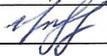


Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология  
 Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера

### БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
<b>Биодеградируемые скаффолды с регулируемой диффузией лекарственных веществ</b> УДК <u>678.073:616-003.93:615.033</u>

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Цыденова Ирина Александровна		4.08.19

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Филимонов Виктор Дмитриевич	д.х.н., профессор		5.06.19

### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Креницына Зоя Васильевна	к.т.н., доцент		17.05.19

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Скачкова Лариса Александровна			30.05.19

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19:03.01 Биотехнология	Лесина Юлия Александровна	к.х.н., доцент		5.06.2019г.

Планируемые результаты обучения  
по ООП 19.03.01 «Биотехнология» (бакалавр)  
профиль «Биотехнология»

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<b><i>Общекультурные компетенции</i></b>	
P1	Способность самостоятельно совершенствовать и развивать свой интеллектуальный, общекультурный и профессиональный уровень, добиваться нравственного и физического совершенствования своей личности
P2	Готовность к кооперации с коллегами для выполнения научно-исследовательских и научно-производственных работ, в том числе интернациональных; способность проявлять инициативу, личную ответственность; быть коммуникабельным.
P3	Демонстрировать понимание вопросов устойчивого развития современной цивилизации, безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за инженерную деятельность, влияние инженерных решений на социальный контекст и социальную среду
<b><i>Профессиональные компетенции</i></b>	
P4	Способность к овладению базовыми знаниями в области базовых естественных и технических наук, применение их в различных видах профессиональной деятельности
P5	Понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, быть готовым к использованию в профессиональной деятельности информационных и коммуникативных технологий
P6	Быть способным к планированию, проведению теоретических и экспериментальных исследований, обработке полученных результатов и представлению их в форме, адекватной задаче
P7	Быть способным к организационно-управленческой и инновационной деятельности в биофармацевтической области, демонстрировать знания для решения проблем устойчивого развития

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

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология  
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

**УТВЕРЖДАЮ:**  
 Руководитель ООП 19.03.01  
 Биотехнология  
*Л* 28.01.19 Лесина Ю.А.  
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

бакалаврской работы
---------------------

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д51	Цыденовой Ирине Александровне

Тема работы:

Биодеградируемые скаффолды с регулируемой диффузией лекарственных веществ	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	1645/с от 01.03.2019 г

Срок сдачи студентом выполненной работы:	05.06.2019 г.
--	---------------

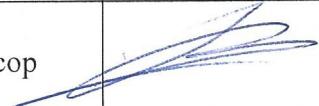
**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<p><b>Исходные данные к работе</b></p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p><i>Объектом исследования являются биодеградируемые композитные скаффолды на основе поли(ε-капролактона), содержащие IQ-1</i></p>
---	---

<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обзор литературы</li> <li>• Объект и методы исследования</li> <li>• Описание экспериментальной части</li> <li>• Результаты проведенного исследования</li> <li>• Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</li> <li>• Социальная ответственность</li> <li>• Заключение</li> </ul>
<p><b>Перечень графического материала</b></p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	
<p><b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b></p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p><b>Раздел</b></p>	<p><b>Консультант</b></p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Креницына Зоя Васильевна, доцент ОСГН ШБИП</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Скачкова Лариса Александровна, старший преподаватель ООД ШБИП</p>

<p><b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b></p>	<p>28.01.2019 г.</p>
--	----------------------

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Филимонов Виктор Дмитриевич	д.х.н., профессор		28.01.19

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Цыденова Ирина Александровна		28.01.19

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д51	Цыденовой Ирине Александровне

Школа	Новых производственных технологий	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Кижнера
Уровень образования	бакалавр	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Определена стоимость ресурсов научного исследования, также определены затраты на заработную плату исполнителей проекта.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Использованы нормы по расчетным величинам материалов и сырья проекта и нормы амортизационных отчислений на оборудование.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Использована упрощенная налоговая система РФ, отражены все обязательные отчисления.

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

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Проведена оценка коммерческого потенциала, перспективности. Также определен целевой рынок и выполнен SWOT-анализ проекта.
2. Разработка устава научно-технического проекта	Выполнена разработка устава научно-технического проекта.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Спланированы основные этапы проведения НИР с привязкой исполнителей. Проведен расчет бюджета по исполнителям.
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Проведена оценка экономической эффективности исследования биodeградируемого материала на основе поли(ε-капролактона), содержащего IQ-1.

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

1. Сегментирование рынка.
2. Матрица SWOT
3. График проведения и бюджет НТИ
4. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	14.03.19г.
--	------------

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Креницына Зоя Васильевна	к.т.н.		14.03.19

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Цыденова Ирина Александровна		14.03.19

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д51	Цыденовой Ирине Александровне

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Кижнера
Уровень образования	бакалавр	Направление/специальность	19.03.01. Биотехнология

Тема ВКР:

<b>Биодеградируемые скаффолды с регулируемой диффузией лекарственных веществ</b>	
<b>Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:</b>	
<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p><i>Объектом исследования являются биодеградируемые композитные скаффолды на основе поли(ε-капролактона), содержащие IQ-1 (оксим 11-Н-индено [1,2-b]хиноксалин -11-он). Данные материалы предназначены для регенеративной медицины и трансплантологии. Рабочая зона студента-лаборатория 202 RASA центра НИТПУ.</i></p>
<b>Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:</b>	
<p><b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>	<p><i>На химическом производстве должны быть предусмотрены специальные режимы работы, т.к. эта область относится к вредной для здоровья в соответствии с трудовым Кодексом Российской Федерации. Также в лаборатории есть профессиональные риски ФЗ от 28.12.2013 N 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда», ГОСТ 12.0.230-2007. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития. Рабочее место должно соответствовать требованиям ПНД Ф 12.13.1-03.</i></p>
<p><b>2. Производственная безопасность:</b></p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p><i>В ходе работы могут действовать следующие факторы: токсические и раздражающие химические вещества, недостаточная освещенность раб.зоны, повышенный уровень шума на раб. месте, отклонение показателей микроклимата в помещении, а также электрический ток. Приняты следующие мероприятия по снижению воздействия : использовать средства индивидуальной защиты, использовать искусственное освещение, располагать вне раб.зоны источники</i></p>

	шума, использовать электрозащитные средства.
<b>3. Экологическая безопасность:</b>	При выполнении ВКР экологическая безопасность была соблюдена, поскольку работы проводились согласно правилам работы в химической лаборатории.
<b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	Возможные ЧС на рабочем месте: возгорание, обрушение здания, взрыв, утечка вредных веществ.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	08.04.2019г.
--	--------------

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Скачкова Лариса Александровна			08.04.2019г.

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Цыденова Ирина Александровна		08.04.2019

## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 76 с., 12 рис., 23 табл., 52 источников.

Ключевые слова: биodeградируемые материалы, поли(ε-капролактон), метод обработки смесью толуол/этанол, регулируемый выход лекарственного вещества.

Актуальность работы продиктована необходимостью получения биоразлагаемых композитных скаффолдов на основе поли(ε-капролактона) с 11-N-индено [1,2-b] хиноксалин оксимом (IQ-1) и использования их в качестве систем контролируемой доставки лекарственных средств.

Объектом исследования являются биodeградируемые композитные скаффолды на основе поли(ε-капролактона), содержащие IQ-1.

Цель работы - Получение и исследование свойств биodeградируемых композитных скаффолдов на основе поли(ε-капролактона), полученных методом электроспиннинга, содержащих IQ-1.

В процессе работы проводились литературный анализ распространенных биodeградируемых материалов в качестве систем доставки, их свойств и методов поверхностного модифицирования, получение методом электроспиннинга биodeградируемых скаффолдов, исследование свойств полученных материалов, исследование возможности применения метода обработки смесью толуол/этанол для регулирования выхода, исследование динамики высвобождения IQ-1 из композитов, оценка ресурсоэффективности, разработка мероприятий по охране труда и защите окружающей среды.

В результате исследования впервые были получены и исследованы биodeградируемые композитные скаффолды на основе поли(ε-капролактона), содержащие IQ-1, найден простой и эффективный метод для регулирования высвобождения IQ-1.

Область применения: регенеративная медицина и трансплантология.

## Определения, обозначения, сокращения

### Определения

В данной работе использованы следующие термины с соответствующими определениями:

**пролиферация:** Разрастание ткани организма путем размножения клеток делением.

**биосовместимость:** Способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевый ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта.

**сплайсинг:** Процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК.

**макрофаг:** Клетка иммунной системы, способная к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц.

**интерлейкин:** Группа цитокинов, синтезируемая, в основном, лейкоцитами.

**цитокины:** Небольшие пептидные информационные молекулы.

### Обозначения и сокращения

ПКЛ - поли ( $\epsilon$ -капролактон)

IQ-1 - оксим 11-Н- индено [1,2-b] хиноксалин -11-он

JNK - c-Jun N-терминальная киназа

TNF - фактор некроза опухоли

IL - интерлейкин

TRK - тропомиозин-родственные киназы

ДМФА - N, N-Диметилформамид

PEDOT - поли (3,4 – этилендиоксипиррол)

CV - циклическая вольтамперометрия

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	12
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	14
1.1.Использование биodeградируемых композитных скаффолдов в доставке лекарственных средств .....	14
1.2.Поли ( $\epsilon$ -капролактон) .....	15
1.3.IQ-1 (оксим 11-Н- индено [1,2-b] хиноксалин -11-он).....	17
1.4.Методы контроля высвобождения лекарственных веществ .....	19
2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	24
2.1.Объект исследования.....	24
2.2.Методы исследования .....	25
3. РАСЧЕТЫ И АНАЛИТИКА .....	29
4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
4.1.Получение биodeградируемых композитных скаффолдов .....	30
4.2.Исследование противовоспалительной активности.....	32
4.3.Механические свойства.....	33
4.4.Исследование выхода IQ-1 из композитных скаффолдов.....	33
4.5.Исследование возможности применения метода обработки смесью толуола/этанола для контроля выхода.....	35
5. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТЕ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ .....	38
5.1.Потенциальные потребители результатов исследования.....	38
5.2.SWOT – анализ.....	39
5.3.Определение возможных альтернатив проведения научных исследований .....	41
5.4.Структура работ в рамках научного исследования.....	41

5.5.Определение трудоёмкости выполнения работ.....	42
5.6.Разработка графика проведения научного исследования.....	45
5.7.Бюджет научно-технического исследования (НТИ).....	49
5.8.Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социально и экономической эффективности исследования.....	54
<b>6. СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ .....</b>	<b>56</b>
Введение.....	56
6.1.Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности .....	57
6.2.Производственная безопасность .....	58
6.3.Анализ опасных производственных факторов .....	65
6.4.Экологическая безопасность .....	66
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях .....	68
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>70</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>71</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Системы с контролируемым высвобождением предназначены для повышения эффективности лекарственной терапии, а именно для обеспечения превосходного контроля воздействия лекарственного средства (ЛС) с течением времени, защиты ЛС от преждевременной элиминации и отвода ЛС в желаемое место действия при минимизации общего воздействия ЛС. Кроме того, контроль кинетики высвобождения препарата позволяет повысить соблюдение пациентом режима лечения за счет снижения частоты введения, а также увеличивает коммерческую ценность продаваемых ЛС путем расширения патентной защиты [1-3].

Особый интерес следует уделить противоопухолевым препаратам или ингибиторам киназ [4,5] так как огромное разнообразие злокачественных новообразований связано с аномально повышенной функцией одной или нескольких киназ, в основном определяющих неконтролируемую конститутивную активацию путей трансдукции сигнала [6]. JNK играет критическую роль в передаче сигналов Т-клеток, и было показано, что он регулирует экспрессию или функцию ряда провоспалительных цитокинов, которые являются центральными для многих воспалительных заболеваний человека [7], а также контролирует пролиферацию, дифференцировку, выживание и миграцию клеток определенных типов [8-9]. Проблема ингибиторов JNK заключается в том, что гидрофобные молекулы, плохо растворимые в воде, понижают их биодоступность. Например, в данной работе используется оксим 11-Н-индено [1,2-б] хиноксалин -11-он (IQ-1), который ингибирует ферментативную активность JNK.

Биодеградируемые полимеры, в свою очередь, являются одними из наиболее широко используемых материалов для создания систем с контролируемым высвобождением: наночастиц, скаффолдов, пленок и т.д. Среди них особый интерес представляет поли( $\epsilon$ -капролактон) (ПКЛ), благодаря своим преимуществам, включая гибкие механические свойства, химическую стабильность и превосходную биосовместимость.

Таким образом, актуальными задачами являются получение методом электроспиннинга биodeградируемых скаффолдов на основе поли( $\epsilon$ )-капролактона с лекарственным веществом IQ-1 и модифицирование поверхности скаффолдов для контроля высвобождения лекарственного средства.

Целью данного исследования являются получение и исследование свойств биodeградируемых композитных скаффолдов на основе ПКЛ, полученных методом электроспиннинга, содержащих IQ-1.

Объектом исследования являются биodeградируемые композитные скаффолды медицинского назначения на основе ПКЛ. Предмет исследования – метод модифицирования поверхности скаффолдов на основе ПКЛ с использованием смеси толуола/этанола для контролируемого высвобождения IQ-1.

Актуальность данной работы заключается в том, что полученные биodeградируемые композитные скаффолды можно использовать в качестве систем контролируемой доставки средств. Также следует заметить, что IQ-1 обладает противовоспалительной и нейропротекторной активностью.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Использование биodeградируемых композитных скаффолдов в доставке лекарственных средств

Системы доставки лекарств с немедленным высвобождением, такие как таблетки или капсулы, имеют свои недостатки, например, частое дозирование, плохая биодоступность, раздражение желудка или плохое соблюдение пациентом режима лечения. Решением данной проблемы являются биodeградируемые полимерные композитные скаффолды, полученные методом электроспиннинга.

Хорошо известно, что контроль над высвобождением лекарственного средства может повысить его безопасность, эффективность и биодоступность. Следует заметить, что короткий период полувыведения, низкая биодоступность и высокая частота дозирования являются одними из основных недостатков ряда лекарств. Полимеры могут являться лучшей альтернативой для решения данных проблем, поскольку инкорпорирование ЛС в полимерную матрицу позволяет обеспечить контролируемое или замедленное высвобождение ЛС [10,11].

Композитные скаффолды, полученные методом электроспиннинга, содержащие биологически активные соединения объединяют в себе структурные преимущества нано-/микро-волокон с активностью биомолекул, что позволяет улучшить пролиферацию и дифференцировку клеток *in vitro*, а также ускорить процессы регенерации тканей или проведении других терапевтических эффектов после имплантации *in vivo*. Исходя из первых новаторских экспериментов, показавших, что нановолокнистые полимерные сетки были превосходными субстратами для адгезии и пролиферации клеток *in vitro* [12], каркасы с электроформованием были глубоко исследованы для конструирования различных тканей, таких как кожа [13,14], кровеносные сосуды [15,16], хрящи [17], кости [18].

Кроме того, использование скаффолда, загруженного лекарственным средством, для тканевой инженерии представляет собой перспективный подход в лечении заболеваний. То есть одновременно происходит регенерация дефекта ткани и введение лекарственного препарата для определенной терапевтической цели, например, в случае заболеваний, связанных с инфекциями или с изменением метаболизма кости [19].

Высвобождение лекарств из скаффолда можно объяснить растворением, десорбцией, последующей диффузией через заполненный водой поры и контролем разложения полимера [20,21]. Следовательно, свойства лекарственного средства, способы его загрузки и полимер могут влиять на конечные профили высвобождения лекарственных средств.

Рассмотрим основные характеристики и свойства, используемых в данном исследовании, лекарственного вещества и полимера.

## **1.2. Поли ( $\epsilon$ -капролактон)**

Поли ( $\epsilon$ -капролактон) является биоразлагаемым алифатическим полиэфиром, который нашел применение в качестве биоматериала для создания протезов, шовных материалов и систем доставки лекарств. Благодаря своей биосовместимости этот полимер применяется в медицине и тканевой инженерии более 40 лет [22].

Основными свойствами ПКЛ являются:

1. Одобрение использования ПКЛ в качестве носителя для доставки лекарств и долгосрочных имплантатов управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов;
2. Биоразлагаемость;
3. Совместимость с широким спектром других полимеров;
4. Хорошая технологичность, которая позволяет изготавливать разнообразные структуры и формы;
5. Относительно низкая себестоимость [23].

ПКЛ является превосходным материалом для применения в тканевой инженерии благодаря своим многочисленным преимуществам, включая гибкие механические свойства (высокую эластичность), его химическую стабильность и превосходную биосовместимость [24].

Структурная формула ПКЛ представлена на рис.1.

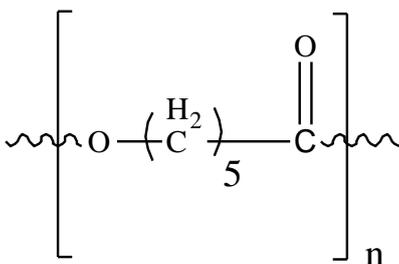


Рисунок 1 Структурная формула поли (ε-капролактона)

Следует заметить, что полимер имеет достаточно низкую температуру плавления (58-62°C), что ограничивает некоторые области применения. Типичная температура стеклования для ПКЛ - 60°C. ПКЛ разрушается гидролизом его сложноэфирных связей в физиологических условиях, например, в организме человека.

ПКЛ можно синтезировать, используя два способа, а именно путем поликонденсации 6-гидроксикапроновой кислоты и полимеризацией с раскрытием цикла циклического ε-капролактона. В реакции поликонденсации ПКЛ карбоксильная кислотная функциональная группа 6-гидроксикапроновой кислоты или растущей полимерной цепи реагирует со спиртовой функциональной группой другой молекулы, образуя сложноэфирную связь, в то время как воды выделяется как побочный продукт. Хотя этот путь синтеза описан для ряда различных алифатических сложных полиэфиров, он редко применяется в синтезе ПКЛ.

В основном ПКЛ получают полимеризацией кольца циклического мономера ε-капролактона [25]. Схема полимеризации представлена на рисунке 2.

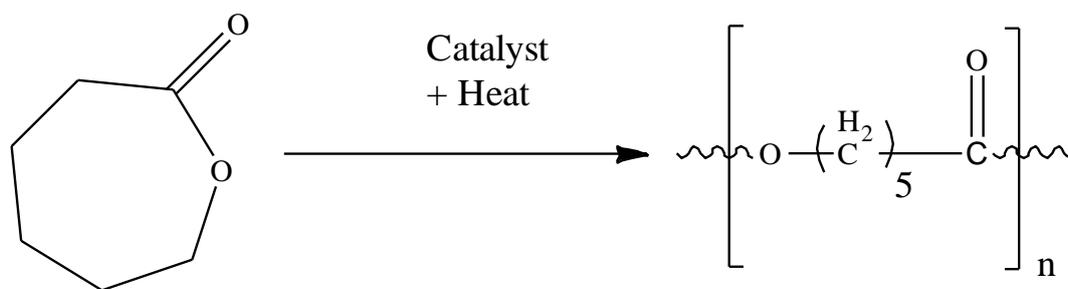


Рисунок 2 Схема полимеризации с раскрытием кольца  $\epsilon$ -капролактона до ПКЛ.

### 1.3. IQ-1 (оксим 11-Н- индено [1,2-в] хиноксалин -11-он)

Одной из основных проблем, связанных с использованием любого биоматериала, является негативная иммунная реакция, которая может привести к ряду отрицательных последствий, таких как боль, воспаление и, наконец, отторжение биомедицинского устройства.

Одним из способов регуляции иммунного ответа является использование ингибиторов JNK. Были найдены три различных JNK, обозначенные как JNK1, JNK2 и JNK3, и в клетках млекопитающих существует по меньшей мере 10 различных изоформ сплайсинга. JNK1 участвует в качестве основного регулятора синовиального воспаления при мышинном артрите благодаря его роли в дегрануляции тучных клеток и миграции макрофагов. Поскольку ингибирование как изоформ JNK1, так и JNK2, вероятно, будет иметь положительный антиартритный эффект, было высказано предположение, что ингибиторы могут представлять собой перспективные терапевтические агенты для лечения ревматоидного артрита.

Относительно недавно с помощью высокопроизводительного скрининга был идентифицирован перспективный ингибитор JNK - оксим 11-Н- индено [1,2-в] хиноксалин -11-он. Структурная формула IQ-1 представлена на рисунке 3.

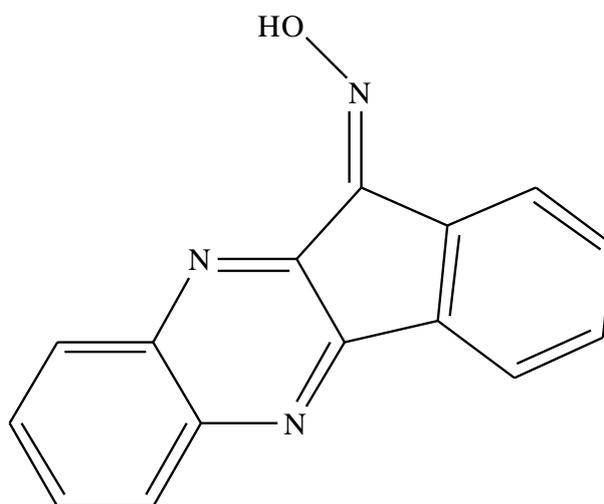


Рисунок 3 Структурная формула IQ-1

Было продемонстрировано, что IQ-1 ингибирует ферментативную активность JNK и, следовательно, продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL) - 1 $\alpha$ , IL - 1 $\beta$ , IL - 6, IL - 10, фактор некроза опухоли (TNF) -  $\alpha$ , интерферон -  $\gamma$  и колониестимулирующий фактор гранулоцитов - макрофагов) различными мышинными и человеческими клеточными системами [26]. Также было показано, что IQ-1 имеет противовоспалительное действие и может защитить от повреждений суставов в модели мыши коллаген-индуцированного артрита [27] и защищает от церебральной ишемии-реперфузионного повреждения у мышей [28]. Также есть предположение, что ингибирование рап-JNK может быть подходящим для подавления продукции провоспалительных цитокинов человеческими моноцитарными клетками. Наконец, IQ-1 представляет собой новое химическое средство, которое может быть полезно для дальнейшей разработки ингибиторов JNK и / или TRK и могут найти применение при лечении воспалительных заболеваний, нейродегенеративных патологий и рака [29]. Однако, IQ-1 имеет низкую растворимость в воде, что может отрицательно влиять на биодоступность и эффективность препарата. Кроме того, IQ-1 плохо растворим в большинстве органических растворителей, что осложняет его использование в качестве наполнителя при создании композитных материалов для контролируемой доставки ЛС.

## **1.4. Методы контроля высвобождения лекарственных веществ**

Как было уже ранее отмечено, контролируемая доставка лекарств является одной из наиболее активно развивающихся областей современной медицины. В частности, наибольшее внимание для потенциального использования в качестве средств доставки лекарств привлекают биоразлагаемые полимерные материалы. Это связано с универсальностью инструментов для их изготовления, а также с необходимостью извлекать их после устранения имплантации.

Поверхностные свойства полимерных материалов играют решающую роль в определении общей биосовместимости, поскольку поверхность материалов в первую очередь вступает в контакт с биологической средой. Морфология поверхности и ее физико-химические свойства оказывают основное влияние на прикрепление клеток, они определяют топологию клетки, пространственную ориентацию компонентов цитоскелета клетки и многие другие важные параметры [30]. Чтобы улучшить характеристики полимера с точки зрения биосовместимости, их поверхность может быть функционализирована.

### **1.4.1. Плазменная обработка**

Плазменная обработка – метод модифицирования свойств поверхности материала, которые охватывает широкий спектр применений в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Основным преимуществом этого метода является его способность модифицировать полимерную поверхность без изменения объемных свойств материалов, тем самым сохраняя оригинальные механические характеристики. Применение плазменной обработки во время изготовления носителей для доставки лекарств включают поверхностную активацию, улучшенную смачиваемость, изготовление гидрофобного барьерного слоя, индуцированное сшивание и улучшенную загрузку лекарств.

Усиленное в плазме химическое осаждение из паровой фазы и плазменная обработка тлеющим разрядом преимущественно работают при низком давлении и используются для формирования тонких барьерных слоев либо путем нанесения напыленного материала, либо путем получения сшитого слоя. Следовательно, полученный барьерный слой замедляет высвобождение лекарственного средства [31].

Модификация и осаждения поверхности плазмы может вводить функциональные группы, контроль шероховатости поверхности, образование сшивок, прививочную полимеризацию и тонкопленочное покрытие на поверхности полимера. Для усиления прикрепления клеток и пролиферации клеток, плазменный метод может быть легко использован для введения желаемых функциональных групп или молекулярных цепей на целевую поверхность полимера с контролем шероховатости поверхности [32].

#### **1.4.2. Супергидрофобное покрытие**

Супергидрофобные поверхности, которые определяются как поверхности с углом контакта воды более  $150^\circ$ , представляют научный интерес. Благодаря свойству не смачивать, данная поверхность имеет многообещающие применения при самоочищении и предотвращении обрастания.

Данное покрытие создано, чтобы задерживать высвобождение лекарственного средства, поскольку из-за большой площади нагруженных лекарственным препаратом электроформованных волокон лекарственное средство демонстрирует сильное разрывное высвобождение. Также для подтверждения универсальности данного метода, было проведено эффективное супергидрофобное покрытие для замедления высвобождения гидрофильного лекарственного средства.

Метод заключается в том, что после изготовления нагруженных лекарственными средствами волокнистых материалов методом

электроспиннинга происходит электрораспыление супергидрофобного покрытия над изготовленным материалом. Например, супергидрофобное покрытие представляло из себя фторполимер в ДМФА. Процессы электроспиннинга и электрораспыления были проведены при 25 °С.

Было показано, что покрытие показало сильную отталкивающую способность по отношению к воде, и толщину супергидрофобного слоя можно контролировать, модулируя время осаждения во время процесса электрораспыления. Также стало известно, что скорость высвобождения лекарственного средства можно точно контролировать толщиной супергидрофобного слоя [33].

### **1.4.3. Электрически контролируемая система**

Общее высвобождение лекарственного средства для проводящих полимерных пленок линейно зависит от толщины полимера, что в целом позволяет исследовать объем полимера для увеличения способности высвобождения лекарственного средства. Также в данном эксперименте было проведено различие между диффузионным высвобождением и действительно активным высвобождающим компонентом, независимо проверенным для двух разных молекул лекарственного средства.

Кроме того, также возможно комбинировать превосходный контроль высвобождения пленки PEDOT с независимым материалом для хранения, что позволяет дополнительно увеличить емкость хранения. Что касается эффективности высвобождения, наилучшие характеристики наблюдались для сигнала CV, за которым следовал сигнал постоянного тока. Двухфазная пульсация тока не высвобождала лекарственное средство, что позволяло комбинировать контролируемое высвобождение лекарственного средства с нервной стимуляцией с использованием того же материала электрода. Это перспективно для будущих поколений многофункциональных электродов. Во время последовательных выбросов, кроме того, можно было наблюдать, что

заряд высвобождения не линейно коррелирует с высылкой лекарственного средства. Это демонстрирует, что выбор соответствующего сигнала высвобождения является критическим для приложения, так что заряд эффективно расходуется на высвобождение, а не вызывает потенциально неблагоприятные побочные реакции. Таким образом, представляется две возможности для противовоспалительного лечения и модель, поддерживающую их использование [34,35].

#### **1.4.4. Многослойные пленки**

Функционализация поверхности полиэлектролитными многослойными пленками позволяет модифицировать поверхности в двух измерениях без какой-либо прививки и других вторичных модификаций. Поскольку данные пленки на биоматериалах обеспечивают лучший контроль над их поверхностными свойствами они представляют особый интерес как для доставки лекарств, так и для применения в тканевой инженерии. Хотя объемные свойства имеют большое значение для ключевых характеристик, таких как механическая прочность, форма, структура, состав и скорость разложения, свойства поверхности оказывают непосредственное влияние на высвобождение лекарственного средства и клеточные явления, которые включают адсорбцию белка, адгезию клеток и воспалительный ответ [36].

Например, для контроля скорости высвобождения лекарств в работе [37] использовали два метода модификации пленок: химическая модификация внутренней структуры и модификация внешней структуры. Эти две модификации были достигнуты путем сшивания и добавления внешних слоев соответственно. Наблюдалось медленное высвобождение модельного лекарственного средства в пленке, модифицированной внешним слоем. Напротив, сшитая пленка показала другой профиль высвобождения, который зависел от pH блоксополимера в пленке. Когда pH блоксополимера в пленке составлял 5,5, высвобождение лекарственного средства было быстрым, в

большей степени, чем немодифицированная пленка. Когда рН блоксополимера в пленке составлял 8,5, высвобождение лекарственного средства было таким же, как и у немодифицированной пленки.

Также было обнаружено, что различия в высвобождении пленки зависят от двух простых, но важных факторов, влияющих на высвобождение: эффекты набухания и длина пути высвобождения.

Таким образом, на основании проведенного литературного обзора можно сделать вывод, что на данный момент существующие различного рода модификации поверхностей биоматериалов можно применять не ко всем полимерам. Поэтому получение биodeградируемых композитных скаффолдов на основе ПКЛ с содержанием IQ-1, а также исследование метода обработки скаффолдов смесью толуола/этанола для контролируемого выхода лекарственного вещества являются актуальными задачами, которые еще не решены в настоящее время.

## 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объект исследования

Объектом исследования являются биodeградируемые композитные скаффолды на основе поли( $\epsilon$ -капролактона) (PCL, Sigma Aldrich, USA), содержащие IQ-1. Основные физико-химические свойства представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Основные физико-химические характеристики поли( $\epsilon$ -капролактона)

Параметр	Значение/описание
Внешний вид	Пеллеты (3 мм), цвет белый
Средняя молекулярная масса	80000 г/моль
Примеси	<0,5 % воды
Температура плавления	60 °C
Плотность	1,145 г/мл

IQ-1 был синтезирован в лаборатории RASA НИТПУ.

Для того, чтобы достигнуть цели исследования, были поставлены следующие задачи:

1. Получить методом электроспиннинга биodeградируемые композитные скаффолды на основе ПКЛ с лекарственным веществом IQ-1;
2. Исследовать свойства полученных материалов;
3. Исследовать метод обработки смесью толуола/этанола в качестве модифицирования поверхности для контроля высвобождения IQ-1;
4. Оценить корреляционную зависимость между выходом лекарственного вещества из биodeградируемых композитных скаффолдов и временем обработки смесью толуола/этанола поверхности данных композитов.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Изготовление биodeградируемых композитных скаффолдов**

#### **2.2.1.1. Подбор максимально возможной концентрации IQ-1**

Научной группой был найден общий растворитель для ПКЛ и IQ-1 – 1,1,1,3,3,3 – гексафтор-2-пропанол (ГФИП). Чтобы приготовить 5% раствор ПКЛ, навеску 1,5 г ПКЛ растворяли в 30 мл ГФИП. Затем оставляли при комнатной температуре на сутки для того, чтобы полимер полностью растворился. Затем, чтобы найти максимально допустимую концентрацию IQ-1 в растворе полимера, были приготовлены три прядильных раствора.

- 0,5 мг/мл (1%) – навеску 5 мг IQ-1 растворили в 10 мл ПКЛ;
- 1 мг/мл (2%) – навеску 10 мг IQ-1 растворили в 10 мл ПКЛ;
- 1,5 мг/мл (3%) – навеску 15 мг IQ-1 растворили в 10 мл ПКЛ.

#### **2.2.1.2. Изготовление материалов**

Биodeградируемые композиты на основе ПКЛ были получены на стальном коллекторе длиной 100 мм и диаметром 10 мм, используя установку электроспиннинга Nanon-01 (Месс.,Japan). Были установлены следующие параметры: расстояние между наконечником шприца и коллектором – 130 мм, скорость вращения коллектора – 50 оборотов в минуту, приложенное напряжение – 20 кВ, скорость подачи раствора – 2 мл/ч.

#### **2.2.1.3. Исследование концентрации IQ-1 в прядильном растворе на морфологию полученных материалов**

Морфология полученных скаффолдов была изучена с помощью электронного микроскопа Vega 3 SBH (Tescan, Czech Republic). Изучаемые образцы скаффолдов с разными концентрациями IQ-1 были предварительно покрыты золотом, используя систему напыления Smart Coater (Jeol, USA). Микроскопия проводилась в высоком вакууме при ускоряющем напряжении 15 кВ. Полученные изображения сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) анализировали с помощью программного обеспечения ImageJ software

(National Institutes of Health, USA). Средний диаметр волокон был рассчитан не менее, чем из 200 измерений.

### **2.2.2. Исследование влияния концентрации IQ-1 в полученном материале на краевой угол смачивания**

Смачиваемость композитных скаффолдов исследовали на установке Easy Drop (Kruss, Germany) методом «сидячей» капли (объем 3 мкл), помещенной на исследуемые поверхности, путем измерения краевого угла смачивания. Измерения проводили по воде спустя одну минуту после помещения жидкости на исследуемые поверхности.

### **2.2.3. Исследование противовоспалительной активности**

Противовоспалительная активность исследовалась за счет определения производительности активных форм кислорода (АФК). Были выбраны иммунные клетки, отвечающие за воспаление, а именно: мышинные клетки костного мозга, первичные нейтрофилы и мононуклеарные клетки человека. Использование всех животных проводилось в соответствии с протоколом, одобренным Институциональным комитетом по уходу и использованию животных в университете штата Монтана. Кровь собирали у доноров в соответствии с протоколом, утвержденным Институциональным контрольным советом в университете штата Монтана.

Продуцирование АФК определяли путем мониторинга хемилюминесценции, усиленной L-012, которая представляет собой чувствительный и надежный метод обнаружения продукции супероксид-анионов ( $O_2^-$ ).

### **2.2.4. Исследование свойств биodeградируемых композитов с максимально возможной концентрацией**

Механические свойства полученных материалов с концентрацией IQ-1 2 % изучались с помощью испытательной машины Instron 3369 (Instron, USA) с

датчиком нагрузки 50 Н (модель 2519-102, Instron, USA). Для этого образец с рабочей площадью 20×10 мм и толщиной  $\approx$  380 мкм подвергали деформации со скоростью 10 мм/мин. Затем из полученных данных был рассчитан модуль Юнга.

### **2.2.5. Исследование выхода IQ-1 из композитных скаффолдов**

Для исследования динамики выхода IQ-1 из полученных материалов, были приготовлены образцы скаффолдов размером 1×1 см<sup>2</sup>, затем каждый скаффолд был предварительно взвешен. После чего образцы поместили в 3 мл натрий-фосфатного буфера (PBS) и выдерживали в течение определенного времени в термостатном шкафу при температуре 37-38 °С. Количество вышедшего IQ-1 определяли с помощью измерения концентрации стабилизирующего раствора в процессе эксперимента методом УФ-спектроскопии с помощью Уф-Вид спектрометра Evolution 600 (Thermo Electron Corporation, USA) по максимуму поглощения IQ-1 в области  $\lambda_{\max}$ =288 нм.

### **2.2.6. Обработка поверхности скаффолдов смесью толуола/этанола для контроля выхода IQ-1**

Для проведения модифицирования поверхности композитных скаффолдов на основе поли( $\epsilon$ -капролактона), содержащие IQ-1 с концентрацией 2% (1 мг/мл), были приготовлены образцы с размерами 1×1 см<sup>2</sup>. Перед обработкой каждый образец взвесили на аналитических весах. Смесь толуола/этанола была приготовлена в соотношении 1/9 (об), то есть на 5 мл толуола приходилось 45 мл этанола.

Затем каждый образец по очереди помещал в 2 мл смеси толуола/этанола на разное время: 1,2,4,6 и 10 минут. После этого образцы биodeградируемых композитных скаффолдов оставляли при комнатной температуре 25 °С сушиться в эксикаторе на 24 часа.

Каждый образец был помещён в 3 мл PBS. Затем данные образцы в PBS поместили в термостатный шкаф. на определенное время (5,10,15,30 минут,

1,2 часа, 1,4,5,7 дней). После каждого промежутка времени полученные результаты оценивали с помощью измерения концентрации стабилизирующего раствора в процессе эксперимента методом УФ-спектроскопии с помощью Уф-Вид спектрометра Evolution 600 по максимуму поглощения IQ-1 в области  $\lambda_{\max}=288$  нм.

Также было определено количество IQ-1 в смеси толуола/этанола с помощью Уф-спектроскопии. Поскольку полимер тоже растворяется в смеси, что некорректно сказывается на результатах при базовой линии – смесь толуол/этанол, были приготовлены биodeградируемые скаффолды на основе ПКЛ без IQ-1, их поместили в 3 мл смеси толуола/этанола на 1,2,4,6,10 минут. И для смеси толуол/этанол, в который помещали на 1 минуту образец скаффолда ПКЛ-IQ-1, была своя базовая линия, то есть смесь толуола/этанола, в котором в течение 1 минуты был выдержан образец скаффолда ПКЛ. С другими, соответственно, по той же схеме.

## **5. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТЕ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ**

### **5.1. Потенциальные потребители результатов исследования**

Одним из актуальных и инновационных направлений в биотехнологии и медицине является поиск специализированных биосовместимых и биodeградируемых композитных структур в качестве материала для хирургии, тканевой инженерии и создания биоискусственных органов. Не стоит забывать, что вопрос увеличения продолжительности человеческой жизни остаётся всё также актуальным.

Несмотря на то, что среди биоматериалов важную роль играют металлы, неорганические и углеродные материалы, а также композиты на их основе, особой место в этой области занимают полимеры. Это определяется возможностью получения из полимеров изделий и препаратов, обладающих физико-техническими характеристиками, несвойственными другим группам биоматериалов.

Можно выделить несколько важнейших направлений использования биоматериалов: имплантаты; материалы, применяемые при создании систем, обладающих биологической, в частности лекарственной, активностью; материалы, используемые в биоинженерных технологиях, таких как клеточная, тканевая и генная; биodeградируемые материалы. Рассмотрим сегментацию мирового рынка биоматериалов по сфере использования биоматериалов и объёму соответствующего рыночного сегмента на ключевых рынках. С точки зрения географического распределения крупнейшим рынком производства и сбыта биоматериалов являются США, затем – страны Европы, Азии и других стран мира (рис 8).

Таким образом, на мировом рынке биоматериалов США занимает лидирующую позицию, но наибольшие темпы роста ожидаются в странах BRICS, особенно в России. В стране существуют возможности для быстрого масштабирования таких технологий за счёт растущего числа осуществляемых

операций. Например, в России ежегодно выполняется около 45 тыс. операций шунтирования в год, что позволяет обеспечить высокий спрос на биodeградируемые сосудистые имплантаты.

		Сфера использования биоматериалов						
		Вертебрология	Костные графты	Ортопедия	Сердечно-сосудистая хирургия	Регенеративная медицина	Трансплантаты	Противоспаечные средства
Размер компании	Мелкие							
	Средние							
	Крупные							



Рисунок 8 Карта сегментирования рынка биоматериалов по сферам использования

Разработанное полимерное покрытие для биоматериалов имеет перспективу продвижения сразу на нескольких ключевых сегмента рынка: регенеративная медицина, костные графты, ортопедические материалы.

## 5.2. SWOT – анализ

Для проведения комплексной оценки научно-исследовательского проекта воспользуемся инструментом SWOT-анализа и интерактивной матрицей проекта. Данный анализ поможет оценить сильные и слабые стороны, также возможности и угрозы. Полученные результаты представлены в табл.6.

Таблица 6- SWOT – анализ

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1: Получение нового типа композитов для применения в медицине.</p> <p>С2: Получение покрытий скаффолдов с контролируемым выходом биологически активных веществ.</p> <p>С3: Исследование метода обработки толуол/этанолом.</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Высокая продолжительность синтеза лекарства для проведения эксперимента.</p> <p>Сл2. Зависимость в выполнении данной работы от специального оборудования.</p> <p>Сл3. Высокая цена на реактивы</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ.</p> <p>В2. Использование оборудования кафедры БИОХ</p> <p>В3. Участие в грантах.</p>	<p>СиВ</p> <p>1.Разработка новых методов модификации поверхности скаффолдов.</p> <p>2.Улучшение свойств скаффолдов.</p>	<p>СЛиВ</p> <p>1.Синтез используемого лекарства в больших объемах.</p> <p>2.Выполнение некоторых видов работ другими исследователями в других лабораториях</p> <p>3. Участие в грантах даёт возможность получения дополнительного финансирования для приобретения реактивов</p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии.</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства.</p> <p>У3. Снижение цены у конкурентных разработок</p>	<p>СиУ</p> <p>1.Улучшение конкурентоспособности за счет улучшения характеристик материала.</p>	<p>СЛиУ</p> <p>1.Минимизировать риски потери занятой ниши рынка при развитии конкуренции.</p> <p>2.Продвижение метода по получению покрытий на заявленных рыночных сегментах.</p>

### 5.3. Определение возможных альтернатив проведения научных исследований

Рассмотрим возможные способы создания полимерного покрытия с модифицированной поверхностью. Для этого построим морфологическую матрицу проекта (табл.7)

Таблица 7 – Морфологическая таблица для модификации поверхности

	1	2	3
А. Тип полимера	PCL	PCL	PCL
Б.Раствор толуол/этанол	1/9	2/8	3/7
В. Время обработки	1,2,4,6,10 минут	1,2,4,6,10 минут	1,2,4,6,10 минут

Предложенные варианты реализации проекта будут далее оценены с позиции ресурсоэффективности.

### 5.4. Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследовательских работ формируется рабочая группа, в состав которой входят: бакалавр (инженер), научный руководитель, консультант по экономической части и консультант по части социальной ответственности выпускной квалификационной работы. Далее представлен перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования, а также распределение исполнителей по видам работ в таблице 8.

Таблица 8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель темы
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследования	Руководитель, инженер
	3	Календарное планирование работ по теме «Биодеградируемые композитные скаффолды с	Руководитель, инженер

		регулируемой диффузией лекарственного вещества»	
Теоретическое и экспериментальное исследования	4	Проведение теоретических исследований, изучение литературы по ключевым темам	Инженер
	5	Проведение экспериментов по исследованию скаффолдов, модификация методом обработки толуол/этанолом поверхности	Инженер
	6	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Инженер
Обобщение и оценка результатов	7	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, инженер, консультант ЭЧ, СО
	8	Определение целесообразности проведения НИР	Руководитель
Проведение НИР			
Разработка технической документации и проектирование	9	Подбор данных для выполнения экономической части работы	Инженер
	10	Оформление экономической части работы	Инженер
	11	Сбор информации для выполнения части социальной ответственности	Инженер
	12	Оформление результатов по полученной информации	Инженер
Оформление отчета по НИР	13	Составление пояснительной записки	Инженер, руководитель
	14	Предзащита ВКР	Инженер, руководитель
	15	Защита ВКР	Инженер, руководитель

### 5.5. Определение трудоёмкости выполнения работ

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

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

где  $t_{ожі}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$  – ой работы, чел. – дн.;  
 $t_{\min i}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$  – ой работы, чел. – дн.;

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

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

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{ч_i},$$

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

$t_{ож i}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел. – дн.;

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

Результаты расчетов занесены в таблице 9.

Таблица 9 – Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоемкость работ									Исполнители	Т <sub>р</sub> , раб.дн.			Т <sub>к</sub> , кал.дн.		
		t <sub>min</sub> , чел-дн.			t <sub>max</sub> , чел-дн.			t <sub>ож</sub> , чел-дн.				Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
		Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3							
1	Составление и утверждение технического задания	0,3	0,3	0,3	1	1	1	0,6	0,6	0,6	Р	0,5	0,5	0,5	1	1	1
		0,3	0,3	0,3	1	1	1	0,6	0,6	0,6	И	0,5	0,5	0,5	1	1	1
2	Выбор направления исследования	0,5	0,5	0,5	2	2	2	1	1	1	Р	0,5	0,5	0,5	1	1	1
		0,5	0,5	0,5	2	2	2	1	1	1	И	0,5	0,5	0,5	1	1	1

3	Календарное планирование работ по теме	1	1	1	2	2	2	1,4	1,4	1,4	Р	0,7	0,7	0,7	1	1	1
		1	1	1	2	2	2	1,4	1,4	1,4	И	0,7	0,7	0,7	1	1	1
4	Проведение теоретических исследований, изучение литературы по ключевым темам	5	5	5	10	10	10	7	7	7	И	7	7	7	9	9	9
5	Проведение экспериментов по исследованию скаффолдов, модифицирование методом обработки толуол/этанолом поверхности	40	40	40	100	100	100	65	65	65	И	65	65	65	80	80	80
6	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	14	14	14	30	30	30	20,4	20,4	20,4	И	20,4	20,4	20,4	25	25	25
7	Оценка эффективности полученных результатов	1	1	1	3	3	3	2	2	2	Р	1	1	1	2	2	2
		3	3	3	5	5	5	4	4	4	И	2	2	2	3	3	3
8	Определение целесообразности проведения НИР	1	1	1	3	3	3	1,4	1,4	1,4	Р	1,4	1,4	1,4	2	2	2
9	Подбор данных для выполнения экономической части работы	3	3	3	7	7	7	4,6	4,6	4,6	И	4,6	4,6	4,6	6	6	6
10	Оформление экономической части работы	5	5	5	14	14	14	8,6	8,6	8,6	И	8,6	8,6	8,6	11	11	11
11	Сбор информации для выполнения части социальной ответственности	3	3	3	7	7	7	4,6	4,6	4,6	И	4,6	4,6	4,6	6	6	6
12	Оформление результатов по полученной информации	5	5	5	14	14	14	8,6	8,6	8,6	И	8,6	8,6	8,6	11	11	11
13	Составление пояснительной записки	10	10	10	15	15	15	12	12	12	И	6	6	6	8	8	8
		2	2	2	4	4	4	3	3	3	Р	1,5	1,5	1,5	2	2	2

1 4	Предзащита ВКР	1	1	1	2	2	2	1, 5	1, 5	1, 5	Р	0, 7 5	0, 7 5	0, 7 5	1	1	1
		1	1	1	2	2	2	1, 5	1, 5	1, 5	И	0, 7 5	0, 7 5	0, 7 5	1	1	1
1 5	Защита ВКР	1	1	1	2	2	2	1, 5	1, 5	1, 5	Р	0, 7 5	0, 7 5	0, 7 5	1	1	1
		1	1	1	2	2	2	1, 5	1, 5	1, 5	И	0, 7 5	0, 7 5	0, 7 5	1	1	1

Р-руководитель

И-инженер

### 5.6. Разработка графика проведения научного исследования

При выполнении дипломных работ студенты становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем, поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Диаграмма Ганта – это горизонтальный ленточный график (табл. 17), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Данный график строится на основе табл. 3.

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

$$T_{ki} = T_{pi} * k_{\text{кал}} ,$$

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

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

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

Коэффициент календарности определяется по формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} ,$$

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

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

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

Таким образом:

$$K_{\text{кал}} = \frac{365}{365-14-52} = 1,22.$$

Календарный план-график представлен на рисунке 9.

№ работ	Вид работ	Исполнители	Т <sub>кi</sub> кал.дн	Продолжительность выполнения работ													
				февраль			март			апрель			май			июнь	
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель, инженер	1	■													
2	Выбор направления исследования	Руководитель, инженер	1	■													
3	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, инженер	1	■													
4	Проведение теоретических исследований, изучение литературы по ключевым темам	Инженер	9	■	■	■											
5	Проведение экспериментов по исследованию скаффолдов, модифицирование методом обработки толуол/этанолом поверхности	Инженер	80	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
6	Сопоставление результатов экспериментов с	Инженер	25									■	■	■	■		

	теоретическими исследованиями																		
7	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, инженер	3																
8	Определение целесообразности проведения НИР	Руководитель	2																
9	Подбор данных для выполнения экономической части работы	Инженер	6																
10	Оформление экономической части работы	Инженер	11																
11	Сбор информации для выполнения части социальной ответственности	Инженер	6																
12	Оформление результатов по полученной информации	Инженер	11																
13	Составление пояснительной записки	Руководитель, инженер	8																
14	Предзащита ВКР	Руководитель, инженер	1																
15	Защита ВКР	Руководитель, инженер	1																

Инженер
  Руководитель

Рисунок 9 Календарный план-график

## 5.7. Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

### 5.7.1. Расчет материальных затрат НТИ

Для выполнения данной ВКР требуются материальные затраты на:

- приобретаемые со стороны сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции;

-покупные материалы, используемые в процессе создания научно-технической продукции для обеспечения нормального технологического процесса и для упаковки продукции или расходуемых на другие производственные и хозяйственные нужды;

-покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, подвергающиеся в дальнейшем монтажу или дополнительной обработке;

-сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований).

Материальные затраты данного НТИ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Материальные затраты на проведение исследования

Наименование	Ед.изм	Количество	Цена за ед.руб.	Затраты на материалы, руб.
		Исп.1-3	Исп. 1-3	Исп 1-3
ПКЛ	500 г	0,2	28572,69	5714,54
Гексафторизопропанол	1кг	0,2	654	130,8
Этанол	1л	0,5	240	120
Толуол	1л	0,1	645	64,5
Натрий-фосфатный буфер	100 табл.	0,1	3434,4	343,44
Итого				6373,28

## 5.7.2. Расчет затрат на специальное оборудование для научно-экспериментальных работ

В данную статью включаются все затраты, связанные с приобретением специального оборудования. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам. Стоимость оборудования, имеющегося в научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений. Все расчеты по стоимости оборудования, имеющегося в организации, представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Затраты на оборудование для научно-экспериментальных работ

№	Наименование оборудования	Количество единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Весы аналитические НТР-120CEShinko	1	40120	40120
2	Спектрофотометр	1	570000	570000
Итого				610120

Для оборудования нужно рассчитать величину годовой амортизации по следующей формуле:

$$A_{\text{год}} = \frac{C_{\text{перв}}}{T_{\text{пи}}},$$

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

$T_{\text{пи}}$  – время полезного использования, год.

Результаты расчетов приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования»

Наименование оборудования	Цена оборудования, руб	Эксплуатация оборудования, количество дней	Амортизация, руб
Весы аналитические НТР-120CEShinko	40120	1	108,32

Уф-Вид спектрометр Evolution 600	570000	40	62742
Итого			62580,32

### 5.7.3. Основная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$Z_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}},$$

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

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

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

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p,$$

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

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

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. дни. (табл.3).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d},$$

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

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

$F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно – технического персонала, раб. Дн.

В таблице 13 приведен баланс рабочего времени каждого работника НИИ.

Таблица 13 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
-выходные дни	44	48
-праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
-отпуск	56	28
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	275

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{ок} \cdot k_p ,$$

где  $Z_{ок}$  – заработная плата по окладу, руб.;

$k_p$  – районный коэффициент, для Томска равный 1,3.

Расчет основной заработной платы приведена в таблице 14.

Таблица 14 – Расчет основной заработной платы исполнителей

Исполнители	Категория	$Z_{ок}$ , руб.	$k_p$	$Z_m$ , руб.	$Z_{дн}$ , руб.	$T_p$ , раб.дн	$Z_{осн}$ , руб.
Руководитель	Профессор, д.х.н	47104	1,3	61235,2	2537,2	7	17760,4
Инженер	Студент, бакалавр	26300	1,3	34190	1293,0	128	165504
Итого							183264,4

#### 5.7.4. Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций.

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} ,$$

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

$$Z_{\text{доп.руководителя}} = 0,12 * 17760,4 = 2131,25 \text{ руб.}$$

$$Z_{\text{доп.инженера}} = 0,12 * 165504 = 19860,48 \text{ руб}$$

Итого затраты на дополнительную заработную плату составили: 21991,73 руб.

### 5.7.5. Отчисления во внебюджетные фонды

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления, установленные законодательством Российской Федерации.

$$Z_{\text{внеб}} = K_{\text{внеб}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}})$$

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

На 2017 г. в соответствии с НК РФ (часть вторая) от 05.08.2000 №117-ФЗ (ред. от 03.04.2017) (с изм. и доп., вступ. в силу с 07.04.2017) установлен размер страховых взносов равный 27,1% для учреждений, осуществляющих научную и образовательную деятельность.

Таблица 15 – Отчисления во внебюджетные фонды

Налогоплательщик	Основная заработная плата, руб	Дополнительная заработная плата, руб	Отчисления во внебюджетные фонды, руб
Руководитель	17760,4	2131,25	5390,64
Инженер	165504	19860,48	50233,77
Итого			55624,41

### 5.7.6. Накладные расходы

В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание: содержание, эксплуатация и ремонт оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий и т.д.

$$C_{\text{накл}} = K_{\text{накл}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) = 0,16 * 205256 = 32841 \text{ руб.}$$

где  $k_{\text{накл}}$  – коэффициент накладных расходов (16%).

### 5.7.7. Формирование бюджета научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основной для формирования бюджета затрат проекта. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 16.

Таблица 16 – Расчет бюджета затрат НИИ

Статьи	Сумма, руб.
Материальные затраты	6373,28
Затраты на специальное оборудование	62580,32
Основная заработная плата	183264,4
Дополнительная заработная плата	21991,73
Отчисления во внебюджетный фонд	55624,41
Накладные расходы	32841
Итого плановая стоимость, руб	362675,14

### 5.8. Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социально и экономической эффективности исследования

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}$$

где  $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$  - интегральный финансовый показатель разработки;

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

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

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

разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Таблица 17 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии \ Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1.Биодеградация	0,15	5	5	5
2.Биосовместимость	0,15	4	4	4
3.Надежность	0,20	4	4	4
4.Регуляция выхода БАВ	0,30	5	4	4
5.Воспроизводимость	0,20	4	4	4
Итого	1	4,45	4,15	4,15

Таблица 18- Сравнительная эффективность разработки

№п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель	1	1	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	4,45	4,15	4,15
3	Интегральный показатель эффективности	4,45	4,15	4,15
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,93	0,93

Таким образом, данное исследование является экономически целесообразным. Работа обладает экономической эффективностью, что позволяет быть конкурентоспособной на мировом рынке биоматериалов.