

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

Институт Физико-технический
 Направление подготовки 16.04.01 Техническая физика
 Кафедра Экспериментальной физики

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Математическое моделирование диффузии биологически активного наполнителя в коллагеновую матрицу

УДК 611.018.4:544.034:519.876

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ41	Бухарбаева Еркежан Кайратовна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Коротченко Константин Борисович	доктор физики атомного ядра и элементарных частиц		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Черепанова Наталья Владимировна	кандидат философских наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Гоголева Татьяна Сергеевна	кандидат физико-математических наук		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Экспериментальной физики	Кривобоков Валерий Павлович	доктор физико-математических наук, профессор		

Томск – 2016 г.

**Результаты обучения магистров
направления 16.04.01 «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	Демонстрировать и использовать теоретические и практические знания фундаментальных и прикладных наук, составляющих основу современной технической физики, вскрывать физическую сущность проблем, возникающих при проектировании и реализации радиационных и плазменных технологий.	Требования ФГОС (ПК-2, 4). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P2	Профессионально эксплуатировать современное научное и технологическое оборудование и приборы в процессе создания и реализации радиационных и плазменных технологий	Требования ФГОС (ПК-1). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P3	Заниматься научно-исследовательской деятельностью в различных отраслях технической физики, связанных с современными радиационными и пучково-плазменными технологиями, критически анализировать современные проблемы, ставить задачи и разрабатывать программу исследований, выбирать адекватные методы решения задач, интерпретировать, представлять и применять полученные результаты	Требования ФГОС (ПК-5, 6, 9). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P4	Самостоятельно выполнять физико-технические научные исследования для прогнозирования результатов воздействия различных радиационных и плазменных потоков на вещество, а также оптимизации параметров радиационных и пучково-плазменных технологий, с использованием современных физико-математических методов, стандартных и специально разработанных инструментальных и программных средств.	Требования ФГОС (ПК-7, 8). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P5	Разрабатывать и оптимизировать современные пучковые и плазменные технологии с учетом экономических и экологических требований, проводить наладку и испытания технологических установок и аналитического оборудования, решать прикладные инженерно-технические и технико-экономические задачи с помощью пакетов прикладных программ.	Требования ФГОС (ПК-10, 11,12). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P6	Участвовать в проектно-конструкторской деятельности, формулировать технические задания, составлять техническую документацию, разрабатывать и использовать средства автоматизации, анализировать варианты проектных, конструкторских и технологических решений, разрабатывать проекты и проектную документацию для создания оборудования, реализующего пучковые и плазменные технологии.	Требования ФГОС (ПК-13, 14). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P7	Заниматься научно-педагогической деятельностью в области технической физики, участвовать в разработке программ учебных дисциплин, проводить учебные занятия, обеспечивать практическую и научно-исследовательскую работу обучающихся, применять и разрабатывать новые образовательные технологии	Требования ФГОС (ПК-18, 19, 20). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P8	Заниматься организационно-управленческой деятельностью, владеть приемами и методами работы с персоналом, находить оптимальные решения при реализации технологий и создании продукции, управлять программами освоения новой продукции и технологий.	Требования ФГОС (ПК-15, 16, 17). 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
P9	Осуществлять научно-инновационную деятельность, анализировать и систематизировать научно-техническую информацию, передовой отечественный и зарубежный опыт в области радиационных и пучково-плазменных технологий, внедрять и коммерциализировать новые наукоемкие технологии, готовить документы по защите интеллектуальной собственности, разрабатывать планы и программы организации инновационной деятельности, осуществлять технико-экономическое обоснование инновационных проектов.	Требования ФГОС (ПК-21, 22, 23, 24). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
<i>Универсальные компетенции</i>		
P10	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.	Требования ФГОС (ОК-1, 2, 6). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P11	Активно общаться в научной, производственной и социально-общественной сферах деятельности, свободно и грамотно пользоваться русским и иностранными языками как средством делового общения	Требования ФГОС (ОК-3). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P12	Участвовать в организации научно-исследовательских и научно-производственных работ, проявлять инициативу, брать на себя всю полноту ответственности, уметь находить творческие, нестандартные решения профессиональных и социальных задач.	Требования ФГОС (ОК-4, 5, ПК-3). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <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>1. Обзор литературы: «Современное состояние моделирования процессов диффузии лекарственных веществ в организме человека».</p> <p>2. Моделирование процесса диффузии биологически активного наполнителя в костную ткань: микроскопическая структура костной ткани; физическая постановка задачи; математическая постановка задачи.</p> <p>3. Создание прикладной программы и численные эксперименты. Параметрические исследования.</p> <p>4-5. Дополнительные разделы: Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; Социальная ответственность; Раздел на иностранном языке.</p> <p>6. Заключение</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Презентация (20 слайдов)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы
(с указанием разделов)

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Черепанова Наталья Владимировна
Социальная ответственность	Гоголева Татьяна Сергеевна
Раздел на иностранном языке	Ермакова Янина Викторовна

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

Обзор литературы
Моделирование процесса диффузии биологически активного наполнителя в костную ткань
Создание прикладной программы и численные эксперименты
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение
Социальная ответственность
Раздел на иностранном языке «Overview on the Current State of Drug Delivery Modeling»

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

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Коротченко Константин Борисович	доктор физики атомного ядра и элементарных частиц		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ41	Бухарбаева Еркежан Кайратовна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа ОДМ41	ФИО Бухарбаева Еркежан Кайратовна
------------------------	---------------------------------------------

Институт Уровень образования	Физико-технический Магистратура	Кафедра Направление/специальность	Экспериментальной физики 16.04.01 Техническая физика
----------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------------	---------------------------------------------------------

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<i>1. Описание рабочего места (рабочей зоны, технологического процесса, механического оборудования) на предмет возникновения:</i>	-вредные факторы: освещение, микроклимат, шумы, вибрации, электромагнитные поля; -опасные факторы: вероятность поражения электрическим током, пожаро- и взрывоопасность.
<i>2. Знакомство и отбор законодательных и нормативных документов по теме</i>	Требования к работе на ПЭВМ; Электробезопасность; Пожаровзрывобезопасность.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<i>1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:</i>	- физико-химическая природа вредности, её связь с разрабатываемой темой; - действие фактора на организм человека; - приведение допустимых норм; - предлагаемые средства защиты (коллективной защиты и индивидуальные защитные средства).
<i>2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности</i>	-электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, средства защиты); -пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия).

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Гоголева Татьяна Сергеевна	кандидат физико-математических наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ41	Бухарбаева Еркежан Кайратовна		

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

Студенту:

Группа	ФИО
ОДМ41	Бухарбаева Еркежан Кайратовна

Институт	Физико-технический	Кафедра	Экспериментальной физики
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	Техническая физика

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих.
2. Планирование управления научно – техническим проектом.
3. Бюджет научного исследования.
4. Матрица ответственности.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Иерархическая структура работ проекта.
2. Разработка календарного плана проекта: структура и график проведения.
3. Расчет бюджет научного исследования: сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов); Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ; Основная заработная плата; Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала; Отчисления на социальные нужды; Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями.
4. Распределение ответственности между участниками проекта.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Иерархическая структура
2. Диаграмма Ганта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Черепанова Наталья Владимировна	кандидат философских наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ41	Бухарбаева Еркежан Кайратовна		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 88 страниц, 18 рисунков, 14 таблиц, 33 источника, 1 приложение.

Ключевые слова: математическое моделирование, биологически активный наполнитель, коллагеновая матрица, костная ткань, уравнение Больцмана, распределение Максвелла, коллагеновое волокно.

Объектом исследования является математическая модель процесса проникновения биологически активного наполнителя СаР в коллагеновую матрицу костной ткани.

Цель работы – разработка математической модели процесса распространения биологически активного наполнителя в коллагеновой матрице (костной ткани), позволяющей в широких пределах изменять основные количественные параметры как самой костной ткани, так и лекарственного вещества, проникающего в эту ткань.

В процессе исследования проводились работы по сбору информации о современном состоянии моделирования процессов диффузии лекарственных веществ в организме человека, исследованию костной ткани, построению математической модели, тестовым вычислениям.

В результате исследования разработана математическая модель распространения частиц биологически активного наполнителя в костной ткани, позволяющая в широких пределах изменять основные количественные параметры как самой костной ткани, так и лекарственного вещества, проникающего в эту ткань. Построена компьютерная модель в среде символьно-численных вычислений Mathematica©, позволяющая проводить моделирование процесса проникновения частиц в коллагеновую матрицу (костную ткань) с использованием всех преимуществ символьных вычислений. Проведены тестовые вычисления для математической модели, построенной на основе уравнения Больцмана, с целью выявления возможностей теории и разработанной символьно-численной программы.

Область применения: медицина, фармакология.

Экономическая эффективность/значимость данной работы заключена в том, что математическое моделирование процесса транспортировки биологически активных наполнителей через костную ткань помогает описать процесс проникновения и определить концентрации вещества. Таким образом, число требуемых экспериментальных исследований может быть снижено, что экономит время и снижает затраты.

В будущем планируется апробация разработанной математической модели проникновения биологически активного наполнителя в костной ткани в российском научном центре «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г. А. Илизарова.

Оглавление

Введение.....	11
1 Обзор литературы.....	14
1.1. Современное состояние моделирования процессов диффузии лекарственных веществ в организме человека	14
2 Моделирование процесса диффузии биологически активного наполнителя в костную ткань.....	29
2.1 Микроскопическая структура костной ткани	29
2.2 Физическая постановка задачи.....	30
2.3 Математическая постановка задачи.....	32
3 Создание прикладной программы и численные эксперименты.....	38
3.1 Параметрические исследования.....	38
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	44
4.1 Планирование управления научно – техническим проектом....	44
4.2 Бюджет научного исследования.....	48
4.3 Матрица ответственности.....	55
5 Социальная ответственность.....	58
5.1. Характеристика условий труда.....	58
5.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ.....	60
5.2.1 Организационные мероприятия.....	60
5.2.2 Безопасные условия труда.....	60
5.2.3 Эргономические требования к рабочему месту.....	65
5.3 Электробезопасность.....	68
5.4 Пожарная и взрывная безопасность.....	69
Заключение.....	71
Список использованной литературы.....	72
Приложение А.....	75

ВВЕДЕНИЕ

Большинство из существующих моделей проникновения лекарственных веществ в организм человека основываются на механизме диффузии или растворения.

Математическую основу теории, описывающей массовую составляющую диффузии лекарственных веществ в организм человека, можно строить на основе свойств термодинамических или статистических процессов, либо аналогии с другими физическими процессами.

Данная работа посвящена математическому моделированию диффузии биологически активного наполнителя в коллагеновую матрицу. Моделирование такого процесса методами теории диффузии не позволяет корректно описать процесс. Представленная в этой работе модель построена на основе уравнения Больцмана, позволяющего более детально описывать процессы проникновения лекарственных веществ через костную ткань и их концентрации.

Актуальность. Математическое моделирование доставки лекарственных веществ в костную ткань человека имеет важное научное и прикладное значение.

Математическое моделирование процесса транспортировки биологически активных наполнителей через костную ткань помогает описать процесс проникновения и определить концентрации вещества. Таким образом, число требуемых экспериментальных исследований может быть снижено, что экономит время и снижает затраты.

Научная новизна: Математическое моделирование процесса прохождения частиц биологически активного наполнителя в костной ткани уравнением Больцмана предложено впервые – реферативный обзор научной литературы, проведенный нами, дает основание для такого заключения.

Выполненное в работе аналитическое исследование проникновения биологически активного наполнителя в костную ткань является первой попыткой численного моделирования эволюции концентрации лекарственного вещества в такой сложно структурированной среде - костной ткани.

Основной проблемой данной тематики является отсутствие экспериментальных данных о физических параметрах, характеризующих процесс распространения частиц в коллагеновой матрице, поэтому возникает необходимость введения неопределенных параметров, позволяющих изменять количественные характеристики модели в широких пределах, так, чтобы при необходимости можно было без изменения самой математической модели, согласовать экспериментальные и расчетные величины. По этой причине, в настоящей работе все количественные оценки параметров приводятся в относительных единицах.

Цель работы: Разработать математическую модель процесса распространения биологически активного наполнителя в коллагеновой матрице (костной ткани), позволяющую в широких пределах изменять основные количественные параметры как самой костной ткани, так и лекарственного вещества, проникающего в эту ткань.

Решаемые задачи. Для исследования проникновения биологически активного наполнителя в костной ткани были решены следующие задачи:

- Разработана математическая модель распространения частиц биологически активного наполнителя в коллагеновой матрице;
- Построен пакет (package) программ в среде символьно-численных вычислений Mathematica©, позволяющий проводить моделирование процесса проникновения частиц в коллагеновую матрицу (костную ткань) с использованием всех преимуществ символьных вычислений.

- Проведение тестовых вычислений в относительных единицах для математической модели, построенной на основе уравнения Больцмана, с целью выявления возможностей теории и разработанной символьно-численной программы.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние моделирования процессов диффузии лекарственных веществ в организме человека

Математическое моделирование доставки лекарственных веществ в организм человека имеет важное научное и прикладное значение и, вероятно, станет неотъемлемой частью будущих исследований и разработок в области фармацевтических технологий.

Большинство из существующих моделей проникновения лекарственных веществ в организм основываются на механизме диффузии или высвобождения [1].

Математическую основу теории, описывающей массовую составляющую диффузии лекарственных веществ в организм человека, можно строить на основе свойств термодинамических или статистических процессов, либо аналогии с другими физическими процессами. Основные уравнения, описывающие процесс диффузии были получены Адольфом Фиком в 1855 году. В качестве теоретической основы было использовано уравнение теплопроводности, полученное Фурье в 1822 году. Первый закон Фика описывает связь между потоком диффузии и градиентом его концентрации:

$$Flux = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (1)$$

Коэффициент пропорциональности D называют коэффициентом диффузии. Знак минус указывает, что поток концентрации убывает. Для описания баланса массы в небольшом элементе пространства, используется второй закон Фика:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial Flux}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (2)$$

Если коэффициент диффузии D является константой, то уравнение принимает следующий вид:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (3)$$

Это дифференциальное уравнение связывает изменение концентрации лекарственных веществ в любой точке оси X с изменением градиента концентрации.

Решение этого уравнения при различных начальных и граничных условиях является основной задачей массообмена и теплопередачи. Уравнение (3) записано для одномерного пространства. Общий вид второго закона Фика:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) = D \Delta C \quad (4)$$

где Δ – лапласиан.

Высвобождение лекарственного вещества из твердых форм можно считать одной из наиболее изученных тем в фармацевтических исследованиях. Массоперенос на границе раздела носитель/вода играет важную роль в диффузии. Поскольку диффузия лекарств зависит от структуры среды, через которую происходит диффузия, модели должны учитывать морфологию лекарства. Кроме того, при моделировании процесса может быть учтена геометрия лекарственного вещества [2].

Важность математического описания массопереноса в управляемых системах доставки лекарственных веществ определяется следующими положениями:

1) позволяет получать более глубокое понимание механизмов, которые управляют высвобождением лекарственного вещества из определенного типа лекарственных форм.

2) позволяет проводить количественное прогнозирование параметров высвобождения лекарственного вещества.

Для управления высвобождением лекарственного вещества из лекарственных форм могут быть использованы различные типы процессов

массопереноса. Например, диффузия воды в систему, диффузия лекарственного вещества из лекарственной формы, растворение лекарственного вещества, набухание матрицы, осмотические эффекты и другие явления [3]. Если некоторые из этих процессов происходят последовательно, то процесс, который происходит медленнее остальных, будет ограничивать скорость всей последовательности [3]. Таким образом, математическое описание скорости высвобождения лекарственного вещества может быть сильно упрощено тем, что необходимо учитывать только медленный процесс. В большинстве случаев диффузия лекарственного вещества является преобладающим процессом. Однако в некоторых случаях этот процесс не является доминантным, например, в полимерном набухании (эрозии) матрицы.

Существует несколько видов систем управления высвобождения лекарственных веществ в организм человека: растворительная система управления (*Dissolution Controlled System*), диффузионная система управления (*Diffusion Controlled System*), комбинированная система управления (*Combination of dissolution and diffusion*), осмотическая система управления (*Osmotic Pressure Controlled System*) [1]. Эта терминология не является устоявшейся, но широко используется в зарубежной литературе.

В настоящее время предъявляются высокие требования к различным видам систем доставки. Учет желаемого пути введения, дозы и профиля высвобождения препарата позволяет соответствовать этим требованиям, а также, оптимизировать новые системы. Таким образом, число требуемых экспериментальных исследований в процессе разработки продукта может быть снижено, что экономит время и снижает затраты.

Для каждого вида системы доставки лекарственного вещества и условий высвобождения необходимо учитывать начальные и граничные условия [4]. К начальным условиям относится начальное распределение диффундирующих веществ в системе. К граничным условиям относятся условия для диффузии на границах системы доставки лекарственного

вещества. Если размеры лекарственных форм не сильно меняются со временем (без значительного набухания, растворения или эрозии), границы называются стационарными. В отличие от этого, в случае значительного набухания лекарственной формы или ее растворении граничные условия называются переменными [4].

В растворительной системе управление осуществляется за счет управления скоростью растворения лекарственной формы [5]. Препарат укладывают в медленно рассасывающиеся матрицы (*Slowly dissolving matrix*) или в оболочку из медленно рассасывающихся веществ (инкапсуляция). Схема матрицы показана на рис. 1.

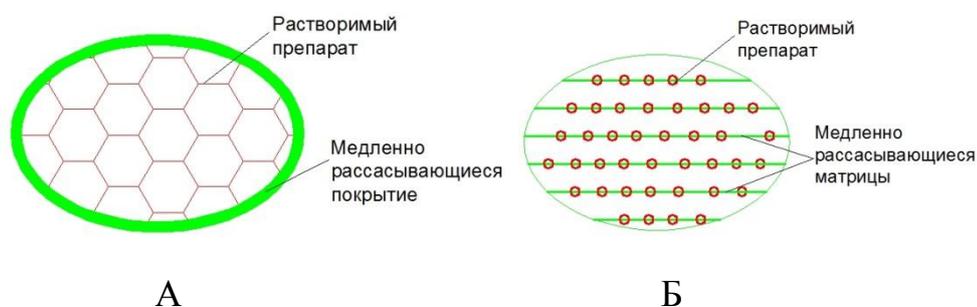


Рис. 1 – Растворительная система управления: а) инкапсуляция; б) матрикс. Идея рисунка принадлежит [5].

Диффузионные системы характеризуются скоростью высвобождения лекарственного вещества через инертный водной барьер нерастворимой мембраны [5].

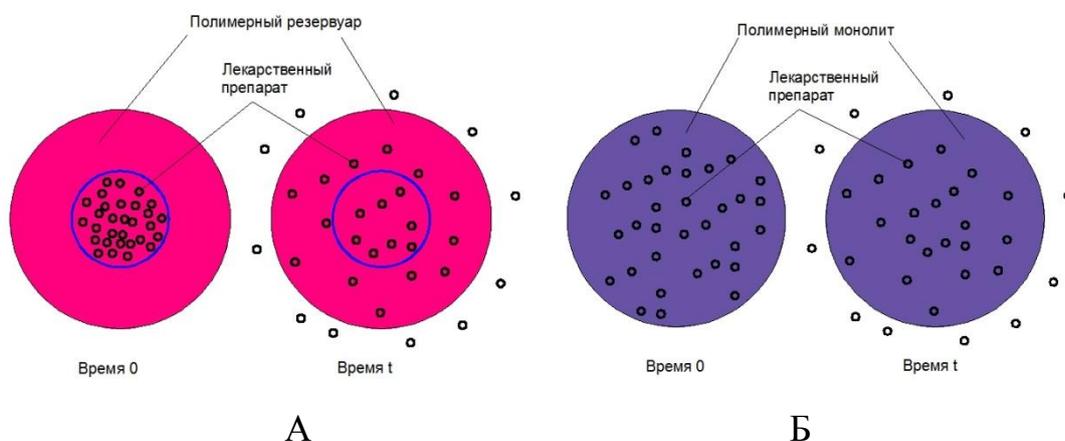


Рис. 2 – Диффузионная система управления: а) резервуарная; б) монокитическая. Идея рисунка принадлежит [5].

Есть два основных типа диффузионной системы управления: матриксная (монокристаллическая) и резервуарная. Схема матрицы показана на рис. 2.

В работе [2] приведен обзор современного состояния математического моделирования процессов диффузии, которые происходят при растворении лекарственных веществ на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Гидроксипропилметилцеллюлоза (в фармакологии также встречается название гипромеллоза) – полимер, смешанный алкил, простой эфир целлюлозы. В фармакологии чаще всего используется для изготовления таблеток с модифицированным высвобождением [6].

Для ГПМЦ таблеток, коэффициенты диффузии лекарственного вещества, сильно зависят от содержания воды в системе. Для математических моделей этого случая предположение о постоянных коэффициентах диффузии не является уместным. Кроме того граничные условия смещаются, что усложняет решение уравнения, полученного из второго закона Фика.

Общий механизм высвобождения лекарственного вещества из ГПМЦ сильно зависит от состава и геометрии конкретной системы доставки. Высвобождение имеет следующий механизм [2]:

В начале процесса, градиенты концентрации воды образуются на границе раздела полимер-вода, что приводит к набуханию матрицы. Чтобы описать этот процесс, важно учесть точную геометрию лекарственной формы (направление переноса массы в случае цилиндров может быть осевым и радиальным) и зависимость коэффициента диффузии воды от набухания матрицы. В сухих системах коэффициент диффузии очень низок, в то время в сильно набухших гелях коэффициент диффузии имеет ту же величину, что и в чистой воде [2].

Набухание ГПМЦ приводит к изменениям концентрации полимера и лекарственных веществ, а также увеличению размеров системы. При контакте с водой лекарственные вещества растворяются и диффундируют из формы. С увеличением содержания воды коэффициент диффузии

увеличивается. В случае плохой растворимости в воде, растворенное и нерастворенное вещество остается в полимерной матрице. Нерастворенное вещество становится недоступным для диффузии. В случае больших начальных нагрузок структура матрицы значительно меняется и становится более пористой [2].

Одним из самых известных и часто используемых для описания скорости высвобождения лекарственных веществ из матричных систем является уравнение Хигучи (Higuchi) (1961) [2, 4,7-8,14-16]. Изначально это уравнение использовалось только для одномерных систем, позднее оно было изменено и расширено, что позволило рассмотреть диффузию различных по геометрической форме лекарств, а также матричные характеристики, включая пористую структуру.

Уравнение Хигучи (Higuchi) имеет вид:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_S)c_S t} \text{ для } c_0 > c_S \quad (5)$$

где M_t – абсолютное количество высвобождаемого лекарственного вещества в момент времени t , A – площадь поверхности лекарственной формы с управляемым высвобождением, контактирующее с измеряемой средой, D – коэффициент диффузии лекарственного вещества в полимерном носителе, c_0 и c_S – начальная концентрация лекарственного вещества и его растворимость в полимере, соответственно. Из уравнения (5) можно получить, что [2]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \sqrt{t} \quad (6)$$

где M_∞ это абсолютное суммарное количество высвобождаемого лекарственного вещества за бесконечное время (включая момент времени $t=0$), и K является константой, которая отражает расчетные переменные системы. Таким образом, доля высвобождаемого лекарственного вещества пропорциональна квадратному корню из времени. То есть, скорость высвобождения лекарства пропорциональна обратной величине квадратного корня из времени.

Важным преимуществом этих уравнений является их простота. Тем не менее, при применении их в управляемых системах доставки лекарств, следует учесть следующее [7]:

1) Начальная концентрация лекарственного вещества в системе значительно выше, чем его растворимость. Результирующие профили концентрации лекарственного вещества, показаны на рис. 3. Сплошная линия представляет профиль концентрации лекарственного вещества после воздействия с мазью в идеальной впитывающей среде в течение некоторого времени t .

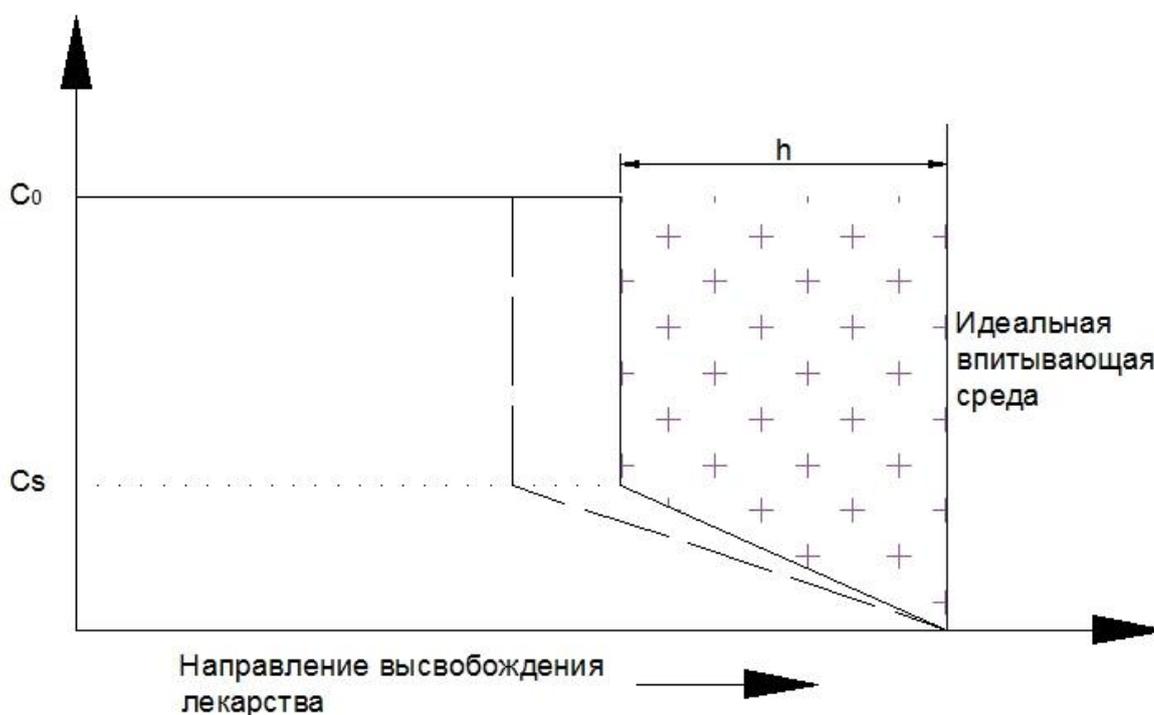


Рис. 3. - Псевдо-устойчивое состояние, применяемое для вывода классического уравнения Хигучи (Higuchi). Теоретический профиль концентрации лекарственного вещества при контакте с идеально впитывающей мазью. Идея рисунка принадлежит [7].

На рисунке 3 наблюдается резкий скачок на расстоянии h от поверхности. Начальная концентрация c_0 , намного больше, чем растворимость лекарственного вещества ($c_0 \gg C_s$). После дополнительного временного интервала Δt новый профиль концентрации препарата показан ломаной линией. Как и в первом случае, наблюдается резкий скачок. В

соответствии с этим конкретным состоянием Хигучи (Higuchi) вывел очень простую связь между скоростью высвобождения лекарственного вещества и временем.

2) Математический анализ основан на одномерной диффузии. Таким образом, краевые эффекты незначительные.

3) Условное лекарственное вещество находится в идеальном состоянии, поэтому частицы имеют значительно меньший диаметр, чем толщина системы.

4) Набухание или эрозия полимерного носителя являются незначительными.

5) Диффузия лекарства является постоянной.

6) Сохраняются идеальные условия впитывания.

Зависимость (6) количества высвобожденного лекарственного вещества от времени может быть получена из точного решения второго закона Фика [8]. Для тонких пленок толщиной δ , с концентрацией $c_0 < C_s$ с постоянным коэффициентом диффузии при идеальных впитывающих условиях:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right\} \quad (7)$$

Поскольку второе слагаемое во второй скобке обращается в нуль за короткий промежуток времени, уравнение (7) для $M_t/M_\infty < 0,6$ можно записать следующим образом [8]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} = K' \sqrt{t} \quad (8)$$

В статье [7] описаны эмпирические и полуэмпирические математические модели основанные на уравнении Хигучи (Higuchi): модель Хопфенберг (Hopfenberg) и модель Куни (Cooney).

Хопфенберг (Hopfenberg) (1976) предложил интересную полуэмпирическую модель, которая позволяет описать высвобождение

лекарственного вещества из растворимых доставок, в которых скорость высвобождения пропорциональна площади поверхности лекарственной формы [7]. Все процессы массопереноса, участвующие в управлении высвобождением лекарственного вещества, ограничены площадью поверхности системы (характеризуется константой скорости k_0) и одним процессом нулевого порядка. Этот процесс нулевого порядка обычно соответствует только одному физическому или химическому явлению, но также может быть результатом суперпозиции нескольких процессов, таких как растворение, набухание или расщепление полимерной цепи. Модель Хопфенберг (Hopfenberg) может применяться при рассеивании полимерных матриц, для которых эрозия поверхности препарата является фактором нулевого порядка, ограничивающим скорость высвобождения. Общее уравнение выглядит следующим образом [7]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{c_0 a} \right)^n \quad (9)$$

здесь a – радиус цилиндра (шара) или половина толщины плиты; n – коэффициент формы (для сферы $n = 3$, для цилиндра $n = 2$). Модель не учитывает краевые и конечные эффекты.

Более детальный анализ для лекарств, имеющих матрицу сферической и цилиндрической формы, подвергающихся эрозии поверхности была представлена Куни (Cooney). (1972). Его модель основана на предположении, что существует единственный кинетический процесс нулевого порядка, который ограничен поверхностью системы доставки. Как и в модели Хопфенберга (Hopfenberg) предполагается, что скорость высвобождения пропорциональна площади поверхности лекарства, которое зависит от времени. С целью количественной оценки скорости высвобождения лекарственного вещества f в зависимости от времени t Куни (Cooney) вывел уравнение для цилиндра с начальной длиной L_0 и начальным диаметром D_0 :

$$f = \frac{(D_0 - 2Kt)^2 + 2(D_0 - 2Kt)(L_0 - 2Kt)}{D_0^2 + 2D_0L_0} \quad (10)$$

Рис. 4. из работы [7] иллюстрирует влияние соотношения начальной длины к начальному диаметру (L_0/D_0) цилиндра на результирующую относительную скорость высвобождения лекарственного вещества в зависимости от времени (относительная скорость растворения в данном примере). Когда L_0/D_0 стремится к нулю, кривые переходят в горизонтальную линию с постоянной относительной скоростью высвобождения лекарственного вещества 1.

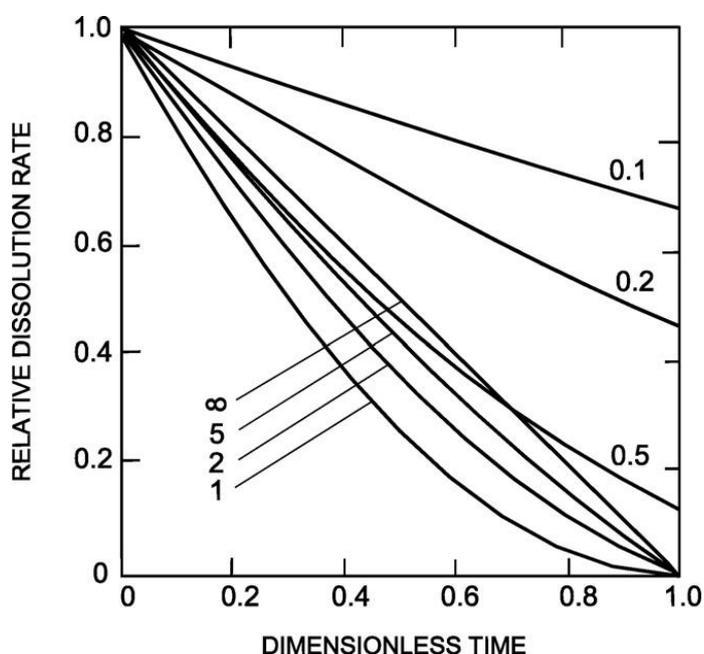


Рис. 4– Зависимости «начальная длина: начальный диаметр» цилиндра (L_0/D_0) при зависимой от времени относительной скорости. Цифры, приведенные на кривых, указывают на соответствующие коэффициенты L_0/D_0 . Кривая для L_0/D_0 приближается к нулю, представляя собой горизонтальную линию при относительной скорости растворения = 1,0. В соответствии с полуэмпирической моделью Cooney. Рисунок из [7].

Стоит отметить, что для дискообразных цилиндров (соотношение $L_0/D_0 < 1$, кривые 0.1, 0.2 и 0.5) относительная скорость высвобождения лекарственного вещества остается неизменной вплоть до полного высвобождения. В отличие от этого, для стержнеобразных цилиндров (L_0/D_0

> 1, кривые 1, 2, 5 и бесконечность) относительная скорость высвобождения лекарственного вещества приближается к нулю в конечный момент времени.

В работе [4] представлено моделирование высвобождения лекарственного вещества из систем доставки, которые преимущественно управляются диффузионным переносом массы. Описаны уравнения Хигучи (Higuchi) для двенадцати лекарственных форм: плиточных, сферических, цилиндрических.

При анализе эрозии (растворения) лекарственных веществ, кроме уравнения Хигучи (Higuchi), можно использовать уравнение Нойес-Уитни (Noyes-Whitney) (1907-1909) [9-10]. Роберт Нойес (Robert Noyes) и Уиллис Уитни (Willis Whitney) изучали растворение двух труднорастворимых соединений: бензойной кислоты и хлорида свинца [9]. Материалы были проложены вокруг стеклянных цилиндров, которые были погружены в сосуды с водой. Цилиндры крутились вокруг своей оси на постоянной скорости и при постоянной температуре. Ученые заметили, что скорость растворения пропорциональна разности между мгновенной концентрацией C в момент времени t и растворимости насыщения C_S :

$$\frac{dC}{dt} = k(C_S - C) \quad (11)$$

где k постоянная величина.

Поверхность материалов непрерывно растворялась, так как количество материала, необходимого для насыщения среды, было достаточно много. На рис. 5 изображены графики с использованием исходных значений констант для бензойной кислоты и хлорида свинца. Авторы эксперимента относят эти процессы к механизму растворения в тонком диффузионном слое, который образуется вокруг твердой поверхности, через которую молекулы диффундируют в объемную водную фазу.

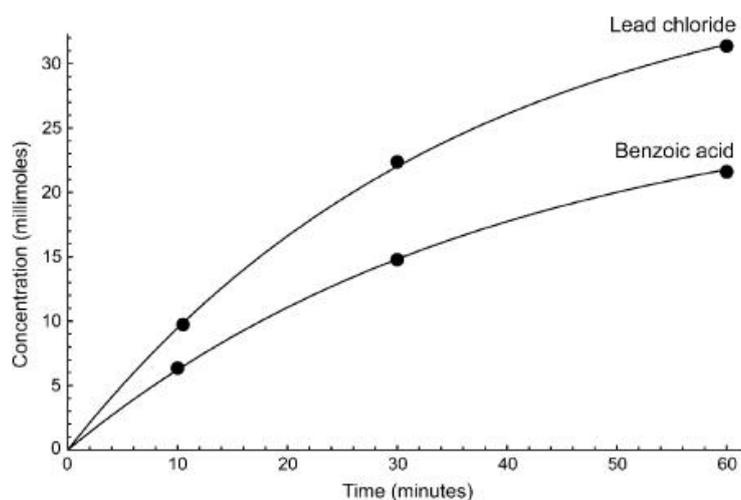


Рис. 5. – Графики зависимости времени от концентрации с использованием исходных значений констант для бензойной кислоты и хлорида свинца (рисунок из [9]).

В работе [11] разработана математическая модель на основе экспериментов с использованием культивируемых клеток человека. Описан перенос лекарственного вещества доксорубицина в больной организм (рак молочной железы). Эта модель основана на транспортировке лекарства через клеточную сеть и через границу между двумя сетями. Математическая модель переноса лекарственного вещества в островки опухоли была разработана для того, чтобы оценить эффективность медикаментозного лечения.

Транспортировка лекарства в строме (от греч. στρώμα – подстилка) и следующем клеточном отделе, формирующие клеточную сеть описана в [11] следующими уравнениями диффузии:

$$(\phi_e + A_C \times S_e) \times (C_e)_t = D_e \times \nabla^2(C_e) - S_e \times P_C \times (C_e - C_2) \quad (12)$$

$$Q_2 \times (C_2)_t = D_2 \times \nabla^2(C_2) + S_e \times P_C \times (C_e - C_2) \quad (13)$$

здесь ϕ_e – объемная доля стромы, A_C – скопление адсорбированного лекарственного вещества, S_e – удельная площадь поверхности стромы, C_e и C_2 – концентрация в строме и в следующем клеточном отделе, D_e – коэффициент диффузии в строме, ∇^2 – Лапласиан, P_C – проницаемость первого клеточного отсека, Q_2 – представляет собой отношение общей усредненной

концентрации лекарственного вещества на свободную концентрацию лекарственного вещества во втором отсеке.

Строма – основа тканей организма, состоящая из неоформленной соединительной ткани (интерстиция), в которой расположены способные к размножению клетки, а также волокнистые структуры, обуславливающие её опорное значение [12].

Общая усредненная по объему концентрация лекарственного вещества в клетках C_a , определяется по формуле:

$$C_a = (A_C \times S_e) \times C + Q_2 \times C_2 \quad (14)$$

На рис. 6 (рисунок из [11]) приведены зависимости расчетной концентрации всего объема доксорубина (C_a) от времени при дискретных значениях расстояния r до центра островка опухоли, деленный на радиус островка $R=120$ мм и толщине стромы $W=40$ нм.

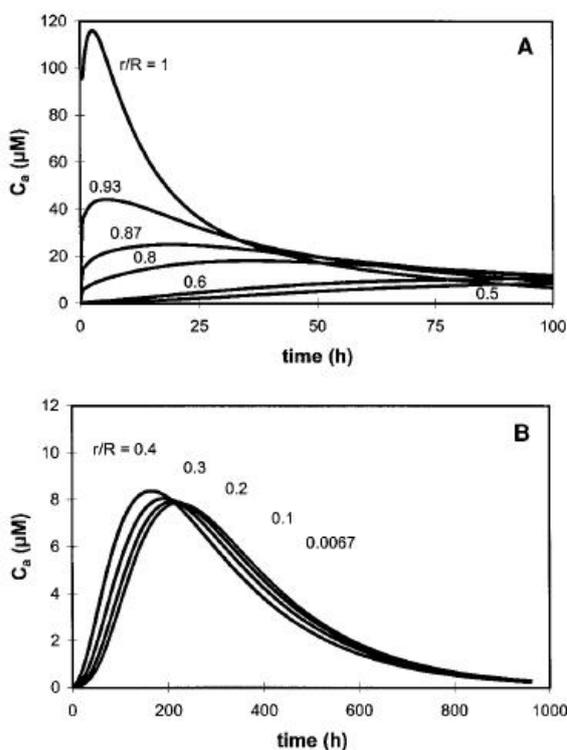


Рис. 6 – Зависимость расчетной концентрации всего объема доксорубина (C_a) от времени (при дискретных значениях расстояния r до центра островка опухоли, деленный на радиус островка $R=120$ мм и толщине стромы $W=40$ нм). Для графиков А: $r/R=0,5; 0,6; 0,8; 0,87; 0,93; 1$. Для графиков В: $r/R=0,0067; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4$. Рисунок из [11].

В работе [13] представлена математическая 3D-модель для управляемой системы высвобождения доксорубина с использованием плуронического геля, применяемого для лечения рака молочной железы. Модель была создана, чтобы понять механизм доставки лекарственного вещества в опухоль и для проверки различных гипотез перед проведением клинических экспериментов. На рис. 7 изображены концентрация и диффузионный поток доксорубина. Доставка лекарства по двумерной модели для доксорубина была смоделирована с точки зрения конвекции и диффузии:

$$\frac{\partial C_{dox}}{\partial t} + \vec{v} \nabla C_{dox} = \nabla(D \nabla C_{dox}) - k C_{dox} \quad (15)$$

где C_{dox} – концентрация лекарственного вещества, t – время, \vec{v} – вектор скорости движения жидкости, D – коэффициент диффузии лекарства в соленом растворе, k – постоянная потребленного лекарства.

Если система не имеет потока жидкости и изменения температуры, т.е. $\vec{v} = 0$ и $k=0$, то уравнение (15) принимает вид

$$\frac{\partial C_{dox}}{\partial t} = \nabla(D \nabla C_{dox}) \quad (16)$$

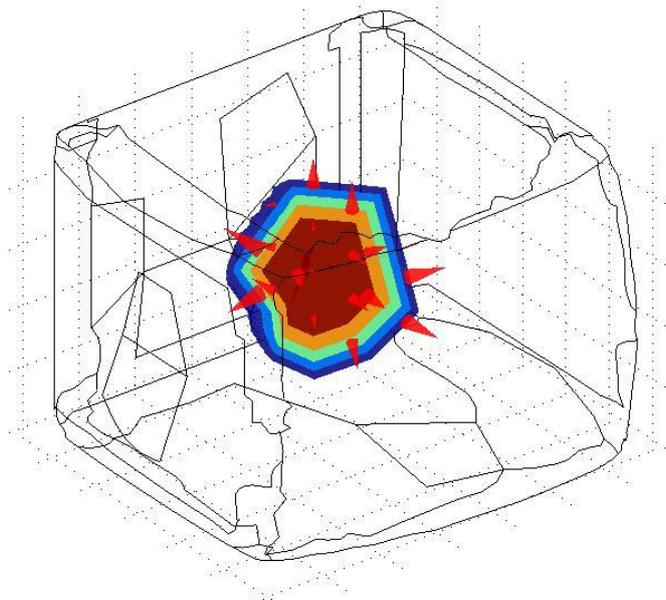


Рис. 7 – Концентрация и диффузионный поток обозначены в виде контуров и стрелок, соответственно (рисунок из [13]).

Скорость диффузии в уравнении (16) была рассчитана с использованием метода конечных элементов. С помощью программы *UMFPACK Direct Solver* был сгенерирован большой объем данных.

Далее были использованы следующие начальные условия

$$C_{dox} = 5,02 \cdot 10^{-3} M; 0 < r \leq R \quad (17)$$

$$C_{dox} = 0 M; r > R \quad (18)$$

и граничные условия

$$D_{dox} = \text{Sigmoid function}; 0 < r \leq (R - K \cdot t); \quad (19)$$

$$D_{dox} = D \text{ в здоровой ткани}; r > (R + K \cdot t); \quad (20)$$

где r – положение доксорубицина, R – радиус полимера в системе (10 мм).

Сигмовидная функция

$$\text{Sigmoid function} = \frac{1}{1 + 15e^{-r/5,5}} \quad (21)$$

Результаты работы [13] показаны на рис. 8, из рисунка видно распределение лекарственного вещества на 2 см от центра.

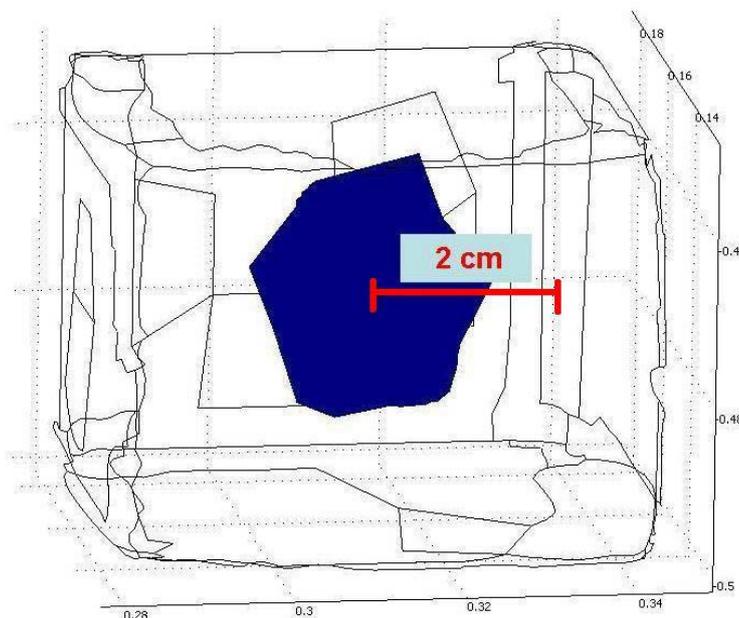


Рис. 8. – Зависимость концентрации лекарственного вещества от времени (рисунок из [13]).

2 МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ДИФФУЗИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО НАПОЛНИТЕЛЯ В КОСТНУЮ ТКАНЬ

2.1. Микроскопическая структура костной ткани

Кость – это самая твердая и наиболее минерализованная ткань человеческого тела, содержащая главным образом кристаллы апатитов, армированные фибриллами коллагена.

По массе и группе неорганических липидов и белков органический материал кости на 85-90% состоит коллагена I типа, а также содержит небольшое количество типов III и V. Остеобласты синтезируют тройные спиральные молекулы коллагена в межклеточном матриксе. В свою очередь молекулы коллагена образуют фибриллы около 300 нм в длину и 1,5 нм в диаметре [17].

Волокнистые коллагеновые структуры представлены сложной иерархической системой, которая включает: молекулы коллагена, микрофибриллы, фибриллы, волокна и волокнистые комплексы (Рис. 9). Молекулы белка коллагена образуют надмолекулярные агрегаты — микрофибриллы, построенные из 4-5 молекул коллагена. Микрофибриллы имеют волнисто-спиральную форму. Они существуют как в свободном виде, так и в агрегатах, называемых фибриллами. Последние имеют спиралевидную форму, округлые очертания на поперечном срезе, характерную периодичность, т.е. правильное чередование светлых и темных участков по длине фибриллы. Большая часть фибрилл объединяется в коллагеновые волокна — более сложную структуру, меньшая часть — существует самостоятельно [17].

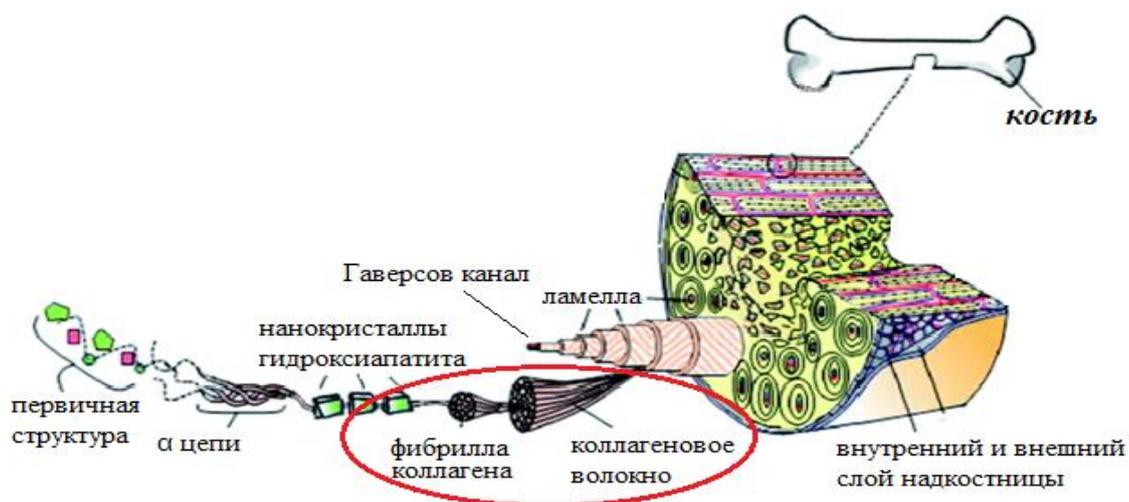


Рис. 9– Структура кости от макро до микро уровня (рисунок из [18]).

2.2. Физическая постановка задачи

По результатам изучения микроскопической структуры костной ткани была сформирована физическая постановка задачи. Было установлено, что коллагеновые волокна имеют определенную ориентацию и последовательность, таким образом, средой распространения частиц является матрица из коллагеновых волокон.

В математической модели в качестве биологически активного наполнителя используется фосфат кальция CaP . За счет теплового движения частицы CaP из области размером a проникают в коллагеновую матрицу (Рис. 10). Радиус нанотрубки r (collagen fibril radius $\sim 0.5 \mu\text{m}$) много меньше размеров частицы CaP ($\sim 1 \text{nm}$). Происходит движение частиц CaP вдоль координаты Z .

Точечные частицы (CaP) распространяются в среде в условиях локально-равновесного распределения. В этой среде находятся очень длинные нити радиусом r сгруппированные в цилиндрических областях радиусом R_0 , находящихся на расстояниях $L=10 \mu\text{m}$. Нити расположены перпендикулярно оси Z .

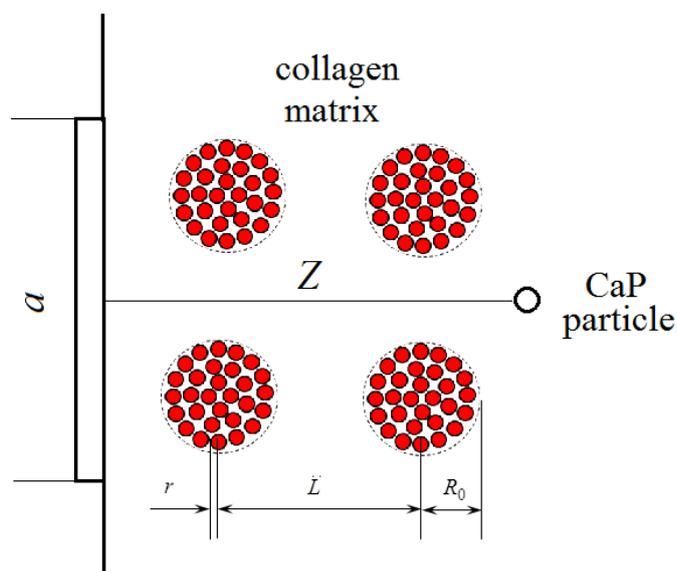


Рис.10 – Коллагеновая матрица.

При столкновении частиц CaP с коллагеновым волокном, волокно остается неподвижным. Поверхность «жгута» нанотрубок отражает часть столкнувшихся с ней частиц обратно в поток, а часть частиц проникает в жгут и взаимодействует с нанотрубками. В процессе столкновения частицы могут обмениваться с «жгутом» нанотрубок энергией и импульсом.

Взаимодействие частицы наполнителя с поверхностью жгута ограничивается инверсией знака импульса. То есть, импульс частицы наполнителя меняет направление, оставаясь неизменной по своей абсолютной величине. Кроме этого, перед отражением часть частиц достигает равновесного состояния с системой нанотрубок, независимо от их состояния до столкновения. Модель Максвелла – классическая модель, которая учитывает два этих случая, когда одна часть частиц CaP имеет угол отражения равный углу падения, а другая часть вступает в равновесие с системой.

Для описания распределения частицы в «жгутах» используется распределение Гаусса. Распространение частиц эквивалентно столкновениям частиц с равномерно распределенными препятствиями. Для каждой отдельной частицы вероятность столкновения с коллагеновыми

нанотрубками подчиняется закону нормального распределения, и графически будет иметь вид классической кривой гаусса (рис.11). Чтобы получить данные для большого количества частиц нужно проинтегрировать функцию распределения по x .

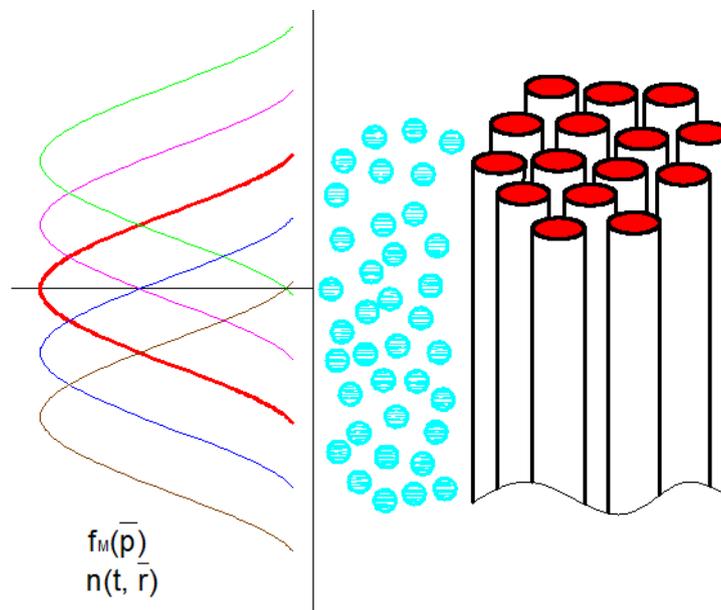


Рис.11 – Кривые Гаусса

Локальное равновесие может быть описано математически в виде равновесной функции распределения с учетом малой поправки. Малая поправка связана с неравновесностью распределения частиц наполнителя в «жгуте» и выражена через интеграл столкновений.

4 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

В настоящее время перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований. Через такую оценку ученый может найти партнера для дальнейшего проведения научного исследования, коммерциализации результатов такого исследования и открытия бизнеса.

Таким образом, целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-исследовательского проекта, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

4.1 Планирование управления научно – техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей. План управления научным проектом должен включать в себя иерархическую структуру работ.

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта [19].

Иерархическая структура выпускной квалификационной работы на тему «Математическое моделирование биологически активного наполнителя в коллагеновую матрицу» включает все этапы научной работы, представленные на рисунке 17.



Рис. 17 – Иерархическая структура

Как видно на рисунке 1 научная работа состоит из четырех основных этапов. Соблюдение этой иерархической структуры может быть полезно для успешной работы над проектом. Также она позволяет облегчить планирование ВКР и содействовать в составлении календарного плана проекта.

В рамках планирования выпускной квалификационной работы построен календарный график работы (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Календарный план проекта.

Код работы	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников Ф.И.О
1	Разработка ТЗ на ВКР	1	12.12.2015	12.12.2015	руководитель
1.1	Составление и утверждение технического задания	2	15.12.2015	16.12.2015	руководитель
2	Выбор направления исследования и способов решения задач	7	20.12.2015	26.12.2015	дипломник
2.1					
2.2	Сбор и изучение научно-технической литературы	30	25.01.2016	23.02.2016	дипломник
3	Формулирование математической модели диффузии	20	11.03.2016	31.03.2016	руководитель, дипломник
3.1	Разработка алгоритма решения задачи по численному моделированию	17	19.04.2016	08.05.2016	руководитель, дипломник
3.2	Создание основных модулей программ расчета	12	12.05.2016	23.05.2016	руководитель, дипломник
3.3	Проведение численных исследований по заявленной теме.	4	26.05.2016	29.05.2016	руководитель, дипломник
4	Анализ результатов расчетов. Подведение итогов численных исследований	4	30.05.2016	03.06.2016	руководитель, дипломник
4.1					
4.2	Оформление пояснительной записки	6	04.06.2016	10.06.2016	дипломник
4.3	Подготовка к защите ВКР	6	15.06.2016	21.06.2016	дипломник
Итого 109 дней, Р=60 дней , Д=106 дней					

Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ [19]. Построен график в виде табл. 4.2 с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени выполнения научного проекта. Работы на графике выделены различной штриховкой в зависимости от исполнителей, ответственных за ту или иную работу.

Таблица 4.2 – Календарный план – график проведения ВКР по теме.

№ работы (из ИСР)	кал. дн.	Исполнители	Декабрь		Январь			Февраль			Март	
			Декады									
			1	2	1	2	3	1	2	3	1	2
1	1	Р										
1.1	2	Р										
2	7	Д										
2.1												
2.2	30	Д										
3	20	Р, Д										
3.1	17	Р, Д										
3.2	12	Р, Д										
3.3	4	Р, Д										
4	4	Р, Д										
4.1												
4.2	6	Д										
4.3	6	Д										

 - Дипломник  - Руководитель

Продолжение таблицы 4.2.

№ работы (из ИСР)	кал. дн.	Исполни тели	Апрель		Май			Июнь		
			Декады						1	2
			1	2	1	2	3			
1	1	Р								
1.1	2	Р								
2	7	Д								
2.1										
2.2	30	Д								
3	20	Р, Д								
3.1	17	Р, Д								
3.2	12	Р, Д								
3.3	4	Р, Д								
4	4	Р, Д								
4.1										
4.2	6	Д								
4.3	6	Д								

4.2 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения [19]. В процессе формирования бюджета, планируемые затраты группируются по статьям: Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов); Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ; Основная заработная плата; Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала; Отчисления на социальные нужды; Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями. Все расчеты проведены в соответствии с методическим указанием [19].

1. Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов).

В эту статью включены затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для

выполнения работ по математическому моделированию. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода.

Расчет стоимости материальных затрат произведен по действующим прейскурантам. В стоимость материальных затрат включены транспортно-заготовительные расходы (3 – 5 % от цены). В эту же статью включены затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности, тиражирование материалов). В отличие от производственной работы, теоретическая работа не требует колоссальных затрат на материалы. Результаты по данной статье занесены в табл. 4.3.

Таблица 4.3 – Материальные затраты.

Наименование	Марка, размер	Кол-во, шт.	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Авторучка	Balance	10	18	180
Карандаш	Ergonomik	5	13	65
Ластик	Elephant	4	9	36
Линейка	Neon, 20 см.	1	25	25
Тетрадь общая	Эксмо-Канц, 48 л.	1	45	45
Тетрадь А4	Stila, 96 л.	1	250	250
Корректирующая жидкость	Koh-I-Nor	1	55	55
Тиражирование	–	1000	2	2000
Текстовыделитель	UniText	2	75	150
Всего за материалы				2806
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				84
Всего по статье С _м				2890

Таким образом всего по статье материальных затрат вышло 2890 рублей.

2. Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.

В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования произведено по действующим прейскурантам.

Таблица 4.4 – Специальное оборудование.

№	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования
1	Ноутбук Lenovo G570	1	15 000	15 000
2	Программное обеспечение Wolfram Mathematica 10	1	10 200	10 200
3	Программное обеспечение Scientist 3.0 MicroMath	1	6800	6800
Всего за оборудование				32 000
Транспортно-монтажные работы (15%)				4800
Всего по статье С _{об}				36 800

3. Основная заработная плата

В настоящую статью включена основная заработная плата научных и инженерно-технических, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определена исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. В состав основной заработной платы включена премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда).

Расчет основной заработной платы

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

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб} \quad (53)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника; $T_{р}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.; $Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_{ММ}}{F_{Д}} \quad (54)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 раб. дня $M=11,2$ месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней $M=10,4$ месяца, 6-дневная неделя; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно- технического персонала, раб. дн. (табл. 5).

Таблица 4.5 –Баланс рабочего времени.

Показатели рабочего времени	Руководитель	Помощник
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	122	122
- выходные дни	104	104
- праздничные дни	18	18
Потери рабочего времени		
- отпуск	24	50
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	219	193

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_M = Z_6 \cdot k_p \quad (55)$$

где Z_6 – базовый оклад, руб.; k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Расчет оклада научного руководителя по формулам (53-55):

$$Z_M = 33163 \cdot 1,3 = 43111 \text{ руб.}$$

$$Z_{дн} = \frac{43111 \cdot 11,2}{219} = 2204 \text{ руб.}$$

$$Z_{осн} = 2204 \cdot 60 = 132240 \text{ руб.}$$

Расчет оклада дипломника по формулам (53-55):

$$Z_M = 4500 \cdot 1,3 = 5850 \text{ руб.}$$

$$Z_{дн} = \frac{5850 \cdot 11,2}{193} = 340 \text{ руб.}$$

$$Z_{осн} = 340 \cdot 106 = 36040 \text{ руб.}$$

Таблица 4.6 – Расчет основной заработной платы

Исполнитель	З _б , руб.	к _р	З _м , руб.	З _{дн} , руб.	Т _р , раб.дн.	З _{осн} , руб.
Руководитель	33 163	1,3	43 111	2204	60	132 240
Помощник	3900	1,3	5850	340	106	36 040

4. Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала.

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и общественных обязанностей; выплата вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

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

$$Z_{доп} = Z_{осн} \cdot k_{доп} \quad (56)$$

где $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата, руб.; $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной зарплаты; $Z_{осн}$ – основная заработная плата, руб. В табл. 8 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Так как выпускник не получает дополнительную заработную плату, рассчитывается только для научного руководителя (56):

$$Z_{доп} = 132240 \cdot 0,1 = 13224 \text{ руб.}$$

Таким образом статья заработная плата включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату.

$$C_{ЗП} = Z_{осн} + Z_{доп} \quad (57)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата; $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

$$C_{ЗП} = 132240 + 13224 = 145465 \text{ руб.}$$

Результаты занесены в таблицу 4.7.

Таблица 4.7 – Заработная плата исполнителей НТИ.

Заработная плата	Руководитель	Помощник
Основная зарплата	132 240	36 040
Дополнительная зарплата	13 224	-
Зарплата исполнителя	145 464	36 040
Итого по статье С _{зп}	181 504	

5. Отчисления на социальные нужды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{внеб} = k_{внеб} (Z_{осн} + Z_{доп}) \quad (58)$$

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

Отчисления на социальные нужды научного руководителя:

$$C_{внеб} = 0,3 \cdot (132240 + 13224) = 43639 \text{ руб.}$$

6. Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями

На эту статью относится стоимость контрагентных работ, т.е. работ, выполненных сторонними организациями и предприятиями по заказу данной научно-технической организации, результаты которых используются в конкретном НТИ. Кроме того, на эту статью расходов относят оплату консультаций, использование Internet и т.д. Величина этих расходов определяется по договорным условиям.

а) Электрическая энергия.

Определить количество энергии, потребляемой ноутбуком можно следующей формулой.

Мощность потребляема ноутбуком:

$$W = U \cdot I \quad (59)$$

$$W = U \cdot I = 20 \cdot 4,5 = 90 \text{ Вт}$$

где U – рабочее напряжение 20 В, I – рабочий ток 4,5 А.

Количество рабочих часов ноутбука за год:

$$T_{г} = 183 \cdot 8 = 1464 \text{ часов/год}$$

Годовая потребляемая мощность:

$$W_{Г} = 90 \cdot 1464 = 131760 \text{ Вт} \cdot \frac{\text{ч}}{\text{год}} = 131,760 \text{ кВт} \cdot \text{ч/год}$$

Расходы на электричество:

$$C_{\text{электр}} = 131,760 \cdot 3,09 = 407 \text{ руб/год}$$

б) Интернет.

Месячная стоимость интернет услуг равна 350 рублей. Таким образом, за весь период научной работы расходы на интернет составили:

$$C_{\text{интер}} = 350 \cdot 7 = 2450 \text{ руб/год}$$

Итого по статье контрагентных работ:

$$C_{\text{контр}} = 407,2 + 2450 = 2857 \text{ руб}$$

7. Накладные расходы

В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены непосредственно на конкретную тему. Кроме того, сюда относятся расходы по содержанию, эксплуатации и ремонту оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий, сооружений и др. В расчетах эти расходы принимаются в размере 70 - 90 % от суммы основной заработной платы научно-производственного персонала данной научно-технической организации.

Накладные расходы составляют 80-100 % от суммы основной и дополнительной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}) \quad (60)$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов.

$$C_{\text{накл}} = 0,8 \cdot (168280 + 13224) = 145203 \text{ руб.}$$

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости НТИ (название темы) по форме, приведенной в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Группировка затрат по статьям.

Вид работ	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями	Накладные расходы	Итого плановая себестоимость
Математическое моделирование диффузии в костную ткань	2890	36 800	168 280	13 224	43 639	2857	145 203	412 893

4.3 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности.

Степень участия в проекте может характеризоваться следующим образом:

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

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

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

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

Результаты внесены в таблицу 4.9.

Таблица 4.9 – Матрица ответственности.

Этапы проекта	Научный руководитель	Дипломник
Разработка ТЗ на ВКР	О, И	С
Составление и утверждение технического задания	О, И	С
Выбор направления исследования и способов решения задач	С	И
Сбор и изучение научно-технической литературы	С	И
Формулирование математической модели диффузии	О, И, С	О, И
Разработка алгоритма решения задачи по численному моделированию	О, И, С	О, И
Создание основных модулей программ расчета	У, С	О, И
Проведение численных исследований по заявленной теме.	У, С	О, И
Анализ результатов расчетов. Подведение итогов численных исследований	И, С	И
Оформление пояснительной записки	У, С	О, И
Подготовка к защите ВКР	У, С	О, И

В разделе «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» было сделано планирование управления научно – техническим проектом, а также посчитан его бюджет. Таким образом, статья расходов на материалы составила 2890 руб. На приобретение специального оборудования, его монтаж и установку, предназначенного для теоретического исследования, затрачено 36 800 рублей. Общий бюджет заработной платы всех участников проекта 181 504 рублей. Отчисления на социальные нужды – 43 639 рублей. Накладные расходы – 145 203 рублей. Общий бюджет, включая все вышеперечисленные статьи расходов, составил 412 893 рублей. Кроме этого было проведено распределение ответственности между участниками проекта.