

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Модификация имплантантов из биоразлагаемых полимеров

УДК 615.462-77

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Камардинова Нускайым Нажимидиновна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор	Д.В. Филимонов	Д.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
д.э.н.	М.А.Гасанов	д.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
старший преподаватель	М.С.Черемискина			

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19.03.01	Ю.А.Лесина	к.х.н.		

Томск – 2022 г.

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП

по направлению 19.03.01 Биотехнология

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач
УК(У)-2	Способен определять круг задач в рамках поставленной цели и выбирать оптимальные способы их решения, исходя из действующих правовых норм, имеющихся ресурсов и ограничений
УК(У)-3	Способен осуществлять социальное взаимодействие и реализовывать свою роль в команде
УК(У)-4	Способен осуществлять деловую коммуникацию в устной и письменной формах на государственном языке Российской Федерации и иностранном(-ых) языке(-ах)
УК(У)-5	Способен воспринимать межкультурное разнообразие общества в социально-историческом, этическом и философском контекстах
УК(У)-6	Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни
УК(У)-7	Способен поддерживать должный уровень физической подготовленности для обеспечения полноценной социальной и профессиональной деятельности
УК(У)-8	Способен создавать и поддерживать безопасные условия жизнедеятельности, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способность осуществлять поиск, хранение, обработку и анализ информации из различных источников и баз данных, представлять ее в требуемом формате с использованием информационных, компьютерных и сетевых технологий
ОПК(У)-2	Способность и готовность использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, применять методы математического анализа и моделирования, теоретического и экспериментального исследования

ОПК(У)-3	Способность использовать знания о современной физической картине мира, пространственно-временных закономерностях, строении вещества для понимания окружающего мира и явлений природы
ОПК(У)-4	Способность понимать значения информации в развитии современного информационного общества, сознание опасности и угрозы, возникающей в этом процессе, способность соблюдать основные требования информационной безопасности, в том числе защиты государственной тайны
ОПК(У)-5	Владение основными методами, способами и средствами получения, хранения, переработки информации, навыками работы с компьютером как средством управления информацией
ОПК(У)-6	Владение основными методами защиты производственного персонала и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий
Код компетенции	Наименование компетенции
Дополнительно сформированные общепрофессиональные компетенции университета	
ДОПК(У)-1	Способность разрабатывать технологическую и конструкторскую документацию
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров биотехнологических процессов, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Способность к реализации и управлению биотехнологическими процессами
ПК(У)-3	Готовность оценивать технические средства и технологии с учетом экологических последствий их применения
ПК(У)-4	Способность обеспечивать выполнение правил техники безопасности, производственной санитарии, пожарной безопасности и охраны труда
ПК(У)-8	Способность работать с научно-технической информацией, использовать российский и международный опыт в профессиональной деятельности
ПК(У)-9	Владение основными методами и приемами проведения

	экспериментальных исследований в своей профессиональной области; способность проводить стандартные и сертификационные испытания сырья, готовой продукции и технологических процессов
ПК(У)-10	Владение планированием эксперимента, обработки и представления полученных результатов
ПК(У)-11	Готовность использовать современные информационные технологии в своей профессиональной области, в том числе базы данных и пакеты прикладных программ

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

Инженерная школа новых производственных технологий

Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология

Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП

_____ Лесина Ю.А.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д81	Камардиновой Нускайым Нажимиidinovne

Тема работы:

Модификация имплантантов из биоразлагаемых полимеров	
Утверждена приказом директора	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	1) Литературные источники (базы данных www.springer.com , www.sciencedirect.com , www.elibrary.ru , www.kodex.ru). 2) Оборудование и лабораторный инвентарь Лаборатории гибридных биоматериалов кафедры Экспериментальной физики ФТИ НИ ТПУ. 3) Синтетический биodeградируемый полимер – поли (лактид-со-гликолид), Sigma-Aldrich, Германия. 4) Альгинат натрия
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	1) Литературный обзор; 2) Методика получения материалов; 3) Физические и механические свойства полученных материалов; 4) Физические и механические свойства, морфологию поверхности материалов;
Перечень графического материала	СЭМ, кривые растяжения, микрофотографии

	сидячей капли на поверхности образца
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
<i>Литературный обзор</i>	<i>С.Рутковский, Ph.D., доцент НОЦ Б.П.Вейнберга</i>
<i>Экспериментальная часть</i>	<i>А.Д.Бадараев, инженер НОЦ Б.П.Вейнберга</i>
<i>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</i>	<i>М.А.Гасанов, профессор ОСГН ШБИП ТПУ, д.э.н.</i>
<i>Социальная ответственность</i>	<i>М.С.Черемискина, старший преподаватель</i>
Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ведущий научный сотрудник	В.Д.Филимонов	профессор		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Н.Н.Камардинова		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д81	Камардиновой Нускайым Нажимидиновне

Школа	ИШНПТ	Отделение Школа	НОЦ Н.М.Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01

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

<i>1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	<i>Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ</i>
<i>2. Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<i>Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование 14697,7 руб.; максимальный бюджет исследования 436451,43 руб.; минимальное значение интегрального показателя ресурсоэффективности 5,54.</i>
<i>3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	<i>Отчисления во внебюджетные фонды 30 %</i>

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<i>1. Анализ конкурентных технических решений (НИ)</i>	<i>Расчет конкурентоспособности SWOT-анализ</i>
<i>2. Формирование плана и графика разработки и внедрения (НИ)</i>	<i>Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка графика проведения исследования</i>
<i>3. Составление бюджета инженерного проекта (НИ)</i>	<i>Расчет бюджетной стоимости НИР</i>
<i>4. Оценка ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности (НИ)</i>	<i>Интегральный финансовый показатель. Интегральный показатель</i>

	<p><i>ресурсоэффективности.</i></p> <p><i>Сравнительная эффективность вариантов исполнения.</i></p>
--	---

Перечень графического материала

1. Оценка конкурентоспособности ИР
2. Матрица SWOT
3. Диаграмма Ганта
4. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСГН ШБИП	Гасанов М.А.	Д.э.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Камардинова Нускайым Нажимидиновна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа 4Д81		ФИО	
4Д81		Камардинова Нускайым Нажимидиновна	
Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	<i>19.03.01. Биотехнология</i>

Тема ВКР:

<i>Модификация имплантантов из биоразлагаемых полимеров</i>	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>Введение</p> <p>– Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения.</p>	<p><i>В работе разрабатывается методика получения синтетического полимерного нетканого листового материала, покрытое алгинатом натрия, получаемого методом электроспиннинга.</i></p> <p><i>Области применения: регенеративная медицина, хирургия, медицина рака.</i></p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения</p> <p>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</p> <p>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</p>	<p>Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. От 27.12.2018)</p> <p>ГОСТ 12.2.049-80 ССБТ. Оборудование производственное. Общие эргономические требования. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).</p>
<p>2. Производственная безопасность при разработке проектного решения/при эксплуатации:</p> <p>– Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов</p>	<p>Вредные производственные факторы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Повышенная или пониженная температура воздуха рабочей зоны 2. Повышенный уровень шума 3. Недостаточная освещенность рабочей зоны <p>Опасные производственные факторы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Электробезопасность 2. Пожаровзрывобезопасность 3. Воздействие ядовитых веществ на человека. 4. Контакт с парамигексафторизопропанолом <p>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов:</p> <p>Ношение на рабочем месте медицинского халата, перчаток, средств для защиты дыхательных путей, очков.</p>
<p>3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения/при эксплуатации</p>	<p><i>Воздействие на гидросферу: слив отходов в водоемы</i></p> <p><i>Воздействие на атмосферу: выброс летучего и фторированного вещества усиливает глобальное, потенциал глобального потепления (GWP) составляет 195</i></p>
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения/при эксплуатации</p>	<p>Возможные ЧС: пожары, аварии с выбросом СДЯВ и АХОВ, лесные пожары, ураганы, землетрясения</p> <p>Наиболее типичная ЧС: пожары, аварии с выбросом</p>

	СДЯВ и АХОВ.
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Черемискина Мария Сергеевна			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Камардинова Нускайым Нажимидиновна		24.02.2022

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 85 страниц, 12 рисунков, 25 таблиц, 45 источников.

Ключевые слова: электроспиннинг, поли(молочная-со-гликолевая кислота), исследование деградации, прядильный раствор, гидрогели, альгинат натрия, хлорид кальция, сшивка, модифицирование.

Объектами исследования являются полимерные биodeградируемые волокна на основе поли(молочной-со-гликолевой кислоты) получаемые методом электроспиннинга.

Цель работы: Исследовать зависимость морфологии, молекулярной массы, механических свойств и смачиваемости PLLGA скаффолдов от 1) времени приготовления прядильных растворов 2) от концентрации приготовленных прядильных растворов. Разработать методику погружения PLLGA скаффолдов в природный полисахарид альгинат натрия.

В работе проведено комплексное исследование свойств PLLGA скаффолдов с применением методов электронной микроскопии, механических испытаний, метода сидячей капли для изучения смачиваемости, гель-проникающей хроматографии, измерение электропроводности и вязкости прядильных растворов для изучения связей между формированием скаффолдов из растворов 1) приготовленных в разное время; 2) приготовленных с разными концентрациями и их физико-химическими свойствами. Также в работе проведен подбор оптимальных условий для погружения PLLGA скаффолда в раствор альгината натрия для модификации поверхности.

В результате исследована зависимость морфологии, молекулярной массы, механических свойств и смачиваемости PLLGA скаффолдов от 1) времени приготовления прядильных растворов 2) от концентрации приготовленных прядильных растворов. Показано влияние выдержки и концентрации раствора на механические свойства и смачиваемость материалов, морфологию волокон. Приведены экспериментальные зависимости изменения модуля Юнга,

относительного удлинения, контактного угла смачивания, среднего диаметра волокон от времени приготовления и от концентрации прядильного раствора. Подобраны оптимальные условия для метода погружения ПЛГА скаффолда: концентрации прядильного раствора и раствора альгината натрия, время погружения. Выявлена необходимость использования ультразвуковой ванны для создания физического взаимодействия между гидрофобным ПЛГА скаффолдом и гидрофильным раствором альгината натрия.

Определения, обозначения, сокращения и нормативные ссылки

В настоящей работе использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 16430-83 Полотна нетканые. Термины и определения.

ГОСТ 15902.2-2003 Полотна нетканые. Методы определения структурных характеристик.

ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов.

ППБ 01-03. Правила пожарной безопасности в Российской Федерации.

СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03. Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы.

ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация вредных веществ и общие требования безопасности».

СНиП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений.

НТД ИТС 15-2016 «Утилизация и обезвреживание отходов (кроме обезвреживания техническим способом (сжигание отходов))».

В настоящей работе использованы следующие термины:

электроспиннинг: Метод получения тонкого полимерного волокна путем вытягивания его из раствора/расплава под действием внешнего электрического поля.

прядельный раствор: Раствор полимера в органическом растворителе, применяемый для получения волокон методом электроспиннинга.

скаффолд: Продукт электроспиннинга полимерных растворов, представляющий собой листовую нетканый высокопористый материал со средним диаметром образующих волокон от нескольких нанометров до нескольких сотен микрометров.

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

Список использованных сокращений:

ПЛГА (PLGA) – поли(молочная-со-гликолевая кислота)

ГФИП – гексафторизопропанол

СЭМ (SEM) – сканирующая (растровая) электронная микроскопия

ГПХ – гель-проникающая хроматография

Оглавление

Введение	16
1 Литературный обзор	17
1.1. Введение	17
1.1 Электроспиннинг.....	18
1.2 ПЛГА.....	20
1.3 Методы модификации.....	22
1.4 Альгинат натрия	23
1.5 Выводы	24
2. Материалы и методы	25
2.1. Электроформование ПЛГА скаффолдов	25
2.2. Погружение ПЛГА скаффолдов в раствор альгината натрия	26
2.3. Исследование электропроводности и вязкости ПЛГА растворов	26
2.4. Исследование морфологии ПЛГА скаффолдов.....	26
2.5. Исследование механических свойств ПЛГА скаффолдов.....	27
2.6. Исследование деградации.....	27
2.7. Смачиваемость ПЛГА скаффолдов.....	27
3. Результаты и обсуждение для деградации.....	28
3.1 Морфология и геометрические параметры образцов	28
3.2. Исследование механических свойств ПЛГА скаффолдов.....	30
3.3. Гель проникающая хроматография	32
3.4. Смачиваемость ПЛГА скаффолдов	33
4. Результаты и обсуждение образцов, полученных из растворов разной концентрации	34
4.1. Морфология и геометрические параметры образцов.....	34
4.2. Исследование механических свойств ПЛГА скаффолдов.....	36
4.3 Смачиваемость ПЛГА скаффолдов.....	38
4.4. Погружение ПЛГА скаффолдов в раствор альгината натрия	38
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	41
5.1. Предпроектный анализ.....	41
5.2. Анализ конкурентных решений.....	43

5.3. SWOT-анализ	45
5.4. Планирование научно-исследовательских работ.....	49
5.5. Определение трудоемкости выполнения работ.....	51
5.6.Разработка графика проведения научного исследования.....	52
5.7. Расчет материальных затрат НТИ.....	58
5.8. Бюджетная стоимость НТИ.....	65
5.9. Вывод	69
6. Социальная ответственность.....	71
6.1. Введение	71
6.2. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	71
6.3. Производственная безопасность.....	71
6.4. Вредные производственные факторы.....	73
6.5. Опасные производственные факторы.....	77
6.6. Выводы.....	83
Заключение	84
Список использованной литературы.....	84

Введение

С развитием технологий и медицины в настоящее время разрабатываются все более безопасные и эффективные методы лечения заболеваний. Одним из таких методов на сегодняшний день является внедрение новых высокотехнологичных, нетоксичных и биоразлагаемых полимеров в биомедицине, в частности, в регенеративной медицине, инженерии костной ткани, адресной доставке лекарств, тканевой инженерии и других отраслях медицины.

Данные материалы исследуются в Лаборатории гибридных биоматериалов Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета уже много лет.

Целью данной ВКР является исследование студентом физико-химических свойств биоразлагаемого полимера, исследование деградации и формирование биоматериала.

Объект исследования данной ВКР: ПЛГА скаффолды, полученные методом электроспиннинга.

1 Литературный обзор

1.1. Введение

Синтетические полимеры, такие как полиэтилен и др. стали незаменимыми в нашей жизни в силу широкого спектра применения. Однако такие полимеры являются одним из главных причин угрозы глобального потепления и других экологических проблем. В настоящее время наблюдается тенденция перехода на биоразлагаемые полимеры. Их применение началось со второй половины 20-го столетия. Однако доступные до недавнего времени разлагаемые полимеры обладают не лучшими физико-химическими свойствами и достаточно дороги. Разлагаемость полимеров актуальна на сегодняшний день не только с точки зрения экологии, но и из-за широкого применения в медицине, в частности ортопедии, регенеративной медицине, тканевой инженерии, адресной доставке лекарств и др.

Биодеградация полимера подразумевает ухудшение его физико-химических свойств и уменьшение его молекулярной массы до образования низкомолекулярных продуктов. Биодеградацию могут вызвать несколько факторов:

1. Разложение связанное с живыми организмами: продукты жизнедеятельности живых организмов.
2. Разложение, вызванное абиотическими факторами, такими как: окисление, гидролиз и фотодеградация.

Как уже отмечалось, свойство биоразлагаемости полимеров нашло широкое применение в медицине. По словам Кроненталя хороший биоразлагаемый имплантант должен обладать следующими характеристиками: формуемость, необходимая начальная прочность, размерная стабильность, низкий уровень токсичности, контролируемая скорость деградации, полная рассасываемость. Наир и Лакшми в своем обзоре перечислили важнейшие свойства биоразлагаемых полимеров для биомедицинских применений, то есть

для взаимодействия с биологическими системами для оценки, лечения, увеличения или замены любой ткани, органа или функции организма:

1. Материал должен обладать активной биосовместимостью. То есть не должен вызывать стойкой воспалительной или токсической реакции при имплантации в организм.
2. Время деградации материала должно соответствовать процессу заживления или регенерации.
3. Материал должен иметь приемлемый срок годности
4. Материал должен иметь соответствующие механические свойства для указанного применения, а изменение механических свойств при деградации должно быть совместимо с процессом заживления или регенерации.
5. Продукты распада должны быть нетоксичными, способными метаболизироваться и выводиться из организма.
6. Материал должен иметь соответствующую проницаемость и технологичность для предполагаемого применения

1.1 Электроспиннинг

Полимерные волокна могут быть получены различными методами: фазовым разделением, самосборкой, экструзией, выдуванием расплава, электроспиннингом и другими. Все вышеуказанные методы имеют свои преимущества и недостатки, однако именно наиболее удобным и перспективным представляется именно электроспиннинг. В первую очередь, такой выбор основан на простоте и доступности оснастки, промышленного производства, обработанности технологического процесса, отсутствие в процессе высоких температур. Немаловажным является наиболее широкий спектр (среди всех вышеуказанных методов) материалов, пригодных для переработки в аппаратах, что обеспечивает его универсальность. И, наконец, возможность варьирования большого числа параметров для достижения желаемого результата реализуется без изменения оснастки. К недостаткам данного метода относится необходимость применения органических растворителей, работа с высокими

электрическими напряжениями и большое количество входных параметров, влияющих на окончательный результат.

Электроспиннинг – метод получения волокон, диаметром от нескольких десятков нанометров до нескольких сотен микрометров, путем вытягивания из раствора полимера тонкой заряженной струи, с дальнейшим быстрым испарением растворителя и накоплении волокна на коллекторе. Принципиальная схема установки для электроспиннинга и промышленного образца Nanon-01 (MECC Co, Япония), на которой проводили работы в данной ВКР, представлены на рисунке 1.1.



Рисунок 1 – Принципиальная схема установки для электроспиннинга (а); общий вид установки Nanon-01 (MECC

Схема процесса проста: растворенный в органическом растворителе полимер помещается в шприц, из которого выдавливается с заданной скоростью через заряженную иглу; образуется конус Тейлора, и которого вытягивается утоненная струя полимера; в промежутке между иглой и коллектором испаряется растворитель; на коллекторе накапливается семейство волокон, которые, в конечном счете, образуют матрикс (скаффолд).

Последние работы показали, что наиболее важный элемент процесса электроспиннинга – быстрое биение / изгиб струей полимерного раствора. Нестабильность струи создается из-за конкуренции между поверхностным натяжением и отталкиванием зарядов, в котором дестабилизирующий эффект отталкивания зарядов отвечает за растяжение струи жидкости и одновременное

уменьшение диаметра струи. Поверхностное натяжение производит стабилизирующий эффект, приводящий к прекращению растяжения и достижению предельного диаметра струи.

Для получения желаемых свойств волокон, таких как диаметр волокна и морфология, можно регулировать несколько параметров процесса (напряжение, расстояние от сопла до коллекторов, скорость потока полимера, среда формирования) и параметры раствора (концентрация-вязкость, проводимость, поверхностное натяжение, летучесть растворителя). Кроме того, волокна могут быть накоплены на множестве разных коллекторов, с помощью чего можно получить либо выровненные, либо неориентированные волокна.

1.2 ПЛГА

ПЛГА – это сополимер молочной и гликолевой кислот. Одним из методов получения данного полимера является реакция поликонденсации.

PLGA является одним из наиболее используемых синтетических биоразлагаемых сополимеров для изготовления нановолоконных каркасов. Этот полимер обладает хорошей механической прочностью. Продукты деградации нетоксичны и можно регулировать время биodeградации, что очень важно для адресной доставки лекарств. Биосовместимость — самое важное свойство для применения ПЛГА в медицине. Биосовместимый материал не должен оказывать канцерогенного воздействия на ткани организма. Также, продукты разложения не должны воспрепятствовать заживлению тканей.

Сложноэфирные связи в ПЛГА подвергаются гидролизу в присутствии воды и ПЛГА разлагается на молочную и гликолевую кислоты. В свою очередь молочная кислота метаболизируется в цикле трикарбоновой кислоты и разлагается на углекислый газ и воду, гликолевая кислота также через цикл трикарбоновой кислоты выводится через почки. Следовательно, продукты разложения ПЛГА нетоксичны.

ПЛГА одобрен для клинического применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

В зависимости от соотношения молочной и гликолевой кислот, используемого для полимеризации, могут быть получены различные формы ПЛГА: их обычно различают по молярному соотношению мономеров (например в ПЛГА 75:25 75% всего полимера составляет молочная кислота и 25% гликолевой кислоты). Кристалличность ПЛГА будет варьироваться от полностью аморфной до полностью кристаллической в зависимости от блочной структуры и молярного соотношения. Полимеры с высоким содержанием молочной кислоты можно растворить с помощью хлорированных растворителей, в то время как материалы с более высоким содержанием гликолевой кислоты потребуют использования фторированных растворителей, таких как ГФИП.

Показано, что время, необходимое для деградации ПЛГА зависит от соотношения двух мономеров: чем больше содержание гликолидных звеньев, тем быстрее происходит процесс деградации по сравнению с материалами, содержащими больше звенья молочной кислоты. Исключением из этого правила является сополимер с соотношением мономеров 50:50, который разлагается быстрее (около двух месяцев). Кроме того, полимеры с концевыми группами сложных эфиров (в отличие от свободных карбоновых кислот) демонстрируют более длительный период полураспада. Благодаря этой гибкости в скорости деградации ПЛГА находит широкое применение в медицине, в частности для изготовления медицинских устройств, таких как трансплантаты, нити, имплантаты, протезы, хирургические герметизирующие пленки, микро- и наночастицы.

Несмотря на вышеперечисленные положительные качества, ПЛГА обладает некоторыми недостатками, которые ограничивают его использование в медицине: [7]

1) Гидрофобность — ПЛГА гидрофобная, с краевым углом смачивания с водой около 120°C . Это приводит к низкому сродству клеток и в некоторых случаях может вызывать воспалительные реакции в организме при прямом контакте с биологическими жидкостями.

2) Отсутствие реакционноспособных групп боковой цепи — ПЛГА химически инертен, отсутствуют специфические функциональные группы.

В основном гидрофобность и отсутствие специфических функциональных групп остаются главными недостатками ПЛГА, поскольку эти свойства отрицательно влияют на прикрепление и пролиферацию клеток. Плохая адгезия и пролиферация клеток на поверхность может привести к плохому внедрению имплантата, инфекции, воспалению и даже к полному отторжению имплантата. Следовательно, поверхностные свойства ПЛГА должны быть модифицированы подходящими методами.[7]

Методы модификации полимеров классифицируют на 3 группы: физико-химические, механические, биологические.

1.3 Методы модификации

На рисунке 1 изображена схема известных методов модификации поверхности полимеров, в том числе и для ПЛГА.



Рис.1. Схема методов модификации поверхности полимера

Суть физико-химического метода заключается в том, чтобы присоединить функциональные группы к полимеру в основном для повышения его гидрофильности.

Механическим методом можно улучшить смачиваемость, а также адгезию путем увеличения шероховатости поверхности и трения.

В биологическом методе добавляют к полимеру соединение, которое будет связующим звеном между полимером и биомолекулами или клетками. [5]. С помощью биологической поверхностной обработки можно улучшить биосовместимость полимера, что расширяет возможности применения полимеров в медицине.

В данной работе рассматривается биологический метод, а точнее физическая адсорбция и самосшивка биомолекул. Далее рассмотрим этот метод более подробно.

1.4 Альгинат натрия

Альгинат, или альгиновая кислота, представляет собой природный полисахарид добывающийся путем экстракции из бурых водорослей в виде

кислой формы или натриевой соли. Хотя это не единственный путь получения данного полисахарида. Он также синтезируется посредством микробной ферментации различными бактериями, такими как *Azotobacter* и *Pseudomonas*). Но добыча из бурых водорослей, растущих преимущественно в морях наиболее выгодна с экономической точки зрения. [8]. Альгинаты водорослей обычно обладают высоким содержанием G-блоков и используются в биомедицинских целях.

Альгинат был одобрен FDA для определенных целей, таких как перевязка ран, материалы для изготовления слепков зубов, пищевые добавки и текстиль из-за его высокого влагопоглощения, относительно низкой стоимости, гелеобразующей способности, доступности, мягких условий обработки и цитосовместимости.

Благодаря тому, что альгинат является инертным биоматериалом и имеет структурное сходство с внеклеточным матриксом живых тканей, он может широко использоваться в биомедицине, например для заживления ран, для выращивания клеток, адресной доставке лекарств.

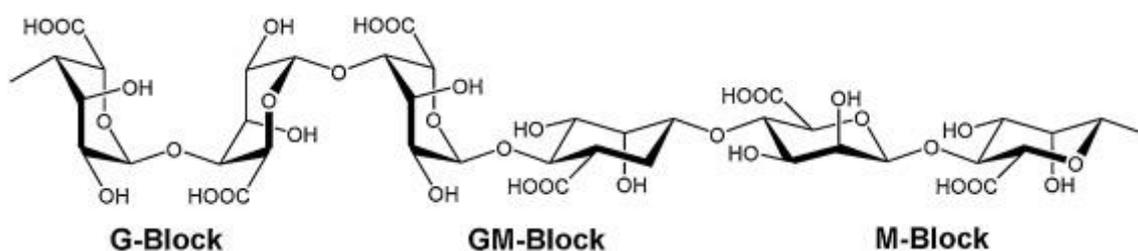


Рис.2. Химическая структура альгината натрия

1.5 Выводы

В результате проведенного литературного обзора, можно сделать вывод о том, высокопористые биodeградируемые полимерные матриксы могут широко применяться в биомедицинских приложениях. Среди предложенных методов получения волокон наиболее предпочтительным является электроспиннинг. В качестве полимера для отработки технологии получения и изучения материалов может быть использована поли(молочная-со-гликолевая кислота) (ПЛГА), как

доступный и широко описанный в литературе биodeградируемый, нетоксичный полимер. Среди ожидаемых свойств проектируемого материала стоит отметить: гидрофобность, хорошие механические характеристики, наличие в структуре кристаллических областей, низкая скорость деградации.

Учитывая все вышесказанное, **цель данной ВКР** можно сформулировать таким образом: методом электроспиннинга сформовать скаффолды на основе PLLGA, изучить свойства полученных материалов, закономерности их формирования и влияние концентрации и деградации на морфологию и физико-химические свойства получаемого скаффолда, а также разработать методику погружения скаффолда для дальнейших биомедицинских применений.

Соответственно, **задачи ВКР:**

1. Приготовить полимерные растворы с различной концентрацией;
2. Сформировать полимерные скаффолды
3. Изучить морфологию, смачиваемость поверхности, механические свойства скаффолдов 1) сформованных из прядильных растворов различных концентраций; 2) сформованных из прядильных растворов, приготовленных в разное время
4. Определить оптимальные параметры для погружения скаффолда в раствор альгината натрия.

2. Материалы и методы

2.1. Электроформование PLLGA скаффолдов

Для приготовления прядильных растворов были использованы гранулы из поли(лактида-со-гликолида) (PLLGA, 85/15, Corbion Purac, Амстердам, Нидерланды), растворенные в гексафторизопропанол (ГФИП, P&M Invest, г. Долгопрудный, Россия). Для первого эксперимента были взяты 4 % растворы PLLGA в ГФИП, приготовленные: 2 года назад, 2 месяца назад и 2 дня назад. Для второго эксперимента были взяты новые 3, 4 и 6 % растворы PLLGA в ГФИП.

PLLGA скаффолды изготавливали на базе установки NANON-01A (MECC CO., Фукуока, Япония) при следующих технологических параметрах:

напряжение между коллектором и иглой 22кВ, скорость расхода раствора 4 мл/ч, объем шприца 10 мл, расстояние между коллектором и иглой 100 – 105 мм, скорость вращения коллектора 50 об/мин. Коллектор представлял собой цилиндр длиной 200 мм и диаметром 100 мм. ПЛГА скаффолды электроформовали таким образом, чтобы толщина всех образцов была примерно одинаковой. Толщину контролировали с помощью микрометра.

2.2. Погружение ПЛГА скаффолдов в раствор альгината натрия

ПЛГА скаффолды предварительно взвешивали на аналитических весах Acculab alc-210d4 (Нью-Йорк, США) и погружали в растворы альгината натрия (Sigma Aldrich®, Сент-Луис, США) в деионизированной воде (Purelab Classic от Elga Labwater, Lane End, High Wycombe, UK, сопротивление >18 мОм × см) в течение 30 – 90 секунд в ультразвуковой ванне. Далее снова взвешивали на аналитических весах. Наполненность пор растворами оценивали с помощью оптического микроскопа Motic (Speed Fair Co. Ltd, Гонконг)

2.3. Исследование электропроводности и вязкости ПЛГА растворов

Перед процессом электроспиннинга предварительно измерили значения электропроводности и вязкости растворов. Электропроводность растворов измеряли на устройстве Inolab Cond 7310 (Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Германия). Вязкость растворов измеряли с помощью вискозиметра SV-10 (A&D, Токио, Япония). Средние значения электропроводности и вязкости оценивали по результатам пяти независимых измерений.

2.4. Исследование морфологии ПЛГА скаффолдов

Для исследования морфологии каркасов PLGA использовали сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) JCM-6000 Plus (Jeol, Akishima, Япония). Микрофотографии были получены при увеличении ×200, ×1000 и ×5000. Для обеспечения рассеивания заряда на образцы была нанесена тонкая пленка золота с использованием устройства SmartCoater (Jeol, Akishima, Япония). Гистограммы диаметра волокна были получены из микрофотографий

СЭМ при увеличении $\times 1000$. Увеличение с помощью DiameterJ v1.018 (Национальный институт стандартов и технологий, Gaithersburg, MD, USA) подключаемый модуль в программном обеспечении FIJI (Национальный институт здравоохранения, Вашингтон, США) округ Колумбия, США).

2.5. Исследование механических свойств ПЛГА скаффолдов

Механические свойства полимерных волокон PLGA оценивали на приборе Instron 3343 (Illinois Tool Works, Гленвью, Иллинойс, США) оснащенный сенсором Instron 2519-102 (Illinois Tool Works, Гленвью, Иллинойс, США). Скорость перемещения задавалась равной 10 мм/мин, размер образца составлял 30×10 мм, а длина испытательного участка образца составляла 10 мм.

2.6. Исследование деградации

Определение молекулярной массы полимерных образцов проводилось методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на жидкостном хроматографе Agilent 1260 infinity. Колонка Agilent plgel mixed-c использовалась в качестве стационарной, а в качестве подвижной фазы использовался хлороформ. Концентрация образцов составляла 1 мг/1 мл с объемами от 1,1 – до 1,2 мг и от 1,1 – до 1,2 мл PLGA и хлороформа соответственно.

2.7. Смачиваемость ПЛГА скаффолдов

Краевой угол смачивания скаффолдов определяли методом сидячей капли. Измерения проводили на приборе DS0A-25 (KRÜSS, Гамбург, Германия). Капли дистиллированной воды объемом 3 мкл наносили на поверхность скаффолдов при комнатной температуре микрометрическим шприцем. Изображения снимались через 1 мин после нанесения каждой капли. Среднее значение угла смачивания оценивали по результатам трех независимых измерений.

5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Темой данного исследования является модификация имплантантов из биоразлагаемых полимеров. Объектом исследования является биоразлагаемый сополимер поли(молочной-со-гликолевой кислоты) (PLGA).

Целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности исследования, оценка его эффективности, уровня возможных рисков, разработка механизма управления ходом исследования и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации

Для этого необходимо решить следующие задачи:

оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований;

- определение возможных альтернатив проведения научных исследований, отвечающих современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения;
- планирование научно-исследовательских работ;
- определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.

5.1. Предпроектный анализ

Потенциальные потребители результатов исследования

Биоразлагаемый PLGA является одним из наиболее используемых синтетических полимеров для изготовления нановолоконных каркасов. Целевой рынок представлен в таблице 6.

Потенциальными потребителями результатов исследований являются научные группы и компании, занимающиеся разработкой и созданием биоматериалов для регенартивной медицины и адресной доставки лекарств, медицинские учреждения, осуществляющие установку имплантантов. Согласно

Biomaterials Market – Global Forecasts размер мирового рынка биоматериалов оценивался в 135,4 млрд долларов США в 2021 году, и ожидается, что совокупный годовой темп роста (CAGR) составит 15,4% с 2022 по 2030 год.

Сегментировать рынок можно по типу приложения скаффолда и способу исследования биосовместимости (рисунок 1).

	Способ исследования биосовместимости					
	In vivo токсичность	In vitro Цитотоксичность	Генотоксичность, канцерогенность и токсическое действие на репродуктивную функцию	Исследование изделий, соприкасающихся с кровью	Исследование иммуотоксичности	Исследование биосовместимости на клетках реципиента
Тканевая инженерия						
Стоматология						
Ортопедия						
Сердечно-сосудистая хирургия						

Рис.5.1 Сегментация рынка

Разработанная ими тест-система перспективна для продвижения сразу на нескольких ключевых сегментах рынка, а именно для персонализированного исследования биосовместимости материалов для тканевой инженерии, стоматологии, ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии компаниями-производителями

биоматериалов, а также для продажи компаниям, оказывающим медицинские и диагностические услуги.

5.2. Анализ конкурентных решений

Оценим конкурентоспособность результатов нашего исследования на существующем рынке. Для этого воспользуемся оценочной картой сравнения, технологией QuaD и SWOT-анализом (табл. 6-8). В качестве конкурирующих разработок выберем наиболее распространенные виды исследований биосовместимости - исследования на животных (*in vivo*), и *in vitro* тест на токсичность (МТТ-тест).

Таблица 5.1. – Анализ конкурентных решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Бф	Бк1	Бк2	Кф	Кк1	Кк2
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Безопасность	0,159	5	4	5	0,88	0,704	0,88
2. Простота в исполнении	0,079	5	5	3	0,395	0,395	0,237
3. Доступность сырья на рынке	0,065	4	5	3	0,26	0,235	0,195
4. Биосовместимость	0,136	4	1	4	0,736	0,184	0,736
5. Возможность регулирования морфологических характеристик	0,142	4	1	4	0,796	0,199	0,796
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,136	3	4	2	0,351	0,468	0,234
2. Цена	0,057	5	3	4	0,24	0,144	0,192
3. Финансирование	0,127	4	5	3	0,528	0,66	0,396
Итого	1	34	28	28	4,186	1,807	3,666

Анализ конкурентных решений определяется по формуле:

$$K = \sum Vi \cdot Bi,$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

Vi – вес показателя (в долях единицы);

Bi – балл i-го показателя.

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения подобраны, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации. Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

5.3. SWOT-анализ

Для исследования внешней и внутренней среды проекта, в этой работе проведен SWOT-анализ с детальной оценкой сильных и слабых сторон исследовательского проекта, а также его возможностей и угроз.

Первый этап, составляется матрица SWOT, в которую описаны слабые и сильные стороны проекта и выявленные возможности и угрозы для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде, приведены в таблице 5.2:

Таблица 5.2. - Матрица SWOT

Сильные стороны	Слабые стороны
С1. Повышение биосовместимости скаффолдов	Сл1. Зависимость в выполнении данной работы от специального оборудования
С2. Наличие требуемого оборудования	Сл2. Высокая цена на реактивы
С3. Наличие квалифицированного руководителя	
Возможности	Угрозы
В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ	У1. Отсутствие спроса на новые технологии
В2. Использование оборудования НОЦ им. Б.П. Вейнберга	У2. Развитая конкуренция технологий производства
В3. Сотрудничество с другими научными группами ТПУ и ТГУ	

Второй этап – выявление соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должно помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений.

Таблица 5.3 - Сильные стороны исследования и возможности

		С1	С2	С3
Возможности проекта	В1	+	+	+
	В2	+	+	+
	В3	+	+	+

При анализе данной интерактивной таблицы все сильные стороны и возможности внешней среды соответствуют.

Таблица 5.4 – Сильные стороны исследования и угрозы

Угрозы проекта		C1	C2	C3
	У1	-	0	+
	У2	+	+	+

При анализе данной интерактивной таблицы можно выявить следующие соответствия сильных сторон угрозам окружающей среды: У2С1, У2С2, У2С3, У1С3

Таблица 5.5 – Слабые стороны исследования и возможности

Возможности проекта		СЛ1	СЛ2
	В1	-	-
	В2	+	-
	В3	+	-

При анализе данной интерактивной таблицы можно выявить следующие соответствия слабых сторон возможностям окружающей среды: СЛ1В2, СЛ1В3

Таблице 5.6 – Слабые стороны исследования и угрозы

Угрозы проекта		СЛ1	СЛ2
	У1	+	-
	У2	+	-

При анализе данной интерактивной таблицы можно выявить следующие соответствия слабых сторон угрозам окружающей среды: СЛ1У1, СЛ1У2.

В рамках третьего этапа должна быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа, которая приводится в работе (табл. 5).

Таблица 5.7 – SWOT-анализ

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Слабые стороны научно-исследовательского проекта:
	<p>С1.Повышение биосовместимости скаффолдов</p> <p>С2. Наличие требуемого оборудования</p> <p>С3.Наличие квалифицированного руководителя</p>	<p>Сл1. Зависимость в выполнении данной работы от специального оборудования</p> <p>Сл2. Высокая цена на реактивы</p>
Возможности:	СиВ	СлиВ
<p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>В2. Использование оборудования НОЦ им. Б.П. Вейнберга</p> <p>В3. Сотрудничество с другими научными группами ТПУ и ТГУ</p>	<p>Создание и дальнейшее усовершенствование разработки, проведение самых различных испытаний на дорогостоящих установках, полноценное и всестороннее исследование разработки.</p>	<p>Выполнение работ на базе университета ТГУ, в научном парке ТПУ и других хорошо оборудованных лабораториях ТПУ.</p>
Угрозы:	СиУ	СлиУ
<p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии</p> <p>У2. Развивая конкуренция технологий производства</p>	<p>1. Усовершенствование разработки по ее конкурентным преимуществам.</p> <p>2. Создание спроса на новые технологии в производстве</p>	<p>1. Отсутствие спроса не будет компенсировать затраты на реактивы и специальное оборудование.</p>

5.4. Планирование научно-исследовательских работ

Структура работ в рамках научного исследования

Определение структуры работ в рамках научного исследования является первым пунктом в планировании комплекса предполагаемых работ. На данном этапе необходимо составить перечень этапов, а также провести распределение исполнителей по видам работ.

Для выполнения исследований в лаборатории органического синтеза формируется рабочая группа. В её состав входят: студент-бакалавр, научный руководитель, консультант по части социальной ответственности (СО), консультант по экономической части (ЭЧ) и руководитель ООП подразделения.

Примерный порядок составления этапов работ и распределение исполнителей по данным этапам приведены в таблице 15.

Таблица 5.8. - Порядок составления этапов работ и распределение исполнителей по данным этапам

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания ВКР	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследования	Научный руководитель инженер
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Инженер
	4	Проведение патентных исследований, обзор литературы	Инженер
	5	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель ООП, инженер
Теоретическое и экспериментальное исследования	6	Проведение теоретических исследований и обоснований	Инженер
	7	Проведение экспериментов	Инженер
	8	Анализ полученных продуктов	Научный руководитель, инженер
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, инженер
	10	Определение целесообразности	Научный руководитель

Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	11	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Финансовый менеджмент ресурсоэффективность»	Руководитель ЭЧ, инженер
	12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер
	13	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Руководитель СО, инженер
	14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Инженер
Оформление отчета и комплекта документации по ВКР и защита.	15	Составление пояснительной записки ВКР	Инженер
	16	Предзащита ВКР	Инженер
	17	Защита ВКР	Инженер

5.5. Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкости работ каждого из участников исследования в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки.

Трудоемкость оценивается экспертным путём в человеко-днях и носит вероятностный характер, так как зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ож\ i}$ используется формула:

$$t_{ож\ i} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5}$$

где $t_{ож\ i}$ - ожидаемая трудоемкость i -ой работы, чел.-дн;

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

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_{pi} , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{Ч_i}$$

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

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

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

Результаты определения трудоемкости приведены в таблице 16.

5.6. Разработка графика проведения научного исследования

Для наглядного представления графика работ научного исследования используется диаграмма Ганта, которая представляет собой протяженные во времени отрезки, характеризующиеся датами начала и окончания выполнения работ.

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

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot t_{кал}$$

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

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

$t_{кал}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

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

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

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

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

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48$$

Рассчитанные значения T_{ki} , округленные до целого числа представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Временные показатели проведения научного исследования.

№	Названия работ	Трудоемкость работ			исполнители	Тр, раб.дн.	Т _к , кал. дн.
		t _{min} , чел.- дн.	t _{max} , чел.- дн.	t _{ож} , чел.- дн.			
1	Составление и утверждение технического задания	1	2	1,4	Р	1,4	2
2	Выбор направления исследований	0,6	1,3	0,88	Р	0,44	1
		0,4	0,7	0,52	И	0,26	1
3	Подбор и изучение материалов по теме	7	12	9	И	9	13
4	Проведение патентных исследований, обзор литературы	6	10	7,6	И	7,6	11
5	Календарное планирование работ по теме	1	2	1,4	Р	0,47	1
		1	2	1,4	РП	0,47	1
		0,8	1,5	1,08	И	0,36	1
6	Проведение теоретических исследований и обоснований	3	5	3,8	И	3,8	6

Продолжение таблицы 5.9.

7	Проведение экспериментов	14	25	18,4	И	18,4	27
8	Анализ полученных продуктов	3	4	3,4	Р	1,7	3
		4,3	6	4,98	И	2,49	4
9	Оценка эффективности полученных результатов	2	3	2,4	Р	1,2	2
		3	5	3,8	И	1,9	3
10	Определение целесообразности проведения ВКР	4	5	4,4	Р	2,2	3
		4	5	4,4	И	2,2	3
11	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	3	4	3,4	РЭЧ	1,7	3
		5	6	5,4	И	2,7	4
12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10	13	11,2	И	11,2	17
13	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Социальная ответственность»	3	4	3,4	РСО	1,7	3
		5	6	5,4	И	2,7	4
14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	7	9	7,8	И	7,8	12

Продолжение таблицы 5.9.

15	Составление пояснительной записки ВКР	12	15	13,2	И	13,2	20
16	Предзащита ВКР	1	1	1	И	1	1
17	Защита ВКР	1	1	1	И	1	1

Р – научный руководитель;

И – инженер (студент);

РП – руководитель ООП;

Р ЭЧ – руководитель по экономическому разделу;

Р СО – руководитель по разделу социальной ответственности.

На основании таблицы 5.9 строится календарный план-график с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени дипломирования с выделением различной штриховкой работ в зависимости от исполнителей, ответственных за ту или иную работу

Таблица 5.10 - календарный план-график

№	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ													
				февраль		март			апрель			май			июнь		
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	2	■													
2	Выбор направления исследований	Руководитель Инженер	1 1	■													
3	Подбор и изучение материалов по теме	Инженер	13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	Проведение патентных исследований, обзор литературы	Инженер	11			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	Календарное планирование работ по теме	Руководитель Руковод. ООП Инженер	1 1 1						■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	Проведение теоретических исследований и обоснований	Инженер	6			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	Проведение экспериментов	Инженер	27				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	Анализ полученных продуктов	Руководитель Инженер	3 4									■	■	■	■	■	■
9	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель Инженер	2 3									■	■	■	■	■	■
10	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель Инженер	3 3									■	■	■	■	■	■
11	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Руководитель ЭЧ Инженер	3 4									■	■	■	■	■	■
12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер	17									■	■	■	■	■	■
13	Поиск и изучение материалов для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Руководитель СО Инженер	3 4										■	■	■	■	■
14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Инженер	12										■	■	■	■	■
15	Составление пояснительной записки ВКР	Инженер	20											■	■	■	■
16	Предзащита ВКР	Инженер	1														■
17	Защита ВКР	Инженер	1														■

Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

В данном разделе учитываются все виды расходов, связанные с выполнением научно-исследовательской работы. Затраты учитываются по следующим статьям:

- Материальные затраты НТИ;
- Затраты на специальное оборудование для экспериментальных работ;
- Основная заработная плата исполнителей темы;

- Дополнительная заработная исполнителей темы;
- Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- Накладные расходы НТИ

5.7. Расчет материальных затрат НТИ

При планировании бюджета исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех планируемых расходов, которые необходимы для его выполнения.

В данной статье учитывается стоимость сырья и материалов, а также транспортно-заготовительные расходы, составляющие 15-25% от стоимости материалов.

В таблице 5.11 представлен перечень материалов, используемых при проведении экспериментальной части.

Таблица 5.11 – Материальные затраты.

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед. руб	Сумма.руб.
Гексафторизопропанол	1 л	2	17984,16	35968,32
PLGA гранулы 85/15	1 кг	1	12,372.33	12,372.33
Хлорид кальция	1 кг	0,4	2134,40	853,76
Альгинат натрия	1 кг	0,035	3707,80	129,78
Хлороформ	1 л	0,001	16,109.80	16,2
Всего за материалы				49340,61
Транспортно-заготовительные расходы (15-25%):				12335,15
Итого:				61675,76

Расчет затрат на оборудование для экспериментальных работ

Экспериментальная часть ВКР выполнялась с использованием имеющегося в лаборатории органического синтеза оборудования, поэтому его стоимость в калькуляции учитывается только в виде амортизационных отчислений.

Так как оборудование эксплуатировалось до начала выполнения данной работы, учитываются только рабочие дни по данной теме.

Расчёт амортизационных отчислений проводится следующим образом:

1. Расчёт нормы амортизации для каждого элемента с учётом срока полезного использования;

2. Расчёт непосредственно амортизации оборудования за время его использования.

Норма амортизации рассчитывается по формуле:

$$H_A = \frac{1}{n}$$

n – срок полезного использования оборудования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m,$$

где I – итоговая сумма, тыс. руб.;

m – время использования оборудования, мес.

Результаты расчёта амортизации используемого оборудования приведены в таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Расчет амортизации использованного оборудования

№	Наименование оборудования	Количество ед.	Срок полезного использования,	Время использования, дн	Норма амортизации, H_A	Цена оборудования, руб	Амортизация
1	Весы аналитические НТР-120CEShinko	1	3	3	8,8	40120	29

Продолжение таблицы 20

2	ГПХ Agilent 1260 infinity	1	2	1	0,5	309900	93,4
5	Устройство для электроспиннинга Nanon-01	1	6	1	0,16	10000000	4219
6	СЭМ	1	6	2	0,16	11900000	10577
7	Прибор для измерения краевого угла DSA-25	1	5	2	0,2	350000	388
8	Прибор для измерения механических свойств материалов Instron 3343	1	3	1	0,33	850000	779,2
9	Кондуктометр	1	4	2	0,25	50000	69,44
10	Вискозигиметр	1	2	2	0,5	65000	180
11	Тензиометр Дью Нуи	1	4	1	0,25	127321	8,55
12	Оптический микроскоп	1	5	3	0,2	167000	278,33
13	Настольный ИК спектрометр Agilent Cary 630	1	10	0,04	0,1	750000	250
14	Итого					24609341	16871,92

Основная заработная плата исполнителей

В данной статье учитывается заработная плата научных и инженерно-технических работников, которые непосредственно участвуют в выполнении работ по данной теме (включая премии и доплаты). Расходы на заработную плату определяются исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок в организации НИ ТПУ.

Зарботная плата рассчитывается по формуле:

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

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

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

Основная заработная плата:

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

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

$T_{\text{р}}$ – продолжительность работ, раб. дн. (таблица 11).

Среднедневная заработная плата рассчитывается следующим образом:

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

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

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

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

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

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

В таблице 21 представлены показатели рабочего времени для всех исполнителей.

Таблица 5.13 – Баланс рабочего времени исполнителей.

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней - выходные дни - праздничные дни	4814	4814
Потери рабочего времени - отпуск - невыходы по болезни	480	243
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	276

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_M = Z_{ТС} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p,$$

где $Z_{ТС}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

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

k_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5;

k_p – районный коэффициент (по Томску 1,3)

Таблица 5.18 – Расчет основной заработной платы.

Исполнители	Разряд	З _{тс} , руб.	к _{пр}	к _д	к _р	З _м , руб	З _{дн} , руб	Т _р , раб.д н.	З _{осн} , руб
Руководитель	Профессор	23000	0,3	0,4	1,3	50830	2106	11	22767
Инженер	Студент	9300	0,3	0,4	1,3	20553	774	86	66294
Итого З _{осн} , руб									89061

Дополнительная заработная плата исполнителей

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают доплаты за отклонение от нормальных условий труда, а также выплаты, связанные с обеспечением гарантий и компенсаций.

Дополнительная заработная плата рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}},$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (0,12-0,15).

Таким образом дополнительная заработная плата для руководителя:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} = 0,15 \cdot 22766,9 = 3415,035 \text{ руб.};$$

для инженера:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} = 0,15 \cdot 66293,8 = 9944,07 \text{ руб.}$$

Итого дополнительная заработная плата составляет:

$$3415,035 + 9944,07 = 13359,105 \text{ руб.}$$

Отчисления во внебюджетные фонды

Отчисления во внебюджетные фонды определяются по формуле:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}),$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и т.д.). Для учреждений, осуществляющих научную и образовательную деятельность размер страховых взносов равен 30%.

Таким образом отчисления во внебюджетные фонды для руководителя:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot 26191,935 = 7857,58 \text{ руб.};$$

для инженера:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot 76237,87 = 22871,36 \text{ руб.}$$

Таблица 5.19 – Отчисления во внебюджетные фонды.

Исполнители	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	22766,9	3415,03	7857,58
Инженер	66293,8	9944,07	22871,36
Итого:			30728,94

Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование, оплата услуг связи, электроэнергии и т.д.

Величина накладных расходов определяется по следующей формуле:

$$З_{внеб} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{нр} = (7064 + 22245 + 89060,7 + 13359,105 + 30728,94) \cdot 0,16 = 162457,745 \cdot 0,16 = 25993,24 \text{ руб}$$

5.8. Бюджетная стоимость НТИ

Таблица 5.20 – Группировка затрат по статьям для текущего проекта.

1	2	3	4	5	6	7	8
Сырье, материалы, руб.	Амортизация, руб.	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления на социальные нужды, руб.	Итого без накладных расходов, руб.	Накладные расходы, руб.	Стоимость бюджета, руб.
61675,76	16871,92	89060,7	13359,105	30728,94	30728,94	25993,24	188450,98

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

Для определения эффективности исследования рассчитывается интегральный показатель эффективности научного исследования путем определения интегральных показателей финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности исследования

Интегральный показатель эффективности научного исследования получают в процессе оценки бюджета затрат двух вариантов исполнения научного исследования. За базу расчета принимается наибольший интегральный показатель реализации технической задачи, с которым соотносят финансовые значения по всем вариантам исполнения.

В качестве аналога данного НТИ рассмотрен аналог работы

Интегральный финансовый показатель разработки рассчитывается по следующей формуле:

$$I_{эф.i} = \frac{I_{р.исп.i}}{I_{финр.исп.i}}$$

где $I_{финр.исп.i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

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

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта.

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).

Таким образом интегральный финансовый показатель для текущего метода исполнения разработки:

$$I_{финр.текущ} = \frac{\Phi_{текущ}}{\Phi_{max}} = \frac{237689,67}{250000} = 0,95$$

Для аналога:

$$I_{финр.аналог} = \frac{\Phi_{аналог}}{\Phi_{max}} = \frac{325991,2}{370000} = 0,83$$

В результате расчета консолидированных финансовых показателей по двум вариантам разработки вариант 1 (текущий проект) с меньшим перевесом признан считается более приемлемым с точки зрения финансовой эффективности.

Интегральные показатели ресурсоэффективности всех вариантов определяются путем сравнительной оценки их характеристик, распределенных с учетом весового коэффициента каждого параметра (таблица 5.17).

Таблица 5.21 – Сравнительная оценка характеристик всех вариантов.

Объекты исследования	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Исп.2	Исп.3
Критерии				
1. Безопасность при использовании установки	0,3	5	5	4
2. Стабильность работы	0,15	4	4	5
3. Технические характеристики	0,2	5	4	4
4. Механические свойства	0,2	5	4	3
5. Материалоёмкость	0,15	5	5	4
ИТОГО	1	4,8	4,4	4

По данным из таблицы 5.17 определяется интегральный показатели ресурсоэффективности для текущего проекта:

$$I_p^{\text{текущ.проект}} = 0,3 \times 5 + 0,15 \times 4 + 0,2 \times 5 + 0,2 \times 5 + 0,15 \times 5 = 4,85$$

По данным из таблицы 5.17 определяется интегральный показатели ресурсоэффективности для первого конкурентного проекта:

$$I_p^{\text{исп.1}} = 0,3 \times 5 + 0,15 \times 4 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 4 + 0,15 \times 5 = 4,45$$

По данным из таблицы 5.17 определяется интегральный показатели ресурсоэффективности для второго конкурентного проекта:

$$I_{p}^{\text{исп.2}} = 0,3 \times 4 + 0,15 \times 5 + 0,2 \times 4 + 0,2 \times 3 + 0,15 \times 4 = 3,95$$

В результате расчетов интегральных показателей ресурсоэффективности по трем вариантам разработки текущий проект с большим перевесом признан считается более приемлемым с точки зрения ресурсной эффективности.

Интегральные показатели эффективности всех вариантов вычисляются на основании показателей ресурсоэффективности и интегральных финансовых показателей по формуле 4.15:

$$I_{\text{эф.}i} = \frac{I_{p}^{\text{исп.}i}}{I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}} \quad (4,15)$$

Где:

$I_{\text{эф.}i}$ – интегральный показатель эффективности i -ого варианта разработки;

$I_{p}^{\text{исп.}i}$ – интегральный показатель ресурсной эффективности i -ого варианта разработки;

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

По формуле 4.15 определяется интегральный показатель эффективности для текущего проекта:

$$I_{\text{эф.текущ.проект}} = \frac{I_{p}^{\text{текущ.проект}}}{I_{\text{финр}}^{\text{текущ.проект}}} = \frac{4,85}{0,043} = 112,79$$

По формуле 4.15 определяется интегральный показатель эффективности для первого конкурентного проекта:

По формуле 4.15 определяется интегральный показатель эффективности для второго конкурентного проекта:

$$I_{\text{эф.исп.2}} = \frac{I_{\text{р}}^{\text{исп.2}}}{I_{\text{финр}}^{\text{исп.2}}} = \frac{3,95}{0,047} = 84,04$$

Далее среднее значение интегрального показателя эффективности каждого варианта НИР сравнивалось с средним значением интегрального показателя эффективности текущего проекта с целью определения сравнительной эффективности проектов (таблица 5.22).

Таблица 5.22 – Сравнительные эффективности разработок.

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,043	1	0,047
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,85	4,45	3,95
3	Интегральный показатель эффективности	112,79	4,45	84,04
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,084	0,748

Сравнение среднего интегрального показателя сопоставляемых вариантов позволило сделать вывод о том, что наиболее финансовым и ресурсным эффективным вариантом является текущий проект. Наш проект является более эффективным по сравнению с конкурентами.

5.9. Вывод

В результате выполнения ряда задач, которые обеспечили достижение цели данного раздела, были сделаны следующие выводы:

1. Анализ конкурентных технических решений позволил выявить наиболее подходящий и оптимальный вариант метода реализации НТИ.

2. Был разработан график реализации этапов работы, который позволяет оценивать и планировать рабочее время исполнителей темы. В ходе планирования было определено общее количество календарных дней для выполнения работ – 130 дней; общее количество рабочих дней для инженера составило 85,6 дней, а для руководителя – 10,81.

3. Для оценки затрат на реализацию данного проекта был разработан проектный бюджет, который составил 237689,67 руб.

4. Результат оценки эффективности текущего проекта и сравнения с аналогом показал, что по всем показателям текущий вариант исполнения проекта является наиболее эффективным.