

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Синтез сополимеров на основе молочной кислоты

УДК 661.733.2:678-13.091

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Доржеева Булгита Максимовна	05.06.20	

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Научный руководитель, доцент ИШХБМТ	Новиков В.Т.	к.т.н.	05.06.20	

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Т.Б.	к.э.н.	11.05.20	

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД	Горбенко М.В.	к.т.н.	29.05.20	

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Романенко С.В.	д.х.н.	12.06.20	

Томск – 2020 г.

Результаты обучения по направлению 18.04.01 Химическая технология, программа «Перспективные химические и биомедицинские технологии»

Код	Результат обучения
Универсальные компетенции	
P1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
P2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
P3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
P4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном языке, для академического и профессионального взаимодействия
P5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
P6	Способен определить и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные и профессиональные компетенции	
P7	Способен использовать глубокие естественно-научные, математические и инженерные знания в области современных технологий химического производства для решения междисциплинарных инженерных задач
P8	Способен формулировать и решать научные задачи, проводить теоретические и экспериментальные исследования в области создания новых соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и их физико-химического анализа, с использованием современных подходов к обработке и анализу информации
P9	Способен оптимизировать химико-технологические процессы и управлять ими для создания новых соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и их физико-химического анализа, конкурентоспособных на мировом рынке, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда, выполнять требования по защите окружающей среды в качестве члена и/или руководителя коллектива
P10	Способен осуществлять педагогическую деятельность в области профессиональной подготовки

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП
18.04.01 Химическая технология
_____ Романенко С.В.
09.03.2020 г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

	ФИО
9ДМ81	Доржеева Булгита Максимовна

Тема работы:

Синтез сополимеров на основе молочной кислоты	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	07.03.2019, № 1798/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

12.06.2020 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе (наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).	Объект исследования – синтез сополимеров на основе молочной кислоты
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов (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).	Литературный обзор Объект исследования и методика разработки Эксперименты научного исследования, результаты и их обсуждение Социальная ответственность Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Заключение Раздел на иностранном языке
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)	Презентация
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	

(с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Основные теоретические положения, экспериментальная часть	Новиков В.Т.
Социальная ответственность	Горбенко М.В.
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Якимова Т.Б.
Раздел на иностранном языке	Степура С.Н.
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
На русском: 1. Высокомолекулярные соединения. Классификация. 2. Биodeградируемые полимеры. Классификация. 3. Дegrадация полимеров. 3.1 Механизмы дegrадации полимеров. 3.2 Небиологическая дegrадация. 3.3 Биологическая дegrадация. 3.4 Измерение дegrадации полимеров. 4. Полимолочная кислота. 4.1 Дegrадация ПЛА. 5. Полигликолевая кислота. 5.1 Дegrадация ПГК. 6. Лактид и гликолид. 7. Полиэтиленгликоль.	
На английском: 1. Polymers. 2. Biodegradable polymers. 3. Degradation of polymers. 3.1 Polymers' degradation mechanisms. 3.2 Non-biological degradation. 3.3 Biological degradation. 3.4 Measuring the biodegradation of polymers. 4. Polylactic acid. 4.1 PLA's degradation. 5. Polyglycolic acid. 5.1 PGA's degradation. 6. Lactide, glycolide. 7. Polyethylene glycol.	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	09.03.2020 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Научный руководитель, доцент ИШХБМТ	Новиков В.Т.	к.т.н.		09.03.2020 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Доржеева Булгита Максимовна		09.03.2020 г.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Доржиева Булгита Максимовна

Школа	Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий	Отделение (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	Химическая технология/ Перспективные химические и биомедицинские технологии

Тема ВКР:

«Синтез сополимеров на основе молочной кислоты»	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования – сополимеры на основе молочной кислоты. Рабочая зона – научно-исследовательская лаборатория Научного Парка НИ ТПУ. Область применения сополимеров на основе молочной кислоты – медицина, упаковочная посуда. Прибор – роторный испаритель Heidolph. Методика – поликонденсация, полимеризация. Алгоритм: приготовление реакционных масс, синтез, отбор проб на аналитический контроль, обсуждение результатов.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	Федеральный закон № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 года «О специальной оценке условий труда» Федеральный закон № 123-ФЗ от 22.07.2008 г (ред. от 10.07 2012 г.) «Технический регламент о требованиях к пожарной безопасности»

Продолжение таблицы

<p>2. Производственная безопасность: 2.1 Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2 Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Работа с вредными и опасными химическими веществами. Повышенный уровень шума. Отклонение параметров микроклимата. Средства защиты коллективные и индивидуальные. К опасным факторам относят оборудование с повышенной или пониженной температурой поверхности, токоведущие части электрооборудования, повышенное значение напряжения в электрической цепи, возникновение пожара. Используемые средства защиты: спецодежда, перчатки, очки, респиратор.</p>
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<p>Влияние вредных веществ, которые используются во время эксперимента, на окружающую среду (хлороформ, метанол); Загрязнение сточных вод в результате удаления отходов в канализационную сеть; Разработаны решения по обеспечению экологической безопасности: -СанПиН 2.1.6.1032-01; -ГН 2.1.6.2309-07; -ГН 2.1.5.1315-03.</p>
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p>	<p>При разработке и эксплуатации проектируемого решения возможны ЧС: пожар, взрыв и т.д. Для ликвидации последствий пожара необходимо: -вызвать пожарную службу; -использовать огнетушитель; -обесточить помещение; -организовать эксплуатацию рабочих;</p>

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД	Горбенко М.В.	к.т.н.		29.05.20

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Доржеева Булгита Максимовна		29.05.20

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Доржеевой Булгите Максимовне

Школа	ИИХБМТ	Отделение школы(НОЦ)	
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

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

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

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив научной разработки с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Построение оценочной карты для сравнения конкурентных разработок. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования.
2. Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	Определение целей проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование и формирование бюджета научной разработки	Определение этапов работ; определение трудоемкости работ; разработка графика Ганта Определение затрат на проектирование (смета затрат)
4. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Матрица SWOT
2. Иерархическая структура проекта
3. Диаграмма Ганта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Т.Б.	К.Э.Н.		11.05.20

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Доржеева Б.М.		11.05.20

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 121 с., 31 рис., 1 диаграмму, 43 табл., 72 источника, 1 прил.

Ключевые слова: биodeградируемые полимеры, молочная кислота, гликолевая кислота, этиленгликоль, сополимер, деградация, анализы.

Объектом исследования является разработка методик синтеза сополимеров на основе молочной кислоты.

Цель работы: получение сополимеров на основе молочной кислоты.

В процессе исследования проводились научно-исследовательские эксперименты по заданным методикам.

В результате исследования были получены сополимеры молочной и гликолевой кислот, проведены анализы и методики для ее усовершенствования.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: роторный испаритель с вакуумным насосом и аргоновой подушкой.

Область применения: сополимеры на основе молочной кислоты применяются для разработки медицинских изделий, упаковочной тары и одноразовой посуды, а также в сельском хозяйстве.

Экономическая эффективность/значимость работы: сополимеры молочной кислоты применяются преимущественно в области медицины в качестве средств адресной доставки лекарств, имплантатов в тканевой инженерии, челюстно-лицевой хирургии и т.д.

В будущем планируется дальнейшее изучение синтеза сополимеров на основе молочной кислоты.

Сокращения

ПМК – полимолочная кислота

МК – молочная кислота

ГК – гликолевая кислота

ПЛГА – сополимер молочной и гликолевой кислот

ГПХ – гельпроникающая хроматография

ММ – молекулярная масса

ПМР-спектроскопия – спектроскопия протонно-магнитного резонанса

ЭГ – этиленгликоль

ИК – инфракрасная спектроскопия

Содержание

Введение.....	13
1 Технико-экономическое обоснование	15
1.1 Мировой рынок	15
1.2 Отечественный рынок	18
2 Основные теоретические положения	18
2.1 Высокомолекулярные соединения	18
2.1.1 Классификация высокомолекулярных соединений	19
2.1.2 Свойства полимеров	22
2.1.3 Получение полимеров	24
2.2 Биodeградируемые полимеры.....	26
2.2.1 Классификация.....	28
2.3 Дegrадация полимеров	29
2.3.1 Механизмы дegrадации полимеров	29
2.3.2 Небиологическая дegrадация	29
2.3.3 Биологическая дegrадация	30
2.3.4 Измерение биodeградации полимеров.....	30
2.4 Полиэфирь гидроксикарбоновых кислот.....	32
2.5 Полимолочная кислота	33
2.6 Полигликолевая кислота	36
2.7 Лактид и гликолид	38
2.8 Полиэтиленгликоль.....	39
2.9 Сополимеры на основе молочной кислоты	41
2.9.1 Сополимер на основе молочной кислоты и этиленгликоля	41
2.9.2 Сополимер на основе молочной и гликолевой кислот	41
2.9.3 Получение ПЛГА	43
2.9.4 Катализаторь.....	45
2.10 Методики анализов	46
2.10.1 Гельпроникающая хроматография.....	46
2.10.2 Спектроскопия протонного магнитного резонанса.....	48

2.10.3 Инфракрасная спектроскопия.....	49
3 Экспериментальная часть.....	52
3.1 Синтезы сополимеров.....	52
3.1.1 Результаты и обсуждение	56
4 Социальная ответственность.....	67
4.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	67
4.1.2 Организационные вопросы по компоновке рабочей зоны	68
4.2 Производственная безопасность	68
4.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования	68
4.2.2 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов	72
4.2.2.1 Отклонение от показателей микроклимата.....	72
4.2.2.2 Повышенный уровень шума.....	75
4.2.2.3 Электробезопасность.....	75
4.2.2.4 Пожарная безопасность.....	76
4.3 Охрана окружающей среды	77
4.4 Безопасность жизнедеятельности в чрезвычайных ситуациях	78
5 Финансовый менеджмент.....	79
5.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	80
5.2 SWOT-анализ.....	81
5.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	83
5.4 Методы коммерциализации научно-технического исследования	85
5.5 Инициация проекта	86
5.5.1 Цели и результаты проекта	86
5.5.2 Организационная структура проекта.....	87
5.6 Планирование управления научно-техническим проектом	88
5.6.1 Иерархическая структура работ проекта.....	88
5.6.2 Контрольные события проекта.....	90

5.6.3 План проекта	90
5.7 Бюджет научного исследования	94
5.8 Организационная структура проекта	98
5.9 Матрица ответственности	98
5.10 План управления коммуникациями проекта	99
5.11 Реестр рисков проекта	100
5.12 План управления контрактами и поставками	101
5.13 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	102
Заключение	106
Список использованных источников	107
Приложение I	114

Введение

Биоразлагаемые полимеры сегодня играют важную роль в жизнедеятельности человека по причине того, что огромное количество пластика и его потребления значительно загрязняют окружающую среду, оказывая влияние на живых существ и растительность. Самое главное их отличие от обычных пластиков – распад материала в естественных условиях на нетоксичные вещества и достаточно быстрая деградация материала (по сравнению с обычным пластиком в сотни раз быстрее). Поэтому сейчас многие страны стараются перейти к использованию биodeградируемых пластиков (различные упаковочные и одноразовые изделия).

Однако нас интересует другая сторона вопроса: применение биоразлагаемых полимеров в области медицины. Перспективно использование данных полимеров для изготовления имплантатов, которые могут постепенно заменяться в организме костной, хрящевой или другой живой тканью. Одними из первых в тканевой инженерии стали применяться биodeградируемые синтетические биоматериалы на основе полимеров молочной кислоты. Матрицы на основе биорезорбируемых полимеров служат основой для создания таких органов и тканей, как кожа, кость, хрящ, сухожилие, мышцы, тонкая кишка и др. Актуальным данный вопрос является потому что изделия на основе сополимеров молочной кислоты не вызывают негативную реакцию организма, то есть, не вызывают отторжения имплантатов, имеют хорошую биосовместимость с организмом, не оказывают токсичное влияние, и резорбируются в организме, замещая определенные ткани человека.

Целью работы является синтез и получение сополимеров на основе молочной кислоты.

Для достижения этих целей были поставлены следующие задачи:

1. Синтез сополимеров на основе молочной и гликолевой кислот с использованием окиси цинка и силикагеля в качестве катализатора

2. Синтез сополимеров на основе молочной кислоты и этиленгликоля с использованием окиси цинка и силикагеля в качестве катализаторов
3. Проведение синтеза по определенной методике
4. Определение молекулярной массы сополимеров, сравнение полученных результатов и определение лучших параметров для получения сополимеров
5. Аналитический контроль для установления и подтверждения структуры сополимеров и экспериментального определения содержания исходных материалов в нем.

Практическое значение данного исследования состоит в том, что методика данной работы позволяет сократить экономические затраты и время, так как получение сополимеров МК производится прямым путём и не требует других действий, а что самое важное – на выходе мы имеем сополимеры с высокой молекулярной массой.

1 Технико-экономическое обоснование

Разработка технологии биоразлагаемых полимеров сейчас идёт полным ходом в связи с экологическими проблемами в мире, которые иногда возникают масштабных размеров. Вспомните, например, что даже Мировой Океан сильно загрязнён пластиковыми отходами. Как видно из примера, традиционный пластик может храниться тысячи лет.

Биоразлагаемые полимеры, как уже упоминалось, распадаются в естественных условиях на вещества, не вредящие природе. А также время их деградации составляет примерно от 6 месяцев до 2-3 лет. В этом и есть большое преимущество их применения.

1.1 Мировой рынок

На данный момент наиболее перспективными и востребованными являются следующие разработки биоразлагаемых полимеров:

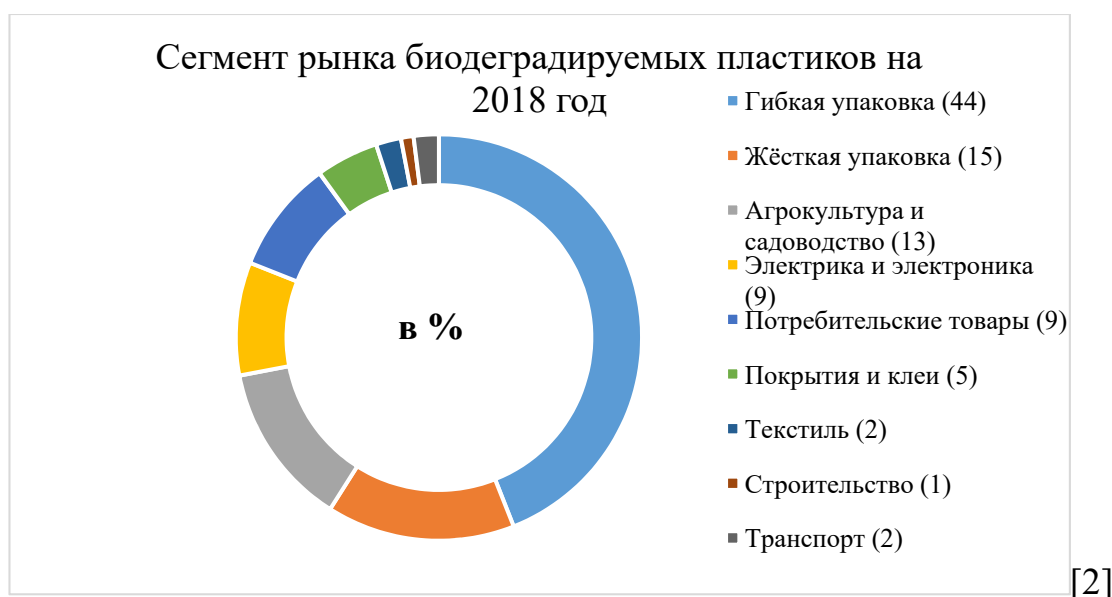
- Во-первых, полимеры на основе гидроксикарбоновых кислот либо их циклических диэфиров
- Придание синтетическим пластикам свойств деградации путём введения в них различных наполнителей
- Пластики на основе воспроизводимого сырья

Также более логично производить биodeградируемые полимеры на основе синтетических и природных полимеров в крупнотоннажном производстве [1], но в ряде стран их использование уже запрещено. Однако это не касается биоразлагаемых полимеров пригодных для использования и в медицине.

Оценки роста рынка биоразлагаемых и компостируемых пластиков до 2025 года предполагают умеренный ежегодный рост менее 1%. Согласно вышеупомянутым данным, объем биоразлагаемого пластика на мировом рынке вырастет всего на 24% за пять лет (2018–2023 гг.) [2].

Как уже упоминалось ранее, биоразлагаемые полимеры широко используются для изготовления упаковочных изделий и данное направление является наиболее популярным. Например, в 2018 году такая упаковка

составляла около 60% то всего рынка, значительно опережая по применению другие отрасли потребления (см. Диаграмма 1.1).



Наиболее распространенным сырьем для биodeградируемых пластиков является полиэфир молочной кислоты, следом идут целлюлоза и крахмал. Так, в таблице 1.1 представлены крупнейшие компании производители биоразлагаемых полимеров с учетом исходного сырья.

Таблица 1.1 – Крупнейшие представители по производству биоразлагаемых полимеров [3]

Страна	Марка	Сырьё	Применение
Высокомолекулярные соединения на растительной основе			
Италия	MaterBi	Пшеничные зерна	Одноразовая тара
Япония	Plantic	Пшеничные зерна	Полимер
Нидерланды	Solanyl	Пшеничные зерна и очистки картофеля	Полимер
Германия	Biopac	Крахмал и пластификатор	Упаковочная плёнка для продуктов
Германия	Bioflex	Крахмал и пластификатор	Одноразовая упаковочная плёнка
США	Novon	Крахмал и пластификатор	Одноразовая тара
Чехия	Ecofol	Крахмал с полиолефином	Упаковочная пленка

Продолжение таблицы 1.1.

Франция	Bioceta	Ацетат целлюлозы, пластификатор и др. добавки	Полимер
Япония	ResearchDevelopment	Целлюлоза, крахмал и хитозан	Упаковочная пленка, коробки
Италия	Fasal	Целлюлоза	Полимер
США	Procter&Gamble	Полигидрооксиалк ана	Полимер
США	CargillInc	Полилактид (из кукурузы)	Упаковочный полимер
США	NaturalWork	Полилактид	Упаковочный полимер
Япония	Lacea	Полилактид	Жёсткая тара
Нидерланды	PURAC-Gruppe	Молочная кислота	Полимер
Великобритан ия	Biopol	Гидроксикарбонов ые кислоты	Полимер
Биодеградируемые пластики на синтетической основе			
Германия	Ecoflex F	Алифатические эфиры и дикарбо- новые кислоты	Влаго- и воздухонепроницае мая с/х плёнка
Германия	Bak-1095, Bak- 2195	Полиэфирамиды	Влагоустойчивая упаковка
Швейцария	Biomax, Sorona	Полиэфиры	Плёнка упаковочная
США	EastarBio	Полиэфиры	Материалы для с/х
Корея	Skyprene	Полиэфиры	Плёнка упаковочная

Стоит также сказать об объемах потребления и производства молочной кислоты и полилактида. На сегодняшний день молочная кислота используется в промышленных проектах с общей производственной мощностью более 600000 тонн по всему миру, не учитывая полилактид. В таблице 1.2 указаны ключевые проекты по производству молочной кислоты с расчетными мощностями в 2019-2020 гг. [4].

Таблица 1.2 – Производство молочной кислоты

Основные производители молочной кислоты в 2018-2020 гг.	Страна	Мощность, т
CorbionPurac	Нидерланды, Испания, США, Бразилия, Тайланд	240
Cargill	США	180
Jindan	Китай	100
BBCA &Galactic	Китай	80
Xinghan	Китай	30
Baisheng	Китай	20
Galactic	Бельгия	18
Musashino	Япония, Китай	10
ADM	США	10
Huakang	Китай	10
GoldenCorn	Китай	4
Другие новые проекты	Китай	-

1.2 Отечественный рынок

В России сегодня в основном занимаются производством упаковочных материалов. Так, например, производство одноразовой пластиковой посуды достигает около 14 млрд. единиц, где 77% это тарелки и стаканы, 19% – столовые приборы и 4% – премиум-сегмент. Начиная с конца 1990-х годов, рынок пластиковой посуды демонстрирует стабильный рост (ежегодный темп прироста составляет 5...15%). Сейчас на отечественном рынке существует около 100 производителей тары, и в основном этим заняты малый и средний бизнесы, обеспечивающие потребителей. Дороговизна исходного сырья для биоразлагаемых материалов не позволяет производить их в крупнотоннажном производстве для российского рынка [5].

2 Основные теоретические положения

2.1 Высокомолекулярные соединения

Высокомолекулярные соединения (ВМС) или полимеры – это соединения, характеризующиеся многократным повторением одного или нескольких составных звеньев, соединенных между собой в достаточном

количестве для проявления комплекса свойств, который остается почти неизменным при добавлении или же удалении одного либо нескольких составных звеньев. Эти свойства также являются главным отличием ВМС от низкомолекулярных соединений. Обычно к высокомолекулярным соединениям относятся полимеры с молекулярной массой более 5000 г/моль. Молекулы ВМС называются макромолекулами [6]. Как правило, структура полимера состоит из повторяющихся (мономерных) звеньев. Мономеры – это соединения с кратными связями, в случае разрыва которых и образуются полимерные цепи [7].

Полимеры бывают органическими и неорганическими. Органические полимеры являются важнейшими соединениями для живой природы, так как они входят в состав растений – полисахариды, лигнин, белки, пектины. Также они, главным образом, отличаются от неорганических их составом – органические имеют в составе цепи атомы углерода в отличие от неорганических.

2.1.1 Классификация высокомолекулярных соединений

Полимеры классифицируются по происхождению, положения атомов в молекуле и по составу макромолекул.

По происхождению они обычно делятся на:

1. Синтетические – это полимеры, полученные в результате синтеза из низкомолекулярных соединений (например, нейлон 6, капрон, полиакрилонитрил и т.д.).
2. Природные полимеры, выделенные из растений (натуральный каучук, природные волокна, целлюлоза), животных (шерсть, кожа), насекомых (шелк, хитин) и т.д.
3. Искусственные – это высокомолекулярные соединения, образованные в результате химической модификации природных полимеров (например, вискозные и ацетатные волокна, полученные из природных полимеров).

Такие природные полимеры, как белки, нуклеиновые кислоты и сахараиды относятся к группе «биологических полимеров» или «биополимеров» [8].

По положению атомов полимеры могут быть линейными и пространственными. Как правило, линейные макромолекулы образуют кристаллическую структуру. Простейший пример макромолекулы полимера с линейной структурой – полиэтилен (см. рисунок 2.1).

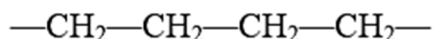


Рисунок 2.1 – Линейное строение макромолекул полиэтилена

Макромолекула полипропилена (см. рисунок 2.2) представляет собой разветвленное строение. В свою очередь, разветвленные молекулы полимера образуют аморфные структуры [7].

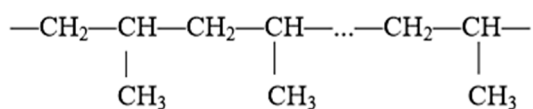


Рисунок 2.2 – Разветвленное строение макромолекул полипропилена

Иногда разветвлённые полимеры бывают звездообразными, где макромолекулы которых представляют из себя набор цепочек, имеющих одно начало. Также они иногда бывают гребнеобразными с короткими ответвлениями в каждом мономерном звене (см. рисунок 2.6).

Высокомолекулярные соединения также могут быть сшитыми/сетчатыми, макромолекулы которых образуют пространственную сетку. Среди сшитых полимеров различают густо- и редкосшитые, резко различающиеся по своим свойствам. К сшитым иногда относят, так называемые, “лестничные” полимеры, две параллельные цепи которых соединены поперечными связями в каждом звене.

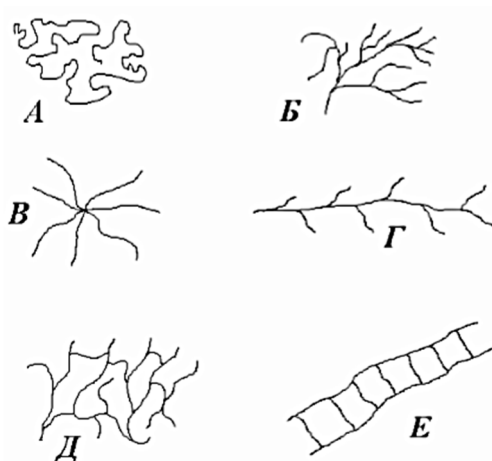


Рисунок 2.6 – Типы строения полимеров

Где А – это линейный полимер; Б, В, Г – разветвленные; В – звездообразный; Г – гребнеобразный; Д, Е – сшитые; Е – лестничный [9].

Классификация полимеров по составу макромолекул

Также высокомолекулярные соединения подразделяются по числу мономеров в составе. Так, если в составе только один мономер, он является *гомополимером*. С содержанием двух и более мономеров (допустим, А и В) он называется *сополимером*. Сополимеры, в свою очередь, также имеют разные структуры из-за положения макромолекул мономеров в цепи. Если мономерные звенья чередуются меж собой периодически (см. рисунок 2.3), то, как правило, такой сополимер называют регулярным, если нет – статистическим.

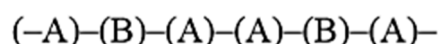


Рисунок 2.3 – Чередование звеньев разных мономеров в молекуле сополимера

Если же определенная периодичность молекул мономеров в линейном полимере отсутствуют, то такой сополимер называется блок-сополимером (см. рисунок 2.4).

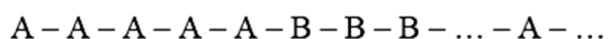


Рисунок 2.4 – Структура блок-сополимера

А разветвлённые сополимеры, где главная (-А-) и боковая (-В-) цепи состоят из разных типов звеньев называются привитыми (см. рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Привитой сополимер [7]

Классификация строения по основной цепи

Высокомолекулярные соединения образуют гомоцепные полимеры из карбоцепных в том случае, когда основная цепь из одинаковых молекул, например, молекула углерода с другими атомами, как кислород, водород, галогены, а также функциональные группы. Представителями карбоцепных высокомолекулярных соединений являются: натуральный каучук, всевозможные аллотропные модификации углерода. Также, допустим, все предельные, непредельные соединения, арены относятся к синтетическим карбоцепным полимерам.

Гетероцепные полимеры образуются тогда, когда в составе основной связи, помимо атома углерода присутствуют также атомы других элементов, например, атомы кремния, кислорода, серы, азота.

Третий класс высокомолекулярных соединений – это полимеры с системой сопряжённых связей. К ним относятся как гомоцепные, так и гетероцепные полимеры. А также, винильные и винилиденовые полимеры.

2.1.2 Свойства полимеров

Молекулярная масса играет важнейшую роль в полимерах, так как многие важные свойства полимеров зависят именно от нее. Допустим, проявление механической прочности полимеров начинается с молекулярной массой 5000-10000. Перепрыгнув этот порог, механические свойства быстро улучшаются, но при высоких значениях молекулярного веса перестают зависеть от него.

От низкомолекулярных соединений полимеры отличаются полидисперсностью (или неоднородностью молекулярного веса). Допустим, даже если полимер не содержит никаких примесей, он всё-таки не является полностью чистым. Таковым он будет являться, если его синтезировать из молекул с различными молекулярными массами. Полидисперсность

высокомолекулярных соединений представляет собой статистические закономерности реакций их образований. Также, когда речь идет о молекулярном весе полимера, подразумевают его средний молекулярный вес. Поэтому полная характеристика полимера включает в себя знание о среднем молекулярном весе, распределение конкретных молекул полимера по молекулярной массе [10].

Также цепное строение макромолекул полимеров имеет немаловажную роль. Так как оно приводит к анизотропии свойств аморфных и кристаллических полимеров. На практике его используют для получения полимерных пленок и волокон. Способность образовывать данные материалы считается одним из главных потребительских свойств полимеров.

Высокоэластичность и вязкоупругость также являются важными свойствами полимерных материалов. Высокоэластичность проявляется в огромных обратимых деформациях, возможно до 800 %, если нагрузка небольшая. В основном оно характерно для каучуков и резин. Под вязкоупругостью имеются ввиду свойства полимеров, характерные для твердых тел и жидкостей, или сочетание обратимой деформации с необратимой. Вязкоупругость способствует пластичности и низкой подверженности хрупкости пластиков [11].

Также немаловажным фактором является изменение свойств полимеров в зависимости от температуры нагревания. Так, различают термопластичные и термореактивные полимеры. Причиной такого деления полимеров служат особенности формования готовых изделий из данных полимеров. Допустим, термопласты подвергаются плавлению при нагревании, а, следовательно, из расплава можно сформовать множество изделий: различные бутылки, банки, плёнки и т.д. В свою очередь, реактопласты подвергаются плавлению под влиянием давления и нагревания, и затем отверждаются при химической реакции в результате сшивания молекул.

Также полимеры принято делить в соответствии с областями их применения на:

- Эластомеры/каучуки
- Пластические массы или пластмассы
- Волокна и т.д.

Пластмассы – это полимеры, в составе которых присутствуют различные наполнители, стабилизаторы, пластификаторы, пигменты и т.д.

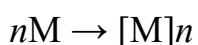
Эластомеры это, как правило, резины и каучуки. Для эластомеров характерно свойство высокоэластичности к значительным обратимым деформациям.

Под волокнами подразумевают ткани на основе данных волокон либо «нетканые» ткани, например, полиэтилентерефталат (ПЭТФ), полиакрилонитрил (ПАН), поликапролактан (ПКЛ) и целлюлоза [12].

2.1.3 Получение полимеров

Обычно полимеры синтезируются двумя способами: полимеризацией и поликонденсацией.

Полимеризацией называют процесс соединения молекул мономера между собой, которая протекает по цепному механизму. В общем виде реакцию полимеризации можно представить следующим образом:



где M – молекула мономера, а n – степень полимеризации.

Реакция полимеризации обычно протекает либо по механизму цепных процессов, либо ступенчатых. Цепными называют такие процессы, где превращение мономеров в полимер происходит последовательным чередованием реакций активных центров, при этом сохраняя их активность на протяжении всего процесса. В реакциях цепной полимеризации активными центрами, как правило, являются ионы и свободные радикалы. Соответственно, различают радикальную и ионную полимеризации.

Три основные стадии полимеризации:

1. Инициирование цепи

2. Рост цепи

3. Обрыв цепи

Инициирование или зарождение цепи в радикальной полимеризации представляет собой зарождение новых свободных радикалов из молекул мономера и образовываться они могут совершенно по-разному: будь то под влиянием света, тепла, жесткого излучения, ультразвука или при добавлении инициаторов (вещества, с легкостью распадающиеся на другие свободные радикалы). Последний метод широко используется в синтезе волокнообразующих полимеров, потому что становится легче регулировать процесс. Необходима внешняя энергия и определенная скорость, чтобы произошел распад инициатора. В качестве инициаторов в радикальной полимеризации обычно служат соединения, которые могут распадаться по связям: $-O-O-$ или $\begin{array}{c} | \\ -C-N= \end{array}$.

Рост цепи подразумевают под собой стадии цепной реакции, которые протекают с сохранением свободной валентности и приводят к образованию продуктов реакции, расходуя исходные вещества. При увеличении концентрации мономера скорость роста цепи также возрастает.

Результатом обрыва цепи является потеря свободных валентностей. А происходит он, как правило, по следующим причинам:

- Из-за рекомбинации (взаимодействие двух различных радикалов, либо двух одинаковых)
- Из-за диспропорционирования (это когда происходит передача протона от одного радикала другому, при этом теряется активность продуктов реакции).

Под ионной полимеризацией понимается синтез полимеров, где активным центром является ион. Реакция ионной полимеризации происходит обычно с участием следующих катализаторов:

1. Кислоты Бренстеда (HF , HCl и т.д.), а в особенности кислоты Льюиса ($BF_3+HF/AlCl_3+HCl$ и т.д.). Они являются донорами протонов.
2. Доноры электронов

3. Катализаторы Циглера-Натта.

Также, в зависимости от заряда иона различают анионную (“–”) и катионную (“+”) полимеризации. Анионная полимеризация происходит с формированием соединения с трёхвалентным атомом углерода с отрицательным зарядом / карбанионом. Реакция протекает в присутствии катализаторов-доноров электронов. А соответственно, катионная же с образованием иона карбония, с положительным зарядом. Катализатором здесь является акцептором, а донором электронов – полимеризующийся мономер.

Ступенчатой полимеризацией называется процесс получения полимеров в результате присоединения молекул мономера к друг другу постепенным образом. Ступенчатую полимеризацию можно отнести к процессам поликонденсации, поскольку она состоит из кинетически независимых последовательных бимолекулярных реакций. Однако отличается тем, что в ходе синтеза не образуются низкомолекулярные соединения.

Под *поликонденсацией* понимают образование макромолекул в ходе присоединения мономеров, с отщеплением таких побочных низкомолекулярных продуктов, как вода, спирты и т.д. Поликонденсация имеет следующие особенности:

- Отличие состава исходного мономера от состава звена полимера
- Мономерные цепи в молекуле полимера обычно связаны ковалентной либо семиполярной связью
- В ходе реакции образуется полидисперсный продукт, так как полимерные цепи в нем имеют разные длины
- Поликонденсация является ступенчатым процессом [13].

2.2 Биodeградируемые полимеры

Биоразлагаемые пластики и полимеры были впервые представлены промышленностью в 1980-х годах [14]. Биodeградируемые полимеры – это полимеры, в составе которых присутствуют природные полимеры

(полисахариды, белки, липиды, целлюлоза и т.д.), либо полимеры, образованные из природных, либо синтетические (из сырой нефти) [15]. Как уже упоминалось ранее, биоразлагаемые полимеры хороши тем, что они быстро разлагаются в естественных условиях. В процессе биodeградации макромолекулы сначала распадаются на олигомеры, которые далее перерабатываются бактериями. В итоге продуктами распада являются гумус, углекислый газ и вода. То есть они являются нетоксичными как для окружающей природы, так и для человека. В основном, биodeградируемые полимеры обычно классифицируют следующим образом:

- Производство алифатических диэфиров гидроксикарбоновых кислот
- Полимеры на основе возобновляемого сырья
- Придание свойств деградации традиционным пластикам

Как уже упоминалось ранее, биоразлагаемые полимеры имеют важную ценность по причине их быстрой деградации по сравнению с традиционными пластиками, да еще и в естественных условиях. Соответственно с помощью них может решиться вопрос улучшения экологической обстановки в мире, так как загрязнение пластиком пойдёт на спад из-за малого времени деградации. Поэтому производство первых двух из перечисленных полимеров является актуальной задачей во всём мире сейчас. Поэтому также целесообразно «модифицировать» или «наделять» традиционные полимеры свойствами биоразлагаемых полимеров.

Однако на сегодняшний день мощность производства биodeградируемых полимеров еще не столь велика, но потенциал у этого производства огромный. Уже давно «звенит звонок» о проблеме загрязнения миллионами тонн пластика, поэтому при возможном сокращении его потребления в быденной жизни (например, упаковочная тара, одноразовая посуда) – спрос на биоразлагаемые полимеры увеличится и мощность производства повысится, соответственно, и мир станет чище. А также плюс данных полимеров состоит в том, что для них характерны такие же способы переработки, как у традиционных [17].

2.2.1 Классификация

Целесообразно классифицировать биodeградируемые полимеры как (см. Таблица 2.2.1): получение из биомассы, типа агрополимеров из крахмала/целлюлозы, полимеры из полигидроксиалканоатов, полимеры из гидроксикарбоновых кислот, например, полимолочной кислоты (ПМК), и полимеры из ископаемых ресурсов. Полимеры первых трёх категорий получены из возобновляемых ресурсов. Далее можно классифицировать данные полимеры на две основные категории: агрополимеры и биоразлагаемые сложные полиэфиры/биополиэфиры.

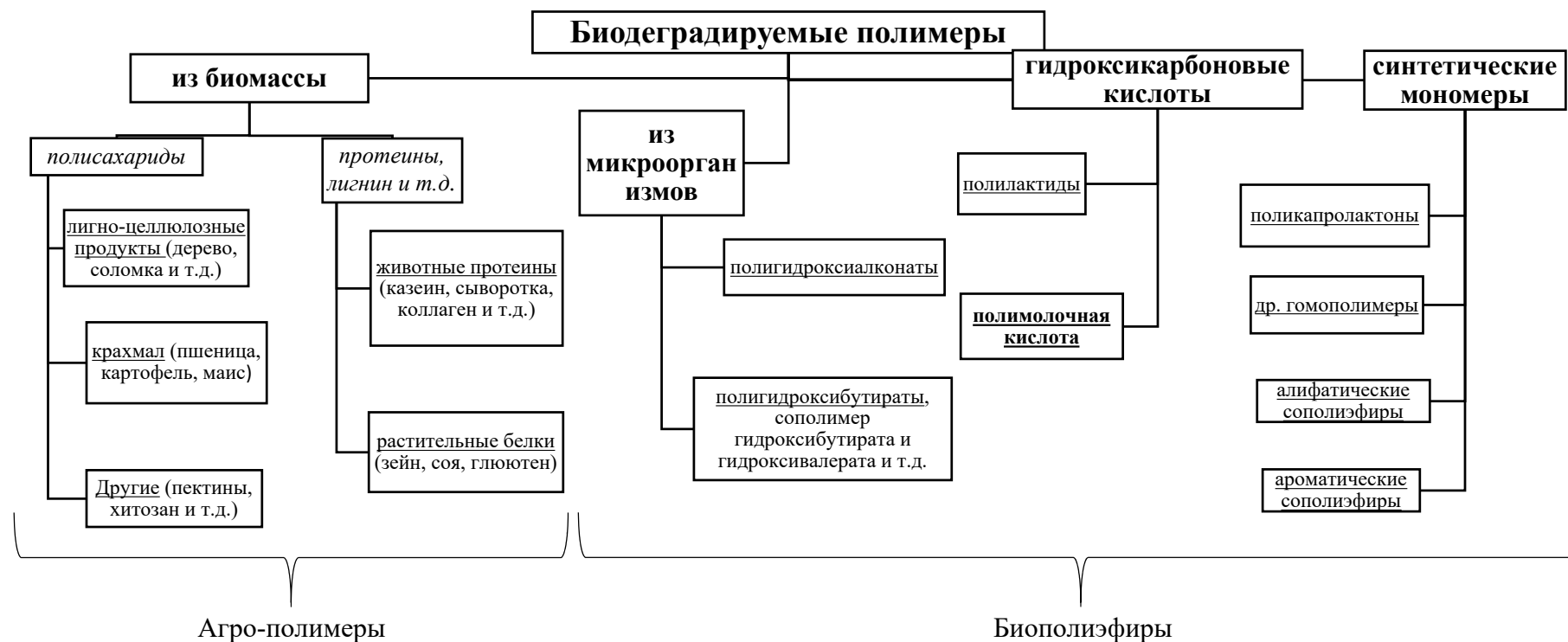


Таблица 2.2.1 – Классификация биodeградируемых полимеров [16]

Однако наиболее важной задачей является разработка медицинских изделий на основе данных полимеров. Например, они используются в качестве средств доставки лекарств, шовных материалов и т.д. Простейшими представителями являются следующие сополимеры молочной и гликолевой кислот. Плюс сополимеров в хорошей биосовместимости их мономеров и нетоксичности для живого организма.

2.3 Дегградация полимеров

2.3.1 Механизмы дегградации полимеров

Для того, чтобы понять причины разложения полимеров, мы должны знать механизмы, через которые будет происходить дегградация. Однако определение биодегградации подразумевает дегградацию под действием биологической активности происходящее одновременно с абиотической дегградацией (иногда выступает инициатором процесса дегградации), например, фотодегградация и простой гидролиз.

Также дегградацию полимеров классифицируют как небиологическую и биологическую.

2.3.2 Небиологическая дегградация

Огромное количество полимеров подвержено гидролизу (например, полиэфиры, полиамиды и т. Д.). Необходимые элементы для широкого спектра катализа (как кислоты и основания, катионы, нуклеофилы и т. Д.) обычно присутствуют в большинстве сред. По сравнению с двумя ферментативными распадами, когда материал постепенно деградирует изнутри (в основном из-за того, что макромолекулы и белки не могут диффундировать до ядра материала), химический гидролиз твердого материала может происходить по всему его поперечному сечению, за исключением сильно гидрофобных полимеров.

К существенным признакам, влияющим на химическое разложение (деградация) и эрозию полимера, относятся следующие: тип химических связей; pH; температура; состав полимера и гидрофильность.

2.3.3 Биологическая деградация

Множество различных механизмов деградации сочетаются синергетически в природе при разложении полимеров. Микробиологическая деградация может происходить под действием ферментов или побочных продуктов (кислоты и пероксиды), выделяемых микроорганизмами (бактериями, дрожжами, грибами и т.д.). Кроме того, микроорганизмы могут питаться и иногда «переваривать» полимеры и вызывать механическое, химическое или ферментативное старение.

Два ключевых этапа - обработка в процессе деградации микробного полимера: 1) деполимеризация или расщепление цепи; 2) минерализация. Первый этап обычно происходит вне организма из-за размера полимерной цепи и нерастворимости многих полимеров. За данный этап ответственны внеклеточные белки, действуя либо эндо (случайное расщепление во внутренних связях полимерных цепей), либо экзо (последовательное расщепление на концевых группах в основной цепи). Как только образуются олигомерные или мономерные части достаточно малого размера, они транспортируются в клетку, где далее минерализуются. Здесь клетка обычно получает метаболическую энергию из процесса минерализации. Продуктами этого процесса, кроме аденозина трифосфата (АТФ), являются газы (такие как CO_2 , CH_4 и т.д.), Соли и минералы, вода и биомасса. Большинство вариантов общего представления о процессе биodeградации зависит от полимера, организмов и окружающей среды. Тем не менее, на той или иной стадии всегда будет вовлечено участие ферментов. Ферменты представляют собой биологические катализаторы, которые могут вызывать огромное увеличение скорости реакции в окружающей среде, в противном случае неблагоприятной для химических реакций [40].

2.3.4 Измерение биodeградации полимеров

Процесс биodeградации относится к деградации и ассимиляции полимеров живыми микроорганизмами с образованием продуктов. Наиболее важные организмы в биodeградации - это грибы, бактерии и водоросли.

Природные полимеры разлагаются в биологических системах в результате окисления и гидролиза. Биоразлагаемые полимеры деградируют с образованием биомассы, диоксида углерода и метана.

Процесс биодegradации можно классифицировать на аэробную и анаэробную деградации (см. рисунок 2.3.4.1).

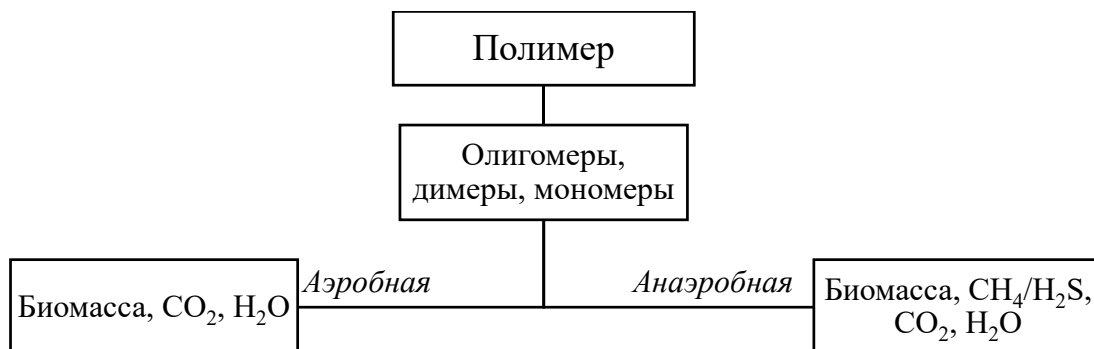


Рисунок 2.3.4.1 – Процесс биодegradации в аэробных и анаэробных условиях

Условие:

Аэробное $\text{Полимер} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{биомасса} + \text{остаток (и)}$

Анаэробное $\text{Полимер} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{CH}_4 + \text{H}_2\text{O} + \text{биомасса} + \text{остаток (и)}$

Если присутствует кислород, происходит аэробная биодegradация и образуется углекислый газ. Если кислорода нет, происходит анаэробная деградация, и вместо диоксида углерода образуется метан. Когда происходит преобразование биоразлагаемых материалов или биомассы в газы (такие как диоксид углерода, метан и соединения азота), воду, соли, минералы и остаточную биомассу, этот процесс называется минерализацией. Минерализация завершается, когда все биоразлагаемые продукты или биомасса потребляются и весь углерод превращается в диоксид углерода. Биоразлагаемые материалы обладают доказанной способностью деградировать в наиболее распространенной среде, где материал утилизируется в течение одного года в естественных условиях в нетоксичные продукты, например, воду или диоксид углерода. Химическая структура (отвечающая за стабильность функциональных групп, реакционную способность, гидрофильность и поведение при набухании) является наиболее важным фактором, влияющим на биодegradируемость полимерных

материалов. Другими важными факторами являются, в частности, физические и физико-механические свойства, например, молекулярный вес, пористость, эластичность и морфология [41].

Данную классификацию, в свою очередь, можно подразделить на деградацию в водной среде и среде с высоким содержанием твердых частиц (см. Таблица 2.3.4.1).

Таблица 2.3.4.1 – Схематическая классификация различных сред биodeградации для полимеров

	Водная среда	Среда с высоким содержанием твердых частиц
Аэробная	<ul style="list-style-type: none"> • Аэробные очистные сооружения • Поверхностные воды, например, озера и реки • Морская среда 	<ul style="list-style-type: none"> • Поверхностные почвы • Заводы по компостированию органических отходов • свалка
Анаэробная	<ul style="list-style-type: none"> • Анаэробные очистные сооружения 	<ul style="list-style-type: none"> • Глубоководные отложения • Анаэробный осадок • биогазификация

Среды с высоким содержанием твердых частиц будут наиболее подходящими для измерения биodeградации полимерных материалов в окружающей среде, поскольку они представляют условия для биологической обработки твердых бытовых отходов, таких как компостирование или анаэробное сбраживание (биогазификация). Однако возможное применение биоразлагаемых материалов, отличных от упаковочных и потребительских товаров, например, в рыболовных сетях в море или нежелательное воздействие на окружающую среду из-за мусора, объясняет необходимость проведения испытаний на биodeградацию в воде [40].

2.4 Полиэфиры гидроксикарбоновых кислот

Разработка биodeградируемых полиэфиров, базирующихся на гидроксикарбоновых кислотах, очевидно, обусловлено их разложением до CO_2 и H_2O под влиянием микроорганизмов. Уже давно было установлено, что питательным веществом и средой для хранения микроорганизмов может служить полигидроксимасляная кислота. Однако интерес вызывают не

гомополимеры, а именно статические и блок-сополимеры. В основном, синтез данных полимеров проводится поликонденсацией, полимеризацией циклов и виниловых соединений в качестве мономеров.

Обычно при поликонденсации синтеза биodeградируемых полимеров используются мономеры молочной и гликолевой кислот либо их смеси, либо также могут использоваться мономеры алифатических дикарбоновых кислот, например, янтарная и винная, а также различные гликоли [18]. Нами будут рассмотрены кислоты, применявшиеся в ходе синтеза.

2.5 Полимолочная кислота

Полимеры на основе полимолочной кислоты (ПМК) всё чаще находят применение в медицине благодаря их биосовместимости с живым организмом. Продукты распада метаболизируются внутриклеточно либо выводятся воздушно-капельным путем и с мочой. Причинами резорбции ПМК могут послужить какая-нибудь бактериальная инфекция и воспалительный процесс инородного тела благодаря секреции ферментов, разлагающих полимерную матрицу. Деградация происходит как на поверхности полимерного изделия, так и внутри путем диффузии воды между полимерными цепочками. Средний период полураспада полимера составляет 30 недель. Однако это время можно корректировать, если того требуют клинические условия. Кинетика деградации можно скорректировать, определив молекулярный состав и структуру изделия. Допустим, использование L- или D-хиральности ПМК значительно изменит темпы деградации [19].

Мономером ПМК является молочная кислота (МК). Молочная кислота присутствует в природе как промежуточный или конечный продукт в метаболизме углеводов. Он широко распространен у всех живых существ (человек, животные, растения и микроорганизмы) [20]. Молочная кислота (2-гидроксипропановая кислота) это простейшая 2-гидроксикарбоновая кислота с хиральным атомом углерода, которая существует в двух оптически

активных стереоизомерах, а именно в L и D энантиомерах (см. рисунок 2.5.1).

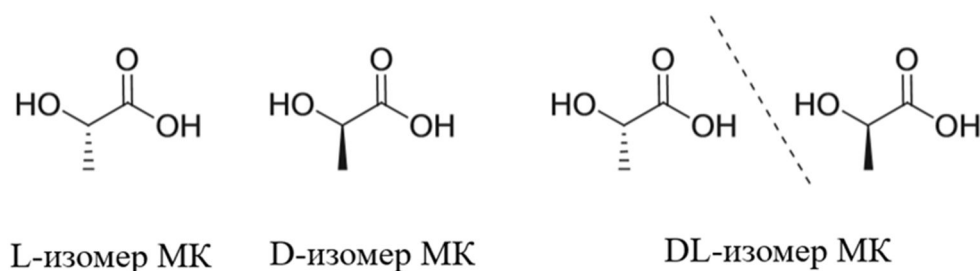


Рисунок 2.5.1 – Структурные формулы L, D, DL-стереоизомеров молочной кислоты

L, D-изомеры МК обычно синтезируются путем ферментации с использованием подходящих микроорганизмов. Рацематная смесь DL-изомер МК, состоящая из эквимольной смеси D- и L-молочной кислот, имеет характеристики, отличные от характеристик оптически активных стереоизомеров. DL-молочную кислоту удобно синтезировать химическим методом, а не ферментацией [21].

ПМК также может быть использована в качестве каркаса для регенерации костей и других тканей. В некоторых исследованиях МК использовали для производства нановолокон, содержащих гидроксиапатит, который полезен для минерализации костей. Нановолокна могут быть использованы в качестве скэффолдов для роста и дифференцировки остеобластов. Эти скэффолды могут быть хорошим выбором для регенерации костей [22]. Также ПМК применяется в качестве биосовместимых материалов для швов и протезов, в которых используются ПМК с высокой и низкой молекулярной массой, соответственно [21]. ПМК подвергается медленной гидролитической деградации из-за объемной эрозии, когда толщина устройства меньше критической толщины образца, а скорость диффузии воды превышает скорость гидролиза эфирной основы [23].

Деградация ПМК

Основным механизмом, через который происходит разложение ПМК организме, является гидролиз основной цепи сложного эфира (см. рисунок

2.5.1.1). Деградация происходит либо через мономер МК, либо через олигомер МК. Гидролитическая деградация затем дополнительно катализируется вновь образованными концевыми карбоксильными группами расщепленных цепей ПМК. Деградация происходит на поверхности полимера и внутри полимерной массы, создавая тем самым мономеры и олигомеры МК. Кроме того, диффузия воды в объем полимера ухудшает микроструктуру полимера через образование внутренних полостей. Расщепленные мономеры со временем будут растворяться в полимере; однако распространение гидролизующихся молекул воды по всему полимеру происходит гораздо быстрее. Деградация ПМК сильно зависит от pH и температуры.

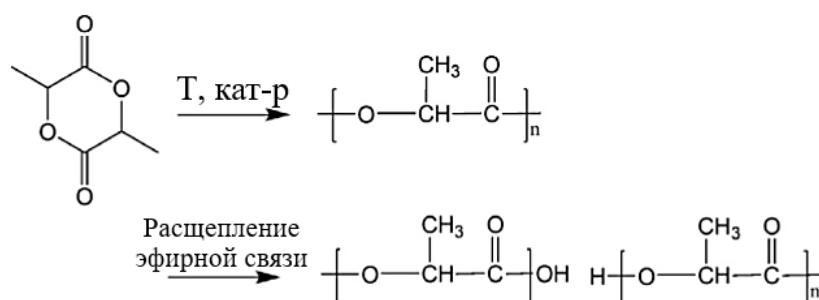


Рисунок 2.5.1.1 - Синтез биодеградации ПМК естественным путем *in vivo*.

Синтез ПМК инициируется поликонденсацией МК в низкомолекулярный полимер. Биодеградация происходит главным образом в месте воспаления и усиливается кислой фосфатазой и лактатдегидрогеназой, секретируемой фибробластами, макрофагами и нейтрофилами

Многие ученые обнаружили факторы, влияющие на деградацию ПМК. Например, они пытались изменить температуру, чтобы проверить скорость деградации. Кто-то пытался измерить кинетику деградации ПМК в биологических средах. Они обнаружили, что полимер деградирует при случайном расщеплении основной цепи полимера, относящийся к кинетике второго порядка, и имеющей энергию активации 11 ккал/моль. Интересно, что они и другие показывают, что L-ПМК деградирует постепеннее по сравнению с D/L-ПМК. Также выяснили продолжительность деградации - она варьировала от 6 до 34 недель. Многолетняя деградация менее подходит

для систем адресной доставки лекарств. Для увеличения скорости разложения были созданы пенопласты ПМК. Эти системы имеют чрезвычайно высокое отношение площади поверхности к массе полимера, а также большие внутренние объемы, куда загружаются лекарства. Такие системы могут высвобождать терапевтические дозы препаратов сразу после имплантации и в течение нескольких месяцев [19].

2.6 Полигликолевая кислота

Полигликолевая кислота (ПГК) очень похожа по свойствам на ПМК. ПГК была одним из первых синтетических биоразлагаемых полимеров, биомедицинские применения которых были тщательно изучены. Применяется полигликолевая кислота в основном для создания шовных материалов. Данные материалы показали хорошую прочность узлов, нетоксичное поведение и характеристики впитываемости, которые являются желательными свойствами коллагеновых швов для полостных хирургических операций. Например, первый шовный материал на основе ПГК, одобренный FDA («Food and Drug Administration»), под названием «DEXON», существовал на рынках в 1970-х годах. Однако было отмечено, что натяжение шовного материала ПГК уменьшилось вдвое в течение двух недель после имплантации из-за гидрофильности и быстрой скорости деградации ПГК; шовный материал полностью деградировал в течение 60-90 дней [24].

Однако гликолевая кислота встречается в природе в ограниченной степени [20]. А молочная кислота более гидрофобна, по сравнению с гликолевой [25].

ПГА является простейшим линейным алифатическим полиэфиром и имеет высокую кристаллическую структуру (см. рисунок 2.6.1). Его температура стеклования составляет около 35...40 °С, а температура плавления находится в пределах 224...227 °С [26].

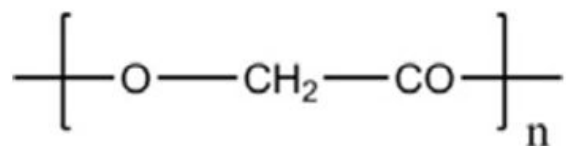


Рисунок 2.6.1 – Структурная формула ПГА [25]

Дегградация ПГК

В качестве примера я хочу представить несколько исследований, изученных учеными из Великобритании. Они изучали гидролитическую дегградацию ПГК «*in vitro*» для четырех образцов различной толщины. Результаты показали, что все образцы начинают терять массу после девяти дней, и скорость потери массы выше для более тонких образцов. Следовательно, потеря массы зависит от отношения поверхности к объему, при этом более толстые образцы демонстрируют потерю массы с меньшей скоростью из-за большей диффузии образцов. Кристалличность увеличилась, а температура плавления уменьшилась во время дегградации, но отношение поверхности к объему не влияет на скорость изменения любого из этих свойств. Молекулярная масса снижалась три дня, до тех пор, пока она не выравнивалась.

Однако результаты показали, что изменение молекулярной массы не зависит от толщины образцов. Помимо демонстрации влияния поверхности на объем на дегградацию, результаты еще сильнее подтверждают теорию о том, что полимер разлагается в результате гидролиза в массе. Также в процессе дегградации происходит непрерывное уменьшение молекулярной массы с небольшой потерей веса. Потеря веса начинается, когда молекулярный вес снижается до критического значения (в данном случае приблизительно 2,500) и когда он может диффундировать в воду. Некоторые ученые также стали свидетелями критического периода дегградации ПГК. Они не наблюдали изменений в значениях pH и высвобождении лекарственного средства приблизительно до десятого дня исследований, однако позже началось понижение значений pH и увеличение высвобождения лекарственного средства. Можно предположить, что эти

изменения должны относиться к критической молекулярной массе, достигаемой в результате диффундирования олигомеров из образца. Кроме того, увеличение кристалличности, подтверждает теорию о том, что вода сначала проникает и разрушает аморфную зону. То есть остается больше кристаллического материала [38].

2.7 Лактид и гликолид

Лактид и гликолид являются циклическими диэфирами молочной и гликолевой кислот, соответственно, и их получают термическим разложением олигомеров данных кислот [20]. С помощью полимеризации с раскрытием цикла данных диэфиров получают полимеры (ПМК, ПГК). Потому что прямой поликонденсацией молочной и гликолевой кислот невозможно получить упомянутые полимеры из-за обратимости реакции поликонденсации. Так как атомы углерода в лактиде с метильными группами хиральны, то лактид может существовать в трёх диастереомерных формах: L-лактид, D-лактид и мезо-лактид (см. рисунок 2.7.1) [27]. Полигликолид (ПГК) используется в качестве биоабсорбируемого материала в биомедицине благодаря его превосходной биосовместимости и биоразлагаемости в дополнение к механическим свойствам, впрочем, также, как и его мономер. Например, различные абсорбируемые имплантаты, такие как хирургические винты, пластины и болты, создаются из полигликолида и используются в костной хирургии [28].

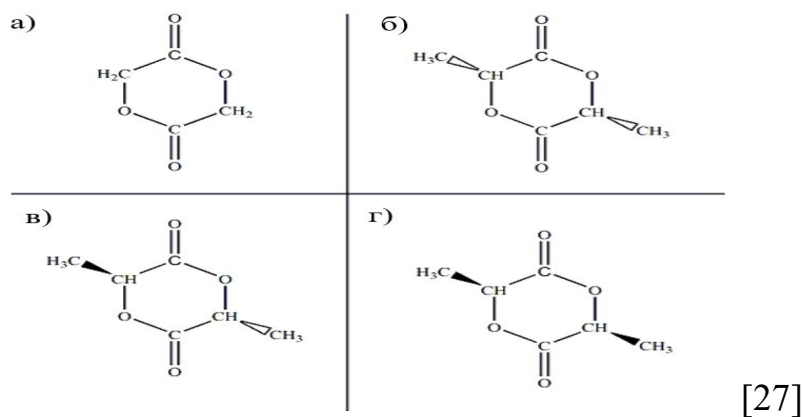


Рисунок 2.7.1 – Стереизомеры циклических диэфиров: а) гликолид; б) L-лактид; в) Мезо-лактид; г) D-лактид

2.8 Полиэтиленгликоль

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) является наиболее часто применяемым не ионным гидрофильным полимером со скрытным поведением. Кроме того, ПЭГ уменьшает склонность частиц к агрегации путем стерической стабилизации, тем самым получая составы с повышенной стабильностью при хранении и применении.

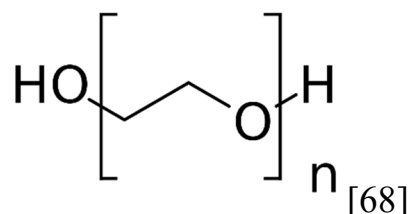


Рисунок 2.8.1 – Структурная формула ПЭГ

Способность ПЭГ влиять на фармакокинетические свойства лекарств и лекарств-носителей в настоящее время используется в самых разных областях применения в фармацевтике. Изменение фармакокинетики вводимых лекарств путем экранирования или связывания с ПЭГ приводит к увеличению времени кровообращения. Следовательно, это увеличивает вероятность доставки лекарства до его места действия до того, как оно будет признано инородным и выведено из организма. Поэтому большинство конъюгированных лекарственных средств, имеющих на рынке или проходящих клинические испытания, представляют собой ПЭГ-содержащие продукты. Все системы стелс-лекарств на основе полимеров, которые были представлены на рынке до настоящего времени, содержат функционализированные ПЭГ продукты и ни один другой синтетический полимер еще не достиг такого статуса.

Молекулярная масса, а также полидисперсность полимера, как было показано, во многих применениях важны для биосовместимости. Молекулярная масса ПЭГ, используемого в различных фармацевтических и медицинских целях, варьируется от 400 Да до около 50 кДа. ПЭГ с молярной массой от 20 кДа до 50 кДа в основном используется для конъюгации низкомолекулярных лекарств. Также немаловажным фактором является

деградация полимера, его токсичность и выведение из организма. Но следует иметь в виду, что выведение полимера напрямую не зависит от молекулярного веса полимера, а скорее от его гидродинамического объема, на который влияет структура полимера. Например, гидродинамические объемы звездообразных полимеров и дендримеров довольно ниже, по сравнению с линейными с одинаковыми молекулярными массами. Также низкий индекс полидисперсности является основной предпосылкой для применения в фармацевтике полимера ($\approx 1-1,1$). ПЭГ демонстрирует высокую растворимость в органических растворителях. В то же время ПЭГ растворим в воде и обладает низкой внутренней токсичностью, что делает полимер идеально подходящим для биологических применений. При взаимодействии с гидрофобными лекарствами/носителями, гидрофильность ПЭГ увеличивает их растворимость в водных средах. Он обеспечивает лекарствам большую физическую и термическую стабильность, а также предотвращает или уменьшает агрегацию лекарств *in vivo*.

Недостатком ПЭГ является его плохая биоразлагаемость, поэтому предпочтительнее использование ПЭГ с низкой молекулярной массой. Однако было обнаружено, что олигомеры с молекулярным весом ниже 400 Да являются токсичными для человека в связи с окислительной деградацией, поэтому всё же лучше использовать ПЭГ с молекулярным весом значительно выше 400 Да. С другой стороны, молекулярный вес не должен превышать порог почечного клиренса, чтобы обеспечить полное выведение полимера (предел составляет 20...60 кДа). ПЭГ с весом ниже 20 кДа легко секретируется в мочу, тогда как ПЭГ с более высокой молекулярной массой выводится довольно медленно. Вызвать процесс деградации ПЭГ также можно с помощью механической нагрузки (обработка ультразвуком, перемешивание растворов и т.д.) [39].

2.9 Сополимеры на основе молочной кислоты

2.9.1 Сополимер на основе молочной кислоты и этиленгликоля

Гелеобразующие сополиэфиры на основе МК и этиленгликоля (ЭГ) могут быть использованы в качестве защитных барьеров, которые блокируют дефекты сосудов, вызванных проколом иглой, герметиков для поврежденных поверхностей или в качестве носителя для доставки множества терапевтических средств. При использовании в качестве системы контролируемой доставки лекарств эти полимеры способны к местной терапии такими средствами, как нестероидные противовоспалительные препараты, анестезирующие препараты, антибиотики, противогрибковые, противомикробные препараты, иммунодепрессанты, иммуностимулирующие средства и факторы для регуляции клеточных осложнений. Такие терапевтические препараты могут быть нанесены непосредственно на сополимер или, альтернативно, они могут быть нанесены на твердый носитель, который затем будет диспергирован в полимере. В качестве твердого носителя может выступить какой-либо абсорбируемый микропористый полиэфир с низкой молекулярной массой, являющийся высококристаллическим и почти нерастворимым в сополимере на основе МК и ЭГ [32,34]. Ниже представлена схема получения предполагаемого сополимера на основе молочной кислоты и этиленгликоля.

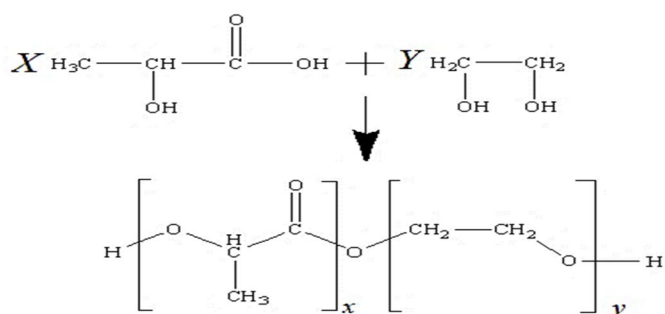


Рисунок 1.1.3.1 – Предполагаемая схема получения сополимера на основе МК и ЭГ

2.9.2 Сополимер на основе молочной и гликолевой кислот

Сополимер на основе молочной и гликолевой кислот (МК, ГК; см. рисунок 2.6.2.1) получил наибольшее распространение среди всех биоразлагаемых сополимеров. Общепринятое обозначение данного

сополимера – ПЛГА. Его преимуществом по сравнению с другими сополимерами на основе молочной кислоты является то, что он имеет высокую молекулярную массу и температуру плавления, а также то, что, меняя соотношение взятых концентраций молочной и гликолевой кислот можно контролировать период времени биорезорбции сополимера в организме [24].

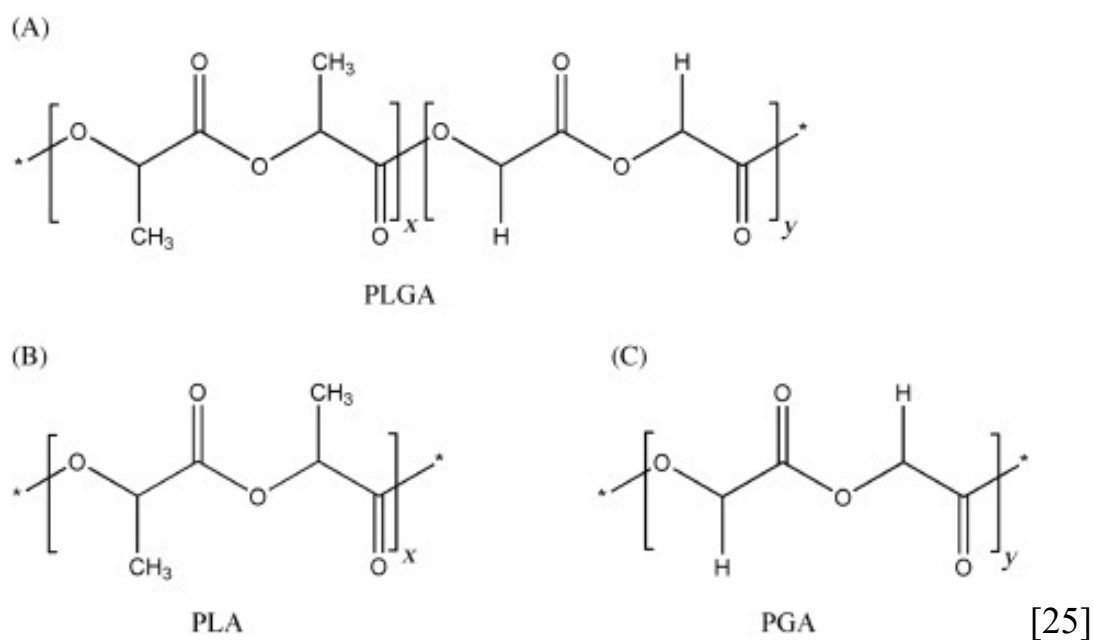


Рисунок 2.6.2.1 – Схема получения сополимера на основе молочной и гликолевой кислот

Сополимеры «ПЛГА» также, как и гомополимеры молочной и гликолевой кислот представляют собой бесцветные стеклоподобные полимеры. Вдобавок они имеют довольно жесткую цепную структуру со значительной механической прочностью, что позволяет их использовать в качестве основы для доставки лекарств. Они деградируют в результате процесса расщепления гидролитической цепи, когда полимерные цепи сначала распадаются на маленькие олигомеры, а затем на мономеры (см. рисунок 2.6.2.2). Затем они участвуют в цикле Кребса и выводятся из организма как вода и CO_2 .

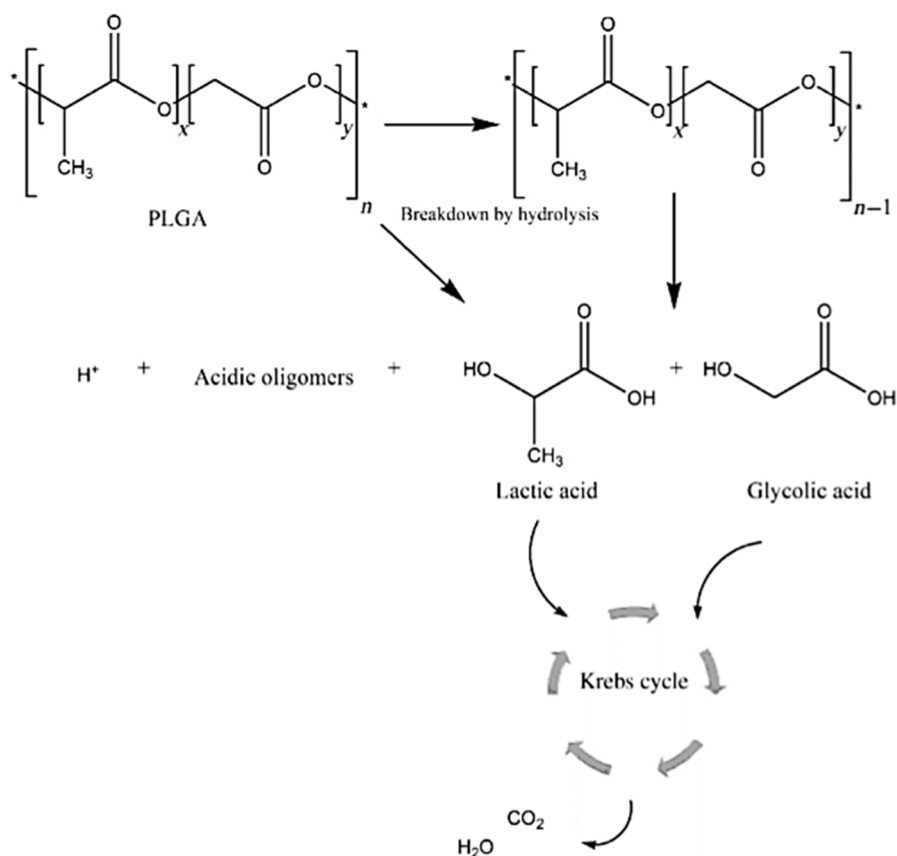


Рисунок 2.6.2.2 – Схема процесса деградации ПЛГА

МК более гидрофобна, чем ГК. Поэтому ожидаемо, что сополимеры ПЛГА с высоким содержанием МК в своем составе будут менее гидрофильными, поглощать меньше воды и медленнее деградировать. Как уже упоминалось, часто ПЛГА используются в качестве матриц для доставки лекарственных средств. Матрицы на основе ПЛГА можно рассматривать как монолитные имплантаты, где происходит равномерное распределение лекарства [25].

Они растворяются в значительном количестве растворителей, среди которых тетрагидрофуран, хлорированные углеводороды, ацетон и этилацетат. Также, как и гомополимеры, ПЛГА могут частично встречаться как в аморфном, так и в кристаллическом состоянии [24].

2.9.3 Получение ПЛГА

Мы используем метод получения сополимера напрямую из кислот. Реакция поликонденсации молочной и гликолевой кислот может быть проведена в растворе или в расплаве/твердом состоянии. Но

предпочтительнее проводить поликонденсацию в расплаве. Система поликонденсации в расплаве включает в себя два равновесия: проведение дегидратации/гидратации для образования сложного эфира и создание кольца/цепи для образования циклического сложного диэфира.

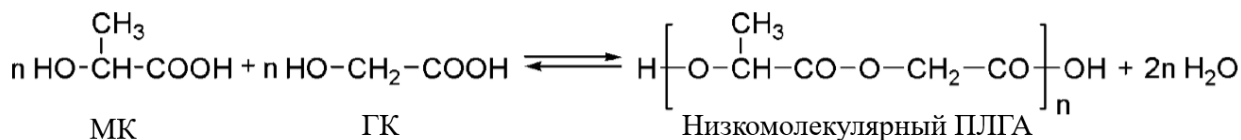


Рисунок 2.6.2.2 – Схема поликонденсации молочной и гликолевой кислот

Наглядный пример данного типа поликонденсации приведён на рисунке 2.6.2.3. На первом этапе мономеры дегидрируют до олигомеров. На втором этапе олигомеры полимеризуют в расплаве в вакууме (13 мбар), используя, например, соединения цинка или олова в качестве катализаторов. На завершающем этапе конденсация продолжается в твердом состоянии в течение 10 часов в высоком вакууме (≈ 1 мбар) [20].

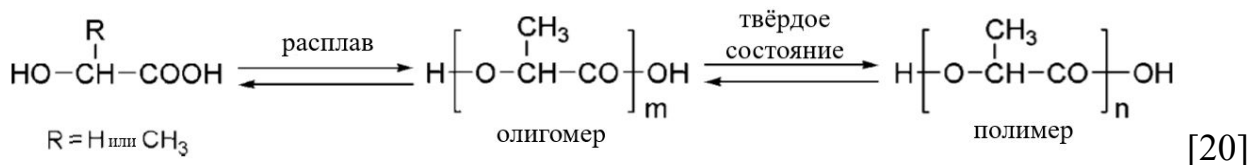


Рисунок 2.6.2.3 – Схема поликонденсации расплава/твёрдого вещества молочной и гликолевой кислот (R=H)

Однако также существуют способы получения из олигомеров кислот и из их циклических диэфиров. Немного о последнем способе получения сополимеров: ПЛГА синтезируется полимеризацией лактида и гликолида с раскрытием цикла, и это обычно делается с использованием октоата олова в качестве катализатора, активирующего гидроксильные фрагменты, чтобы инициировать полимеризацию с раскрытием кольца. Гидроксильный фрагмент присоединен к растущей цепи ПЛГА посредством сложноэфирной связи. В самом простом проявлении вода сама по себе может служить инициатором образования ПЛГА с концевой группой из свободной кислоты [30]. Однако, полимеризация с раскрытием кольца относится к

полиприсоединению лактидов и гликолидов, полученных деполимеризацией олигомеров МК и ГК.

2.9.4 Катализаторы

Окись цинка

В качестве катализатора в синтезе сополимера на основе молочной и гликолевой кислот как первый вариант была использована окись цинка. Было обнаружено, что широкий спектр катализаторов на основе металлов, таких как соединения цинка, эффективен в поликонденсации молочной кислоты [71].

Полимеры, имеющие высокую молекулярную массу, могут быть синтезированы с использованием различных катализаторов, таких как, например, порошкообразный цинк. Когда используют металлоорганические катализаторы, реакция полимеризации считается подчиненной координационному механизму. На практике количество и тип катализатора определяют температуру и время, необходимые для получения полимера с высокой молекулярной массой с высоким выходом. Как правило, чем больше количество катализатора, тем меньше времени на синтез. Кроме того, количество катализатора уменьшается по мере увеличения температуры полимеризации. Когда металлоорганические катализаторы используются при полимеризации лактида/гликолида, молекулярная масса полимера вначале резко возрастает с уровнем катализатора, а после достижения максимума в конечном итоге уменьшается с дальнейшим увеличением уровня катализатора [20].

Силикагель

Силикагель также использовался как катализатор в синтезе сополимеров на основе МК. Учеными было проведено исследование катализируемой липазой поликонденсации молочной кислоты в органических растворителях. Силикагель добавляли для удаления воды. По-видимому, добавление силикагеля значительно повышает конверсию молочной кислоты (до 98%) и стабильность липазы в условиях реакции.

Однако при дальнейших исследованиях было обнаружено, что силикагель сам по себе катализирует поликонденсацию, помимо удаления воды. Конверсия, катализируемая одним силикагелем, была на самом деле выше, чем конверсия силикагелем-липазой (или только липазой). Конверсия кислотной функциональной группы до 93% (или конверсия молочнокислого мономера около 99,5%) была получена за 120 ч с использованием силикагеля в качестве катализатора [25].

Сравнение катализаторов

Сравнение катализаторов, используемых в синтезе представлено в результатах раздела 3. Касаясь других катализаторов, например, октоат олова вызывает модификацию конца цепи путем этерификации концевых спиртовых групп октановой кислотой и создает гидрофобные остатки. Такие модификации не происходят с инициаторами из металлического цинка, в результате чего, эти инициаторы обеспечивают сополимеры ПЛГА различными физико-химическими и деградационными свойствами по сравнению с октоатом олова [20]. Однако, ученые из технологического университета Южного Китая сообщили о том, что влияние катализаторов определяется не только типом металла, но также их диспергируемостью и растворимостью в системе полимеризации. Катализаторы серии олова в их эксперименте были относительно лучше, чем катализаторы серии цинка и TSA. SnCl_2 имел очень хорошую диспергируемость и растворимость, когда его использовали в качестве катализатора; также при использовании SnCl_2 выход достиг максимума. Однако TSA также хорошо диспергировался и растворялся, и его соответствующий выход был самым низким из всех [72].

2.10 Методики анализов

2.10.1 Гельпроникающая хроматография

Гельпроникающую хроматографию (ГПХ) еще называют эксклюзионной. При помощи ГПХ мы можем определить молекулярную массу (ММ) полимера, среднюю молекулярную массу и молекулярно-массовое распределение. Развитие метода началось с середины 50-х годов,

когда были созданы первые широкопористые органические сорбенты для высокоэффективной ГПХ. Вообще, эксклюзионная хроматография осуществляется в тот момент, когда поведение макромолекул в порах определяется энтропийной составляющей свободной энергии, а энергетическая составляющая мала по сравнению с ней. В этом случае, коэффициент распределения будет экспоненциально зависеть от соотношения размера макромолекулы и размера пор. Скейлинговая теория предсказывает следующее равенство:

$$K_d \sim A \exp \left[- \left(\frac{R}{D} \right)^\alpha \right],$$

где $R \approx aN^{1/2}$ - характерный радиус идеальной цепи или $R \approx aN^{1/2}$ для цепи с объемным взаимодействием, D - диаметр пор, α - показатель степени от 4/3 до 2 в зависимости от принятой модели пор (щель, капилляр, полоса) и модели цепи (идеальная или неидеальная). Поэтому поведение макромолекул в условиях ГХМ определяется размером цепи. Размер макромолекулы определяется ее химическим строением, числом звеньев в цепи (или молекулярной массой), топологией (например, размер разветвленной макромолекулы или макроцикла уменьшается по сравнению с линейной макромолекулой того же химического строения). Кроме того, размер гибких макромолекул в определенной степени зависит от использованного растворителя благодаря эффекту исключенного объема.

Для анализа какого-либо полимера по молекулярным массам необходимо подобрать колонку с подходящим размером пор или серию колонок с разными порами или воспользоваться колонкой со смесью сорбентов с разными порами. Водорастворимые полимеры, содержащие ионизированные группы, способны к сильным электростатическим взаимодействиям и требуют особенно тщательного подбора условий хроматографии. Подбор условий включает в себя выбор подходящих по

химическому строению для конкретного анализа сорбента и растворителя (элюента).

Поговорим о составе самого хроматографа. В него входят несколько дополнительных деталей, как: 1) насос (система подачи элюента); 2) инжектор/автосамплер (ввод пробы без остановки потока); 3) детектор; 4) сбор и обработка данных на ПК [31].

2.10.2 Спектроскопия протонного магнитного резонанса

Спектроскопия протонного магнитного резонанса (ПМР) по сути является таким же абсорбционным методом, как и УФ-, ИК-спектроскопии. Исследуемое вещество при конкретных условиях может поглощать электромагнитное излучение в радиоволновой части спектра.

В химии высокомолекулярных соединений метод ЯМР-спектроскопии основывается на способности поглощения электромагнитного излучения в области радиоволн полимеров (1-500 МГц), которые помещены во внешнее магнитное поле. В данном случае поглощение есть функция магнитных свойств атомных ядер, которые входят в состав макромолекулы. В ЯМР-спектроскопии проявляются объекты, содержащие магнитные ядра, например, ^1_1H , ^2_1H , $^{19}_9\text{F}$, $^{14}_7\text{N}$, $^{31}_{15}\text{P}$ и др. ЯМР-спектр представляет из себя зависимость интенсивности электромагнитного излучения от частоты (Гц).

Смещение сигналов ЯМР-спектра под действием разного электронного окружения называют химическим сдвигом. Он пропорционален электромагнитному полю, а также измеряется в отношении к сигналу стандартного вещества, имеющего сигнал в наиболее сильном поле, чем значительное количество протонов.

Данный метод очень широко применяется в химии полимеров, потому как с его помощью можно решать множество задач: изучение процессов сшивания; установление тактичности полимеров и сополимеров; исследование молекулярных взаимодействий в растворах полимеров; диффузии в пленках полимеров; совместимости полимеров с полимерными смесями; исследование конфигурации полимерных цепей, а также их

конформации; установление разницы между блок-сополимерами, а также структуры полимера, чередующимися полимерными смесями и полимерами.

Для установления строения полимеров применяют значение химического сдвига между сигналами и значение констант сверхтонкого расщепления, которые определяют структуру самой полосы поглощения. Для каждой функциональной группировки характерно конкретное значение химического сдвига, и определяется оно электронным экранированием ядер. Эти свойства говорят о том, что окружает данную группировку. Для исследования строения полимера нужно:

- расчет химического сдвига каждой группировки и соотнесение каждой из полученных серий пиков к группировкам или соединениям (обычно, используя таблицы химических сдвигов);

- определение спин-спинового взаимодействия, приводящего к сверхтонкому расщеплению каждого из пиков;

- предположение структурной формулы звена цепи молекул, а также необходимость в расчете интенсивности пиков и определение отношения количества протонов в группировках. К примеру, если общее число протонов известно (из элементного анализа), можно установить количество протонов в каждой группировке, что однозначно поможет определить структуру соединения.

ЯМР-спектры могут использоваться и для описания разветвленности полимеров сложного строения [32].

2.10.3 Инфракрасная спектроскопия

Инфракрасная область ИК излучения – это та часть на электромагнитном спектре, которая находится между областью видимого света и микроволновой. Данный метод используется для определения структуры органических веществ, так как с помощью него можно «увидеть» функциональные группы. Регистрация спектров обычно осуществляется в интервале: $4000-400\text{ см}^{-1}$. На сегодняшний день известны несколько видов инфракрасного излучения, а именно: ИК-спектры испускания, отражения и

поглощения. Но чаще всего из этих типов спектров применяется только спектр поглощения. Для получения ИК-спектра достаточно лишь взять небольшую навеску вещества (доли см³) в любом агрегатном состоянии, при любых параметрах (Т, Р), в растворе, в зависимости от окраски в области видимого света и т.д.

В ИК-спектрах поглощение веществом света связывают с тем, что происходит возбуждение колебаний молекул. В ИК-спектрах существуют два главных типа колебаний: валентные (колебания приводят к изменению длины связи) и деформационные (при колебании молекулы происходит изменение угла между связями). Несмотря на то, что ИК-спектр служит в качестве характеристики всей молекулы, в действительности же, некоторые функциональные группы поглощаются при конкретной частоте либо вблизи этой частоты независимо от структуры оставшейся части молекулы. Полосы, называемые характеристическими, постоянны и по ним можно судить о структуре какого-либо вещества, о функциональных группах, содержащихся в нем. В данном случае, после снятия спектра полимера можно провести идентификацию групп, которые входят в его состав по характеристическим полосам поглощения, и соответственно сам полимер.

Помимо волнового числа (частоты) полоса поглощения также может характеризоваться следующими параметрами: интенсивность поглощения, ширина, тип поляризации. Интенсивность же характеризуется концентрацией функциональных групп, которые поглощают свет с длиной волны и молекулярной структурой соединения. Также более интенсивными пиками в ИК-спектре являются те, что отвечают валентным колебаниям. Интенсивность в свою очередь также делится на интегральную интенсивность и интенсивность в максимуме поглощения. Интенсивностью в максимуме поглощения пользуются чаще, так как ее проще измерить. Полосы поглощения подразделяются на слабые, средние и сильные в зависимости от их высоты в максимуме поглощения либо от интегральной интенсивности.

Если же образец полимера ориентирован, то с помощью поляризованного света в ИК-спектре для каждой полосы можно определить тип ее поляризации. Подробная интерпретация ИК-спектра макромолекулы связана с огромным количеством вычислений, но в большинстве случаев можно просто воспользоваться некоторыми приближенными приемами.

Для интерпретации ИК-спектров высокомолекулярных соединений достаточно просто знать характеристические полосы поглощения функциональных групп звена цепи молекул. Также бывает, что такая единица сходится со звеном в мономерной цепи (например, изотактический полипропилен), а в определенных случаях она состоит из двух мономерных звеньев (к примеру, полиакрилонитрил и синдиотактический полипропилен), либо включает в себя только "половину" звена мономера (полиэтилен). При анализе колебательного спектра необходимо учитывать, что количество характерных колебаний для этой химической группы будет отличаться в зависимости от принадлежности этой группы молекуле высокомолекулярного соединения или мономера. Для каждой функциональной группировки характерно конкретное значение частоты. Эти свойства говорят о том, что окружает данную группировку.

К примеру, разберем характеристические полосы, относящиеся к группе $-\text{CH}_2-$. В молекуле CH_2Cl_2 для этой группы характерны 3 характеристических колебания – два валентных ($2940\text{--}2915$ и $2885\text{--}2860\text{ см}^{-1}$) и одно деформационное ножничное колебание ($1480\text{--}1460\text{ см}^{-1}$). В молекуле полимера, которая содержит группы $-\text{CH}_2-$, можно ожидать шесть характеристических полос поглощения: вдвое больше количества указанных выше трех характеристических колебаний, поляризованных, но, разным образом: перпендикулярно и параллельно оси цепи.

Нередко полосы поглощения в колебательном спектре могут являться диффузными («размытыми»). Данное явление может быть объяснено двумя причинами:

1) макроскопическими дефектами самого образца, к примеру, значительной неравномерностью пленки по толщине и расположения частиц полимера в таблетке или суспензии, либо высокой полидисперсностью;

2) молекулярной структурой образца, имеющей недостатки. При выводах о свойствах и структуре высокомолекулярного соединения базируясь на таких спектрах необходимо быть очень осторожными, потому что каждая диффузная полоса может состоять из множества неразрешенных компонентов.

Одновременно с качественным установлением структуры сложных молекул ИК-спектроскопия предоставляет возможность проводить количественный анализ высокомолекулярных соединений (ВМС), например, идентифицировать состав сополимера, содержание и наличие посторонних веществ в полимере, функциональных групп, степень ненасыщенности соединения и т.д.

Также, важной областью применения ИК-спектроскопии в практике считают измерение степени кристалличности, которое основано на разнице в положении интенсивности характеристических полос в спектрах полностью аморфного и высококристаллического полимеров. Тем не менее данный метод желательно сочетать с другими независимыми способами для измерения степени кристалличности [34].

3 Экспериментальная часть

3.1 Синтезы сополимеров

Синтез сополимера на основе молочной и гликолевой кислот

Синтез сополимера на основе молочной кислоты проводился в смеси молочной (80%) и гликолевой (70%) кислот в роторном аппарате (см. рисунок 3.1.1) с катализатором-силикагелем с концентрациями: 0.5%, 1%, 5%, 10%. В ходе синтеза использовали вакуумную линию для дегазации и герметизации реакционной колбы [35].

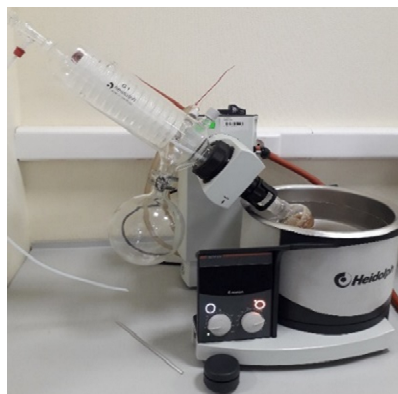


Рисунок 5.1 – Роторный аппарат Heidolph

Для синтеза ПЛГА МК и ГК были взяты в мольном соотношении 70:30 %. Был сделан перевод мол. % в моли для удобства дальнейшего расчета масс навесок (70% = 0,7 молей; 30% = 0,3 моль; ММ МК и ГК: 90,1 и 76 г., соответственно). Необходимо получить 50 гр. сополимера в итоге (ММ МК и ГК составляют 90,1 и 76 гр., соответственно). Отсюда проводим расчет масс:

$$m = N \times M$$

где N – это количество вещества, моль; M – молекулярная масса исходных продуктов. Следовательно,

$$m \text{ МК} = 90,1 \times 0,7 = 63,07 \text{ г.}$$

$$m \text{ ГК} = 76 \times 0,3 = 22,8 \text{ г.}$$

$$m \text{ смеси} = 63,07 + 22,8 = 85,87 \text{ г.}$$

После расчета масс получаем следующее соотношение МК к ГК: $63,07/22,8 = 2,76$. Из данного соотношения нам нужно в итоге получить 50 гр. Сополимера, а также методом пропорции узнать содержание в нем молочной кислоты, а именно:

$$x = \frac{63,07 * 50}{85,87} = 36,72 \text{ гр. МК}$$

Так как мы знаем, что соотношение МК к ГК равняется 2.76, то, чтобы найти содержание ГК в сополимере, можно сделать так: $36,72/2,76 = 13,3 \text{ гр.}$ ГК в сополимере. Проверка: $36,72 + 13,3 \approx 50 \text{ гр.}$

Однако следует помнить, что найденные массы исходных продуктов теоретические и подразумевают под собой чистые продукты. На практике же мы имеем 80% раствор молочной кислоты и 70% - гликолевой. Поэтому

чтобы узнать сколько именно необходимо загрузить для синтеза, нужно пересчитать массы относительно их процентного содержания также методом пропорции:

$$x1 = \frac{36,72 * 100}{80} = 45,9 \text{ гр. МК}$$

$$x2 = \frac{13,3 * 100}{70} = 19 \text{ гр. ГК}$$

Силикагель в синтезе берется в следующих соотношениях к массе смеси: 0.5%, 1%, 5%, 10% масс. Параметры для синтезов, а также количество загруженного катализатора отличались и приведены ниже.

Таблица 3.1 – Параметры синтезов сополимера ПЛГА

№ синтеза	T, °C	P, мбар	Катализатор, %
1	200	400	0,5
2	180	200	0,5
3	200	400	1
4	140	50	1
5	160	50	1
6	180	100	1
7	140	100	1
8	160	50	1
9	160	50	0,5
10	160	50	5
11	160	50	10

Примечания: 1. Время синтеза 14 часов. 2. Число оборотов колбы на роторном испарителе равно 60 в минуту.

Каждый из синтезов проводился в инертной системе аргона. Это делается для того, чтобы, в первую очередь, полимер не окислялся, во-вторых, для более высокой чистоты полимера, так как при аргоне удаляются нежелательные низкомолекулярные соединения (вода, газы и т.д.).

Сополимер на основе молочной кислоты и этиленгликоля

Синтез сополимера на основе МК и ЭГ проводился на роторном испарителе, затем проводилась вакуумная перегонка реакционной смеси. В первый раз в круглодонную колбу на 100 мл было загружено 40,45 гр. МК (80%), 44,01 гр. ЭГ (соотношение МК к ЭГ 1:1) и 0,52 гр. окиси цинка,

которая выступала в качестве катализатора. Вакуумная перегонка данной смеси проходила при давлении равном 18 мбар ($P_{\min}=14$ мбар) (без очистки от катализатора) на установке вакуумной перегонки (см. рисунок 3.2.1). Данные синтеза указаны ниже в таблице 3.2.1.

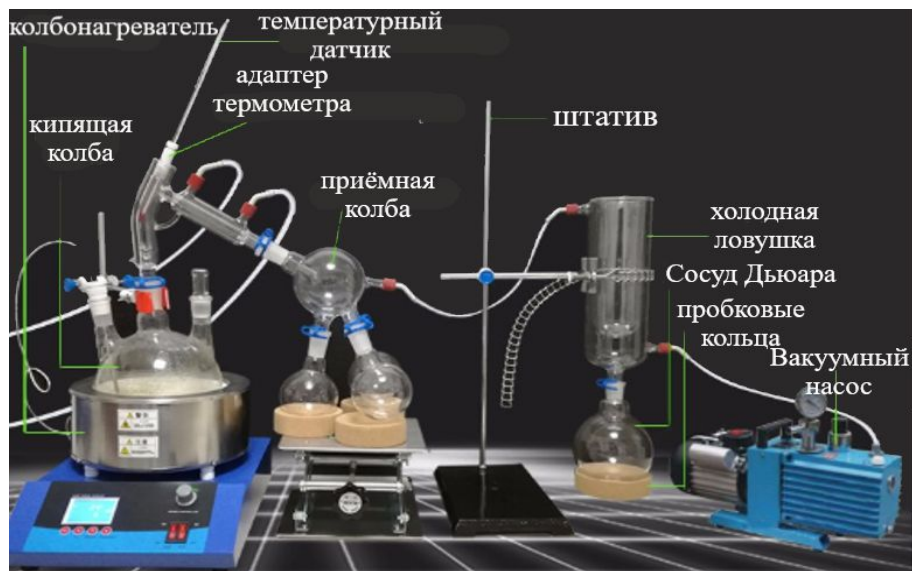


Рисунок 3.2.1 – Установка вакуумной перегонки

Таблица 3.2.1 – Параметры синтеза сополимера на основе МК и ЭГ с окисью цинка

Синтез на роторном испарителе			
t, часы	T бани, °C	n, минуты	P, мбар
0 – 4.5	120 (через 1.50 минут T бани повышали по 5 °C до 160)	60	1000-30-142
Вакуумная перегонка			
№ фракции (масса)	Интервал температур, °C	Давление, мбар	
1 (5,94)	75-96	18	
2 (10,67)	96-99	15	
3 (8,38)	103-109	14	
4 (7,35)	110-125	14	

В следующий раз МК и ГК были взяты в таком же соотношении. В колбу было загружено 41,07 гр. МК, 44,59 гр. ЭГ, 0,53 гр. окиси цинка. Вакуумная перегонка проходила при тех же параметрах ($P=18$ мбар, однако реакционная смесь перед перегонкой была отфильтрована от катализатора). Все данные синтеза приведены в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2 – Параметры синтеза сополимера на основе МК и ЭГ

Синтез на роторном испарителе			
t, часы	T бани, °C	n, минуты	P, мбар
0 – 4.5	120 (через 140 минут T бани повышали по 5 °C до 160)	60	994-113-170
Вакуумная перегонка			
№ фракции (масса)	Интервал температур, °C	Давление, мбар	
1 (24,38)	65...95	17	
2 (10,25)	123...139	16	
3 (11,94)	146...153	15	
4 (1,98)	160	16	

3.1.1 Результаты и обсуждение

Наиболее актуальной задачей на данный момент является разработка технологии биоразлагаемых полимеров и сополимеров для создания изделий, применяющихся в различных областях медицины (тканевая инженерия, челюстно-лицевая хирургия и т.д.). Обычно сополимеры на основе молочной кислоты получают прямо из кислоты, либо олигомеров или циклических диэфиров. Соплимер ПЛГА мы получали прямо из водных растворов молочной и гликолевой кислот. И было выяснено, что используемый нами метод получения ПЛГА наилучший, как в практической части, так и в экономической. В сравнении с методами получения ПЛГА из олигомеров или диэфиров, метод наиболее прост и не требует много времени. Допустим, для того, чтобы синтезировать ПЛГА из олигомеров для начала нужно их получить из мономерных кислот, а это уже прибавляет лишнего времени. Кроме того, в этом случае получают блок-сополимеры, у которых различные свойства отличаются от статического сополимера. Такая же история с получением ПЛГА из лактида и гликолида: сначала путем поликонденсации нужно получить олигомеры, затем провести при высокой температуре деполимеризацию до диэфиров, провести их очистку, а уже потом проводить синтез ПЛГА. Также надо отметить, что выход лактида и гликолида обычно около 70%. Общее время синтеза и очистки лактида и гликолида и затем их

дальнейшей сополимеризации значительно превышает время синтеза ПЛГА из растворов молочной и гликолевой кислоты. Также надо учесть, что синтез мономеров это достаточно энергоемкий, дорогостоящий и затратный процесс. Соответственно из-за дороговизны процесса снижается интерес на рынках сополимеров [29].

В дальнейшем планируется продолжение синтеза сополимеров по такой же методике, однако с изменением параметров процесса для нахождения наилучшего варианта получения сополимеров с высокой ММ и с минимальными затратами. Кроме того, планируется применение мелкодисперсного силикагеля в качестве катализатора для сравнения результатов и так же, отбора наилучшего из них для дальнейшего синтеза.

Результаты синтеза сополимера ПЛГА

Катализатором данного процесса был силикагель, однако ранее для этого процесса применялась окись цинка, следовательно, стоит сделать их сравнение относительно результатов синтезов и анализов. Допустим, в ходе синтеза сополимера МК и ГК с окисью цинка в качестве катализатора, через 12 часов синтеза образовались полимерные шарики на поверхности окиси цинка. Что в сравнении с синтезом сополимера с силикагелем быстрее на 4 часа, так как общее время синтеза сополимера с силикагелем составило 16 часов 18 минут. Однако не стоит забывать о том, что силикагель использовался в виде крупнодисперсных гранул, в отличие от оксида цинка, который представлял собой порошок.

Также хотелось бы отметить молекулярную массу сополимера ПЛГА. С окисью цинка (ZnO) он имеет молекулярную массу 33638 г/моль с временем реакции равным 13.5 часов. Молекулярная масса (ММ) ПЛГА с силикагелем (SiO_2) – 35150 г/моль, где общее время реакции составило 14 часов. Согласно литературным данным, окись цинка довольно быстро реагирует с реагентами, что наблюдалось и в моей работе. Однако в соответствии с литературой, окись цинка сначала быстро повышает ММ полимера до максимума, а затем после пика ММ идёт на спад. Поэтому,

можно сделать вывод о том, что в моем случае ММ 33638 г/моль – самая высокая для ПЛГА с ZnO. Проведя такой же синтез ПЛГА с силикагелем и увеличив время реакции на полчаса, было замечено существенное повышение ММ. Также плюс использования силикагеля в том, что его в принципе можно не выделять из реакционной смеси. Например, использование ПЛГА с данным катализатором в клинике в качестве костных имплантатов не сказывается негативным образом для живого организма.

Из всех проведенных синтезов, пробы первых четырех были взяты для определения молекулярных масс сополимеров по методу ГПХ (см. рисунки 3.1.1...3.1.4). Параметры процессов, при которых проводились синтезы и результаты ГПХ представлены ниже.

Таблица 3.2 – Параметры процессов синтеза ПЛГА и результаты ГПХ

№ синтеза	T, °C	P, мбар	τ, часы	n, обороты/в минуту	Катализатор, %	ММ, г/моль
1	200	400	14	60	0,5	45000
2	180	200	14	60	0,5	44000
3	200	400	14	60	0,5	46000
4	140	50	14	60	1	50000

ММ первого и третьего сополимеров при одинаковых параметрах синтезов отличаются лишь на 1000 г/моль, то есть погрешность синтеза и определения ММ сополимера составила не более чем 2%. Также, не сложно не заметить то, что с увеличением концентрации катализатора ММ сополимера заметно увеличилась (синтез №4). Поэтому при проверке следующих образцов сополимеров ожидается возможное повышение ММ с увеличением навески катализатора. Разные параметры для проведения синтезов были взяты из расчёта, чтобы найти наилучший вариант получения сополимера с наиболее высокой молекулярной массой.

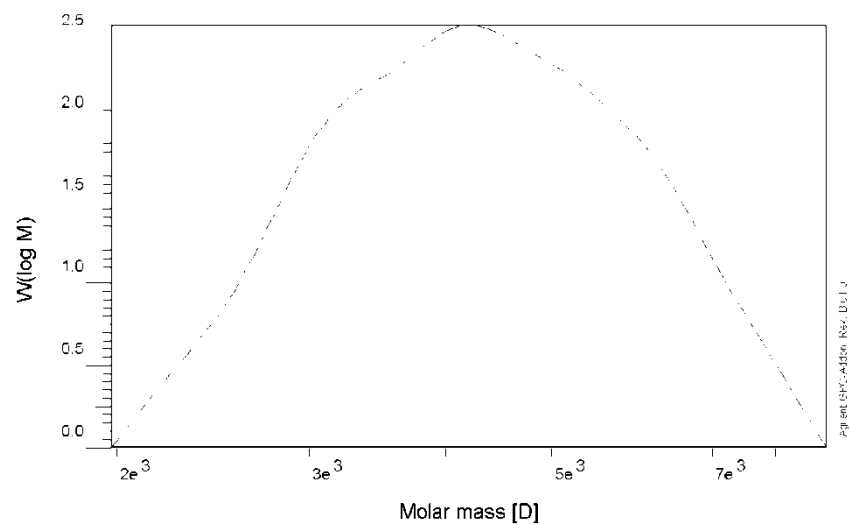


Рисунок 3.1.1 – Хроматограмма 1-й пробы ПЛГА

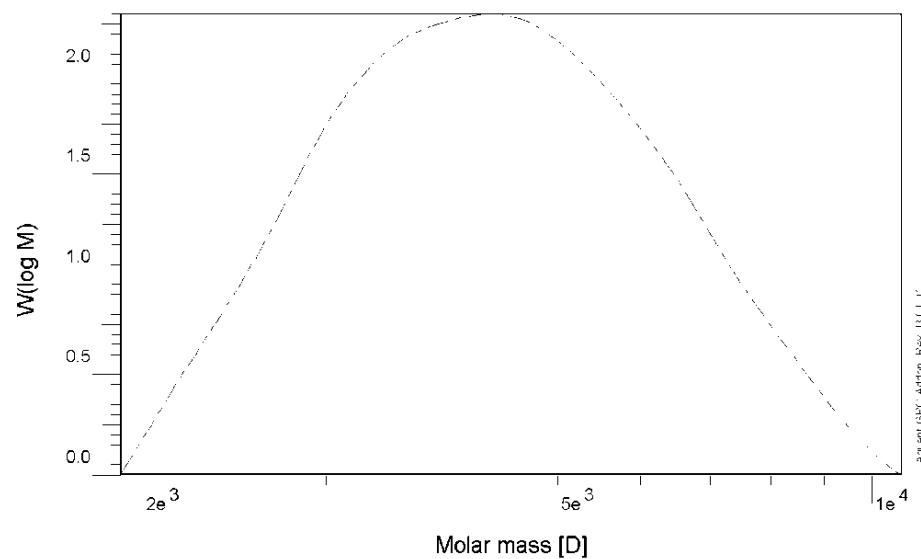


Рисунок 3.1.3 – Хроматограмма 3-й пробы ПЛГА

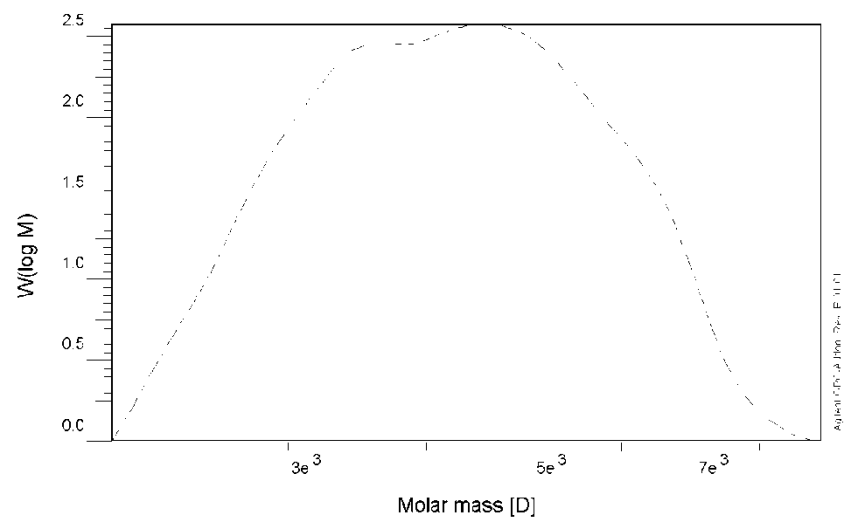


Рисунок 3.1.2 – Хроматограмма 2-й пробы ПЛГА

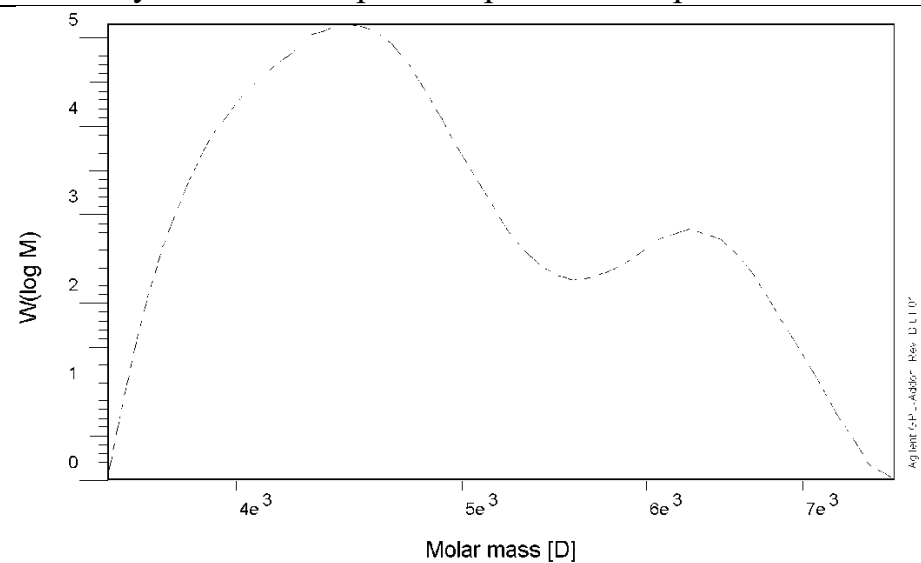


Рисунок 3.1.4 – Хроматограмма 4-й пробы ПЛГА

Протонная спектроскопия (ПМР) подтвердила структуру ПЛГА (см. рисунок 3.1.5). На спектрах наблюдались характерные пики СН-, СН₃-групп (≈ 4.88 и 1.6 м.д.), относящихся к МК; также пики СН₂-группы ГК (≈ 5.21 м.д.). А также пики концевых СН₂-, СН₃-групп (≈ 4.38 и 1.52 , соответственно). Спектр приведён на рисунке 3.1.6.

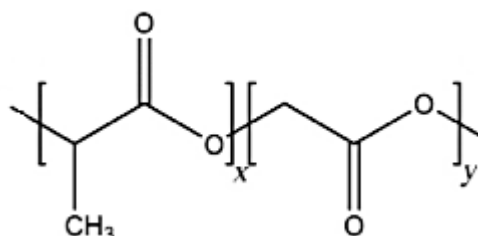


Рисунок 3.1.5 – Структурная формула ПЛГА

Основываясь на значениях интегральных площадей были произведены расчеты на содержание МК и ГК в сополимерах по формулам: для МК и ГК, соответственно.

$$\frac{(CH_3)J/3}{((CH_3)J/3)+((CH_2)J/2)} \times 100\%; \frac{(CH_2)J/2}{((CH_3)J/3)+((CH_2)J/2)} \times 100\% [33]$$

Результаты расчётов приведены в таблице 5.3 ниже:

№ синтеза	Теоретическое соотношение МК:ГК, %	Экспериментальное соотношение МК:ГК по ПМР, %
1	70:30	66:34
2	70:30	66:34
3	70:30	66:34
4	70:30	65:35

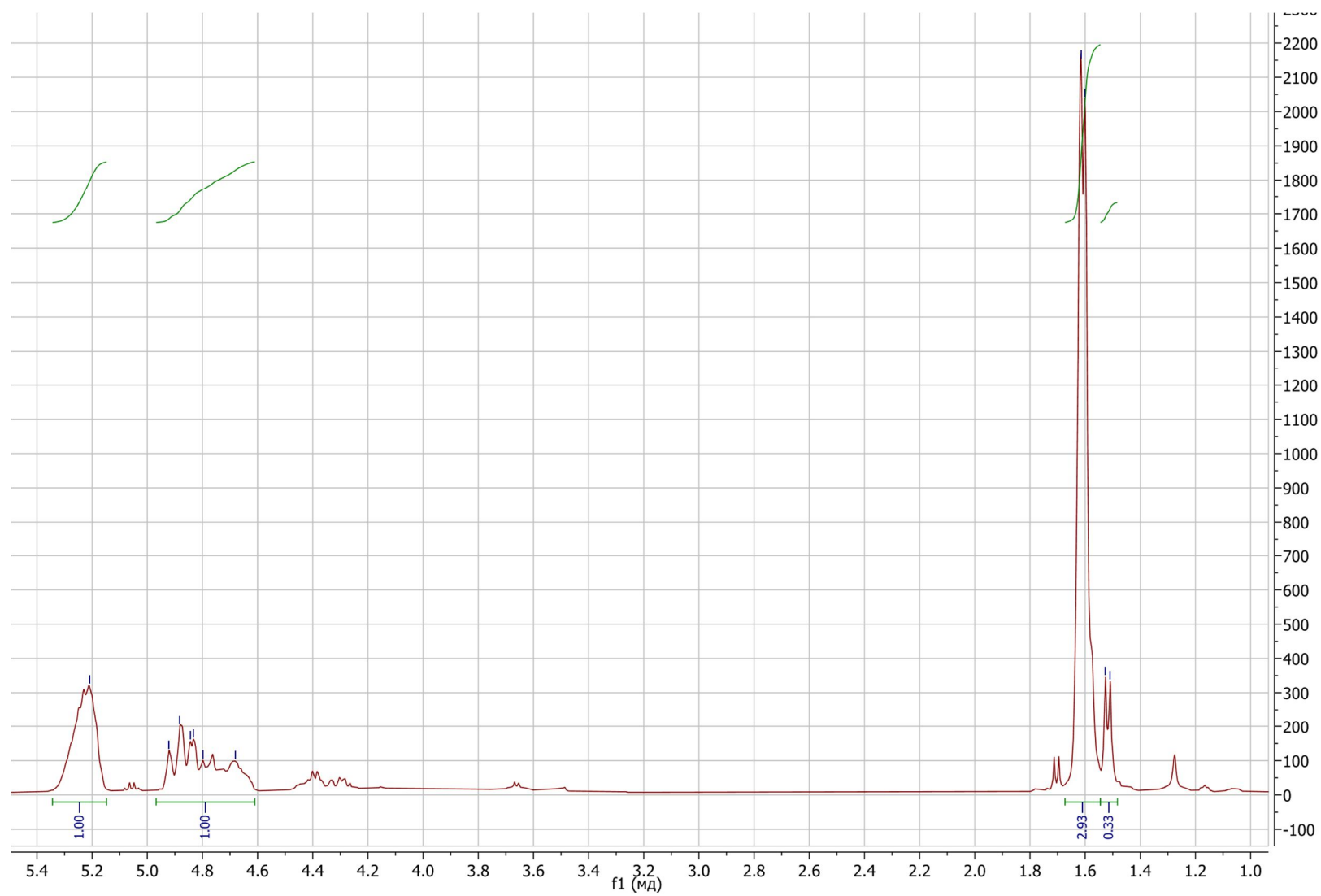


Рисунок 3.1.6 – ПМР-спектр сополимера МК и ГК

Результаты сополимера на основе МК и ЭГ

Был проведен вискозиметрический анализ раствора ЭГ с дистиллированной водой в соотношении 0,1 гр. ЭГ на 100 мл воды ($\rho_{\text{ЭГ}} = 1,113$ г/мл). Эксперимент проводился с помощью капиллярного вискозиметра Уббелодде с капилляром 0,82 мм (см. рисунок 3.2.1.1).



[36]

Рисунок 3.2.1.1 – Капиллярный вискозиметр Уббелодде с капилляром 0,82 мм

Для анализа концентрация (С) ЭГ была взята как 0,4 гр на 100 мл раствора. Затем были рассчитаны массы ЭГ в растворе и самого раствора путем составления пропорции и расчета по формуле ($m = V \times \rho$). Полученные теоретические массы: $m_{\text{ЭГ}} = 1,2$ гр. в растворе; $m_{\text{раствора}} = 33,39$ гр., откуда следует, что $m_{\text{воды}} = 32,19$ гр. Запись вискозиметрического анализа (данные в таблице 3.2.1.1.) выглядит следующим образом: раствор $\rightarrow 1,2$ гр. ЭГ + 32,21 гр. воды дистиллированной (массы практические).

Таблица 3.2.1.1 – Вискозиметрический анализ раствора ЭГ и воды дистиллированной

№ измерения	Вода дистиллированная	Раствор ЭГ+вода дист.
	t_0 (время истечения растворителя), секунды	t (время истечения раствора), секунды
1	34,41	35,09
2	34,21	35,12
3	34,25	35,16
4	34,31	35,22
5	34,09	35,25
6	34,18	35,25

Продолжение таблицы 3.2.1.1.

7	33,93	35,28
8	34,00	35,03
9	33,78	34,69
10	34,00	34,85

После проведения эксперимента были рассчитаны относительная, удельная, приведенная вязкости.

Относительная вязкость представляет собой отношение времени истечения раствора к времени истечения растворителя: $\eta_{\text{отн}} = t / t_0 = 1,021$

Удельной вязкостью называют отношение разности вязкостей раствора и растворителя к вязкости растворителя: $\eta_{\text{уд}} = t - t_0 / t_0 = \eta_{\text{отн}} - 1 = 0,0285$

Приведенной вязкостью называют отношение удельной вязкости раствора полимера к его концентрации: $\eta_{\text{пр}} = \eta_{\text{уд}} / C = 0,02375$ мл/г.

Относительная и удельная вязкости имеют безразмерную величину, а приведенная – величину, обратную концентрации [6].

Исходя из масс отогнанных фракций при вакуумной перегонки с катализатором и без было рассчитано процентное содержание каждой фракции, которые приведены ниже в таблице 3.2.1.2.

Таблица 3.2.1.2 – Данные вакуумной дистилляции реакционной массы

Вакуумная перегонка с катализатором			
№ отобранной фракции	Давление, мбар	Температура отбора фракций, °С	Содержание фракций, %
1	18	75...96	10
2	15	96...99	17.5
3	14	103...109	14
4	14	110...125	12
Вакуумная перегонка без катализатора			
1	17	65...95	40
2	16	123...139	17
3	15	146...153	20
4	16	160	3.3

Во фракциях вакуумной дистилляции без катализатора первая фракция состоит преимущественно из непрореагировавшей молочной кислоты. Вторая и третья фракции, исходя из условий реакций, температуры кипения

[37] и ИК-спектров содержит этиленгликольлактатдиол. В последней имеются низкомолекулярные сополимеры МК и ЭГ.

Снятие инфракрасного спектра (ИК) образца сополимера на основе МК и ЭГ

При съемке образца исследуемого сополимера (фракция №2 от вакуумной перегонки) мы получили следующий спектр (см. рисунок 3.2.1.2):

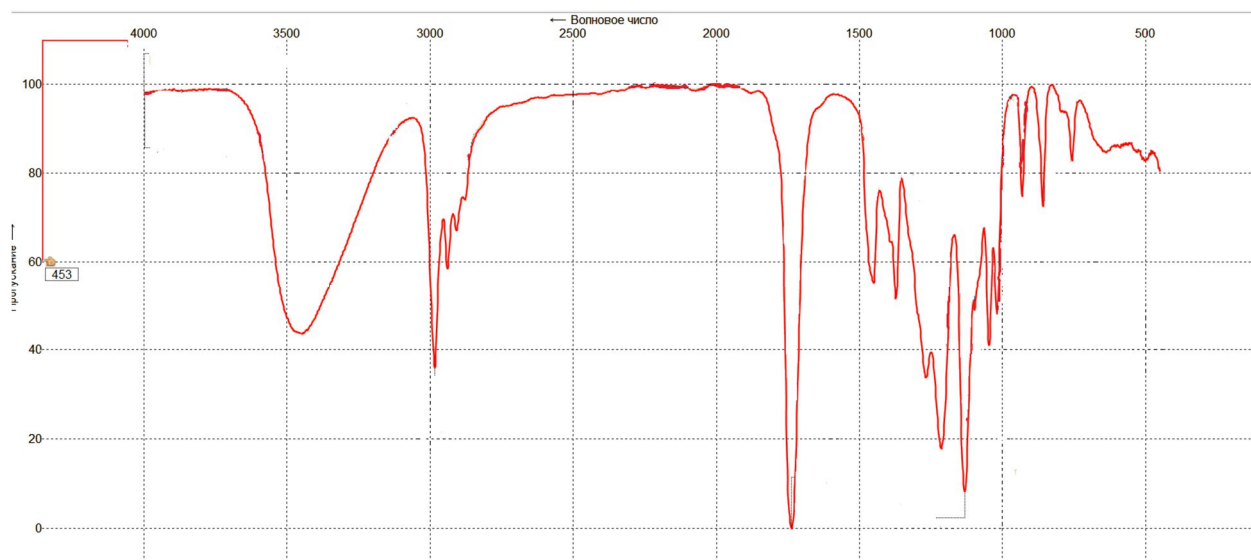


Рисунок 3.2.1.2 – ИК-спектр образца сополимера МК и ЭГ

Анализ полученного колебательного спектра:

Таблица 3.2.1.3 – Данные ИК-спектра

Функциональная группа	Частота поглощения, см^{-1}	Тип колебания
ОН	3291	Валентное
C=O	1737	Валентное
C–O	1040	Валентное
C–C(=O)–O и O–C–C («эфирная полоса»)	1204	Валентное асимметричное
C–H	2984	Валентное

В спектрах сложных эфиров в ИК-спектроскопии проявляются две сильные полосы поглощения, которые относятся к группе валентных колебаний C=O и C–O.

Валентные колебания C=O алифатических сложных эфиров наблюдаются в интервале частот: $1750 - 1735 \text{ см}^{-1}$.

Валентные колебания связи С-О в сложноэфирной группировке в действительности содержат два взаимодействующих асимметричных валентных колебаний: С-С(=О)-О и О-С-С, при том, что первое гораздо важнее. Данные полосы проявляются в интервале частот 1300-1000 см⁻¹, и получили название «эфирная полоса» (название указывается в литературе).

Валентные колебания связи О-Н наблюдаются в достаточно широком диапазоне частот (3600 – 2500 см⁻¹). Это связано с тем, что гидроксильная группа способна образовывать водородные связи.

На основании того, что на спектре явно отображены характеристические полосы сложноэфирной группировки, а также присутствует связь ОН, мы уже можем сделать вывод о том, что наше соединение: сложный эфир. Учитывая то, что в сложных эфирах проявляются два валентных колебания, которые взаимодействуют между собой: С-С(=О)-О и О-С-С, можно предположить, что исследуемый сложный эфир имеет четыре атома углерода и два атома кислорода в своей структуре. А также, исходя из того, что на полученном спектре наблюдается группа ОН, можно добавить, что в структуре соединения также есть связь С-О-Н. Поэтому в соединении на данный момент имеется четыре атома углерода, три атома кислорода и семь атомов водорода. Учитывая то, что при построении структурной формулы какого-либо вещества, у каждого атома углерода валентность должна равняться четырем, в предполагаемую структуру нашего исследуемого вещества можно смело добавить группу СН₃. Таким образом, мы имеем в составе: пять атомов углерода, три атома кислорода и десять атомов водорода. Из чего следует следующая структура:

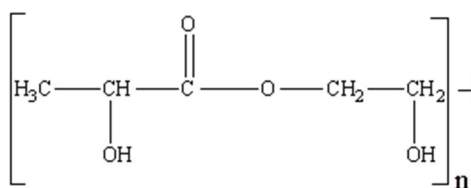


Рисунок 3.2.1.3 – Структура предполагаемого вещества (этиленгликольлактатдиол)

Выводы.

1. Показана возможность получения сополимера ПЛГА с высокой молекулярной массой непосредственно из растворов молочной и гликолевой кислот.
2. Предложен новый эффективный катализатор (силикагель) для синтеза ПЛГА.
3. Определены оптимальные параметры реакции синтеза ПЛГА.
4. По данным ПМР определено соотношение молочной кислоты к гликолевой в сополимерах ПЛГА.
5. Разработана методика синтеза и выделения сополимера молочной кислоты и этиленгликоля.

4 Социальная ответственность

Под социальной ответственностью понимается ответственность, в данном случае, химических предприятий за влияние ее решений и деятельности на общество и окружающую среду через прозрачное и этическое поведение, содействующее устойчивому развитию (здоровье и благосостояние общества); учитывающее ожидания всех заинтересованных сторон; соответствующее законодательству и согласующееся международным нормам поведения; а также интегрированное в деятельность всего предприятия и применяющееся в ее взаимоотношениях.

Под охраной труда на рабочем месте понимается обеспечение и поддержание максимально высокого уровня физического, психического и социального благополучия трудящихся, предотвращения причинения вреда здоровью из-за условий труда. А также, защита трудящихся от различных рисков здоровью и приспособление производственной среды к физиологическим и психологическим в соответствии с нуждами трудящихся.

Соблюдение всех правил охраны труда необходимо при использовании опасного оборудования, химических веществ и в производственных процессах из-за риска аварийных ситуаций и несчастных случаев (травмы, смерть трудящегося) дабы ликвидировать неприятные последствия.

В данном случае объектом исследования явилась научно-исследовательская лаборатория для проведения синтезов сополимеров на основе молочной кислоты [42].

4.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Самой опасной производственной аварией в рабочей зоне является пожар, поскольку исследования напрямую связаны с использованием электрооборудования и химических веществ. В [43] описаны все нормы пожарной безопасности, классификация пожаров и источников возникновения, электроприборов по пожарной опасности и обеспечение пожарной защиты.

4.1.2 Организационные вопросы по компоновке рабочей зоны

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации N 426-ФЗ устанавливается правило проведения специальной оценки условий труда, определяются права и обязанности, а также ответственность участников оценки условий труда.

При компоновке рабочей зоны учитываются всевозможные факторы, которые могут повлиять на человека. Помещение лаборатории, во-первых, должно быть оснащено вентиляционной системой. Во-вторых, в рабочей зоне должна быть хорошая освещенность, чтобы не препятствовать проведению экспериментов. В-третьих, все электроприборы должны отвечать требованиям техники пожарной безопасности, а также иметь изоляцию и заземление. Все трудящиеся в лаборатории должны иметь средства индивидуальной защиты (халат, очки, перчатки и т.д.), верхняя одежда хранится в шкафу. Для предотвращения чрезвычайных ситуаций все трудящиеся обязаны проходить обучение и инструктаж по технике безопасности.

4.2 Производственная безопасность

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

В ходе исследования использовались вредные химические вещества, оказывающие влияние на организм человека. Как уже упоминалось ранее, целью социальной ответственности в отношении трудящихся является ликвидация жизненно-опасных ситуаций, поэтому необходимо соблюдать следующее:

1. Обязательное применение средств индивидуальной защиты: лабораторный халат, очки, перчатки, респираторы.
2. Следование правилам санитарно-гигиенических норм: тщательное мытьё рук после работы, исключения принятия пищи и напитков на рабочем месте и т.д.

3. Обязательное присутствие вытяжных шкафов для проведения исследований и регулярное проветривание помещений.
4. Хранение реактивов согласно их срокам годности и герметичности.

Так, в ходе исследования использовались химические вещества различных классов опасности, которые напрямую оказывают негативное влияние на состояние здоровья человека воздушно-капельным путём, через кожу [44]. Информация о веществах представлена в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Характеристика веществ, применяемых в исследовании

Вещество	Физические свойства	ПДК, мг/м ³ *	Класс опасности*	Воздействие на человека
Л-Молочная кислота [45]	Вязкое, светло-желтого цвета со слабо ощутимым запахом	0,9	4	При проглатывании: желудочно-кишечные жалобы, тошнота, диарея, поражение печени и почек
Гликолевая кислота [46]	Жидкость желтого цвета с характерным запахом	0,9	4	Может отрицательно повлиять на способность к деторождению. При попадании на кожу и в глаза вызывает химические ожоги.
Этиленгликоль [47]	Бесцветная жидкость, не имеющая запаха, обладающая слегка сладковатым вкусом и маслянистой структурой.	5	3	Этиленгликоль обладает наркотическим действием. При попадании внутрь может вызвать хроническое отравление с поражением жизненно важных органов. Может проникать через кожные покровы.
Оксид цинка [48]	Порошок светло-желтого цвета нерастворимый в воде	0,5	2	Воздействие на органы дыхания, кожу
Силикагель [49]	Стекловидные матовые зерна овальной формы от бесцветного до тёмного цвета	2	3	Риск развития силикоза
Хлороформ [50]	Бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом	20	2	Обладает наркотическими свойствами, хроническую интоксикацию.

Продолжение таблицы 4.2.1.

Метанол [51]	Бесцветная прозрачная жидкость без нерастворимых примесей	5	3	Воздействие на нервную систему, печень и почки. При проглатывании может привести к смерти
Этанол [52]	Бесцветная прозрачная жидкость без нерастворимых примесей	2	4	Обладает наркотическим действием, вызывает сухость кожи, пары раздражают слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей.

* ПДК – предельно-допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны мг/м³

* Классы опасности:

- 1 класс опасности – чрезвычайно опасные
- 2 класс опасности – высоко опасные
- 3 класс опасности – умеренно опасные
- 4 класс опасности – малоопасные

Основные элементы производственного процесса на рабочем месте представлены в таблице 4.2.2 ниже.

Таблица 4.2.2 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы при выполнении работ на рабочем месте

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Приготовление реакционных смесей	Проведение синтеза на ротаторном испарителе	Результаты аналитического контроля	
1. Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	<p>Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны приведены в ГН 2.2.5.1313–03. ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.4.011–89 ССБТ. Средства защиты работающих. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. ГОСТ 12.1.019 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты. Федеральный Закон Российской Федерации от 22 июля 2008 г. N 123-ФЗ "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.</p>
2. Превышение уровня шума	-	-	-	
3. Отсутствие или недостаток естественного света	-	-	-	
4. Недостаточная освещенность рабочей зоны			+	
5. Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека	+	+	+	
6. Химические вещества	+	+	+	

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

4.2.2.1 Отклонение от показателей микроклимата

Во время работы в научно-исследовательской лаборатории трудящийся находится под влиянием микроклимата внутренней среды помещения в соответствии с основными показателями воздуха:

- температура (t) – 19-21⁰С;
- относительная влажность – 60 - 64%;
- скорость движения воздуха (v) – 0,2 м/с.

Данные показатели соответствуют оптимальным условиям. Также, согласно [53] удовлетворяют требованиям для категории 2а.

Для поддержания оптимальных параметров микроклимата в лаборатории на постоянной основе устанавливается вентиляционная система, подающая чистый воздух в рабочую зону и выводящая загрязненный. Помимо этого, устанавливается локальная вентиляция/вытяжная (загрязненный воздух выводится с помощью вентиляторов), собственно, для этого применяется вытяжной шкаф, где проводится исследовательская работа.

Освещение

Для работы в лаборатории наиболее предпочтителен комбинированный тип освещения. В рабочей зоне должны присутствовать как естественное, так и искусственное виды освещения, чтобы не вызывать перенапряжение глаз трудящихся и увеличить производительность труда. В соответствии с [54] для работы в лаборатории рекомендуется значение освещенности в пределах 400 лк на рабочих столах от общего освещения. В производственных помещениях оба вида освещения необходимо контролировать с помощью люксметра каждый год.

В помещениях с химически активной средой рекомендуется использовать светильники с корпусами из пластмассы и фарфора с

отражателями, покрытыми силикатной эмалью, или светильники, специально предназначенные для этих условий [55].

Расчет искусственного освещения

В помещении лаборатории источниками искусственного освещения являются открытые двухламповые (ОД) люминесцентные лампы с мощностью 2х40 Вт, предназначенные для помещений с хорошим отражением потолка и стен; допускаются при умеренной запыленности и влажности.

Для расчета искусственного освещения необходимо знать размеры помещения: **H** – высота помещения, 4,5 м.; **a/A** – длина, 22 м.; **b/B** – ширина, 12 м. Высота рабочей поверхности в лаборатории **h_{рп}** = 0,8 м. Согласно [43] значение нормируемой освещенности для средней точности IV разряда составляет 300 лк (**E_н**). А также в соответствии с [43]: коэффициент отражения стен **R_с** = 50 %, потолка **R_п** = 70 %, поскольку потолок в помещении лаборатории свежей побелки, стены побелены в светло-кремовый цвет с окнами без штор. Коэффициент запаса **K_з**=1,5, коэффициент неравномерности **Z** = 1,1.

Рассчитываем систему общего люминесцентного освещения. Так как светильники в лаборатории относятся к открытым двухламповым, то **λ** = 1,4.

Приняв **h_с** (расстояние светильника от перекрытия) = 0,5 м, получаем **h** (высота светильника над рабочей поверхностью) = 4,5 – 0,5 – 0,8 = 3,2 м.

L (расстояние между соседними светильниками или рядами) = 1,4 · 3,2 = 4,5 м; **L/3** (потому что светильники расположены в 3 ряда) = 1,5 м.

В каждом ряду установлено по 10 светильников типа ОД мощностью 40 Вт (с длиной 1,654 м), при этом расстояние между светильниками в ряду равно 50 см. План помещения и размещения в нем светильников изображён на рисунке 5.2.2.1.

Учитывая, что в каждом светильнике установлено 2 лампы, общее число ламп в помещении **N** = 60. Находим индекс помещения по формуле:

$$i = S/h * (A + B)$$

, где S – площадь помещения (192 м^2), остальные величины известны и были представлены ранее. Следовательно,

$$i = 264 / 3,2 * 34 = 2,4$$

Исходя из результата, по таблице, приведённой в [43], определяем коэффициент использования светового потока: $\eta = 0,64$.

Зная все необходимые значения рассчитываем световой поток лампы по следующей формуле:

$$\Phi = \frac{E_n * S * K_z * Z}{N * \eta} = \frac{300 * 264 * 1,5 * 1,1}{60 * 0,64} = 3403 \text{ лм.}$$

Определяем потребный световой поток ламп в каждом из рядов: по таблице, приведённой в [43] выбираем ближайшую стандартную лампу – ЛТБ 40 Вт с потоком 2850 лм. Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{\text{л. стандарт.}} - \Phi_{\text{л. расч.}}}{\Phi_{\text{л. стандарт.}}} * 100\% \leq +20\%$$

$$-10\% \leq \frac{2850 - 3403}{2850} * 100\% \leq +20\%$$

$$-10\% \leq 19,4\% \leq +20\%$$

Определяем электрическую мощность осветительной установки: $P = 60 * 40 = 2400 \text{ Вт.}$

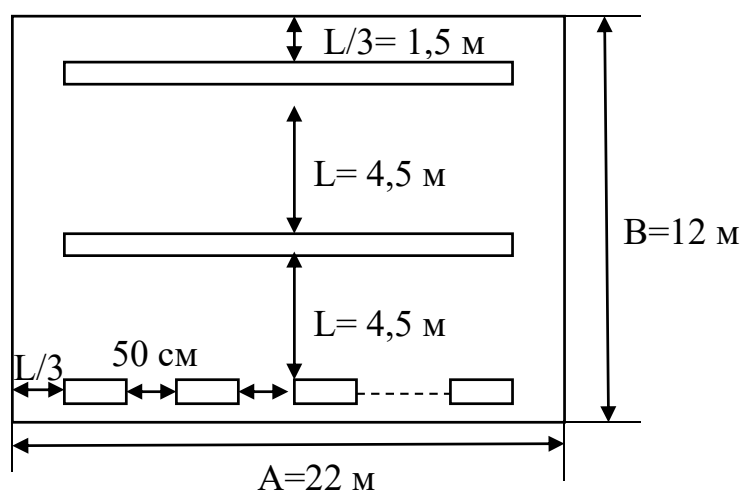


Рисунок 5.2.2.1 – План помещения и размещения в нём светильников

Зная все значения помещения (длина, ширина и т.д.), типы светильников для нормированного искусственного освещения и

коэффициенты отражения стен и потолка, рассчитав световой поток, индекс помещения мы пришли к выводу, что освещение данного лабораторного помещения соответствует необходимым нормам и пригодно для проведения научно-исследовательских экспериментов без вреда здоровью трудящихся.

4.2.2.2 Повышенный уровень шума

Оценку уровня шума на рабочих зонах проводят для соотнесения с установленными требованиями санитарных норм, для оценки шума от оборудования, с той целью, чтобы бороться с шумом. Чтобы оценить шум используют частотный спектр измеренного уровня звукового давления, выражающийся в децибелах (дБ) в активных полосах частот, который затем сравнивается с предельным спектром. Согласно [56,57], уровень шума не должен быть в пределах установленных требований. Согласно [58] адекватные параметры шума составляют 80 дБ.

Предельно допустимый уровень (ПДУ) шума - это уровень фактора, который при ежедневной работе не более 40 часов не должен вызывать отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы. Также, соблюдение ПДУ шума не исключает нарушение здоровья у сверхчувствительных лиц.

4.2.2.3 Электробезопасность

Электрооборудование должно быть устойчивым к условиям окружающей среды либо должно быть защищено от воздействий. Поскольку, например, сырость, жидкости, высокая температура окружающего воздуха увеличивают риск поражения током человека. Вдобавок, факторами возможного поражения током могут быть токопроводящие полы, а также близлежащих к электроприборам металлических заземлённых предметов, поскольку прикосновение человека и к этим предметам, и к оборудованию под напряжением может вызвать заряд электрического тока и пройти через тело человека. Лаборатория относится к особо опасным помещениям из-за химически активной среды (постоянное содержание агрессивных газов, паров, жидкостей, разрушающе влияющих на изоляцию электроприборов и

их токоведущих частей), и одновременно двух или более условий повышенной опасности [59]. Чтобы предотвратить жизненно опасные ситуации из-за воздействия электрического тока, необходимо соблюдать правила защиты от поражения током согласно [60]. Также в связи с данной угрозой, электрооборудование в лаборатории должно иметь защитное заземление [61].

Напряжения прикосновения и токи, воздействующие на человека при нормальных условиях электроустановки не должны превышать: при переменном токе (50 Гц) <2 Ом и 0.3 Ам; при переменном (400 Гц) <3 Ом и 0.4 Ам; при постоянном <8 Ом и 1 Ам согласно [62].

Лабораторное помещение относят к 1-ому классу в соответствии с опасностью поражения электрическим током, либо наоборот, но без требующихся условий, создающих угрозу жизни человека [61].

4.2.2.4 Пожарная безопасность

Помещения рабочей зоны должны соответствовать требованиям пожарной безопасности и быть оснащенными средствами пожаротушения [63,64].

Категория лабораторного помещения – П2 относительно степени пожароопасности из-за выделения пыли и волокон во взвешенном состоянии. Логично, риск возникновения пожаров и взрывов в помещении напрямую зависит от количества имеющихся материалов/веществ и их свойств, от особенностей конструкций и условий работы оборудования, а также от наличия очагов, вызывающих быстрое возгорание. Научные исследования проводились в лаборатории Научного Парка НИ ТПУ и помещение соответствует всем установленным мерам согласно нормативным документам для ликвидации возникновения пожаров. Также для предотвращения пожара в помещении лаборатории выходы специально не загромождаются, а также проход между лабораторными столами свободен. Также все сотрудники ознакомлены с инструкцией и планом эвакуации, так

как прохождение инструктажа по технике безопасности является обязательным.

Для тушения пожаров, если они возникли, в лаборатории всегда имеются следующие средства:

- ручной пенный огнетушитель ОХП-10 (предназначен для тушения пожаров твердых горючих материалов, ЛВЖ)
- ручной воздушно-пенный огнетушитель ОВП-10 (предназначен для тушения многих веществ/материалов, кроме щелочных металлов и веществ, горящих без доступа воздуха, а также электроприборов под напряжением)
- асбестовое одеяло (используется для тушения обесточенных электропроводов, горячей одежды)
- песок (для тушения обесточенных горящих проводов на горизонтальной поверхности).

Алгоритм использования огнетушителей: поднести огнетушитель к источнику пожара на дистанции не менее 1 метра, при помощи иглы/гвоздя прочистить спрыск, рычаг повернуть до отказа до 180°, перевернуть огнетушитель вверх дном и направить струю на огонь.

4.3 Охрана окружающей среды

Молочная и гликолевая кислоты не оказывают негативного влияния на окружающую среду, тогда как другие вещества (см. пункт 5.3.1), к примеру, этиленгликоль, хлороформ, метанол наоборот оказывают пагубное воздействие.

Также, как уже упоминалось, рабочие зоны в лабораториях должны быть оснащены вентиляционными установками для подачи чистого воздуха и вывода загрязненного. Химическое загрязнение окружающей среды – это изменение естественных химических свойств среды, в результате которого происходит превышение норм концентраций веществ в воздухе [65].

Так, загрязнение атмосферы влияет на человека и окружающую среду по-разному, но самое страшное это летальный исход. Например, серьезные

проблемы может вызвать пыль, в составе которой содержится диоксид кремния, поскольку может возникнуть силикоз (тяжелое заболевание легких).

Потребление воды важно на химическом предприятии, поскольку она используется в быту (мытьё химической посуды) и для производства многих важнейших соединений (кислоты, щелочи, спирты и т.д.). Однако именно последние являются важнейшими загрязнителями водных субъектов.

Органический и неорганический сливы утилизируются в определённо назначенные места.

Вода, применяемая для мытья грязной химической посуды всё же, частично остаётся в водоёмах, в качестве очень загрязнённых сточных вод, что ведёт к трудностям процессов самоочищения водоёмов и подавляет жизнедеятельность водных организмов.

4.4 Безопасность жизнедеятельности в чрезвычайных ситуациях

Ключевой фактор соблюдения безопасности жизнедеятельности — это всегда быть наготове к всевозможным чрезвычайным ситуациям (ЧС).

В соответствии с ГОСТ Р22.0.02-94 ЧС представляет собой состояние, при котором возникает угроза жизни и наносится имуществу населения в результате появления очага ЧС на объекте, или на конкретной территории.

ЧС по причинам возникновения классифицируют следующим образом:

1. Стихийные бедствия (разрушительные явления природного характера, например, землетрясения, оползни, цунами, ураганы и т.д.)
2. Техногенные аварии (например, производственные аварии, правил эксплуатации оборудования, несоблюдение правил техники безопасности на предприятии, нарушение технологических процессов)
3. Социально-политические конфликты (например, межнациональные разногласия, применение оружий массового поражения террористическими группировками) [66].

В случае производственной аварии в помещении лаборатории необходимо эвакуировать трудящихся, так как может начаться возгорание и

ПДК химических веществ в воздухе может подняться. При возгорании нужно предотвратить распространение пожара/ядовитых химических веществ и обесточить лабораторию. Нужно вызвать специальные службы и оказать первую помощь нуждающимся. При этом персоналу необходимо обезопасить себя средствами индивидуальной и коллективной защиты. После ликвидации чрезвычайной ситуации помещение должно быть проветрено для выведения загрязненного воздуха.

5 Финансовый менеджмент

Для анализа потребителей результатов научного исследования нужно взять во внимание целевой рынок и провести сегментирование.

Под целевым рынком подразумеваются именно те сегменты рынка, где будут в итоге продаваться продукты разработки. А сегмент рынка представляет собой определённую часть рынка, группы потребителей с определёнными общими признаками.

Сегментирование рынка — это деление покупателей на группы, каждой из которых может потребоваться конкретный товар либо услуга. Сегментирование рынка потребителей бывает следующих типов: географический, демографический, поведенческий и т.д.

Логично выбрать два наиболее значимых критериев для построения карты сегментирования рынка (см. Таблица 5.1): отрасль компании и её величину.

Таблица 5.1 – Сегментирование рынка сополимеров

		Отрасль компании		
		Имплантаты	Микросферы	Доставка лекарств
Размер	Крупные			
	Средние			
	Мелкие			

	AstraZeneca UK Ltd		Astellas		Cilag Ag		INION		Direct		PURAC
--	--------------------	--	----------	--	----------	--	-------	--	--------	--	-------

Сополимеры на основе молочной кислоты в основном используются в медицине в качестве материалов для создания имплантатов, микросфер,

средств доставки лекарств. Поэтому были выбраны наиболее популярные компании-производители. Так, например, компания AstraZeneca UK Ltd и Astellas производят противоопухолевые препараты Zoladex и Eligard, соответственно. Наиболее популярным средством доставки лекарств является Purasorb компании PURAC.

5.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения. Данный анализ рассчитывается по следующей формуле 5.1.1:

$$K = \sum B_i \times \text{Б}_i, \quad (5.1.1)$$

где K – это конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

Б_i – балл i -го показателя.

В таблице 5.1.1 приведены данные необходимые для анализа ресурсоэффективности относительно технических и экономических критериев оценивания.

Таблица 5.1.1 - Основные производители сополимеров

Производитель	Страна	Полимер
НИ ТПУ	Россия	Сополимер на основе молочной кислоты ($\text{Б}_{\phi 1}$)
AstraZeneca UK Ltd	Великобритания	Сополимер на основе молочной кислоты ($\text{Б}_{\kappa 1}$)
PURAC	Нидерланды	Сополимер на основе молочной кислоты ($\text{Б}_{\kappa 2}$)

Анализ также необходимо отобразить как оценочную карту.

Таблица 5.1.2 – Оценочная карта

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		$\text{Б}_{\phi 1}$	$\text{Б}_{\kappa 1}$	$\text{Б}_{\kappa 2}$	$\text{К}_{\phi 1}$	$\text{К}_{\kappa 1}$	$\text{К}_{\kappa 2}$

Продолжение таблицы 5.1.2.

1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1 Молекулярная масса	0,20	5	4	5	1	0,8	1
2 Биосовместимость с организмом	0,15	5	5	4	0,75	0,75	0,60
3 Удобство в эксплуатации согласно требованиям потребителей	0,06	4	4	5	0,24	0,24	0,30
4 Безопасность	0,08	5	5	5	0,40	0,40	0,40
5 Устойчивость к внешним факторам	0,06	5	5	5	0,30	0,30	0,30
6 Прочность	0,06	5	4	4	0,30	0,24	0,24
Экономические критерии оценки ресурсоэффективности							
1 Конкурентоспособность продукта	0,08	5	5	4	0,40	0,40	0,32
2 Уровень проникновения на рынок	0,06	4	5	5	0,24	0,30	0,30
3 Цена	0,10	5	3	4	0,50	0,30	0,40
4 Предполагаемый срок эксплуатации	0,15	5	5	4	0,75	0,75	0,60
Итого:	1	48	45	41	3,88	3,68	3,46

Для сравнения критериев ресурсоэффективности с данной разработкой и построения оценочной карты были выбраны две наиболее крупные компании-производители. В оценочной карте они указаны как Б_{ф1}, Б_{к1}, Б_{к2}, соответственно. Шкала баллов 5-балльная. Главными техническими критериями разработки прежде всего являются ее безопасность, молекулярная масса сополимера, биосовместимость с организмом, так как разработка находит большое применение в медицине. Главными экономическими критериями прежде всего являются цена и срок эксплуатации, а также уровень проникновения на рынок и его конкурентоспособность. Невысокая стоимость материалов для разработки является преимуществом для возможного продвижения на рынок.

5.2 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности), Threats (угрозы) представляет собой

комплексный анализ научно-исследовательского проекта. Его применяют для исследования внутренней и внешней сред проекта. Проводится в несколько этапов и его необходимо отобразить в виде таблицы.

Таблица 5.2.1 – Матрица SWOT

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Экологичность производства С2. Квалифицированный персонал для проведения исследований С3. Финансирование С4. Низкая цена по сравнению с другими производителями С5. Наличие необходимого оборудования	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл.1. Энергоёмкий процесс (долгое время синтеза) Сл.2. Низкая мощность производства
Возможности: В1. Использование инновационной структуры НИ ТПУ В2. Спрос на продукт	С1. У данного продукта большой шанс внедрения его в отечественный рынок, благодаря его свойствам (хорошая биосовместимость, высокая молекулярная масса, устойчивость к внешним факторам, прочность). А также из-за низкой стоимости исходных материалов.	Сл.1. Сложность внедрения на отечественный рынок возникает из-за того, что в России нет производственных площадок для разработки данного продукта. Сл.2. Методика не изучена полностью.

Продолжение таблицы 5.2.1.

<p>Угрозы: У1. Отсутствие потребности продукта У2. Введение иных государственных требований к сертификации продукта У3. Неблаговременное финансирование исследования со стороны государства У4. Ограничения на экспорт продукта</p>	<p>С1. Разработка продукта по данной методике позволит получить качественный продукт в соответствии со всеми параметрами. С2. Согласно С1, возможность увеличения прибыли на отечественном рынке, тем самым уменьшение зависимости от зарубежных рынков.</p>	<p>Сл.1. Недостаточная заинтересованность продуктом со стороны потребителя. Сл.2. В связи с отсутствием заинтересованности – проблема развития разработки в России. Сл.3. Недостаточная прибыль</p>
--	---	---

5.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Данная разработка находится только на стадии синтеза и исследования, корректировки методики до нахождения наилучшей. Соответственно до внедрения на рынок ещё очень много времени. Однако уже на данном этапе можно оценить готовность исследовательского проекта к коммерциализации. Для этого нужно провести оценку степени проработанности проекта с точки зрения коммерциализации, навыки разработчика проекта согласно приведённым показателям (см. Таблица 5.3.1).

Для проведения анализа необходимо оценить степень проработанности проекта по 5-балльной шкале с указанием смысловых характеристик:

- 1 балл – не проработанность проекта
- 2 балла – слабая проработанность проекта
- 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен
- 4 балла – выполнено качественно
- 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта

Оценка уровня имеющихся знаний у разработчика:

- 1 балл – не знаком или мало знаю
- 2 балла – в объеме теоретических знаний
- 3 балла – знаю теорию и практические примеры применения

- 4 балла – знаю теорию и самостоятельно выполняю
- 5 баллов – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле 5.3.1:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i \quad (5.3.1)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению; B_i – балл по i -му показателю.

Таблица 5.3.1 – Оценка степени готовности к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	Определён имеющийся научно-технический задел	4	4
2	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	4
3	Определены отрасли и технологии (товары и услуги) для предложения на рынке	3	3
4	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	3	3
5	Определены авторы и охрана их прав	3	3
6	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	3	4
7	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	4
8	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработка	3	2
9	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	4	2
10	Разработана стратегия реализации научной разработки	3	3

Продолжение таблицы 5.3.1.

11	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	4	3
12	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	4	3
13	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации	4	3
14	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	4
15	Проработан механизм реализации научного проекта	5	4
	Итого:	55	49

По итогам оценки суммарное количество баллов составило: 55 баллов (степень проработанности проекта) и 49 баллов (уровень имеющихся знаний у разработчика). Эти числа говорят о том, что перспективность проекта выше среднего.

5.4 Методы коммерциализации научно-технического исследования

Методами коммерциализации разработки были выбраны: торговля патентными лицензиями, инжиниринг, передача интеллектуальной собственности в уставной капитал предприятия, организация совместного предприятия (объединение двух или более лиц для организации предприятия). Эти методы могут дать возможность внедрения научной разработки на рынок. Так, передача интеллектуальной собственности и торговля патентными лицензиями дает разрешение на применение методики исследования другими лицами и предприятиями. Инжиниринг предоставляет комплекс услуг, связанных с внедрением разработки на рынок. Соответственно, инжиниринг напрямую связан с организацией совместного предприятия, так как в этом случае необходимо воспользоваться услугами проектирования/строительства, приведения оборудования в эксплуатацию и т.д.

5.5 Инициация проекта

5.5.1 Цели и результаты 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. Данная информация закрепляется в Уставе проекта. **Устав проекта** документирует бизнес потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

Под заинтересованными сторонами проекта понимаются лица или организации, которые активно участвуют в проекте или интересы которых могут быть затронуты как положительно, так и отрицательно в ходе исполнения или в результате завершения проекта (см. Таблица 5.5.1.1).

Таблица 5.5.1.1 – Заинтересованные стороны научной разработки

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Российские производители Фармацевтические компании и медицинские учреждения	Производство сополимеров на основе молочной кислоты в качестве исходного материала, соответствующих требованиям разработки имплантатов.
НИИ (научно-исследовательские институты)	Синтез исходных материалов для создания биоразлагаемых изделий в соответствии с ожиданиями потребителей.

Также необходимо предоставить информацию об иерархии целей проекта и критериях их достижения (см. Таблица 5.5.1.2).

Таблица 5.5.1.2 – Цели и результат проекта

Цели проекта:	Получение сополимеров на основе молочной кислоты
Ожидаемые результаты проекта:	Внедрение на отечественный рынок для разработки биodeградируемых медицинских изделий
Критерии приемки результата проекта:	Вменяемые результаты, соответствующие стандартам качества научных исследований
Требования к результату проекта:	Требование
	Стандартизация и качество готовой продукции

5.5.2 Организационная структура проекта

Здесь приводится информация об участниках научного исследования, их роли в данной научной разработке и выполняемые ими функции (см. Таблица 5.5.2.1).

Таблица 5.5.2.1 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, часы
1	Новиков Виктор Тимофеевич, к.х.н., доцент ИШХБМТ НИ ТПУ, научный руководитель	Отвечает за реализацию проекта	Координирует деятельность участников проекта	576
2	Доржеева Булгита Максимовна, магистрант ИШХБМТ НИ ТПУ	Исполнение проекта	Выполнение отдельных работ по проекту	1116
Итого:				1692

5.5.3 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 (см. Таблица 5.5.3.1).

Таблица 5.5.3.1 – Ограничения проекта

Факторы	Ограничения/допущения
1 Бюджет проекта	—

Продолжение таблицы 5.5.3.1.

2 Источник финансирования	—
3 Сроки проекта:	01.09.2018 – 06.06.2020
3.1 Дата утверждения плана управления проектом	04.10.2018
3.2 Дата завершения проекта	31.05.2020

5.6 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.

5.6.1 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта (см. Таблица 5.6.1.1).

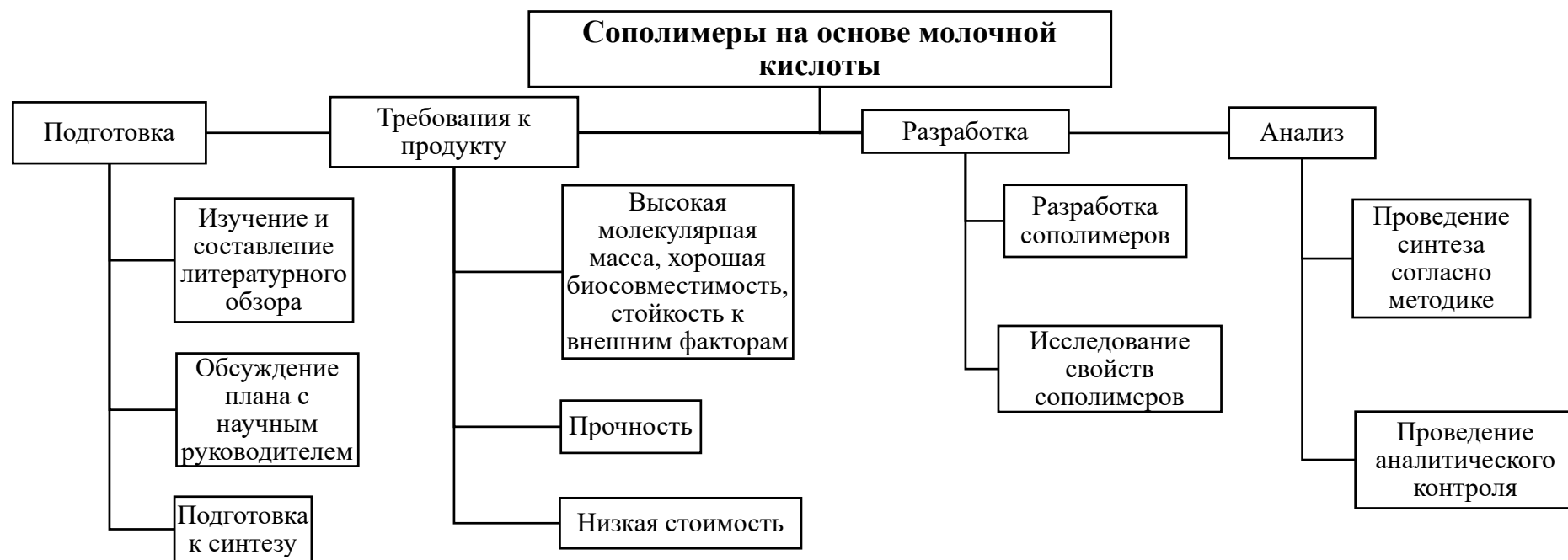


Таблица 5.6.1.1 – Иерархическая структура работ

5.6.2 Контрольные события проекта

Ключевые даты проекта и результаты, полученные в эти даты указаны в таблице 5.6.2.1 ниже.

Таблица 5.6.2.1 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
3	Синтез сополимеров на основе молочной кислоты	04.10.18	
4	Получение олигомеров кислот	31.10.18 12.12.19	Результаты хроматографии, ИК-спектроскопии
5	Получение сополимеров	13.02.20	Результаты хроматографии, ПМР-спектроскопии
6	Отбор проб для установления и подтверждения структуры полимера	15.12.18 16.12.19 13.02.20 20.02.20	Испытания аналитического контроля
7	Измерение молекулярной массы		
8	Формование	12.05.20	Готовый продукт

5.6.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта построен календарный (см. Таблица 5.6.3.1) и сетевой графики проекта. Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм, 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 (см. Таблица 5.6.3.2). График строится в виде разбивки по месяцам за период времени выполнения научного исследования. Работы на графике выделены различной штриховкой в зависимости от исполнителей, ответственных за работу.

Таблица 5.6.3.1 – Календарный план проекта

№ п/п	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
-------	----------	-------------------	-------------------	----------------------	-------------------

Продолжение таблицы 5.6.3.1.

1	Получение задания	1	29.09.19	30.09.19	Новиков В.Т. Доржеева Б.М.
2	Проведение литературного и патентного обзора	90	01.10.19	29.12.19	Доржеева Б.М.
3	Получение сополимеров на основе молочной кислоты	78	30.09.19	18.12.19	Доржеева Б.М.
4	Отбор проб полученных сополимеров для анализа структуры	3	16.12.19	19.12.19	Доржеева Б.М.
5	Измерение молекулярной массы	1	18.11.19	19.11.19	Доржеева Б.М.
6	Постановка целей	5	20.01.20	24.01.20	Новиков В.Т. Доржеева Б.М.
7	Усовершен- ствование методики	1	22.01.20	23.01.20	Новиков В.Т. Доржеева Б.М.
8	Получение сополимеров ПЛГА	52	23.01.20	16.03.20	Доржеева Б.М.
9	Измерение молекулярной массы	2	16.02.20	18.02.20	Доржеева Б.М.
10	Проведение структурного анализа ПМР для установления и подтверждения структуры полимера	13	13.02.20	26.02.20	Доржеева Б.М.
11	Интерпретация спектров и необходимые расчеты	4	27.02.20	01.03.20	Доржеева Б.М.

Продолжение таблицы 5.6.3.1.

12	Обсуждение результатов	7	10.03.20	17.03.20	Новиков В.Т. Доржеева Б.М.
13	Оформление	14	01.03.20	15.03.20	Доржеева Б.М.
14	Подготовка презентации и раздаточного материала для комиссии	6	31.05.20	05.06.20	Доржеева Б.М.

Таблица 5.6.3.2 – Календарный план-график проведения НИОКР по теме «Синтез сополимеров на основе молочной кислоты»

Код ра- боты	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал, дн.	Продолжительность выполнения работ																													
				Сент.			Окт.			Нояб.			Дек.			Янв.			Фев.			Март			Апр.			Май			Июнь		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
1	Получение задания	Руководитель Магистрант	1																														
2	Проведение литературного и патентного обзора	Магистрант	90																														
3	Эксперимен- тальная часть	Магистрант	130																														
4	Результаты и обсуждение	Руководитель Магистрант	30																														
5	Оформление проекта	Магистрант	17																														
6	Подготовка презентации и раздаточного материала	Магистрант	6																														

		Руководитель		Магистрант
--	--	--------------	--	------------

5.7 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. Все затраты группируются по статьям (см. Таблица 5.7.8).

Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам (см. Таблица 5.7.1). 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). В таблице 5.7.2 указаны затраты, связанные с оборудованием.

Таблица 5.7.1 – Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Марка, размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
L-молочная кислота 80%	PURAC	1 л	6333.2	6333.2
Окись цинка	Химпоток	4 г	475	1,9
Гликолевая кислота 70%	Merck	0,3 л	3229.1	968.73
Силикагель	Sorbis-group	20 г	4429.1	1328.73
Хлороформ	Экос-1	1 л	364.50	364.50
Метанол	Бобровский Экспериментальный завод	0,2 л	45	0,9
Этанол	Строительное снабжение	0,2 л	275	5.5
Лабораторная химическая посуда - колбы мерные на 50 и 100 см ³	ГОСТ 1770-74	15	200	3000
Всего за материалы:				12003.46
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				480.138
Итого по статье C_m				12483.59

Таблица 5.7.2 – Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

№ п / п	Наименование оборудования	Количество единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.	Норма амортизации, %	Амортизация за период выполнения проекта
1	Роторный испаритель Heidolph	2	257664	-	20	14118,57
2	Вакуумный насос Vacuubrand	2	474595.94	-	20	26005,25
3	Газовый баллон (аргон)	1	6200	6200	-	6200
Итого:						46324

Основная заработная плата работников (см. Таблица 5.7.5), непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

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

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

$Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата.

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

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_{\text{раб}},$$

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

$T_{\text{р}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

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

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (см. Таблица 5.7.4).

Таблица 5.7.3 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней:		
- выходные дни	40	40
- праздничные дни	15	15
Потери рабочего времени:		
- отпуск	56	30
- невыходы по болезни	5	11
Действительный годовой фонд рабочего времени	249	269

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_b * k_p$$

где Z_b – базовый оклад, руб.; k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Таблица 5.7.4 – Основная заработная плата

Исполнители	Z_b , руб.	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн.}$, руб	Тр., раб. дни	$Z_{осн.}$, руб
Руководитель	49150	1,3	63895	2874	21	60354
Инженер	12130	1,3	15769	656,5	142	93223

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

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн}$$

где $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{доп}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$Z_{осн}$ – основная заработная плата, руб.

Таблица 5.7.5 – Расчет основной зарплаты

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата	60354	93223
Дополнительная зарплата	7242,5	11186,8
Зарплата исполнителя	-	-
Итого по статье $C_{\text{сп}}$	67596,5	104409,8

Отчисления на социальные нужды составляют 30,2 % от основной зарплаты.

Таблица 5.7.6 – Расчет отчислений на социальные нужды

	Заработная плата, руб.	Социальные отчисления, руб.
Руководитель	60354	18226,9
Инженер	93223	28153,4
Итого:		46380,3

Целесообразно посчитать энергозатраты процесса для дальнейшего сравнения с аналогами разработки (см. Таблица 5.7.7).

Таблица 5.7.7 – Расчет энергозатрат

Наименование оборудования	Мощность, кВт	Время, ч	Энергозатраты за период выполнения работы	Затраты на энергию за период выполнения работы, руб. (2,45 руб./кВт)
Роторный испаритель "Heidolph"	0,295	210,5	62,01	152,14
Вакуумный насос Vacuubrand	2	210,5	421	1031,45
Итого:				1183,59

Таблица 5.7.8 – Группировка затрат по статьям

Вид статьи	Сумма затрат, руб.
Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	18683,59
Амортизационный отчисления	46324
Основная заработная плата	153577

Продолжение таблицы 5.7.8.

Дополнительная заработная плата	18429,3
Отчисления на социальные нужды	46380,3
Научные и производственные командировки	-
Оплата работ выполняемых сторонними организациями и предприятиями	-
Прочие прямые расходы	-
Затраты на энергию за период выполнения проекта	1183,59
Накладные расходы	27572,32
ИТОГО:	309150

5.8 Организационная структура проекта

В практике используется несколько базовых вариантов организационных структур: функциональная, проектная, матричная. Наиболее подходящим является проектная (см. Рисунок 5.8.1).

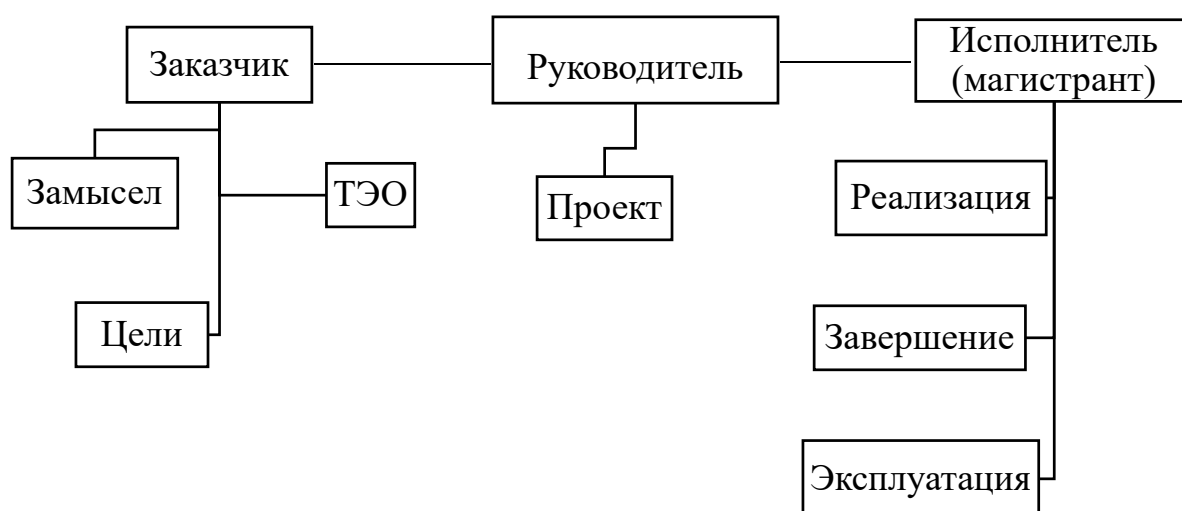


Рисунок 5.8.1 – Проектная структура проекта

5.9 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности (см. Таблица 5.9.1).

Таблица 5.9.1 –Матрица ответственности

Этапы	Научный руководитель	Магистрант
Получение задания	О, И, У, С	И
Проведение литературного и патентного обзора	У	О, И
Экспериментальная часть	У, С	О, И

Продолжение таблицы 5.9.1.

Результаты и обсуждение	У, С	О, И
Оформление	У	О, И
Подготовка презентации и раздаточного материала	У	О, И

Классификация ответственности по степени участия:

Ответственный (О) – лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход.

Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта.

Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение).

Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

5.10 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта (см. Таблица 5.10.1).

Таблица 5.10.1 – План управления коммуникациями

№ п/п	Какая информация передается	Кто передаёт информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1	Статус проекта	Руководитель	Исполнителю	Ежемесячно (конец периода)
2	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Исполнитель	Участникам проекта	Еженедельно (конец недели)
3	Документы и информация по проекту	Исполнитель	Руководителю	Ежемесячно (конец периода)
4	О выполнении контрольной точки	Исполнитель	Руководителю	Ежемесячно (конец периода)

5.11 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 (см. Таблица 5.11.1).

Таблица 5.11.1 – Реестр рисков

№ п/п	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска*	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Организационный	Финансирование	2	1	Низкий	Заявки на гранты, консультации у специалистов для нахождения подходящих инвесторов	Изначально неверный расчет бюджета, его сокращение
2	Внешний	Заказчик, рынок	3	4	Высокий	Поддержание актуальности разработки, усовершенствование применяемых методик	Отсутствие потребности, производственных установок, интереса

Продолжение таблицы 5.11.1.

3	Тех-ни-чес-кий	Техноло-гия, эффектив-ность и надёж-ность	3	4	Сред-ний	Контроль процесса	Проблемы с установ-кой, невни-матель-ность исполни-теля
---	----------------	---	---	---	----------	-------------------	---

5.12 План управления контрактами и поставками

Этот план формируется в случае необходимости заключения контрактов для осуществления поставок или работ по проекту (см. Таблица 5.12.1 и Таблица 5.12.2).

Таблица 5.12.1 – Требования к объектам контрактов

№	Объект контракта (продукт/услуга)	Требования к продукту/услуге	Требования к срокам поставки	Требования к поставщику /подрядчику
1	Синтез сополимеров на основе молочной кислоты согласно методике	Качество готового продукта, медицинская чистота, поиск наилучших параметров синтеза	Предоставление в установленные сроки	Необходимые указания, обратная связь

Таблица 5.12.2 – План закупок проекта

№	Закупаемые материалы/услуги	Количество	Поставщик
1	Роторный испаритель Heidolph	2	НИ ТПУ
2	Вакуумный насос	2	НИ ТПУ
3	Весы аналитические	1	НИ ТПУ
4	Газовый баллон (аргон)	1	НИ ТПУ
5	Лабораторная химическая посуда - колбы мерные на 50 и 100 см ³	15	НИ ТПУ
6	L-молочная кислота 80%	1 л	НИ ТПУ
7	Хлороформ	1 л	НИ ТПУ

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

Эффективность научного ресурсосберегающего проекта включает в себя социальную эффективность, экономическую и бюджетную эффективность. Показатели общественной эффективности учитывают социально-экономические последствия осуществления инвестиционного проекта как для общества в целом, в том числе непосредственные результаты и затраты проекта, так и затраты, и результаты в смежных секторах экономики, экологические, социальные и иные внеэкономические эффекты.

Показатели экономической эффективности проекта учитывают финансовые последствия его осуществления для предприятия, реализующего данный проект. В этом случае показатели эффективности проекта в целом характеризуют с экономической точки зрения технические, технологические и организационные проектные решения.

Бюджетная эффективность характеризуется участием государства в проекте с точки зрения расходов и доходов бюджетов всех уровней. Кроме вышеперечисленных видов эффективности можно выделить ресурсный эффект (характеризуется показателями, отражающими влияние инновации на объем производства и потребления того или иного вида ресурса), научно-технический (оценивается показателями новизны и полезности) и др.

5.13.1 Оценка сравнительной 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. В таблице 5.13.1.1 представлена группировка затрат по статьям аналогов разработки.

Таблица 5.13.1.1 – Группировка затрат по статьям аналогов разработки

Наименование	Сумма, рубли		
	Разработка	Аналог 1	Аналог 2
Затраты на сырье, материалы	18683,59	18683,59	18683,59

Продолжение таблицы 5.13.1.1.

Затраты на оборудование	295384	295384	295384
Затраты на основную зарплату исполнителям проекта	153577	153577	153577
Затраты на электроэнергию	1183,59	759,07	590,38
Отчисления на социальные нужды	46380,3	46380,3	46380,3
Итого:	515208,48	514783,96	514615,27

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}},$$

где I_{ϕ}^p - интегральный финансовый показатель разработки;

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

Φ_{\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).

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a,$$

$$I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p,$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;

a_i – весовой коэффициент i -го параметра;

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

n – число параметров сравнения.

Результаты расчетов приведены ниже в таблице 5.13.1.2.

Таблица 5.13.1.2 – Сравнительная оценка характеристик вариантов
исполнения проекта

ПО Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Способствует росту производительности труда пользователя	0,15	4	4	4
2. Удобство в эксплуатации	0,20	5	4	4
3. Надёжность	0,15	5	3	4
4. Достоверность	0,20	5	4	4
5. Энергосбережение	0,10	3	5	4
6. Воспроизводимость	0,20	5	5	5
Итого:	1	27	25	25

$$I_{\text{ТП}} = 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 + 5 \cdot 0,20 + 5 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,10 = 4,15$$

$$I_{\text{аналог1}} = 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 + 3 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,10 = 3,5$$

$$I_{\text{аналог2}} = 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,20 + 4 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,10 = 3,6$$

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:

$$I_{\text{финр}}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p},$$

$$I_{\text{финр}}^a = \frac{I_m^a}{I_{\phi}^a},$$

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

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a},$$

где \mathcal{E}_{cp} – сравнительная эффективность проекта; $I_{мэ}^p$ – интегральный показатель разработки; $I_{мэ}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога. Результаты представлены ниже в таблице 5.13.1.2.

Таблица 5.13.1.2 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	1	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,15	3,5	3,6
3	Интегральный показатель эффективности	4,15	3,5	3,6
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	-	1,18	1,15

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять и выбрать более эффективный вариант решения поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности [67].

Заключение

В ходе научно-исследовательской работы были выполнены поставленные задачи, а именно: разработки методик для получения сополимеров на основе молочной кислоты с гликолевой кислотой, а также с этиленгликолем с окисью цинка и силикагеля в качестве катализаторов. Параметры синтезов менялись для нахождения наилучшего варианта получения сополимеров молочной кислоты. Также по итогу синтезов были отобраны пробы сополимеров для аналитического контроля, а именно: для установления молекулярной массы образцов сополимеров методом гельпроникающей хроматографии и вискозиметрии, а также для установления и подтверждения структуры полученных веществ с помощью протонно-резонансной и инфракрасной спектроскопий.

Были рассмотрены вопросы социальной ответственности работы, а именно: производственная безопасность, анализ химических веществ, использованных в научном исследовании, расчёт искусственного освещения в лабораторном помещении, охрана окружающей среды и безопасность жизнедеятельности в чрезвычайных ситуациях.

Кроме того, было проведено технико-экономическое обоснование выбора данной тематики. Также было проведено сегментирование рынка биodeградируемых полимеров и проведен SWOT-анализ. Помимо этого, была построена иерархическая структура и календарный план-график работы и проведен расчет бюджета исследования.

Список использованных источников

1. В. В. Литвяк. Перспективы производства современных упаковочных материалов с применением биоразлагаемых полимерных композиций. Журнал Белорусского государственного университета. Экология №2. 2019. 84–94 стр.
2. Rosaria Ciriminna and Mario Pagliaro. Biodegradable and Compostable Plastics: A Critical Perspective on the Dawn of their Global Adoption. *ChemistryOpen* №9. 2020. 8–13 pp.
3. Кадырова А.Т., Хайруллин Р.З. Обзор современного рынка биоразлагаемых полимерных материалов. Научный альманах № 3-3(29). 2017. 394-397 стр.
4. K.J. Jem, B. Tan, The development and challenges of poly (lactic acid) and poly (glycolic acid), *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, <https://doi.org/10.1016/j.aiepr.2020.01.002>.
5. О. А. Иванова. Экономические меры стимулирования производства биоразлагаемой одноразовой посуды. Путеводитель предпринимателя Т. 13 № 1. 2020. 157-163 стр.
6. ГОСТ 24888-81 Пластмассы, полимеры и синтетические смолы. Химические наименования, термины и определения.
7. Зуев В.В., Успенская М.В., Олехнович А.О. Физика и химия полимеров. Учеб. пособие. – СПб.: СПбГУ ИТМО. 2010. 45 стр.
8. Стрепихеев А.А., Деревицкая В.А. Основы химии высокомолекулярных соединений. Изд. 3-е, пер. и доп. М., «Химия». 1976. 440 стр.
9. М.С. Аржаков А.Е. Жирнов А.А. Ефимова Б.А. Королев М.Б. Лачинов Е.А. Литманович Е.А. Лысенко Е.В. Черникова И.В. Чернов. Высокомолекулярные соединения. Бакинский филиал МГУ. 2011. 167 стр.
10. Дж. Оудиан. Основы химии полимеров. Издательство «Мир», Москва. 1974. 612 стр.

11. Семчиков Ю. Д. Высокомолекулярные соединения. Учеб. для вузов. М.: Издательский центр «Академия». 2003. 368 стр.
12. В.М. Сутягин, А.А. Ляпков. Общая химическая технология полимеров. Томск: Издательство Томского политехнического университета. 2010. 208 стр.
13. Б.Э. Геллер, А.А. Геллер, В.Г. Чиртулов. Практическое руководство по физикохимии волокнообразующих полимеров. М.: Химия. 1996. 216 стр.
14. Isabelle Vroman, Lan Tighzert. Biodegradable Polymers. Materials №2. 2009. 307-344 pp.
15. Ray Smith. Biodegradable polymers for industrial applications. Woodhead publishing limited. 2005. 517 p.
16. Luc Avérous, Eric Pollet. Biodegradable Polymers. Environmental Silicate Nano-Biocomposites. Chapter 2. 2012. 13-39 pp.
17. Э. Т. Крутько, Н. Р. Прокопчук, А. И. Глоба. Технология биоразлагаемых полимерных материалов. Минск: БГТУ. 2014. 105 с.
18. А.Г. Азизов, М.Д. Ибрагимова, Л.И. Алиева. Биоразлагаемые синтетические полимеры (обзор). Химия в интересах устойчивого развития №20. 2012. 385-393 стр.
19. Dana da Silva, Maya Kaduri, Maria Poley, Omer Adira, Nitzan Krinsky, Janna Shainsky-Roitman, Avi Schroeder. Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. Chemical engineering journal 340. 2018. 9-14 pp.
20. Konstantinos Avgoustakis. Polylactic-Co-Glycolic Acid (PLGA). // Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering, 2005. 11 p.
21. Kazunari Masutani and Yoshiharu Kimura. PLA Synthesis. From the Monomer to the Polymer, Chapter 1. Royal Society of Chemistry. 2014. 36 p.
22. Fatemeh Asghari, Mohammad Samiei, Khosro Adibkia, Abolfazl Akbarzadeh & Soodabeh Davaran. Biodegradable and biocompatible

- polymers for tissue engineering application: a review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2016. 9 p.
23. Bronwyn Laycock, Melissa Nikolic, John. M. Colwell, Emilie Gauthier, Peter Halley, Steven Bottle, Graeme George. *Lifetime prediction of biodegradable polymers*. Elsevier, 2017. 46 p.
 24. Muhammad Ayyoob, Xin Yang, Ho-Joon Park, Soo-young Park, Ji Heung Kim¹, Sung Woo Nam, and Young Jun Kim. *Fibers and Polymers*. 2019. 887-895 pp.
 25. Joana A.D. Sequeira, Ana C. Santos, João Serra, Francisco Veiga, António J. Ribeiro. *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs*. 2018, 375-402 pp.
 26. Ersen Göktürk, Hüseyin Erdal. *Biomedical applications of polyglycolic acid (PGA)*. *Sakarya university journal of science*. 2017. 8 p.
 27. М.А. Поздняков, Д.Н. Лыткина, Е. В. Зенкова, В. В. Ботвин. Синтез и идентификация лактида и гликолида. 2013. 421-423 стр.
 28. Sung-II Moon, Kenji Deguchi, Masatoshi Miyamoto and Yoshiharu Kimura. Japan, *PolymInt* № 53. 2004. 254–258 pp.
 29. Qinwei Gao, Ping Lan, Huili Shao, and Xuechao Hu. // *Polymer Journal* №11. 2002. 786—793 pp.
 30. Justin Hadar, Sarah Skidmore, John Garner, Haesun Park, Kinam Park, Yan Wang, Bin Qin, Xiaohui Jiang. // *Journal of Controlled Release* № 304. 2019. 75-89 pp.
 31. Благодатских И.В. Гельпроникающая хроматография полимеров: Москва. 2010. 9 с.
 32. Shalaby W. Shalaby, Karen J. L. Burg “Absorbable and Biodegradable polymers”. Published in the Taylor & Francis e-Library. 2005. 289 p.
 33. Cynthia D’Avila Carvalho Erbetta, Ricardo José Alves, Jarbas Magalhães Resende, Roberto Fernando de Souza Freitas, Ricardo Geraldo de Sousa. // *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 2012. 18 p.

34. Shalaby, S. W. Self-Solvating Absorbable Polyester Copolymers, and Methods for Use Thereof. U.S. Patent No. 5,612,052, 1997.
35. Piotr Dobrzynski, Janusz Kasperczyk, Henryk Janeczka, Maciej Bero. Synthesis of biodegradable glycolide/L-lactide copolymers using iron compounds as initiators. *Polymer*. 2002. 2595-2601 pp.
36. Вискозиметры Уббелодески analytics, стеклянные, кинематические [Электронный ресурс] Режим доступа: http://dv-expert.org/laboratornoe-oborudovanie/viskozimetr/unknown/viskozimetry-ubbelode-si-analytics-steklyannye-kinematcheskie&utm_source=yandex&utm_medium=cpc&utm_campaign=cid%7C35422434%7Csearch&utm_term=%D0%92%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%20%D0%A3%D0%B1%D0%B1%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B5%200&utm_content=gid%7C&yclid=5310962830572027392
37. Congming Xiao, Yueying He, Hongmei Jin. *Macromol. Rapid Commun.* 2006. 637–640 pp.
38. Simon Shawe, Fraser Buchanan, Eileen Harkin-Jones, David Farrar. A study on the rate of degradation of the bioabsorbable polymer polyglycolic acid (PGA). *J Mater Sci* № 41. 2006. 4832–4838 pp.
39. Katrin Knop, Richard Hoogenboom, Dagmar Fischer, and Ulrich S. Schubert. Poly (ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as well as Potential Alternatives. *Angew. Chem. Int. Ed* № 49. 2010. 6288 – 6308 pp.
40. Castia Bastioli. *Handbook of biodegradable polymers*. Walter de Gruyter GbmH. 2020. 523 p.
41. Katarzyna Leja, Grażyna Lewandowicz. Polymer Biodegradation and Biodegradable Polymers – a Review. *Polish J. of Environ. Stud.* Vol. 19, No. 2. 2010. 255-266 pp.
42. ГОСТ Р ИСО 26000-2012 Руководство по социальной ответственности. 2013. М.: Издательство стандартов, 2002. 131 с.

- 43.О.Б. Назаренко. Безопасность жизнедеятельности. Расчет искусственного освещения. Методические указания к выполнению индивидуальных заданий для студентов дневного и заочного обучения всех направлений и специальностей ТПУ. – Томск: Изд. ТПУ. 2008. 20 с.
- 44.Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). Методические рекомендации ПНД Ф 12.13.1-03.
- 45.Молочная кислота 80%. Паспорт безопасности, ГОСТ 30333-2007. CarlRoth. 2016. 12 с.
- 46.Гликолевая кислота (70%) для синтеза. Паспорт безопасности в соответствии с Постановлением (EU) No.1907. MERCK. 2006. 21 с.
- 47.ГОСТ 19710-83. Этиленгликоль [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.himtrade.ru/g_19710-83.htm
- 48.ГОСТ 10262-73 Реактивы. Цинка окись. Технические условия. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://dokipedia.ru/document/5169698>
- 49.ГОСТ 3956-76. Силикагель технический. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3). Министерство химической промышленности СССР. Дата введения: 01.01.1977.
- 50.ГОСТ 20015-88. Хлороформ. Технические условия (с Изменением N 1). Министерство химической промышленности СССР. Дата введения: 01.01.1990.
- 51.ГОСТ 2222-95. Метанол технический [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.himtrade.ru/g_2222-95.htm
- 52.ГОСТ Р 51999-2002. Спирт этиловый технический синтетический ректификованный и денатурированный. Дата введения: 01.01.2004.
- 53.Санитарные правила и нормы СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» (утв. постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 1 октября 1996 г. N 21).

- 54.Васендин, В. Н. Расчет освещения помещений: метод. указания к лабораторной работе / В. Н. Васендин, Д. А. Кобалева. – Нижний Тагил: НТИ (ф) ГОУ ВПО УГТУ-УПИ. 2006. 28 с.
- 55.СНиП 23-05-95*. Естественное и искусственное освещение (с Изменением №1).
- 56.ГОСТ 12.1.003-83 ССБТ. Шум. Общие требования безопасности.
- 57.ГОСТ 17187-81. Шумомеры. Общие технические требования и методы.
- 58.Федеральный закон РФ от 28 декабря 2013 г. N 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда».
- 59.Техника безопасности в электроэнергетических установках: справочное пособие / под ред. П. А. Долина. — Москва: Энергоатомиздат, 1987. 400 с.
- 60.ГОСТ ИЕС 61140-2012 Защита от поражения электрическим током. Общие положения безопасности установок и оборудования (с Поправкой).
- 61.ГОСТ Р 12.1.019-2017 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты.
- 62.ГОСТ 12.1.038-82 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов (с Изменением N 1).
- 63.ГОСТ 12.1.004-91 ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением №1).
- 64.ГОСТ 12.4.009-83 ССБТ. Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением №1).
- 65.Ларионов Н. М. Промышленная экология: учебник для бакалавров / Н. М. Ларионов, А.С. Рябышенков. М: Издательство Юрайт. 2013. 495 с.
- 66.Мастрюков, Борис Степанович. Безопасность в чрезвычайных ситуациях в природно-техногенной сфере. Прогнозирование

- последствий: учебное пособие / Б. С. Мاستрюков. — Москва: Академия. 2011. 368 с.
67. Гаврикова Н.А. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение / Н.А. Гаврикова, Л.Р. Тухватулина, И.Г. Видяев – Томск.: ТПУ. 2014. 73 с.
68. Полиэтиленгликоль [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%8D%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D1%8C>
69. ГОСТ 24888-81 Пластмассы, полимеры и синтетические смолы. Химические наименования, термины и определения.
70. Sebastian Koltzenburg, Michael Maskos, Oscar Nuyken. Polymer Chemistry. Springer. 2017. 581 p.
71. Morteza Ehsani, Khosrow Khodabakhshi and Mohammad Asgari. Lactide synthesis optimization: investigation of the temperature, catalyst and pressure effects: e-Polymers. 2014. 353–361 pp.
72. Zhao-Yang Wang, Yao-Ming Zhao, Fang Wang, Jun Wang. Syntheses of Poly (lactic acid-co-glycolic acid) Serial Biodegradable Polymer Materials via Direct Melt Polycondensation and Their Characterization. Wiley InterScience. 2004. 9 p.

Приложение I

“Synthesis of copolymers based on lactic acid”

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Доржеева Булгита Максимовна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Новиков Виктор Тимофеевич	к.х.н.		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ	Степура Светлана Николаевна	к.ф.н.		28.05.20

Contents

1 Common theoretical information

1.1 Polymers

1.2 Biodegradable polymers

1.3 Degradation of polymers

1.3.1 Polymers' degradation mechanisms

1.3.2 Non-biological degradation

1.3.3 Biological degradation

1.3.4 Measuring the biodegradation of polymers

1.4 Polylactic acid

1.4.1 PLA's degradation

1.5 Polyglycolic acid

1.5.1 PGA's degradation

1.6 Lactide, glycolide

1.7 Polyethylene glycol

References

1 Common theoretical definitions

1.1 Polymers

Polymers or high molecular weight compounds are compounds characterized by a repeated reiteration of one or more constituent units. These units also interconnected in sufficient quantities to exhibit a complex of properties that remains almost unchanged when one or more constituent units are added or removed. These properties are also the main difference between polymers and low molecular weight compounds. Typically, high molecular weight compounds include polymers with a molecular weight of more than 5000 g/mol. Polymers' molecules are called macromolecules [69]. As a rule, the polymer structure consists of repeating (monomeric) units. Monomers are compounds with multiple bonds, in the case of rupture of which polymer chains are formed.

Polymers are organic and inorganic. Organic polymers are the most important compounds for wildlife, as they are part of plants - polysaccharides, lignin, proteins, pectins. They also mainly differ from inorganic ones in their composition - organic ones have carbon atoms in the chain, in contrast to inorganic ones.

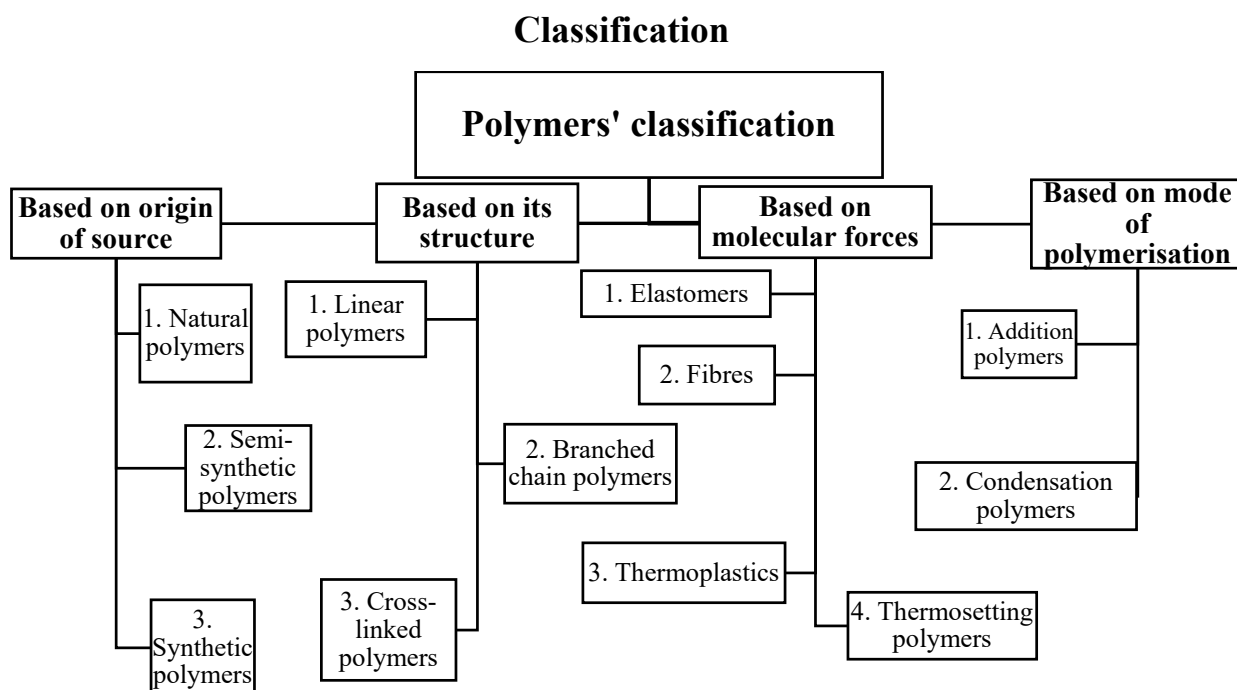


Table 1.1.1 – The classification of polymers

Here are polymers divided into four groups depending on the source (1), on its structure (2), on its molecular forces and the mode of polymerization.

Application

The best arguments for the plastics' application as an alternative to metals, glass, wood, or ceramic are numerous. Frequently, weight advantages, thermal, sound or electrical insulation are the most important. Due to the size of the production capacity, polymer articles can have pretty low manufacturing costs [70].

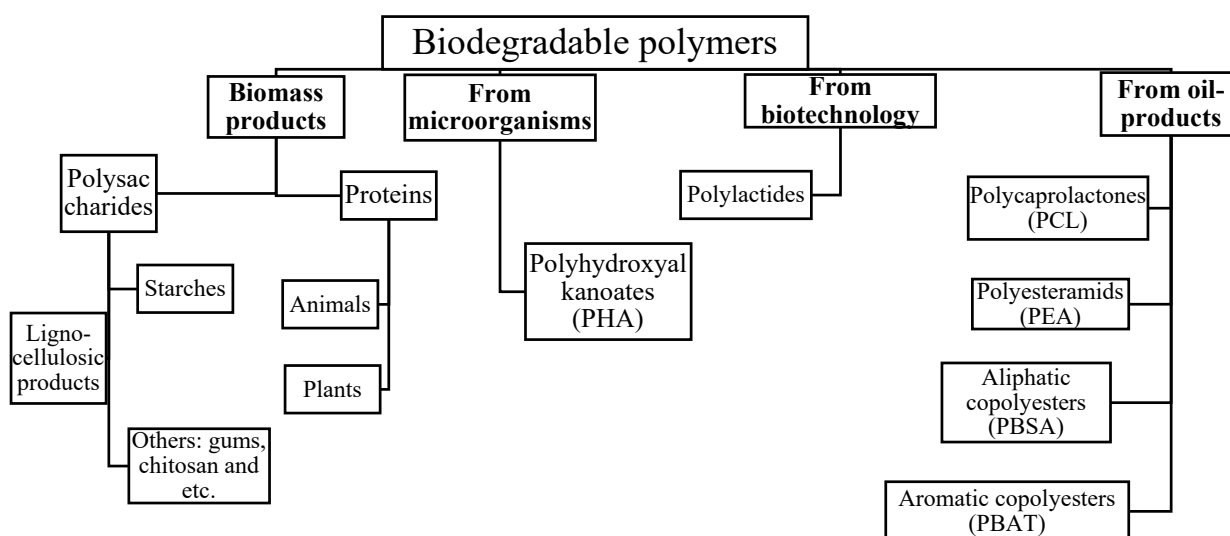
As you know, nowadays the most popular plastics based on polyethylene or polypropylene are usually used as a package. But the main problem here is that it causes huge troubles related to the ecology because of the polymers' life-time – that's almost 500 years. For instance, the enormous and famous pollution is marine pollution which mostly related to oceans.

1.2 Biodegradable polymers

Biodegradable plastics were first introduced in the 1980s. Biodegradable materials are high-molecular weight compounds containing natural polymers as polysaccharides, proteins, lipids, cellulose, etc.; or synthetic plastics which consist of compounds made through natural polymers' modification; or synthetic polymers as nylon-6 or polyacrylonitrile, for example. Biodegradable polymers are good in that they decompose under natural conditions. In the process of degradation, the macromolecules first break down into oligomers, which are then processed by bacteria. As a result, the decay products are humus, carbon dioxide and water. Which means that they are both nontoxic for the environment and for people.

The relevance and advantages of such polymers are directly connected with its composition and life-time. For instance, in the thesis we were synthesizing copolymers based on lactic acid. The lactic acid is a non-toxic and a biocompatible material. Such polymers separate to harmless products. So if we use it as an implant for instance, in a human body, it shows great results because of the good biocompatibility (there is no rejection by human body).

Classification



The degradation causes changes in: mechanical, optical or electrical characteristics via crazing, erosion, discoloration and phase separation. Depending on its mechanism degradation can be classified as: photo-oxidative, thermos-oxidative, ozone-induced, mechanochemical, catalytic and/or biodegradation and hydrolytic.

Application

Generally biodegradable polymers most likely have a biomedical usage. Here are the fields of usage: tissue engineering, controlled drug-delivery, gene therapy, regenerative medicine, nanotechnology. They all require biodegradable materials as the basis.

Poly(lactic acid) and its copolymers (especially PLGA – poly(lactic-co-glycolic) acid) serve as the basis for creation of the implants used in medicine: screws, pins, 3D-scaffolds and so on. For instance, these implants are also commonly used as an artificial tissue replacing real tissues of the human body (bone, cartilage, etc.). And mostly PLGA used as controlled drug-delivery system.

1.3 Degradation of polymers

1.3.1 Polymers' degradation mechanisms

For understanding the reasons for polymers' degradation we have to know its mechanisms via which polymers will be degraded. However, the biodegradation's definition implies the degradation by biological activity, it will

happen at the same time with abiotic degradation (or sometimes it can be even initiated by this kind of degradation), for instance, a photodegradation and simple hydrolysis.

1.3.1.1 Non-biological degradation

A huge number of polymers are subject to hydrolysis (for instance, polyesters, polyamides and so on). The required elements for a wide range of catalysis (as acids and bases, cations, nucleophiles, etc.) are usually attend in most environments. Compared to two enzymatic degradations, where the material is degraded little by little from the surface innards (mostly because macromolecular and proteins cannot diffuse until the core of the material), chemical hydrolysis of a solid material can happen throughout its cross-section except for highly hydrophobic polymers.

Significant features affecting chemical degradation and erosion of polymer include the next: the chemical bonds' type; the pH; the temperature; the polymer composition and hydrophilicity.

1.3.1.2 Biological degradation of polymers

A lot of different degradation mechanisms mix combine symbiotically in nature to degrade polymers. Microbiological degradation can occur via the action of enzymes or by-products (such as acids and peroxides) secreted by microorganisms (bacteria, yeasts, fungi, etc.). Besides, microorganisms can eat and, sometimes, digest polymers and cause mechanical, chemical, or enzymatic aging.

Two key steps a treatment in the microbial polymer degradation process: firstly, a depolymerization or chain cleavage step, and then, mineralization. The first step usually occurs outside the organism because of the polymer chain's size and the insoluble nature of many of the polymers. Extracellular proteins are responsible for this step, acting in either an endo (random cleavage on the internal linkages of the polymer chains) or exo (consistent cleavage on the terminal monomers in the main chain) manner. Once oligomeric or monomeric parts of sufficiently small size are formed, they are transported to the cell where there

mineralized. At this step, the cell usually derives metabolic energy from the mineralization process. The products of this process, apart from adenosine triphosphate (ATP), are gases (such as CO₂, CH₄, and so on), salts and minerals, waters, and biomass.

Most variations of this common view of the biodegradation process can take place, depending on the polymer, the organisms, and their environment. Nevertheless, there will always be, at a stage or another, the involvement of enzymes. Enzymes are biological catalysts that can induce enormous increases in reaction rates in an environment otherwise unfavorable for chemical reactions.

1.3.1.3 Measuring the biodegradation of polymers

Biodegradation is expected to be the major mechanism of loss for most chemicals released into the environment. This process refers to the degradation and assimilation of polymers by living microorganisms to produce degradation products. The most important organisms in biodegradation are fungi, bacteria and algae. Natural polymers are degraded in biological systems by oxidation and hydrolysis. Biodegradable materials degrade into biomass, carbon dioxide and methane.

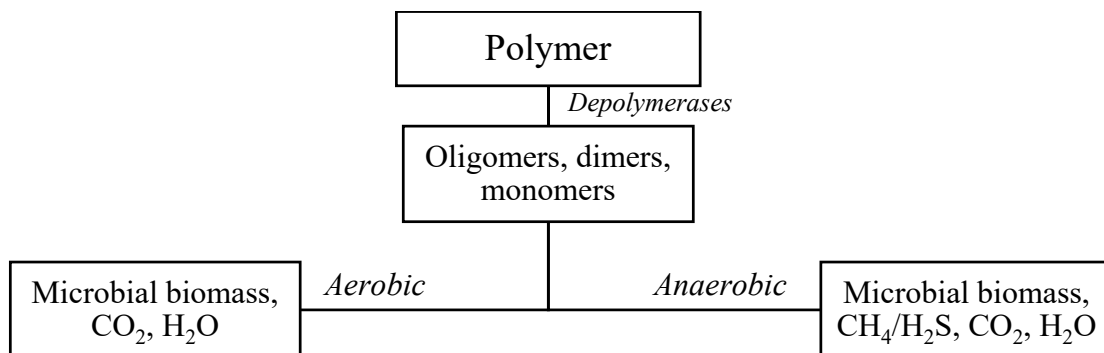


Figure 1.3.3.1 – Polymer’s degradation scheme under aerobic and anaerobic conditions

The biodegradation process can be divided into aerobic and anaerobic degradation (See fig. 1.3.3.1 and table 1.3.1).

Condition:

Aerobic $\text{Polymer} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{biomass} + \text{residue(s)}$

Anaerobic $\text{Polymer} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{CH}_4 + \text{H}_2\text{O} + \text{biomass} + \text{residue(s)}$

If oxygen is present, aerobic biodegradation occurs and carbon dioxide is produced. If there is no oxygen, an anaerobic degradation occurs and methane is produced instead of carbon dioxide. When conversion of biodegradable materials or biomass to gases (like carbon dioxide, methane, and nitrogen compounds), water, salts, minerals and residual biomass occurs, this process is called mineralization. Mineralization is complete when all the biodegradable materials or biomass are consumed and all the carbon is converted to carbon dioxide. Biodegradable materials have the proven capability to decompose in the most common environment where the material is disposed, within one year, through natural biological processes into non-toxic carbonaceous soil, water or carbon dioxide. The chemical structure (responsible for functional group stability, reactivity, hydrophilicity and swelling behaviour) is the most important factor affecting the biodegradability of polymeric materials. Other important factors are inter alia, physical and physico-mechanical properties, e.g., molecular weight, porosity, elasticity and morphology.

This division can, in turn, be subdivided into aquatic and high solids environments. Table 1.3.3.2 presents the different environments, with examples in which biodegradation may take place.

Table 1.3.3.2 – Schematic classification of various biodegradation environments for polymers

	Aquatic	High solids
Aerobic	<ul style="list-style-type: none"> • aerobic wastewater treatment plants • surface waters: e.g., lakes and rivers • marine environments 	<ul style="list-style-type: none"> • Surface soils • organic waste composting plants • landfill
Anaerobic	<ul style="list-style-type: none"> • anaerobic wastewater treatment plants 	<ul style="list-style-type: none"> • Deep- sea sediments • anaerobic sludge • biogasification

The high solids environments will be the most relevant for measuring environmental biodegradation of polymeric materials since they present the conditions in biological municipal solid waste treatment, such as composting or anaerobic digestion (bio gasification). However, possible applications of

biodegradable materials other than in packaging and consumer products, e.g., in fishing nets at sea, or undesirable exposure in the environment due to littering, explain the necessity of aquatic biodegradation tests.

1.4 Polylactic acid

Polymers based on polylactic acid (PLA) are widely used in medicine due to their biocompatibility with a human body. The polymer breaks down, usually by hydrolysis, into lactic acid (LA) or to carbon dioxide and water in contact with biological medium. These products are metabolized intracellularly or excreted in the urine and breath. Bacterial infection and foreign-body inflammation increase the breakdown of PLA, via the secretion of proteins that degrade the polymeric matrix. The biodegradation process arises both on the polymeric material's surface and inside the material, by means of water's diffusion between the polymeric chains. On the average polymer's half-life is about 30 weeks; but it can be increased or shortened depending on the clinical needs. Degradation kinetics can be controlled by determining the molecular structure and the physical architecture of the device. For instance, using L- or D-chirality of the LA will significantly increase or decrease the degradation rates, relatively.

PLA's monomer is lactic acid. Lactic acid is present in nature as an intermediate or end product in the metabolism of carbohydrates. It is widespread in all living things (humans, animals, plants, and microorganisms). Lactic acid (2-hydroxypropanoic acid) is the simplest 2-hydroxycarboxylic acid with a chiral carbon atom that exists in two optical active stereoisomers, namely the enantiomers L and D (see Figure 1.5.1).

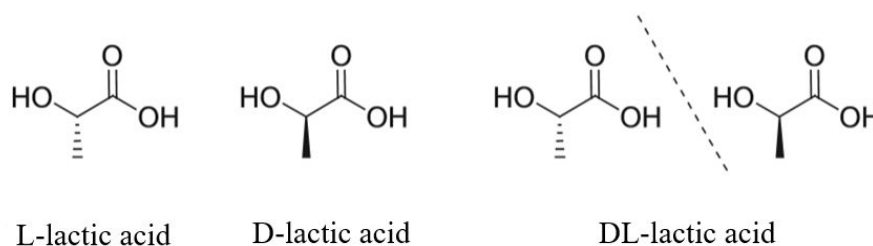


Figure 1.5.1 – Lactic acid's isomers

1.4.1 PLA's degradation

The main mechanism by which PLA is degraded within the body is the hydrolysis of the ester-bond backbone (see fig. 1.5.1.1). The degradation of products can be either monomeric LA or oligomers of LA. The hydrolytic degradation is then further catalyzed by the newly-formed carboxylic groups at the terminal ends of the cleaved PLA chains. Degradation occurs on the surface of the polymer and inside the polymer bulk, creating LA monomers and oligomers. Moreover, the diffusion of water into the polymer bulk degrades the polymer microstructure through the formation of internal cavities. The cleaved monomers will diffuse out of the polymer over time; however, the diffusion of hydrolyzing water molecules throughout the polymer is far more rapid. The degradation of PLA is greatly dependent on pH and temperature.

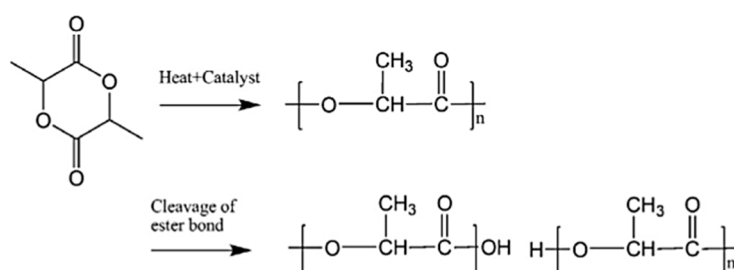


Figure 1.5.1.1 – The chemical synthesis and natural biodegradation pathway of PLA *in vivo*. The synthesis of PLA is initiated by poly-condensation of LA into low molecular weight polymer. Biodegradation occurs mostly at the inflammation site and enhanced by acid phosphatase and lactate dehydrogenase secreted by fibroblasts, macrophages and neutrophils.

A lot of scientists found out the factors influencing on the PLA's degradation. For instance, they were trying to change the temperature to check the rate of degradation out. Someone was trying to measure the degradation kinetics of PLA in biological media as well. They found that the polymer degrades by random scission of the polymer backbone, obeying second-order kinetics, having an activation energy of 11 kcal/mol. Interestingly, they and others show that L-PLA degrades more gradually compared to the D/L-PLA. They also found out the duration of degradation - it was varied from 6 to 34 weeks. Multi-year degradation rates may be less suitable for drug delivery systems. To increase the degradation

rate, PLA foams were created. These systems have an extremely high surface area/polymer weight ratio, as well as large internal volumes into which the drugs are loaded. Such systems can release therapeutic doses of the drugs immediately after implantation and over several months.

1.5 Polyglycolic acid

Polyglycolic acid (PGA) is very similar to the properties of PLA. These were one of the first synthetic biodegradable polymers. Mostly PGA used to create suture materials. These ones were showing good knot strength, absorbency characteristics and they are non-toxic as well. This is great properties of collagen sutures for surgical application. For example, the first PGA-based suture material approved by the FDA (“Food and Drug Administration”), called “DEXON”, was on the markets in the 1970s. However, it was found out that suture’s strength was decreasing in two weeks after an implantation because of PGA’s hydrophilicity and a rapid degradation; the implant was completely degraded in 60–90 days.

However, glycolic acid is found in nature to a limited extent. As already was mentioned glycolic acid is more hydrophilic compared to lactic acid.

PGA is the simplest linear aliphatic polyester and has a wide crystalline structure (see Figure 1.4.1). Its glass transition temperature is about 35–40 ° C, and the melting temperature is in the range of 224–277 ° C.

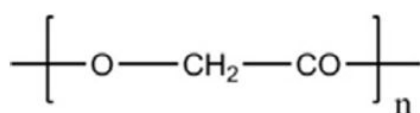


Figure 1.4.1 – PGA’s structure

1.5.1 PGA’s degradation

As an example, I want to present a few studies learned by research scientists from the United Kingdom.

They were studying the hydrolytic degradation of PGA in vitro for four different thicknesses. The mass loss results showed that all samples begin to lose mass after day 9 and the rate of mass loss is greater for the thinner samples. Therefore, mass loss is dependent on a surface-to-volume ratio with the thicker

samples showing a mass loss at a slower rate due to the greater diffusion path length for samples. Crystallinity increased and melting point decreased during degradation but surface-to-volume ratio does not affect the rate of change of either of these properties. The molecular weight dropped until day 3 when it leveled off. The results also showed that the change in molecular weight was also independent of thickness. As well as showing the effect of surface-to-volume on degradation the results further enhance the theory that the polymer degrades by bulk hydrolysis. Molecular weight decreases continuously during degradation with little weight loss. Then when the molecular weight has been reduced to a critical value, in our case approximately 2.500, when it can be diffused into the water, weight loss begins. Some of scientists also witnessed a critical time when degrading PGA. They observed no change in pH and drug release until approximately day 10 when pH dropped and drug release started to increase. It can be assumed that these changes must relate to a critical molecular weight being reached when oligomers can diffuse out of the sample. Also, the fact that crystallinity increases support the theory that water penetrates and degrades the amorphous zone first. This leaves a higher volume of crystalline material, thus increasing its crystallinity.

1.6 Lactide and glycolide

Lactide and glycolide are cyclic diesters of lactic and glycolic acids, respectively, and they are obtained by thermal decomposition of oligomers of these acids. We can obtain polymers (PLA, PGA) using ring opening polymerization of these diesters. Not via direct acids' polycondensation because it is impossible because of the reversibility of the polycondensation reaction. Since the carbon atoms in the lactide with methyl groups are chiral, the lactide can exist in three diastereomeric forms: L-lactide, D-lactide and meso-lactide (see Figure 1.6.1). Polyglycolide (PGA) is used as a bioabsorbable material in biomedicine due to its excellent biocompatibility and biodegradability in addition to mechanical properties, however, as well as its monomer. For example, various absorbable implants, such as surgical screws, plates, and bolts, are made from polyglycolide and used in bone surgery.

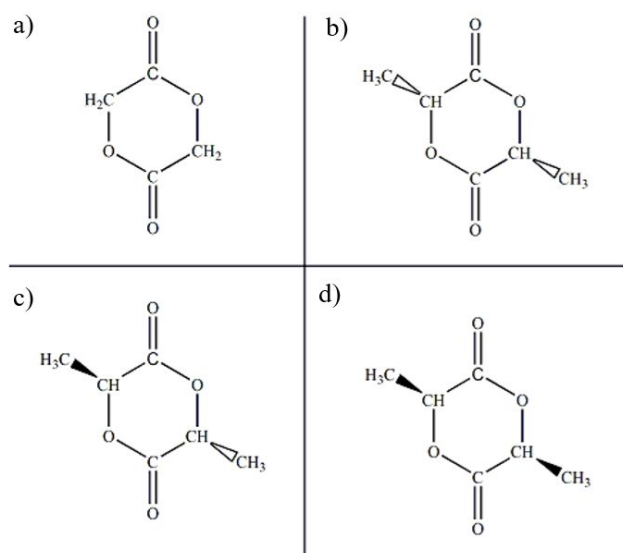


Figure 1.6.1 – Stereoisomers of diesters: a) glycolide; b) L-lactide; c) meso-lactide; d) D-lactide

1.7 Polyethylene glycol

Poly (ethylene glycol) (PEG) (see Figure 1.7.1) is the most commonly applied non-ionic hydrophilic polymer with stealth behavior. Furthermore, PEG reduces the tendency of particles to aggregate by steric stabilization, thereby producing formulations with increased stability during storage and application.

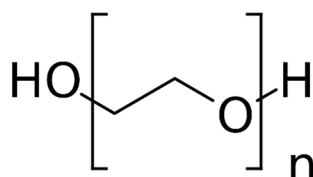


Figure 1.7.1 – Structure of PEG

The ability of PEG to influence the pharmacokinetic properties of drugs and drug carriers is currently utilized in a wide variety of established and emerging applications in pharmaceuticals. The change in the pharmacokinetics of administered drugs by being shielded by or bound to PEG results in prolonged blood circulation times. This consequently increases the probability that the drug reaches its site of action before being recognized as foreign and cleared from the body. Therefore, the majority of conjugated drugs are PEG-containing products. All polymer-based stealth drug-delivery systems that have been brought to the market up to now

contain PEG-functionalized products (PEGylated) and no other synthetic polymer has yet reached this status.

The molecular mass, as well as the polydispersity of the polymer, has been shown in many applications to be important for biocompatibility and stealth behavior. The molecular mass of PEG used in different pharmaceutical and medical applications ranges from 400 Da to about 50 kDa. PEG with a molar mass of 20 kDa to 50 kDa is mostly used for the conjugation of low-molar-mass drugs. This results in a fast renal clearance being avoided by increasing the size of the conjugates above the renal clearance threshold. PEGs with lower molar masses of 1 kDa to 5 kDa are often used for the conjugation of larger drugs. Also an important factor is the degradation of the polymer, its toxicity and excretion from the body. However, it should be kept in mind that the excretion of the polymer is not directly dependent on the molar mass of the polymer, but rather on the hydrodynamic volume, which is affected by the architecture of the polymer. For example, star-shaped polymers and dendrimers show lower hydrodynamic volumes than linear polymers with similar molar masses. In general, a low polydispersity index (≈ 1.1) is a basic prerequisite for the polymer to have pharmaceutical applications.

Furthermore, PEG shows high solubility in organic solvents and, therefore, end-group modifications are relatively easy. At the same time, PEG is soluble in water and has low intrinsic toxicity that renders the polymer ideally suited for biological applications. When attached to hydrophobic drugs or carriers, the hydrophilicity of PEG increases their solubility in aqueous media. It provides drugs with a greater physical and thermal stability as well as preventing or reducing aggregation of the drugs *in vivo*.

A disadvantage of PEG is its bad biodegradability. Therefore, the use of low-molar-mass PEGs would be preferable. However, oligomers with a molar mass below 400 Da were found to be toxic in humans because of the oxidative degradation so it is better to use PEG with a molar mass above 400 Da. On the other hand, the molar mass should not exceed the renal clearance threshold to allow complete excretion of the polymer (a molar mass limit of 20–60 kDa). It

seems that PEG with a molar mass below 20 kDa is easily secreted into urine, while higher molar mass PEG is eliminated rather slowly, and clearance through the liver becomes predominant. PEG degradation can also be caused by mechanical loading (sonication, mixing solutions, etc.).