

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



Институт физики высоких технологий
 Направление подготовки - химическая технология
 Кафедра технологии силикатов и наноматериалов

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИЗДЕЛИЙ ИЗ БИОПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИТОВ С ФОСФАТАМИ КАЛЬЦИЯ

УДК 666.189.3

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ5Б	Торопков Никита Евгеньевич		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор кафедры ТСН	Верещагин В.И.	д.т.н., профессор		
Профессор кафедры ТСН	Петровская Т.С.	д.т.н., профессор		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Меньшикова Е.В.	к.ф.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ЭБЖ	Волков Ю.В.	к.т.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор кафедры ТСН	Погребенков В.М.	д.т.н., профессор		

Томск – 2017 г.

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП 180401 ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять базовые и специальные, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания в профессиональной деятельности
P2	Применять знания в области современных химических технологий для решения производственных задач
P3	Ставить и решать задачи производственного анализа, связанные с созданием и переработкой материалов с использованием моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование химической технологии
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды.
<i>Общекультурные компетенции</i>	
P7	Демонстрировать знания социальных, этических и культурных аспектов профессиональной деятельности.
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности.
P9	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности.
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации.

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



Институт ИФВТ
Направление подготовки (специальность) Химическая технология
Кафедра ТСН

УТВЕРЖДАЮ:
Зав. кафедрой

(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
4ГМ5Б	Торопкову Никите Евгеньевичу

Тема работы:

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИЗДЕЛИЙ ИЗ БИОПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИТОВ С ФОСФАТАМИ КАЛЬЦИЯ
Утверждена приказом директора (дата, номер)

Срок сдачи студентом выполненной работы:

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объект исследования - биокomпозиты и его ключевые компоненты – ПЛА, ГАП.; в качестве исходного сырья используется соли кальция и фосфаты, а также полилактид, добавками являются глицерин 95%; получаемый материал обладает уникальными механическими, химическими и биологическими свойствами.
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Аналитический обзор по литературным источникам, постановка задачи работы, изучение методов исследования, содержание процедуры исследования, результаты и выводы по работе.
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	1. Актуальность работы. 2. Цели и задачи исследования. 3. Характеристика исходных материалов. 4. Технология получения материалов. 5. Свойства синтезированных материалов.

	6. Выводы по результатам исследований.
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Социальная ответственность	Волков Юрий Викторович
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Меньшикова Екатерина Валентиновна

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

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Верещагин Владимир Иванович	д.т.н.		
Профессор	Петровская Татьяна Семеновна	д.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ5Б	Торопков Никита Евгеньевич		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 165 с., 23 рисунка, 37 таблиц, 123 источника.

Ключевые слова: гидроксиапатит, полилактид, биоккомпозит, 3д-печать.

Объект исследования биоккомпозиты и его ключевые компоненты – ПЛА, ГАП.

Цель работы – разработка технологии получения композита на основе гидроксиапатита и полилактида.

В процессе исследования проводились рентгенофазовый анализ, ИК-спектроскопия, седиментационный анализ, дифференциально термический анализ, определение удельной поверхности методом низкотемпературной адсорбции азота, электронная микроскопия, элементный анализ (EDX), определение краевого угла смачивания.

В результате исследования разработана технология синтеза гидроксиапатита и на его основе биоккомпозита с полимерной матрицей (ПЛА).

Область применения: Ортопедия, восстановительная хирургия.

Экономическая эффективность/значимость работы - настоящая работа по ресурсоэффективности и энергосбережению превосходит подобные.

Оглавление

Введение.....	8
1. Литературный обзор	10
1.1 Состав и структура костной ткани. Современные требования к костным имплантатам	10
1.2 Ортофосфаты кальция. Применения, классификация, получение, свойства	17
1.3 Способы и особенности синтеза гидроксиапатита.....	25
1.4 Структура гидроксиапатита	30
1.5 Полимеры, применяемые в реконструктивной медицине	31
1.6 Полимерные композиты на основе гидроксиапатита	32
2. Объект и методы исследования	39
2.1. Рентгенофазовый анализ	39
2.2. Метод ИК-спектроскопии	41
2.3. Седиментационный анализ	41
2.4. Метод низкотемпературной адсорбции азота.....	42
2.5. Методы определения морфологии и размеров частиц материалов	44
2.6. Методы определения элементного состава.....	45
2.7. Характеристика веществ, использованных для синтеза ГАП и исследования свойств материалов на его основе	45
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	47
5.1. Предпроектный анализ	47
5.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования	47
5.1.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	47

5.1.3. FAST-анализ	49
5.1.4 SWOT-анализ	55
5.1.5. Оценка готовности проекта к коммерциализации	57
5.1.6. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	59
5.2. Инициация проекта.....	59
5.3. Планирование управления научно-техническим проектом	62
5.3.1. План проекта	62
5.3.2. Бюджет научного исследования.....	65
5.3.3. Реестр рисков проекта	70
5.4. Оценка сравнительной эффективности исследования.....	72
Список публикаций студента.....	76

Введение

В настоящее время в области ортопедии прочно закрепились определенные материалы, применяемые в конкретных областях тела. В основе таких материалов лежат прочные металлические материалы (титан и сплавы на его основе), биоинертная керамика (алюмо-циркониевая, циркониевая) [1]. Однако имеются области регенеративной медицины, где незаменимым является кальциево-фосфатная керамика и изделия на ее основе. При этом малая прочность кальциево-фосфатной керамики не позволяет ее использовать в качестве объемных элементов способных нести поддерживающую функцию, поэтому данная керамика нашла себя в качестве покрытий на металлические и керамические имплантаты, снижая риск отторжения в первые периоды приживания [2,3,4,5]. При этом в стремлении достичь большую прочность кальциево- фосфатной керамики, уменьшается пористость, шероховатость, также вводятся добавки, что неизбежно ведет к уменьшению остеоинтеграции [6,7]. Таким образом современные керамические технологии для создания объемных систем становятся малоприспособными для вживления в организм.

В настоящее время обширные дефекты костей (например, при онкологии) требуют использования имплантатов со сложной геометрией, которую можно получить при помощи совмещения комплекса рентгеновской томографии, моделирования и 3D-печати индивидуальных имплантатов для каждого пациента. Отсутствие полной геометрической конгруэнтности имплантата с окружающими тканями приводит к локальному отторжению эндопротеза в зонах с недостаточной интеграцией, к объёмным образованиям фиброзной ткани [8].

С этой точки зрения наиболее подходящими материалами для формирования сложных объектов являются термопластичные полимеры карбоновых кислот (масляной, валериановой, молочной), благодаря чему они широко применяются в восстановительной медицине для лечения переломов, в том числе заменяя металлические штифты [8,9,10,11]. В то же время приводятся данные, что изделия, выполненные из биополимеров, приводят к неполной деградации даже через 5 лет, а полимерные штифты из ПЛА вовсе не подвергаются полному рассасыванию и замещению на кость, что ведет к рискам переломов и воспалениям ввиду возникающих микротрещин [12, 13, 14].

Другим недостатком биополимеров карбоновых кислот является снижение pH биологических жидкостей, омывающих имплантат, что в наряду с другими факторами способствует развитию асептического воспаления и образованию толстой капсулы из соединительной ткани между имплантатом и костью [15, 16]. Возникает микроподвижность имплантата, присоединение инфекционных агентов, инфекционное воспаление и неизбежное его удаление, которое в целом обозначают как “неуспех имплантата” [16].

Таким образом ослабление отрицательного влияния полимера может быть достигнуто путем сочетания в одном композите биополимера и кальций-фосфатной керамики. Такие композиты теоретически должны контролируемо замещаться костной тканью, что приведет к зарастанию дефекта кости [17,18]. Известны материалы с содержанием гидроксиапатита (ГАП) и (со)полимеров полилактида в отношении 5:95, способных к растворению и вращанию в костную ткань человека-реципиента [4, 10, 19]. Поэтому увеличение биокерамики на основе кальциевых-фосфатов в перспективе должно нормализовать pH прикостных жидкостей и уменьшать влияние растворения полимера, в перспективе с образованием новой кости.

Объектом исследования являются биокompозиты и его ключевые компоненты – ПЛА, ГАП. Предмет данного исследования – разработка технологии получения биокompозита на основе гидроксиапатита- полилактида.

1. Литературный обзор

1.1 Состав и структура костной ткани. Современные требования к костным имплантатам

Разработка новых материалов для костных имплантатов требует знания химических, физических и механических свойств естественной костной ткани, на качественные и количественные характеристики которой следует опираться при создании материалов имплантатов. В последнее время активно набирает популярность подход естественной регенерации, когда материал имплантата подвергается биодеградации и рассасывается в жидкостях организма, а процесс восстановления поврежденных тканей происходит с одновременной заменой имплантата собственными тканями организма. В связи с этим перед учеными стоит задача получения материалов, наиболее близких по своим структуре и функциональным свойствам к свойствам натуральной костной ткани.

Кость состоит из трех основных частей (рис. 1.1) [2]:

- 1) живые клетки (остеобласты, остеокласты и остециты);
- 2) неживые органические вещества (коллаген, мукополисахариды);
- 3) неживые неорганические кристаллы (карбонатзамещенный гидроксиапатит).

Знание клеточного состава костной ткани позволит определить возможности исследования биологических свойств материалов (биосовместимость, клеточная адгезия, способность клетками формировать новый костный матрикс на поверхности материала и т.д.). Активно развивающиеся современные направления *трансляционной медицины* включают процесс, предусматривающий перенос открытий с фундаментальных

исследований, проведенных в лабораториях, в сферу практического применения в медицине и позволяют расширять возможности персонифицированной диагностики материалов на стадиях доклинического исследования.

Остеобласты – это молодые клетки, образующие костную ткань. В них содержится большое количество рибонуклеиновой кислоты и щелочной фосфатазы. Остеобластов в растущей кости очень много, так, например, у взрослого человека, когда рост костей закончен, эти клетки встречаются только в участках восстановления костной ткани (например, при переломах и трещинах костей) [10]. После заполнения костных дефектов остеобласты превращаются в полежащие остециты, лежащие в костных лакунах, и формируют выстилающий слой, отделяющий костную поверхность от сосудов [6].

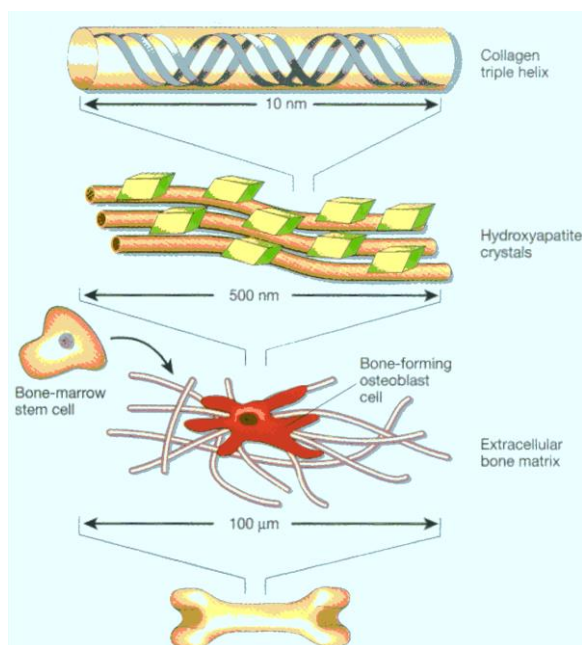


Рисунок 1.1 – Уровни организации костной ткани

Остеоциты – большие скопления зрелых и сформировавшихся клеток, выделяющие межклеточное вещество и обычно замурованные в самой кости. Если появляется необходимость в структурных изменениях костей, остеобласты активизируются, быстро дифференцируются и превращаются в остеоциты. Система костных канальцев обеспечивает обмен веществ между остеоцитами и тканевой жидкостью [8]. В количественном отношении остеоциты преобладают, эти клетки принимают активное участие в постоянном обмене минеральных и

органических компонентов между костным матриксом и тканевой жидкостью, фильтруемой из сосудов.

Кроме вышеназванных клеток, в костной ткани находятся также *остеокласты* – гигантские многоядерные клетки, появляющиеся в местах рассасывания костных структур. Их функция заключается в удалении продуктов распада кости и лизисе минерализованных структур. Характерной особенностью остеокласта является появление некой функциональной зоны – «гофрированного края» при активизации этих клеток. Гофрированный край представляет собой спирально-скрученную мембрану клетки с множественными цитоплазматическими складками, который обращён в сторону развивающегося процесса резорбции, и является местом активного окисления тканей [18]. Группа остеокластов растворяет минеральный компонент кости, а также гидролизует органический матрикс. Разрушение кости начинается с прикрепления остеокласта к минерализованной костной поверхности «гофрированным краем», через который выделяются гидролитические ферменты и протоны, а также различные интегрины (α_1 , α_v , β_1 , β_3), участвующие в растворении кости. Другие клетки, принимающие участие в резорбции костной ткани – это моноциты и макрофаги. Они взаимодействуют с костной тканью посредством фагоцитоза и хемотаксиса, в большинстве случаев действуя как «уборщики мусора». Помимо фагоцитарной активности продуцируются цитокины (ИЛ-1, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α и др.), влияющие на активизацию коллагеназ, разрушающих белковый матрикс. Кроме того, моноциты и макрофаги рассматриваются многими учёными как предшественники остеокластов. Динамические взаимоотношения между остеобластами и остеокластами четко контролируют активность процессов отложения/резорбции кости [26].

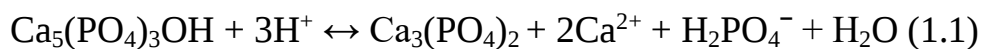
Биологические твердые ткани (кости, эмаль, дентин) являются минерально-органическими композитами со сложной микроструктурой. Костный матрикс состоит из органических (40 % в сухой пластинчатой кости) и неорганических (60 %) веществ. Преимущество в костях органических веществ (у детей) придает им упругость и эластичность. Изменение соотношения в сторону

неорганических веществ ведет к хрупкости костей и к более частым переломам их (например, у пожилых людей) [27, 28].

Органические компоненты костной ткани преимущественно состоят из коллагена (90–95 %), который, являясь структурообразующим протеиновым элементом костной ткани, участвует в образовании формы кости и обеспечивает её прочность при растяжении [19]. Коллаген – это фибриллярный белок, первичная структура которого складывается из повторяющихся последовательностей триплетов аминокислот глицин-Х-У, где Х- и У-позиции чаще заняты, соответственно, аминокислотами пролином и ГА [10, 11]. Эти повторяющиеся последовательности позволяют трем коллагеновым полипептидам формировать полужесткие, очень стабильные трехспиральные молекулы. Коллаген препятствует развитию хрупкости костного вещества, приводящей к переломам кости. Тройная винтовая третичная структура коллагена придает ему высокую прочность на разрыв. В небольших количествах в органическом костном матриксе содержатся неколлагеновые белки – гликопротеины, сиалопротеины, альбумины, а также мукополисахариды, гликоген, органические кислоты, липиды. Эти протеины оказывают воздействие на рост и пролиферацию (разрастание) минеральных кристаллов.

Костный минерал состоит главным образом из различных форм фосфатов кальция, кроме того включает карбонаты, фториды, гидроксиды и цитраты. Минералы поступают в кость из плазмы крови и, в конечном счёте, из питательных веществ. Фосфаты кальция представлены в виде закристаллизованного или частично закристаллизованного гидроксиапатита и аморфного фосфата кальция (АФК, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Основная химическая формула кристалла гидроксиапатита $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Соотношение между аморфной и кристаллической структурой в костной ткани – величина переменная и определяется многими факторами, в том числе возрастными [12]. Так как в организме существует равновесие между растворимыми (гидро- и дигидрофосфаты калия, формирующие биологическую буферную систему,

ответственную вместе с белковыми буферными системами за постоянство pH внутриклеточной жидкости) и нерастворимыми фосфатами согласно уравнению, то происходит постепенное растворение ГА [13]:



Переход из аморфной фазы в кристаллическую требует времени, и одновременно с этим изменяется соотношение химических элементов, входящих в состав минерала, в том числе кальция и фосфора; мольное соотношение Са/Р в минеральной фазе костной ткани колеблется от 1,37 до 1,67 [31, 32, 33]. Помимо основных элементов кальция и фосфора, в кости содержатся также в разных количествах такие микроэлементы, как натрий, магний, калий, марганец, хлор, фтор и др. (табл. 1.1) [21, 22, 23].

Таблица 1.1 – Состав неорганической фазы эмали, дентина и кости у взрослого человека

Содержание	Эмаль	Дентин	Кость
Са, масс. %	37,60	40,30	36,60
Р, масс. %	18,30	18,60	17,10
С, масс. %	3,50	5,60	7,40
Na, масс. %	0,70	0,10	1,00
К, масс. %	0,05	0,07	0,07
Mg, масс. %	0,2	1,10	0,60
Sr, масс. %	0,03	0,04	0,05
Cl, масс. %	0,40	0,27	0,10
F, масс. %	0,01	0,07	0,10

Zn, млн ⁻¹	263,0	173,0	39,0
Ba, млн ⁻¹	125,0	129,0	—
Fe, млн ⁻¹	118,0	93,0	—
Al, млн ⁻¹	86,0	69,0	—
Ag, млн ⁻¹	0,6	2,0	—
Cr, млн ⁻¹	1,0	2,0	0,33
Co, млн ⁻¹	0,1	1,0	<0,025
Sb, млн ⁻¹	1,0	0,7	—
Mn, млн ⁻¹	0,6	0,6	0,17
Au, млн ⁻¹	0,1	0,07	—
Br, млн ⁻¹	34,0	114,0	—
Si, млн ⁻¹	—	—	500
Ca/P	1,59	1,67	1,65

В биологическом цикле в зависимости от условий возможно образование нескольких фаз фосфатов кальция. Наименее растворимая из них – гидроксиапатит – возникает в нейтральной или основной среде. При кислых pH часто появляются минералы типа дикальцийфосфатгидрата, АФК и октокальцийфосфата, что предполагает недостатки в структуре минерала.

Стремление ученых приблизиться к свойствам натуральной кости при создании имплантатов обуславливает актуальность поиска материалов и условий их получения, соответствующих следующим требованиям [17-23]:

– материал имплантата должен проявлять свойство биосовместимости, не быть токсичным, не вызывать воспалительных, отрицательных иммунных и

других реакций со стороны организма, не отторгаться организмом как инородное тело.

- в зависимости от используемой методики лечения материалы должны обладать биологической активностью, т.е. *остеостимулирующим* действием – инициировать образование костной ткани;

- *механические свойства* материалов должны соответствовать свойствам костной ткани человека и не подвергаться изменениям во время обработки имплантата и во время нормальной жизнедеятельности пациента после его имплантации;

- материалы должны выдерживать различные виды *стерилизации* и облучения (УВЧ, СВЧ, УФ, рентгеновское, гамма-излучение) без изменения свойств биосовместимости, биорезистивности, биodeградируемости, биологической активности и прочностных характеристик. Так, например, при стерилизации распространенным методом гамма-излучения ряд полимеров подвергается деструктурированию за счет появления частиц-радикалов в процессе стерилизации;

- еще одним требованием для материалов костных имплантатов является наличие системы *взаимосвязанных пор*, диаметр которых должен быть не менее 100 мкм, а желаемая общая пористость 90 % для обеспечения необходимого взаимодействия организма с имплантируемым материалом (прорастание кровеносных сосудов и нервных волокон в имплантат);

- материалы для костной пластики должны легко подвергаться *механической обработке* или другому способу корректировки формы в процессе операции;

- помимо вышесказанного весьма желательна возможность масштабирования технологии поточного производства готовых к эксплуатации материалов имплантатов.

В качестве материалов, удовлетворяющих перечисленным требованиям, в настоящее время активно разрабатываются полимерные композиционные структуры на основе фосфатов кальция, выступающие в роли синтетического аналога костной ткани; при этом важно знать свойства компонентов композитов в отдельности и в сочетании друг с другом.

1.2 Ортофосфаты кальция. Применения, классификация, получение, свойства

Применение различных ортофосфатов кальция (ФК) в восстановительной медицине в качестве основного компонента имплантатов осуществляется уже на протяжении более 90 лет. В настоящее время ФК, в том числе ГА, рекомендованы к различным применениям в медицине [24]: биосовместимая керамика для замены поврежденных участков костной ткани и исправления дефектов кости [24-27], адресная доставка лекарств [26-30], биологически активные покрытия на металлические костные имплантаты [31-37], кальций-фосфатные цементы [38-41] и др. Стоит отметить, что помимо применений в медицине, ФК применяются в качестве катализаторов и подложек для них [42] материалов-носителей для лазеров, ионные проводников [43] и др.

Предложено условно разделять все ФК на две категории [2,11,14,23,25,27,28,44]:

I низкотемпературные ФК – синтезированные при относительно невысоких температурах, не подвергнутые термической обработке.

Осаждением из водных растворов при нормальном давлении можно выделить пять фосфатов кальция, имеющих различные рентгенограммы [44]. К ним относятся:

- 1) дигидрофосфат кальция $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$;

2) моногидрат дигидрофосфата кальция $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$;

3) гидрофосфат кальция CaHPO_4 ;

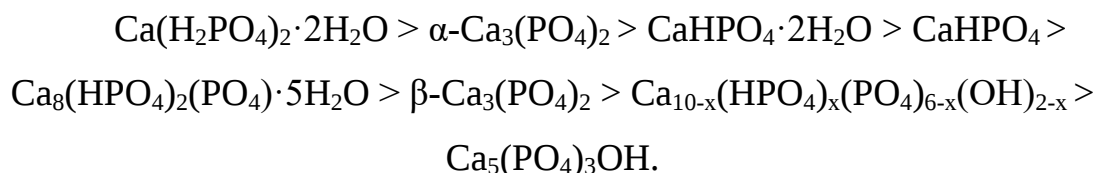
4) дигидрат гидрофосфата кальция $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;

5) кристаллический осадок переменного состава, имеющий рентгенограмму апатита. Последний осадок представляет собой гидроксиапатит, состав которого обычно выражают формулой $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, хотя она не отражает ни различия состава, ни степени гидратации.

II высокотемпературные ФК – окристаллизованные ФК, подвергнутые термической обработке [28]. Традиционные ФК, получаемые в ходе твердофазного синтеза и применяемые в медицине, в основном представлены следующим рядом: α -, β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (α -, β -ТКФ), $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ и композиты типа β -ТКФ-ГА.

Важнейшим свойством ФК является их растворимость в воде, что позволяет предсказать поведение материалов на основе ФК в среде организма *in vivo*. Определение величин растворимости позволяет оценить способность материалов к резорбции, т.е. растворению в жидкостях организма. Если растворимость ФК, например, ГА, меньше растворимости минеральной части кости, то он деградирует крайне медленно, в обратном случае он подвергается полной резорбции.

Таким образом, с использованием изотерм растворимости [45], можно представить ряд скорости деградации ФК *in vivo* следующим образом:



Даже если все параметры, за исключением состава, остаются постоянными, то этот порядок не всегда соблюдается. Экспериментально установлено, что,

если поверхность высоко растворимого ФК покрыта плохо растворимым ФК, общая скорость деградации снижается. Так, низкокristаллический осажденный из водного раствора ГА, имеющий молярное соотношение $\text{Ca/P} = 1,50\text{--}1,67$ по растворимости напоминает минеральную часть кости, в то время, как высококristаллический стехиометрический ГА с $\text{Ca/P} = 1,67$, полученный путем термической обработки, как правило, выше $800\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворим значительно хуже, чем минеральная часть кости [28].

Все способы получения фосфатов кальция условно можно разделить на следующие группы: твердофазный, жидкофазный и гидротермальный, а также их разновидности с различными вариативными изменениями условий синтеза.

В таблице 1.2 приведены наиболее важные ортофосфаты кальция и показана их растворимость при различных температурах, морфология поверхности частиц в зависимости от состава и мольного соотношения Ca/P , основные реакции получения [45-50].

С целью создания биосовместимых кальций-фосфатных материалов с оптимальной биорезорбируемостью, целесообразно использовать гидроксиапатит, трикальцийфосфат и брушит. Брушит является наиболее растворимой среди биосовместимых ФК фазой, ГА – наименее растворимой.

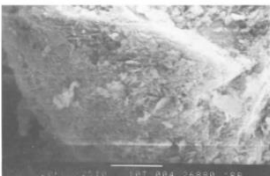
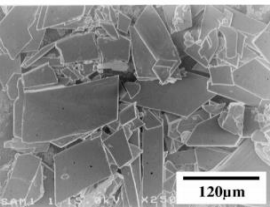
Гидроксиапатит – преобладающий компонент костной ткани, проявляющий свойства уникальной биологической совместимости и повышенной активности к остеоинтеграции.

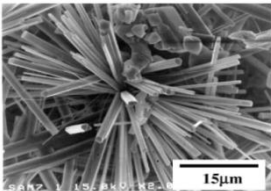
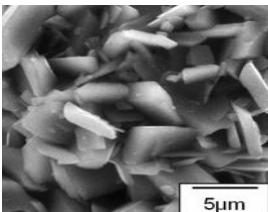
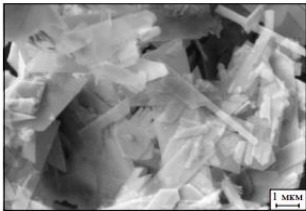
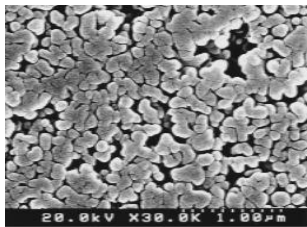
Известно, что растворимость синтетического ГА является слишком низкой для использования его в чистом виде в качестве имплантируемого материала [49-51], в связи с чем требуются дополнительные манипуляции, повышающие общую растворимость (биорезорбируемость) материалов на его основе. С этой целью должен быть осуществлен переход к фосфатам кальция с меньшим, чем у ГА, отношением Ca/P . Так, переход от ГА с $\text{Ca/P} = 1,67$ к трикальциевому

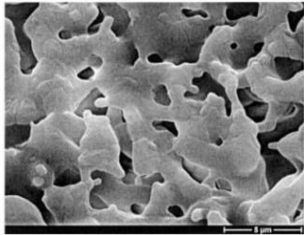
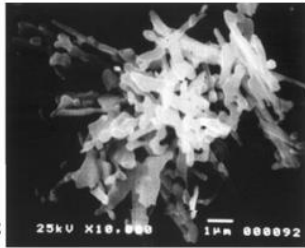
фосфату (ТКФ) β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ с $\text{Ca/P} = 1.5$ приводит к увеличению растворимости почти на порядок. Разрабатываются композиционные структуры на основе ГА и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaHPO_4 , других ФК, имеющих повышенную, относительно ГА, растворимость в жидкостях организма [48, 49].

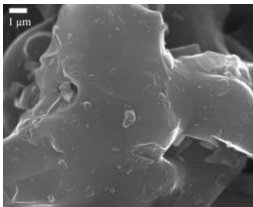
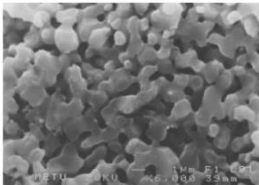
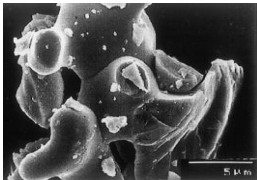
Таким образом, широкий диапазон фосфатов кальция, отличающихся структурой, морфологией, растворимостью, термической стабильностью и т.д., позволяет осуществлять поиск и разработку оптимальных составов, удовлетворяющих требованиям к материалам, составляющим основу костных имплантатов.

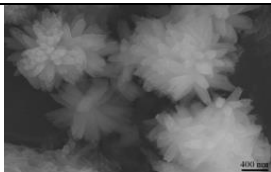
Таблица 1.2 – Показатели молярных соотношений Са/Р, химические формулы, морфология, основные реакции получения ортофосфатов кальция и их растворимость при 25 °С и 37 °С

Фосфат кальция (формула, название)	Соотношение Са/Р	Интервал стабильности рН. (25 °С)	Произведение растворимости		Морфология и форма частиц	Основные реакции получения	Литература
			рПР (25 °С)	рПР (37 °С)			
1	2	3	4	5	6	7	8
Монокальциевый фосфат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0,50	$< 1^a$	1,14	растворимый		$2\text{CaHPO}_4 + \text{P}_2\text{O}_5 + 3\text{H}_2\text{O} = 2\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ $2\text{CaHPO}_4 + \text{H}_2\text{SO}_{4(\text{конц.})} \rightarrow \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \downarrow + 4\text{CaSO}_4 \downarrow$ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 4\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow 3\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \downarrow$	[41, 52]
Монокальциевый фосфат моногидрат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,50	0 – 2	1,14	растворимый		$\text{Ca}^{2+} + 2\text{HPO}_4^{2-} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	[53-55]

Дикальциевый фосфат дигидрат $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,00	2 – 6	6,59	6,63		$\text{CaCl}_2 + \text{Na}_2\text{HPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{NaCl}$ $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + 7\text{H}_2\text{O}$ $\rightarrow 4\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	[49, 54]
Дикальциевый фосфат CaHPO_4	1,00	a	6,90	7,02		$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{CaHPO}_4 + 2\text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2(\text{насыщ}) + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow$ $\rightarrow \text{CaHPO}_4 \downarrow + 2\text{NaH}_2\text{PO}_4$	[56]
Октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4$ $\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,33	5,5 – 7	96,6	95,9		$8\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{CH}_3\text{COONa} \rightarrow$ $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} + 2\text{NaH}_2\text{PO}_4$ $+ 2\text{CH}_3\text{COOH}.$ $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 7\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O} \downarrow + \text{Ca}(\text{OH})_2$	[57- 63]
Аморфный фосфат кальция $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot z\text{H}_2\text{O}$	1,20 – 2,20	> 5	25,7 – 32,7	–		$x\text{Ca}^{2+} + y\text{HPO}_4^{2-} + y\text{OH}^- + (n-y)\text{H}_2\text{O}$ $\rightarrow \text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O} \downarrow$	[64]

Гидрок시아патит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	1,67	9,5 – 12	58,4	58,6		$10\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + 6(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 8\text{NH}_4\text{NO}_3 \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 20\text{NH}_4\text{NO}_3 + 6\text{H}_2\text{O}$ $10\text{Ca}(\text{OH})_2 + 6(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 12\text{NH}_3 + 18\text{H}_2\text{O}$ $10\text{CaCl}_2 + 6\text{K}_2\text{HPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 12\text{KCl} + 6\text{HCl}$ $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + \text{CaHPO}_4 \rightarrow \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	[28, 44]
Нестехиометрический осажденный гидроксияпатит (кальций дефицитный) $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	1,5 – 1,67	6,5 – 9,5	~ 85,1	~ 85,1		$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH} + (3n-1)\text{H}_2\text{O}$ $3\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$	[28, 65]

α-Трикальциевый фосфат α-Ca ₃ (PO ₄) ₂	1,50	б	25,5	25,5		T = 1180-1400 °C (твердофазн.) $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \rightarrow \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ $2\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 + 3\text{CaCO}_3 \rightarrow$ $\rightarrow \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 3\text{CO}_2\uparrow + 3\text{H}_2\text{O} +$ $2\text{NH}_3\uparrow$ $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + \text{CaCO}_3 \rightarrow$ $\rightarrow \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CO}_2\uparrow$	[66, 67]
β-Трикальциевый фосфат β-Ca ₃ (PO ₄) ₂	1,50	б	28,9	29,5		T < 1150 °C (твердофазн.) $\text{CaCO}_3 + \text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \rightarrow \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 +$ $\text{CO}_2\uparrow$ T ~ 800 °C $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH} \rightarrow \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 +$ $+ \text{H}_2\text{O}$	[65, 68- 72]
Тетракальциевый фосфат Ca ₄ P ₂ O ₉	2,00	б	38 – 44	37 – 42		T > 1300 °C (твердофазн.) $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + 2\text{CaCO}_3 \rightarrow \text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9 + \text{CO}_2\uparrow$ $2\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{CaCO}_3 \rightarrow$ $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + 2\text{CO}_2 + 5\text{H}_2\text{O}$	[73- 76]

Оксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$	1,67	б	~ 70	-	-	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2n}\text{O}_n\text{H}_n + n\text{H}_2\text{O}$ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2n}\text{O}_n\text{H}_n$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O} + (1-n)\text{H}_2\text{O}$	[77, 78]
Фторапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	1,67	б	120.0	122		$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + x\text{F}^- \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_{1-x}\text{F}_x + x\text{OH}^-$	[79]

^a устойчив при $T > 100^\circ\text{C}$

^б твердофазный синтез (реакция на проходит в водной среде)

1.3 Способы и особенности синтеза гидроксиапатита

Так как гидроксиапатит среди других ФК представляет особый интерес для применения его в медицине, хотелось бы сконцентрировать внимание на способах его получения отдельно. Следует упомянуть о том, что много исследований посвящено использованию в медицинской практике природного ГА, извлеченного из костей крупного рогатого скота. Однако процесс получения ГА из костей животных сложен, многостадийен, требует специфичных реагентов, трудо- и энергозатрат, что приводит к значительному повышению стоимости имплантатов. Такие материалы, кроме того, содержат характерные для живой материи патологии и мутации. Именно по этой причине в странах США и ЕС запрещены все препараты, получаемые из губчатой кости и костного мозга крупного рогатого скота. Главное санитарное управление Министерства здравоохранения РФ приказом №15 от 20.12.2000 г. рекомендовало «не применять препараты из кости и мозга крупного рогатого скота и заменять их синтетическими препаратами» [80]. Разработка материалов на основе синтетического ГА позволит снизить общую стоимость имплантатов и сделать их безопасными.

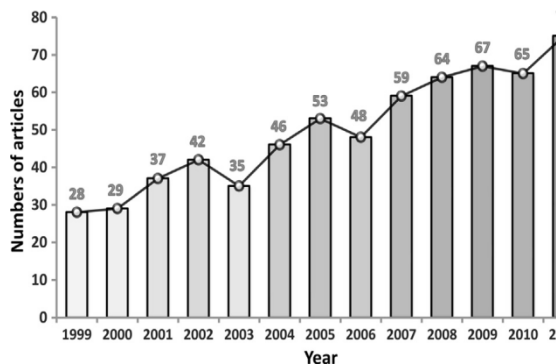


Рисунок 1.2 – Общее число статей, индексируемых Scopus, за период 1999-2011 гг., посвященных по данным статей, индексируемых в различных методах синтеза ГА

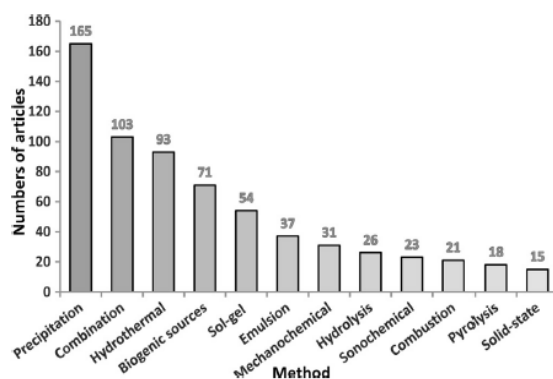


Рисунок 1.3 – Популярность различных методов синтеза, оцененная по числу статей, индексируемых в Scopus, за период 1999-2011 гг.

Таким образом, существует потребность в получении синтетического ГА. В качестве наглядной иллюстрации возрастания мирового интереса к материалам на основе ГА и, как следствие, к способам его получения, авторами работы [43]

представлена диаграмма (рис. 1.2), показывающая рост числа публикаций, описывающих различные способы синтеза ГА в период с 1999 по 2011 гг.

К основным способам получения синтетического ГА относятся следующие методы (табл.1.3):

- 1) осаждение из растворов (жидкофазный синтез);
- 2) твердофазный синтез, в том числе механический;
- 3) гидротермальный;
- 4) золь-гель;
- 5) гидролиз.

Трудоемкость и длительность процессов классических твердофазных и жидкофазных методов синтеза ГА заставляет химиков проводить поиск новых способов его получения и разрабатывать упрощенные технологии синтеза ГА. Показано [43], что около 25 % от общего объема работ (обработано 650 статей), индексируемых Scopus за период 1999-2011, посвящены обычному способу жидкофазного осаждения ГА (рис. 1.3). Популярность «мокрых» методов синтеза может быть связана с доступностью реагентов, экономией ресурсов, а также возможностью осуществления контроля параметров синтеза, влияющих на функциональные свойства конечных продуктов. Но в этом случае следует тщательно соблюдать все условия получения целевого продукта (рН, температура реакции, продолжительность синтеза, концентрации исходных реагентов и др.), в противном случае трудно добиться хорошей воспроизводимости и требуемых характеристик получаемых материалов.

Исследование фазовой диаграммы тройной системы $\text{CaO-H}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ при разных температуре и давлении водяных паров показало, что двухфазная область, где ГА находится в равновесии с жидкостью, очень узка и допускает лишь незначительные изменения отношения $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$. Уменьшение содержания воды в образцах приводит к экстремальному сужению данной области [44]. Поэтому неизменным условием получения однофазного ГА является строгое соблюдение стехиометрических соотношений исходных реагентов.

Таблица 1.3 – Основные группы методов синтеза гидроксиапатита

Тип синтеза	Условия (формулировка)	Основные реакции получения	Преимущества методов	Недостатки методов
Твердофазный + механохимический	Твердофазный синтез – получение ГА путем применения твердофазных реакций, диффузионных процессов в результате прокаливания при 1000-1300 °С смесей предварительно измельченных соединений, содержащих ионы кальция и фосфат-ионы. В качестве источника OH⁻-групп используют атмосферу паров воды. Механохимический синтез – исходные вещества измельчают на планетарной мельнице при поддержании стехиометрического соотношения между реагентами	$6\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{CaO} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 14\text{H}_2\text{O}$ $10\text{CaCO}_3 + 6\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 8\text{H}_2\text{O} + 10\text{CO}_2 + 6\text{NH}_3$ $6\text{CaHPO}_4 + 4\text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ $6\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{CaCO}_3 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 14\text{H}_2\text{O} + 4\text{CO}_2 \uparrow$	Является достаточно простым методом синтеза, не требует дорогих реагентов и технического оборудования, поэтому может использоваться при получении ГА в больших количествах. Высокая степень кристалличности	Требует много времени, энергоемкости и высоких температур. Неоднородность фазового состава и структурных свойств продуктов синтеза: крупные частицы с нерегулярной структурой
Гидротермальный	Гидротермальный синтез включает реакции, проходящие при высоких давлениях и температуре	$3\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + 4\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Чистота, соответствие продукта синтеза	Требует дорогостоящей аппаратуры, высоких

		$6\text{CaHPO}_4 + 4\text{CaCO}_3 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 4\text{H}_2\text{CO}_3$	заданной стехиометрии	материальных затрат
Жидкофазный	Основаны на осаждении ГА при смешивании водных растворов соединений, содержащих ионы кальция и фосфат-ионы, при сохранении pH выше 7 и выдерживании осадка в соответствующих условиях	$10\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + 6(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 8\text{NH}_4\text{OH} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 20\text{NH}_4\text{NO}_3$ $10\text{Ca}(\text{OH})_2 + 6\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 18\text{H}_2\text{O}$ $10\text{CaCl}_2 + 6\text{K}_2\text{HPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 12\text{KCl} + 6\text{HCl}$	Не требует дорогих реагентов, технического оборудования. Возможность получать наноразмерные порошки с однородной морфологией	Сложность контроля большого числа управляющих параметров синтеза, плохая воспроизводимость морфологии получаемых частиц, возможность встраивания в структуру ГА ионов побочных продуктов синтеза
Золь-гель	Для получения требуемого продукта исходные реагенты переводят в коллоидный раствор, затем – в гель,	$10\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COOH})_2 + 6(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{PO} +$	Получение однородного продукта при	Относительно высокая стоимость исходных реагентов

	сухую массу которого после удаления растворителя подвергают термическому разложению	$+ 20\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{золь} \rightarrow \text{гель} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 +$ $20\text{CH}_3\text{COOH}\uparrow +$ $+ 18\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\uparrow$	относительно невысоких температурах синтеза	
Гидролиз	Формирование ГА за счет взаимодействия с водой плохо других фосфатов кальция	$10\text{CaHPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 4\text{H}_3\text{PO}_4$ $3\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9 + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 +$ $2\text{Ca}(\text{OH})_2$	Возможность управлять морфологией, удельной поверхностью, кристалличностью, стехиометрией продуктов синтеза	Длительность процесса, наличие примесей в составе продуктов синтеза ионов, используемых для осуществления перехода фосфатов кальция в ГА

На втором месте по распространенности смешанные и гидротермальные методы синтеза ГА – 16 и 14 % статей, соответственно. При этом интересно отметить, что твердофазным способам получения ГА уделяется значительно меньшее внимание в литературе, что, по-видимому, связано с ограниченным контролем размеров частиц и их микроструктурных характеристик. При этом твердофазный синтез ГА является более длительным и энергоемким.

Известно, что на свойства синтетического ГА оказывают влияние условия его синтеза. Факторами, влияющими на морфологию синтезированных из раствора кристаллов ГА, являются исходные концентрации растворов, температура синтеза, ионная сила и pH раствора. Так, авторами работы [81] проведено исследование влияния анионов NO_3^- , CH_3COO^- , Cl^- на морфологию кристаллов ГА. Установлено, что микроморфология полученных образцов меняется в зависимости от природы исходных анионов (нитрат, ацетат, хлорид): пластинки, иглы, равноосные частицы. Различия в размерах и форме кристаллов могут быть объяснены различным взаимодействием анионов исходных солей с ГА: адсорбция ацетата на поверхности гидроксиапатита, замещение хлоридом гидроксильных групп, «инертность» нитрата (считается, что нитратный ион является немодифицирующим, так как слабо адсорбируется на гранях кристаллов ГА и не склонен к встраиванию в кристаллическую структуру апатита). В работе [79] установлено, что увеличение продолжительности сливания реагентов снижает содержание посторонних фаз; с увеличением концентрации исходных растворов уменьшается доля фазы ГА в порошке. Увеличение времени старения осадка способствует также увеличению дисперсности и уменьшению размеров частиц [80]. Снизить агрегированность порошков можно также за счет использования органических жидкостей с низким поверхностным натяжением. Так, в результате добавления этанола и толуола в порошки на завершающей стадии синтеза и на стадии последующей сушки были получены порошки системы ГА-ТКФ с $S_{\text{уд}} > 90 \text{ м}^2$ [81].

Таким образом, с целью синтеза чистого ГА необходимо тщательно следить за условиями его получения, при этом возможность варьирования свойствами ГА

открывает химикам возможность получать готовый продукт с необходимыми характеристиками.

Помимо описанных выше методов получения ГА существуют так называемые комбинированные методы синтеза [43]. С целью улучшения свойств конечного продукта и возможности варьирования фазовым составом продуктов синтеза две и более отдельных методики могут быть объединены в одну. Использование комбинированных методик низко- и высокотемпературных синтезов находит широкое применение на практике.

Следует отметить, что активно возрастает интерес к получению нанопорошков гидроксиапатита [43, 72-75].

Получение порошка с наноразмерными частицами можно добиться путем введения в реакционную систему выгорающих добавок (агар-агар, желатин, коллаген, хитозан, каррагинан и др.)

Наноразмерные порошки ГА, в отличие от плотноспеченных высококристаллических порошков ГА, характеризуются повышенной биоактивностью, что связано с высокими значениями удельной поверхности, пористости, растворимости и др. Они могут быть использованы для доставки лекарственных препаратов в организм человека на клеточном уровне, а также для изготовления нанокристаллической керамики [76-78].

Варьирования физико-химических свойств ГА в ходе синтеза можно добиться за счет применения дополнительных способов воздействия на реакционную смесь: ультразвуковой и микроволновой методы [79-82]. Использование дополнительных физико-химических воздействий в ходе синтеза ГА позволяет варьировать такие свойства продуктов синтеза, как фазовый состав, размер частиц, степень кристалличности и др.

1.4 Структура гидроксиапатита

Гидроксиапатит по своим структурным характеристикам, относится к большому классу минералов – апатитам, имеющим общий состав $M_{10}(ZO_4)_6X_2$, где M – 1-3-зарядные катионы (K^+ , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} , Na^+ , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Th^{3+} , Ni^{2+} и др.); ZO_4 – 1-4-зарядные анионы (PO_4^{3-} , SiO_4^{4-} , CO_3^{2-} , AsO_4^{3-} , SO_4^{2-} , VO_4^{3-} и др.); X – 1-2-зарядные анионы (F^- , Cl^- , OH^- , O^{2-} , CO_3^{2-} и др.) [1,2,5,71,80]. Кристаллы гидроксиапатита относятся к гексагональной сингонии с пространственной группой $P6_3/m$ и параметрами элементарной ячейки (рис. 1.4, 1.5) $a = 0,9418$ нм, $c = 0,6884$ нм.

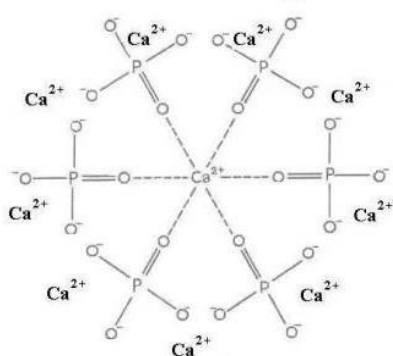


Рисунок 1.4 – Структурная формула элементарной ячейки ГА

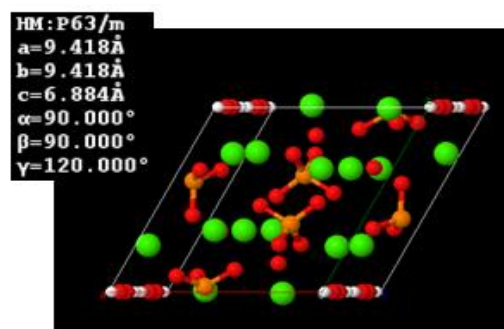


Рисунок 1.5 – Пространственное расположение атомов в элементарной ячейке ГА

Вместо указанных катионов в структуру апатита могут входить также редкоземельные элементы и до половины всех элементов Периодической Системы Д.И. Менделеева, хотя большинство из них замещают основные лишь в следовых концентрациях. В случаях замещений с изменением зарядности катиона-заместителя (гетеровалентном замещении) электрическая нейтральность вещества сохраняется путем компенсирующих анионных замещений или образования вакансий. Например, заместителями двухзарядного иона кальция часто являются однозарядные ионы натрия и калия, а заместителем трехзарядного иона ортофосфата при этом служит двухзарядный карбонат-ион. Способность к замещениям в анионной и катионной подрешетках апатита и происходящая из-за этого изменчивость структурных характеристик и физико-химических свойств являются объектом многочисленных исследований [28, 66, 75].

1.5 Полимеры, применяемые в реконструктивной медицине

Важным принципом при создании биоматериалов для имплантации является воспроизведение основных характеристик натуральной костной ткани, потому что именно уникальное строение кости (химический состав, морфология и структура) оказывает сильное влияние на процессы регенерации. Гидроксиапатит как основной неорганический компонент костной ткани несет основную механическую нагрузку в организме, а эластичность и гибкость кости придает, как известно, биополимер – коллаген. Скорость нарастания новой костной ткани на поверхности ГА выше скорости его биодеградации в жидкостях организма, а это зачастую приводит к необходимости проведения повторной операции. Разработка композиционных структур на основе ГА и полимеров позволит создать материал с оптимальным временем резорбции в организме, причем скорость роста новой костной ткани должна соответствовать скорости растворения имплантируемого материала.

Поиск необходимых материалов для медицинских имплантатов и создание композитов на основе ФК и различных полимеров требуют особых подходов, так как исследования такого рода находятся на стыке наук химии и медицины. Разработка способов улучшения прочностных, биохимических и других важных свойств композитов на основе ФК включает три основные задачи:

- 1) получение композитов на основе компонентов, которые способны связывать ФК и упрочнять материал;
- 2) поиск оптимального соотношения выбранных компонентов;
- 3) изучение физико-химических взаимодействий между компонентами с целью управления функциональными свойствами материалов.

Работы в этом направлении ведутся учеными разных стран на протяжении нескольких десятилетий [1, 6]. В качестве основных полимеров, применяемых в медицине, используются полиэтилен (ПЭ), полиметилметакрилат (ПММА), полиуретаны, полилактид (ПЛА), полигликолид (ПГА), их сополимеры,

политетрафторэтилен (ПТФЭ), полисилоксаны и др. Основные представители полимеров, их применение в медицине, преимущества и недостатки приведены в таблице 1.4.

1.6 Полимерные композиты на основе гидроксиапатита

Среди подходов, направленных на улучшение биохимических и механических свойств биоматериалов на основе ГАП, в последние 10–15 лет сформировалось направление исследований, ориентированное на получение композитов ГА с полимерами. Известно, что биокерамика на основе чистого ГА подвергается крайне медленной биорезорбции и является материалом, не способным выдерживать резкие механические нагрузки организма из-за собственной хрупкости и низкой прочности [84,85,87]. Сочетание ГА и/или других ФК с выполняющими роль матрицы органическими полимерами, особенно способными подвергаться биологическому разложению, может позволить избежать перечисленных недостатков. Однако, со стороны выбора полимерной составляющей также не все просто. Имеется много проблем, выявленных в клинической практике, при использовании различных полимеров.

В результате клинического опыта установлено [87,89], что основными проблемами являются: сложность управления скоростью распада биodeградируемых полимеров в естественных условиях, слабая адгезия наполнителя к полимерной матрице, плохая и неравномерная пролиферация клеток на полимерных поверхностях, цитотоксичность продуктов распада, образующихся при процессе деградации полимеров, а также низкие механические показатели, несравнимые с естественными показателями твердых тканей.

Таблица 1.4 – Синтетические полимеры медицинского назначения, их преимущества и недостатки

Название полимера	Структурное звено	Применения в медицине	Преимущества	Недостатки	Биодegradируемость
Полиэтилен	$\left[\text{CH}_2 - \text{CH}_2 \right]_n$	Эндопротезирование: вкладыши протезов тазобедренных суставов, коленные протезы и имплантаты для позвоночника	Биологическая инертность, высокие прочность и износостойкость, низкие значения ползучести под нагрузкой и коэффициента трения	Быстрое старение, отсутствие эластичности, содержит остаточные свободные радикалы, приводящие к окислительной деградации изделия, низкий ПТР (показатель текучести расплава) и перерабатывается только литьём	—
Полиметилметакрилат	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{C} \\ \\ \text{O} - \text{CH}_3}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_n$	Офтальмология: жёсткие газонепроницаемые контактные линзы и жёсткие интраокулярные линзы; хирургия: утрамбовочный материал при замене суставов	Невысокая стоимость, удобство в эксплуатации, эстетика, низкая плотность, высокие механические показатели	Примеси в составе полимера, появляющиеся в результате его синтеза. Токсичность мономеров при деградации (могут индуцировать рак печени). Низкие показатели ударной вязкости, склонен к деформации	—
Полиамид	$\left[\text{R} - \text{NH} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{R}' \right]_n$	Шовная, пластическая, микро- и общая хирургия. Изготовление протезов, хирургических нитей, искусственных кровеносных сосудов	Эластичность и прочность, устойчивость к истиранию; мононить обладает высокими манипуляционными свойствами, гибкостью, легкой удаляемостью	Подвергается усадке, склонность к деформации, гигроскопичность, быстрая потеря механической прочности <i>in vivo</i>	2-5 лет

Поли-виниловый спирт	$\left[\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]_n$	Имплантаты кератопротезы, полимерная составляющая костных имплантатов	Высокая степень гидрофильности и полупроницаемость для кислорода и питательных веществ, низкая стоимость	Высокая скорость биodeградации – гидрогели; отсутствие биodeградации у криогелей. Низкие механические показатели	
Полилактид	$\text{H} - \left[\text{O} - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n - \text{OH}$	Хирургические нити, штифты, пористые биоразлагаемые подложки и матрицы для реконструкции поврежденных тканей и органов, крепежные изделия (штифты, винты и другие), оболочки для систем доставки лекарств пролонгированного действия	Биodeградируемость, отсутствие побочных продуктов синтеза и распада в организме, продукты биodeструкции выводятся без остатка из организма	Технологические сложности в производстве, плохая смачиваемость	2-36 мес
Полигликолид	$\text{H} - \left[\text{O} - \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n - \text{OH}$		Высокая прочность, удобство в эксплуатации (не слипаются, легко стерилизуются), продукты биodeструкции выводятся без остатка из организма	Высокая жесткость, малая эластичность	2-6 мес.
Полилактид-со-гликолид	$\text{H} - \left[\text{O} - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_x \left[\text{O} - \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_y - \text{OH}$		Возможность регулирования скоростью биорезорбции и эластичности за счет изменения соотношения мономерных звеньев; хороший стимулятор роста и регенерации тканей	Зачастую сроки биodeградации и полной потери прочности материала в организме недостаточны для заживления большинства медленно заживающих ран	1 мес- < 2 лет

К настоящему моменту разработан и изучен спектр композитов на основе как природных биополимеров (коллаген, хитозан, желатин и т.д.), так и синтетических недеградируемых (ПЭ, ПММА, полисульфоны, криогели поливинилового спирта, полигидроксиэтилметакрилат и др.) и биodeградируемых (синтезированные из природных полиэфиров молочной, гликолевой и других кислот, поликапролактама, полицианоакрилат, гидрогели ПВС и др.) полимеров.

Существенный прогресс в области остеопластических материалов связан с получением композитов на основе природных полимерных материалов, имитирующих взаимодействие минеральной части и коллагеновой матрицы костной ткани. Так, например, в качестве пористых композиционных матриксов используются коллаген и хитозан, содержащих биоактивные соединения кальция в качестве наполнителя [91-96]. Поскольку ГА обладает слабой резорбируемостью, то модифицирование его хитозаном приводит к понижению кристалличности, что сказывается на улучшении свойств растворимости. По сравнению с пористой керамикой данные композиты обладают более высокой пористостью и эластичностью. Однако в результате быстрого гидролиза (разрушения) коллагена и хитозана они не пригодны для заполнения полостей большого объема (свыше 4–6 см³). Наряду с этим серьезным недостатком коллагеновых матриц является нерегулируемое время биodeградации и ограниченный срок функционирования коллагеновых изделий (до 1 мес.) в условиях живого организма, что недостаточно для полного восстановления и приводит к формированию рубцовой ткани. К основным недостаткам хитозана можно отнести хрупкость и изменение структуры при стерилизации различными методами, в частности радиационным [6].

Разработка композитов на основе синтетических полимеров позволяет избежать многих из перечисленных проблем. Создание композитов на основе смеси ГА и ПЭ можно выделить в качестве отдельного направления [6, 98] для

решения задачи создания материала, максимально приближенного к натуральной кости по своим механическим характеристикам и обладающего долговременной стабильностью *in situ* при реальных физических нагрузках. Главной проблемой применения на практике чистого ПЭ является асептическое расшатывание (несостоятельность эндопротезов, вызывающая нарушения в обменных процессах костной ткани вокруг компонентов эндопротеза и ведущая к её разрушению с нарушением функции сустава [198]). Для избегания асептического расшатывания и образования осколков имплантируемого материала существуют 2 пути:

- 1) повышение износостойкости, чтобы уменьшить концентрацию частиц износа;
- 2) повышение биосовместимости и биологической активности с целью уменьшения негативных биологических реакций.

Второй путь решения проблемы заключается во включении частиц ГА в полимерную матрицу, способствующих сродству с минеральной составляющей костной ткани, окружающей имплантат. Но здесь возникает новая проблема – слабая адгезия между неполярными полимерными макромолекулами и частицами керамического ГА; к тому же структура ПЭ значительно отличается от структуры природного коллагена. Так физико-механические свойства ПЭ, армированного частицами ГА, в лучшем случае, могут достигать нижнего значения в диапазоне механических показателей человеческой кортикальной кости, в связи с чем такие композиты имеют ограниченное применение в клинической практике. Для решения перечисленных выше проблем предложены [99, 100] композиты с ГА на основе полиамида (ПА), макромолекулы которого являются полярными (в отличие от ПЭ). ПА имеет структуру, аналогичную костному коллагену. Одним из клинических применений композитов ГА-ПА является создание позвоночного протеза на их основе. Но, к сожалению, одним из главных

недостатков полиамидов является их повышенная гидрофильность, в связи с чем материалы на их основе быстро теряют в своих механических показателях, что заставляет ученых не останавливаться в поисках более оптимальных материалов для имплантатов.

К полимерам, сохраняющим свою биостабильность и высокие механические показатели в средах организма, относится полиметилметакрилат. До настоящего времени ПММА остается одним из наиболее широко используемых в биомедицинской практике полимеров [6, 74, 75]. Распространению этого материала способствовали комплекс его относительно высоких физико-механических показателей и возможность получения из него изделий сложной конфигурации методом заливочных компаундов при невысоких температурах. Но одним из главных недостатков акрилатов является их усадка в процессе полимеризации и последующей обработки, которая может быть частично подавлена увеличением молекулярной массы используемых мономеров и /или добавлением неорганических наполнителей, в частности ФК, а особенно ГА. Помимо улучшения физико-механических характеристик ФК, как известно, создают координационные соединения с компонентами костной ткани, становясь ее частью. Это, в свою очередь, приводит к значительному усилению интерфейса между композитом и костной тканью по сравнению с чисто полимерными цементными материалами. Тем не менее, как правило, введение значительного количества дисперсного наполнителя, приводит к заметному снижению ударной вязкости получаемых композитов (а у ПММА она и так считается очень низкой $\sim 5 \text{ кДж/м}^2$). К тому же композиты ГА с недеградируемыми полимерами, несмотря на хорошие механические характеристики (модуль Юнга, прочность на сжатие, растяжение и изгиб), значительно снижают биосовместимость ГА.

Разработка и создание композитов на основе ГА и биodeградируемых ПЛА и его сополимеров с гликолевой кислотой (ПЛГ) в настоящее время

является, пожалуй, наиболее привлекательным направлением в области имплантационной медицины. Это связано с наличием у ПЛА и ПЛГ необходимых для биоматериалов и уникальных среди других полимеров ряда функциональных свойств. Во-первых, они обладают способностью стимулировать рост новой костной ткани за счет повышенной на своей поверхности клеточной адгезии, высокими остеокондуктивностью и остеоиндуктивностью. Во-вторых, механические показатели ПЛА и ПЛГ значительно превышают механические свойства других биodeградируемых полимеров. Так комбинирование ПЛА с ГА резко $\sim$ в 5–20 раз усиливает механические свойства композита по сравнению с системами ГА/коллаген, хитозан. К тому же, состав и структура этих полимеров позволяют варьировать скорость биodeградации посредством изменения стереометрии, соотношения мономерных звеньев в составе полимерной цепи сополимера ПЛГ и молекулярной массы полимеров. Несмотря на то, что проблема слабой адгезии между полимерной матрицей и наполнителем также существенна для композитов ГА-ПЛА (ПЛГ), их разработка остается весьма интересной и актуальной в настоящее время задачей в связи с уникальными свойствами полимерной составляющей.

Поэтому важным шагом по улучшению механических характеристик современных минерал-полимерных композитов является поиск и разработка методов увеличения адгезии или образования устойчивых химических связей между поверхностью микрочастиц ГА и полимерной матрицей.

2. Объект и методы исследования

2.1. Рентгенофазовый анализ

Для исследования кристаллических тел в основе рентгеновских методов лежит уравнение Вульфа - Брэггов.

$$2d\sin\theta = n\lambda \quad (2.1)$$

n - называют порядком отражения ($n = 1, 2, 3$).

Оно используется для расчета межплоскостных расстояний d , которые являются характеристикой конкретной кристаллической решетки. θ и λ - данные эксперимента. Выполнение условия Вульфа - Брэггов при изменении угла падения рентгеновского излучения регистрируется на рентгенограмме возникновением максимума или почернением на фотопленке. Интенсивность этого максимума или почернения соответствует интенсивности отраженного луча, которое в свою очередь зависит от количества атомов, составляющих данное семейство плоскостей, то есть от "заселенности" атомной плоскости. Поэтому интенсивность отраженного луча также является характеристикой изучаемого объекта.

Рентгеновский метод фазового анализа основан на том, что каждое кристаллическое вещество дает специфическую интерференционную картину с определенным количеством, расположением и интенсивностью интерференционных линий, которые определяются природой и расположением атомов в данном веществе.

Для решения вопроса о том, какая фаза присутствует в пробе, нет необходимости в определении ее кристаллической структуры, а достаточно, рассчитать рентгенограмму, снятую по методу порошка, сравнить полученный ряд межплоскостных расстояний с табличными значениями. Совпадение (в пределах ошибок эксперимента) опытных и табличных значений d/n и относительной интенсивности линий позволяет однозначно

идентифицировать присутствующую в образце фазу. Сравнение с табличными результатами начинают с наиболее интенсивных линий. Если три-четыре наиболее интенсивных линии предполагаемой фазы отсутствуют, то полученные значения d/n следует сравнивать с табличными для другой фазы. Межплоскостные расстояния для различных неорганических фаз имеются в ряде справочников. Наиболее полный и постоянно обновляемый определитель фаз - картотека ASTM (Американское общество испытаний материалов). В карточке указывается химическая формула соединения, пространственная группа, периоды элементарной ячейки, межплоскостные расстояния и индексы дифракционных линий. Приведен полный перечень линий данного вещества и их относительные интенсивности, а также условия съемки рентгенограммы. Могут быть включены также такие физические характеристики, как плотность, цвет, оптические свойства. В верхней части карточки указаны d/n трех самых сильных линий и их относительные интенсивности, а также линия с наибольшим межплоскостным расстоянием.

Исследуемые образцы подвергались рентгенофазовому анализу на дифрактометре ДРОН-3М (монохроматическое Cu_α -излучение, длина волны 1,54056 Å) при следующих параметрах съемки: ускоряющее напряжение 90 кВ, ток пучка 30 мА, шаг сканирования 0,03° в диапазоне углов 10–70°, время набора сигнала 1 с. Расчет степени кристалличности образцов проводили с использованием пакета программ POWDERCELL 2.4 и Crystallographica Search-Match. В качестве эталона использован ГАП ICDD 2007 №01-074-0565, рефлексы которого получены при аналогичных условиях съемки.

2.2. Метод ИК-спектроскопии

Метод колебательной спектроскопии основан на исследовании поглощения электромагнитного излучения с веществом в ИК диапазоне. Поглощение в этой области обусловлено с колебательными переходами в молекулах и кристаллах. ИК спектры поглощения оригинальных образцов чистых полимеров и композитов на их основе (без дополнительной обработки) зарегистрированы на приборе Nicolet 5700 с приставкой НПВО (нарушенное полное внутреннее отражение) с Ge-кристаллом в диапазоне 4000–400 см⁻¹. Идентификация полос поглощения произведена по таблицам характеристических частот на основании литературных и справочных данных [54, 55].

2.3. Седиментационный анализ

Для анализа размеров частиц и их распределения в общей массе, зачастую как один из самых точных способов используют лазерные дифракционные анализаторы.

Метод основан на измерении углового распределения интенсивности рассеянного излучения при прохождении лазерного луча через диспергированный образец в проницаемой среде с известным углом преломления. Крупные частицы рассеивают свет под малыми углами к нормали лазерного пучка, а мелкие - под большим. Используя теорию светорассеяния Ми определяют размеры частиц, формирующих медиану рассеяния, совпадающую с измеренными данными об угловой зависимости интенсивности рассеянного света. Все частицы представляются в виде сфер, и на выходе определяется их диаметр.

Исследование проводилось на лазерном дифракционном анализаторе размеров частиц Shimadzu SALD-7101 (диапазон измерения от 10 нм до 300 мкм)

2.4. Метод низкотемпературной адсорбции азота

Зная площадь поверхности частицы на единицу веса и ее плотность, можно найти средний размер частицы. Газовая адсорбция — наиболее частый метод определения площади поверхности твердого тела.

Для определения площади поверхности необходимо иметь соответствующие значения площади поверхности адсорбирующейся молекулы и знать число молекул, образующих монослой. Уравнения для определения этих параметров зависят от природы сил взаимодействия между газом и твердым веществом. Если эти силы совершенно неспецифические, т. е. наблюдается физическая адсорбция, то монослойное покрытие можно рассмотреть с использованием полуэмпирического уравнения БЭТ.

Теория БЭТ основана на кинетической модели адсорбционного процесса, выдвинутой Лэнгмюром. В этой модели поверхность твердого тела рассматривается как совокупность адсорбционных мест. В состоянии динамического равновесия скорость конденсирующихся на свободных местах молекул газовой фазы равна скорости испарения молекул с занятых мест. Наиболее удобной формой уравнения БЭТ для его приложения к экспериментальным данным является:

$$\frac{1}{W\left(\frac{P_0}{P}\right)-1} = \frac{1}{W_m C} + \frac{C-1}{W_m C} \left(\frac{P}{P_0}\right) \quad (2.3)$$

где P — давление газа, P_0 — давление его насыщенных паров, W — масса газа, адсорбированного при относительном давлении P/P_0 , W_m — вес адсорбированного вещества, образующего покрывающий всю поверхность монослой, C — константа БЭТ, относящаяся к энергии адсорбции в первом адсорбированном слое и, следовательно, ее значение характеризует взаимодействие адсорбент/адсорбат.

Азот — наиболее широко распространенный газ, используемый для определения площади поверхности, поскольку он показывает промежуточные значения для константы C (50–250) для большинства твердых поверхностей,

предотвращая локальную адсорбцию. Поскольку было показано, что константа C влияет на величину площади поперечного сечения адсорбата, доступный диапазон значений константы C для азота позволяет произвести расчет площади поперечного сечения исходя из свойств жидкого азота. Для 17 гексагонального плотного монослоя азота при 77 К площадь поперечного сечения для азота составляет $16,2 \text{ \AA}^2$. Удельную поверхность S твердого вещества можно рассчитать из общей площади поверхности S_t и веса пробы W по уравнению:

$$S = \frac{S_t}{W} \quad (2.4)$$

Для практической реализации данной методики наиболее широко используются сорбционные волюметрические (измерение объёма) анализаторы, основанные на методе низкотемпературной адсорбции азота. Суть метода состоит в анализе сорбции газа твердым телом при постоянной криогенной температуре и постепенном повышении давления. Образец исследуемого вещества предварительно очищается путем нагрева в условиях вакуума либо путем продувки в динамической газовой атмосфере. После очистки в ячейку с образцом подается небольшое количество газа-адсорбата, молекулы которого конденсируются на поверхности образца, постепенно образуя монослой. По количеству газа, ушедшего на образование монослоя, зная поперечное сечение его молекул и массу образца, можно судить о величине удельной поверхности этого материала. Результат анализа представляется в виде графика изотермы адсорбции. Для расчёта удельной поверхности, используется теория БЭТ.

Анализ проводился на приборе Quantachrome NOVA 2200 e. Анализатор удельной площади поверхности и размеров пор Quantachrome NOVA. NOVA e-Series – полностью автоматизированный анализатор, для измерения удельной площади поверхности по методу БЭТ, а также анализа размеров пор и их распределения по размерам.

2.5. Методы определения морфологии и размеров частиц материалов

Исследование морфологии порошков проводили методом сканирующей электронной микроскопии на приборе JEOL JSM 6000 (при ускоряющих напряжениях 1 – 30 кВ с использованием детекторов вторичных и обратно-рассеянных электронов; съемку осуществляли без предварительного напыления проводящих материалов на поверхность образцов), приставка к которому использовалась для элементного анализа и Zeiss Supra 55VP (ускоряющее напряжение 20 кВ).

Принцип растровой электронной микроскопии заключается в сканировании участка исследуемого образца узкосфокусированным электронным зондом и детектировании возникающих за счет различных процессов (эмиссия вторичных, отраженных и Оже электронов, рентгеновское излучение, генерация электронно-дырочных пар и др.) при этом сигналов.

Размер частиц дисперсных образцов также можно оценить по величине удельной поверхности и измеренной пикнометрической плотности порошков. Удельная поверхность твердого вещества определенной массы обратно пропорциональна размеру составляющих его частиц. В идеальном случае, когда частицы одинакового размера имеют кубическую форму с длиной ребра l (мкм), удельная поверхность $S_{уд}$ (м²/г) определяется выражением (2.5):

$$S_{уд} = 6/\rho \cdot l, \quad (2.5)$$

где ρ (г/см³) – плотность твердого вещества, измеренная по методу вытеснения жидкости. Для реальных порошков, состоящих из частиц неправильной формы и различных размеров, это соотношение имеет более сложный вид, однако уравнение (2.5) дает возможность грубо оценить величину их поверхности.

2.6. Методы определения элементного состава

Рентгеноспектральный микроанализ (РСМА) – метод определения микроскопических количеств химических элементов в микрообъёме вещества. В случае применения *энергодисперсионный рентгеноспектральный анализа*, осуществляемого с помощью приставки к сканирующему электронному микроскопу, атомы исследуемого образца возбуждаются, испуская характерное для каждого химического элемента рентгеновское излучение. Исследуя энергетический спектр такого излучения, можно сделать выводы о качественном и количественном составе образца. РСМА позволяет установить элементный состав и оценить пространственное распределение элементов по поверхности образца. Содержание элемента рассчитывается из отношения интенсивностей на образце и стандарте с известной концентрацией определяемого элемента в последнем.

Качественный и количественный элементный анализ, а также распределение элементов по поверхности порошков ГАП и полимерных композитов на основе ГАП проведено методами рентгеноспектрального микроанализа (сканирующий электронный микроскоп Leo Supra 50VP с использованием детектора Oxford Instruments X-Max; сканирующий электронный микроскоп JEOL JSM 6000) как в отдельных точках, так и по площадям.

2.7. Характеристика веществ, использованных для синтеза ГАП и исследования свойств материалов на его основе

При выполнении экспериментальных работ были использованы реактивы марки «хч» и «осч». Реактивы, их назначения в работе, ГОСТы и марки по степени чистоты приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Перечень реактивов и их марки по чистоте

Назначение	Название	Формула	Марк а чисто ты	ГОСТ
Синтез ГАП	Тетрагидрат нитрата кальция	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	хч	4142-77
	Гидрофосфат аммония	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	хч	3772-74
Синтез ГАП, буферная смесь	Аммиак	NH_4OH конц.	осч	24147-80
Получение ПМК, ПЛА и композитов на их основе	Раствор <i>L</i> -молочной кислоты, 80 масс. %	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$	хч	50-21-5 (CAS)
	пара-толуолсульфокислота	$\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3$	хч	6192-52-5 (CAS)
	Хлороформ	CHCl_3	хч	20015-88
Определение растворимости образцов в физиологическом растворе	Этилендиаминтетраацетат натрия	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	чда	10652-73
	Хлорид натрия	NaCl	хч	4233-77
	Хлорид аммония	NH_4Cl	хч	3773-72

5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.

5.1. Предпроектный анализ

5.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Основным продуктом, получаемым в ходе проведения научно-исследовательской работы, является композит на основе гидроксиапатита и полимера молочной кислоты.

Благодаря своим уникальным биологическим, механическим и химическим свойствам данный материалы используются в качестве покрытий на металлические и керамические имплантаты для уменьшения риска отторжения.

Таблица 5.1 – Карта сегментирования рынка по виду применения материала.

	биокомпозит	биокерамика	Титан	полимер
Пластическая челюстно-лицевая хирургия	+	-	-	+
Ортопедия	+	+	+	-
Сращивание открытых переломов	+	-	+	+

Из данных таблицы видно, что наиболее широкое применение имеет разработанный биокомпозит, но так как в ортопедии прочно укоренились биоинертные материалы целесообразно занять ниши сращивания открытых переломов и пластическую хирургию.

5.1.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Таблица 5.2 Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _б	Б _{ф1}	Б _{ф2}	К _б	К _{ф1}	К _{ф2}
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Время производства	0,07	3	4	5	0,21	0,28	0,35

2. Удобство в эксплуатации	0,07	5	3	4	0,35	0,21	0,28
3. Биосовместимость	0,07	4	4	5	0,28	0,28	0,35
4. Прочность	0,08	5	4	5	0,4	0,32	0,4
5. Надежность	0,04	5	4	1	0,2	0,16	0,04
6. Простота производства	0,06	4	3	2	0,24	0,18	0,12
7. Безопасность	0,1	5	3	1	0,5	0,3	0,1
8. Усталостные напряжения	0,1	4	3	2	0,4	0,3	0,2
9. Способность вращаться в кость	0,05	4	4	5	0,2	0,2	0,25
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,08	2	4	5	0,16	0,32	0,4
2. Уровень проникновения на рынок	0,05	4	4	4	0,2	0,2	0,2
3. Цена	0,09	4	4	1	0,36	0,36	0,09
4. Предполагаемый срок выпуска	0,05	3	4	4	0,15	0,2	0,2
5. Срок выхода на рынок	0,04	4	5	4	0,16	0,2	0,16
6. Наличие сертификации разработки	0,05	4	4	3	0,2	0,2	0,15
Итого	1	60	57	51	4,01	3,71	3,29

Фирма 1 - Oxford Performance Materials. Занимается печатью имплантатов из биоактивного термопласта полилактида (ПЛА), данный материал не токсичен и зарекомендовал себя, как отличный материал для имплантации и особенно в качестве межсуставной подложки.

Фирма 2 - Xilloc. Производит титановые имплантаты методом лазерного спекания титанового нанопорошка пикосекундным лазером на ниодимовом катоде. Данный материал характеризуется варьированием пористости по градиенту от центра к краю имплантата.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i B_i (x+1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Коэффициент конкурентоспособности: $K_6/K_{\phi 1} = 4,01/3,71 = 1,08$; $K_6/K_{\phi 2} = 4,01/3,29 = 1,21$

Полученный коэффициент в обоих случаях больше 1, что свидетельствует о том, что проведенная исследовательская работа является конкурентоспособной.

5.1.3. FAST-анализ

- 1) Объектом FAST-анализа является разработка технологии получения биокompозита на основе гидроксиапатита и полимера молочной кислоты.
- 2) Главной функцией является технология производства биокompозиционного филамента. Основная функция - обеспечение биосовместимости, надежности, прочности полученных изделий. Вспомогательной функцией является обеспечение стабильной печати и экструзии композиционным материалом.

Вся информацию, полученная при выполнении данной стадии, представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3 - Классификация функций, выполняемых объектом исследования

Наименование процесса	Количество деталей на процесс	Выполняемая функция	Ранг функции		
			Главная	Основная	Вспомогательная
Синтез прекурсоров для композита	2	Получение основных реагентов пригодных для смешения и получения биокompозита		X	
Смешение реагентов	2	Обеспечение равномерности распределения	X		

		твёрдой фазы в полимере			
Сушка и измельчение	2	Процесс удаления легколетучих растворителей и удаление влаги для стабилизации полимера при экструзии		X	
Экструзия и 3д-печать	2	Получение необходимого филамента для печати с постоянным диаметром. Печать полученным филаментом костных имплантов			X

В дальнейшем данная классификация будет использоваться при оптимизации объекта исследования. Так как для повышения эффективности этого процесса путем снижения стоимости объекта и сохранения, требуемого от него пользователем качества, необходимо, в первую очередь, обращать внимание на вспомогательные функции, экономия на которых не сильно отразится на функционале объекта научного исследования.

3) Определение значимости выполняемых функций объектом.

Для оценки значимости функций будем использовать метод расстановки приоритетов, предложенный Блумбергом В.А. и Глущенко В.Ф. В основу данного метода положено расчетно-экспертное определение значимости каждой функции.

На первом этапе необходимо построить матрицу смежности функции (табл. 5.4).

Таблица 5.4. - Матрица смежности

	Синтез прекурсоров для композита	Смешение реагентов	Сушка и измельчение	Экструзия и 3д-печать
Синтез прекурсоров для композита	=	<	<	<
Смешение реагентов	<	=	>	>
Сушка и измельчение	<	>	=	>
Экструзия и 3д-печать	<	<	>	=

Примечание: «<» – менее значимая; «=» – одинаковые функции по значимости; «>» – более значимая

Второй этап связан в преобразование матрицы смежности в матрицу количественных соотношений функций (табл. 5.5).

Таблица 5.5. - Матрица количественных соотношений функций

	Синтез прекурсоров для композита	Смешение реагентов	Сушка и измельчение	Экструзия и 3д-печать	ИТОГО
Синтез прекурсоров для композита	1	0,5	0,5	0,5	2,5
Смешение реагентов	0,5	1	1,5	1,5	4,5
Сушка и измельчение	0,5	1,5	1	1,5	4,5
Экструзия и 3д-печать	0,5	0,5	1,5	1	3,5
Примечание: 0,5 при «<»; 1,5 при «>»; 1 при «=»					Σ=15

В рамках третьего этапа происходит определение значимости функций путем деления балла, полученного по каждой функции, на общую сумму баллов по всем функциям. Так, для функции 1 относительная значимость

равна $2,5/15 = 0,17$; для функции 2 – $4,5/15 = 0,3$; для функции 3 – $0,3$; для функции 4 – $0,23$.

Анализ стоимости функций, выполняемых объектом исследования.

Задача данной стадии заключается в том, что с помощью специальных методов оценить уровень затрат на выполнение каждой функции. Сделать это возможно с помощью применения нормативного метода. Расчет стоимости функций приведен в табл. 5.6

Таблица 5.6 - Определение стоимости функций, выполняемых объектом исследования

Наименование процесса	Количество оборудования на процесс	Выполняемая функция	Трудоемкость оборудования, нормо-ч	Стоимость материала, руб.	Заработная плата, руб.	Себестоимость, руб.
Синтез прекурсоров для композита	1	Получение основных реагентов пригодных для смешения и получения биокompозита	8	2700	215819,84	63129,56
Смешение реагентов	1	Обеспечение равномерности распределения твёрдой фазы в полимере	8	670		35148,17
Сушка и измельчение	2	Процесс удаления легколетучих	6	670		69732,35

		растворителей и удаление влаги для стабилизации полимера при экструзии				
Экструзия и 3д-печать	2	Получение необходимого филамента для печати с постоянным диаметром. Печать полученным филаментом костных имплантов	3	200		51996,76

5) Построение функционально-стоимостной диаграммы объекта и ее анализ.

Информация об объекте исследования, собранная в рамках предыдущих стадий, на данном этапе обобщается в виде функционально-стоимостной диаграммы (ФСД) (рис. 5.1).

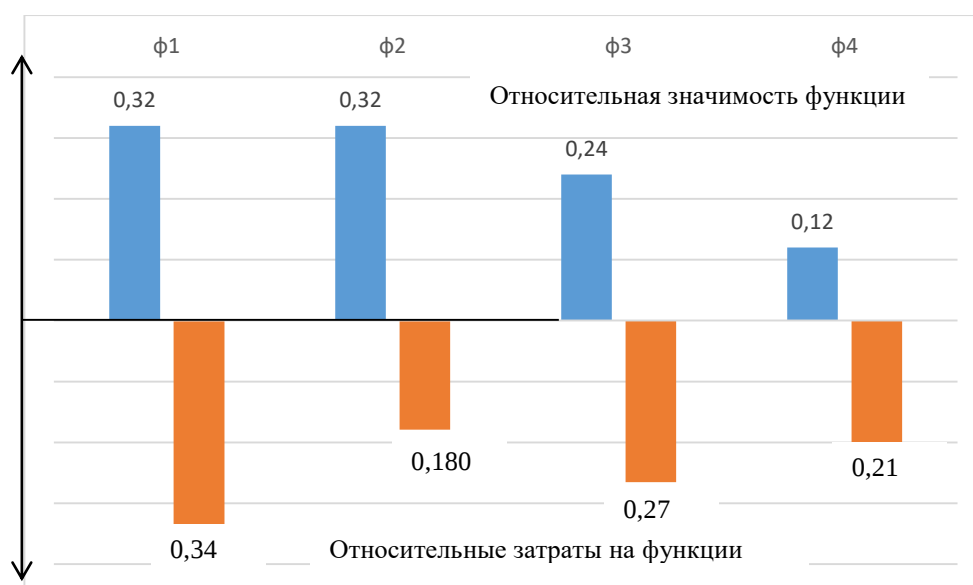


Рис. 5.1. Функционально-стоимостная диаграмма

Построенная функционально-стоимостная диаграмма позволяет выявить диспропорции между важностью (полезностью) функций и затратами на них. Анализ приведенной выше ФСТД показывает отсутствие рассогласований по функциям. Затраты на функции обусловлены их значимостью.

6) Оптимизация функций, выполняемых объектом.

В качестве конкретных шагов, которые необходимо предложить на данном этапе, должны выступать предложения, связанные с экономией за счет:

- применения принципиально новых конструкторских решений;
- устранения функционального резерва;
- оптимизации технических параметров;
- повышения ремонтпригодности;
- применения новых техпроцессов, заготовок, материалов и т.д.

В конечном счете результатом проведения FAST-анализа высокотехнологической и ресурсоэффективной разработки должно быть снижение затрат на единицу полезного эффекта, достигаемое путем:

- сокращения затрат при одновременном повышении потребительских свойств объекта;

- повышения качества при сохранении уровня затрат;
- уменьшения затрат при сохранении уровня качества;
- сокращения затрат при обоснованном снижении технических параметров до их функционально необходимого уровня;
- повышения качества при некотором, экономически оправданном увеличении затрат.

5.1.4 SWOT-анализ

SWOT-анализ используют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 5.4 –SWOT-анализ

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Получение дешевых имплантатов С2. Повышение качества имплантатов в сравнении с другими технологиями С3. Простота эксплуатации материала С4. Безопасность технологии С5. Медицинская чистота С6. Способность к замещению на родную кость	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Исходное сырье не медицинской чистоты Сл2. Отсутствие медицинской лаборатории для апробации разработки Сл3. Неразвитый рынок сбыта продукта Сл4. Не стерильные условия экспериментов
Возможности: В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ	СиВ Разработка новой технологии получения нового класса	СЛиВ 1. Выбор и подбор исходного сырья с учетом добавок.

В2. Внедрение новой технологии в существующее производство В3. Снижение цен на выпускаемую продукцию В4. Возможность выхода на зарубежный рынок В5. Участие в грантах	биоинспирированных имплантатов	2. Создание опытной модели для имплантатов. 3. За счет увеличения продаж за счет экспорта и развития технологии 4. Сотрудничество с медицинскими центрами
Угрозы: У1. Отсутствие спроса на новую технологию или товар в целом У2. Развитая конкуренция технологий У3. Введение дополнительных государственных требований к сертификации У4. Ограничение на экспорт	СиУ Создание спроса на новые технологии в производстве Совершенствование методики, в соответствии с конкурентными преимуществами. Сертификация продукции. Совершенствование и продвижение на рынке данной продукции.	СЛиУ 1. Апробация технологии на базе ННИИ ТО 2. Принятие участия в грантах является потенциальной возможностью получения финансирования для различных нужд данной разработки 3. Совершенствование технологии в соответствии с конкурентными преимуществами 4. Сертификация продукции

По полученной таблице можно сделать следующие выводы: возможности совместно с сильными сторонами благоприятствуют развитию рынка и спроса на производимый продукт, ввиду увеличения качества продукции; возможные угрозы при производстве, такие как отсутствие спроса и развитая конкуренция, могут сильно ослабить позиции данного предприятия на рынке, но совместно с сильными сторонами оно создает спрос на новую продукцию и совершенствование технологии производства. Обращая внимание на слабые стороны можно заметить, что имеется резкая необходимость в

совершенствовании технологии и за счет сотрудничества с ННИИ ТО есть возможность апробации.

5.1.5. Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого необходимо заполнить специальную форму, содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта. Перечень вопросов приведен в табл. 5.8.

Таблица 5.8. - Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	4
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	3	3
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	4
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	4	4

7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	4	4
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	4
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	3
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	3	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	3	3
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	3	3
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	3
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	4	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	52	52

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (2)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Так, если значение $B_{\text{сум}}$ получилось от 59 до 45 – то перспективность выше среднего. Данная работа имеет перспективность для коммерциализации выше среднего. Дополнительно

необходимо провести маркетинговые исследования рынков сбыта, разработать бизнес-план коммерциализации научной разработки.

5.1.6. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

При коммерциализации научно-технических разработок продавец (а это, как правило, владелец соответствующих объектов интеллектуальной собственности), преследует вполне определенную цель, которая во многом зависит от того, куда в последующем он намерен направить (использовать, вложить) полученный коммерческий эффект.

Для коммерциализации исследования по разработке технологии производства биоинспирированных имплантатов, полученных методом 3д-печати, выбрана организация совместного предприятия - т.е. объединение двух и более лиц для организации предприятия. Данный проект уже нашел себе центр доктора Гурьянова (г. Москва) для апробации технологии на пластической хирургии. Также данная разработка может быть полезна в различных областях ортопедии и в частности при лечении открытых переломов, как напечатанных элементов-шин для сращивания открытых переломов. Поэтому в дальнейшем планируется сотрудничество с ННИИ ТО. А также проведение на его базе медицинских исследований.

Совместная организация предприятия с двумя выше изложенными партнерами выгодна с точки зрения быстрого прохождения медицинских испытаний и прохождения ускоренной сертификации материала и технологии, без больших материальных затрат.

5.2. Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта,

которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта.

1. Цели и результат проекта. Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в табл. 5.9.

Таблица 5.9 - Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Кафедра ТСН	Разработка фундаментального исследования; технологическая схема производства биокompозита, разработка технологии печати Написание научных статей по теме исследования
Клиника доктора Гурьянова (г. Москва) ННИИ ТО (г. Новосибирск)	технология производства биокompозитов способных к замещению на родную кость с высокой механической

Таблица 5.10 - Цели и результат проекта

Цели проекта:	разработка композиционного материала для 3д-печати (3D-FDM) биоизделий.
Ожидаемые результаты проекта:	Технологическая получения биокompозита. Технология 3д-печати биокompозитом, готовый продукт, с высоким уровнем эксплуатационных свойств
Критерии приемки результата проекта:	- соответствие требований к готовому продукту - медицинская чистота - воспроизводимость технологии
Требования к результату проекта:	Требование:
	Воспроизводимость технологической схемы
	Отсутствие негативного отклика биологическими средами на материал
	Достижение поставленных целей

2. Организационная структура проекта. На данном этапе работы необходимо решить следующие вопросы: кто будет входить в рабочую группу данного проекта, определить роль каждого участника в данном проекте, а

также прописать функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте.

Таблица 5.11. - Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Верецагин В.И., НИ ТПУ, ИФВТ, кафедра технологии силикатов и наноматериалов, доцент	Руководитель	координирует деятельность участников проекта	96
2	Торопков Н.Е., НИ ТПУ ИФВТ, кафедра технологии силикатов и наноматериалов, магистрант	Исполнитель по проекту	специалист, выполняющий отдельные работы по проекту	640
ИТОГО:				736

Трудозатраты были рассчитаны на основании следующих данных: проект выполняется 4 месяца, руководитель проекта принимает участие 2 раза в неделю на протяжении 3 часов, исполнитель работает в среднем 5 дней в неделю по 8 часа.

3. Ограничения и допущения проекта.

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

Таблица 5.12. - Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
3.1. Бюджет проекта	411084,8
3.1.1. Источник финансирования	Томский политехнический университет
3.2. Сроки проекта:	январь 2017 – апрель 2017 гг
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	февраль 2016
3.2.2. Дата завершения проекта	Апрель 2017

3.3. Прочие ограничения и допущения	Время использования научного оборудования.
-------------------------------------	--

5.3. Планирование управления научно-техническим проектом

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

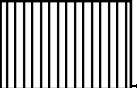
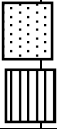
План управления научным проектом должен включать в себя следующие элементы:

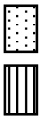
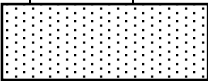
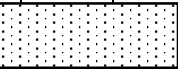
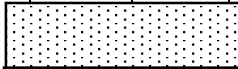
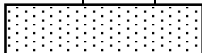
5.3.1. План проекта

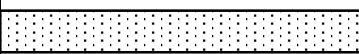
В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный график проекта (табл.5.13).

Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Таблица 5.13 – Календарный план-график проведения НИОКР

Вид работы	Исполнители	T_{ki} , дней	январь			февраль				март				апрель			
			2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Составление технического задания	Руководитель, Магистрант	2															
Выбор направления исследований	Руководитель, Магистрант	1															
Подбор и изучение материалов	Руководитель, Магистрант	6															
Календарное планирование работ	Руководитель, Магистрант	2															
Проведение теоретических расчетов и обоснований	Руководитель, Магистрант	7															
Проведение экспериментов	Магистрант	10															
Сопоставление результатов экспериментов	Магистрант	3															
Оценка полученных результатов	Руководитель, Магистрант	4															

Вид работы	Исполнители	T_{ki} , дней	январь			февраль				март				апрель			
			2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, Магистрант	3															
Разработка технологии получения биокompозита	Магистрант	14															
Приготовление опытных образцов	Руководитель, Магистрант	14															
Испытания опытных образцов	Руководитель, Магистрант	17															
Составление пояснительной записки	Магистрант	20															

Руководитель	Магистрант
	

5.3.2. Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В процессе формирования бюджета, планируемые затраты группируются по статьям, представленным в таблице (табл. 5.14).

В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода.

Таблица 5.14 - Группировка затрат по статьям

Сырье, материалы	Специальное оборудование	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Прочие прямые расходы (электроэнергия)	Итого плановая себестоимость
16686	67153,69	215819,84	25898,38	72998,90	12528	411084,8

Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам. В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы (3 – 5 % от цены). В эту же статью включаются затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности, тиражирование материалов). Результаты по данной статье заносятся в табл. 5.15.

Таблица 5.15. Сырье, материалы, комплектующие изделия.

Наименование	Единица измерения	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Диаммоний фосфат	кг	1	600	600
Нитрат кальция четырехводный	кг	1,6	700	1120
Хлорид кальция	кг	1,6	400	640
Тринатрий фосфат	кг	1	720	720
Аммиак водный	л	20	350	7000
Хлороформ	л	10	610	6100

Глицерин	мл	100	200	20
Всего за материалы				16200
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				486
Итого по статье C_m				16686

Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене.

Таблица 5.16. - Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во ед.	Время использования, дней	Срок службы, года	Цена единицы оборудования, руб.	Амортизация оборудования, руб.
1	Электроплита с магнитной мешалкой	1	52	5	1 890 070	53854
2	Экструдер	1	83	5	187000	8504,66
3.	3д-принтер	1	83	5	79990	3637,90
4.	Сушильный шкаф	1	52	12	40000	474,89
5.	Весы	1	83	20	60000	682,19
Итого						67153,69

Амортизация рассчитывается по формуле:

$$A = C/n * t$$

где C - первоначальная стоимость оборудования, руб. n - количество дней использования прибора без отказа (гарантийный срок), t - время использования для исследования, дни.

Приведем расчет амортизации для электроплиты:

$$A=1\,890\,070/(5*365) * 52= 53854$$

Все расчеты по приобретению спецоборудования и оборудования, имеющегося в организации, но используемого для выполнения конкретной темы, сводятся в табл. 5.16.

Затраты на электроэнергию рассчитываются по формуле:

$$C=W*t*P$$

где W - мощность электроприбора, выраженная в киловаттах;

t - время использования оборудования, час;

P - стоимость электроэнергии, на сегодняшний день составляет - 5,8 руб/кВт

$$1) C = 1*416*5,8 = 2412,8 \text{ р.}$$

$$2) C = 1,5*664 *5,8 = 5776,8 \text{ р.}$$

$$3) C = 0,5*664*5,8 = 1925,6 \text{ р.}$$

$$4) C = 1*416 *5,8 = 2412,8 \text{ р.}$$

$$\text{Итого: } 2412,8 + 5776,8 + 1925,6 + 2412,8 = 12528 \text{ р}$$

Основная заработная плата

В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда).

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

$$C_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}, (1)$$

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, (2)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 48 раб. дней $M=10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дни. (табл. 5.17).

Таблица 5.17- Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные и праздничные дни	94	94
Потери рабочего времени		
- отпуск	24	24
- невыходы по болезни	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	247	247

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_b \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p, (3)$$

где Z_b – базовый оклад, руб; $k_{пр}$ – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда); k_d – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда); k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Дневная заработная плата руководителя

$$Z_{дн} = \frac{80414,56 \cdot 10,4}{247} = 3385,87p$$

Дневная заработная плата инженера

$$Z_{дн} = \frac{31905,70 \cdot 10,4}{247} = 1343,39p$$

Расчёт основной заработной платы приведён в табл. 5.18

Таблица 5.18 - Расчёт основной заработной платы

Исполнители	З _б , руб.	k _{пр}	k _д	k _р	З _м , руб	З _{дн} , руб.	T _р , раб. дни.	З _{осн} , руб.
Руководитель	33162,87	0,3	0,35	1,3	80414,56	3385,87	32	108347,84
Инженер	14874,45	0,3	0,35	1,3	31905,70	1343,40	80	107472
Итого								215819,84

Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и общественных обязанностей; выплата вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}} \quad (4)$$

где $З_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.; $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты = 0,12; $З_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

В табл. 5.19 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 5.19 - Заработная плата исполнителей НТИ

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата	108347,84	107472
Дополнительная зарплата	13001,74	12896,64
Зарплата исполнителя	121349,58	120368,64
Итого по статье С _{зп}	241718,2	

Отчисления на социальные нужды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды. (30,2%)

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), (5)$$

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

Таблица 5.20 - Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды
Руководитель проекта	121349,58	36647,57
Инженер	120368,64	36351,33
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302	
	Итого:	72998,90

5.3.3. Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты.

Таблица 5.21 - Реестр рисков

№	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность	Влияние риска (1-5)	Уровень риска*	Способы смягчения риска	Условия наступления
Технические риски							
1	Качество композита	Получение композита плохой гомогениз	3	5	высокий	Строгий контроль на каждой стадии	Нарушение технологии, несоблюдение условий

		ации, чистоты и разных содержан ий					синтеза, халатность.
Внешние риски							
2	Ресурсы	Несоответ ствие качества используе мых материало в	1	4	средн ий	Проверка паспорта сырьевых материало в, проведени е аналитиче ской экспертиз ы.	Попадание загрязненный материалов в партия с чистыми. Изменение технологии производства
3	Финансиро вание	Остановка работы над проектом, подряд идущие неудачи в ходе синтезов	2	5	высо кий	Проработк а технологи и, налаживан ие автоматиза ции, поиск альтернати вных источнико в	Уход члена команды, малый опыт команды.

						финансиро вания	
Риски управления проектом							
4	менеджмен т	Отсутстви е мотиваци и у членов команды	3	4	средн ий	Проведени е семинаров, встреч, обсуждени е проблем. Совместн ый отдых	Незаинтересов анность в проекте, отсутствие сплоченности и дружеской поддержки.

5.4. Оценка сравнительной эффективности исследования

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}}, \quad (7)$$

где I_{ϕ}^p - интегральный финансовый показатель разработки; Φ_{pi} – стоимость i-го варианта исполнения; $\Phi_{\max}$ – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Аналогом для проведенного исследования является полимерные штифты компании Oxford Performance Materials (Англия) и титановые имплантаты компании Xilloc (Нидерланды).

Таблица 5.22 - Интегральный финансовый показатель

№	Разработка	Стоимость, руб.	Интегральный финансовый показатель
1	Итп	411084,8	0,37
2	Аналог 1	950000	0,86
3	Аналог 2	1100000	1

Значения интегрального финансового показателя для всех аналогов:

$$1) I_m^p = \frac{411084,8}{1100000} = 0,62$$

$$2) I_m^p = \frac{950000}{1100000} = 0,86$$

$$3) I_m^p = \frac{1100000}{1100000} = 1$$

Таблица 5.23 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Способствует росту производительности труда	0,25	5	5	3
2. Удобство в эксплуатации	0,15	4	4	3
3. Надежность	0,20	5	5	4
4. Энергосбережение	0,25	4	4	4
5. Материалоемкость	0,15	5	3	4
ИТОГО	1	4,6	4,3	3,6

$$I_{\text{ТП}} = 5 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,15 = 4,6$$

$$\text{Аналог 1} = 5 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,15 = 4,3$$

$$\text{Аналог 2} = 3 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,15 = 3,6$$

Интегральный показатель эффективности разработки ($I_{\text{финр}}^p$) и

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

$$I_{\text{финр}}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p}, \quad I_{\text{финр}}^a = \frac{I_m^a}{I_{\phi}^a} \quad (8)$$

$$1) I_{\text{финр}}^p = \frac{0,37}{4,6} = 0,08$$

$$2) I_{финр}^a = \frac{0,86}{4,3} = 0,2$$

$$3) I_{финр}^a = \frac{1}{3,6} = 0,28$$

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

Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a} \quad (9)$$

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

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{0,08}{0,28} = 0,29$$

Таблица 5.17 - Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Аналог 1	Аналог 2	Разработка
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,86	1	0,37
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,2	3,6	4,6
3	Интегральный показатель эффективности	0,2	0,28	0,08
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	0,29		

Вывод: Сравнительный анализ интегральных показателей эффективности показывает, что с позиции финансовой и ресурсной эффективности, предпочтительной, по сравнению с действующими

технологиями, является разрабатываемый метод получения биокomпозиционный имплантатов, вследствие обеспечения высоких показателей реализации.

Список публикаций студента

1. Toropkov N. E., Vereshchagin V. I., Petrovskaya T. S., Antonkin N. S. Influence of synthesis conditions on the crystallinity of hydroxyapatite obtained by chemical deposition // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. - 2016 - Vol. 156, Article Number 012038. - p. 1-7
2. Торопков Н. Е. Технология получения кальциевых фосфатов медицинского назначения // Проблемы геологии и освоения недр: труды XX Международного симпозиума имени академика М.А. Усова студентов и молодых ученых, посвященного 120-летию со дня основания Томского политехнического университета, Томск, 4-8 Апреля 2016. - Томск: Изд-во ТПУ, 2016 - Т. 2 - С. 681-683
3. Toropkov N.E., Antonkin N.S. CERAMIC MATERIALS BASED ON SYNTHETIC CALCIUM PHOSPHATE FOR MEDICAL USES, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ – ЭНЕРГИЮ И ЭНТУЗИАЗМ МОЛОДЫХ Сборник научных трудов VII Всероссийской конференции 27–29 апреля 2016 г. - Томск: ТПУ, 2015 - С. 272-275.
4. Н.Е. Торопков, В.И. Верещагин, Т.С. Петровская, Н.С. Антонкин, СИНТЕЗ ГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ БИОАКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СОЗДАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ БИОКЕРАМИКИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ Материалы IV Международной научно-практической конференции 13–15 октября 2016 г. С. 130-134.
5. Торопков Н. Е. , Антонкин Н. С. Синтез гидроксиапатита для медицинского назначения // Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды: сборник материалов VI Всероссийской конференции с международным участием , Чебоксары, 24-25 Ноября 2016. - Чебоксары: ЧГУ, 2016 - С. 168-16