной эффективности исследования позволила определить, что оно является наиболее эффективным по сравнению с аналогами.

#### Выводы по разделу

Таким образом, в разделе «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» были:

Проведен анализ потребителей рынка, анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения, SWOT-анализ.

Произведено планирование научно-исследовательских работ, в результате которого была сформирована рабочая группа. Составлен перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования, произведено распределение исполнителей по видам работ. Определена трудоемкость выполнения работ равная 71,8 дней. Составлен план проекта, и в соответствии с ним построен календарный график проекта.

Произведен расчет бюджета исследования себестоимость проекта составляет 260 006,916 рублей.

Проведена оценка сравнительной эффективности проекта. Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволило определить, что представленное в магистерской диссертации исследование и решение технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности является наиболее эффективным.



**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА  
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| Группа | ФИО                          |
| 4ДМ41  | Сизикова Виктория Васильевна |

|                     |              |                           |               |
|---------------------|--------------|---------------------------|---------------|
| Институт            | ИФВТ         | Кафедра                   | БИОХ          |
| Уровень образования | Магистратура | Направление/специальность | Биотехнология |

**Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:**

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения | <p><i>Объект исследования – инновационная фармакологическая субстанция</i><br/> <i>Рабочая зона – лаборатория ИФАР</i><br/> <i>Область применения – медицина, фармацевтика</i></p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Производственная безопасность</b></p> <p>1.1. Анализ выявленных вредных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в следующей последовательности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– физико-химическая природа вредности, её связь с разрабатываемой темой;</li> <li>– действие фактора на организм человека;</li> <li>– приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ);</li> <li>– предлагаемые средства защиты;</li> <li>– (сначала коллективной защиты, затем – индивидуальные защитные средства).</li> </ul> <p>1.2. Анализ выявленных опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в следующей последовательности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– механические опасности (источники, средства защиты);</li> <li>– термические опасности (источники, средства защиты);</li> <li>– электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, молниезащита – источники, средства защиты);</li> <li>– пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).</li> </ul> | <p><i>Выявление вредных факторов в лаборатории (при разработке и эксплуатации научного исследования):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- вредные вещества, освещение, производственный шум;</li> <li>- физико-химическая природа вредности веществ и их связь с разрабатываемой темой;</li> <li>- действие вредных веществ на организм;</li> <li>- предлагаемые средства защиты для работы в лаборатории:</li> </ul> <p><i>индивидуальные средства защиты - одноразовые перчатки, халат;</i></p> <p><i>Выявление опасных факторов при разработке и эксплуатации научного исследования:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- микроклиматические условия</li> <li>- биологический фактор</li> <li>- термическая опасность (оборудования с повышенной или пониженной температурой);</li> <li>- электробезопасность (наличие химически активной и органической среды, разрушающей изоляцию и токоведущие части электрооборудования);</li> <li>- пожаровзрывобезопасность (оборудования, работающие под давлением и наличие легковоспламеняющихся жидкостей);</li> </ul> |
| <p><b>2. Экологическая безопасность:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы);</li> <li>– анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы);</li> <li>– анализ воздействия объекта на литосферу (отходы);</li> <li>– разработать решения по обеспечению экологической безопасности со ссылками на НТД по охране окружающей среды.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- вредные вещества, которые выделяются или используются вовремя эксперимента через вентиляционную систему;</li> <li>- химическое и биологическое загрязнение водотоков в результате удаления биологических, неорганических и органических отходов в канализационную сеть;</li> <li>- твердые отходы (биоматериал) класса Б;</li> <li>- разработаны решения по обеспечению экологической безопасности</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- перечень возможных ЧС при разработке и</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения;</li> <li>– выбор наиболее типичной ЧС;</li> <li>– разработка превентивных мер по предупреждению ЧС;</li> <li>– разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения-пожар, взрыв, разрушения зданий в результате разрядов атмосферного электричества, ураган, землетрясения;</li> <li>- разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий:</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. использование огнетушителя, песка, асбестового одеяла</li> <li>2. в случае стихийных бедствий отключение воды и электричества</li> <li>3. организационная эвакуация работающих;</li> </ol> |
| <b>4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Трудовой кодекс Российской Федерации" от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014)</li> <li>-организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны: технический перерыв, проветривание, полная изоляция от производственных источников шума и вибрации.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |

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

**Задание выдал консультант:**

| Должность                 | ФИО             | Ученая степень, звание | Подпись                                                                             | Дата     |
|---------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Профессор кафедры ЭБЖ ИНК | Ахмеджанов Р.Р. | д.б.н., профессор      |  | 29.04.16 |

**Задание принял к исполнению студент:**

| Группа | ФИО                          | Подпись                                                                               | Дата     |
|--------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 4ДМ41  | Сизикова Виктория Васильевна |  | 29.04.16 |

## 6 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

### ВВЕДЕНИЕ

Целью выпускной квалификационной работы является построение фармакокинетического профиля инновационной фармакологической субстанции, оказывающей противовоспалительное действие. Данные исследования проводились в лабораторных условиях. В качестве рабочего места исследуется лаборатория научного центра «ИФАР».

В рабочей зоне имеется следующее оборудование:

- 1) Спектрофотометр - прибор, предназначенный для измерения отношений двух потоков оптического излучения;
- 2) Центрифуга лабораторная - устройство, служащее для разделения сыпучих тел или жидкостей различного удельного веса и отделения жидкостей от твёрдых тел путем использования центробежной силы;
- 3) Водяная баня — устройство для нагревания веществ, когда требуемая температура составляет до 100 °С при нормальном атмосферном давлении.
- 4) Весы аналитические – используется при взвешивании жидких, сыпучих и твёрдых веществ;
- 5) Плетизмометр – Плетизмометр предназначен для оценки реакции животных на воспаление и для тестирования потенциальных противовоспалительных и противоотечных фармакологических средств;

Перечень опасных и вредных производственных факторов в химической лаборатории приведен в таблице 6.1.

#### 6.1 Производственная безопасность

На время проведения научной работы было оборудовано два основных рабочих места. Первое, кабинет для работы с крысами с

необходимыми реактивами и оборудованием (рис. 1). Второе, кабинет для проведения центрифугирования (рис. 2).

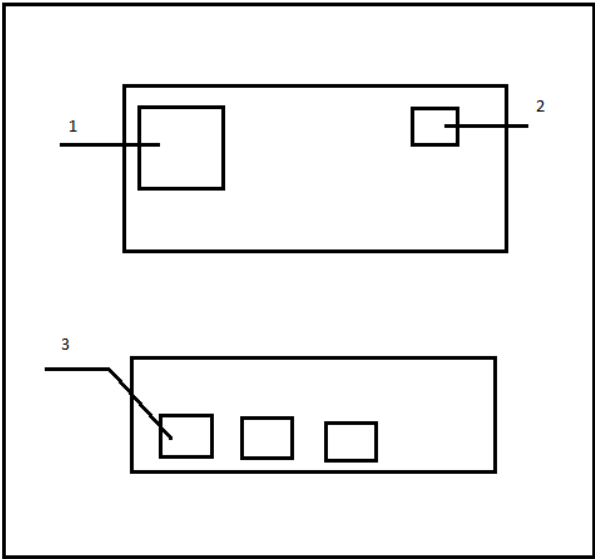


Рисунок 3 - Рабочее место №1 - кабинет для работы с крысами: 1 – плетизмометр, 2 – пробирки, 3 – клетки с крысами.

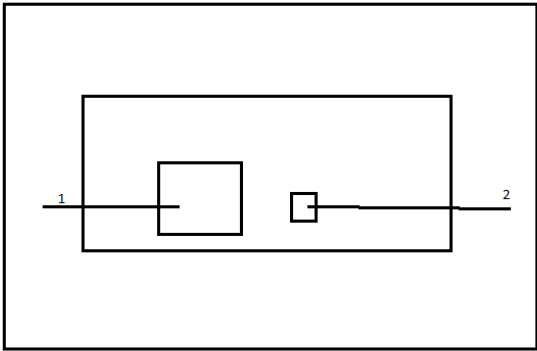


Рисунок 4 - Рабочее место №2 – кабинет для проведения центрифугирования: 1- центрифуга, 2- пробирки.

Таблица 6.1 - Перечень опасных и вредных факторов

| ФАКТОРЫ |         |
|---------|---------|
| Вредные | Опасные |

|                                      |                        |
|--------------------------------------|------------------------|
| Вредные вещества                     | 1. Термические         |
| Недостаточная освещенность           | 2. Электрические       |
| Повышенный уровень шума              | 3. Пожаровзрывоопасные |
| Неблагоприятные условия микроклимата |                        |

## 6.2 Техногенная безопасность

### 6.2.1 Характеристика вредных факторов производственной среды

В процессе построения фармакокинетического профиля инновационной фармакологической субстанции используются следующие вещества:

В качестве антисептика в работе использовался этиловый спирт, ацетон. Для защиты кожных покровов от вредного воздействия этанола и ацетона и других раздражающих веществ, при работе используются защитные латексные перчатки. Для предупреждения проникновения токсичных веществ через органы дыхания используются респираторы. Характеристики токсичных свойств сырья и вспомогательных материалов указаны в таблице 6.2.

Таблица 6.2 - Характеристика токсичных свойств сырья и вспомогательных материалов

| Наименование сырья, полупродуктов, продуктов и некоторых опасных | Класс опасности [27] | Агрегатное состояние при условиях производства | Величина ПДК [32] | Характеристика токсичности |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|
|------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|

| веществ           |      |         |                        |                                                                                                        |
|-------------------|------|---------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Ацетон         | 4    | Жидкое  | 200 мг/м <sup>3</sup>  | Обладает наркотическим действием, поражает центральную нервную систему, раздражает слизистые оболочки. |
| 2. КМЦ            | 3    | Твердое | 10 мг/м <sup>3</sup>   | При больших концентрациях поражает органы пищеварения                                                  |
| 3. Каррагинан     | E407 | Твердое | 20 мг/кг               | При больших концентрациях поражает органы пищеварения                                                  |
| 4. Этиловый спирт | 4    | Жидкое  | 1000 мг/м <sup>3</sup> | Психоактивное веществом и воздействует как депрессант на центральную нервную систему человека          |

### 6.2.2 Недостаточная освещенность

Вредным фактором в химической лаборатории является недостаток естественного света. При недостатке освещения происходит затруднение выполнения некоторых манипуляций, основным критерием которых является

точность, и происходит напряжение глаз, что вызывает зрительное и общее утомление. Требования к освещению рабочих мест зафиксированы в [33].

Таблица 6.3 - Требования к освещению рабочих мест [33].

|                                                                 |                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|
|                                                                 | Горизонтальная |
| Рабочая поверхность и плоскость нормирования КЕО и освещенности | 0,8            |
| Высота плоскости над полом, м                                   |                |
| Естественное освещение, КЕО, %                                  | 3,5            |
| при верхнем или комбинированном освещении                       | 1,2            |
| при боковом освещении                                           |                |
| Совмещенное освещение, КЕО, %                                   | 2,1            |
| при верхнем или комбинированном освещении                       | 0,7            |
| при боковом освещении                                           |                |
| Искусственное освещение                                         |                |
| Освещенность при комбинированном освещении                      | 500            |
| Всего, лк                                                       | 300            |
| от общего, лк                                                   | 400            |
| Освещенность при общем освещении, лк                            |                |

Плохое и неравномерное освещение приводит к снижению зрительных функций, повышению уровня утомляемости, снижению работоспособности. Для обеспечения нормируемых значений освещенности в рабочих

помещениях имеются остекленные оконные проемы, люминесцентные лампы дневного освещения.

### 6.1.3 Повышенный уровень шума

Вредным фактором химической лаборатории является повышенный уровень шума при работе системы вентиляции. В связи с этим следует использовать средства как коллективной (шумоизоляция), так и индивидуальной (звукозащитные наушники) защиты.

Уровень звука в химической лаборатории не должен превышать 70 децибел [34]. Вредное воздействие шума проявляется в прогрессирующем понижении слуха, появляются головные боли, повышенная утомляемость, понижается иммунитет.

Для защиты работников лаборатории проводят следующие мероприятия по защите от шума:

- 1) рациональное архитектурно-планировочное решение здания;
- 2) применение ограждающих конструкций, обеспечивающих нормативную звукоизоляцию;
- 3) применение звукопоглощающих облицовок;
- 4) применение глушителей шума в системах принудительной вентиляции и кондиционирования воздуха;
- 5) виброизоляции инженерного и санитарно-технического оборудования зданий [34].

### 6.1.4 Микроклимат помещений

Системы вентиляции и отопления в лабораторном помещении обеспечивают параметры микроклимата в соответствии с требованиями [35]. Для химической лаборатории предусмотрены нормы производственной санитарии, указанные в таблице 6.4.

Таблица 6.4 - Допустимые параметры микроклимата производственных помещений [29].

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| Температура воздуха в холодный период года ,°С | 19,0-24   |
| Температура воздуха в теплый период года ,°С   | 20,0-28,0 |
| Температура поверхностей, °С                   | 18,0-25,0 |
| Скорость движения воздуха, м/с:                |           |
| если температура ниже оптимальной              | 0,1       |
| если температура выше оптимальной              | 0,2       |
| Относительная влажность воздуха, %             | 15-75     |

Несоблюдение параметров микроклимата помещений приводит к тепловому дискомфорту, напряжению механизмов терморегуляции, ухудшению самочувствия и понижению работоспособности человека.

#### 6.1.5 Требования к работе с лабораторными животными

- 1) К обслуживанию животных ЗАПРЕЩЕНО допускать лиц моложе 18 лет;
- 2) При привязном содержании животных привязь должна быть прочной, достаточно свободной, чтобы не стеснять и не затягивать шею животного;
- 3) Перед тем, как приступить к работе, проверяются: исправность аппаратов, приборов, инструментов и других устройств. Работа допускается только с использованием исправных аппаратов, приборов, инструментов и других устройств;
- 4) Перед началом операции тщательно проверить исправность станков, операционных столов, фиксационных ремней, повалов, простерилизовать инструменты, подготовить необходимые растворы,

- медикаменты. Приготовить спиртовые тампоны для стерилизации рук и операционного поля;
- 5) В учебных аудиториях, где проводятся лабораторные занятия, должны быть подготовлены соответствующие реактивы, приборы и методики выполнения работ;
  - 6) Перед началом учебных занятий необходимо ознакомить студентов с характером предстоящей работы в отношении необходимости выполнения требований безопасности и личной гигиены;
  - 7) Необходимо выполнять условия эксплуатации каждого прибора или устройства в соответствии с технической документацией и инструкцией, прилагаемой к каждому из них;
  - 8) При работе с животными в хирургической клинике, на кафедре, лаборатории или непосредственно в хозяйствах все сотрудники, магистранты, студенты, стажеры, слушатели факультета повышения квалификации должны быть в халатах и чепчиках (косынках);
  - 9) При проведении исследования животных особенно с гнойно-некротическими заболеваниями следует пользоваться нарукавниками, фартуками, резиновыми перчатками, сапогами. Для фиксации животных использовать специальные фиксационные ремни, повалы, веревки и инструменты;
  - 10) При проведении лабораторных анализов необходимые реактивы не набирать в пипетку ртом, а пользоваться резиновой грушей;
  - 11) Клиническое обследование животных, инъекции, другие манипуляции необходимо проводить при соответствующей фиксации животных с участием помощника;
  - 12) При необходимости проведения клинического обследования и различных манипуляций животные (КРС, лошади и другие крупные животные) должны быть тщательно зафиксированы;

- 13) Собак, кошек, домашнюю птицу, пушных зверей удерживают владельцы животных или лица, ухаживающие за ними в питомниках, зоопарках;
- 14) Перед обследованием животных руки тщательно моют с мылом, вытирают сухим полотенцем;
- 15) Перед операцией руки тщательно протирают спиртовыми тампонами. Порезы, царапины протирают настойкой спиртового йода, затем покрывают специальным коллодием. Венчики пальцев и ногтевые ложа тщательно смазывают йодом;
- 16) Во время операции пользуются только стерильными инструментами и материалами;
- 17) Операционная при проведении операции должна быть хорошо освещена и оборудована необходимым инструментарием;
- 18) При нанесении животными травмы необходимо остановить возможное кровотечение, продезинфицировать ушибленную часть, наложить повязку. В случае необходимости обратиться за срочной медицинской помощью;
- 19) При чрезмерном беспокойстве, агрессивности, буйстве животных необходимо прекратить исследование и лечебные приемы до успокоения животного. Возможно применение успокаивающих средств и транквилизаторов;
- 20) Обо всех несчастных случаях необходимо сообщать преподавателю, проводившему занятие, инженеру по охране труда [44].

#### 6.1.5 Биологический фактор

Совокупность биологических объектов, включающих в себя микро- и макроорганизмы, продукты их метаболической деятельности, способны при воздействии на организм человека и окружающую среду оказывать вредное действие.

Утилизация биологических отходов осуществляется согласно инструкции в соответствии с классом опасности.

Нормирование осуществляется Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса[36].

## 6.2 Характеристика опасных факторов производственной среды

### 6.2.1 Термические опасности

При работе с оборудованием с повышенной и пониженной температурой поверхности, например, водяными банями, исключается их непосредственный контакт с кожными покровами, используются специальные ухваты и защитные перчатки из жароустойчивого материала.

### 6.2.2 Электробезопасность

Лаборатория относится к категории особо опасных помещений по возможности поражения электротоком, т.к. характеризуется наличием химически активной и органической среды, разрушающей изоляцию и токоведущие части электрооборудования. Каждая лаборатория обычно обеспечивается трехфазным переменным током напряжением 220/380В и постоянным током.

Электробезопасность работников лаборатории должна обеспечиваться выполнением следующих мероприятий:

- 1) Соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей или путем их закрытия;
- 2) Ограждение токоведущих частей;
- 3) Применение блокировки аппаратов и ограждающих устройств с целью предотвращения ошибочных операций и доступа к токоведущим частям;
- 4) Применение предупреждающей сигнализации, надписей и плакатов;

- 5) Применение устройств для снижения напряженности электрических и магнитных полей до допустимых значений;
- 6) Использование средств защиты и приспособлений, в том числе для защиты от воздействия электрического и магнитного полей в электроустановках, в которых их напряженность превышает допустимые нормы. Класс точности измерительных приборов должен быть не ниже 2,5.

### 6.2.3 Пожаровзрывоопасность

В соответствии со ст. 27 N-123 ФЗ [37], химическая лаборатория относится к пожаровзрывоопасным производствам группы А.

Общие меры по обеспечению пожаровзрывобезопасности и устранению возможных источников пожаров и взрывов следующие:

- 1) запрещается держать ЛВЖ и горючие вещества вблизи открытого огня, в теплом месте или вблизи нагревательных приборов;
- 2) запрещается нагревать ЛВЖ и горючие вещества на открытом огне, на сетке, вблизи огня или открытых сосудах, а только на водяной бане с обратным холодильником;
- 3) при проливе значительного количества легковоспламеняющихся жидкостей в лаборатории необходимо погасить все источники открытого пламени, отключить все электронагревательные приборы, открыть окна и собирать пролитую жидкость тряпкой или полотенцем;
- 4) при возникновении пожара необходимо отключить электрическое оборудование во всей лаборатории. В первую очередь необходимо отключить вытяжную вентиляцию;
- 5) обязательным является наличие противопожарных средств в лаборатории: огнетушитель, песок, асбестовое одеяло или плотная стеклоткань;
- 6) обязательным является наличие автоматических средств сигнализации;

- 7) работники, принимающие участие в ликвидации аварий должны использовать индивидуальные средства защиты: перчатки, резиновую обувь, противогазы.
- 8) в случае пожара эвакуация людей проводится согласно плану эвакуации.

### 6.3 Региональная безопасность

#### 6.3.1 Анализ воздействия выбросов химической лаборатории на атмосферу

На атмосферу могут оказывать вредное воздействие выбросы вредных веществ при выполнении работ через вентиляционную систему.

С целью охраны воздушного бассейна все работы должны проводиться в вытяжном шкафу при включенной вентиляции и обеспечении герметичности тары и установки.

#### 6.3.2 Анализ воздействия выбросов химической лаборатории на гидросферу

Для предотвращения негативных воздействий проводится организации раздельного сбора и хранения неорганических и органических отходов, обезвреживание кислых и щелочных стоков согласно утвержденным инструкциям, регенерация растворителей.

#### 6.3.3 Анализ воздействия выбросов химической лаборатории на литосферу

В лаборатории существуют твердые отходы в виде бытового мусора, который выбрасывается в урну. Твердые отходы подлежат обезвреживанию методом стерилизации и выбрасываются в мусорный контейнер.

#### 6.4 Организационные мероприятия обеспечения безопасности

Химические лаборатории должны быть расположены в помещениях с оптимальным естественным освещением, отоплением, водопроводом и канализацией [38]. Комнаты, предназначенные для работ с чрезвычайно и высокоопасными веществами, должны быть изолированы от остальных помещений лаборатории, иметь отдельный вход и вытяжные шкафы, не связанные с вентиляцией других помещений. Рабочие столы и вытяжные шкафы, предназначенные для работы с пожаро – и взрывоопасными веществами, должны быть покрыты несгораемым материалом, а при работе с кислотами, щелочами и другими химически активными веществами – материалами, стойкими к их воздействию, иметь бортики. Светильники в вытяжном шкафу по своему исполнению должны соответствовать категории и группе взрывоопасных смесей, которые могут там образоваться. Штепсельные розетки и выключатели должны быть расположены вне вытяжного шкафа. Искусственное освещение в лаборатории должно соответствовать строительным нормам и правилам. Местное освещение должно применяться в комбинации с общим. Применение только местного освещения запрещается. Светильники местного освещения должны быть устроены так, чтобы работник мог по желанию изменить направление светового потока. Все движущиеся части механизмов лабораторных установок должны быть ограждены. Электроаппаратура, применяемая для нагрева ЛВЖ, должна быть с закрытой спиралью и проводами, покрытыми химически стойкой изоляцией. Контакты электроаппаратуры должны быть надежными и не допускать искрения.

Хранение химических веществ на складах и в лабораториях в таре, не имеющей надписи, запрещается. Если таковые обнаружены, они подлежат анализу для определения состава данного вещества и в случае его непригодности – уничтожению. На каждый сосуд с химическим веществом должна быть наклеена этикетка, на которой указываются наименование продукта, его

квалификация и другие данные. Приточно-вытяжная вентиляция во всех помещениях включается за 30 минут до начала проведения работ и выключается по окончании рабочего дня. Все работы с чрезвычайно и высокоопасными веществами следует проводить только в вытяжных шкафах, скорость воздуха в рабочем проеме которых необходимо принимать не менее 1,5 – 2 м/с. По окончании той или иной операции (работы), не дожидаясь конца рабочего дня, необходимо выключить воду, газ, сжатый воздух, электроприборы, применявшиеся при выполнении данной операции. Все рабочие места оборудуют предметами, необходимыми для повседневной работы. К самостоятельной работе в химических лабораториях допускаются, прошедшие инструктаж по технике безопасности, обучение безопасным методам труда и сдавшие экзамен на допуск к самостоятельной работе. Записи об аттестации работников ведутся в специальном журнале.

#### 6.5 Правовое обеспечение

В целях сохранения и повышения работоспособности, ускорения адаптации к действию неблагоприятных условий труда, профилактики заболеваний, работающим в контакте с химическими веществами следует два раза в год проводить витаминизацию. С целью повышения устойчивости организма к неблагоприятным факторам среды следует вводить спец. питание. Для работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, максимально допустимая продолжительность ежедневной работы (смены) не может превышать: 1) при 36-часовой рабочей неделе - 8 ч; 2) при 30-часовой рабочей неделе и менее - 6 ч. согласно постановлению Правительства РФ от 25 февраля 2000 г. N 163 [39]. Средства индивидуальной защиты и смывающие вещества выдаются в соответствии с ТР ТС 019/2011. О безопасности средств индивидуальной защиты [40] и Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации [41] каждому работнику лаборатории в соответствии с нормами выдачи на 1 работника в месяц. Также в целях исключения возможности

несчастных случаев должны проводиться обучение, инструктажи и проверка знаний работников требований безопасности труда [42]. Основным органом государственного надзора и контроля за состоянием ОТ, в соответствии ст. 353 N 242-ФЗ [43], является Федеральная инспекция труда. Ведомственный контроль за ОТ ведут службы охраны труда министерств, ведомств, ассоциаций, концернов. Общественный контроль за соблюдением законодательства о труде и ОТ осуществляют профсоюзы силами специальных комиссий профсоюзных комитетов организаций.

#### 6.6 Защита в чрезвычайных ситуациях

В здании «ИФАР», где располагается лаборатория возможно возникновение пожаров, взрывов, разрушение зданий в результате разрядов атмосферного электричества, ураганов, землетрясений. Здание защищаются от прямых ударов молнии молнеприемниками, заземлителями и токопроводами. В случае стихийного бедствия (урагана, землетрясения) необходимо отключить воду, электричество и покинуть помещение согласно плану эвакуации.

Организационные мероприятия:

- 1) Планирование защиты населения и территорий от ЧС на уровне предприятия;
- 2) Подготовка и поддержание в постоянной готовности сил и средств для ликвидации ЧС;
- 3) Создание запасов средств индивидуальной защиты и поддержание их в готовности;
- 4) Подготовка работающих к действиям в условиях ЧС;
- 5) Наличие и поддержание в постоянной готовности системы общего оперативного и локального оповещения и информации о ЧС.

Инженерно-технические меры:

- 1) Инженерное обеспечение защиты населения - строительство защитных сооружений (средств коллективной защиты);
- 2) Инженерное оборудование территории региона с учета характера воздействия прогнозируемых ЧС;
- 3) Создание санитарно-защитных зон вокруг потенциально опасных объектов.

## ВЫВОДЫ

В результате работы был изучен фармакокинетический профиль и метаболизм инновационного противовоспалительного лекарственного средства.

Были решены следующие задачи:

- 1) Проведено пилотное исследование для установления наличия метаболитов инновационного противовоспалительного лекарственного средства и их идентификация;
- 2) Построен фармакокинетический профиль инновационного противовоспалительного лекарственного средства;
- 3) Построен фармакокинетический профиль инновационного противовоспалительного лекарственного средства.

И сделаны следующие выводы:

- 1) Индометил в дозе 210 мг/кг вызывает стойкую плазменную концентрацию индометацина, равную 1 мг/мл;
- 2) Индометил в дозе 210 мг/кг вызывает уверенный противовоспалительный эффект через 3 и 4 часа после индукции воспаления 2 % раствором каррагинана;
- 3) Индометил в дозе 210 мг/кг не вызывает ulcerогенного действия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая фармакология.: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-е издание., перераб. и доп., - 2009. - 1056 с.
2. Вознесенский А. Г., Петров В.И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. — Волгоград, 1999. — 186 с.
3. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. Авторы: Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. [Электронный ресурс].- Режим доступа disserCat <http://www.dissercat.com/content/profilaktika-boli-v-blizhaishem-posleoperatsionnom-periodе-s-ispolzovanіem-nesteroidnogo-pro#ixzz4Ai8xqU6b3>.
4. [Электронный ресурс].- Режим доступа <http://www.kuban.su/medicine/shtm/baza/lek/klfhtm/part12/12-1181.htm>
5. Albert A., Selective Toxicity. London: Chapman and Hall, 1951. 597 p.
6. Создание пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков А.Н. Тевяшова, старший научный сотрудник Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва. Вестник МИТХТ, 2014, т. 9, № 6
7. Маркун Татьяны Андреевны Окислительное фосфорилирование и микросомальное окисление. [Электронный ресурс] Режим доступа [www.URL http://bono-esse.ru/blizzard/A/Chimia/Bio\\_chinija/okislitelnoe\\_phosphorilirovanie.html](http://bono-esse.ru/blizzard/A/Chimia/Bio_chinija/okislitelnoe_phosphorilirovanie.html)
8. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОКИНЕТИКУ, Горьков В.А., Карамышева Е.И. 2004
9. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их

оптимальных лекарственных форм Иванникова Е.В., Жердев В.П., Бойко С.С., Блынская Е.В., Турчинская К.Г, Алексеев К.В. ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» Российской академии медицинских наук, г. Москва

12. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // Pharmacol Rep. 2007 May-Jun; 59: 3: 247-58.

13. Seibert K., Zhang Y., Leahy K. et al. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues // Adv. Exp. Med. Biol. 1997; 400A: 167-170.

14. Mitchell, J.A., Warner, T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy // Br. J. Pharmacol. 1999; 128: 1121-1132.

15. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology // Ann. Rev. Biochem. 2000; 69: 145-182.

16. Buttgereit F., Burmester G., Simon L.S. Gastrointestinal toxic side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors // Am J Med. 2001; 110: 135-195.

17. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. Meloxicam large-scale international study safety assessment // Br J Rheumatol. 1998; 37: 937-945.

18. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Gastroenterology. 2000; 119: 521-535.

19. Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis // N Engl J Med. 2002 Dec; 26: 347: 26: 2104-10.

20. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов, Л.И. Алексеева и др.; Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003; 507.
21. Strom B.L., Carson J.L., Schinnar R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and neutropenia // Arch Intern Med. 1993; 153: 2119.
23. Patton W., Duffull S. Idiosyncratic drug-induced hematological abnormalities// Drug Safety 1994; 11: 6: 445-462.
24. Harrington L.S., Lucas R., McMaster S.K. et al. COX-1, and not COX-2 activity, regulates airway function: relevance to aspirin-sensitive asthma // FASEB J. 2008 Nov; 22: 11: 4005-10.
25. Teoh N.C., Farrell G.C. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Clin Liver Dis. 2003; 7: 401-13.
26. Bort R., Ponsoda X., Jover R. et al. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity // J Pharmacol Exp Ther. 1999 Jan; 288: 1: 65-72.
27. Pathan E., Gaitonde S., Rajadhyaksha S. et al. A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy // J Assoc Physicians India. 2003 Nov; 51: 1045-9.
28. van Staa T.P., Travis S., Leufkens H.G. et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study // Gastroenterology. 2004 Jun; 126: 7: 1733-9.
29. Galesic K., Morovic-Vergles J. Drug-induced acute interstitial nephritis // Reumatizam. 2003; 50: 1: 14-7.

30. Стародубцев А.К., Кондратенко С.Н., Белякова Г.А. и др. Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность нового отечественного препарата Мовасин // Трудный Пациент. 2006; 4: 12: 67-69.
31. Миронов А.Н. РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕДЕНИЮ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ // Москва 2012;
32. Видяев И.Г., Серикова Г.Н., Гаврикова Н.А., В кн., «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение», 2014.
33. ГН 2.2.5.1313–03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы.
34. Шум. Общие требования безопасности. [Текст].–введ. 01.07.1984.– М.: Стандартиформ, 2008. – 13 с. ГОСТ 12.1.005–88. Общие санитарно–гигиенические требования к воздуху рабочей зоны [Текст].–введ. 01.01.1989.– М.: Стандартиформ, 2008. – 49 с.
35. ГОСТ 12.1.005–88. Общие санитарно–гигиенические требования к воздуху рабочей зоны [Текст]. – введ. 01.01.1989.– М.: Стандартиформ, 2008. – 49 с.
36. Р 2.2.2006 – 05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса [Электронный ресурс].– Режим доступа [www.URL: http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_85537/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_85537/)
37. Федеральный закон от 22 июля 2008 г. N123–ФЗ Технический регламент о требованиях пожарной безопасности [Электронный ресурс].– Режим доступа [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_148963/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_148963/)
38. Основные правила безопасной работы в химической лаборатории [Электронный ресурс]. - Режим доступа [www.URL: www.mitht.net/docs/trud/files/pravila\\_him\\_lab.doc](http://www.mitht.net/docs/trud/files/pravila_him_lab.doc)

39. Постановление Правительства РФ от 25 февраля 2000 г. N 163 [Электронный ресурс]. - Режим доступа [www.URL: http://base.garant.ru/181762](http://base.garant.ru/181762)
40. Технический регламент от 24 декабря 2009 г. О безопасности средств индивидуальной защиты [Электронный ресурс]. – Режим доступа [www.URL: http://www.rg.ru/2010/03/30/tehreg-site-dok.html](http://www.rg.ru/2010/03/30/tehreg-site-dok.html)
41. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2010 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа [www.URL: http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_130472/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130472/)
42. ГОСТ 12.0.004–90. Организация обучения безопасности труда [Текст]. – введ. 01.07.1991.– М.: Стандартиформ, 2010. – 16 с.
43. Государственный контроль (надзор) и ведомственный контроль за соблюдением трудового законодательства и иных нормативных правовых актов, содержащих нормы трудового права [Электронный ресурс]. – Режим доступа <http://www.superjob.ru/trudovoj-kodeks/57-gosudarstvenniy-nadzor-i-kontrol.html>
44. Инструкция № 15326-050-11 по охране труда при работе с лабораторными животными (мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки, кошки) в лаборатории фармакологических исследований [Электронный ресурс]. – Режим доступа [http://web.nioch.nsc.ru/nioch/templates/purity\\_iii/files/tb/instructions/15326-050-11.pdf](http://web.nioch.nsc.ru/nioch/templates/purity_iii/files/tb/instructions/15326-050-11.pdf)
45. ГЕПАРИН-НАТРИЙ БРАУН. Описание препарата в справочнике Видаль.

## Приложение 1

### Раздел (1) (Literature review)

Студент:

| Группа | ФИО                          | Подпись | Дата |
|--------|------------------------------|---------|------|
| 4ДМ41  | Сизикова Виктория Васильевна |         |      |

Консультант кафедры \_\_\_\_\_ (аббревиатура кафедры) \_\_\_\_\_:

| Должность                                                       | ФИО          | Ученая степень,<br>звание | Подпись | Дата |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|---------|------|
| Инженер-исследователь,<br>профессор кафедры<br>БИОХ ИФВТ НИ ТПУ | Потапов А.С. | Профессор                 |         |      |

Консультант – лингвист кафедры \_\_\_\_\_ (аббревиатура кафедры) \_\_\_\_\_:

| Должность                                    | ФИО          | Ученая степень,<br>звание | Подпись | Дата |
|----------------------------------------------|--------------|---------------------------|---------|------|
| Старший преподаватель кафедры<br>ИЯФТ НИ ТПУ | Сумцова О.В. |                           |         |      |

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Literature review

#### Anti-inflammatory drugs

Anti-inflammatory drugs - a group of medicines, used for the treatment of diseases which are based on an inflammatory process. Depending on the chemical structure and characteristics of the mechanism anti-inflammatory drugs are classified into the following groups:

- 1) steroidal anti-inflammatory drugs – glucocorticoids;
- 2) non-steroidal anti-inflammatory agents;
- 3) basic operating slowly anti-inflammatory medicaments [1].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a large and diverse chemical structure of drugs group, widely used in clinical practice. Historically it is the oldest group of anti-inflammatory (antichloristic) funds. Her studies began in the first half of the last century. In 1827, from the bark of willow, antipyretic effect which has been known since ancient times, it has been isolated glycoside salicin. In 1838, salicylic acid was obtained from him, and in 1860 carried out a total synthesis of this acid and its sodium salt. In 1869 it was synthesized acetylsalicylic acid. Currently, a large arsenal of NSAIDs (over 25 items), and in the practice of medicine used to treat more than 1,000 based on these drugs. Most "popular" NSAIDs because they have anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects and bring relief to patients with relevant symptoms (inflammation, pain, fever) that observed in many diseases. NSAID is a feature of modern variety of dosage forms including those for topical application as ointments, gels, sprays, and suppositories, and preparations for parenteral administration. Most drugs include NSAIDs group, in modern terminology, to "acid" anti-inflammatory, so called because they are derived from organic acids themselves are weak acids with  $\text{pH} = 4.0$  [2]. NSAIDs

are classified depending on the degree of anti-inflammatory activity and chemical structure. The first group includes drugs with a pronounced anti-inflammatory action. The second group of NSAIDs has little anti-inflammatory effect, often referred to by the terms "narcotic analgesics" or "antipyretic-analgesics." From a practical point of view it is important that the drugs belonging to the same group and even close in chemical structure somewhat different in strength as the effect on the development and the nature and frequency of adverse reactions. For example, among the first group of NSAIDs most powerful anti-inflammatory activity and have indomethacin, diclofenac, and the lowest - ibuprofen. Indomethacin, which is a derivative indoleacetic acid gastrotoksichen more than etodolac, also belonging to this chemical group. The clinical efficacy of the drug may depend on the type and characteristics of the disease in individual patients, as well as its individual response [3].

#### Mechanism of action

The main and common element of the mechanism of action of NSAIDs is the inhibition of the synthesis of prostaglandins (PGs) from arachidonic acid by inhibiting the enzyme cyclooxygenase (PG synthetase) (Figure 1).

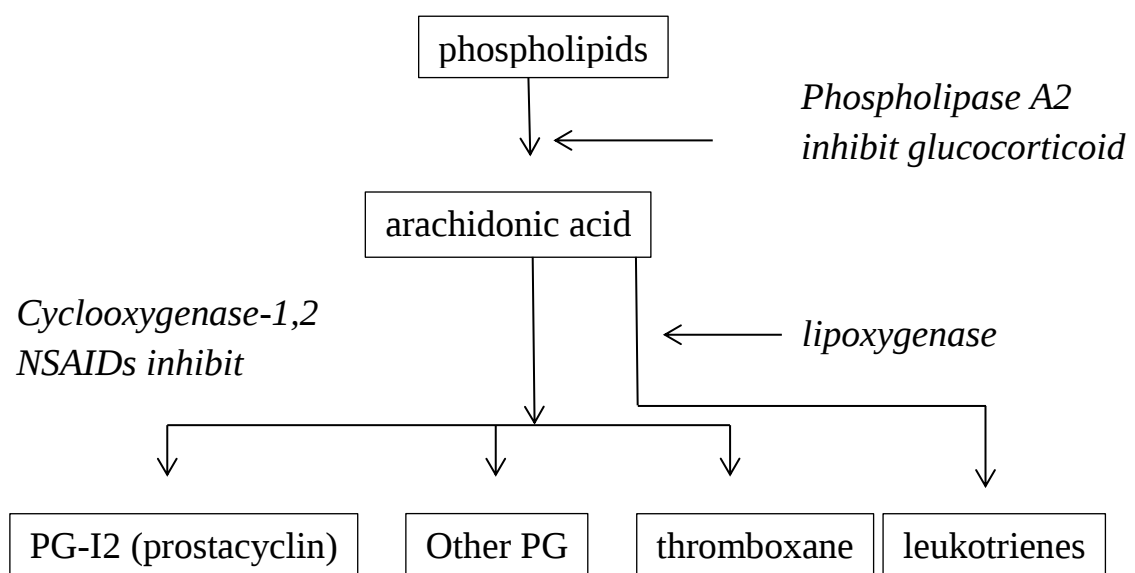


Figure 1- The metabolism of arachidonic acid

PG have diverse biological activity:

- a) are mediators of the inflammatory reaction causes a local vasodilatation, edema, exudation, leukocyte migration and other effects (mostly PG-E2 and PG-I2);
- b) sensitized receptors for pain mediators (histamine, bradykinin) and mechanical stress, decreasing the pain threshold;
- c) sensitize hypothalamic thermoregulatory centers to endogenous pyroxenes (IL-1 and others) formed in the body under the influence of microbes, viruses, toxins (mainly - PG-E2) [3].

The actions of NSAIDs are the following nodal links:

- a) prevention of damage to cell structures, decrease capillary permeability, most clearly limiting the exudative manifestations of inflammation (Inhibition of lipid peroxidation, stabilization of lysosomal membranes, prevents release in the cytoplasm and the extracellular space lysosomal hydrolases capable of destroying proteoglycans, collagen, cartilage);
- b) reducing the intensity of biological oxidation, phosphorylation and glycolysis, which leads to the inhibition of production of macro ergs, required for biosynthesis of substances, transportation and liquid metal ion across the cell membrane and for many other processes, which play an important role in the pathogenesis of inflammation (reduction in energy inflammatory response). In addition, the effect on the tissue respiration and glycolysis changes the plastic metabolism, as the intermediate products of oxidation and glycolytic conversion of the substrate are the building blocks for a variety of synthetic reactions (for example, the biosynthesis of kinins, mucopolysaccharides, immunoglobulin's);
- c) inhibition of the synthesis of inflammatory mediators and inactivation (histamine, serotonin, bradykinin, lymphokines, prostaglandins, complement factors and other endogenous nonspecific damaging factors);

- d) modification of inflammation of the substrate (a change in the molecular configuration of tissue components, preventing their entry in response to the damaging factors);
- e) cytostatic effect, which leads to inhibition of the proliferative phase of inflammation and reduction of post-inflammatory phase sclerotic process;
- f) inhibition of rheumatoid factor production in patients with rheumatoid arthritis;
- g) violation of pain impulses in the spinal cord (metamizol);
- h) inhibitory effect on coagulation (primarily on the inhibition of platelet aggregation), is an additional, secondary factor anti-inflammatory effect: reducing the intensity of clotting in the capillaries of the inflamed areas prevents the disruption of the microcirculation [2].

#### Side effects of NSAIDs

Side effects of NSAIDs are often observed, as they are widely applied in various pathological conditions, often uncontrollably as antipyretics and analgesics (headache, "dental" pain, etc.). So, Amidopyrine and anlagen in many countries of the world are excluded from medical use or severely restricted its use because of possible carcinogenicity: in the gastro-intestinal tract is formed amidopirina compounds nitrosamines are carcinogenic. Clinical use of dipyrone should be severely restricted or be under close clinical and laboratory supervision due to the high incidence of fatal aplastic anemia (or agranulocytosis), lightning deaths not related to allergic reactions, irreversible analginovoy nephropathy. The most common complication of most NSAIDs is the defeat of the gastrointestinal tract in the form of ulceration. At the same time, according to endoscopy, gastric ulcer and duodenal ulcer formation in patients with arthritis in 2-2,5 times more often than in healthy individuals [4].

The main negative feature of all NSAIDs is a high risk of adverse reactions from the gastrointestinal tract. In 30-40% of patients receiving NSAIDs, marked dyspeptic disorder, 10-20% - erosion and gastric ulcers, from 2-5% - bleeding and

perforation. Currently allocated specific syndrome - NSAID- gastroduodenopatiya. It is only partly connected to the local damaging effect of NSAIDs (most of them - the organic acid) to the mucosa, and is mainly caused by a systemic action of drugs. Therefore gastrototoxicity may occur with parenteral or rectal administration of NSAIDs. The damage is more common in women, localized mainly in the antrum of the stomach and prepiloric region (mucosal erythema, erosion, ulcers, bleeding). Between ulcers caused by intake of NSAIDs, and spontaneously arising (peptic ulcer disease) there is a certain difference. Firstly, ulcers caused by intake of NSAIDs, most often asymptomatic (60% of patients, particularly the elderly), and in many cases the diagnosis was set at fibrogastroduodenoscopy. Secondly, the gastric mucosa adapts to prolonged exposure to acids (NSAIDs), in connection with which, after 2-8 weeks of taking the drug reduced the severity of the defeat of a few. A series of experiments showed that the first few weeks of receiving NSAIDs can be considered the most dangerous. Endoscopic examination spent in patients treated with continuous NSAID therapy for 6 months, showed that only 32% of patients in the gastric mucosa remains normal. The remaining 68% of the identified lesions of the mucous. Histologically, the mucosa around the ulcer caused by NSAIDs is usually normal or only slightly inflamed unlike typical chronic gastritis with chronic gastric ulcers. Sometimes the first manifestation of NSAID-gastroduodenopatii are life-threatening bleeding from the gastrointestinal tract [4].

One of the main reasons for the defeat mucous coat of stomach (GM) is the effect of NSAIDs on the synthesis of PG and prostacyclin, participating in the regulation of gastric blood flow. PG-E coolant inhibits gastric acid secretion, reduces its content of hydrochloric acid and pepsin, reducing secretion stimulated by pentagastrin. By suppressing the formation of GHG by blocking COX, NSAIDs lead to a decrease in gastric pH, disruption of processes of formation of protective mucopolysaccharides, decrease mucosal reparative ability, increasing rejection coolant epithelium. Reducing GHG synthesis leads to a decrease in intracellular cAMP and energy production, resulting in impaired microcirculation in the

coolant. At the same time inhibited PG - stimulated the biosynthesis of phospholipids and glycolipids, which reduces the stability of the emulsion to the action of an acid attack. However, only the inhibition of PG synthesis in the coolant cannot be explained gastrotoxicity NPVC. Inhibition of COX (COЖ) in the coolant may only be a prerequisite for the formation of lesions. The mechanism of injury coolant includes local toxic effects of high doses of ASA oxidized or other damage at the cellular level. ASA dissociates in parietal cells, forming protons that inhibit mitochondrial function required for ATP production and promote the release of protons lysosomal enzymes that lead to cell autolysis. One reason may be the coolant lesion reduction transmucosal potential difference in the stomach and increased back diffusion of  $H^+$  ions, while in acidic environment - increasing the permeability of the apical membrane emulsion. ASA, even in low concentrations causes a disruption of the gastric surfactant. It is also believed that ASA is a violation density connection between epithelial cells in the coolant and reduces its barrier function. NPVC hit a hydrophobic layer on the surface of the coolant, impoverish the phospholipids inhibit the secretion of gastric mucus components - hexosamine, fucose, mucopolysaccharides. Under the influence of ASA glycoprotein destroyed surface layer of coolant in the stomach by 54% in the antrum by 72%, while increasing the glycoproteins bind to the beginning of the healing of the ulcer [4].

The mechanism ultserogennogo NPVC a role played by the change of lipid peroxidation. The resulting toxic effect NPVC products of free radical oxidation take part in the defeat of the coolant, and also participate in the destruction of mucopolysaccharides. Paracetamol in overdose can cause severe liver damage, is to increase lipid peroxidation, damage to the liver microsomal membranes tsentrolobulyarnyh necrosis [4].

It is possible that a violation of the integrity of the coolant is not only a NPVC influence on the synthesis of PG, but also a decrease in the synthesis of

leukotrienes in connection with the inhibition of LOX, which in turn reduces the amount of mucus that has gastroprotective properties.

The main risk factors for developing NSAID-gastropathy consider the following: age over 65, smoking, alcohol abuse, a history of gastrointestinal disease, concomitant reception of glucocorticoids, immunosuppressants, anticoagulants, chronic treatment with NSAIDs, receiving large doses or simultaneous reception of two or more this group of drugs [3].

Interconnection NSAID side effects from their pharmacological properties.

The frequency and severity of major side effects of NSAIDs depends on the selectivity of action on isozymes of cyclooxygenase (COX) - COX-1 and COX-2 [12]. Inhibition of COX activity provides anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect. Isozyme of COX-1 is present in almost all organs and is the isoenzyme, which operates not only in terms of inflammation, but also ensures the correct course of normal physiological processes - the synthesis of protective mucus of the stomach, some stages of hematopoiesis, filtration and reabsorption in the kidney [13].

Isoenzyme COX-2 is present in high concentrations in the brain, bones and organs of the female reproductive system and kidney [14]. The formation of this isoenzyme is strongly activated in inflammatory conditions. It is believed that COX-2 is involved in the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins that modulate the action of inflammatory mediators (histamine, serotonin, bradykinin), provide pain impulses from the source of the inflammation involved in the management of the thermal regulation center. High activity of COX-2 also observed in cancer cells and the atherosclerotic plaques, which inhibits an enzyme, respectively, the natural processes of apoptosis and promotes atherogenesis [15].

Simultaneous inhibition of COX-1 and COX-2 under the influence of non-selective NSAIDs contributes to the development of side effects associated with inhibition of the physiological role of COX [16]. First of all, gastropathy (erosions

and ulcers of the stomach), which is especially important in the case of the need for regular and long-term use of NSAIDs. Selective COX-2 inhibitors (coxibs) have been developed to reduce the risk of such complications, but later demonstrated the ability to increase the incidence of cardiovascular complications. In contrast to the coxibs, moderately selective COX-2 inhibitors (such as meloxicam) retain the ability to inhibit COX-1, which provides a high activity in inflammation and a better tolerability in comparison with "traditional" NSAIDs [17].

#### Complications of the gastrointestinal tract.

The structure of the adverse reactions of drugs in the NSAID group dominates gastro pathology. Ulcerogenic effect of NSAIDs (ie. E. The ability to cause ulcers) in two ways. Firstly, most NSAIDs are weak acids, and therefore can act chemically directly on the gastric wall. When chronic administration of NSAIDs cause reduction of gastroprotective prostaglandins (PG), in particular, PGE<sub>2</sub>, by inhibiting COX-1. This leads to a reduction in the number of gastric wall mucus protective - mechanical obstacles, protecting the mucosa from aggressive gastric contents. As a result, developing gastric mucosal erosions and ulcerative defect is formed in the progression of the process [18].

Gastropathy observed most frequently in the treatment of non-selective COX inhibitors (ie. E. "Traditional" NSAIDs), since these drugs strongly inhibit COX-1 and hence of gastric mucus synthesis protection. Defeat duodenum observed according endoscopic 2-3 times less [19].

An important clinical feature of erosions and ulcers is a possibility of asymptomatic until the development of a large perforation and bleeding, due to analgesic action of NSAIDs. A significant part of erosions and ulcers, according to endoscopic studies in the future spontaneously scars and does not lead to serious complications [18]. It should be remembered that the risk factor for the development of gastropathy, as, indeed, and other NSAID-associated complications, is old age. Other risk factors are weighed down with ulcer history,

renal and hepatic insufficiency, concomitant receiving corticosteroids, selective inhibitors of reverse neuronal capture of serotonin, calcium channel blockers, as well as several NSAIDs at the same time [19].

#### Effect on cardiovascular system.

When NSAIDs can be observed increase in blood pressure (BP), which is a consequence of inhibition of COX in the kidney that promotes water and sodium retention in the body [20]. A change in blood pressure is generally expressed very poorly, especially if the patient is receiving antihypertensive drugs, although recent changes in dose may be required in the direction of increasing.

Selective COX-2 inhibitors (coxibs) may promote a hypercoagulable and in studies involving these drugs have shown a slight increase in the frequency of thrombotic events (especially myocardial infarction). [21] Perhaps the reason is the lack of coxibs ability to block COX-1, t. E. Antiplatelet properties [22]. To date, the widely publicized controversy regarding the risk of cardiovascular complications in the patients receiving coxibs, but conclusive evidence of their safety is not received [20].

#### Complications from blood.

At long reception of NSAIDs increases the risk of hematological complications, such as leukopenia and agranulocytosis, thrombocytopenia. Especially dangerous is the development of agranulocytosis, mortality as a result of which reaches 10-30% [23].

The clinical picture of agranulocytosis appears general weakness, fever, and headache and sometimes resembles anaphylactic shock. However, in the future may develop necrosis of oral mucosa, perianal area and the defeat of the vagina. In severe cases, the bone marrow becomes aplastichnym. After discontinuation of the drug and appropriate corrective therapy agranulocytosis undergoes reverse development, restores normal blood picture [23].

Salicylic acid derivatives, regardless of whether the defect mucosa of the stomach or duodenum, capable of increasing the bleeding of the intestinal mucosa, which leads to mikrokrovopotere daily within a few milliliters, and can cause iron deficiency anemia secondary [23]. Antiplatelet activity of acetylsalicylic acid lasts more than 7 days after receiving a single dose sredneterapevticheskikh; the drug has the same and mild anticoagulant properties, disrupting hepatic activation II, VII, IX and X coagulation factors of blood. Aspirin significantly increases the risk of bleeding when performing surgical procedures (including dentistry) [20].

#### Complications of the respiratory system.

When using NSAIDs may develop Vidal syndrome or "Aspirin" asthma [15, 25], which is a result of the preferential synthesis of leukotrienes and thromboxane A<sub>2</sub> - powerful bronhokonstriktori - from arachidonic acid. The reaction manifested severe asthma attacks, cyanosis of the skin and can lead to a toxic-allergic pulmonary edema. The development of "aspirin" asthma contributes to the presence of polyposis, nasal mucosa, chronic rhinitis, sinusitis and other ENT diseases [24].

#### The impact of NSAIDs on the liver and kidney function.

Drug-mediated hepatitis usually occurs rarely and chronic administration of NSAIDs. Hepatocyte damage mechanism is complex and is associated with activation hemooksigenazy-1 and cytochrome P450 work [25]. The results of experiments carried out indicate that the toxic effect of NSAIDs on hepatocytes may be associated with damage to the mitochondria, which are no longer effective to ensure energy-intensive processes. [26]

In addition to filtering effect described above, the long reception of NSAIDs may lead to increased serum creatinine and hyperkalemia. In most cases, these changes are reversible, but sometimes it takes in blood creatinine and potassium levels regularly monitored [27].

NSAID-induced renal failure parenchyma is observed rarely, but it is serious in terms of prognosis [28]. Morphologically, the lesion is divided into tubular necrosis, acute tubulo-interstitial nephritis and membranous glomerulonephritis, which develop, usually in debilitated elderly patients on the background of hypovolemia, as well as the presence of toxic damage to the kidneys in the anamnesis or receiving two or more nephrotoxic drugs simultaneously [29, 30].

#### Xenobiotics-prodrug.

Under xenobiotics understand compounds that do not participate in such bodily functions as energy production and many other important physiological processes.

The main categories of xenobiotics:

- a) medicaments;
- b) the food components;
- c) different chemical compounds entering the body izokruzhayuschey environment such as industrial waste products and agrochemical use, etc.;
- d) polluting substances produced by microbial infectedtion;
- e) substances produced by transforming natural compounds [9].

The biotransformation of xenobiotics.

Drugs received the body, prodvergayutsya the following transformations:

- absorption;
- binding to protein molecules and transportation of blood;
- interaction with the receptors;
- tissue distribution;
- metabolism and excretion from the body [8].

The mechanisms of biotransformation of xenobiotics.

Chemical modification for disposal of most xenobiotics occurs in 2 phases. During this sequential reactions group preobretajut xenobiotics more hydrophilic properties and are excreted in urine. Substances with high molecular weight ( $> 300$  kDa), or having a hydrophobic property often excreted in bile into the intestine and are then removed from the feces [18]. Virtually any xenobiotics can be modified by neutralization system which includes a wide variety of enzymes.

Microsomal enzymes catalyze hydroxylation reactions C, N-hydroxylation, O-, N-, S-dealkylation, oksilitelnogodezaminirovaniya, sulfookisleniya and epoxidation. Microsomal oxidation system (monooxygenase oxidation) is localized almost all tissues of the ER membrane. When you select an ER of the cell membrane is divided into parts, each part forms a closed vial - microsomes, hence the name - microsomal oxidation [18,19]. the first phase of disposal of the majority of hydrophobic substances provides exactly this system. The main thrust of the biotransformation process is the conversion of LP. Biotransformation lipophilic LP often takes place under the action of liver enzymes in the membrane localization endoplasmic reticulum hepatocytes [18].

Many LP influenced microsomal enzyme system, known as a mixed-function oxidase, monooxygenase or undergo oxidation in the liver. The main components of this system are the cytochromes P450 and P450 reductase hemoprotein which bind LOS molecule and oxygen in its active center. This reaction is conducted with the assistance of the co-factor [18].

NADPH. As a result there is the joining of one substrate to the oxygen atom (drug substance) to form hydroxyl groups (hydroxylation reaction) [19].

The biological meaning of the biotransformation of drugs: the creation of a substrate, convenient for disposal (as an energy or plastic material) or acceleration of drug excretion from the body [17].

There are two phases of metabolic reactions PM:

1) Metabolic Transformation (non-synthetic reactions, phase 1) - conversion of substances by the microsomal and vnemikrosomalnogo oxidation, reduction and hydrolysis

2) conjugation (synthetic reactions, phase 2) - biosynthetic process, accompanied by the addition to the drug substance or its metabolites are a number of chemical groups or molecules endogenous compounds.

Effect of pharmacological activity of biotransformation of drugs:

1) metabolites biotransformation often does not possess pharmacological activity or reduced activity as compared to the starting material

2) remain active metabolites may even outperform the original activity in some cases

3) sometimes are formed during the biotransformation of toxic substances (metabolites of isoniazid, lidocaine)

4) times during the biotransformation metabolites are formed with opposite pharmacological properties (metabolites of non-selective adrenoceptor agonists have properties b2- blockers of these receptors)

5) a series of prodrugs of compounds that do not initially provide pharmacological effects, but during the biotransformation are converted into biologically active substances [8].

Prodrugs.

The prodrug (prodrug) (the term was first introduced by Albert in 1951 [5]. However, long before that, in 1886, an attempt to construct such a directional LV was successfully implemented by the German biochemist Nentsky, who rightly assumed that, when combined in a single molecule residue of phenol and salicylic acid compound newly formed in the body able to disintegrate into their original

components, and provide anti-inflammatory and antiseptic action. The result was synthesized phenyl salicylate (salol) [7].

A prodrug is a compound with modified, as compared with the basic chemical structure of a drug capable body under the influence of enzymes or spontaneously converted into the active drug. Creating prodrugs seeks to overcome certain disadvantages of the "parent" drug (low water solubility, toxicity, unpleasant taste or odor), increased exposure specificity, change the drug pharmacological characteristics (absorption, distribution), obtaining sustained release formulations [5].

Prodrugs can be divided into two main types:

- 1) a prodrug, either directly or through a spacer associated with an enzymatically hydrolyzable bond kakimlibo carrier (carrier-linked prodrug);
- 2) prodrugs are bioprecursors (bioprecursor) the active compounds (in this case, to obtain the active drug from the prodrug itself requires some biotransformation prodrug molecule).

In the case of the first type prodrugs play a significant role selection "carrier» (carrier), and the type of connection between the carrier and an active ingredient of a prodrug which is determined by the available information about the target prodrugs. Prodrug of the second type is created based on data about the ways of the drug metabolism in the body [6].

### Pharmacokinetics

Pharmacokinetics (PK; from the Greek «pharmakon» - medicine and «kinetikos» - referring to the motion.) - The study of the processes occurring in the living body with pharmacologically active substances. The need for FC as an independent discipline from the definition of pharmacology as a science about the interaction of medicines (drugs) with living organisms, which implies the action of drugs on the body (pharmacodynamic factors), and the action of the body on the drug (pharmacokinetic factor) [6].

Methodical basis of FC - quantitative analysis and mathematical modeling of the kinetics of changes in the concentrations of drugs in biological media of the organism, development of analytical methods for the measurement of micro- and nanogram concentrations of drugs and products of their biotransformation (metabolism) in complex biological media and multi excreta of animals and humans. The first study of FC belongs to 1919-1924 years, theoretical developments -. In 1930, the monograph - to the 1949-1963 biennium, an overview of the problem in English -. By 1961, in Russian - to 1967. In the present publication time for FC tens of thousands, and the pace and extent of FC ahead of all the disciplines involved in the creation, testing and the use of drugs [10].

Subject of research FC.

The processes occurring in the body with drugs, divided into categories according to the degree of difficulty. The speed and reversibility of the drug interactions of molecules and chemical bonds are determined by the body, the strength of which decreases in the order: covalent, ionic, ion-dipole, dipole-dipole, hydrogen, hydrophobic, van der Waals. Irreversibility interactions and cytotoxicity is characterized mainly of covalent bonds [11].

From simple molecular interactions of drugs and the body are made complicated - LC flow in the blood from the site of administration, distribution of organs and tissues, biotransformation to the active and / or indifferent metabolites and urinary excretions. Their kinetics is the subject of the study of the fundamental direction of FK, whose purpose - determine the nature of the interactions of drugs, and the problem - search, depending on the properties of the drugs and the body.

Achieving the goal would lead to the prediction picture of the behavior of drugs in the body. As a result of research the opportunity to solve applied problems related to the selectivity of action, control of FC in the treatment or emergency situations (eg, detoxification), the creation of optimal efficacy and safety of drugs and dosage forms (LF) of these drugs [10].

For data processing and interpretation FC applied mathematical modeling techniques, starting with the selection of the block diagram of the simulated effects

on the level of simplification of the real system. In chastevyh circuit model "organism / drug" is considered as a set of abstract parts or chambers, between which and within which there are processes of distribution, transformation (metabolism) and excretion of drugs [11].