

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

ДИПЛОМНА РОБОТА

на здобуття другого (магістерського) рівня вищої освіти

на тему: **АДСОРБЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ДІОКСИДИ
ТИТАНУ**

Виконала: студентка II курсу, групи Х-2м
спеціальності 102 Хімія
Бедрій М.В.

Керівник: к.т.н., доцент кафедри хімії
Микитин І.М.

Рецензент: д.х.н., професор кафедри хімії
Миронюк І.Ф.

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника
 Факультет природничих наук
 Кафедра хімії
 Освітній рівень другий (магістерський)

Затверджено на засіданні
 кафедри хімії
 Протокол № 9 від 18.10.2022 р.
 Завідувач кафедри
 _____ МIRONYUK I. F.
 (підпис)

ЗАВДАННЯ НА ДИПЛОМНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Бедрій Мар'яні Василівні

1. Тема роботи Адсорбція лікарських препаратів на діоксиді титану
 Керівник роботи Микитин Ігор Михайлович, к.т.н., доцент кафедри хімії
2. Перелік питань, які потрібно розробити:
1. Розглянути сорбцію лікарських препаратів на діоксиду титану.
2. Розглянути властивості та способи синтезу діоксиду титану.
3. Синтезу діоксиду титану, дослідити адсорбцію лікарських препаратів на TiO_2 .
3. Дата видачі завдання 18 жовтня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1.	Огляд літературних джерел, узагальнення та систематизація теоретичних матеріалів	Жовтень - грудень	Рукопис
2.	Синтез зразків діоксиду титану, дослідження адсорбції лікарських препаратів	Січень - травень	Рукопис
3.	Оформлення роботи та демонстраційного матеріалу	Вересень - листопад	Рукопис Презентація

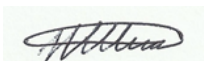
Студентка



Бедрій М.В.

(прізвище та ініціали)

Керівник роботи



Микитин І.М.

(прізвище та ініціали)

Бедрій М.В. Адсорбція лікарських препаратів на діоксиді титану.

Дипломна робота за напрямом підготовки 102 Хімія. Прикарп. нац. ун-т. ім. В. Стефаника. м. Івано-Франківськ, 2023. 38 с.

Дипломна робота є рукописом, який містить опис сорбційних властивостей деяких розповсюджених лікарських препаратів на діоксиді титану. В роботі проведено вивчення сорбційних властивостей діючих речовин кофеїну, дротаверину, нітрофуралу на мезопористому діоксиді титану. Проаналізовано дані використовуючи модель ізотерми Ленгмюра і Фрейндліха, а також кореляцію між кількістю груп здатних до утворення водневих зв'язків і афінністю до поверхні сорбенту.

Ключові слова: діоксид титану, адсорбція, лікарські препарати.

Bedrii M.V. Adsorption of drugs on titanium dioxide.

The diploma work is a manuscript describing the sorption properties of some common drugs on titanium dioxide. The work deals with the study of the sorption properties of the active substances of caffeine, drotaverine, nitrofurazone on mesoporous titanium dioxide. The data were analysed using the Langmuir and Freundlich isotherm models. The correlation between the number of groups capable of forming hydrogen bonds and affinity to the sorbent surface was observed.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
Розділ 1. Літературний огляд.....	9
1.1. Лікарські препарати.....	9
1.2. Розповсюджені препарати.....	10
1.3. Спектроскопічні властивості.....	11
1.4. Властивості й способи приготування діоксиду титану.....	12
Розділ 2. Експериментальна частина.....	25
2.1. Приготування сорбенту діоксиду титану.....	25
2.2. Загальний дизайн дослідження.....	25
2.3. Вибір довжини хвилі для визначення концентрації.....	26
2.4. Підбір лікарських препаратів для вивчення.....	26
2.4.1. Лікарські препарати.....	26
2.4.2. Спектри.....	37
2.5. Вимірювання ступеня сорбції.....	30
2.6. Ізотерми адсорбції Люнгмюра та Френдліха.....	31
2.7. Взаємозв'язок між структурою й схильністю до сорбції.....	34
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АСК — ацетилсаліцилова кислота

АФІ — активний фармацевтичний інгредієнт

ІЧ — інфрачервоний

НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати

ПАР — поверхнево-активна речовина

СЕМ — скануюча електронноа мікроскопія

ЦТАБ — цетилтриметиламоній бромід

УФ — ультрафіолетовий

ВСТУП

Актуальність теми. Діоксид титану є повсюдним компонентом у рецептурах різних фармацевтичних препаратів. Він слугує як інертним білим пігментом, так і захисним агентом, що захищає активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) від шкідливого впливу ультрафіолету.

Останніми роками закінчився термін дії патентного захисту АФІ у багатьох високоефективних лікарських засобах. Як наслідок, фармацевтичні компанії почали використовувати ці АФІ для створення генеричних препаратів та інноваційних комбінованих методів лікування.

Часто фармацевтичні компанії виробляють комбіновані лікарські форми, в яких один з препаратів раніше використовувався в чистому вигляді, а інший був змішаний з діоксидом титану. Для того, щоб визначити, чи буде титан діоксид зберігати свою роль інертного допоміжного компонента в цих продуктах або потенційно впливати на біодоступність окремих компонентів, необхідно дослідити його адсорбційні властивості в поєднанні з цими фармацевтичними препаратами. Це особливо важливо для препаратів, які випускаються у вигляді однієї сполуки в терапевтичній формі [1].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, наказами, рішеннями. Тема дипломної роботи затверджена на засіданні кафедри хімії (протокол № 9 від 18.10.2022 року) та на засіданні Вченої ради факультету природничих наук (протокол № 2 від 24.11.2022 року).

Об'єктом дослідження є лікарські препарати.

Предметом дослідження є взаємозалежність між хімічною структурою лікарського препарату та його здатністю сорбуватися на поверхні діоксиду титану.

Мета та завдання дослідження.

Мета роботи полягає у дослідженні адсорбції лікарських препаратів на діоксиді титану.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання:**

- зробити огляд матеріалу про сорбційні властивості діоксиду титану для органічних молекул різних класів і встановити, яка інформація наявна про роль окремих функціональних груп для сорбції;
- вивчити спектральні властивості лікарських препаратів розповсюджених в Україні і розробити зручні методики встановлення їх концентрації спектрофотометричним методом для 3-5 представників;
- вивчити ступінь сорбції обраних препаратів на діоксиді титану та на основі отриманих даних зробити висновки щодо впливу певних функціональних груп на ступінь взаємодії.

Методи дослідження. Для виконання поставлених у роботі завдань використовувалися наступні методи дослідження: аналіз, порівняння та узагальнення теоретичних даних, представлених у науковій літературі.

Особистий внесок здобувача полягає в проведенні досліджень, обробці отриманих результатів та їх аналізі.

Структура та обсяг дипломної роботи. Дипломна робота складається зі вступу, двох розділів, висновків, списку використаних джерел (19 найменувань), містить 4 таблиці та 16 рисунків. Загальний обсяг роботи складає 38 сторінок.

Апробація результатів роботи. Результати даної роботи доповідалися на III Всеукраїнській Інтернет-конференції молодих вчених «Перспективи хімії в сучасному світі».

Публікації:

1. Bedrii M., Mykytyn I., Prokipchuk I. Adsorption of drugs on titanium dioxide. 3-rd all-Ukrainian Internet conference of young scientists «Prospects for Chemistry in the Modern World» (November 22, 2023). Conference materials. Zhytomyr: Zhytomyr Ivan Franko State University Publishing House. P. 88–90.
2. Prokipchuk, I. V., Mykytyn, I. M., Bedrii, M. V., & Pidhirna, M. Ya. (2023). Fluorescence-based quantification of peptide adsorption on titanium dioxide. *Journal of Chemistry and Technologies*, 31(3). 486–492.

<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i3.284204>

3. Прокіпчук, І., Микитин, І., Бедрій, М., & Підгірна, М. (2023). Оцінка адсорбції пептидів на діоксиді титану за допомогою флуоресцентного аналізу. *Grail of Science*, 29, 163–165. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.07.07.2023.026>

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Лікарські препарати

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – це компонент безрецептурного або рецептурного препарату, який справляє запланований вплив на здоров'я. Якщо рецептурний препарат має генерик, його назва збігається з його АФІ. Комбінована терапія містить більше одного активного інгредієнта, кожен з яких може діяти по-різному або лікувати різні симптоми.

Багатокомпонентні фармацевтичні препарати – це тверді речовини, в яких принаймні один компонент є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ). Розробка такого роду фармацевтичних твердих речовин, безумовно, привернула інтерес в останнє десятиліття як багатообіцяюча альтернатива трудомісткому і дорогому процесу традиційної конвеєрної розробки лікарських засобів [2].

Всі фармацевтичні препарати складаються з двох основних компонентів:

- АФІ є центральним інгредієнтом. АФІ виробляються із сировини з певною міцністю та хімічною концентрацією.
- До складу допоміжних речовин входять речовини, відмінні від ліків, які допомагають доставити ліки у вашу систему.

Фармацевтична промисловість завжди прагне задовольнити терапевтичні потреби пацієнтів, і, крім активних інгредієнтів, неактивні допоміжні речовини відіграють важливу роль у розробці рецептур. Фармацевтичні допоміжні речовини – це речовини, відмінні від фармакологічно активного лікарського засобу або проліків, які включаються у виробничий процес або містяться в лікарській формі готового лікарського засобу.

На додаток до транспортування активної речовини до місця в організмі, де препарат повинен чинити свою дію, допоміжні речовини відіграють важливу роль у виробничому процесі. Вони також можуть бути важливими для того, щоб запобігти вивільненню препарату на занадто ранній стадії процесу засвоєння в місцях, де він може пошкодити ніжні тканини і викликати подразнення шлунка або розлад шлунку [3].

Інші допомагають препарату розпадатися на частинки, достатньо малі, щоб швидше потрапляти в кров, а треті захищають стабільність продукту, щоб він був максимально ефективним під час використання. Крім того, деякі допоміжні речовини допомагають ідентифікувати лікарський засіб.

Деякі допоміжні речовини використовуються просто для покращення смаку та зовнішнього вигляду продукту. Це покращує комплаєнс пацієнтів, особливо дітей. Хоча технічно "неактивні" з терапевтичної точки зору, фармацевтичні допоміжні речовини є критично важливими і невід'ємними компонентами сучасного лікарського засобу. У багатьох таблетках допоміжні речовини становлять основну частину загальної лікарської форми.

У випадках, коли активний фармацевтичний інгредієнт присутній в малій кількості (мкг), вводиться нейтральний носій для збільшення об'єму таблетки, наприклад, діоксид титану. Крім того, додавання діоксиду титану не тільки покращує естетичну привабливість таблетки, але й забезпечує захист від шкідливого ультрафіолетового випромінювання, тим самим зберігаючи цілісність фармацевтичної формули [4].

1.2. Розповсюджені препарати

Україна, з її зростаючою інфраструктурою охорони здоров'я, має цілий ряд фармацевтичних препаратів для вирішення різних медичних проблем. Фармацевтичний ринок країни зазнав значних змін, пропонуючи різноманітний асортимент лікарських засобів для задоволення потреб населення у сфері охорони здоров'я.

Парацетамол (ацетамінофен)

Парацетамол, який широко використовується як знеболювальний та жарознижувальний засіб, є поширеним безрецептурним препаратом в Україні. Він доступний широкому загалу і часто рекомендується для лікування легкого та помірною болю.

Анальгін

Анальгін, також відомий як метамізол, є нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП), який історично використовувався завдяки своїм

анальгетичним (знеболювальним) та жарознижувальним властивостям. Анальгін діє, пригнічуючи вироблення простагландинів - речовин в організмі, які відіграють важливу роль у запаленні та болю. Таким чином, він допомагає полегшити дискомфорт і знизити підвищену температуру тіла, пов'язану з лихоманкою.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК)

АСК, широко відома як аспірин, широко використовується не тільки для полегшення болю, але й завдяки своїм протизапальним та антиагрегантним властивостям. Його часто призначають при серцево-судинних захворюваннях і як профілактичний засіб проти певних проблем, пов'язаних із серцем.

Но-шпа

Дротаверин, який зазвичай продається під торговою маркою Но-шпа, є релаксантом гладкої мускулатури. Його часто призначають для полегшення болю та дискомфорту, спричинених спазмами шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів та матки. Но-шпа широко використовується для полегшення симптомів, пов'язаних з такими станами, як синдром подразненого кишечника і менструальні спазми.

Фурацилін

Фурацилін, або нітрофурал, - це антисептичний розчин, що використовується для зовнішньої дезінфекції ран, опіків та шкірних інфекцій. Він має бактерицидні властивості і часто використовується для профілактики та лікування місцевих інфекцій. Фурацилін широко використовується в лікуванні ран і доступний у різних формах, включаючи розчини та мазі.

Ібупрофен

Ще одним широко використовуваним нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) в Україні є ібупрофен. Він ефективно зменшує біль, запалення та лихоманку, що робить його популярним препаратом для лікування різних недуг.

1.3. Спектроскопічні властивості лікарських препаратів

Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій області

спектра - один з фізичних методів дослідження властивостей лікарських речовин. Основним принципом спектроскопії є поглинання видимого і УФ-випромінювання (200-400 нм), пов'язане зі збудженням електронів, як в атомах, так і в молекулах, з нижчих на вищі енергетичні рівні. Оскільки енергетичні рівні речовини квантуються, поглинатися буде тільки світло з точною кількістю енергії, здатною викликати переходи з одного рівня на інший [5].

УФ-спектрофотометричні методи засновані на принципі адитивності та поглинання, реєстрації та математичній обробці спектрів поглинання стандартних розчинів і досліджуваних розчинів однаково або по-різному.

Ультрафіолетова спектроскопія завжди відігравала подвійну роль в аналізі лікарських засобів:

(1) якісний аналіз (з'ясування структури потенційних лікарських засобів природного або синтетичного походження, ідентифікація домішок, продуктів розпаду, метаболітів тощо);

(2) кількісний аналіз (перевірка чистоти нерозфасованих лікарських засобів, аналіз лікарських засобів у лікарських формах, біологічних зразків тощо) [6].

1.4. Властивості й способи приготування діоксиду титану

Діоксид титану важливий наноматеріал, який привертає увагу завдяки своїм унікальним властивостям. Він має величезні переваги у передачі сонячної енергії, виробництві ліків, отриманні водню з води за допомогою фотохімічних реакцій, а також як фотокаталізатор для розкладання токсичних сполук. Унікальне поєднання сильної окислювальної здатності у фотогенерованих дірках, хімічної інертності та нетоксичності робить діоксид титану винятковим фотокаталізатором [7].

Діоксид титану має три основні поліморфні модифікації - анатаз, рутил і брукіт (рис. 1), кожна з яких впливає на його корисність у різних сферах застосування. Рутилова модифікація, відома своєю стабільністю, широко використовується, зокрема, як білий пігмент у лікарських препаратах. І

навпаки, анатазна модифікація з шириною забороненої зони 3,2 еВ домінує у фотокаталітичних застосуваннях [8].

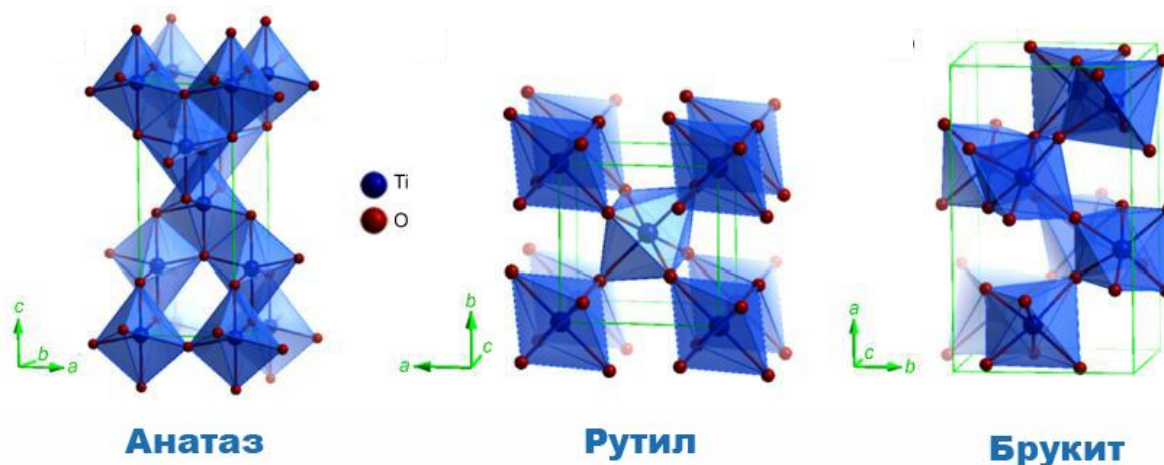


Рис. 1. Структурні модифікації діоксиду титану

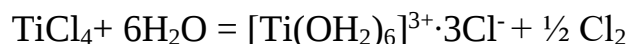
Існує безліч методів синтезу TiO_2 : золь-гель, гідротермальний, сольвотермальний, рідиннофазний низькотемпературний, мікрохвильовий, шаблонний, хімічне осадження з газової фази, сонохімічний, електроосадження тощо. Тому метою цієї роботи було узагальнення сучасних наукових дослідження у галузі отримання TiO_2 різними методами.

Золь-гель метод

Золь-гель метод отримання TiO_2 поєднує процеси хімічного перетворення розчинів солей титану або титаноорганічних речовин у $\text{Ti}(\text{OH})_4$ та його подальшої поліконденсації з утворенням колоїдних частинок. Порівняно з іншими методами золь-гель метод впливає на структуру і морфологію діоксиду титану, оптимізувати енергетичні витрати, а також використовувати просте і доступне технологічне обладнання.

В роботі [9] науковці отримали наночастинки анатазу діоксиду титану з мезопористою структурою, модифіковані арсенатною, фосфатною та карбонатною групами. Для синтезу використовували рідиннофазний низькотемпературний метод (модифікований золь-гель метод). Прекурсор аква комплексу титану $[\text{Ti}(\text{OH}_2)_6]^{3+} \cdot 3\text{Cl}^-$ отримували з TiCl_4 та концентрованої HCl . Охолоджену до $0 \div -5^\circ\text{C}$ HCl невеликими порціями при безперервному перемішуванні вливали в тетрахлорид титану. Масове співвідношення між

тетрахлорид титану і хлоридною кислотою становило 1,4:1,0. Утворення попередника аквакомплексу титану відбувається за реакцією:



Оригінальність даної роботи полягає у використанні аквакомплексу титану $[\text{Ti}(\text{OH}_2)_6]^{3+} \cdot 3\text{Cl}^-$ як прекурсору, що дозволяє отримувати наночастинки TiO_2 методом рідкої фази з унікальними фізико-хімічними властивостями. Введення модифікатора ортофосфату натрію, карбонату натрію або арсенату натрію до складу аквакомплексного прекурсору змінює рівновагу реакції та спричиняє окиснення катіонів Ti^{3+} . Кількість модифікуючого компонента (арсенат натрію, ортофосфат натрію або карбонат натрію) становила 2, 4 та 8% (мас.). Особливістю процесу росту наночастинок діоксиду титану є те, що хемосорбовані групи орієнтовані на первинній поверхні частинок. Завдяки цьому між частинками утворюються пори, а площа поверхні та об'єм пор в адсорбентах діоксиду титану збільшуються. Встановлено, що введення 4 % (мас.) аніонів PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , AsO_4^{3-} в діоксиді титану призводить до збільшення кількості мезопор в адсорбенті титан(IV) оксиду. Це підвищує ефективність зв'язування іонів важких металів, зокрема іонів стронцію, та збільшує адсорбційний потенціал поверхнево-активних центрів. Принципова схема синтезу діоксиду титану з хемосорбованими карбонатними групами наведена на рис. 2.

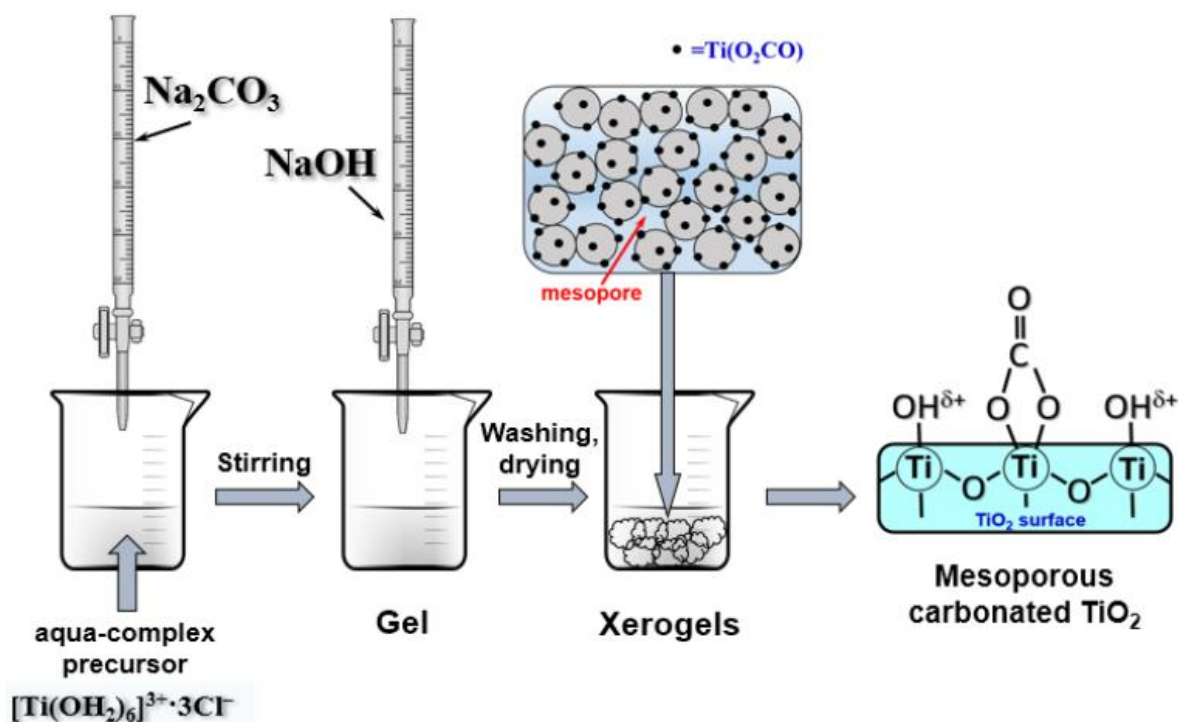


Рис. 2. Схема синтезу карбонізованого діоксиду титану

Гідротермальний метод

Гідротермальний синтез зазвичай проводять у водних розчинах при контрольованій температурі та/або тиску в сталевих посудинах, які називають автоклавами. Температуру можна підвищувати вище точки кипіння води, досягаючи тиску насичення пари. Температура і кількість розчину, що додається в автоклав, значною мірою визначають внутрішній тиск.

У дослідженні науковців [10] діоксид титану був синтезований шляхом гідротермальної обробки комплексу гліколат-оксопероксотитан (IV). Щоб ініціювати процес, 20 ммоль порошку металевого титану розчиняли в розчині, що містить 40 мл перекису водню і 10 мл аміаку в умовах навколишнього середовища в крижаній бані. Повне розчинення титанового порошку зайняло приблизно 2 години, в результаті чого утворився жовтий розчин пероксо-титанового комплексу. Згодом негайно додавали 30 ммоль гліколевої кислоти, і розчин нагрівали при 353 К для полегшення комплексоутворення, видаляючи надлишок перекису водню та аміаку до утворення помаранчевої гелеподібної речовини.

Гелеподібну речовину розчиняли в дистильованій воді, отримуючи

водний розчин амонійної солі комплексу гліколят-оксо-пероксо-титан (IV). На наступному етапі готували розчини титану з концентраціями $Ti = 12,5, 25,0, 50,0, 75,0$ і 100 мМ, використовуючи 2, 4, 8, 12 і 16 см³ вихідного розчину разом з відповідним об'ємом дистильованої води. Отриманий розчин переносили в посудину (50 см³), герметизували в корпусі з нержавіючої сталі і піддавали нагріванню в печі при 473 К протягом від 1 до 168 годин. Згодом автоклави охолоджували до кімнатної температури, а осад, що утворився, відокремлювали центрифугуванням з подальшим триразовим промиванням дистильованою водою. Кінцевий зразок був отриманий після нічного сушіння в печі при 353 К. Розміри частинок поліморфів TiO_2 у зразках, отриманих з розчину комплексу Ti з концентрацією 50,0 мМ, залежно від тривалості процесу, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Розміри частинок поліморфів діоксиду титану

Час обробки, год	Розмір частинок, нм		
	Анатаз	Брукіт	Рутил
2	4,9	7,7	29,1
3	5,7	9,7	34,8
12	8,6	14,0	51,7
24	10,0	15,6	57,4
72	12,9	19,8	63,7
168	16,6	23,5	67,2

Сольвотермічний метод

Сольвотермічний метод, який є різновидом гідротермічного процесу, передбачає використання неводного розчинника. Відповідно, для сольвотермічних процедур обирають органічні розчинники з підвищеною температурою кипіння, що дозволяє досягати вищих температур порівняно з традиційними гідротермічними методами. Цей метод виявляється корисним для тонкого налаштування розміру, форми та кристалічності наночастинок

TiO₂.

У даній роботі [11] наночастинки діоксиду титану з різною морфологією були синтезовані за допомогою сольвотермічного методу при 180 °С. У процесі використовували поверхнево-активні речовини, а саме оцтову кислоту та олеїламін. Ізопропоксид титану вносили в суміш оцтової кислоти та абсолютного етанолу, перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім перетворювали в автоклаві з нержавіючої сталі. Реакція проходила при 180 °С протягом 24 годин з отриманням монодисперсного порошку титан діоксиду, який потім охолоджували до температури навколишнього середовища.

Після синтезу розчин центрифугували при 12 000 об/хв, після чого тричі промивали етанолом. Осад, що утворився, висушували за кімнатних умов і тонко подрібнювали. Висушений порошок TiO₂ піддавали прожарюванню при 550 і 950 °С протягом 18 і 24 годин відповідно. Детальні фізичні та структурні властивості синтезованих мезопористих наночастинок TiO₂ наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Фізичні та структурні властивості наночастинок діоксиду титану, синтезованих з використанням оцтової кислоти та олеїламіну як поверхнево-активних речовин

Температура, °С	Фаза	Середній розмір наночастинок, нм	Площа поверхні, м ² /г	Об'єм пор, см ³ /г	Діаметр пор, нм
невідпалений	анатаз	15	192,08	0,43	4,46
550	анатаз	25	103,63	0,33	6,30
950	рутил	35	35,37	0,18	10,02

Мікрохвильовий метод

Діелектричний матеріал можна обробляти високочастотною електромагнітною енергією, як правило, в діапазоні частот мікрохвильового нагрівання від 900 до 2450 МГц. На нижчих частотах мікрохвиль рух іонних компонентів генерує струм у матеріалі, полегшуючи передачу енергії від

мікрохвильового поля. І навпаки, при більш високих частотах поглинання енергії відбувається переважно за рахунок переорієнтації дипольних молекул під впливом електричного поля НВЧ. Метод мікрохвильового синтезу застосовується для отримання різноманітних наночастинок TiO_2 .

У роботі [12] з титанових шлаків за допомогою мікрохвильової активації було синтезовано рутиловий порошок TiO_2 (рис. 3). Систематично досліджено вплив добавки Na_2CO_3 на кристалічність, фазові перетворення, поверхневі функціональні групи та мікроструктуру поверхні прожареного продукту. До складу титанового шлаку входить 75,34% TiO_2 , 9,72% Fe, 5,87% Al_2O_3 , 5,23% SiO_2 , 1,23% MgO, 1,81% CaO та інші незначні елементи, такі як S і P.



Рис. 3. Схема мікрохвильового синтезу рутилу діоксиду титану

Темплатний метод

Темплатний метод використовується для виробництва діоксиду титану в різних формах, таких як нанострижні, нанотрубки або пористі матеріали з одновимірними порами, орієнтованими в певному напрямку. Синтез цих матеріалів відбувається в об'ємі пор шаблону, що має пористу структуру, з використанням рідинно-фазової золь-гель технології для осадження TiO_2 .

У дослідженні [13] мезопористі наночастинок TiO_2 були синтезовані за допомогою темплатного методу з використанням ізопропоксиду титану як прекурсору. В якості шаблонів використовували різні катіонні поверхнево-активні речовини, включаючи ЦТАБ (цетилтриметиламоній бромід), SDS (додецилсульфат натрію) і ДТАВ (додецилтриметиламоній бромід).

Комерційний порошок TiO_2 , P25, з розміром кристалітів 21 нм, слугував еталоном. Для отримання шаблону ЦТАБ визначену наважку ЦТАБ (3,64 г) розчиняли в суміші деіонізованої води та етанолу в об'ємному співвідношенні 4:1. До цього розчину безперервно додавали по краплях 14,31 мл ізопропоксиду титану та інтенсивно перемішували. Отриманий гель безперервно перемішували протягом декількох годин, після чого відокремлювали осад центрифугуванням. Отриманий порошок піддавали прожарюванню протягом 2 годин при 450°C для усунення м'якого шаблону та посилення зшивання неорганічної основи. Таку саму процедуру повторили для синтезу мезопористого TiO_2 , використовуючи SDS і DTAB як шаблони. Розмір синтезованих наночастинок TiO_2 коливався від 10 до 14 нм, як показано на рисунку 4.

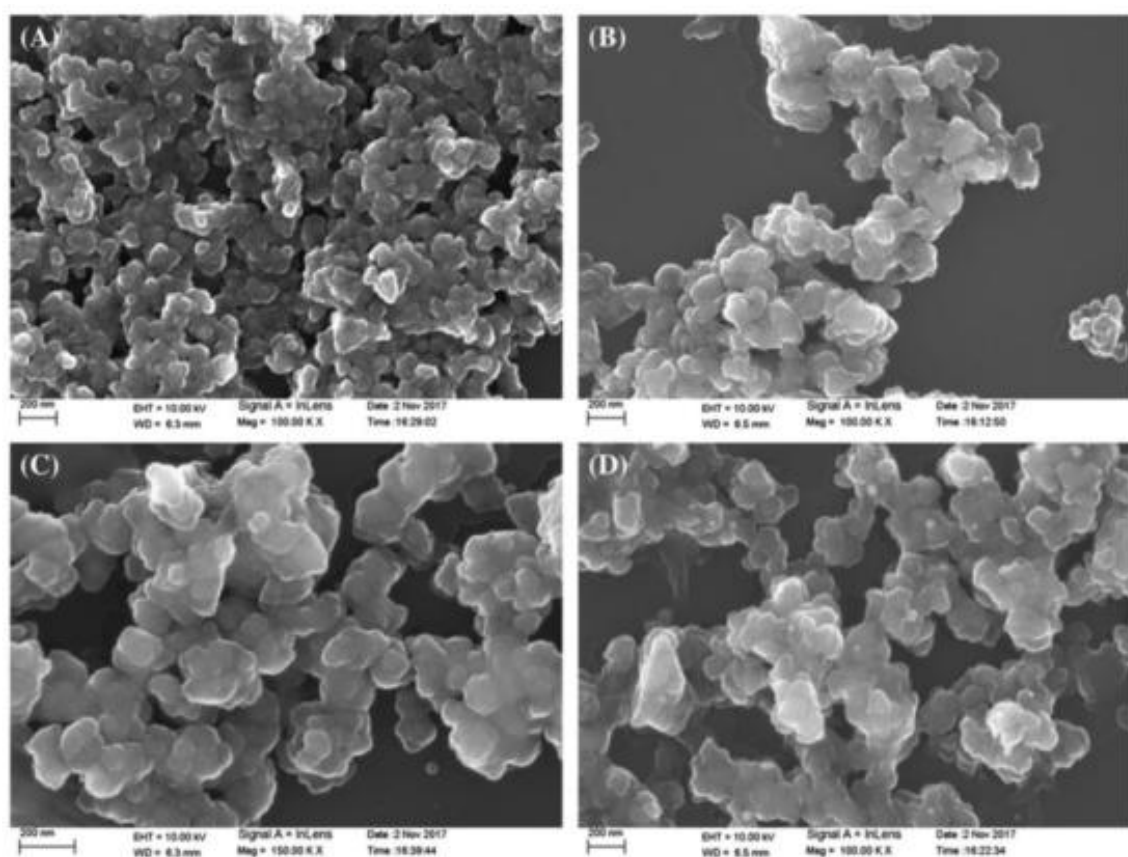


Рис. 4. FESEM-зображення мезопористих наночастинок TiO_2 : а) P25; б) P25+ЦТАБ; в) P25+SDS; г) P25+DTAB

Порожнисті волокна з діоксиду титану синтезували за допомогою методу шаблонів, використовуючи природні волокна капоку як шаблон, як описано в

[14]. Розчин, що складався з титан (IV) буюксида (3 мл) та 150 мл етанолу, готували обережним додаванням та інтенсивним перемішуванням. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Висушені волокна капоку (1 г) занурювали в розчин на 3 години, а потім сушили на повітрі при кімнатній температурі протягом 24 годин. Отриманий композит піддавали прожарюванню для видалення шаблону і перетворення попередника титану, адсорбованого на поверхні витяжки, в TiO_2 .

Прожарювання проводили при температурах 450 °C, 550 °C, 650 °C та 750 °C протягом 2 годин з подальшим природним охолодженням зразків до кімнатної температури. Зображення скануючої електронної мікроскопії (SEM), що зображують синтезовані порожнисті волокна, представлені на рисунку 5.

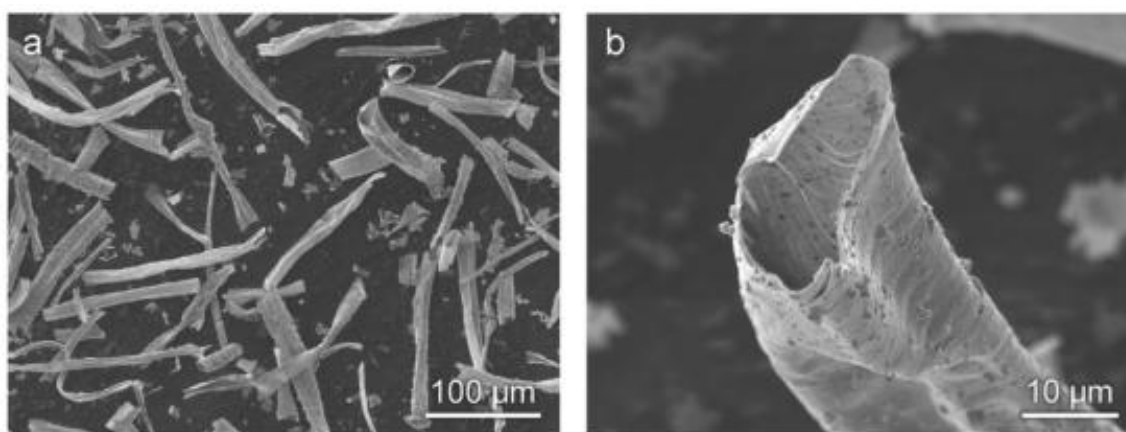


Рис. 5. SEM зображення порожнистих волокон TiO_2 , прожарених при 450 °C

У роботі [15] монодисперсно-пористі магнітні мікросфери діоксиду титану (зображені на рис. 6) були успішно синтезовані за допомогою золь-гель шаблонного методу, використовуючи в якості шаблону магнітні мікросфери полі (HPMA-Cl-co-EDMA). Отримані мікросфери мали розмір 5,5 мкм.

На початковому етапі наночастинки $\text{TiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ отримували гідролізом прекурсору TiCl_4 у водному середовищі (60 мл, 0,1 М). Потім поліметакрилатні магнітні мікросфери (0,4 г) диспергували в розчині прекурсору і механічно перемішували при 250 об/хв за кімнатної температури протягом 24 годин. Після цього поліметакрилатні магнітні мікросфери з наночастинками $\text{TiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ промивали дистильованою деіонізованою водою.

Переходячи до другого етапу, магнітні мікросфери обробляли розчином аміаку (60 мл, 1 М), що містив гексадецилтриметиламоній бромід (0,3 г), шляхом механічного перемішування при 250 об/хв за кімнатної температури протягом 6 годин. Цей процес призвів до осадження наночастинок $\text{TiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ в порах поліметакрилатних магнітних мікросфер, в результаті чого утворилися магнітні титан-полімерні композитні мікросфери. Далі композитні мікросфери промивали дистильованою деіонізованою водою для видалення надлишку хлорид-іонів. Згодом зразки сушили у вакуумі при температурі 70°C протягом 12 годин, після чого видаляли полімерний шаблон шляхом прожарювання при 450°C .

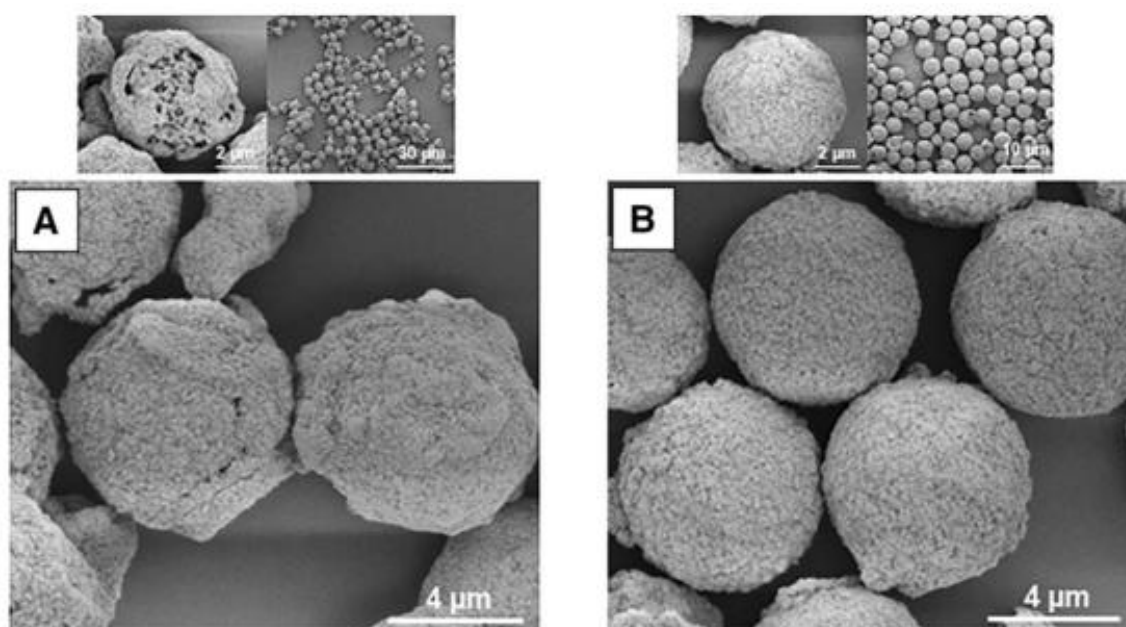


Рис. 6. СЕМ-зображення магнітних мікросфер TiO_2 з намагніченістю 16,3 ему/г (а) та 5,3 ему/г (b)

Метод хімічного осадження з газової фази

Методом осадження з газової фази називають будь-який процес, в якому матеріали в пароподібному стані конденсуються з утворенням твердого матеріалу. Ці процеси зазвичай використовують для формування покриттів з метою зміни механічних, електричних, термічних та оптичних властивостей, корозійної стійкості та зносостійкості різних підкладок [16]. Останнім часом ці методи широко досліджуються для отримання різноманітних наноматеріалів на основі TiO_2 . Процеси осадження з газової фази зазвичай

відбуваються у вакуумній камері. Якщо хімічна реакція відсутня, цей процес називається фізичним осадженням з газової фази (PVD). В іншому випадку його називають хімічним осадженням з газової фази (CVD).

«Зелений» метод

«Зелений» синтез наночастинок TiO_2 є екологічно свідомою альтернативою традиційним хімічним підходам до синтезу наноматеріалів. Використання біологічних агентів, таких як бактерії, гриби, актиноміцети, дріжджі та рослини в біологічному методі пропонує різноманітний спектр ресурсів для синтезу наночастинок. Відновлення іонів металів за допомогою біологічних агентів відбувається швидше, що поєднується з перевагами роботи при температурі і тиску навколишнього середовища. Використання рослинних екстрактів у синтезі наночастинок TiO_2 зробило значний внесок у розвиток "зелених" методів синтезу різних наночастинок.

У дослідженні, представленому в [17], наночастинки діоксиду титану були синтезовані за допомогою вдосконаленого гідротермального методу з використанням екстракту листя *Morinda citrifolia*. Зокрема, 50 мл екстракту листя *M. citrifolia* вносили в 0,1 М розчин TiCl_4 . Отриманий розчин переносили в автоклав з нержавіючої сталі об'ємом 100 мл і піддавали гідротермічній обробці при 120 °C протягом 8 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури. Отриману білу суспензію піддавали центрифугуванню при 5 000 об/хв протягом 10 хвилин для видалення хімічних речовин, що не прореагували. Отриману суспензію фільтрували та багаторазово промивали деіонізованою водою та етанолом. Згодом відфільтровану суспензію сушили в сушильній шафі при 100 °C протягом 5 годин. Отриманий гідроксид титану прожарювали при 400 °C протягом 4 годин в муфельній печі, отримуючи квазімікросфери наночастинок TiO_2 . СЕМ-зображення наночастинок TiO_2 представлені на рисунку 7. Рентгенівські дифрактограми підтвердили наявність рутилової фази TiO_2 , підтверджуючи середній розмір кристалітів 10 нм.

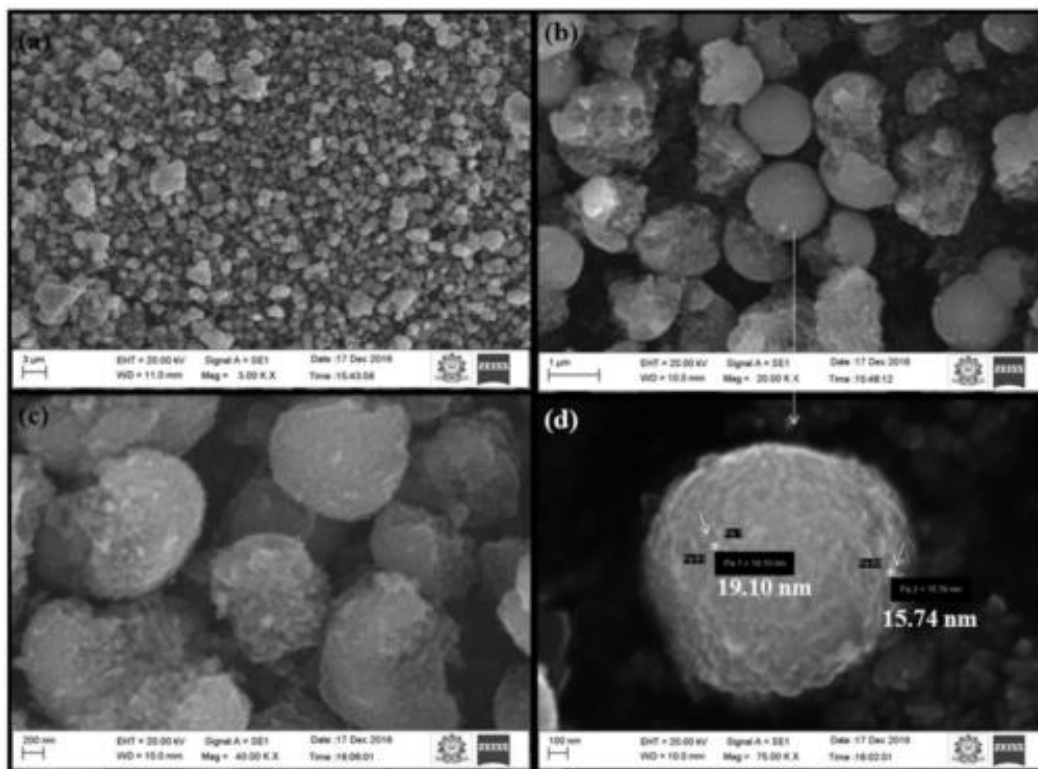


Рис. 7. СЕМ зображення наночастинок TiO_2 , синтезованих з використанням екстракту листа *Morinda citrifolia*

Для виготовлення наноструктурованих матеріалів з оксиду титану застосовують сонохімічний метод [18], який використовує явище акустичної кавітації, що полягає в імпульсній бульбашковій кавітації в рідкому середовищі. Колапс цих порожнин призводить до локального підвищення температури (~ 5000 K) і тиску (~ 1000 атм). Швидкість локального нагрівання та охолодження середовища може перевищувати $>10^9$ K-с-1. У спорідненому дослідженні сонохімічний метод було застосовано для синтезу мікросфер рутилу TiO_2 , прикрашених композитом оксиду графену (рис. 8).

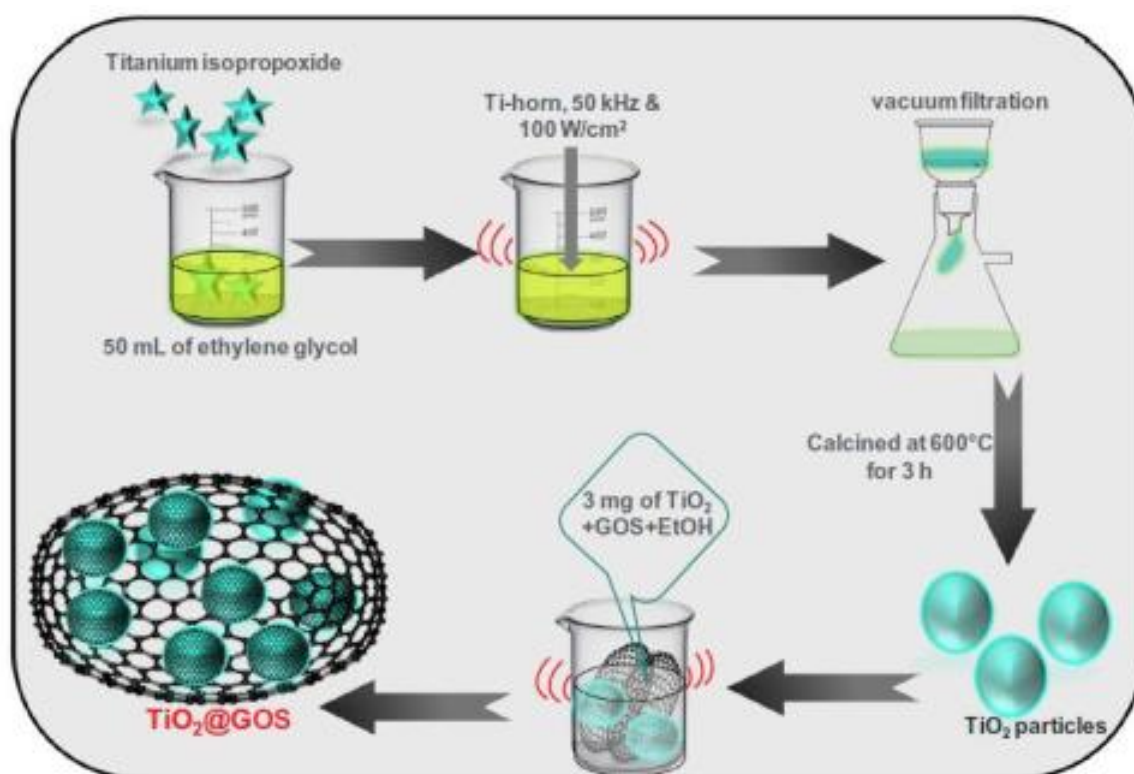


Рис. 8. Схема сонохімічного синтезу електрокаталізатора діоксиду титану на основі композиту оксиду графену

І навпаки, техніка електроосадження зазвичай використовується для нанесення металевих покриттів, включаючи процес відновлення на катоді. Підкладка, призначена для нанесення покриття, слугує катодом і занурюється в розчин, що містить розчинену сіль металу. Іони металу в розчині притягуються до катода і відновлюються до металевої форми [19].

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Приготування сорбенту діоксиду титану

Зразки діоксиду титану (TiO_2) були синтезовані з використанням рідинно-фазового підходу, ініційованого хлоридно-кислотним розчином тетрахлориду титану (TiCl_4). На цій стадії концентровану соляну кислоту ($\rho = 1,17 \text{ г/мл}$) при 0°C поступово додавали до тетрахлориду титану у ваговому співвідношенні 1,4:1. Температуру реакції підтримували нижче 25°C , і отриманий розчин прекурсору мав густину $1,515 \text{ г/мл}$ при 20°C . Згодом 50 мл розчину прекурсору вносили в скляну склянку на 800 мл , після чого додавали 250 мл дистильованої води.

Потім склянку нагрівали до кипіння (112°C) протягом 5 годин. Під час кип'ятіння, коли об'єм реакційної суміші зменшувався приблизно на 10 % внаслідок випаровування води та HCl , дистильовану воду додавали для компенсації втрат. Наприкінці цієї фази температура кипіння реакційного середовища знизилася до $106\text{-}108^\circ\text{C}$. Протягом 20-30 хвилин кип'ятіння розчини ставали білими, що свідчить про утворення TiO_2 . Процедура кип'ятіння індукувала інтенсивну акустичну кавітацію, при якій бульбашки газу, що утворилися під час кипіння, руйнувалися, генеруючи потужні гідравлічні удари в реакційній суміші, тим самим прискорюючи кінетику реакції.

Синтезовані наночастинки TiO_2 відокремлювали від реакційного середовища за допомогою вакуумної фільтрації. Зібраний продукт промивали дистильованою водою, потім сушили протягом 2 годин при температурі 105°C , а потім прожарювали протягом 2 годин в електричній печі при температурі 350°C .

2.2. Загальний дизайн дослідження

Ціллю цієї роботи було оцінити ступінь сорбції лікарських препаратів на поверхні діоксиду титану та встановити взаємозв'язк між структурою та сорбційними властивостями. В першу чергу нас цікавили ті лікарські препарати, де діючою речовиною є мала органічна і наявна тільки одна діюча

речовина в фармацевтичній формі. З практичних міркувань найзручнішим способом оцінювання ступеня сорбції є визначення концентрації фотометричним методом. Для досліджень ми вирішили обрати 3-5 лікарських препаратів які мають структуру зручну для вимірювань, тобто поглинають світло в діапазоні доступному для вимірювання на типових спектрофотометрах та використовуються в фармацевтичних препаратах як чисті речовини. Ми взяли набір препаратів доступних комерційно в аптеках, які містять в свої структурі групи, що дозволяють вимірювати поглинання світла в діапазоні більше 300 нм. Потім перевірили їх спектри абсорбції, щоб оцінити оптимальну довжину хвилі для оцінки концентрації. На останньому етапі ми інкубували розчин лікарських препаратів з відомо кількістю сорбента, щоб оцінити сорбцію.

2.3. Вибір довжини хвилі для визначення концентрації

Під час використання спектрофотометра вирішальним є вибір довжини хвилі. Оскільки склад може значно відрізнятися від одного зразка до іншого, оптимальні довжини хвиль можуть відрізнятися за розміром і типом, включаючи видиму, ультрафіолетову (УФ) та інфрачервону (ІЧ) довжини хвиль.

Для поглинання ІЧ спектрофотометр використовує світло в ІЧ-діапазоні від 700 до 15 000 нм. Для порівняння, УФ - пристрій використовує світло у видимому діапазоні від 400 до 700 нм і в УФ-діапазоні від 185 до 400 нм.

Видима та УФ-спектроскопія виявляє електронні переходи в атомах і молекулах. Сполуки, які поглинають лише в УФ-діапазоні, безбарвні, а ті, що поглинають у видимій області, мають колір. Довжини хвилі синього світла коливаються в діапазоні від 400 до 450 нм, а довжини хвилі червоного світла – від 700 до 750 нм. Якщо довжина хвилі менше 400 нанометрів, це ультрафіолет і має більшу енергію.

2.4. Підбір лікарських препаратів для вивчення

2.4.1. Лікарські препарати

Ми досліджували адсорбцію фармацевтичних сполук на діоксиді титану,

зосередившись на тих, що часто призначаються в Україні. Ми відібрали препарати, які у своїй терапевтичній формі є однокомпонентними і, відповідно, визначили їх хімічний склад. Другим критерієм була здатність поглинати світло в спектральній області 250 – 700 нм, що полегшувало їх кількісне визначення.

Ми відібрали п'ять препаратів: Аспірин, Анальгін, Кофеїн-бензоат натрію, Фурацилін та Но-шпа (табл. 3). Спочатку спектри поглинання сполук в ультрафіолетовій області спектра були записані за допомогою спектрофотометра DS-11 FX+ (Denovix Inc., Wilmington, DE, USA). Цей аналітичний підхід полегшив критичну оцінку ефективності вимірювання в рамках нашого дослідження.

Таблиця 3.

Досліджувані лікарські препарати

Назва лікарського препарату	Реєстраційний номер CAS	Діюча речовина	Фармакотерапевтична група
Анальгін-Дарниця	68-89-3	Метамізол натрію	Аналгетики та антипіретики
Ацетилсаліцилова кислота-Дарниця	50-78-2	Ацетилсаліцилова кислота	Аналгетики та антипіретики
Кофеїн-бензоат натрію	—	Кофеїн-бензоат натрію	Психостимулюючі та ноотропні засоби
Но-шпа	985-12-6	Дротаверин	Спазмолітичні засоби
Фурацилін	59-87-0	Нітрофуразон (нітрофурал)	Антисептичні і дезінфікуючі засоби

2.4.2. Спектри

Ацетилсаліцилова кислота поглинає світло переважно в короткохвильовій області спектра, позбавленій будь-яких помітних спектральних піків. Хоча її можна визначити за допомогою спектрофотометричних методів, кількісне визначення є нетривіальним

завданням (рис. 9).

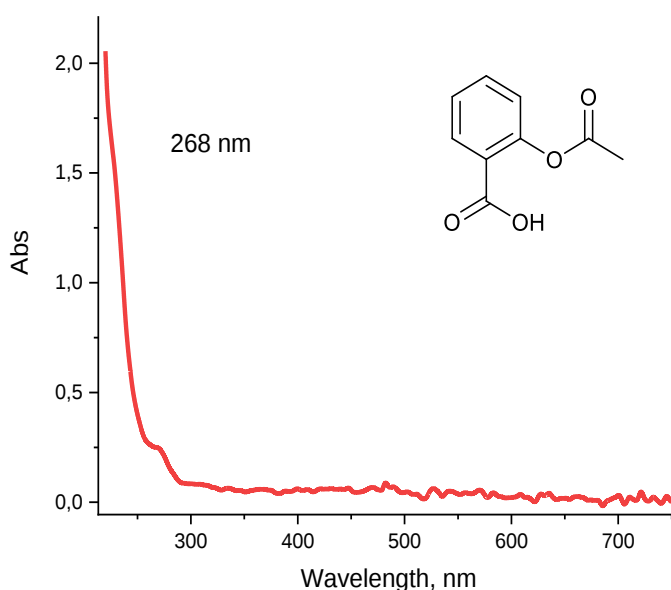


Рис. 9. Спектр поглинання світла ацетилсаліцилової кислоти

Метамізол натрію демонструє дещо ширший пік поглинання, хоча і обмежений більш короткохвильовою ділянкою, повністю падаючи нижче порогу 300 нм і не маючи чітко вираженого спектрального максимуму (рис. 10).

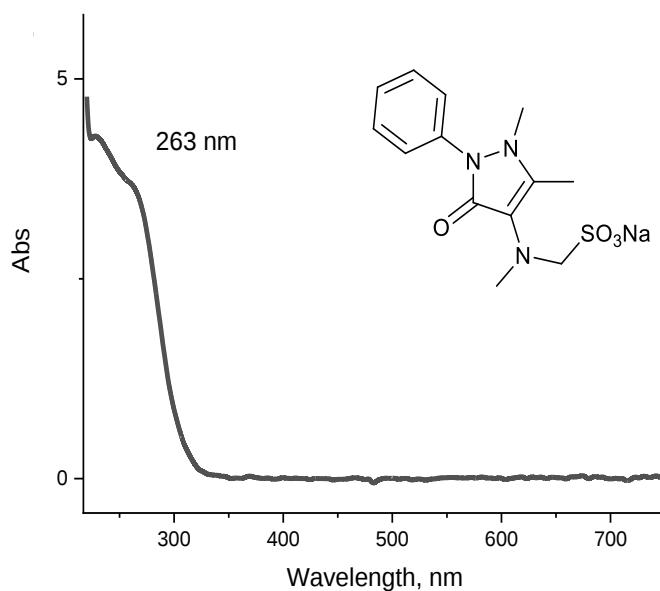


Рис. 10. Спектр поглинання світла метамізолу натрію

Кофеїн має помітний пік поглинання при 270 нм. Проте ця довжина хвилі залишається в межах короткої частини спектра, що частково обмежує

практичність її вимірювання (рис. 11).

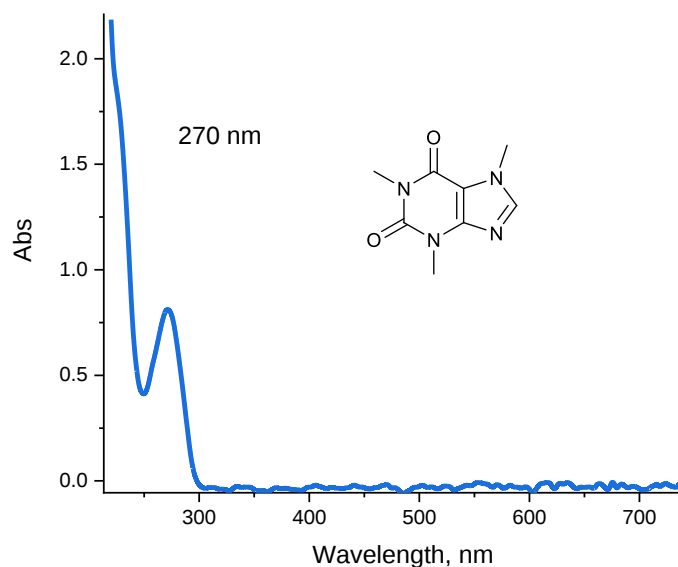


Рис. 11. Спектр поглинання світла кофеїну

Нітрофурал, на відміну від вищезгаданих фармацевтичних агентів, має цікавий спектральний профіль, що характеризується двома чіткими піками поглинання, один з яких має червоний зсув і досягає максимуму приблизно при 380 нм. Ця особливість підвищує його придатність для точного вимірювання та аналізу (рис. 12).

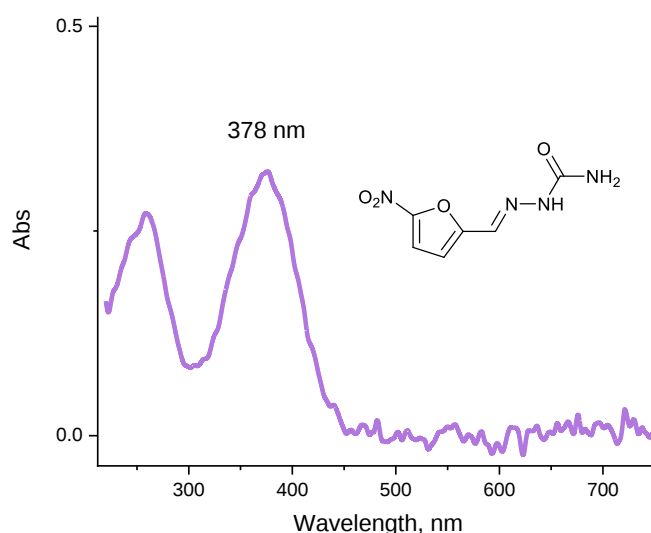


Рис. 12. Спектр поглинання світла нітрофуралу

Дротаверин складається з двох бензольних кілець, з'єднаних між собою спряженим подвійним зв'язком – структурна особливість, яка наділяє його піком поглинання, близьким до 350 нм, що спрощує точне кількісне

визначення рівня поглинання речовини (рис. 13).

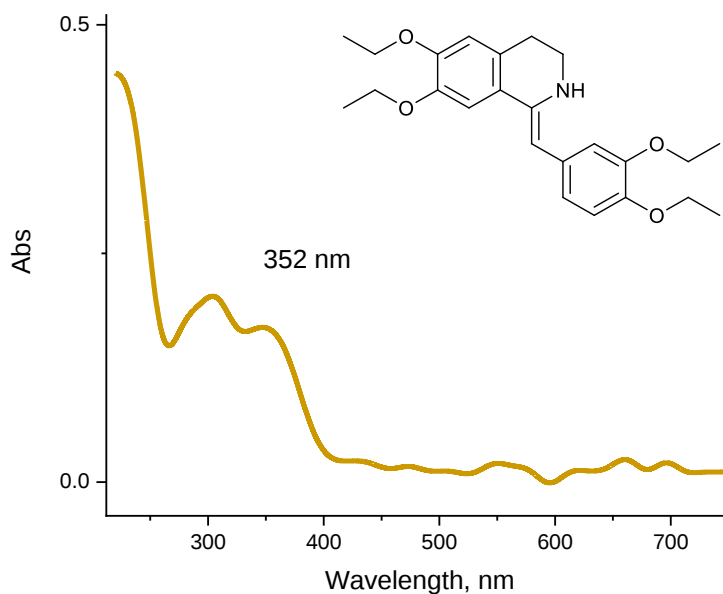


Рис. 13. Спектр поглинання світла дротаверину

2.5. Вимірювання ступеня сорбції

Вихідний розчин лікарського препарату готували шляхом розчинення точно зваженої наважки лікарського засобу в 1 л дистильованої води. Експериментальні розчини потрібних концентрацій (10 – 100 мг/л) готували подальшим розведенням точних пропорцій вихідного розчину у мірних колбах на 100 мл. Експерименти з адсорбції проводили шляхом додавання 25 мл розчину лікарського засобу до 500 мг діоксиду титану у колбу Ерленмеєра, суміш перемішували при кімнатній температурі. Процес адсорбції контролювали шляхом визначення поглинання і концентрації лікарського засобу в обробленому розчині за допомогою спектрофотометра ULAB 102-UV у видимій або УФ-області спектра при заданій довжині хвилі.

Адсорбовану кількість лікарського засобу розраховували з рівноважних концентрацій після адсорбції згідно з рівнянням (1):

$$q_e = (C_0 - C_e) V / m \quad (1)$$

де q_e – рівноважна концентрація лікарського засобу, мг/г; C_0 і C_e – початкова і рівноважна концентрації лікарського засобу в рідкій фазі відповідно, мг/л; V – об'єм розчину лікарського засобу, л; m – маса адсорбенту, г.

2.6. Ізотерми адсорбції Люнгмюра та Френдліха

Ізотерма адсорбції описує рівноважні характеристики адсорбентів при постійній температурі. Адсорбент, вид адсорбату та інші фізичні параметри розчину, такі як температура, іонна сила та рН, впливають на ізотерму рівноваги. Ізотерми адсорбції встановлюються, коли адсорбент і адсорбат контактують в момент, коли концентрація на межі розділу фаз знаходиться в динамічній рівновазі з концентрацією адсорбату в об'ємному розчині. Ізотерми адсорбції широко використовуються при розробці промислових адсорбційних процесів, а також для характеристики матеріалів. Рівноважна ізотерма надає найбільш важливу інформацію для всебічного розуміння процесу адсорбції.

Моделі ізотерм Ленгмюра та Фрейндрліха є найпоширенішими моделями ізотерм адсорбції. Ізотермічна модель адсорбції Ленгмюра передбачає однорідність поверхні адсорбенту, де адсорбовані активні центри рівномірно розподілені на поверхні адсорбенту, а енергія адсорбційних центрів на адсорбенті однакова і адсорбується лише одна молекула адсорбату. Із взаємодії видно, що при досягненні динамічної рівноваги швидкість адсорбції та десорбції однакова. Рівняння моделі Ленгмюра записується в лінійній формі як:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{max}K_L} + \frac{C_e}{q_{max}} \quad (2)$$

Відповідність ізотерми Ленгмюра процесу адсорбції вказує пряма лінія, отримана при побудові залежності C_e/q_e від C_e . З іншого боку, оборотний і неідеальний процес адсорбції описується моделлю ізотерми Фрейндрліха. Модель Фрейндрліха, на відміну від моделі ізотерми Ленгмюра, не пов'язана з утворенням моношару і може бути застосована до багат шарової адсорбції. У цій моделі теплота адсорбції і афінити не обов'язково повинні бути рівномірно розподілені по гетерогенній поверхні. Неоднорідність поверхні, а також експоненціальний розподіл активних центрів та їх енергій описується моделлю ізотерми Фрейндрліха. Лінійний вираз моделі ізотерми Фрейндрліха

має вигляд:

$$q_e = K_F C_e^{1/n} \quad (3)$$

Моделі Ленгмюра і Фрейндліха були застосовані для порівняння моношарової адсорбції з моделлю на основі багатошарової адсорбції. Коефіцієнти експериментальних даних моделей Ленгмюра і Фрейндліха наведені в таблиці 4. Модель Ленгмюра краще описує поведінку адсорбції лікарських засобів на залишках (рис. 14б, 15 б, 16 б), оскільки її коефіцієнт кореляції (R^2) вищий.

Залежність між кількістю сорбованого препарату та його рівноважною концентрацією в розчині (рис. 14 а, 15 а, 16 а) можна описати за допомогою ізотерми Ленгмюра.

Таблиця 4

Параметри ізотерм моделей Ленгмюра та Фрейндліха для адсорбції
лікарських препаратів на діоксиді титану

Параметри моделі	Лікарський препарат		
	Дротаверин	Нітрофурал	Кофеїн
Ізотерма Ленгмюра			
$q_{\max}$, мг/г	18	33	20,5
K_L , л/мг	0,025	0,095	0,031
R^2	0,999	0,999	0,999
Ізотерма Фрейндліха			
K_F , (мг/г)(л/мг) $^{1/n}$	0,078	0,573	0,073
$1/n$	0,642	0,571	0,599
R^2	0,987	0,995	0,979

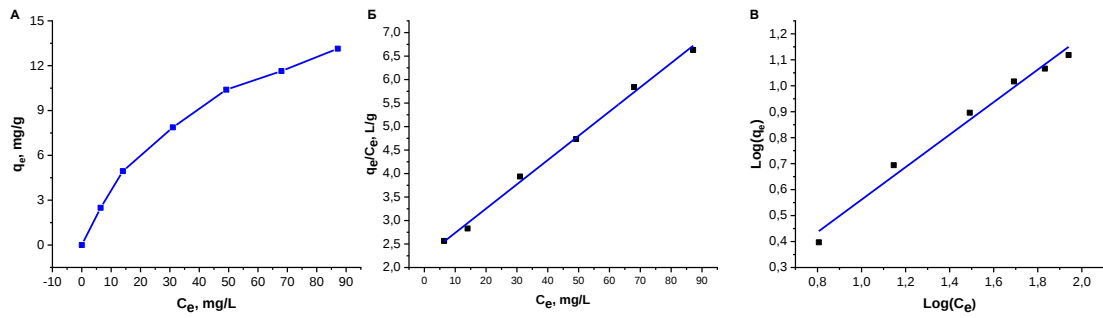


Рис. 14. Лінійні форми моделей Ленгмюра та Фрейндліха для адсорбції дротаверину на діоксиді титану

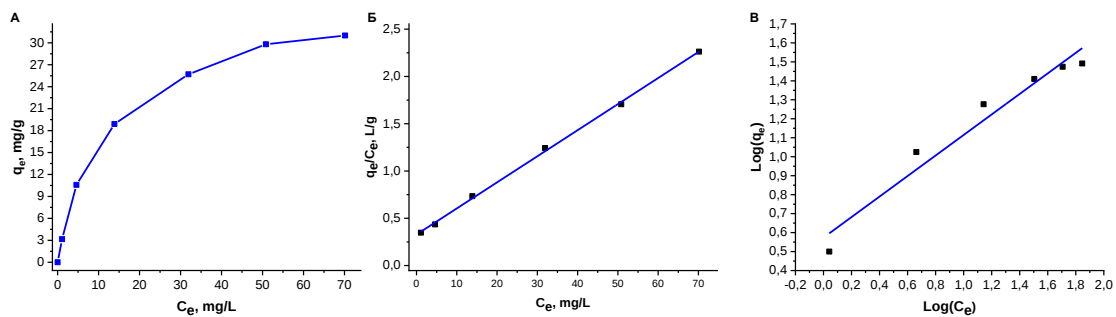


Рис. 15. Лінійні форми моделей Ленгмюра та Фрейндліха для адсорбції нітрофуралу на діоксиді титану

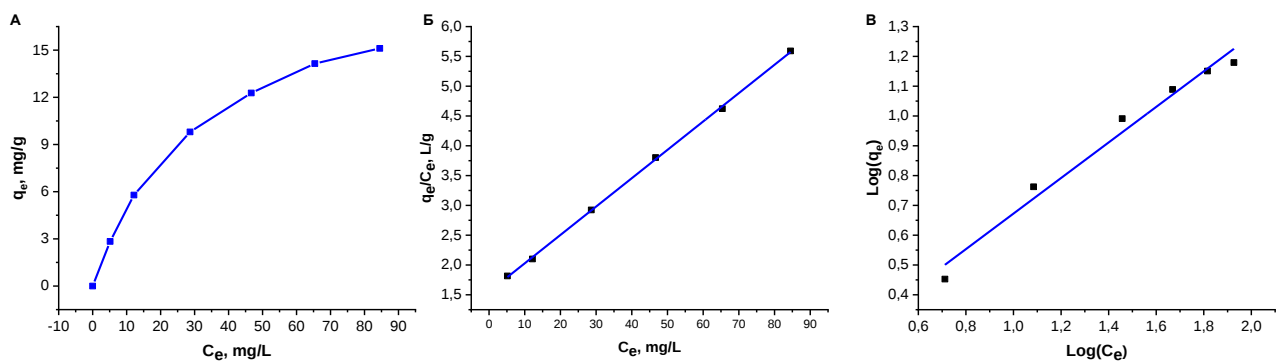


Рис. 16. Лінійні форми моделей Ленгмюра та Фрейндліха для адсорбції кофеїну на діоксиді титану

2.7. Взаємозв'язок між структурою й схильністю до сорбції

У фармацевтиці взаємозв'язок між молекулярною структурою препарату та його сорбційними властивостями відіграє ключову роль у визначенні його ефективності, біодоступності та загального терапевтичного впливу. Розуміння цього взаємозв'язку має важливе значення для подальшої розробки лікарських засобів, оптимізації рецептур і забезпечення ефективного лікування.

Механізми сорбції

Сорбція, що охоплює такі процеси, як абсорбція та адсорбція, слугує критично важливим для потрапляння ліків у кровотік і здійснення їхньої терапевтичної дії. У дипломній роботі досліджуються різні механізми сорбції, враховуючи такі фактори, як розчинність, проникність і специфічні взаємодії між молекулами ліків.

Біодоступність лікарських препаратів

Взаємозв'язок між структурою і сорбцією лікарського препарату має наслідки для біодоступності, впливаючи на частку введеної дози, яка досягає системного кровообігу. Проблеми в досягненні оптимальної біодоступності часто виникають через складний баланс між гідрофільними та гідрофобними характеристиками лікарського засобу.

Вплив на системи доставки лікарських засобів

Удосконалення систем доставки ліків, від наночастинок до ліпосом, тісно пов'язане з розумінням структури та сорбційної поведінки ліків. Пристосування цих систем до унікальних особливостей різних лікарських засобів дозволяє забезпечити точність дозування, контрольоване вивільнення і цільову доставку, максимізуючи терапевтичні результати і мінімізуючи побічні ефекти.

ВИСНОВКИ

Для опису механізму адсорбції лікарських препаратів на поверхні діоксиду титану використовували моделі Фрейндліха та Ленгмюра. Дослідження показало, що модель Ленгмюра найкраще відповідає експериментальним даним, що свідчить про те, що вона краще описує процес адсорбції на поверхні зразків.

Коефіцієнти кореляції для ізотерм Ленгмюра становить 0,999, що підкреслює надійність цієї моделі. На противагу цьому, значення R^2 для ізотерм Фрейндліха коливалися від 0,987 до 0,995. Низька кореляція експериментальних даних з моделлю Фрейндліха свідчить про те, що для обраних ліків не характерна багат шарова адсорбція.

Нітруфал має найбільшу схильність до сорбції діоксиду титану, що може бути пов'язано з наявністю у нього декількох аміногруп та інших груп схильних до сорбції.

Найменшу схильність до сорбції показує дротаверин, в якому наявна всього одна аміногрупа та кілька естерних груп. Проміжну здатність показує кофеїн, в якого присутні три групи схильні до сорбції. Ми спостерігали кореляцію між кількістю груп здатних до утворення водневих зв'язків та схильністю до сорбції на діоксиді титану, що абсолютно логічно з огляду на природну сорбента.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bedrii M., Mykytyn I., Prokipchuk I. Adsorption of drugs on titanium dioxide. 3-rd all-Ukrainian Internet conference of young scientists «Prospects for Chemistry in the Modern World» (November 22, 2023). Conference materials. Zhytomyr: Zhytomyr Ivan Franko State University Publishing House. P. 88–90.
2. Mohammadi, R., Massoumi, B., & Rabani, M. (2012). Photocatalytic decomposition of amoxicillin trihydrate antibiotic in aqueous solutions under UV irradiation using Sn/TiO₂ nanoparticles. *International Journal of Photoenergy*, 2012, 1–11.
3. Peng, H., Feng, S., Zhang, X., Li, Y., & Zhang, X. (2012). Adsorption of norfloxacin onto titanium oxide: Effect of drug carrier and dissolved humic acid. *The Science of the Total Environment*, 438, 66–71.
4. Tong, A., Braund, R., Warren, D., & Peake, B. (2012). TiO₂-assisted photodegradation of pharmaceuticals — a review. *Open Chemistry*, 10(4), 989–1027.
5. Rimoldi, L., Meroni, D., Falletta, E., Ferretti, A. M., Gervasini, A., Cappelletti, G., & Ardizzone, S. (2017). The role played by different TiO₂ features on the photocatalytic degradation of paracetamol. *Applied Surface Science*, 424, 198–205.
6. Zawadzki, P. (2019). Decolorisation of methylene blue with sodium persulfate activated with visible light in the presence of glucose and sucrose. *Water, Air, and Soil Pollution*, 230(12).
7. Chen, X., & Mao, S. S. (2007). Titanium dioxide nanomaterials: Synthesis, properties, modifications, and applications. *Chemical Reviews*, 107(7), 2891–2959.
8. Fujishima, A., Zhang, X., & Tryk, D. (2008). TiO₂ photocatalysis and related surface phenomena. *Surface Science Reports*, 63(12), 515–582.
9. Dorosheva, I. B., Valeeva, A. A., & Rempel, A. A. (2017). Sol-gel synthesis of nanosized titanium dioxide at various pH of the initial solution. *AIP*

Conference Proceedings.

10. Kobayashi, M., Kato, H., Miyazaki, T., & Kakihana, M. (2019). Hydrothermal synthesis of pseudocubic rutile-type Titania particles. *Ceramics*, 2(1), 56–63.
11. Dastan, D., Chaure, N., & Kartha, M. (2017). Surfactants assisted solvothermal derived titania nanoparticles: synthesis and simulation. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 28(11), 7784–7796.
12. Kang, J., Gao, L., Zhang, M., Pu, J., He, L., Ruan, R., Omran, M., Peng, J., & Chen, G. (2020). Synthesis of rutile TiO₂ powder by microwave-enhanced roasting followed by hydrochloric acid leaching. *Advanced Powder Technology: The International Journal of the Society of Powder Technology, Japan*, 31(3), 1140–1147.
13. Selvaraj, P., Roy, A., Ullah, H., Sujatha Devi, P., Tahir, A. A., Mallick, T. K., & Sundaram, S. (2019). Soft-template synthesis of high surface area mesoporous titanium dioxide for dye-sensitized solar cells. *International Journal of Energy Research*, 43(1), 523–534.
14. Wongcharoen, S., & Panomsuwan, G. (2018). Easy synthesis of TiO₂ hollow fibers using kapok as a biotemplate for photocatalytic degradation of the herbicide paraquat. *Materials Letters*, 228, 482–485.
15. Hamaloğlu, K. Ö., Sağ, E., & Tuncel, A. (2019). Magnetic, monodisperse titania microspheres with bimodal pore size distribution by a new sol–gel templating method and their photocatalytic activity. *Journal of Porous Materials*, 26(2), 419–432.
16. Kumar, A. (2018). Different methods used for the synthesis of TiO₂ based nanomaterials: A review. *American Journal of Nano Research and Applications*, 6(1), 1.
17. Mironyuk, I. F., Soltys, L. M., Tatarchuk, T. R., & Savka, K. O. (2020). Methods of titanium dioxide synthesis (review). *Physics and chemistry of solid state*, 21(3), 462–477.
18. Morshed, M. N., Shen, X., Deb, H., Azad, S. A., Zhang, X., & Li, R. (2020).

Sonochemical fabrication of nanocryatalline titanium dioxide (TiO_2) in cotton fiber for durable ultraviolet resistance. *Journal of Natural Fibers*, 17(1), 41–54.

19. Chen, T.-W., Chinnapaiyan, S., Chen, S.-M., Hossam Mahmoud, A., Elshikh, M. S., Ebaid, H., & Taha Yassin, M. (2020). Facile sonochemical synthesis of rutile-type titanium dioxide microspheres decorated graphene oxide composite for efficient electrochemical sensor. *Ultrasonics Sonochemistry*, 62(104872), 104872.