

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



Институт: Физико-технический
 Направление подготовки: Техническая физика
 Кафедра: Экспериментальной физики

БАКАЛАВАРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
МОДИФИЦИРОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ МЕТОДОМ DC МАГНЕТРОННОГО РАСПЫЛЕНИЯ ТИТАНОВОЙ МИШЕНИ

УДК 533.9:678.02

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0Д21	Марьин П.В.		

Руководитель

Должность	ФИО	Подпись	Дата
доцент каф. ЭФ ФТИ, к.ф.- м.н.	Твердохлебов С.И.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Сечина А.А.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Подпись	Дата
Ассистент кафедры прикладной физики	Гоголева Т.С.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ЭФ ФТИ	Кривобоков В.П.	д.ф.-м.н. профессор		

Томск – 2016

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



Физико-технический институт
Направление подготовки: Техническая физика
Кафедра: Экспериментальной физики

УТВЕРЖДАЮ:
Зав. кафедрой

(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

Студенту:

Группа	ФИО
ОД21	Марьину Павлу Владимировичу

Тема работы:

Модифицирование биodeградируемых полимеров методом DC магнетронного распыления титановой мишени	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:

--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	<ol style="list-style-type: none">DC магнетронная распылительная система.Биорезорбируемый полимер полимолочной кислоты (PLLA).
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	<ol style="list-style-type: none">Аналитический обзор литературных источников с целью выяснения достижений мировой науки и техники в области биомедицинских материалов, требований к ним и методов их модифицирования.Постановка цели и задач научного исследования.Исследование физико-механических, морфологических и

	<p>элементных свойств биорезорбируемого полимера, модифицированного в плазме магнетронного разряда, возникающего в атмосфере азота при распылении титановой мишени.</p> <p>4. Обсуждение результатов проведенных исследований.</p> <p>5. Заключение по проделанной работе.</p>	
Перечень графического материала	<p>1) модифицирование биodeградируемых полимеров методом DC магнетронного распыления титановой мишени;</p> <p>2) актуальность;</p> <p>3) цель и задачи;</p> <p>4) экспериментальное оборудование;</p> <p>5) оборудование для исследования свойств покрытий;</p> <p>6) материал подложек и его свойства;</p> <p>7) требования, предъявляемые к системе подложка + покрытие нитрида титана;</p> <p>8) подбор режимов модифицирования;</p> <p>9) спектр плазмы;</p> <p>10) сканирующая электронная микроскопия;</p> <p>11) средний диаметр волокон в зависимости от времени модифицирования;</p> <p>12) ИК-Фурье спектроскопия;</p> <p>13) рентгеноструктурный анализ (XRD);</p> <p>14) рентгенофлуоресцентный анализ (XRF);</p> <p>15) физико-механические свойства;</p> <p>16) смачиваемость;</p> <p>17) заключение;</p> <p>18) список научных публикаций.</p>	
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы		
	Раздел	Консультант
	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Доцент кафедры менеджмента, Сечина А.А.
	Социальная ответственность	Ассистент кафедры прикладной физики, Гоголева Т.С.

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

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент каф. ЭФ ФТИ	Твердохлебов С.И.	к.ф.-м.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0Д21	Марьин П.В.		

**Результаты обучения бакалавров
направления 16.03.01 «Техническая физика»
(профиль «Пучковые и плазменные технологии»)**

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
P1	Использовать фундаментальные законы природы и естественнонаучных дисциплин, физико-математический аппарат, методы математического анализа, моделирования, оптимизации и статистики для решения задач в различных отраслях технической физики.	Требования ФГОС (ПК-2, 3). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P2	Участвовать в теоретических и экспериментальных исследованиях в различных отраслях технической физики, связанных с современными высокотехнологическими способами обработки материалов, основанными на использовании радиационных и плазменных потоков; самостоятельно осваивать современную физическую аналитическую и технологическую аппаратуру, применять современные методы исследования свойств материалов и различных структур, проводить стандартные и сертификационные испытания технологических процессов, оборудования и изделий, изучать научно-техническую информацию, разрабатывать адекватные физические и математические модели изучаемых объектов.	Требования ФГОС (ПК-4, 10, 11, 12, 13). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P3	Владеть основными методами работы с информацией, самостоятельно работать на компьютере в средах современных операционных систем и наиболее распространенных прикладных программ и программ компьютерной графики, применять современные образовательные и информационные технологии.	Требования ФГОС (ПК-5, 6, 7). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P4	Знать иностранный язык на уровне, позволяющем работать с научно-технической литературой и участвовать в международном сотрудничестве в области технической физики.	Требования ФГОС (ПК-8). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P5	Участвовать в производственно-технологической деятельности, определять основные параметры технологических процессов, анализировать свойства физико-технических объектов, изделий и материалов, применять современные информационные технологии, пакеты прикладных программ для расчета технологических	Требования ФГОС (ПК-14, 15, 17). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
	параметров, обосновывать принятие конкретного технического решения при разработке технологических процессов и изделий.	EUR-ACE и FEANI
Р6	Использовать нормативные документы по качеству, стандартизации и сертификации изделий, элементы экономического анализа производственно-технологических циклов, знать и выполнять правила техники безопасности, производственной санитарии, пожарной безопасности и нормы охраны труда.	Требования ФГОС (ПК-16, 18). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р7	Участвовать в проектно-конструкторской деятельности, разрабатывать функциональные и структурные схемы элементов и узлов экспериментальных и промышленных электрофизических установок, реализующих современные пучковые и плазменные технологии, проектировать технологические процессы и оборудование с использованием современных информационных технологий.	Требования ФГОС (ПК-19, 20). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р8	Участвовать в организационно-управленческой деятельности, уметь работать в команде и организовывать работу исполнителей, находить и принимать управленческие решения.	Требования ФГОС (ОК-3, ПК-21, 22, 23). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р9	Внедрять и коммерциализировать результаты исследований и проектно-конструкторских разработок, уметь оценивать инновационный потенциал новой продукции в области современных технологий, основанных на использовании радиационных и плазменных потоков.	Требования ФГОС (ПК-21, 22, 23, 24). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
<i>Универсальные компетенции</i>		
Р10	Осознавать социальную значимость своей профессии, развивать свой интеллектуальный и общекультурный уровень, в течение всей жизни самостоятельно обучаться новым методам исследований, пополнять свои знания в области современной технической физики и смежных наук, расширять и углублять свое научное мировоззрение, повышать свою квалификацию и мастерство, поддерживать здоровый образ жизни	Требования ФГОС (ОК-1, 2, 6, ПК-1). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р11	Свободно и грамотно пользоваться русским и иностранными языками как средством делового и профессионального общения, владеть навыками публичной дискуссии, создавать и редактировать тексты профессионального назначения.	Требования ФГОС (ОК-2). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
		EUR-ACE и FEANI
P12	Уметь критически переосмысливать свой накопленный социальный и профессиональный опыт, изменять при необходимости профиль своей профессиональной деятельности, следовать этическим и правовым нормам и нести ответственность за последствия своей профессиональной деятельности	Требования ФГОС (ОК-5, 7, ПК-3). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международными стандартами EUR-ACE и FEANI

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа представлена на 84 листах машинописного текста, включает 19 иллюстраций, 15 таблиц, 49 источников литературы.

Ключевые слова: биорезорбируемые полимерные материалы, полимолочная кислота (PLLA), тканевая инженерия, электроспиннинг, DC магнетронное распыление.

Объектом исследования являлись искусственные носители клеток (матрицы) для тканевой инженерии, изготовленные методом электроспиннинга из биорезорбируемого полимерного материала (полимолочной кислоты), модифицированные в плазме магнетронного разряда, возникающего при распылении титановой мишени в атмосфере азота.

Целью данной работы является изучение возможности модифицирования поверхности матриц из полимолочной кислоты в плазме магнетронного разряда, возникающего при распылении титановой мишени в атмосфере азота, а так же изучение влияния данного способа модифицирования на комплекс физико-химических и механических свойств.

Для модифицирования биорезорбируемых матриц было предложено использовать метод DC магнетронного распыления титановой мишени в атмосфере азота.

В работе показано, что воздействие плазмы и осаждение материала мишени в соединении с атомами реактивного газа при заданных технологических режимах не приводит к изменению среднего диаметра волокон биорезорбируемого полимера, однако приводит к гидрофилизации поверхности и ее упрочнению.

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ	9
1. Материалы современной медицины	13
1.1. Металлы.....	13
1.2. Биокерамика.....	14
1.3. Биостабильные полимеры.....	15
1.4. Биodeградируемые полимеры	16
1.5. Биомедицинские и физико-химические требования к имплантатам и их покрытиям.....	18
2. Методы модифицирования полимерных материалов в плазме магнетронного разряда	22
2.1. Магнетронное распыление	22
2.2. Метод реактивного магнетронного распыления	25
3. Методика эксперимента	27
3.1. Изготовление матриц методом электроспиннинга.....	27
3.2. Термический отжиг	30
3.3. Модифицирование биodeградируемых матриц в плазме DC магнетронного разряда	32
3.4. Подбор режимов модифицирования	34
3.5. Методы исследования	35
3.5.1. Оптический спектр плазмы	35
3.5.2. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)	36
3.5.3. Рентгенофлуоресцентный анализ (XRF).....	37
3.5.4. Рентгеноструктурный анализ (XRD).....	38
3.5.5. Исследование механических свойств образцов	39
3.5.6. Инфракрасная спектроскопия (FTIR).....	39
3.5.7. Исследование смачиваемости	40
3.5.8. Статистика.....	40
4. Результаты исследований.....	41
4.1. Спектр плазмы	41
4.2. Морфология.....	42
4.3. Элементный состав.....	46

4.3.1. Рентгенофлуоресцентный анализ	46
4.4. Физико-механические свойства	49
4.5. Структура	51
4.5.1. ИК-Фурье спектроскопия (FTIR).....	51
4.5.2. Рентгеноструктурный анализ (XRD).....	53
4.6. Смачиваемость.....	54
5. Социальная ответственность	58
5.1. Анализ опасных и вредных производственных факторов	59
5.2. Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на установке Катод – 1М и ПЭВМ.....	61
5.2.1. Организация безопасной работы	61
5.2.2. Организация рабочего места оператора ПЭВМ.....	62
5.2.3. Правила безопасности при работе на установке Катод – 1М.....	63
5.2.4. Безопасные условия работы	65
5.2.5. Электробезопасность	67
5.2.6. Пожарная и взрывная безопасность	69
5.3. Выводы по разделу «Социальная ответственность»	72
6. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	72
6.1. Тенденции развития и сегментация мирового рынка изделий из биорезорбируемых полимеров (биоматериалов).....	73
6.2. Ключевые потребители	75
6.3. Конкурентные преимущества продукта.....	75
6.4. Рыночный потенциал продукта.....	76
6.5. Ориентировочная цена и себестоимость продукции	77
6.6. Персонал	78
6.7. Выводы по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	83

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время альтернативой трансплантации пораженных тканей и органов является тканевая инженерия – одно из направлений биотехнологии, базирующееся на уникальном свойстве стволовых клеток дифференцироваться, то есть возможности превращаться в клетки различных органов и тканей. В таком случае создание любой ткани человеческого организма возможно при наличии двух исходных компонентов – стволовых клеток и биосовместимого с организмом каркаса, или так называемого матрикса, в пределах которого и возможно протекание процесса образования новой ткани [1].

В 80–90 годы 20 века для изготовления матриксов применяли биостабильные материалы, не изменяющие своих свойств в результате взаимодействия с биологической средой организма, такие как полиэтилен, фторопласт, полипропилен [2], металлы (нержавеющие стали, титан и его сплавы) [3], керамику (окислы алюминия и циркония) [4]. Существенным недостатком биостабильных материалов являлась низкая способность в полной мере интегрироваться с восстанавливаемой тканью, что серьезно ограничивало дальнейшее развитие тканевой инженерии.

Однако достижения медицинского материаловедения позволили решить эту проблему путем использования биорезорбируемых материалов для приложений тканевой инженерии. Основным достоинством данного типа материалов является способность разлагаться в идеальном случае на углекислый газ и воду, постепенно замещаясь собственными функциональными тканями организма, что существенно повышает качество терапии.

Для изготовления биорезорбируемых матриксов широко применяются полимерные материалы природного и синтетического происхождения [5].

Среди полимеров природного происхождения особого внимания заслуживают фибрин, эластин и коллаген. Эти материалы, наряду с высокой

прочностью, эластичностью и упругостью, обладают рядом недостатков, связанных со значительным изменением свойств в зависимости от источника материалов, высоким риском отторжения, обусловленным отрицательной иммунной реакцией организма [6].

Синтетические биodeградируемые полимеры изготавливаются из полигликолевой, полимолочной кислот, их сополимеров и поликапролактона. Широкому применению таких полимеров в тканевой инженерии способствуют следующие их свойства: возможность контролировать химический состав и молекулярную массу при изготовлении, высокая чистота, относительно низкая стоимость [7]. Особое место занимают полимеры полимолочной кислоты, которые являются в настоящее время одними из наиболее перспективных биоразлагаемых материалов. Это обусловлено тем, что они обладают высокими физико-химическими свойствами, аналогичным полиэтилену и пропилену [8], имеют высокие прочностные характеристики, существует множество способов их переработки в матрицы, среди которых наибольшее распространение получил метод электроспиннинга.

Данный метод, благодаря использованию электростатических сил, позволяет получать из полимерных растворов или расплавов тонкие волокна диаметром от нано- до микрометров с большой удельной поверхностью [9].

Высокая прочность, значительное относительное удлинение, полимеров сформированных методом электроспиннинга, позволяет использовать их для изготовления матриц для тканевой инженерии.

Однако использование полимеров полимолочной кислоты, сформированных методом электроспиннинга, для приложений тканевой инженерии ограничено высокой гидрофобностью их поверхности, которая препятствует клеточной адгезии и пролиферации [10]. Модифицирование поверхности полимерных материалов позволяет изменять характеристики поверхности: смачиваемость, химический состав, электрический потенциал,

что стимулирует процессы клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки [11].

Одним из наиболее перспективных способов модифицирования матриц и придания им высокой свободной энергии поверхности является обработка в плазме [12]. На сегодняшний день широкое распространение получили методы обработки в “холодной” плазме различных разрядов: коронного, барьерного, радиочастотного и микроволнового [13]. Также в работе [14] предложен метод, с помощью которого модифицируют биорезорбируемые матрицы в плазме магнетронного разряда, при распылении титановой мишени в атмосфере аргона. Но в научно-технической литературе на сегодняшний день практически отсутствует информация о модифицировании поверхности биорезорбируемых матриц в плазме DC магнетронного разряда, возникающего при распылении твердотельной титановой мишени в атмосфере азота. При применении этого метода для модифицирования поверхности биodeградируемых полимерных материалов требуется учитывать термическое воздействие на обрабатываемый образец [15], что в случае биорезорбируемых полимеров может привести к их разрушению.

Таким образом, целью данной работы является подбор технологических режимов модифицирования полимеров полимолочной кислоты в плазме магнетронного разряда, возникающего при распылении титановой мишени в атмосфере азота, а так же изучение влияния данного способа модифицирования на комплекс физико-химических и механических свойств.

Для выполнения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- формирование биodeградируемых матриц и их последующий термический отжиг;

- подбор режимов модифицирования матриц в плазме магнетронного разряда, возникающего при распылении твердотельной титановой мишени в атмосфере азота;
- исследование морфологических, физико-химических и механических свойств полученных материалов.

1. Материалы современной медицины

1.1. Металлы

Металлические материалы, как правило, это сочетания металлических элементов (железа, титана, золота, алюминия), используются в силу высокой механической прочности в ортопедии, ортодонтии, во внутренних электрических устройствах и в искусственных органах. Выбор металлических материалов или сплавов для медицины проводят, исходя из следующих характеристик:

- биосовместимость,
- физические и механические свойства,
- старение материала.

Наибольшее распространение получили нержавеющие стали, титан и его сплавы, сплавы кобальта. Сравнительно недавно разработан материал из никеля и титана (нитинол), он обладает памятью формы и получил в настоящее время широкое применение для разработки различных устройств и имплантатов. Благородные металлы (золото и платина) применяют в ограниченных масштабах для изготовления химически инертных протезов. Металлы в силу высокой механической прочности являются предпочтительным материалом для ортопедии. Это связано, прежде всего, с тем, что металлы характеризуются высоким пределом текучести и жесткости. В ортопедической практике при хирургии крупных костных дефектов могут возникать высокие напряжения, поэтому имплантируемый материал должен выдерживать эти напряжения, не проявляя остаточной деформации или разлома [16].

При длительном пребывании металлических имплантатов в среде организма они подвергаются коррозионному воздействию. В результате на их поверхности возникают продукты коррозии на основе ионов металлов, которые диффундируют в прилегающие биоструктуры, вызывая металлоз.

Это приводит к появлению вокруг имплантатов фиброзной капсулы, способствующей расшатыванию имплантатов и воспалению тканей.

В результате этого появляются различные осложнения, затрудняющие остеоинтеграцию и снижающие эффективность лечения. В целом, современные имплантаты характеризуются высокой механической совместимостью с костной тканью, но при этом они имеют ограниченную биологическую совместимость. Доказано, что основное влияние на процесс образования костных тканей на поверхности имплантата оказывают три фактора: её химический состав, поверхностная энергия и морфологическая структура [17]. Эти факторы определяют результат остеоинтеграции в целом, а также отдельных ее этапов: осаждения, миграции, пролиферации и дифференцирования клеток.

1.2. Биокерамика

Керамикой называются изделия из неорганических материалов и их смесей с минеральными добавками, изготавливаемые под воздействием высокой температуры с последующим охлаждением. В результате температурной обработки и спекания (1200–2500 °С) формируется камнеподобная поликристаллическая структура материала, и изделие приобретает необходимые физико-механические свойства. Керамика, которая используется непосредственно для медицинских целей (например, в реконструктивной, пластической, восстановительной медицине, для протезирования суставов, клапанов сердца, в травматологии и ортопедии и т.д.) называется биокерамикой (БК) [18].

Керамические имплантаты лишены целого ряда недостатков, присущих имплантатам из металлов (например, отсутствуют высокая электропроводность и электролитическая активность). Керамика получила широкое распространение в качестве биоматериала за счет таких свойств

как: высокая прочность и коррозионная стойкость, низкая способность к истиранию, что очень важно для искусственных суставов и сочленений. Также керамика обладает хорошей биосовместимостью и даже некоторой биоактивностью (то есть поверхность керамических имплантатов имеет возможность адсорбировать биологические молекулы). Однако существует и ряд минусов: все керамические материалы хрупкие и довольно легко ломаются, особенно при изгибе [19].

Традиционно в ортопедии используется кальций-фосфатная керамика на основе гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и трикальциевого фосфата $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, которые в химическом плане наиболее близки к минеральной составляющей кости. Пористая керамика из гидроксиапатита широко применяется как костный заменитель в силу хорошего срастания с костной тканью. Костная ткань прорастает в поры имплантата, тем не менее, наличие крупных пор заметно ухудшает его прочность [20].

1.3. Биостабильные полимеры

В настоящее время, развитие науки, в частности материаловедения, приводит к более широкому внедрению в медицине высокомолекулярных полимерных соединений как природного, так и синтетического происхождения. Разнообразие полимеров, варьирование методов их переработки, возможность получения композитов в разнообразных сочетаниях с различными веществами, – все это является прекрасным способом для получения новых композитных материалов. Роль полимеров в медицине, на начальных этапах применения, сводилась к улучшению характеристик уже используемых изделий (например, емкости из стекла были заменены эластичными и небьющимися сосудами). Далее полимерные материалы стали весьма успешно использовать в различных областях медицины, и в настоящее время из них получают широчайший круг предметов и устройств медицинского назначения. Это портативное

оборудование лечебно-процедурного использования, клиническое оборудование и инструменты, предметы санитарии и гигиены, оборудование медицинской аналитики, искусственные органы (почки, кровеносные сосуды, клапаны, водители ритма, аппараты «сердце-легкие», а также стоматологические материалы и др). [21].

Полимеры широко используются в биомедицинских применениях, благодаря широкому диапазону физико-химических свойств, которыми они обладают. Полимеры легко изготовить различной сложной формы и структуры, и также можно легко менять свойства их поверхности. При использовании полимеров в биомедицинских приложениях, необходимо учитывать несколько важных вопросов. Полимеры, как правило, легко впитывают воду и биомолекулы из окружающей среды, и тем самым могут изменить химические свойства поверхности. Кроме того, они по сравнению с металлами и керамикой являются мягкими материалами, которые могут подвергаться механическому износу. Для обработки полимеров обычно необходимо использовать добавки, такие как пластификаторы, антиоксиданты или стабилизаторы. Поэтому важно избежать выхода вредных веществ из них в организм.

1.4. Биodeградируемые полимеры

Биodeградируемыми полимерами называются полимерные материалы, разрушающиеся в результате естественных природных (микробиологических и биохимических) процессов. Полимер, как правило, считается биоразлагаемым, если вся его масса разлагается в почве, воде или биологической среде организма за период в шесть месяцев. Во многих случаях продуктами распада являются углекислый газ и вода, любые другие продукты разложения или остатки должны исследоваться на наличие токсичных веществ и безопасность [22].

Они могут производиться из возобновляемых источников, или же их можно получать из нефтехимических сырьевых материалов. Они могут использоваться сами по себе или же в сочетании с другими пластмассовыми смолами и добавками.

Биоразлагаемые полимеры можно перерабатывать с помощью большинства стандартных технологий производства пластмасс, включая горячее формование, экструзию, литьевое и выдувное формование. Биосовместимые полимерные материалы способны постепенно подвергаться биодеструкции или растворению в биологических средах, что позволяет наиболее благоприятно осуществлять восстановительные хирургические операции, используя регенераторные функции организма. В травматологии биосовместимые полимерные материалы из сополимеров винилпирролидона и метилметакрилата, цианакрилатов применяют для замещения дефектов костной ткани, в виде различных соединительных элементов, для склеивания костных отломков и др. В сердечнососудистой хирургии аналогичные полимерные материалы из сополимеров винилпирролидона и бутилметакрилата используют при протезировании сосудов, укреплении сердечной стенки, герметизации анастомозов.

Наиболее перспективным биodeградируемым полимером, применяемым в тканевой инженерии, является полилактид (PLLA) – биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота. Это кристаллический полимер (степень кристалличности ~ 37 %), степень кристалличности которого зависит от молекулярного веса и параметров обработки полимеров. Он имеет температуру стеклования (50–55) °С и температуру плавления приблизительно 180°С [23]. Полилактид является медленно деградируемым полимером по сравнению с полигликолидами, имеет достаточную прочность на разрыв, низкое растяжение и высокий модуль упругости (~ 4,8 ГПа) и поэтому рассматривается, как перспективный биоматериал для применения в изделиях, несущих нагрузку, таких как

изделия тканевой инженерии. Некоторые свойства полилактида приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Свойства биорезорбируемого полимера полимолочной кислоты

Механические свойства	Полимер PLLA	Метод ASTM
Удлинение при разрыве, %	6,0	D882
Предел текучести, МПа	60	D882
Модуль упругости при растяжении, ГПа	3,5	D882
Прочность на разрыв, МПа	53	D882
Усадка	как у PET	
Физические свойства		
Прозрачность	Прозрачный	ISO 527
Индекс расплава, г/10 мин (190 °C)	4–8	D1238
Относительный удельный вес	1,24	D792

PLLA обладает способностью перерабатываться из растворов. В частности, можно получать растворы полимолочной кислоты с высокой молекулярной массой, например, в хлороформе 3 %.

1.5. Биомедицинские и физико-химические требования к имплантатам и их покрытиям

Требования, предъявляемые к материалам для использования в медицине, должны учитывать как природу и состояние тканей организма, с которыми предполагается их взаимодействие, так и длительность контакта. Кроме того, необходимо принимать во внимание характер контакта – внешнее воздействие либо внутритканевое использование (временное или постоянное). Сформулировать требования к каждому из таких случаев практически не возможно, поскольку материалы должны соответствовать требованиям, обусловленным спецификой их применения.

Общие требования, которые предъявляются материалам медицинского назначения, могут быть сформулированы следующим образом:

- Биологическая совместимость материала и среды, в которой он должен функционировать (отсутствие токсических реакций, аллергии, антигенного ответа, денатурации белков и т.д.).
- Стабильность функциональных свойств материала в течение времени, необходимого для каждого конкретного случая применения.
- Возможность стерилизационной обработки с целью соблюдения правил санитарии и гигиены без изменения свойств и формы материала или изделия.

Биологическая совместимость предполагает как взаимодействие среды организма с материалом имплантата, так и воздействие материала на окружающие ткани. Биологически совместимые материалы проектируются на молекулярном уровне. Начальным этапом этого процесса является определение молекулярной совместимости тех или иных материалов, использование которых предполагается в качестве имплантатов, с биологической средой [24]. Организм резко отрицательно реагирует на контакт с инородным телом, и если последнее введено внутрь организма, он стремится отторгнуть его.

Независимо от того, какова природа этого инородного тела, то есть является ли оно биологической субстанцией, металлом или синтетическим веществом, в любом случае добиться благоприятного взаимодействия и приемлемого сосуществования обеих сред, то есть того, что называют биосовместимостью, является задачей достаточно непростой. Тем не менее, в настоящее время, существует большое количество материалов, обладающих свойством биосовместимости.

Экспериментальные исследования влияния токсических воздействий различных факторов на организм для безопасности проводят на животных: мышах, крысах, морских свинках, кроликах, кошках, собаках. Разработаны методики моделирования интоксикаций и методы

исследования функций органов и систем органов (нервной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек) и репродуктивных функций живых организмов, подвергнутых интоксикации [25,26]. Однако полученные результаты далеко не всегда удается адекватно перенести на человеческий организм.

Наиболее важным требованием, которое предъявляется к медицинским материалам, является допустимость их обработки от разного рода бактерий, или так называемая стерилизация, без потери функциональных свойств. Стерилизация означает умерщвление всех микроорганизмов, включая их споровые формы. Проблемы влияния стерилизационной обработки на свойства металлов в основном не существует, так как общепринятые стерилизующие средства не изменяют их свойствам. Изменение же функциональных свойств неметаллических материалов могут быть значительными [27].

Процесс стерилизации достаточно разнообразен и производится следующими способами:

- термическим;
- химическим;
- радиационным и другими.

В лечебных и научных учреждениях применяют в основном термические методы стерилизации, что в случае полимерных материалов является ключевым фактором, влияющим на их биологические и морфологические характеристики. Для объектов, которые не выдерживают высоких температур в результате стерилизации, например термопластичные полимеры используют химические методы стерилизации.

Если материал не может быть простерилизован термическим или химическим методом, применяют ультразвуковое или радиационное излучение. Обычно применяется гамма радиация радиоактивного изотопа ^{60}Co или электронная бомбардировка в мощных ускорителях. Стерилизация ионизирующими излучениями достигается прямым действием на

нуклеиновые кислоты микроорганизмов, особенно на ДНК, либо взаимодействием радиации и химической структуры молекул. В результате разрушаются молекулы, способные к химическим реакциям с нуклеиновыми кислотами микроорганизма. Эти методы дают примерно одинаковый эффект и позволяют не нарушая структуры материала производить его стерилизацию.

Обобщить все перечисленные факторы и вывести единую всеобъемлющую теорию взаимодействия материалов с организмом практически невозможно. Многообразие лишь характеризует сложность проблемы в целом. Но анализ научной литературы позволяет сформулировать наиболее значимые требования, предъявляемые к композитному имплантату, в частности, при реконструкции дефектов в области головы и шеи при политравмах и у онкологических больных:

- надежная интеграция с тканями – прорастание имплантата окружающими тканями;
- биомеханическая и биохимическая совместимость с окружающими тканями;
- возможность моделирования («подгонки») во время операции;
- тонкость имплантата (не более 2 мм) – имплантат не должен профилироваться через кожные покровы;
- регенеративные свойства;
- возможность менять краевой угол смачивания поверхности;
- способность материала абсорбировать клеточный материал в условиях эксперимента *in vitro*;
- отсутствие общих токсикологических реакций по ГОСТ Р ИСО10993;
- возможность низкотемпературной стерилизации образцов композитного имплантата.

2. Методы модифицирования полимерных материалов в плазме магнетронного разряда

2.1. Магнетронное распыление

Магнетронное распыление – технология нанесения тонких плёнок на подложку с помощью катодного распыления мишени в плазме магнетронного разряда – диодного разряда в скрещенных полях.

Принцип работы магнетронных распылительных системы, ознакомимся с законами движения заряженных частиц в скрещенных (направленных под углом друг к другу) электрическом и магнитном полях. Рассмотрим простейший случай, когда эти поля однородны и перпендикулярны друг другу (рисунок 2.1): электрическое поле направлено по вертикальной оси, а магнитное перпендикулярно плоскости рисунка; время t отсчитывается по горизонтальной оси.

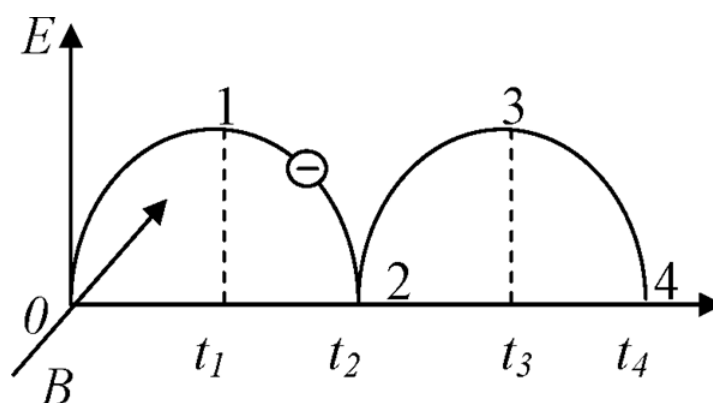


Рисунок 2.1 – График движения заряженной частицы в скрещенных электрическом и магнитном полях

В начальный момент времени электрон находится в точке 0 и его скорость равна нулю. Под действием электрического поля электрон начинает ускоряться вдоль оси E . По мере увеличения скорости, сила, действующая со стороны магнитного поля, будет возрастать, так как она пропорциональна скорости, и движущийся электрон начнет отклоняться в сторону от оси E .

На участке траектории от точки 1 к точке 2 скорость электрона из-за торможения в электрическом поле уменьшается и обращается в нуль, когда он в момент времени t_1 достигает горизонтальной оси – точка 2. Затем снова начинается процесс ускорения, сменяющийся фазой торможения и отклонением траектории от точки 3 до точки 4 и т.д.

Таким образом, траектория электрона состоит из периодически повторяющихся одинаковых фаз. Такая арочно-подобная траектория называется циклоидой [28].

Магнетронная распылительная система изображена на рисунке 2.2 и включает в себя: распыляемый катод-мишень, магнитнопровод, магнит, анод, электростатический экран, штуцера подачи воды.

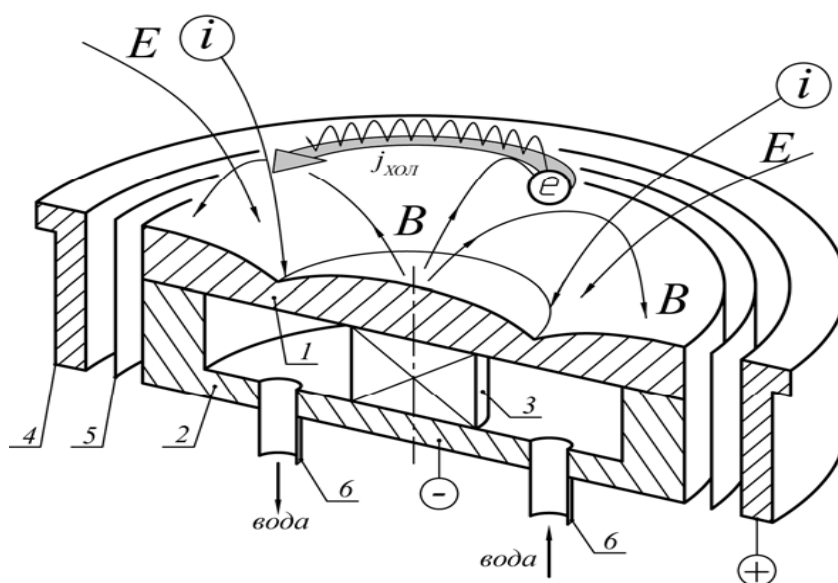


Рисунок 2.2 – Схема магнетронной распылительной системы и движение заряженных частиц в разрядном промежутке [24]:

- 1 – катод-мишень, 2 – магнитнопровод, 3 – магнит, 4 – анод,
5 – электростатический экран, 6 – штуцер подачи воды

Теперь рассмотрим принцип работы магнетронной распылительной системы. При подаче постоянного напряжения между катодом (отрицательный потенциал) и анодом (положительный потенциал) возникает неоднородное электрическое поле и возбуждает аномальный тлеющий

разряд. Наличие замкнутого магнитного поля у распыляемой поверхности мишени позволяет локализовать плазму разряда непосредственно у мишени и придать электронам траекторию в виде циклоиды.

Эмитированные с катода под действием ионной бомбардировки электроны захватываются магнитным полем, им сообщается сложное циклоидальное движение по замкнутым траекториям у поверхности мишени. Электроны оказываются как бы в ловушке, создаваемой с одной стороны магнитным полем, возвращаемым электроны на катод, а с другой стороны – поверхностью мишени, отталкивающей электроны. Электроны двигаются в этой ловушке до тех пор, пока не произойдет несколько ионизирующих столкновений с атомами рабочего газа, в результате которых электрон потеряет полученную от электрического поля энергию.

Таким образом, большая часть энергии электрона, прежде чем он попадет на анод, используется на ионизацию и возбуждение, что значительно увеличивает эффективность процесса ионизации и приводит к возрастанию концентрации положительных ионов у поверхности катода. Что в свою очередь обуславливает увеличение интенсивности ионной бомбардировки поверхности мишени и значительный рост скорости распыления, а, следовательно, и скорости осаждения пленки.

Магнетронное распыление обладает рядом преимуществ, по сравнению с другими методами нанесения тонкопленочных покрытий:

- широкое разнообразие составов осаждаемого материала;
- хорошая адгезия плёнки с подложкой;
- малая степень загрязнения плёнок;
- возможность получения равномерных по толщине плёнок.

К недостаткам магнетронных распылительных систем следует отнести:

- нестабильность реактивных процессов при нанесении оксидов нитридов и карбидов металлов и, как следствие, необходимость применения сложных систем контроля и управления разрядом;

- относительно высокая энергоемкость процесса (500 эВ на один распыленный атом против 50 эВ в вакуумно-дуговом испарении) [29].

При напылении плёнок в среде реактивных газов возникает ряд проблем, связанных с тем, что постепенно мишень приобретает избыточный положительный заряд и это приводит к проблеме «исчезающего анода» [30].

2.2. Метод реактивного магнетронного распыления

Реактивное распыление – это ионное распыление элементарной (металлической) мишени в среде содержащей газы, которые вступают в реакцию с материалом мишени, образуя химические соединения [31].

При реактивном распылении в газоразрядную камеру наряду с рабочим газом (обычно аргоном) добавляется небольшое количество реакционного активного газа (кислорода, азота и др.), в результате чего на подложке образуется пленка из химического соединения, образованного атомами мишени и активного газа. Если, например, мишень изготовлена из титана, а в качестве реактивного газа используется азот, то на подложке получается пленка из нитрида титана, если же в камеру добавляется кислород, то получится пленка из оксида титана [25].

При бомбардировке положительными ионами в ходе реактивного распыления из плазмы разряда выросшего слоя диэлектрика на поверхности последнего скапливается положительный заряд. Этот заряд притягивает к поверхности раздела диэлектрик – металл электроны из мишени, образуя в диэлектрике сильное электрическое поле. Так образуется конденсатор. Напряжение на этом конденсаторе растёт со временем и в пределе может сравниться с напряжением источника питания [26]. В конечном счете, это приводит к пробое. Его результатом может быть загрязнение покрытия выделение газов, влияющих на режим разряда.

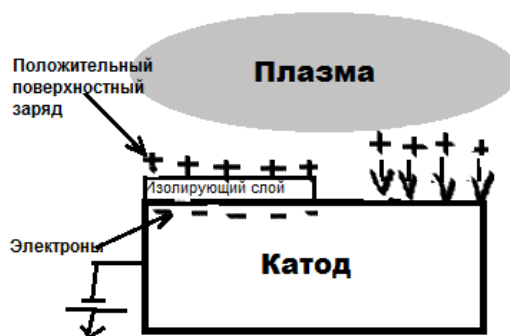


Рисунок 2.3 – Накопление положительного заряда на поверхности диэлектрического слоя

В процессе реактивного распыления существует серьезная проблема - образование гистерезиса. Химическое соединение, образующееся на поверхности мишени, обычно имеет значительно меньший коэффициент распыления, чем у исходного материала мишени. Поэтому при постоянной мощности разряда по мере добавления реактивного газа в камеру мишень покрывается слоем соединения, и скорость распыления мишени падает. Отношение скоростей распыления чистой поверхности мишени и поверхности, полностью покрытой слоем соединения, зависит от используемых материалов.

По мере добавления реактивного газа в камеру получаемая в реактивном процессе пленка растет медленнее и поглощает уже значительно меньше реактивного газа, его давление в камере возрастает, и это ускоряет образование соединения на поверхности мишени [32]. В результате при некоторой критической постоянной величине потока реактивного газа в камеру имеет место резкий переход от почти чистой поверхности мишени к поверхности, полностью покрытой соединением. Этот переход сопровождается таким же резким изменением остальных параметров процесса.

Химическая реакция на поверхности мишени с образованием соединения создает проблемы реактивного распыления. Этих проблем, в

основном, три: исчезающий анод, появление электрических пробоев на поверхности мишени и гистерезис [33].

3. Методика эксперимента

3.1. Изготовление матриц методом электроспиннинга

Электроспиннинг (электроформование) - процесс получения сверхтонких нитей, волокон (или иначе микро-, нановолокон) и продукции из них под действием электростатических сил создаваемых источником питания высокого напряжения (рисунок 3.1 а, б).

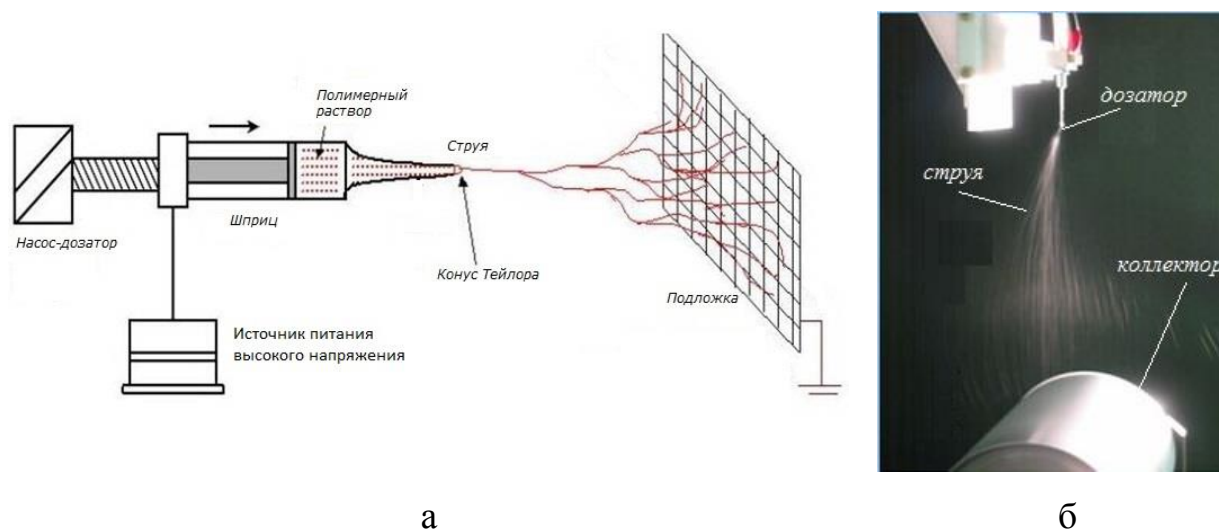


Рисунок 3.1 – Метод электроспиннинга: а – принципиальная схема; б – пример процесса

Под действием электростатических сил из жидкости (раствора, расплава) может происходить вытягивание тонкого волокна. Сам принцип известен достаточно давно, но широкое применение он нашел только с развитием нанотехнологий.

Для получения отдельной нити достаточно подать жидкость в капилляр и приложить к капилляру высоковольтный потенциал, создаваемый источником питания высокого напряжения. Под воздействием сил электростатического поля высокого напряжения из жидкости на кончике капилляра будет вытягиваться тонкая струйка. Если жидкость, например,

представляет собой раствор полимера в легко летучем растворителе, то после испарения последнего останется тонкая нить. Толщину этой нити можно изменять, варьируя параметрами жидкости и поля.

Используя электроспиннинг можно получать сверхтонкие волокна, трубки и т.п. из полимеров, композитов и даже полупроводников и металлов. Производство нетканых материалов, получаемых с использованием метода электроспиннинга, уже реальность. Различные материалы, фильтры, полученные с использованием технологий, основанных на электроспиннинге широко применяются в медицине. Есть данные о получении нитей из природных белков с помощью электроспиннинга. Из них можно получать биосовместимые перевязочные и ранозаживляющие материалы [34].

Изготовление матриц осуществилось с помощью установки электроспиннинга NANON-01A (MECC Co., Japan), представленной на рисунке 3.2. Для формирования нетканых материалов использовали поли – L – молочную кислоту (PLLA) марки PL-38 (Purac, Нидерланды). Для изготовления полимерного раствора использовали 3 % раствор PLLA в трихлорметане (CHCl_3) (ЭКРОС, Russia). Сформированные волокна материала осаждались на сборочный коллектор (диаметр 100 мм, длина 210 мм) скорость вращения 50 об/мин, расстояние между иглой и сборочным коллектором 150 мм. Формирование нетканых материалов из раствора PLLA осуществляли при скорости подачи прядильного раствора 6 мл/час и напряжении 27 кВ.



Рисунок 3.2 – Общий вид установки NANON-01A

Таблица 3.1 – Технические параметры установки NANON-01A

Параметр	Программируемое значение	
	Минимальное	Максимальное
Напряжение, кВ	0,5	30
Объем раствора, мл	0,1	10
Скорость подачи, мл/ч	0,1	99,9
Диаметр шприца, мм	5	30
Скорость вращения (коллектор цилиндрический), об/мин	0	2500

3.2. Термический отжиг

Для удаления остаточных количеств токсичного трихлорметана (CHCl_3) перед модификацией сформированные матрицы подвергались вакуумированию при остаточном давлении 10^{-2} Па при температуре 100 градуса Цельсия в течение 10 часов. Вакуумирование проводили с использованием

вакуумной печи СНВЭ – 1,7.3.1., общий вид которой приведен на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 – Общий вид вакуумной печи СНВЭ – 1,7.3.1

Таблица 3.2 – Технические данные и характеристики вакуумной печи СНВЭ – 1,7.3.1

Параметр	Значение
Мощность установленная, кВт	40
Мощность электронагревателей печи, кВт	35
Максимальная температура в рабочем пространстве, °С	2000
Максимальная скорость подъёма температуры, °С/мин	20
Номинальное напряжение питающей сети, В	380/220
Наибольшее рабочее давление в камере	$6,5 \times 10^{-3}$ ($6,5 \times 10^{-5}$)

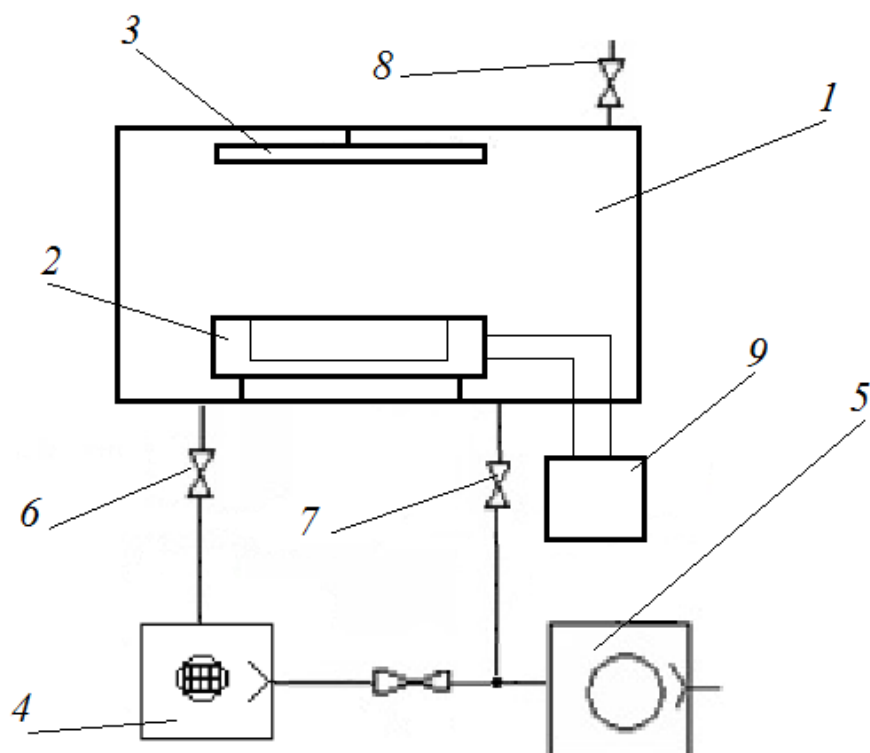
нагревательной при холодной печи, Па (мм рт. ст.)	
Расход воды на охлаждение, м ³ /ч	1,5

3.3. Модифицирование биodeградируемых матриц в плазме DC магнетронного разряда

Модифицирование матриц проводилось методом DC магнетронного распыления с использованием универсальной магнетронной установки на базе Катод-1М, которая содержит следующие узлы: вакуумная камера, система откачки, шкаф управления, магнетронная распылительная система с титановой мишенью. Технические характеристики установки представлены в таблице, внешний вид и принципиальная схема установки изображены на рисунках 3.4 и 3.5.



Рисунок 3.4 – Общий вид универсальной магнетронной распылительной установки на базе Катод-1М



1 - вакуумная камера; 2 – DC магнетронная распылительная система; 3- подложка; 4 – турбомолекулярный насос; 5 – форвакуумный насос; 6 –затвор; 7, 10 – клапаны; 8 – натекатель; 9 – блок питания.

Рисунок 3.5 – Схема универсальной магнетронной распылительной системы

Таблица 3.3 – Параметры универсальной магнетронной установки на базе Катод-1М

Параметр	Значение
Электропитание, В	380
Потребляемая мощность, не более кВт	20
Напряжение на выходе высоковольтного выпрямителя, кВ	$1 \pm 0,3$
Максимальный ток тлеющего разряда, А	$3 \pm 0,3$
Габаритные размеры, не более, мм	70×170×200
Масса прибора, не более, кг	500

3.4. Подбор режимов модифицирования

Модифицирование биорезорбируемых матриц осуществляли в плазме DC магнетронного разряда, возникающего при распылении титановой мишени в атмосфере азота при постоянном токе. Для процесса модифицирования использовали универсальную магнетронную распылительную систему при следующих параметрах:

- предварительное давление – $P_{\text{предв}} = 3 \times 10^{-3}$ Па;
- расстояние от магнетрона до подложки 33 мм;
- рабочее давление – $P_{\text{раб}} = 0,4$ Па;
- время модифицирования – 1 минута;
- реактивный и рабочий газ – азот;
- значение тока разряда варьировалось от 0,2 до 1 А с шагом 0,2.

Результат данного эксперимента представлен на рисунке 3.6.

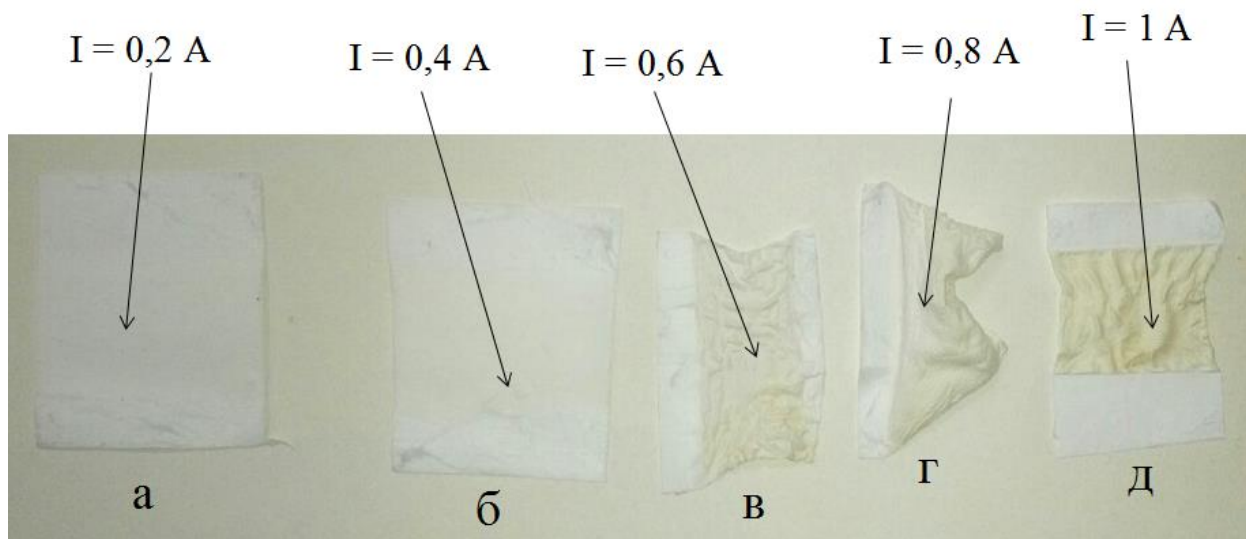


Рисунок 3.6 – Фото модифицированных биорезорбируемых матриц при различных токах разряда: 0,2А (а), 0,4А (б), 0,6 А (в), 0,8 А (г), 1 А (д)

Как видно из представленного рисунка, при значениях тока разряда, превышающем 0,4 А, происходит значительная деструкция полимера.

Поэтому было решено сохранить параметры давления, расстояние между подложкой и магнетроном, ток разряда оставить постоянным и равным 0,4 А (исходя из представленных на рисунке результатов). Для снижения деструктивного влияния плазмы на поверхность матрикса модифицирование производить в циклическом режиме: 1 минута нахождение в плазме, 3 минуты охлаждение магнетрона. Таким образом, было сформировано 5 исследуемых групп, не включая контрольного образца, в которых время нахождения образца в плазме составило 1, 2, 4, 6 и 8 минут.

3.5. Методы исследования

3.5.1. Оптический спектр плазмы

Испускание света в плазме обусловлено переходами электронов из более высокого энергетического состояния в более низкое. Соответственно, для наблюдения этого эффекта требуется перевести исследуемую субстанцию в возбужденное состояние, что производится различными способами: облучением электромагнитным излучением, электронным ударом либо другими методами. Изучая спектры испускания, можно делать выводы о строении, составе плазмы и также об соотношении возбужденных частиц и нейтральных атомов.

Исследование оптического спектра плазмы осуществлялось с помощью оптического спектрометра OCEAN OPTICS HR 2000+ (Ocean Optics, Dunedin, FL, USA), а для визуализации структуры импульса по времени и распределения длин волн использовалось программное обеспечение SpectraSuite.

3.5.2. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)

Известно, что такие характеристики биорезорбируемых полимеров, предназначенных для применений тканевой инженерии, как способность интегрироваться с окружающими тканями, смачиваемость, прочность и другие во многом определяются их структурными особенностями, в частности морфологией. Благодаря таким достоинствам как возможность работы в широком диапазоне увеличений, высокое пространственное разрешение для исследования объектов обладающих сложной структурой поверхности широкое распространение получила сканирующая электронная микроскопия (СЭМ, scanning electron microscope (SEM)).

Изображение объекта в СЭМ последовательно формируется по точкам и является результатом взаимодействия ускоренного пучка электронов, который сканирует исследуемую поверхность аналогично сканированию электронным лучом в телевизионных системах. Важным требованием для получения СЭМ изображений является электропроводность необходимая для стекания заряда с поверхности, что обеспечивает получения изображений, высокого качества. Зачастую для этих целей используют тонкие покрытия, полученные на основе углерода или золота. Современные электронные сканирующие микроскопы оборудованы вакуумной системой, способной поддерживать как высокий, так и низкий вакуум в камере, что позволяет обеспечить высокую чистоту проводимого исследования.

Исследование морфологии полимеров проводили методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) QUANTA 200 3D (FEI, США). Для оценки среднего диаметра волокон по полученным в результате СЭМ изображениям использовали программный комплекс Image J 1.38 (National Institutes of Health, США). Исследование проводили для каждого из трех полимерных образцов таким образом, чтобы выборка волокон составляла не менее 150 штук.

3.5.3. Рентгенофлуоресцентный анализ (XRF)

Рентгенофлуоресцентный анализ (X-ray fluorescence (XRF)) является неразрушающим методом одновременного многоэлементного качественного и количественного анализа, которым можно определить элементы, располагающиеся в периодической таблице от бора до урана. Анализируемые образцы могут быть как жидкие, так и твердые, причем последние могут иметь любую консистенцию. Данный метод обладает широким диапазоном определяемых содержаний: от 10^{-4} до 100 масс. %, при этом инструментальная погрешность метода составляет несколько процентов. В этом методе анализируемый образец и стандарты легко готовятся к исследованию, они не требуют растворения для анализа. Однако следует помнить, что для получения корректных результатов анализа необходимо учитывать межэлементное влияние [35].

Метод основан на измерении характеристических спектров флуоресценции атомами элементов анализируемой пробы [36]. При поглощении фотона первичного излучения из атома выбрасывается фотоэлектрон и образуется вакансия в одной из внутренних оболочек. Энергия атома понижается за счет заполнения этой вакансии более удаленным от ядра электроном. Переход может быть радиационным, то есть с испусканием фотона характеристического излучения, или безрадиационным с выбрасыванием еще одного электрона (без испускания атомом флуоресцентного излучения) – оже-электрона.

Предварительное изучение элементного состава полимерных подложек до и после модифицирования исследовали методом рентгенофлуоресцентного (XRF) анализа на установке Shimadzu XRF 1800 (ТМЦКП ТГУ), скорость сканирования задавали 8 град./мин., шаг сканирования $0,1^\circ$.

3.5.4. Рентгеноструктурный анализ (XRD)

Рентгеноструктурный анализ (X-ray Diffraction (XRD)) позволяет проводить исследование кристаллической структуры твердых тел и покрытий по соответствующим дифракционным рефлексам. Принцип рентгеновской дифракции основан на законе Брэгга, который связывает интерференцию рентгеновских лучей с расстоянием между плоскостями кристалла:

$$2d\sin\theta=n\lambda, \quad (1)$$

где θ – угол рассеяния; λ – длина волны используемого излучения; n – порядок дифракции; d – расстояние между плоскостями в кристалле.

Полученные в ходе исследования дифрактограммы позволяют определить атомную структуру вещества, включающую в себя пространственную группу элементарной ячейки, ориентацию и размеры кристаллитов.

Изучение структуры покрытий проводили методом рентгеноструктурного анализа на рентгеновском дифрактометре Shimadzu XRD 6000 (ТМЦКП ТГУ). Для исследований были выбраны следующие параметры: монокроматическое Cu K-alpha излучение с длиной волны 1,54056 Å, ускоряющее напряжение 40 кВ, ток пучка 30 мА, угол сканирования 5-50°, шаг сканирования 0.02°, время набора сигнала 1,5 секунды. Средние размеры кристаллов (l_c) исследуемых образцов рассчитывали, используя уравнение Дебая – Шеррера:

$$l_c = \frac{k\lambda}{\cos\theta\sqrt{\beta^2 - \beta_r^2}}, \quad (2)$$

где λ – длина волны падающего излучения, β – ширина рефлекса на половине высоты, β_r – аппаратное уширение рефлекса, θ – угол дифракции, $k = 0.9$.

3.5.5. Исследование механических свойств образцов

Разработка эффективных биорезорбируемых полимеров для приложений тканевой инженерии невозможна без исследования таких параметров как относительное удлинение, модуль Юнга и прочность, поскольку данные параметры определяют адекватное функционирование и долговечность матриксов.

Исследование механических свойств образцов проводилось следующим образом: для пяти образцов каждого вида полимера была измерена толщина с помощью микрометра МКЦ-25, далее были измерены максимальная нагрузка, максимальное удлинение и удлинение при максимальном растяжении, с помощью установки Instron 33-43 (Instron, Англия), размер образцов составлял 10×60 мм. Образец закреплялся в зажимах машины таким образом, чтобы рабочая часть образца составляла 40 мм.

3.5.6. Инфракрасная спектроскопия (FTIR)

Инфракрасный спектр вещества позволяет получить информацию о химическом составе, наличии пластификаторов, остаточных органических растворителей, в полимерных биорезорбируемых матриксах. Поскольку, метод инфракрасной спектроскопии чувствителен к ближнему порядку, его используют для определения конформации макромолекулы. Известно что, для каждой из конформаций существует ряд характерных полос поглощения, которые могут быть использованы для их идентификации структурных фрагментов полимера.

Для определения остаточных органических растворителей и исследования полиморфных конформаций в матриксе применяли метод инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)) в геометрии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Исследования выполнены с применением ИК-

спектрометра Tensor 27 (Bruker, США) оснащённого приставкой НПВО PIKE MIRacle (Bruker, США) с кристаллом ZnSe. Исследования проводили в спектральном интервале от 500 до 3500 см^{-1} с разрешением 4 см^{-1} . Инфракрасный спектр получали усреднением спектров полученных от каждого образца 50 раз. Обработку спектров проводили с использованием пакета программ OMNIC 7.3 (TA Instruments, США).

3.5.7. Исследование смачиваемости

Смачиваемость является одним из наиболее важных факторов определяющих процессы прикрепления и пролиферации клеточного материала к поверхности матрикса, что во многом определяет процесс интеграции его с тканями организма.

Исследование смачиваемости модифицированных полимерных матриксов исследовали на установке «Easy Drop» (Krüss) методом сидячей капли путем измерения краевого угла смачивания жидкости объемом 2 мл, помещенной на исследуемую поверхность. Измерения краевого угла смачивания проводили спустя одну минуту после помещения жидкости на исследуемую поверхность. С целью исключения загрязнения исследуемой поверхности и искажения результатов измерений, определение краевого угла смачивания поверхности проводили сразу после её модифицирования. В качестве смачивающей жидкости использовали глицерин.

3.5.8. Статистика

Статистическую обработку полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения для оценки статистической значимости использовался t-критерий Стьюдента. Если анализируемые показатели имели

ненормальное распределение, Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднее значение \pm стандартное отклонение для данных, имеющих нормальное распределение.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Медицина, в отличие от других областей деятельности человека, в наибольшей степени использует все то, что создали современная наука и производство, в особенности это касается создания современных материалов и усовершенствования уже существующих, для разработки новых технологий и изделий медицинской техники. В мире сейчас используется более 40 типов различных биоматериалов (керамических, металлических, полимерных биоматериалов) для лечения, восстановления и замены более 50 различных частей человеческого тела, включая кожные покровы, мышечную ткань, кровеносные сосуды, нервные волокна, костную ткань.

Коммерциализация технологии производства биорезорбируемых полимерных материалов, предназначенных для изделий тканевой инженерии перспективна, и с целью обоснования перспектив проведена технико-экономическая оценка рыночного потенциала полученных результатов.

4.1. Тенденции развития и сегментация мирового рынка изделий из биорезорбируемых полимеров (биоматериалов)

Последние два десятилетия рынок биоматериалов переживает настоящий переворот и на сегодняшний день объем рынка биоматериалов составляет \$44 млрд. К 2017 прогнозируется его рост до \$88,5 млрд., ежегодный рост составит в среднем 15% (Biomaterials Market – Global

Forecasts to 2017, marketsandmarkets.com, march 2013). Для сравнения, рост глобального фармацевтического рынка в ближайшие 5 лет ожидается в среднем на 5% ежегодно. Основными факторами, стимулирующими рост рынка биоматериалов, являются:

- увеличение инвестиций и грантового финансирования со стороны государственных органов по всему миру;
- рост числа совместных работ, конференций и научно-исследовательских мероприятий, связанных с технологическими достижениями; разработка новых биоматериалов и все более широкое их применение в медицине;
- увеличение числа пожилых людей, которые обеспечивают основной спрос в этой области.

Факторами, сдерживающими рост рынка биоматериала, являются:

- иммунологические и воспалительные реакции;
- строгая регуляторная система (законодательная база) в этой области;
- проблема усталостного разрушения и износа используемых материалов.

Среди наиболее динамично развивающихся сегментов данного рынка:

- биоматериалы для заживления ран,
- пластической хирургии тканевой инженерии,
- офтальмологии,
- неврологии.

Важными факторами являются огромное количество кардиологических больных в Азии, рост рынка биоматериалов в Китае.

Анализ объема продаж в отдельных сегментах глобального рынка биоматериалов представлен в таблице 6.1.

Таблица 4.1– Прогноз объемов продаж в основных сегментах глобального рынка биоматериалов в 2015 г. и 2018г.

	Глобальный рынок, 2015 г.	Глобальный рынок, 2018 г.	Импорт, Россия 2013 г.
Вертебрология	\$12 млрд.	\$15,6 млрд.	
Костные графты	\$6, 54 млрд.	\$12,1 млрд.	
Сердечно-сосудистая хирургия	\$8 млрд.	\$12 млрд.	\$35,9 млн.
Ортопедия	\$7,4 млрд.	\$11,6 млрд.	\$278,8 млн.
Регенеративная медицина	\$ 1,8 млрд.	\$ 4 млрд.	
Трансплантаты	\$ 2,41 млрд.	\$ 3,6 млрд.	
Противоспаечные средства	\$ 809 млн.	\$ 1,4 млрд.	

Приведенные в таблице данные демонстрируют интенсивный рост во всех сегментах рынка биоматериалов. Самый высокий рост (более чем в 2 раза) прогнозируется в сегментах регенеративной медицины и костных графтов (трансплантатов для восстановления повреждений костной системы). Далее рассмотрим особенности развития отдельных сегментов на ключевых рынках (США, ЕС, БРИКС) и сведения о крупнейших игроках – компаний-производителей, представленных на рынке биоматериалов.

4.2. Ключевые потребители

Конечные потребители продуктов, которые будут созданы на основе разработанной технологии – сотни тысяч пациентов (только в России), ежегодно нуждающихся в восстановлении или замене поврежденных или пораженных заболеваний органов и тканей. В частности, только костных имплантатов (эндопротезов) необходимо около 300 тыс. в год (27 операций на каждые 10 000 жителей РФ, по данным НИИ травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена. Растет потребность в биоматериалах, используемых при

сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, только протезов сосудов малого диаметра требуется более 10 тыс. в год.

4.3. Конкурентные преимущества продукта

Разработанный в ходе работы продукт обладает рядом важных конкурентных преимуществ, по сравнению с аналогами, которые обеспечивают его конкурентоспособность на отечественном рынке матриксов (таблица 4.2.).

Таблица 4.2 – Сравнение медико-технических характеристик разрабатываемого композитного имплантата с аналогами одинаковых типоразмеров и назначения, представленными на рынке

Характеристики	Wallstent	Absolute PRO LL	Разрабатываемый имплантат
Длина, мм	22-37	20-150	10-200
Диаметр, мм	6-10	5-10	В зависимости от области применения
Возможность моделирования размеров при помощи общехирургического инструментария (ножницы)	- /+	+	+
Способность к удержанию заданной формы	+	+	+
Гибкость, позволяющая придать необходимую конфигурацию во время оперативного вмешательства по установке имплантата	+	-/+	+
Способность варьировать свойства в зависимости от режима обработки полимера	-	-	+

4.4. Рыночный потенциал продукта

Возрастающий интерес к увеличению качества и продолжительности человеческой жизни стимулирует разработки материалов для создания искусственных органов и тканей. Сейчас в мире используется более 40 типов

матриц (керамических, металлических, полимерных) для лечения, восстановления и замены более 50 различных частей человеческого тела, включая кожные покровы, мышечную ткань, кровеносные сосуды, нервные волокна, костную ткань. Как показал анализ целевого рынка (раздел 1) в настоящее время (2016 год), объем рынка биоматериалов составляет \$44 млрд. К 2017 прогнозируется его рост до \$88,5 млрд., ежегодный рост составит в среднем 15%. Оценка отечественного рынка матриц для регенеративной медицины по данным экспертов составляет \$(70-100) млн. в год с тенденцией быстрого роста (более 30% в год). Более 90% продукции, представленной на российском рынке биоматериалов – зарубежного производства. Несмотря на значительную конкуренцию на данном рынке, в основном, со стороны зарубежных фирм, реализация проекта позволит в перспективе занять около (1-2)% российского рынка биоматериалов для регенеративной медицины, что в денежном выражении составит примерно \$6-9 млн. (200-300 млн.руб./год).

4.5. Ориентировочная цена и себестоимость продукции

Ориентировочная оптовая рыночная цена разрабатываемого продукта (гибридного биорезорбируемого синтетического биологически активного полимерного композита с регулируемыми физико-химическими свойствами) составит (5,5 — 6,0) тыс. руб./изделие. Для различных целей будут выпускаться различные типоразмеры изделий, отличающиеся длиной, шириной, толщиной, пористостью, вариантами покрытий и другими характеристиками.

Калькуляция себестоимости 1 изделия при объеме производства 10 тыс. условных изделий ежегодно:

1. Сырье, материалы:

- а) биорезорбируемый полимер (PLA и его сополимеры) – 165 руб./изделие,

б) материалы для нанесения специального биосовместимого из нитрида титана, органические растворители и другие вспомогательные материалы – 145 руб./изделие.

Итого – 310 руб./изделие.

2. Заработная плата основных работников: 48,13 руб./ед.
3. Дополнительная заработная плата (20%): 9,6 руб./ед.
4. Отчисление во внебюджетные фонды (30%): 14,4 руб./ед.
5. Общецеховые затраты (включая ФОТ персонала): 5,8 млн. руб./год – 580 руб./изделие.
6. Общехозяйственные затраты (включая затраты на эл/энергию, отопление, водоснабжение, аренду, охрану, амортизацию оборудования, накладные расходы) – 840 руб./изделие.
7. Расходы на маркетинг и сбыт: 4,0 млн. руб./год – 400 руб./изделие.

Итого: себестоимость 1 изделия составит 2130 руб. (без НДС).

Планируемая валовая прибыль на единицу продукции составит при этом (3,37–3,87) тыс. руб., что обеспечит высокую рентабельность производства реализованной продукции (около 61%) и позволит быстро полностью окупить предполагаемые затраты.

4.6. Персонал

На настоящем этапе сформирована команда из ключевых специалистов во главе с руководителем, имеющим опыт реализации подобных проектов. Для последующей реализации проекта на этапе отработки опытно-промышленной технологии и организации выпуска и испытания готовой продукции потребуются поэтапное введение дополнительного квалифицированного технического и научного персонала. В том числе:

- инженер, имеющий опыт эксплуатации высоковольтного оборудования;

- инженер по обслуживанию установки аэродинамического формирования нетканых матриксов;
- технолог, ответственный за соблюдение технологических режимов формирования нетканых матриксов;
- инженер-технолог, контролирующий технологический процесс модификации структурных элементов матричного каркаса;
- научный сотрудник для исследования физико-химических свойств нетканых матриксов, исследователь-биолог для проведения исследования медико-биологических свойств нетканых матриксов;
- менеджер, ответственный за взаимодействие с потенциальными потребителями разработанных матриксов и организацию каналов сбыта.

4.7. Выводы по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

В ходе реализации работы решена задача создания биорезорбируемых синтетических полимерных матриксов с регулируемой для тканевой инженерии. Получаемый продукт по ряду важнейших параметров обладает значимыми конкурентными преимуществами в сравнении с зарубежными и российскими аналогами.

В настоящее время мировой и отечественный рынки биоматериалов для медицины, в том числе, матриксов для регенеративной медицины, достигли значительных объемов (соответственно, \$44 млрд. и \$100 млн.) и развиваются быстрыми темпами (рост – соответственно, на 15% и 30% в год). При этом на рынке не представлены матрицы с модифицированной поверхностью, поэтому разработанные нами гибридные биорезорбируемые полимерные матрицы имеют явное конкурентное преимущество перед существующими изделиями данного класса.

Разработанная технология получения полимерных композитов, отличается достаточной простотой, основана на преимущественном использовании отечественного оборудования, характеризуется высокой производительностью и экономической рентабельностью при переходе к серийному производству.

Потенциальный объем продаж разработанного продукта в России оценивается в (1–2)% сегмента биоматериалов для медицины, что с учетом динамики роста сегмента составит в денежном выражении примерно \$(6–9) млн. (200–300 млн. руб./год).