

Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 18.03.01 «Химическая технология»
 Отделение школы (НОЦ) НОЦ Н.М. Кижнера

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Получение композиционного материала на основе гидроксипатита

УДК 620.22.419.8:661.8'023

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Г8А	Лысова Алина Вадимовна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Хабас Тамара Андреевна	д.т.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Кашук Ирина Владимировна	к.т.н. доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП ТПУ	Черемискина Мария Сергеевна	—		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Ревва Инна Борисовна	к.т.н. доцент		

Планируемые результаты обучения
По ООП 18.03.01 «Химическая технология»

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
УК(У)-9	Способен проявлять предприимчивость в профессиональной деятельности, в т.ч. в рамках разработки коммерчески перспективного продукта на основе научно-технической идеи
ОПК(У)-1	Способность и готовность использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности
ОПК(У)-2	Готовность использовать знания о современной физической

	картине мира, пространственно-временных закономерностях, строении вещества для понимания окружающего мира и явлений природы
ОПК(У)-3	Готовность использовать знания о строении вещества, природе химической связи в различных классах химических соединений для понимания свойств материалов и механизма химических процессов, протекающих в окружающем мире
ОПК(У)-4	Владение пониманием сущности и значения информации в развитии современного информационного общества, осознания опасности и угрозы, возникающих в этом процессе, способностью 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
ПК(У)-1	Способность и готовность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Готовность применять аналитические и численные методы решения поставленных задач, использовать современные информационные технологии, проводить обработку информации с использованием прикладных программных средств сферы профессиональной деятельности, использовать сетевые компьютерные технологии и базы данных в своей профессиональной области, пакеты прикладных программ для расчета технологических параметров оборудования
ПК(У)-3	Готовность использовать нормативные документы по качеству, стандартизации и сертификации продуктов и изделий, элементы экономического анализа в практической деятельности
ПК(У)-4	Способность принимать конкретные технические решения при разработке технологических процессов, выбирать технические средства и технологии с учетом экологических последствий их применения
ПК(У)-5	Способность использовать правила техники безопасности, производственной санитарии, пожарной безопасности и нормы охраны труда, измерять и оценивать параметры производственного микроклимата, уровня запыленности и

	загазованности, шума, и вибрации, освещенности рабочих мест
ПК(У)-6	Способность налаживать, настраивать и осуществлять проверку оборудования и программных средств
ПК(У)-7	Способность проверять техническое состояние, организовывать профилактические осмотры и текущий ремонт оборудования, готовить оборудование к ремонту и принимать оборудование из ремонта
ПК(У)-8	Готовность к освоению и эксплуатации вновь вводимого оборудования
ПК(У)-9	Способность анализировать техническую документацию, подбирать оборудование, готовить заявки на приобретение и ремонт оборудования
ПК(У)-10	Способность проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа
ПК(У)-11	Способность выявлять и устранять отклонения от режимов работы технологического оборудования и параметров технологического процесса
ДПК(У)-1	Способность проводить стандартные испытания материалов и изделий, проводить физические и химические эксперименты, проводить обработку и анализ результатов

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

Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 18.03.01 «Химическая технология»
 Уровень образования: бакалавриат
 Отделение школы (НОЦ) НОЦ Н.М. Кижнера
 Период выполнения: весенний семестр 2022 учебного года

Форма представления работы:

Бакалаврская работа

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
	<i>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</i>	...
	<i>Социальная ответственность</i>	...
	<i>Окончание экспериментальных исследований</i>	
	<i>Окончание работы над пояснительной запиской</i>	

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера ТПУ	Хабас Тамара Андреевна	Д.Т.Н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Ревва Инна Борисовна	К.Т.Н. доцент		

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

Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 18.03.01 «Химическая технология»
 Отделение школы (НОЦ) НОЦ Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 _____ Ревва И.Б.
 (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
4Г8А	Лысовой Алине Вадимовне

Тема работы:

Получение композиционного материала на основе гидроксипатита	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объект исследования – технология получения композиционного материала на основе гидроксипатита.</p> <p>Режим работы – периодический.</p> <p>Вид сырья – дисперсные порошки белого цвета.</p>
---	--

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Проведение литературного обзора по тематике научно-исследовательской работы.</p> <p>Постановка задач исследования.</p> <p>Проведение комплекса экспериментов для достижения цели исследования.</p> <p>Проведение анализа и обсуждения результатов проведенной работы.</p> <p>Анализ экономической эффективности и ресурсоэффективности проекта.</p> <p>Анализ рисков и опасностей проведения исследования.</p> <p>Выводы и заключения по работе.</p>
<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Кашук Ирина Вадимовна, доцент ОСГН ШБИП</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Черемискина Мария Сергеевна, старший преподаватель ООТД ШБИП</p>

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

Задание выдал руководитель / консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера ТПУ	Хабас Тамара Андреевна	д.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Г8А	Лысова Алина Вадимовна		

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

Студенту:

Группа		ФИО	
4Г8А		Лысова Алина Вадимовна	
Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	18.03.01 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 материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления во внебюджетные фонды 30 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

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

Перечень графического материала

1. Оценка конкурентоспособности ИП
2. Матрица SWOT
3. Диаграмма Ганта
4. Бюджет НИ
5. Основные показатели эффективности НИ

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Кашук Ирина Вадимовна	к.т.н доцент		23.03.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Г8А	Лысова Алина Вадимовна		23.03.2022

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа		ФИО	
4Г8А		Лысова Алина Вадимовна	
Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	18.03.01 Химическая технология

Тема ВКР:

Получение композиционного материала на основе гидроксипатита	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>Введение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения/при эксплуатации 	<p><i>Объект исследования: композиционный материал на основе гидроксипатита</i> <i>Область применения: тканевая инженерия</i> <i>Рабочая зона: лаборатория</i> <i>Размеры помещения: 42,9 м²</i> <i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны: вытяжной шкаф (1 шт.), сушильный шкаф ШС-80-01 СПУ(1 шт.), бюретка (1 шт.), магнитная мешалка с подогревом ПЭ-6100 (1 шт.), термометр (1 шт.), штатив (2 шт.); лабораторная стеклянная посуда; весы лабораторные (1 шт.), центрифуга ЦЛУ 6-3 (1 шт.), секундомер (1 шт.), ручной пресс (1 шт.).</i> <i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне: синтез, нагрев, выдержка в маточном растворе, центрифугирование, декантирование, сушка.</i></p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения:</p> <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. 	<p><i>Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны – аналитической лаборатории физико-химических методов анализа ОХИ НИ ТПУ, 2 корпус, 124 аудитория;</i> <i>- Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 25.02.2022);</i> <i>- ГОСТ 12.2.033-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования;</i> <i>- ГОСТ 12.2.032-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования.</i></p>
<p>2. Производственная безопасность при разработке проектного решения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов 	<p><i>Вредные производственные факторы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Статические перегрузки; – Химические вещества; – Повышенная температура воздуха; – Повышенный уровень шума на рабочем месте; – Недостаточная освещенность. <p><i>Опасные производственные факторы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Повышенная концентрация вредных химических веществ в воздухе; – Получение ожогов; – Подвижные части производственного оборудования. <p><i>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов:</i> <i>Приведены рекомендации по улучшению микроклимата в рабочем помещении, рекомендации по минимизации влияния шума и вибрации, рекомендации к мерам</i></p>

	<i>пожарной безопасности, способы защиты от электрического тока.</i>
3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения	<i>Воздействие на селитебную зону отсутствует; Воздействие на литосферу: пожар вследствие неисправности электроприборов; Воздействие на гидросферу: загрязнение сточных вод химическими отходами; Воздействие на атмосферу: загрязнение парами хим. веществ.</i>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения	<i>Возможные ЧС – химическая авария, взрыв, пожар, социальные (терроризм), биологическая (пандемия). Наиболее типичная ЧС – пожар.</i>
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООТД ШБИП ТПУ	Черемискина Мария Сергеевна			23.03.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Г8А	Лысова Алина Вадимовна		23.03.2022

Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит: 109 страниц, 27 таблиц, 12 рисунков, 47 источников.

Ключевые слова: гидроксиапатит, биокерамика, кальция фосфаты, легирование, композитный материал, физико-механические свойства, порошок.

Объектом исследования является композиционный материал на основе гидроксиапатита.

Целью работы является исследование получения композитного материала на основе нанодисперсного гидроксиапатита. В результате обзора были разобраны методы синтеза гидроксиапатита, влияние органических веществ и легирования ионами на физические, механические, химические и биологические свойства.

В ходе исследования было установлено влияние состава композита на такие важные свойства биокерамики как резорбция, прочность, плотность, спекаемость.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: научное исследование проводилось в лаборатории НОЦ Н.М. Кижнера НИ ТПУ, оснащенной всем необходимым для данной работы

Степень внедрения: исследование находится на стадии исследования.

Область применения: тканевая инженерия, ортопедия, медицинские импланты.

Экономическая эффективность работы: полученный композиционный материал, полученный методом, описанным в данном исследовании, является конкурентноспособным относительно аналогов на рынке.

Оглавление

Введение.....	15
1. Обзор литературы.....	17
1.1 Современные представления о физико-химических и технологических процессах получения композиционного материала на основе гидроксиапатита	17
1.2. Способы получения гидроксиапатита.....	18
1.2.1 Сухие методы	18
1.2.2 Мокрые методы	19
1.2.3 Химическое осаждение и совместное осаждение.....	19
1.2.4 Золь-гель метод	19
1.2.5 Гидротермальные методы	20
1.2.6 Высокотемпературый синтез	21
1.2.7 Синтез биогенными источниками	21
1.2.8 Комбинация методов	21
1.3 Гидроксиапатит. Природная и синтетическая разновидность. Структура и свойства.....	22
1.4 Синтез гидроксиапатита из биоотходов	23
1.4.1 Яичная скорлупа	24
1.4.2 Рыбья чешуя.....	24
1.4.3 Бычьи кости.....	25
1.4.4 Морские источники.....	25
1.5 Композиционный гелеобразный материал на основе фосфата кальция. Свойства.	26
1.6 Органические вещества для композитов на основе ГА	27
1.6.1 Коллаген.....	27
1.6.2 Желатин.....	28
1.6.3 Хитозан.....	28
1.6.4 Фибрин	29
1.6.5 Целлюлоза.....	29
1.6.6 Альгинат.....	30
1.7 Легирование гидроксиапатита	31
1.7.1 Катионное замещение	31
1.7.2 Анионное замещение.....	35
1.8 Методы получения, области применения.....	38

1.8.1 Ремонт твердых тканей.....	38
1.8.2 Костный трансплантат	39
1.8.3 Носители лекарств/генов/белков	40
1.8.4 Гидроксиапатит в качестве адсорбента для применения в целях устранения загрязнения окружающей среды.	41
2. Материалы и методы исследования	43
2.1 Объекты исследования	43
2.2 Определение кажущейся плотности, водопоглощения и пористости на весах для гидростатического взвешивания.....	44
2.3 Определение линейной огневой усадки.....	48
2.4 Растровая электронная микроскопия	49
2.5 Определение минерального состава методом рентгеновского фазового анализа.....	49
3. Экспериментальная часть.....	52
3.1 Синтез стехиометрического гидроксиапатита	52
3.2 Рентгенофазовый анализ полученного гидроксиапатита	53
3.3 Исследование полученного гидроксиапатита методом электронной микроскопии	56
3.4 Синтез легированного гидроксиапатита.....	58
3.5 Исследование свойств гелеобразующих материалов.....	59
3.6 Получение образцов композиционного материала	63
3.7 Исследование свойств	67
3.8 Результаты проведенного исследования	71
4. Финансовый менеджмент.....	73
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	73
4.1.1 Анализ конкурентных технических решений	73
4.1.2. SWOT-анализ.....	74
4.2. Планирование научно-исследовательских работ.....	77
4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	77
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения	78
4.3 Бюджет научно-технического исследования	81
4.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования....	82
4.3.2 Расчет амортизации специального оборудования	83
4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы.....	84
4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	86
4.3.5 Накладные расходы.....	86

4.4	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	87
5.	Социальная ответственность	92
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	92
5.1.1	Специальные (характерные для проектируемой рабочей нормы) правовые нормы трудового законодательства	92
5.1.2	Организационные предприятия при компоновке рабочей зоны	93
5.2	Производственная безопасность.....	93
5.2.1	Анализ выявленных вредных и опасных факторов	94
5.2.2	Мероприятия по снижению воздействия вредных и опасных факторов при исследовании	95
5.3	Экологическая безопасность.....	99
5.3.1	Анализ возможного влияния объекта исследования на окружающую среду и человека	99
5.3.2	Анализ влияния процесса на окружающую среду	100
5.3.3	Обоснование мероприятий по защите окружающей среды.....	100
5.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	101
5.4.1	Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть при проведении исследования.....	101
5.4.3	Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС	102
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
	Список публикаций студента.....	105
	Список использованных источников	106

Введение

Согласно обширным исследованиям, было известно, что гидроксиапатит был основным неорганическим компонентом в материале костной ткани организма, его отличная биосовместимость и остекондуктивность сделали его важным биоматериалом для восстановления и замены костей на такие медицинские разработки, как биологические каркасы, носители лекарств и трансплантатов костей. [1–5] Один из биоматериалов [6,7] на основе фосфата кальция гидроксиапатитовая керамика была костным трансплантатом и заменителем кости со значительным потенциалом применения. Связанные с этим исследования показали, что гидроксиапатитовая керамика прилипает к клеткам организма, а отложение минералов и адсорбция белка повышается [2,8,9]. Ранее в ортопедической хирургии использовались натуральные костные трансплантаты. В частности, преобладали костные трансплантаты аллотрансплантата, но их доставка была далека от удовлетворения реальных клинических потребностей в сочетании с плохим заживлением из-за отторжения и наличия болезней [12–16]. Такой фактор, как возможность распространения вызывали озабоченность при изучении искусственно обработанных костных трансплантатов [17–19]. Искусственно приготовленные кальций-фосфатные керамические материалы были известны высоким сходством с костной тканью и низкой иммуногенностью. [5,23,24]. Гидроксиапатит был кальций-фосфатным веществом, которое могло стабильно существовать в щелочной и нейтральной среде, что делало его наиболее подходящим для трансплантации в среде человеческого тела.

Принимая во внимание требование тканевой инженерии, заменители кости, подходящие для восстановления клинических дефектов, должны обладать некоторыми свойствами, включая остекондуктивность, остеоиндукцию, хорошую биосовместимость, легко контролируемый размер и микропористую структуру [25]. Чтобы добиться целостности заживления костного дефекта и сохранить исходную форму контура, необходимо было представить

настраиваемый высокоточный заменитель для заживления кости. Метод приготовления традиционной биокерамики был ограничен в точности из-за сложности обработки. В то время как технология аддитивного производства, известная как 3D-печать, обеспечивает метод подготовки точных медицинских цифровых трехмерных моделей. В настоящее время материалы, которые могут использоваться в аппаратах для аддитивного производства напрямую представляют собой высокомолекулярные полимеры, керамику, металлы, сплавы и композиционные материалы, а также материалы, используемые для тканевой инженерии, такие как хитозан, фибрин, полимолочная кислота. Как наиболее широко используемый тип биокерамики, кальций-фосфатная керамика сочетает в себе хорошие жесткие механические свойства с биоразлагаемостью и биоактивностью.

1. Обзор литературы

1.1 Современные представления о физико-химических и технологических процессах получения композиционного материала на основе гидроксиапатита

Биокерамика – это керамические материалы, которые используются для замены или регенерации поврежденных костных или мышечных тканей в скелетной системе человека [1]. Одним из наиболее широко используемых видов биокерамики является гидроксиапатит кальция (ГА) благодаря его биосовместимости и близким механическим свойствам к кости человека. Одной из причин их широкой приемлемости, возможно, является их существование, поскольку они являются естественной частью костей и зубов млекопитающих. ГА также используется в качестве покрытия на металлических имплантатах для улучшения их свойств остеоинтеграции при имплантации, а также было показано, что он может использоваться для доставки лекарств, лечения рака и подготовки костного каркаса.

Известно о различных источниках и методах синтеза ГА. Наиболее часто используемые методы включают осаждение [2], золь-гель метод [3], гидротермальный метод [4] и микроволновый синтез [5]. Помимо искусственных ресурсов (обычно нитрит и хлориды кальция и фосфата, несущие реагенты, такие как фосфат аммония, фосфорная кислота и т. д.), было обнаружено, что для получения ГА используются биологические ресурсы, такие как кости млекопитающих, кости и чешуя рыб, скорлупа яиц, раковины мидий, моллюсков, даже растительные ресурсы, такие как стебли, листья, цветочные и фруктовые экстракты [6]. ГА можно получить из этих природных ресурсов путем прокаливании с последующими процессами, упомянутыми ранее.

ГА используется непосредственно в инженерии костной ткани или может быть легирован различными металлическими или неметаллическими добавками, чтобы адаптировать его свойства для последующего использования. Замена улучшает свойства модифицированного ГА в зависимости от свойств легирующей примеси. Различные такие примеси включают серебро, магний,

марганец, кобальт, литий, цинк, кремний, стронций, церий, неодим, иттрий, гафний, эрбий и кадмий [7]. Эти примеси оказывают специфическое желаемое воздействие на ГА, что, в свою очередь, помогает улучшить качество и область применения ГА.

1.2. Способы получения гидроксиапатита

Существуют различные методы получения гидроксиапатита. Источник ГА может быть получен как из биологических, так и из небиологических систем, и его можно синтезировать в лаборатории с использованием несложного оборудования. Микроструктура частиц ГА может сильно влиять его на физические, химические и механические свойства. Таким образом, очень важно контролировать параметры процесса, чтобы контролировать морфологию синтезируемого ГА.

Методы синтеза классифицируются по состоянию используемых прекурсоров, физическим параметрам (температура и давление), при которых происходит синтез, и источникам используемых реагентов.

1.2.1 Сухие методы

Этот метод не требует никакого растворителя, и прекурсоры смешиваются механохимически для производства ГА в больших масштабах, где контроль параметров процесса не является главной задачей. Этот метод экономически эффективен и требует меньше времени, поэтому в промышленности его предпочитают для производства ГА в больших количествах. В методах сухого синтеза порошки солей, содержащих кальций и фосфор, смешивают в сухом состоянии, как правило, в шаровой мельнице, а затем спекают при повышенных температурах (от 1000 °C до 1200 °C) в печи в течение определенного времени, чтобы обеспечить химический состав. Механическая энергия, участвующая в этих методах, способствует химическим реакциям и структурным изменениям [8]. При повышенных температурах гетерогенные порошки образуются за счет вторичных фаз, присутствующих в порошковой матрице. Это главный недостаток в случае биомедицинского

использования, где большое значение имеет однородность продукта [9].

1.2.2 Мокрые методы

Влажные методы включают использование химических прекурсоров, обычно в основе растворителя, для химической реакции с использованием или без использования внешних стимулирующих факторов, таких как температура, давление и напряжение, для получения ГА. Эти процессы включают низкотемпературное химическое осаждение, соосаждение, золь-гель методы и гидролиз.

1.2.3 Химическое осаждение и совместное осаждение

ГА, полученный этим методом, представляет собой осадок реакции нейтрализации при контролируемой температуре и рН и обычно выделяет воду в качестве побочного продукта. Осадки прокаливают при более низких температурах (400–600 °С), образуя апатитовую структуру. Химическое осаждение является одним из наиболее предпочтительных методов получения ГА для применения в инженерии костной ткани из-за структурного сходства продукта с человеческой костью и зубными тканями.

На свойства, стехиометрию, удельную поверхность и степень кристалличности синтезируемых ГА большое влияние оказывают такие параметры, как чистота реагентов, скорость добавления реагентов, температура, время выдержки, температура прокаливания, время и рН в процессе синтеза [10]. Осажденный ГА получают добавлением по каплям одного из реагентов к другому при энергичном магнитном перемешивании, поддерживая молярное соотношение Са/Р на уровне 1,67. Наконец, полученную суспензию промывают, фильтруют, сушат, прокаливают и измельчают. Гош и Саркар [11] изучили различные методы синтеза ГА и сообщили, что ГА, полученный путем осаждения, обладает самой высокой плотностью и положительно влияет на биологическую активность.

1.2.4 Золь-гель метод

Золь относится к суспензии твёрдых частиц. Таким образом, в целом золь-

гель метод включает смешивание и преобразование мономеров-предшественников в золь, который затем выдерживается, превращается в гель и высушивается для получения твердой фазы желаемого продукта. Таким образом, золь-гель метод обеспечивает свободу синтеза многочисленных конструкционных материалов с различными размерами частиц при сравнительно низкой температуре синтеза. При синтезе ГА диоксид кальция или нитрат кальция реагируют с триэтилфосфатом в водном или органическом растворе с образованием золя. Этот метод очень эффективен при производстве ГА медицинского назначения при надлежащем контроле параметров. Он позволяет получить порошок ГА с однородным размером зерна, способствует смешиванию кальция и фосфора на ионном уровне, таким образом достигается повышенная химическая и физическая однородность с улучшенной микроструктурой, способствует стабильной реакции в пределах естественного контакта с костью [11].

1.2.5 Гидротермальные методы

Гидротермальный метод – это, по сути, не что иное, как процесс получения ГА путем химического осаждения, но при повышенных температурах для сохранения кристаллографической структуры полученного ГА [5]. Хоай представил процесс быстрого охлаждения, который приводит к более мелким частицам ГА, а также подтвердил биоминерализацию продуцированного ГА в среде SBF и сообщили о наличии биологической активности *in vitro* [12]. Ортис также использовал гидротермальный процесс для получения однородных частиц ГА и показал результаты, аналогичные результатам Хоай [13]. Йошимура [139] предположил, что pH также играет важную роль в кристаллографической морфологии частиц ГА, полученных гидротермальными методами. Эмульсионный синтез ГА позволяет управлять морфологией частиц, препятствуя образованию агломератов. Этот синтез может быть осуществлен в эмульсии вода-в-масле, эмульсии масло-в-воде и двойной эмульсии вода-масло-вода [11]. Сонохимические методы позволяют синтезировать наноразмерные

частицы путем химической реакции, сопровождающейся ультразвуковым излучением. Утара и Клинкевнаронг [13] синтезировали наночастицы НАР с помощью сонохимического процесса, применяя частоту 20 кГц и температуру 25 ° С с последующим прокаливанием при 600 ° С, и пришли к выводу, что размер частиц зависит от времени воздействия.

1.2.6 Высокотемпературый синтез

Высокотемпературные процессы путем химических реакций между окислителем и органическим веществом (мочевинной, гидразином, лимонной кислотой и глицином) в присутствии водной среды разлагают прекурсоры с образованием сверхчистого ГА. Экзотермическая реакция обеспечивает тепло, необходимое для поддержания горения. Ключевые факторы в этом процессе включают температуру печи, соотношение топлива и окислителя и природу топлива. Недавно Кавита и соавт. [14] получил легированный Sr-ГА высокой чистоты с помощью технологии сжигания, а также предположил, что после начала экзотермической реакции не требуется никакого внешнего источника тепла.

1.2.7 Синтез биогенными источниками

Пал и другие исследователи [15] сформировали ГА из раковин моллюсков и фосфорной кислоты механохимическим методом и пришли к выводу, что образованный таким образом ГА является биосовместимым. ГА можно экстрагировать из кортикального слоя бычьей кости высокотемпературными методами. Аминокислоты, витамины и другие биомолекулы, если их использовать в небольших количествах, оказывают значительное влияние как на размер, так и на морфологию НАР [16].

1.2.8 Комбинация методов

Помимо способов, описанных выше, ГА также можно синтезировать, комбинируя любые два или более из указанных выше способов. Таким образом можно гарантировать, что преимущества всех методов могут быть объединены для улучшения свойств продукта. Это можно объяснить сочетанием

гидротермального и биогенного синтеза для получения ГА. Микроволновое облучение также является одним из подходящих путей синтеза ГА [17].

Сравнительный анализ методов получения ГА, а также свойства получаемого порошка приведены в таблице 1.

Сравнительный анализ методов получения гидроксиапатита Таблица 1.1

Методы синтеза	Размер/форма ГА	Биосовместимость
Механохимическая реакция (шаровое измельчение и спекание)	Сферическая частица (10–25 нм)	Высокая цитосовместимость
Влажное химическое соосаждение, золь-гель и растворное (авто) горение.	Сферические наночастицы (изменяющие размер на микро при повышении температуры спекания)	Отличная апатитообразующая способность
Золь-гель метод	ГА-волокна (диаметр 5–15 мкм)	Способствует заживлению костей
Гидротермальный	Наностержни (средний диаметр 39 нм, длина 125 нм и соотношение сторон от 3,32 до 3,51).	Отличная способность к регенерации кости
Микроволновое облучение	Нано- ГА ($\sim 30 \pm 5$ нм)	Высоко биоактивный и минерализованный шаровидный апатит
Сонохимический	Наностержнеподобный ГА (размер 8 нм)	Отличная способность к регенерации кости
Химическое осаждение	Частицы игольчатой формы с коэффициентом формы (отношение длины к ширине) от 5 до 20.	Нетоксичный и биосовместимый

1.3 Гидроксиапатит. Природная и синтетическая разновидность. Структура и свойства.

ГА, используемый на данный момент, делится на «натуральный» - полученный путем очистки и измельчения костей животных, а также синтетический, полученный лабораторным способом. Синтез можно и не

осуществлять, используя при этом кости умерших животных. Но в отличие от «натурального», синтетический ГА обладает рядом преимуществ, основным из которых является размер получаемых частиц. На данный момент получение нанопорошка из образцов уже готовых материалов (костей) затруднительно и требует больших затрат электроэнергии, а также установки специального оборудования для измельчения. Добиться, в условиях нашей лаборатории, получения нанопорошка ГА из костей животных невозможно. Также при использовании «натурального» материала в организме человека могут начаться непредсказуемые аллергические реакции. Кроме того, крупнотоннажное производство ГА из костей предполагает большие затраты на покупку и очистку сырья. Невозможность обеспечить производство достаточным количеством материала может полностью остановить работу предприятий по выработке «натурального» ГА.

ГА используется в качестве заменителя кости или поверхностного покрытия на металлических деталях из-за его лучшей биосовместимости и биоактивности. Химически синтезированные материалы имплантатов, покрытые ГА, имеют тот недостаток, что обломки частиц ГА в имплантированном организме активируют лейкоциты, цитокины, а также факторы роста, а также секретируются макрофагами [18]. Гранулематозное воспаление, вызванное продуктами распада и нарушением ремоделирования кости, что приводит к остеолитическому процессу, окружающему имплантаты. Это потенциально может привести к индуцированной воспалительной реакции, которая непосредственно повлияет на локальные ткани костного имплантата и интерфейс.

1.4 Синтез гидроксиапатита из биоотходов

Производство гидроксиапатита может быть синтезировано из природных биоотходов. Из-за низкой стоимости биоотходы превращаются в ценные биопродукты. Синтез гидроксиапатита из природных ресурсов предполагает превосходную биосовместимость и биоразлагаемость благодаря их физико-

химическим свойствам, подобным свойствам природного гидроксиапатита человеческой кости [18].

1.4.1 Яичная скорлупа

Несколько авторов пришли к выводу, что синтезированный гидроксиапатит из яичной скорлупы хорошо известен как остеокондуктивный материал, используемый в качестве заменителя кости. Гидроксиапатит был синтезирован из яичной скорлупы в 2 этапа [19]. На первом этапе яичную скорлупу обрабатывали при 450°C в течение 2 ч со скоростью 5°C мин⁻¹. На втором этапе образец нагревали при 900 °C в течение 2 ч со скоростью нагрева 0,5 °C/мин. Полученный оксид кальция был переведен в ГА в фосфатном растворе. Используется соотношение кальций/фосфат 1,67. Каттимани и др. [19] работали над гидроксиапатитом, полученным из яичной скорлупы, в качестве заменителя костного имплантата для заживления костных дефектов.

1.4.2 Рыбья чешуя

Роча и соавторы [20] сообщили о биогенном синтезе и характеристике ГА из биоотходов рыбьей чешуи. Собранные отходы рыбьей чешуи погружают и промывают дистиллированной водой для удаления нежелательных солей вместе с пятнами крови, а также жирными веществами. Влажную рыбью чешую высушивали в течение ночи, затем депротенизировали промывкой 0,1 М HCl, а затем несколько раз промывали дистиллированной водой. Рыбья чешуя, содержащая белки, обрабатывается 5% гидроксида натрия (NaOH) и умеренно перемешивают в течение 5 часов при 70 °C. Образовывался мелкий белый осадок, который затем фильтровали, снова промывали бидистиллированной водой и сушили в сушильном шкафу с горячим воздухом при 60°C. Оставшиеся остатки рыбьей чешуи пропитывали щелочным раствором и добавляют 50 % NaOH. Обработанную рыбью чешую прокаливают при 1000 °C в течение 4 часов. Конечный продукт, ГА, тщательно промывали деионизированной водой до тех пор, пока промывной раствор не достигал нейтрального pH, а затем сушили при

60°C. Биосинтезированный ГП характеризуется различными аналитическими методами, такими как ИК-Фурье спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, термогравиметрия и сканирующая электронная микроскопия (SEM) [20].

1.4.3 Бычьи кости

Приготовление ГА из бычьих костей осуществлялось с помощью комбинированных методов распылительной сушки и механического ультразвукового процесса [20]. Бычьи кости, содержащие поверхностную мякоть, удаляли и промывали деионизированной водой, а затем кипятили в течение 5 ч для удаления костного мозга, а также сухожилий. Процессы кипячения повторяли три раза для целей обезжиривания и депротеинизации; затем кости сушили на солнце, пока цвет не стал желтоватым. Обработанные кусочки кости прокаливали в муфельной печи при 800 °С в течение 3 ч, а затем измельчали в шаровой мельнице в течение 24 ч. В стеклянный стакан добавляли примерно 8 г образца и 12 мас. % среды для ультразвуковой обработки и обрабатывали ультразвуком с оцененным диапазоном амплитуд 100 Гц. После обработки ультразвуком продукт сушили распылением для получения порошка ГА и изучали с помощью ИК-Фурье спектроскопии, проводился рентгеноструктурный анализ [20]. Исследования показали возможность трехмерного моделирования каркаса покрытия из кальцинированной бычьей кости с использованием аллотрансплантата поверх мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Этот отчет представил необходимую демонстрацию эффективности кальцинированной бычьей кости с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга для многообещающего заживления костных дефектов с остеопорозом.

1.4.4 Морские источники

В настоящее время морские источники кораллов используются для синтеза ГА и фосфатных материалов. Преимущество морских видов для биомедицинских применений заключается в наличии у них трехмерной структуры скелета, морфологии, хорошей пористой структуры и более высоких

уровнях взаимосвязи с имплантируемым организмом. Карбонат кальция из раковины моллюска (*Pomacea Lineata*) был преобразован в порошок ГА путем погружения *in vitro* в раствор фосфата при температуре окружающей среды [19]. Исследование SEM показало морфологию поверхности, напоминающую цветок, из-за взаимосвязанных тромбоцитов с губчатой организацией, которая поддерживала прилипание клеток костного мозга. Синтез ГА из природного экзоскелета кораллов сопровождался методами гидротермального и термического обжига соответственно [16]. Рентгенофазовое исследование подтвердило образование чистой фазы ГА; отсутствовали фазы трикальцийфосфата (TCP), оксида кальция (CaO) и карбоната кальция (CaCO₃). Однако пики сравниваются со стандартными параметрами решетки ГА.

1.5 Композиционный гелеобразный материал на основе фосфата кальция.

Свойства.

Гидроксиапатит Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ является хорошо известным важным минералом костей человека, состоящим на 70 % из неорганических соединений апатита фосфата кальция и на 30 % из органических материалов коллагена и клеток костного мозга [5]. Природные биополимеры, такие как коллаген, фибрин, хитозан, хитин, желатин и протеины шелка, используются в инженерии костной ткани из-за их биоразлагаемости, не токсичности, не иммуногенности, более высокой водоудерживающей способности и более высокой прочности на разрыв. Природные полимеры дешевле по сравнению с синтетическими полимерами, такими как полигидроксикислоты, полимолочная кислота, полигликолевая кислота и полигидроксиалканоаты.

Кроме того, использовались другие методы восстановления кости, такие как аутотрансплантаты, аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты. Несмотря на то, что они полезны в различных операциях, аутотрансплантаты имеют недостатки, заключающиеся в недостаточном источнике и проблематичности для формирования желаемого характера участка-хозяина, вызывающих заболеваемость, увеличение времени операции или операции и боль в донорском

участке [24]. Другой недостаток аллотрансплантатов и ксенотрансплантатов связан с переносом возбудителей и воспалений наряду с иммунными реакциями и имеет этические недостатки [25]. Ксенотрансплантаты также несут риск межвидовых трансмиссивных заболеваний [28].

Для повышения механической прочности, биосовместимости и биоактивности или придания специфических свойств ГАП покрывают или легируют природными органическими (хитозан, коллаген, желатин, фибрин, альгинат, агароза и целлюлоза) или неорганическими соединениями (Fe, Pb, Zn) [7]. Те же методы, описанные в предыдущих разделах, используются для синтеза композитов ГАП.

1.6 Органические вещества для композитов на основе ГА

Получение композиционных материалов гидроксиапатита с биополимерами несет ключевую задачу для тканевой инженерии, поскольку к ним выдвигают ряд требований таких как биоактивность, безопасность для организма и минимизация аллергических реакций имплантируемого организма.

1.6.1 Коллаген

Коллагены, волокнистый белок, являются наиболее распространенными и вездесущими белками внеклеточного матрикса позвоночных животных [14]. Коллагены используются для формирования пленок [15], волокон, пенопластов, костей, сердца, нервов и связок в биомедицине. [25]. Основываясь на морфологии, коллагены классифицируются как коллаген типа I (присутствует в костях), коллаген типа II (присутствует в хрящах) и коллаген типа III (присутствует в стенках кровеносных сосудов).

Они являются хорошим поверхностно-активным белком; они легко проникают в межмолекулярные безлипиды, обладают низкой антигенностью, нецитотоксичны, биоразлагаемы и биосовместимы по сравнению с другими природными полимерами альбумина и желатина. Недостатками являются меньшая эластичность и плохая стабильность размеров [24]. Сшивающие композиты были получены физическим, химическим и ферментативным

комбинированное способом. Исследования показывают, что коллагеновый каркас, полученный с помощью инженерии костной ткани, показал хорошую биологическую активность из-за высокой пористости, проницаемости, плохой взаимосвязи для адгезии клеток и миграции в процессе культивирования клеток [26].

1.6.2 Желатин

Желатин представляет собой биополимер, полученный из денатурированной формы коллагена, имеющего функциональные группы, которые индуцируют адгезию клеток и миграцию клеток костного мозга. Он имеет множество применений в области фармацевтики и применяется для инженерии костной ткани благодаря биосовместимым, неиммуногенным, биорезорбируемым свойствам и способности к растворению (45–50 °С) [26]. Желатин стабилен в воде и растворяется в бифункциональных реагентах, таких как диизоцианат, глутаровый альдегид, генипин, карбодиимиды, ацилазиды и полиэпоксисоединения [24]. Он дешевле коллагена, имеет относительно низкую антигенность и полностью рассасывается *in vivo*. Композиты, приготовленные с использованием молекул желатина, хорошо сочетаются с такими материалами, как гидроксиапатит, β -трикальцийфосфат и хитозан. Свойство композита имитировать естественный внеклеточный матрикс для инженерии костной ткани и других хрящей с положительными результатами. Композиты ГА на основе желатина поддерживают прикрепление и рост клеток человека, включая остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки и глиальные клетки [25].

1.6.3 Хитозан

Среди природных полисахаридов хитозан является наиболее важным природным биополимером, полученным из внешнего экзоскелета ракообразных, таких как крабы, креветки, омары, а также клеточных стенок грибов. Он биосовместим, нетоксичен, биоразлагаем, поликатионен, гемостатичен, обладает антимикробной, противоопухолевой, антиоксидантной и

анальгезирующей активностью. Эти важные свойства используются для нескольких биомедицинских направлений, таких как тканевая инженерия, заживление ран вспомогательные вещества для доставки лекарств, доставки генов и косметического производства для очистки воды [26]. Он легко смешивается с гелями, мембранами, каркасами и неорганическими материалами трикальцийфосфата и гидроксиапатита [27].

Хитозан легко встраивается в мембраны, гели, пленки, металлические или неметаллические наночастицы, а также в губчатые каркасы. Он имеет низкую механическую прочность и не может выдерживать нагрузки при инженерии костной ткани [20]. Композитные каркасы из хитозана, желатина/нанофазного гидроксиапатита (nHAp) являются высокопористыми с размером пор 150–300 мкм.

1.6.4 Фибрин

Фибрин представляет собой белок, полученный из фибриногена. Это наиболее важный гликопротеин, в основном используемый для различных биологических процессов, таких как свертывание крови, заживление ран, гемостаз, воспаление, ангиогенез и трансплантация клеток [28]. Это не только средство для свертывания крови, но также используется в качестве естественного каркаса для заживления ран и подходящего носителя для трансплантации клеток остеобластов. Кроме того, внутриклеточный фибрин связывается с многочисленными белками и внеклеточными белками, запускающими факторы роста.

1.6.5 Целлюлоза

Бактериальная целлюлоза (БЦ) представляет собой полимер, экстрагированный из различных грамотрицательных бактерий, таких как *Agrobacterium*, *Azotobacter*, *Acetobacter*, *Gluconacetobacter*, *Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Salmonella* и *Rhizobium*, которые производят внеклеточно бактериальную целлюлозу [28]. БЦ в основном продуцируются бактериями рода *Gluconacetobacter* [27]. Он широко используется в биомедицинских

направлениях, таких как фармацевтическая промышленность, синтез искусственной кожи [28], каркасы для заживления ран, имплантаты *in vivo* для костных наполнителей, искусственные кровеносные сосуды и кровоостанавливающие материалы [29]. Благодаря лучшей биосовместимости, высокой биоразлагаемости, гибкости, пористости и антимикробной активности они могут быть использованы в качестве инкорпорированных материалов. Кроме того, БЦ обладает высокой водоудерживающей способностью, механической стабильностью и гидрофильностью [29]. Различные исследовательские группы сообщили об использовании бактериальной целлюлозы для применения в тканевой инженерии.

1.6.6 Альгинат

Это полисахарид, состоящий из β - d -маннуроновой кислоты и R- 1 - гулуриновых звеньев. Бурые морские водоросли являются основным источником альгинатов. Он используется в качестве неиммуногенных, гидрофильных биоматериалов в биомедицинских целях. Композиты на основе альгината комбинируются с ГА для создания композитов с желаемыми свойствами для биоматериалов с использованием процесса биоминерализации. Его можно комбинировать с нерастворимыми солями незаменимых металлов, проявляющими сильные противомикробные свойства. Отсутствие антибактериальной активности и нестабильность в биологической среде накладывает определенные ограничения на их применение. Композитные каркасы широко используются в регенеративной генной терапии и применяются в биомедицине [31].

В таблице 2 указаны основные применения композитов на основе ГА с различными органическими веществами.

Применение композитов на основе гидроксиапатита Таблица 1.2

Неорганические/органические композиты или каркасы	Применение
ГА с коллагеновым каркасом	Костно-трансплантационные материалы, доставка лекарств и тканевая инженерия
ГА/желатиновый композит	Доставка лекарств, регенерация тканей кожи и инженерия костной ткани
Композит ГА–хитозан	Антибактериальные препараты, инженерия костной ткани и доставка лекарств
ГА и богатый тромбоцитами фибриновый каркас	Регенерация костной ткани, перевязка ран и доставка генов
Композит ГА/целлюлоза	Инженерия костной ткани, очистка воды и биомедицинские применения
ГА/альгинатный композит	Инженерия костной ткани и доставка лекарств

1.7 Легирование гидроксиапатита

ГА позволяет замещать свои катионы (Ca^{2+}) и анионы (OH^- и/или PO_4^{3-}), что делает его подходящим носителем для ионного легирования. Ионное легирование делается целенаправленно для изменения функциональности ГА и усиления его биологической активности; поскольку ГА недостаточен в остеоиндукции. В прошлом были протестированы различные легирующие примеси, и в этой области продолжаются исследования по адаптации синтетических ГА для различных медицинских применений.

1.7.1 Катионное замещение

Замещение катионов гидроксиапатита улучшает физико-химические свойства получаемого материала. При этом различные замещения дают различные эффекты биорезорбируемости, что оставляет поле для исследований с целью получения наиболее подходящего состава для трансплантации.

Гидроксиапатит, легированный стронцием (Sr-HAP)

Стронций можно считать несущественным для костей человека, но в последние десятилетия он привлек значительное внимание исследователей из-за его положительного влияния на формирование кости у пациентов с остеопорозом и способности ингибировать резорбцию кости [27]. Таким образом, стронций легирован ГА для достижения улучшенных функциональных возможностей, таких как остеокондукция, остеоиндукция и антибактериальное действие, наряду с механическими характеристиками. Помимо независимого легирования, стронций также может быть легирован вместе с ионами для выполнения определенных клинических требований [27]. Методы, используемые для включения стронция в матрицу ГА и использования этой керамики для покрытия на подложках, включает микроволновое облучение, синтез горением в растворе, электрохимическое осаждение, золь-гель метод, химическое осаждение, высокотемпературное оксидирование.

Было обнаружено, что ГА обладает более высоким коррозионным потенциалом и, таким образом, становится более устойчивым к коррозии после легирования стронцием [27]. Большинство исследователей также наблюдали, что легирование стронцием помогает в дифференцировке остеообластов, ингибируя бактерии, и в то же время он нетоксичен для тканей хозяина, что делает его пригодным для применения в инженерии костной ткани. Чжоу и другие исследователи [26] сообщили, что шероховатость поверхности уменьшается при легировании Sr. Курран и др. [33] обнаружили, что поверхностная твердость также увеличивается за счет легирования Sr. Однако потеря кристалличности и дислокации, дефекты упаковки, границы зерен, тройной стык были вызваны легированием. Установлено, что кристалличность полученной керамики после легирования увеличивается [24]. Другая группа сообщила, что присутствие иона Sr в растворе электролита влияет на соотношение $Sr/(Ca + Sr)$ в кристаллической матрице и, таким образом, на параметры решетки покрытия, что, в свою очередь, регулирует биосовместимость покрытия [28]. Аль Вафи и др. [29] обнаружили,

что Sr-НАР проявляет сегнетоэлектрические свойства и эти электрические свойства зависят от процентного содержания стронция в матрице ГА. Вкратце можно сказать, что при легировании ГА стронцием не только повышается его биосовместимость, но и улучшаются его механические и электрические свойства. Мы также можем заключить, что технология изготовления также влияет на свойства получаемой керамики [27].

Гидроксиапатит, легированный серебром (Ag-НАР)

С давних времен серебро использовалось в медицинской практике благодаря своим антибактериальным свойствам. Он также широко используется в стоматологии в современной медицине. Хотя он не является неотъемлемой частью какого-либо фермента и не участвует в структурных функциях клеток или тканей, этот элемент активно изучается, поскольку его включение в ГА может снизить потенциальный риск бактериальных инфекций в хирургических участках костных и зубных имплантатов. Это связано со способностью ионов Ag⁺ интегрироваться с ДНК бактерии, что, в свою очередь, ограничивает их размножение. Юань и др. [16] сообщили об огромной бактерицидной эффективности Ag-НАР (более 85% за 24 часа культивирования) за счет интеграции химического осаждения и центрифугирования. Они также пришли к выводу, что добавление PLA улучшает целостность поверхности ГА. Серебро также снижает цитотоксичность и повышает гемосовместимость ГА, делая его более биосовместимым.

ГАП, легированный серебром, получают в основном методами осаждения. Однако НАР можно легировать серебром с помощью различных других методов, больше похожих на легирование стронцием; такие как плазменное напыление, центрифугирование и термическое напыление. В большинстве соответствующих литературных источников сообщается, что легирование серебра в решетке ГА может не только способствовать ее биосовместимости, но также может обеспечить однородность и механическую целостность ГАП.

Гидроксиапатит, легированный магнием (Mg-НАР)

Магний выполняет ту же работу, что и его аналог кальций у позвоночных. Это важнейшая составляющая человеческого организма, способствующая формированию и стабилизации костной системы человека и клеточных мембран. Он оказывает значительное влияние на реакцию переноса фосфатов, а при дефиците резко влияет на рост, а также на работу мозга. Иногда магний присутствует в ГА, естественным образом замещая часть ионов Ca^{+2} . Но он намеренно легирован в решетку ГА для достижения различных функциональных возможностей [31]. Магний может предотвратить кристаллизацию ГА, которая необходима для формирования костей и может уменьшить хрупкость костей]. Магний при легировании в ГА заменяет около 1% Ca^{+2} - ионы проявляют сходные свойства с человеческой костью [20]. Тампьеры и др. [24] сообщили, что кристаллизацию ГА можно контролировать добавлением Mg^{+2} и, таким образом, можно регулировать его биологическую активность. Юань и др. [25] также представили новый метод получения Mg-ГА с контролируемыми свойствами с помощью влажных химических методов, который показал значительно меньшую цитотоксичность. В заключение можно однозначно сказать, что магний положительно влияет как на кристаллическую структуру, так и на биологические свойства ГА.

Гидроксиапатит, легированный цинком (Zn-ГА)

Цинк считается важным для человеческого организма, а также вторым наиболее распространенным минералом в организме человека. Цинк необходим для различной метаболической активности и каталитической активности ферментов. Дефицит цинка может нарушать физический рост, увеличивать риск инфекции и может влиять на центральную нервную систему, скелетную систему и репродуктивную систему [21]. Исследователи пытались включить цинк в ГАП с помощью различных технологий золь-гель. Предой также изучил влияние стабильности раствора Zn-ГА на его антимикробные свойства. Они показали, что содержание Zn сильно влияет на стабильность раствора и ингибирует

бактериальную колонизацию. Ян и др. [23] также сообщили, что Zn-ГА обладает удовлетворительными противомикробными свойствами, при тестировании биосовместимости напыленного пламенем покрытия Zn-НАР, которое было получено методом соосаждения. Исключительная противогрибковая активность Zn-ГА, полученного из золь-геля, была подтверждена Иконоару [22]. Динг и др. также установили, что Zn-ГА обладает цитосовместимостью и коррозионной стойкостью [23]. Таким образом, можно сделать вывод, что добавлением цинка можно регулировать не только биосовместимость, но и коррозионную стойкость ГА.

Другие катионные добавки в гидроксиапатите

Помимо упомянутого выше обычного катионного легирования, в решетку ГА можно также легировать различными другими ионами, чтобы надлежащим образом изменить присущие ему свойства, что делает его более желательным как для клинических, так и для неклинических применений.

1.7.2 Анионное замещение

Результаты проведенных исследований анионного замещения гидроксиапатита показывают улучшение свойств не только биоактивных свойств, но и механических.

Гидроксиапатит, легированный кремнием (Si-НАР)

В отличие от многих катионов, рассмотренных выше, кремний является неотъемлемой частью человеческого организма. Дефицит кремния может вызвать серьезные дефекты костей и соединительных тканей. Из-за жизненно важной роли кремния для скелетных систем млекопитающих замена кремния в ГА методом осаждения, гидротермальным методом, твердофазным механохимическим методом, электрохимическим методом и распылением и т. д. изучается с начала 2000-х годов. Об этом сообщили Тхиан [31] и Портер [5] что включение ионов ортосиликата в ГАП увеличивает образование апатита и

минерализацию. Однако Портер показал разницу в морфологии ГА, образующихся *in vivo* и в SBF (*in vitro*) путем химического осаждения. Было обнаружено, что ионы силиката влияют на растворение за счет увеличения границ зерен и, следовательно, повышают биоактивность.

Грубова и соавторы также показали лучшие механические свойства и повышенную адгезию Si-НАР. [10] Когда синтез Si-НАР включает термическую обработку (гидротермальный метод или спекание), оказывается, что физические и химические свойства контролируются подводимым теплом. Гибсон и др. [29] сообщили, что замещение кремнием замедляет рост зерен ГАП при повышенной температуре спекания после осаждения, влияя на плотность керамики. Таким образом, можно сделать вывод, что добавление кремния в ГАП путем замены анионов положительно влияет на биосовместимость и другие механические и химические свойства.

Гидроксиапатит, легированный фтором (F-НАР)

Фтор обычно используется в средствах по уходу за зубами из-за его превосходных бактерицидных свойств. Благодаря этому свойству уже давно предпринимались попытки использовать ионы фтора в зубных и костных имплантатах путем включения ионов F^- в ГАП, заменяя его анионы. Это может быть достигнуто реакцией в твердом состоянии, а также влажными химическими реакциями. Монтазери и др. [8] успешно произвели более мелкие и менее агломерированные порошки F-НАР с помощью гидротермальной реакции, которая показала большую пролиферацию клеток и активность ALP с оптимизированным содержанием F^- . Гидротермальная реакция также может быть использована для получения стабильного и антибактериального покрытия F-НАР на имплантатах из нержавеющей стали [31]. Микроструктура легированного ГАП зависит от методов синтеза, а именно. наноигльчатая микроструктура F-НАР была обнаружена при осаждении на различные подложки методом осаждения, тогда как микроструктура была наностержневого или сферического типа посредством электрохимического осаждения. В обоих случаях установлено, что покрытие, содержащее фтор, обладает повышенной

коррозионной стойкостью, прочностью на сжатие и биосовместимостью.

Гидроксиапатит, легированный карбонатом (С-НАР)

Углерод является одним из наиболее важных элементов всех людей и других живых существ. Нестехиометрический ГАП, легированный ионами карбоната, может быть приготовлен биогенными ресурсами помимо обычных химических прекурсоров. Асра и др. [11] получили нестехиометрический С-НАР из куриной яичной скорлупы с помощью микроволнового облучения.

Ионное легирование карбоната увеличивает площадь поверхности и уменьшает шероховатость поверхности, положительно влияя на процесс остеогенеза за счет легирования углеродом в ГА. В дополнение к аналогичной работе Tang et al. [31] обнаружили, что карбонизированный ГА может быть использован в качестве потенциального носителя лекарственного средства, помимо того, что он является биоактивным и антибактериальным. Кроме того, было отмечено, что такая керамика имеет более высокую способность к загрузке лекарственного средства наряду с более медленным профилем высвобождения, что делает ее идеальной для лечения карциномы молочной железы, остеосаркомы и других опасных для жизни заболеваний [33]. Эти результаты делают карбонизированный ГА потенциальной биокерамикой для применения в инженерии костной ткани.

Гидроксиапатит, легированный селеном (Se-НАР)

Селен присутствует в организме человека в виде микроэлемента (около 15 мг). В последнее десятилетие различные исследователи отдавали предпочтение методу химического осаждения для производства Se-ГА. Попытки механохимического смешения и гидротермального синтеза также успешно использовались для той же цели. Было обнаружено, что легирование селеном не оказывает существенного влияния на механические свойства, но сообщалось, что оно влияет на цитотоксичность ГА. Селен можно увидеть в двух разных валентностях, вызывающих образование как селенита, так и селената в матрице ГА. Колмас и др. [34] сообщили, что ионы селената нетоксичны, но селенит токсичен для опухолевых клеток. Ван и др. [34] также показали аналогичные

результаты апоптоза, вызывающего эффекты селена *in vivo*. Они также предположили, что Se-ГА потенциально может заполнить дефект кости, вызванный удалением опухоли кости, убивая при этом остаточные опухолевые клетки. Легирование селеном может увеличить загрузку лизоцима и замедлить его высвобождение, что делает его потенциальным носителем лекарств в терапии рака [34]. Было обнаружено, что сильнодействующие противораковые агенты, такие как загрузка платиной Se-ГА, могут избирательно воздействовать на раковые клетки. Структурные дефекты из-за изменения параметров решетки наблюдали Вей и соавторы после легирования ГА-Se. Это привело к снижению термической стабильности. Было высказано предположение, что цитотоксичность, а также кристаллическую структуру можно контролировать путем оптимизации процентного содержания селена при легировании. Родригес-Валенсия также сообщил, что Se-ГА также можно использовать в качестве потенциального покрывающего агента для металлических имплантатов путем покрытия титана Se-ГА с использованием импульсного лазерного осаждения.

Из приведенных выше литературных данных очевидно, что Se-ГА не только может использоваться для независимого нацеливания на раковые клетки, но также обладает способностью загружать и высвобождать другие лекарственные средства в целевых участках.

1.8 Методы получения, области применения.

ГА и композиционные материалы на его основе подходят для различных применений в области биомедицины, в частности, для замещения кости, поскольку известно, что ГА обладает хорошей биологической активностью, биосовместимостью, механической прочностью, пористой структурой, а также свойствами остеокондуктивности, остеоиндукции и остеоинтеграции.

1.8.1 Ремонт твердых тканей

ГА широко используется для восстановления твердых тканей, таких как человеческая кость и зуб, уже более 40 лет. Кальций является основным компонентом костей и зубов позвоночных в форме апатита с дефицитом

гидроксила и высоким содержанием карбонатов с соотношением Ca/P ниже 1,67. . Более того, химическая формула и свойства синтетического ГАП аналогичны биологическим апатитам, составляющим 70% костей [17]. Обнаружено, что синтетические трансплантаты ГА сливаются с соседней костью организма и способствуют прогрессу развития новой кости, что приводит к склеиванию новой кости, а также к улучшению поврежденной костной ткани. В более поздних разработках в области синтеза ГА удалось получить нано-ГА с использованием более экологически безопасных методов. Было обнаружено, что нано-ГА обладает улучшенной способностью к спеканию, и каркас может быть изготовлен с более высокой плотностью, ударной вязкостью, механической прочностью, биологической активностью и биосовместимостью. Благодаря своим улучшенным характеристикам и наноразмеру, нано-ГА имеет больше применений, а также более эффективен в качестве заменителя кости [17]. Одной из важных функций нано-ГА является покрытие зубного костного имплантата, поскольку нано-ГА может уменьшить отторжение имплантата и улучшить интеграцию имплантата [19]. Кроме того, биологическая активность, включая рост и дифференцировку клеток, а также регенерацию кости, тесно связана с пористостью материалов ГА и размером микропор, формой и размером кристаллов, кристалличностью и ионным замещением [19]. Например, зубная эмаль состоит из игольчатых нанокристаллов апатита, и после значительной потери минералов эмаль редко способна к самовосстановлению. Чтобы вызвать реминерализацию поверхности эмали, нано-ГА можно прочно адсорбировать на поверхности эмали. Также было установлено, что нанокристаллы ГА играют превосходную биоактивную роль в облегчении регенерации хряща [31].

1.8.2 Костный трансплантат

При изготовлении костного трансплантата с помощью тканевой инженерии используются клетки, клеточные производные и биоактивные компоненты для улучшения биоактивности чистого ГА или композитного материала на основе ГА и для стимуляции регенерации кости [32]. ГА обладает

высоким потенциалом для использования в качестве временного костного трансплантата, который способствует воссоединению кости, поскольку ГА химически подобен основному компоненту кости, а также можно изготовить композит ГА, который будет иметь механические свойства, аналогичные естественной кости. Остеоиндуктивные и остеоинтеграционные свойства ГА облегчают формирование новой кости хозяином и полную регенерацию кости после резорбции ГА [33]. Частицы ГА, обнаруженные в композитных каркасах, могут функционировать как биоактивные, так и механические компоненты армирования [26]. Кроме того, ГА можно комбинировать с другими керамическими материалами, клетками и клеточными производными, чтобы индуцировать, направлять и усиливать регенерацию кости.

1.8.3 Носители лекарств/генов/белков

Проводится все больше исследований по использованию ГА в качестве носителя лекарств, особенно с использованием частиц нано-ГА [27], свойства наночастиц ГАП с высоким отношением поверхности к объему, как и у любых других наночастиц, сделали ГАП пригодными для загрузки и доставки различных лекарств, таких как факторы роста, гормоны, антибиотики и противораковые препараты [29]. Помимо обычной доставки лекарств, ГА также может доставлять ДНК, siRNA и miRNA для генной терапии [32]. Предыдущее исследование успешно доставило нуклеиновые кислоты к мезенхимальным стволовым клеткам как в монослое, так и на каркасах с использованием наночастиц коллаген-НАР, нагруженных микроРНК, и не наблюдалось цитотоксичности [32]. Лекарства, передаваемые из наноразмерных элементов, могут действовать уникально, в отличие от тех, которые передаются в обычном или привычном формате.

Материалы ГА также предпочтительны в качестве носителей для доставки лекарств и генов благодаря их превосходной биосовместимости, регулируемым физико-химическим свойствам (например, пористой структуре, размеру, форме и составу поверхности), рН-зависимому растворению, низкой

токсичности, отличной стабильности при хранении, более дешевому производству, устойчивости к микробной деградации и т. д. [24]. Скорость деградации ГА, по-видимому, увеличивается при изменении рН от щелочных до кислых условий, что ускоряет высвобождение молекул лекарства с поверхности ГА. Чтобы преодолеть недостаток ГА в носителях лекарств, были изготовлены материалы с пористой структурой [25].

1.8.4 Гидроксипатит в качестве адсорбента для применения в целях устранения загрязнения окружающей среды.

Загрязнение неорганическими и органическими загрязнениями в результате антропогенной деятельности представляет серьезную угрозу для живых организмов и окружающей среды. Адсорбционная технология является одним из наиболее часто используемых подходов к удалению этих загрязняющих веществ из-за ее простоты, дешевизны, доступности широкого спектра адсорбентов и простоты применения. В настоящее время недорогие и экологически безопасные адсорбенты, получаемые из отходов сельскохозяйственной и пищевой промышленности, привлекают больше внимания, чем традиционные адсорбенты. Среди них ГА, который может быть получен из различных источников биоотходов, широко изучался в качестве адсорбирующего материала для удаления опасных загрязнителей (таких как тяжелые металлы, радионуклиды, неорганические и органические загрязнители), особенно при очистке воды и сточных вод. Это связано с уникальными характеристиками ГА, такими как высокая адсорбционная способность, способность к ионному обмену и низкая растворимость в воде [12]. Кроме того, использование ГА, полученного из биоотходов, не только обеспечивает экономическую выгоду с точки зрения снижения стоимости производства адсорбента, но также способствует достижению устойчивого развития в рамках подхода к обращению с отходами, направленного на сокращение объема отходов.

Следует подчеркнуть, что физико-химические свойства ГА, такие как

молярное соотношение Са/Р, фазовый состав, наличие замещенных ионов, размер частиц, пористость и площадь поверхности, оказывают непосредственное влияние на его эффективность при использовании в качестве адсорбента при очистке окружающей среды. Другими словами, определение оптимальных методов получения и условий синтеза для различных типов источников биоотходов имеет решающее значение для эффективного процесса адсорбции, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на физико-химические свойства ГА. Например, изменение молярного соотношения Са/Р может либо увеличить, либо ухудшить эффективность адсорбции ГА, что будет зависеть от кислотно-щелочной природы загрязняющего вещества.

В случае кислотного загрязнителя, можно ожидать, что увеличение молярного отношения Са/Р будет способствовать его адсорбции, что, с другой стороны, может быть неблагоприятным для адсорбции основного загрязняющего вещества. Точно так же на кислотно-основную природу ГА также может влиять присутствие замещенных ионов, например CO_3^{2-} замена может увеличить кислотность, в то время как основность ГА может быть усилена заменой Na^+ [28]. Кроме того, ГА с большей площадью поверхности предлагает более доступные участки адсорбции, которые могут способствовать удалению большего количества загрязняющих веществ [29].

2. Материалы и методы исследования

В данном разделе приведены сведения об объектах исследования и методах изучения их физико-химических свойств.

2.1 Объекты исследования

Для синтеза гидроксиапатита использовались соли гидронитрата кальция $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и гидрофосфат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, которые представляют собой кристаллы белого цвета, хорошо растворимые в воде. Чистота порошков составляла 98 % и выше.

При синтезе гидроксиапатита важным показателем является pH раствора, который должен находиться в пределах 10÷11. Для поддержания данного значения pH использовался аммиак водный технический, который представляет собой бесцветную, прозрачную жидкость с едким, характерным запахом.

Для введения ионов стронция в синтезе использовалась соль хлорида стронция SrCl_2 , выглядящая как кубические гигроскопичные прозрачные кристаллы. Чистота составляла 98 %. Соль хорошо растворяется в воде, что благоприятно сказывается в процессе работы.

Для получения Zn-замещенного гидроксиапатита в работе применялась соль 2-водного ацетата цинка $\text{Zn}(\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ химически чистая для анализа. Кристаллы бесцветные, плохо растворимые в воде, что затрудняет ход работы.

Для исследования зависимости свойств от метода получения использовался гидроксиапатит механохимического синтеза без отжига и с отжигом при 1000 °С - 2 часа. Данные образцы были получены в Лаборатория №3 ИХТТМ СО РАН и пропущены через сито 200 мкм.

В качестве гелеобразующих материалов для получения композиционного материала использовались желатин и альгинат натрия.

Желатин белок коллаген, частично гидролизованный, по виду представляет собой окатанные гранулы желтого цвета, набухающий при смешивании с водой и тающий при нагревании раствора.

Альгинат натрия $(\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{Na})_n$ химически чистый для анализа – это мелко

дисперсный порошок, белоснежного цвета. В качестве загустителя применяется в пищевой и медицинской промышленности.

2.2 Определение кажущейся плотности, водопоглощения и пористости на весах для гидростатического взвешивания

Ввиду сложности прямых методов измерения пористости, то в технологии керамики данный показатель оценивают при помощи определения других свойств, зависящих от пористости. К таким показателям относятся плотность материала (истинная, кажущаяся, относительная) и водопоглощение [26]. Известная масса керамического образца в сухом состоянии, в воде и в насыщенном влагой виде позволяет определить объем всех пор, водопоглощение и кажущуюся плотность.

Истинная плотность ($\rho_{и}$) - физическая константа, индивидуальная для вещества и зависит от его строения. Для керамики эта величина зависит от плотности упаковки атомов в кристаллах и химического состава стекловидной фазы. Истинная плотность $\rho_{и}$ определяется как отношение массы материала к его объему без учета пор и выражается в кг/м³, г/см³.

Кажущаяся плотность ($\rho_{к}$) – это отношение массы тела ко всему занятому им объему, включая поры, выражается также в кг/м³, г/см³.

Относительную плотность ($\rho_{отн}$) определяют как отношение кажущейся плотности к истинной. Выражается в долях единицы или в процентах. Относительная плотность представляет объемную долю твердого вещества в материале.

Водопоглощение B – это отношение массы воды, поглощенной керамическим телом при полном насыщении, к массе сухого образца. Водопоглощение B выражают в процентах. Этот показатель часто используют в производственных условиях для характеристики степени спекания, качества изделий и соответствия требованиям стандарта.

Измерив, вышеуказанные характеристики, можно оценить общую, открытую и закрытую пористость керамики.

Истинная или общая пористость – суммарный объем всех пор открытых закрытых, выраженный в процентах к общему объему материала. Эта величина обозначается $\Pi_{\text{и}}$ и численно равна сумме закрытой и открытой пористости.

Кажущаяся или открытая пористость – это отношение объема всех открытых пор тела (заполняемых водой при кипячении) ко всему объему материала, включая объем всех пор. Величину обозначают через $\Pi_{\text{к}}$ ($\Pi_{\text{о}}$) и выражают в %.

Закрытая пористость – это отношение объема всех замкнутых пор тела к его объему, включая объем всех пор; обозначают ее через $\Pi_{\text{з}}$ и выражают в %.

Между указанными параметрами керамических изделий и материалов, исходя из указанных определений, существует взаимосвязь, которая может быть выражена следующими формулами:

$$\rho_{\text{и}} = \frac{m}{v_m}; \quad \rho_{\text{к}} = \frac{m}{v}; \quad \rho_{\text{отн}} = \left(\frac{\rho_{\text{к}}}{\rho_{\text{и}}}\right) * 100\% \quad (2.1)$$

где $\rho_{\text{и}}$ – истинная плотность материала, кг/м³;

$\rho_{\text{к}}$ – кажущаяся плотность материала, кг/м³;

$\rho_{\text{отн}}$ – относительная плотность, %;

v_m – объем материала (без пор), м³;

v – объем материала, включая поры, м³;

m – масса материала, кг.

$$\Pi_{\text{и}} = \left(\frac{v_{\text{п}}}{v}\right) * 100; \quad \Pi_{\text{к}} = \left(\frac{v_{\text{о}}}{v}\right) * 100; \quad \Pi_{\text{з}} = \left(\frac{v_{\text{з}}}{v}\right) * 100; \quad (2.2)$$

$$\Pi_{\text{и}} = \Pi_{\text{з}} + \Pi_{\text{к}}; \quad \Pi_{\text{и}} = \left(\frac{(v - v_m)}{v}\right) * 100; \quad (2.3)$$

где $\Pi_{\text{и}}$ – истинная пористость материала, %;

$\Pi_{\text{к}}$ – кажущаяся пористость материала, %;

$\Pi_{\text{з}}$ – закрытая пористость материала, %;

$v_{\text{п}}$ – объем всех пор;

$v_{\text{о}}$ – объем открытых пор;

$v_{\text{з}}$ – объем закрытых пор.

$$\rho_k = \rho_{\text{и}} \left(1 - \left(\frac{\Pi_{\text{и}}}{100} \right) \right), \text{ откуда}$$

$$\Pi_{\text{и}} = \left(1 - \left(\frac{\rho_k}{\rho_{\text{и}}} \right) \right) * 100 \quad \text{или} \quad \Pi_{\text{и}} = (1 - \rho_{\text{отн}}) * 100; \quad (2.4)$$

$$\Pi_k = B * \rho_k$$

Зная истинную и открытую пористость, можно найти закрытую пористость из выражения $\Pi_z = \Pi_{\text{и}} - \Pi_k$

В случае, если закрытые поры практически отсутствуют, величины $\rho_{\text{и}}$, ρ_k и B связаны следующей приблизительной зависимостью:

$$\rho_k = \rho_{\text{и}} \left(1 - \left(\frac{\Pi_k}{100} \right) \right); \quad B = 100 \left(\left(\frac{1}{\rho_k} \right) - \left(\frac{1}{\rho_{\text{и}}} \right) \right); \quad (2.5)$$

Таким образом, измерив, плотность и водопоглощение керамики, можно косвенно оценить все виды ее пористости.

Кажущаяся плотность – это отношение массы материала к его общему объему. Поэтому при известной массе тела определение кажущейся плотности сводится к измерению его объема, включая объем всех его пор. Для этой цели существуют различные методы и приборы (волюмометры), принцип работы которых основан на вытеснении испытуемым образцом несмачивающей жидкости, или на гидростатическом взвешивании образцов, предварительно насыщенных жидкостью.

Наибольшее распространение получил метод гидростатического взвешивания (ГОСТ 2409-2014) [27], позволяющий одновременно определять кажущуюся плотность и водопоглощение, и рассчитывать открытую пористость. В качестве пропитывающей жидкости для обожженных материалов и изделий, не подвергающихся гидратации, обычно используют воду.

Подготовленные образцы (не менее трех) взвешивают на технических весах с точностью до 0,01 г. Для насыщения пор образцов жидкостью применяют кипячение или метод вакуумного насыщения. Для насыщения методом вакуумного насыщения, образцы погружаются в воду и ставятся под вакуум на 20-30 минут до прекращения выхода воздуха из пор. Схема установки

представлена на рисунке 2.1.

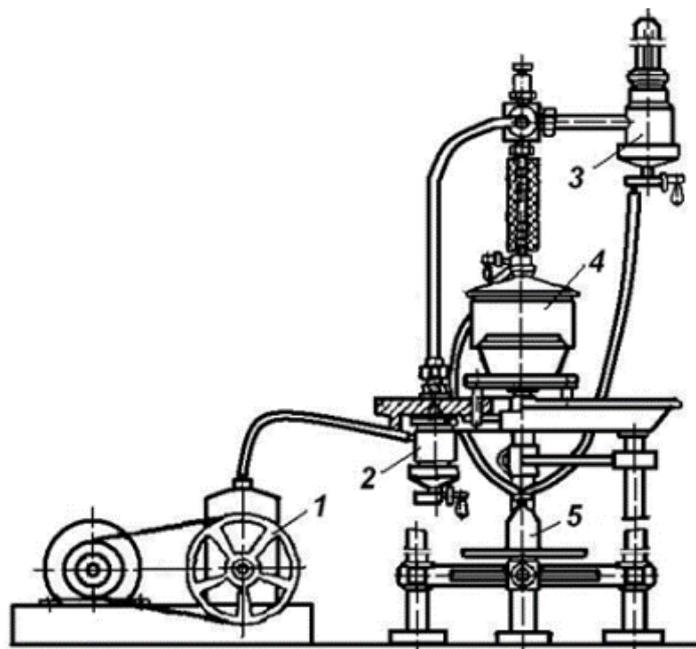


Рисунок 2.1 – Установка по насыщению пористой керамики водой [26]:

1- масляный вакуум-насос; 2- сосуд-ловушка; 3- вакууметр;

4- вакуумная ячейка для образцов; 5- сосуд для воды или керосина

Насыщенные жидкостью образцы взвешивают на воздухе и в погруженном состоянии в жидкости на гидростатических весах. стакан наполняется дистиллированной водой, чтобы половина или более подставки была погружена в воду. Для взвешивания в погруженном состоянии образец помещают в легкую сетчатую подставку или подвешивают проволоочной петлей на чашке весов со специальным подвесным устройством для погружения образца в воду. Перед началом опыта чашки весов уравнивают. Закрыть весы и записать значение.

Затем образец вынимают из сосуда, удаляют с его поверхности избыточную влагу хлопчатобумажной тканью, предварительно смоченной и тщательно отжатой, после чего образец немедленно взвешивают на электронных весах. Взвешенный образец снова помещают в жидкость до завершения всех измерений и расчетов.

Водопоглощение рассчитывают по следующей формуле с точностью до 0,01%:

$$B = \left(\frac{m_1 - m}{m} \right) * 100\%; \quad (2.6)$$

где m – масса сухого образца, г;

m_1 – масса насыщенного водой образца, г.

Кажущуюся плотность определяют из выражения:

$$\rho_{\text{каж}} = \frac{(m * \rho_{\text{ж}})}{(m_1 - m_2)}; \quad (2.7)$$

где $\rho_{\text{ж}}$ – плотность жидкости, г/см³;

m_1 – масса насыщенного жидкостью образца при взвешивании на воздухе, г;

m_2 – масса погруженного в жидкость образца, г

Открытую пористость определяют по формуле:

$$П_0 = B * \rho_{\text{ж}}; \quad (2.8)$$

Истинную и общую пористость находят исходя из значений кажущейся и истинной плотности

$$П_{\text{и}} = \left(1 - \left(\frac{\rho_{\text{к}}}{\rho_{\text{и}}} \right) \right) * 100\%; \quad (2.9)$$

2.3 Определение линейной огневой усадки

Процесс обжига неизменно сопровождается изменением объемов ввиду сближения и уплотнения, и частичной агломерации частиц. Данный эффект изменения геометрических размеров называется усадкой, и, в зависимости от того, по какому параметру производится измерение (объем или линейный размер), бывает объемной и линейной. Учитывая форму образцов, используемую в данном исследовании (таблетки) линейную усадку определяем по диаметру, проводя измерение не менее чем по 3 диагоналям, и рассчитываем среднеарифметическое.

Огневая усадка определяется по размерам образца после обжига и выражается в процентах:

$$\Delta L = \frac{l_1 - l_2}{l_1} \cdot 100, \quad (2.10)$$

где l_1 - диаметр отформованного образца, мм;

l_2 - диаметр образца после обжига, мм.

2.4 Растровая электронная микроскопия

Изучение морфологии спеченного образца, наличия включений и размер зерен осуществляется при помощи электронного растрового микроскопа JEOL JM – 6000. Растровый электронный микроскоп (РЭМ) является вакуумным прибором, так как при нормальном атмосферном давлении электронный пучок сильно рассеивается и поглощается, что делает невозможным его фокусировку. Рабочий вакуум в камере микроскопа в

Принцип действия растрового электронного микроскопа (РЭМ) основан на том, что на исходный образец направляется электронный пучок, а при взаимодействии пучка с образцом возникают ответные сигналы, отличающиеся физической природой. Далее детектор собирает их и направляет для синхронного построения изображения на экране. Блок-схема работы РЭМ приведена на рисунке 2.3.

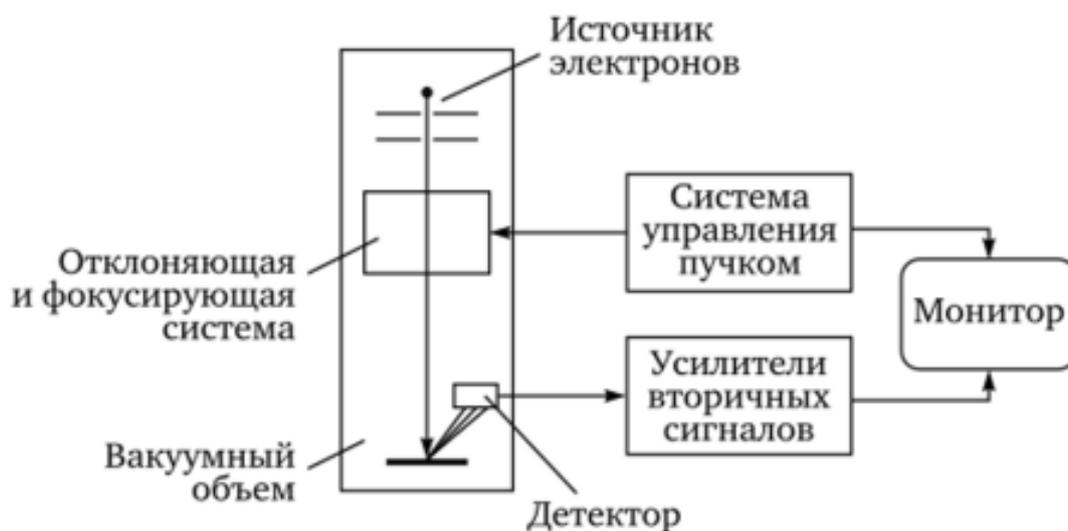


Рисунок 2.2 – Блок - схема работы РЭМ

2.5 Определение минерального состава методом рентгеновского фазового анализа.

Основная цель рентгенофазового анализа (РФА) – идентификация фаз в

смеси кристаллических веществ, на основе получаемой дифракционной картины. Рентгенофазовый анализ образцов, содержащих соединения, подверженные фазовой трансформации при термообработке, следует проводить два раза: до и после спекания. Сопоставляя все изученные характеристики керамики с состоянием её структуры, можно сделать вывод о влиянии наноразмерных составляющих шихты на спекание и свойства получаемого материала

Рентгеновская дифрактометрия основана на способности рентгеновских лучей отражаться от плоских сеток, образованных атомами в кристаллической решетке материала. Это приводит к возникновению дифракционных отражений, каждое из которых характеризуется определенным межплоскостным расстоянием и интенсивностью. Рентгеновская съемка проводилась на установке ДРОН-3 в $\text{CuK}\alpha$ -излучении, при напряжении на трубке 40 кВ и токе 25 мА, скорость вращения гониометра 4 градуса в минуту, чувствительность съемки от $2 \cdot 10^3$ до $1 \cdot 10^4$ имп/с.

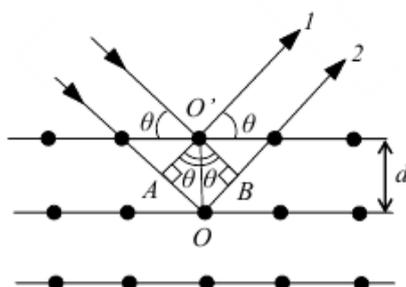


Рисунок 2.3 - Отражение рентгеновских лучей в кристалле по Брэггу [30]
Возникновение дифракции происходит согласно закону Вульфа-Брэгга:

$$2d \sin(\Theta) = n\lambda, \quad (2.11)$$

где n – целое число, описывающее порядок дифракционного отражения;

λ – длина волны;

d – межплоскостное расстояние между отражающимися плоскостями;

Θ – угол, падения луча, град.;

Чтобы определить фазовый состав исследуемых материалов необходимо рассчитать величину межплоскостного расстояния d и относительную интенсивность рефлекса на рентгенограмме. Длина волны λ заданная и

постоянная величина. Для определения вещественного состава исследуемого материала необходимо сравнить табличные значения рентгеновских рефлексов эталонного материала и исследуемого вещества.

Расшифровка данных была проведена с использованием компьютерной программы *Cristallographica Search-Match*.

Значение d можно также получить расчетом из уравнения Вульфа-Брэгга:

$$d = \frac{n\lambda}{2\sin\theta}, \quad (2.12)$$

Рентгеновский фазовый анализ широко применяется для изучения материалов природного и синтезированного происхождения [28].

4. Финансовый менеджмент

Введение

Основная цель данного раздела – оценить перспективность развития и планировать финансовую и коммерческую ценность конечного продукта, представленного в рамках исследовательской программы. Коммерческая ценность определяется не только наличием более высоких технических характеристик над конкурентными разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сможет ответить на следующие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его цена, каков бюджет научного исследования, какое время будет необходимо для продвижения разработанного продукта на рынок.

Данный раздел, предусматривает рассмотрение следующих задач:

- Оценка коммерческого потенциала разработки.
- Планирование научно-исследовательской работы;
- Расчет бюджета научно-исследовательской работы;
- Определение ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности исследования.

Цель данной ВКР – разработка технологии получения композиционного материала на основе стехиометрического гидроксиапатита методом гелевого литья.

4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

4.1.1 Анализ конкурентных технических решений

В ходе исследования были рассмотрены две конкурирующие разработки композиционных материалов:

- 1) Остеопластические композитные материалы «КоллапАн»;
- 2) Костнозамещающих материалов в стоматологии для регенерации костной ткани Bio-Oss.

Детальный анализ необходим, т.к. каждый тип композитов имеет свои

достоинства и недостатки. В таблице 4.1 показано сравнение разработок конкурентов и разработки данного НИ с точки зрения технических и экономических критериев оценки эффективности.

Таблица 4.1 – Сравнение конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Время производства	0,07	3	4	4	0,21	0,28	0,28
2. Удобство использования в тканевой инженерии	0,07	5	4	5	0,35	0,28	0,35
3. Биосовместимость	0,1	5	5	4	0,5	0,5	0,4
4. Прочность	0,08	4	4	3	0,32	0,32	0,24
5. Надежность	0,06	4	1	4	0,24	0,06	0,24
6. Простота производства	0,05	4	3	2	0,2	0,15	0,1
7. Безопасность	0,1	5	4	5	0,5	0,4	0,5
8. Биорезорбируемость	0,1	4	4	4	0,4	0,4	0,4
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность	0,12	4	5	3	0,48	0,6	0,36
2. Уровень проникновения на рынок	0,06	4	3	4	0,24	0,18	0,24
3. Финансирование научной разработки конкурентных товаров и разработок	0,08	5	4	4	0,4	0,32	0,32
4. Цена	0,08	4	3	1	0,32	0,24	0,08
5. Предполагаемый срок выпуска	0,03	4	4	4	0,12	0,12	0,12
Итого	1	43	38	37	4,28	3,85	3,63

Расчет конкурентоспособности, на примере стабильности срабатывания, определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_j,$$

где K – конкурентоспособность проекта; B_i – вес показателя (в долях единицы); B_j – балл показателя.

Проведенный анализ конкурентных технических решений показал, что исследование является наиболее актуальным и перспективным, имеет конкурентоспособность.

4.1.2. 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 4.2.

Таблица 4.2 – Матрица SWOT-анализа

Сильные стороны	Слабые стороны
C1. Низкая цена исходного сырья.	Сл1. Малое количество ссылок и материалов на русском языке для соответствующих научных исследований.
C2. Возможность контролировать и изменять свойства получаемого материала.	Сл2. Долгое время подготовки сырья, используемого для получения композита.
C3. Использование при разработке актуальных научных публикаций.	Сл3. Высокие требования к оборудованию для исследований, связанные с наноразмерами порошка гидроксиапатита.
C4. Экологичность технологии.	Сл4. Эксперименты имеют погрешности и неопределенности.
C5. Квалифицированный персонал.	Сл5. Вероятность получения брака.
Возможности	Угрозы
V1. Использование оборудования ИНШПТ ТПУ и ИФПМ СО РАН.	У1. Снижение стоимости разработок конкурентов.
V2. Появление потенциального спроса на новые разработки.	У2. Появление зарубежных аналогов и более ранний их выход на рынок.
V3. Внедрение технологии в тканевой инженерии.	
V4. Внедрение на мировой рынок, экспорт за рубеж.	

На втором этапе на основании матрицы SWOT строятся интерактивные матрицы возможностей и угроз, позволяющие оценить эффективность проекта, а также надежность его реализации. Соотношения параметров представлены в таблицах 4.3–4.6.

Таблица 4.3 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и сильные стороны»

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	V1	-	+	-	+	+
	V2	+	+	+	+	-
	V3	+	+	+	+	+
	V4	+	+	+	+	-

Таблица 4.4 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и слабые стороны»

Слабые стороны проекта						
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	B1	-	+	+	+	+
	B2	+	-	-	-	+
	B3	-	-	-	-	+
	B4	+	+	+	+	+

Таблица 4.5 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и сильные стороны»

Сильные стороны проекта						
Угрозы проекта		С1	С2	С3	С4	С5
	У1	+	+	+	-	-
	У2	-	-	+	+	+

Таблица 4.6 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и слабые стороны»

Слабые стороны проекта						
Угрозы проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	У1	-	+	+	+	+
	У2	+	-	+	-	-

Результаты анализа представлены в итоговую таблицу 4.7.

Таблица 4.7 – Итоговая таблица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта</p> <p>С1. Низкая цена исходного сырья.</p> <p>С2. Возможность контролировать и изменять свойства получаемого материала</p> <p>С3. Использование при разработке актуальных научных публикаций.</p> <p>С4. Экологичность технологии</p> <p>С5. Квалифицированный персонал.</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта</p> <p>Сл1. Малое количество ссылок и материалов на русском языке для соответствующих научных исследований.</p> <p>Сл2. Долгое время подготовки сырья, используемого для получения композита.</p> <p>Сл3. Высокие требования к оборудованию для исследований, связанные с наноразмерами порошка гидроксипатита</p> <p>Сл4. Эксперименты имеют большие погрешности и неопределенности.</p>
--	---	--

		Сл5. Вероятность получения брака.
Возможности В1. Использование оборудования ИНШПТ ТПУ и ИФПМ СО РАН. В2. Появление потенциального спроса на новые разработки. В3. Внедрение технологии в тканевой инженерии. В4. Внедрение на мировой рынок, экспорт за рубеж.	Направления развития В2С2С3. Возможность влиять на свойства конечной продукции позволяет расширить спрос, использование новейшей информации и технологий соответствует потенциальному спросу на новые разработки. В3С4. Биосовместимость материала и экологичность технологии являются хорошим основанием для использования в тканевой инженерии. В4С1С5. Низкая цена исходного сырья и квалифицированный персонал являются основой для экспорта продукции за рубеж и выхода на мировой рынок.	Сдерживающие факторы В1Сл3Сл4Сл5. Использование новейшего оборудования ИНШПТ ТПУ для удовлетворения требований исследований, также может уменьшить экспериментальную ошибку и предотвратить появление брака.
Угрозы У1. Снижение стоимости разработок конкурентов. У2. Появление зарубежных аналогов и более ранний их выход на рынок.	Угрозы развития У1С2. Несмотря на снижение стоимости разработок конкурентов, наши продукты имеют лучшие физические и биологические свойства, больше перспектив развития. У2С2. Наши продукты обладают лучшими физическими свойствами, являются более привлекательными мировом рынке.	Уязвимости: У1Сл4Сл5. Введение систем совершенствования производственных процессов для снижения погрешности и неопределенности.

В результате SWOT-анализа показано, что на преимущества разрабатываемой технологии преобладают над ее недостатками. Данные недостатки, которые на данный момент на практике не устранены, но в теории уже есть возможности для их устранения. Результаты анализа учтены в дальнейшей научно-исследовательской разработке.

4.2. Планирование научно-исследовательских работ

4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса научно-исследовательских работ осуществляется в порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение количества исполнителей для каждой из работ;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для оптимизации работ удобно использовать классический метод линейного планирования и управления.

Результатом такого планирования является составление линейного графика выполнения всех работ. Порядок этапов работ и распределение исполнителей для данной научно-исследовательской работы, приведен в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Научный руководитель
	2	Календарное планирование выполнения	Инженер, научный руководитель
Выбор способа решения поставленной задачи	3	Обзор научной литературы	Инженер
	4	Выбор методов исследования	Инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Планирование эксперимента	Инженер, научный руководитель
	6	Подготовка образцов для эксперимента	Инженер
	7	Проведение эксперимента	Инженер
Обобщение и оценка результатов	8	Обработка полученных данных	Инженер
	9	Оценка правильности полученных результатов	Инженер, Научный руководитель
Оформление отчета по НИР (комплекта документации по ОКР)	10	Составление пояснительной записки	Инженер

4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения

При проведении научных исследований основную часть стоимости разработки составляют трудовые затраты, поэтому определение трудоемкости проводимых работ является важным этапом составления сметы.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости использована следующая формула:

$$t_{\text{ож}i} = \frac{3t_{\text{min}i} + 2t_{\text{max}i}}{5}, \quad (4.1)$$

где $t_{\text{ож}i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы, человеко-дни;

$t_{\text{min}i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни;

$t_{\text{max}i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни.

Зная величину ожидаемой трудоемкости, можно определить продолжительность каждой i -ой работы в рабочих днях T_{pi} , при этом учитывается параллельность выполнения работ разными исполнителями. Данный расчёт позволяет определить величину заработной платы.

$$T_{pi} = \frac{t_{\text{ож}i}}{Ч_i}, \quad (4.2)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, рабочие дни;

$t_{\text{ож}i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, человеко-дни;

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

Для перевода длительности каждого этапа из рабочих в календарные дни, необходимо воспользоваться формулой (4.3):

$$T_{ki.кэл} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4.3)$$

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

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

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

Календарный коэффициент определяется по формуле:

$$k_{\text{кал.инж}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48 \quad (4.4)$$

где $T_{\text{кал}}$ – общее количество календарных дней в году; $T_{\text{вых}}$ – общее количество выходных дней в году; $T_{\text{пр}}$ – общее количество праздничных дней в году.

Расчеты временных показателей проведения научного исследования обобщены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ						Длительность работ в рабочих днях T_{pi}	Длительность работ в календарных днях T_{ki}
	t_{min} , чел-дни		t_{max} , чел-дни		$t_{\text{ожг}}$, чел-дни			
	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	1	-	2	-	1,4	-	1,4	2
2. Календарное планирование выполнения ВКР	1	-	3	-	1,8	-	1,8	3
3. Обзор научной литературы	-	14	-	21	-	16,8	16,8	25
4. Выбор методов исследования	2	2	3	3	2,4	2,4	2,4	4
5. Планирование эксперимента	2	6	4	8	2,8	6,8	4,8	7
6. Подготовка образцов для эксперимента	-	5	-	7	-	5,8	5,8	9
7. Проведение эксперимента	8	7	10	10	8,8	8,2	8,5	13
8. Обработка полученных данных	3	3	5	5	3,8	3,8	1,9	2

9. Оценка правильности полученных результатов	3	3	5	5	3,8	3,8	1,9	2
10. Составление пояснительной записки	-	21	-	30	-	24,6	24,6	37
Итого:	20	61	32	89	24,8	69,2	87	104

Примечание: Исп. 1 – научный руководитель, Исп. 2 – инженер.

На основе таблицы составлен календарный план-график выполнения проекта с использованием диаграммы Ганта (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Диаграмма Ганта

№	Вид работ	Исп	T _{кi} , кал. дн.	Продолжительность работ													
				февр			март			апр			май				
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
1	Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Исп1	2	█													
2	Календарное планирование выполнения ВКР	Исп1	3	█													
3	Обзор научной литературы	Исп2	25		█	█	█										
4	Выбор методов исследования	Исп1 Исп2	4				█	█									
5	Планирование эксперимента	Исп1 Исп2	7				█	█									
6	Подготовка образцов для эксперимента	Исп2	9					█	█								
7	Проведение эксперимента	Исп1 Исп2	13						█	█	█						
8	Обработка полученных данных	Исп1 Исп2	2									█	█				
9	Оценка правильности полученных результатов	Исп1 Исп2	2										█	█			
10	Составление пояснительной записки	Исп2	37											█	█	█	█

Примечание:

█ – Исп. 1 (научный руководитель), █ – Исп. 2 (инженер)

4.3 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета научно-технического исследования

учитывались все виды расходов, связанных с его выполнением. В этой работе использовать следующую группировку затрат по следующим статьям:

- материальные затраты научно-исследовательской работы (НИР);
- затраты на специальное оборудование для экспериментальных работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы НИР.

4.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования

Материальные затраты — это затраты организации на приобретение сырья и материалов для создания готовой продукции.

Данная часть включает затрат всех материалов, используемых при получении образцов композиционного материала на основе гидроксиапатита. Результаты расчета затрат представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Затраты на получение образцов композита, на основе гидроксиапатита

Наименование статей	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Итого затраты, руб.
Кальций азотнокислый 4-водный	кг	0,5	860	430
Цинк уксуснокислый 2-водный	кг	0,5	1334	667
Аммиак водный технический	кг	0,9	178	160
Хлорид кальция	кг	0,5	392	196
Альгинат натрия	кг	0,5	3394	1697
Желатин	кг	0,5	1496	748
Перчатки резиновые, технические	пар	1	125	125
Итого:				4023

4.3.2 Расчет амортизации специального оборудования

Расчет сводится к определению амортизационных отчислений, так как оборудование было приобретено до начала выполнения данной работы и эксплуатировалось ранее, поэтому при расчете затрат на оборудовании учитываем только рабочие дни по данной теме.

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации: рассчитывается по формуле:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (4.5)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m, \quad (4.6)$$

где I – итоговая сумма, тыс. руб.; m – время использования, мес.

Таблица 4.12 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во ед.	Срок полезного использования,	Время использования, мес.	H_A , %	Цена оборудования, руб.	Амортизация
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Лабораторные весы Госметр ВЛЭ-223С	1,00	3,00	0,15	33,33	1300000,00	5416,67
2	РФА- установка ДРОН-3М	1,00	20,00	0,10	5,00	18000000,00	7500,00
3	Просвечивающий электронный микроскоп (ПЭМ) JEM-2100F	1,00	20,00	0,16	5,00	18000000,00	12000,00
4	Вытяжной шкаф		10,00	0,80	10,00	59000,00	393,33
5	Сушильный шкаф ШС-80-01 СПУ		10,00	0,30	10,00	35000,00	87,50
6	Магнитная мешалка с		3,00	2,00	33,33	9500,00	527,78

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во ед.	Срок полезного использования,	Время использования, мес.	Н _л , %	Цена оборудования, руб.	Амортизация
1	2	3	4	5	6	7	8
	подогревом ПЭ-6100						
8	Центрифуга ЦЛУ 6-3		10,00	0,30	10,00	458000,00	1145,00
9	Печь муфельная (электрокамерная) ЭКПС 10-4006	1,00	10,00	1,00	10,00	85800,00	715,00
10	Пресс испытательный ИП-2000-0	1,00	20,00	0,15	5,00	65000,00	40,63
Итого (руб.):						38012300,00	27825,90

4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В данном разделе рассчитывается заработная плата инженера и руководителя, помимо этого необходимо рассчитать расходы по заработной плате, определяемые трудоемкостью проекта и действующей системой оклада.

Основная заработная плата $Z_{осн}$ одного работника рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{он} \cdot T_p, \quad (4.7)$$

где $Z_{он}$ – среднедневная заработная плата, руб.; T_p – продолжительность работ, выполняемых работником, раб.дн. (таблица 4.9).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

Для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$Z_{он} = \frac{Z_m \cdot M}{F_0} = \frac{51285 \cdot 10,3}{246} = 2147,3 \text{ руб.}, \quad (4.8)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.; F_0 – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического

персонала, раб. дней; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

– при отпуске в 28 раб. дня – $M = 11,2$ месяца, 5-дневная рабочая неделя;

– при отпуске в 56 раб. дней – $M = 10,3$ месяца, 6-дневная рабочая неделя.

Для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$Z_{он} = \frac{Z_m \cdot M}{F_0} = \frac{33150 \cdot 11,2}{213} = 1743,1 \text{ руб.} \quad (4.9)$$

Должностной оклад работника за месяц:

– для руководителя:

$$Z_m = Z_{мс} \cdot (1 + k_{np} + k_0) k_p = 26300 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 51285 \text{ руб.} \quad (4.10)$$

– для инженера:

$$Z_m = Z_{мс} \cdot (1 + k_{np} + k_0) k_p = 17000 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 33150 \text{ руб.}, \quad (4.11)$$

где $Z_{мс}$ – заработная плата, согласно тарифной ставке, руб.; k_{np} – премиальный коэффициент, равен 0,3; k_0 – коэффициент доплат и надбавок, равен 0,2; k_p – районный коэффициент, равен 1,3 (для г. Томска).

Таблица 4.13 – Баланс рабочего времени исполнителей

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	52/14	104/14
- выходные дни		
- праздничные дни		
Потери рабочего времени	56/0	56/0
- отпуск		
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	246	213

Таблица 4.14 – Расчет основной заработной платы исполнителей

Исполнители НИ	$Z_{мс}, \text{руб}$	k_{np}	k_0	k_p	$Z_m, \text{руб}$	$Z_{он}, \text{руб}$	$T_p, \text{раб.дн.}$	$Z_{осн}, \text{руб}$
Руководитель	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2147,3	24,8	53253,04
Инженер	17000	0,3	0,2	1,3	33150	1743,1	69,2	120622,52
Итого:								173875,56

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

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

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,15).

4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления во внебюджетные фонды определяется по формуле:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}}(Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) \quad (4.15)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд ОМС и социальное страхование). Общая ставка взносов составляет в 2020 году – 30% (ст. 425, 426 НК РФ).

4.3.5 Накладные расходы

Накладные расходы включают в себя следующие расходы: печать ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи и т.д. Сумма 5 статьи затрат, рассчитанных выше, приведена в таблице ниже и используются для расчета накладных расходов.

Таблица 4.15 – Группировка затрат по статьям

Статьи					
1	2	3	4	5	6
Амортизация	Сырье, материалы	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого без накладных расходов
27825,90	4023	173875,56	26081,3	59987,05	291791,85

Величина накладных расходов определяется по формуле (4.16):

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{пр}}, \quad (4.16)$$

где $k_{\text{пр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы. Величина коэффициента принимается равной 0,16.

$$Z_{\text{накл}} = 291791,85 \times 0,16 = 46686,7 \text{руб.}$$

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости НИ «Получение композиционного материала на основе гидроксиапатита» по форме, приведенной в таблице 4.16. В таблице также представлено определение бюджета затрат двух конкурирующих научно-исследовательских проектов.

Таблица 4.16 – Группировка затрат по статьям

№	Наименование статьи	Сумма, руб.			Примечание
		Текущий Проект	Исп.2	Исп.3	
1	Материальные затраты НИР	4023	6559	5439	Пункт 4.2.3.1
2	Затраты на специальное оборудование	27825,90	32098	71200	Пункт 4.2.3.2
3	Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	173875,56	148391	148391	Пункт 4.2.3.3
4	Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	26081,3	22258,7	22258,7	Пункт 4.2.3.3
5	Отчисления во внебюджетные фонды	59987,05	51194,9	51194,9	Пункт 4.2.3.4
6	Накладные расходы	46686,7	49776,6	49776,6	Пункт 4.2.3.5
Бюджет затрат НИР		338478,55	310278,2	348260,2	Сумма ст. 1- 6

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

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

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

В качестве аналогов данной НИР рассмотрены:

- Интермедпатит занимается разработкой, производством и реализацией искусственных костнопластических материалов, зарегистрированных под торговым наименованием «КоллапАн». Остеопластические композитные материалы «КоллапАн» производятся по оригинальной запатентованной технологии. Производственная база сертифицирована в соответствии с Европейскими стандартами системы менеджмента качества (вариант 2).

- Geistlich Pharma AG является лидером среди костнозамещающих материалов в стоматологии для регенерации костной ткани. В результате многочисленных тестирований и исследований материал Bio-Oss постоянно совершенствует свои характеристики и увеличивает область применения. На сегодняшний день Bio-Oss принято считать стандартом костной регенерации в стоматологии (вариант 3).

Интегральный финансовый показатель разработки рассчитывается как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (4.17)$$

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

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

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения.

$\Phi_{\text{текущ.проект}} = 338478,55$ руб, $\Phi_{\text{исп.}2} = 310278,2$ руб, $\Phi_{\text{исп.}3} = 348260,2$ руб.

$$I_{\text{финр}}^{\text{тек.пр.}} = \frac{\Phi_{\text{тек.пр.}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{338478,55}{348260,2} = 0,97$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}2} = \frac{\Phi_{\text{исп.}2}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{310278,2}{348260,2} = 0,89$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп 3}} = \frac{\Phi_{\text{исп 3}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{348260,2}{348260,2} = 1.$$

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

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов выполнения НИР (I_{pi}) определен путем сравнительной оценки их характеристик, распределенных с учетом весового коэффициента каждого параметра (таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Сравнительная оценка характеристик вариантов НИР

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Исп.2	Исп.3
1. Безопасность при использовании установки	0,25	5	3	5
2. Стабильность работы	0,15	4	3	4
3. Технические характеристики	0,20	5	4	5
4. Механические свойства	0,25	4	4	4
5. Материалоёмкость	0,15	5	4	3
ИТОГО	1	4,6	3,6	4,3

Расчет интегрального показателя для разрабатываемого проекта:

$$I_{\text{тп}} = 5 \times 0,25 + 4 \times 0,15 + 5 \times 0,20 + 4 \times 0,25 + 5 \times 0,15 = 4,6;$$

$$\text{Вариант 2} = 3 \times 0,25 + 3 \times 0,15 + 4 \times 0,20 + 4 \times 0,25 + 4 \times 0,15 = 3,6;$$

$$\text{Вариант 3} = 5 \times 0,25 + 4 \times 0,15 + 5 \times 0,20 + 4 \times 0,25 + 3 \times 0,15 = 4,3.$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки вычисляется на основании показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{\text{исп.i}} = \frac{I_{\text{р-исп.i}}}{I_{\text{финр}}^{\text{исп.i}}} \quad (20)$$

$$I_{\text{тек.пр.}} = \frac{4,6}{0,87} = 5,3$$

$$I_{\text{тек.пр.}} = \frac{3,6}{0,89} = 4,1$$

$$I_{\text{тек.пр.}} = \frac{4,3}{1} = 4,3$$

Далее интегральные показатели эффективности каждого варианта НИР сравнивались с интегральными показателями эффективности других вариантов с целью определения сравнительной эффективности проекта (таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,87	0,89	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,6	3,6	4,3
3	Интегральный показатель эффективности	5,3	4,1	4,3
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,78	0,93

Сравнение среднего интегрального показателя сопоставляемых вариантов позволило сделать вывод о том, что наиболее финансово- и ресурсоэффективным является вариант 1 (текущий проект). Наш проект является более эффективным по сравнению с конкурентами.

Выводы по разделу

В результате выполнения целей раздела можно сделать следующие выводы:

1. Результатом анализа конкурентных технических решений является выбор одного из вариантов реализации НИР как наиболее подходящего и оптимального по сравнению с другими.

2. В ходе планирования для руководителя и инженера был разработан график реализации этапа работ, который позволяет оценивать и планировать рабочее время исполнителей. Определено следующее: общее количество дней для выполнения работ составляет 104 дня; общее количество дней, в течение которых работал инженер, составляет 99 дней; общее количество дней, в течение которых работал руководитель, составляет 33 дней;

3. Для оценки затрат на реализацию проекта разработан проектный бюджет, который составляет 338478,55 руб;

4. Результат оценки эффективности ИР показывает следующие выводы:

1) значение интегрального финансового показателя ИР составляет 0,97, что является показателем того, что ИР является финансово выгодной по сравнению с аналогами;

2) значение интегрального показателя ресурсоэффективности ИР составляет 4,6, по сравнению с 3,6 и 4,3;

3) значение интегрального показателя эффективности ИР составляет 5,3, по сравнению с 4,1 и 4,3, и является наиболее высоким, что означает, что техническое решение, рассматриваемое в ИР, является наиболее эффективным вариантом исполнения.

Список публикаций студента

1 Лысова А.В., Липеев А.В. Исследование влияния условий синтеза гидроксипатита на фазовый состав и свойства // химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2022. С. 97-98.