

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ імені ІГОРЯ
СІКОРСЬКОГО»**

**Хіміко-технологічний факультет
Кафедра фізичної хімії**

«На правах рукопису»

УДК _____

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

_____ Вікторія ВОРОБІЙОВА

«__» _____ 2024 р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
на освітньо-професійною програмою
«Хімічні технології синтезу та фізико-хімічні властивості органічних
матеріалів»
зі спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія»
на тему: «Нанокompозитні евтектогелі із використанням
низькотемпературних евтектичних розчинників: синтез та оцінка
функціональних властивостей»**

Виконав:

Студент 2 курсу, групи ХД-31мп

Позняк Кирило Олексійович _____

Науковий керівник:

Зав. каф. Фізичної хімії, д.т.н., доц., Воробйова Вікторія Іванівна _____

Консультант з розділу «Розробка стартап-проєкту»:

Доцент, к.е.н., доц., Дергалюк Марта Олексіївна _____

Рецензент:

Доцент, к.х.н., доц., Левандовський Ігор Анатолійович _____

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних посилань
Студент _____

Київ – 2024 року

ЗАВДАННЯ НА МАГІСТЕРСЬКУ ДИСЕРТАЦІЮ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ «КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»

Факультет	<u>Хіміко-технологічний</u>
Кафедра	<u>Фізичної хімії</u>
Рівень вищої освіти	<u>Другий (магістерський)</u>
Спеціальність	<u>161 «Хімічні технології та інженерія»</u>
Освітньо-професійна програма	<u>Хімічні технології синтез та фізико-хімічні властивості органічних матеріалів</u>

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Вікторія ВОРОБІЙОВА

«__» _____ 2024 р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студенту

Позняку Кирилу Олексійовичу

1. Тема дисертації: «Нанокompозитні евтектогелі із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників: синтез та оцінка функціональних властивостей»
2. Науковий керівник дисертації Воробйова Вікторія Іванівна, Зав. каф. Фізичної хімії, д.т.н., доц., затверджені наказом по університету від «08» листопада 2024 р. № 5022-с
3. Строк подання студентом дисертації _____
4. Об'єкт дослідження: Нанокompозитні евтектогелі із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників
5. Предмет дослідження: Дослідження властивостей НЕР та евтектогелю на його основі, використання НЕР при синтезі наночастинок та нанокompозитних матеріалів.
6. Перелік завдань, які потрібно розробити:

- Опрацювати науково-технічну літературу та публікації в наукових журналах про сучасні низькотемпературні евтектичні розчинники, евтектогелеві матеріали, методи їх виготовлення.
- Виготовити низькотемпературний евтектичний розчинник на основі холін хлориду та ксилітолу.
- Проаналізувати властивості отриманого НЕР та синтезувати евтектогель на основі полівінілового спирту.
- Синтезувати наночастинки використовуючи НЕР в якості медіатора.
- Виготовити нанокомпозитний евтектогель та оцінити його стабільність та властивості.
- Розробити стартап-проект спрямований на використання нанокомпозитного евтектогелю для лікування опіків та поранень.

7. Перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: 29 рисунків, 15 таблиць, 1 додаток.

8. Орієнтовний перелік публікацій публікація тез доповідей за темою магістерської дисертації

9. Консультанти розділів дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розробка стартап-проекту	Дергалюк М. О., к.е.н., доц.		

10. Дата видачі завдання 02 вересня 2024 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1.	Написання літературного огляду	До 06.2024	Виконано
2.	Підготовка та проведення первинних експериментів	До 07.2024	Виконано
3.	Оцінка фізико-хімічних властивостей евтектичного розчинника та евтектогелю	До 08.2024	Виконано
4.	Підготовка та виготовлення нанокомпозитного евтектогелю та оцінка його стабільності	До 09.2024	Виконано
5.	Оформлення експериментальної частини	До 10.2024	Виконано
6.	Написання стартап-проєкту	До 11.2024	Виконано
7.	Оформлення магістерської дисертації	До 12.2024	Виконано

Студент

_____ Кирило ПОЗНЯК

Науковий керівник дисертації

_____ Вікторія ВОРОБІЙОВА

РЕФЕРАТ

Загальний обсяг сторінок – 96, таблиць – 15, рисунків – 29, джерел – 81.

В роботі проведено літературний огляд, у якому викладена інформація про сучасні низькотемпературні евтектичні розчинники, їх фізико-хімічні властивості, використання в якості медіатора при синтезі наночастинок срібла та золота, а також використання їх для виготовлення евтектогелів як сучасних полімерних матеріалів поліфункціонального призначення.

В експериментальній частині викладена інформація про метод виготовлення низькотемпературного евтектичного розчинника на основі холін хлориду та ксилітолу, методи аналізу успішності його синтезу, його застосування в якості медіатора при синтезі наночастинок та синтезу евтектогелевих матеріалів. Описаний метод оцінки стабільності евтектогелю. Представлені результати проведеного дослідження, оцінені властивості та можливості використання нанокompозитного евтектогелю для біомедичних цілей.

За даними дослідження розроблений стартап-проект, проаналізовані потенційні конкуренти, споживачі, постачальники та посередники, за цими даними складений квадрат Бове та діаграма Шонфільда, визначені фактори успіху, проведене дослідження ринку, оптимальні канали просування, розповсюдження продукту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: НИЗЬКОТЕМПЕРАТУРНИЙ ЕВТЕКТИЧНИЙ РОЗЧИННИК, ГІДРОГЕЛЬ, ЕВТЕКТОГЕЛЬ, НАНОЧАСТИНКИ, ХОЛІН ХЛОРИД, ПОЛІВІНІЛОВИЙ СПИРТ, ВОДНЕВИЙ ЗВ'ЯЗОК.

ABSTRACT

Total number of pages – 96, tables – 15, figures – 29, literature sources – 81.

The paper presents a literature review, which presents information about modern deep eutectic solvents, their physicochemical properties, their use as a mediator in the synthesis of silver and gold nanoparticles and their usage for the production of eutectogel as modern polymeric materials of multifunctional purpose.

The experimental part presents information about the method of synthesis a deep eutectic solvent based on choline chloride and xylitol, methods for analyzing the success of its synthesis, its use as a mediator in the nanoparticles synthesis and the synthesis of eutectogel. A method for assessing the stability of eutectic gel was described. The results of the study are presented, the properties and possibilities of using nanocomposite eutectogel for biomedical purposes are evaluated.

Based on the research data, a startup project was developed, potential competitors, consumers, suppliers, and intermediaries were analyzed, a Bovet square and a Schonfield diagram were compiled based on this data, success factors were identified, market research was conducted, optimal promotion channels, and product distribution were identified.

KEY WORDS: DEEP EUTECTIC SOLVENT, HYDROGEL, EUTECTOGE, NANOPARTICLES, CHOLINE CHLORIDE, POLIVINYL ALCOHOL, HYDROGEN BOND.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	9
ВСТУП	10
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	13
1.1 Евтектогелі як сучасні полімерні матеріали поліфункціонального призначення	13
1.2 Низькотемпературні евтектичні розчинники (НЕР), як розчинники, полімеризатори та співполімери для одержання евтектогелів.....	24
1.3 Використання НЕР в якості медіатора при синтезі наночастинок срібла та золота	32
1.4 Композитні полімерні матеріали із вмістом наночастинок металів	40
Висновки до розділу	47
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	48
2.1 Вихідні матеріали для синтезу НЕР та евтектогеля	48
2.2 Теоретична оцінка реакційної здатності сполук класу поліюлі для успішного синтезу НЕР типу Холін-хлорид-Поліюлі.....	48
2.3 Синтез низькотемпературного евтектичного розчинника (НЕР)	49
2.4 Електропровідність НЕР	50
2.5 Синтез евтектогеля.....	50
2.6 Вивчення термічної стабільності НЕР та полімерних матеріалів.....	50
2.7 ІЧ-спектральний аналіз НЕР	52
2.8 ЯМР-аналіз НЕР	52
2.9 Синтез наночастинок із використанням НЕР	53
2.10 УФ-спектральний аналіз нанодисперсій	53
2.11 Синтез композитних полімерних матеріалів	53
2.12 Оцінка стабільності композитних полімерних матеріалів в розчинах з різним значенням рН	54
3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	55

3.1 Теоретичні дослідження реакційної здатності ряду сполук класу поліолів для формування НЕР	55
3.2 Синтез та ідентифікація успішності синтезу НЕР холін-хлорид – ксилітол	57
3.3 Вивчення властивостей НЕР при додавання води.....	59
3.4 Вивчення термічної стабільності НЕР холін-хлорид – ксилітол	60
3.5 Синтез наночастинок за використанням НЕР холін-хлорид – ксилітол	61
3.6 Синтез евгектогеля при використанні НЕР холін-хлорид – ксилітол та вивчення їх властивостей	62
4 РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЄКТУ	66
4.1 Загальна характеристика розробки	66
4.2 Аналіз прогнозованих ринкових позицій розробки	67
4.2.1. Аналіз зовнішнього та зовнішньо-оперативного середовищ.....	67
4.2.2 Потенційні конкуренти, споживачі, постачальники та посередники. Квадрат Бове.....	74
4.2.3 Метод Шонфільда для реалізації розробки.....	76
4.3 Фінансові складові розробки	78
4.4 Дослідження ринку	81
4.4.1 Анкета для збору первинної інформації.....	81
4.4.2 Оптимальна технологію продажу, канали просування і розповсюдження продукту.....	81
Висновки до розділу	84
ВИСНОВКИ.....	86
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	87
Додаток А.....	96

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АВЗ – Акцептор водневого зв'язку
ДБС - 1,3:2,4-дибензиліден-d-сорбіт
ДВЗ – Донор водневого зв'язку
ДМСО – Диметилсульфоксид
ДТА – Диференціальний термічний аналіз
ДТГ – Диференційна термогравіметрія
ЗМІ – Засоби масової інформації
ІР – Іонні рідини
ІЧ – Інфра-червона
КВЕД – Класифікація видів економічної діяльності
ЛОС – Летка органічна сполука
НЕР – Низькотемпературні евтектичні розчинники
НТП – Науково-технічний прогрес
ТГ – Термогравіметрія
ТГА – Термогравіметричний аналіз
ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю
УФ – Ультрафіолет
ЯМР – Ядерний магнітний резонанс
CAS - Chemical Abstracts Service
НОМО – Highest occupied molecular orbit
LUMO – Lowest unoccupied molecular orbit
ММ - Molecular mechanical (молекулярно-механічне)
рН - pondus Hydrogenii (водневий показник)
РМ - Parameterized model (параметризована модель)

ВСТУП

Актуальність розробки. З кожним роком зростає споживання різноманітних розчинників через розширення хімічної галузі, проте переважна частина з них є канцерогенними, мутагенними та токсичними леткими органічними сполуками (ЛОС). ЛОС становлять серйозну загрозу як людям, так і навколишньому середовищу. У людей вони викликають проблеми з репродуктивною системою, подразнення шкіри та очей, проблеми з диханням тощо. При неправильній утилізації вони здатні спричинити забруднення водою, ґрунту та повітря.

Через такі недоліки, виникає запит на пошук альтернативних розчинників, що будуть нетоксичними, безпечними та екологічними в утилізації для використання їх не тільки в суто хімічній галузі, але й в медичних та косметичних цілях. Таким вимогам відповідають низькотемпературні евтектичні розчинники (НЕР), що за рахунок унікальних властивостей, є чудовою альтернативою ЛОС.

Наночастинки та їх синтез є одним з найбільш головних напрямів як в медицині, так і в лікувальній косметичці. Проте синтез наночастинок непростий процес і в ньому якраз здатні допомогти НЕР. До того ж, НЕР здатні покращувати властивості гідрогелів, надаючи їм кращу стабільність та еластичність.

В даній роботі представлено використання НЕР на основі холін хлориду та ксилітолу в якості медіатора в синтезі наночастинок та для покращення властивостей гелю шляхом виготовлення нанокомпозитного евтектогелю із вмістом наночастинок.

Мета та задачі дослідження. Метою даної роботи є виготовлення нанокомпозитні евтектогелів із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників, а також оцінка їх функціональних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно:

- Опрацювати науково-технічну літературу та публікації в наукових журналах про сучасні низькотемпературні евтектичні розчинники, евтектогелеві матеріали, методи їх виготовлення.
- Виготовити низькотемпературний евтектичний розчинник на основі холін хлориду та ксилітолу.
- Проаналізувати властивості отриманого НЕР та синтезувати евтектогель на основі полівінілового спирту.
- Синтезувати наночастинки використовуючи НЕР в якості медіатора.
- Виготовити нанокompозитний евтектогель та оцінити його стабільність та властивості.
- Розробити стартап-проект спрямований на використання нанокompозитного евтектогелю для лікування опіків та поранень.

Об'єкт дослідження. Об'єктом даної роботи є нанокompозитні евтектогелі із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників

Предмет дослідження. Предметом даної роботи є дослідження властивостей НЕР та евтектогелю на його основі, використання НЕР при синтезі наночастинок та нанокompозитних матеріалів.

Методи дослідження. Для аналізу успішності синтезу та вивчення властивостей було використано такі методи, як: ІЧ-спектроскопія, ^1H ЯМР-аналіз, ^{13}C ЯМР-аналіз, термогравіметрія, УФ-спектральний аналіз, метод електрохімічного імпедансу.

Наукова новизна отриманих результатів. Підібрано оптимальний склад низькотемпературного евтектичного розчинника на основі холін хлориду та ксилітолу, та на його основі вперше синтезовано евтектогель. Вперше синтезовано наночастинки використовуючи евтектичний розчинник (холін хлорид – ксилітол) в якості медіатора. Вперше синтезовано нанокompозитний евтектогель з низькотемпературним евтектичним розчинником на основі холін хлориду та ксилітолу.

Публікації. К.О. Позняк, В.І. Воробйова. Виготовлення евтектогелевих матеріалів з наночастинками металів та оцінка їх стабільності в умовах

середовищ з різним значенням рН. *Збірник наукових праць VIII Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», м. Шостка, 27 – 29 листопада 2024 року.* – Суми : Сумський державний університет, 2024. – 242 с. ISSN 2786-4898.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Евтектогелі як сучасні полімерні матеріали поліфункціонального призначення

Гідрогелі – це універсальний, напівтвердий клас матеріалів з проміжним між твердим та рідким станом. Їх полімерна структура утворює порожнини різних форм та розмірів, що дають можливість використовувати їх в якості носіїв в адресній доставці ліків. Зокрема, гідрогелі все більше набувають популярності в медицині саме через такі свої властивості, як: нетоксичність, біорозкладність, можливість пролонгувати дію препарату тощо. Окрім цього, гідрогелі, в залежності від їх властивостей (процесу формування, стабільності, структури), можуть бути використані в якості біосенсорів, покриттів, в косметичці та інших промислових продуктах (клеї, фарби тощо) [1-4].

Гідрогелі класифікують за різними параметрами, зокрема [2]:

- 1) За походженням (натуральні чи синтетичні);
- 2) За принципом зшивання (хімічно чи фізично);
- 3) За полімерною композицією (гомополімерні, співполімерні, або мультиполімерні);
- 4) За фізичним виглядом (аморфний, напівкристалічний, кристалічний);
- 5) За електричним зарядом (неіонні, іонні, амфотерні).

За походженням гелі поділяють на синтетичні та натуральні (Рис. 1.1).

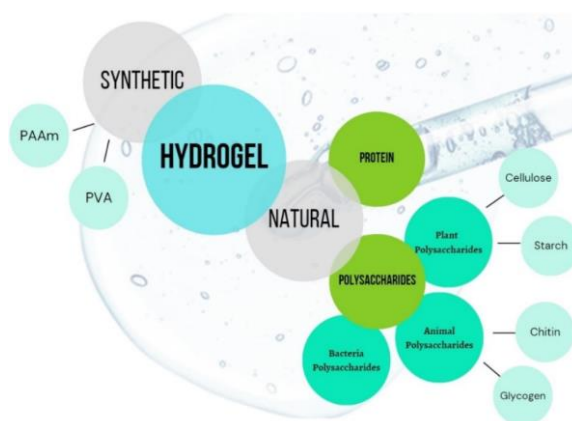


Рис. 1.1 – Класифікація гідрогелів за походженням мономерів [5]

Синтетичні гідрогелі базуються на полімерах, мономері яких отримані синтетичним шляхом, найчастіше використовуються в біомедицинській інженерії, регенеративній медицині та для адресної доставки ліків через їх передбачуваність, змінність механічних властивостей, інертність та, часто, відносно дешевизну. Прикладами таких гелів є гідрогелі базовані на: поліетиленгліколі, полівініловому спирті, поліметилметакрилаті, поліакриламіді тощо [5-7].

Натуральні гідрогелі базуються на полімерах природного походження, найчастіше використовуються для культивування стовбурових клітин, покращення роботи різних клітин, їх життєздатності тощо. Окрему популярність мають за рахунок їх біосумісності та біорозкладності. Також, комбінуючи природні на синтетичні гелеутворюючі молекули, отримують супрамолекулярні гібридні гідрогелі, що мають унікальні властивості, і, часто, поєднують переваги обох типів полімерів (наприклад біорозкладність та висока в'язкість та міцність) [2, 5, 8].

Серед натуральних гідрогелів одними з найбільш вживаних є гідрогелі на основі желатину (Рис. 1.2) через свою доступність та прогнозовані властивості, що досягаються здатністю до зшивання різними методами, як фізичними так і хімічними [1, 9]:

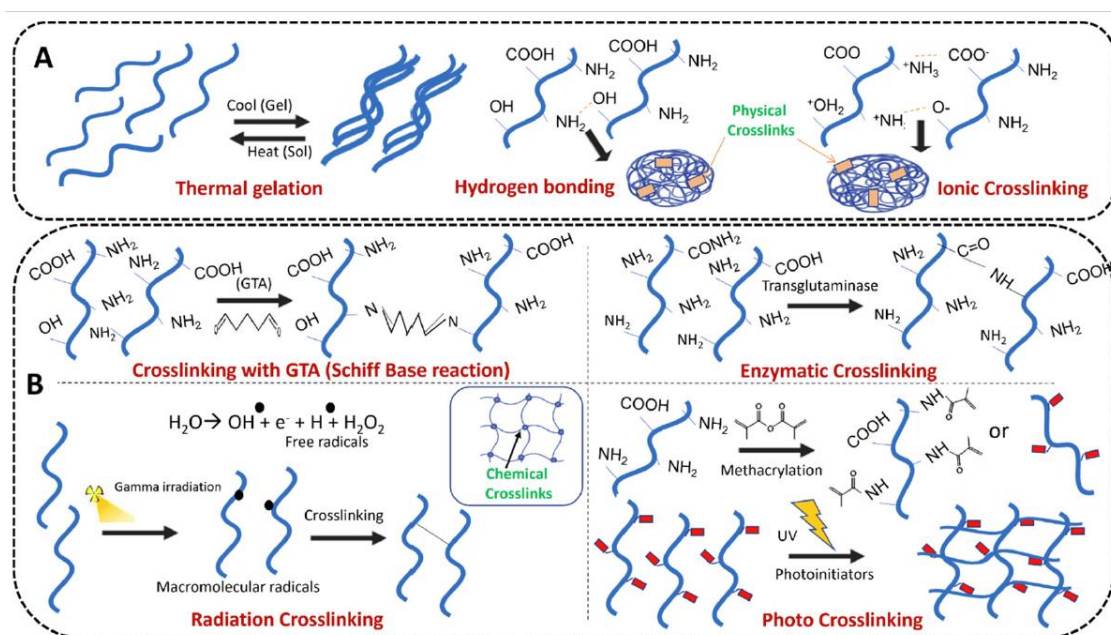


Рис. 1.2 – Методи зшивання желатину: А) фізичні; В) хімічні [5]

Окрім базованих на желатині, також використовують гідрогелі на основі целюлози, хітину, глікогену та інших [2, 5].

Гідрогелі, хоч і достатньо популярні, проте обмежені в використанні, оскільки мають суттєві обмеження у виборі гелеутворювачів, погану термічну стійкість, переважно не проводять електричний заряд. Значна кількість досліджень направлені на вивчення альтернатив воді як наповнювачу, зокрема в якості заміни використовують органічні рідини (спирти, естери, аміни, амід, карбонові кислоти). Такі гелі називають органогелями. Одна з найголовніших переваг використання саме органічних рідин є те, що шляхом підбору органічної рідини за температурою кипіння, можна регулювати термостабільність гелю. До того ж, таким чином, можна забезпечити гідрофобність, стійкість до льодоутворення тощо [10-12].

Органогелі широко досліджуються для використання в різних галузях, таких як: очищення води, сенсори, носима електроніка, покриття (наприклад, антимікробне), мультифункціональні сорбенти, адресна доставка ліків тощо [10].

Деякі органогелі по-різному називають в залежності від їх наповнення, зокрема:

- Алкогель (гель, в якому основним наповнювальним агентом виступає спирт, або суміш спиртів);
- Олеогель (гель у якому основним наповнювальним агентом виступає масляна основа).

Олеогелі, зокрема, фізично зшиті, представляють значний інтерес у дослідників в якості носіїв для трансдермальної адресної доставки ліків та заміни трансжирів в харчових продуктах. Також деякі дослідження направлені на методи розділення водної та масляної фаз за допомогою олеогелів, використовуючи їх гідрофобність [10].

В якості агента зшивання в олеогелях використовують різні олеогелеутворюючі речовини, зокрема [12]:

- Віск (бджолиний, соняшниковий, канделильський тощо);

- Стероли (β -сiтостерол, фiтостероли);
- Стеаринова кислота та її похiднi (стеарин, моноглицерид стеарат тощо);
- Інші натуральні полімери (целюлоза, пектин, ксантанова камедь).

В якості масляної фази можуть виступати такі речовини, як соєва олія, соняшникова олія, оливкова олія, олія виноградних кісточок та інші олії. При цьому в залежності від складу, кількість агента зшивання в гелі може варіюватись від 0,5 до 25% від загальної маси [12].

Для деяких задач, зокрема, при використанні гелю в якості біосенсора, або в носимій електроніці, в першу чергу важливість здобуває електропровідність, гнучкість та стабільність гелю при застосуванні в електрохімічному пристрої, в такому випадку в гелі, в якості наповнювача, нерідко використовують іонні рідини [11, 13].

Іонні рідини (IP) – це рідина, що містить виключно лише іони. В широкому сенсі це будь-яка розплавлена сіль (наприклад, хлорид натрію при 800 °C та вище), проте наразі під цим терміном вважаються солі, температура плавлення яких близька до температури навколишнього середовища, або ж, щонайменше, нижче 100 °C.

Серед іонних рідин найпоширеніша стехіометрія зарядів катіон/аніон це +1/-1. Катіон в іонних рідинах, в основному, органічної природи і, як правило, це четвертинний іон амонію переважно ароматичної будови, рідше – аліфатичної будови. Також іноді в якості катіону виступають катіон алкілфосфонію та алкілсульфонію. Аніон може бути як органічним, так і неорганічним і негативний заряд (за винятком галоген-іонів) розподіляється між кількома атомами (Рис. 1.3). Переважна більшість аніонів заміщена фтором (трифторметансульфонат, тетрафторборат тощо) [11, 14].

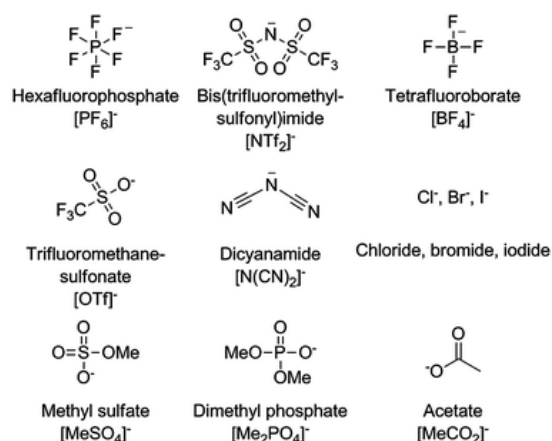


Рис. 1.3 – Найпоширеніші аніони іонних рідин [14]

Гелі, в яких в якості наповнювача використовують іонні рідини називаються іоногелями. Іоногелі дозволяють досягати унікальних властивостей гелю завдяки великій кількості нековалентних взаємодій, зокрема водневим зв'язкам, Ван-дер-Ваальсовим взаємодіям, Кулонівським взаємодіям тощо. Ці взаємодії дозволяють утворювати стійку тривимірну структуру шляхом поперечного «зшивання» і тим самим покращуючи стійкість гелю. Додавання іонних рідин дозволяє гелю набувати властивостей «самовідновлення», за яких у випадку роз'єднання гелю під дією зовнішніх чинників (наприклад, розрізання) гель здатен самовідновитись за кімнатної температури протягом 3...4 годин (Рис. 1.4) [14, 15].

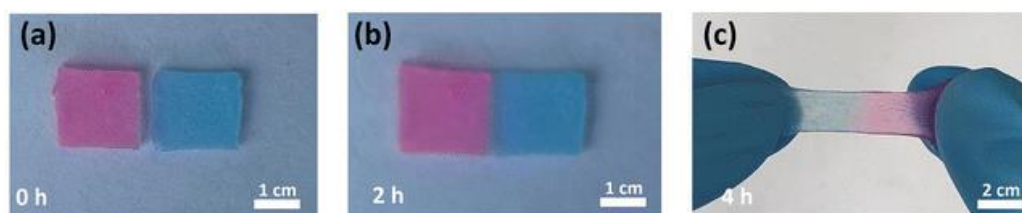


Рис. 1.4 – (а) Іоногелі на основі полівінілового спирту, що містять червоні та сині нанолюмінофори. (б) З'єднання двох іоногелів через 2 год (с) Розтягнення об'єднаного іоногелю через 4 год. за кімн. температури [15]

Такі властивості іоногелю роблять його дуже популярним в медицині, біосенсорах, і, навіть, в поглинанні електромагнітних хвиль. Завдяки стабільності і різноманітності іонних рідин можна підібрати смугу поглинання електромагнітних хвиль [16].

Незважаючи на це, іонні рідини мають певні недоліки. Зокрема, дослідження приходять до висновку, що значна частина іонних рідин мають певну токсичність як проти окремих бактерій, так і для навколишнього середовища. Зокрема, в дослідженні *R. J. Cornmell* та ін. завдяки ІЧ-спектроскопії було показано, що деякі ІР (зокрема, тригексилтетрадецилфосфонію біс(трифторометилсульфоніл)іміду та метилтриоктилммоній біс(трифторометилсульфоніл)іміду) здатні накопичуватись в *Escherichia coli*, що здатне негативно впливати на їх життєдіяльність, доходячи до повного знищення клітин. *M. Matsumoto* та ін. досліджували вплив присутності ІР на основі імідазолію на бактерії, що продукують молочну кислоту і показали, що значна частина цих бактерій здатна рости в цих умовах, проте кількість життєздатних клітин бактерій в цих умовах була меншою, ніж в контрольній групі і значно зменшувалась зі збільшенням довжини алкільного ланцюга [17-19].

Саме тому, наразі, на заміну іонним рідинам приходять більш екологічніші низькотемпературні (глибокі) евтектичні розчинники (НЕР). Евтектичні розчинники - це рідкі суміші, утворені змішуванням двох, або більше твердих компонентів, в якому щонайменше один компонент виступає в якості донору водневих зв'язків (ДВЗ), та один - акцептору водневих зв'язків (АВЗ). Їх рідка фаза спостерігається в момент, коли встановлюється рівновага тверда речовина–рідина з утворенням евтектичної системи, через що значно знижується температура плавлення. Термін «глибокий» якраз підкреслює те, що точка плавлення є значно нижчою, ніж температура плавлення окремих речовин, що є прекурсорами НЕР. НЕР аналогічні ІР, оскільки вони мають схожі характеристики та властивості з ІР, проте вони мають такі переваги, як низька летючість, нетоксичність, негорючість біорозкладність та простота виготовлення [20, 21].

Евтектогелі (евтектичні полімерні суміші) – гідрогелі з додаванням низькотемпературного евтектичного розчинника. Іноді може використовуватись не сам евтектичний розчинник, а лише компонент, який

утворить евтектичну суміш безпосередньо з мономером полімеру. Прикладом такого може слугувати, наприклад, холін хлорид та полівініловий спирт [22].

Є декілька причин додавання НЕР до гідрогелю:

- Надання гідрогелю електропровідності;
- Прологування дії препарату розчиненого в НЕР;
- Підвищення міцності та еластичності.

Евтектогелі можна грубо розділити на три основні типи [23]:

1. Полімерні гелі, в яких НЕР діють лише як розчинники (Евтектогель-Р);
2. Полімерні гелі, в яких НЕР діють як розчинники та полімеризовані мономери (Евтектогель-П);
3. Супрамолекулярні гелі, в яких НЕР діють як розчинники (супрамолекулярні евтектогелі)

Полімерні гелі, в яких НЕР діють лише як розчинники використовують НЕР переважно для надання електропровідності гелю і, на відміну від іоногелів, є нетоксичними. Наприклад, *Qin* та ін. ввели 2-гідроксіетилметакрилат і полі(етиленгліколь)діакрилат в НЕР, що складається з холін хлориду та етиленгліколю, в результаті отримали гель, що мав високу електропровідність (до 5,7 мСм/см за 13,2 % полімеру за кімнатної температури). Регулюючи вміст полімеру, можна було регулювати електропровідність та еластичність гелю, що надає можливість використовувати його в різних напрямках електрохімії, зокрема для нетоксичної, безпечної та достатньо економічної гнучкої техніки [23, 24].

Hong та ін. використовували потрібну систему НЕР, що складалась з холін хлориду як акцептору водневих зв'язків та суміші сечовини та гліцерину як донору водневих зв'язків. Зумовлено це було тим, що невелика кількість гліцерину в системі холінхлорид-сечовина суттєво (в 4-6 разів) покращувала електропровідність НЕР. Після розчинення акриламід у НЕР, додавання целюлози та ініціації полімеризації персульфатом амонію, були отримані гелі з провідністю до 1,047 мСм/см за 20 °С. Завдяки утворенню великої мережі

когерентних зв'язків між полімером та НЕР гелі мали гарну гнучкість та механічну міцність [25].

Vo та ін. використовували систему НЕР у вигляді холін хлорид / етиленгліколь (1:2), а в якості полімеризатора – полівініловий спирт. Експериментуючи з різними відсотками вмісту полівінілового спирту в системі (15, 30 та 45 %), були визначені механічні властивості та електропровідність кожного з гелів. Електропровідність мала суттєву залежність від вмісту полімеру, спадаючи від 7,4 мСм/см при вмісті полівінілового спирту у 15 %, 2,8 мСм/см при 30 %, аж до 1,5 мСм/см при 45 % масового вмісту, що все ще є достатньо добрим рівнем. При цьому, залежність механічних властивостей була практично прямою, а простота виготовлення, доступність матеріалів та зберігання своїх властивостей навіть при -50 °С, робить евтектогель з 45 % вмісту полімеризатора дуже привабливим для використання в гнучкій електроніці [26].

Окрім гнучкої електроніки, саме такий тип евтектогелів популярний в адресній доставці ліків, оскільки здатен суттєво пролонгувати дію препарату. Зокрема, *Pradeepkumar* та ін. використовуючи НЕР на основі холін хлориду та ксилітолу (1:1), та, в якості полімеризатора, використавши полі(2-гідроксиетил метакрилат), виготовили гель для адресної доставки протипухлинного препарату 5-флуороурацилу. Ефективність інкапсулювання склала 77%, а тривалість вивільнення препарату досягала 130 годин. При цьому, гель був достатньо стійкий до впливу середовищ з різним рівнем рН (від 2,8 до 7,4), що робить його доброю основою для адресної доставки ліків [27].

Wang та ін. використовували систему НЕР на основі бетаїну та етиленгліколю, а в якості полімеризатора – акрилову кислоту. В якості активатора полімеризації використовувати вітамін С та метал іони, зокрема найкращими виявились іони заліза (Fe^{3+}). В результаті полімеризації були отримані зразки евтектогелів з показниками провідності від 0,1 до 1,3 мСм/см.

Також ці гелі були достатньо еластичними навіть при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ та мали здатність до «самовідновлення» за 3 години контакту (Рис. 1.5) [28].

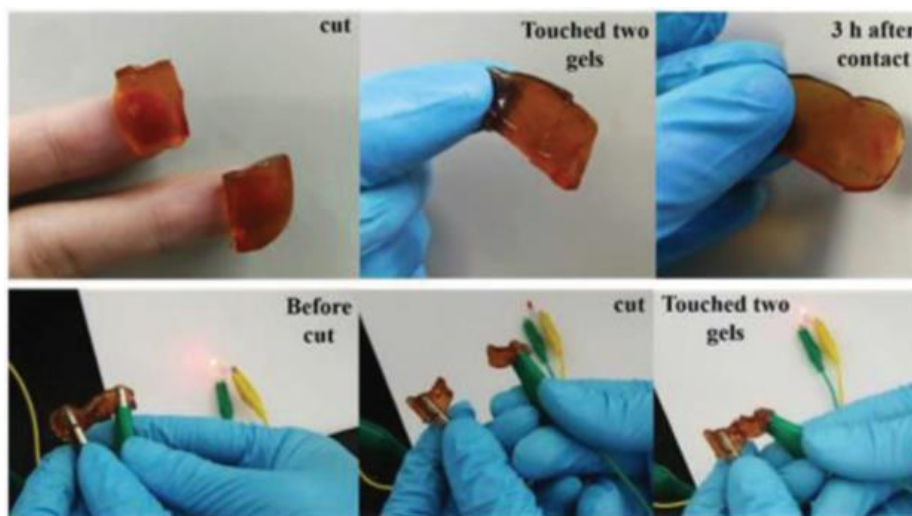


Рис. 1.5 – «Самовідновлення» евтектогелю поліакрилова кислота/НЕР з Fe^{3+} та вітаміном С та демонстрація електропровідності після самовідновлення [28]

Другий тип евтектогелів, коли мономер полімеру виступає в якості акцептору чи донору водневого зв'язку і, відповідно, утворює НЕР, що може полімеризуватися всередині НЕР. Ця ідея трохи обмежує використання евтектогелю, проте суттєво здешевлює евтектогель для специфічних задач. Зокрема, *Li* та ін. використавши холін хлорид як акцептор водневого зв'язку та суміш акрилової і малеїнової кислот як донор водневого зв'язку та полімеризатор, змогли отримати електропровідний, достатньо прозорий та здатний до «самовідновлювання» гель. Ініціація полімеризації відбувалась УФ-світлом. Отриманий гель мав добру стійкість до морозу, та показував стійкість до різних органічних розчинників (ацетон, гексан, толуен, етилацетат, 1,4-діоксан) практично не змінюючи своїх властивостей протягом тривалої (24 години) їх дії. Такі властивості дають можливість використовувати цей гель в різноманітній гнучкій електроніці [23, 29].

Гнучка електроніка є ледь не ключовим напрямком такого типу евтектогелів. Зокрема, *Zheng* та ін. використовували систему холін хлорид – полівініловий спирт для отримання м'яких та дуже гнучких гелів з відносно непоганою електропровідністю за кімнатної температури (близько

0,26 мСм/см) та високим рівнем світлопропускання (92...94% на всьому спектрі видимого світла). Досягалось це шляхом утворення практично сітчастої структури в евтектогелі (Рис. 1.6). Простота структури дозволяє також і відносно легко переробляти гель, за температури 80 градусів, евтектогель здатен повністю розчинитися у воді протягом 2 хвилин і перероблений сенсор після повторного застигання не має суттєвих відмінностей від нового при використанні, наприклад, в якості біосенсора [22].

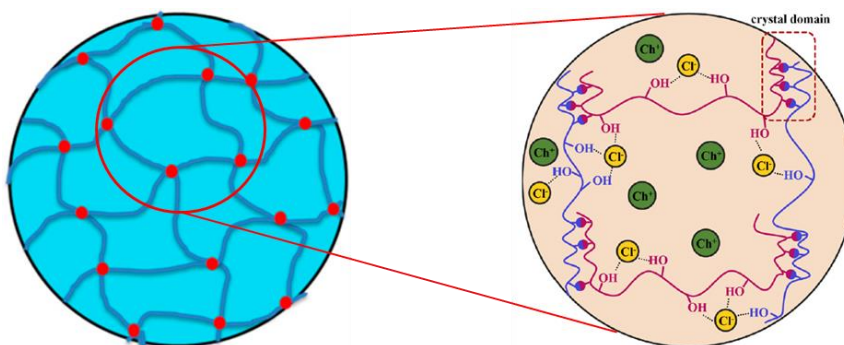


Рис. 1.6 – Структура евтектогелю холін хлорид - полівініловий спирт [22]

Isik та ін. експериментували на іонними рідинами та компонентами НЕР, зокрема сполуками четвертинного амонію разом з різними донорами водневого зв'язку, такими як: лимонна кислота, терефталева кислота, амідоксим. В результаті отримали так звані «глибокі евтектичні мономери», які, через утворення окрім простих водневих зв'язків, також і естерів між компонентами, структурно були схожими до поліестерів. Такий гель був використаний в якості нетоксичного і відносно дешевого адсорберу вуглекислого газу [30].

Супрамолекулярні евтектогелі – один з нових напрямків евтектогелів. На відміну від звичайних евтектогелів, вони утримуються, переважно, не за рахунок визначеної структури, а саме за рахунок нековалентних взаємодій. *Marullo* та ін. у 2018 році, фактично, започаткували супрамолекулярні гелі саме з НЕР, оскільки до цього такі гелі робили, переважно, використовуючи воду, органічні розчинники та рідше – іонні рідини. Дослідники використовували L-амінокислоти ізолейцину та триптофану, а також, в якості

НЕР – систему холін хлорид/фенілоцтова кислота (1:2). Отримані супрагелі мали високу механічну стійкість та екологічність і, на відміну від іоногелів, значно дешевші, тому вони були запропоновані в якості уловлювачів барвника в забрудненій ним воді [8, 31, 32].

Найбільше поширення супрагелі отримали в медицині та біосенсорах, зокрема *Zhang* та ін. виготовили супрамолекулярний евтектогель на основі поліакрилової кислоти, бетаїну (в якості цвіттер-іону) та води в молярному співвідношенні 1:1:2,5 відповідно. Отриманий супрагель отримав дуже високу гнучкість, подібну до шкіри людини, а також надвисоку розтяжність (до 1600 %), високу прозорість ($99,7 \pm 0,1$ %), повне «самовідновлення» за 3 години та морозостійкість (зберігає еластичність при -40 °C). Такі властивості дозволяють використовувати такі гелі в якості біосенсорів [33].

Criado-Gonzalez та ін. використовували відносно нещодавно винайдений низькомолекулярний гелеутворювач 1,3:2,4-дибензиліден-d-сорбіт (ДБС) разом з полі(3,4-етилендіокситіофен):хондроїтин сульфат та з НЕР холін хлорид / гліцерин. Така комбінація дозволяла отримувати невпорядковану систему з купою волокон, діаметр яких був менший 50 нм (Рис.1.1.7). Окремі групи (фторенілметилоксикарбоніл та фенантролін) у ДБС надають евтектогелю внутрішню флуоресценцію і мають максимальні піки при 408 та 435 нм (синя область). За рахунок цього, а також стабільності, електропровідності і біосумісності евтектогелю (евтектогель практично не впливає на клітини) його можна використовувати для мінімально інвазивних застосувань, зокрема підсвічування окремих ділянок в різних тканинах тіла на знімку [34].

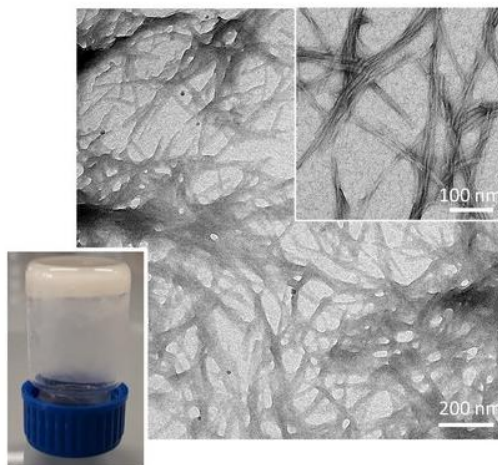


Рис 1.7 – Зображення евтектогелю зняте за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії [34]

1.2 Низькотемпературні евтектичні розчинники (НЕР), як розчинники, полімеризатори та співполімери для одержання евтектогелів

Переважає більшість сучасних розчинників є леткими органічними сполуками (ЛОС) з високим ступенем токсичності та леткості, використання яких призводить до дуже серйозних і непоправних екологічних небезпек. Переважає більшість ЛОС є канцерогенними та мутагенними, а тривалий вплив розчинників і ЛОС може спричинити проблеми з репродуктивною системою, проблеми з диханням, подразнення шкіри та очей. Необроблена утилізація цих розчинників може завдати серйозної шкоди навколишньому середовищу через водойми, забруднення повітря, забруднення ґрунту тощо [35, 36].

Всі ці проблеми, що виникають через велике споживання цих високотоксичних і небезпечних для навколишнього середовища хімічних речовин, викликають глибоке занепокоєння та сприяють переходу на більш екологічні розчинники, які б узгоджувалися з 12 принципами зеленої хімії. У хімічній, а тим паче фармацевтичній промисловості з'явився попит на більш екологічні розчинники, які все ще мають основні властивості розчинників,

зокрема полярність, а також розчинність окремих речовин. Наукове та дослідницьке співтовариство перебуває в безперервних пошуках, розробці та використанні більш екологічних альтернатив, такі як вода, рідини з розширенням газу, рідкі полімери, надкритичні рідини, рідини, отримані з біомаси, іонні рідини (ІР) та низькотемпературні евтектичні розчинники (НЕР).

Раніше іонні рідини вважалися екологічно нешкідливими сполуками, поки деякі дослідження не прийшли до висновку про їх токсичність. ІР вважалися як «зелені розчинники» через їх незначний тиск пари та незначне випаровування іонних рідин у навколишнє середовище, однак їх розчинність у воді може завдати серйозної шкоди водній біоті, а також їх висока стабільність робить їх менш біорозкладними. Токсичність ІР в основному спостерігається через катіонну частину, довжину її бічного ланцюга та аніони. Зокрема, ІР у бактеріях більш небезпечна порівняно з традиційними розчинниками, оскільки здатна впливати на біохімічні процеси всередині клітин бактерій. Крім того, ІР мають ще кілька недоліків, таких як висока в'язкість, обмежена розчинність розчиненої речовини, корозійна активність, погана здатність до розкладання та висока вартість виробництва. Низькотемпературні евтектичні розчинники (НЕР) були представлені як альтернатива ІР для подолання їхніх недоліків. Протягом останніх двох десятиліть НЕР були широко досліджені в більш ніж 2000 статтях. Евтектичні розчинники - це рідкі суміші, що утворені змішуванням двох, або ж більше твердих компонентів, рідка фаза яких спостерігається в той момент, коли встановлюється рівновага тверда речовина–рідина з утворенням евтектичної системи, завдяки чому значно знижується температура плавлення. НЕР аналогічні ІР, бо вони мають схожі характеристики та властивості з ними, проте вони мають такі переваги, як нетоксичність, низька летючість, негорючість, біорозкладність і хімічна стабільність. [17, 20, 21].

Низькотемпературні евтектичні розчинники утворюються шляхом взаємодії між акцептором водневих зв'язків (АВЗ) і донором водневих зв'язків

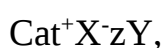
(ДВЗ), і подальшого утворення евтектичної суміші, температура плавлення якої нижча за температуру плавлення окремих речовин. Зниження температури плавлення евтектичних сумішей відбувається за рахунок наявності сильних взаємодій, що відбуваються між аніоном АВЗ та комплексоутворювачем ДВЗ. Простота їх приготування (не потрібно очищення), високий вихід, низька вартість, низька токсичність роблять їх привабливими в багатьох галузях, починаючи від органічного синтезу (наприклад, (біо)каталіз), до промислових або біотехнологічних застосувань (наприклад, розчинення та модифікація біомаси, металообробка) [21, 37, 38].

Подібно до ІР, глибокі евтектичні розчинники можна змінювати та покращувати за допомогою різних комбінацій АВЗ та ДВЗ, зміни їх співвідношення молярних концентрацій та використання їх із співрозчинником. Наприклад, за рахунок цього, можна досягти іншої щільності, електропровідності або в'язкості розчиннику, що дає змогу використовувати НЕР в спеціальних умовах [39].

Одне з ключових застосувань НЕР – в якості розчинника для екстракції речовин з рослинної сировини, зокрема танінів, флавоноїдів, лігнінів, фенольних кислот та інших речовин. Здатність розчинення цих речовин досягається за рахунок утворення великої кількості водневих зв'язків, тим самим НЕР «зв'язує» ці речовини під час екстракції. Такий підхід забезпечує, окрім безпечності, яку можна досягти і при використанні звичайної води, ще й більший вихід під час екстракції, і, відповідно, це дає змогу знизити необхідну кількість сировини для отримання бажаних речовин зеленим шляхом [40].

Окрім використання в якості розчинника, як вже було зазначено, НЕР здатні надавати унікальні властивості гелю, зокрема надання гелю електропровідності, пролонгування дії препарату, підвищення міцності та еластичності [23].

Загалом, кожен НЕР можна записати формулою:



- де Cat^+ - переважно амоні-, фосфо-, сульфо- катіон;
- X^- - Основа Л'юїса;
- Y – Кислота Л'юїса;
- z – індекс, або ж кількість молекул Y , що взаємодіють з аніоном.

НЕР поділяють на п'ять типів (Рис. 1.8) [39]:

- I тип – отриманий з солей четвертинного амонію та хлориду металів;
- II тип – отриманий з солей четвертинного амонію та гідратів хлоридів металів;
- III тип – отриманий з холін хлориду та ДВЗ (напр. спирти, аміді, вуглеводи тощо), дуже популярні через свою адаптивність, оскільки в більшій мірі на НЕР впливає саме ДВЗ;
- IV тип – виготовляють з хлориду металу та ДВЗ;
- V тип – відносно новий, отримують з неіонних молекулярних ДВЗ та АВЗ.

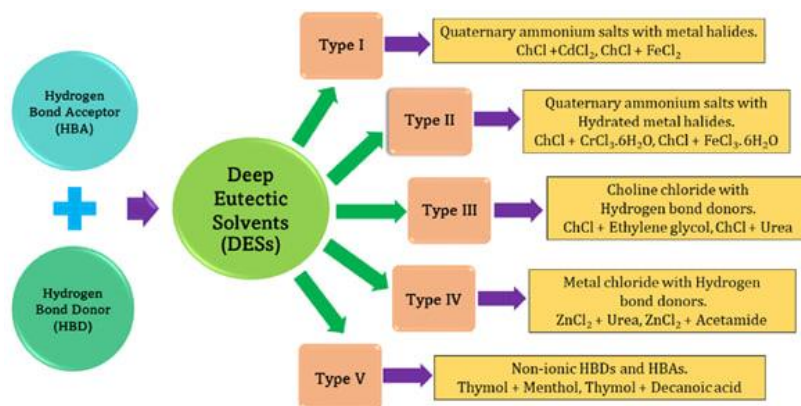


Рис. 1.8 – Типи низькотемпературних евтектичних розчинників [39]

НЕР базовані на холін хлориді достатньо адаптивні оскільки можуть утворювати НЕР з багатьма типами сполук, зокрема (Рис. 1.9) [41]:

- Поліоли (наприклад, гліцерин, ксилітол, етиленгліколь, 1,4-бутандіол тощо)
- Вуглеводи (наприклад, D-(+)-ксилоза, D-(+)-глюкоза, D-(+)-фруктоза, D-(+)-сахароза

- Органічні кислоти (глутаргінова, маленова, акрилова, лимонна, молочна кислота та інші)

Також окремо варто виділити НЕР-похідні сечовини та тіосечовини, де АВЗ та ДВЗ визначається окремо в кожному випадку. До речовин, що утворюють такі НЕР з холін хлоридом відносять сечовину, ДМСО, тіосечовину, ацетамід та інші.

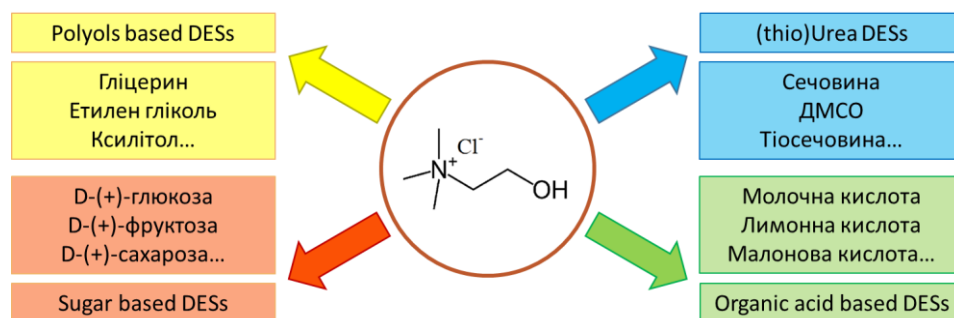


Рис. 1.9 – НЕР базовані на холін хлориді

НЕР на основі холін хлориду (як АВЗ) та ксилітолу (як ДВЗ) виготовляють в різних молярних співвідношеннях, що дозволяє отримати трохи відмінні один від одного властивості (в'язкість, термостабільність). Зокрема, відомо виготовлення НЕР в наступних молярних співвідношеннях (АВЗ:ДВЗ): 5:2, 2:1, 1:1 [42-45].

Зокрема, в великому дослідженні *Dai* та ін., що було одним з першопрохідних досліджень евтектичних розчинників, було описано понад 100 НЕР в різних молярних співвідношеннях компонентів. Виготовлення відбувалось трьома шляхами [42]:

- 1) Вакуумне випаровування;
- 2) Нагрівання суміші приблизно до 80 °С;
- 3) Нагрівання суміші приблизно до 50 °С з додаванням невеликої кількості води.

Для виготовлення, зокрема, системи НЕР холін хлорид / ксилітол (5:2), був використаний другий метод, проте у випадку більш чутливих цукрів чи амінокислот, рекомендується використовувати метод з додаванням невеликої

кількості води, або метод вакуумного випаровування, оскільки такі компоненти, зазвичай, є термічно нестабільними [42].

Biernacki та ін. досліджували властивості НЕР, виготовлених з холін хлориду та поліолів, зокрема ксилітолу та сорбітолу, та порівнювали їх властивості з відомими НЕР, де в якості ДВЗ виступали етиленгліколь та гліцерин. Для виготовлення, спочатку був просушений холін хлорид в сушильній шафі за температури 70 °С протягом 24 годин, після чого, ДВЗ (сорбітол, або ксилітол) був доданий до холін хлориду в молярному співвідношенні 1:1. Суміш нагрівали до 80 °С і перемішували до моменту коли рідина ставала повністю прозорою після чого суміш повільно охолоджували за кімнатної температури. Вміст води в отриманих НЕР був визначений кулонометричним титруванням за Карлом Фішером (Метром) і склав 0,12 % по масі, де ксилітол виступав в якості ДВЗ та 0,13 % по масі для сорбітолу. Обидва НЕР були стабільні за кімнатної температури і були достатньо в'язкими та густими (Табл. 1.1) [44].

Таблиця 1.1 – Експериментальна густина НЕР та води при $p = 0,1$ МПа [44]

Т (К)	ρ (г/см ³)		
	Ксилітол / Холін хлорид (1:1)	Сорбітол / Холін хлорид (1:1)	H ₂ O
293,15	1,2582 ± 0,0009	1,2584 ± 0,0004	0,9944 ± 0,0032
303,15	1,2552 ± 0,0014	1,2562 ± 0,0007	0,9878 ± 0,0018
313,15	1,2491 ± 0,0002	1,2514 ± 0,0016	0,9838 ± 0,0010
323,15	1,2445 ± 0,0004	1,2465 ± 0,0012	0,9787 ± 0,0010
333,15	1,2410 ± 0,0006	1,2431 ± 0,0009	0,9752 ± 0,0008
343,15	1,2366 ± 0,0012	1,2422 ± 0,0002	0,9710 ± 0,0008
353,15	1,2316 ± 0,0005	1,2377 ± 0,0014	0,9643 ± 0,0008

Термічна стабільність евтектичних розчинників дуже важлива для розуміння сфер застосування НЕР. Для оцінки термічної стабільності НЕР, аналогічно до ІР, використовують динамічну термогравіметрію. Цей метод

використовує повільне нагрівання зразка та відслідковування його маси за рахунок чого можна визначити температуру початку термічної деградації (T_{onset}), що фактично вказує межу температур використання НЕР, або ж, використавши похідну криву від кривої - температуру при якій деградація відбувається найшвидше (T_{peak}) [41, 46, 47].

Для коректного визначення T_{onset} , використовуються 2 лінії, одна з яких являє собою продовження так званої «базової лінії» (кривої до перегину), а друга – лінія, що проходить через точку перегину (*Inflection point*). На перетині продовження цих двох ліній відмічається точка, що і являє собою T_{onset} (Рис. 1.2.3). Базова лінія, як правило, не є паралельною осі температур, а повільно йде вниз, пояснюється це гігроскопічністю евтектичного розчинника, або його прекурсорів. Також, через цю ж саму гігроскопічність, є ймовірність що перед T_{onset} НЕР може натягти вологу з повітря, що викличе невеликий вигин на кривій. Цей вигин ігнорується при проведенні базової лінії [41, 46].

Для коректного визначення T_{peak} використовується крива, що є похідною термогравіметричної, а саме – динамічна термогравіметрична крива (ДТГ). Оскільки розкладання НЕР може бути поступовим і відбуватись в декілька етапів, використання похідної краще відображає швидкість розкладання. T_{peak} визначається як найвища точка на ДТГ, незалежно від інших можливих піків на кривій (Рис. 1.10) [41].

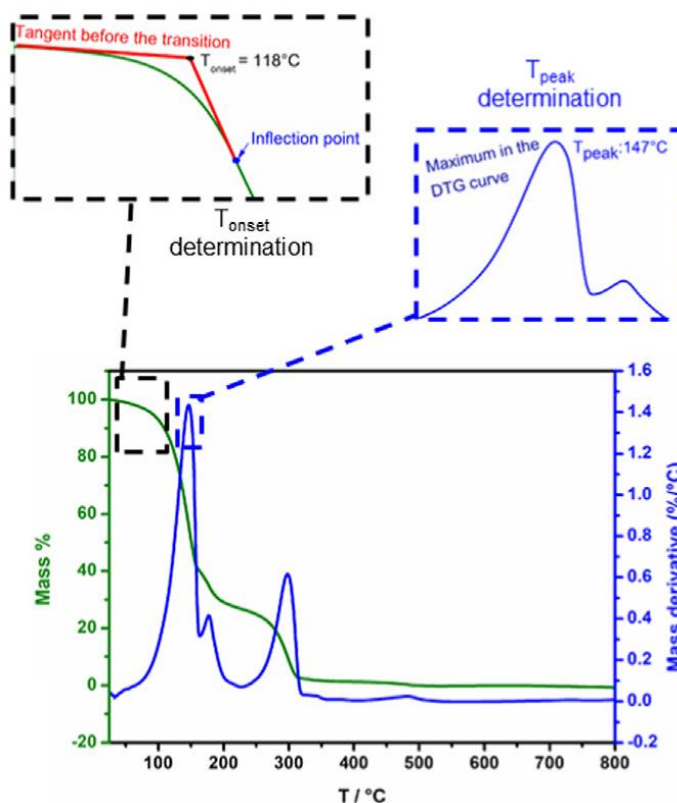


Рис. 1.10 – Спосіб визначення T_{onset} та T_{peak} [41]

Для нагрівання застосовуються різні, проте певні швидкості нагрівання, наприклад 5, 10, або 20 °C/хв (дуже рідко - 15 °C/хв). Важливо підтримувати саме стабільне нагрівання для найбільш достовірних даних, проте деякі дослідження показують певні аномалії при використанні занадто повільного (5 °C/хв) чи занадто швидкого (20 °C/хв) нагрівання. Зокрема, при повільному нагріванні підвищується ймовірність вигину на базовій лінії через натягування вологи з повітря, цей фактор, окрім простої зміни на графіку, також може посприяти переоцінці стабільності НЕР. При занадто швидкому нагріванні велика ймовірність різкої втрати маси, що також негативно впливає на результати. Найбільш компромісним варіантом для більшості НЕР є нагрівання 10 °C/хв, проте в окремих випадках ця швидкість може бути змінена [41].

Аналогічно до ІР, для НЕР існує класифікація за термічною стабільністю. Ранні методи передбачали розділення згідно з класифікацією для ІР, що передбачає розділення на 5 типів [48]:

- 1) Найменш стабільні ($T_{\text{onset}} < 250\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- 2) Малостабільні ($250\text{ }^{\circ}\text{C} < T_{\text{onset}} < 300\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- 3) Середньо-стабільні ($300\text{ }^{\circ}\text{C} < T_{\text{onset}} < 350\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- 4) Дуже стабільні ($350\text{ }^{\circ}\text{C} < T_{\text{onset}} < 400\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- 5) Найбільш стабільні ($400\text{ }^{\circ}\text{C} < T_{\text{onset}}$).

Проте це розділення погано підходить для НЕР, оскільки більша частина розкладається за температур менше $300\text{ }^{\circ}\text{C}$. Тому для оцінки термічної стабільності НЕР почали використовувати класифікацію, яка має більшу межу вимірювань, що також може бути використана і для ІР [47]:

- 1) Низька термічна стабільність ($T_{\text{onset}} < 100\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- 2) Середня термічна стабільність ($100\text{ }^{\circ}\text{C} < T_{\text{onset}} < 300\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- 3) Висока термічна стабільність ($300\text{ }^{\circ}\text{C} < T_{\text{onset}} < 500\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- 4) Супервисока термічна стабільність ($500\text{ }^{\circ}\text{C} < T_{\text{onset}}$).

Переважна більшість НЕР, де холін хлорид виступає як АВЗ, відносяться до категорії середньої термічної стабільності. Зокрема, *Chen* та ін. протестували цілий ряд НЕР, зокрема і базованих на холін хлориді, переважна більшість з яких мали температури стабільності в межах $78\ldots 265\text{ }^{\circ}\text{C}$. Зокрема, НЕР холін хлорид / ксилітол (2:1) має T_{onset} на рівні $261,1\text{ }^{\circ}\text{C}$, а T_{peak} на рівні $285,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ [40, 43].

1.3 Використання НЕР в якості медіатора при синтезі наночастинок срібла та золота

Ще з середини ХХ століття в багатьох сферах, таких як хімія, фізика, біологія, медицина, електроніка, почалося використання нової (на той час) технології – наночастинок металів. Термін «наночастинка» передбачає, що частинка має лінійні розміри в кожному з трьох вимірів не більше ніж 100 нм . Ключовий інтерес цей тип матеріалу викликав через те, що вони є перехідною ланкою між звичайними об'ємними матеріалами та атомними об'єктами.

Зокрема, надмалі розміри суттєво збільшують площу поверхні матеріалу, що, в свою чергу, може бути використане для зменшення використання матеріалів в кінцевому продукті, наприклад, оксиду цинку, що використовується в косметичці, зокрема в сонцезахисних кремах, для блокування ультрафіолету [49].

Окрему цікавість, серед інших наночастинок металів, викликають наночастинок золота та срібла. Причиною є різноманітність форм та властивостей, що залежать від способу та розмірів наночастинок. Зокрема, їм притаманні форми наносфери, нанокластера, нанозірки, нанокуба тощо. Наночастинок срібла широко використовуються в наномедицині через їх антибактеріальні, протигрибкові, противірусні, протизапальні, протиракові, антиангіогенні (сповільнюють розвиток кровоносних судин, наприклад, для лікування раку чи макулодистрофії ока) властивості. Деякі дослідження також показують ефективність в лікуванні діабету 2 типу та відновлення кісток [50, 51].

Наночастинок золота, аналогічно до срібла, використовують в наномедицині в якості протиракового агенту, а також, за рахунок свого малого розміру і інертності – в імунотерапії. Інертність є ледь не ключовою особливістю наночастинок золота, вона дозволяє використовувати їх в якості носія для адресної доставки ліків, та ліки, що переносяться наночастинками золота, краще накопичуються в тканинах, що може вирішити нечутливість чи недостатню чутливість до ліків [52].

Як правило, синтез наночастинок проводиться 3 ключовими методами [50, 52]:

1. Фізичний;
2. Хімічний;
3. Біологічний (Зелений).

До фізичних методів відносять змелювання, піроліз, конденсація з газу тощо.

Змелювання передбачає перемелювання у млині з кульками макро- та мікроскопічних частинок та сточування їх до рівня наночастинок. Після цього, отриманий порошок пропускають через фільтр з необхідними розмірами пор та, тим самим отримують наночастинки. Перевагою цього методу є простота та дешевизна, проте таким методом дуже важко контролювати розміри наночастинок, самі наночастинки часто злипаються тощо.

Піроліз передбачає вприскування під високим тиском розчину прекурсору з подальшим різким спалюванням. В результаті отримують своєрідний «наліт» металу, який, аналогічно до змелювання, фільтрують. Цей метод є більш ефективним, ніж змелювання, проте більш дорогий та, окрім недоліків змелювання, ще дозволяє наночастинкам утворювати скупчення і кластери.

Конденсація з газу є найбільш популярним фізичним методом синтезу наночастинок. Причиною є можливість отримання чітко визначених розмірів та форм наночастинок (Рис. 1.11), наприклад, нанесенням іонного покриття. Такий метод відносно недешевий, але є дуже вживаним для конкретних задач [52].

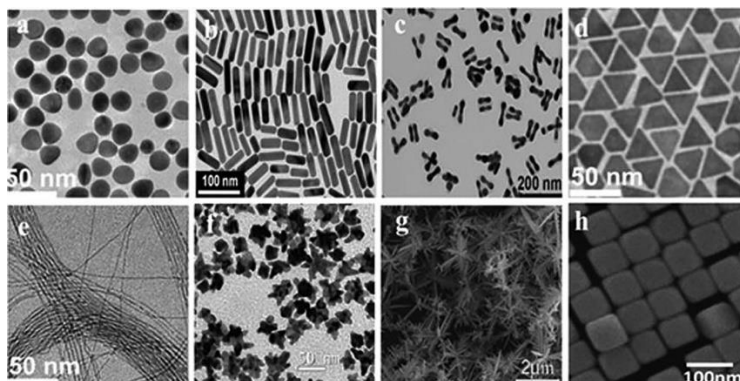


Рис. 1.11 – Зображення наночастинок золота конденсацією з газу, зняте електронно-трансмисійною мікроскопією: *a)* квазісфери; *b)* нанострижні; *c)* наногантелі; *d)* трикутні нанопризми; *e)* ультратонкі нанодропти; *f)* нанозірки; *g* та *h)* нанокуби [52]

В основу хімічних методи синтезу покладено відновлення позитивно заряджених частинок до стану заряду 0. Зокрема, золото, переважно, відновлюють з Au^+ та Au^{3+} до Au^0 , а срібло з Ag^+ до Ag^0 .

Найпершим та основним методом для хімічного синтезу наночастинок є метод Туркевича (Туркевича-Френса) ідея полягає в використанні розчину HAuCl_4 та відновлення наночастинок золота з нього використовуючи різні відновники, зокрема 1% розчин цитрату натрію та 1% розчин лимонної кислоти, а також були розглянуті, на той час, більш відомі варіанти відновників, такі як розчин Бредіга, розчин щавелевої кислоти, розчин Фарадея тощо. Синтез відбувається шляхом кип'ятіння розчину гідрохлорату золота до $100\text{ }^\circ\text{C}$ з подальшим додаванням до нього 1% розчину цитрату натрію. Через декілька секунд з'являється блакитне забарвлення, що поступово темнішає і змінює свій колір на темно-винно-червоний (що означає утворення сферичних наночастинок золота). Такий метод є відтворюваним та дозволяє отримувати наночастинки золота від 10 до 50 нм трикутної та сферичної форм. Аналогічно до наночастинок золота, за схожим принципом, з розчину нітрату срібло можна отримати наночастинки срібла [53, 54].

Інший і більш вживаний метод – метод Бурста-Сіффіна. Його принцип полягає в стабілізації іонів срібла чи золота алкантіолом з подальшим відновленням атомів золота чи срібла та їх нарощуванням до наночастинок. Для цього, до розчину HAuCl_4 додають толуол і «витягують» AuCl_4^- з водної фази в органічну, використовуючи тетраоктиламоній бромід в якості реагенту міжфазного перенесення. Після цього, в присутності алкантіолу (наприклад, додекантіолу) відновлюють Au^{3+} до Au^0 повільно додаючи борогідрид натрію (NaBH_4) до органічної фази при інтенсивному перемішуванні. Під час цього, органічна фаза змінює свій колір від помаранчевого до темно-коричневого за кілька секунд. Суміш перемішують ще 3 години, відокремлюють органічну фазу та упарюють, після чого промивають етанолом для видалення залишків тіолу після чого суміш витримують декілька годин при температурі близько $-18\text{ }^\circ\text{C}$ та відфільтровують отримуючи наночастинки золота розміром

1...3 нм. В залежності від співвідношення тіолу до розчину HAuCl_4 можна контролювати розміри наночастинок і отримати наночастинок з більш контрольованими розмірами. Аналогічно до золота, можна отримати і наночастинок срібла [55-57].

Хоч метод Бурста-Сіффіна є дуже гарним з точки зору отримання наночастинок контрольованого розміру, але він має один суттєвий недолік – використання тіолу. Саме це підбивало дослідників до пошуку методів заміни тіолу на інші, більш безпечні альтернативи. Саме тому, *Martin* та ін. у 2010 році розробили підхід, що використовує концепцію Бурста-Сіффіна до синтезу, але замінює тіол на HCl і NaOH в якості стабілізаторів. Для цього, до водного розчину HAuCl_4 додавали HCl в молярному співвідношенні 1:1, а водний розчин борогідриду натрію додавали NaOH в молярному співвідношенні 1:1. Після чого до розчину $\text{HAuCl}_4/\text{HCl}$ повільно додавали розчин $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ при перемішуванні та подальшим нагріванням до температури кипіння води. Розчин, при додаванні борогідриду одразу змінює з світло-жовтого на насичений помаранчевий з подальшим переходом до червоного. Отримані наночастинок були розміром від 3,2 до 5,2 нм і розмір залежав від кількості доданого борогідриду (чим більше борогідриду – тим більше розмір). Для очистки від побічних продуктів синтезу, до водного розчину додавали ацетон і перемішавши 1 секунду, одразу додавали гексан і інтенсивно струшували. В результаті в водно-ацетоновій фазі лишались всі пост-синтезійні продукти і фаза знебарвлювалася, а гексан забарвлювався в темно-червоний колір. Отримані наночастинок стабільно диспергувались в гексані довше 2 місяців [58].

Основною проблемою хімічних методів синтезу є використання токсичних хімічних речовин під час синтезу, що унеможливають вільне використання цих наночастинок в наномедицині. Через це, останніми десятиріччями все сильніше набуває популярності зелений синтез наночастинок завдяки бактеріям, відходам після переробки сільськогосподарських культур тощо. [51, 59, 60].

У випадку використання бактерій чи грибів, для отримання наночастинок використовуються ферменти, що продукуються ними і здатні відновлювати солі металів до наночастинок. Наприклад, *Beveridge* та ін. вперше синтезували наночастинки золота, використовуючи ензим бактерій *Bacillus Subtilis*, що поклало старт в дослідженні можливості використання бактерій для синтезу наночастинок. Метод передбачає виділення бактерій та зрощування їх у бульйоні протягом 24 годин, збиранні біомаси шляхом центрифугування з подальшим промиванням у фосфатному буфері та ультразвуком для руйнування клітинної стінки та вивільнення ферменту у водний розчин. Після повторного центрифугування отримують розчин, що змішують з HAuCl_4 і перемішують на низьких обертах при $30\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 72 годин. В результаті отримують наночастинки золота від 5 до 20 нм. Наразі найбільше уваги приділяється морським бактеріям штаму *Marinobacter algicola*, що були виділені з морських вод у Індійському секторі Південного океану [52, 61].

Гриби є недорогим та масштабованим варіантом для синтезу наночастинок, завдяки позаклітинним та внутрішньоклітинним ферментам. Головна перевага над мікроорганізмами, полягає саме в позаклітинних ферментах, що значно спрощує синтез. Найбільшу увагу дослідників привертає *Penicillium citrinum* (гриб, що живе на деяких видах морських водорослей) та *Macrophomina phaseolina* оскільки їх ферменти є дуже активними і, відповідно, це і створює економічну вигоду, оскільки для синтезу наночастинок необхідно менше ферменту. Загальний підхід при синтезі наночастинок полягає у вирощуванні грибів протягом 21 дня за кімнатної температури у картопляно-декстрозному бульйоні для утворення міцелію, після цього біомасу фільтрують та промивають дистильованою водою і інкубують в дистильованій воді протягом 48 годин, після чого до грибкової суспензії додають розчин AgNO_3 , або HAuCl_4 і спостерігається зміна кольору, що свідчить про початкову стадію синтезу. Наночастинки відфільтровують та промивають дистильованою водою [52, 62].

Також, для зеленого синтезу наночастинок використовують рослинні екстракти, що містять у своєму складі велику кількість речовин, що якраз і можуть відновити Ag^+ до Ag^0 та Au^+ і Au^{3+} до Au^0 , зокрема: поліфеноли, похідні терпену, сахариди, алкалоїди тощо. Групи $-\text{OH}$ і $-\text{COOH}$ цих речовин кислотні за своєю природою тому вони дають H^+ , а самі набувають негативного заряду. В результаті, негативні функціональні групи (O^- у фенолах та COO^- у кислотах) утворюють електростатичний зв'язок з Ag^+ , Au^+ , Au^{3+} і Через це відбувається їх відновлення. У випадку наночастинок срібла, NO_3^- приймає H^+ і утворює HNO_3 , а оскільки HNO_3 є розчинною у воді, вона залишається у водній фазі, при цьому Ag виживає у вільному металевому стані (Ag^0), утворюючи наночастинки срібла [59, 60].

Основними перевагами такого підходу є екологічність, дешевизна та нетоксичність. До того ж, необхідного результату можна досягти екстрактами абсолютно різних рослин, або ж екстрактами різних частин однієї і тієї ж рослини. Перевагою зеленого методу одержання наночастинок також є отримання наночастинок подеколи меншого розміру, ніж при хімічному методі. Наприклад при хімічному синтезі, зокрема методом Туркевича, нерідко розміри частинок досягають, а іноді й перевищують розмір в 100 нм, що вже виходить за рамки поняття «наночастинка». В зеленому ж синтезі, оскільки речовини в екстрактах виступають як купоральні агенти, розміри наночастинок срібла переважно коливаються від 5 до 80 нм [51, 60].

В більшості випадків, для отримання рослинних екстрактів, в якості розчинника використовують воду, або етанол, рідше – метанол та інші спирти. Використання цих розчинників є відносно простим та дешевим, проте, у випадку розчинення поліфенолів, похідних терпену та інших речовин, не завжди є достатньо ефективним. Проте, для низькотемпературних евтектичних розчинників це є більш простою задачею. Зокрема, НЕР, за рахунок утворення водневих зв'язків з групами $-\text{OH}$ і $-\text{COOH}$ практично «витягує» речовини з рослинної сировини, через що НЕР є недорогою,

екологічною, і, при цьому, набагато більш ефективною альтернативою відомим екстрагентам [40, 60].

Зокрема, *Ві* та ін. використовували ряд НЕР на основі холін хлориду для екстракції флавоноїдів з листя, а саме мирицетин і аментофлавон, що є відомими природними антиоксидантами. Одним з найбільш ефективних для екстракції виявився НЕР холін хлорид / 1,4-бутандіол (1:5) з 30% вмістом води. Такий розчинник виявився ефективнішим за метанол та етанол, при цьому трохи дешевшим за метанол та значно дешевшим за етанол і набагато більш екологічним. Сам же мирицетин, окрім того, що сам є природнім антибактеріальним агентом, згідно з дослідженням *Li* та ін. є недорогим та нетоксичним флавоноїдом для використання в якості медіатора при синтезі наночастинок срібла. Отримані, за допомогою мирицетину наночастинок були розміром від 20 до 50 нм і сам мирицетин показав себе як гарний заупорювальний агент [63, 64].

Окрім речовин, що можна екстрагувати з рослинної сировини, гарним заупорювальним агентом часто виступає і сам НЕР. Зокрема, в дослідженні *Vorobyova V. I.* було використано системи НЕР молочна кислота / пролін (2:1) і молочна кислота / бетаїн (2:1) для екстракції поліфенолів та флавоноїдів з виноградних вичавків. Евтектичні розчинники виявилися значно більш ефективними за воду для екстракції антоціанів та інших сполук. Отримані екстракти були використані для синтезу наночастинок срібла. Зелений метод отримання наночастинок срібла, використовуючи водний екстракт, хоч і дав змогу отримати достатньо малі наночастинок, проте деякі з них перевищували значення в 100 нм (Рис. 1.12), що вже виходить за рамки терміну «наночастинок», що не відбувалося при синтезі за допомогою екстрактів із вичавків завдяки НЕР. Отримані цим шляхом наночастинок мало сферичну форму з розмірами від 10 до 20 нм, що вказує на те, що НЕР є гарним стабілізуючим агентом [65].

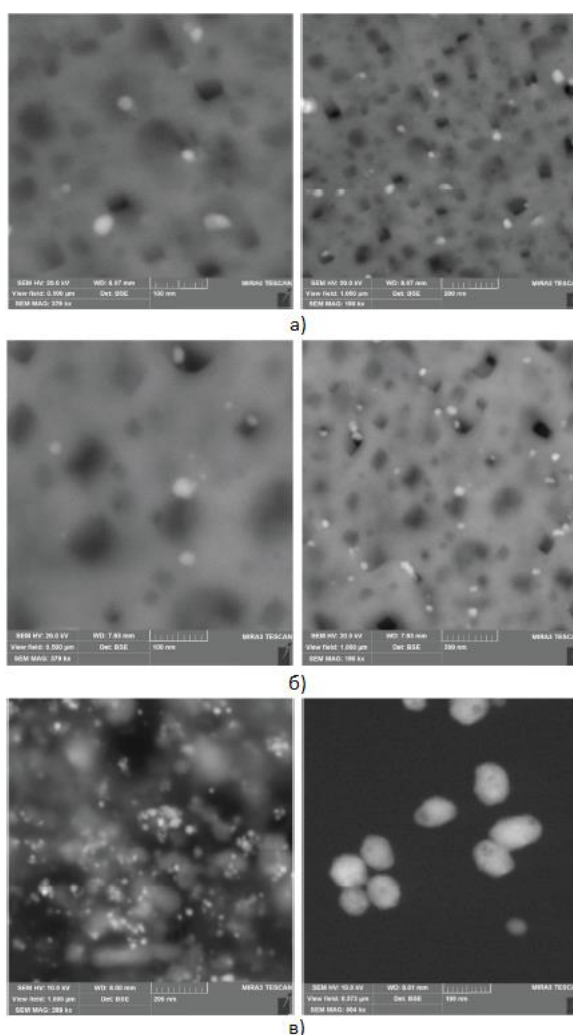


Рис. 1.12 – Зображення наночастинок срібла зняті на скануючий електронний мікроскоп отримані за допомогою екстракту з виноградних вичавків де в якості розчинника: а) НЕР молочна кислота / пролін; б) НЕР молочна кислота / бетаїн; в) вода [65]

1.4 Композитні полімерні матеріали із вмістом наночастинок металів

Важливий напрямок останніх років це розробка нових методів лікування ран. Загоєння ран це не лише локальна проблема, оскільки багато хронічних захворювань можуть перешкоджати цьому процесу. Зокрема, в огляді від *O'Meara* та ін. відзначаються такі фактори, як: цукровий діабет, ожиріння, деякі типи дерматиту та інші. Такі фактори підвищують ризик занесення

бактерій до рани і, відповідно, запальних процесів. Окрім факторів, що перешкоджають ефективному загоєнню зі сторони людини, також є і інші фактори, зокрема антибіотикорезистентні штами бактерій. Оскільки вони не чутливі до більшості антибіотиків, для їх усунення використовують альтернативи, зокрема, у вигляді наночастинок металів, оскільки вони здатні діяти як на грам-негативні, так і на грам-позитивні бактерії, а також на деякі віруси та грибки [66, 67].

Для наночастинок золота та срібла, лікування ран різних ділянок тіла є одним з ключових напрямків використання. Наночастинки, завдяки антибактеріальним властивостям, перешкоджають запальним процесам в ураженій ділянці тіла та, тим самим, пришвидшують регенерацію тканин. Проте, для цього, необхідно доставити ці наночастинки до тканини. Найбільш простий метод є пов'язки, на які нанесені нанокристалічна структура, що показує непогану ефективність проти бактерій, проте надмірна кількість наночастинок, зокрема срібла, що, переважно, і використовуються в таких пов'язках, може бути токсичною для людини. Тому, для загоєння ран наразі набувають популярності методи адресної доставки ліків.

Один з методів є додавання в креми та мазі, з можливим попереднім інкапсулюванням наночастинок металів в ліпосоми. Такий метод дозволяє використовувати менші кількості наночастинок і отримувати такий же ефект, проте має й недоліки в якості медичного застосування, оскільки не має, як ті ж пов'язки, здатності надовго затримуватись на зоні ураження. Через це, такий принцип є більш вживаним у лікувальній косметичі [67, 68].

Альтернативний підхід, що дозволяє отримувати тривале вивільнення наночастинок є створення гелю з їх вмістом, зокрема, гідрогелю. Гідрогелі широко використовуються для адресної доставки ліків починаючи з 1976 року і дуже непогано себе рекомендували, оскільки їх матриця здатна пролонгувати дію швидкодіючих препаратів шляхом поступового їх вивільнення. Зокрема, *Manconi* та ін. завантажили в гідрогель на основі желатину речовину байкалін, флавоноїд, що міститься в коренях *Scutellaria baicalensis*, лікарської рослини,

що використовується для лікування різних запальних захворювань. Гідрогель готували шляхом обробки ультразвуком або автоклавуванням, для «обгортання» молекул діючої речовини з подальшим їх об'єднанням в єдину структуру. Отриманий гідрогель мав високу біосумісність, а також чудову антизапальну дію тим самим прискорюючи відновлення шкіри [69, 70].

Іноді, для пролонгування дії, недостатньо просто завантажити речовину в матрикс гідрогелю для пролонгування дії препарату, зокрема, *Thara* та ін. досліджували різні методи пролонгування дії ванкоміцину, сильного антибіотику, що відноситься до групи глікопептидів та застосовується для лікування інфекцій, викликаних грам-позитивними бактеріями. Сам по собі, він є достатньо швидкодієвим, тому звичайне завантаження ванкоміцину в матрикс не дає необхідного результату для боротьби з бактеріями, що інфікували рану, дослідники спробували завантажити ванкоміцин в ліпосоми, також відомий підхід для пролонгування дії препарату, проте це не дало необхідного ефекту, тоді дослідники використали колагеноміметичні пептиди, які, як тоненькі «ниточки» утримували ліпосоми з ванкоміцином в матриксі. Такий комплексний підхід дозволив ефективно діяти проти метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) більш ніж 48 годин (Рис 1.13), порівняно з більш простими підходами, що діяли менше 48 годин [71].

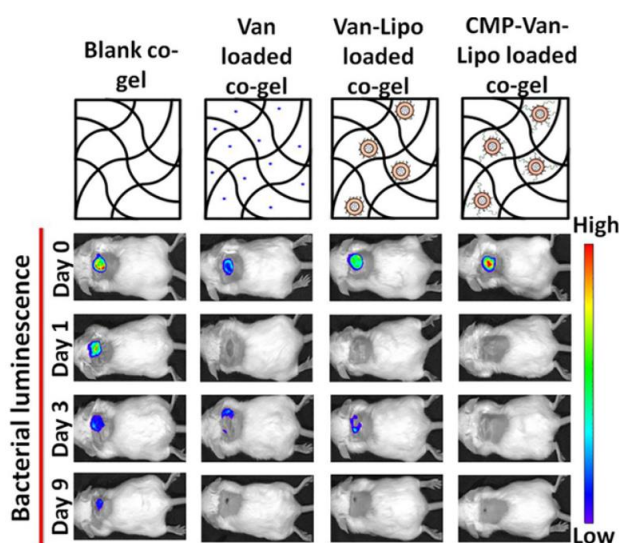


Рис. 1.13 – Антибактеріальна дія гідрогелю при різних сценаріях завантаження антибіотику в матрикс [71]

Звичайно, аналогічно до лікарських препаратів, матрикс гідрогелю можна наповнити і наночастинками. Наприклад, *Masood* та ін. наповнили гідрогель на основі цитозану та поліетиленгліколю (5:1) наночастинками срібла, для лікування серйозних ран, що погано загоюються, наприклад, у зв'язку з діабетом 2 типу. Для виготовлення, розчин нітрату срібла відновили розчином преполімеру хітозан-поліетиленгліколь до наночастинок, після чого ініціювали полімеризацію за допомогою глутарового альдегіду. Отриманий гідрогель був протестований на кроликах та показав високу ефективність в ранозагоєнні порівняно з звичайним нанесенням наночастинок на рану чи контрольною групою [72].

Окрім звичайних поранень, гідрогелі з наночастинками також використовуються для лікування сильних опіків, зокрема *Martínez-Higuera* та ін. запропонували складний та комплексний гідрогель з наночастинками срібла для лікування опіків другого ступеню. Наночастинки були синтезовані шляхом відновлення розчину нітрату срібла екстрактом кори *Mimosa tenuiflora*, рослини, що проростає переважно в Мексиці, Колумбії та Бразилії. Екстракт отримували сумішшю етанолу та дистильованої води (7:3), після чого фільтрували, випарювали та ліофілізували. Для синтезу наночастинок у колбу додавали розчин AgNO_3 (0,1 M), попередньо розчинений у воді екстракт та дистильовану воду і перемішували суміш годину за кімнатної температури, наночастинки центрифугували та ресуспендували у воді. Гель виготовляли використовуючи як базові сполуки гліцерин, карбопол-940 та диметилсульфоксид (ДМСО), а також для ініціації був використаний триетаноламін. Спочатку були змішані 2,75 г гліцерину, 0,825 г карбополу-940 та 1,2 г ДМСО. Суміш змішували, додавали попередньо синтезовані наночастинки і доводили до 110 г дистильованою водою. Після перемішування суміші 12 годин при 700 об/хв, по краплинах додавали 1,2 г триетаноламіну при інтенсивному перемішуванні. Отриманий гель показав

високу ефективність в загоєнні опіку порівняно з контрольною групою і практично повністю вилікував опік за 14 днів [73].

Деякі дослідження розширюють спектр звичного використання гелів з наночастинками металів. Дослідження *Chen* та ін. було направлено саме на це, автори шукали ідеальну підкладку для підсиленої поверхнею Раманівської спектроскопії, в якому відбувається адсорбція на шорсткій поверхні металу, або ж, як в цьому випадку, наноструктурах. Автори агрегували наночастинки срібла в структурі на основі вуглецю та наповнили цим матрикс гідрогелю на основі полівінілового спирту, в результаті отриманий гель показує високу чутливість та довгострокову стабільність (понад 96,4 % активності після 14 тижнів зберігання) і при цьому стабільність до дії різних середовищ, таких як вода, етанол, ацетон, ацетонітрил [74].

Наночастинки, як правило, занадто великі, що проникнути через роговий шар неушкоджених ділянок шкіри, при цьому, для біодіагностики чи лікування певних хвороб, зокрема ракових пухлин, необхідні неінвазивні методи доставки наночастинок. На допомогу для цього можуть прийти гелеві сполуки з вмістом цих наночастинок, зокрема *Dhal* та ін. запропонували використати переваги олеогелю в можливості проводити електричний струм та певну «спорідненість» зі шкірою для трансдермальної доставки наночастинок золота та інших ліків, що погано долають роговий шар, шляхом іонофорезу. Для синтезу наночастинок змішали HAuCl_4 та HCl (30 і 70 мг відповідно) та додали 1,5 мл олейламіну при перемішуванні, після чого температуру поступово підіймали до 210°C для формування наночастинок. Після охолодження додавали етанол та центрифугували і повторювали процедуру декілька разів. Для формування олеогелю з наночастинками використовували соєву олію та стеаринову кислоту, суміш нагрівали до 70°C , додавали наночастинки при перемішуванні та давали охолонути для формування олеогелю. В якості шкіри був використаний шматок свинячого вуха та після іонофорезу протягом години (Рис. 1.14), наночастинки проникли

через тканину рогового шару та практично через всю шкіру, при цьому пасивним шляхом подібного ефекту не спостерігалось [75].

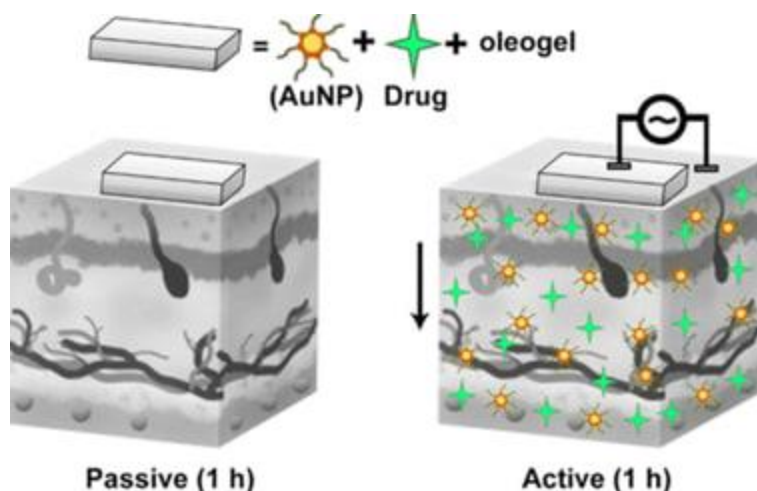


Рис. 1.14 – Схема проникнення наночастинок золота та ліків при пасивному та активному (іонофорезі) методу трансдермального перенесення [75]

Проте олеогелі застосовуються і більш звично, наприклад для лікування шкірних інфекцій та запобігання потраплянню бактерій до уражених ділянок тіла. *Ambroggi* та ін. запропонували олеогель з наночастинками срібла, що був стабілізований випаленим кремнеземом. Наночастинки були синтезовані додаючи до розчину нітрату срібла, в якості розчинника, етанолу та при перемішуванні – випалений кремнезем, після 24 годин реакції отримані частинки кремнезем-срібло висушили при 37 °C та зберігали в темному та закритому середовищі з P_2O_5 в якості абсорбенту вологи. Для отримання олеогелю, отримані частинки змішували з рідким парафіном до отримання гомогенної рідини, та для порівняння синтезували контроль більш простими шляхами. Отриманий олеогель показав певну стійкість до води та під її дією вивільняв лише близько 59 % срібла, у порівнянні з 77 % контролю, а також показав непогані антибактеріальні властивості як проти грам-позитивних, так і проти грам-негативних бактерій [76].

Проте, звичайно, у гідрогелів та олеогелів є певні недоліки, зокрема гідрогелі мають низьку еластичність, і, хоч це і намагаються вирішити додаванням речовин, що підвищують гнучкість та еластичність, наприклад,

хітозан чи лігнін, але це все одно не надає необхідного ефекту. Олеогелі ж, як правило, не відрізняються стійкістю до оточуючого середовища і тому їх спектр застосування достатньо обмежений. Для вирішення цього, останніми роками все більше набуває популярності використання іоно- та евтектогелів. Зокрема, *Ortega-Córdova* та ін. виготовили евтектогель на основі желатину та системи НЕР холін хлорид / сечовина (1:2) з наночастинками золота надмалих розмірів (менше 2 нм), використовуючи полівінілпіролідон (ПВП) в якості стабілізуючого агенту. НЕР виготовили змішуванням речовин та нагріванням до 80 °C та перемішуванням суміші до гомогенної рідини. Для синтезу наночастинок розчинили $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в НЕР при 80 °C та до 10 мл суміші додали 0,125 ПВП при перемішуванні. Після отримання гомогенної суміші, температуру знижували до 60 °C та додавали 10 мл L-аскорбінової кислоти розчиненої в НЕР та перемішували 24 години. Після синтезу наночастинок до колоїдної системи додавали желатин до досягнення 22 % маси желатину в майбутньому гелі, нагрівали до 75 °C та перемішували 1 годину, після чого охолоджували 24 години при 4 °C (Рис. 1.15). Отриманий гель мав виняткову стабільність та гарну гнучкість, що дозволяє використовувати його для різних напрямків [69, 77].

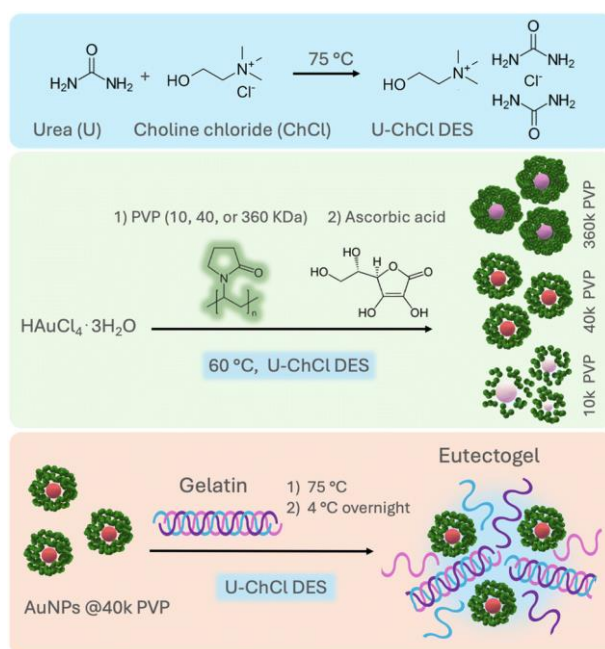


Рис. 1.15 – Загальна схема синтезу евтектогелю на основі желатину та НЕР холін хлорид / сечовина з наночастинками золота стабілізованими ПВП [77]

Висновки до розділу

Евтектичні розчинники є достатньо універсальними для застосування в різних сферах, а такі характеристики як нетоксичність, негорючість, низька летючість, біорозкладність і висока хімічна стабільність якраз і роблять їх такими привабливими для дослідників. Значна кількість евтектичних розчинників активно застосовується в різних галузях науки та виробництва, а велике різномаяття дозволяє підібрати необхідні властивості змішуванням різних компонентів НЕР.

Застосування НЕР в якості медіатора при синтезі наночастинок є дуже перспективним напрямом, оскільки кожного року попит на зелені методи синтезу наночастинок зростає, бо раніше використовувані фізичні та хімічні методи є невідходящими для використання наночастинок в наномедицині. НЕР, за рахунок утворення водневих зв'язків здатні розчиняти сполуки, що використовуються для відновлення наночастинок з розчинів AgNO_3 та HAuCl_4 . При цьому, окрім звичайного розчинення речовин для синтезу, окремі дослідження показують ефективність НЕР і в якості стабілізуючого агента, що попереджає нарощування наночастинок до розмірів, що перевищують 100 нм.

Використання гелевих матеріалів для лікування ран є важливою частиною сучасної медицини, але використання простих гідрогелів для цих цілей ускладнене через погану гнучкість та еластичність, низьку стабільність тощо, при цьому, використання евтектогелевих матеріалів здатне подолати цей бар'єр, при цьому пропонуючи екологічність, біорозкладність, електропровідність та здатність до «самовідновлення».

Поєднавши евтектогелі з можливістю використання евтектичних рідин для синтезу наночастинок ми отримуємо екологічний, безпечний та новітній підхід для ефективного лікування поранень, шкірних інфекцій тощо.

2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Вихідні матеріали для синтезу НЕР та евтектогеля

Холін хлорид (98 %, CAS: 67-48-1) – Безбарвні кристали, розчинність у воді – понад 650 г/л, температура плавлення – 302 °С. Було отримано від *Sigma Aldrich*.

Ксилітол (99 %, CAS: 87-99-0) – Безбарвні кристали, розчинність у воді – 642 г/л, температура плавлення – 92 °С. Було отримано від *Sigma Aldrich*.

Полівініловий спирт (99 %, CAS: 9002-89-5) – Безбарвний порошок, густина - 1,19...1,31 г/см³, температура плавлення – 250 °С. Було отримано від *Sigma Aldrich*.

2.2 Теоретична оцінка реакційної здатності сполук класу поліолі для успішного синтезу НЕР типу Холін-хлорид-Поліолі

Оцінку реакційної здатності проведена в програмному середовищі Huger Chem 8.0. Оптимізацію проводили напівемпіричним методом разом з розширеним методом PM3. Використовувались для цього силові поля типу MM+ (на основі MM2). Реакційну здатність сполук оцінювали за електронними характеристиками досліджуваних структур: енергіями E_{HOMO} та E_{LUMO} та розрахованими на їх основі показниками реакційної здатності.

Хімічна енергія на моль речовини називається хімічним потенціалом (μ), що, у відповідності до статті *Parr* та *Pearson* є залежним від спорідненості до електрона (A) та іонного потенціалу (I) [78]:

$$\mu = \frac{-(I + A)}{2}$$

Електронегативність (χ) є протилежною до хімічного потенціалу (μ):

$$\chi = -\mu = \frac{I + A}{2}$$

$$I = -E_{HOMO}$$

$$A = -E_{LUMO}$$

$$\chi = -\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}$$

Жорсткість (η) вказує на молекулярну стабільність, або ж «спротив» молекули до деформації та змін, хімічна м'якість (σ) є зворотною до жорсткості величиною:

$$\eta = \frac{I - A}{2} = \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2}$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta}$$

Індекс електрофільності (ω) кількісно визначає електрофільну природу молекули, тобто вимірює кількість енергії, що втрачається в результаті найбільшого перенесення електронів між донором та акцептором, нуклеофільність (ε) є зворотною величиною до електрофільності:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{(-\chi)^2}{2\eta}$$

$$\varepsilon = \frac{1}{\omega}$$

2.3 Синтез низькотемпературного евтектичного розчинника (НЕР)

НЕР було синтезовано методом нагрівання, без додавання води. Для цього, компоненти НЕР, а саме холін хлорид та ксилітол (в молярному співвідношенні 1:2) були зважено та поміщено в колбу (50 мл). Після чого, колбу поміщено на водяну баню та доведено температуру до 85 °C та піддає процесу нагрівання до повного розчинення компонентів. В результаті отримано прозору, в'язку, практично безбарвну рідину.

2.4 Електропровідність НЕР

Електропровідність є ключовою характеристикою НЕР. Для оцінки електропровідності розчину був використаний метод електрохімічного імпедансу. Для цього два платинових електроди площею 1 см^2 було розміщено на відстані 1 см один від одного та поміщено в скляний стакан об'ємом 40 см^3 , в якому поміщено 20 см^3 досліджуваної рідини. Електричний сигнал (1...100 кГц) між електродами було подано завдяки *Versa STAT 3 Potentiostat Galvanostat* (AMETEK Scientific Instruments, США).

2.5 Синтез евтектогеля

Для синтезу евтектогеля в колбу було поміщено 100 г дистильованої води, колбу поміщено на водяну баню ($90\text{ }^{\circ}\text{C}$) та ввімкнені обороти мішалки (200 об/хв), після чого в колбу поступово додано 20 г полівінілового спирту (ПВС) спостерігаючи підвищення в'язкості розчину. Окремо, через шприц, було відмірено 1 г НЕР (холін хлорид / ксилітол) та поступово, по краплинам, додано до розчину. Перемішування тривало ще 2 години, за час якого поступово збільшували оберти. Отриману в'язку рідину поставлено під вакуум для видалення бульбашок повітря (що захопились в процесі перемішування), відлито у форму та поміщено на охолодження при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години. В результаті отримано еластичний, достатньо твердий, прозорий гель.

2.6 Вивчення термічної стабільності НЕР та полімерних матеріалів

Термічну стабільність оцінено на дериватографі Q-1500D (MOM, Угорщина), що обладнаний комп'ютерною системою реєстрації вимірювань

(Рис. 2.1). Зразки досліджуваного матеріалу були нагріті в керамічному тиглі з найбільш оптимальною швидкістю - $10\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$, при атмосфері гелію та використовуючи в якості речовини порівняння оксид алюмінію. Вихідні параметри: маса – 92...98 мг, чутливість – 100 мг, швидкість нагрівання – $10\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$, ТГ – 500, ДТГ – 500, ДТА – 250. Тиглі, в які було поміщено зразки, було накрито кварцовим склом та подано гелій, аби створити інертне середовище. Зразки були продуті гелієм за кімнатної температури протягом 30 хв. Після цього, температуру поступово ($10\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$) підвищено до $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$, при цьому швидкість подачі газу була на рівні $100\text{ см}^3/\text{хв}$. У результаті отримано криві термогравіметричного аналізу (ТГА), а саме залежність маси зразків від температури. Для інтерпретації результатів ТГА була взята диференційна термогравіметричної кривої (ДТГ), що вказує на точку в часі та температурі, при якій зміна маси була найбільш швидка. У синхронному аналізі зміна маси зразка вимірювалася як функція температури в атмосфері гелію.

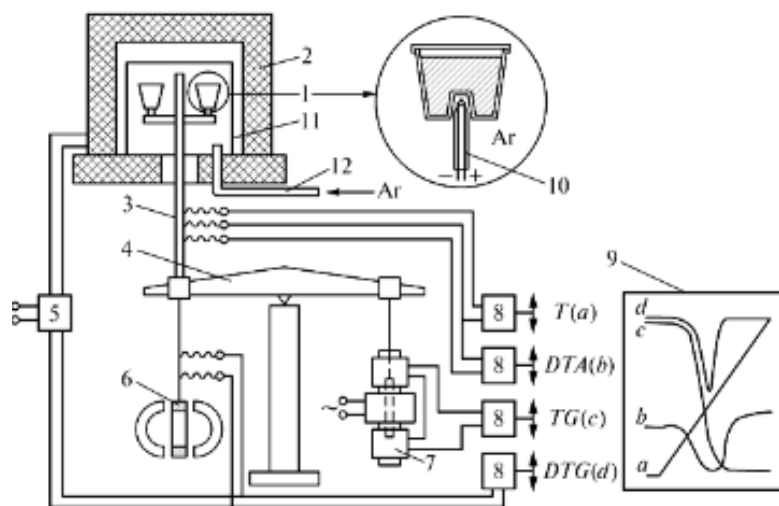


Рис. 2.1 – Принципова схема дериватографа Q-1500D: 1) тигель зі зразком; 2) плита; 3) керамічна трубка; 4) терези; 5) програматор швидкості нагріву; 6) датчик швидкості зміни маси; 7) датчик зміни маси; 8) підсилювачі вихідного сигналу; 9) дериватограма; 10) термопара, що реєструє температуру зразка; 11) захисне скло; 12) підвід інертного газу; а) температурна зміна стандарту; б) запис диференційного аналізу; с) зміна маси від температури; д) різниця мас від температури [79]

2.7 ІЧ-спектральний аналіз НЕР

ІЧ-спектральний аналіз (Рис. 2.2) було проведено для НЕР (холін хлорид / ксилітол). На ІЧ-спектр значно впливають міжмолекулярні взаємодії, зокрема водневі зв'язки, що утворюють під час синтезу НЕР. Це було використано для ідентифікації успішного синтезу НЕР та отримання кращого розуміння його структури.

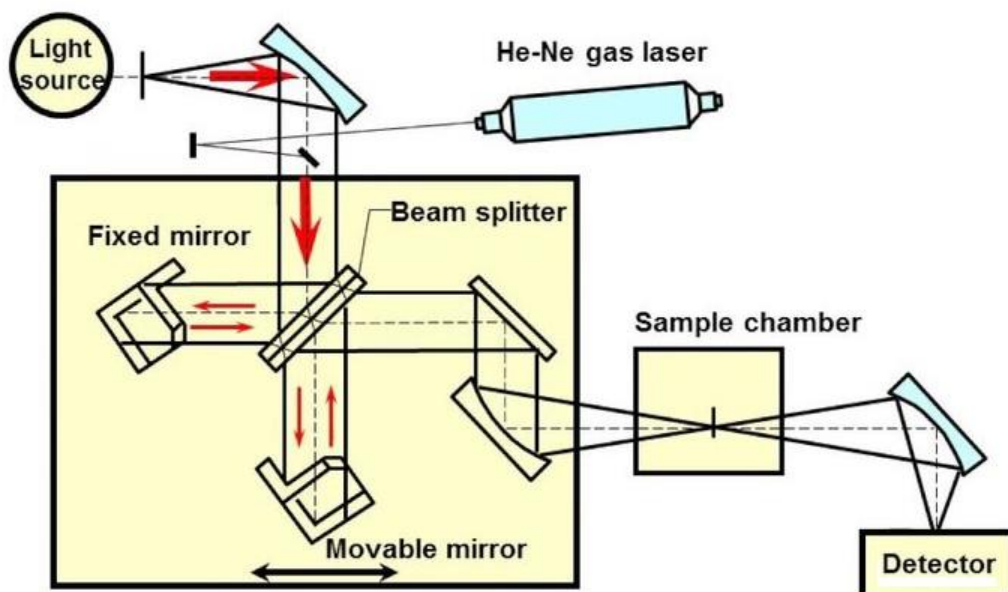


Рис. 2.2 – Схематичне зображення принципу роботи
ІЧ-спектрофотометра [80]

2.8 ЯМР-аналіз НЕР

НЕР було розчинено в дейтерованому розчиннику (дейтерований диметилсульфоксид). Експеримент ^1H ЯМР було проведено з використанням відповідного ЯМР-спектрометра, який зазвичай працює при 300-600 МГц для протонного ЯМР. Спектр був записаний за допомогою 120 сканувань і 48 тисяч точок даних.

2.9 Синтез наночастинок із використанням НЕР

Для синтезу наночастинок золота та срібла використано розчини HAuCl_4 та AgNO_3 відповідно. Розчини-прекурсори (15 мл, 0,0625 ммоль/л) наночастинок було поміщено в колби, які поміщено на водяну баню ($50\text{ }^\circ\text{C}$) та були ввімкнені оберти мішалки. Після чого, до розчинів, поступово, по краплинам, було додано 5 мл НЕР (до НЕР, що доданий до AgNO_3 для осадження іонів Cl^- і розчини набували характерних кольорів (синьо-фіолетово-бордовий та сіро-бурий для HAuCl_4 та AgNO_3 відповідно). Перемішування продовжували протягом ще 30 хвилин і в результаті були отримані трохи в'язкі розчини відповідних кольорів. НЕР в процесі синтезу виступав і як стабілізуючий агент, і для попередження надмірного нарощування наночастинок.

2.10 УФ-спектральний аналіз нанодисперсій

УФ-спектральний аналіз було виконано на *UV-5800PC Spectrophotometer* (METASH, КНР) разом з програмним забезпеченням *Meta Spec Pro* для обробки отриманих даних. Вихідні дані: старт – 900 нм, кінець – 200 нм, інтервал – 2 нм.

2.11 Синтез композитних полімерних матеріалів

Для синтезу евтектогелю з наночастинками металів в колбу було поміщено 100 г дистильованої води, температуру доведено до позначки $90\text{ }^\circ\text{C}$ на водяній бані та ввімкнено повільне перемішування (близько 100 об/хв). Після цього, повільно та поступово було додано до колби 20 г полівінілового спирту. В цей час до колби повільно, через шприц, додавалася система НЕР-

наночастинки (20 % від загальної маси суміші) з поступовим збільшенням обертів мішалки. Після додавання компоненти перемішувались протягом 2 годин. Отримані дуже в'язкі, прозорі рідини з синьо-фіолетово-рожевим та сіро-бурым відтінком (з наночастинками золота та срібла відповідно) було відлито в форму та поміщено під вакуум для видалення повітряних бульбашок (що потрапили в процесі перемішування). Після чого зразки були охолоджені за температури -30°C протягом години. Отримано еластичні, відносно прозорі гелі з відтінками відповідних кольорів.

2.12 Оцінка стабільності композитних полімерних матеріалів в розчинах з різним значенням рН

Стабільність і набухання гелю при різних значеннях рН середовища було оцінено візуальним методом. Для цього, гель був розрізаний на малі шматки (менше 1 г), що були зважені та занурені в буферні розчини з різним значенням рН, від 3,56 до 9,18. Кожні 7 днів були зафіксовані зміни та після 14 днів з початку експерименту, зразки було вилучено з середовища, надлишок буферу видалено з поверхні зразків за допомогою паперових рушників та зразки зважені повторно. Розрахунок був проведений за наступною формулою:

$$\text{Набухання} = \frac{W_s - W_d}{W_d},$$

Де W_s – маса набряклого гелю, а W_d – маса гелю до експерименту.

3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Теоретичні дослідження реакційної здатності ряду сполук класу поліолів для формування НЕР

Проведено дослідження реакційної здатності молекул на основі квантово-хімічних розрахунків напівемпіричним методом. Отримані результати (Табл. 3.1) свідчать про те, що при взаємодії холін хлориду та ксилітолу, оскільки E_{LUMO} трохи менша у холін хлориду, ніж ксилітолу, акцептором водневого зв'язку буде виступати саме холін хлорид, а ксилітол – донором водневого зв'язку. Електронегативність (χ) є одним з основних параметрів, що вказує на здатність молекул до хімічної взаємодії, чим вище його значення тим більше молекула здатна приймати електрони. Молекули, що мають виражені нуклеофільні властивості мають нижчу електронегативність (χ) та електрофільний індекс (ω). Згідно з розрахунками (Табл. 3.2), трохи вищу електронегативність та електрофільний індекс має саме холін хлорид, тобто він, ймовірно, в системі буде виступати саме як акцептор водневого зв'язку. Проте, високі значення електронегативності та електрофільного індексу ксилітолу, вказують на ймовірне «конкурування» між молекулами.

Таблиця 3.1 – Енергетичні параметрів молекул, що є складовими НЕР

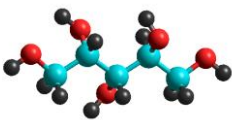
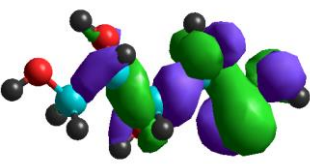
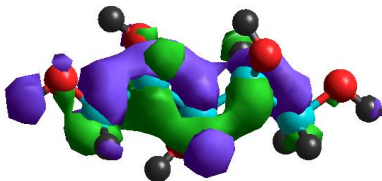
Сполука	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE
Холін хлорид	-9.8745	0.2489	10.123
Ксилітол	-9.4573	0.2765	9.733

Таблиця 3.2 – Індеси реакційної здатності молекул

Сполука	I	A	χ	η	σ	ω	ξ
Холін хлорид	9.8745	-0.2489	4.8128	5.0617	0.1975	2.2881	0.4371
Ксилітол	9.4573	-0.2765	4.5904	4.8669	0.2054	2.1648	0.4619

Тривимірний σ -профіль (Рис. 3.1) відображає окремі області молекули: область донорства водневого зв'язку, неполярну та акцепторну область. Оскільки при утворенні НЕР йде взаємодія між акцептором та донором водневих зв'язків, σ -профіль дає змогу зрозуміти як саме утворюються водневі зв'язки. Найбільш вірогідним є утворення водневих зв'язків між атомом кисню в гідроксильній групі холін хлориду (акцептор) та атомом водню гідрооксильної групи ксилітолу (донор) (Табл. 3.3). Проте, враховуючи великі значення електронегативності та електрофільного індексу ксилітолу, це може вказувати до можливих побічних формувань водневих зв'язків, в якому ксилітол буде виступати акцептором, а холін – донором. При цьому, σ -профіль дає змогу припустити, що вони можуть утворюватись між атомами гідрогену N-метильних груп холін хлориду та киснем гідроксильних груп ксилітолу.

Таблиця 3.3 – Оцінка енергетичних параметрів ксилітолу як донора водневого зв'язку для формування НЕР

Ксилітол		
		
Структура молекули	E _{HOMO}	E _{LUMO}

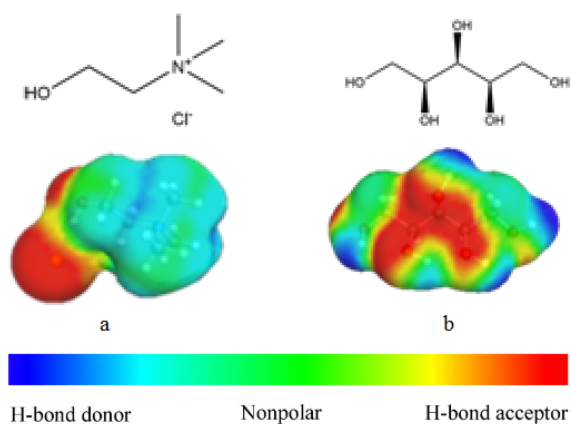


Рис. 3.1 – Тривимірний σ -профіль: а) холін хлориду; б) ксилітолу

3.2 Синтез та ідентифікація успішності синтезу НЕР холін-хлорид – ксилітол

Для ідентифікації успішності синтезу НЕР холін хлорид / ксилітол, був знятий ІЧ-спектр (Рис. 3.2).

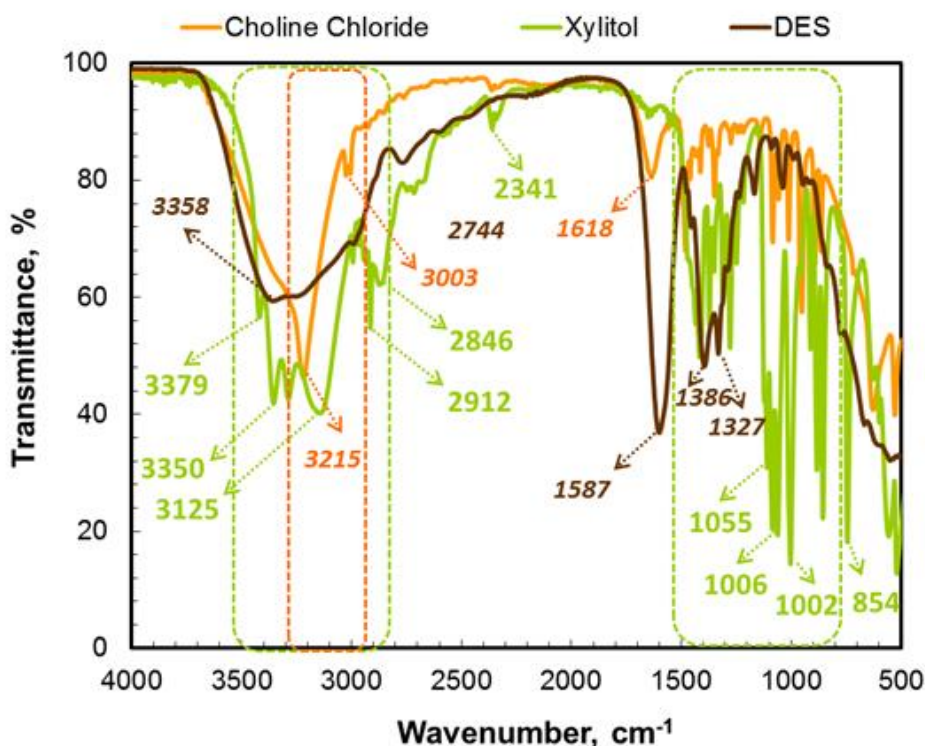


Рис. 3.2 – ІЧ-спектр НЕР (холін хлорид-ксилітол) та складових компонентів

ІЧ-спектр дає змогу визначити міжмолекулярні взаємодії, зокрема – водневі зв'язки. Ксилітол відноситься до групи поліолів, і, має характерний широкий сигнал в області $3000 \dots 3500 \text{ cm}^{-1}$, піки 2846 cm^{-1} та 2912 cm^{-1} вказують на валентні коливання С-Н, подвійні середні піки в області $1280 \dots 1470 \text{ cm}^{-1}$ та сильніші в області $1000 \dots 1220 \text{ cm}^{-1}$ вказують на коливання С-О-Н. Холін хлорид має характеристичний пік 3215 cm^{-1} , що вказує на четвертинний амоній, а також середньо-слабкий пік 1618 cm^{-1} вказує на структуру $(\text{C})_4\text{-N}^+$. НЕР має розширений пік в області $2800 \dots 3500 \text{ cm}^{-1}$, що вказує на утворення водневих зв'язків і, відповідно, успішність синтезу НЕР.

Для визначення також були використані ^1H ЯМР-аналіз (Рис 3.3). На спектрі ^1H ЯМР спостерігаються деякі типові зсуви для холін хлориду, зокрема метильні групи навколо нітрогену утворили сильну групу піків приблизно 3,2...3,3 частин на мільйон (*parts per million, ppm*), метиленова група $-\text{CH}_2-$ спостерігається як сигнал 3,62 *ppm*, і синглет на 4,12 *ppm* вказує на метиленову групу коло гідрооксильної групи ($-\text{CH}_2-\text{OH}$). Сигнали гідроксипротонів, що присутні в ксилітолі, зареєстровані як синглети при 3,30, 3,41 та 4,51 *ppm*. Зсуви та злиття на проміжку 3,3...3,52 *ppm* вказують на утворення водневих зв'язків між сполуками.

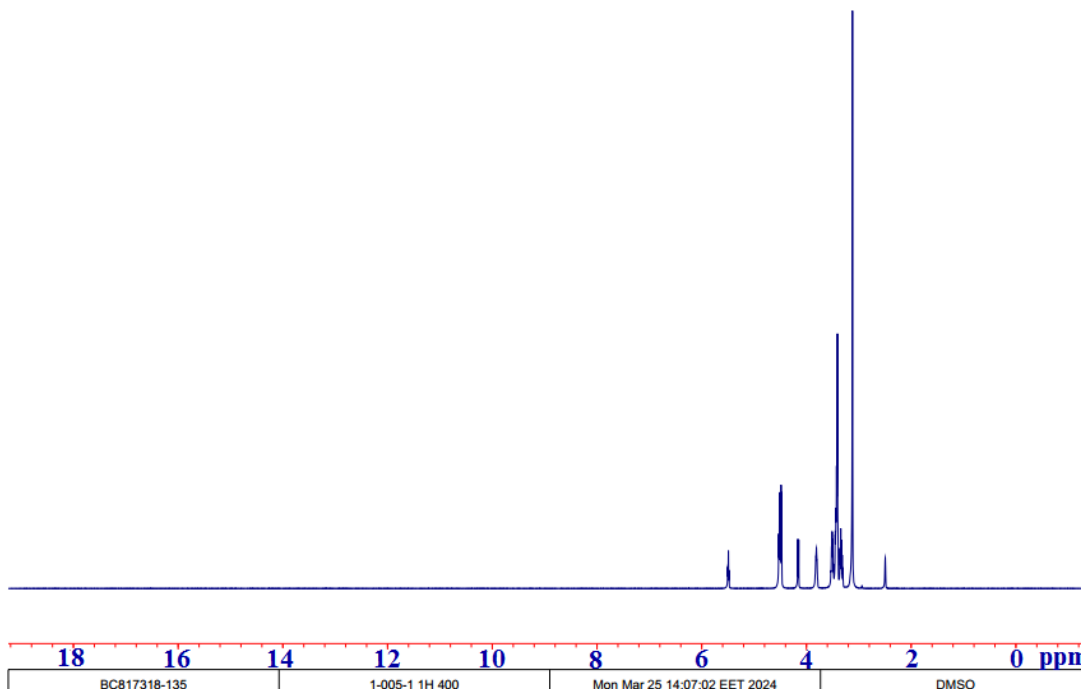


Рис. 3.3 – ^1H ЯМР-спектр НЕР холін хлорид-ксилітол

^{13}C ЯМР-спектр (Рис. 3.4) показав характерні для холіну піки, зокрема карбон метиленової групи як група піків близько 68 *ppm*, пік 58 *ppm* вказує на карбон біля гідроксигрупи в холін хлориді, а група на 54...55 *ppm* – атоми карбону N-метилових груп. Також видно характерні піки для ксилітолу, зокрема група близько 63 *ppm*, що вказує на карбони метиленових груп, та групи піків близько 71 та 73 *ppm*, що вказують на карбони в метинових (CH)

групах. Група піків близько 40 ppm вказує на карбони в розчиннику (диметилсульфоксиді).

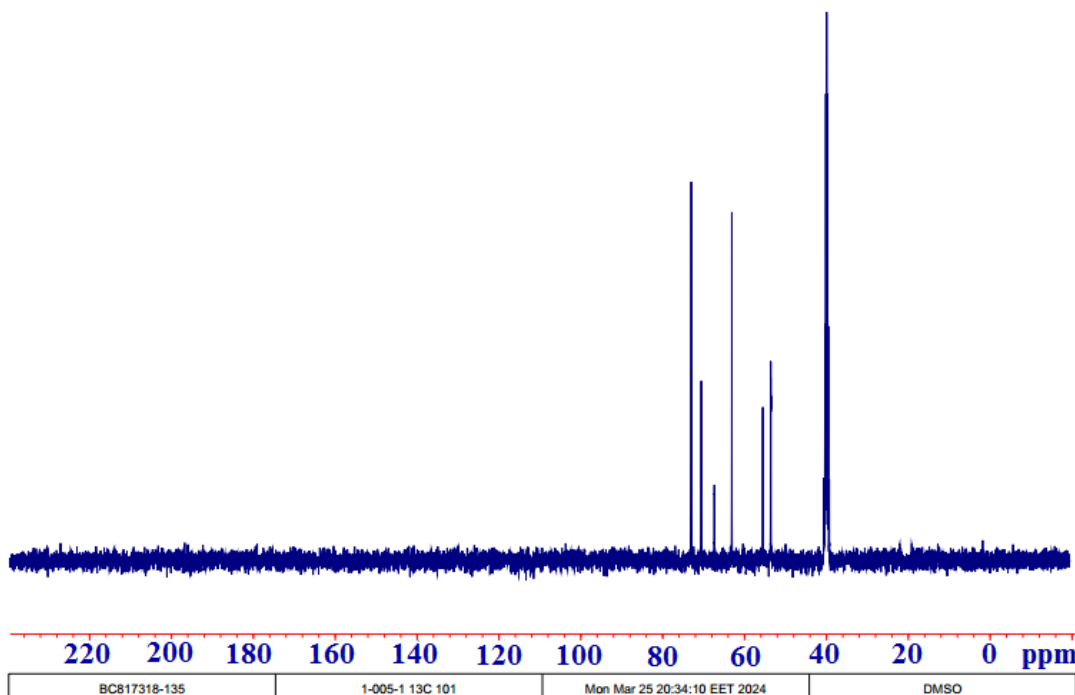


Рис. 3.4 – ^{13}C ЯМР-спектр НЕР холін хлорид-ксилітол

3.3 Вивчення властивостей НЕР при додавання води

Одною з особливостей евтектогелів є їх електропровідність, що напряму залежить від електропровідності НЕР в структурі гелю. Розуміння електропровідності НЕР та його поведінка при додаванні води (Рис. 3.5) дає змогу зрозуміти як себе буде вести евтектогель при пропусканні електричного зарядку через нього. Електропровідність НЕР складає 0,129 См/м, а при додаванні води складає 3.644 См/м.

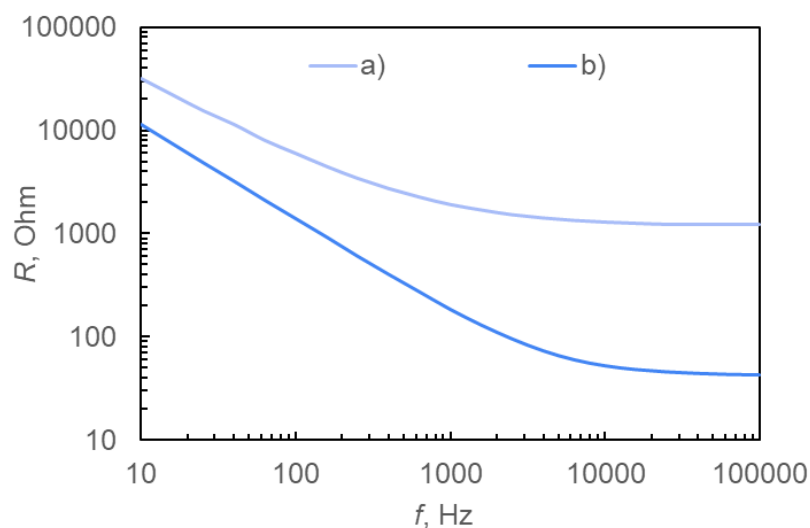


Рис. 3.5 – Електричний опір НЕР (холін хлорид / ксилітол) при вмісті води:
а) 0 %; б) 50 %

3.4 Вивчення термічної стабільності НЕР холін-хлорид – ксилітол

Оскільки процес полімеризації відбувається в проміжку 80...110 °С, необхідно, щоб отриманий НЕР мав достатню термічну стабільність і не почав розкладатись при досягненні цих температур. Результати термогравіметричного аналізу представлені на графіку (Рис. 3.6).

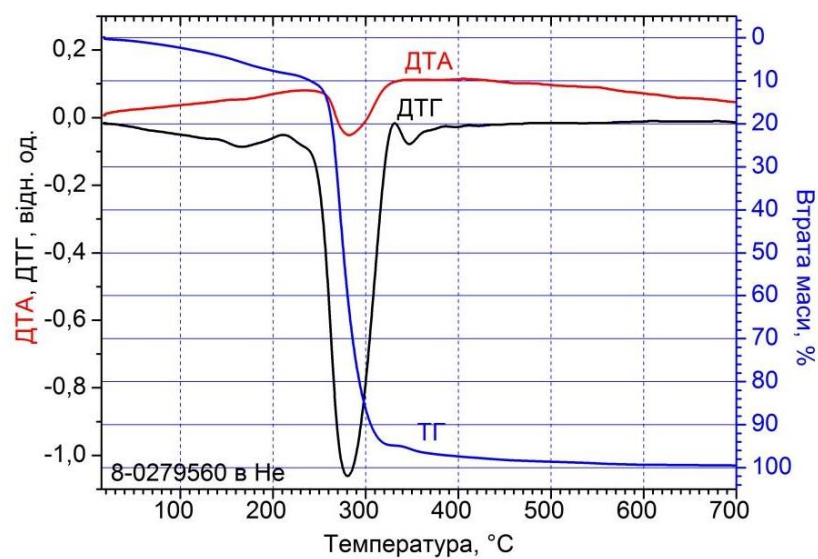


Рис. 3.6 – Термогравіметричний аналіз НЕР (холін хлорид / ксилітол)

Загалом, термостабільність НЕР третього типу (базованих на холін хлориді) на пряму залежить від донору водневого зв'язку (ДВЗ). Найбільш стабільними вважаються НЕР в яких ДВЗ виступають цукри (як в цьому випадку). Основними важливими характеристиками є температура початку розкладання (T_{onset}) та температура при якій розкладання відбувається найшвидше (T_{peak}). Згідно з даними термогравіметрії (Рис. 3.6) отримуємо, що $T_{\text{onset}} = 260\text{ }^{\circ}\text{C}$, а $T_{\text{peak}} = 281\text{ }^{\circ}\text{C}$, що відповідає середньому значенню термічної стабільності для НЕР і, оскільки перевищує температуру полімеризації, цей НЕР може бути використаний для виготовлення евтектогеля [1009].

3.5 Синтез наночастинок за використанням НЕР холін-хлорид – ксилітол

Для підтвердження успішності синтезу наночастинок було використано явище поверхнового плазмонного резонансу, а саме те, що світло, потрапляючи на поверхню металевих наночастинок, взаємодіє з делокалізованими електронами на поверхні і тим самим призводить до зменшення відбитого світла. В УФ-спектрі це характеризується вигином на кривій поглинання (Рис. 3.7).

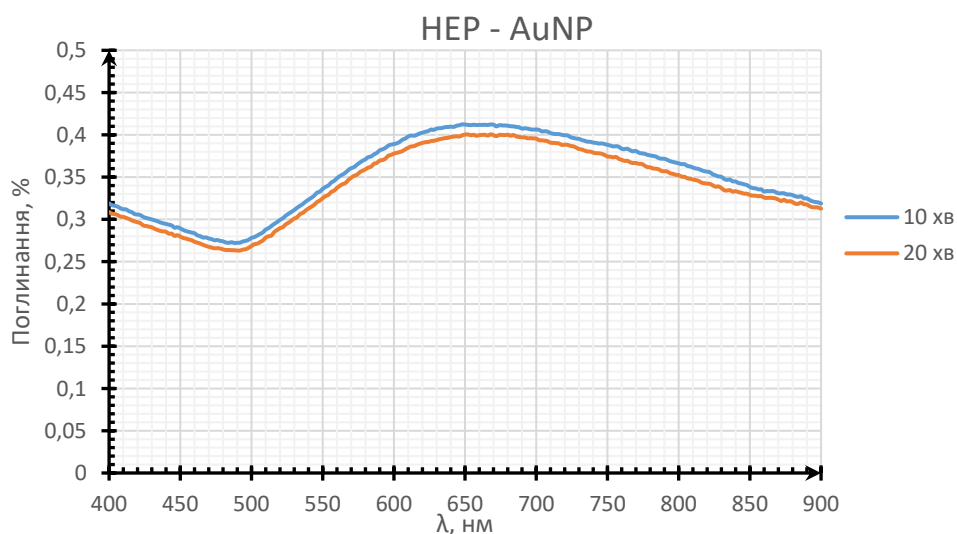
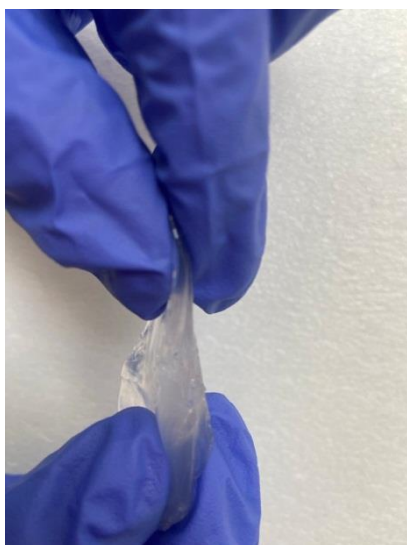


Рис. 3.7 – УФ-спектр наночастинок золота синтезованих за допомогою НЕР

В часі ми бачимо зменшення адсорбції світла, це може бути пояснено тим, що під час синтезу частина наночастинок недостатньо стабілізувалася і відбулась агломерація до більших за наночастинок розмірів (що можна було помітити неозброєним оком). З часом, ці частинки осіли, що підвищило світлопроникність розчину, при цьому самі наночастинок показують широкий пік на проміжку від 600 до 700 нм, що характерно для наночастинок золота.

3.6 Синтез евтектогеля при використанні НЕР холін-хлорид – ксилітом та вивчення їх властивостей

На першому етапі синтезували евтектогель за методикою, що наведено у розділі 2. Евтектогель представляє собою безбарвний, практично не липкий полімерний матеріал, що має помірну еластичність (Рис. 3.8).



ПВА + 20% НЕР
(Холін хлорид - ксилітол)

Рисунок 3.8 – Фото зразка евтектогелю, що триманий із використанням НЕР

Евтектогель з наночастинками золота представляє собою майже безбарвний гель, з легким блакитно-рожево-фіолетовим відтінком, трохи липкий, еластичний, пружний. Евтектогель з наночастинками срібла являє собою сіро-бурий, ледь прозорий гель, трохи липкий, еластичний, пружний.

Для оцінки стабільності гелю було використано метод з набуханням в розчинах з різним значень рН. Термін «набухання», або «набряк» описує зміну об'єму гелю, що відбувається при поглинанні води. Оскільки твердий компонент гелю (полівініловий спирт) є гідрофільним, його сітчаста структура дозволяє воді поглинатись та утримуватись в мережі і тим самим збільшувати об'єм гелю до певного ступеню.

Набухання зразків було оцінено візуальним методом. Усі зразки, що перебували в розчинах буферу зі значенням рН в проміжку від 3,56 до 6,86 (Рис. 3.9, а, b, c, e, f, g) змінились візуально лише за перші 7 днів експерименту та практично не показували жодних змін після цього. В той же час зразки, які перебували в розчині буферу з рН = 9,18 (Рис. 3.9, d, h) показали значне збільшення об'єму та маси протягом всього експерименту, значні зміни в властивостях (втрата еластичності) та частково розчинились в розчинах буферу.

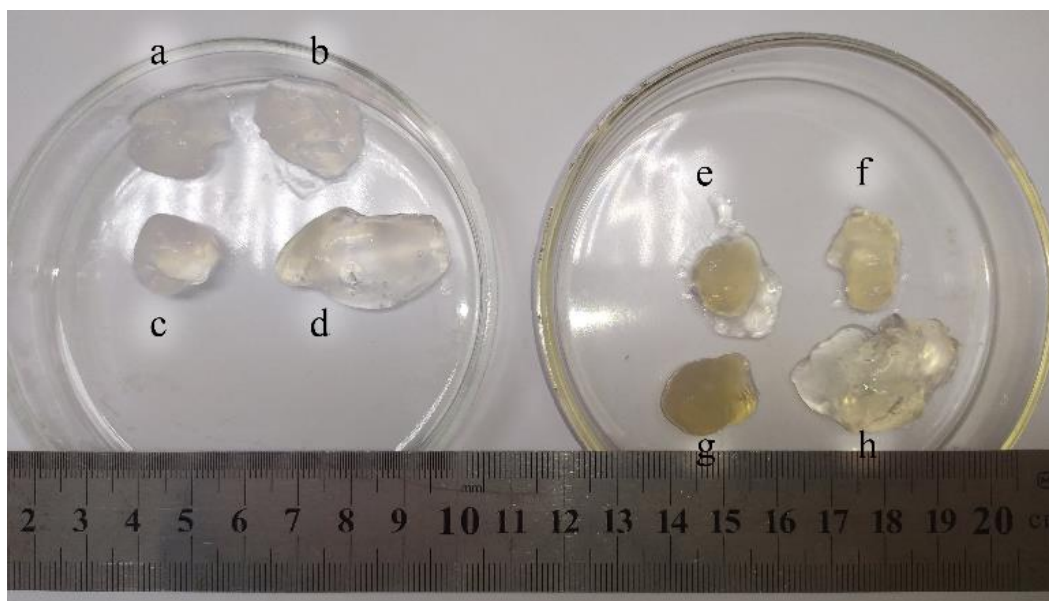


Рис. 3.9 – Евтектогелі через 14 днів після набухання в середовищі з різним значенням рН, з наночастинками золота (AuNP): а) 3.56, b) 4.01, c) 6.86, d) 9.18; з наночастинками срібла (AgNP): е) 3.56, f) 4.01, g) 6.86, h) 9.18

Результати експерименту і розрахунки представлені у вигляді таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Сприйнятливість евтектогелю до набухання

Позн.	Тип наночастинок	pH	W_d	W_s	Набухання
a	AuNP	3.56	0,5947	1,6528	1,779
b		4.01	0,7690	2,0300	1,640
c		6.86	0,6875	1,7439	1,537
d		9.18	0,7490	4,2178	4,631
e	AgNP	3.56	0,7515	1,5628	1,080
f		4.01	0,6987	1,3430	0,922
g		6.86	0,8486	2,1437	1,526
h		9.18	0,6901	3,6465	4,284

Результати розрахунків представлені у вигляді графіку (Рис. 3.10):

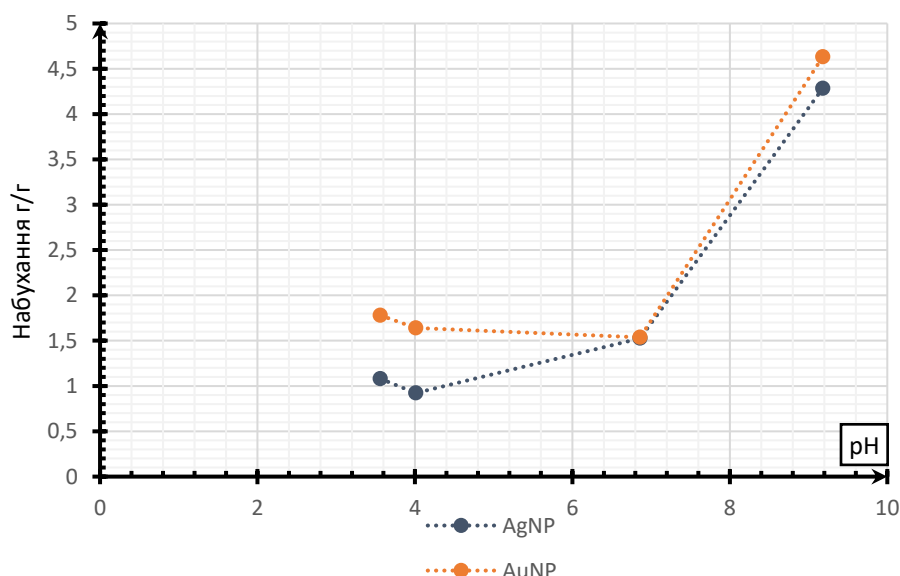


Рис. 3.10 – Сприйнятливість евтектогелю з наночастинками срібла та золота до набухання в буферних розчинах з різним значення pH

Дані, що отримані в результаті експерименту показують, що рівень набухання в кислому та нейтральному середовищах є відносно стабільним і коливається в межах 0,92...1,78 г/г. Проте, при зануренні в лужне середовище зразки показують більш ніж 4-кратне збільшення маси та значне збільшення об'єму. Ці результати збігаються зі схожими дослідженнями стабільності евтектогелів, зокрема, *Siti* та ін. показали, як при зростанні значення pH евтектогелі підвищує здатність до набухання. Припускається, що в лужному середовищі, оксигени в групах $-OH$ в ксилітолі та полівініловому спирті набуває слабкого негативного заряду, що полегшує утворення водневих

зв'язків з молекулами води. При цьому, при кислому чи слабко-кислому середовищі, оксигени навпаки, набувають слабого позитивного заряду, що перешкоджає утворенню водневих зв'язків з водою. Оскільки представлені гелі є достатньо стабільними при зануренні в нейтральному та кислому середовищі, вони є достатньо стабільними для використання в біомедичних цілях [81].

4 РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЄКТУ

4.1 Загальна характеристика розробки

Ідея розробки: Розробити методику синтезу нанокомпозитних евтектогелів із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників

Ринкова ідея: Використання евтектичної рідини дозволяє спросити та екологізувати синтез наночастинок, а також покращити властивості гелю.

Позиціонування ідеї на ринку: Лідер.

Мета науково-технічної розробки: Створення нанокомпозитних евтектогелів для використання в біомедичних цілях.

Тема дослідження: Виготовлення нанокомпозитних евтектогелів із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників

Назва розробки: Нанокомпозитні евтектогелі із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників: синтез та оцінка функціональних властивостей.

Суб'єкт: Позняк Кирило Олексійович, студент 2 курсу II рівня вищої освіти КПІ ім. Ігоря Сікорського

Об'єкт дослідження: Нанокомпозитні евтектогелі із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників

Місце розробки у інноваційному ланцюжку цінності: Розробка

Основні ціннісні пропозиції за напрямом ринкової ідеї: Якісні органолептичні властивості за рахунок інноваційного підходу до виготовлення, стабільність гелю (прогнозоване збільшення на $> 40\%$) та мало-стадійність (прогнозне зменшення на 25%) технології.

Прогнозний обсяг випуску продукту за місяцями (на перший рік): За перший рік – 1 рецептура.

Споживач: Підприємства, що спеціалізуються на виготовленні гелевих пов'язок. КВЕД: 21.20 - Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів.

Ринок збуту: Україна, Європа

Собівартість розробки: 731 522 грн

Прогнозні капіталовкладення: 1 000 000 грн

Прогнозні джерела фінансування: Фінансові інвестиції ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН», власні кошти.

Ціна за товар: 804 675 грн

Прибуток: $P = C - C_{\text{повна}} = 804\,675 - 731\,522 = 73\,153$ грн

Якщо технологію продавати хоча б раз в рік, тоді

Період повернення капіталовкладень:

$$T_{\text{пов.}} = \frac{K}{P_{\text{рік}}} = \frac{1\,000\,000}{73\,153} = 13,67 \text{ роки}$$

4.2 Аналіз прогнозованих ринкових позицій розробки

4.2.1. Аналіз зовнішнього та зовнішньо-оперативного середовищ

Проведемо аналіз зовнішнього та зовнішньо-оперативного середовищ проєкту. Для цього складемо таблицю загроз та можливостей зовнішнього середовища та зазначимо ймовірність настання кожного з них (Табл. 4.1):

Таблиця 4.1 – Аналіз зовнішнього і зовнішньо-оперативного середовища

Розробка технології нанокompозитних евтектогелів із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників						
Фактор	Загрози/Недоліки			Можливості/Переваги		
	Сутність	Ймовірність настання, %	Впл. на цінність, %	Сутність	Ймовірність настання, %	Впл. на цінність, %
Фактори зовнішнього середовища						
Політика						
Державний контроль	Посилення контролю за підприємствами, додаткові бюрократичні процеси	60	5	Послаблення контролю, спрощення бюрократичних процесів	5	10

Продовження таблиці 4.1

Державне регулювання	Втручання в роботу підприємств, підвищення оподаткування підприємств	90	10	Зменшення оподаткування, введення «податкових канікул»	5	20
Вибори	Прихід до влади політиків, що посилять держрегулювання	50	10	Прихід до влади політиків, що схильні до приватизації та зменшення держрегулювання	10	20
Міжнародні об'єднання	Вступ країни до міжнародних об'єднань, перехід на стандарти об'єднання	90	5	Вступ країни до міжнародних об'єднань, полегшення збуту в інші країни	90	40
Воєнний стан	Посилення воєнного стану	20	30	Кінець воєнного стану	20	15
Економіка						
Інфляція	Різне зростання цін на товари, здорожчання сировини, обладнання, необхідність підвищення зарплат персоналу	90	40	Низький рівень інфляції, або незначний рівень дефляції, що залишає сталими (або нижчими) ціни на сировину, обладнання	10	5
Дохід населення	Зниження заробітніх плат, затримки тощо, що призводять до зменшення достатку населення	60	20	Підвищення заробітніх плат	20	30
Банківська справа	Поступове або різке банкрутство банків, підвищення ставок по кредитах тощо	40	10	Відкриття нових банків, нові можливості до комфортного ведення бізнесу	40	5
Підприємства-постачальники	Закриття підприємств, потреба в пошуку альтернативних постачальників сировини та обладнання	60	25	Відкриття додаткових підприємств-постачальників, що можуть постачати сировину дешевше	5	30

Продовження таблиці 4.1

Фінансова допомога	Зменшення міжнародних інвестицій та фінансової допомоги	90	5	Збільшення міжнародних інвестицій та фінансової допомоги	5	10
Географія						
Логістика	Значне погіршення логістики, руйнування інфраструктури тощо	20	30	Полегшення логістики, будівництво нових доріг та відкриття портів	10	30
Кордони	Посилення контролю на кордоні	50	5	Послаблення контролю на кордоні	5	10
Природні ресурси	Захоплення країною-агресором додаткових природних покладів нафти та газу	10	20	Виявлення нових покладів нафти та газу	1	50
Територіальні зміни	Зменшення територій держави, зменшення кількості постачальників сировини	10	20	Розширення територій держави, збільшення кількості постачальників сировини	30	20
Техногенні катастрофи	Техногенні катастрофи, що можуть вплинути на постачальників сировини	1	50	-	-	-
НТП						
Наукові відкриття	Нові наукові досягнення можуть надати кращі підходи в виготовленні гелів	2	95	Нові наукові досягнення можуть покращити розроблену технологію	20	15
Нове обладнання	Введення нових стандартів на обладнання, що може знизити ефективність розробки	5	10	Нове обладнання, що може підвищити ефективність розробленої технології	20	10

Продовження таблиці 4.1

Фінансування інновацій	«Боязкість» та не готовність інвесторів вкладати кошти в інноваційні проекти	80	50	Збільшення кількості інвестицій нових стартапів та інновацій	10	50
Зміни в стандартах	Нові стандарти використання окремих речовин можуть негативно вплинути на технологію	5	20	Нові стандарти можуть не вплинути на технологію та надати рекламні можливості	30	1
Розвиток ІІІ	ІІІ може розробити кращу технологію	2	95	ІІІ може покращити мою технологію	2	15
Демографія						
Міграція	Масована еміграція	90	50	Масована імміграція	5	50
Рівень народжуваності	Зниження рівня народжуваності	90	10	Підвищення рівня народжуваності	5	10
Рівень смертності	Підвищення рівня смертності	70	15	Зниження рівня смертності	20	15
Старіння нації	Старіння нації, зниження середнього доходу громадян	60	15	Імміграція, збільшення народжуваності, що можуть запобігти старінню нації	10	15
Урбанізація	Відтік людей з міст у села, зниження рівня освіти тощо	5	15	Значний притік громадян до міст, покращення їх ознайомлення з продукцією, покращення їх освіти	80	25
Культура						
Фестивалі та виставки	Зменшення проведення фестивалів та виставок науково-технічних розробок	5	5	Збільшення частоти проведення фестивалів та виставок науково-технічних розробок	90	5
Ставлення до здоров'я	Нехтування населення своїм здоров'ям	20	10	Посилення контролю населення за своїм здоров'ям	50	15

Продовження таблиці 4.1

Екологія	Зниження популярності екологічних товарів, екологічних підприємств	10	15	Запит суспільства на екологізацію виробництв та підвищення попиту на екологічні товари	80	30
Ставлення до корупції	Зниження громадянського контролю за корупцією	1	5	Посилення громадянського контролю за корупцією	95	5
Здоровий спосіб життя	Пропаганда здорового способу життя	60	5	Зменшення бажання населення вести здоровий спосіб життя призведе до більшої кількості діабетиків і, відповідно, збільшення попиту на кровоспинні та ранозагоювальні матеріали	20	20
Фактори зовнішньо-оперативного середовища						
Споживачі						
Термін придатності	Термін придатності споживачам може бути недостатнім	20	10	Термін придатності може бути більш ніж достатнім, що підвищить попит	5	5
Органолептичні властивості	Органолептичні властивості можуть не виправдовувати сподівання більшості споживачів	35	30	Органолептичні властивості можуть бути краще ніж очікують споживачі, що підвищить попит	10	30
Пакування	Пакування може не сподобатись покупцям	10	20	Пакування може сподобатись покупцям сильніше ніж прогнозується, що підвищить попит	5	20
Екологія	Покупцям може не сподобатись екологічний товар	10	10	Покупці можуть купляти товар частіше через екологічність та «зеленість»	20	10

Продовження таблиці 4.1

Склад	Споживачі можуть оминати продукт через незрозумілий склад та механізм дії	20	20	Споживачі частіше хочуть спробувати щось нове	20	20
Конкуренти						
Відстань	Конкуренти можуть бути розташовані дуже близько	50	15	Конкуренти розташовані в інших містах	50	10
Доступ до ресурсів	Можуть мати велику базу постачальників	90	10	Можна перехопити постачальників у конкурентів	10	15
Обсяги виробництва	Можуть мати великі обсяги виробництва	50	10	Обсяги по технології вищі за конкурентні	50	10
Доля ринку	Конкуренти можуть утримувати значну частину ринку	90	20	Послаблення контролю за долею ринку, що конкуренти утримують	5	20
Співпраця	Конкуренти можуть співпрацювати один з одним	60	20	Конкуренти можуть бути зацікавлені в співпраці з нами	35	20
Постачальники						
Обсяги	Постачальниками можуть не надавати необхідний обсяг сировини	10	20	Постачальники будуть надавати сировину стабільно в достатніх обсягах	90	5
Пунктуальність	Постачальники можуть виявитись непунктуальними і затримувати сировину	30	20	Постачальники можуть надають сировину вчасно	70	5
Резерви	У постачальників може не виявитись жодних резервів	60	20	У постачальників достатньо резервів для стабільних поставок	40	5
Транспорт	Постачальники можуть не мати свого транспорту і транспортні витрати будуть збільшені	20	20	У постачальників достатньо транспорту	80	5

Якість	Якість сировини може бути сумнівною	50	20	Якість сировини може бути кращою ніж очікується	20	15
Посередники						
Ризики	Посередники можуть зняти усі ризики з себе	50	10	Посередник може прийняти на себе всі ризики	20	10
Контакти	Посередники можуть мати занадто мало контактів альтернативних постачальників на випадок форс-мажорних ситуацій	30	20	Посередники можуть мати величезну базу постачальників і оперативно їх замінити	40	5
Договори	Посередники можуть недотриматись договору	5	20	Посередники будуть стабільно виконувати договірні умови	75	5
Саботаж виробництва	Посередники можуть бути в змові з конкурентами і спеціально пропонувати сировину низької якості	5	20	Посередники можуть надавати мені інформацію про конкурентів	5	10
Конфлікт інтересів	Посередники можуть бути зацікавлені в продажі низькоякісної сировини з боку одного з постачальників	20	20	Посередники можуть ефективно шукати найбільш якісну сировину	5	10

Найбільш вагомий вплив серед негативних факторів складають: високий рівень інфляції, масована еміграція та низьке фінансування інноваційних проєктів. Вагомий негативний вплив складають закриття підприємств-постачальників, утримування конкурентами значної долі ринку та неочікувані споживачами органолептичні властивості. Найбільш вагомий вплив серед позитивних факторів складає вступ країни до міжнародних об'єднань, а також значний вплив: запит суспільства на екологізацію виробництв та урбанізація.

Високий рівень інфляції, масована еміграція, боязкість інвесторів вкладати кошти в інноваційні проекти та закриття пов'язані насамперед з війною та воєнним станом, відповідно, вирішення цих проблем можливе лише при завершенні війни. Для кращого розуміння споживачами органолептичних властивостей матеріалу, можна проводити виставки, розповсюджувати тестувальні зразки через аптеки та/або медичні заклади. Також, щоб покращити стан, варто просувати вступ країни до міжнародних об'єднань та покращувати запит суспільства на екологізацію виробництва (наприклад, шляхом підтримки/фінансування екоактивістів).

4.2.2 Потенційні конкуренти, споживачі, постачальники та посередники. Квадрат Бове

Зазначимо конкурентів на ринку гелевих пов'язок, що потенційно можуть виступати споживачами технології (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Перелік основних потенційних конкурентів наукової розробки на ринку

Напрямок конкуренції	Назва конкурента	Контакти конкурента
За географічним розташуванням розробника (м. Київ та Київська область)	ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН»	м. Київ, вул. Сім'ї Сосніних, 9 +38 (044) 501-40-32 office@utm.com.ua
	ТОВ «КИЇВ КОММЕРС ГРУПП»	м. Київ, вул. Дружківська, 10 +380 (63) 581-79-74 a7083483@gmail.com
	ТОВ «ЗЕНТЕКС»	м. Київ, вул. Лютеранська, 4 +38 (066) 755-53-93
За географією ринку збуту (Україна)	ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН»	м. Київ, вул. Сім'ї Сосніних, 9 +38 (044) 501-40-32 office@utm.com.ua
	ТОВ «КИЇВ КОММЕРС ГРУПП»	м. Київ, вул. Дружківська, 10 +380 (63) 581-79-74 a7083483@gmail.com
	ТОВ «ЗЕНТЕКС»	м. Київ, вул. Лютеранська, 4 +38 (066) 755-53-93
	Науково-дослідна частина Національного університету «Львівська політехніка»	м. Львів, вул. С. Бандери, 12 +38 (032) 258-24-13 ndch.dept@lpnu.ua

За технологією розробки	ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН»	м. Київ, вул. Сім'ї Сосніних, 9 +38 (044) 501-40-32 office@utm.com.ua
	ТОВ «ЗЕНТЕКС»	м. Київ, вул. Лютеранська, 4 +38 (066) 755-53-93
	Науково-дослідна частина Національного університету «Львівська політехніка»	м. Львів, вул. С. Бандери, 12 +38 (032) 258-24-13 ndch.dept@lpnu.ua
За ідеєю розробки	-	-
За властивостями продукту, отриманого при реалізації розробки	ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН»	м. Київ, вул. Сім'ї Сосніних, 9 +38 (044) 501-40-32 office@utm.com.ua
	ТОВ «ЗЕНТЕКС»	м. Київ, вул. Лютеранська, 4 +38 (066) 755-53-93

Проведемо аналіз потенційного ринку збуту, а також конкурентного середовища на цьому ринку збуту за допомогою методу квадрату Бове (Рис. 4.1).



Рис. 4.1 – Квадрат Бове

Перелік потенційних постачальників складових і компонентів:

Сировина:

- 1) Sigma-Aldrich, Inc. – м. Міссурі, США
- 2) Thermo Fisher Scientific Inc. – м. Волтем, США
- 3) Merck & Co., Inc. – м. Равей, США

Обладнання:

1) DURAN Life Science Holding GmbH – м. Вертгайм-на-Майні, Німеччина

2) Stemmerich, Inc. – м. Сент-Луїс, США

3) Bochem Instrumente GmbH – м. Вайльбург, Німеччина

Перелік посередників:

1) ТОВ «ХІМСЕЙЛ» м. Київ, Україна

2) ТОВ «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ» м. Бровари, Україна

3) ТОВ «ТК УКРХІМГРУПП» м. Одеса, Україна

Ціна на ринку за технологію: Ціна розробленого методу виготовлення нанокompозитного евтектогелю є дуже важкою для оцінки, через унікальність, проте, при порівнянні з гідрогелевими пов'язками можна виокремити такі фактори як органолептичні властивості, стабільність гелю та ефективність для медичного застосування. Ціна на подібну рецептуру коливається в межах 0,7...1 млн грн.

Потенційний споживач: Підприємства, що спеціалізуються на виготовленні гелевих пов'язок, давно перебувають на ринку та мають бажання в екологізації виробництва та покращенню якості продукту. Основний напрям КВЕД: 21.20 - Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів.

Очікувана збутова потужність: 1 рецептура на рік, з можливими частковими змінами, за вимогою споживача. Товар розроблятиметься в Києві (Україна), та, у разі потреби, може бути надісланий за кордон, попередньо будучи оформлений згідно зі стандартами країни-отримувача.

4.2.3 Метод Шонфільда для реалізації розробки

Задля визначення ключових факторів успіху, скористаємося методом Шонфільда (Табл 4.3):

Таблиця 4.3 – Фактори успіху

Характеристика	Вагомість характеристики для споживача	Оцінка характеристики товару для компаній-конкурентів		
		Власна розробка	ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН»	ТОВ «ЗЕНТЕКС»
Органолептичні властивості (ОВ)	0,38	4	5	3
Стабільність (С)	0,37	5	3	4
Ефективність (Е)	0,25	3	5	4

За результатами таблиці складемо діаграму за методом Шонфільда (Рис. 4.2):

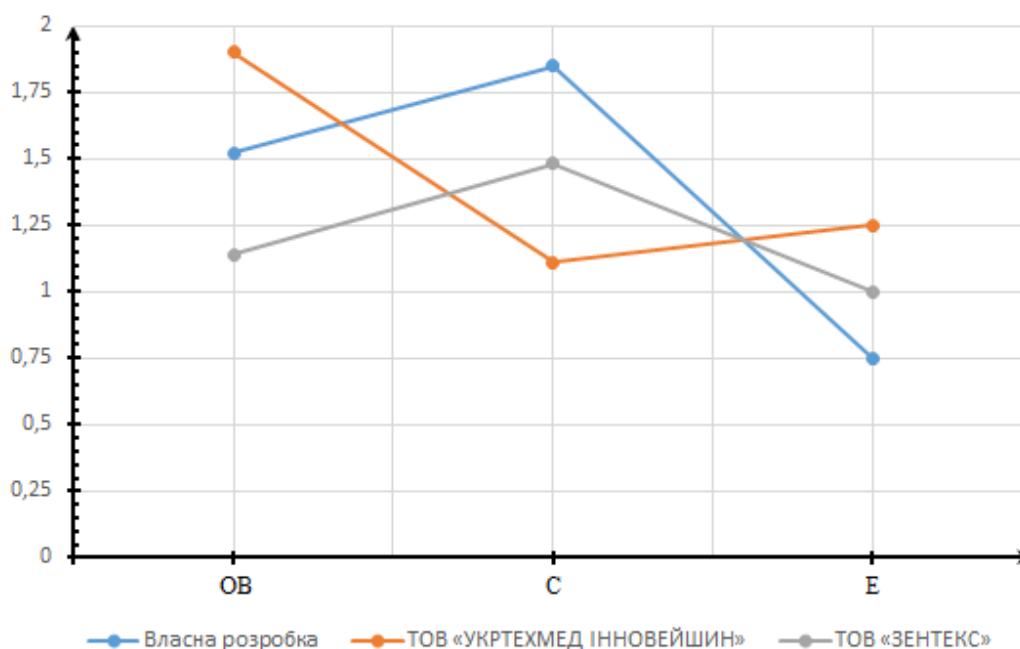


Рис. 4.2 – Метод Шонфільда

Проаналізувавши конкурентів за таблицею та діаграмою, складеними за методом Шонфільда, можна зробити висновок, що ключовим фактором успіху розробки є «стабільність». Покращення стабільності гелю та гарний рівень органолептичних властивостей ставились за мету розробки. За факторами «органолептичні властивості» та «ефективність», розробка поступається ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН», це є їх ключові фактори успіху, що досягнуті за рахунок вивіреної роками перебування на цьому ринку технології виготовлення.

4.3 Фінансові складові розробки

Скористаємось різними методами для розрахунку ціни та максимально допустимої собівартості для технології виробництва.

1) Витратний метод:

Виготовлення – 1 технологія/рік;

Розробка проводиться по 5 годин 2 рази на тиждень, в одному році – 52 тижні, відповідно:

$$T = 5 * 2 * 52 = 520 \text{ год/рік}$$

$$ЗП_{(кер.+студ.)} = 520 * 150 + 520 * 75 = 78\,000 + 39\,000 = 117\,000 \text{ грн/рік}$$

$$A = 72\,200 \text{ грн/рік}$$

$$\text{Витрати на необхідні ресурси} = 437\,800 \text{ грн/рік}$$

Підсумувавши:

$$ЗП + A + B = 117\,000 + 72\,200 + 437\,800 = 627\,000 \text{ грн}$$

$$\text{Ціна} = 627\,000 \text{ грн (мах. собівартість)}$$

$$\text{Прогнозована ціна} = 627\,000 * 1,03 = 645\,810 \text{ грн}$$

$$\text{Плановий прибуток} = 645\,810 - 627\,000 = 18\,810 \text{ грн}$$

2) Агрегатний метод:

Продукт складається з 4 категорій (виконання дослідження, найняті робітники, обладнання, реактиви): 2 478 грн, 117 000 грн, 72 200 грн, 43 700 грн

Норми витрат: 12 од/рік, 1 од/рік, 1 од/рік, 8 од/рік

$$\text{Ціна} = 12 * 2478 + 1 * 117\,000 + 1 * 145\,500 + 8 * 43\,700 = 641\,836 \text{ грн}$$

$$\text{Прогнозована ціна} = 641\,836 * 1,03 = 661\,091 \text{ грн}$$

$$\text{Плановий прибуток} = 661\,091 - 641\,836 = 19\,255 \text{ грн}$$

3) Параметричний метод:

Аналіз параметрів представимо у вигляді таблиці (Табл. 4.4):

Таблиця 4.4 – Розрахунок параметричним методом

Характеристики	Вагомість характеристики для споживача	Коефіцієнт збільшення / зменшення	Оцінка характеристики товару для компаній-конкурентів		
			Власна розробка	ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН»	ТОВ «ЗЕНТЕКС»
Органолептичні властивості (ОВ)	0,38	0 %	4	5	3
Стабільність (С)	0,37	+42 %	5	3	4
Ефективність (Е)	0,25	-33 %	3	5	4

Середня ціна за технологію $\approx 750\,000$ грн

$$Ц = 750\,000 * (1 + 0*0,38 + 0,42*0,37 - 0,25*0,33) = 750\,000 * 1,0729 = 804\,675 \text{ грн}$$

4) Конкурентний метод:

Розрахунок за конкурентним методом представимо у вигляді таблиці (Табл. 4.5):

Таблиця 4.5 – Розрахунок конкурентним методом

Конкурент	Ціна, грн
ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН»	900 000
ТОВ «ЗЕНТЕКС»	600 000
Прогнозована ціна	750 000

5) На підставі точки беззбитковості:

Виготовлення – 1 технологія/рік;

Розробка проводиться по 5 годин 2 рази на тиждень, в одному році – 52 тижні, відповідно:

$$T = 5*2*52 = 520 \text{ год/рік}$$

$$ЗП_{(\text{кер.}+\text{студ.})} = 520*150 + 520*75 = 78\,000 + 39\,000 = 117\,000 \text{ грн/рік}$$

$$A = 72\,200 \text{ грн/рік}$$

$$\text{Витрати на необхідні ресурси} = 437\,800 \text{ грн/рік}$$

Підсумувавши:

$$ЗП + А + В = 117\,000 + 72\,200 + 437\,800 = 627\,000 \text{ грн}$$

Ціна = 627 000 грн (мах. собівартість)

Узагальнимо розрахунки в таблиці (Табл. 4.6):

Таблиця 4.6 – Узагальнені результати ціноутворення

Метод ціноутворення	Прогнозована ціна, грн	Плановий прибуток, грн	Максимально допустима собівартість, грн
Витратний	645 810	18 810	627 000
Агрегатний	661 091	19 255	641 836
Параметричний	804 675	73 153	731 522
Конкурентний	750 000	68 182	681 818
На підставі точки беззбитковості	627 000	-	627 000
Оптимальні величини	697 715	35 880	661 835

Згідно з розрахунками, ми визначили, що максимально допустима собівартість згідно з параметричним методом становить 731 522 грн, що є більшим за собівартість на підставі точки беззбитковості, тобто розробка є економічно доцільною і зможе принести прибуток.

Для виведення об'єкту маркетингу за темою наукового дослідження на ринок необхідне фінансування. Для цього узагальнимо суму та джерела фінансування в таблиці (Табл. 4.7):

Таблиця 4.7 – Сума та джерела бажаного фінансування

Бізнес-процес	Сума бажаного фінансування, грн	Період бажаного фінансування, міс	Джерело бажаного фінансування	Частка джерела у очікуваній сумі
Аналіз ринку, наукових розробок та досліджень (теоретичні дослідження)	7 434	3	КПІ, науковий керівник та я, як дослідник	1,02 %
Виконання лабораторних експериментів та досліджень (експериментальні дослідження)	674 088	12	Фінансові інвестиції ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН» м. Київ, вул. Сім'ї Сосніних, 9 +38 (044) 501-40-32 office@utm.com.ua	92,15 %

Просування та розповсюдження розробки	50 000	3	Фінансові інвестиції ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН» м. Київ, вул. Сім'ї Сосніних, 9 +38 (044) 501-40-32 office@utm.com.ua	6,83 %
---------------------------------------	--------	---	---	--------

Виконання лабораторних експериментів та досліджень, а також просування та розповсюдження розробки потребують залучення фінансових інвестицій, бажаним джерелом для яких виступає ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШИН», оскільки вони можуть бути зацікавлені в утриманні своїх лідерських позицій. Але також, в цю розробку можуть інвестувати ТОВ «ЗЕНТЕКС», бажаючи потіснити лідера з його лідируючих позицій здобувши ключовий фактор успіху.

4.4 Дослідження ринку

4.4.1 Анкета для збору первинної інформації

Задля повного розуміння потреб споживача необхідний первинний збір інформації, для цього можна провести опитування шляхом анкетування, що представлена в Додатку А.

4.4.2 Оптимальна технологія продажу, канали просування і розповсюдження продукту

Для того, щоб вивести технологію на ринок необхідні такі елементи маркетингу як просування та розповсюдження. Розглянемо їх у таблицях (Табл. 4.8-4.10):

Таблиця 4.8 – Методи просування, засоби, переваги і недоліки

Метод просування	Об'єкт просування	Мета просування	Засіб просування	Переваги	Недоліки
Пропаганда	КПІ	Збільшення цінності розробок від КПІ	ЗМІ	Позитивний імідж КПІ, працює на велику аудиторію	Збільшення витрат, низька ефективність
Реклама	Результати дослідження, зразок продукту	Підвищення рівня цитованості, впізнаваності розробки	Наукові журнали, Виставки, конференції, сарафанне радіо	Працює на велику аудиторію, доступність	Невелике збільшення витрат та значна втрата часу
Особистий продаж	Результати дослідження, технологічна карта	Налагодження стійких ділових відносин, партнерства або інвесторства	Особиста зустріч, розмова, переписка	Зворотній зв'язок	Збільшення витрат, часу, складність в виконанні
Інтернет-маркетинг	Результати дослідження, зразок продукту	Підвищення впізнаваності розробки та набір цільової аудиторії	Соціальні мережі та інші інтернет-платформи	Охоплення великої кількості аудиторії, простота в виконанні	Серйозне збільшення витрат, ризик формування негативного іміджу (через набридливість реклами)

Враховуючи зазначене в таблиці, для просування нанокompозитного евтектогелю найбільш ефективним та доступним є особистий продаж, це дозволить нам отримати фінансування та отримати перших клієнтів. Другим і третім по ефективності є інтернет-маркетинг та реклама, вони потребують певних витрат, але ці інструменти є найбільш ефективними для залучення більшої кількості клієнтів. Найменш ефективним є пропаганда і це нецільове використання коштів.

Таблиця 4.9 – Методи просування та витрати

Метод просування	Засіб просування	Прогнозовані витрати							Вартість, грн/рік
		Основні засоби		Оборотні засоби				Можливі нерозподілені витрати	
				Оборотні фонди		Розрахунки			
Назва	грн	Н	грн	Назва	грн				
Реклама	Наукові журнали, конференції	Нем. активи	14000	-	-	-	-	-	14 000
	Виставки	Інвентар	4500	-	-	Зразок продукту	5000	-	9 500
Особистий продаж	Особиста зустріч	Нем. активи	4500	-	-	Зразок продукту	5000	-	9 500
Інтернет-маркетинг	Соціальні мережі (Instagram) та інші інтернет-платформи (ukr.net та Youtube)	-	-	-	-	Відеоролики, банери на сайтах	17 000	-	17 000

Таблиця 4.10 – Розповсюдження товару

Цільовий ринок	Об'єкт розповсюдження	Цільовий сегмент споживачів	Канал розповсюдження		Переваги	Недоліки
Монополістичний	Зразок продукту, результати дослідження	Вузькопрофільне масове виробництво	Жорсткий	Виставки	Демонстрація розробки, зворотній зв'язок, контроль за збутком	Додаткові витрати
			М'який	Договірний	Партнерство та довіра, наявність договору з чіткими умовами	Поганий зворотній зв'язок

Продовження таблиці 4.10

		Середнє підприємство	Жорсткий	Виставки	Демонстрація розробки, зворотній зв'язок, контроль за збутком	Додаткові витрати
			М'який	Договірний	Партнерство та довіра, наявність договору з чіткими умовами	Поганий зворотній зв'язок
		Мале підприємство	Жорсткий	Виставки	Демонстрація розробки, зворотній зв'язок, контроль за збутком	Додаткові витрати
			М'який	Договірний	Партнерство та довіра, наявність договору з чіткими умовами	Поганий зворотній зв'язок

Для великого підприємства більш ефективним є комбінація жорстких та м'яких методів розповсюдження, коли для малих та середніх (як в нашому випадку) краще жорсткі канали що забезпечують кращий зворотній зв'язок зі споживачем.

Висновки до розділу

1. На ринок виводиться технологія нанокompозитних евтектогелів із використанням низькотемпературних евтектичних розчинників;
2. Продукт має ряд конкурентних переваг, а саме: органолептичні властивості, стабільність, ефективність;
3. Найбільш вагомий негативний вплив складають фактори: високий рівень інфляції, масована еміграція та низьке фінансування інноваційних

проектів, що пов'язані насамперед з війною та воєнним станом, відповідно, вирішення цих проблем можливе лише при завершенні війни. Найбільш вагомий вплив серед позитивних факторів складає вступ країни до міжнародних об'єднань, а також значний вплив: запит суспільства на екологізацію виробництв та урбанізація;

4. Зовнішньо-оперативне середовище має значний вплив, достатньо сильно розробка залежить від постачальників, що може бути вирішено шляхом пошуку альтернативних постачальників всередині країни;

5. Згідно з аналізом конкурентів, головними є ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН» та ТОВ «ЗЕНТЕКС»;

6. За факторами успіху побудовано діаграму Шонфільда, згідно з нею, ключовим фактором успіху є «стабільність»;

7. Був обраний параметричний метод ціноутворення, при якому максимально допустима собівартість становить 731 522 грн;

8. Фінансування розробки майже на 99% може відбуватися за рахунок інвестицій, а саме виробництв, що можуть бути зацікавлені в купівлі розробки - ТОВ «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН», ТОВ «ЗЕНТЕКС»;

9. Для просування евтектогелю найбільш ефективним та доступним є особистий продаж, що дозволить отримати фінансування та отримати перших клієнтів. Другим і третім по ефективності є інтернет-маркетинг та реклама, ці інструменти є найбільш ефективними;

10. Для великого підприємства більш ефективним є комбінація жорстких та м'яких методів розповсюдження, коли для малих та середніх краще жорсткі канали що забезпечують кращий зворотній зв'язок зі споживачем;

ВИСНОВКИ

1. Теоретично підтверджена реакційна здатність холін хлориду та ксилітолу для формування НЕР. Успішність синтезу НЕР підтверджена методом ІЧ-спектрального аналізу.
2. Визначено фізико-хімічні властивості НЕР, зокрема електропровідність та термічна стабільність. Електропровідність НЕР складає 0,129 См/м, а при додаванні 50% води складає 3.644 См/м. Температура початку розкладання $T_{\text{onset}} = 260\text{ }^{\circ}\text{C}$, а температура при якій розкладання відбувається найшвидше $T_{\text{peak}} = 281\text{ }^{\circ}\text{C}$, що відповідає середньому значенню термічної стабільності та відносить цей НЕР до 2 класу термічної стабільності.
3. Проведено синтез наночастинок золота використовуючи НЕР як системи «три в одному» – відновник, стабілізатор, реакційне середовище. Наночастинки було характеризовано УФ-спектоскопією, результати показали пік 650 нм, що підтверджує отримання наночастинок.
4. Проведено синтез евтектogелю із використанням НЕР на основі полівінілового спирту (ПВС) та композитного матеріалу на його основі із вмістом наночастинок золота отриманих із цього ж НЕР. Використання низькотемпературного евтектичного розчинника має поліфункціональну дію, зокрема, виступає як дисперсійне середовище (гідрофільний розчинник), по-друге, за рахунок структурних властивостей складових компонентів НЕР виступає як кополімером і полегшує полімеризацію речовини шляхом утворення водневих зв'язків з –ОН групою між мономерами, а також НЕР виступає як пластифікатор у складі гідрофільного полімеру.
5. Досліджена стійкість евтектogелів в широкому діапазоні рН. Евтектogелі демонструють стабільність у широкому діапазоні рН, що підтверджує міцність тривимірної тривимірної полімерної сітки. Відсутність значних змін у консистенції або структурній цілісності вказує на потенціал їх використання в різноманітних умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. J. Zhu, Y. Pan, H. Peng, J. Fang, G. Du, A. Tatke, B. Lian. Chapter 17 - In situ gel based on gellan gum, Editor(s): T. Kumar Giri, B. Ghosh, H. Badwaik. *Polysaccharide Hydrogels for Drug Delivery and Regenerative Medicine*, Elsevier, 2024, 261-272.
2. M. Chelu, A. M. Musuc. Polymer Gels: Classification and Recent Developments in Biomedical Applications. *Gels*, 2023, 9, 161.
3. F. Zhao, D. Yao, R. Guo, L. Deng, A. Dong, J. Zhang. Composites of Polymer Hydrogels and Nanoparticulate Systems for Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Nanomaterials*, 2015, 5, 2054–2130.
4. S.G. Giuffrida, W. Forysiak, P. Cwynar, R. Szweda. Shaping Macromolecules for Sensing Applications—From Polymer Hydrogels to Foldamers. *Polymers*, 2022, 14, 580.
5. H. Nasution, H. Harahap, N.F. Dalimunthe, M.H.S. Ginting, M. Jaafar, O.O.H. Tan, H.K. Aruan, A.L. Herfananda. Hydrogel and Effects of Crosslinking Agent on Cellulose-Based Hydrogels: A Review. *Gels*, 2022, 8, 568.
6. A. Djumaev, S. Tashmukhamedova Physical and chemical properties of PVA-CMC based hydrogel carrier loaded with herbal hemostatic agent for application as wound dressings. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2020, 10, 905-909.
7. N. A. Peppas. Turbidimetric Studies of Aqueous Poly(vinyl alcohol) Solutions. *Die Makromolekulare Chemie.* 1975, 176, 3433-3440.
8. S. Tanpichai, F. Phoothong, A. Boonmahitthisud. Superabsorbent cellulose-based hydrogels cross-liked with borax. *Sci Rep*, 2022, 12, 8920.
9. F. Mushtaq, Z. A. Raza, S. R. Batool, M. Zahid, O. C. Onder, A. Rafique, M. A. Nazeer. Preparation, properties, and applications of gelatin-based hydrogels (GHs) in the environmental, technological, and biomedical sectors. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2022, Volume 218, 601-633.
10. M. Kuzina, D. Kartsev, A. Stratonovich, P. Levkin. Organogels versus

Hydrogels: Advantages, Challenges, and Applications. *Adv. Funct. Mater.*, 2023, 33, 2301421.

11. M. J. Panzer. Holding it together: noncovalent cross-linking strategies for ionogels and eutectogels. *Mater. Adv.* 2022, 3, 7709-7725.

12. B. Hashemi, M. Varidi, E. Assadpour, F. Zhang, S. M. Jafari. Natural oleogelators for the formulation of oleogels by considering their rheological and textural perspective; a review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024, 259, 2, 129246.

13. Y.-A. Zhang, K. Ma, K.-Z. Chen, S.-L. Qiao. Flexible wearable ionogels: Classification, fabrication, properties and applications, *Sensors and Actuators. A: Physical*, 2024, 372, 115325.

14. H. Niedermeyer, J. P. Hallett, I. J. Villar-Garcia, P. A. Hunt, T. Welton. Mixtures of ionic liquids. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, 7780–7802

15. P. Wang, G. Li, W. Yu, C. Meng, S. Guo. Color-Customizable, Stretchable, Self-Healable and Degradable Ionic Gel for Variable Human-Motion Detection via Strain, Pressure, and Torsion. *Adv. Mat. Int.*, 2022, 9, 11, 2102426.

16. Z. Zhao, L. Zhang, H. Wu. Hydro/Organo/Ionogels: “Controllable” Electromagnetic Wave Absorbers. *Adv. Mat.*, 2022, 34, 43, 2205376.

17. Y. Dai, J. van Spronsen, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Y. H. Choi. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Analytica Chimica Acta*, 2013, 766, 61–68.

18. R. J. Cornmell, C. L. Winder, G. J. T. Tiddy, R. Goodacreb, G. Stephens. Accumulation of ionic liquids in *Escherichia coli* cells. *Green Chem.*, 2008, 10, 836-841.

19. M. Matsumoto, K. Mochiduki, K. Kondo. Toxicity of ionic liquids and organic solvents to lactic acid-producing bacteria. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2004, 98, 5, 344-347.

20. D.O. Abranches, J.A.P. Coutinho. Type V deep eutectic solvents: Design and applications. *Curr Opin Green Sustain Chem*, 2022, 35, 100612.

21. M.A.R. Martins, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, Insights into the nature of

eutectic and deep eutectic mixtures, *J. Solut. Chem.* 2019, 48, 962–982.

22. L. Zheng, H. Hua, Z. Zhang, Y. Zhu, L. Wang, Y. Li. PVA/ChCl Deep Eutectic Polymer Blends for Transparent Strain Sensors with Antifreeze, Flexible, and Recyclable Properties. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, 14, 49212–49223.

23. J. Wang, S. Zhang, Z. Ma, L. Yan. Deep eutectic solvents eutectogels: progress and challenges. *Green Chemical Engineering*, 2021, Volume 2, Issue 4, 359-367.

24. H. Qin, M. J. Panzer. Chemically Cross-Linked Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-Supported Deep Eutectic Solvent Gel Electrolytes for Eco-Friendly Supercapacitors. *ChemElectroChem*, 2017, Volume 4, Issue 10, 2556-2562.

25. S. Hong, Y. Yuan, C. Liu, W. Chen, L. Chen, H. Lian, H. Liimatainen. A stretchable and compressible ion gel based on a deep eutectic solvent applied as a strain sensor and electrolyte for supercapacitors. *J. Mater. Chem. C*, 2020, 8, 550-560.

26. T. H. Vo, P. K. Lam, R. Chuang, F.-K. Shieh, Y.-J. Sheng, H.-K. Tsao. One-step, additive-free fabrication of highly stretchable and ultra-tough physical polyvinyl alcohol-based eutectogels for strain sensors. *Chemical Engineering Journal*, 2024, 493, 152877.

27. P. Pradeepkumar, A. Subbiah, M. Rajan. Synthesis of bio-degradable poly(2-hydroxyethyl methacrylate) using natural deep eutectic solvents for sustainable cancer drug delivery. *SN Appl. Sci.*, 2019, 1, 568.

28. J. Wang, Z. Ma, Y. Wang, J. Shao, L. Yan. Ultra-Stretchable, Self-Healing, Conductive, and Transparent PAA/DES Ionic Gel. *Macromolecular Rapid Communications*, 2020 Volume 42, Issue 2, 2000445.

29. R. Li, G. Chen, T. Fan, K. Zhang, M. He. Transparent conductive elastomers with excellent autonomous self-healing capability in harsh organic solvent environments. *J. Mater. Chem. A*, 2020, 8, 5056-5061.

30. M. Isik, F. Ruiperez, H. Sardon, A. Gonzalez, S. Zulfiqar, D. Mecerreyes. Innovative Poly(Ionic Liquid)s by the Polymerization of Deep Eutectic Monomers. *Macromolecular Rapid Communications*, Volume 37, Issue 14, 1135-1142.

31. G. de Araujo Lima e Souza , M. Enrica Di Pietro and A. Mele. Eutectic solvents and low molecular weight gelators for next-generation supramolecular eutectogels: a sustainable chemistry perspective. (Critical Review). *RSC Sustain.*, 2024, 2, 288-319.
32. S. Marullo, A. Meli, F. Giannici, F. D'Anna. Supramolecular Eutecto Gels: Fully Natural Soft Materials. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2018, 6, 10, 12598–12602.
33. W. Zhang, B. Wu, S. Sun, P. Wu. Skin-like mechanoresponsive self-healing ionic elastomer from supramolecular zwitterionic network. *Nat Commun.* 2021, 12, 4082.
34. M. Criado-Gonzalez, N. Alegret, A. M. Fracaroli, D. Mantione, G. Guzmán-González, R. Del Olmo, K. Tashiro, L. C. Tomé, M. L. Picchio, D. Mecerreyes. Mixed Conductive, Injectable, and Fluorescent Supramolecular Eutectogel Composites. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, Volume 62, Issue 26, e202301489.
35. A.J. Li, V.K. Pal, K. Kannan, A review of environmental occurrence, toxicity, biotransformation and biomonitoring of volatile organic compounds, *Environ. Chem. Ecotoxicol.* 2021, 3, 91–116.
36. R. Naidu, B. Biswas, I. R. Willett, J. Cribb, B. Kumar Singh, C. P. Nathanail, F. Coulon, K. T. Semple, K. C. Jones, A. Barclay, R. J. Aitken, Chemical pollution: a growing peril and potential catastrophic risk to humanity, *Environ Int.*, 2021, Volume 156, 106616.
37. E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, Deep eutectic solvents (DESs) and their applications, *Chem. Rev.* 2014, Volume 114, 11060–11082.
38. B. Tang, H. Zhang, K. H. Row, Application of deep eutectic solvents in the extraction and separation of target compounds from various samples. *J. Separ. Sci.* 2015, 38, 1053–1064.
39. A. Prabhune, R. Dey, Green and sustainable solvents of the future: Deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids.* 2023, 379, 121676.
40. M. Zhou, O. A. Fakayode, H. Li. Green Extraction of Polyphenols via

Deep Eutectic Solvents and Assisted Technologies from Agri-Food By-Products. *Molecules*. 2023, 28(19), 6852.

41. J. Gonzalez-Rivera, C. Pelosi, E. Pulidori, C. Duce, M. R. Tine, G. Ciancaleoni, L. Bernazzani. Guidelines for a correct evaluation of Deep Eutectic Solvents thermal stability. *Curr. Res. in Green and Sust. Chem.*, 2022, 5, 100333.

42. Y. Dai, J. van Spronsen, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Y. H. Choi. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Analytica Chimica Acta*, 2013, 766, 61–68.

43. W. Chen, Z. Xue, J. Wang, J. Jiang, X. Zhao, T. Mu, Investigation on the thermal stability of deep eutectic solvents. *Wuli Huaxue Xuebao/Acta Phys. - Chim. Sin.* 2018, 34, 904–911.

44. K. Biernacki, H. K. S. Souza, C. M. R. Almeida, A. L. Magalhães, and M. P. Gonçalves. Physicochemical Properties of Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents with Polyols: An Experimental and Theoretical Investigation. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2020, 8, 50, 18712–18728.

45. Z. Maugeri, P. Dominguez de Maria. Novel choline-chloride-based deep-eutectic-solvents with renewable hydrogen bond donors: levulinic acid and sugar-based polyols. *RSC Advances*, 2012, 2, 421–425.

46. Standard ISO 11358-1:2014 Thermogravimetry (TG) of Polymers, 2014.

47. Y. Chen, H. Liang , Z. Bi , Z. Li , H. Sun , J. Wang , J. Han. Evaluating thermal decomposition of ionic liquids and deep eutectic solvents for reliable and consistent thermal analysis: Issues, factors, classifications and suggestions. *Thermochimica Acta*, 2023, 723, 179471.

48. Y. Cao, T. Mu, Comprehensive investigation on the thermal stability of 66 ionic liquids by thermogravimetric analysis, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014, 53, 8651–8664.

49. R. Kessler. Engineered Nanoparticles in Consumer Products: Understanding a New Ingredient. *Environmental Health Perspectives*, 2011, Volume 119, Issue 3, A120 - A125.

50. X.-F. Zhang, Z.-G. Liu, W. Shen, S. Gurunathan. Silver Nanoparticles:

Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(9), 1534.

51. A. K. Giri, B. Jena, B. Biswal, A. K. Pradhan, M. Arakha, S. Acharya & L. Acharya. Green synthesis and characterization of silver nanoparticles using *Eugenia roxburghii* DC. extract and activity against biofilm-producing bacteria. *Scientific Reports*, 2022, Volume 12, 8383.

52. I. Hammami, N. M. Alabdallah, A. Al jomaa, M. kamoun. Gold nanoparticles: Synthesis properties and applications. *Journal of King Saud University – Science*. 2021, Volume 33, Issue 7, 101560.

53. John Turkevich, Peter Cooper Stevenson James Hillier. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss. Faraday Soc.*, 1951, 11, 55-75.

54. H. Chugh, D. Sood, I. Chandra, V. Tomar, G. Dhawan, R Chandra. Role of gold and silver nanoparticles in cancer nano-medicine. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2018, 46(sup1), 1210–1220.

55. M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. Whyman. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase Liquid–Liquid system. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 801-802.

56. S. R. K. Perala, S. Kumar. On the Mechanism of Metal Nanoparticle Synthesis in the Brust–Schiffrin Method. *Langmuir*, 2013, 29, 31, 9863–9873.

57. S. H. Lee, B.-H. Jun. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci.* 2019, 20(4), 865.

58. M. N. Martin, J. I. Basham, P. Chando, S.-K. Eah. Charged Gold Nanoparticles in Non-Polar Solvents: 10-min Synthesis and 2D Self-Assembly. *Langmuir*, 2010, 26, 10, 7410–7417.

59. Vidyasagar, R. R. Patel, S. K. Singh, M. Singh. Green synthesis of silver nanoparticles: methods, biological applications, delivery and toxicity. *Mater. Adv.*, 2023, 4, 1831.

60. C. Vanlalveni, S. Lallianrawna, A. Biswas, M. Selvaraj, B. Changmai, S. L. Rokhum. Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their

antimicrobial activities: a review of recent literature. *RSC Adv.*, 2021, 11, 2804-2837.

61. T. J. Beveridge, R. G. E. Murray, Sites of metal deposition in the Cell wall of *Bacillus subtilis*. *Journal of bacteriology*, 1980, Vol. 141, No. 2, 876-887.

62. S.M. Sreedharan, S. Gupta, A.K. Saxena, et al. *Macrophomina phaseolina*: microbased biorefinery for gold nanoparticle production. *Ann Microbiol* 2019, 69, 435–445.

63. W. Bi, M. Tian, K. Ho Row. Evaluation of alcohol-based deep eutectic solvent in extraction and determination of flavonoids with response surface methodology optimization. *J. Chrom. A*. 2013, Vol. 1285, 22-30.

64. Z. Li, W. Ma, I. Ali, H. Zhao, D. Wang, J. Qiu. Green and Facile Synthesis and Antioxidant and Antibacterial Evaluation of Dietary Myricetin-Mediated Silver Nanoparticles. *ACS Omega*, 2020, 5, 50, 32632–32640.

65. V. I. Vorobyova, Plant Extract Based on Deep Eutectic Solvent-Mediated Biosynthesis of Silver Nanoparticles: Cytotoxicity and Antibacterial Effects. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2023, Volume 2023, Issue 1, 9672432.

66. S. O'Meara, N. Cullum, M. Majid, T. Sheldon. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess*, 2001, 4(21).

67. M. Raszewska-Famielec, J. Flieger. Nanoparticles for Topical Application in the Treatment of Skin Dysfunctions—An Overview of Dermo-Cosmetic and Dermatological Products. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(24), 15980.

68. V. De Leo, A. M. Maurelli, L. Giotta, L. Catucci. Liposomes containing nanoparticles: preparation and applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022, Volume 218, 112737.

69. H. Pangli, S. Vatanpour, S. Hortamani, R. Jalili, A. Ghahary. Incorporation of Silver Nanoparticles in Hydrogel Matrices for Controlling Wound Infection. *Journal of Burn Care & Research*, 2021, Volume 42, Issue 4, 785–793.

70. M. Manconi, M. Letizia Manca, C. Caddeo, C. Cencetti, C. di Meo, N. Zoratto, A. Nacher, A. M. Fadda, P. Matricardi. Preparation of gellan-cholesterol

nanohydrogels embedding baicalin and evaluation of their wound healing activity. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2018, Volume 127, 244-249.

71. R. K. Thapa, K. L. Kiick, M. O. Sullivan. Encapsulation of collagen mimetic peptide-tethered vancomycin liposomes in collagen-based scaffolds for infection control in wounds. *Acta Biomaterialia*, 2020, Volume 103, 115-128.

72. N. Masood, R. Ahmed, M. Tariq, Z. Ahmed, M. S. Masoud, I. Ali, R. Asghar, A. Andleeb, A. Hasan. Silver nanoparticle impregnated chitosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits. *Int. J. of Pharm.* 2019, 559, 23-36.

73. A. Martínez-Higuera, C. Rodríguez-Beas, J.M.A. Villalobos-Noriega et al. Hydrogel with silver nanoparticles synthesized by *Mimosa tenuiflora* for second-degree burns treatment. *Sci. Rep.* 2021, 11, 11312.

74. M. Chen, J. Zhang, X. Zhu et al. Hybridizing Silver Nanoparticles in Hydrogel for High-Performance Flexible SERS Chips. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, 14, 22, 26216–26224.

75. S. Dhal, K. Dhal, S. Giri. Transdermal Delivery of Gold Nanoparticles by a Soybean Oil-Based Oleogel under Iontophoresis. *ACS Appl. Bio Mater.* 2020, 3, 10, 7029–7039.

76. V. Ambroggi, M. Nocchetti, D. Pietrella, G. Quaglia, A. D. Michele, L. Latterini. Antimicrobial Oleogel Containing Sustainably Prepared Silver-Based Nanomaterials for Topical Application. *J. Funct. Biomater.* 2024, 15(1), 4.

77. R. Ortega-Córdova, K. Sánchez-Carillo, S. Carrasco-Saavedra et al. Polyvinylpyrrolidone-mediated synthesis of ultra-stable gold nanoparticles in a nonaqueous choline chloride–urea deep eutectic solvent. *RSC Appl. Interfaces*, 2024, 1, 600-611.

78. R. G. Parr, R. G. Pearson. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 26, 7512–7516.

79. О. Кочубей-Литвиненко, А. Marynin, N. Yushchenko, U. Bandura, M. Lazarenko. Thermogravimetric analysis of indicators of the paste based on sour

cream. *Eureka: Life Sciences*. 2017. 6 (6). 3-9.

80. S. Chirra, N. Venkatathri. Development of the selected multi-valent metal ions functionalized mesoporous materials and studies on their applications. 2020.

81. N. A. M. R. Siti, R. Yusof, R. M. Hanaphi, M. A. W. Chik. Enhanced water absorption in pectin-chitosan hydrogel via modification with deep eutectic solvent: Optimisation and characterization. *J. of Mol. Liquids*. 2024. Vol. 413, 125963.

Додаток А
Анкета потенційного споживача

1. Що Ви думаєте про виготовлення нанокомпозитних гелевих матеріалів?

(*Це дозволить нам отримати інформацію про зацікавленість потенційного клієнта в розробці, а також дізнатися про рівень обізнаності в галузі)

2. Що з переліченого найбільше цікавить Вас при виробництві?

- ☐ Екологічність виробництва
- ☐ Якість продукту
- ☐ Можливість збільшення прибутку

(*Усе з переліченого в розробці на високому рівні, це питання дозволить нам зрозуміти, що цікавить клієнта в виробництві в першу чергу, тим самим ми зможемо робити акцент на цьому під час просування розробки)

3. Чи зацікавлені Ви у високому рівні оптимізації системи постачання?
(Зменшення кількості постачальників для виготовлення продукції)

- ☐ Так
- ☐ Ні

(*Дасть змогу нам точніше зрозуміти чи варто нам виокремлювати це під час просування)

4. Ми можемо запропонувати Вам наочну демонстрацію виробництва продукції, чи хотіли б Ви прийняти участь у такому експерименті?

- ☐ Так
- ☐ Ні

(*Оцінювання рівня зацікавленості клієнта)

5. Чи хотіли б Ви підписати з нами договір про співпрацю?