



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Казанский национальный исследовательский технологический университет»
(ФГБОУ ВО «КНИТУ»)

Кафедра Медицинской информатики
Направление 12.03.04. Биотехнические системы и технологии
Специальность Информационное дело в медико-биологической практике
Группа 7151-41.1

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Уровень образования бакалавр
(бакалавр, специалист, магистр)

Вид ВКР Исследовательский
(проектный, исследовательский, комбинированный)

Тема Исследования свойств биодegradуруемой композиции
на основе полимолочной кислоты

Рецензент _____ (_____)

Зав. кафедрой _____ (Мусин И. Н.)

Нормоконтролер _____ (Гаммизанова Р. Ю.)

Руководитель _____ (Гаммизанова Р. Ю.)

Студент _____ (Кисалишев Д. Р.)

Консультанты:

по экономической части _____ (_____)

по безопасности и экологии _____ (_____)

по автоматизации производства
и метрологии _____ (_____)

по патентной части _____ (_____)

по библиографии _____ (_____)

2019 г.

РЕФЕРАТ

Дипломная работа: 57 страниц, 11 таблиц, 13 рисунков, 53 источников.

ПОЛИМОЛОЧНАЯ КИСЛОТА, ТЕРМОПЛАСТИЧНЫЙ КРАХМАЛ, БИОДЕГРАДАЦИЯ, ПОЛИЛАКТИД, КОМПОСТИРОВАНИЕ, ПОКАЗАТЕЛЬ ТЕКУЧЕСТИ РАСПЛАВА, СТЕРИЛИЗАЦИЯ.

Тема работы: Исследование свойств биodeградируемой композиции на основе полимолочной кислоты.

Цель работы: исследовать свойства биodeградируемых композиций на основе полимолочной кислоты.

Объектом исследования являются биodeградируемые композиции на основе полимолочной кислоты.

В результате работы было исследовано влияние термопластичного крахмала на технологические, физико-механические свойства композиции, а также на скорость их разложения. Изучено влияние радиационной стерилизации на свойства полученного материала.

Также материал подвергли разложению в условиях искусственного компостирования при температуре 50 °С в течение 14 дней. Были получены показатели кинетики деградации путем измерения массы образцов через определенный промежуток времени.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	6
1.1 Общие сведения об упаковывании готовой продукции	6
1.2 Полимерные материалы для производства упаковки	7
1.3 Технология получения полимерной упаковочной тары и пленки.....	8
1.4 Полимерные упаковки медицинского назначения	10
1.5 Требования к упаковочным изделиям медицинского назначения. Стандарт GMP	15
1.6 Упаковка на основе биodeградируемых полимерных материалов.....	18
1.7 Биоразлагаемые упаковки на основе полимолочной кислоты	22
1.7.3. Дegrадация полимолочной кислоты.....	24
1.7.4. Стерилизация полилактида.....	25
1.7.5. Биоразлагаемые композиции на основе ПЛА.....	25
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	31
2.1 Объект исследования	31
2.2.1. Изготовление образцов	31
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	34
4. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	48
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	49

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ПЛА – полимолочная кислота

ЛС – лекарственное средство

ПО – полиолефины

ПЭТ – полиэтилентерафталат

ПП - полипропилен

ПЭНП - полиэтилены низкой плотности

ПЭВП - полиэтилены высокой плотности

ЛПЭНП – линейный полиэтилен низкой плотности

ПС – полистирол

GMP - Good Manufacturing Practic (Надлежащая производственная практика)

ОСТ – отраслевой стандарт

TPS – термопластичный крахмал

ПТР – показатель текучести расплав

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в индустрии товаров господствующее положение занимают изделия из пластмасс. Их используют в различных сферах жизнедеятельности человека: пищевая промышленность, техника и машиностроение, медицина, канцелярские товары, хозяйственная утварь и т. д. В настоящий момент времени наибольшей популярностью обладают одноразовая тара и упаковка, изготовленные преимущественно на основе полимеров из нефтяного сырья. Подобная тенденция обусловлена их высокими физико-механическими свойствами и уникальными химическими свойствами. Однако, такое масштабное производство и использование пластика оказывает пагубное влияние на экологическую обстановку. Главная опасность применения пластика заключается в длительном сроке распада — от 100 до 450 лет, а также в негативном влиянии на здоровье человека и животных в результате выделения вредных и токсичных веществ при утилизации. В связи с этим, на сегодняшний день ставится вопрос о целесообразности применения данного материала. Решение проблемы видится в создании биополимеров, которые сохраняют эксплуатационные характеристики в течение срока службы, а затем распадаются на безвредные для природы и человека вещества. На данный момент одним из самых перспективных биопластиков считается полимолочная кислота (полилактид), мономером которого является молочная кислота. В целом свойства полилактида сопоставимы с обычными синтетическими полимерами, например, такими как полиэтилентерефталат (PET), полистирол (PS) и т. д. Такие показатели как предел прочности при растяжении, прочность на изгиб, модуль упругости на изгиб, ударная вязкость, теплостойкость выше у ПЛА, чем у полимеров на нефтяной основе. Говоря о полимолочной кислоте важно отметить то, что она разлагается на безвредные вещества (воду и углекислый газ) в естественных условиях и синтезируется из природных и возобновляемых ресурсов. Поэтому вопрос создания

биоразлагаемой упаковки на основе полимолочной кислоты набирает все большую популярность.

Важно отметить, что ПЛА биосовместимый и биорезорбируемый полимер, а продукт деполимеризации - молочная кислота является химическим соединением, образующемся в тканях мышц при распаде глюкозы. В связи, с чем его активно применяют в медицине при изготовлении рассасывающихся в организме систем для остеосинтеза (пластины и винты, стержни, шины) и хирургических нитей. Он устойчив к действию УФ-излучения. Для ПЛА можно использовать паровую, радиационную, газовую стерилизации (окисью этилена). Таким образом, можно сделать вывод, что полилактид возможно применять также для производства изделий медицинского назначения (ампулы), производства упаковок для лекарственных средств и для медицинских инструментов.

Известно, что полилактид часто смешивают с крахмалом для увеличения скорости разложения полимера, за счет гидрофильных свойств крахмала, а также для увеличения рентабельности производства поскольку полимолочная кислота имеет относительно высокую стоимость.

Цель работы: исследовать свойства биodeградируемых композиций на основе полимолочной кислоты.

Задачи:

- анализ научно-технической литературы по производству, применению и утилизации полимерной потребительской упаковки;
- анализ научной и патентной литературы по синтезу биоразлагаемых материалов на основе ПЛА;
- исследование влияния крахмала на скорость разложения и физико-механические свойства полученного материала;
- исследование влияния радиационной стерилизации на физико-механические свойства полученных композиций;
- рассчитать затраты на проведение научно-исследовательской работы

1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

1.1 Общие сведения об упаковывании готовой продукции

В современной быстро развивающейся индустрии товаров значимость тары и упаковки в секторе сбыта готовой продукции стремительно увеличивается. Упаковывание изделий занимает ключевую роль в цикле технологического процесса, поскольку перемещение большинства товаров из производственной сферы к сфере потребительской практически невозможно без упаковки [1].

Согласно ГОСТ 17527-2014 (ISO 21067:2007) «Упаковка. Термины и определения» упаковка - это изделие предназначенное для защиты, транспортирования, доставки, хранения и демонстрации продукции, используемое как производителем и потребителем, так и переработчиком, сборщиком или иным посредником [2].

Упаковочные изделия подразделяются на транспортную и потребительскую упаковку. Транспортная упаковка предназначена для хранения и транспортирования продукции с целью защиты ее от повреждений при перемещении. Потребительская упаковка предназначена для реализации продукции конечному потребителю. В качестве потребительской упаковки выступают флаконы, бутылки, банки, тубы, стаканчики, пакеты, коробки и т.п. [3].

Любая упаковка должна соответствовать следующим требованиям: безопасность потребителя, транспортабельность (при ношении, перевозке), наличие информации о хранении, изготовителе, товарных знаках и маркировке; соответствующие размеры, обеспечивающие удобство пользования и комплектность; простота уничтожения использованной упаковки или возможность повторного использования упаковки как по прямому назначению, так и в других целях; приятный внешний вид [4].

По степени прочности упаковка бывает жесткой, полужесткой, мягкой, хрупкой. По материалу изготовления подразделяют на деревянную, картонную, бумажную, текстильную, металлическую, стеклянную, полимерную и

комбинированную [5]. Далее более подробно рассмотрим полимерные материалы для изготовления упаковочных изделий.

1.2 Полимерные материалы для производства упаковки

Использование полимеров в качестве упаковочных материалов началось в 40-х годах прошлого столетия. Рост применения упаковки из пластиков в мире значительно ускорился в 70-е годы XX века. В настоящее время в России производство упаковки осуществляется на 600 предприятиях, а первый прирост производства приходится на начало 2000-х годов [6].

Такое масштабное использование пластмасс обусловлено их следующими преимуществами: высокие эксплуатационные и технические свойства, малая энергоемкость, относительно невысокий удельный вес, что способствует экономии затрат на транспортировку, а также привлекательный внешний вид. Поэтому пластмассы являются одним из наиболее выгодных и удобных упаковочных материалов, и тем самым вытеснили традиционные - дерево, стекло, металлы и бумагу [7].

Наиболее широкое применение в качестве упаковочных материалов получили полиолефины (ПО): полиэтилен-терефталат (ПЭТ), полипропилен (ПП), полиэтилены низкой (ПЭНП) и высокой (ПЭВП) плотности и линейный ПЭНП (ЛПЭНП). ЛПЭНП отличается от ПЭНП отсутствием разветвлений в структуре макромолекул и, как следствие, более упорядоченной линейной структурой, более высокими физико-механическими характеристиками и адгезионными свойствами. [8].

ПЭТ - самый распространенный среди полиэфиров, термопластичный полимер. Обладает прозрачностью, высокой прочностью, хорошей пластичностью, химической стойкостью. Все свои характеристики ПЭТ материал сохраняет и при низких температурах, до -40, и при высоких, до +75 градусов [9].

Используется ПЭТ для производства бутылей. Применяется в пищевой промышленности для упаковывания пищевых жидкостей: минеральных вод, безалкогольных напитков, растительных масел и др. [10]

Согласно исследованиям Московской медицинской академии им. Сеченова ПЭТ детально изучен и рекомендован к широкому применению в отечественной фармации в качестве упаковочного материала для лекарственных средств (БАДы, таблетки и капсулы, микстуры, лечебные настойки, сиропы, масла, мази и кремы, спреи, витамины, гомеопатические средства и т.д.) [11].

Полипропилен - это синтетический термопластичный неполярный полимер. Используется для изготовления пакетов, применяемых для пищевых продуктов. ПП отличается хорошими эксплуатационными характеристиками, долговечен, износостойкий, более дешевый по сравнению с ПЭТ. Так как он способен переносить обработку в горячем стерилизаторе и обладает плотной поверхностью, мало пригодной для развития различных микроорганизмов его также применяют в производстве медицинских изделий (шприцы, оборудование для капельниц и ингаляторов, а также в качестве упаковочной пленки при стерилизации инструментов).

Полиэтилен является самой массовой пластмассой в производстве упаковки. Применяется в производстве контейнеров, пакетов, канистр и т. д. полиэтилен бывает 4-х видов:

- высокой плотности (с плотностью свыше 0.941 г/см^3);
- средней плотности ($0.926 - 0.940 \text{ г/см}^3$);
- низкой плотности ($0,916-0,935 \text{ г/см}^3$);
- линейный полиэтилен низкой плотности ($0.915-0.925 \text{ г/см}^3$).

ПЭВП применяется для производства канистр, контейнеров для мусора, ПЭСП - хозяйственные сумки, мешки, ПЭНП - пленки для обертки, пластиковые пакеты, пакеты в магазинах самообслуживания толщиной 10 микрон, ЛПЭНП - используется в изготовлении упаковочных пленок [12].

1.3 Технология получения полимерной упаковочной тары и пленки

В зависимости от технологии изготовления различают выдувную, литьевую, прессованную тару. Рассмотрим каждый метод более подробно.

Способ производства выдувной пластмассовой тары. Сначала из полимерного термопластичного материала формуется полая заготовка, далее в разогретом виде помещается в специальную форму и там сжатым воздухом раздувается в объемное изделие. Этим способом изготавливают как потребительскую пластмассовую тару (бутылки, флаконы, банки, тубы, колбы, ампулы) так и крупногабаритную транспортную тару (канистры, фляги, бутылки, баллоны, бочки и баки).

Преимуществом этого способа является то, что для изготовления тары, нет ограничений в материале и можно использовать практически все известные термопласты. Этот метод достаточно прост, с его помощью могут производиться тары самых различных форм и цветов, в том числе высокопрозрачные изделия. По объемам производства выдувная тара занимает третье место после пленочной и термоформованной упаковки.

Другим распространенным методом получения полимерной тары является литье под давлением. Литье под давлением – способ формования, заключающийся в нагреве пластмассы до вязкотекучего состояния и впрыске ее в форму, где материалу и придается конфигурация изготавливаемого изделия. При переработке термопластов разогретый материал литьевой машиной подается в холодную форму, где остывая затвердевает и переходит в стеклообразное или кристаллическое состояние. Недостаток этого метода заключается в затруднении изготовления тары с тонкими стенками. Литьем под давлением изготавливаются ящики, лотки, укупорочные средства (крышки, колпачки, пробки, и др.).

Также для производства пластмассовой тары используют метод прессования. Он осуществляется при воздействии давления на материал, помещенный непосредственно в нагретую пресс-форму. Таким образом, изготавливают отдельные детали упаковки и тару из различных полимерных материалов [13].

Производство полимерных пленок осуществляется с помощью экструдера. Гранулы расплавляются в разогретом до определенной температуры экструдере, на выходе получается пленка в форме трубы в несколько сотен метров. Далее пластиковая труба охлаждается и ее раскатывают валиком, после пленку разрезают до нужных размеров, наносят на нее рисунок и последним этапом придают пакетам желаемую форму и сваривают его края [14].

1.4 Полимерные упаковки медицинского назначения

В медицинской промышленности упаковывание готовой продукции является важнейшей составляющей технологического процесса. Упаковка используется в химико-фармацевтической промышленности, при изготовлении различных лекарственных форм, и при стерилизации медицинских инструментов.

Упаковка лекарственных средств подразделяется на два вида: первичная и вторичная. Первичная (потребительская) непосредственно контактирует с лекарственным средством. Она выполняет функцию защиты лекарственной формы от внешних воздействий. Вторичная упаковка предназначена для поддержания сохранности первичной упаковки [15].

Важно обратить внимание на материалы используемые для упаковки, поскольку они могут повлиять на химический состав препарата. Полимеры устойчивы к действию кислот и щелочей, инертны, не выделяют каких-либо продуктов в лекарственную форму, не защелачивают среду, в связи с чем активно применяются в упаковывании медицинских препаратов [16].

Полимерную упаковку выпускают трех видов:

- жесткая тара из пластмасс;
- полужесткая и мягкая тара из полимерных и комбинированных материалов;
- комбинированная тара с применением полимерных материалов.

Для изготовления полимерной упаковки используют: полиолефины (полиэтилен, полипропилен), поливинилхлорид, полистирол, полиэтилентерефталат, полиэтиленвинилацетат.

Полиэтилен (ПЭ) получают путем полимеризации газообразного этилена. ПЭ дешевый, морозостойкий, малотермостойкий полимер, подвержен термоокислительной деструкции (старение на воздухе), вследствие чего в него добавляют стабилизаторы в виде аминов.

Наиболее применяемыми являются ПЭВД и ПЭНД. ПЭВД получают при давлении 150–300 МПа и температуре 200–300 °С. Имеет небольшую плотностью, разветвленную форму молекул, обладает эластичностью, мягкостью, гигиеничностью. Проницаем для влаги, газов, летучих душистых веществ, некоторых масел и жиров. Из ПЭВД изготавливают пленки, флаконы, тюбики, крышки-капельницы, крышки для банок полимерных и др.

ПЭНД образуется при давлении 0,1–2 МПа и температуре 120–150 °С в присутствии катализатора Циглера-Натта на основе соединений титана и алюминия. ПЭНД имеет высокую плотность, линейную форму молекул, обладает твердостью, хорошей непроницаемостью для влаги. ПЭНД используют для изготовления флаконов, крышек для них и другой жесткой тары [17]. ПЭ непроницаем лишь для твердых нелетучих веществ. В таре из ПЭ не следует хранить растительные, вазелиновое и эфирные масла, диэтиловый эфир, ихтиол, валидол, масляные растворы лекарственных веществ для инъекций, спиртовые препараты, содержащие более 70% этанола, вследствие поглощения стенками сосудов этих веществ [18].

Полипропилен (ПП) получают путем полимеризации газообразного пропилена с катализатором Циглера-Натта. ПП от ПЭ отличается большей прозрачностью, гладкостью, блестящей поверхностью, твердостью и жесткостью, а также термостойкостью. Из ПП изготавливают контейнеры и укупорочные средства для ЛС парентерального и офтальмологического применения.



Рисунок 1 – Контейнеры и укупорочные средства для ЛС парентерального применения

Поливинилхлорид (ПВХ) получают полимеризацией жидкого винилхлорида. ПВХ относительно дешевый, жесткий, прозрачный материал, хорошо термоформируется, имеет хорошее сопротивление к проколам и большую химическую стойкость, малотермостоек (до $+70\text{ }^{\circ}\text{C}$). В производстве пленок нашел применение ПВХ-пластикат, содержащий 50–60% пластификатора. Проницаемость пленки из ПВХ для водяного пара выше, а для газов ниже, чем у полиолефинов. Пленка из ПВХ имеет высокую масло- и жиростойкость. Из материалов на основе непластифицированного ПВХ, изготавливают контейнеры для непарентеральных водных растворов, твердых форм орального применения. Использование данного материала весьма проблематично, поскольку при его утилизации методом сжигания образуются высокотоксичные хлорорганические соединения.

Полистирол (ПС) получают полимеризацией стирола. ПС имеет высокое светопреломление, химическую стойкость, прозрачный, хрупкий, малотермостойкий (до $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$) полимер. Для производства упаковки применяют ПС высокой молекулярной массы, который обладает

устойчивостью к воздействию воды, растворов кислот и щелочей, устойчивостью к некоторым органическим растворителям. Существуют марки «пищевого» и «непищевого» ПС. Из полистирола марки «пищевой» изготавливают контейнеры для ЛС для непарентерального назначения.

Полиэтилентерефталат (ПЭТФ или ПЭТ) относится к классу полиэфигов, производится поликонденсацией терефталевой кислоты или диметилтерефталата с этиленгликолем. ПЭТФ химически инертен, имеет низкую проницаемость к углекислому газу. Пленки из ПЭТФ очень прочные, прозрачные, блестящие, выносят большие колебания температур, могут использоваться для продуктов, подвергаемых стерилизации. Из ПЭТФ изготавливают контейнеры для ЛС для непарентерального назначения.



Рисунок 2 – Контейнеры для ЛС для непарентерального назначения

Полиэтиленвинилацетат получают сополимеризацией смеси этилена и винилацетата. Используется при производстве контейнеров для ЛС, предназначенных для парентерального питания.

Полиамиды (ПА) – полярные полимеры, характеризуются высокой механической прочностью, эластичностью, термо-, жиро- и химической стойкостью, низкой газопроницаемостью. Недостатки: высокая гигроскопичность и паропроницаемость. Вследствие высоких барьерных

свойств ПА, их чаще всего используют как промежуточный слой в многослойных пленках [17].

Самым распространенным материалом для блистерной упаковки считается полиэтилентерефталат, также может использоваться ПВХ.



Рисунок 3 – Блистерная упаковка для твердых лекарственных форм

Пленки и пакеты, используемые для стерилизации медицинских инструментов представляют собой комбинированные изделия и изготавливаются из нескольких полимеров.

Пакеты для стерилизации комбинированные самоклеящиеся бумажно-пленочные изготовлены из специальной крафт-бумаги и многослойной, прозрачной, термостойкой пленки, представляющей сополимер ПЕТ/РА. Такие пакеты предназначены для упаковывания медицинских изделий при паровой, воздушной, этиленоксидной, радиационной стерилизации. Крафт-бумага входящая в состав пакета изготовлена из слабопроваренной длиноволокнистой сульфатной целлюлозы, очень прочная, износостойкая и выдерживает большие температурные воздействия. Такая бумага непроницаема для микроорганизмов, но пропускает воздух и приспособляется к микроклимату помещения [19, 20].



Рисунок 4 – Пакет комбинированный и рулон для стерилизации

Также используют стерилизационные комбинированные рулоны и пакеты фирмы “Пик-пак” отечественного производителя, предназначенные для паровой, газовой (окись этилена, формальдегид) стерилизации. С одной стороны пакет также содержит прочную водоотталкивающую бумагу. Вторая сторона представлена двухслойной прозрачной пленкой. 1-й внешний слой – полиэтилентерефталат (толщина 12 мкм), 2-й внутренний слой – пятислойный полипропилен (толщина 40 мкм) [21].

Все стерилизационные пакеты, пленки, рулоны проходят цикл испытаний на соответствие стандарту. Допускаются к использованию только изделия соответствующие требованиям ГОСТ ISO 11607-1-2018 "Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации ". Стандарт устанавливает требования к материалам и упаковочным системам, предназначенным для финишной стерилизации медицинских изделий как в промышленных условиях, так и в медицинских учреждениях, а также описывает методы испытаний [22].

1.5 Требования к упаковочным изделиям медицинского назначения.
Стандарт GMP

Главная задача любого производителя - обеспечить безопасность и высокое качество своей продукции. Каждая продукция изготавливается в соответствии с нормативными документами, стандартами, техническими

условиями. Одним из стандартов по обеспечению качества продукции является стандарт GMP.

Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) - это система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов.

В Российской Федерации в 2004 году постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 года № 160-ст был утвержден ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который является аналогом европейских Правил GMP ЕС [23]. Что касается упаковочных изделий для лекарственных средств, то они также должны соответствовать требованиям GMP, поскольку упаковывание готовых препаратов является неотъемлемо важным этапом технологического процесса.

Основные требования GMP к упаковочным материалам:

- закупка, обращение и контроль первичного и маркированного упаковочного материала должны быть такими же, как и для исходного сырья;
- упаковочные материалы должны выдаваться для использования только назначенным для этого персоналом в соответствии с утвержденной и задокументированной методикой;
- каждой поставке или серии маркированного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специфический номер;
- просроченный или вышедший из употребления первичный или маркированный упаковочный материал должен быть уничтожен;
- все продукты и предназначенные для использования упаковочные материалы должны проверяться перед поставкой в отдел упаковки на количество, идентичность и соответствие инструкции по упаковке [24].

Согласно отраслевому стандарту ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств" (GMP) конструкция первичной упаковки должна обеспечивать:

- защиту лекарственного средства от воздействия неблагоприятных условий внешней среды;

- предохранять от механических воздействий;

- герметичность и стабильность;

- надежную защиту от микробного загрязнения;

- дозированное или поштучное извлечение ЛС;

- контроль первого вскрытия;

- безопасность;

- для изготовления упаковки должны применяться материалы, не влияющие на стабильность и фармакотерапевтические свойства ЛС;

- материалы для упаковки ЛС, содержащих гигроскопические, летучие и окисляющие вещества, должны обладать показателями влаго-, паро- и газопроницаемостью в пределах соответствующих показателей нормативной документации;

- материалы для упаковки ЛС на жировой основе должны иметь низкую жиропроницаемость;

- материалы для упаковки ЛС, чувствительные к воздействию света, должны быть светонепроницаемы;

- материалы, применяемые для упаковки стерильных ЛС должны быть устойчивы к предстерилизационной очистке и выдерживать методы стерилизации, определенные технологическим процессом;

- для инъекционных ЛС материалы первичной упаковки должны проверять на отсутствие механических включений.

В отечественной нормативной документации отдельно не приводятся требования к пластиковым материалам первичной упаковки. В Европейской системе GMP для выдачи производителю торговой лицензии на новый лекарственный препарат должны соблюдаться “Руководящие указания применения к пластиковым материалам для первичной упаковки” указанных в Приложениях к Директиве 75/318 ЕЕС [25].

Упаковка для медицинских изделий подлежащих стерилизации должна соответствовать ГОСТ ISO 11607-1-2018 "Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации " Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам.

Согласно нормативному документу:

- материалы должны быть невыщелачиваемыми, нетоксичными и не иметь запаха;

- в материалах не должно быть дыр, трещин, разрывов, морщин или местных утолщений и/или утончений, способных ухудшить их работу;

- плотность должна соответствовать заданной изготовителем;

- уровень чистоты материала должен быть приемлемым.

Требования к материалам с адгезивным слоем:

- структура адгезивного слоя должна быть непрерывной, без пропусков и разрывов, которые могут быть причиной дефектов склеивания;

- плотность нанесения клея должна соответствовать характеристике, указанной изготовителем;

- прочность клеевого слоя материалов должна быть не ниже заданной [22].

1.6 Упаковка на основе биodeградируемых полимерных материалов

Как уже было упомянуто выше на сегодняшний день перед человечеством стоит вопрос о целесообразности применения синтетических полимерных материалов при производстве различных упаковочных изделий.

Причины такого вопроса следующие:

- длительный срок распада (100-450 лет);

- выделение токсичных веществ при утилизации сжиганием;

- расход невозобновляемых природных ресурсов (нефть).

В связи с поставленными проблемами в последние годы активно развивается направление по разработке биodeградируемой упаковки. Подразумевается такая упаковка, которая будет сохранять свои

эксплуатационные характеристики в течение срока службы, а затем распадаться в почве на безвредные для природы и человека вещества.

На биоразложение полимера оказывают влияние два фактора:

- величина его молекул. Полимеры с более высокой молекулярной массой менее подвержены деструкции. В то время как мономеры или олигомеры поражаются микроорганизмами;

- надмолекулярная структура. Компактное расположение структурных фрагментов полимеров ограничивает их набухание в воде и препятствует проникновению ферментов в полимерную матрицу, что затрудняет воздействие ферментов на главную углеродную цепь полимера и на биоразрушаемые части цепи [26].

Разработка биодеструктируемых полимеров для производства упаковочных материалов ведется по следующим направлениям:

1) Производство биоразлагаемых полиэфиров на основе гидроксикарбоновых кислот. Полигидроксиалканоаты (ПНА) большое семейство биodeградируемых полимеров, синтезируемых микроорганизмами. Наиболее перспективным среди биополимеров считается полилактид.

2) Придание биоразлагаемости полимерам на нефтяной основе путем наполнения их различными добавками, в качестве которых наиболее часто используют такие органические наполнители как крахмал, целлюлозу, амилозу, амилопектин, декстрин, натуральный каучук (очищенный и неочищенный).

3) Производство биополимеров на основе воспроизводимых природных компонентов. Наиболее широко для производства биodeградируемых упаковочных материалов используется крахмал, который в больших количествах содержится в таких растениях как картофель и кукуруза [27].

Активное применение крахмала обусловлено его невысокой ценой и практически повсеместной доступностью. На сегодняшний день разработано немало изделий с использованием данного полимера. Так существует метод получения разрушаемой бактериями водорастворимой пленки из смеси

крахмала и пектина. Для улучшения взаимодействия между компонентами в состав такой композиции вводят пластификаторы (глицерин или полиоксиэтиленгликоль). При этом отмечается, что с увеличением содержания крахмала хрупкость пленки увеличивается [28].

В России разработан биodeградируемый материал “БИОДЕМ” на основе природных высокомолекулярных соединений растительного происхождения (целлюлоза, крахмал). Материал характеризуется высокой жиростойкостью, разлагается под действием факторов окружающей среды и микроорганизмов почвы. Из него методом литья под давлением изготавливают одноразовую посуду, а также пищевую упаковку для продукции с небольшим сроком хранения [29].

Еще одним способом создания биodeградируемых полимерных композиций является комбинация синтетических полимеров с различными биологическими добавками, в качестве которых также используют крахмал и муку.

Разработан состав на основе ударопрочного полистирола (УПС), крахмала и пластификатора. Данная композиция позволяет получать изделия с удовлетворительными физико-механическими свойствами и применяется для производства упаковки, получаемой термоформованием.

Для создания биоразрушаемых пленочных материалов была предложена полимерная смесь на основе полиэтилена (ПЭ), крахмала и сополимера (СЭВА) улучшающего совместимость гидрофобного ПЭ с крахмалом. Установлено, что оптимальным содержанием СЭВА является более 11 %, поскольку ПТР полученной композиции в таком случае сравнивается с ПТР чистого ПЭ, что свидетельствует о том что композиция может перерабатываться основными методами (экструзия или литье под давлением). Установлено, что разрушение полимера обеспечивает концентрация крахмала в смеси равная 20% [30].

Анализ патентной базы также показал, что вопрос создания биоразлагаемых упаковочных материалов актуален и активно исследуется.

Патент RU2674212C1. Биоразлагаемая полимерная композиция состоит из смеси (ПЭВД) и (ПЭНД), порошковой целлюлозы, выделенной из морских бурых водорослей (фукус). Содержание компонентов следующее: полиэтилен 50-90 (мас.%), порошковая целлюлоза 10-50 (мас.%). Изобретение относится к получению биоразлагаемых полимерных композиций, содержащих синтетические и природные полимеры, и может найти применение в производстве тары и упаковки, упаковочных и сельскохозяйственных пленок, других товаров потребительского назначения с коротким сроком использования, способных к биодеструкции под воздействием факторов окружающей среды. Был произведен эксперимент в реальных условиях: 2 образца (пластины толщиной примерно 0,2 см размером 10×7,5 см) поместили в неподготовленную почву на глубину 10 см и оставлены на срок около 20 месяцев. По истечению времени взвесить остатки образцов не удалось что свидетельствовало о том, что процесс механического разрушения сопровождался биоразложением композитного полимера [31].

Патент RU2669865C1. Данная композиция содержит крахмал, поливиниловый спирт, глицерин, воду, продукт реакции L-аспарагиновой и соляной кислот в виде гидрохлорида L-аспарагиновой кислоты. Изобретение относится к получению биоразлагаемых полимерных упаковочных термоформованных изделий и пленок, способных к биодеструкции под действием климатических факторов и микроорганизмов [32].

Патент RU2629680C1. Полимерная композиция содержит биоразлагаемый наполнитель - свекловичный жом, полиэтиленгликоль, СЭВА, смесь полиэтиленов низкого и высокого давления в соотношении 1:1. Изобретение относится к получению полимерных композиций, применяемых в производстве упаковочных термоформованных изделий и пленок, способных к биодеструкции под действием факторов внешней среды и микроорганизмов. Биоразлагаемый наполнитель при 30% содержании обеспечивает высокую способность к биодеструкции, а также улучшает эксплуатационные (прочность

до 2 раз) и технологические (вязкость до 9 раз при температуре экструзионной переработки 150°C, скорости сдвига 1000 с⁻¹) характеристики [33].

1.7 Биоразлагаемые упаковки на основе полимолочной кислоты

1.7.1 Полимолочная кислота (полилактид). Физические свойства

Полилактид является одним из самых перспективных биопластиков, среди имеющихся (РНА - Полигидроксиалконаты, РНВ - полигидроксибутират), прежде всего более выгоден по цене. Полимолочная кислота (polylactic acid, PLA) линейный, алифатический, компостируемый, термопластичный полиэфир [34].

Впервые низкомолекулярный полилактид получил американский химик Wallace Carothers в 1932 году путем нагревания молочной кислоты под вакуумом и отделения конденсируемой воды. Высокомолекулярный полилактид был синтезирован в 1954 году немецкими учеными V. J. Kleine и H. N. Kleine [35, 36].

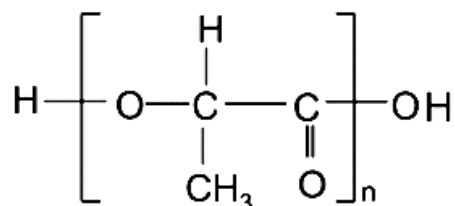


Рисунок 5 – Структурная формула полимолочной кислоты

Физические свойства ПЛА представлены в таблице 1 [37].

Таблица 1 – Физические характеристики полимолочной кислоты

Показатель	Значение
Температура плавления	173-178°C
Прочность на изгиб	55,3 МПа
Прочность на разрыв	57,8 МПа
Модуль упругости при растяжении	3,3 ГПа
Модуль упругости при изгибе	2,3 ГПа
Температура стеклования	60-65°C
Плотность	1,23-1,25 г/см ³

Известно, что барьерные характеристики ПЛА по отношению к кислороду хуже (\approx в 10 раз), чем у ПЭТ, ПП, ПВХ, поэтому тара из ПЛА может использоваться только для упаковки сухих, некоторых замороженных продуктов, а также жидкостей с небольшим сроком хранения. Еще один недостаток ПЛА - высокий коэффициент диффузии CO₂. Это не позволяет применять бутылки из ПЛА для газированных напитков. Однако по экономическим характеристикам ПЛА – сегодня наиболее конкурентоспособный биополимер [38].

Установлено, что переработка ПЛА методом экструзии сопровождается снижением вязкости полимера - увеличивается его ПТР, причем с увеличением кратности переработки этот эффект возрастает. Это возникает в результате деструктивных процессов, которые протекают в расплаве под действием термомеханических факторов. Поэтому при изготовлении изделий из ПЛА необходимо минимизировать количество тепловых воздействий [39].

1.7.2 Получение полимолочной кислоты

Получение ПЛА происходит в два этапа. Сначала получают мономер – молочную кислоту, микробиологической ферментацией сахаров, которые, в свою очередь получают гидролизом и экстракцией из растительных продуктов. Например, из крахмала (маисового, кукурузного, картофельного). Далее получают полилактид.

Основной способ получения полилактида - полимеризация с раскрытием цикла. Для синтеза полилактида из молочной кислоты этим способом требуется реализации нескольких стадий: олигомеризация молочной кислоты, деполимеризация олигомеров с получением лактида, очистка лактида, полимеризация лактида путем раскрытия цикла с применением катализатора – карбоксилата или алкоголята олова (II). Этот процесс является сложным и требует больших трудозатрат и расходов, однако он наиболее используемый, так как позволяет получить высокомолекулярный полилактид, поскольку практически безотходен.

Существует также метод получения полилактида в результате прямой дегидратационной поликонденсации в присутствии катализатора. Этот способ проще, однако этим методом нельзя получить высокомолекулярный материал.[40, 41].

1.7.3. Деградация полимолочной кислоты

Деградация полилактида происходит в результате гидролиза ферментов, которые выделяются микроорганизмами. Сначала происходит деструкция пла до молочной кислоты при помощи молочнокислых бактерий, затем разложение молочной кислоты до воды, гумуса и углекислого газа. В таблице 3 представлены результаты разрушения полилактидов в зависимости от условий окружающей среды [42].

Таблица 2 – Разрушение полилактидов в зависимости от условий окружающей среды

Температура, °С	Относительная влажность воздуха, %	Начальная фрагментация	Полное разрушение
4	100	5,3 года	10,2 года
25	20	2,5 года	4,8 года
25	80	2 года	3,1 года
40	80	5,1 мес	10 мес
60	20	1 мес	2,5 мес
60	80	15 дней	2 мес

По данным американских исследователей изделия из ПЛА деградируют в компосте при температуре 65-70 градусов, влажности 63-68 % и рН среды равной 8,5 [43].

1.7.4. Стерилизация полилактида

Как известно в последние годы активно изучается вопрос применения биodeградируемых изделий на основе полимолочной кислоты в медицине. Соответственно важным является вопрос и об их стерилизации. Задача стерилизации обеспечить уничтожение микроорганизмов на поверхности изделия и сохранить деформационно-прочностные и эксплуатационные характеристики. Полимеры более восприимчивы к воздействию стерилизации, чем металлы. В результате данной процедуры происходит снижение молекулярной массы и физико-механических характеристик материала [44]. Стерилизация полимеров с помощью сухого тепла и автоклавирования нежелательна, поскольку действие высокой температуры на полимерный материал приводит к его размягчению, изменению геометрии и термодеструкции. Наиболее эффективным и щадящим способом стерилизации полилактидов считается стерилизация этиленоксидом, перекисью водорода, бета- и гамма-облучением [45].

При действии ионизирующего излучения (γ -излучения) на полилактиды происходит разрыв макромолекулярной цепи по радикальному механизму. Деструкция цепи приводит к изменению физико-химических характеристик и к ухудшению эксплуатационных свойств материалов. В связи с чем, применение γ -излучения в качестве стерилизующего агента применимо лишь для высокомолекулярных полилактидов, у которых падение молекулярной массы не сильно сказывается на эксплуатационных характеристиках полимера [46]. Исследовано влияние γ -излучения в пределах доз (5-50 кГр) на D, L - полилактид молекулярной массой $5 \cdot 10^4$ и установлено, что воздействие ионизирующего облучения дозой 5-10 кГр не оказывает негативного влияния на молекулярную массу полимера, не ухудшает деформационно-прочностные и термические свойства [47].

1.7.5. Биоразлагаемые композиции на основе ПЛА

В настоящий момент времени среди многочисленных исследований по созданию биополимеров с ускоренным сроком разложения существует немало

разработок по изготовлению композиционных биоразлагаемых материалов путем добавления к ныне существующим синтетическим полимерам полимолочной кислоты.

Есть пример исследования композиции на основе ПЛА с ПЭВП. Однако, установлено, что с увеличением концентрации ПЭВП прочностные характеристики значительно снижаются. Это объясняется, разным химическим строением, различными реологическими характеристиками, разной температурой плавления этих двух полимеров, что свидетельствует о их плохой совместимости. Для улучшения взаимодействия компонентов использовали связующий агент - дивинилстирольный термопласт (ДСТ). В результате чего, совместимость полимеров улучшилась, и как следствие, улучшились физико-механические свойства композиции [48].

Патент RU2626022C1 описывает способ получения биоразлагаемого материала на основе ПЛА, который может использоваться в качестве упаковочного материала в пищевой промышленности и сельском хозяйстве.

В данной композиции полилактид смешивают с аэросилом (SiO_2). По результатам исследований полученный полимер с содержанием в нем аэросила 1,9-2,1 мас.частей обладает хорошими электретыными свойствами и может быть использован в качестве упаковочного материала для продукции с длительным сроком хранения [49].

Вышеописанные композиции являются перспективными для применения в промышленности. Однако, скорость их разложения по-прежнему в разы больше по сравнению с чистым ПЛА.

В последние годы исследователи активно изучают композиции на основе полилактида и крахмала. Крахмал, как и пла биоразлагаемый, природный, возобновляемый, повсеместно доступный полимер. На его основе изготавливаются пакеты и пленки. Однако такие изделия восприимчивы к воде, в виду строения молекулы крахмала, а также не выдерживают высокие механические напряжения. Полимолочная кислота, наоборот является жестким, но хрупким полимером, и его широкое применение сдерживается небольшими

объемами выпуска, и, как следствие, высокой стоимостью. Поэтому активно изучаются смеси на основе ПЛА и крахмала.

Крахмал и PLA также отличаются по своим характеристикам - крахмал гидрофильный, а PLA гидрофобный. Термодинамически они также несовместимы - гидрофобный PLA и гидрофильные компоненты крахмала приводят к разделению фаз и плохой межфазной адгезии между фазами. Как таковое, механическое напряжение не может быть должным образом распределено от матрицы PLA к дисперсной фазе крахмала, что приводит к снижению прочности, пластичности и, в конечном итоге, ударной вязкости бинарной смеси. На самом деле, в результате смешивания PLA / крахмал получается более слабый и даже более хрупкий материал, чем у чистого PLA.

В связи с этим активно ведутся исследования в области улучшения взаимодействия этих полимеров и повышения физико-механических характеристик нового материала. По мнению исследователей для того чтобы улучшить взаимодействие ПЛА и крахмала, необходимо использовать в смеси не нативный крахмал, а термопластичный (TPS), или термопластифицированный. Такая позиция обусловлена тем, что в молекулах крахмала очень сильная внутримолекулярная водородная связь, поэтому температура плавления крахмала очень близка к температуре его разложения, и до достижения точки плавления кристалла крахмала происходит его изотермическая деградация. В процессе же приготовления TPS происходит разрыв сильной внутримолекулярной водородной связи и образование межмолекулярной водородной связи между полисахаридными цепями крахмала и пластификатором. Данный процесс известен как желатинизация. Желатинизация превращает крахмал в более аморфный материал, что приводит к снижению температуры плавления (T_m) и температуры стеклования (T_g), так что крахмал можно обрабатывать обычными методами, такими как формование и экструзия. В качестве пластификатора может использоваться вода, глицерин, сорбит, лимонная кислота, этиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль [50, 51].

Глицерин – трехатомный спирт, один из распространенных дешевых пластификаторов полимеров, улучшает перерабатываемость и термостабильность полимерной композиции. Однако его небольшие молекулы имеют тенденцию мигрировать во время старения, что приводит к ретроградации крахмала, вызывая охрупчивание TPS, что может привести к ускоренному старению продуктов.

Сорбитол, или сорбит - шестиатомный спирт, также является распространенным пластификатором. Он обладает способностью поглощать воду из воздуха (гигроскопичность), выступает как влагоудерживающий агент и сохраняет свойства при тепловой обработке. Также он используется как загуститель, то есть придает вязкость веществу. Это свойство осуществляется благодаря наличию полярных гидроксильных групп, которые вступают в реакцию с поглощаемой водой. Полярные молекулы воды располагаются при этом вокруг полярных групп загустителя (сорбит), тем самым образуя сольватную оболочку. Происходит реакция гидратации, сопровождающаяся присоединением молекул воды к молекулам сорбита. Благодаря сольватации, которая часто сопровождается раскручиванием молекулы, подвижность молекул воды ограничивается, а вязкость раствора возрастает.

Макромолекулы, которые при набухании частично или полностью переходят в вытянутое состояние, в наибольшей степени увеличивают вязкость, так как гидродинамическое сопротивление длинных вытянутых полимерных цепей является наибольшим.

В связи с выше перечисленными свойствами сорбита его также используют для пластификации крахмала. Во ВНИИ крахмалопродуктов для получения TPS нативный крахмал смешивали с глицерином и сорбитолом в соотношении 60/30/10 [52].

В таком материале должно наблюдаться улучшение адгезии между ПЛА и крахмалом, поскольку в молекуле сорбита, который является многоатомным спиртом большее количество гидроксильных групп (6), а значит он может

создать больше межмолекулярных водородных связей, а значит усилить желатинизацию материала.

Ученые также предлагают приготовить новый тип TPS без какого-либо пластификатора.

Так исследователи Института технологии материалов и инженерии Китайской академия наук предлагают технологию приготовления TPS без добавления какого-либо пластификатора путем химической модификации гидроксильных групп в молекулах крахмала малеиновым ангидридом (МА) и эпоксицированным карданолом (Epicard). Этот подход способствует восстановлению внутримолекулярных и межмолекулярных водородных связей крахмала и повышению термопластичности крахмала без добавления какого-либо низкомолекулярного пластификатора. Эпоксицированный карданол содержит эпоксидные группы, которые способствуют связке звеньев молекул, то есть сшивке полимера.

Полученные образцы крахмалов (нативный, МА-g-крахмал и Epicard-g-крахмал) были обработаны на машине горячего прессования, после чего была проанализирована их структура. У нативного крахмала наблюдается много трещин, что свидетельствует о том, что частицы нативного крахмала не могли склеиться в отсутствие пластификаторов. Это было связано с существованием большого количества межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей в нативном крахмале, и молекулы крахмала не могли двигаться, даже когда они разлагались, поэтому нативный крахмал не имел термопластичности. Частицы МА-g-крахмала и Epicard-g-крахмал склеились, образовав массивную структуру и проявив хорошую термопластичность. Причиной улучшения термопластичности является замещение гидроксильных групп другими функциональными группами после химической модификации, что разрушило взаимодействие сильных водородных связей между молекулами крахмала, поэтому молекулы крахмала могли свободно перемещаться при нагревании и проявляли термопластичность.

Также наблюдалось изменение формы гранул. Гранулы нативного крахмала имели сферическую структуру диаметром 5–20 мкм и после процесса горячего прессования форма гранул не изменилась, что говорит об отсутствии термопластичности.

У MA-g-крахмала и Epicard-g-крахмала обнаружена структура непрерывной фазы, которая обусловлена агломерацией (склеивание) частиц, что также свидетельствует о возникновении термопластичности.

Что касается механических свойств конечных смесей ПЛА/крахмал, которые включали в себя исследования: прочность на растяжение, прочность на изгиб, ударную вязкость и удлинение. В целом при добавлении к ПЛА крахмалов как нативного, так и термопластичного наблюдалось снижение механических свойств. Однако смеси в которых присутствовал термопластифицированный крахмал проявляли лучшие показатели по сравнению со значениями в которых присутствовал нативный крахмал [53].

Что касается деградации композиций ПЛА/крахмал установлено, что добавление TPS к образцам увеличивало гидрофильную природу соединений и разрушало кристаллическую структуру PLA. Это облегчает проникновение микроорганизмов в смеси и увеличивает биоразложение [54].

Таким образом, можем сделать вывод о том, что проблема совместимости двух природных полимеров ПЛА и крахмала все-таки присутствует и проявляется в ухудшении физико-механических свойств полученных композиций, что требует дополнительных исследований в этой области. На основании проанализированной литературы, очевидно, что решением этой проблемы занимаются многие исследователи поскольку предполагаемый материал считается полностью экологически чистым, разлагается в естественных условиях без выделения вредных веществ в окружающую среду, и сырье для получения этих полимеров является возобновляемым природным ресурсом, в отличие от нефти.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Объект исследования

2.1.1 Полилактид марки PLA HISUN REVODE 195, Китай.

Биоразлагаемый полимер, безопасен для применения, не представляет риска для здоровья. В связи с Постановлением 1272/2008 / СЕ, Постановлением 1907/2006 / СЕ и последующими обновлениями, продукт классифицируется как неопасный. Агрегатное состояние - твердое вещество (гранулы), плотность - 1,24 г/см³, температура плавления 170-190 °С.

2.1.2. Крахмал кукурузный пищевой высшего сорта торговой марки “Альтаспайс” ЗАО "Кофе-цикорный комбинат "АРОНАП"», Ростов.

2.1.3 Лекарственное средство Глицерин (глицерол) “Тульская фармфабрика (Россия)”. Сиропообразная маслянистая на ощупь бесцветная прозрачная жидкость, очень гигроскопичная, не ядовита. Температура плавления глицерина – 8 °С, температура кипения – 245°С. Плотность – 1.26 г/см³.

2.1.4 Сорбит пищевой марки “Фруктовое счастье” натуральный сахарозаменитель. Научным комитетом экспертов по пищевым добавкам Европейского сообщества ему присвоен статус пищевого продукта. Белый кристаллический порошок, не токсичен, очень гигроскопичен, часто используется как загуститель и влагоудерживающий агент в фармпрепаратах.

2.2. Характеристики методов исследования

2.2.1. Изготовление образцов

Изготовление образцов происходило в два этапа. Сначала приготовили термопластичный крахмал (TPS). TPS готовили двумя способами.

1) Для получения TPS нативный кукурузный крахмал смешивали с глицерином в количественном соотношении 60/40 и 50/50 соответственно. Компоненты смешивали в смесителе Brabender при 70 оборотах, при температуре 140°С в течение 6 минут.

2) Вторым способом для получения TPS нативный крахмал смешивали с глицерином и сорбитом в соотношении 60/30/10, 60/20/20, 60/10/30 соответственно. Компоненты смешивали в смесителе Brabender при 80 оборотах, при температуре 140°C в течение 10 минут.

Таблица 3 – Рецептуры термопластичного крахмала

Шифр композиции	Крахмал (% мас.ч.)	Глицерин (% мас.ч.)	Сорбит (% мас.ч.)
ТПС 1	60	40	0
ТПС 2	50	50	0
ТПС 3	60	30	10
ТПС 4	60	20	20
ТПС 5	60	10	30

Следующим шагом ПЛА и полученный TPS смешивали в соотношении 70/30 соответственно в смесителе Brabender при 70 оборотах, при температуре 190°C в течение 10 минут. Далее проводилось вальцевание на лабораторных вальцах.

Далее образцы были экструдированы на лабораторном одношнековом экструдере при 70 оборотах и температуре 160°C. После этого из полученной ленты вырезались образцы типа 1В механической обработкой согласно ГОСТ 11262-2017 (ISO 527-2:2012) “Пластмассы. Метод испытания на растяжение” для исследования характеристик материала.

2.2.2 Показатель текучести расплава

Испытания проводились на приборе ИИРТ-5 для определения показателя текучести расплава (ПТР) термопластов № 31.134. Метод оценки ПТР стандартизирован ГОСТом 11645 - 73, которому соответствует стандарт ИСО 1183-76. ПТР чистого гранулированного ПЛА измеряли воздействием груза 5 кг и внутренним диаметром капилляра (1,1 мм). ПТР других образцов смешанных и проэкструдированных (ПЛА и композиции с крахмалом) измеряли воздействием груза 2, 16 кг и внутренним диаметром капилляра (1,1 мм).

2.2.3 Прочность при растяжении

Прочность при растяжении образцов определяли на разрывной машине Zwick/Roell/ BT1-FR2.5TH.140 при температуре $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, в соответствии с ГОСТ Р 11262-80. Скорость движение зажима – 50 мм/мин.

2.2.4 Компостирование образцов

Компостирование образцов проводили в следующих условиях. Приготовили компост, который содержал экологически чистое органическое удобрение “Биотон” предназначенное для приготовления посадочного грунта, органическое удобрение, состоящее из помета сельскохозяйственных животных и комплекс сухих микроорганизмов “Эвиталя” в качестве компонента содержащего 1.5-2 миллиарда микроорганизмов, в том числе молочнокислых. Далее полученные образцы поместили в приготовленную смесь и поставили в термошкаф при температуре 50°C .

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании были изучены следующие характеристики материала на основе полимолочной кислоты и термопластичного крахмала (ТПС): показатель текучести расплава; прочность на растяжение; относительное удлинение при растяжении; деградация образцов в условиях компостирования.

Для изучения термостабильности были измерены ПТР композиций, термостатированных при 190°C (для чистого ПЛА) и при 170 °C (для композиций ПЛА/ТПС) в течение 4, 8, 12, 16 минут соответственно.

Таблица 4 – Показатель текучести расплава термостатированных композиций

Время	ПЛА	ПЛА+ТПС1 (кр/гл 60/40)	ПЛА+ТПС2 (кр/гл 50/50)	ПЛА+ТПС3 (гл/сорб) (30/10)	ПЛА+ТПС 4 (гл/сорб) (20/20)	ПЛА+ ТПС5 (гл/сорб) (10/30)
4 мин	2	3,81	7,7	7,9	5,45	4,7
8 мин	2,6	5,2	8,9	9	7,5	6,3
12мин	3,3	6,7	10,9	10,1	8	6,7
16 мин	4	10,3	14,9	12	9,4	7,6

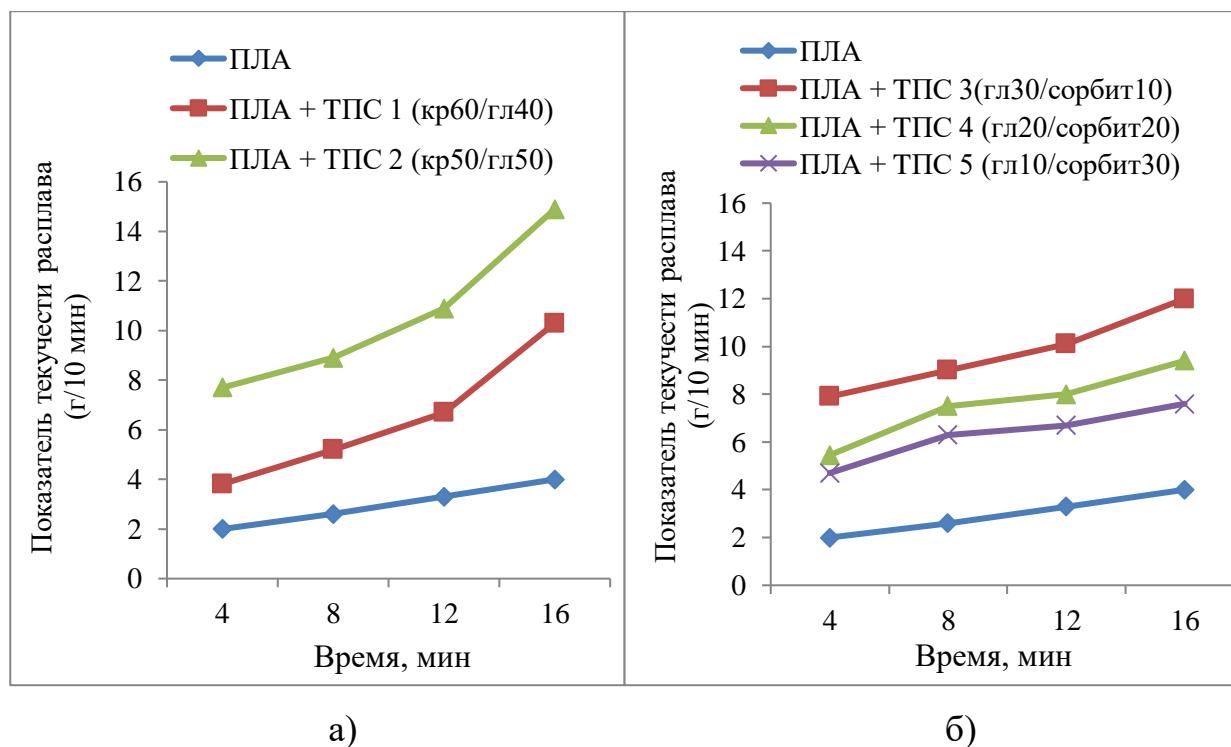


Рисунок 6 – Показатель текучести расплава термостатированных композиций

а) ПТР композиций ПЛА+ТПС

б) ПТР композиций ПЛА+ТПС

(с добавлением сорбита)

Как видно на рисунке 6а ПТР чистого полилактида увеличивается в два раза с 2 г/10 мин, до 4 г/10 мин, при повышении времени термостатирования с 4 до 16 минут. Это связано с протеканием процессов деструкции композиций на основе полимолочной кислоты при повышенных температурах и атмосфере кислорода, что приводит к снижению молекулярной массы полимера. Поэтому при изготовлении изделий из ПЛА необходимо минимизировать количество тепловых воздействий или осуществлять переработку в инертной атмосфере.

Также на рисунке 6 (а) видно, что при добавлении к ПЛА термопластичного крахмала также наблюдается увеличение ПТР. Причем чем больше в составе ТПС глицерина, тем выше ПТР композиции, что свидетельствует о понижении вязкости смеси в результате добавления пластификатора.

Введение термопластичного крахмала приводит также к снижению стойкости композиций к повышению температуры, что выражается в более значительном повышении их ПТР с увеличением времени термостатирования, по сравнению с чистой ПЛА. Известно, что крахмал гидролизуется с уменьшением молекулярной массы в процессе нагрева в присутствии кислот. По-видимому, гидролиз крахмала происходит и в присутствии полимолочной кислоты при нагреве. То есть введение крахмала в полимолочную кислоту приводит к усложнению переработки композиций.

На рисунке 6 (б) представлены данные ПТР композиций, в состав термопластичного крахмала которых помимо глицерина входит сорбит. Замена 1/4 части глицерина на сорбит приводит к значительному повышению ПТР композиций (с 4 г/10 мин до 8 г/10 мин). Дальнейшее повышение содержания сорбита и уменьшение содержания глицерина, наоборот снижает ПТР композиций. Это, по-видимому, связано с тем, что свойства термопластичного крахмала напрямую зависят от количества и типа присутствующих пластификаторов. Сорбит также как глицерин чаще всего используют для снижения пластичности термопластичного крахмала. Однако он имеет большую молекулярную массу и по своему строению может сформировать

больше межмолекулярных водородных связей, чем глицерин. Поскольку чем больше и сильнее межмолекулярные водородные связи, тем выше вязкость вещества, ПТР данных композиций несколько ниже, а вязкость соответственно больше.

Исследования ПТР композиции с сорбитом в зависимости от различного времени термостатирования, позволяет предположить, что они более стабильны при повышенной температуре, чем композиции где, в качестве пластификатора используется только глицерин. У композиций с сорбитом ПТР, с увеличением времени термостатирования изменяется не так интенсивно как у композиций содержащих только глицерин.

Изучено влияние экструзии на показатель текучести расплава полученных образцов. Результаты представлены в таблице 5. При экструзии к воздействию температуры добавляется влияние механических напряжений.

Таблица 5 – Влияние экструзии на показатель текучести расплава композиций на основе полимолочной кислоты и термопластичного крахмала

Этап	ПЛА	ПЛА+ТПС1 (кр/гл 60/40)	ПЛА+ТПС2 (кр/гл 50/50)	ПЛА+ТПС3 (гл/сорб) (30/10)	ПЛА+ТПС4 (гл/сорб) (20/20)	ПЛА+ТПС5 (гл/сорб) (10/30)
До экструзии	2	3,81	7,7	7,9	5,45	4,7
После экструзии	3,6	1,2	2,1	0,4	0,6	0,14

На рисунках 7, 8 видно, что у чистого ПЛА в результате деструктивных процессов, происходящих под действием термомеханических факторов, увеличивается ПТР, то есть вязкость соответственно снижается. ПТР образцов, в составе которых присутствует термопластичный крахмал, наоборот уменьшается (вязкость композиций увеличивается). Увеличение вязкости возможно благодаря протеканию реакции, приводящих к структурированию перерабатываемых полимеров. Также возможно предположить, что увеличение вязкости происходит благодаря увеличению межмолекулярного взаимодействия, в частности образования водородных связей. Однако, в данном

случае, стоит ожидать незначительного повышения вязкости при переработке, поэтому более вероятным является протекания реакций структурирования.

К сожалению, в научной литературе, недостаточно сведений позволяющих привести точный механизм протекающих взаимодействий, в связи с чем изучение механизма будет являться темой дальнейших исследований.

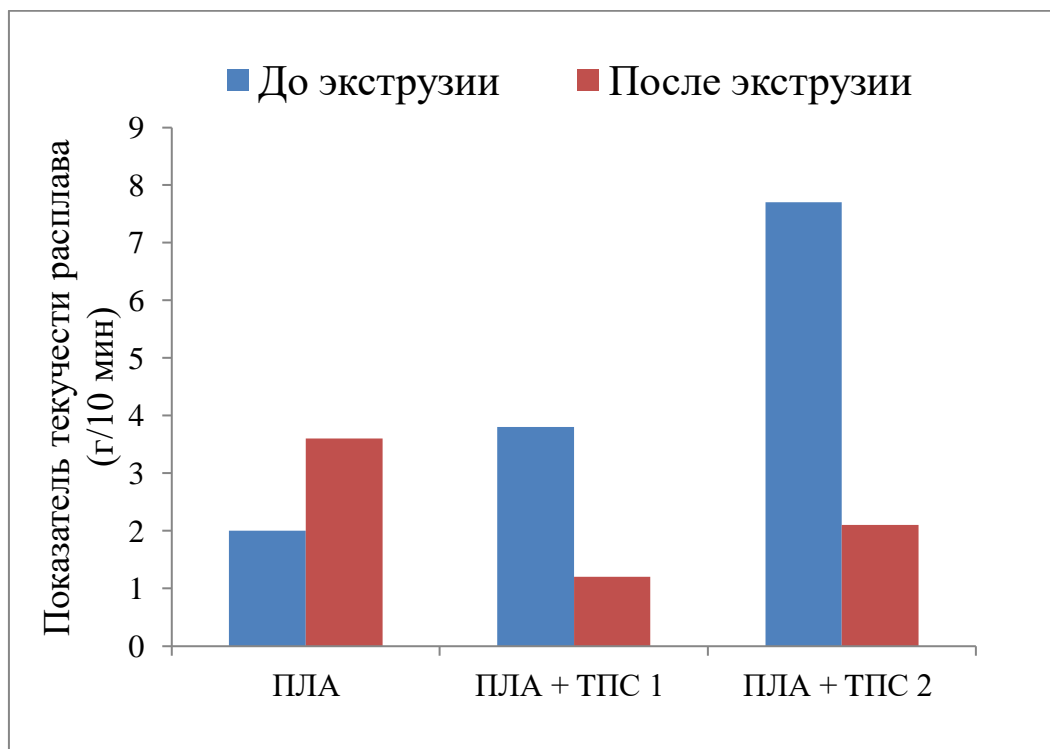


Рисунок 7 – Показатель текучести расплава композиций с различным содержанием глицерина до и после экструзии

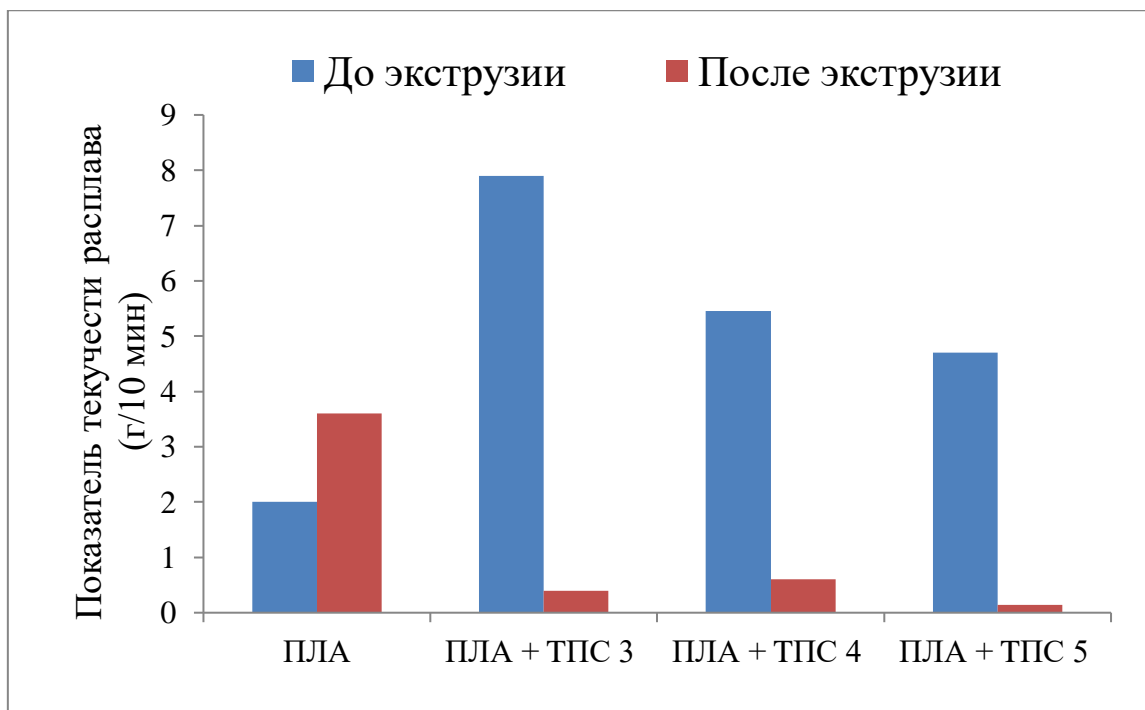


Рисунок 8 – Показатель текучести расплава композиций с различным содержанием сорбита до и после экструзии

Введение термопластичного крахмала приводит к снижению прочности композиций (рисунок 9), по сравнению с чистым полилактидом. Это, по-видимому, происходит по двум причинам.

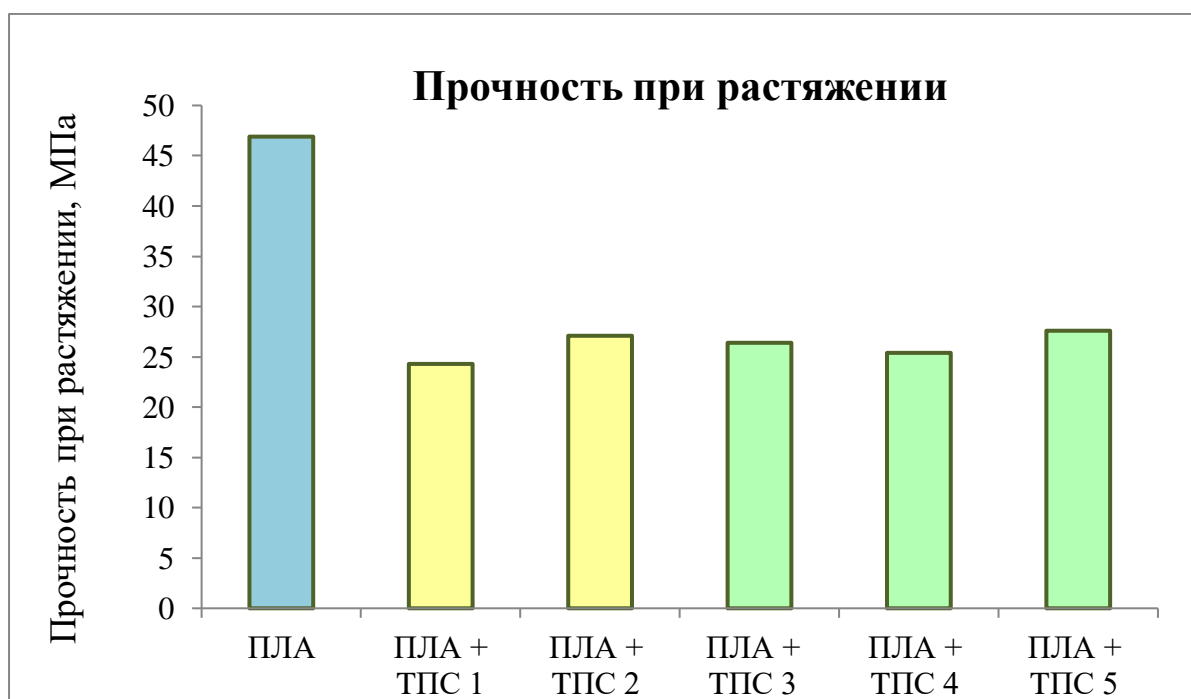


Рисунок 9 – Прочность на растяжение полученных композиций

Во-первых, прочность термопластичного крахмала ниже прочности полилактида и, соответственно его добавки снижают прочность полилактида. Во-вторых, снижение прочности, связано с недостаточно хорошей совместимостью композиций, об этом свидетельствуют имеющиеся различия в расчетных параметрах растворимости полимолочной кислоты и других компонентов композиций присутствующих в композиции. Низкая совместимость и, соответственно, слабая межфазная адгезия не позволяет переносить напряжение через поверхность раздела, что приводит к плохой прочности и небольшой деформации.

Таблица 6 – Расчетный параметр растворимости для компонентов композиции на основе полимолочной кислоты и термопластичного крахмала

Компоненты композиции	Параметр растворимости, $(\text{МДж}\cdot\text{м}^{-3})^{0,5}$	
	По Ван-Кревелену	По Смоллу
Полимолочная кислота	9,4	10,5
Крахмал	12,1	13,7
Глицерин	12,6	18,6
Сорбит	12,1	17,1

Введение термопластичного крахмала позволяет повысить относительно удлинение композиций почти в 12 раз. Это свидетельствует о повышении пластичности композиций в присутствии термопластичного крахмала.

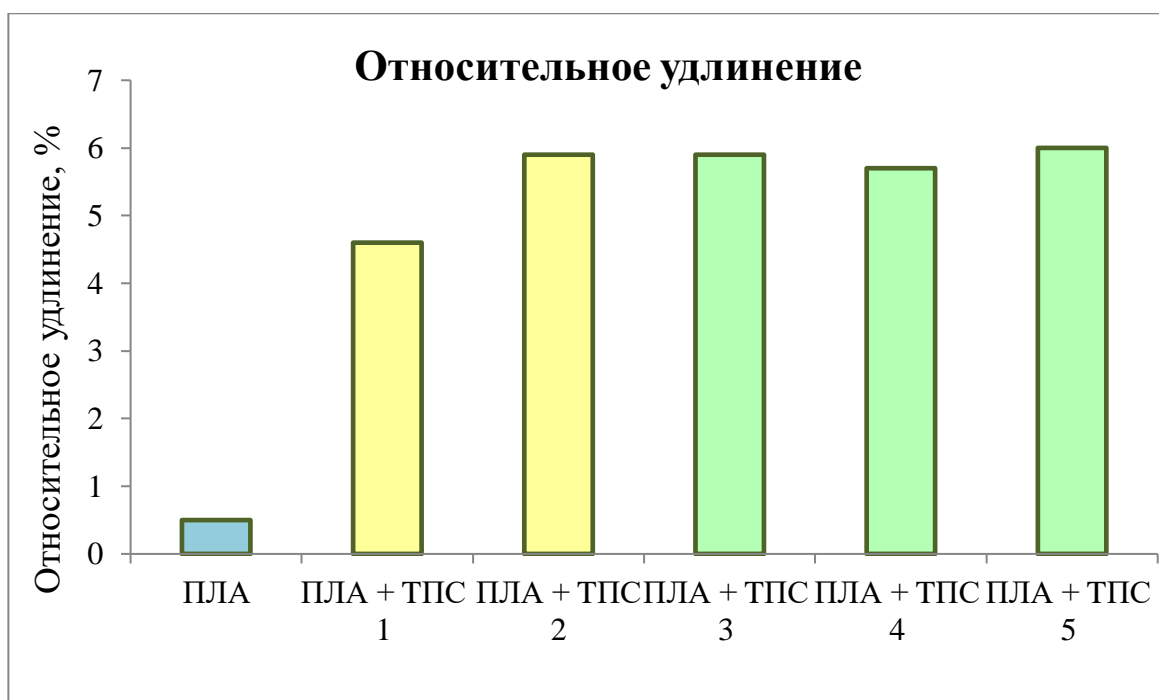


Рисунок 10 – Относительное удлинение полученных композиций

Поскольку использование биodeградируемой упаковки актуально и для упаковки используемой для медицинских изделий, было исследовано влияние радиационной стерилизации на технологические и физико-механические свойства композиций.

На рисунке 11 представлены результаты изменения показателя текучести расплава композиций после облучения композиций электронным излучением, поглощенной дозой 15-25 кГр (соответствующей стерилизующей дозе при радиационной стерилизации)

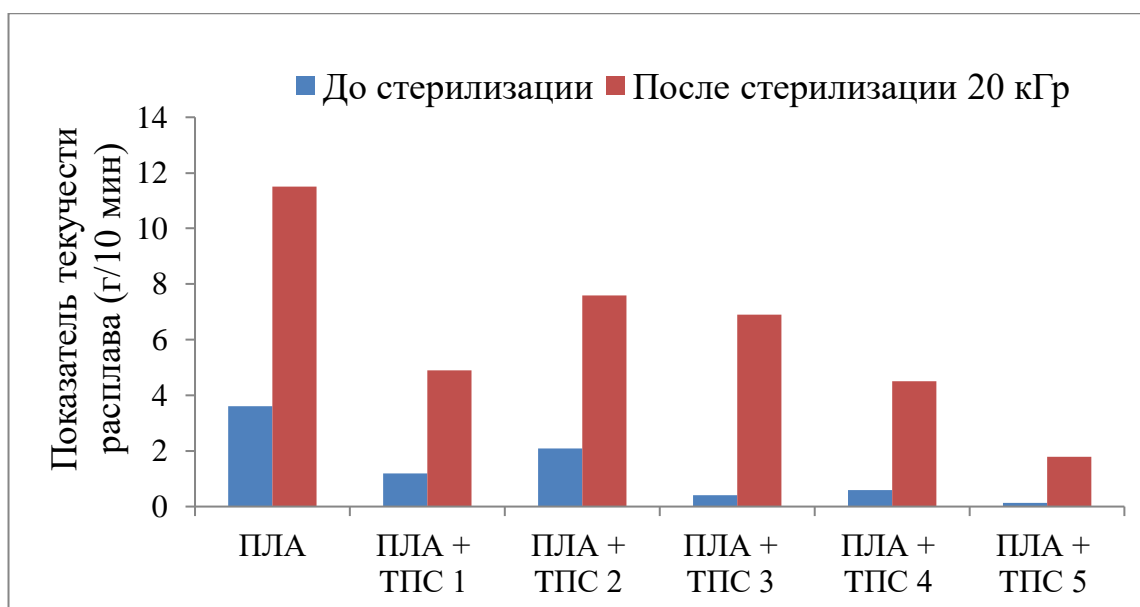


Рисунок 11 – Показатель текучести расплава композиций после радиационной стерилизации

Как видно на рисунке 11 воздействие ионизирующего излучения дозой 20 кГр привело к увеличению показателя текучести расплава как чистого полилактида, так и композиций на его основе. ПТР чистого ПЛА увеличивается в 3,2 раза, что говорит о деструкции полимера. У композиций содержащих термопластичных крахмал и в качестве пластификатора только глицерин ПТР увеличивается в 3,6-4 раза. Замена ¼ части глицерина на сорбит приводит к повышению ПТР композиции после стерилизации в 17,25 раз. Однако, дальнейшее повышение содержания сорбита и уменьшение содержания глицерина, наоборот снижает ПТР композиций.

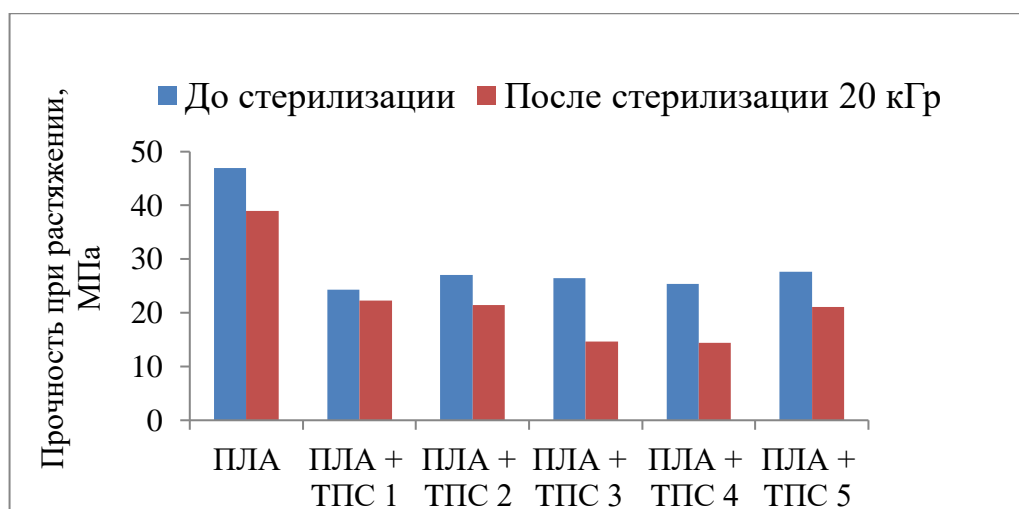


Рисунок 12 – Прочность на растяжение композиций после радиационной стерилизации

Как видно на рисунке 12 воздействие ионизирующего излучения дозой 20 кГр приводит к ухудшению прочностных характеристик, что согласуется с результатами измерения ПТР. Прочность на растяжение чистого полилактида и композиций ПЛА+ТПС1 и ПЛА+ТПС2 уменьшается в 1,2; 1,1; 1,2 раза соответственно, что свидетельствует о не значительном влиянии радиационной стерилизации на полученную композицию. Замена $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{2}$ части глицерина на сорбит приводит к уменьшению прочности в 1,8 и 1,76 раз для композиций ПЛА+ТПС3, ПЛА+ТПС4 соответственно. У композиции ПЛА+ТПС5 прочность уменьшается в 1,3 раза.

Деградация образцов осуществлялась в условиях искусственного компостирования, при температуре 50 °С в течение 14 дней. Результаты исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты изменения массы при компостировании в течение 14 дней

День	ПЛА	ПЛА+ТПС1 (кр/гл60/40)	ПЛА+ТПС2 (кр/гл50/50)	ПЛА+ТПС3 (гл/сорб) (30/10)	ПЛА+ТПС4 (гл/сорб) (20/20)	ПЛА+ ТПС5 (гл/сорб) (10/30)
0	0,5518	0,2985	0,3485	0,5384	0,8892	0,5418
7	0,5469	0,2806	0,3058	0,5117	0,8705	0,5289
14	0,5378	0,2617	0,2465	0,4889	0,8534	0,5137

Таблица 7 – Результаты изменения массы композиций по достижении 14 дней в процентном соотношении

Наименование образцов	Начальная масса, %	Масса после воздействия 50 °С в условиях компоста, %	Изменение массы, %
ПЛА	100	97,46	2,54%
ПЛА+ТПС1 (кр/гл60/40)	100	87,67	12,33%
ПЛА+ТПС2 (кр/гл 50/50)	100	70,73	29,27%
ПЛА+ТПС3 (гл/сорб) (30/10)	100	70,73	9,20%
ПЛА+ТПС4 (гл/сорб) (20/20)	100	95,9	4,10%
ПЛА+ТПС5 (гл/сорб) (10/30)	100	94,8	5,20%

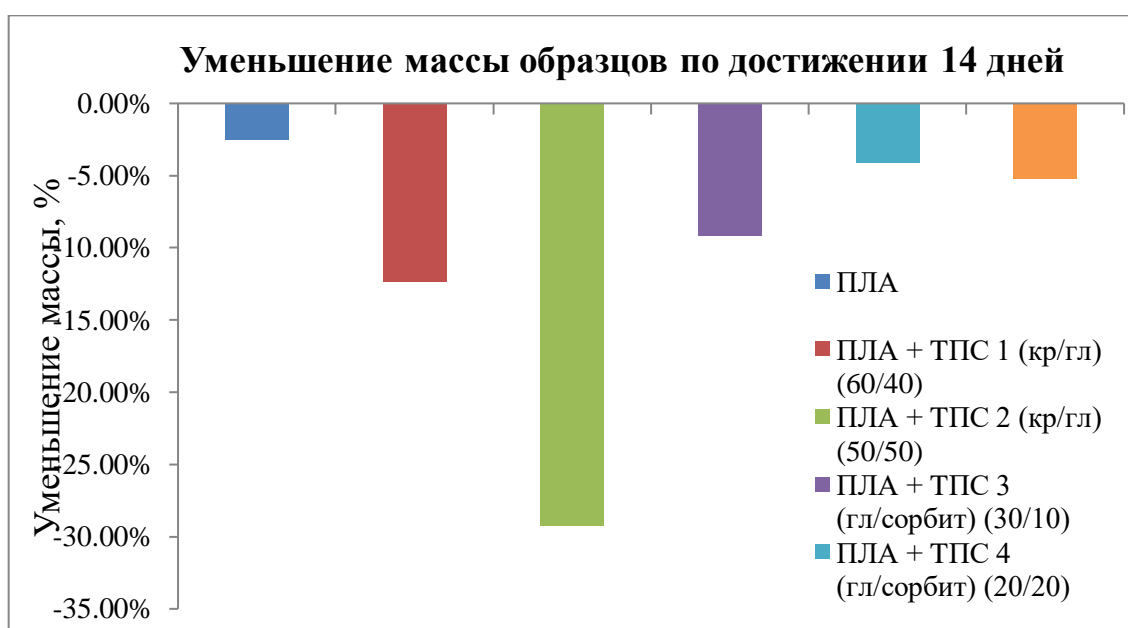


Рисунок 13 – Изменение массы образцов в условиях компостирования по достижении 14 дней

На рисунке 13 видно, что в течение 14 дней наблюдается уменьшение массы всех образцов. Наименьший показатель потери массы у чистого полилактида. У образцов, содержащих ТПС, уменьшение массы происходит интенсивнее. Наибольшее уменьшение массы наблюдается у композиции содержащей термопластичный крахмал в содержании глицерина 50 мас.ч., Далее процент уменьшения массы снижается по мере уменьшения глицерина в составе композиции. Таким образом, можно предположить, что материалы с более высоким содержанием глицерина поглощают больше воды во время хранения, тем самым увеличивая скорость разложения.

4. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Работа является исследовательской, и все экономические расчеты сводятся к определению суммы затрат на проведение испытаний для оценки технических показателей. В расходы на НИР входят затраты на основные и вспомогательные материалы, стоимость проведения испытаний (энергозатраты, амортизацию оборудования, зарплату с отчислениями, накладные расходы), а также прочие прямые затраты. Расход затрат на основные и вспомогательные средства и материалы представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Затраты на основные и вспомогательные средства и материалы

Наименование материала	Единица измерения	Количество	Цена за единицу, руб	Сумма, руб
1	2	3	4	5
Полимолочная кислота марки PLA HISUN REVODE 195, Китай	кг	1,26	400	504
Крахмал кукурузный пищевой марки “Альгаспайс”	упаковка	4	30	120
Глицерин, Тульская фармфабрика (Россия)	флакон	12	18	216
Сорбит пищевой марки “Фруктовое счастье”	кг	0,144	140	40
Контейнер	штука	6	20	120
Стерилизация	упаковка	1	200	200
Итого:				1200

Затраты на стационарное электрооборудование приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Затраты на стационарное электрооборудование

Наименование оборудования	Стоимость, руб	Норма амортизации, %	Сумма амортизации, руб
1	2	3	4
Сушильный шкаф	44000	10	4400
Смеситель (миксер) лабораторный для эластомеров и термопластов фирмы Brabender	2238563, 93	10	223856, 393
Экструдер лабораторный измерительный одношнековый (комплекс оборудования для исслед. термопластов, эластомеров и композиции)	1967691, 40	10	196769, 14
Весы ВЛК-500	19000	10	1900
Разрывная машина Zwick/Roell/ВТ1-FR2.5ТН.140	2500000	10	250000
Установка ИИРТ-5 для определения показателя текучести расплава (ПТР) термопластов № 31.134	360767	10	36076, 7
Вальцы лабораторные	200000	10	20000
Итого:	743002		

Амортизационные отчисления за время работы и исследования вычисляются по формуле:

$$A = \sum A_2 \cdot n/12, \quad (1)$$

где A_2 - годовая сумма амортизационных отчислений;

n - число месяцев работы оборудования при проведении исследования.

Амортизационные отчисления за месяц работы составляют:

$$A=743002 \cdot 1/12= 61916,83 \text{ руб.}$$

Амортизационные отчисления за 14 дней работы составляют:

$$A=61916,83 \cdot 14/27= 32105 \text{ руб.}$$

Энергетические затраты включают в себя: расход электроэнергии, связанной с проведением эксперимента.

При выполнении данной работы расход энергии идет на питание оборудования, используемого для проведения эксперимента.

Теоретический расчет электроэнергии определяется с учетом мощности электрооборудования в кВт и времени его работы в часах. Расход электроэнергии представлен в таблице 10.

Таблица 10– Расход электроэнергии, потребляемый оборудованием

Наименование оборудования	Мощность, кВт	Время работы, час	Потребляемая электроэнергия, кВт·ч
Сушильный шкаф	0,56	112	62,72
Смеситель (миксер) лабораторный для эластомеров и термопластов фирмы Brabender	16	3	48
Экструдер лабораторный измерительный одношнековый (комплекс оборудования для исслед. термопластов, эластомеров и композиции)	6,8	5	34
Весы ВЛК-500	0,02	1	0,02
Разрывная машина Zwick/Roell/ВТ1-FR2.5ТН.140	5,5	1	5,5
Установка ИИРТ-5 для определения показателя текучести расплава (ПТР) термопластов № 31.134	0,55	8	4,4
Вальцы лабораторные	12	1	12
Итого:		166, 64	

Фактический расход электроэнергии определяем по формуле:

$$\Theta = \Theta_m \cdot K_M, \quad (2)$$

где K_M – коэффициент использования мощности ($K_M = 0,9$).

Тогда:

$$\Theta = 166,64 \cdot 0,9 = 149,976 \text{ кВт}\cdot\text{ч}$$

Стоимость израсходованной энергии:

$$\text{Сэл.} = 149,976 \cdot 3,56 = 533,91 \text{ руб.}$$

Заработная плата научного руководителя:

$$Z_K = Z_M \cdot \frac{N^1}{N}, \quad (3)$$

где Z_K – заработная плата научного руководителя за одну дипломную работу; Z_M – месячный оклад научного руководителя;

N^1 – норма времени научного руководителя, приходящаяся на одну дипломную работу;

N – среднегодовая нагрузка руководителя.

Заработанная плата научного руководителя:

$$Z_K = 12 \cdot 25500 \cdot (12,4/950) = 3994 \text{ руб.}$$

Страховые взносы составляет 30,2 % от заработной платы:

$$\text{Сстр.вз.} = 3994 \cdot 0,302 = 1206,2 \text{ руб.}$$

Результаты расчетов всех затрат на выполнение данной НИР приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Смета затрат на выполнение НИР

Наименование затрат	Сумма, руб	Процент к итогу
Основные и вспомогательные материалы	1200	3
Энергозатраты	533,91	1,37
Амортизационные отчисления	32105	82,53
Заработная плата	3994	10,3
Страховые взносы	1206,2	3,1
Итого:	38 899	100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С каждым годом производство и потребление пластиковой упаковки возрастает. В связи с чем, важным является вопрос о создании биоразлагаемого материала. Наиболее перспективным биополимером является полилактид, который синтезируется из природных возобновляемых ресурсов и разлагается на воду углекислый газ и гумус.

В соответствии с проделанной работой можно сделать следующие выводы:

- добавление к ПЛА термопластичного крахмала приводит к увеличению ПТР. Причем на ПТР композиций влияет количество и тип присутствующих пластификаторов. Замена $\frac{3}{4}$ частей глицерина на сорбит увеличивает ПТР в 1,2 раза;

- ухудшение физико-механических свойств композиций обусловлено недостаточно хорошей совместимостью ПЛА и ТПС. Слабая межфазная адгезия не позволяет переносить напряжение через поверхность раздела, что приводит к плохой прочности;

- относительное удлинение композиций ПЛА/ТПС по сравнению с чистым ПЛА возросло. Пластичность ПЛА+ТПС1 увеличилось в 9,2 раза, а ПЛА+ТПС5 в 12 раз. Таким образом, в присутствии двух пластификаторов пластичность композиций выше;

- у образцов, содержащих ТПС, уменьшение массы происходит интенсивнее. Наибольшее уменьшение массы (30%) наблюдается у композиции ТПС2 с содержанием глицерина 50 мас.ч;

- влияние радиационной стерилизации (электронное излучение) поглощенной дозой 15-25 кГр на полученные композиции не значительно. У композиции ПЛА+ТПС1 прочность уменьшается в 1,1 раза, а у ПЛА+ТПС5 в 1,3 раза;

- затраты на проведение научно-исследовательской работы составили 38 899 рублей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Товароведение упаковочных материалов и тары: учеб. пособие для студ. вузов/ под ред. Т. А. Трыковой. – М.: Академия, 2015. – 146 с.
2. ГОСТ 17527-2014 (ISO 21067:2007) Упаковка. Термины и определения. – Введ. 2015-07-01. М.: Стандартиформ, 2015 год. – 27 с.
3. Тара и упаковка для продовольственных товаров: учеб. пособие для студ. вузов/ С.А. Богатырев С.А.// ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ. – Саратов, 2017. – 64 с.
4. Тара и ее производство: учеб. пособие / А.А. Букин, С.Н. Хабаров, П.С. Беляев, В.Г. Однолько./Тамбовский ГТУ. – Тамбов, 2006. – Ч. I – 88 с.
5. Тара и ее производство. : учеб. пособие / А. А. Букин, С. Н. Хабаров, П. С. Беляев, В. Г. Однолько./ Тамбовский ГТУ. – Тамбов, 2012. – Ч. II – 158 с.
6. Тара и ее производство: учебное пособие / под ред. Н.Ф. Ефремов. – М.: МГУП, 2001. – 312 с.
7. БОЙКО А. Г. Индустрия упаковки // Пластик. - 2015.— №5.— С. 95.
8. Власова Г. М. Современный рынок полимерной упаковки//Новые технологии в таможенной сфере. – 2010. – №12. – С. 23
9. Любешкина Е. Г. Полимерные материалы для упаковки пищевых продуктов: требования и принципы выбора // Полимерные материалы. – 2009. – №4. – С. 8
10. Керницкий В. И., Жир Н. Н., Михтаев А.К. Новые полимерные производства. ПЭТ. // Пластик. – 2015. – №12/11. – С. 10
- 11.ГОСТ 32686-2014 Бутылки из полиэтилентерефталата для пищевых жидкостей. Общие технические условия. – Введ. 2015.01.07. М.: Стандартиформ, 2015. – 45 с.
12. Российский ПЭТФ: проблемы и точки роста. [Электронный ресурс]. – URL: <https://issuu.com/rupec/docs/3f9d98e2e5cba03ab9ceb6b9e28b45b9>
(дата обращения 15.05.2019)
13. Полиэтилен, полипропилен и другие полиолефины / пер. с англ. яз. под. ред. Е.С. Цобкалло – СПб.: Профессия, 2006. – 256 с.

14. Оборудование и оснастка упаковочного производства. Часть II. Средства технологического оснащения: учеб. пособие / под. ред. В. Г. Шипинский. – ГГТУ им. П.О. Сухого. – Гомель, 2013 – 240 с.
15. Ефремов Н. В. Тара и ее производство.– 2-е изд. доп. изд. – М.: Издательство МГУП, 2001. – 312 с.
16. Алексеев К.В., Зимица И.А., Суслина С.Н. Роль упаковки в сохранении качества лекарств//Российские аптеки, 2004. – № 5. – С. 15
17. Упаковка лекарственных средств: учеб. пособие по фармацевтической технологии/ Г. В. Аюпова, Г. М. Латыпова, О. И. Уразлина, А. А. Федотова. – Изд-во Башгосмедуниверситета – Уфа, 2009. – 91 с.
18. Технология лекарственных форм // Библиотека специализированной литературы. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.spec-kniga.ru/tehnohimicheski-kontrol/tekhnologiya-lekarstvennyh-form/obshchie-voprosy-aptechnaya-tara-i-taroupakovochnye-materialy.html> (дата обращения 10.05.2019)
19. Аптечная тара и тароупаковочные материалы // Библиотека специализированной литературы. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.spec-kniga.ru/tehnohimicheski-kontrol/tekhnologiya-lekarstvennyh-form/obshchie-voprosy-aptechnaya-tara-i-taroupakovochnye-materialy.html> (дата обращения 10.05.2019)
20. Крафт пакет защитник от инфекций. [Электронный ресурс]. – URL: <https://greenologia.ru/othody/medecinskie/kraft-paket.html> (дата обращения 15.05.2019)
21. Пакеты для стерилизации комбинированные самоклеящиеся. [Электронный ресурс]. – URL: <https://bellepro.ru/product/pakety-medtest-dla-sterilizacii-bumaga-plenka-75x150mm-100-st-8026#tabs> (дата обращения 15.05.2019)
22. Пакеты и рулоны комбинированные для стерилизации. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.farpost.ru/vladivostok/health/tech/pakety-i-rulony-kombinirovannye-dlja-sterilizacii-63812859.html> (дата обращения 15.05.2019)

- 23.ГОСТ ISO 11607-1-2018 Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам. – Введ. 2018.08.30 М.: Стандартиформ, 2018. – 42 с.
- 24.Стандарт GMP — надлежащая производственная практика // Новости GMP. [Электронный ресурс]. – URL: <https://gmpnews.ru/terminologiya/gmp/> (дата обращения: 17.05.2019).
- 25.Столпыпин В. А., Гурарий Л. Н. Требования GMP к упаковке лекарственных средств // Remedium. – 2004. – №15. – С. 135.
- 26.ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)". – Введ. 2000.06.01. М.: Минздрав России, 2000. – 2 с.
- 27.Производство биополимеров как один из путей решения проблем экологии и АПК / М.С Тасекеев, Л.М Еремеева, Алматы. – 2009. – С. 35.
- 28.Алексеев Е. И., Хайруллин Р. З., В. В. Янов Перспективы использования биodeградируемых полимерных материалов для производства гибкой упаковки // Вестник технологического университета. – 2015. – С. 15.
- 29.Технология биоразлагаемых полимерных материалов: учеб. пособие/ Крутько Э. Т., Прокопчук Н. Р., Глоба А. И./ Белорусский ГТУ. – Минск, 2014. – 106 с.
- 30.Тасекеев М. С., Еремеева Л. М. Производство биополимеров как один из путей решения проблем экологии и АПК. - Алматы: Национальный центр научно-технической информации. – 2009. – 200 с.
- 31.Алешин А.А., Панов Ю.Т., Кудрявцева З.А Биоразрушаемая полимерная композиция // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – №6. – С. 3.
- 32.Патент РФ № 2674212С1, 12.05.2018. Биоразлагаемая полимерная композиция// Патент России № 2674212С1. 2018.// Здор А. А., Чадова Т. В.
- 33.Патент РФ № 2669865С1, 16.10.2018. Композиция для получения биоразлагаемого полимерного материала и биоразлагаемый полимерный

- материал на ее основе// Патент России № 2669865С1. 2018.// Малинкина О. Н., Папкина В. Ю., Шиповская А. Б.
34. Патент РФ № 629680С1, 31.08.2017. Полимерная композиция для изготовления биodeградируемых изделий // Патент России № 629680С1. 2017.// Водяков В. Н., Шабарин А. А., Кузьмин А. М.
35. Carothers, W. H. Studies of polymerization and formation. X. The reversible polymerization of six-membered cyclic esters / W. H. Carothers, G. L. Dorough, F. J. Natta//Journal of American Chemical Society. – 1998. – V.54 (2). – P. 761-772
36. Kleine, V. J. Uber hochmolekulare, insbesondere optisch aktive polyester der milchsaure, ein beitrag zur stereochemie makromolekularer verbindungen/ V. J. kleine, H. H. Kleine// Die Makromolekulare Chemie. – 2001. – V.30 (1). – P. 2-38
37. Фомин В.А., Гузеев В.В. Биоразлагаемые полимеры, состояние и перспективы использования // Пластические массы. — 2001. — №2. — 42 с.
38. Буряк В.П. Биополимеры – настоящее и будущее//полимерные материалы. – 2005. – № 11 (78). – С. 8-12.
39. Фомин В.А., Завражнов С. А. Состояние и направления развития работ по получению биоразлагаемых полимеров из молочной кислоты//Пластические массы. – 2012. – №3. – С. 56-64.
40. Шляхтин, А.В. Влияние среды на реакционную способность мономеров в синтезе полилактидов и сополимеров акрилонитрила: дис. канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.06 / МГУ; Шляхтин Андрей Владимирович. – Москва, 2014. – 118 с.
41. Глотова, В.Н. Усовершенствование технологии синтеза и очистки лактида: дис. канд. техн. наук: 05.17.04 / ТПУ; Глотова Валентина Николаевна. – Томск, 2016. – 129 с.
42. Тарасюк, В. Т. Актуальность и перспективы применения биополимеров в пищевой промышленности / В. Т. Тарасюк // Промышленность сегодня: технологии, маркетинг, финансы. – 2011. – № 3. – С. 55-62

43. Kale, G. Biodegradability of polylactide bottles in real and simulated composting conditions / G. Kale, R. Auras, R. Narayan // *Polymer Testing*. – 2007. – V. 26(8) – P. 1049-1061
44. Sterilisation of Biomaterials and Medical Devices. In: Rogers WJ. 7-Sterilisation techniques for polymers. Ed. By: Lerouge S, Simmons A. 2012. P. 151—211.
45. Savaris M. Influence of different sterilization processes on the properties of commercial poly(lactic acid)/M. Savaris, V. Santos, R.N. Brandalise// *Mater. Sci. Eng.: C*. – 2016. – V. 69 – P. 661-667.
46. Белов Д.А. Влияние процессов радиационной и гидролитической деструкции на фазовые и релаксационные переходы в поли-L- и поли-D,L-лактидах // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси Сер. хим. наук*. – 2010. – №1 – С. 40–43.
47. Белов Д.А., Круль Л.П., Полойко Н.А. Воздействие стерилизующих доз γ -излучения на полимерные материалы медицинского назначения на основе D, L-Полилактида // *Физико-химические основы новейших технологий XXI века*. – 2005. – №12. - С. 20.
48. Крамарев Д. В., Полимерные композиционные материалы на основе полимолочной кислоты и полиэтилена/ Д. В. Крамарев, С. И. Мишкин, Н. Н. Тихонов// *Успехи в химии и химической технологии*. - 2012. - №4. - С. 15-19
49. Патент РФ № 2626022С1, 21.07.2017. Экологически безопасный упаковочный материал на основе полилактида // Патент России № 2626022С1. 2017. // Гороховатский Ю. А., Темнов Д. Э., Карулина Е. А., Игнатьева Д. А., Гужова А. А., Галихонов М. Ф.
50. Hemvichian K., Enhancing compatibility between poly(lactic acid) and thermoplastic starch using admicellar polymerization/ K. Hemvichian, P. Suwanmala, W. Kangsumrith, P. Sudcha, K. Inchoto, T. Pongprayoon, O. Güven//*J. Appl. Polym. Sci.* V. 43755. – 2016. – P. 1-12
51. Yang Y., Preparation and characterization of thermoplastic starches and their blends with poly(lactic acid)/Y. Yang, Z. Tang, Z. Xiong, J. Zhu//*Int. J. Biol. Macromol.* V.77. – 2015. – P. 273-279

52. Лукин, Н. Д. Технология получения термопластичных крахмалов/Н. Д. Лукин, И. С. Усачев//Вестник ВГУИТ. – 2015. – №4. – С. 156-159
53. Akrami, M. A new approach in compatibilization of the poly(lactic acid)/thermoplastic starch (PLA/TPS) blends/ M. Akrami, I. Ghasemi, H. Azizi, M. Karrabi, M. Seyedabadi//Carbohydrate Polymers. – 2016. – №25. – P. 254-262