ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ Ι: ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Διπλωματική Εργασία

‘Σύνθεση και χαρακτηρισμός νοθευμένων με άζωτο και φώσφορο κβαντικών τελειών άνθρακα για χρήση τους στη φωτοδυναμική θεραπεία κατά του καρκίνου σε συνδυασμό με φθαλοκυανίνη’

Αλαγιάννης Ιωάννης

Επιβλέπων Καθηγητής: Κωνσταντίνος Κορδάτος, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα 2022

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο ‘Σύνθεση και χαρακτηρισμός κβαντικών τελειών άνθρακα νοθευμένων με άζωτο και φώσφορο για χρήση τους στη φωτοδυναμική θεραπεία κατά του καρκίνου σε συνδυασμό με φθαλοκυανίνη’ εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτική Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου στα πλαίσια του προπτυχιακού προγράμματος σπουδών.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω των επιβλέποντα καθηγητή Κωνσταντίνο Κορδάτο που με εμπιστεύτηκε με την ανάθεση της διπλωματικής εργασίας, καθώς και για τη βοήθεια και καθοδήγηση που μου παρείχε καθ’ όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτορα της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου Αδαμαντία Ζούρου για τη συνεχή καθοδήγηση και υποστήριξη σε όλη τη διάρκεια της εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας, από τις εργαστηριακές συνθέσεις και μετρήσεις έως τη συγγραφή της εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας για τη βοήθεια που μου παρείχαν.

Ακόμη, ευχαριστώ την Ελένη Αλεξανδράτου, Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό (Ε.ΔΙ.Π) του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Οπτικής και Εφαρμοσμένης Βιοφυσικής της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, για τη βοήθεια στην πραγματοποίηση της φασματομετρίας φωταύγειας και της μελέτης της ικανότητας παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ειδών.

Επίσης, ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Ανόργανης Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών Νικόλαο Ψαρουδάκη για τη σύνθεση και παροχή της συμμετρική σύμπλοκης ένωσης της φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου για τη στήριξη που μου παρείχαν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός κβαντικών τελειών άνθρακα, νοθευμένων με άζωτο και φώσφορο, καθώς και η μελέτη της φωτοδυναμικής δράσης υβριδικών υλικών που αποτελούνται από κβαντικές τελείες άνθρακα και φθαλοκυανίνη.

Οι κβαντικές τελείες άνθρακα (Carbon Quantum Dots, CQDs) είναι νανοδομές που μπορούν να συντεθούν με ευκολία και παρουσιάζουν χαμηλή τοξικότητα, καλή βιοσυμβατότητα και εξαιρετικές οπτικές ιδιότητες, χαρακτηριστικά που τις καθιστούν κατάλληλες για χρήση σε ιατρικές και βιολογικές εφαρμογές. Αυτές οι ιδιότητες των CQDs μπορούν να αξιοποιηθούν στη φωτοδυναμική θεραπεία, βελτιώνοντας τα χαρακτηριστικά των φωτοευαισθητοποιητικών ουσιών που χρησιμοποιούνται. Συγκεκριμένα, η χρήση των CQDs ως μέσο μεταφοράς φωτοευαισθητοποιητών βελτιώνει την επιλεκτική τους συγκέντρωση σε καρκινικά κύτταρα, τη βιοσυμβατότητά τους, την υδατοδιαλυτότητα τους και τις φωτοδυναμικές τους ιδιότητες. Αυτά τα υβριδικά υλικά CQDs - φωτοευαισθητοποιητής ανήκουν στους φωτοευαισθητοποιητές 3^{ης} γενιάς. Οι φωτοευαισθητοποιητές 3^{ης} γενιάς είναι πλέον τα καταλληλότερα υλικά για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία. Η φθαλοκυανίνη είναι ένας φωτοευαισθητοποιητής με αρκετά καλά χαρακτηριστικά σχετικά με τη φωτοδυναμική της δράσης. Η σύνθεση των υβριδικών υλικών CQDs – φθαλοκυανίνη έχει ως σκοπό την αντιμετώπιση του μεγαλύτερου μειονεκτήματος της, την κακή υδατική της διαλυτότητα.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα νοθευμένων με άζωτο και φώσφορο από τέσσερις διαφορετικούς συνδυασμούς πρόδρομων ενώσεων και δύο διαφορετικές μεθόδους σύνθεσης. Οι CQDs που παρήχθησαν συνδέθηκαν με φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου (ZnPc) για την παραγωγή υβριδικών υλικών CQDs-ZnPc. Η σύνδεση τους πραγματοποιείται μέσω π-π και ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. Για κάθε υβριδικό υλικό που παράχθηκε προσδιορίζεται η απόδοση σύνδεσης των CQDs με τη ZnPc.

Επίσης, για κάθε δείγμα CQDs, για τη ZnPc και για τα υβριδικά υλικά αξιολογήθηκαν οι φθορίζουσες ιδιότητες τους μέσω των τεχνικών φασματομετρίας υπεριώδους/ορατού (UV/vis) και φωταύγειας (PL). Για τις CQDs και τη ZnPc προσδιορίστηκαν και οι δομές τους μέσω της τεχνικής της φασματομετρίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR).

Τέλος, εκτιμήθηκε η φωτοδυναμική δράση των υβριδικών υλικών μελετώντας την ικανότητα τους να παράγουν δραστικά είδη οξυγόνου (ROS), τα οποία είναι απαραίτητα για την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν, κρίθηκε ότι τόσο η μέθοδος όσο και ο συνδυασμός των πρόδρομων ενώσεων επηρεάζουν τις φωτοφυσικές ιδιότητες των υβριδικών υλικών. Η ικανότητα των υβριδικών υλικών να παράγουν δραστικά οξυγονούχα είδη κρίθηκε ικανή για τη χρήση τους στη φωτοδυναμική θεραπεία, ωστόσο παρατηρήθηκε μείωση στην παραγωγή ROS σε σχέση με την ελεύθερη φθαλοκυανίνη ZnPc.

Abstract

The objective of this thesis is the synthesis and characterization of carbon quantum dots, co-doped with nitrogen and phosphorus, as well as the study of the photodynamic effects of hybrid materials consisting of quantum carbon dots and phthalocyanine.

Carbon quantum dots (CQDs) are nanostructures that can be synthesized quite easily and exhibit low toxicity, good biocompatibility and excellent optical properties, characteristics that render them suitable for use in medical and biological applications. These properties of CQDs can be utilized in photodynamic therapy, improving the properties of the photosensitizers that are already in use. In particular, the use of CQDs as a means of transporting photosensitizers improves their selectivity in cancer cells, their biocompatibility, their water solubility and their photodynamic properties. These hybrid CQDs - photosensitizer materials are 3rd generation photosensitizers. 3rd generation photosensitizers are the most suitable materials for use in photodynamic therapy. Phthalocyanine is a photosensitizer with quite favorable characteristics in terms of its photodynamic properties. The synthesis of the hybrid materials CQDs - phthalocyanine aims to address its biggest drawback, its poor aqueous solubility.

At first, carbon quantum dots co-doped with nitrogen and phosphorus were synthesized from four different combinations of precursors and two different synthesis methods. The CQDs produced were linked with zinc phthalocyanine (ZnPc) to produce CQDs-ZnPc hybrid materials. Their linkage is made through π-π and electrostatic interactions. For each hybrid material produced, the binding efficiency of the CQDs to ZnPc is determined.

Furthermore, for each sample of CQDs, for the ZnPc and for the hybrid materials, their fluorescent properties were evaluated through ultraviolet/visible spectrometry (UV / vis) and photoluminescence spectrometry (PL). For the CQDs and the ZnPc their structures were also determined by Fourier - transform infrared spectrometry (FTIR).

Finally, the photodynamic effect of the hybrid materials was evaluated by studying their ability to produce reactive oxygen species (ROS), which are essential for their effectiveness in the photodynamic therapy. From the results obtained, it was determined that both the synthesis method and the combination of precursors affect the photophysical properties of the hybrid materials. The ability of the hybrid materials to produce reactive oxygen species was deemed capable for their use in photodynamic therapy, however a decrease in ROS production was observed in comparison to phthalocyanine ZnPc.

Περιεχόμενα

Ευρετήριο Εικόνων ..... *i*

Ευρετήριο Σχημάτων ..... *iii*

Ευρετήριο Πινάκων ..... *iii*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ *1*

1.1 - Νανοεπιστήμη *1*

1.2 - Άνθρακας *1*

1.3 - Αλλοτροπικές μορφές άνθρακα *2*

1.3.1 - Διαμάντι *3*

1.3.2 - Άμορφος άνθρακας *3*

1.3.3 - Γραφίτης *4*

1.3.4 - Γραφένιο *4*

1.3.5 - Φουλερένια *4*

1.3.6 - Νανοσωλήνες *5*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΤΕΛΕΙΕΣ ΑΝΘΡΑΚΑ *6*

2.1 - Κβαντικές τελείες *6*

2.2 – Δομή Κβαντικών Τελειών Άνθρακα *6*

2.3 – Ιδιότητες Κβαντικών Τελειών Άνθρακα *7*

2.4 - Μηχανισμοί φωταύγειας των κβαντικών τελειών άνθρακα *9*

2.5 - Νόθευση Κβαντικών Τελειών Άνθρακα *12*

2.6 - Μέθοδοι σύνθεσης Κβαντικών Τελειών Άνθρακα *13*

2.6.1 - Top-down *13*

2.6.2 - Bottom-up *15*

2.7 – Εφαρμογές Κβαντικών Τελειών Άνθρακα *17*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ *19*

3.1 - Φωτοδυναμική Θεραπεία *19*

3.2 - Μηχανισμός Φωτοδυναμικής Δράσης *20*

3.3 - Κυτταρικός θάνατος *22*

3.3.1 - Απόπτωση *22*

3.3.2 - Νέκρωση *23*

3.3.3 - Αυτοφαγοκυττάρωση *23*

3.3.4 - Κατάρρευση Κυκλοφορικού Συστήματος *24*

3.3.5 - Ενεργοποίηση Ανοσοποιητικού Συστήματος *25*

3.4 - Φωτοευαισθητοποιητές: χαρακτηριστικά και είδη *26*

3.4.1 - Ιδιότητες φωτοευαισθητοποιητών 26
3.4.2 - Είδη φωτοευαισθητοποιητών 30
3.4.2.1 - Γενιές φωτοευαισθητοποιητών 30
3.4.2.2 - Οικογένειες φωτοευαισθητοποιητών 32
3.5 - Φθαλοκυανίνες - Κβαντικές Τελείες Άνθρακα CQDs 38
3.6 - Φως στη φωτοδυναμική θεραπεία 40
3.6.1 - Πηγή φωτός 40
3.6.1.1 - Λυχνίες 40
3.6.1.2 - LEDs (Light Emitting Diodes) 40
3.6.1.3 - Lasers 41
3.6.2 - Μέσα μεταφοράς φωτός 41
3.6.2.1 - Επιφανειακή ακτινοβόληση 41
3.6.2.2 - Εσωτερική ακτινοβόληση 42
3.7 - Μελλοντικές προοπτικές και προκλήσεις για τη φωτοδυναμική θεραπεία 43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 45
4.1 - Αντιδραστήρια 45
4.2 - Μέθοδοι Σύνθεσης Κβαντικών Τελειών Άνθρακα 47
4.3 - Συνθέσεις κβαντικών τελειών άνθρακα 50
4.3.1 - Πρώτη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C6H8O7$), ουρία ($CH4N2O$) και φωσφορικό οξύ ($H3PO4$) σε υδατικό διάλυμα 50
4.3.2 - Δεύτερη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C6H8O7$) και φωσφορικό διαμμώνιο ($(NH4)2HPO4$) σε υδατικό διάλυμα 50
4.3.3 - Τρίτη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C6H8O7$), φωσφορικό διαμμώνιο ($(NH4)2HPO4$) και ουρία ($CH4N2O$) σε υδατικό διάλυμα 51
4.3.4 - Τέταρτη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C6H8O7$), ουρία ($CH4N2O$) και φωσφορικό οξύ ($H3PO4$) διαλυμένα σε φορμαμίδιο ($CH3ON$) 52
4.4 - Σύνθεση της φθαλοκυανίνης Ψευδαργύρου ZnPc 55
4.5 - Σύνδεση της φθαλοκυανίνης ZnPc με τις CQDs 57
4.6 - Προσδιορισμός απόδοσης σύνδεσης και συγκέντρωσης ZnPc 62
4.7 – Μελέτη παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ειδών των υβριδικών υλικών CQDs-ZnPc 62
4.8 - Μέθοδοι χαρακτηρισμού 64
4.8.1 - Φασματομετρία υπεριώδους/ορατού (UV/VIS spectroscopy) 64
4.8.2 - Φασματομετρία φωταύγειας (Photoluminescence spectroscopy, PL) 65
4.8.3 - Φασματομετρία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform Infrared spectroscopy, FTIR) 66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ *67*

5.1 - Αποτελέσματα φασματομετρίας UV/vis για τις CQDs *67*

5.1.1 - UV/vis φάσματα για την πρώτη σύνθεση *67*

5.1.2 - UV/vis φάσματα για τη δεύτερη σύνθεση *68*

5.1.3 - UV/vis φάσματα για την τρίτη σύνθεση *69*

5.1.4 - UV/vis φάσματα για την τέταρτη σύνθεση *70*

5.2 - Αποτελέσματα φασματομετρίας φωταύγειας για τις CQDs *71*

5.2.1 - Φάσματα PL για την πρώτη σύνθεση *71*

5.2.2 - Φάσματα PL για τη δεύτερη σύνθεση *73*

5.2.3 - Φάσματα PL για την τρίτη σύνθεση *74*

5.2.4 - Φάσματα PL για την τέταρτη σύνθεση *76*

5.3 – Αποτελέσματα φασματομετρίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier FTIR για τις CQDs *78*

5.3.1 - FTIR φάσματα για την πρώτη σύνθεση *78*

5.3.2 - FTIR φάσματα για τη δεύτερη σύνθεση *79*

5.3.3 - FTIR φάσματα για την τρίτη σύνθεση *80*

5.3.4 - FTIR φάσματα για την τέταρτη σύνθεση *81*

5.4 - Αποτελέσματα φασματομετρίας UV/vis για τη ZnPc *82*

5.5 - Αποτελέσματα φασματομετρίας PL για τη ZnPc *84*

5.6 - Αποτελέσματα φασματομετρίας FTIR για τη ZnPc *85*

5.7 – Προσδιορισμός απόδοσης σύνδεσης ZnPc στα δείγματα CQDs *86*

5.8 - Αποτελέσματα φασματομετρίας UV/vis για τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc *87*

5.8.1 - UV/vis φάσματα για την πρώτη σύνθεση *88*

5.8.2 - UV/vis φάσματα για τη δεύτερη σύνθεση *89*

5.8.3 - UV/vis φάσματα για την τρίτη σύνθεση *90*

5.8.4 - UV/vis φάσματα για την τέταρτη σύνθεση *91*

5.9 – Αποτελέσματα φασματομετρίας PL για τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc *92*

5.10 – Αποτελέσματα μελέτης παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ειδών για τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc *93*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Συμπεράσματα *97*

6.1 – Συμπεράσματα σχετικά με τις CQDs: *97*

6.2 – Συμπεράσματα σχετικά με τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc: *98*

6.3 – Προτάσεις για μελλοντική μελέτη *99*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ *100*

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1.1: Το στοιχείο του άνθρακα στον περιοδικό πίνακα και τα μοριακά υβριδικά τροχιακά του.[4], [5] 2
Εικόνα 1.2: Διαμάντι (αριστερά) και κρυσταλλική δομή του (δεξιά).[6] 3
Εικόνα 1.3: Άμορφος άνθρακας (αριστερά) και η δομή του (δεξιά).[8] 3
Εικόνα 1.4: Γραφίτης (αριστερά) και η κρυσταλλική δομή του (δεξιά).[6] 4
Εικόνα 1.5: Διάφοροι τύποι φουλερενίων.[9] 5
Εικόνα 1.6: (Α) Γραφένιο, (Β) Νανοσωλύνας μονού τοιχώματος, (C) Νανοσωλήνες πολλαπλών τοιχωμάτων.[9] 5
Εικόνα 2.1: Δομή Κβαντικών Τελειών Άνθρακα.[18] 7
Εικόνα 2.2: (Α) Σχηματισμός εξιτονίου, (Β) Σύγκριση της ακτίνας του εξιτονίου με το μέγεθος των CQDs.[30] 12
Εικόνα 2.3: Σχηματική απεικόνιση διαφόρων μεθόδων σύνθεσης CQDs.[34] 13
Εικόνα 2.4: Απεικόνιση ιδιοτήτων των CQDs και σχετικών εφαρμογών.[38] 17
Εικόνα 3.1: Σχηματική απεικόνιση της δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας, αρχικά χορηγείται ο φωτοευαισθητοποιητής, στη συνέχεια διανέμεται και συγκεντρώνεται στο στόχο και τέλος πραγματοποιείται η θεραπεία με ακτινοβόληση από φως κατάλληλου μήκους κύματος.[42] 20
Εικόνα 3.2: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της φωτοδυναμικής θεραπείας.[45] 22
Εικόνα 3.3: Απεικόνιση των τριών τρόπων άμεσου κυτταρικού θανάτου, απόπτωσης (αριστερά), νέκρωσης (μέση) και αυτοφαγοκυττάρωσης (δεξιά).[39] 24
Εικόνα 3.4: Δομή Photorfin.[67] 32
Εικόνα 3.5: Δομή 5-αμινολεβουλινικού οξέος.[68] 33
Εικόνα 3.6: Δομή Verteporfin.[62] 34
Εικόνα 3.7: Δομή Temoporfin.[62] 35
Εικόνα 3.8: Δομή Npe6.[62] 35
Εικόνα 3.9: Δομή Purlytin.[62] 36
Εικόνα 3.10: Δομή Lutrin.[69] 37
Εικόνα 3.11: Δομή Φθαλοκυανίνης (αριστερά) και Ναφθαλοκυανίνης (δεξία) με ψευδάργυρο στο κέντρο των δακτυλίων τους. [70] 38
Εικόνα 3.12: Φωτοδυναμική θεραπεία σε επιφανειακούς καρκινικούς όγκους.[85] 42
Εικόνα 3.13: Φωτοδυναμική θεραπεία σε εσωτερικούς καρκινικούς όγκους (αριστερά) και διαχυτές που χρησιμοποιούνται στα άκρα οπτικών ινών (δεξιά).[82], [85] 42
Εικόνα 4.1: Κιτρικό οξύ [86] 45
Εικόνα 4.2: Ουρία [87] 45
Εικόνα 4.3: Φωσφορικό οξύ [88] 46
Εικόνα 4.4: Φωσφορικό διαμμώνιο [89] 46
Εικόνα 4.5: Φορμαμίδιο [90] 47
Εικόνα 4.6: Αυτόκλειστο δοχείο από ανοξείδωτο χάλυβα (αριστερά), τα διαφορετικά κομμάτια που αποτελείται το αυτόκλειστο δοχείο (πάνω δεξιά) και πυριατήριο B5050 F της Hereaus όπου πραγματοποιείται η θέρμανση (κάτω δεξιά) 48
Εικόνα 4.7: Αντιδραστήρας μικροκυμάτων Start SYNTH της MILESTONE (αριστερά) και αυτόκλειστο από Teflon τοποθετημένο κατάλληλα εντός του αντιδραστήρα (δεξιά) 49
Εικόνα 4.8: Μαγνητικός αναδευτήρας (αριστερά) και φυγόκεντρος (δεξιά) 49
Εικόνα 4.9: Δείγμα A-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-CQDs (δεξιά) 50
Εικόνα 4.10: Δείγμα A-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά) 50

Εικόνα 4.11: Δείγμα A-DAP-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-DAP-CQDs (δεξιά) 51
Εικόνα 4.12: Δείγμα A-DAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-DAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά) 51
Εικόνα 4.13: Δείγμα A-UDAP-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-UDAP-CQDs (δεξιά) 52
Εικόνα 4.14: Δείγμα A-UDAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-UDAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά) 52
Εικόνα 4.15: Δείγμα A-F-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-F-CQDs (δεξιά) 53
Εικόνα 4.16: Δείγμα A-F-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-F-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά) 53
Εικόνα 4.17: Διήθηση δείγματος A-UDAP-CQDs (αριστερά) και δείγματος M-F-CQDs (δεξιά) όπου φαίνεται και καλύτερα η διαφορά στο χρώμα τους 53
Εικόνα 4.18: Δείγματα CQDs αραιωμένα σε νερό, **A**: A-CQDs, **B**: M-CQDs, **C**: A-DAP-CQDs, **D**: M-DAP-CQDs, **E**: A-UDAP-CQDs, **F**: M-UDAP-CQDs, **G**: A-F-CQDs, **H**: M-F-CQDs 54
Εικόνα 4.19: Συντακτικός τύπος φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc 56
Εικόνα 4.20: Σκόνη φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc 56
Εικόνα 4.21: Ακετόνη (αριστερά) και διαιθυλαιθέρας (δεξιά) 57
Εικόνα 4.22: CQDs σε διαιθυλαιθέρα (αριστερά) και ZnPc διαλυμένη σε διαιθυλαιθέρα (δεξιά) 57
Εικόνα 4.23: Stock διάλυμα φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc 58
Εικόνα 4.24: Δείγματα CQDs μετά από ξήρανση, **A**: A-F-CQDs, **B**: M-F-CQDs, **C**: A-UDAP-CQDs, **D**: M-UDAP-CQDs, **E**: A-DAP-CQDs, **F**: M-DAP-CQDs, **G**: A-CQDs, **H**: M-CQDs 58
Εικόνα 4.25: Δείγματα CQDs αναμειγμένα με ZnPc, **A**: A-CQDs, **B**: M-CQDs, **C**: A-DAP-CQDs, **D**: M-DAP-CQDs, **E**: A-UDAP-CQDs, **F**: M-UDAP-CQDs, **G**: A-F-CQDs, **H**: M-F-CQDs 59
Εικόνα 4.26: Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc, **A**: A-CQDs-ZnPc, **B**: M-CQDs-ZnPc, **C**: A-DAP-CQDs-ZnPc, **D**: M-DAP-CQDs-ZnPc, **E**: A-UDAP-CQDs-ZnPc, **F**: M-UDAP-CQDs-ZnPc, **G**: A-F-CQDs-ZnPc, **H**: M-F-CQDs-ZnPc 59
Εικόνα 4.27: Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc εκτεθειμένα σε υπεριώδη ακτινοβολία 365 nm, **A**: A-CQDs-ZnPc, **B**: M-CQDs-ZnPc, **C**: A-DAP-CQDs-ZnPc, **D**: M-DAP-CQDs-ZnPc, **E**: A-UDAP-CQDs-ZnPc, **F**: M-UDAP-CQDs-ZnPc, **G**: A-F-CQDs-ZnPc, **H**: M-F-CQDs-ZnPc 60
Εικόνα 4.28: ROTAVAPOR-R της Buchi 60
Εικόνα 4.29: Υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc εντός της σφαιρικής φιάλης μετά από την απομάκρυνση της ακετόνης 61
Εικόνα 4.30: Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc μετά την απομάκρυνση της περίσσειας ZnPc, **A**: A-CQDs-ZnPc, **B**: M-CQDs-ZnPc, **C**: A-DAP-CQDs-ZnPc, **D**: M-DAP-CQDs-ZnPc, **E**: A-UDAP-CQDs-ZnPc, **F**: M-UDAP-CQDs-ZnPc, **G**: A-F-CQDs-ZnPc, **H**: M-F-CQDs-ZnPc 61
Εικόνα 4.31: Εικόνα 4.32: Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc μετά την απομάκρυνση της περίσσειας ZnPc εκτεθειμένα σε υπεριώδη ακτινοβολία 365 nm, **A**: A-CQDs-ZnPc, **B**: M-CQDs-ZnPc, **C**: A-DAP-CQDs-ZnPc, **D**: M-DAP-CQDs-ZnPc, **E**: A-UDAP-CQDs-ZnPc, **F**: M-UDAP-CQDs-ZnPc, **G**: A-F-CQDs-ZnPc, **H**: M-F-CQDs-ZnPc 61
Εικόνα 4.32: Μόριο φλουορεσκεΐνης CM-H_2DCFDA (αριστερά) και φάσματα Uv/vis και PL φλουορεσκεΐνης CM-H_2DCFDA (δεξιά) [99], [100] 62
Εικόνα 4.33: Διάταξη παραγωγή δραστικών οξυγονούχων ειδών με διοδικό laser GCSLS-10-1500m μήκους κύματος 660 nm 63
Εικόνα 4.34: Φασματόμετρο UV/vis CARY 1E της varian 65
Εικόνα 4.35: Φασματοφωτόμετρο LS 45 Luminescence Spectrometer της Perkin-Elmer 65
Εικόνα 4.36: Φασματόμετρο FT/IR 4200 της Jasco (αριστερά) και πρέσα παρασκευής παστιλιών KBr (δεξιά) 66

Ευρετήριο Σχημάτων

Σχήμα 5.1: Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-CQDs και M-CQDs 67
Σχήμα 5.2: Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-DAP-CQDs και M-DAP-CQDs 68
Σχήμα 5.3: Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-UDAP-CQDs και M-UDAP-CQDs 69
Σχήμα 5.4: Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-F-CQDs και M-F-CQDs 70
Σχήμα 5.5: Φάσμα PL δείγματος A-CQDs 71
Σχήμα 5.6: Φάφμα PL δείγματος M-CQDs 72
Σχήμα 5.7: Φάσμα PL δείγματος A-DAP-CQDs 73
Σχήμα 5.8: Φάσμα PL δείγματος M-DAP-CQDs 73
Σχήμα 5.9: Φάσμα PL δείγματος A-UDAP-CQDs 74
Σχήμα 5.10: Φάσμα PL δείγματος M-UDAP-CQDs 75
Σχήμα 5.11: Φάσμα PL δείγματος A-F-CQDs 76
Σχήμα 5.12: Φάσμα PL δείγματος M-F-CQDs 76
Σχήμα 5.13: Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-CQDs και M-CQDs 78
Σχήμα 5.14: Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-DAP-CQDs και M-DAP-CQDs 79
Σχήμα 5.15: Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-UDAP-CQDs και M-UDAP-CQDs 80
Σχήμα 5.16: Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-F-CQDs και M-F-CQDs 81
Σχήμα 5.17: Φάσματα UV/vis της ZnPc σε διάφορες συγκεντρώσεις 82
Σχήμα 5.18: Καμπύλη βαθμονόμησης για τη μέγιστη απορρόφηση της ZnPc στα 678m nm 83
Σχήμα 5.19: Φάσμα PL ελεύθερης ZnPc σε σύγκέντρωση 10^{-6} M 84
Σχήμα 5.20: Φάσμα FTIR ελεύθερης φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc 85
Σχήμα 5.21: Φάσμα απορρόφησης UV/vis υβριδικού υλικού A-CQDs-ZnPc 88
Σχήμα 5.22: Φάσματα απορρόφησης UV/vis υβριδικών υλικών A-DAP-CQDs-ZnPc και M-DAP-CQDs-ZnPc 89
Σχήμα 5.23: Φάσμα απορρόφησης UV/vis υβριδικού υλικού A-UDAP-CQDs-ZnPc 90
Σχήμα 5.24: Φάσμα απορρόφησης UV/vis υβριδικών υλικών A-F-CQDs-ZnPc και M-F-CQDs-ZnPc 91
Σχήμα 5.25: Φάσματα PL υβριδικών δειγμάτων CQDs-ZnPc 92
Σχήμα 5.26: Φάσμα PL της ελεύθερης ZnPc με τη φλουροσκεΐνη 93
Σχήμα 5.27: Φάσμα PL του υβριδικού δείγματος A-CQDs-ZnPc με τη φλουροσκεΐνη 94
Σχήμα 5.28: Φάσμα PL του υβριδικού δείγματος A—F-CQDs-ZnPc με τη φλουροσκεΐνη 94
Σχήμα 5.29: Φάσμα PL του υβριδικού δείγματος M-F-CQDs-ZnPc με τη φλουροσκεΐνη 95
Σχήμα 5.30: Ποσοστιαία μεταβολή φθορισμού συναρτήσει του χρόνου για την ελεύθερη ZnPc και τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc 96

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 4.1: Συγκεντρωτικός πίνακας όλων των δειγμάτων CQDs που παρήχθησαν στο εργαστήριο 54
Πίνακας 4.2: Πρόδρομες ενώσεις φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc 55
Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωταύγειας για όλα τα δείγματα. 77
Πίνακας 5.2: Υπολογισμός απόδοσης σύνδεσης ZnPc με CQDs 87
Πίνακας 5.3: Μέγιστη ένταση φθορισμού υβριδικών δειγμάτων CQDs-ZnPc κατά τη διέγερση στα 347 nm 93

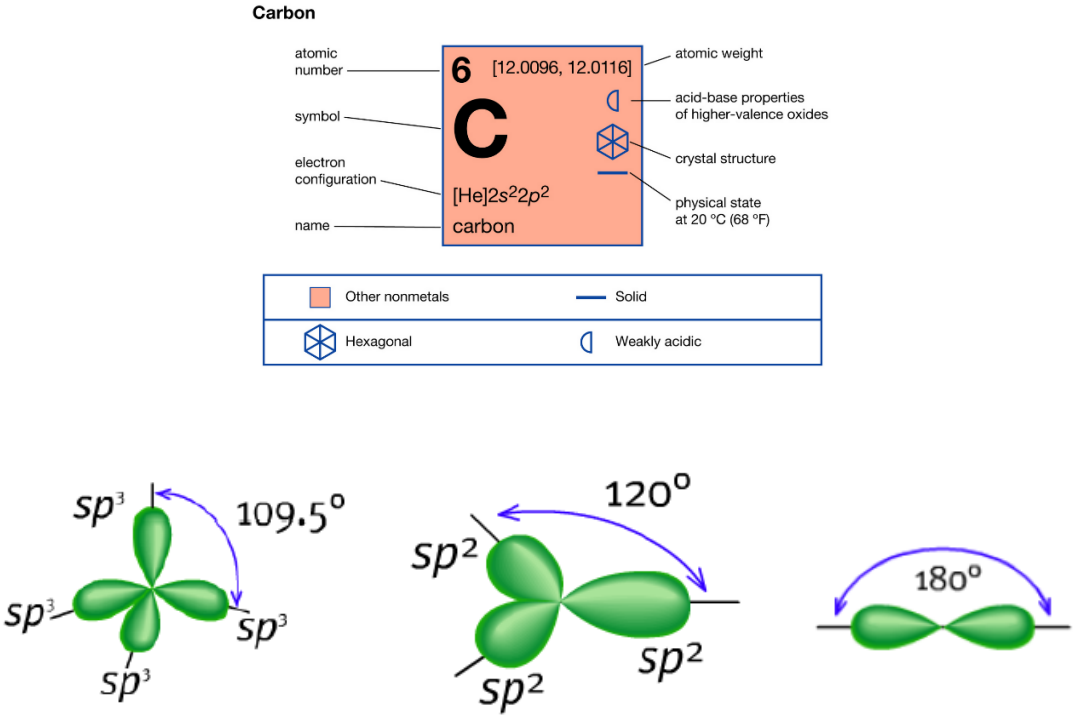
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 - Νανοεπιστήμη

Η νανοτεχνολογία είναι η επιστήμη που αφορά τη μελέτη και την κατανόηση των ιδιοτήτων της ύλης στη νανοκλίμακα. Επίσης σχετίζεται με το σχεδιασμό και την παραγωγή υλικών ή συστημάτων όπου ελέγχεται η μοριακή/ατομική τους δομή. Αυτά τα υλικά ονομάζονται νανοϋλικά και εμφανίζουν τουλάχιστον μία διάσταση από 1 έως 100 νανόμετρα. Στη νανοκλίμακα οι ιδιότητες των υλικών (φυσικές, χημικές, βιολογικές) είναι διαφορετικές από αυτές στη συμβατική κλίμακα καθώς σε αυτές τις διαστάσεις είναι παρόντα κβαντικά φαινόμενα και παρατηρείται αυξημένη αναλογία ανάμεσα στην επιφάνεια του υλικού και τη μάζα του (μεγαλύτερη ειδική επιφάνεια). Με βάση τη σύσταση, το μέγεθος και τη μορφολογία τους τα νανοϋλυκά παρουσιάζουν νέες ή βελτιωμένες ιδιότητες.[1], [2]

1.2 - Άνθρακας

Ο άνθρακας είναι ένα αμέταλλο χημικό στοιχείο και βρίσκεται στη 2^{η} περίοδο και 14^{η} (IVA) ομάδα του περιοδικού πίνακα. Το στοιχείο του άνθρακα βρίσκεται ελεύθερο στη φύση τόσο σε κρυσταλλικές μορφές (αδάμας, γραφίτης) όσο και σε άμορφες (γαιάνθρακας) και είναι το 19^{ο} σε σειρά αφθονίας, κατά βάρος, στο φλοιό της γης. Τα στοιχεία που είναι πιο άφθονα από τον άνθρακα στο σύμπαν είναι το υδρογόνο, το ήλιο, το οξυγόνο, το νέο και το άζωτο. Παρόλα αυτά ο άνθρακας σχηματίζει τις περισσότερες χημικές ενώσεις από όλα τα άλλα χημικά στοιχεία. Αυτό οφείλεται στη ηλεκτρονιακή δομή του άνθρακα. Το άτομο του άνθρακα έχει έξι ηλεκτρόνια όπου καταλαμβάνουν τα ατομικά τροχιακά $1s^2$, $2s^2$ και $2p^2$. Τα τέσσερα ηλεκτρόνια σθένους του άνθρακα καταλαμβάνου τα τροχιακά $2s^2$ και $2p^2$ όπου στη κρυσταλλική φάση δημιουργούν τα τροχιακά 2s, 2px, 2py και 2pz. Αυτά τα τροχιακά παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών στις διάφορες ενώσεις του άνθρακα, καθώς έχουν τη δυνατότητα να δημιουργήσουν νέα ισοδύναμα υβριδικά τροχιακά, στα οποία η συνολική τους ενέργεια είναι μικρότερη από το άθροισμα των ενεργειών των ατομικών τροχιακών που αναμίχθηκαν. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται υβριδισμός και πραγματοποιείται επειδή η διαφορά ενέργειας ανάμεσα στα τροχιακά 2s και 2p είναι μικρή σε σχέση με την ενέργεια σύνδεσης για χημικούς δεσμούς και για αυτό το λόγο είναι δυνατή η ανάμιξη των ηλεκτρονίων σε αυτά τα τροχιακά. Με αυτό το τρόπο τα υβριδικά τροχιακά έχουν διαφορετική κατανομή των 2s και 2p τροχιακών, ενδυναμώνοντας έτσι την ενέργεια δέσμευσης του ατόμου του άνθρακα με άλλα άτομα. Συγκεκριμένα η ανάμιξη ενός 2s ηλεκτρονίου με ένα, δύο ή τρία 2p ηλεκτρόνια ονομάζεται sp, sp^2 ή sp^3 υβριδισμός αντίστοιχα. Λόγω του υβριδισμού ο άνθρακας έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει πολλές ενώσεις με άλλα στοιχεία καθώς και να πολυμερίζεται.[3]–[5]



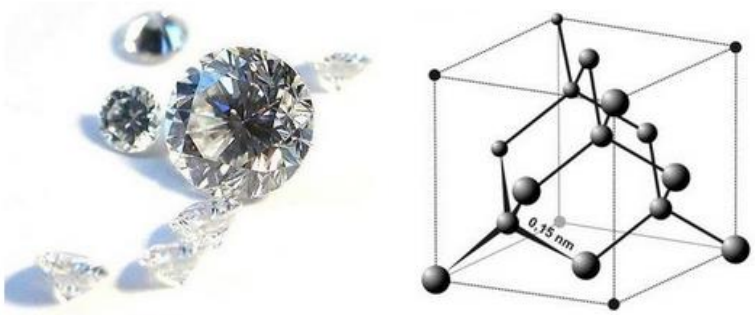
***Εικόνα 1.1**: Το στοιχείο του άνθρακα στον περιοδικό πίνακα και τα μοριακά υβριδικά τροχιακά του* [4], [5]

1.3 - Αλλοτροπικές μορφές άνθρακα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο υβριδισμός των τροχιακών δίνει τη δυνατότητα στον άνθρακα να σχηματίζει δεσμούς με άλλα στοιχεία και άλλα άτομα άνθρακα, παράγοντας με αυτόν τον τρόπο μακρομοριακές ενώσεις, γεγονός που τον καθιστά το βασικότερο στοιχείο οργανικών ενώσεων. Ο υβριδισμός όμως εκτός από τη δυνατότητα σχηματισμού πολλών ενώσεων με βάση τον άνθρακα, δίνει τη δυνατότητα ανάλογα με το τύπο υβριδισμού και στο σχηματισμό διαφορετικών κρυσταλλικών μορφών του άνθρακα. Ο στοιχειακός άνθρακας στη φύση μπορεί να βρεθεί σε διάφορες μορφές, η καθεμία με διαφορετικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά. Γενικά, το φαινόμενο όπου ένα χημικό στοιχείο υπάρχει στη φύση σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές μορφές, ονομάζεται αλλοτροπία, και αυτές οι μορφές ονομάζονται αλλοτροπικές. Τα τελευταία χρόνια, με την ανάπτυξη της νανοεπιστήμης, έχουν ανακαλυφθεί και άλλες αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα οι οποίες βρίσκονται στη νανοκλίμακα. Οι πιο σημαντικές αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα αναφέρονται παρακάτω.[6], [7]

1.3.1 - Διαμάντι

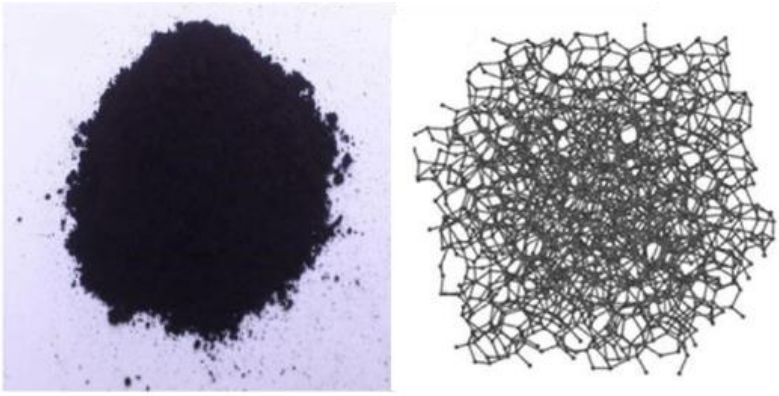
Το διαμάντι είναι η πιο γνωστή αλλοτροπική μορφή του άνθρακα. Είναι ένα διάφανο κρυσταλλικό στερεό και είναι το πιο σκληρό φυσικό υλικό στη γη. Επίσης είναι κακός αγωγός ηλεκτρισμού, ενώ είναι καλός αγωγός θερμότητας. Οι ιδιότητές του βασίζονται στη δομή του, όπου κάθε άτομο άνθρακα είναι συνδεδεμένο με άλλα τέσσερα με ισχυρούς ομοιοπολικούς δεσμούς με sp^3 υβριδισμό, δημιουργώντας έτσι ένα τετράεδρο. Αυτά τα τετράεδρα δημιουργούν εξαμελή δακτυλίους από άτομα άνθρακα, σχηματίζοντας έτσι ένα εξαιρετικά άκαμπτο τρισδιάστατο πλέγμα. Επιπλέον, λόγω της κρυσταλλικής του δομής, το διαμάντι πολύ δύσκολα προσβάλλεται από άλλα χημικά στοιχεία. Το διαμάντι χρησιμοποιείτε σε αρκετές εφόρμαγες όπως για κοπή και λείανση άλλων σκληρών υλικών, για κατασκευή ημιαγωγών καθώς και για κατασκευή κοσμημάτων λόγο της ισχυρής λάμψης που εμφανίζει.[6]



Εικόνα 1.2: *Διαμάντι (αριστερά) και κρυσταλλική δομή του (δεξιά)* [6]

1.3.2 - Άμορφος άνθρακας

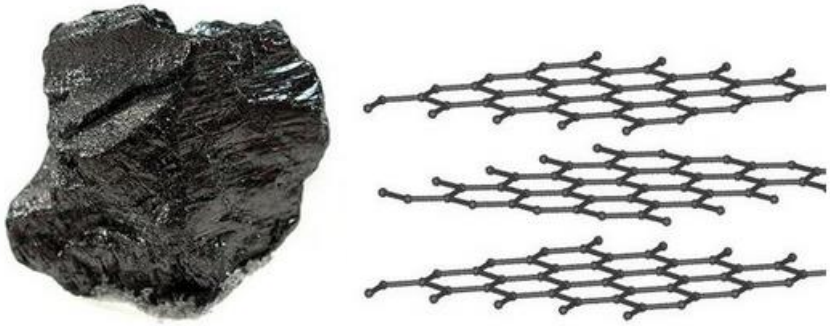
Σε αντίθεση με το διαμάντι ο άμορφος άνθρακας έχει άμορφη δομή. Συνήθως βρίσκεται ως μία συγκολλημένη σκόνη. Οι ιδιότητες του άμορφου άνθρακα εξαρτώνται από τα ποσοστά των sp^2 και sp^3 υβριδικών δεσμών που υπάρχουν στο υλικό. Εάν το ποσοστό sp^3 υβριδικών δεσμών είναι μεγάλο, τότε ο άμορφος άνθρακας αναφέρεται ως τετραεδρικού τύπου (ή τύπου διαμαντιού). Αντιθέτως εάν το ποσοστό sp^2 υβριδικών δεσμών είναι μεγάλο τότε αναφέρεται ως τύπου γραφίτη.[6]



Εικόνα 1.3: *Άμορφος άνθρακας (αριστερά) και η δομή του (δεξιά)* [8]

1.3.3 - Γραφίτης

Ο γραφίτης είναι μια αλλοτροπική μορφή του άνθρακα με κρυσταλλική δομή. Είναι ένα μαλακό αδιάφανο υλικό, με καλή θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα, είναι πυρίμαχο, χημικά αδρανές και παρουσιάζει λιπαντικές ιδιότητες. Τα άτομα άνθρακα ενώνονται με sp^2 υβριδικούς δεσμούς, όπου κάθε άτομο άνθρακα συνδέεται με άλλα τρία άτομα, σχηματίζοντας έτσι μία εξαγωνική επίπεδη δομή. Τα στρώματα που δημιουργούνται ενώνονται μεταξύ τους με δυνάμεις Van Der Waals, όπου στοιβάζονται το ένα πάνω στο άλλο. Με αυτόν τον τρόπο αναπτύσσονται ισχυρές δυνάμεις ανάμεσα στα άτομα του άνθρακα, αλλά οι δυνάμεις ανάμεσα στα στρώματα του γραφίτη είναι ασθενείς, έχοντας ως αποτέλεσμα να είναι μαλακός και να μετατρέπεται εύκολα σε νιφάδες. Η πιο γνωστή του εφαρμογή είναι ως μέσο γραφής (μολύβι).[6]



Εικόνα 1.4: *Γραφίτης (αριστερά) και η κρυσταλλική δομή του (δεξιά)* [6]

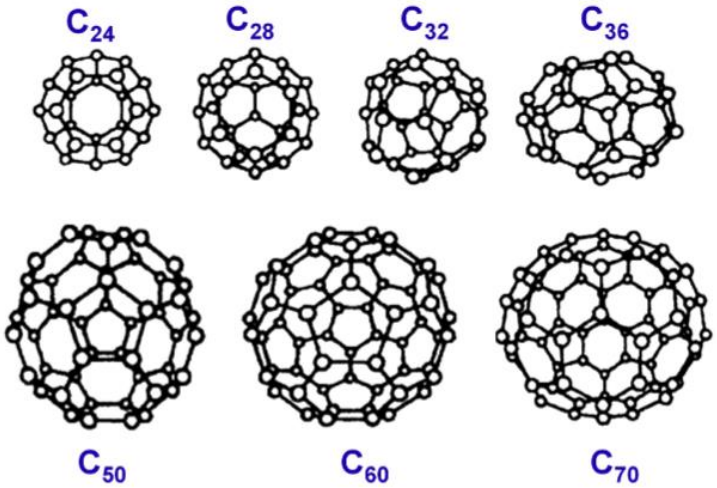
1.3.4 - Γραφένιο

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω ο γραφίτης αποτελείται από μία πολυστρωματική δομή φύλλων που αποτελούνται από άτομα άνθρακα που είναι συνδεδεμένα με sp^2 υβριδικούς δεσμούς. Ένα απομονωμένο φύλλο γραφίτη ονομάζεται γραφένιο. Το γραφένιο έχει τη μορφή μίας μαύρης/καφές σκόνης, και παρουσιάζει πολύ καλές ηλεκτρικές και θερμικές ιδιότητες. Το γραφένιο παρουσιάζει ημιαγώγιμο χαρακτήρα μηδενικού χάσματος. Η απομόνωση ενός μόνο φύλλου γραφενίου είναι αρκετά δύσκολη, και θεωρείται ότι χρειάζονται τουλάχιστον 10 φύλλα για να θεωρηθεί γραφίτης. Το γραφένιο είναι το δομικό στοιχείο διάφορων μορφών του άνθρακα. Συγκεκριμένα εάν στοιβαχτούν φύλλα γραφενίου το ένα πάνω στο άλλο θα προκύψει ο γραφίτης, εάν τυλιχτεί μπορούν να προκύψουν είτε νανοσωλήνες είτε φουλερένια.[9]

1.3.5 - Φουλερένια

Τα φουλερένια είναι μία αλλοτροπική μορφή του άνθρακα που ανήκει στην ομάδα των νανοϋλικών άνθρακα. Τα φουλερένια αποτελούνται από άτομα άνθρακα τα οποία σχηματίζουν σφαίρες διαφόρων μεγεθών, ανάλογα με τον αριθμό των ατόμων άνθρακα από τα οποία αποτελούνται. Το σχήμα τους μπορεί να είναι σφαιρικό ή ελλειψοειδές, όπου βασικά αποτελούνται από ένα τυλιγμένο στρώμα γραφενίου. Η πιο συνηθισμένη δομή είναι αυτή του C_{60}, όπου περιέχει 60 άτομα άνθρακα. Το μόριο του C_{60} έχει τη μορφή μία μπάλας

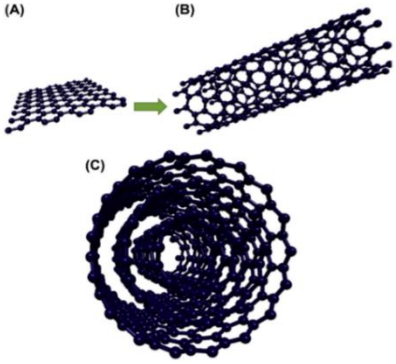
ποδοσφαίρου ή αλλιώς ενός περικεκομμένου εικοσάεδρου. Αυτή η δομή αποτελείται από 20 εξάγωνα και 12 πεντάγωνα, όπου κάθε κορυφή είναι ένα άτομο άνθρακα συνδεδεμένο με άλλα τρία άτομα άνθρακα (με ένα διπλό δεσμό και δύο απλούς δεσμούς). Αυτή η δομή των φουλερενίων είναι εξαιρετικά σταθερή και προς τιμήν του αρχιτέκτονα Buckminster Fuller που είχε κατασκευάσει παρόμοιες δομές τα φουλερένια C_{60} ονομάστηκαν και buckminsterfullerene.[7], [9]



Εικόνα 1.5: *Διάφοροι τύποι φουλερενίων [9]*

1.3.6 - Νανοσωλήνες

Οι νανοσωλήνες άνθρακα είναι ένα υλικό που ανήκει στην ομάδα των νανοϋλικών άνθρακα. Αποτελούνται από κυλίνδρους όπου το μήκος τους μπορεί να φτάσει μέχρι μερικά χιλιοστά, ενώ η διάμετρός τους ανέρχεται σε μερικά νανόμετρα ανάλογα με το είδος τους. Υπάρχουν δύο είδη νανοσωλήνων, οι νανοσωλήνες μονού τοιχώματος, όπου σε αυτή τη κατηγορία παρατηρείται ένας μόνο κύλινδρος και οι νανοσωλήνες πολλαπλών τοιχωμάτων, όπου παρατηρούνται πολλαπλοί ομόκεντροι κύλινδροι. Εμφανίζουν εξαιρετικές ηλεκτρικές και μηχανικές ιδιότητες και για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται σε διάφορες εφαρμογές όπως σε ηλεκτροχημικούς πυκνωτές, χημικούς αισθητήρες καθώς και ως ενισχυτικά υλικά σε διάφορα υλικά. Οι νανοσωλήνες άνθρακα είναι βασικά τυλιγμένα στρώματα γραφίτη ή γραφενίου, όπου αποτελούνται κυρίως από εξάγωνα (στα άκρα τους παρατηρούνται και πεντάγωνα).[7], [9]



Εικόνα 1.6: *(A) Γραφένιο, (B) Νανοσωλύνας μονού τοιχώματος, (C) Νανοσωλήνες πολλαπλών τοιχωμάτων [9]*

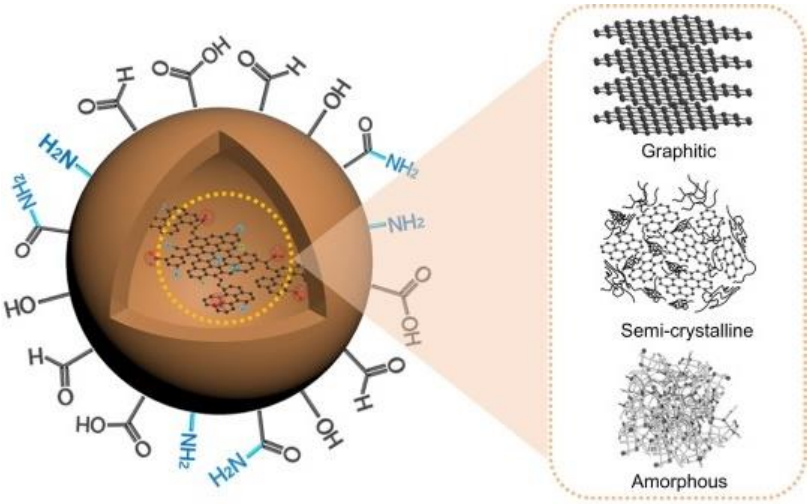
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΤΕΛΕΙΕΣ ΑΝΘΡΑΚΑ

2.1 - Κβαντικές τελείες

Οι κβαντικές τελείες άνθρακα (Carbon Quantum Dots, CQDs) είναι και αυτές μία αλλοτροπική μορφή του στοιχείου του άνθρακα στη νανοκλίμακα. Είναι νανοϋλικό μηδενικών διαστάσεων, με σφαιρικό σχήμα και διάμετρο μικρότερη από 10 nm. Οι CQDs παρουσιάζουν τις ίδιες κύριες ιδιότητες με τα άλλα νανοϋλικά άνθρακα, αλλά ξεχωρίζουν για τις μοναδικές οπτικές ιδιότητές τους. Έχει παρατηρηθεί ότι οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες επηρεάζονται τόσο από τη σύστασή τους όσο και από το μέγεθός τους, οι κύριες πηγές αυτών όμως δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητές. Ανάλογα με τη μέθοδο και τις συνθήκες σύνθεσής τους μπορούν να ελέγχονται οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά τους. Συνήθως βρίσκονται εντός ενός μέσου διασποράς (π.χ. νερό), καθώς παρουσιάζουν πολύ καλή χημική σταθερότητα και είναι πιο εύχρηστες με αυτό τον τρόπο. Σε αντίθεση με τις κβαντικές τελείες μετάλλων οι CQDs παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη κυτταρική και περιβαλλοντική τοξικότητα. Επίσης, εκτός από τις εξαιρετικές οπτικές τους ιδιότητες παρουσιάζουν καλή διαλυτότητα στο νερό, χημική σταθερότητα, αντοχή στη φωτολεύκανση, δυνατότητα τροποποίησης της επιφανειακής τους κατάστασης και σχετικά χαμηλό κόστος παραγωγής ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης τους.[10]–[13]

2.2 – Δομή Κβαντικών Τελειών Άνθρακα

Η δομή των CQDs είναι υπεύθυνη για τις οπτικές τους ιδιότητες. Η δομή τους αποτελείται από ένα πυρήνα και την εξωτερική του επιφάνεια. Ο πυρήνας αποτελείται από άτομα άνθρακα με sp^3 και σε μικρότερο βαθμό sp^2 υβριδισμό. Ο πυρήνας μπορεί να είναι είτε άμορφος είτε γραφιτικός. Ο άμορφος πυρήνας παρουσιάζει κυρίως sp^3 υβριδισμό, ενώ ο γραφιτικός παρουσιάζει συνδυασμό sp^3/sp^2 υβριδισμού, έχοντας έτσι και κρυσταλλική δομή. Η δομή του πυρήνα μπορεί να παρατηρηθεί μέσω της μεθόδου XRD, για να προσδιοριστεί η κρυσταλλικότητα του, ή μέσω φασματοσκοπίας RAMAN, για να προσδιοριστεί η αναλογία των sp^3/sp^2 δεσμών. Η εξωτερική επιφάνεια αποτελείται από διάφορες λειτουργικές ομάδες, οι οποίες μπορούν να περιέχουν διάφορα στοιχεία (άνθρακας, οξυγόνο, άζωτο, θείο, φώσφορο και βόριο). Η σύσταση της εξωτερικής επιφάνειας εξαρτάται άμεσα από τις πρόδρομες ουσίες που χρησιμοποιούνται κατά τη σύνθεση των CQDs. Επιπλέον, η μέθοδος και οι συνθήκες σύνθεσης παίζουν σημαντικό ρόλο στη δομή του πυρήνα και της εξωτερική του επιφάνειας. Οι λειτουργικές ομάδες της επιφάνειας είναι υπεύθυνες για τις οπτικές ιδιότητες των CQDs. Συγκεκριμένα αποτελούνται από άτομα άνθρακα δεσμευμένα με στοιχεία που προέρχονται από τις πρόδρομες ενώσεις, όπως το άζωτο, καθώς και άτομα άνθρακα που παρουσιάζουν sp^2 υβριδισμό (π.χ. C=C), τα οποία είναι αρκετά ενεργά.[14]–[17]



Εικόνα 2.1: *Δομή Κβαντικών Τελειών Άνθρακα* [18]

2.3 – Ιδιότητες Κβαντικών Τελειών Άνθρακα

Οι CQDs εμφανίζουν διάφορες ιδιότητες που σχετίζονται με το μέγεθος τους στη νανοκλίμακα. Από αυτές οι πιο ενδιαφέρουσες είναι οι οπτικές τους ιδιότητες, οι οποίες είναι όσο καλές ή καλύτερες από αυτές των κβαντικών τελειών ημιαγωγών. Επιπλέον, σε αντίθεση με τις κβαντικές τελείες ημιαγωγών παρουσιάζουν πολύ καλή βιοσυμβατότητα, καθώς και καλή διαλυτότητα σε υδατικά συστήματα, λόγω των υδρόφιλων ομάδων στην εξωτερική τους επιφάνεια. Εκτός αυτών, έχουν αρκετά καλή φωτοσταθερότητα, γεγονός που τις καθιστά κατάλληλες και για μακροχρόνια χρήση. Οι CQDs έχουν τη δυνατότητα να απορροφούν ακτινοβολία στα φάσματα του ορατού και υπεριώδους, γεγονός που οφείλεται στην π-π* μετάβαση ατόμων άνθρακα με sp^2 υβριδισμό και στη n-π* μετάβαση από δεσμούς άνθρακα με άλλα άτομα στοιχείων όπως άζωτο, οξυγόνο κτλ. Οι CQDs όταν διεγερθούν με κατάλληλη ακτινοβολία, έχουν τη δυνατότητα να εκπέμπουν ακτινοβολία, φαινόμενο γνωστό ως φωταύγεια, με διάφορους μηχανισμούς που αναφέρονται παρακάτω:[19]

- **<u>Φθορισμός (Fluorescence)</u>**
  Το φαινόμενο του φθορισμού λαμβάνει χώρα όταν ένα μόριο εκτεθεί σε ακτινοβολία, στο φάσμα του υπεριώδους και ορατού, όπου στη συνέχεια εκπέμπει το ίδιο ορατή ακτινοβολία. Αυτό συμβαίνει διότι διεγείρονται ηλεκτρόνια και μεταβαίνουν σε μοριακά τροχιακά υψηλότερης ενέργειας, όπου κατά την αποδιέγερσή τους παρατηρείται η εκπομπή της ακτινοβολίας. Αυτή η εκπεμπόμενη ακτινοβολία έχει μεγαλύτερο μήκος κύματος (χαμηλότερη ενέργεια) από τη διεγείρουσα. Επιπλέον το μόριο εκπέμπει τη μέγιστη ακτινοβολία σε συγκεκριμένο μήκος κύματος. Αυτό το φαινόμενο είναι αρκετά ενδιαφέρον όσον αφορά τις CQDs, καθώς με βάση τη μέθοδο σύνθεση τους και τη σύσταση των αντιδρώντων επηρεάζεται το μήκος κύματος της ακτινοβολίας που εκπέμπεται.[20], [21]

- **Φωσφορισμός (Phosphorescence)**
  Το φαινόμενο του φωσφορισμού είναι παρόμοιο με του φθορισμού. Η διαφορά προκύπτει όταν το μόριο εκτίθεται σε ακτινοβολία και τα ηλεκτρόνια του διεγείρονται σε μοριακά τροχιακά υψηλότερης ενέργειας, η ακτινοβολία που εκπέμπεται κατά την αποδιέγερσή τους παρουσιάζει αρκετά μεγαλύτερο χρόνο ζωής (μέχρι και μερικά δευτερόλεπτα). Αυτό το φαινόμενο οφείλεται στη τριπλή διεγερμένη κατάσταση του μορίου. Ενώ στο φθορισμό τα ηλεκτρόνια αποδιεγείρονται κατευθείαν στην αρχική τους κατάσταση, κατά το φωσφορισμό αυτή η διαδικασία γίνεται σταδιακά, όπου τα ηλεκτρόνια μεταπηδούν στη τριπλή διεγερμένη κατάσταση μέσω διασυστηματικής διασταύρωσης, πριν αποδιεγερθούν πλήρως στην αρχική κατάσταση του μορίου.[20], [22]

- **Χημειοφωταύγεια (Chemiluminescence)**
  Το φαινόμενο της χημειοφωταύγεια παρατηρείται όταν μία χημική αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα και την παραγωγή φωτός. Αυτό συμβαίνει διότι όταν τα αντιδρώντα μίας χημικής αντίδρασης αντιδρούν και παράγουν ένα διεγερμένο προϊόν, αυτό το προϊόν απελευθερώνει την περίσσεια ενέργεια ως ακτινοβολία, έτσι ώστε να μεταβεί στη βασική του κατάσταση.[20]

- **Ηλεκτροφωταύγεια (Electroluminescence)**
  Το φαινόμενο της ηλεκτροφωταύγειας παρατηρείται συνήθως σε ημιαγωγούς. Κατά αυτό το φαινόμενο ένα υλικό εκπέμπει ακτινοβολία όταν εκτίθεται σε ηλεκτρικό ρεύμα ή σε ένα ηλεκτρικό πεδίο από εξωτερική πηγή. Αρχικά, τα ηλεκτρόνια στο υλικό έχουν διεγερθεί, αφήνοντας έτσι κενές θέσεις, δημιουργώντας διασταύρωση p-n, όπου στη p πλευρά υπάρχουν περισσότερες κενές θέσεις, οπότε και θετικό φορτίο, ενώ στη n πλευρά υπάρχουν περισσότερα ηλεκτρόνια, οπότε και αρνητικό φορτίο. Η ακτινοβολία εκπέμπεται όταν τα ηλεκτρόνια επανασυνδεθούν με τις κενές θέσεις λόγω της εφαρμογής του ηλεκτρικού ρεύματος ή του ηλεκτρικού πεδίου.[20], [21]

- **Φθορισμός προς τα επάνω μετατροπής (Up conversion fluorescence)**
  Το φαινόμενο του φθορισμού προς τα επάνω μετατροπής είναι παρόμοιο με το φαινόμενο του φθορισμού, καθώς και στα δύο παρατηρείται απορρόφηση ακτινοβολίας και στη συνέχεια εκπομπή ακτινοβολίας από το μόριο. Η διαφορά είναι ότι στο φθορισμού προς τα επάνω μετατροπής η ακτινοβολία που εκπέμπεται έχει μικρότερο μήκος κύματος (δηλαδή υψηλότερη ενέργεια) από την ακτινοβολία που διεγείρει το μόριο. Ο λόγος για τον οποίο εκδηλώνεται αυτό το φαινόμενο δεν είναι απόλυτα κατανοητός, θεωρείται όμως ότι οφείλεται στην ταυτόχρονη απορρόφηση δύο ή και παραπάνω φωτονίων από το μόριο. Σύμφωνα με μία άλλη θεωρία, οφείλεται στο γεγονός ότι ηλεκτρόνια από μία κατάσταση υψηλής ενέργειας στο π τροχιακό (LUMO) χαλαρώνουν στο σ τροχιακό, επειδή μερικά ηλεκτρόνια θα μετακινηθούν σίγουρα στο LUMO όταν ένας μεγάλος αριθμός φωτονίων χαμηλής ενέργειας διεγείρουν τα ηλεκτρόνια του π τροχιακού.[20], [22], [23]

- **Φωτοεπαγόμενη μεταφορά ηλεκτρονίων (Photoinduced electron transfer, PET)**
  Κατά αυτό το φαινόμενο ηλεκτρόνια που βρίσκονται σε διεγερμένη κατάσταση μπορούν να μεταφερθούν από ένα μόριο (δότης) σε ένα άλλο (δέκτης). Λόγω του ότι δημιουργείται ένας διαχωρισμός φορτίων, εκδηλώνεται αντίδραση οξειδοαναγωγής στη διεγερμένη κατάσταση. Όταν ένα ηλεκτρόνιο διεγείρεται μεταβαίνει σε τροχιακό με υψηλότερη ενέργεια, αφήνοντας έτσι μία κενή θέση, στην οποία μπορεί να μεταφερθεί ένα ηλεκτρόνιο από το δότη, το οποίο βρίσκεται ήδη σε διεγερμένη κατάσταση. Δηλαδή ένα μόριο μπορεί να γίνει οξειδωτικός ή αναγωγικός παράγοντας. Από αυτή τη μεταφορά ηλεκτρονίων παρατηρείται μείωση της έντασης της ακτινοβολίας που εκπέμπεται από την ουσία που διεγείρεται. Οι CQDs μπορούν να δράσουν και ως δότες και ως δέκτες ηλεκτρονίων.[20], [24]

2.4 - Μηχανισμοί φωταύγειας των κβαντικών τελειών άνθρακα

Οι οπτικές ιδιότητες των CQDs είναι ο κύριος παράγοντας που τις καθιστά αρκετά ενδιαφέρουσες και χρήσιμες σε εφαρμογές όπως τη βιολογική απεικόνιση και στους χημικούς αισθητήρες. Παρόλα αυτά, ο μηχανισμός στον οποίο οφείλονται αυτές οι ιδιότητες δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Η δομή των CQDs καθώς και οι ιδιότητές τους επηρεάζονται έντονα από τις συνθήκες και τη σύσταση των πρόδρομων ουσιών που χρησιμοποιούνται κατά τη σύνθεση τους. Λόγω αυτού, θεωρείται ότι οι μηχανισμοί αυτών των ιδιοτήτων οφείλονται σε πολλαπλούς παράγοντες. Θεωρείται ότι η εξωτερική επιφάνειας των CQDs είναι ένας από αυτούς τους παράγοντας, καθώς περιέχει διάφορες λειτουργικές ομάδες και επιφανειακές καταστάσεις που συμβάλλουν στις φθορίζουσες ιδιότητες τους. Επιπλέον, ο πυρήνας των CQDs πιθανόν να συμβάλλει και αυτός σε αυτές τις ιδιότητες, λόγο των ατόμων άνθρακα με sp^2 υβριδισμό που περιέχει. Εκτός αυτών, οι οπτικές ιδιότητες των CQDs βασίζονται και στο μέγεθος τους, που βρίσκεται στη νανοκλίμακα, και σε άλλα φθοροφόρα μόρια που πιθανόν να έχουν παραχθεί ή παγιδευτεί στον πυρήνα ή στην επιφάνειά τους κατά τη σύνθεση τους. Θεωρείται ότι οι μηχανισμοί αυτοί έχουν τη δυνατότητα να λειτουργούν και συνεργατικά.[25]

- **Εκπομπή φθορισμού λόγω μεταβάσεων στο ενεργειακό χάσμα συζευγμένων π-πεδίων**
  Κατά αυτόν το μηχανισμό παρατηρούνται μεταβάσεις στο ενεργειακό χάσμα λόγο των συζευγμένων π-πεδίων. Αυτά τα πεδία είναι απομονωμένα δημιουργώντας sp^2 υβριδικές περιοχές πλούσιες σε π-ηλεκτρόνια. Είναι κατανεμημένα με τέτοιο τρόπο ώστε να μην αναπτύσσονται π-αλληλεπιδράσεις ή επικαλύψεις, γιατί άμα δεν συνέβαινε αυτό θα οδηγούσε στην απόσβεση των επιθυμητών εκπομπών φθορισμού. Έχει παρατηρηθεί ότι αυτές sp^2 υβριδικές περιοχές συμβάλλουν στη μείωση του ενεργειακού χάσματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η απορρόφηση στην υπεριώδη περιοχή είναι αρκετά έντονη, αλλά οι εκπομπές φθορισμού δεν είναι πολύ ισχυρές. Η έντονη απορρόφηση πιθανόν να οφείλεται στην απορρόφηση φωτός στις sp^2 υβριδικές περιοχές με υψηλές πυκνότητες π-ηλεκτρονίων που υπάρχουν, σχηματίζοντας έτσι διεγερμένες καταστάσεις, ενώ η χαμηλή εκπομπή φθορισμού είναι πιθανόν το αποτέλεσμα απόσβεσης λόγο της επιστροφής στη βασική

κατάσταση μέσο μη ακτινοβολικής χαλάρωσης, κατά τη διάρκεια της μεταβίβασης των διεγερμένων ηλεκτρονίων σε ενεργειακές παγίδες. Επίσης τα π-ηλεκτρόνια μπορούν να αλληλοεπιδρούν με επιφανειακές καταστάσεις, επηρεάζοντας έτσι ολόκληρη την ηλεκτρονική δομή των CQDs.[23]

- **Εκπομπή φθορισμού λόγω επιφανειακών καταστάσεων**

  Η εκπομπή φθορισμού λόγο των επιφανειακών καταστάσεων των CQDs είναι ο πιο αποδεχτός μηχανισμός φωταύγειας των CQDs. Αυτός ο μηχανισμός συμπεριλαμβάνει το βαθμό της επιφανειακής οξείδωσης, τις επιφανειακές λειτουργικές ομάδες και τις επιφανειακές ατέλειες. Πιο συγκεκριμένα:

  - **Βαθμός επιφανειακής οξείδωσής**

    Ο βαθμός επιφανειακής οξείδωσης αναφέρεται στο ποσοστό των ατόμων οξυγόνου που βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια των CQDs και έχουν τη δυνατότητα να δημιουργούν δεσμούς με άτομα άνθρακα, επηρεάζοντας έτσι την εκπομπή φθορισμού των CQDs. Έχει παρατηρηθεί ότι όταν αυξάνεται ο βαθμός επιφανειακής οξείδωσής, το μήκος κύματος που εκπέμπεται από το φθορισμό μετατοπίζεται προς την ερυθρή περιοχή του φάσματος. Αυτό συμβαίνει γιατί ο βαθμός επιφανειακής οξείδωσης προκαλεί ατέλειες στην επιφάνεια των CQDs. Σε αυτές τις ατέλειες μπορούν να παγιδευτούν τα διεγερμένα ηλεκτρόνια, όπου η επανασύνδεσή τους προκαλεί τη μετατόπιση της εκπομπής προς τη ερυθρή περιοχή, καθώς μειώνεται το ενεργειακό χάσμα.[26]

  - **Επιφανειακές λειτουργικές ομάδες**

    Οι επιφανειακές λειτουργικές ομάδες αναφέρονται σε χημικούς δεσμούς όπως C=C και C=N, οι οποίοι σχετίζονται άμεσα με το φθορισμό των CQDs. Αυτές οι ομάδες ανήκουν στην εξωτερική επιφάνεια των CQDs και εισάγουν νέα ενεργειακά επίπεδα, τα οποία προωθούν νέες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις. Αυτό που καθιστά τις λειτουργικές ομάδες αρκετά ενδιαφέρουσες είναι το γεγονός ότι επηρεάζουν έντονα το μήκος κύματος που εκπέμπεται κατά το φθορισμό, και έτσι υπάρχει η δυνατότητα να τροποποιείται ανάλογα με τις συνθήκες και τη σύσταση που χρησιμοποιείται κατά τη παραγωγή τους.[26], [27]

  - **Επιφανειακές ατέλειες**

    Ως επιφανειακές ατέλειες θεωρούνται οι περιοχές των CQDs που έχουν ατελή sp^2 υβριδικά τροχιακά, τα οποία δημιουργούν επιφανειακές ενεργειακές παγίδες. Επίσης μπορεί να οφείλονται και σε υψηλούς βαθμούς οξείδωσης ή στη προσθήκη άλλων μορίων κατά τη σύνθεση τους. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στις ενεργειακές παγίδες μπορούν να παγιδευτούν τα διεγερμένα ηλεκτρόνια, όπου η επανασύνδεσή τους προκαλεί τη μετατόπιση της εκπομπής προς τη ερυθρή περιοχή. Επιπλέον, τα άτομα άνθρακα με sp^2 και sp^3 υβριδισμό, καθώς και άλλες ατελείς λειτουργικές ομάδες της επιφάνειας, συμβάλλουν στην εκπομπή ακτινοβολίας κυρίως στη μπλε και πράσινη περιοχή του φάσματος του ορατού φωτός. Αυτές οι επιφανειακές ατέλειες συμπεριφέρονται σαν αρωματικά

μόρια, που έχουν ενσωματωθεί ξεχωριστά σε στερεούς ξενιστές, παρουσιάζοντας έτσι πολυχρωματικές εκπομπές, που οφείλονται στις πολλαπλές επιφανειακές ατέλειες με διαφορετικές ιδιότητες απορρόφησης και εκπομπής.[23], [26], [27]

- **Εκπομπή φθορισμού από μόρια**

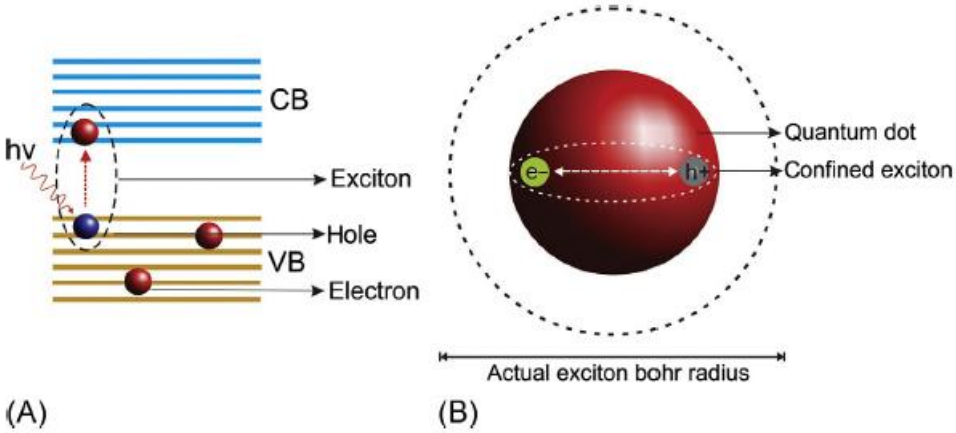
  Κατά τη bottom-up χημική σύνθεση των CQDs, είναι δυνατόν να παραχθούν διάφορα φθορίζοντα μόρια ως παραπροϊόντα της αντίδρασης. Αυτά τα μόρια επηρεάζουν τις ιδιότητες φθορισμού των CQDs, καθώς ενσωματώνονται στον πυρήνα των CQDs. Χαρακτηρίζονται και ως ακαθαρσίες, και η δομή και η σύσταση τους εξαρτάται άμεσα από τις συνθήκες και τα αντιδρώντα που χρησιμοποιούνται κατά τη σύνθεση των CQDs. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση του κιτρικού οξέος ως πρόδρομη ένωση συμβάλει στη δημιουργία αυτών των μορίων, διότι κατά τη θέρμανση του έχει τη τάση να δημιουργεί συσσωματώματα, τα οποία εάν έχουν μικρό μέγεθος λειτουργούν ως κέντρα φθορισμού εντός του πυρήνα των CQDs.[26], [28]

- **Φαινόμενο κβαντικού περιορισμού (Quantum Confinement Effect)**

  Σύμφωνα με αυτό το φαινόμενο στις CQDs, καθώς και σε άλλα νανοσωματίδια, οι φθορίζουσες ιδιότητες τους εξαρτώνται από το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα όσο μεγαλώνει το μέγεθός τους, τόσο μειώνεται το ενεργειακό χάσμα ανάμεσα στη ζώνη σθένους και στη ζώνη αγωγιμότητας, δηλαδή το μήκος κύματος της ακτινοβολίας που εκπέμπεται μετατοπίζεται προς τη ερυθρή περιοχή του φάσματος του φωτός. Αυτό το φαινόμενο λαμβάνει χώρα σε υλικά που το μέγεθός τους είναι μικρότερο από τη εξιτονική ακτίνα Bohr, η οποία είναι χαρακτηριστική για κάθε υλικό.[22], [26], [29]

  - **Επεξήγηση της εξιτονικής ακτίνας Bohr**

    Η ζώνη σθένους και η ζώνη αγωγιμότητας διαφέρουν μεταξύ τους μία πεπερασμένη διαφορά ενέργειας που ονομάζεται ενεργειακό χάσμα. Σε απλές συνθήκες η ζώνη σθένους είναι γεμάτη με ηλεκτρόνια ενώ η ζώνη αγωγιμότητας είναι τελείως άδεια. Όταν ένα ηλεκτρόνια από τη ζώνη σθένους απορροφήσει αρκετή ενέργεια για να ξεπεράσει το ενεργειακό χάσμα (μπορεί να οφείλεται σε θερμική διέγερση ή σε απορρόφηση φωτονίου), τότε μεταβαίνει στη ζώνη αγωγιμότητας, και έτσι αφήνει μία κενή θέση. Η απόσταση ανάμεσα στο ηλεκτρόνιο και τη κενή θέση ονομάζεται ακτίνα Bohr. Στη περίπτωση των νανοδομών, όταν η διάμετρος του κρυστάλλου τους, είναι μικρότερη από την ακτίνα Bohr, το διεγερμένο ηλεκτρόνιο αναπτύσσει ένα ασθενή δεσμό με τη κενή θέση, μέσω ηλεκτροστατικής δύναμης Coulomb, και αυτή η κατάσταση του ηλεκτρονίου ονομάζεται εξιτόνιο. Η ακτίνα Bohr ονομάζεται και εξιτονική ακτίνα Bohr, και είναι χαρακτηριστική για κάθε υλικό, όπου κάτω από την οποία παρατηρείται το φαινόμενο του κβαντικού περιορισμού.[30]



Εικόνα 2.2: *(A) Σχηματισμός εξιτονίου, (B) Σύγκριση της ακτίνας του εξιτονίου με το μέγεθος των CQDs* [30]

2.5 - Νόθευση Κβαντικών Τελειών Άνθρακα

Όπως έγινε φανερό, οι επιφανειακές καταστάσεις των CQDs παίζουν σημαντικό ρόλο στης φθορίζουσες ιδιότητες τους. Οι λειτουργικές ομάδες στην εξωτερική επιφάνεια των CQDs μπορούν να ελέγχονται μέσω της μεθόδου της νόθευσης, όπου κατά τη σύνθεση τους γίνεται προσθήκη διαφόρων χημικών στοιχείων. Αυτά τα στοιχεία συνήθως έχουν παρόμοιο μέγεθος ατόμου και ηλεκτρονική δομή με τον άνθρακα, τέτοια στοιχεία είναι το άζωτο, ο φώσφορος, το θείο και το βόριο. Η προσθήκη αυτών των στοιχείων πραγματοποιείται κατά τη σύνθεση των CQDs όπου χρησιμοποιούνται χημικές ενώσεις ως αντιδρώντα, οι οποίες περιέχουν το επιθυμητό στοιχείο. Είναι δυνατή η ταυτόχρονη νόθευση των CQDs με παραπάνω από ένα διαφορετικά στοιχεία ανάλογα με τις χημικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται. Από μελέτες που έχουν γίνει, είναι πλέον κατανοητό ότι η νόθευση με άλλα στοιχεία εκτός του άνθρακα συμβάλλει έντονα στην ενίσχυση των ιδιοτήτων φωταύγειας των CQDs, γεγονός που αποδίδεται στις λειτουργικές ομάδες που παράγονται στην εξωτερική επιφάνεια τους και πιθανόν και σε φθορίζονται μόρια που παράγονται ως ακαθαρσίες. Οι CQDs νοθευμένες με το στοιχείο του αζώτου (αναφέρονται ως N-doped CQDs), είναι αυτές στις οποίες έχει γίνει η περισσότερη έρευνα. Έχουν μελετηθεί αρκετές πρόδρομες ενώσεις που περιέχουν άζωτο με αρκετές διαφορετικές συνθήκες και τεχνικές σύνθεσης N-doped CQDs, λόγω του οποίου είναι πλέον εμφανές ότι το άζωτο ενισχύει σημαντικά τις φθορίζουσες ιδιότητες των CQDs. Είναι αρκετά σύνηθες όταν γίνεται έρευνα νόθευσης των CQDs, να γίνεται με ταυτόχρονη νόθευση αζώτου με ένα άλλο χημικό στοιχείο, όπου μπορούν να προέρχονται από διαφορετικές ή και από την ίδια χημική ένωση.[31]–[33]

2.6 - Μέθοδοι σύνθεσης Κβαντικών Τελειών Άνθρακα

Οι CQDs μπορούν να παραχθούν με διάφορες μεθόδους, οι οποίες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις top-down και τις bottom-up. Κατά τις top-down οι CQDs παράγονται από τη διάσπαση υλικών ή νανοϋλικών άνθρακα μεγαλύτερα από τις CQDs, με χημικές ή φυσικές μεθόδους, ενώ κατά τις bottom-up οι CQDs παράγονται από ανθρακικά μόρια όπου αρχικά πραγματοποιείται αποσύνθεσή τους και στη συνέχεια ανθρακοποίηση τους υπό κατάλληλες συνθήκες. Γενικά, ανάλογα με τι είδους τεχνική έχουν παραχθεί οι CQDs παρατηρούνται διαφορές στο κόστος παραγωγής τους, καθώς και στη δομή τους, γεγονός που σημαίνει διαφορές και στις ιδιότητες τους.[26]

Εικόνα 2.3: Σχηματική απεικόνιση διαφόρων μεθόδων σύνθεσης CQDs [34]

2.6.1 - Top-down

Οι μέθοδοι top-down βασίζονται στη διάσπαση δεσμών ανάμεσα σε άτομα του άνθρακα σε υλικά όπως ο γραφίτης ή οι νανοσωλήνες άνθρακα. Οι CQDs που παράγονται από αυτές τις μεθόδους συνήθως έχουν καθορισμένη δομή, την οποία αποκτούν από τα πρόδρομα υλικά που χρησιμοποιούνται, και έτσι δεν υπάρχουν ατέλειες στη δομή τους. Γενικά, τα προϊόντα αυτών των μεθόδων σύνθεσης δεν παρουσιάζουν έντονες φθορίζουσες ιδιότητες, λόγω της δομής τους. Αυτές τις ιδιότητες μπορούν να τις αποκτήσουν με περαιτέρω κατεργασία, μέσω παθητικοποίησης της επιφάνειας τους με πολικές ομάδες. Οι περισσότερες μέθοδοι top-down δεν είναι κατάλληλες για μεγάλη παραγωγή CQDs, καθώς εμφανίζουν χαμηλές κβαντικές αποδόσεις και πολλές ουσίες που χρησιμοποιούνται κατά τη σύνθεση ή την επεξεργασία τους είναι τοξικές. Επιπλέον, το κόστος παραγωγής μεγάλης ποσότητας CQDs είναι υψηλό, λόγω του ακριβού εξοπλισμού που απαιτείται για να πραγματοποιηθούν αυτές οι μέθοδοι. Μερικές από τις πιο σημαντικές μεθόδους top-down αναφέρονται παρακάτω:[35]

- **Βολταϊκό τόξο (Arc discharge)**
  Η μέθοδος του βολταϊκού τόξου χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για την παραγωγή νανοσωλήνων άνθρακα. Το 2004 παρατηρήθηκε η κατά λάθος παραγωγή CQDs, όταν ο Xu et al ετοίμαζε νανοσωλήνες άνθρακα μονού τοιχώματος χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο. Σε αυτή τη μέθοδο χρησιμοποιείται μία άνοδος, η οποία αποτελείται από το πρόδομο υλικό άνθρακα και βρίσκεται σε μικρή απόσταση από τη κάθοδο όπου

συλλέγονται οι CQDs. Ανάμεσα τους υπάρχει ένα αδρανές αέριο μέσο. Η άνοδος μπορεί να φτάσει σε αρκετά υψηλές θερμοκρασίες (μέχρι και 4000K), και λόγο του ηλεκτρικού ρεύματος που τη διαπερνά, το υλικό της ανόδου παράγει ατμό δημιουργώντας έτσι πλάσμα με το αέριο μέσο. Αυτοί οι ατμοί άνθρακα συγκεντρώνονται στη κάθοδο, όπου και σχηματίζονται τα προϊόντα. Έχει παρατηρηθεί ότι οι CQDs που παράγονται από αυτή τη μέθοδο έχουν σχετικά μεγάλη διάμετρο, γεγονός που μειώνει την ειδική τους επιφάνεια.[21], [30]

- **Εξάτμιση με λέιζερ (Laser ablation)**

  Κατά αυτή τη μέθοδο, ο παλμός μίας υψηλής ενέργειας ακτίνας λέιζερ αλληλοεπιδρά με την επιφάνεια της πρόδρομης ουσίας, στην οποία αναπτύσσεται υψηλή θερμοκρασία και πίεση, έχοντας ως αποτέλεσμα την εξάτμισή της (ή εξάχνωση) σε κατάσταση πλάσματος, όπου στη συνέχεια ο ατμός που παράγεται κρυσταλλώνεται σε νανοδομή άνθρακα. Η πρόδρομη ουσία μπορεί να είναι στερεό υλικό άνθρακα (π.χ. γραφίτης) ή διάλυμα οργανικής ουσίας. Σε αυτή τη μέθοδο υπάρχει η δυνατότητα να τροποποιούνται τα διάφορα χαρακτηριστικά των CQDs (δομή, μέγεθος, φθορίζοντες ιδιότητες). Αυτό επιτυγχάνεται αλλάζοντας παραμέτρους όπως η πρόδρομη ουσία, το λέιζερ που χρησιμοποιείται και ο χρόνος ακτινοβόλησης. Βέβαια, αυτή η μέθοδος είναι αρκετά πολύπλοκη και υψηλού κόστους, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της για μεγάλη παράγωγή.[21], [30], [36]

- **Όξινη οξείδωση (Acidic oxidation)**

  Κατά αυτή τη μέθοδο χρησιμοποιούνται ισχυρά όξινα αντιδραστήρια (π.χ. HNO_3, H_2SO_4, $KMnO_4$) με σκοπό την αποικοδόμηση υλικών άνθρακα σε νανοδομές. Μέσω αυτής της μεθόδου είναι πιθανόν να αναπτυχθούν υδρόφιλες ομάδες στην εξωτερική επιφάνεια των CQDs, βελτιώνοντας έτσι την υδατική τους διαλυτότητας και τις φθορίζουσες ιδιότητες τους. Οι συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιείται η οξείδωση επηρεάζουν την τελική μορφή των CQDs. Επίσης είναι δυνατή και η νόθευση με άλλα στοιχεία μέσω των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται. Συνήθως οι CQDs που παράγονται χρειάζονται περαιτέρω επεξεργασία, καθώς τα ισχυρά αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται τις καθιστούν τοξικές.[21]

- **Ηλεκτροχημική σύνθεση (Electrochemical synthesis)**

  Κατά αυτή τη μέθοδο οι CQDs παράγονται σε ένα ηλεκτροχημικό κελί, στο οποίο εφαρμόζεται ηλεκτρικό ρεύμα ανάμεσα στα δύο ηλεκτρόδια, τα οποία αποτελούνται από υλικά άνθρακα (π.χ. νανοσωλήνες άνθρακα). Τα δύο ηλεκτρόδια διαχωρίζονται από τον ηλεκτρολύτη. Ο ηλεκτρολύτης που χρησιμοποιείται παίζει πολύ σημαντικό ρόλο για τη παραγωγή των CQDs. Συγκεκριμένα, οι CQDs που παράγονται σε αλκαλικά περιβάλλοντα παρουσιάζουν καλύτερες φθορίζουσες ιδιότητες από αυτές που παράγονται σε όξινα. Επίσης η ένταση και η διάρκεια της τάση που επιβάλλεται στο σύστημα επηρεάζουν τη δομή των CQDs. Έχει παρατηρηθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση της τάσης, τόσο μικρότερο είναι το μέγεθος των CQDs που συντίθεται.[20], [36]

2.6.2 - Bottom-up

Οι bottom-up μέθοδοι βασίζονται στην ανθρακοποίηση και στον πολυμερισμό μικρών οργανικών μορίων, με σκοπό την παραγωγή CQDs. Οι τεχνικές bottom-up αναπτύχθηκαν έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν τα κύρια μειονεκτήματα των top-down, δηλαδή το μεγάλο κόστος, την αδυναμία μαζικής παραγωγής και τη χρήση μεθόδων παθητικοποίησης για να αποκτήσουν φθορίζουσες ιδιότητες. Στις top-down μεθόδους οι CQDs που παράγονται κατά κύριο λόγο παρουσιάζουν απλή συγκεκριμένη δομή, που είναι παρόμοια με αυτή των πρόδρομων υλικών που χρησιμοποιήθηκαν. Αντιθέτως στις bottom-up μεθόδους είναι πιο δύσκολο να ελέγχει το μέγεθος και η δομή τους και κατά τη διαδικασία παραγωγής τους είναι πιθανόν να παραχθούν και παραπροϊόντα, το οποία απαιτούν περαιτέρω διαδικασίες για απομάκρυνση (όπως φυγοκέντριση ή διάλυση). Όμως, το σημαντικό πλεονέκτημα των bottom-up μεθόδων είναι η εύκολη και οικονομική παραγωγή CQDs. Συγκεκριμένα σε αυτές τις μεθόδους η διαδικασία της επιφανειακής παθητικοποίησης πραγματοποιείται κατά τη σύνθεση των CQDs, παράγοντας έτσι προϊόντα με λειτουργικές ομάδες στην επιφάνεια τους, έχοντας ως αποτέλεσμα έντονες φθορίζουσες ιδιότητες, δίχως την ανάγκη για περαιτέρω επεξεργασίας (χαρακτηρίζονται ως μέθοδοι one-pot). Οι συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιείται η σύνθεση επηρεάζουν τα χαρακτηρίστηκα των CQDs που παράγονται, γεγονός που οδηγεί σε μεγάλη ποικιλία στη δομή και στο μέγεθός τους. Επιπλέον, είναι αρκετά εύκολο να πραγματοποιηθεί νόθευση των CQDs με άτομα άλλων στοιχείων (π.χ. άζωτο ή φώσφορος), καθώς το μόνο που απαιτείται είναι η χρήση πρόδρομων ουσιών (οργανικών ή ανόργανων) που περιέχουν αυτά τα ετεροάτομα, προσδίδοντας έτσι ακόμα εντονότερες φθορίζουσες ιδιότητες.[34], [35]

Στις bottom-up συνθέσεις συνήθως πραγματοποιούνται τέσσερα βήματα για την παραγωγή των CQDs, τα οποία είναι η συμπύκνωση, ο πολυμερισμός, η ανθρακοποίηση και η παθητικοποίηση. Αρχικά, τα μικρά οργανικά μόρια των πρόδρομων ενώσεων σχηματίζουν αλυσίδες ενδιάμεσων προϊόντων, λόγω αντιδράσεων συμπύκνωσης (όπως αμίδωση, συμπύκνωση αλδόλης, κτλ). Στη συνέχεια, τα ενδιάμεσα προϊόντα πολυμερίζονται ή συσσωματώνονται σε πολυμερική μορφή, μέσω ομοιοπολικών, μη ομοιοπολικών ή άλλων αλληλεπιδράσεων. Έπειτα, σε υψηλές θερμοκρασίες, αυτά τα πολυμερή ανθρακοποιούνται και σχηματίζουν ένα ανθρακικό πυρήνα. Τέλος, τα υπολείμματα των πρόδρομων ενώσεων λειτουργούν ως μέσα παθητικοποίησης, τροποποιώντας έτσι την επιφάνεια των CQDs, με αποτέλεσμα να βελτιωθούν οι φθορίζουσες ιδιότητες τους.[26]

- **Συμβατική υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση**

  Η συμβατική υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση είναι μία από τις πιο συνήθης μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή CQDs, γεγονός που οφείλεται στην απλότητα της και στο ότι τα προϊόντα της εμφανίζουν εξαιρετικές οπτικές ιδιότητες, μικρή διασπορά στο μέγεθος τους και υδατική διαλυτότητα. Αρχικά, σε αυτήν τη μέθοδο οι πρόδρομες ενώσεις διαλύονται σε υδατικό διαλύτη (ή σε οργανικό διαλύτη), και στη συνέχεια μεταφέρονται σε ειδικό αυτόκλειστο. Το αυτόκλειστο τοποθετείται σε φούρνο υψηλής θερμοκρασίας (συνήθως 150-300 ^{o}C), όπου αναπτύσσεται πίεση εντός αυτού λόγω των ατμών που παράγονται και έτσι πραγματοποιείται η σύνθεση των CQDs. Η θέρμανση πραγματοποιείται για μεγάλο

σχετικά διάστημα (π.χ. 12 ώρες), και κατά αυτή τη μέθοδο υπάρχει η δυνατότητα νόθευσης με ετεροάτομα από τις πρόδρομες ενώσεις που χρησιμοποιούνται. Μετά το τέλος της θέρμανσης, ακολουθούν διαδικασίες όπως φυγοκέντριση, διάλυση ή διήθηση (ή και συνδυασμός αυτών), όπου με αυτόν τον τρόπο απομακρύνονται τα παραπροϊόντα. Οι CQDs που παράγονται εμφανίζουν έντονες φθορίζουσες ιδιότητες και η μέθοδος αυτή παρόλο που είναι χρονοβόρα είναι κατάλληλη για μεγάλη παραγωγή.[20], [21]

- **<u>Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική σύνθεση υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία</u>**

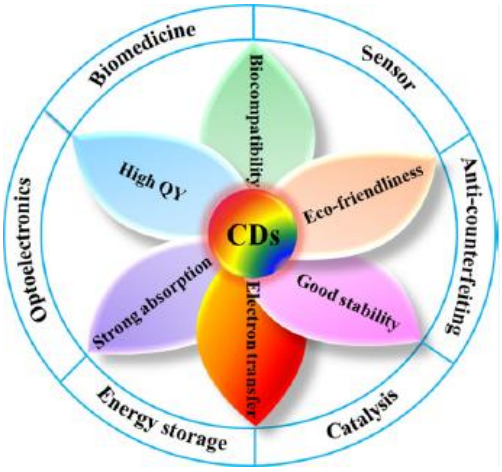
  Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική σύνθεση υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία είναι παρόμοια με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση, με τη μόνη διαφορά στο τρόπο με τον οποίο πραγματοποιείται η θέρμανση. Σε αυτή την περίπτωση η θέρμανση πραγματοποιείται με τη βοήθεια της ακτινοβολίας μικροκυμάτων. Κατά αυτή τη μέθοδο οι διαλυμένες πρόδρομες ενώσεις τοποθετούνται σε ειδικό αντιδραστήρα μικροκυμάτων εντός αυτοκλείστου, όπου έτσι πραγματοποιείται η θέρμανση τους, υπό τη βοήθεια μικροκυμάτων. Αυτή η μέθοδος είναι αρκετά πιο γρήγορη (από μερικά λεπτά έως λίγες ώρες). Όπως και στη συμβατική υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση έτσι και σε αυτή τη μέθοδο χρειάζεται απομάκρυνση των παραπροϊόντων, όπου τελικά οι CQDs που παράγονται εμφανίζουν έντονο φθορισμό. Παρόλο που οι δύο μέθοδοι είναι παρόμοιες και παρατηρούνται και στις δύο έντονες φθορίζουσες ιδιότητες, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι CQDs εμφανίζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε. Αυτό οφείλεται στο τρόπο θέρμανσης, καθώς όταν τα μόρια ακτινοβολούνται με μικροκύματα αυξάνεται η κινητικότητα και δραστικότητα τους, οπότε παρουσιάζονται διαφορές στη δομή τους.[34], [35]

- **<u>Σύνθεση μέσω πυρόλυσης</u>**

  Η σύνθεση μέσω πυρόλυσης ακολουθεί τις ίδιες αρχές με άλλες bottom-up μεθόδους, και μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους. Ο πιο απλός από αυτούς είναι η ανάμειξη των πρόδρομων ενώσεων σε στερεή μορφή και τοποθέτηση τους για θέρμανση σε υψηλή θερμοκρασία (150-300 ^{o}C), όπου στη συνέχεια συλλέγεται το υλικό που παράχθηκε και διαλύεται σε νερό. Έπειτα μπορούν να ακολουθήσουν διαδικασίες όπως η φυγοκέντριση για διαχωρισμό του προϊόντος. Σύμφωνα με έναν άλλο τρόπο όπου χρησιμοποιείται για να παράγονται CQDs με όμοιο μέγεθος, οι πρόδρομες ενώσεις τοποθετούνται σε ένα πορώδη νανοαντιδραστήρα, στον οποίο και απορροφούνται λόγο τριχοειδών δυνάμεων, όπου εκεί πραγματοποιείται η πυρόλυση. Στο τέλος αφαιρείται ο νανοαντιδραστήρας και συλλέγονται οι CQDs.[20], [35]

2.7 – Εφαρμογές Κβαντικών Τελειών Άνθρακα

Οι CQDs μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αρκετές εφαρμογές λόγω των εξαιρετικών και ελεγχόμενων οπτικών ιδιοτήτων τους, της χαμηλής τους τοξικότητας, της καλής τους βιοσυμβατότητας, της καλής τους υδατικής διαλυτότητας, της φωτοσταθερότητάς τους και της ευκολίας σύνθεση τους. Οι οπτικές ιδιότητες τους είναι ο κύριος λόγος που υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη χρήση τους σε ποικιλία εφαρμογών. Φαινόμενα όπως η χημειοφωταύγεια και η ηλεκτροφωταύγεια καθιστούν της CQDs κατάλληλες για χρήση σε αισθητήρες και λυχνίες LED αντίστοιχα. Βέβαια, οι πιο συνήθεις και σημαντικές εφαρμογές των CQDs είναι αυτές στα φωτοβολταϊκά κελιά και στη βιοϊατρική, λόγω της χαμηλής τους τοξικότητας και των φθοριζουσών ιδιοτήτων τους. Το φαινόμενο του φθορισμού με προς τα επάνω μετατροπή είναι αρκετά ενδιαφέρον για τις βιολογικές εφαρμογές, καθώς εμφανίζεται μεγαλύτερη διείσδυση στους ιστούς τους σώματος όταν η ακτινοβολία βρίσκεται στην εγγύς υπέρυθρη περιοχή του φάσματος. Έτσι δίνεται η δυνατότητα να εκτίθενται οι CQDs με χαμηλής ενέργειας ακτινοβολία και να εκπέμπουν υψηλότερης ενέργειας. Ωστόσο, οι επιπτώσεις των CQDs στη κυκλοφορία τους αίματος και σε άλλα όργανα δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητές, και έτσι χρειάζεται περισσότερη έρευνα γύρω από αυτούς τους τομείς. Μερικές από τις πιο σημαντικές εφαρμογές των CQDs αναφέρονται περιληπτικά παρακάτω:[37]



Εικόνα 2.4: *Απεικόνιση ιδιοτήτων των CQDs και σχετικών εφαρμογών* [38]

- **Βιολογική απεικόνιση**

  Η βιολογική απεικόνιση είναι μία μέθοδος που μπορεί να απεικονίσει άμεσα, σε πραγματικό χρόνο βιολογικές διαδικασίες και να δώσει πληροφορίες για τη δομή δειγμάτων, δίχως καμία εξωτερική παρέμβαση. Αυτό πραγματοποιείται με τη χορήγηση ανιχνευτών, όπου για παράδειγμα στην περίπτωση των CQDs όταν εκτεθούν με ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος φθορίζουν, και έτσι μπορούν να μελετηθούν τα κύτταρα στόχοι. Οι CQDs είναι κατάλληλες και για in vivo και για in vitro βιολογική απεικόνιση, λόγο της καλής τους βιοσυμβατότητας. Γενικά μπορούν με ευκολία να εισέρχονται στα κύτταρα, όπου και διανέμονται σε διάφορα οργανίδιά τους όπως τα μιτοχόνδρια. Η βιολογική απεικόνιση φυτικών κυττάρων είναι πιο πολύπλοκη λόγο της πιο περίπλοκης δομής τους σε σχέση με τα ζωικά.[19], [38]

- **Θεραπείες κατά του καρκίνου**

  Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μεγάλο ενδιαφέρον γύρω από τη δυνατότητα των CQDs στις θεραπείες κατά του καρκίνου. Αυτό πραγματοποιείται είτε με χρήση των CQDs ως μέσα μεταφοράς φαρμάκων, είτε μέσω φωτοθεραπείας. Οι CQDs μπορούν να προσδεθούν με αντικαρκινικά φάρμακα, όπου λόγω του μεγέθους τους μπορούν να συγκεντρωθούν επιλεκτικά σε καρκινικούς όγκους και στη συνέχεια να απελευθερωθεί το φάρμακο υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Οι φωτοθεραπείες συμπεριλαμβάνουν τη φωτοδυναμική θεραπεία και τη φωτοθερμική θεραπεία. Και στις δύο περιπτώσεις η θεραπεία βασίζεται στην έκθεση του καρκινικού όγκου με ακτινοβολία, όπου τα κύτταρα καταστρέφονται είτε από την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνο είτε από την παραγωγή θερμότητας. Αυτό πραγματοποιείται με τη βοήθεια φωτοευαισθητοποιητικών ουσιών, όπου οι CQDs μπορούν να δρουν σαν αυτές ή σαν μέσα μεταφοράς τους.[35], [38]

- **Αισθητήρες**

  Οι φθορίζουσες CQDs μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε χημικούς ή βιολογικούς αισθητήρες, έχοντας τη δυνατότητα να εντοπίζουν μεγάλη ποικιλία αναλυόμενων ουσιών. Είναι κατάλληλες για τέτοιου είδους εφαρμογές λόγω του μικρού τους μεγέθους και της μεγάλης ειδικής τους επιφάνειας, γεγονός που τις καθιστά αντιδραστικές και ευαίσθητες στο περιβάλλον τους. Οι CQDs λειτουργούν ως ανιχνευτές επειδή έχουν τη δυνατότητα να αλληλοεπιδρούν με ουσίες και έτσι να αλλάζει το σήμα φθορισμού που εκπέμπουν. Η ανιχνευτική ιδιότητα τους πιθανόν να οφείλεται σε φαινόμενα όπως της φωτοεπαγόμενης μεταφοράς ηλεκτρονίων (Photoinduced electron transfer, PET) και μεταφοράς ενέργειας συντονισμού Förster (Förster Resonance Energy Transfer, FRET), αυτό το φαινόμενο είναι παρόμοιο με το PET, με την κύρια διαφορά ότι σε αυτήν την περίπτωση παρατηρείται μεταφορά ενέργειας αντί για μεταφορά ηλεκτρονίου.[19], [35], [38]

- **Καταλύτες**

  Ανάλογα με τη δομή και τις ιδιότητες τους οι CQDs μπορούν να λειτουργήσουν ως φωτοκαταλύτες, ηλεκτροκαταλύτες ή φωτοηλεκτροκαταλύτες. Έχει παρατηρηθεί ότι οι νοθευμένες με άζωτο (ή και άλλα ετεροάτομα) παρουσιάζουν βελτιωμένες καταλυτικές ιδιότητες, και ενεργούν καταλυτικά στη μείωση ρύπων, μείωση του διοξειδίου του άνθρακα, χημικές αντιδράσεις και άλλα.[35]

- **Φωτοβολταϊκά κελιά**

  Η χρήση των CQDs σε φωτοβολταϊκά κελία έχει μελετηθεί εκτενώς, όπου φαίνεται ότι όταν προστίθεται μικρή ποσότητα CQDs στην ετεροσύνδεση τους, βελτιώνεται η αποτελεσματικότητα τους, γεγονός που οφείλεται στις οπτικές τους ιδιότητες, στις λειτουργικές ομάδες της επιφάνειας τους και στην υψηλή κινητικότητα των ηλεκτρονίων. Οι CQDs στα φωτοβολταϊκα κελιά έχουν τη δυνατότητα να διευκολύνουν το διαχωρισμό των παραγόμενων ζευγών ηλεκτρονίων-κενών θέσεων, να διευρύνουν την απορρόφηση φωτός και να βελτιώνουν την περιβαλλοντική σταθερότητα τους.[34], [38]

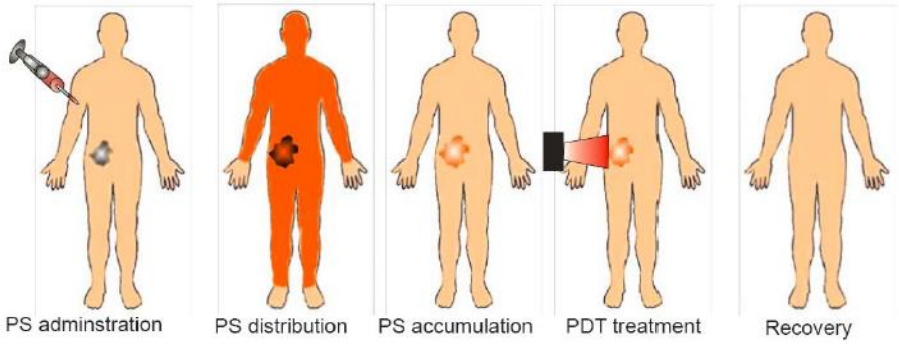
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1 - Φωτοδυναμική Θεραπεία

Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι ένας μη επεμβατικός τρόπος θεραπείας παθολογικών καταστάσεων, ειδικότερα καρκινικών όγκων, που βασίζεται στη χορήγηση μιας φωτοευαισθητοποιητικής ουσίας και ενεργοποίησης της μέσω του φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος πάνω σε κύτταρα στόχους, παρουσίας οξυγόνου, κάνοντας έτσι επιλεκτική την καταστροφή των κυττάρων. Σε σχέση με άλλες θεραπείες κατά του καρκίνου (όπως η χημειοθεραπεία) η φωτοδυναμική θεραπεία έχει το πλεονέκτημα ότι δεν προκαλεί μακροχρόνια προβλήματα στον ασθενή, λόγω του ότι για να πραγματοποιηθεί απαιτεί κατάλληλη ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή και φως συγκεκριμένου μήκους κύματος στην ίδια περιοχή.[39]

Για την αποτελεσματική δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας απαιτούνται τρεις παράγοντες: φως, φωτοευαισθητοποιητής και οξυγόνο. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες δεν είναι τοξικός από μόνος του στις δόσεις που χρησιμοποιείται, άλλα η καταστροφή των κυττάρων οφείλεται στη συνεργασία τους. Για αυτό το λόγο η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να χαρακτηριστεί και ως μια μέθοδος υψηλής επιλεκτικότητας. Αυτό επιτυγχάνεται επειδή η καταστροφή των κυττάρων πραγματοποιείται μόνο όταν έχει συγκεντρωθεί κατάλληλη ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή, υπάρχει κατάλληλη ποσότητα οξυγόνο και ταυτόχρονη έκθεση με φως συγκεκριμένου μήκους κύματος, έτσι ώστε να απορροφάται από το φωτοευαισθητοποιητή. Συγκεκριμένα, όταν ικανοποιούνται οι παραπάνω συνθήκες, μέσω του φωτοευαισθητοποιητή παράγονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ή μονήρες οξυγόνο, στα οποία οφείλεται η κυτταρική καταστροφή.[40], [41]

Η διαδικασία εφαρμογής της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι αρκετά απλή. Αρχικά ο φωτοευαισθητοποιητής χορηγείται στον ασθενή (ενδοφλέβια ή με τοπική επάλειψη) και μετά από την πάροδο χρονικού διαστήματος ικανού έτσι ώστε ο φωτοευαισθητοποιητής να συγκεντρωθεί στα καρκινικά κύτταρα, παρέχεται φως κατάλληλου μήκους κύματος πάνω στα κύτταρα στόχους, τα οποία καταστρέφονται, λόγω της ενεργοποίησης του φωτοευαισθητοποιητή. Ο φωτοευαισθητοποιητής συγκεντρώνεται και στα φυσιολογικά κύτταρα, αλλά σε μικρότερο βαθμό από ότι τα καρκινικά και αποβάλλεται γρηγορότερα. Αυτό οφείλεται λόγω της διαφορετικής μορφολογίας, μεταβολισμού και λειτουργιών των καρκινικών ιστών. Είναι πιθανόν μετά τη χορήγηση του φωτοευαισθητοποιητή ο ασθενής να παρουσιάσει φωτοευαισθησία, και έτσι να πρέπει να αποφεύγει την άμεση έκθεση στο φως.[42]



Εικόνα 3.1: *Σχηματική απεικόνιση της δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας, αρχικά χορηγείται ο φωτοευαισθητοποιητής, στη συνέχεια διανέμεται και συγκεντρώνεται στο στόχο και τέλος πραγματοποιείται η θεραπεία με ακτινοβόληση από φως κατάλληλου μήκους κύματος [42]*

Το επιθυμητό μήκος κύματος του φωτός που χρησιμοποιείται κατά τη φωτοδυναμικής θεραπεία είναι 600-850 nm, γεγονός που οφείλεται σε διάφορους παράγοντες. Η περιοχή του φάσματος με μήκη κύματος 600-1200 nm ονομάζεται 'οπτικό παράθυρο', όπου εκεί παρατηρείται η μέγιστη διείσδυση του φωτός στους βιολογικούς ιστούς, και είναι η καταλληλότερη περιοχή για την πραγματοποίηση της φωτοδυναμικής θεραπείας. Όμως, μήκη κύματος υψηλότερα των 850 nm, δεν έχουν αρκετή ενέργεια για να ενεργοποιήσουν τον φωτοευαισθητοποιητή, έτσι ώστε να παραχθεί μονήρες οξυγόνο. Επίσης, σε μήκη κύματος χαμηλότερα των 600 nm η ακτινοβολία είναι ιονίζουσα και παρατηρείται έντονη απορρόφηση από τους ιστούς, δηλαδή ένα σημαντικό ποσοστό της εισερχόμενης ενέργειας δεν καταλήγει στον φωτοευαισθητοποιητή, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Το μήκος κύματος που χρησιμοποιείται πρέπει να είναι το μέγιστο απορρόφησης του φωτοευαισθητοποιητή στην περιοχή των 600-850 nm, παράγοντες όπως η ένταση, η διάρκεια έκθεσης και η πηγή τους φωτός εξαρτώνται από το μέγεθος και το είδος του καρκινικού όγκου.[40]

3.2 - Μηχανισμός Φωτοδυναμικής Δράσης

Όπως προαναφέρθηκε το κλειδί για την αποτελεσματική εκτέλεση της φωτοδυναμική θεραπείας είναι η έκθεση του φωτοευαισθητοποιητή, όταν αυτός έχει συγκεντρωθεί στα κύτταρα στόχους, με ακτινοβολία επαρκείς ενέργειας έτσι ώστε να διεγείρει τα μόρια του. Για αυτό το λόγο, το μήκος κύματος που επιλέγεται βρίσκεται στη περιοχή του φάσματος 600-850 nm και είναι αυτό στο οποίο παρατηρείται η μέγιστη απορρόφηση από το φωτοευαισθητοποιητή.

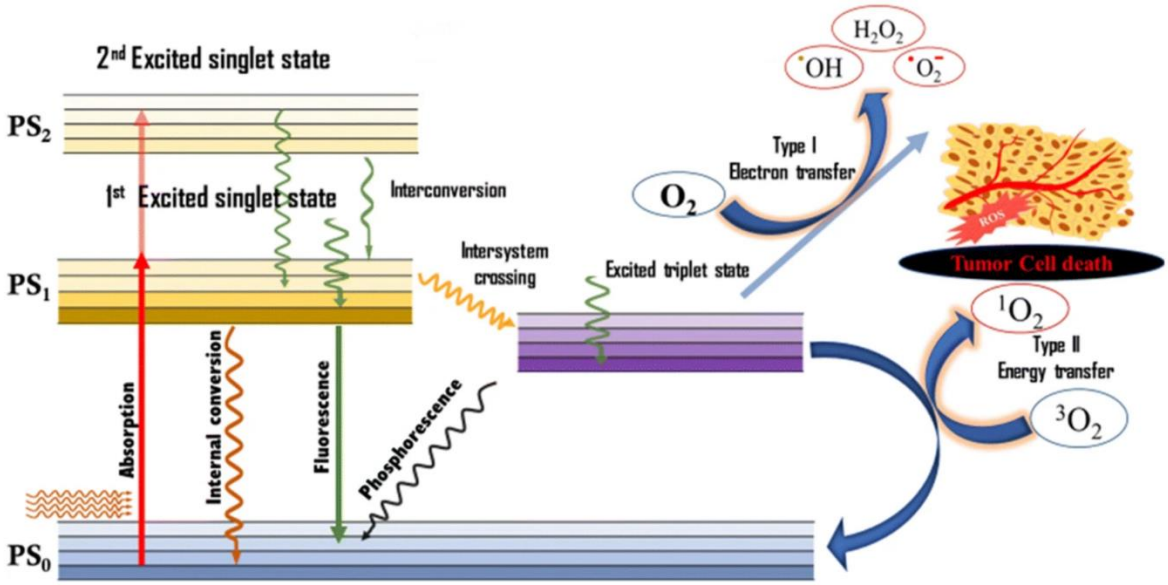
Όταν ο φωτοευαισθητοποιητής εκτεθεί και απορροφήσει φως κατάλληλου μήκους κύματος, τότε το μόριο του διεγείρεται από την αρχική του κατάσταση στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση (στη συνέχεια μπορεί να διεγερθεί και σε διεγερμένες καταστάσεις υψηλότερης ενέργειας). Αυτή η κατάσταση του μορίου έχει μικρό χρόνο ζωής (μερικά nanosecond), και μπορεί να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση με μη ακτινοβολική χαλάρωση (εκλύοντας θερμότητα) ή εκπέμποντας ακτινοβολία (φθορισμός), το οποίο μπορεί να είναι χρήσιμο για διαγνωστικούς σκοπούς. Όμως, από τη πρώτη διεγερμένη κατάσταση μπορεί μέσο μηχανισμών εσωτερικής μετατροπής και εσωτερικής διασταύρωσης

να καταλήξει, στη πολύ σημαντική για τη φωτοδυναμική θεραπεία, τριπλή διεγερμένη κατάσταση. Ενεργειακά, η τριπλή διεγερμένη κατάσταση βρίσκεται ανάμεσα στην πρώτη διεγερμένη και την αρχική. Αυτή η κατάσταση του μορίου είναι πιο σταθερή από την πρώτη διεγερμένη, όπου παρουσιάζει μεγαλύτερο χρόνο ζωής (μέχρι και μερικά millisecond) και πραγματοποιείται λόγο της αναστροφής του spin ενός ηλεκτρονίου στην εξωτερική στοιβάδα, δημιουργώντας έτσι ένα ζεύγος ασύζευκτων ηλεκτρονίων. Από τη τριπλή κατάσταση το μόριο μπορεί να επαναφερθεί στην αρχική του κατάσταση μέσω εκπομπής ακτινοβολίας (φωσφορισμός) ή μέσω έκλυσης θερμότητας. Όμως ο μηχανισμός της φωτοδυναμικής θεραπείας βασίζεται σε δύο άλλους μηχανισμούς που προέρχονται από την τριπλή κατάσταση, κατά τους οποίους παράγονται δραστικά είδη οξυγόνου.[39], [43], [44]

- **Κατά τον πρώτο μηχανισμό (τύπου Ι)** ο διεγερμένος στην τριπλή κατάσταση φωτοευαισθητοποιητής αντιδρά άμεσα με το υπόστρωμα (δηλαδή τα κύτταρα και τα οργανίδια τους), όπου παρατηρείται μεταφορά υδρογόνου και ηλεκτρονίων μεταξύ τους, παράγοντας έτσι ελεύθερες ρίζες. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με το μοριακό οξυγόνο που βρίσκεται στα κύτταρα, παράγοντας έτσι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Συγκεκριμένα παράγεται υπεροξειδικό ανιόν O_2^-, όπου μέσω αυτού είναι δυνατή η παραγωγή του πιο ενεργού υπεροξειδίου του υδρογόνου H_2O_2, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να μεσολαβήσει στην παραγωγή της πολύ δραστικής ρίζας υδροξυλίου OH^-. Αυτά τα οξειδωτικά είδη αντιδρούν και καταστρέφουν διάφορα οργανίδια που είναι απαραίτητα για την ομαλή λειτουργία του κυττάρου, έχοντας ως αποτέλεσμα το κυτταρικό θάνατο.
- **Κατά το δεύτερο μηχανισμό (τύπου ΙΙ)** ο διεγερμένος στη τριπλή κατάσταση φωτοευαισθητοποιητής μεταφέρει ενέργεια στο μοριακό οξυγόνο που βρίσκεται ελεύθερο στους ιστούς των κυττάρων, οδηγώντας έτσι στο σχηματισμό της πολύ δραστικής μονήρης κατάστασης $^1O_2$. Το μοριακό οξυγόνο είναι από τα λίγο μόρια όπου στην ελεύθερη μορφή τους βρίσκονται στην τριπλή κατάσταση $^3O_2$, δηλαδή έχει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια (παράλληλο spin) σε δύο αντιδεσμικά π* τροχιακά. Όταν αλληλοεπιδρά με το διεγερμένο φωτοευαισθητοποιητή το spin του ενός από αυτά τα δύο ηλεκτρόνια αντιστρέφεται, και έτσι αποσταθεροποιείται το μόριο και παράγεται το μονήρες οξυγόνο. Το μονήρες οξυγόνο είναι εξαιρετικά δραστικό, με μικρό χρόνο ζωής και μικρή ακτίνα δράσης. Κατά τη δράση του όμως, είναι ικανό να καταστρέψει τελείως τα ζωτικά για τη λειτουργία οργανίδια του κυττάρου με τα οποία έρχεται σε επαφή.

Κατά τη δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας, οι δύο παραπάνω μηχανισμοί πραγματοποιούνται παράλληλα. Ο δεύτερος μηχανισμός θεωρείται ως ο πιο σημαντικός για την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας, και το μονήρες οξυγόνο θεωρείται ως ο κύριος παράγοντας που οδηγεί στο θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, οι συνθήκες που επικρατούν γύρω από τα κύτταρα επηρεάζουν το ποσοστό δράσης κάθε μηχανισμού. Η ποσότητα του φωτοευαισθητοποιητή και η ποσότητα του ελεύθερου οξυγόνου είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν αυτούς τους δύο μηχανισμούς. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι σε μεγάλες συγκεντρώσεις

φωτοευαισθητοποιητή ή σε συνθήκες υποξίας κυριαρχεί ο πρώτος μηχανισμός.[39], [43], [44]



Εικόνα 3.2: *Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της φωτοδυναμικής θεραπείας* [45]

3.3 - Κυτταρικός θάνατος

Κατά τη δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας, τα καρκινικά κύτταρα στόχοι καταστρέφονται με διάφορους μηχανισμούς, οι οποίοι εξαρτώνται από αρκετούς παράγοντες, όπως το μέγεθος και το είδος του καρκίνου, η φωτοευαισθητοποιητική ουσία που χρησιμοποιείται, η διάρκεια ακτινοβόλησης και η ποσότητα του οξυγόνου που υπάρχει κοντά στα κύτταρα. Ο φωτοευαισθητοποιητής έχει τη δυνατότητα να συγκεντρώνεται τόσο στην κυτταρική μεμβράνη όσο και σε εσωτερικά οργανίδια του κυττάρου (όπως τα μιτοχόνδρια και τα λυσοσώματα) ανάλογα με το είδος του. Συνήθως, δεν μπορεί να διαπεράσει την πυρηνική μεμβράνη, οπότε δεν υπάρχει κίνδυνος να προκληθούν βλάβες στο DNA. Κατά την ενεργοποίηση του φωτοευαισθητοποιητή, τα κύτταρα στα οποία έχει συγκεντρωθεί καταστρέφονται λόγω άμεσου κυτταρικού θανάτου, με διαδικασίες απόπτωσης, νέκρωσης ή αυτοφαγωκυττάροση ή έμμεσου λόγω της κατάρρευσης του αγγειακού δικτύου που υποστηρίζει τον καρκινικό ιστό ή λόγω ενεργοποίησης ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού. Είναι επίσης δυνατό οι παραπάνω διαδικασίες να πραγματοποιούνται και ταυτόχρονα ή συνεργατικά.[39], [46]

3.3.1 - Απόπτωση

Η απόπτωση είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός προγραμματισμένου θανάτου των κυττάρων ενός πολυκύτταρου οργανισμού, απαραίτητος για την ελεγχόμενη ανάπτυξή του. Η δυσλειτουργίας ή απουσία αυτού του μηχανισμού από τα κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε ασθένειες όπως ο καρκίνος. Είναι μία έντονα ελεγχόμενη διαδικασία η οποία ενεργοποιείται ως απόκριση του κυττάρου σε διάφορα ενδοκυτταρικά ή εξωκυτταρικά ερεθίσματα, όπως η απελευθέρωση κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια ή λυσοσωμικών πρωτεασπών από τα λυσοσώματα. Η απόπτωση καταναλώνει ενέργεια από το κύτταρο (ATP) και αλλάζει τη

μορφολογία του κυττάρου. Συγκεκριμένα παρατηρείται συμπύκνωση της χρωματίνης, συρρίκνωση του κυττάρου, θρυμματισμός του DNA και σχηματισμός αποπτωτικών σωματιδίων. Για να πραγματοποιηθεί αυτός ο μηχανισμός, ενεργοποιούνται οι κασπάσες, οι οποίες είναι εξειδικευμένες πρωτεάσες που εξαρτούνται από την κυστεΐνη. Συγκεκριμένα οι κασπάσες -3,-6 και -7 είναι υπεύθυνες για τον κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης και ονομάζονται 'εκτελεστικές κασπάσες' (executioner caspases). Τα αποπτωτικά σωματίδια που παράγονται δεν διαρρέουν έξω από το κύτταρο και απομακρύνονται από φαγοκύτταρα, χωρίς έτσι να δημιουργηθεί φλεγμονή. Ο μηχανισμός της απόπτωσης είναι από τους κυριότερους μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία, και παρατηρείται κυρίως όταν χρησιμοποιούνται φωτοευαισθητοποιητές που συγκεντρώνονται σε ενδοκυτταρικά οργανίδια, κυρίως μιτοχόνδρια και λυσοσώματα.[39], [42], [47]–[50]

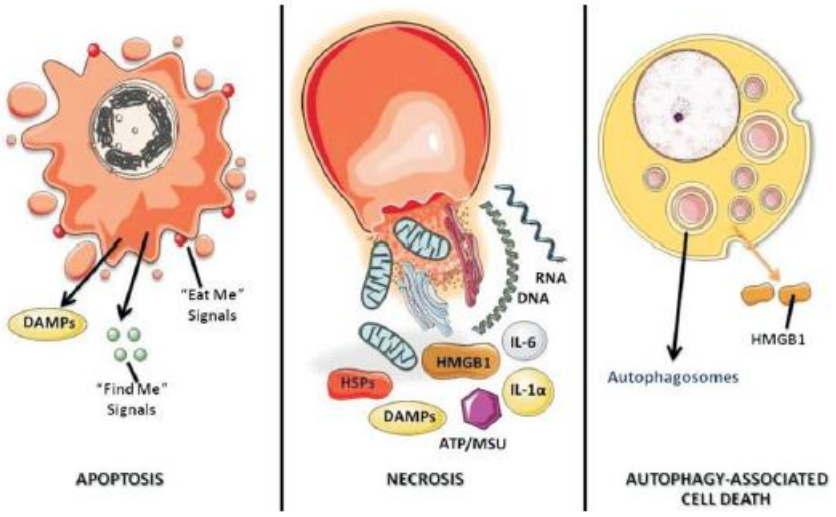
3.3.2 - Νέκρωση

Η νέκρωση είναι ένας τρόπος κυτταρικού θανάτου που χαρακτηρίζεται από τη βίαιη και ταχεία καταστροφή του κυττάρου ή ενός κυτταρικού πληθυσμού. Κατά τη νέκρωση παρατηρείται διόγκωση του κυτταροπλάσματος, καταστροφή οργανιδίων του κυττάρου και κατάρρευση της πλασματικής μεμβράνης, έχοντας ως αποτέλεσμα τη διαρροή των περιεχομένων του κυττάρου στην εξωκυτταρική περιοχή, οδηγώντας έτσι στην ανάπτυξη φλεγμονής. Μπορεί να προκληθεί στο κύτταρο από εξωτερική φυσική ή χημική ζημία ή από μόλυνση, όπου έτσι χάνεται η ακεραιότητα της κυτταρική μεμβράνης. Συνήθως, η νέκρωση σε αντίθεση με την απόπτωση είναι μη προγραμματισμένη και δεν έχει θετικές επιπτώσεις στον οργανισμό. Επιπλέον, είναι αποτέλεσμα της εξάντλησης της ενέργειας ATP σε επίπεδα που δεν μπορεί να επιβιώσει το κύτταρο, έχοντας ως αποτέλεσμα την καταστροφή του. Αυτός ο μηχανισμός είναι δυσκολότερο να προσδιοριστεί κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία, αλλά θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω φωτοευαισθητοποιητών που συγκεντρώνονται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου κατά την ενεργοποίησή τους συμβάλλουν στην καταστροφή της. Επιπλέον, σε συνθήκες παραγωγής μεγάλης ποσότητας δραστικών οξυγονούχων ειδών, δηλαδή υψηλής συγκέντρωσής φωτοευαισθητοποιητή ή υψηλής ενέργειας από την πηγή φωτός, θεωρείται ότι ο μηχανισμός της νέκρωσης ευνοείται σε σχέση με το μηχανισμό της απόπτωσης.[39], [42], [47]–[49]

3.3.3 - Αυτοφαγοκυττάρωση

Η αυτοφαγοκυττάρωση (αυτοφαγία) είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός του οργανισμού έτσι ώστε να διατηρείται η ισορροπία ανάμεσα στη σύνθεση, διάσπαση και ανακύκλωση κυτταρικών προϊόντων. Η δράση της βασίζεται στα λυσοσώματα, όπου πραγματοποιείται η διάσπαση οργανιδίων ή πρωτεϊνών του κυττάρου. Κατά την αυτοφαγία μία δομή που αποτελείται από διπλή μεμβράνη περικυκλώνει την περιοχή στόχο, αυτή η δομή ονομάζεται αυτοφαγόσωμα, δημιουργώντας έτσι μια φυσαλίδα που διαχωρίζει το παγιδευμένο υλικό από το υπόλοιπο κυτταρόπλασμα. Στη συνέχεια, το αυτοφαγόσωμα μεταφέρεται και συγχωνεύεται με τα λυσοσώματα, όπου το περιεχόμενο του διασπάται μέσω λυσοσωμικών υδρολασών. Αυτή η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε περιόδους ασιτίας στο κύτταρο, μεταφέροντας θρεπτικά συστατικά από τις λιγότερο

σημαντικές λειτουργίες του κυττάρου σε αυτές που είναι απαραίτητες για την επιβίωση του. Επιπλέον, η αυτοφαγία μπορεί να δρα προστατευτικά στο κύτταρο απομακρύνοντας φθαρμένα οργανίδια, τοξικές ουσίες ή ενδοκυτταρικά παθογόνα. Ωστόσο, η υπερβολική της δράση οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη δράση της σε απαραίτητα οργανίδια του κυττάρου λόγω της υψηλής έλλειψης θρεπτικών συστατικών, ή ενισχύοντας το μηχανισμό της απόπτωσης λόγω υψηλής βλάβης στο κύτταρο από εξωγενής παράγοντες. Κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία, η αυτοφαγία μπορεί τόσο να ενισχύει όσο και να αναστέλλει τη δράση της, ανάλογα με τις συνθήκες που επικρατούν. Τα δραστικά οξυγονούχα είδη που παράγονται είναι στόχοι προς απομάκρυνση μέσω του μηχανισμού αυτοφαγίας, προστατεύοντας έτσι τα κύτταρα από τη θεραπεία. Επίσης, έχει τη δυνατότητα σε μερικές περιπτώσεις να αναστέλλει και το μηχανισμό απόπτωσης του κυττάρου. Όμως, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση φωτοευαισθητοποιητών που συγκεντρώνονται στα λυσοσώματα ενισχύουν την καταστρεπτική για το κύτταρο λειτουργία της αυτοφαγοκυττάρωσης, καθώς δεν μπορεί να διασπάσει τις βλαβερές ουσίες που περιορίζει. Επιπλέον, σε συνθήκες υψηλής φωτοδυναμικής δόσης ενισχύει το μηχανισμό της απόπτωσης, ενώ σε κύτταρα που ο μηχανισμός της απόπτωσης είναι ελλαττωματικός ευνοεί τη δράση της νέκρωσης του κυττάρου.[39], [42], [47], [48]



Εικόνα 3.3: *Απεικόνιση των τριών τρόπων άμεσου κυτταρικού θανάτου, απόπτωσης (αριστερά), νέκρωσης (μέση) και αυτοφαγοκυττάρωσης (δεξιά)* [39]

3.3.4 - Κατάρρευση Κυκλοφορικού Συστήματος

Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι πιθανόν να καταστραφούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού συστήματα που υποστηρίζει τον καρκινικό όγκο, έχοντας ως αποτέλεσμα το θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Ανάλογα με το φωτοευαισθητοποιητή που χρησιμοποιείται μπορούν να προκληθούν διάφορα προβλήματα στο αγγειακό σύστημα όπως αιμορραγία, σχηματισμός θρόμβων, συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, στένωση των αγγείων, διαταραχή της κυκλοφορίας του αίματος και αναστολή της παραγωγής και έκλυσης οξειδίου του αζώτου. Οι παραπάνω βλάβες του αγγειακού συστήματος έχουν ως αποτέλεσμα τη στέρηση του καρκινικού όγκου

από οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, οδηγώντας έτσι στο κυτταρικό θάνατο λόγω ισχαιμίας. Στα περιβάλλοντα με ελλιπή οξυγόνωση παράγονται μεγάλες ποσότητες ελεύθερων ριζών οξυγόνου, κυρίως υπεροξειδικό ανιόν O_2^-, όπου λόγω του οξειδωτικού στρες ενεργοποιούνται ουδετερόφιλα και φλεγμονώδη κύτταρα, και με αυτόν τον τρόπο καταστρέφεται ο καρκινικός όγκος.[39], [42], [46], [51]–[53]

3.3.5 - Ενεργοποίηση Ανοσοποιητικού Συστήματος

Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι αρκετά πιθανόν να προκαλέσει έντονη φλεγμονώδη αντίδραση στην περιοχή που λαμβάνει χώρα, όπου παρατηρείται σχηματισμός οιδήματος, λόγω του οξειδωτικού στρες που αναπτύσσεται από τη δράση της. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εκκίνηση προστατευτικών δράσεων από τον οργανισμό, έτσι ώστε να απομακρύνει τα κατεστραμμένα κύτταρα, να αποκαταστήσει φθαρμένους ιστούς και να περιορίσει τη διαταραχή της ομοιόστασης. Όταν προκληθεί φλεγμονή από τη δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας, ενεργοποιείται μία ποικιλία σημάτων που σχετίζονται με κυτταρικές βλάβες (damage-associated molecular patterns DAMPs) ή με κυτταρικό θάνατο (cell death-associated molecular patterns CDAMPs), όπου ανιχνεύονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, με κύριο στόχο την εξουδετέρωση αυτών των σημάτων. Η φλεγμονή που δημιουργείται χαρακτηρίζεται από ραγδαίες αλλαγές στο αγγειακό σύστημα του όγκου, ο οποίος γίνεται διαπερατός σε πρωτεΐνες του αίματος και σε φλεγμονώδη κύτταρα. Κατά κύριο λόγο παράγονται ουδετερόφιλα και σε μικρότερο βαθμό μαστοκύτταρα και φαγοκύτταρα, τα οποία εισβάλουν άμεσα στον καρκινικό όγκο υπό την επίδραση της φωτοδυναμικής θεραπείας, εξουδετερώνοντας και απομακρύνοντας νεκρά ή φθαρμένα κύτταρα. Η εξάντληση αυτών των κυττάρων ή η αναστολή της λειτουργίας τους μετά τη δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας, έχει φανεί ότι υποβαθμίζει τις θεραπευτικές της ικανότητες. Η φωτοδυναμική θεραπεία δρα τοπικά σε συγκεκριμένες περιοχές, όπου και καταστρέφει τα κύτταρα στόχους. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να επιτύχει και μακροπρόθεσμη αντικαρκινική δράση, λόγω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Κατά τη δράση της, τα φαγοκύτταρα σε μικρό χρονικό διάστημα απομακρύνουν μεγάλη ποσότητα καρκινικών κυττάρων, τα οποία περιέχουν αντιγόνα που σχετίζονται με τον καρκινικό όγκο, και με αυτό τον τρόπο είναι πιθανόν συντηρηθεί τοπικά ανοσία.[39], [46], [51], [53]

3.4 - Φωτοευαισθητοποιητές: χαρακτηριστικά και είδη

3.4.1 - Ιδιότητες φωτοευαισθητοποιητών

Από τους τρεις παράγοντες που είναι απαραίτητοι για τη φωτοδυναμική θεραπεία, ο φωτοευαισθητοποιητής είναι ο πιο σημαντικός και περίπλοκος. Το οξυγόνο υπάρχει είδη στα κύτταρα στόχους και το φως παρέχεται από εξωτερική πηγή, οπού έχει καθοριστεί το μήκος κύματος εκπομπής. Όμως, για να είναι κατάλληλος για χρήση ο φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει να παρουσιάζει συγκεκριμένα φωτοφυσικά, φωτοχημικά, βιολογικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηρίστηκα, έτσι ώστε να μπορεί να πραγματοποιηθεί αποτελεσματικά η φωτοδυναμική θεραπεία. Επιπλέον, λόγω του ότι ο φωτοευαισθητοποιητής είναι μία ξένη ουσία για τον οργανισμό, θα πρέπει να εξασφαλιστεί η μείωση των πιθανών αρνητικών επιπτώσεων που μπορεί να προκληθούν στον ασθενή, κατά τη χορήγηση του. Τα χαρακτηριστικά ενός ιδανικού φωτοευαισθητοποιητή είναι τα εξής:

- **Μέγιστο απορρόφηση στη περιοχή του φάσματος 600-850 nm**
  Η ένταση του προσπίπτοντος φωτός όταν έρχεται σε επαφή με ένα βιολογικά ιστό, μειώνεται λόγω απορρόφησης από τα χρωμοφόρα του ιστού ή λόγω σκέδασης, μειώνοντας έτσι το βάθος διείσδυσής του. Όμως, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η περιοχή του φάσματος του φωτός με μήκη κύματος 600-1200 nm ονομάζεται 'οπτικό παράθυρο', όπου εκεί παρατηρείται η μέγιστη διείσδυση του φωτός στους βιολογικούς ιστούς, λόγω της μειωμένης απορροφητικότητας από τα χρωμοφόρα. Επιπλέον, μήκη κύματος μεγαλύτερα από 850 nm δεν έχουν αρκετή ενέργεια έτσι ώστε να διεγείρουν τα μόρια του φωτοευαισθητοποιητή στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση, γεγονός που σημαίνει ότι δεν παράγεται μονήρες οξυγόνο που είναι απαραίτητο για τη φωτοδυναμική θεραπεία. Εκτός αυτού, η απορρόφηση του φωτός από μόρια νερού αυξάνεται σε μήκη κύματος μεγαλύτερα από 800 nm. Για αυτούς τους λόγους, το κατάλληλο μέγιστο μήκος απορρόφησης του φωτοευαισθητοποιητή βρίσκεται ανάμεσα στα 600-850 nm, δηλαδή στην κόκκινη περιοχή του φάσματος.[54]–[56]

- **Ελάχιστη απορρόφηση στα 400-600 nm**
  Εκτός του ότι στα μήκη κύματος 400-600 nm του φάσματος το φως δεν έχει πολύ μεγάλο βάθος διείσδυσης στους ιστούς, παρατηρείται επίσης και η μέγιστη ένταση του ηλιακού φωτός. Σε αυτήν την περιοχή του φάσματος η ακτινοβολία έχει ικανή ενέργεια για να διεγείρει το φωτοευαισθητοποιητή που βρίσκεται στο δέρμα του ασθενή, προκαλώντας έτσι φωτοευαισθησία. Η φωτοευαισθησία είναι μία από τις κυριότερες παρενέργειες της φωτοδυναμικής θεραπείας.[53], [56]

- **Φθορισμός**
  Η ιδιότητα του φθορισμού είναι πολύ χρήσιμη για τους φωτοευαισθητοποιητές που χρησιμοποιούνται κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Μέσω του φθορισμού, μπορεί να εντοπιστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η περιοχή του καρκινικού όγκου, έχοντας ως

αποτέλεσμα την πιο αποτελεσματική φωτοδυναμική δράση και διατήρηση του φυσιολογικού ιστού. Παρακολουθώντας την ένταση του φθορισμού πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη δράση της φωτοδυναμική θεραπείας, είναι δυνατόν να εκτιμηθεί το πόσο επιτυχής είναι, καθώς και να προσαρμόζεται η δοσιμετρία του φωτός που παρέχεται. Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα οι φωτοευαισθητοποιητές να λειτουργήσουν ως μέσα οπτικής διάγνωση για καρκινικά ή προ καρκινικά στάδια, λόγω των φθοριζουσών ιδιοτήτων τους.[55]–[58]

- **Αμφιφιλικότητα**

  Η αμφιφιλικότητα χαρακτηρίζει μόρια τα οποία έχουν μερικώς υδρόφιλο (λιπόφοβο) χαρακτήρα και μερικώς λιπόφιλο (υδρόφοβο) χαρακτήρα σε διαφορετικές περιοχές του μορίου τους, και έτσι κάθε περιοχή συμπεριφέρεται διαφορετικά σε ένα διάλυμα. Η ισορροπία ανάμεσα στον υδρόφιλο και λιπόφιλο χαρακτήρα του φωτοευαισθητοποιητή είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του στη φωτοδυναμική θεραπεία. Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ο φωτοευαισθητοποιητής μεταφέρεται μέσω του αίματος, και για αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικός ο υδρόφιλος χαρακτήρας του, καθώς έτσι μειώνεται ο σχηματισμός συσσωματωμάτων και η καθίζηση του. Ο σχηματισμός συσσωματωμάτων των μορίων του φωτοευαισθητοποιητή έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη κυκλοφορία του στο αίμα και τη μείωση της φωτοδυναμικής του δράσης, δηλαδή τη μείωση της ικανότητας του να απορροφά φως, το χρόνο ζωής του και την κβαντική απόδοση στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση. Αντιθέτως, ο λιπόφιλος χαρακτήρας εξασφαλίζει την ικανότητα των μορίων του φωτοευαισθητοποιητή να διαπερνούν το λιπιδικό στρώμα της κυτταρικής μεμβράνης και να εισέρχονται στο εσωτερικό του κυττάρου, όπου και συγκεντρώνονται στα ενδοκυτταρικά οργανίδια. Σε εξαιρετικά υδρόφοβους φωτοευαισθητοποιητές, οι οποίοι είναι αδιάλυτοι, υπάρχει η δυνατότητα να προσδένονται υδρόφιλα μέσα μεταφοράς, έτσι ώστε να βελτιώνεται ο υδρόφιλος χαρακτήρας τους.[53], [55], [57], [59]

- **Κβαντική απόδοση παραγωγής μονήρους οξυγόνου $^1O_2$ στην τριπλής διεγερμένη κατάστασης**

  Στους περισσότερους φωτοευαισθητοποιητές η τιμή της κβαντικής απόδοση (Φ_Δ) κυμαίνεται στις τιμές 0.3-0.8. Η κβαντική απόδοση επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η περιοχή που έχει συγκεντρωθεί ο φωτοευαισθητοποιητή, ο βαθμός συσσωμάτωσης του, η ποσότητα του οξυγόνου και οι παράπλευρες αντιδράσεις που πραγματοποιούνται. Η υψηλή κβαντική απόδοση οδηγεί σε μεγάλη παραγωγή μονήρους οξυγόνου $^1O_2$, έχοντας ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη καταστροφή στα καρκινικά κύτταρα. Για να πραγματοποιηθεί αυτό, απαιτείται πρώτα ικανή κβαντική απόδοση τριπλής διεγερμένης κατάστασης (Φ_T), με επαρκή ενέργεια για να σχηματιστεί το μονήρες οξυγόνο, καθώς και σχετικά υψηλό χρόνο ζωής στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση.[56], [57]

- **Χημική σύσταση**

  Ο φωτοευαισθητοποιητής είναι επιθυμητό να έχει καθορισμένη σύσταση και δομή, και κατά προτίμηση να είναι μία μοναδική ουσία και όχι μείγμα, έτσι ώστε να είναι πιο αξιόπιστη και ακριβής η εκτίμηση της δράσης του. Επιπλέον, με αυτόν τον τρόπο είναι πιο εύκολη η παραγωγή και η μελέτη του φωτοευαισθητοποιητή.[54], [56]

- **Μηδαμινή τοξικότητα**

  Είναι σημαντικό ο φωτοευαισθητοποιητής στις δοσολογίες που χρησιμοποιείται να μην είναι τοξικός στον οργανισμό πριν από τη διέγερση του, καθώς και να μην παράγονται τοξικά είδη κατά την φωτοκαταστροφή του ή το μεταβολισμό του από τα κύτταρα. Επιπλέον, θα πρέπει να μην αλλοιώνει το DNA ανεξάρτητα από το εάν είναι διεγερμένος ή όχι.[54], [56], [58], [60]

- **Επιλεκτικότητα**

  Μία απαραίτητη ιδιότητα ενός φωτοευαισθητοποιητή είναι η επιλεκτική του συγκέντρωση σε καρκινικά κύτταρα, έτσι ώστε να μην καταστρέφεται ο φυσιολογικός ιστός κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Ο φωτοευαισθητοποιητής συγκεντρώνεται και παραμένει για μεγαλύτερο χρονικά διάστημα στον καρκινικό όγκο σε σχέση με τα υγιή κύτταρα, λόγω της διαφορετικής του μορφολογίας και των διαφορετικών συνθηκών που επικρατούν κοντά του. Αυτό οφείλεται διότι στον καρκινικό ιστό παρατηρείται αύξηση της διαπερατότητας του αγγειακού συστήματος, χαμηλότερες τιμές pH στις περιοχές κοντά στα καρκινικά κύτταρα, αύξηση στην έκφραση των υποδοχέων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (Low Density Lipoproteins LDLs) από τα καρκινικά κύτταρα που πολλαπλασιάζονται με υψηλό ρυθμό, στη μειωμένη λειτουργία του λεμφικού συστήματος, στον υψηλό αριθμό μακροφάγων που σχετίζονται με τον καρκινικό όγκο και κολλαγόνων, τα οποία έλκουν τα μόρια του φωτοευαισθητοποιητή και μονομερίζουν τους συσσωματωμένους φωτοευαισθητοποιητές. Επιπλέον, οι περιοχές στον καρκινικό όγκο (εντός ή εκτός των κυττάρων) που συγκεντρώνεται ο φωτοευαισθητοποιητής επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο θα καταστραφεί.[55], [56]

  Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η αμφιφιλικότητα είναι μια πολύ σημαντική ιδιότητα του φωτοευαισθητοποιητή. Αυτή η ιδιότητα παίζει σημαντικό ρόλο και στην επιλεκτικότητα του φωτοευαισθητοποιητή από τα καρκινικά κύτταρα. Όταν ο φωτοευαισθητοποιητής εισέρχεται στο αίμα, άμα παρουσιάζει υδρόφοβο χαρακτήρα, προσδένεται με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας έτσι ώστε να μεταφερθεί. Λόγο των αυξημένων υποδοχέων LDLs που διαθέτουν τα καρκινικά κύτταρα, ο φωτοευαισθητοποιητής διασπάται και εισέρχεται στα καρκινικά κύτταρα, όπου και προσδένεται στα οργανίδια τους. Η πρόσληψη των υδρόφοβων φωτοευαισθητοποιητών από τα καρκινικά κύτταρα ενισχύεται από της χαμηλές τιμές του pH. Αντιθέτως, οι υδρόφιλοι φωτοευαισθητοποιητές όταν εισέρχονται στο αίμα προσδένονται με διάφορες πρωτεΐνες του αίματος (όπως αλβουμίνη) και συγκεντρώνονται κυρίως στην κυτταρική μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων ή στο αγγειακό σύστημα του καρκινικού όγκο και εισέρχονται δυσκολότερα στα κύτταρα, καθώς δεν έχουν τη δυνατότητα να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη. Όπως

αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3.3 η περιοχή που συγκεντρώνεται ο φωτοευαισθητοποιητής στον καρκινικό ιστό, και συνεπώς που διεγείρεται, επηρεάζει το μηχανισμό με τον οποίο θα καταστραφεί ο καρκινικός όγκος. Στους υδρόφοβους φωτοευαισθητοποιητές, λόγω του ότι συγκεντρώνονται στα ενδοκυτταρικά σωματίδια, παρατηρείται κατά κύριο λόγο απευθείας κυτταρικός θάνατος μέσω μηχανισμών απόπτωσης, νέκρωσης ή φαγοκυττάρωσης, ενώ στους υδρόφιλους συνήθως παρατηρείται καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης, και συνεπώς νέκρωση των κυττάρων ή έμμεσος θάνατος του καρκινικού όγκο, λόγω καταστροφής του αγγειακού συστήματος που τον υποστηρίζει.[52], [57], [59]–[63]

- **<u>Αποβάλλεται από τον οργανισμό</u>**

  Η πιο σημαντική παρενέργεια της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η φωτοευαισθησία που μπορεί να προκληθεί στον ασθενή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ποσότητες του φωτοευαισθητοποιητή που έχουν συγκεντρωθεί στο δέρμα ή άλλους ιστούς είναι πιθανόν να διεγερθούν από την ηλιακή ακτινοβολία. Για αυτό το λόγο είναι σημαντικό ο μεταβολισμός ή η αποδέσμευση του φωτοευαισθητοποιητή από τα κύτταρα να είναι όσο το δυνατόν γρηγορότερη. Το χρονικό διάστημα που παρατηρείται φωτοευαισθησία εξαρτάται από το είδος του φωτοευαισθητοποιητή.[55], [57], [58]

- **<u>Φωτοσταθερότητα</u>**

  Κατά την έκθεση του με ακτινοβολία, ο φωτοευαισθητοποιητής είναι πολύ πιθανόν να υποβληθεί σε φαινόμενα φωτολεύκανσης (photobleaching). Αυτά τα φαινόμενα μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, την ολική φωτοκαταστροφή και τη φωτοτροποποίηση, όπου έχουν ως αποτέλεσμα την υποβάθμιση ή εξάλειψη των ιδιοτήτων απορρόφησης και φθορισμού του φωτοευαισθητοποιητή, και συνεπώς τη μείωση της φωτοδυναμικής του δράσης. Η φωτολεύκανση οφείλεται κατά κύριο λόγο στο μονήρες οξυγόνο και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται κατά τη διάρκεια της φωτοδυναμικής θεραπείας, όπου εκτός από τους βιολογικούς ιστούς αντιδρούν και με το φωτοευαισθητοποιητή. Στην ολική φωτοκαταστροφή, ο φωτοευαισθητοποιητή διασπάται σε μικρότερα κομμάτια, τα οποία χάνουν τελείως τις ιδιότητες απορρόφησης και φθορισμού του αρχικού μορίου, έχοντας ως αποτέλεσμα να χάσει τη φωτοδυναμική του ικανότητα. Αντιθέτως, στη φωτοτροποποίηση, η οξείδωση που δέχεται ο φωτοευαισθητοποιητής οδηγεί στην τροποποίηση των πλευρικών του ομάδων και/ή του μοριακού του σκελετού, όπου με αυτόν τον τρόπο το χρωμοφόρο αλλοιώνεται και παρατηρούνται διαφορετικές οπτικές ιδιότητες. Είναι πιθανόν η φωτοτροποποίηση του φωτοευαισθητοποιητή να οδηγήσει στη παραγωγή άλλων φωτοευαισθητοποιητικών ουσιών. Γενικά, το φαινόμενο της φωτολεύκανσης μπορεί να παρατηρηθεί μέσω της μείωσης της έντασης του φθορισμού, καθώς είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή. Όμως, σε βιολογικά συστήματα η παρατήρησή αυτού του φαινομένου είναι δυσκολότερη, καθώς η μείωση στην ένταση του φθορισμού μπορεί να οφείλεται και σε άλλους παράγοντες όπως ο σχηματισμός συσσωματωμάτων, οι μηχανισμοί απομάκρυνσης ξένων ουσιών από τα κύτταρα και οι αλλαγές στις οπτικές

ιδιότητες των ιστών. Η αντίσταση του φωτοευαισθητοποιητή στα φαινόμενα φωτολεύκανσης ονομάζεται φωτοσταθερότητα, και είναι μία επιθυμητή ιδιότητα, καθώς με αυτόν τον τρόπο ο φωτοευαισθητοποιητή μπορεί να ακτινοβολείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αυξάνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, υψηλός βαθμός φωτοσταθερότητας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη φωτοευαισθησία για τον ασθενή, ενώ η φωτολεύκανση μπορεί να περιορίσει τη φωτοκαταστροφή στους φυσιολογικούς ιστούς. Για αυτόν το λόγο, η βαθμός φωτολεύκανσης του φωτοευαισθητοποιητή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί η κατάλληλη δοσιμετρία κατά τη θεραπεία.[53], [55], [56], [61], [63], [64]

- **Διαθεσιμότητα**
  Κατά προτίμηση ο φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει να έχει χαμηλό κόστος και να είναι εμπορικά διαθέσιμος. Η διαδικασία χορήγησης του θα πρέπει να είναι απλή, ασφαλής και ιδανικά να έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με άλλες θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία), χωρίς να εμποδίζει τη δράση τους.[57], [58]

3.4.2 - Είδη φωτοευαισθητοποιητών

3.4.2.1 - Γενιές φωτοευαισθητοποιητών

Με σκοπό την εύρεση του ιδανικού φωτοευαισθητοποιητή έχει εξεταστεί πλήθος ουσιών που εμφανίζουν τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, και μπορούν να ταξινομηθούν σε διαφορετικές γενιές φωτοευαισθητοποιητών. Συγκεκριμένα:

- **1ης γενιάς φωτοευαισθητοποιητές**
  Πρώτης γενιάς φωτοευαισθητοποιητές είναι παράγωγες ουσίες από την αιματοπορφυρίνη και κυριότερα το photofrin. Αυτές οι ουσίες παρουσιάζουν αρκετούς περιορισμούς στη φωτοδυναμική τους δράση, λόγω της περίπλοκης δομής τους (που καθιστά τη σύνθεσή τους δύσκολη και πιθανή τη μόλυνση από ακαθαρσίες), της χαμηλής τους απορρόφησης (σε συνδυασμό με το γεγονός ότι απορροφούν σε χαμηλά μήκη κύματος κοντά στην περιοχή του ορατού φωτός), της χαμηλής τους υδατικής διαλυτότητας και της αργή τους αποδέσμευση από τα κύτταρα του δέρματος, προκαλώντας φωτοευαισθησία για μεγάλα χρονικά διαστήματα.[61], [65]

- **2ης γενιάς φωτοευαισθητοποιητές**
  Οι δεύτερης γενιάς φωτοευαισθητοποιητές αναπτύχθηκαν έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν τα μειονεκτήματα των φωτοευαισθητοποιητών πρώτης γενιάς. Η δεύτερη γενιά φωτοευαισθητοποιητών αποτελείται από αρκετές ουσίες, που ανήκουν στις οικογένειες των πορφυρίνων, χλωρινών και χρωστικών. Αυτές οι ουσίες κατά κύριο λόγο είναι καθαρές ενώσεις, με υψηλή απορρόφηση φωτός στα 600-850 nm, υψηλή παραγωγή μονήρες οξυγόνου, χαμηλή τοξικότητα και σχετικά γρήγορη αποδέσμευση από τον οργανισμό. Ο πιο σημαντικός περιορισμός αυτών των

φωτοευαισθητοποιητών είναι η χαμηλή τους επιλεκτικότητα στους ιστούς στόχους.[61], [65]

- **3ης γενιάς φωτοευαισθητοποιητές**

Στην τρίτη γενιά φωτοευαισθητοποιητών ανήκουν οι ουσίες της πρώτης και της δεύτερης γενιάς, με τη διαφορά ότι προσδένονται με νανοϋλικά ή αντισώματα, έτσι ώστε να βελτιωθεί η επιλεκτικότητά τους στους ιστούς στόχους, η διαλυτότητά τους, η βιοσυμβατότητά τους και να μειωθεί η αποικοδόμηση τους. Ως μέσα μεταφοράς μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικκύλια, λιποσώματα, νανοσωματίδια χρυσού, κβαντικές τελείες άνθρακα ή μετάλλων, νανοσωματίδια πυριτίου και βιοδιασπώμενα πολυμερή νανοσωματίδια. Βέβαια, τα νανοϋλικά που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να απομακρύνονται γρήγορα από τα φυσιολογικά κύτταρα, να μην είναι τοξικά ή να είναι βιοδιασπώμενα. Οι φωτοευαισθητοποιητές τρίτης γενιάς έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν τόσο για θεραπευτικούς σκοπούς όσο και για διαγνωστικούς.

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για τους οποίους τα νανοσωματίδια μπορούν να βελτιώσουν τις ιδιότητες των φωτοευαισθητοποιητών κατά τη χρήση τους ως φορείς. Αρχικά, είναι αρκετά σταθερά υπό συνθήκες ακτινοβόλησης, και ανάλογα με το είδος τους παρουσιάζουν εξαιρετικές οπτικές ιδιότητες, βελτιώνοντας έτσι το βάθος διείσδυσης και την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Επιπλέον, βελτιώνουν την επιλεκτική συγκέντρωση των φωτοευαισθητοποιητών στα κύτταρα στόχους, λόγο της μεγάλης τους ειδικής επιφάνειας και της ευελιξίας στην επιφανειακή τους τροποποίησης. Όπως αναφέρθηκε, το ελλαττωματικό αγγειακό σύστημα των καρκινικών όγκων έχει μεγαλύτερη διαπερατότητα, επιτρέποντας σε σωματίδια μικρού μήκους να διαπερνούν και να συγκεντρώνονται σε αυτό, φαινόμενο γνωστό ως ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (enchanced permeability and retention effect, EPR). Με αυτόν τον τρόπο, βελτιώνεται η θεραπευτική ικανότητα της θεραπείας και μειώνονται οι παρενέργειές της. Μερικά νανοϋλικά (όπως νανοσωματίδια ημιαγωγών) συμβάλλουν και στην παραγωγή δραστικών οξυγονούχων ειδών, μέσω φαινομένων φωτοεπαγόμενης μεταφοράς ηλεκτρονίων (Photoinduced electron transfer, PET) και μεταφοράς ενέργειας συντονισμού Förster (Förster Resonance Energy Transfer, FRET). Τέλος, νανοϋλικά που παρουσιάζουν την ιδιότητα της προς τα επάνω μετατροπής φθορισμού είναι αρκετά ενδιαφέρον για τη χρήση τους στη φωτοδυναμική θεραπεία, καθώς δίνουν τη δυνατότητα χρήσης ακτινοβολίας χαμηλής ενέργειας (με μήκη κύματος μεγαλύτερα από 850nm), λόγω της μετατροπής της σε ακτινοβολία υψηλότερης ενέργειας κατά την εκπομπή από αυτά (με μήκη κύματος στην περιοχή του υπεριώδους-ορατού φωτός).[39], [43], [66]

3.4.2.2 - Οικογένειες φωτοευαισθητοποιητών

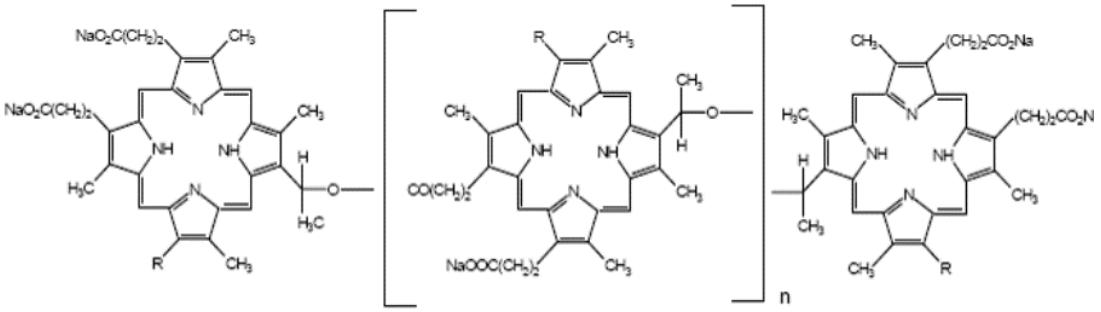
Ανάλογα με τη δομή και τη σύσταση τους οι φωτοευαισθητοποιητές μπορούν να χωριστούν σε τρεις οικογένειες, τις πορφυρίνες (πορφύνες), τις χλωρίνες και τις χρωστικές. Οι πορφυρίνες βασίζονται στα παράγωγα της αιματοπορφυρίνης, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία της. Αυτά τα προϊόντα είναι εμπορικά διαθέσιμα και αποτελούνται από διαφορετικές ποσότητες μονομερών, διμερών και ολιγομερών πορφυρίνης. Ανάλογα με τη σύσταση τους παρουσιάζουν διαφορετικές ιδιότητες, αλλά όσον αφορά τη φωτοδυναμική θεραπεία είναι παρόμοια τα αποτελέσματα τους. Αντιθέτως, οι χλωρίνες είναι ουσίες παρόμοιες με τη χλωροφύλλη ή παράγωγά της (πουρίνες). Οι χρωστικές αφορούν κυρίως τη χρήση των φθαλοκυανίνων και ναφθαλοκυανίνων. Μερικοί από τους πιο γνωστούς φωτοευαισθητοποιητές είναι οι εξής:

Πορφυρίνες

- **Photofrin (Porfimer Sodium)**

  Ο πιο διαδεδομένος φωτοευαισθητοποιητής και ο πρώτος που εγκρίθηκε για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία είναι το Photofrin (Porfimer Sodium). Είναι μίγμα διαφόρων παραγώγων, μονομερών, διμερών και ολιγομερών της αιματοπορφυρίνης, γεγονός που σημαίνει ότι έχει περίπλοκη και μη καθορισμένη δομή και σύσταση. Εμφανίζει μέγιστο απορρόφησης περίπου στα 630 nm (παρουσιάζει απορρόφηση και στην περιοχή 400-600 nm), και λόγο αυτού δεν είναι δυνατή η φωτοδυναμική θεραπεία σε ιστούς που απαιτούν υψηλή διείσδυση φωτός. Επίσης, η παραγωγή μονήρες οξυγόνου είναι χαμηλή, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μεγάλη διάρκεια θεραπείας. Στις δόσεις που χρησιμοποιείται παρουσιάζει πολύ χαμηλή τοξικότητα και δεν είναι καρκινογόνος, άλλα παρουσιάζει κακή υδατοδιαλυτότητα και αποδεσμεύεται αρκετά αργά από τα κύτταρα του δέρματος, όπου σε συνδυασμό με την χαμηλή του επιλεκτικότητα έχει ως αποτέλεσμα τη παρατεταμένη φωτοευαισθησία για τον ασθενή (περίπου 4-8 βδομάδες).

  Κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία, αρχικά το Photofrin χορηγείται ενδοφλέβια (2-5 mg/kg), όπου στη συνέχεια ακτινοβολείται με φως μήκους κύματος 630 nm (δόση φωτός 100-300 $J \cdot cm^{-2}$) ύστερα από 24-48 ώρες από τη χορήγηση. Βέβαια, μετά από τη θεραπεία ο ασθενής θα πρέπει να αποφεύγει την άμεση επαφή με το ηλιακό φως, γεγονός που είναι και ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα του Photofrin. Έχει εγκριθεί για κλινική χρήση σε καρκίνο του πνεύμονα, του οισοφάγου, της κύστης και του δέρματος.[53], [57], [58], [63], [65], [67]

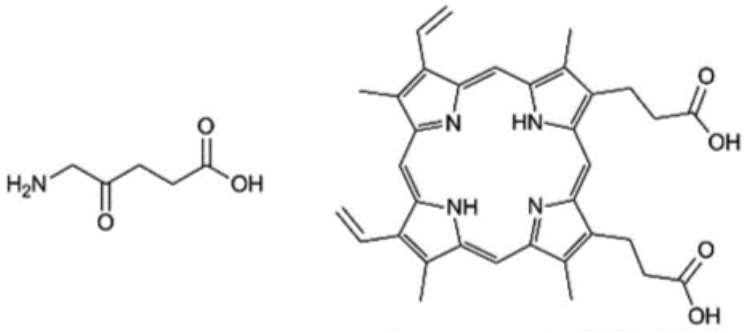


Εικόνα 3.4: *Δομή Photorfin [68]*

- **5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-Aminolevulinic acid, Ala)**

Το Ala είναι φωτοευαισθητοποιητής δεύτερης γενιάς και είναι ένα αμινοξύ που εντοπίζεται φυσιολογικά στον οργανισμό, το οποίο μετατρέπεται ενζυμικά στην πρωτοπορφυρίνη IX. Η πρωτοπορφυρίνη IX μετατρέπεται σε αίμη, και είναι υπεύθυνη για τη φωτοδυναμική δράση του Ala, ωστόσο στις ποσότητες που παράγεται φυσιολογικά στον οργανισμό δεν είναι ικανή να πραγματοποιήσει φωτοδυναμική αντίδραση. Το Ala παρουσιάζει απορρόφηση στο μήκος κύματος 630 nm (αλλά και στην περιοχή 400-600 nm), χαμηλή παραγωγή μονήρες οξυγόνου και η επιλεκτικότητα του σε καρκινικούς όγκους είναι χαμηλή. Για κλινική χρήση είναι πιθανόν να χρησιμοποιηθούν και τροποποιημένες μορφές Ala, έτσι ώστε να εμφανίζουν υψηλότερη απορρόφηση και παραγωγή μονήρους οξυγόνου.

Συνήθως η χορήγηση του Ala στον ασθενή γίνεται τοπικά, και λόγο του ότι μπορεί να είναι επώδυνη, πραγματοποιείται και τοπική αναισθησία. Γενικά, χρησιμοποιείται 20% Ala που ακτινοβολείται περίπου τέσσερις ώρες μετά την τοπική επάλειψη με ακτινοβολία 630 nm (δόσης φωτός 150 $J \cdot cm^{-2}$). Λόγω του ότι βρίσκεται και φυσιολογικά στον οργανισμό, απομακρύνεται σχετικά γρήγορα από τα κύτταρα. Το Ala χρησιμοποιείται κυρίως για καρκίνους του δέρματος μικρού βάθους (μέχρι 2 mm).[58], [63], [67]

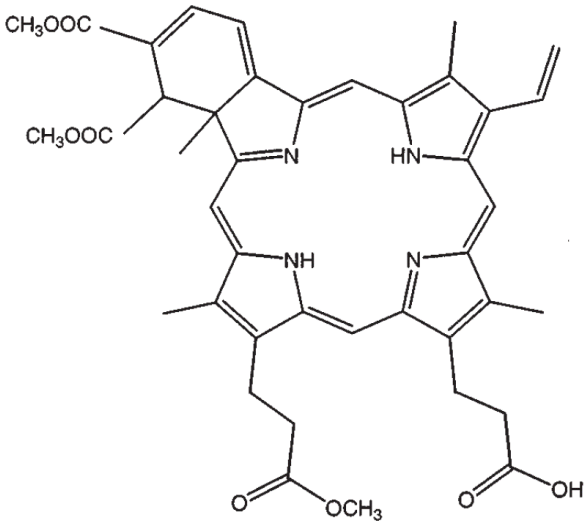


***Εικόνα 3.5**: Δομή 5-αμινολεβουλινικού οξέος [69]*

- **Παράγωγα Βενζοπορφυρίνης (Benzoporphyrin derivatives, BPD)**

Το Verteporfin είναι το πιο διαδεδομένο BPD που χρησιμοποιείται κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Είναι εξαιρετικά υδρόφοβο και για αυτό το λόγο χρειάζεται ένα μέσο μεταφοράς για την κλινική χρήση του (κυρίως χρησιμοποιούνται λιποσώματα). Παρουσιάζει απορρόφηση στα 690 nm, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα για χρήση σε μεγαλύτερου βάθους ιστούς. Επιπλέον απομακρύνεται σχετικά γρήγορα από τον οργανισμό (περίπου 5 μέρες).

Verteporfin χορηγείται ενδοφλέβια (6 mg/kg), όπου ακτινοβολείται ύστερα από 30 λεπτά (δόση φωτός 100 $J \cdot cm^{-2}$). Κλινικά, χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση της ωχράς κηλίδας.[57], [58], [63], [65]



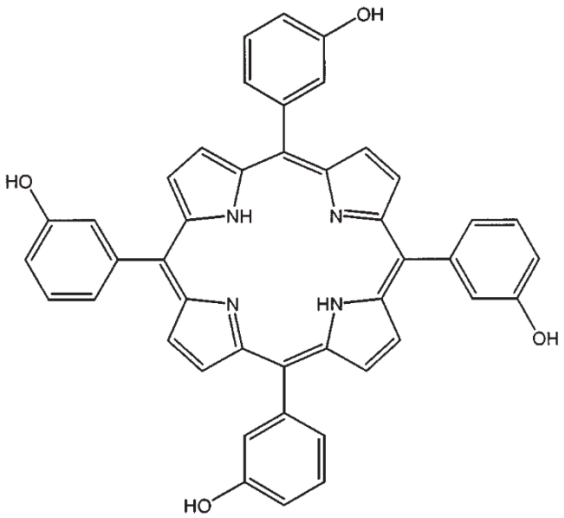
Εικόνα 3.6: *Δομή Verteporfin* [63]

Χλωρίνες

- **Temoporfin (5,10,15,20-Tetrakis(3-hydroxyphenyl)chlorin, m-Thpc)**

Το m-Thpc, με εμπορικό όνομα Foscan, είναι φωτοευαισθητοποιητής δεύτερης γενιάς και είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία. Παρουσιάζει υψηλή παραγωγή μονήρες οξυγόνου στα 652 nm, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα θεραπείας και ιστών σχετικά μεγάλου βάθους. Είναι καθαρή ουσία, γεγονός που σημαίνει ότι η παραγωγή του είναι σχετικά εύκολη. Επιπλέον, παρουσιάζει υδρόφοβο χαρακτήρα και συγκεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στα καρκινικά κύτταρα. Θεωρείται ότι στη φωτοδυναμική θεραπεία είναι έως και 100 φορές πιο αποτελεσματικό από το Photofrin.

Χορηγείται ενδοφλέβια (0.1-0.2 mg/kg), χρειάζεται περίπου τέσσερις μέρες μέχρι να συγκεντρωθεί στα καρκινικά κύτταρα, έτσι ώστε να ακτινοβοληθεί (χρειάζεται δόση φωτός μόλις 5-20 $J \cdot cm^{-2}$). Η θεραπεία διαρκεί μερικά λεπτά, αλλά είναι αρκετά επώδυνη και χρειάζεται αναισθησία. Τις πρώτες μέρες μετά τη χορήγηση προκαλεί έντονη φωτοευαισθησία, και κατά τη θεραπεία είναι απαραίτητο να επικεντρώνεται η ακτινοβολία μόνο στα κύτταρα στόχους και να μην έρθει σε επαφή με τα φυσιολογικά, καθώς μπορεί να τα βλάψει από τη φωτοδυναμική δράση. Η φωτοευαισθησία του ασθενή διαρκεί για σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα (2-6 εβδομάδες). Κλινικά, είναι αρκετά αποτελεσματικό για ανακουφιστικές θεραπείες σε καρκίνους της κεφαλής και του οισοφάγου, και εξετάζεται η δράση του και για καρκίνους πνεύμονα, στομάχους και προστάτη. Η πολύ έντονη φωτοδυναμική του δράση απαιτεί ότι η δοσολογία τόσο του ίδιου του m-Thpc όσο και του φωτός είναι υψηλής ακρίβειας, καθώς σε σχέση με άλλους φωτοευαισθητοποιητές οι παρενέργειες του μπορεί να είναι εντονότερες.[57], [58], [63], [67]

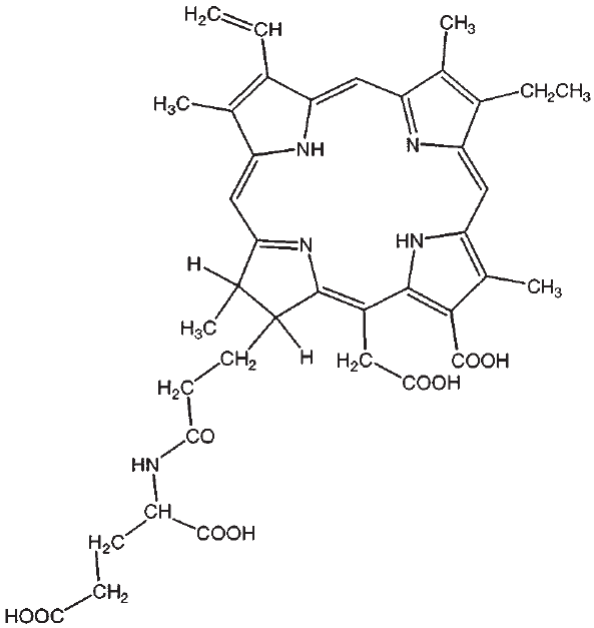


Εικόνα 3.7: *Δομή Temoporfin [63]*

- **<u>Mono-apsartyl chlorin e6 (Npe6, Laserphyrin)</u>**

Το Npe6 είναι φωτοευαισθητοποιητής δεύτερης γενιάς, παρουσιάζει υδατική διαλυτότητα, απομακρύνεται σχετικά γρήγορα από τα κύτταρα, αλλά η επιλεκτικότητα στα καρκινικά κύτταρα είναι χαμηλή. Παράγει μονήρες οξυγόνο αποτελεσματικά και απορροφά ακτινοβολία στο μήκος κύματος 656 nm, δίνοντας της δυνατότητα για χρήση και σε βαθύτερους ιστούς.

Χορηγείται ενδοφλέβια (0.5-3.5 mg/kg) και η ακτινοβόληση (δόση φωτός 50-200 $J \cdot cm^{-2}$) μπορεί να πραγματοποιηθεί τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση. Η φωτοευαισθησία που προκαλεί μετά τη θεραπεία διαρκεί για μικρό χρονικό διάστημα (3-7 ημέρες) και η συγκέντρωση του στα κύτταρα του δέρματος είναι χαμηλή. Κλινικά, η δράση είναι κυρίως υπό μελέτη, ωστόσο στην Ιαπωνία έχει εγκριθεί για χρήση στα αρχικά στάδια του καρκίνου του πνεύμονα.[58], [63], [67]

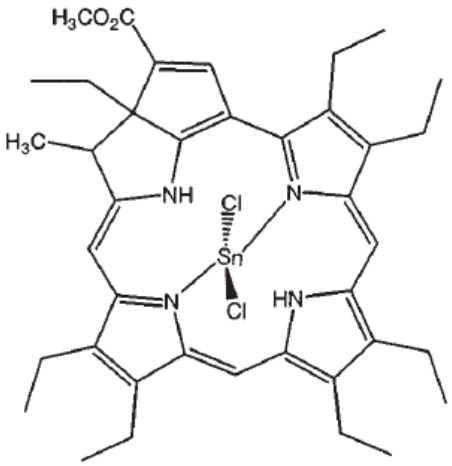


Εικόνα 3.8: *Δομή Npe6 [63]*

- **Tin-ethyl-etiopurpurin (Purlytin, SnET2)**

Το SnET2 είναι παράγωγο από την αποδόμηση της χλωροφύλλης, είναι καθαρή ένωση, αλλά λόγο της πολύ κακής του υδατικής διαλυτότητας η παραγωγή του είναι απαιτητική. Παρουσιάζει απορρόφηση στα 660 nm με μεγάλη παραγωγή μονήρες οξυγόνου, επιτρέποντας έτσι τη χρήση του σε βαθύτερους ιστούς. Για τη χορήγηση του είναι απαραίτητη η χρήση μέσου μεταφοράς, όπως λιποσώματα.

Χορηγείται ενδοφλέβια (1.2 mg/kg) και η ακτινοβόληση μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά από ένα εικοσιτετράωρο (δόση φωτός 200 $J \cdot cm^{-2}$). Η θεραπεία με το SnET2 είναι σχετικά ανώδυνη και οι παρενέργειές του στα δερματικά κύτταρα είναι ελάχιστες, όμως έχει παρατηρηθεί ότι είναι πιθανόν να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Η φωτοδυναμική του δράση εξετάζεται με κλινικές δοκιμές για καρκίνους του δέρματος, του στήθους και του προστάτη.[58], [63], [65], [67]

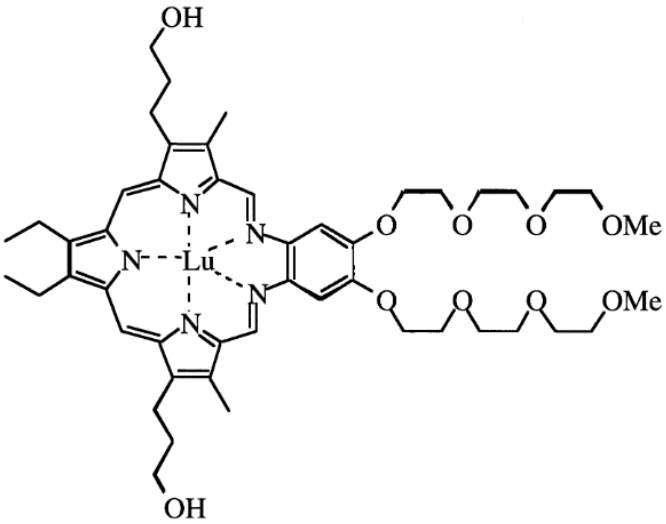


Εικόνα 3.9: *Δομή Purlytin [63]*

- **Lutetium texaphyrin (Lutrin)**

Το Lutrin είναι φωτοευαισθητοποιητής δεύτερης γενιάς και παρουσιάζει καλή υδατοδιαλυτότητα και επιλεκτικότητα στα καρκινικά κύτταρα. Το μέγιστο μήκος κύματος απορρόφησης του είναι στα 732 nm, ωστόσο η παραγωγή μονήρους οξυγόνου είναι σχετικά χαμηλή.

Χορηγείται ενδοφλέβια (0.6-7.2 mg/kg), η ακτινοβόληση του μπορεί να πραγματοποιηθεί τρεις ώρες μετά τη χορήγηση (δόση φωτός 150 $J \cdot cm^{-2}$) και απομακρύνεται γρήγορα από τα φυσιολογικά κύτταρα. Έχει εγκριθεί για κλινική χρήση για καρκίνο του προστάτη και μελετάται η δράση του για καρκίνους του πνεύμονα, δέρματος και κεφαλής.[63], [65], [67]



Εικόνα 3.10: *Δομή Lutrin* [70]

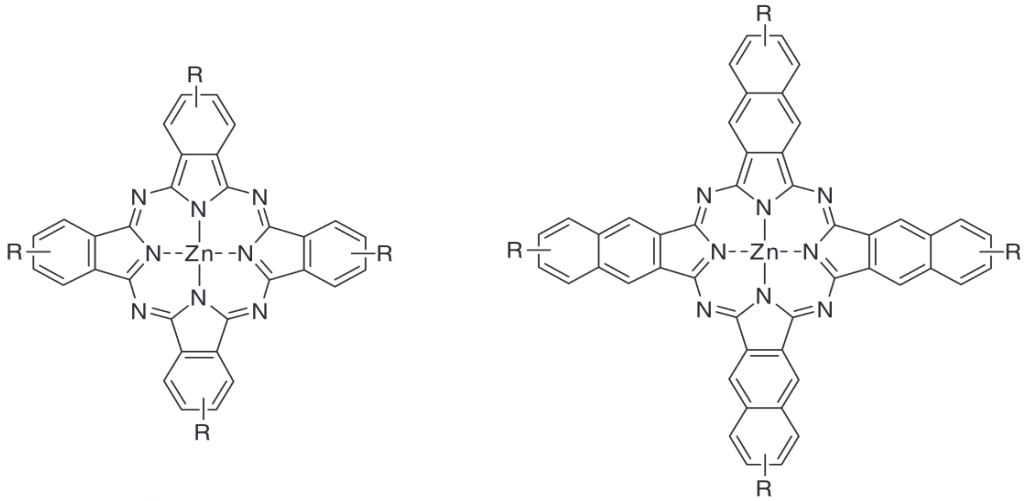
Χρωστικές

- **Φθαλοκυανίνες και ναφθαλοκυανίνες**

Οι φθαλοκυανίνες και τα παράγωγα τους οι ναφθαλοκυανίνες είναι μακροκυκλικές ενώσεις με δομή δακτυλίων με εναλλασσόμενα άτομα άνθρακα-αζώτου. Είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιημένοι φωτοευαισθητοποιητές από την οικογένεια των χρωστικών. Είναι εξαιρετικά υδρόφοβες ενώσεις, και για αυτόν το λόγο συνήθως προστίθεται ένα άτομο μετάλλου στο κέντρο του δακτυλίου τους (π.χ. Zn, Al, Ni), έτσι ώστε να βελτιωθεί η υδατική τους διαλυτότητα και να μειωθεί ο σχηματισμός συσσωματωμάτων. Η πρόσθεση του μετάλλου στη δομή τους βοηθάει επίσης και στη φωτοδυναμική τους δράση, αυξάνοντας το χρόνο ζωής της τριπλής διεγερμένης κατάστασής τους. Επιπλέον, ο υδρόφοβος χαρακτήρας τους απαιτεί τη χρήση μέσου μεταφοράς για την αποτελεσματική τους δράση κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Οι φθαλοκυανίνες, ειδικά όταν συνδυάζονται με κάποιο μέσο μεταφοράς, παρουσιάζουν αρκετά καλή βιοσυμβατότητα, επιλεκτικότητα στους καρκινικούς όγκους και απομακρύνονται σχετικά γρήγορα από τον οργανισμό. Παρουσιάζουν μέγιστη απορρόφηση στην περιοχή του φάσματος 650-800 nm και η παραγωγή μονήρους οξυγόνου είναι ικανοποιητική, γεγονός που τις καθιστά κατάλληλες για φωτοδυναμική θεραπεία και σε όγκους με μεγάλο βάθος. Παρόλο που είναι καθαρές ενώσεις, μπορούν να παραχθούν από ποικιλία πρόδρομων ενώσεων, όπου με αυτόν τον τρόπο οι ιδιότητες τους διαφέρουν. Τα κύρια χαρακτηριστικά κάθε φθαλοκυανίνης παραμένουν τα ίδια ανεξάρτητα από τη σύστασή της, αλλά η δοσολογία, η ένταση του φωτός που χρειάζεται και άλλοι παράγοντες σχετική με τη διαδικασία της θεραπείας πιθανόν να διαφέρουν. Οι φθαλοκυανίνες έχει παρατηρηθεί ότι συγκεντρώνονται κυρίως στα μιτοχόνδρια των καρκινικών κυττάρων, οδηγώντας στον καρκινικό θάνατο μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης. Διάφορα είδη φθαλοκυανινών έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση σε θεραπεία

καρκίνων του δέρματος, του πνεύμονα, του οισοφάγου, του στήθους και του συκωτιού.

Για παράδειγμα το Photosens (Sulfonated aluminum phthalocyanine) είναι ένα μείγμα φθαλοκυανίνης με αλουμίνιο στο κέντρο του δακτυλίου της και με υποκατάστατες σουλφονικού οξέος. Παρουσιάζει μέγιστο απορρόφησης στα 675 nm και χορηγείται ενδοφλέβια (0.5-0.8 mg/kg) όπου η ακτινοβόληση πραγματοποιείται μετά από 24-72 ώρες (δόση φωτός 150 $J \cdot cm^{-2}$). Έχει εξετασθεί σε κλινικές δοκιμές η φωτοδυναμική του δράση για καρκίνο του δέρματος, του στήθους, του οισοφάγου και του πνεύμονα.[44], [54], [57], [58], [64], [65]



Εικόνα 3.11: *Δομή Φθαλοκυανίνης (αριστερά) και Ναφθαλοκυανίνης (δεξία) με ψευδάργυρο στο κέντρο των δακτυλίων τους* [71]

3.5 - Φθαλοκυανίνες - Κβαντικές Τελείες Άνθρακα CQDs

Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας, θα εξετασθεί η φωτοδυναμική δράση φθαλοκυανίνης προσδεμένης με κβαντικές τελείες άνθρακα (νοθευμένες με άζωτο και φώσφορο). Η φθαλοκυανίνη αποτελεί τη φωτοευαισθητοποιητική ουσία και οι CQDs το μέσο μεταφοράς, όπου έτσι αποτελούν έναν φωτοευαισθητοποιητή 3^{ης} γενιάς.

Οι CQDs παρουσιάζουν καλή βιοσυμβατότητα, υδατική διαλυτότητα, φωτοσταθερότητα και εξαιρετικές οπτικές ιδιότητες, γεγονός που τις καθιστά κατάλληλες για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία. Χρησιμοποιούνται ως μέσο μεταφοράς έτσι ώστε να βελτιώσουν τις ιδιότητες της φθαλοκυανίνης. Συγκεκριμένα, ένα από τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα της φθαλοκυανίνης ως φωτοευαισθητοποιητής είναι ο υδρόφοβος χαρακτήρας που παρουσιάζει, και κατά συνέπεια το γεγονός ότι δημιουργεί συσσωματώματα, δυσκολεύοντας έτσι τη μεταφορά της στο αίμα και μειώνοντας την φωτοδυναμική της δράση. Αντιθέτως, οι CQDs παρουσιάζουν υδρόφιλο χαρακτήρα και όταν προσδένονται με φθαλοκυανίνες βελτιώνουν την υδατική διαλυτότητα τους και συνεπώς μειώνουν το βαθμό συσσωμάτωσής τους. Επιπλέον, λόγω του φαινομένου ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (Enhanced permeability and retention effect, EPR), αυξάνεται και η επιλεκτική συγκέντρωση της φθαλοκυανίνης στον καρκινικό όγκο. Αυτό συμβαίνει λόγω του ελαττωματικού αγγειακού συστήματος των καρκινικών όγκων, όπου παρουσιάζεται

αυξημένη διαπερατότητα έχοντας ως αποτέλεσμα τη συγκράτησή μικρών σωματιδίων (όπως οι κβαντικές τελείες άνθρακα ή τα λιποσώματα), τα οποία δεν διαπερνούν τα αγγεία σε φυσιολογικούς ιστούς. Επίσης, οι CQDs μπορούν να βελτιώσουν τις κβαντικές αποδόσεις διέγερσης στην τριπλή κατάσταση και παραγωγής μονήρες οξυγόνου της φθαλοκυανίνης, λόγο των φαινομένων φωτοεπαγόμενης μεταφοράς ηλεκτρονίων (Photoinduced electron transfer, PET) και μεταφοράς ενέργειας συντονισμού Förster (Förster Resonance Energy Transfer, FRET). Τόσο οι CQDs όσο και οι φθαλοκυανίνες παρουσιάζουν φθορίζουσες ιδιότητες (οι CQDs εντονότερες), και κατά την έκθεση τους με κατάλληλη ακτινοβολία υπάρχει η δυνατότητα να συμβάλλουν στη διέγερση τους λόγω της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας κατά το φθορισμό. Κατά κύριο λόγο, οι CQDs παρουσιάζουν μέγιστα απορρόφησης στα 200-600 nm, οπότε το φως που χρησιμοποιείται κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία (600-850 nm) δεν είναι κατάλληλο για να τις διεγείρει. Βέβαια, ανάλογα με τη σύσταση τους είναι δυνατόν να παρουσιάσουν απορρόφηση και σε αυτήν την περιοχή του φάσματος. Οι φθορίζουσες ιδιότητες των CQDs μπορούν να αξιοποιηθούν και για διαγνωστικές χρήσεις, ωστόσο λόγω των φαινομένων PET και FRET παρατηρείται απόσβεση αυτών των ιδιοτήτων.[72]–[77]

Η πρόσδεση των CQDs με τη φθαλοκυανίνη οφείλεται κατά κύριο λόγο στην υψηλή ειδική τους επιφάνειας, στα sp^2 υβριδικά άτομα άνθρακα και στις λειτουργικές ομάδες της εξωτερικής επιφάνειας των CQDs. Η σύνδεσής τους πραγματοποιείται κυρίως μέσω π-π αλληλεπιδράσεων και επικαλύψεων, αλλά και μέσω ομοιοπολικών δεσμών, δεσμών υδρογόνου και ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. Συνήθως, οι CQDs και η φθαλοκυανίνη παρασκευάζονται ξεχωριστά, και στη συνέχεια αναμειγνύονται (συνηθίζεται η ανάμιξη να γίνεται σε υδατικά διαλύματα ή διάλυμα διμεθυλοσουλφοξειδίου, dimethyl sulfoxide, DMSO), αλλά έχει εξετασθεί και η σύνθεση των CQDs σε διάλυμα που περιέχει ήδη φθαλοκυανίνη. Πολύ σημαντικό ρόλο παρουσιάζουν τα άτομα με τα οποία νοθεύονται οι CQDs. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι η νόθευση με στοιχεία που είναι δότες n-τύπου (δηλαδή στοιχεία με παραπάνω ηλεκτρόνια σθένους από τον άνθρακα, όπως άζωτο και φωσφόρος) παρουσιάζουν καλύτερες φωτοφυσικές ιδιότητες σε σχέση με στοιχεία που είναι δότες p-τύπου (δηλαδή στοιχεία με λιγότερα ηλεκτρόνια σθένους από τον άνθρακα, όπως το βόριο). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στους δότες n-τύπου, λόγω της ενσωμάτωσης επιπλέον ηλεκτρονίων, ευνοείται η ακτινοβολική χαλάρωση κατά την αποδιέγερση, ενώ στους δότες p-τύπου, λόγω της ενσωμάτωσης επιπλέον κενών θέσεων, ευνοείται η μη ακτινοβολική επανένωση ηλεκτρονίων με κενές θέσεις. Κατά τη πρόσδεση με φθαλοκυανίνες, στους δότες n-τύπου παρατηρείται αύξηση των διαδικασιών μεταφοράς ηλεκτρονίων, ενώ στους δότες p-τύπου παρατηρείται μείωση αυτών. Επίσης, είναι δυνατόν οι CQDs να προσδεθούν με ειδικά αντικαρκινικά φάρμακα πριν τη σύνδεση τους με τη φθαλοκυανίνη, τα οποία απελευθερώνονται στο καρκινικό όγκο κατά τη διάρκεια της φωτοδυναμικής θεραπείας.[76]–[81]

3.6 - Φως στη φωτοδυναμική θεραπεία

Για την αποτελεσματική δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι απαραίτητη η χρήση της κατάλληλης πηγής φωτός και του κατάλληλου μέσου μεταφοράς της. Η πηγή του φωτός θα πρέπει να εκπέμπει ακτινοβολία μήκους κύματος ανάμεσα στα 600-850 nm, και συγκεκριμένα στο μήκος κύματος όπου ο φωτοευαισθητοποιητής εμφανίζει τη μέγιστη απορρόφηση. Θεωρητικά οποιαδήποτε πηγή φωτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη φωτοδυναμική θεραπεία, αρκεί να βρίσκεται στο κατάλληλο μήκος κύματος. Πρακτικά, όμως οι πηγές φωτός που χρησιμοποιούνται είναι τα lasers, τα LEDs και οι λυχνίες. Η επιλογή της κατάλληλης πηγής φωτός βασίζεται στον φωτοευαισθητοποιητή που χρησιμοποιείται, στο είδος και το μέγεθος του καρκινικού όγκου, στην απλότητα χρήσης της και στο κόστος της. Επιπλέον, η δοσιμετρία του φωτός στη φωτοδυναμική θεραπεία είναι καθοριστική για την αποτελεσματικότητα της. Η δοσιμετρία αφορά την ένταση του φωτός, το χρόνο ακτινοβόλησης και το μέσο ακτινοβόλησης και εξαρτάται από την ποσότητα και το είδος του φωτοευαισθητοποιητή, την ποσότητα του οξυγόνου και τα χαρακτηριστικά του καρκινικού όγκου. Σκοπός της δοσιμετρίας είναι ο υπολογισμός της απαραίτητης δόσης ενέργειες έτσι ώστε να διεγερθεί ο φωτοευαισθητοποιητής. Είναι σημαντικό η ενέργεια του φωτός να είναι η ελάχιστη δυνατή, ώστε να αποφευχθεί η διέγερση των φυσιολογικών κυττάρων κοντά στον καρκινικό ιστό.[39], [53], [82], [83]

3.6.1 - Πηγή φωτός

3.6.1.1 - Λυχνίες

Οι πρώτες πηγές φωτός που χρησιμοποιήθηκαν για τη φωτοδυναμική θεραπεία ήταν οι λυχνίες (για παράδειγμα χρησιμοποιούνται λυχνίες φθορισμού, πυρακτώσεως, ξένου ή μεταλλικών αλογονιδίων). Οι λυχνίες εκπέμπουν σε ένα ευρύ φάσμα, και για αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η χρήση ειδικών φίλτρων έτσι ώστε να εστιάζεται το φως στο στόχο. Συγκεκριμένα αυτά μπορεί να είναι τα φίλτρα στενής ζώνης (narrowband) που επιτρέπουν τη διέλευση φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος της ακτινοβολίας (εντός 10 nm), τα φίλτρα υψηλής διέλευσης (longpass) που βοηθάν στο να αποκοπεί η υψηλής ενέργειας UV ακτινοβολία που εκπέμπεται από τη λυχνία και τα φίλτρα χαμηλής διέλευσης (shortpass) που βοηθούν στο να αποκοπεί η IR ακτινοβολία που εκπέμπεται από τη λυχνία, όπου λόγο αυτής μπορεί να θερμανθεί η υπό θεραπεία περιοχή. Επιπλέον, λόγω του ότι εκπέμπουν σε ευρύ φάσμα η ισχύ του φωτός που παράγεται είναι χαμηλή και είναι δύσκολο να καθοριστεί κατάλληλη δοσιμετρία για τη θεραπεία. Για αυτό το λόγο οι λυχνίες είναι κατάλληλες για φωτοδυναμική θεραπεία μόνο σε επιφανειακές περιοχές (όπως καρκίνος του δέρματος). Το πλεονέκτημα των λυχνιών είναι το χαμηλό τους κόστος, καθώς και η απλότητα και ευκολία στη χρήση και συντήρηση τους.[83], [84]

3.6.1.2 - LEDs (Light Emitting Diodes)

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αρχίσει και χρησιμοποιούνται ως πηγές φωτός στη φωτοδυναμική θεραπεία τα LEDs. Στα LEDs η παραγωγή φωτός οφείλεται στην

επανασύνδεση ενός ηλεκτρονίου με την κενή θέση. Το φως που εκπέμπεται μπορεί να βρίσκεται από τη UVA περιοχή του φάσματος (350 nm) έως την εγγύς υπέρυθρη (1100 nm), όπου το εύρος της δέσμης είναι 5-10 nm και παρέχει έως και 150 mW/cm^2 σε επιφάνεια 20 cm^2. Τα LEDs είναι κατάλληλη πηγή φωτός για αντιμετώπιση επιφανειακών καρκίνων, λόγω της χαμηλής ισχύος τους, όμως με την εξέλιξη στην τεχνολογία τους μπορεί να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα τους και σε καρκινικούς όγκους μεγάλου βάθους. Το χαμηλό κόστος τους σε συνδυασμό με το γεγονός ότι είναι φορητά, δίνει τη δυνατότητα χρήσης του με διαφορετικούς τρόπους κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Για παράδειγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάταξη πολλαπλών LEDs, με διάφορες γεωμετρίες, έτσι ώστε να καλυφθεί μεγαλύτερη επιφάνεια.[83]–[85]

3.6.1.3 - Lasers

Τα Lasers είναι οι καταλληλότερες πηγές φωτός για τη φωτοδυναμική θεραπεία, λόγω του ότι η ακτινοβολία που εκπέμπουν είναι μονοχρωματική, έχει μικρό εύρος η δέσμη της, είναι συνεχές με υψηλή ένταση και το μήκος κύματος μπορεί να ελέγχεται ώστε να συμπίπτει με το μέγιστο απορρόφησης του φωτοευαισθητοποιητή. Η δέσμη φωτός των Lasers μπορεί να εστιάζεται κατευθείαν στο στόχο με τη βοήθεια οπτικών ινών, δίνοντας τη δυνατότητα για την πραγματοποίηση φωτοδυναμικής θεραπείας και στα εσωτερικά όργανα. Επιπλέον, τα Lasers μπορούν να λειτουργούν με συνεχή ή παλμική ακτινοβολία, γεγονός που δίνει ευελιξία στην κλινική τους χρήση.

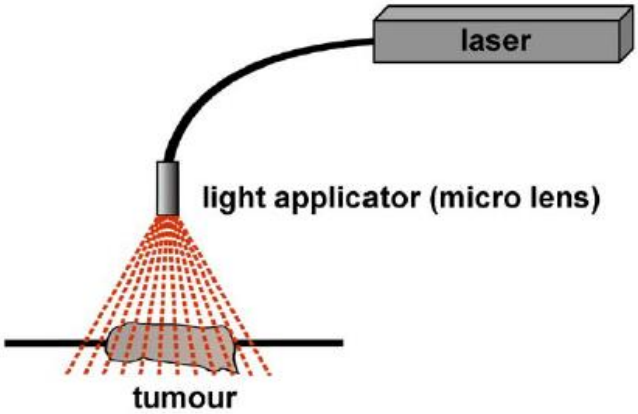
Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα είδη Laser για τη φωτοδυναμική θεραπεία, όπως laser χρωστικών και laser ατμών μετάλλου, ωστόσο τα διοδικά Lasers έχουν κυριαρχήσει και είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιημένα. Τα διοδικά Lasers είναι συσκευές που βασίζονται στη χρήση ημιαγωγών, και όπως και στα LEDs η παραγωγή φωτός οφείλεται στην επανασύνδεση ενός ηλεκτρονίου με την κενή θέση. Έχουν τη δυνατότητα να παράγουν ισχύ στην έξοδο τους 2-8 watts. Σε σχέση με του άλλου είδους Lasers είναι καταλληλότερα για κλινική χρήση λόγω του ότι μπορούν να αξιοποιούν τροφοδοσία 120 V, έχουν ως μέσο ψύξης τον αέρα, είναι φορητά με απλότητα στη χρήση, έχουν χαμηλό κόστος και μπορούν να παρέχουν σταθερή δέσμη φωτός για μεγάλο χρονικό διάστημα.[61], [83]–[85]

3.6.2 - Μέσα μεταφοράς φωτός

Το σύστημα μεταφοράς φωτός κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία καθορίζεται από τη περιοχή που βρίσκεται ο καρκινικός όγκος, δηλαδή εάν είναι επιφανειακός ή σε εσωτερικά όργανα.

3.6.2.1 - Επιφανειακή ακτινοβόληση

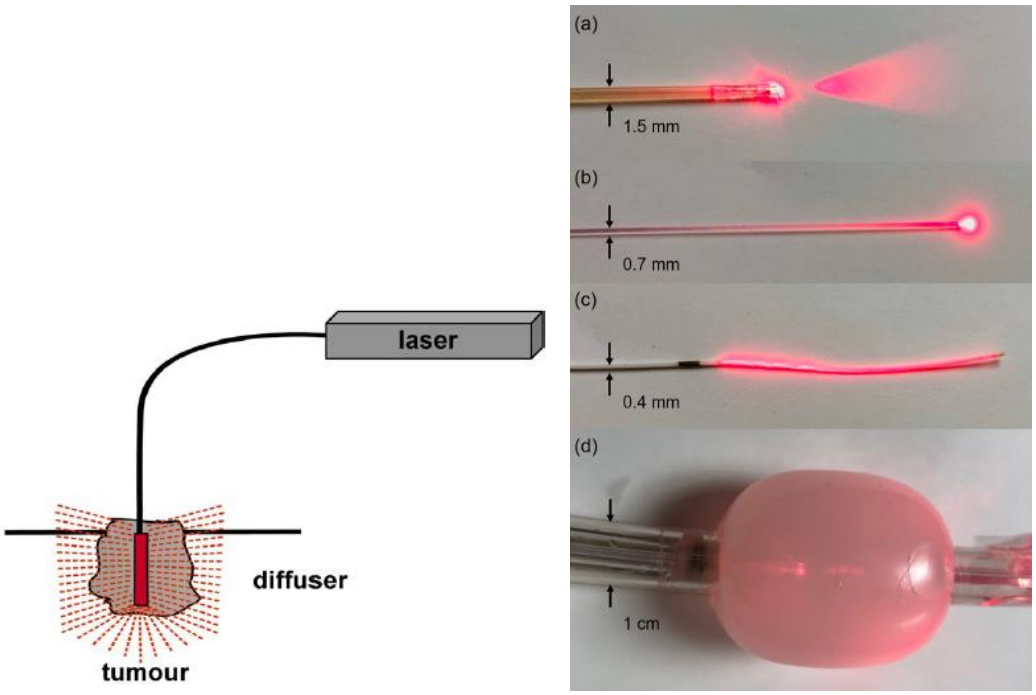
Η επιφανειακή ακτινοβόληση πραγματοποιείται σε καρκινικούς όγκους που είναι εύκολα προσβάσιμοι και με μικρό πάχος (συγκεκριμένα σε καρκίνους στο δέρμα ή στη στοματική κοιλότητα), που να μην ξεπερνά το βάθος διείσδυσης του φωτός, ανάλογα με το μήκος κύματος του. Το φως διανέμεται μέσω μίας οπτικής ίνας, όπου φωτίζει την περιοχή του καρκινικού όγκου με κατάλληλη ισχύ.[86]



Εικόνα 3.12: *Φωτοδυναμική θεραπεία σε επιφανειακούς καρκινικούς όγκους* [86]

3.6.2.2 - Εσωτερική ακτινοβόληση

Η εσωτερική ακτινοβόληση πραγματοποιείται για καρκινικούς όγκους με πάχος μεγαλύτερο από 1 cm (το οποίο είναι το όριο του βάθους διείσδυσης του φωτός στους ιστούς του οργανισμού). Το φως διανέμεται μέσω οπτικών ινών που έχουν στα άκρα τους ειδικούς διαχυτές και εισάγονται στον καρκινικό όγκο. Αυτό πραγματοποιείται μέσο ειδικών βελόνων που τοποθετούνται στον καρκινικό όγκο με τη βοήθεια αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας. Οι οπτικές ίνες εισέρχονται εντός των βελόνων όπου και μπορούν να διανέμουν το φως στον καρκινικό όγκο. Σε μεγάλους όγκους μπορούν να χρησιμοποιηθούν παραπάνω από μία οπτική ίνα, και τοποθετούνται κοντά η μία στην άλλη (1-2 cm απόσταση), έτσι ώστε να φωτιστεί ολόκληρος ο όγκος.[85], [86]



Εικόνα 3.13: *Φωτοδυναμική θεραπεία σε εσωτερικούς καρκινικούς όγκους (αριστερά) και διαχυτές που χρησιμοποιούνται στα άκρα οπτικών ινών (δεξιά)* [83], [86]

3.7 - Μελλοντικές προοπτικές και προκλήσεις για τη φωτοδυναμική θεραπεία

Τα τελευταία χρόνια, έχει μελετηθεί εκτενώς η δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας σε διάφορα είδη καρκίνου, όπως του δέρματος, του οισοφάγου, του πνεύμονα, του προστάτη, του στήθους και του εγκεφάλου. Θεωρείται ότι είναι κατάλληλη για την αντιμετώπιση τους, ωστόσο για αρκετά από τα είδη καρκίνου που αναφέρθηκαν βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο. Γενικά, έχει εγκριθεί για κλινική χρήση επιφανειακών καρκίνων (όπως του δέρματος), όπου είναι και αρκετά αποτελεσματική. Σε σχέση με καρκινικές θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία οφείλονται στην απλότητα και στην επιλεκτικότητα της. Συγκεκριμένα:

- Η δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας βασίζεται στην ταυτόχρονη παρουσία οξυγόνου, κατάλληλης ποσότητας φωτοευαισθητοποιητή και φωτός κατάλληλου μήκους κύματος, όπου σε συνδυασμό με την επιλεκτική συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή στα καρκινικά κύτταρα, οδηγεί στην επιλεκτική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, μειώνοντας την καταστροφή φυσιολογικών κυττάρων.[61]

- Λόγω του φθορισμού που παρουσιάζουν πολλοί φωτοευαισθητοποιητές, η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως διαγνωστικό μέσο ή ως μέσο πιο ακριβέστερου εντοπισμού του καρκινικού όγκου.[57]

- Οι φωτοευαισθητοποιητές στις ποσότητες που χρησιμοποιούνται δεν είναι τοξικοί και η δράση τους σπάνια πραγματοποιείται στην πυρηνική μεμβράνη, οπότε δεν υπάρχει κίνδυνος μεταστάσεων και η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί πολλαπλές φορές άμα είναι αναγκαίο.

- Η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί συνεργατικά με άλλου είδους θεραπείες (χημειοθεραπείες, ακτινοθεραπείες ή εγχειρητική αφαίρεση του όγκου) ως συμπληρωματική ή ανακουφιστική θεραπεία.[41]

- Σε σχέση με άλλες θεραπείες κατά του καρκίνου, η φωτοδυναμική θεραπεία έχει χαμηλό κόστος και μπορεί να πραγματοποιηθεί γρηγορότερα και με λιγότερες παρενέργειες.

Βέβαια, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχουν μερικές προκλήσεις που περιορίζουν την εφαρμογή της φωτοδυναμική θεραπείας. Συγκεκριμένα:

- Η πιο σημαντική παρενέργεια της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η φωτοευαισθησία του ασθενή μετά τη θεραπεία. Το χρονικό διάστημα που παρατηρείται εξαρτάται από το φωτοευαισθητοποιητή που χρησιμοποιείται και το χρόνο που χρειάζεται ο οργανισμός να τον αποβάλλει. Η φωτοευαισθησία μπορεί να διαρκεί από μερικές μέρες μέχρι και λίγους μήνες.

- Ενώ η φωτοδυναμική θεραπεία είναι αρκετά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση επιφανειακών καρκίνων, αδυνατεί να αντιμετωπίσει καρκίνους σε εσωτερικά όργανα του οργανισμού και καρκίνους μεγάλου μεγέθους. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι δεν υπάρχει η δυνατότητα χρήσης φωτός μήκους κύματος μεγαλύτερου από τα 850 nm, καθώς δεν θα είναι δυνατή η παραγωγή μονήρες οξυγόνου. Λόγω αυτού η διείσδυση του φωτός στους ιστούς είναι περιορισμένη. Επιπλέον, η φωτοδυναμική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη να αντιμετωπίσει μεταστατικές καταστάσεις καρκίνου.[43], [63]

- Η δοσιμετρία κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία είναι απαραίτητη έτσι ώστε να είναι αποτελεσματική η δράση της και να περιοριστεί η ζημιά στα φυσιολογικά κύτταρα. Ωστόσο, αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν κατάλληλα πρωτόκολλά για τη φωτοδυναμική θεραπεία, καθιστώντας τη χρήση της περιορισμένη.[55]

- Κατά τη φωτοδυναμική δράση παράγονται δραστικά οξυγονούχα είδη, τα οποία μπορούν να αποσβέσουν τη δράση του φωτοευαισθητοποιητή ή να δημιουργήσουν συνθήκες υποξίας στον καρκινικό όγκο. Και στις δύο περιπτώσεις, η αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας μειώνεται. Έχει παρατηρηθεί ότι φωτοευαισθητοποιητές που παρουσιάζουν υψηλές αποδώσεις παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου, μπορεί να καταναλώσουν το οξυγόνο που υπάρχει στους ιστούς πολύ γρήγορα, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επίσης, σε μερικούς καρκινικούς όγκους παρατηρούνται εξ αρχής συνθήκες υποξίας, καθιστώντας δύσκολη τη φωτοδυναμική δράση.[44], [55]

Για την αντιμετώπιση των παραπάνω προκλήσεων πραγματοποιείται έρευνα για εύρεση καταλληλότερων φωτοευαισθητοποιητών και συστημάτων ακτινοβόλησης. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας laser (και κυρίως των διοδικών laser) έχει δώσει τη δυνατότητα της πραγματοποίησης της φωτοδυναμικής θεραπείας και σε βαθύτερους ιστούς του σώματος, μέσω της χρήσης οπτικών ινών. Οι φωτοευαισθητοποιητές τρίτης γενιάς έχουν δώσει τη δυνατότητα ανάπτυξης καινούργιων φωτοευαισθητοποιητών ή τη βελτίωση ήδη υπάρχοντών, ώστε να προσεγγίζουν τις ιδιότητες του ιδανικού φωτοευαισθητοποιητή καλύτερα. Αυτό πραγματοποιείται κυρίως λόγω της χρήσης νανοσωματιδίων τα οποία βελτιώνουν τις ιδιότητες τους (ή τους προσδίδουν καινούργιες). Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι ήδη αποτελεσματική κατά συγκεκριμένων ειδών καρκίνου (π.χ. καρκίνος του δέρματος) και η ανάπτυξη στη τεχνολογία των συστημάτων ακτινοβόλησης, στα είδη των φωτοευαισθητοποιητών και στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, καθιστούν τη φωτοδυναμική θεραπεία ως ένα πολλά υποσχόμενο τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου ως κύρια μέθοδο θεραπείας ή συνεργατικά με άλλες μεθόδους.[62]

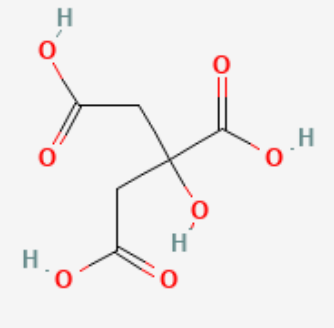
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η πειραματική διαδικασία της διπλωματικής εργασίας αφορά αρχικά τη σύνθεση και το χαρακτηρισμό κβαντικών τελειών άνθρακα νοθευμένων με άζωτο και φώσφορο. Στη συνέχεια οι CQDs συνδέονται με φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου, έτσι ώστε να παραχθούν υβριδικά υλικά κατάλληλα για χρήση σε φωτοδυναμική θεραπεία. Στα υβριδικά υλικά πραγματοποιείται χαρακτηρισμός και εξέταση της παραγωγής τους σε δραστικά οξυγονούχα είδη.

4.1 - Αντιδραστήρια

- **Κιτρικό οξύ** $(C_6H_8O_7)$

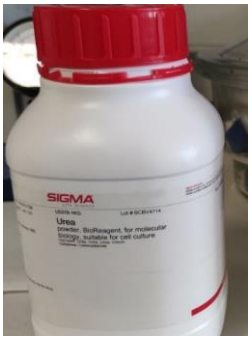
Το κιτρικό οξύ είναι ένα άχρωμο, άοσμο κρυσταλλικό στερεό, που εμφανίζει έντονη όξινη γεύση. Ανήκει στην ομάδα των τρικαρβοξυλικών οξέων και βρίσκεται σε εσπεριδοειδή φρούτα. Λόγω των αντιοξειδωτικών του ιδιοτήτων χρησιμοποιείται στη παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως συντηρητικό ή και ρυθμιστικό μέσο για το pH.[87]

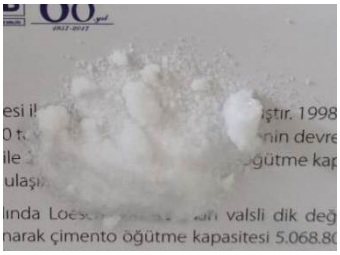


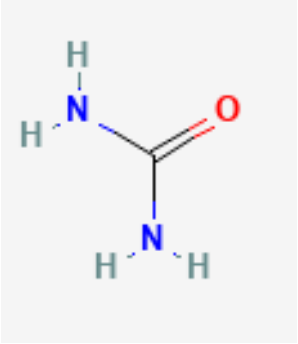
Εικόνα 4.1: *Κιτρικό οξύ* [87]

- ***Ουρία*** (CH_4N_2O)

Η ουρία είναι ένα λευκό, άοσμο κρυσταλλικό στερεό που αποτελείται από μία καρβονυλομάδα και δύο προσδεμένες σε αυτήν αμινομάδες. Η ουρία παράγεται στο συκώτι από την αμμωνία και είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού της πρωτεΐνης. Η ουρία χρησιμοποιείται στη παραγωγή λιπασμάτων καθώς και στις βιομηχανίες τροφίμων και φαρμάκων.[88]



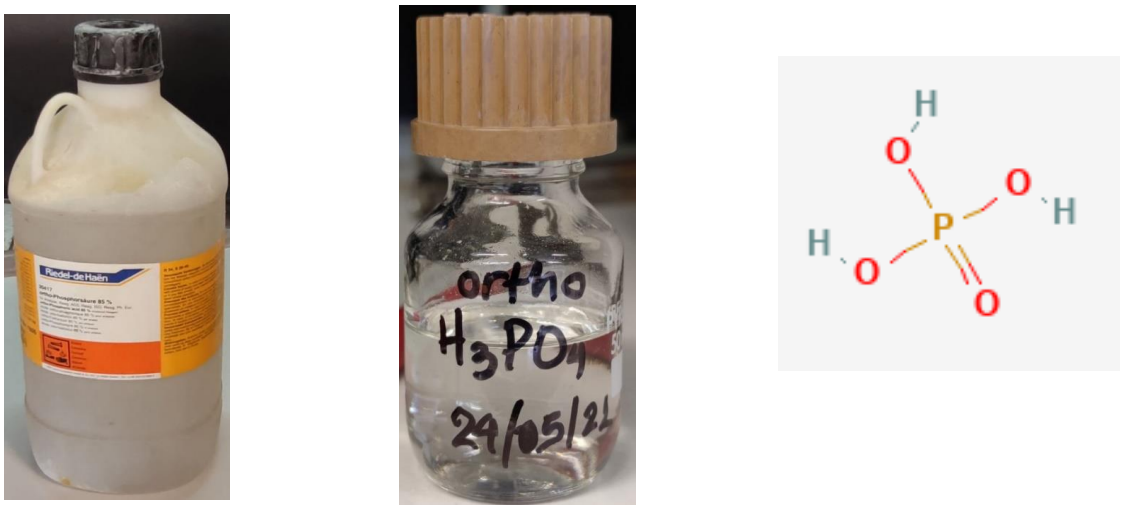




Εικόνα 4.2: *Ουρία* [88]

➢ *Φωσφορικό οξύ* (H_3PO_4)

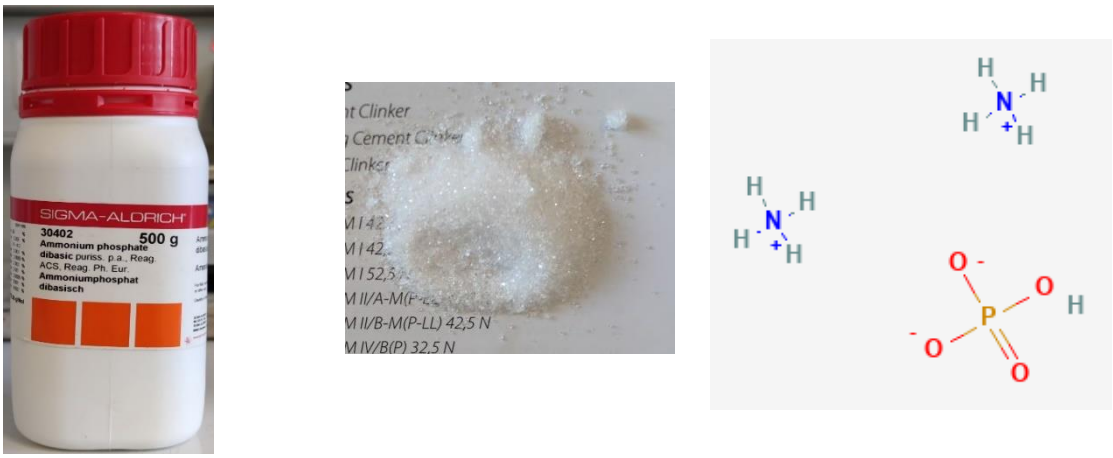
Το φωσφορικό οξύ είναι ένα άχρωμο, άοσμο ανόργανο οξύ και συνήθως συναντάται σε υγρά υδατικά διαλύματα. Σε στερεά μορφή εμφανίζεται ως άχρωμο ή διαφανές κρυσταλλικό στερεό. Το φωσφορικό οξύ χρησιμοποιείται ως διαλυτικό μέσο, στην παραγωγή λιπασμάτων και απορρυπαντικών, καθώς και στην επεξεργασία τροφίμων.[89]



Εικόνα 4.3: *Φωσφορικό οξύ* [89]

➢ *Φωσφορικό διαμμώνιο* ($(NH_4)_2HPO_4$)

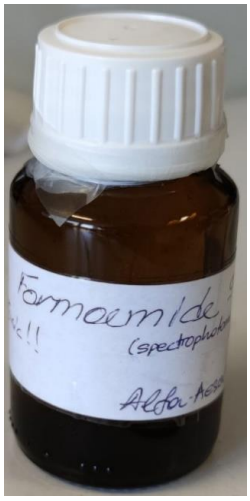
Το φωσφορικό διαμμώνιο είναι ένα άχρωμο, άοσμο (ή ασθενής αμμωνιακή οσμή) κρυσταλλικό ανόργανο στερεό, και συγκεκριμένα αποτελεί ένα φωσφορικό άλας. Μπορεί να παραχθεί κατά την αντίδραση της αμμωνία με φωσφορικό οξύ. Κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται ως λίπασμα.[90]

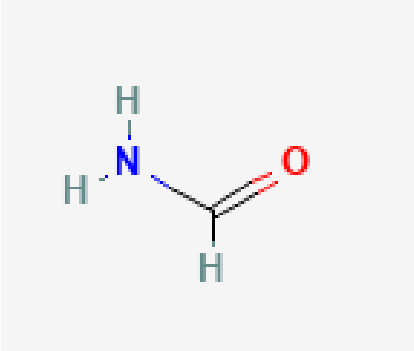


Εικόνα 4.4: *Φωσφορικό διαμμώνιο* [90]

- ***Φορμαμίδιο (CH_3ON)***

Το φορμαμίδιο (ή μεθαναμίδιο) είναι ένα άχρωμο, με ασθενή αμμωνιακή οσμή οργανικό υγρό. Είναι το πιο απλό αμίδιο, και προέρχεται από τη συμπύκνωση του φορμικού οξέος με αμμωνία. Χρησιμοποιείται ως διαλυτικό μέσο. Το φορμαμίδιο είναι τοξικό και μεταλλαξιογόνο. Κατά τη θέρμανση του σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 180 ° C, το φορμαμίδιο διασπάται και παράγει αμμωνία, νερό, μονοξείδιο του άνθρακα και ίχνη υδροκυανίου.[91]





Εικόνα 4.5: *Φορμαμίδιο* [91]

4.2 - Μέθοδοι Σύνθεσης Κβαντικών Τελειών Άνθρακα

Η σύνθεση των CQDs πραγματοποιείται με δύο διαφορετικές bottom-up μεθόδους, της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης και της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία. Συνολικά παρήχθησαν οχτώ διαφορετικά δείγματα από τέσσερις διαφορετικούς συνδυασμούς πρόδρομων ενώσεων (ένα δείγμα για κάθε μέθοδο σύνθεσης). Ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης η διαδικασία που ακολουθείται για κάθε δείγμα είναι η ίδια. Συγκεκριμένα:

- **Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική σύνθεση**

Αρχικά τα αντιδρώντα μεταφέρονται σε ποτήρι ζέσης και τοποθετούνται για ανάδευση, με τη βοήθεια μαγνητικού αναδευτήρα, μέχρι να παρατηρηθεί πλήρης διάλυση. Στη συνέχεια το μείγμα τοποθετείται σε δοχείο από Teflon, το οποίο μεταφέρεται σε αυτόκλειστο δοχείο από ανοξείδωτο χάλυβα και τοποθετείται σε πυριατήριο για θέρμανση στους 200 ^{o}C για 12 ώρες. Μετά το τέλος της θέρμανσης πραγματοποιείται φυγοκέντριση (6000 rpm για 30 λεπτά) στο δείγμα έτσι ώστε να απομακρυνθεί το ίζημα. Το διάλυμα συλλέγεται σε vial και τοποθετείται σε σκοτεινή τοποθεσία έτσι ώστε να μην εκτίθεται στο φως.

Εικόνα 4.6: *Αυτόκλειστο δοχείο από ανοξείδωτο χάλυβα (αριστερά), τα διαφορετικά κομμάτια που αποτελείται το αυτόκλειστο δοχείο (πάνω δεξιά) και πυριατήριο B5050 F της Hereaus όπου πραγματοποιείται η θέρμανση (κάτω δεξιά)*

- **<u>Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική σύνθεση υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία</u>**

Αρχικά τα αντιδρώντα μεταφέρονται σε ποτήρι ζέσης και τοποθετούνται για ανάδευση, με τη βοήθεια μαγνητικού αναδευτήρα, μέχρι να παρατηρηθεί πλήρης διάλυση. Στη συνέχεια το μείγμα μεταφέρεται σε αυτόκλειστο από Teflon και τοποθετείται σε ειδικό αντιδραστήρα μικροκυμάτων, όπου πραγματοποιείται θέρμανση του δείγματος μέσω ακτινοβολίας μικροκυμάτων στις συνθήκες που ορίζονται (200 ^{o}C, 400 W, 40 bar). Συγκεκριμένα, ο αντιδραστήρας χρειάζεται 10 λεπτά έτσι ώστε να φτάσει την επιθυμητή θερμοκρασία, όπου και παραμένει για 15 λεπτά και στη συνέχεια αφήνεται να ψυχθεί και να φτάσει στη θερμοκρασία περιβάλλοντος για περίπου 40 λεπτά. Σε αντίθεση με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση, σε αυτήν τη μέθοδο πραγματοποιείται συνεχής ανάδευση του δείγματος (μέσω μαγνητικού αναδευτήρα) και παρακολούθηση των συνθηκών που επικρατούν εντός του αυτοκλείστου, με τη βοήθεια αισθητήρων θερμοκρασία και πίεσης. Και σε αυτήν την περίπτωση στο δείγμα πραγματοποιείται φυγοκέντριση (6000 rpm για 30 λεπτά) έτσι ώστε να απομακρυνθεί το ίζημα. Τέλος, το διάλυμα συλλέγεται σε vial και τοποθετείται σε σκοτεινή τοποθεσία έτσι ώστε να μην εκτίθεται στο φως.

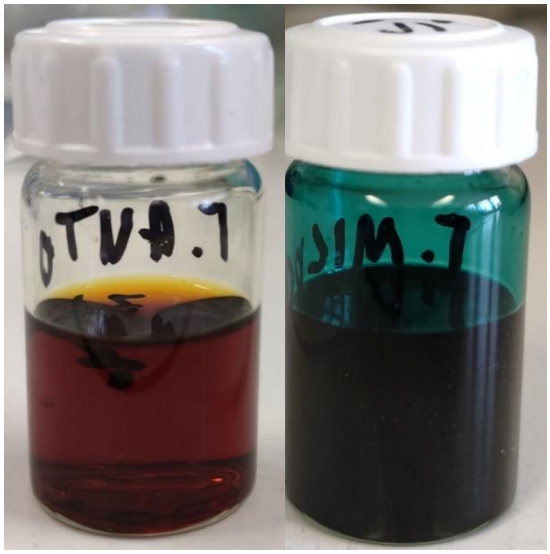
Εικόνα 4.7: *Αντιδραστήρας μικροκυμάτων Start SYNTH της MILESTONE (αριστερά) και αυτόκλειστο από Teflon τοποθετημένο κατάλληλα εντός του αντιδραστήρα (δεξιά)*

Εικόνα 4.8: *Μαγνητικός αναδευτήρας (αριστερά) και φυγόκεντρος (δεξιά)*

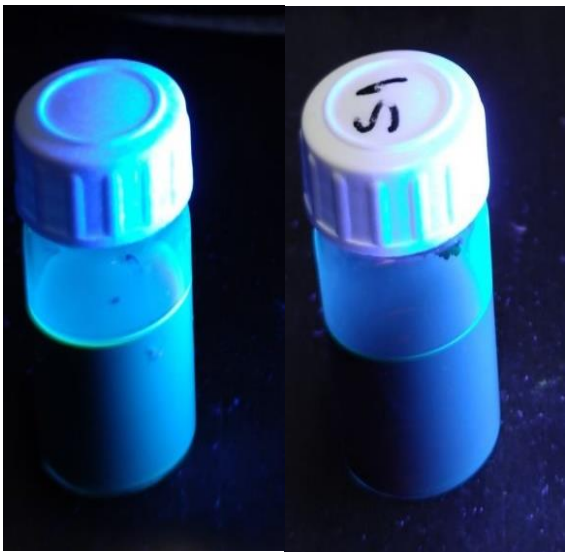
4.3 - Συνθέσεις κβαντικών τελειών άνθρακα

4.3.1 - Πρώτη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C_6H_8O_7$), ουρία (CH_4N_2O) και φωσφορικό οξύ (H_3PO_4) σε υδατικό διάλυμα

Αρχικά 2 g κιτρικού οξέος (σε στερεή μορφή) και 2 g ουρίας (σε στερεή μορφή) προστέθηκαν σε 10 mL απιονισμένου νερού, υπό μαγνητική ανάδευση μέχρι να παρατηρηθεί η πλήρης διάλυση τους. Στη συνέχεια προστέθηκε 1 mL φωσφορικού οξέος και πραγματοποιήθηκε μαγνητική ανάδευση για 10 λεπτά. Η σύνθεση των CQDs πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω, όπου το κιτρικό οξύ είναι η κύρια πηγή άνθρακα και οξυγόνου για τη σύνθεση των CQDs, η ουρία είναι παράγοντας νόθευσης αζώτου και το φωσφορικό οξύ είναι παράγοντας νόθευσης φωσφόρου. Στις παρακάτω εικόνες παρατηρούνται τα δείγματα υπό ακτινοβόληση UV (365 nm). Τα συγκεκριμένα δείγματα θα αναφέρονται ως **A-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης) και ως **M-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης υποβοηθούμενης με μικροκυματική ακτινοβολία). [92]



Εικόνα 4.9: *Δείγμα A-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-CQDs (δεξιά)*



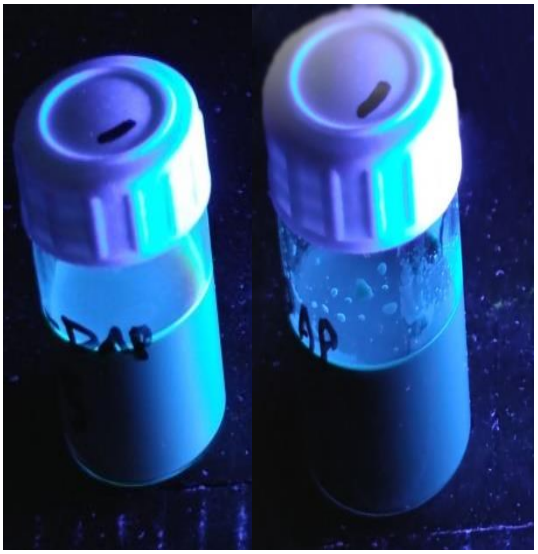
Εικόνα 4.10: *Δείγμα A-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά)*

4.3.2 - Δεύτερη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C_6H_8O_7$) και φωσφορικό διαμμώνιο ($(NH_4)_2HPO_4$) σε υδατικό διάλυμα

Αρχικά 1 g κιτρικού οξέος (σε στερεή μορφή) και 2.75 g φωσφορικού διαμμωνίου (σε στερεή μορφή)(η αναλογία προέκυψε έτσι ώστε να είναι ¼ μοριακή αναλογία κιτρικού οξέος/φωσφορικού διαμμωνίου) προστέθηκαν σε 10 mL απιονισμένου νερού, υπό μαγνητική ανάδευση, μέχρι να παρατηρηθεί η πλήρης διάλυση τους. Στη συνέχεια η

σύνθεση των CQDs πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω, όπου το κιτρικό οξύ είναι η κύρια πηγή άνθρακα και οξυγόνου για τη σύνθεση των CQDs και το φωσφορικό διαμμώνιο είναι παράγοντας ταυτόχρονης νόθευσης αζώτου και φωσφόρου. Στις παρακάτω εικόνες παρατηρούνται τα δείγματα υπό ακτινοβόληση UV (365 nm). Τα συγκεκριμένα δείγματα θα αναφέρονται ως **A-DAP-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης) και ως **M-DAP-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης υποβοηθούμενης με μικροκυματική ακτινοβολία).[93]–[95]

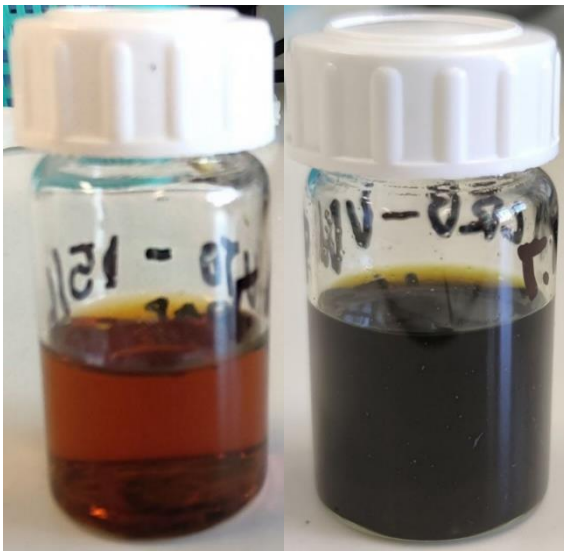
Εικόνα 4.11: *Δείγμα A-DAP-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-DAP-CQDs (δεξιά)*



Εικόνα 4.12*: Δείγμα A-DAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-DAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά)*

4.3.3 - Τρίτη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C_6H_8O_7$), φωσφορικό διαμμώνιο ($(NH_4)_2HPO_4$) και ουρία (CH_4N_2O) σε υδατικό διάλυμα

Αρχικά 1 g κιτρικού οξέος (σε στερεή μορφή) και 1 g ουρίας (σε στερεή μορφή) προστέθηκαν σε 10 mL απιονισμένου νερού, υπό μαγνητική ανάδευση, μέχρι να παρατηρηθεί η πλήρης διάλυση τους. Στη συνέχεια προστέθηκαν 2.75 g φωσφορικού διαμμωνίου (σε στερεή μορφή) και πραγματοποιήθηκε μαγνητική ανάδευση μέχρι να παρατηρηθεί η πλήρης διάλυση του. Η σύνθεση των CQDs πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω, όπου το κιτρικό οξύ είναι η κύρια πηγή άνθρακα και οξυγόνου για τη σύνθεση των CQDs, η ουρία είναι παράγοντας νόθευσης αζώτου και το φωσφορικό διαμμώνιο είναι παράγοντας ταυτόχρονης νόθευσης με αζώτου και φωσφόρου. Στις παρακάτω εικόνες παρατηρούνται τα δείγματα υπό ακτινοβόληση UV (365 nm). Τα συγκεκριμένα δείγματα θα αναφέρονται ως **A-UDAP-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεση) και ως **M-UDAP-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης υποβοηθούμενης με μικροκυματική ακτινοβολία). [93]–[95]



Εικόνα 4.13: *Δείγμα A-UDAP-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-UDAP-CQDs (δεξιά)*

Εικόνα 4.14: *Δείγμα A-UDAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-UDAP-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά)*

4.3.4 - Τέταρτη σύνθεση: κιτρικό οξύ ($C_6H_8O_7$), ουρία (CH_4N_2O) και φωσφορικό οξύ (H_3PO_4) διαλυμένα σε φορμαμίδιο (CH_3ON)

Αρχικά 1 g κιτρικού οξέος (σε στερεή μορφή) και 1 g ουρίας (σε στερεή μορφή) προστέθηκαν σε 10 mL φορμαμιδίου, υπό μαγνητική ανάδευση, μέχρι να παρατηρηθεί η πλήρης διάλυση τους. Στη συνέχεια προστέθηκε 1 mL φωσφορικού οξέος και πραγματοποιήθηκε μαγνητική ανάδευση για 10 λεπτά. Η σύνθεση των CQDs πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω, όπου το κιτρικό οξύ είναι η κύρια πηγή άνθρακα και οξυγόνου για τη σύνθεση των CQDs, η ουρία είναι παράγοντας νόθευσης αζώτου, το φωσφορικό οξύ είναι παράγοντας νόθευσης φωσφόρου και το φορμαμίδιο δρα ως διαλυτικό μέσο, ως πηγή άνθρακα και ως παράγοντας νόθευσης αζώτου. Σε αντίθεση με τις άλλες τρεις συνθέσεις, το διάλυμα που συλλέχθηκε μετά από τη θέρμανση (και στις δύο μεθόδους σύνθεσης) βρισκόταν σε πηκτή μορφή και χρειάστηκε να αραιωθεί με απιονισμένο νερό και να τοποθετηθεί για διαλυτοποίηση με βοήθεια υπέρηχων για λίγα λεπτά, έτσι ώστε να είναι δυνατή η φυγοκέντριση και τελική συλλογή του δείγματος. Στις παρακάτω εικόνες παρατηρούνται τα δείγματα υπό ακτινοβόληση UV (365 nm). Τα συγκεκριμένα δείγματα θα αναφέρονται ως **A-F-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης) και ως **M-F-CQDs** (για τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης υποβοηθούμενης με μικροκυματική ακτινοβολία). [96], [97]

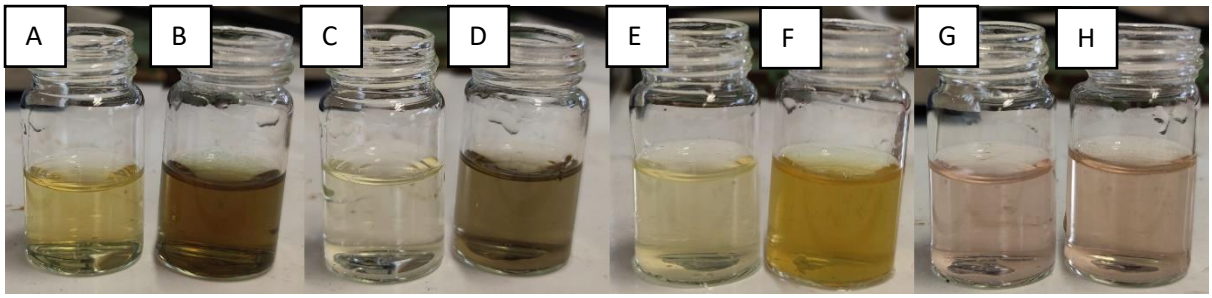
Εικόνα 4.15: *Δείγμα A-F-CQDs (αριστερά) και δείγμα M-F-CQDs (δεξιά)*

Εικόνα 4.16: *Δείγμα A-F-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (αριστερά) και δείγμα M-F-CQDs φωτιζόμενο με UV ακτινοβολία (δεξιά)*

Εικόνα 4.17: *Διήθηση δείγματος A-UDAP-CQDs (αριστερά) και δείγματος M-F-CQDs (δεξιά) όπου φαίνεται και καλύτερα η διαφορά στο χρώμα τους*

Στις τρεις πρώτες συνθέσεις τα δείγματα που παρήχθησαν από τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής σύνθεσης παρουσιάζουν ανοικτό καφέ χρώμα ενώ τα δείγματα που παρήχθησαν με τη μέθοδο της υδροθερμικής σύνθεσης υποβοηθούμενης με μικροκυματική ακτινοβολία παρουσιάζουν σκούρο καφέ/πράσινο χρώμα. Αντιθέτως, τα δείγματα που παρήχθησαν από την τέταρτη σύνθεση παρουσιάζουν σκούρο κόκκινο χρώμα (και με τις δύο μεθόδους σύνθεσης). Αυτές οι διαφορές οφείλονται αρχικά στις διαφορετικές μεθόδους σύνθεσης και στις διαφορετικές συνθήκες που επικρατούν εντός των

αυτοκλείστων κατά τη θέρμανση τους. Τα δείγματα της τέταρτης σύνθεσης παρουσιάζουν διαφορά στο χρώμα τους λόγο του ότι χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό διαλυτικό μέσο σε σχέση με τα υπόλοιπα (φορμαμίδιο αντί για νερό). Κατά την ακτινοβόληση με UV ακτινοβολία όλα τα δείγμα παρουσιάζουν φθορισμό, όπου το ανοιχτό μπλε χρώμα από το φως που εκπέμπεται είναι παρόμοιο σε όλα.



Εικόνα 4.18: *Δείγματα CQDs αραιωμένα σε νερό,* ***A****: A-CQDs,* ***B****: M-CQDs,* ***C****: A-DAP-CQDs,* ***D****: M-DAP-CQDs,* ***E****: A-UDAP-CQDs,* ***F****: M-UDAP-CQDs,* ***G****: A-F-CQDs,* ***H****: M-F-CQDs*

Στην Εικόνα 4.18 απεικονίζονται όλα τα δείγματα CQDs που παρήχθησαν με τις δύο μεθόδους. Πιο συγκεκριμένα, μικρή ποσότητα από αυτά έχει αραιωθεί σε νερό. Με αυτόν τον τρόπο παρατηρείται ευκολότερα η χρωματική διαφορά των δειγμάτων. Στα δείγματα των τριών πρώτων συνθέσεων παρατηρείται έντονη διαφοροποίηση στο χρώμα ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης, όπου τα δείγματα που συντέθηκαν με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική μέθοδο παρουσιάζουν ανοιχτό καφέ χρώμα, ενώ τα δείγματα που συντέθηκαν με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική μέθοδο υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία παρουσιάζουν αρκετά πιο σκούρο καφέ/πράσινο χρώμα. Αντιθέτως και τα δύο δείγματα της τέταρτης σύνθεσης παρουσιάζουν κόκκινη απόχρωση.

Παρακάτω παρατίθεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας με τους κωδικούς των δειγμάτων CQDs.

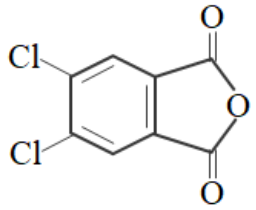
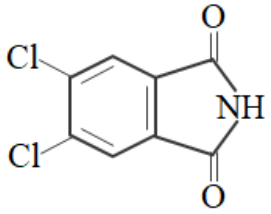
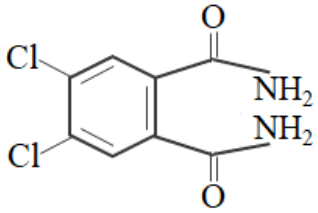
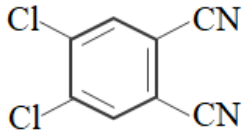
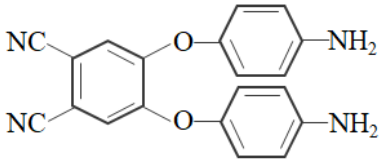
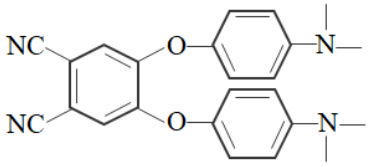
Πίνακας 4.1: *Συγκεντρωτικός πίνακας όλων των δειγμάτων CQDs που παρήχθησαν στο εργαστήριο*

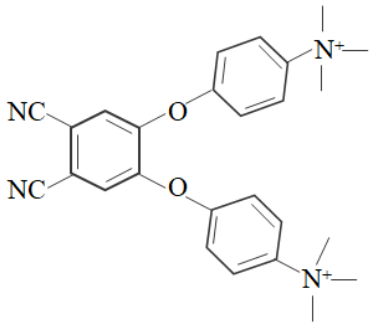
Κωδικός Δείγματος	Αριθμός Σύνθεσης	Αντιδρώντα	Διαλυτικό μέσο	Μέθοδος Σύνθεσης
A - CQDs	Πρώτη Σύνθεση	Κιτρικό Οξύ Ουρία Φωσφορικό Οξύ	Απιονισμένο Νερό	Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική
M - CQDs				Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία
A - DAP - CQDs	Δεύτερη Σύνθεση	Κιτρικό Οξύ Φωσφορικό Διαμμώνιο	Απιονισμένο Νερό	Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική
M - DAP - CQDs				Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία
A - UDAP - CQDs	Τρίτη Σύνθεση	Κιτρικό Οξύ Φωσφορικό Διαμμώνιο Ουρία	Απιονισμένο Νερό	Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική
M - UDAP - CQDs				Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία
A - F - CQDs	Τέταρτη Σύνθεση	Κιτρικό Οξύ Ουρία Φωσφορικό Οξύ	Φορμαμίδιο	Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική
M - F - CQDs				Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία

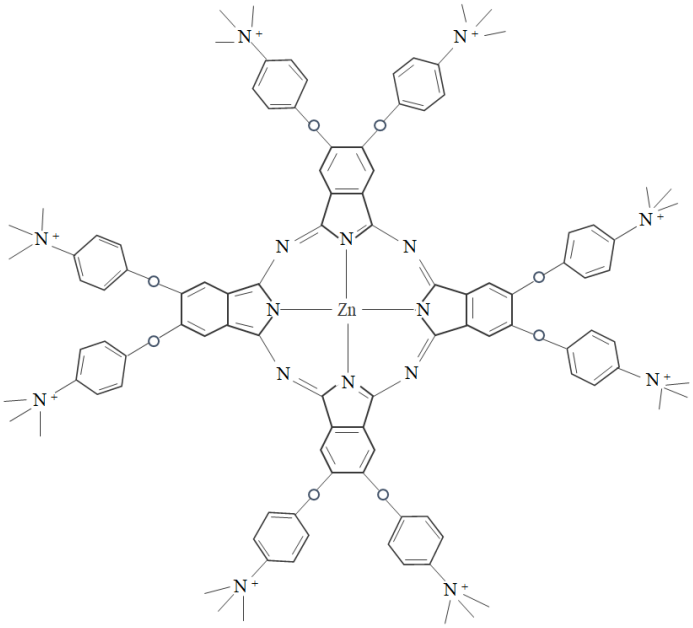
4.4 - Σύνθεση της φθαλοκυανίνης Ψευδαργύρου ZnPc

Η σύνθεση της φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ. Πρόκειται για μία συμμετρική φθαλοκυανίνη που περιέχει στο κέντρο του δακτυλίου της το μέταλλο του ψευδάργυρου, η οποία συντέθηκε από τις πρόδρομες ενώσεις που αναφέρονται στον Πίνακα 4.2 και το τελικό προϊόν παράγεται από την αντίδραση του δι(τεταρτοταγούς αμμωνιακού άλατος) του BAP νιτριλίου με οξικό ψευδάργυρο ($Zn(CH_3COOH)_2$), όπου διαχωρίστηκε σε στήλη χρωματογραφίας. Η φθαλοκυανίνη βρίσκεται σε μορφή σκόνης μπλε χρώματος και το μοριακό της βάρος είναι Mr = 2794.71 g/mol.

Πίνακας 4.2: *Πρόδρομες ενώσεις φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc*

Πρόδρομες ενώσεις	Συντακτικοί τύποι ενώσεων
4,5-διχλωροφθαλικός ανυδρίτης	
4,5-διχλωροφθαλιμίδιο	
4,5-διχλωρο-βενζο-1,2-φορμαμίνη	
1,2-δικυανο-4,5-διχλωρο βενζόλιο	
Δι(αμινο-φαινόξυ) δινιτρίλιο (BAP νιτρίλιο)	
Δι(μεθυλαμινο-φαινόξυ) δινιτρίλιο (dimethyl - BAP νιτρίλιο)	

Δι(τεταρτοταγές αμμωνιακό άλας) του BAP νιτριλίου (quat - BAP- νιτρίλιο)	



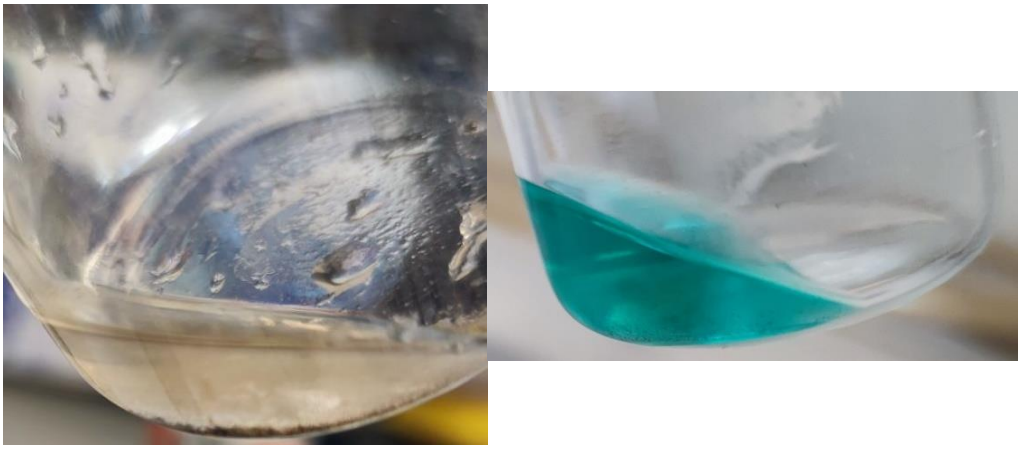
Εικόνα 4.19: *Συντακτικός τύπος φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc*

Εικόνα 4.20: *Σκόνη φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc*

4.5 - Σύνδεση της φθαλοκυανίνης ZnPc με τις CQDs

Η σύνδεση της φθαλοκυανίνης ZnPc με τις CQDs που παρήχθησαν έγινε με σκοπό τη σύνθεση υβριδικών υλικών CQDs-ZnPc, τα οποία αποτελούν φωτοευαισθητοποιητές 3^{ης} γενιάς. Για τη σύνθεση των υβριδικών υλικών χρησιμοποιούνται ως διαλύτες η ακετόνη και ο διαιθυλαιθέρας. Η ακετόνη έχει την ικανότητα να διαλυτοποιεί τόσο τις CQDs όσο και την ZnPc, και έτσι μπορεί να επιτευχθεί η σύνδεσής τους. Αντιθέτως, ο διαιθυλαιθέρας διαλυτοποιεί μόνο τη φθαλοκυανίνη, και για αυτό το λόγο χρησιμοποιείται έτσι ώστε να απομακρυνθεί η περίσσειας φθαλοκυανίνης που δεν συνδέθηκε με τις CQDs.

Εικόνα 4.21: *Ακετόνη (αριστερά) και διαιθυλαιθέρας (δεξιά)*

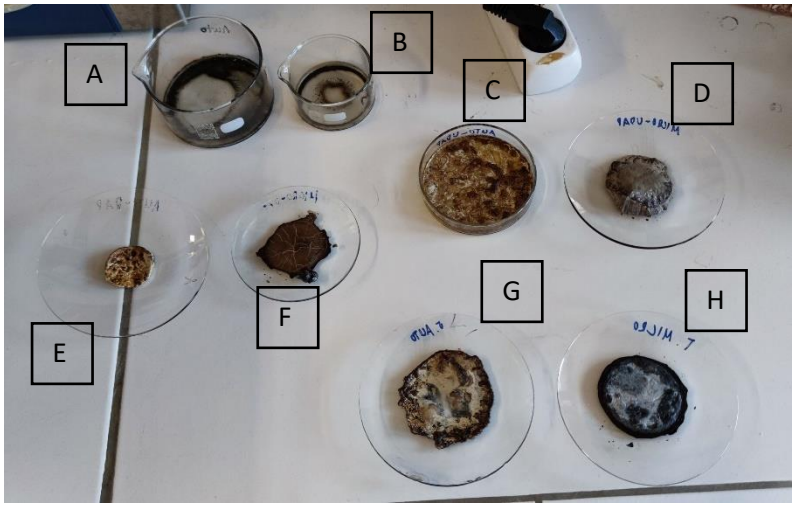


Εικόνα 4.22: *CQDs σε διαιθυλαιθέρα (αριστερά) και ZnPc διαλυμένη σε διαιθυλαιθέρα (δεξιά)*

Για να γίνει δυνατός ο χαρακτηρισμός και η σύνδεση της ZnPc με τις CQDs, παρήχθη ένα stock διάλυμα φθαλοκυανίνης, στο οποίο 3 mg από τη ZnPc διαλύθηκαν σε 53 mL ακετόνης, και έτσι προκύπτει διάλυμα με συγκέντρωση C_{stock} =2.03·10^{-5} M.

Εικόνα 4.23: *Stock διάλυμα φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc*

Τα δείγματα των CQDs τοποθετήθηκαν για ξήρανση σε πυριατήριο για 48 ώρες, όπου λαμβάνονται 5 mg από κάθε δείγμα και διαλύονται σε 14 mL ακετόνης. Η διαλυτοποίηση τους πραγματοποιείται σε λουτρό υπερήχων για όσο χρονικό διάστημα χρειάζεται κάθε δείγμα.



Εικόνα 4.24: *Δείγματα CQDs μετά από ξήρανση,* ***A****: A-F-CQDs,* ***B****: M-F-CQDs,* ***C****: A-UDAP-CQDs,* ***D****: M-UDAP-CQDs,* ***E****: A-DAP-CQDs,* ***F****: M-DAP-CQDs,* ***G****: A-CQDs,* ***H****: M-CQDs*

Στη συνέχεια σε κάθε δείγμα CQDs προστίθενται 6 mL από το stock διάλυμα της ZnPc. Ο όγκος που προστίθεται αντιστοιχεί σε μάζα ίση με:

$$n_{ZnPc} = C_{stock} \cdot V_{ZnPc} = 2.03 \cdot 10^{-5} M \cdot 6 \cdot 10^{-3} L = 1.22 \cdot 10^{-7} mol$$

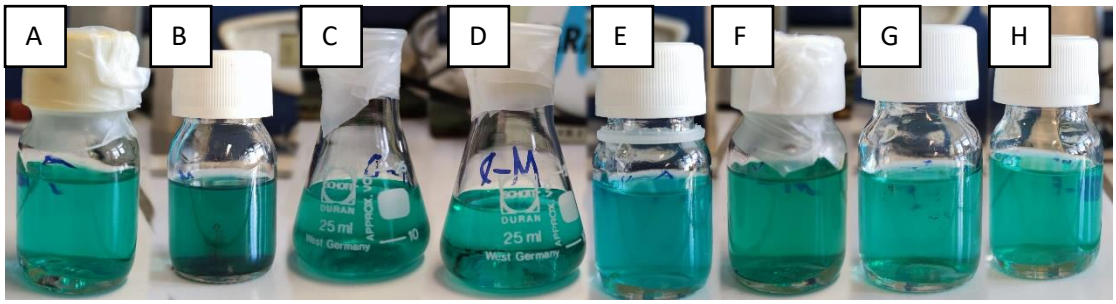
$$m_{ZnPc} = n_{ZnPc} \cdot Mr = 1.22 \cdot 10^{-7} mol \cdot 2794.71 \frac{g}{mol} = 0.00034\ g \rightarrow$$

$$\boldsymbol{m_{ZnPc} = 0.34\ mg}$$

Με βάση το νόμο της αραίωσης είναι δυνατός ο υπολογισμό της συγκέντρωσης ZnPc στα υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc, καθώς ο τελικός όγκος είναι 20mL, οπότε προκύπτει:

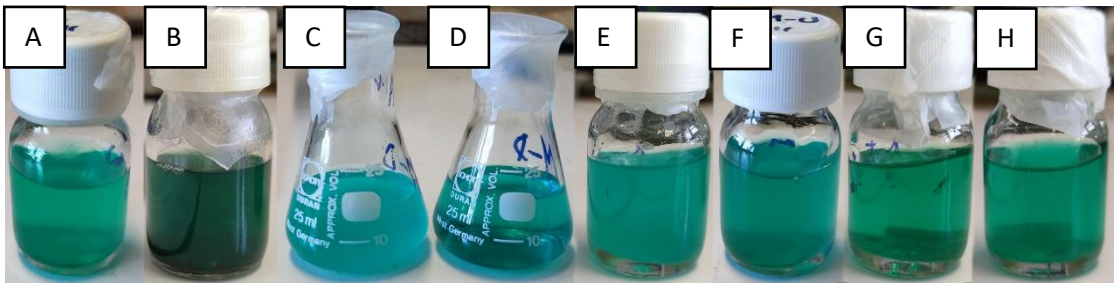
$$C_{stock} \cdot V_{ZnPc} = C_{ZnPc} \cdot V_{\tau\varepsilon\lambda} \rightarrow C_{ZnPc} = \frac{2.03 \cdot 10^{-5} M \cdot 6 \cdot 10^{-3} L}{20 \cdot 10^{-3} L} \rightarrow$$

$$\boldsymbol{C_{ZnPc} = 0.61 \cdot 10^{-5} M}$$

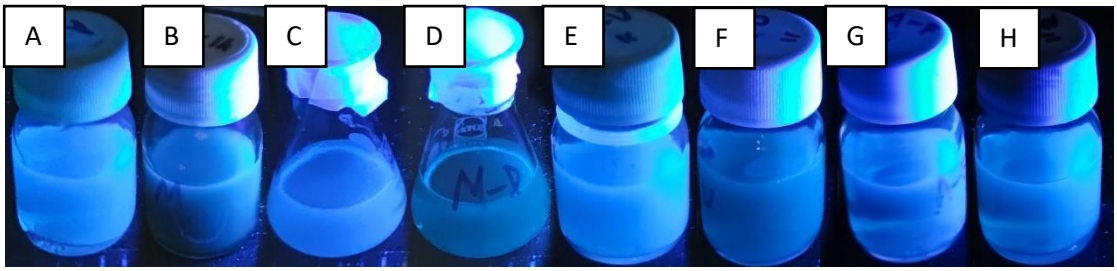


Εικόνα 4.25: *Δείγματα CQDs αναμειγμένα με ZnPc,* ***A****: A-CQDs,* ***B****: M-CQDs,* ***C****: A-DAP-CQDs,* ***D****: M-DAP-CQDs,* ***E****: A-UDAP-CQDs,* ***F****: M-UDAP-CQDs,* ***G****: A-F-CQDs,* ***H****: M-F-CQDs*

Τα διαλύματα που προκύπτουν (Εικόνα 4.25) παρουσιάζουν ανοιχτό πράσινο χρώμα. Η σύνδεση των CQDs με τη ZnPc οφείλεται σε π-π αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα δύο υλικά, καθώς και σε ηλεκτροστατική αυτοσυναρμολόγηση. Η φθαλοκυανίνη περιέχει στο κέντρο του δακτυλίου της το μέταλλο του ψευδαργύρου και έτσι παρουσιάζει θετικό φορτίο, ενώ οι CQDs παρουσιάζουν αρνητικό φορτίο, λόγο του ότι είναι νοθευμένες με άζωτο και φώσφορο, δύο στοιχεία με περισσότερα ηλεκτρόνια σθένους από τον άνθρακα. Σε αυτήν τη διαφορά φορτίων οφείλεται και η δυνατότητα της ηλεκτροστατικής αυτοσυναρμολόγησης των δύο υλικών. Για την καλύτερη σύνδεση των CQDs με τη ZnPc, τα διαλύματα των υβριδικών υλικών CQDs-ZnPc τοποθετούνται για μία ώρα σε λουτρό υπερήχων, όπου στη συνέχεια αναδεύονται μαγνητικά για 72 ώρες. Τα διαλύματα που προκύπτουν δεν παρουσιάζουν χρωματική αλλαγή, αλλά είναι πιο θολά (Εικόνα 4.26) μετά τη σύνδεση με τη ZnPc. Τέλος τα υβριδικά δείγματα εκτίθενται σε UV ακτινοβολία 365 nm έτσι ώστε να παρατηρηθεί η δυνατότητα φθορισμού τους, όπου και παρατηρείται ότι όλα τα δείγματα φθορίζουν, και το χρώμα που εκπέμπεται είναι ανοιχτό μπλε.[98], [99]



Εικόνα 4.26: *Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc,* ***A****: A-CQDs-ZnPc,* ***B****: M-CQDs-ZnPc,* ***C****: A-DAP-CQDs-ZnPc,* ***D****: M-DAP-CQDs-ZnPc,* ***E****: A-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***F****: M-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***G****: A-F-CQDs-ZnPc,* ***H****: M-F-CQDs-ZnPc*

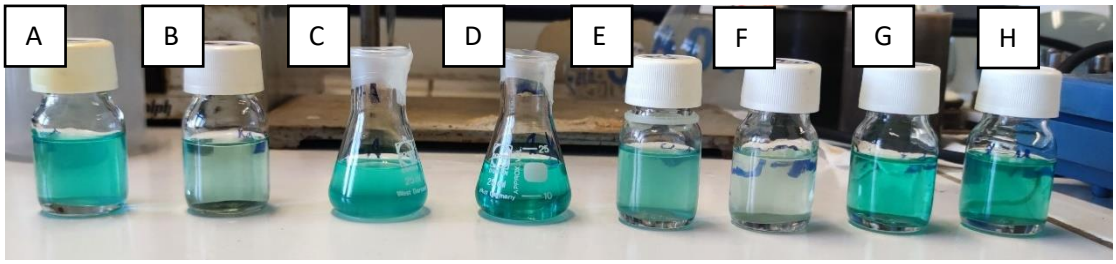


Εικόνα 4.27: *Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc εκτεθειμένα με υπεριώδη ακτινοβολία 365 nm,* ***A****: A-CQDs-ZnPc,* ***B****: M-CQDs-ZnPc,* ***C****: A-DAP-CQDs-ZnPc,* ***D****: M-DAP-CQDs-ZnPc,* ***E****: A-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***F****: M-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***G****: A-F-CQDs-ZnPc,* ***H****: M-F-CQDs-ZnPc*

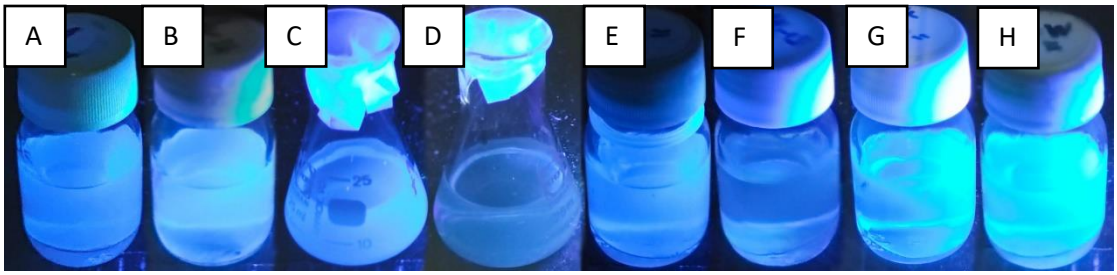
Από τα υβριδικά δείγματα απομακρύνθηκε η περίσσια ποσότητα της ZnPc που δεν συνδέθηκε με τις CQDs. Η απομάκρυνση της ZnPc πραγματοποιήθηκε σε περιστροφικό εξατμιστήρα ROTAVAPOR-R της Buchi, όπου εξατμίζεται η ακετόνη υπό κενό σε υδατόλουτρο θερμοκρασίας 60 ^{o}C. Στη συνέχεια στα δείγματα πραγματοποιούνται διαδοχικές εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα, όπου με αυτόν τον τρόπο απομακρύνεται η περίσσεια ZnPc που δεν συνδέθηκε επιτυχώς με τις CQDs. Ο διαιθυλαιθέρας προστίθεται στη σφαιρική φιάλη που περιέχεται το δείγμα σε στερεή μορφή, όπου και διαλυτοποιεί μόνο τη φθαλοκυανίνη και έτσι χρωματίζεται πράσινος. Οι εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα πραγματοποιούνται μέχρι να αποχρωματιστεί ο προστιθέμενες όγκος του. Ο όγκος του διαιθυλαιθέρα που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε δείγμα συλλέγεται με σκοπό τον προσδιορισμό της απόδοσης της σύνδεσης των CQDs με τη ZnPc.

Εικόνα 4.28: *Περιστροφικός εξατμιστήρας ROTAVAPOR-R της Buchi*

Εικόνα 4.29: *Υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc εντός της σφαιρικής φιάλης μετά από την απομάκρυνση της ακετόνης*



Εικόνα 4.30: *Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc μετά την απομάκρυνση της περίσσειας ZnPc,* ***A****: A-CQDs-ZnPc,* ***B****: M-CQDs-ZnPc,* ***C****: A-DAP-CQDs-ZnPc,* ***D****: M-DAP-CQDs-ZnPc,* ***E****: A-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***F****: M-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***G****: A-F-CQDs-ZnPc,* ***H****: M-F-CQDs-ZnPc*



Εικόνα 4.31: *Υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc μετά την απομάκρυνση της περίσσειας ZnPc εκτεθειμένα σε υπεριώδη ακτινοβολία 365 nm,* ***A****: A-CQDs-ZnPc,* ***B****: M-CQDs-ZnPc,* ***C****: A-DAP-CQDs-ZnPc,* ***D****: M-DAP-CQDs-ZnPc,* ***E****: A-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***F****: M-UDAP-CQDs-ZnPc,* ***G****: A-F-CQDs-ZnPc,* ***H****: M-F-CQDs-ZnPc*

Στην Εικόνα 4.30 παρουσιάζονται τα υβριδικά δείγματα μετά την αφαίρεση της περίσσειας ZnPc. Τα δείγματα είναι αρκετά πιο διαυγή και δεν παρουσιάζουν χρωματική αλλαγή. Το γεγονός ότι τα υβριδικά διαλύματα είναι πιο διαυγή μετά την αφαίρεση της ZnPc που δεν συνδέθηκε με τις CQDs, σημαίνει ότι οι CQDs ενισχύουν τη διαλυτότητα της ZnPc, χαρακτηριστικό που επιθυμητό για τη χρήση τους στη φωτοδυναμική θεραπεία. Επιπλέον στην Εικόνα 4.31 απεικονίζονται τα δείγματα εκτίθενται σε υπεριώδη ακτινοβολία στα 365 nm, όπου δεν παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές σε σχέση με το χρώμα του φθορισμού τους, ωστόσο μερικά δείγματα (όπως τα A-F-CQDs-ZnPc και M-F-CQDs-ZnPc) παρουσιάζουν μεγαλύτερη ένταση. Επίσης είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το χρώμα του δείγματα M-CQDs-ZnPc είναι πιο ανοικτό σε σχέση με τα υπόλοιπα, οπότε εκτιμάται ότι η απόδοση

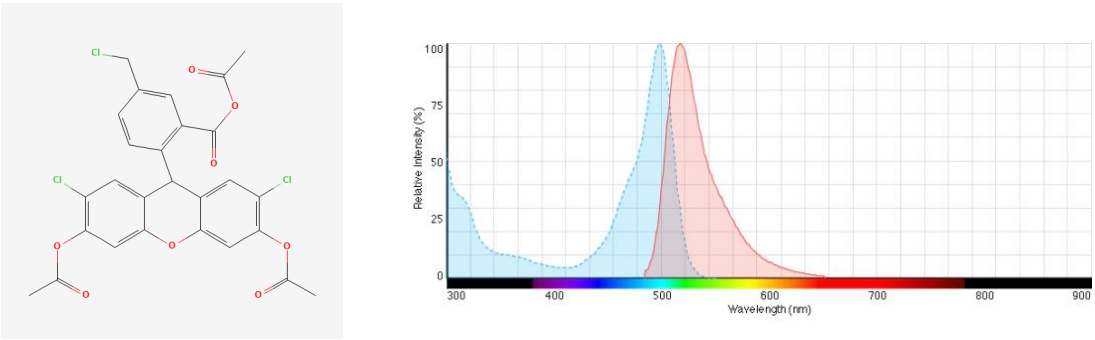
σύνδεσης θα είναι μειωμένη. Τέλος, στο υβριδικό υλικό M-UDAP-CQDs-ZnPc παρατηρήθηκαν επιμολύνσεις και το δείγμα κρίθηκε ακατάλληλο για περαιτέρω μελέτη.

4.6 - Προσδιορισμός απόδοσης σύνδεσης και συγκέντρωσης ZnPc

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης της ZnPc που συνδέθηκε επιτυχώς με τις CQDs πραγματοποιείται έμμεσα, προσδιορίζοντας την περίσσεια ποσότητα που δεν συνδέθηκε. Για να υπολογιστεί η ποσότητα της ZnPc που δεν συνδέθηκε με τις CQDs χρησιμοποιούνται τα διαλύματα έκπλυσης διαιθυλαιθέρα. Σε αυτά τα διαλύματα, αρχικά απομακρύνεται ο διαιθυλαιθέρας στο περιστροφικό εξατμιστήρα ROTAVAPOR-R και στη συνέχεια η ποσότητα της ZnPc διαλύεται σε 5mL ακετόνης. Από αυτό το διάλυμα λαμβάνονται 0.25 mL όπου και διαλύονται σε 3 mL ακετόνης. Από το τελικό διάλυμα που προκύπτει για κάθε δείγμα προσδιορίζεται η μέγιστη τιμής της απορρόφησης στα 678 nm μέσω φασματομετρίας UV/vis.

4.7 – Μελέτη παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ειδών των υβριδικών υλικών CQDs-ZnPc

Τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc που παρήχθησαν αποτελούν φωτοευαισθητοποιητές 3^{ης} γενιάς και για να εξετασθεί η φωτοδυναμική τους δράση μελετήθηκε ποιοτικά η ικανότητα παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ειδών (Reactive Oxygen Species, ROS) των υβριδικών δειγμάτων και της ελεύθερης φθαλοκυανίνης ZnPc. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3, η παραγωγή δραστικών οξυγονούχων ειδών (O_2^-, H_2O_2, OH^- και $^1O_2$) είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική δράση κάθε φωτοευαισθητοποιητή. Στην παρούσα εργασία η ανίχνευση τους πραγματοποιείται μέσω του φθορισμού. Συγκεκριμένα, ως ανιχνευτής φθορισμού χρησιμοποιείται η φλουορεσκεΐνη CM-H_2DCFDA, η οποία απορροφά στα 490 nm και εκπέμπει στα 520 nm. Η φλουορεσκεΐνη είναι παράγωγο του χλωρομεθυλίου της H_2DCFDA και διαθέτει εστερικές ομάδες. Η φλουορεσκεΐνη δεν είναι φθορίζον μόριο, όμως έχει τη δυνατότητα να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες και να υδρολύεται παρουσία ενδοκυτταρικών εστερασών, παράγοντας έτσι φθορίζοντα μόρια. Στην συγκεκριμένη εργασία, αντί για εστεράσες του κυττάρου αξιοποιείται διάλυμα NaOH, ώστε να υδρολυθεί η φλουορεσκεΐνη. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο Βιοϊατρικής Οπτικής και Εφαρμοσμένης Βιοφυσικής της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ.[100], [101]

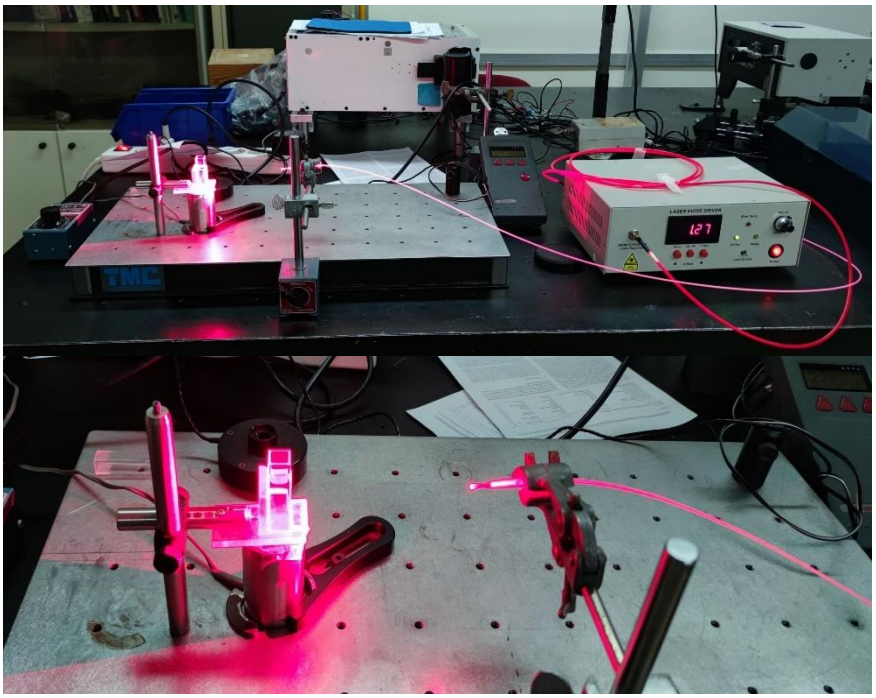


Εικόνα 4.32: *Μόριο φλουορεσκεΐνης CM-H_2DCFDA (αριστερά) και φάσματα Uv/vis και PL φλουορεσκεΐνης CM-H_2DCFDA (δεξιά)* [100], [101]

Για τον προσδιορισμό της παραγωγής ROS των δειγμάτων, αρχικά παρασκευάζεται ένα stock διάλυμα φλουορεσκεΐνης. Συγκεκριμένα 50 μg φλουορεσκεΐνης (Mr = 577.8 g/mol) διαλύονται σε 1 mL DMSO, και έτσι προκύπτει διάλυμα συγκέντρωσης φλουορεσκεΐνης $C = 87 \cdot 10^{-6}$ M. Από το stock διάλυμα λαμβάνονται 15 μL και αραιώνονται σε 40 μL αιθανόλης, όπου στη συνέχεια προστίθενται 5 μL NaOH 4N. Αυτό το διάλυμα αποτελεί το διάλυμα υδρόλυσης, όπου και αφήνεται σε σκοτεινό μέρος για 30 λεπτά, έτσι ώστε να διασφαλιστεί η υδρόλυση της φλουορεσκεΐνης από τη βάση NaOH.

Για κάθε υβριδικό δείγμα επιλέχθηκε ότι η συγκέντρωση της ZnPc θα είναι 10^{-6} M (και για το δείγμα ελεύθερης φθαλοκυανίνης). Ο τελικός όγκος για τα διαλύματα ακτινοβόλησης είναι 3 mL, οπότε γνωρίζοντας την αρχική και τελική συγκέντρωση κάθε δείγματος, υπολογίστηκε ο απαιτούμενος όγκος κάθε δείγματος. Τελικά, κάθε διάλυμα ακτινοβόλησης αποτελείται από τον απαιτούμενο όγκο του δείγματος, 35 μL του διαλύματος υδρόλυσης και συμπληρωματική ποσότητα ρυθμιστικού διαλύματος PBS (phosphate buffered saline) έτσι ώστε να έχουν τελικό όγκο ίσο με 3 mL. Το ρυθμιστικό διάλυμα που προστίθεται έχει ως σκοπό την αδρανοποίηση των ριζών OH^- που περιέχονται στο διάλυμα υδρόλυσης, έτσι ώστε ο εστέρας να αντιδράσει μόνο με τις παραγόμενες ελεύθερες ρίζες.

Η διάταξη που χρησιμοποιείται για την παραγωγή των ελευθέρων ριζών αποτελείται από ένα διοδικό laser GCSLS-10-1500m μήκους κύματος 660 nm, μία υποδοχή για τις κυψελίδες και από μία οπτική ίνα. Η οπτική ίνα περιέχεται στο άκρο της από ένα διάχυτή κυκλικής συμμετρίας και αποσκοπεί στην καθοδήγηση της δέσμης του laser. Η ένταση της ακτινοβολίας είναι $13 mW/cm^2$.



Εικόνα 4.33: *Διάταξη παραγωγή δραστικών οξυγονούχων ειδών με διοδικό laser GCSLS-10-1500m μήκους κύματος 660 nm*

Σε κάθε δείγμα πραγματοποιούνται συνολικά 15 μετρήσεις της έντασης φθορισμού του σε διάστημα 30 λεπτών. Τα φάσματα φθορισμού λαμβάνονται με μήκος κύματος διέγερσης 490 nm και εύρος τιμών μήκους κύματος εκπομπής 510-650 nm, επειδή τα εξεταζόμενα μόρια δεν απορροφούν στη συγκεκριμένη περιοχή του φάσματος. Αρχικά, η πρώτη μέτρηση ελήφθη πριν αρχίσει η ακτινοβόληση των δειγμάτων, όπου στη συνέχεια για τα πρώτα 10 λεπτά στα δείγματα οι μετρήσεις πραγματοποιούνται κάθε 1 λεπτό, ενώ για τα υπόλοιπα 20 λεπτά πραγματοποιούνται κάθε 5 λεπτά.

4.8 - Μέθοδοι χαρακτηρισμού

Ο χαρακτηρισμός των CQDs πραγματοποιείται με τρεις διαφορετικές μεθόδους, τη φασματομετρία υπεριώδους/ορατού (UV/VIS spectroscopy), τη φασματομετρία φωταύγειας (Photoluminescence spectroscopy, PL) και τη φασματομετρία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform InfraRed spectroscopy, FTIR). Ο χαρακτηρισμός αποσκοπεί στην επιβεβαίωση της σύνθεσης των CQDs και της επιτυχής νόθευση με τα ετεροάτομα στοιχεία (N, P), καθώς και στον προσδιορισμός των οπτικών ιδιοτήτων τους. Επιπλέον, πραγματοποιείται χαρακτηρισμός στη φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου ZnPc και στα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc που συντέθηκαν. Στα υβριδικά υλικά ο χαρακτηρισμός έγινε μόνο με τις μεθόδου UV/vis και PL.

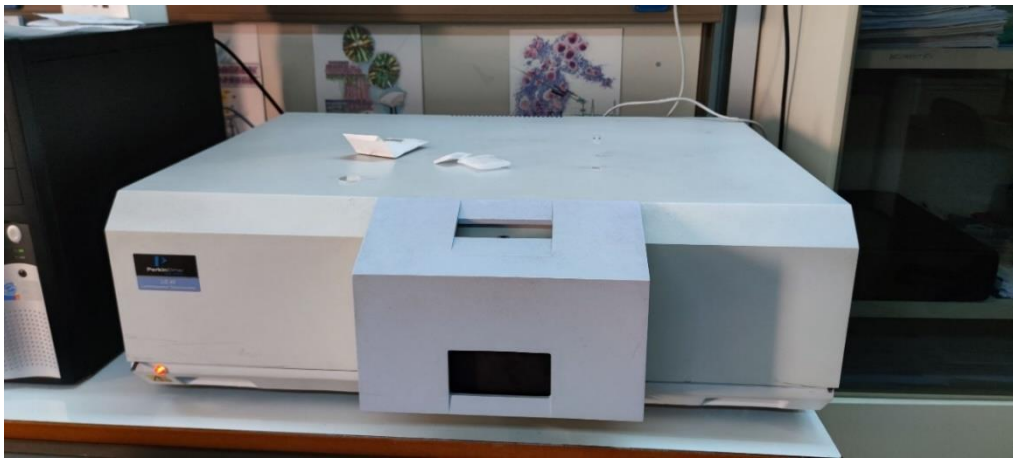
4.8.1 - Φασματομετρία υπεριώδους/ορατού (UV/VIS spectroscopy)

Η φασματομετρία υπεριώδους/ορατού βασίζεται στην ιδιότητα των μορίων να απορροφούν ενέργεια όταν εκτίθενται σε ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος, όπου με αυτόν τον τρόπο διεγείρονται. Κατά την πραγματοποίηση αυτής της μεθόδου, το δείγμα εκτίθεται σε ένα εύρος μηκών κύματος στη περιοχή του υπεριώδους-ορατού (150-800 nm). Η ακτινοβολία προέρχεται από μία λάμπα όπου η δέσμη φωτός της περνάει από μονοχρωμάτορα και ανιχνεύεται η ένταση της αφού διαπεράσει το δείγμα. Η μειωμένη ένταση αντιστοιχεί στην απορρόφηση από το δείγμα. Αυτή η μέθοδος φασματομετρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ποσοτικές ή ποιοτικές αναλύσεις. Στην παρούσα εργασία η φασματομετρία υπεριώδους/ορατού χρησιμοποιείται έτσι ώστε να προσδιοριστούν οι οπτικές ιδιότητες των CQDs που συντέθηκαν (συγκεκριμένα προσδιορίζεται το μήκος κύματος που απορροφούν ακτινοβολία). Επιπλέον η παρατήρηση κορυφών απορρόφησης κατά αυτήν τη φασματομετρία επιβεβαιώνει και την επιτυχή σύνθεση των CQDs. Στα υβριδικά υλικά η φασματομετρία UV/vis χρησιμοποιείται έτσι ώστε να προσδιοριστεί η απόδοση σύνδεσης των CQDs με τη ZnPc, καθώς και το μέγιστο μήκος κύματος απορρόφησης τους. Η φασματομετρία UV/vis πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ.[102]

Εικόνα 4.34: *Φασματόμετρο UV/vis CARY 1E της varian*

4.8.2 - Φασματομετρία φωταύγειας (Photoluminescence spectroscopy, PL)

Η φωταύγεια στα μόρια είναι η εκπομπή φωτός μετά την απορρόφηση φωτονίου, που μπορεί να προέρχεται από εξωτερική πηγή. Κατά την απορρόφηση το μόριο διεγείρεται σε κατάσταση υψηλότερης ενέργειας, όπου κατά την αποδιέγερσή του μπορεί να παρατηρηθεί εκπομπή ακτινοβολίας (φθορισμός ή φωσφορισμός). Στη φασματομετρία φωταύγειας το δείγμα ακτινοβολείται, όπου μέσω του ανιχνευτή μπορεί να προσδιοριστεί το μήκος κύματος και η ένταση της ακτινοβολίας που εκπέμπεται από το δείγμα. Η φασματομετρία φωταύγειας και η φασματομετρία υπεριώδους/ορατού συνήθως χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά η μία με την άλλη, καθώς μέσω του φάσματος απορρόφησης μπορεί να προσδιοριστεί το μήκος κύματος που χρησιμοποιείται κατά τη φασματομετρία φωταύγειας. Τα αποτελέσματα του φάσματος εκπομπής που προέρχονται από τη φασματομετρία φωταύγειας δίνουν πληροφορίες σχετικά με τις χημικές, φυσικές ή ηλεκτρικές ιδιότητες του δείγματος, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τη δομή και σύσταση του. Στην παρούσα εργασία η φασματομετρία φωταύγειας χρησιμοποιείται έτσι ώστε να προσδιοριστεί το μήκος κύματος που παρουσιάζεται η μέγιστη εκπομπή ακτινοβολίας από τις CQDs και τα υβριδικά υλικά που συντέθηκαν. Η φασματομετρία φωταύγειας πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Βιοϊατρικής Οπτικής και Εφαρμοσμένης Βιοφυσικής της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ. [103]–[105]



Εικόνα 4.35: *Φασματοφωτόμετρο LS 45 Luminescence Spectrometer της Perkin-Elmer*

4.8.3 - Φασματομετρία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform Infrared spectroscopy, FTIR)

Κατά τη φασματομετρία υπέρυθρου το φάσμα του δείγματος που προκύπτει παρουσιάζει κορυφές που αντιστοιχούν στις συχνότητες των δονήσεων ανάμεσα στους δεσμούς των ατόμων. Λόγω του ότι κάθε υλικό αποτελείται από διαφορετικό συνδυασμό ατόμων, το φάσμα της υπέρυθρης ακτινοβολίας κάθε υλικού είναι μοναδικό. Η φασματομετρία υπέρυθρου μπορεί να δώσει αποτελέσματα τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά σχετικά με το δείγμα. Η φασματομετρία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier έχει τη δυνατότητα να μετράει ολόκληρο το φάσμα υπέρυθρου με μία σάρωση, γεγονός που μειώνει σημαντικά το χρόνο που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί η φασματοσκοπία σε σχέση με την απλή φασματοσκοπία υπέρυθρου. Στην παρούσα εργασία τα δείγματα που χρησιμοποιούνται κατά τη φασματομετρία είναι σε μορφή παστίλιας (η οποία αποτελείται από βρωμιούχο κάλλιο KBr, λόγω του ότι δεν απορροφά στους κυματαριθμούς που χρησιμοποιούνται 400-4000 cm^{-1}). Στην παστίλια τοποθετείται μικρή ποσότητα του δείγματος των CQDs και τοποθετείται για ξήρανση σε θερμοκρασία 60°C. Σκοπός της φασματομετρίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier είναι η επιβεβαίωση της επιτυχής σύνθεσης των CQDs, της επιτυχής νόθευσης με τα στοιχεία του αζώτου και φωσφόρου, καθώς και ο προσδιορισμός των λειτουργικών ομάδων που δημιουργήθηκαν. Η φασματομετρία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourrier FTIR πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του ΕΜΠ. [106], [107]

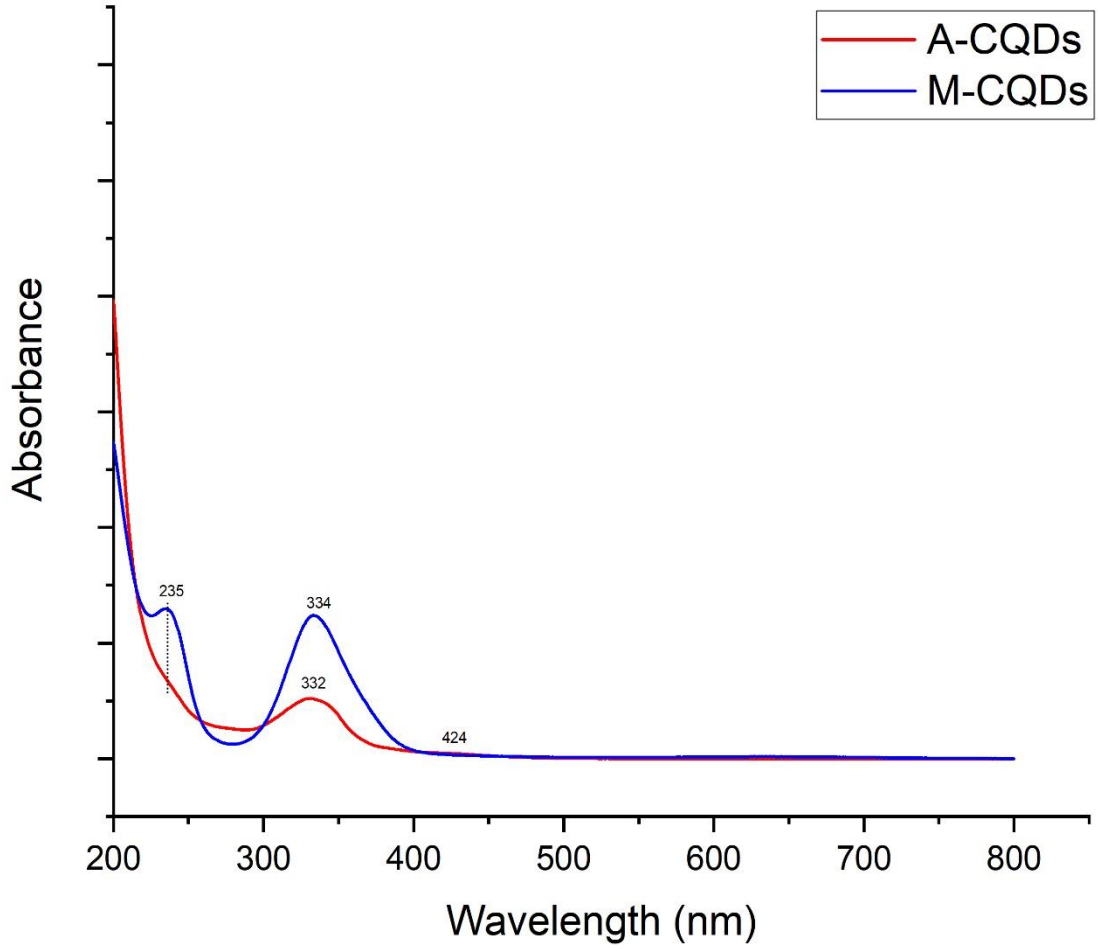
Εικόνα 4.36: *Φασματόμετρο FT/IR 4200 της Jasco (αριστερά) και πρέσα παρασκευής παστιλιών KBr (δεξιά)*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 - Αποτελέσματα φασματομετρίας UV/vis για τις CQDs

Σε όλα τα δείγματα που παρήχθησαν πραγματοποιήθηκε φασματομετρία UV/vis με σκοπό το προσδιορισμό των μηκών κύματος όπου απορροφούν ακτινοβολία στην περιοχή του φάσματος 200-800 nm.

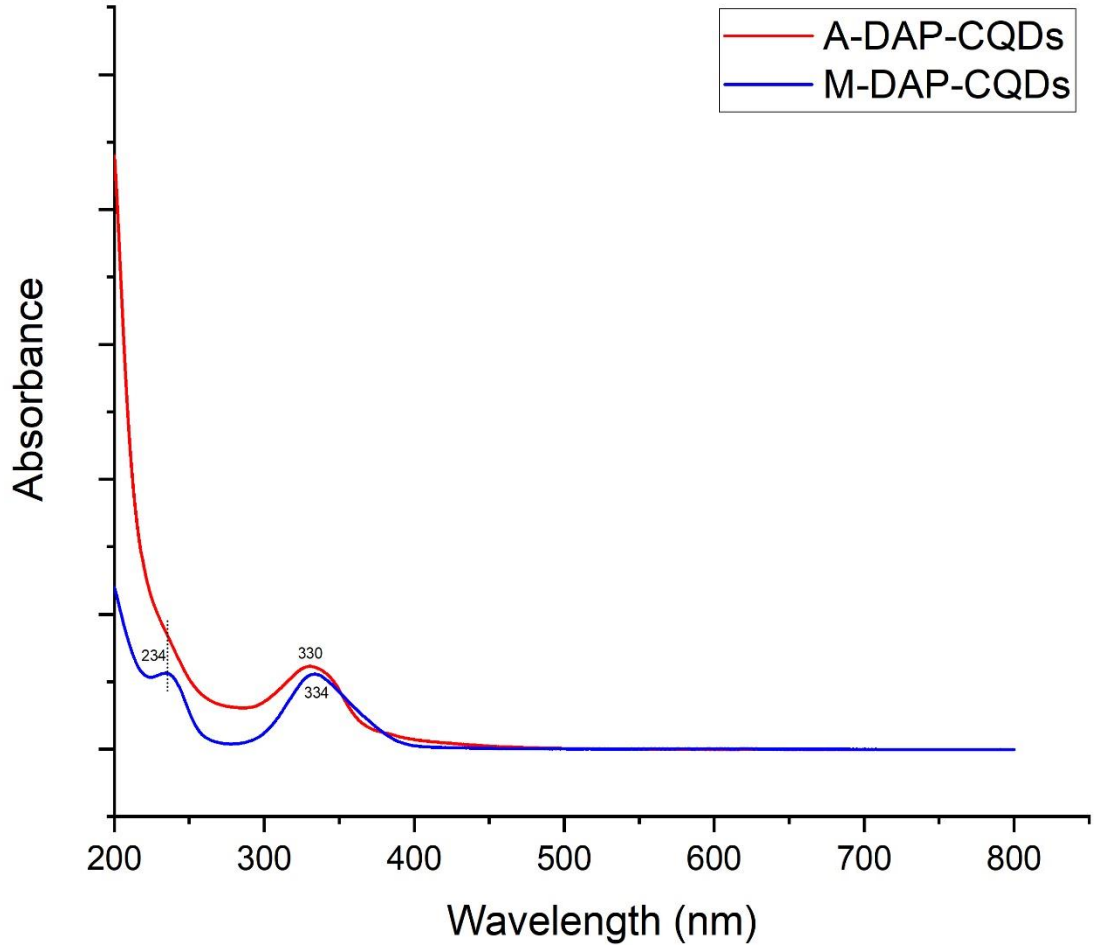
5.1.1 - UV/vis φάσματα για την πρώτη σύνθεση



Σχήμα 5.1: *Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-CQDs και M-CQDs*

Στο Σχήμα 5.1 παρατηρείται ότι το δείγμα M-CQDs παρουσιάζει κορυφή απορρόφησης στα 235 nm, ενώ το δείγμα A-CQDs παρουσιάζει ένα μικρό ώμο απορρόφησης στην ίδια περιοχή. Η απορρόφηση των δειγμάτων σε αυτή την περιοχή του φάσματος οφείλεται σε π-π* ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις σε sp^2 αρωματικά τροχιακά στον πυρήνα των CQDs, όπου αποδίδεται στην απορρόφηση από C=C δεσμούς. Επιπλέον και τα δύο δείγματα παρουσιάζουν κορυφές απορρόφηση στην ίδια περιοχή στα 332 nm (A-CQDs) και 334 nm (M-CQDs), όπου σε αυτή την περίπτωση η απορρόφηση οφείλεται n-π* ηλετρονιακές μεταπτώσεις από δεσμούς C=O και C=N, καθώς και σε άλλες λειτουργικές ομάδες που πιθανώς να επικρατούν τοπικά λόγω των ετεροάτομων του N και P (όπως δεσμοί P-C). Τέλος, το δείγμα A-CQDs παρουσιάζει μία μικρή κορυφή απορρόφησης στα 424 nm η οποία πιθανόν οφείλεται σε διάφορες επιφανειακές καταστάσεις των CQDs. [92], [108]–[110]

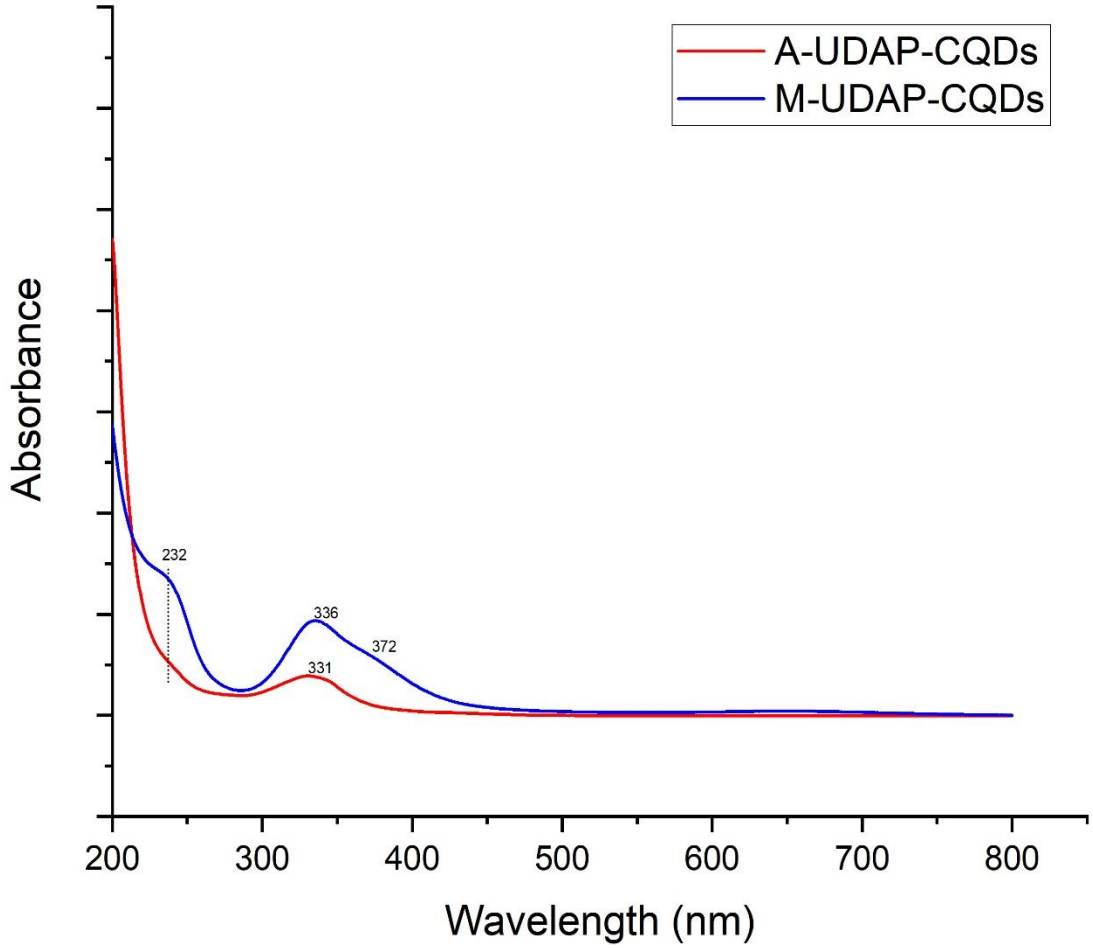
5.1.2 - UV/vis φάσματα για τη δεύτερη σύνθεση



Σχήμα 5.2: *Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-DAP-CQDs και M-DAP-CQDs*

Στο Σχήμα 5.2 παρατηρείται ότι το δείγμα M-DAP-CQDs παρουσιάζει κορυφή απορρόφησης στα 234 nm, ενώ στο δείγμα A-DAP-CQDs παρατηρείται ένας μικρός ώμος απορρόφησης σε αυτήν την περιοχή του φάσματος. Η απορρόφηση των δειγμάτων σε αυτή την περιοχή του φάσματος οφείλεται σε π-π* ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις σε sp^2 αρωματικά τροχιακά στον πυρήνα των CQDs, όπου αποδίδεται στην απορρόφηση από C=C δεσμούς. Επιπλέον και τα δύο δείγματα παρουσιάζουν κορυφές απορρόφηση στην ίδια περιοχή στα 330 nm (A-DAP-CQDs) και 334 nm (M-DAP-CQDs) όπου σε αυτή την περίπτωση η απορρόφηση οφείλεται n-π* ηλετρονιακές μεταπτώσεις από δεσμούς C=O και C=N, καθώς και σε άλλες λειτουργικές ομάδες που πιθανώς να επικρατούν τοπικά λόγω των ετεροάτομων του N και P (όπως δεσμοί P-C). [94], [95], [108], [111]

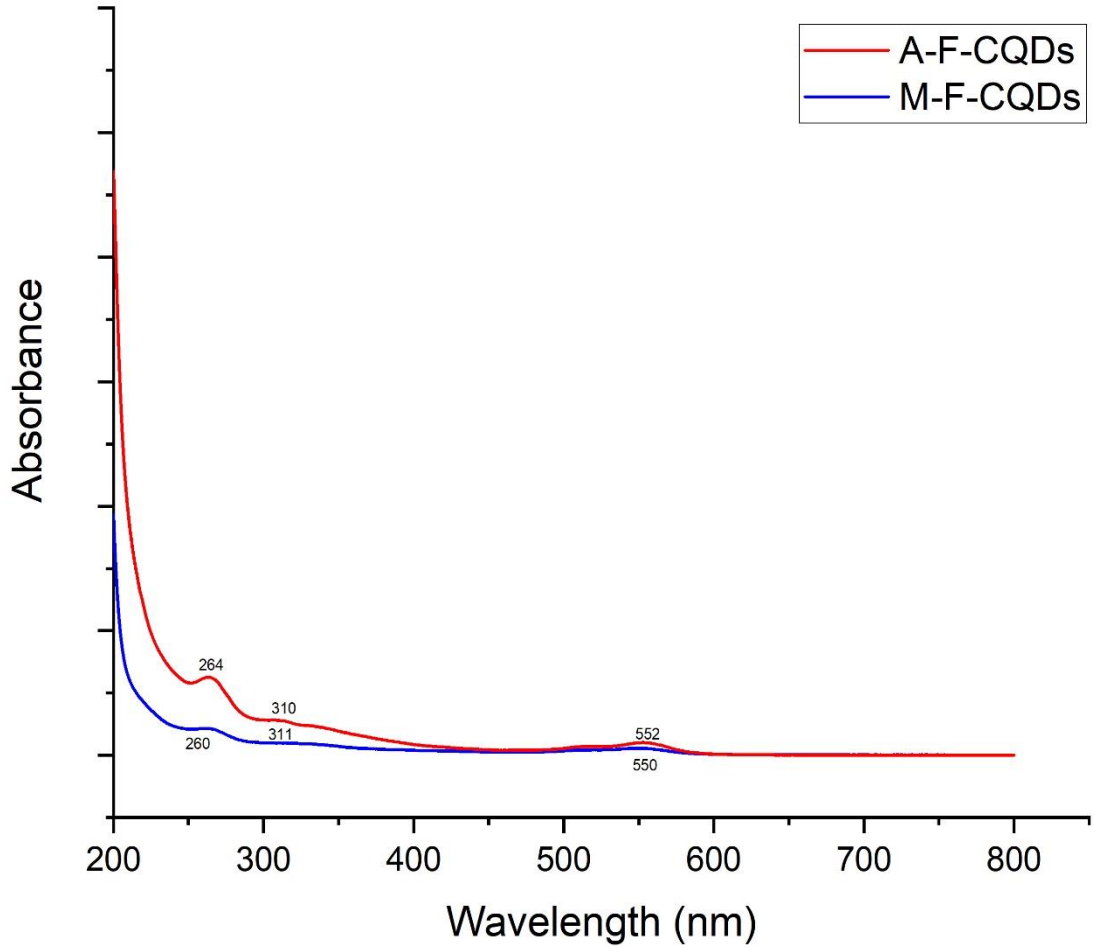
5.1.3 - UV/vis φάσματα για την τρίτη σύνθεση



Σχήμα 5.3: *Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-UDAP-CQDs και M-UDAP-CQDs*

Στο Σχήμα 5.3 παρατηρείται ότι το δείγμα M-UDAP-CQDs παρουσιάζει κορυφή απορρόφησης στα 232 nm, ενώ το δείγμα A-UDAP-CQDs παρουσιάζει ένα μικρό ώμο απορρόφησης στο ίδιο μήκος κύματος. Η απορρόφηση των δειγμάτων σε αυτή την περιοχή του φάσματος οφείλεται σε π-π* ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις σε sp^2 αρωματικά τροχιακά στον πυρήνα των CQDs, όπου αποδίδεται στην απορρόφηση από C=C δεσμούς. Επιπλέον και τα δύο δείγματα παρουσιάζουν κορυφές απορρόφηση στην ίδια περιοχή στα 331 nm (A-UDAP-CQDs) και 336 nm (A-UDAP-CQDs), όπου σε αυτή την περίπτωση η απορρόφηση οφείλεται n-π* ηλετρονιακές μεταπτώσεις από δεσμούς C=O και C=N, καθώς και σε άλλες λειτουργικές ομάδες που πιθανώς να επικρατούν τοπικά λόγω των ετεροάτομων του N και P (όπως δεσμοί P-C). Τέλος, το δείγμα M-UDAP-CQDs παρουσιάζει έντονη απορρόφηση και στα 372 nm η οποία οφείλεται σε επιφανειακές καταστάσεις ή λειτουργικές ομάδες στην επιφάνεια των CQDs. [94], [95], [108], [111]

5.1.4 - UV/vis φάσματα για την τέταρτη σύνθεση



Σχήμα 5.4: *Φάσματα απορρόφησης UV-vis των δειγμάτων A-F-CQDs και M-F-CQDs*

Στο Σχήμα 5.4 παρατηρείται ότι τα δείγματα A-F-CQDs και M-F-CQDs παρουσιάζουν κορυφές απορρόφησης στα 264 nm, και 260 nm αντίστοιχα. Η απορρόφηση των δειγμάτων σε αυτή την περιοχή του φάσματος οφείλεται σε π-π* ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις σε sp^2 αρωματικά τροχιακά στον πυρήνα των CQDs, όπου αποδίδεται στην απορρόφηση από C=C δεσμούς. Επιπλέον και τα δύο δείγματα παρουσιάζουν κορυφές απορρόφηση στην ίδια περιοχή στα 310 nm, όπου σε αυτή την περίπτωση η απορρόφηση οφείλεται n-π* ηλετρονιακές μεταπτώσεις από δεσμούς C=O και C=N, καθώς και σε άλλες λειτουργικές ομάδες που πιθανώς να επικρατούν τοπικά λόγω των ετεροάτομων του N και P (όπως δεσμοί P-C). Τέλος, τα δείγματα παρουσιάζουν μικρές κορυφές απορρόφησης στα 519 και 550 nm η οποία οφείλεται σε επιφανειακές καταστάσεις και λειτουργικές ομάδες στην επιφάνεια των CQDs.[96], [97], [108]

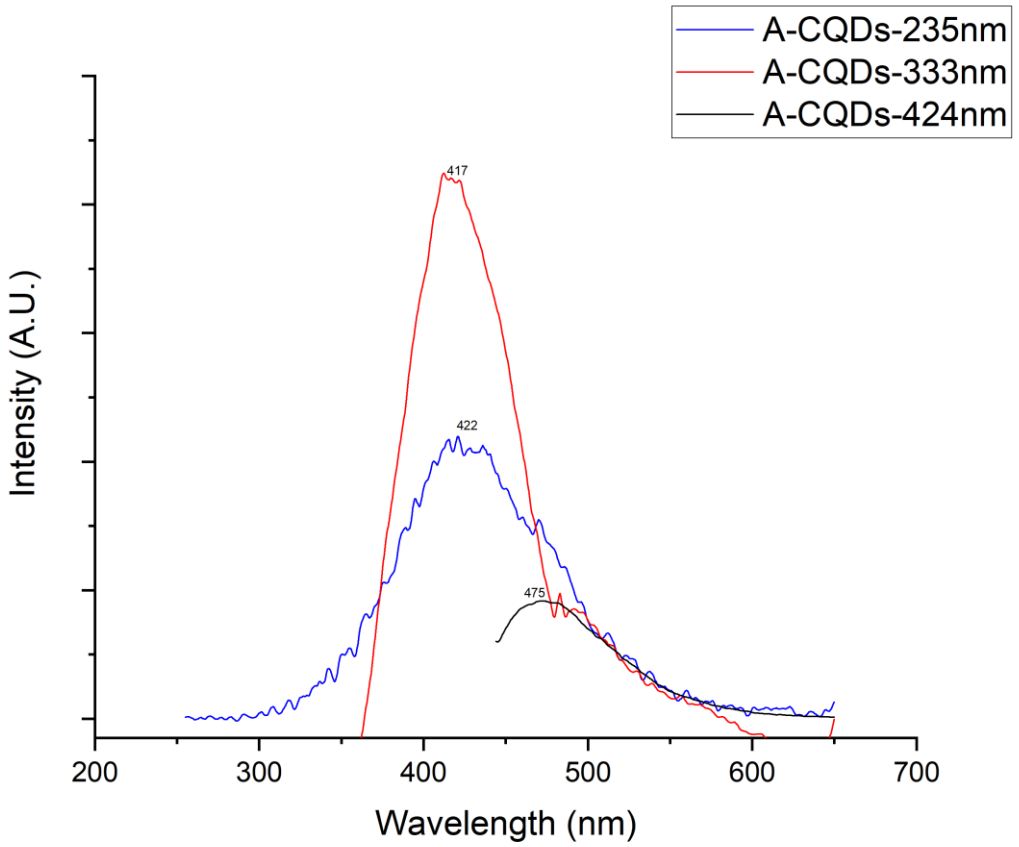
Από τα παραπάνω σχήματα γίνεται φανερό ότι τόσο η μέθοδος σύνθεσης όσο και η σύσταση των CQDs επηρεάζουν τα μήκη κύματος στα οποία έχουν τη δυνατότητα να απορροφούν ακτινοβολία. Συγκεκριμένα είναι αρκετά έντονη η διαφορά των φασμάτων απορρόφησης ανάμεσα στα υδατικά δείγματα που παρήχθησαν (τρεις πρώτες συνθέσεις) και στα δείγματα που παρήχθησαν με διαλυτικό μέσο το φορμαμίδιο, όπου οι κορυφές απορρόφησης είναι εντελώς διαφορετικές. Αντιθέτως, τα υδατικά δείγματα που

παρήχθησαν παρουσιάζουν παρόμοια φάσματα απορρόφησης μεταξύ τους (συγκεκριμένα κορυφές απορρόφησης στα 230 και 330 nm), ανεξαρτήτως από τη σύσταση τους. Ανάμεσα στα υδατικά δείγματα, η διαφορά στα φάσματα απορρόφησης είναι πιο έντονη ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης τους, καθώς τα δείγματα που παρήχθησαν με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία παρουσιάζουν μία αρκετά μεγαλύτερης έντασης κορυφή απορρόφησης στα 230 nm σε σχέση με τα δείγματα που παρήχθησαν από την υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση. Τέλος, σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι η κορυφή στα 372 nm του δείγματος M-UDAP-CQDs πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι τα δείγματα της τρίτης σύνθεσης είναι πιο πλούσια σε άζωτο (καθώς χρησιμοποιήθηκαν δύο πηγές αζώτου η ουρία και το φωσφορικό διαμμώνιο), τουλάχιστον σε σχέση με τα υπόλοιπα υδατικά δείγματα.

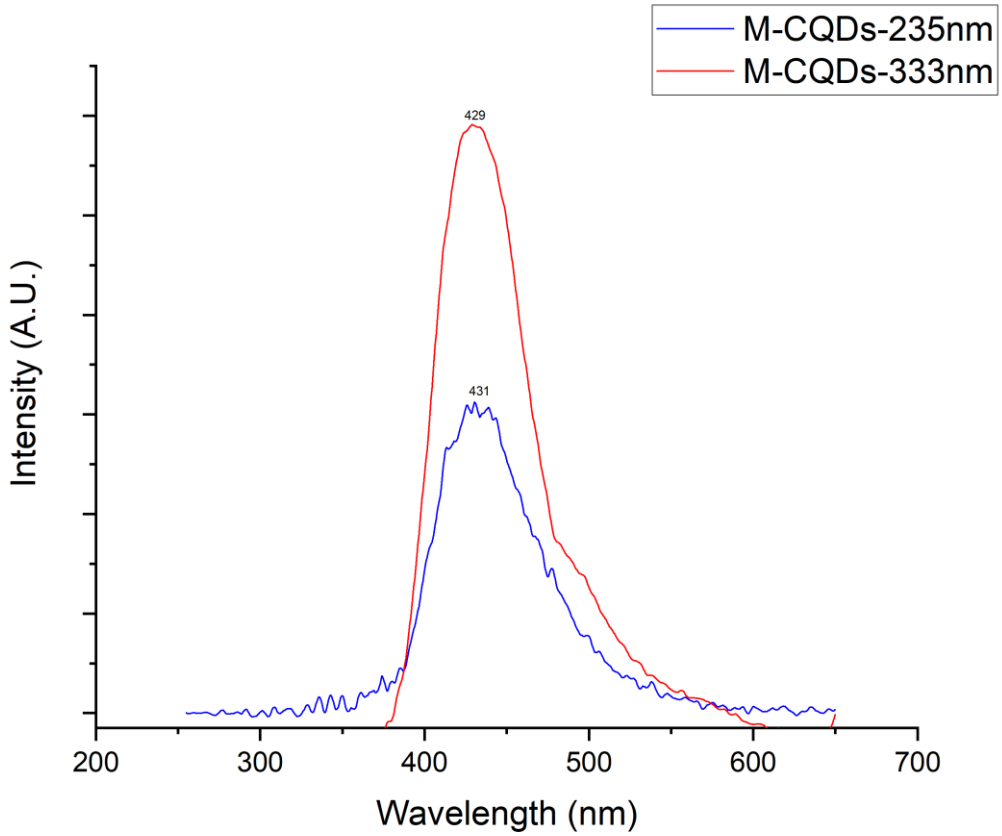
5.2 - Αποτελέσματα φασματομετρίας φωταύγειας για τις CQDs

Για κάθε δείγμα πραγματοποιήθηκε φασματομετρία φωταύγειας (PL) έτσι ώστε να προσδιοριστούν τα μήκη κύματος και η ένταση του φθορισμού τους. Η διέγερση των δειγμάτων έγινε στα μήκη κύματος όπου παρουσιάζουν απορρόφηση (με βάση τα διαγράμματα UV/vis). Πριν πραγματοποιηθεί η φασματοσκοπία τα δείγματα αραιώθηκαν έτσι ώστε η ένταση του φθορισμού τους να μην ξεπερνά τα όρια μετρήσεως του οργάνου.

5.2.1 - Φάσματα PL για την πρώτη σύνθεση



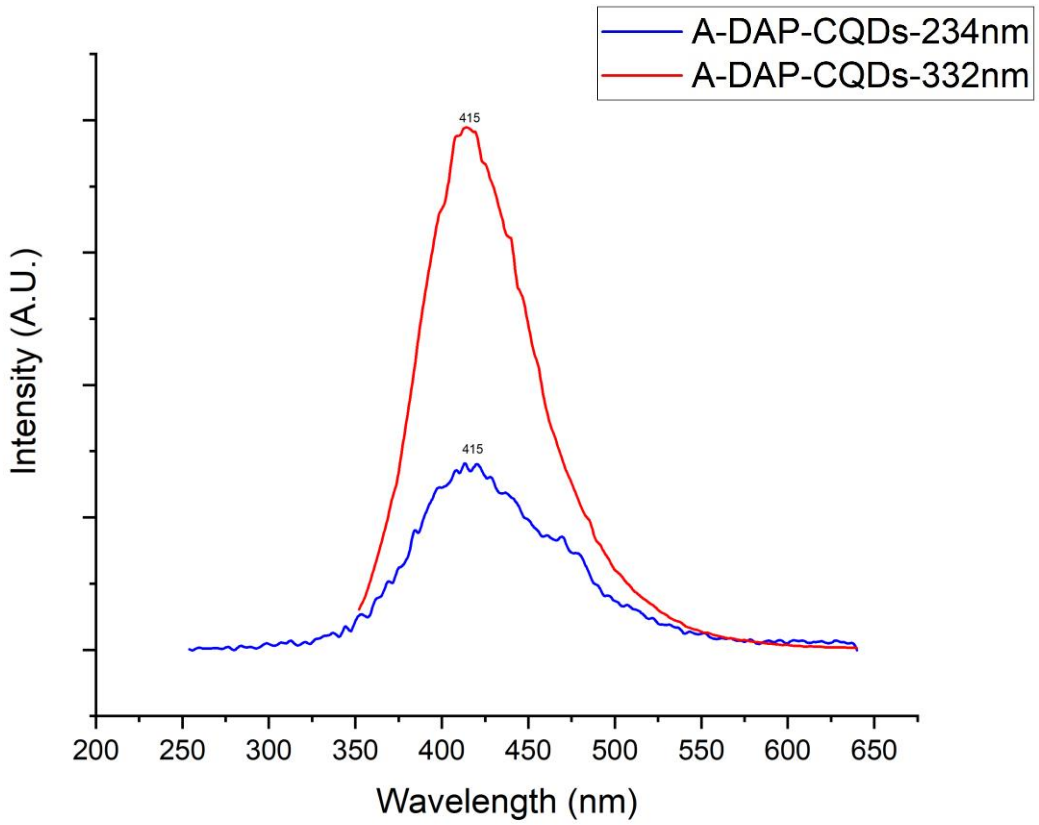
Σχήμα 5.5: *Φάσμα PL δείγματος A-CQDs*



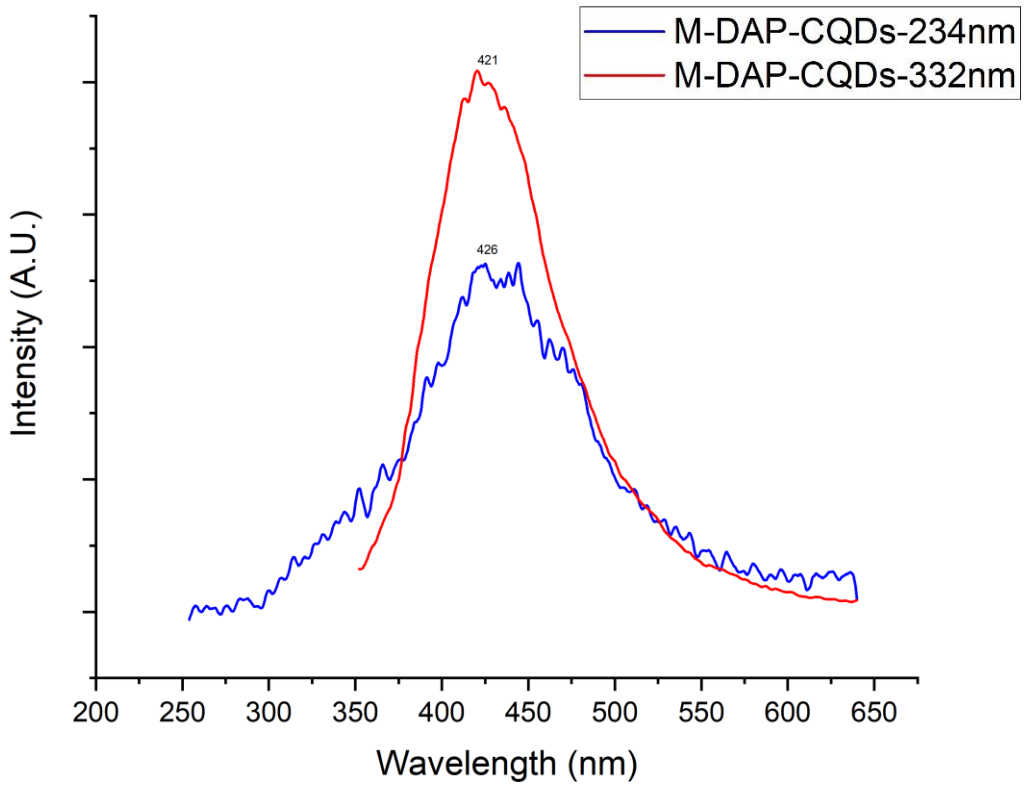
Σχήμα 5.6: *Φάφμα PL δείγματος M-CQDs*

Στα παραπάνω δείγματα πραγματοποιήθηκε η φασματομετρία φωτοφωταύγειας με διέγερση στα μήκη κύματος 235, 333, 424 nm. Στο δείγμα A-CQDs παρατηρείται έντονος φθορισμός όταν διεγείρεται με ακτινοβολία μήκους κύματος 333 nm όπου και εκπέμπει στα 417 nm, ενώ όταν διεγείρεται με ακτινοβολία μήκους κύματος 235 nm παρατηρείται φθορισμός χαμηλότερης έντασης με μήκος κύματος εκπομπής στα 422 nm. Κατά την ακτινοβόληση του δείγματος στα 424 nm παρατηρείται σημαντική μετατόπιση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας προς την ερυθρή περιοχή, και συγκεκριμένα στα 475 nm, με αρκετά χαμηλότερη ένταση. Αντιθέτως, στο δείγμα M-CQDs η ακτινοβολία που εκπέμπεται κατά τη διέγερση στα 333 nm έχει μήκος κύματος 429 nm, και κατά τη διέγερση στα 235 nm παρουσιάζει εκπομπή χαμηλότερης έντασης στα 431 nm, ενώ δεν παρατηρείται φθορισμός κατά την έκθεση του στα 424 nm. [94], [95], [111]

5.2.2 - Φάσματα PL για τη δεύτερη σύνθεση



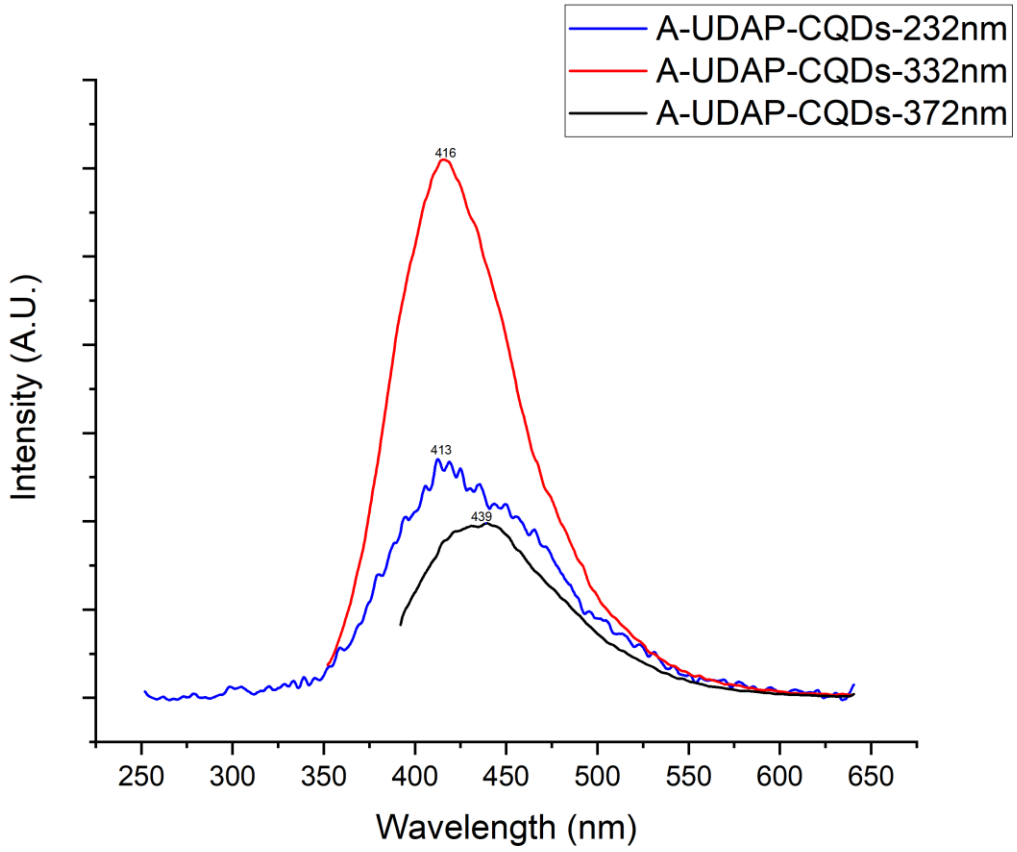
Σχήμα 5.7: *Φάσμα PL δείγματος A-DAP-CQDs*



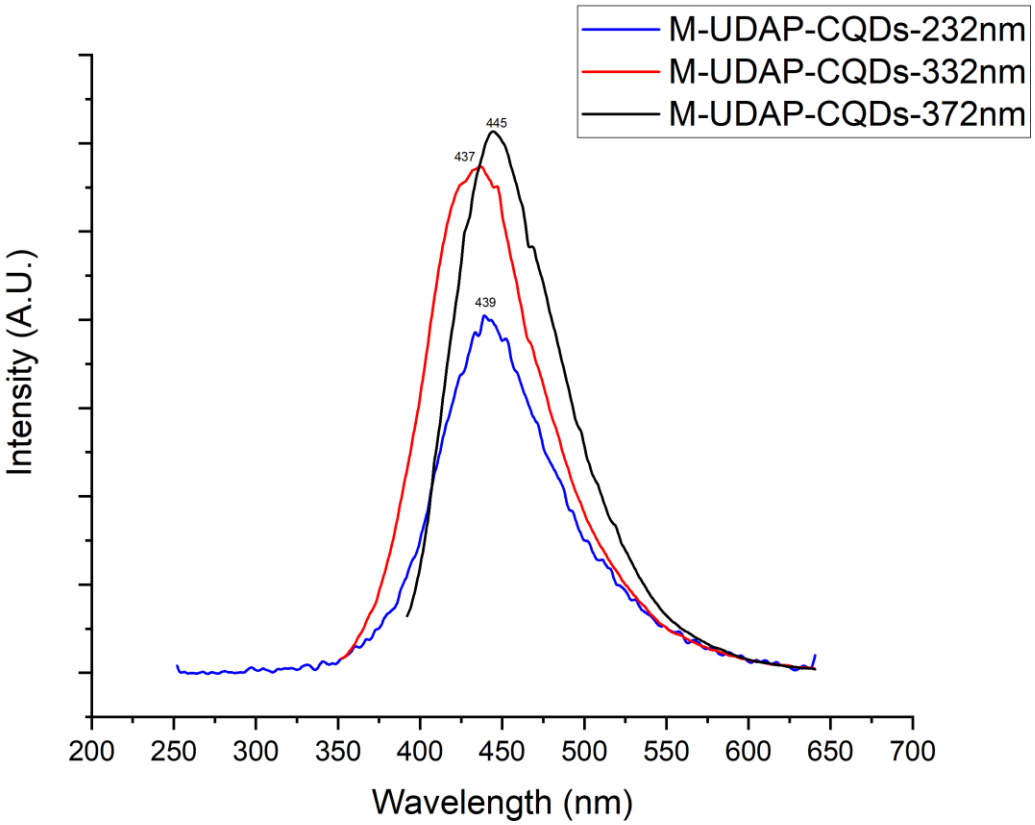
Σχήμα 5.8: *Φάσμα PL δείγματος M-DAP-CQDs*

Στα παραπάνω δείγματα πραγματοποιήθηκε η φασματομετρία φωταύγειας με διέγερση στα μήκη κύματος 234 και 332 nm. Στο δείγμα A-DAP-CQDs παρατηρείται εκπεμπόμενη ακτινοβολία στα 415 nm, με μεγαλύτερη ένταση στα 332 nm και αρκετά χαμηλότερη ένταση κατά τη διέγερση στα 234 nm. Η εκπεμπόμενη ακτινοβολία στο δείγμα M-DAP-CQDs είναι ελαφρώς μετατοπισμένη προς την ερυθρά περιοχή του φάσματος, και συγκεκριμένα κατά τη διέγερση στα 332 nm η εκπεμπόμενη ακτινοβολία είναι στα 421 nm, ενώ κατά τη διέγερση στα 234 nm η εκπεμπόμενη ακτινοβολία είναι στα 426 nm με χαμηλότερη ένταση. [94], [95], [111]

5.2.3 - Φάσματα PL για την τρίτη σύνθεση



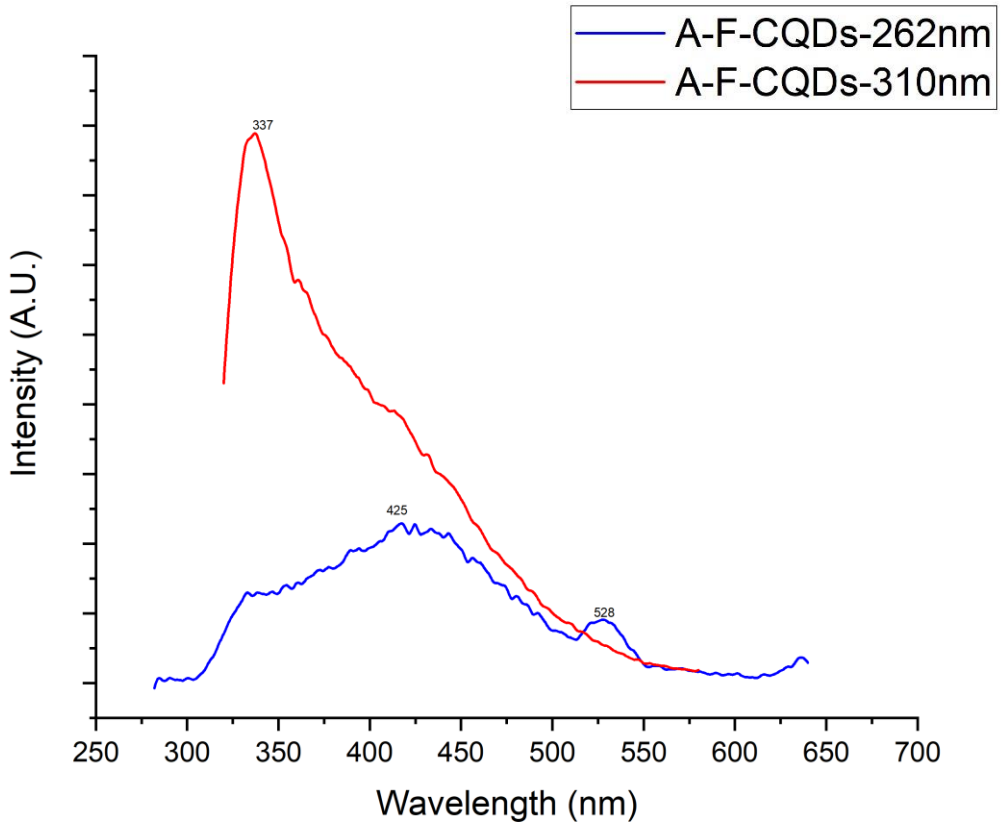
Σχήμα 5.9: *Φάσμα PL δείγματος A-UDAP-CQDs*



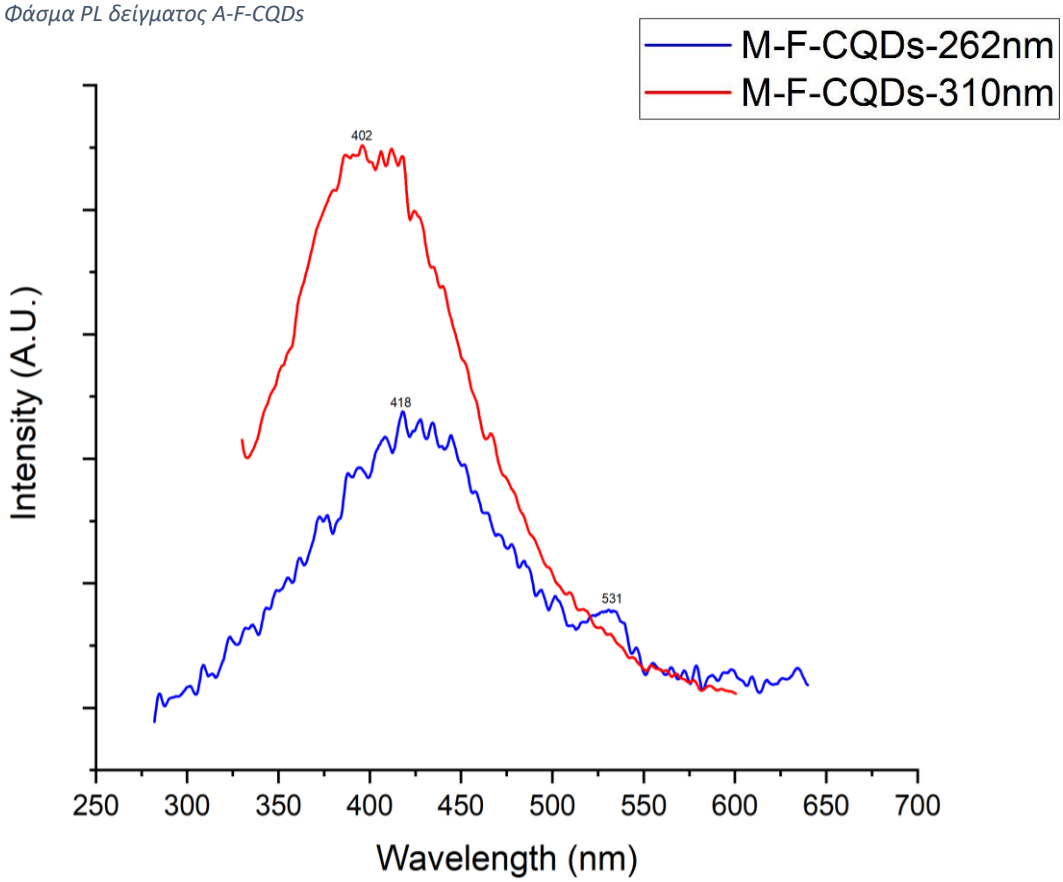
Σχήμα 5.10: *Φάσμα PL δείγματος M-UDAP-CQDs*

Στα παραπάνω δείγματα πραγματοποιήθηκε η φασματομετρία φωταύγειας με διέγερση στα μήκη κύματος 232, 332 και 372 nm. Στο δείγμα A-UDAP-CQDs παρατηρείται έντονος φθορισμός κατά τη διέγερση στα 332 nm με την εκπεμπόμενη ακτινοβολία στα 416 nm, ενώ η ένταση του φθορισμού κατά τη διέγερση στα 232 nm είναι αρκετά χαμηλότερη με εκπεμπόμενη ακτινοβολία στο ίδιο περίπου μήκος κύματος, στα 413 nm. Αντιθέτως κατά τη διέγερση στα 372 nm παρατηρείται σημαντική μετατόπιση στην εκπεμπόμενη ακτινοβολία, στα 439 nm. Το φάσμα φωτοφωταύγειας του δείγματος M-UDAP-CQDs παρουσιάζει αρκετές διαφορές σε σχέση με το A-UDAP-CQDs. Συγκεκριμένα παρουσιάζει μετατόπιση του φάσματος εκπομπής προς την ερυθρή περιοχή, με μέγιστη εκπεμπόμενη ακτινοβολία στα 445 nm κατά τη διέγερση στα 372 nm. Η ένταση φθορισμού κατά τη διέγερση στα 332 nm είναι ελαφρώς χαμηλότερη, με την εκπεμπόμενη ακτινοβολία στα 437 nm, ενώ κατά τη διέγερση στα 232 nm παρουσιάζει το ίδιο μήκος κύματος εκπομπής, αλλά με χαμηλότερη ένταση, συγκεκριμένα στα 439 nm. [94], [95], [111]

5.2.4 - Φάσματα PL για την τέταρτη σύνθεση



Σχήμα 5.11: *Φάσμα PL δείγματος A-F-CQDs*



Σχήμα 5.12: *Φάσμα PL δείγματος M-F-CQDs*

Στα παραπάνω δείγματα πραγματοποιήθηκε η φασματομετρία φωτοφωταύγειας με διέγερση στα μήκη κύματος 262, 310, 519 και 551 nm. Στο δείγμα A-F-CQDs παρατηρείται έντονος φθορισμός κατά τη διέγερση στα 310 nm με την εκπεμπόμενη ακτινοβολία στα 340 nm και φθορισμός χαμηλότερης έντασης κατά τη διέγερση στα 262 nm, όπου και παρατηρείται μία ευρεία κορυφή με την εκπεμπόμενη ακτινοβολία στα 425 nm, καθώς και μία κορυφή χαμηλότερης έντασης στα 540 nm. Στο δείγμα M-F-CQDs παρατηρείται ότι κατά τη διέγερση στα 310 nm η εκπεμπόμενη ακτινοβολία μετατοπίζεται σημαντικά προς την ερυθρή περιοχή του φάσματος, στα 402 nm. Κατά τη διέγερση στα 262 nm, το φάσμα φθορισμού είναι παρόμοιο με αυτό του A-F-CQDs, με τη εκπεμπόμενη ακτινοβολία να παρουσιάζει δύο κορυφές στα 418 και 540 nm. Επίσης είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε κανένα από τα δύο δείγματα δεν παρατηρήθηκε εκπομπή φθορισμού κατά τη διέγερση τους στα 519 και 551 nm. [96], [97]

Από τα παραπάνω διαγράμματα παρατηρείται ότι τα υδατικά δείγματα (1-3 συνθέσεις) παρουσιάζουν έντονες διαφορές σε σχέση με τα μη υδατικά δείγματα, σε ό,τι αφορά την εκπομπή φθορισμού, γεγονός που ήταν αναμενόμενο λόγω των διαφορών που παρουσίασαν και στα φάσματα απορρόφησής. Επιπλέον, στα υδατικά δείγματα παρατηρούνται εντονότερες διαφορές ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης παρά με το συνδυασμό των πρόδρομων ενώσεων. Συγκεκριμένα, τα δείγματα που παρήχθησαν με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική σύνθεση υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία παρουσιάζουν εκπεμπόμενα μήκη κύματος μεγαλύτερης τιμής (μετατοπισμένης προς την ερυθρή περιοχή του φάσματος) και μεγαλύτερης έντασης στην περιοχή των 230 nm. Οι διαφορές ανάμεσα στα φάσματα PL των δειγμάτων οφείλονται σε κβαντικά φαινόμενα και σε διαφορές στη δομή των CQDs, συγκεκριμένα στο μέγεθός τους και στις λειτουργικές ομάδες της επιφάνειας τους. Στη συνέχεια παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας φωταύγειας για όλα τα δείγματα στον Πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1: *Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωταύγειας για όλα τα δείγματα.*

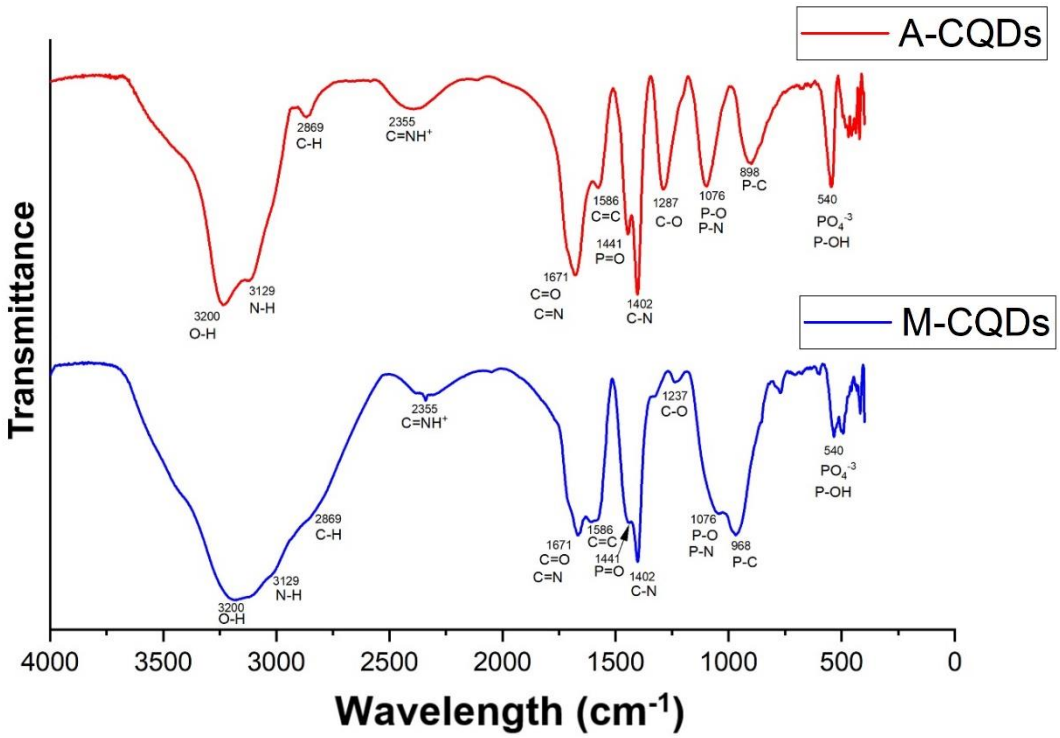
ΔΕΙΓΜΑ	Μ.Κ. ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ (nm)	Μ.Κ. ΕΚΠΟΜΠΗ (nm)
A-CQDs	235	422
	333	417
	424	475
M-CQDs	235	431
	333	429
A-DAP-CQDs	234	415
	332	415
M-DAP-CQDs	234	426
	332	421
A-UDAP-CQDs	232	413
	332	416
	372	439

M-UDAP-CQDs	232	439
	332	437
	372	445
A-F-CQDs	262	425
		540
	310	340
M-F-CQDs	262	418
		540
	310	402

5.3 – Αποτελέσματα φασματομετρίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier FTIR για τις CQDs

Η φασματομετρία FTIR πραγματοποιείται έτσι ώστε να προσδιοριστεί η δομή και οι λειτουργικές ομάδες των CQDs που συντέθηκαν. Αυτό επιτυγχάνεται παρατηρώντας τους δεσμούς που έχουν αναπτυχθεί στα δείγματα. Επιπλέον μέσω της μεθόδου FTIR μπορεί να επιβεβαιωθεί η επιτυχής νόθευση των δειγμάτων FTIR με τα στοιχεία του αζώτου και φωσφόρου, όπου και είναι επιτυχής σε όλα τα δείγματα.

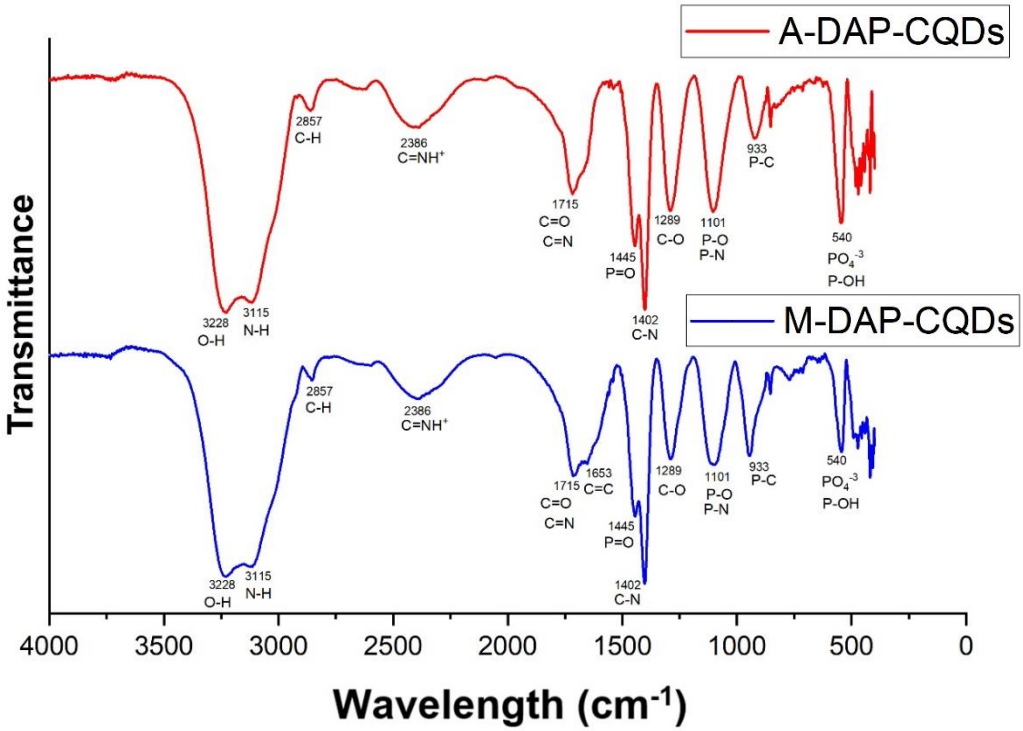
5.3.1 - FTIR φάσματα για την πρώτη σύνθεση



Σχήμα 5.13: Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-CQDs και M-CQDs

Από το Σχήμα 5.13 παρατηρείται ότι τα δύο δείγματα παρουσιάζουν παρόμοια φάσματα FTIR. Αρχικά, η απορρόφηση που παρατηρείται στα 3200 cm^{-1} και 3129 cm^{-1}, οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως (stretching) στους δεσμούς O-H και N-H αντίστοιχα. Η κορυφή στα 2869 cm^{-1}, η οποία είναι κοινή στα δύο δείγματα, οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-H, ενώ στα 2355 cm^{-1}αποδίδεται στο δεσμό $C=NH^{+}$. Η κοινή κορυφή στα 1671 cm^{-1} οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών C=O και C=N. Και τα δύο δείγματα παρουσιάζουν κορυφή στα 1586 cm^{-1}, η οποία οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C=C. Οι κορυφές στα 1441 cm^{-1} και 1402 cm^{-1} οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P=O και στις δονήσεις κάμψης του δεσμού C-N αντίστοιχα. Στο δείγμα A-CQDs παρατηρείται κορυφή στα 1287 cm^{-1}, ενώ στο δείγμα M-CQDs παρατηρείται μία κορυφή χαμηλής έντασης στα 1237 cm^{-1}, αυτές οι κορυφές οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-O. Στα 1076 cm^{-1} η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών P-O και P-N. Στα 898 cm^{-1} (A-CQDs) και στα 968 cm^{-1} (M-CQDs) οι κορυφές οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P-C και οι διάφορες κορυφές κοντά 540 cm^{-1} οφείλονται σε δεσμούς σχετικούς με το φώσφορο, όπως PO^{-3} και P-OH. [112]–[114]

5.3.2 - FTIR φάσματα για τη δεύτερη σύνθεση

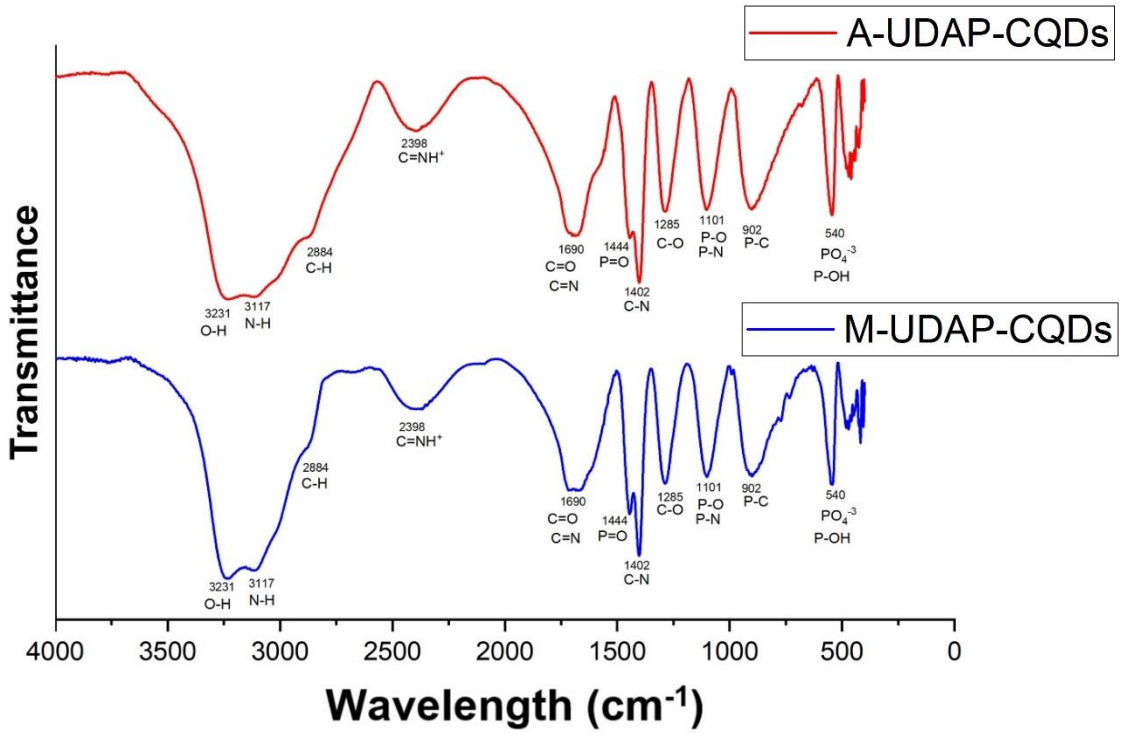


Σχήμα 5.14: Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-DAP-CQDs και M-DAP-CQDs

Από το Σχήμα 5.14 παρατηρείται ότι τα δύο δείγματα παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα στα φάσματα FTIR. Αρχικά, η απορρόφηση που παρατηρείται στα 3228 cm^{-1} και 3115 cm^{-1}, οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως στους δεσμούς O-H και N-H αντίστοιχα. Και στα δύο δείγματα παρατηρείται κορυφή στα 2857 cm^{-1}, όπου οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-H, ενώ στα 2386 cm^{-1} αποδίδεται στο δεσμό $C=NH^{+}$. Η κοινή κορυφή στα 1715 cm^{-1} οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών C=O και C=N. Στο δείγμα M-DAP-CQDs

παρατηρείται κορυφή απορρόφησης σα 1653 cm^{-1} που οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C=C, ενώ στο δείγμα A-DAP-CQDs η κορυφή αυτή δεν είναι διακριτή. Οι κορυφές στα 1445 cm^{-1} και 1402 cm^{-1} οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P=O και στις δονήσεις κάμψης του δεσμού C-N αντίστοιχα. Στα 1289 cm^{-1} η κοινή κορυφή οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-O και στα 1101 cm^{-1} αποδίδεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών P-O και P-N. Στα 933 cm^{-1} η κορυφή οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P-C και οι διάφορες κορυφές κοντά 540 cm^{-1} οφείλονται σε δεσμούς σχετικούς με το φώσφορο, όπως PO^{-3} και P-OH. [93]–[95], [111]

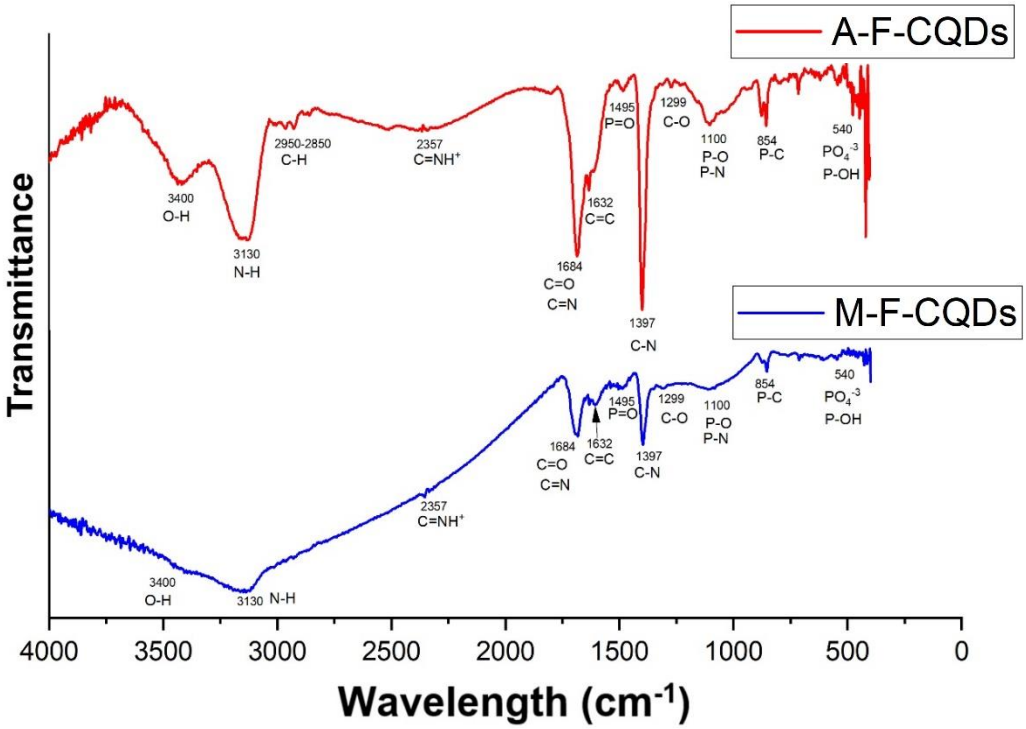
5.3.3 - FTIR φάσματα για την τρίτη σύνθεση



Σχήμα 5.15: Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-UDAP-CQDs και M-UDAP-CQDs

Από το Σχήμα 5.15 παρατηρείται ότι τα δύο δείγματα παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα στα φάσματα FTIR. Αρχικά, η απορρόφηση που παρατηρείται στα 3231 cm^{-1} και 3117 cm^{-1}, οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως στους δεσμούς O-H και N-H αντίστοιχα. Η κορυφή στα 2884 cm^{-1}, η οποία είναι κοινή στα δύο δείγματα οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-H, ενώ στα 2398 cm^{-1} αποδίδεται στο δεσμό $C=NH^{+}$. Η κοινή κορυφή στα 1690 cm^{-1} οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών C=O και C=N. Οι κορυφές στα 1444 cm^{-1} και 1402 cm^{-1} οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P=O και στις δονήσεις κάμψης του δεσμού C-N αντίστοιχα. Στα 1285 cm^{-1} η κορυφή οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-O και στα 1101 cm^{-1} αποδίδεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών P-O και P-N. Στα 902 cm^{-1} η κορυφή οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P-C και οι διάφορες κορυφές κοντά 540 cm^{-1} οφείλονται σε δεσμούς σχετικούς με το φώσφορο, όπως PO^{-3} και P-OH. [94], [95], [111]

5.3.4 - FTIR φάσματα για την τέταρτη σύνθεση



Σχήμα 5.16: *Φάσματα FTIR των δειγμάτων A-F-CQDs και M-F-CQDs*

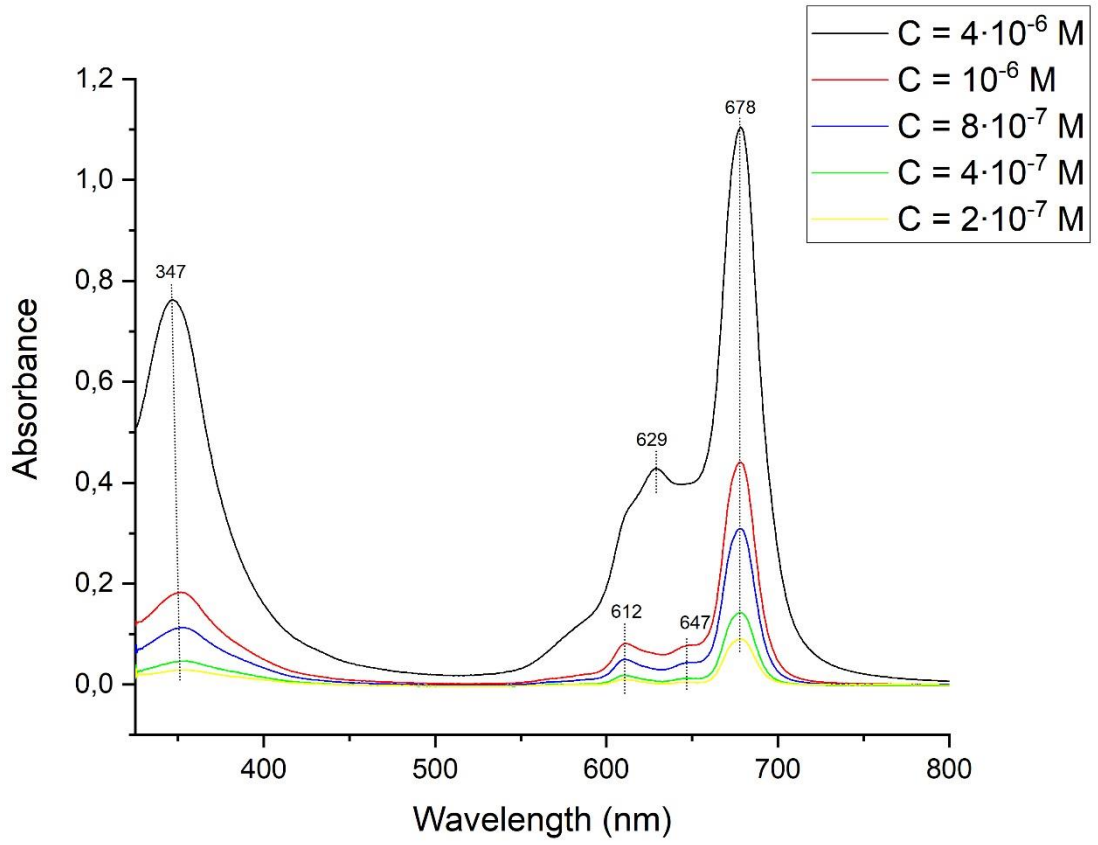
Από το Σχήμα 5.16 παρατηρείται ότι τα δύο δείγματα παρουσιάζουν παρόμοια φάσματα FTIR, με έντονη διαφορά στην κορυφή απορρόφησης στα 3130 cm^{-1}, η οποία είναι πολύ έντονη και ευρεία στο δείγμα M-F-CQDs και οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού N-H. Η κορυφή στα 3400 cm^{-1} οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού O-H. Στο δείγμα A-F-CQDs παρατηρούνται κορυφές στην περιοχή 2950–2850 cm^{-1}, οι οποίες οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως C-H, ενώ στο δείγμα M-F-CQDs επικαλύπτονται από τη κορυφή N-H και δεν είναι διακριτές. Η κορυφή στα 2357 cm^{-1} αποδίδεται στο δεσμό $C=NH^{+}$. Τα δύο δείγματα παρουσιάζουν κορυφή στα 1684 cm^{-1}, όπου οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών C=O και C=N. Η κοινή κορυφή στα 1632 cm^{-1} οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C=C. Στα 1495 cm^{-1} παρατηρείται κορυφή μικρής έντασης που οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P=O, ενώ στα 1397 cm^{-1} η κορυφή οφείλονται στις δονήσεις κάμψης του δεσμού C-N. Επίσης, παρατηρείται ότι και στα δύο δείγματα η κορυφή που οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-O είναι μικρής έντασης στα 1299 cm^{-1} και στην περιοχή των 1100 cm^{-1} η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών P-O και P-N. Στα 854 cm^{-1} η κορυφή οφείλονται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P-C και οι διάφορες κορυφές κοντά 540 cm^{-1} οφείλονται σε δεσμούς σχετικούς με το φώσφορο, όπου PO^{-3} και P-OH.[96], [112]

Από τα φάσματα FTIR των δειγμάτων έγινε φανερό ότι οι CQDs που συντέθηκαν νοθεύτηκαν επιτυχώς με τα στοιχείο του οξυγόνου, αζώτου και φωσφόρου. Οι κορυφές που παρουσιάζουν και οφείλονται στους δεσμούς O-H και N-H, υποδεικνύουν την παρουσία τους στην επιφάνεια των CQDs, γεγονός που προωθεί τον υδρόφιλο χαρακτήρας τους. Τα δείγματα παρουσίασαν κορυφές που σχετίζονται με το δεσμό C=C, ο οποίος υποδεικνύει και

τη δομή του πυρήνα. Τα δείγματα της τρίτης σύνθεσης δεν παρουσίασαν χαρακτηριστική κορυφή απορρόφησης στην περιοχή 1650-1550 cm^{-1} που σχετίζεται με το δεσμό C=C, παρόλο αυτά είναι πιθανόν η κορυφή να επικαλύπτεται από αυτήν των δεσμών C=O και C=N. Τα δείγματα παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα στα φάσματα FTIR, ιδιαίτερα τα υδατικά δείγματα, αυτό πιθανόν να οφείλεται και στο γεγονός ότι όλα τα δείγματα έχουν ως πηγή άνθρακα τα κιτρικό οξύ. Τα δείγματα φορμαμιδίου παρουσιάζουν πιο έντονες διαφορές σε σχέση με τα υπόλοιπα, συγκεκριμένα εμφανίζουν χαμηλότερη ένταση στις κορυφές που σχετίζονται με τους δεσμούς του ατόμου του φωσφόρου και του δεσμού C-O. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη δομή των δειγμάτων ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης.

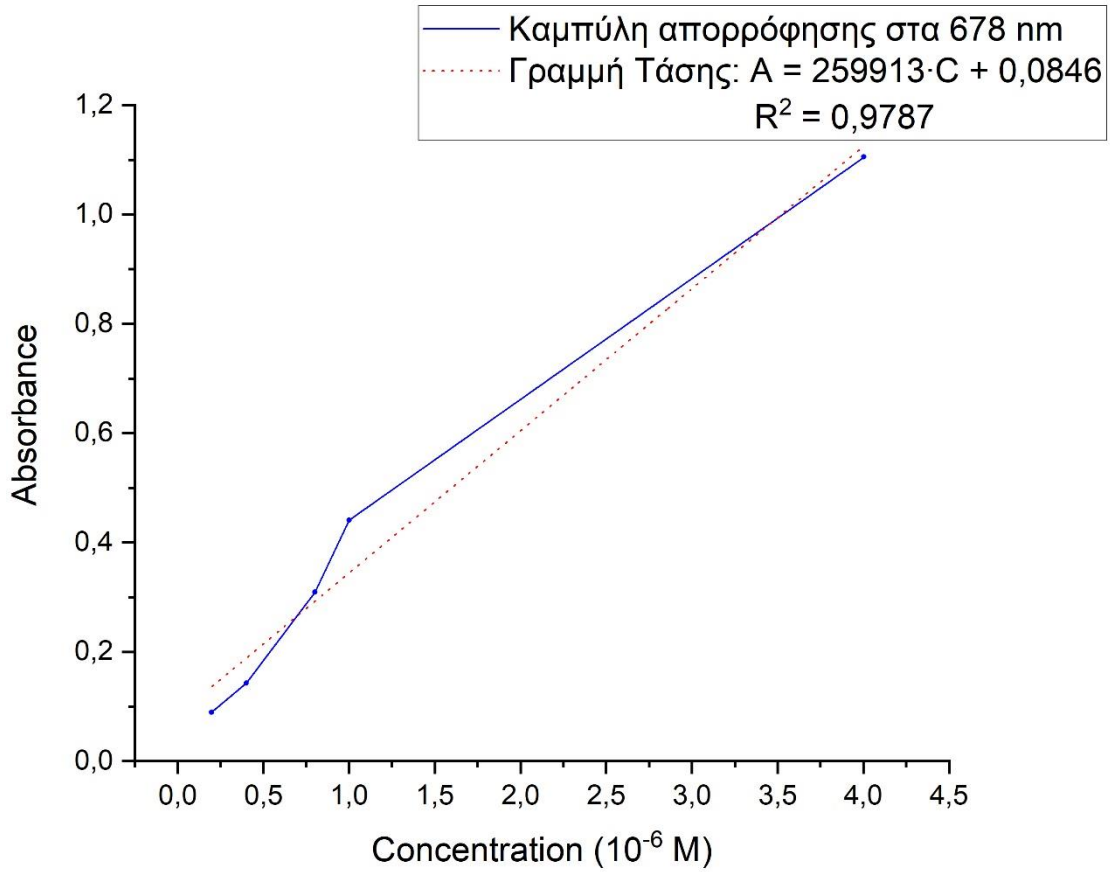
5.4 - Αποτελέσματα φασματομετρίας UV/vis για τη ZnPc

Το φάσμα απορρόφησης της συμμετρικής σύμπλοκης ένωσης φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc μελετήθηκε σε διάφορες συγκεντρώσεις, έτσι ώστε να σχεδιαστεί καμπύλη βαθμονόμησης και να γίνει δυνατός ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης ZnPc σε άγνωστα διαλύματα. Συγκεκριμένα, η ZnPc διαλύθηκε σε ακετόνη και τα διαλύματα που μελετήθηκαν είχαν συγκέντρωση $4\cdot10^{-6}$ M, 10^{-6} M, $8\cdot10^{-7}$ M, $4\cdot10^{-7}$ M και $2\cdot10^{-7}$ M.



Σχήμα 5.17: *Φάσματα UV/vis της ZnPc σε διάφορες συγκεντρώσεις*

Στο Σχήμα 5.17 παρουσιάζεται το φάσμα απορρόφησης της ZnPc σε διάφορες συγκεντρώσεις. Γενικά, οι φθαλοκυανίνες με μέταλλο στον κυκλικό τους δακτύλιο παρουσιάζουν δύο σημαντικές ζώνες απορρόφησης, τη ζώνη Q (Q band) που εμφανίζεται στην περιοχή του φάσματα τους ορατού φωτός και τη ζώνη B (B band ή Soret) που εμφανίζεται στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος. Η θέση και η ένταση αυτών των δύο ζωνών εξαρτάται τόσο από το είδος και τους υποκατάστατες της φθαλοκυανίνης όσο και από το μεταλλικό ιόν που έχει ενταχθεί στο δακτύλιο της. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η ζώνη B παρατηρείται στα 347 nm και οφείλεται σε π-π* ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του δακτυλίου από τη θεμελιώδη S_o κατάσταση στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση S_2. Η ζώνη Q παρατηρείται στα 678 nm και οφείλεται σε π-π* ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του δακτυλίου από τη θεμελιώδη S_o κατάσταση στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση S_1. Επίσης, παρατηρείται και μία κορυφή απορρόφησης στα 629 nm για τη συγκέντρωση $4 \cdot 10^{-6}$ M, ενώ για τις υπόλοιπες συγκεντρώσεις παρατηρούνται δύο κορυφές στα 612 και 647 nm.[115], [116]

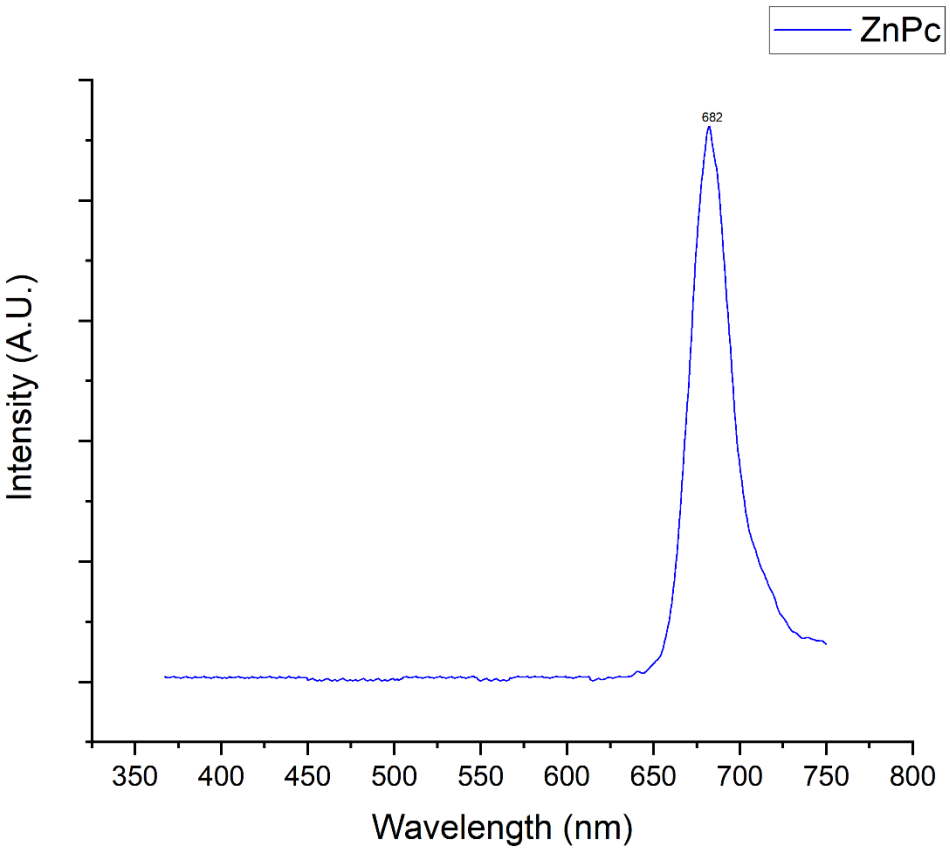


Σχήμα 5.18: *Καμπύλη βαθμονόμησης για τη μέγιστη απορρόφηση της ZnPc στα 678m nm*

Στο Σχήμα 5.18 παρουσιάζεται η καμπύλη βαθμονόμησης της ZnPc για την απορρόφηση στην περιοχή της ζώνης Q. Στον οριζόντιο άξονα βρίσκεται η συγκέντρωση της ZnPc και στον κάθετο άξονα βρίσκεται η απορρόφηση της στην ζώνη Q, και συγκεκριμένα στο μήκος κύματος 678 nm. Εφαρμόζονται τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων προκύπτει η καμπύλη με εξίσωση A = 259913 · C + 0,0846, όπου A είναι η απορρόφηση της ZnPc στα 678 nm και C η συγκέντρωσή της σε διάλυμα ακετόνης. Ο συντελεστής προσδιορισμού R^2 που προκύπτει είναι 0.9787 και παρατηρείται ότι με την αύξηση της συγκέντρωσης αυξάνεται και η

απορρόφηση. Με βάση την καμπύλη βαθμονόμησης είναι δυνατόν πλέον ο υπολογισμό της συγκέντρωσης της ZnPc σε άγνωστα διαλύματα, μέσω της μέτρησης της απορρόφησης τους στα 678 nm.

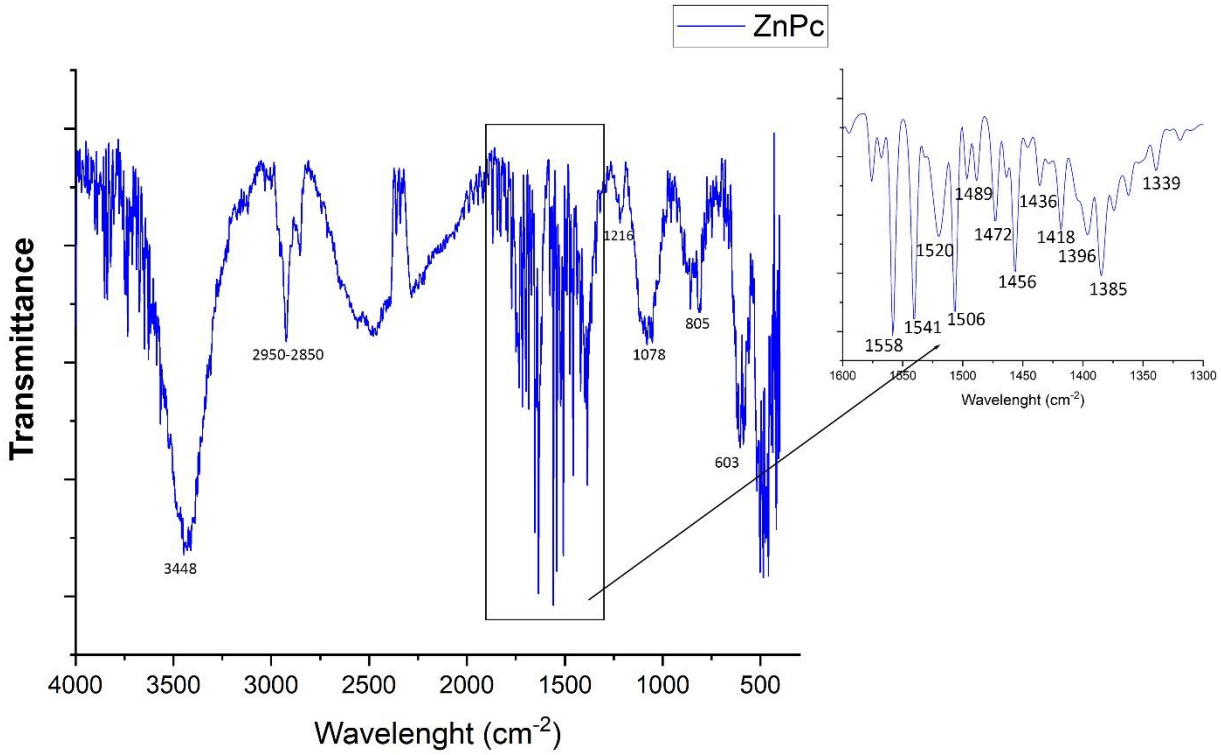
5.5 - Αποτελέσματα φασματομετρίας PL για τη ZnPc



Σχήμα 5.19: *Φάσμα PL ελεύθερης ZnPc σε σύγκέντρωση 10^{-6} M*

Στο Σχήμα 5.19 παρουσιάζεται το φάσμα φωταύγειας της ZnPc. Η ZnPc μελετήθηκε διαλυμένη σε ακετόνη με συγκέντρωση 10^{-6} M, όπου και παρατηρείται μοναδική κορυφή φθορισμού στα 682 nm κατά τη διέγερση στα 347 nm.

5.6 - Αποτελέσματα φασματομετρίας FTIR για τη ZnPc



Σχήμα 5.20: *Φάσμα FTIR ελεύθερης φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc*

Στο Σχήμα 5.20 παρουσιάζεται το φάσμα FTIR της ZnPc. Οι ενώσεις φθαλοκυανίνης στις οποίες δεν έχει προσδεθεί κάποιο μέταλλο στο κέντρο του δακτυλίου τους παρουσιάζουν απορρόφηση στα 3285 cm^{-1} και 1000 cm^{-1} λόγω των δονήσεων έκτασης και κάμψης του δεσμού N-H. Η απουσία κορυφών απορρόφησης σε αυτές τις περιοχές του φάσματος της ZnPc σημαίνει ότι είναι επιτυχής η πρόσδεση του ψευδαργύρου στο κέντρο του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης. Η κορυφή στα 3448 cm^{-1} αποδίδεται στις δονήσεις του δεσμού O-H. Στην περιοχή 2950-2850 cm^{-1} οι κορυφές απορρόφησης οφείλονται σε συμμετρικές και ασύμμετρες δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-H στο δακτύλιο της ZnPc. Οι κορυφές απορρόφησης κοντά στα 1558 cm^{-1} οφείλονται σε δονήσεις εκτάσεως των δεσμών C-C σε δακτυλίους πυρόλης, ενώ οι κορυφές κοντά στα 1436 cm^{-1} και 1339 cm^{-1} οφείλονται σε δονήσεις εκτάσεως των δεσμών C-C σε βενζολικούς δακτυλίους. Οι κορυφές 1506 cm^{-1} και 1418 cm^{-1} αποδίδονται στις δονήσεις κάμψης των δεσμών C-H, ενώ η κορυφή στα 1216 cm^{-1} οφείλεται σε δονήσεις εκτάσεως του δεσμού C-N σε δακτυλίους πυρόλης. Οι κορυφές στην περιοχή των 1078 cm^{-1} αφορούν τις δονήσεις κάμψης των δεσμών C-H του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης, οι οποίοι έχουν παραμορφωθεί από το μέταλλο που έχει προστεθεί στο κέντρο του δακτυλίου της, δηλαδή το ψευδάργυρο. Οι κορυφές κοντά στις περιοχές των 805 cm^{-1} και 603 cm^{-1} οφείλονται σε δονήσεις κάμψης δεσμών σε βενζολικούς δακτυλίους και σε δονήσεις κάμψης δεσμών εντός του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης. [117]–[119]

5.7 – Προσδιορισμός απόδοσης σύνδεσης ZnPc στα δείγματα CQDs

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συγκέντρωση του διαιθυλαιθέρα που χρησιμοποιήθηκε για την απομάκρυνση της φθαλοκυανίνης αποθηκεύτηκε με σκοπό τον προσδιορισμό της απόδοσης σύνδεσης της φθαλοκυανίνης με κάθε δείγμα CQDs. Αρχικά, ο διαιθυλαιθέρας απομακρύνθηκε και η περίσσεια φθαλοκυανίνης διαλύθηκε σε 5 mL ακετόνης (V_1). Στη συνέχεια, 0.25 mL (V_2) από το V_1 διαλύθηκαν σε 3 mL ακετόνης (V_3) και πραγματοποιήθηκε φασματομετρία απορρόφησης UV/vis. Για κάθε δείγμα προσδιορίζεται η τιμή απορρόφησης στα 678 nm, όπου με τη βοήθεια της καμπύλης βαθμονόμησης της ZnPc υπολογίζεται η συγκέντρωση C_3 στο διάλυμα όγκου V_3.

Αναλυτικότερα οι υπολογισμοί που ακολούθησαν για τον προσδιορισμό της απόδοσης σύνδεσης της ZnPc με τις CQDs είναι οι εξής:

Για το δείγμα A-CQDs-ZnPc η ένταση της απορρόφησης στα 678 nm είναι 0,3766, οπότε από την εξίσωση βαθμονόμησης προκύπτει:

$$A = 259913 \cdot C_3 + 0{,}0846 \rightarrow C_3 = \frac{A - 0{,}0846}{259913} \xrightarrow{A=0{,}3766} C_3 = 9{,}57 \cdot 10^{-7} M$$

Από τον νόμο της αραίωσης μπορεί να υπολογιστεί η συγκέντρωση C_2 από στο διάλυμα όγκου V_2:

$$V_3 \cdot C_3 = V_2 \cdot C_2 \rightarrow C_2 = \frac{V_3 \cdot C_3}{V_2} \xrightarrow[V_3=3\,ml]{V_2=0.25\,ml} C_2 = 1{,}15 \cdot 10^{-5} M$$

Από τη C_2 υπολογίζεται και η μάζα ZnPc στο V_2:

$$C_2 = \frac{n_2}{V_2} = \frac{m_2}{Mr \cdot V_2} \rightarrow m_2 = C_2 \cdot V_2 \cdot Mr \xrightarrow{Mr=2794{,}71\frac{g}{mol}} m_2 = 0{,}008\,mg$$

Όμως, το διάλυμα V_2 προέρχεται από το διάλυμα V_1, οπότε ισχύει $C_1 = C_2$, και συνεπώς μπορεί να υπολογιστεί η μάζα της ZnPc στο V_1, η οποία είναι η περίσσεια ZnPc:

$$C_1 = C_2 \rightarrow \frac{n_1}{V_1} = \frac{n_2}{V_2} \rightarrow \frac{m_1}{Mr \cdot V_1} = \frac{m_2}{Mr \cdot V_2} \rightarrow \frac{V_2}{V_1} = \frac{m_2}{m_1} \xrightarrow{\frac{V_2}{V_1}=\frac{0.25\,ml}{5\,ml}} \frac{m_2}{m_1} = \frac{0.25}{5} = \frac{1}{20} \rightarrow$$

$$m_1 = 20 \cdot m_2 \rightarrow m_1 = 0.16\,mg$$

Η αρχική μάζα ZnPc που προστέθηκε σε κάθε δείγμα CQDs είναι m_o = 0.34 mg, οπότε μπορεί να υπολογιστεί και η μάζα ZnPc που τελικά συνδέθηκε m_τ:

$$m_\tau = m_o - m_1 \rightarrow m_\tau = 0.18\,mg$$

Και συνεπώς η συγκέντρωση της ZnPc που συνδέθηκε θα είναι:

$$C_\tau = \frac{m_\tau}{Mr \cdot V} \xrightarrow{V=20\,ml} C_\tau = 3.21 \cdot 10^{-6} M$$

Γνωρίζοντας την τελική μάζα ZnPc που συνδέθηκε με τις CQDs είναι δυνατός ο υπολογισμός της απόδοσης σύνδεσης α:

$$\alpha = \frac{m_\tau}{m_o} \cdot 100 \rightarrow a = 0.528 \cdot 100 = 52.8\%$$

Για κάθε δείγμα ακολουθήθηκε η παραπάνω διαδικασία έτσι ώστε να υπολογιστεί η απόδοση σύνδεσης ZnPc με CQDs και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 5.2: *Υπολογισμός απόδοσης σύνδεσης ZnPc με CQDs*

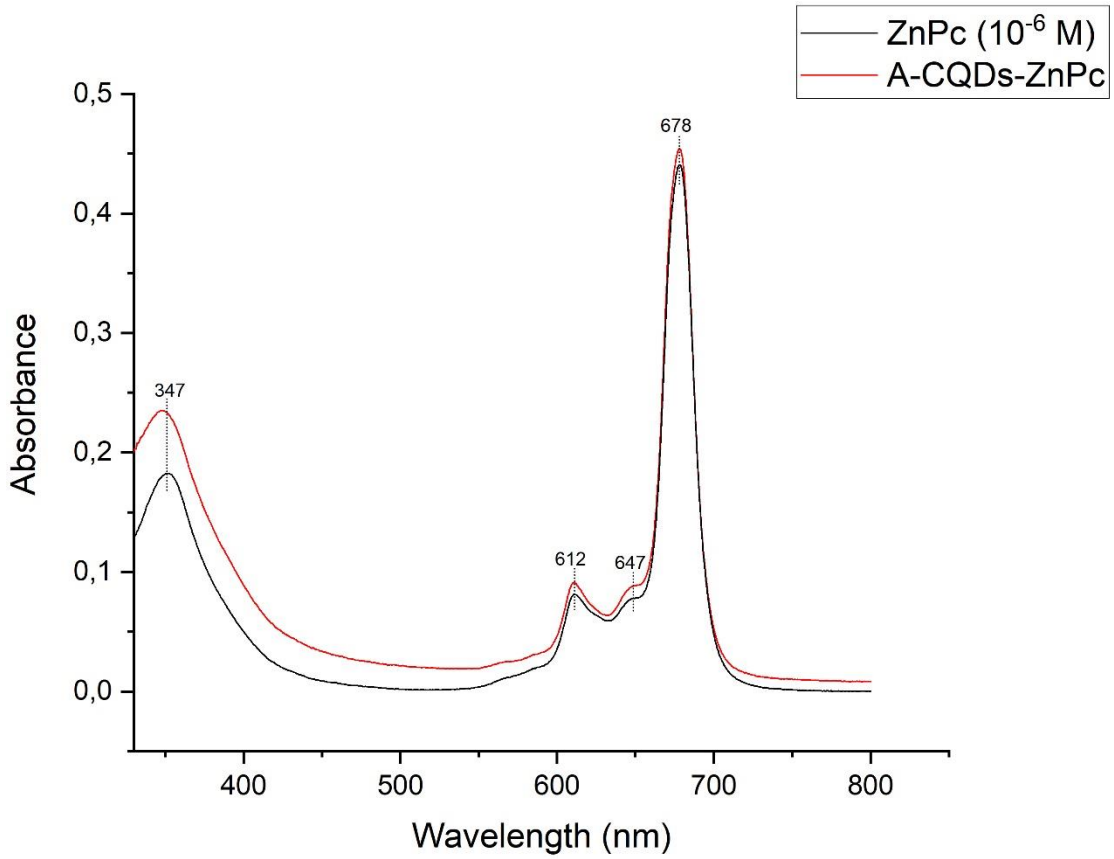
Δείγματα	A (678 nm)	C_3 (10^{-6} M)	C_2 (10^{-5} M)	m_2 (mg)	m_1 (mg)	m_o (mg)	m_τ (mg)	C_τ (10^{-6} M)	a (%)
A-CQDs-ZnPc	0,3334	0.96	1.15	0.0080	0.16	0.34	0,18	**3.21**	**52,8**
M-CQDs-ZnPc	0,6465	--	--	--	--	0.34	--	**--**	**--**
A-DAP-CQDs-ZnPc	0,3766	1.12	1.35	0.0094	0.19	0.34	0,15	**2.71**	**44,6**
M-DAP-CQDs-ZnPc	0,3058	0.85	1.02	0.0071	0.14	0.34	0,20	**3.53**	**58,0**
A-UDAP-CQDs-ZnPc	0,451	1.41	1.69	0.0118	0.24	0.34	0,10	**1.85**	**30,5**
M-UDAP-CQDs-ZnPc	--	--	--	--	--	0.34	--	**--**	**--**
A-F-CQDs-ZnPc	0,2718	0.72	0.86	0.0060	0.12	0.34	0,22	**3.92**	**64,5**
M-F-CQDs-ZnPc	0,2991	0.83	0.99	0.0069	0.14	0.34	0,20	**3.61**	**59,3**

Αρχικά πρέπει να σημειωθεί ότι, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, για το δείγμα M-UDAP-CQDs-ZnPc δεν υπολογίστηκε η απόδοση σύνδεσης των CQDs και ZnPc, ενώ για το δείγμα M-CQDs-ZnPc, η τιμή απορρόφησης που λήφθηκε ήταν πολύ υψηλή, γεγονός που σημαίνει ότι η συγκέντρωση της περίσσειας ZnPc είναι αρκετά υψηλή και εκτός των ορίων της καμπύλης βαθμονόμησης, οπότε θεωρείται ότι η σύνδεση των CQDs με τη ZnPc δεν ήταν επιτυχής σε αυτό το δείγμα, και για αυτό το λόγο δεν θα μελετηθεί περαιτέρω. Στα υπόλοιπα δείγματα η σύνδεση ήταν επιτυχής, όπου παρατηρείται ότι οι υψηλότερες αποδόσεις είναι στα υβριδικά υλικά που αποτελούνται από τις CQDs που είχαν ως διαλύτη το φορμαμίδιο.

5.8 - Αποτελέσματα φασματομετρίας UV/vis για τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc

Σε όλα τα υβριδικά δείγματα CQDs-ZnPc που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε φασματομετρία UV/vis στα 325-800 nm. Στα διαγράμματα που παρουσιάζονται τα φάσματα UV/vis παρατίθενται και το φάσμα UV/vis της φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου ZnPc για συγκριτικό σκοπό. Τόσο τα φάσματα των υβριδικών δειγμάτων, όσο και το φάσμα της φθαλοκυανίνης έχουν συγκέντρωση ZnPc ίση με 10^{-6} M.

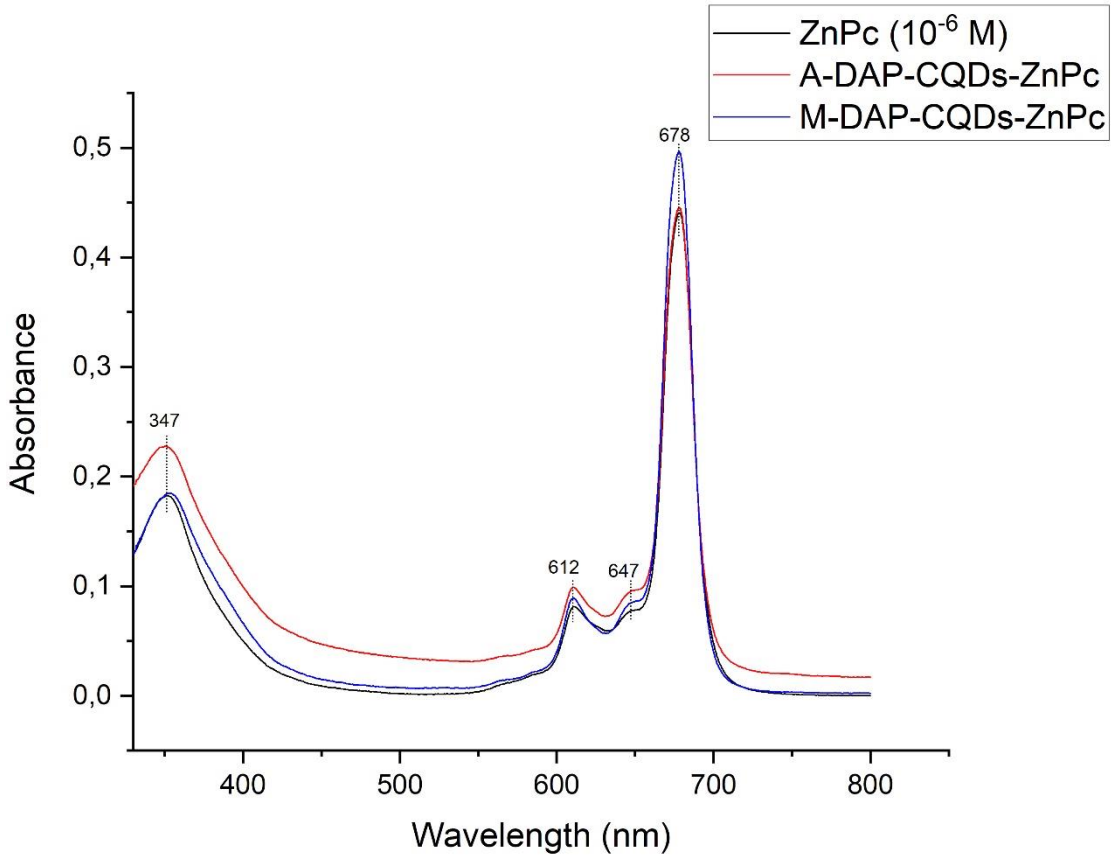
5.8.1 - UV/vis φάσματα για την πρώτη σύνθεση



Σχήμα 5.21: *Φάσμα απορρόφησης UV/vis υβριδικού υλικού A-CQDs-ZnPc*

Το φάσμα απορρόφησης του δείγματος A-CQDs-ZnPc είναι παρόμοιο με αυτό της ελεύθερης φθαλοκυανίνης. Παρουσιάζει ελαφρώς αυξημένη ένταση και είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι διατηρεί τη κορυφή στη ζώνη Q (678 nm), η οποία είναι απαραίτητη για τη φωτοδυναμική θεραπεία. Στη ζώνη B (347 nm) παρατηρείται ελαφριά μετατόπιση της κορυφής προς την υπεριώδη περιοχή του φάσματος.

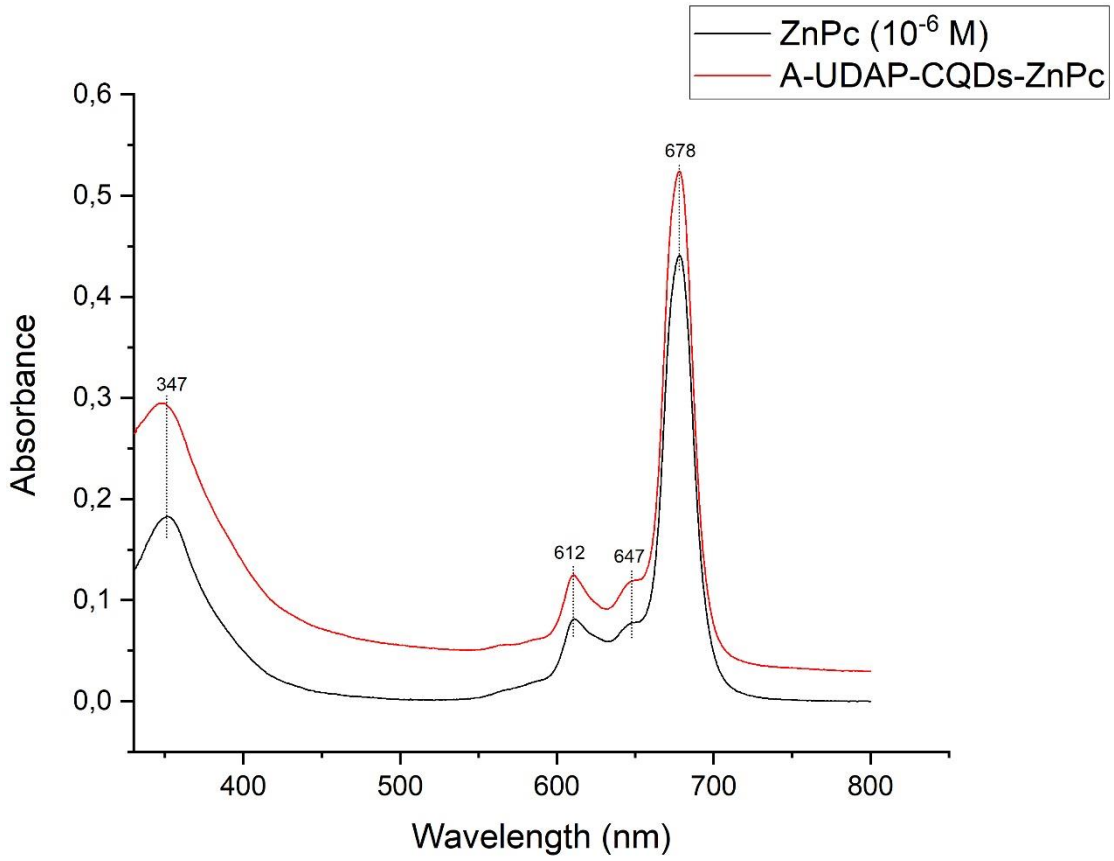
5.8.2 - UV/vis φάσματα για τη δεύτερη σύνθεση



Σχήμα 5.22: *Φάσματα απορρόφησης UV/vis υβριδικών υλικών A-DAP-CQDs-ZnPc και M-DAP-CQDs-ZnPc*

Τα δείγματα της δεύτερης σύνθεσης παρουσιάζουν παρόμοια φάσματα απορρόφησης με αυτά της ελεύθερης φθαλοκυανίνης. Στη ζώνη Q (678 nm) παρατηρείται ότι το δείγμα M-DAP-CQDs-ZnPc ενισχύει την απορρόφηση σε αυτό το μήκος κύματος, ενώ το δείγμα A-DAP-CQDs-ZnPc ενισχύει την απορρόφηση στη ζώνη B (347 nm). Σε κανένα από τα δύο δείγματα δεν παρατηρείται σημαντική μετατόπιση στις κορυφές απορρόφησης σε σχέση με την ελεύθερη φθαλοκυανίνη.

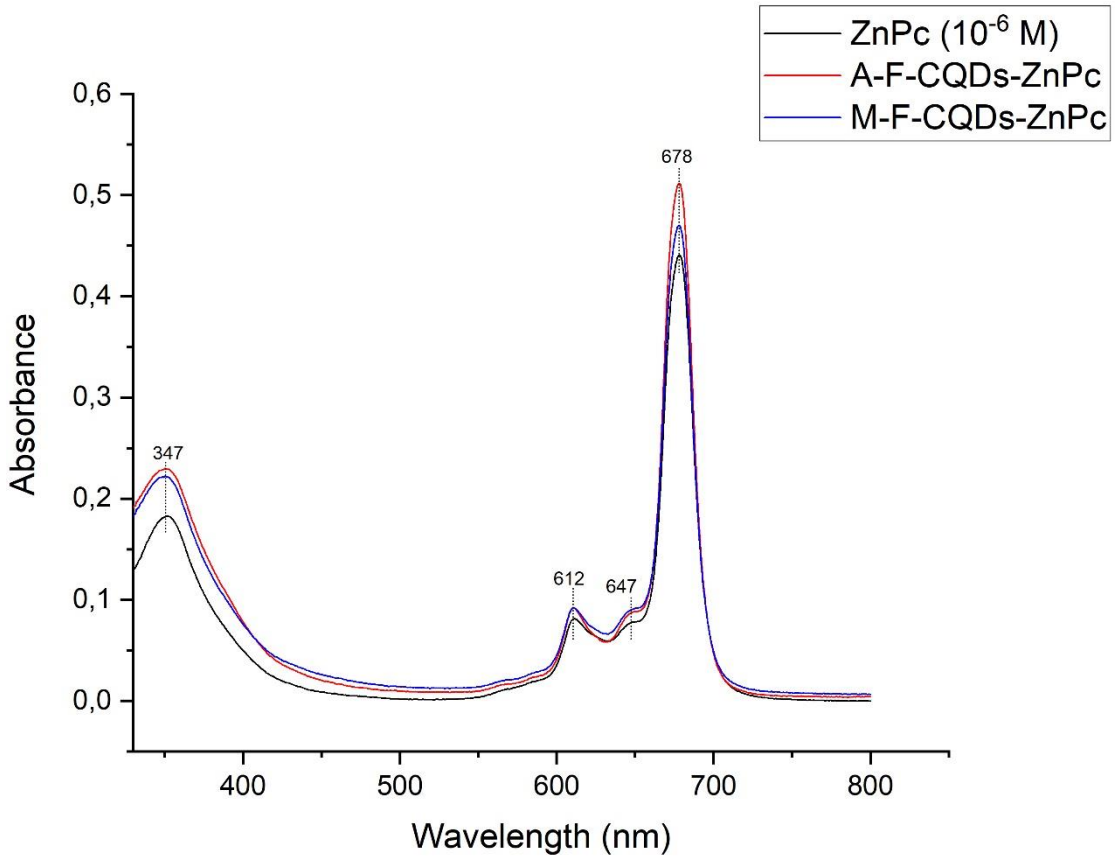
5.8.3 - UV/vis φάσματα για την τρίτη σύνθεση



Σχήμα 5.23: *Φάσμα απορρόφησης UV/vis υβριδικού υλικού A-UDAP-CQDs-ZnPc*

Το φάσμα απορρόφησης του δείγματος A-UDAP-CQDs-ZnPc παρουσιάζει υψηλότερης έντασης κορυφές σε σχέση με αυτό της ελεύθερης φθαλοκυανίνης. Η κορυφή στη ζώνη B (347 nm) είναι ελαφρώς μετατοπισμένη προς της υπεριώδη περιοχή του φάσματος, ενώ στη ζώνη Q (678 nm) δεν παρουσιάζει μετατόπιση.

5.8.4 - UV/vis φάσματα για την τέταρτη σύνθεση



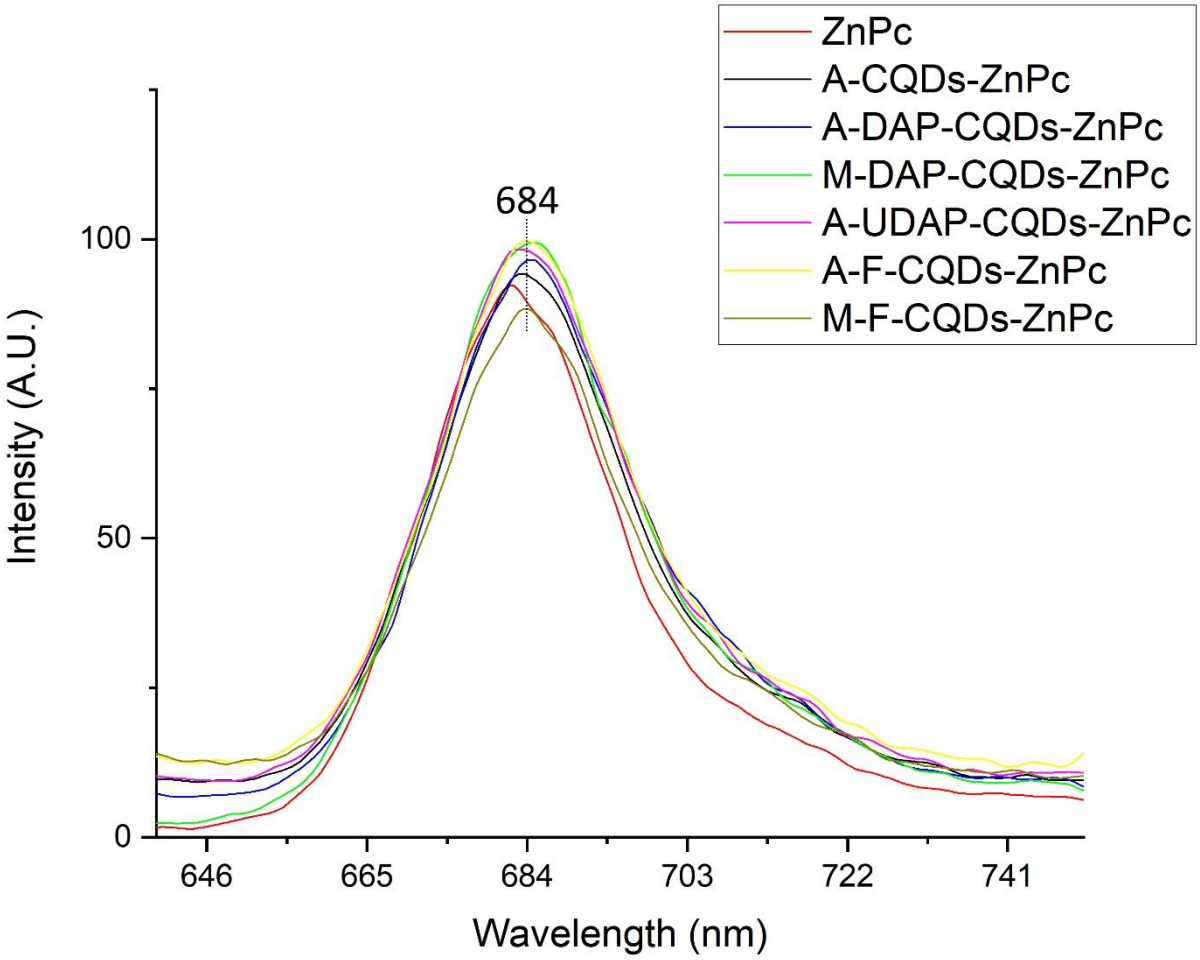
Σχήμα 5.24: *Φάσμα απορρόφησης UV/vis υβριδικών υλικών A-F-CQDs-ZnPc και M-F-CQDs-ZnPc*

Τα δείγματα της τέταρτης σύνθεσης παρουσιάζουν παρόμοια φάσματα με αυτό της ελεύθερης φθαλοκυανίνης. Και τα δύο δείγματα παρουσιάζουν αυξημένη ένταση σε όλες τις κορυφές, με το δείγμα A-F-CQDs-ZnPc να παρουσιάζει ελαφρώς υψηλότερης και στη ζώνη B (347 nm) και στη ζώνη Q (678 nm). Σε καμία κορυφή δεν παρατηρείται μετατόπιση σε σχέση με της ελεύθερης φθαλοκυανίνης.

Από τα παραπάνω διαγράμματα παρατηρείται ότι τα υβριδικά υλικά που συντέθηκαν διατηρούν τις κορυφές απορρόφησης της φθαλοκυανίνης, και σημαντικότερα την κορυφή στη ζώνη Q (678 nm), η οποία είναι και η πιο σημαντική για τη φωτοδυναμική θεραπεία, ανεξαρτήτως από τη μέθοδο σύνθεση, το συνδυασμό των πρόδρομων ενώσεων ή την απόδοση σύνδεσης των CQDs με τη ZnPc. Παρατηρείται ότι όλα τα δείγματα ενισχύουν τα φαινόμενα απορρόφησης στη ζώνη B (347 nm), όπου η ενίσχυση της απορρόφησης και η ελαφριά μετατόπιση που παρατηρείται σε αυτήν την περιοχή οφείλεται και στο γεγονός ότι οι CQDs παρουσιάζουν απορρόφησης κοντά σε αυτήν την περιοχή του φάσματος .

5.9 – Αποτελέσματα φασματομετρίας PL για τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc

Για όλα τα υβριδικά υλικά που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε φασματομετρία φωταύγειας PL με διεγείρουσα ακτινοβολία στα 347 nm. Όλα τα δείγματα μελετήθηκαν σε συγκέντρωση ZnPc 10^{-6} M και εξετάσθηκε η εκπομπή φθορισμού τους στα 640 – 750 nm, δηλαδή κοντά στην περιοχή όπου η ZnPc παρουσιάζει τη μοναδική κορυφή φθορισμού της. Στα φάσματα PL των δειγμάτων περιέχεται και το φάσμα PL της ZnPc για την ίδια ακτινοβολία διέγερσης και ίδια συγκέντρωση.



Σχήμα 5.25: *Φάσματα PL υβριδικών δειγμάτων CQDs-ZnPc*

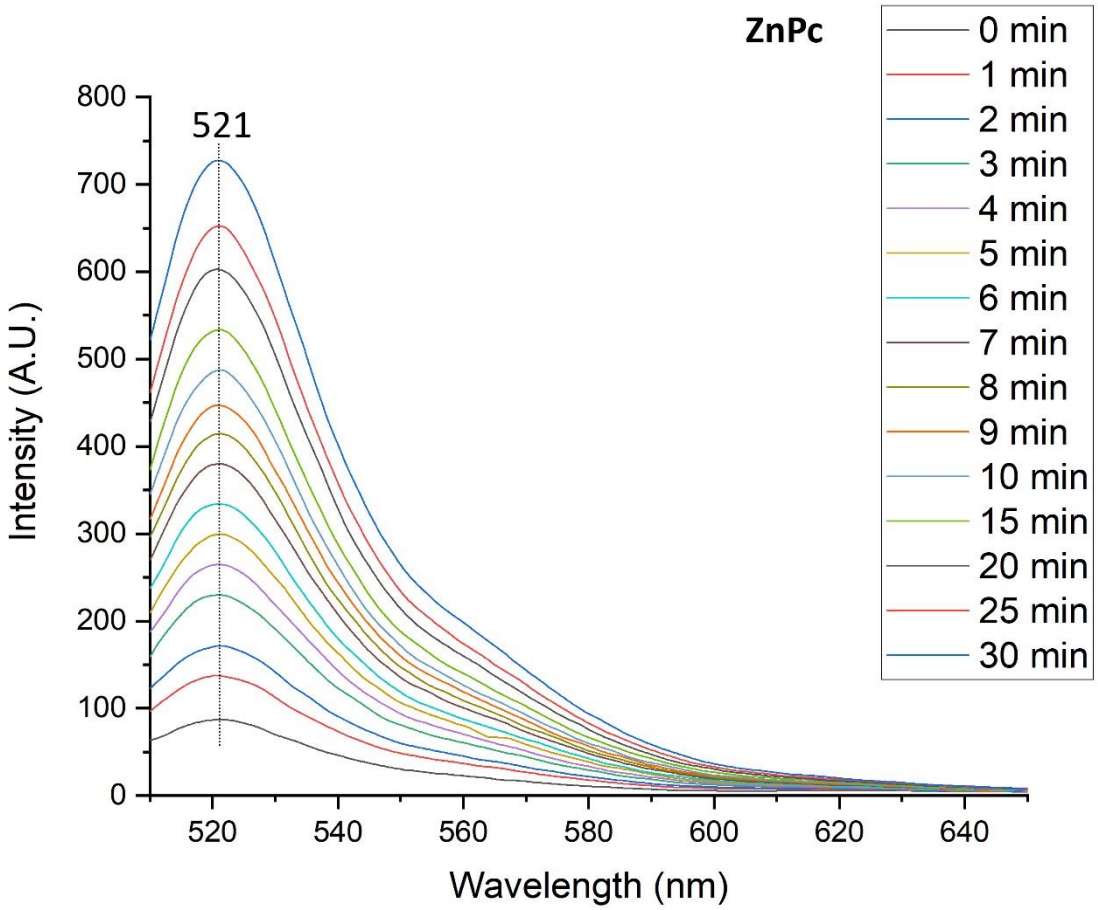
Σε όλα τα υβριδικά δείγματα παρατηρήθηκε ότι διατηρείται η κορυφή φθορισμού της ZnPc στα 682 nm, με πολύ μικρές αλλαγές τόσο στην ένταση όσο και στη τιμή του μήκους κύματος. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται σημαντικές, γεγονός που σημαίνει ότι η παρουσία των CQDs δεν επηρεάζει την εκπομπή φθορισμού της ZnPc σε αυτήν την περιοχή του φάσματος. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διατήρηση της κορυφής φθορισμού της ZnPc είναι μία θετική ιδιότητα των υβριδικών υλικών, σε ότι αφορά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Στον Πίνακα 5.3 παρουσιάζονται οι μέγιστες τιμές τις έντασης του φθορισμού για κάθε δείγμα.

Πίνακας 5.3: Μέγιστη ένταση φθορισμού υβριδικών δειγμάτων CQDs-ZnPc κατά τη διέγερση στα 347 nm

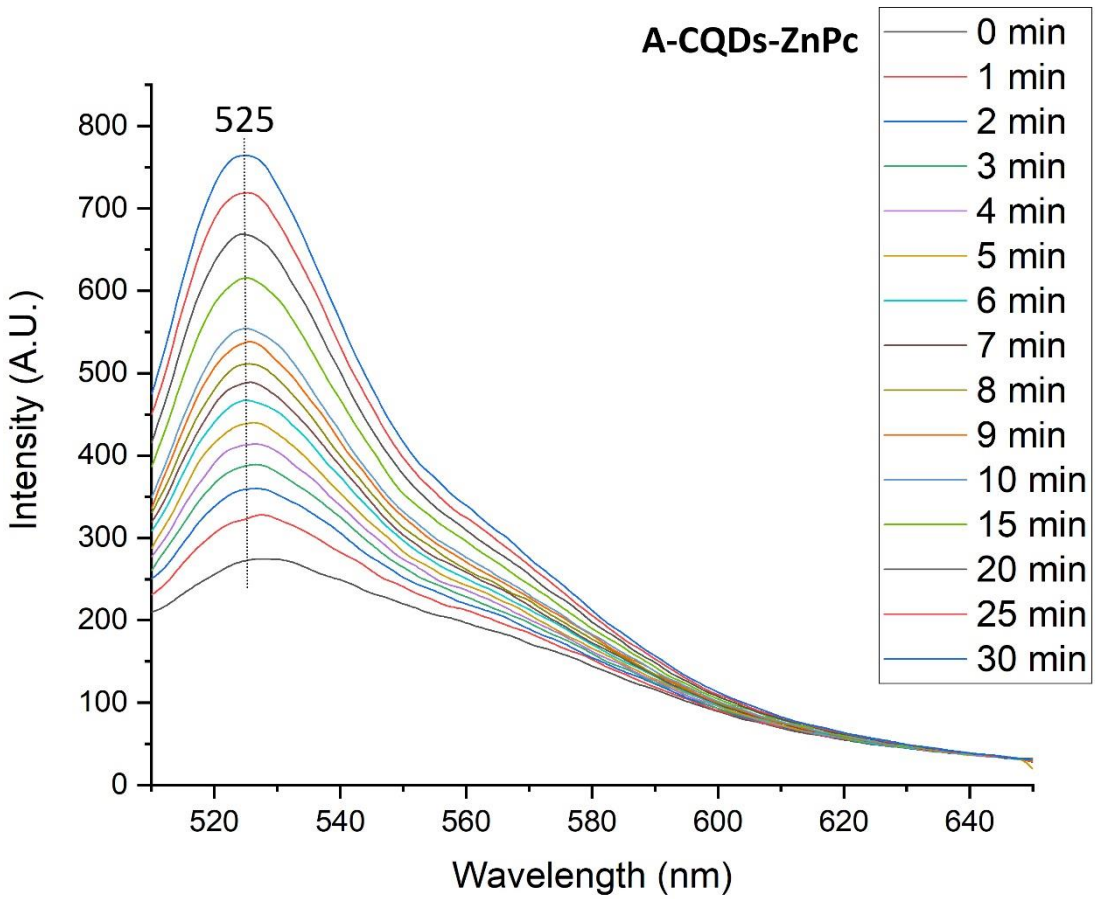
Δείγμα	Ένταση φθορισμού στα 682 nm (A.U.)
ZnPc	92.30
A-CQDs-ZnPc	94.27
A-DAP-CQDs-ZnPc	96.58
M-DAP-CQDs-ZnPc	99.47
A-UDAP-CQDs-ZnPc	98.38
A-F-CQDs-ZnPc	99.81
M-F-CQDs-ZnPc	88.38

5.10 – Αποτελέσματα μελέτης παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ειδών για τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc

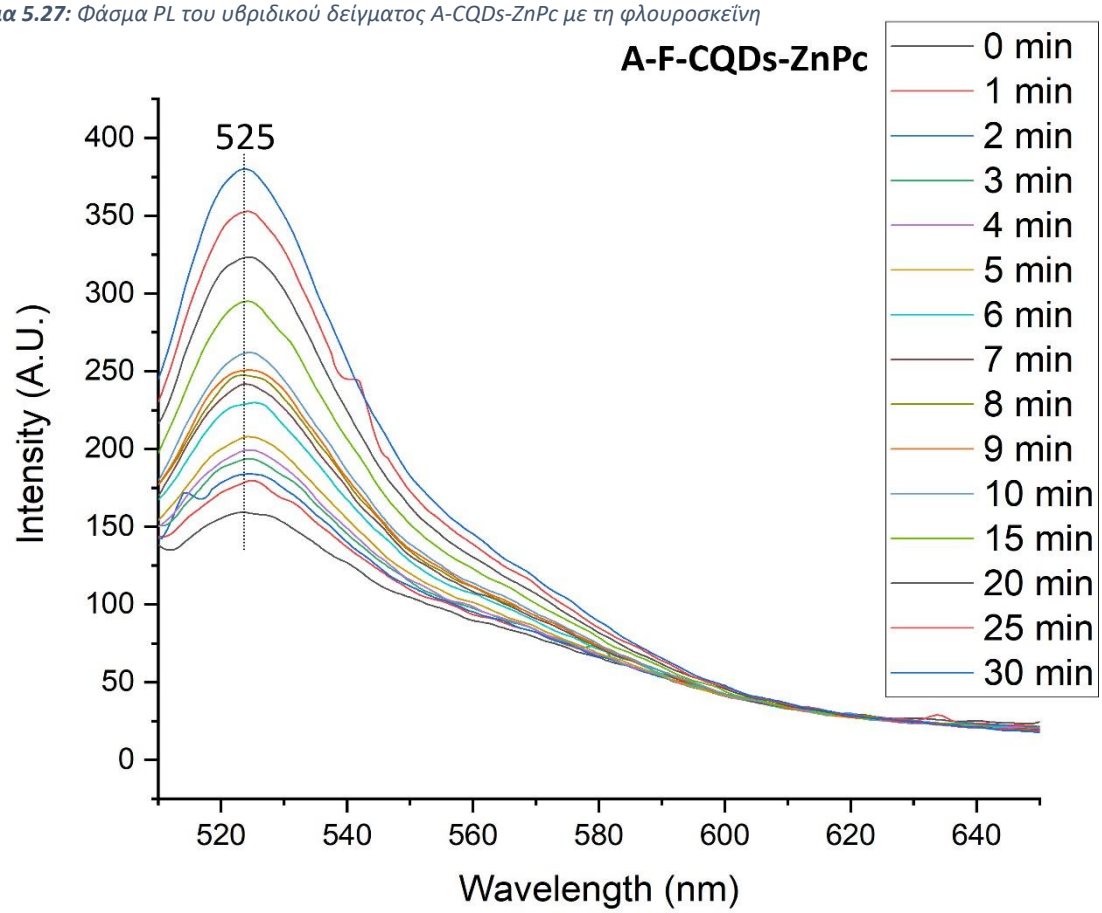
Η μελέτη παραγωγής ROS πραγματοποιήθηκε στα δείγματα A-CQDs-ZnPc, A-F-CQDs-ZnPc και M-F-CQDs-ZnPn, καθώς και στην ελεύθερη ZnPc. Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 4.7, στα δείγματα πραγματοποιήθηκαν 15 μετρήσεις του φθορισμού τους σε διάστημα 30 λεπτών, με ακτινοβολία διέγερσης στα 490 nm και εύρος τιμών μήκος κύματος εκπομπής στα 510-650 nm. Η πρώτη μέτρηση λήφθηκε πριν ξεκινήσει η ακτινοβόληση με το διοδικό λάζερ στα 660 nm, και στη συνέχεια για τα πρώτα 10 λεπτά οι μετρήσεις λήφθηκαν ανά λεπτό, ενώ για τα υπόλοιπα 20 λεπτά λήφθηκαν ανά 5 λεπτά.



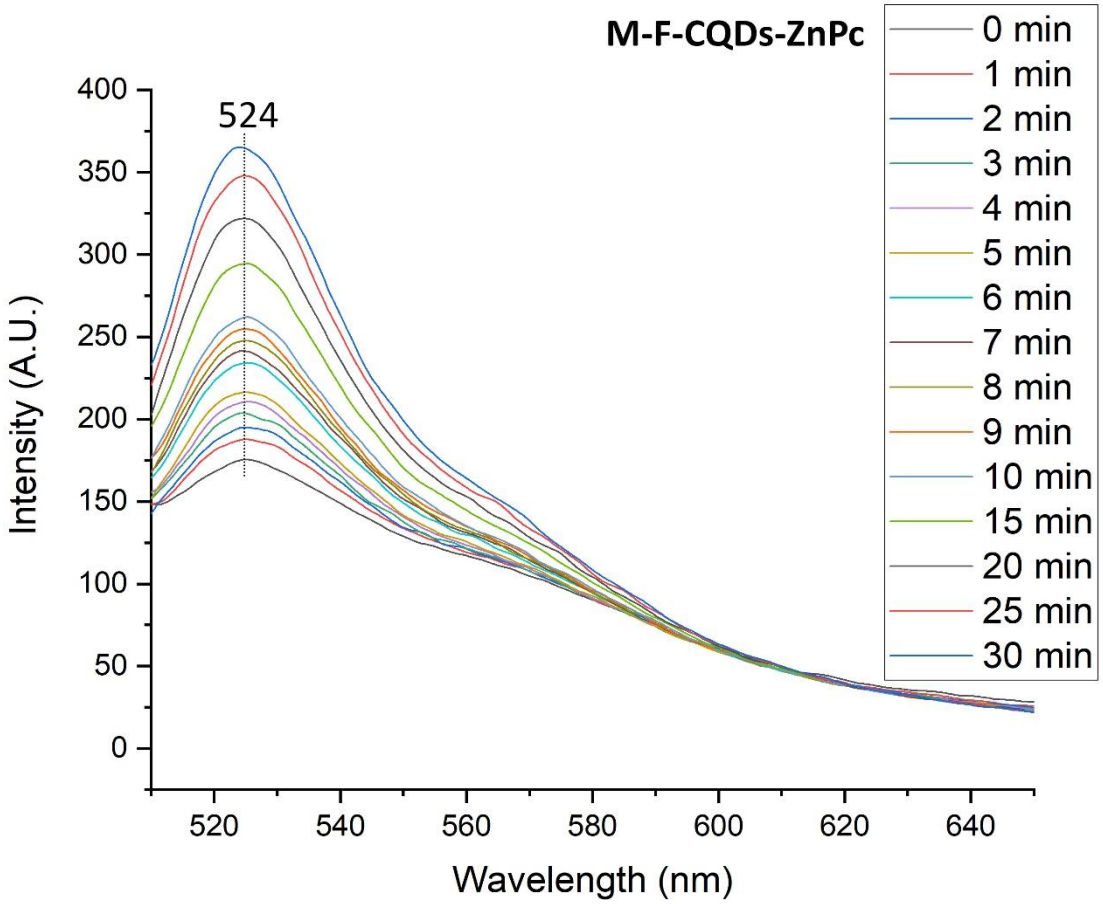
Σχήμα 5.26: Φάσμα PL της ελεύθερης ZnPc με τη φλουροσκεΐνη



Σχήμα 5.27: *Φάσμα PL του υβριδικού δείγματος A-CQDs-ZnPc με τη φλουροσκεΐνη*

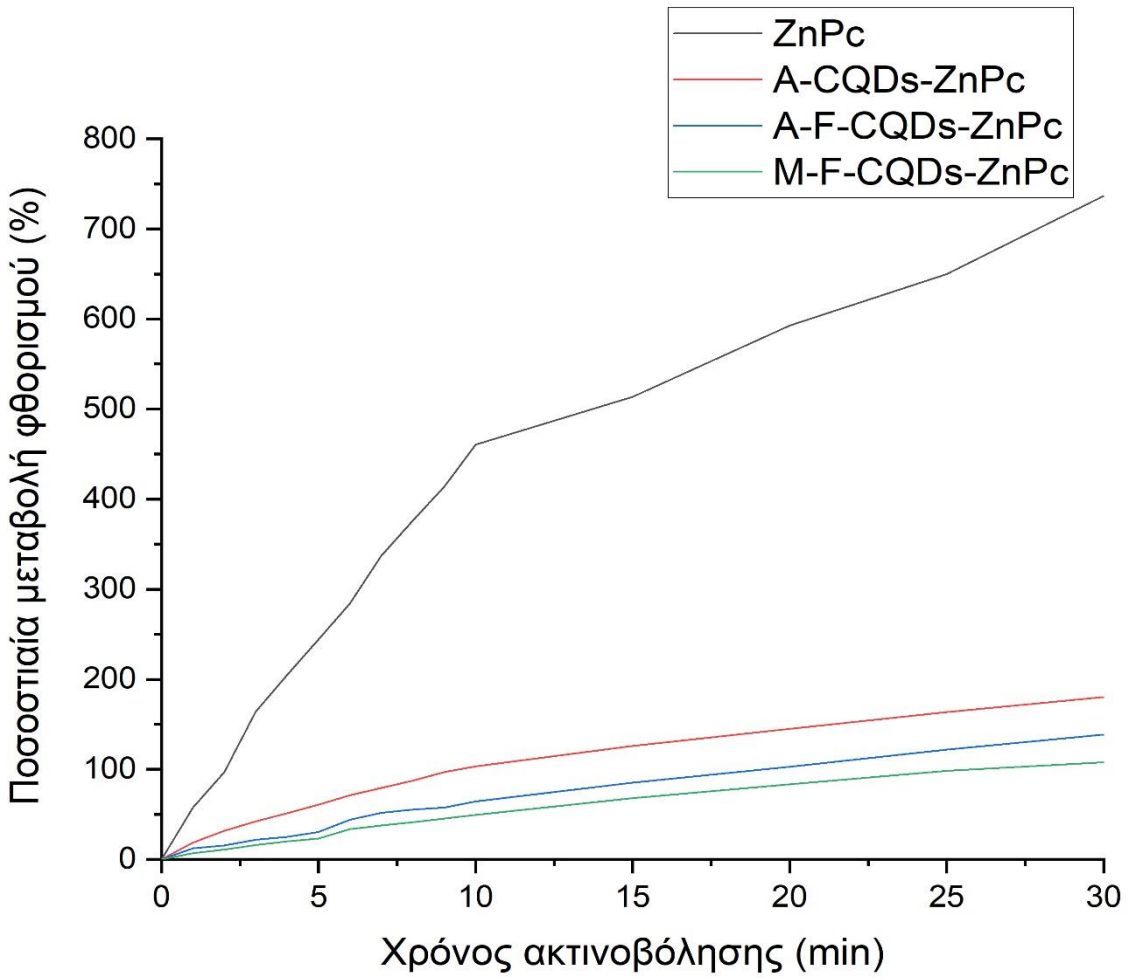


Σχήμα 5.28: *Φάσμα PL του υβριδικού δείγματος A—F-CQDs-ZnPc με τη φλουροσκεΐνη*



Σχήμα 5.29: *Φάσμα PL του υβριδικού δείγματος M-F-CQDs-ZnPc με τη φλουροσκεΐνη*

Στα Σχήματα 5.26–5.29 παρατηρούνται τα φάσματα φθορισμού των διαλυμάτων φλουορεσκεΐνης CM-H_2DCFDA με τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc. Σε όλα τα δείγματα εμφανίζεται κορυφή φθορισμού κοντά στα 520 nm, όπου είναι και η χαρακτηριστική κορυφή φθορισμού της φλουορεσκεΐνης. Επιπλέον, σε όλα τα δείγματα παρατηρείται ότι με την αύξηση του χρόνου αυξάνεται και η ένταση του φθορισμού, γεγονός που οφείλεται στη συνεχή και αυξανόμενη παραγωγή δραστικών οξυγονούχων ειδών, τα οποία ανιχνεύονται από τη φλουορεσκεΐνη. Από τα αποτελέσματα που προκύπτουν μπορεί να θεωρηθεί ότι τα υβριδικά υλικά πιθανότατα είναι κατάλληλα για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία, καθώς είναι ικανά να παράγουν δραστικά οξυγονούχα είδη.



Σχήμα 5.30: *Ποσοστιαία μεταβολή φθορισμού συναρτήσει του χρόνου για την ελεύθερη ZnPc και τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc*

Στο Σχήμα 5.30 παρατηρείται η ποσοστιαία μεταβολή της παραγωγής ROS σε σχέση με το χρόνο ακτινοβόλησης των υβριδικών υλικών και της ελεύθερης ZnPc. Είναι φανερό ότι η παρουσία των CQDs στα υβριδικά υλικά που μελετήθηκαν αποσβένει σημαντικά την ικανότητα της ZnPc να παράγει ROS. Αυτό σημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα των υβριδικών υλικών κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία θα είναι μειωμένη σε σχέση με της ελεύθερης φθαλοκυανίνης. Βέβαια, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ελεύθερη φθαλοκυανίνη δεν είναι κατάλληλος φωτοευαισθητοποιητής, καθώς παρουσιάζει κακή υδατοδιαλυτότητα, χαμηλή επιλεκτικότητα και μεταφέρεται δύσκολα από το κυκλοφορικό σύστημα ενός οργανισμού. Παρόλο που η παρουσία των CQDs μειώνει την αποδοτικότητα παραγωγής ROS της ZnPc, τα υβριδικά υλικά δεν πρέπει να θεωρηθούν ακατάλληλα για χρήση σε φωτοδυναμική θεραπεία, καθώς πρέπει να μελετηθεί η συνεισφορά των CQDs και σε άλλα χαρακτηριστικά της ZnPc. Η απόσβεση της παραγωγής ROS της ZnPc από την παρουσία των CQDs, πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι η πρόσδεση των CQDs πραγματοποιήθηκε κοντά στα κέντρα παραγωγής ROS της ZnPc.Τέλος, παρατηρείται ότι από τα δείγματα που μελετήθηκαν, το υδατικό δείγμα A-CQDs-ZnPc παρουσιάζει καλύτερη παραγωγή ROS σε σχέση και με τα άλλα δύο δείγματα, τα οποία είχαν διαλύτη το φορμαμίδιο και μεγαλύτερη απόδοση σύνδεσης CQDs-ZnPc.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία αρχικά συντέθηκαν 8 διαφορετικά δείγματα κβαντικών τελειών άνθρακα, όπου όλα παρουσίασαν φθορίζουσες ιδιότητες. Στη συνέχεια τα δείγματα των CQDs συνδέθηκαν με φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου με σκοπό τον σχηματισμό υβριδικών υλικών για χρήση σε φωτοδυναμική θεραπεία. Τόσο στις CQDs όσο και στα υβριδικά υλικά πραγματοποιήθηκε χαρακτηρισμός με τις μεθόδους της φασματομετρίας υπεριώδους/ορατού UV/vis, φασματομετρίας φωταύγειας PL και φασματομετρίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier FTIR (μόνο για τις CQDs). Επίσης, σε μερικά από τα υβριδικά υλικά που παρήχθησαν μελετήθηκε και η ικανότητά τους να παράγουν δραστικές οξυγονούχες ρίζες. Συνεπώς, από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη σύνθεση και τον χαρακτηρισμό των υλικών συμπεραίνονται τα εξής:

6.1 – Συμπεράσματα σχετικά με τις CQDs:

- Πραγματοποιήθηκε επιτυχής σύνθεση 8 διαφορετικών δειγμάτων CQDs, από 2 διαφορετικές μεθόδους σύνθεσης και 4 διαφορετικούς συνδυασμούς πρόδρομων ενώσεων.
- Παρατηρήθηκε ότι η μέθοδος σύνθεσης των CQDs επηρεάζει το τελικό προϊόν, όπου τα δείγματα παρουσίασαν διαφορετικό χρώμα ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης. Συγκεκριμένα, τα δείγματα που παρήχθησαν με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική μέθοδο παρουσίασαν ανοιχτό καφέ χρώμα, ενώ αυτά που παρήχθησαν με τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία παρουσίασαν σκούρο πράσινο/καφέ χρώμα, ανεξάρτητα από τη σύσταση των αντιδρώντων. Εξαίρεση αποτελούν τα μη υδατικά δείγματα (με διαλύτη το φορμαμίδιο), όπου και με τις δύο μεθόδους σύνθεσης παρουσίασαν ερυθρό χρώμα.
- Όλα τα δείγματα παρουσίασαν φθορίζουσες ιδιότητες, και συγκεκριμένα κατά την ακτινοβόληση τους με υπεριώδη φως στα 365 nm όλα τα δείγματα παρουσίασαν ανοιχτό μπλε φθορισμό.
- Από τη φασματομετρία UV/vis παρατηρείται ότι τα φάσματα των υδατικών δειγμάτων είναι παρόμοια μεταξύ τους ανεξάρτητα από το συνδυασμό πρόδρομων ενώσεων, ενώ διαφέρουν έντονα με τα φάσματα των δειγμάτων που είχαν ως διαλύτη το φορμαμίδιο. Τα υδατικά δείγματα παρουσιάζουν χαρακτηριστική κορυφή στα 330 nm, ενώ παρατηρείται ότι η μέθοδος σύνθεσης επηρεάζει τα φάσματα UV/vis τους, καθώς με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική μέθοδο υποβοηθούμενη από μικροκυματική ακτινοβολία παρατηρείται η αρκετά εντονότερη η ένταση της κορυφής στα 230 nm.
- Τα αποτελέσματα της φασματομετρία PL συμβαδίζουν με αυτά της φασματομετρίας UV/vis, δηλαδή παρατηρούνται έντονες διαφορές στα υδατικά και μη υδατικά δείγματα, καθώς και διαφορετικές κορυφές φθορισμού στα υδατικά δείγματα που συντέθηκαν με την υδροθερμική/διαλυτοθερμική μέθοδο σε σχέση με τα υδατικά δείγματα που συντέθηκαν με τη μέθοδο της υδροθερμικής/διαλυτοθερμικής υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία.
- Από τη φασματομετρία FTIR αρχικά, παρατηρήθηκε η παρουσία του άνθρακα σε όλα τα δείγματα, τα οποία επίσης παρουσιάζουν διάφορες λειτουργικές ομάδες με τα

στοιχεία του οξυγόνου, αζώτου και φωσφόρου, επιβεβαιώνοντας έτσι και την επιτυχή νόθευση των CQDs. Πιο σημαντικές διαφορές παρατηρούνται ανάμεσα στη δομή των υδατικών και μη υδατικών διαλυμάτων, ενώ δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στη δομή των CQDs ανάλογα με τη μέθοδο σύνθεσης.

6.2 – Συμπεράσματα σχετικά με τα υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc:

- Συνολικά παρήχθησαν 8 υβριδικά υλικά CQDs-ZnPc, όπου στο δείγμα M-UDAP-CQDs-ZnPc παρατηρήθηκαν επιμολύνσεις και για αυτό το λόγο το δείγμα κρίθηκε ακατάλληλο για μελέτη, ενώ η σύνδεση των CQDs με τη ZnPc ήταν ανεπιτυχής στο δείγμα M-CQDs-ZnPc. Αντιθέτως, στα υπόλοιπα 6 δείγματα η σύνδεση των CQDs με τη ZnPc ήταν επιτυχής, όπου και παρατηρήθηκε ότι τα δείγματα CQDs με διαλύτη το φορμαμίδιο παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη απόδοση σύνδεσης.
- Όλα τα υβριδικά δείγματα παρουσίασαν εκπομπή φθορισμού παρόμοιου χρώματος κατά την ακτινοβόληση τους με υπεριώδη ακτινοβολία στα 365 nm.
- Παρατηρήθηκε ότι οι CQDs ενισχύουν τη διαλυτότητα της ελεύθερης ZnPc σε διάλυμα ακετόνης.
- Κατά τη φασματομετρία UV/vis τα υβριδικά δείγματα φαίνεται να διατηρούν και να ενισχύουν ελαφρά τις κορυφές απορρόφησης της ZnPc, ανεξάρτητα από τη μέθοδο σύνθεσης ή το συνδυασμό των πρόδρομων ενώσεων. Σχετικά με τη φωτοδυναμική τους δράση είναι σημαντικό το γεγονός ότι όλα τα υβριδικά δείγματα διατηρούν την κορυφή απορρόφησης της ZnPc στα 678 nm.
- Από τα φάσματα φθορισμού των υβριδικών δειγμάτων συγκριτικά με το φάσμα φθορισμού της ελεύθερης ZnPc, κατά τη διέγερση στα 347 nm, παρατηρείται ότι τα υβριδικά δείγματα διατηρούν την κορυφή φθορισμού της ZnPc στα 682 nm. Δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ένταση φθορισμού των υβριδικών υλικών και της ελεύθερης ZnPc. Η διατήρηση της κορυφής φθορισμού της ZnPc κατά τη σύνδεσης της με τις CQDs είναι ένα θετικό χαρακτηριστικό για τη χρήση των υβριδικών υλικών στη φωτοδυναμική θεραπεία.
- Στα υβριδικά δείγματα που μελετήθηκε η παραγωγή ROS παρατηρήθηκε η αύξηση της παραγωγής τους σε σχέση με το χρόνο ακτινοβόλησης, χαρακτηριστικό που είναι απαραίτητο για την αποτελεσματική χρήση τους στη φωτοδυναμική θεραπεία.
- Από την μελέτη παραγωγής ROS των υβριδικών υλικών παρατηρήθηκε η απόσβεση της ικανότητας παραγωγής ROS της ελεύθερης ZnPc κατά την παρουσία των CQDs. Το γεγονός αυτό δεν αποκλείει τη χρήση τους στη φωτοδυναμική θεραπεία, αλλά είναι απαραίτητο να εξετασθεί η συνεισφορά των CQDs και σε άλλα χαρακτηριστικά της φθαλοκυανίνης ZnPc, καθώς και να εξετασθούν περισσότερα χαρακτηριστικά των υβριδικών υλικών σχετικά με τη φωτοδυναμική τους δράση, έτσι ώστε να κριθούν κατάλληλα ή ακατάλληλα για χρήση.

6.3 – Προτάσεις για μελλοντική μελέτη

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε συντέθηκαν υβριδικά υλικά, τα οποία αποτελούνται από φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου και από CQDs διαφορετικής σύστασης και μεθόδου σύνθεσης, παράγοντας έτσι φωτοευαισθητοποιητές 3^{ης} γενιάς. Παρόλου η παραγωγή δραστικών οξυγονούχων ειδών των δειγμάτων κρίθηκε ικανή, η μειωμένη παραγωγή ROS σε σχέση με την ελεύθερη ZnPc απαιτεί περεταίρω μελέτη των χαρακτηριστικών των υβριδικών υλικών. Επίσης, η μελέτη παραγωγής ROS των υβριδικών υλικών είναι μόνο ένα από τα πολλά χαρακτηριστικά που καθιστούν έναν φωτοευαισθητοποιητή κατάλληλο για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία. Στη συνέχεια αναφέρονται μερικές ενδεικτικές προτάσεις για μελλοντική έρευνα:

- Εξέταση των χαρακτηριστικών των υβριδικών υλικών με διαφορετικό φωτοευαισθητοποιητή. Στη παρούσα εργασία εξετάστηκαν υβριδικά υλικά αποτελούμενα από CQDs και τη συμμετρική φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου ZnPc. Θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μελέτη των CQDs που συντέθηκαν με διαφορετική φθαλοκυανίνη (π.χ. με διαφορετικό μεταλλικό ιόν στο δακτύλιο της όπως το Γάλλιο) ή και διαφορετικού είδους φωτοευαισθητοποιητή, όπως μία ουσία της οικογένειας των πορφυρίνων.
- Σύνθεση CQDs από διαφορετικές μεθόδους σύνθεσης και από διαφορετικούς συνδυασμούς πρόδρομων ενώσεων. Επίσης είναι δυνατή και η μελέτη σύνθεση CQDs με διαφορετικούς παράγοντες νόθευσης, όπως το βόριο και το θείο.
- Μελέτη της μορφολογίας των CQDs με μεθόδους χαρακτηρισμού TEM/EDS, καθώς και περαιτέρω μελέτη της δομή τους με μεθόδους χαρακτηρισμού όπως XRD, XPS και Raman. Με αυτόν τον τρόπο θα είναι δυνατόν να εντοπιστούν και να αναλυθούν περαιτέρω οι παράγοντες στους οποίους οφείλονται οι διαφορές ανάμεσα στα δείγματα των CQDs.
- Περαιτέρω μελέτη των χαρακτηριστικών των υβριδικών υλικών που παρήχθησαν σε σχέση με τη φωτοδυναμική θεραπεία. Μερικά χαρακτηριστικά που είναι απαραίτητα για να κριθεί κατάλληλος για χρήση ένας φωτοευαισθητοποιητής είναι η κυτταρική τοξικότητα του, η επιλεκτική του συγκέντρωση σε καρκινικά κύτταρα και η αποτελεσματική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.
- Συγκριτική μελέτη των φωτοδυναμικών χαρακτηριστικών της ZnPc σε σχέση με τα υβριδικά υλικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] "Nanomaterials." https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/nanomaterials/en/index.htm (accessed Sep. 21, 2021).

[2] M. Puolamaa, "The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies," p. 79.

[3] "Carbon - Element information, properties and uses | Periodic Table." https://www.rsc.org/periodic-table/element/6/carbon (accessed Sep. 22, 2021).

[4] "Carbon | Facts, Uses, & Properties," *Encyclopedia Britannica*. https://www.britannica.com/science/carbon-chemical-element (accessed Sep. 21, 2021).

[5] "Gina_Peschel-Handout_Carbon-Carbon bondsQ Hybridization." Accessed: Sep. 22, 2021. [Online]. Available: https://www.physik.fu-berlin.de/einrichtungen/ag/ag-reich/lehre/Archiv/ss2011/docs/Gina_Peschel-Handout.pdf

[6] "Carbon | Boundless Chemistry." https://courses.lumenlearning.com/boundless-chemistry/chapter/carbon/ (accessed Sep. 22, 2021).

[7] "Shmeiwseis_Nanoulika_and_Nanotechnologia_Kordatos_2019."

[8] Hassan Ziari, Asghar Habibnejad Korayem, Mojtaba Hajiloo, Mostafa Nakhaei, Amir Razmjou, and Hassan Divandari, "Evaluating the effect of amorphous carbon powder on moisture susceptibility and mechanical resistance of asphalt mixtures," *Construction and Building Materials*, vol. 152, pp. 182–191, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.conbuildmat.2017.06.036.

[9] Bansi Dhar Malhotra and Md. Azahar Ali, "Functionalized Carbon Nanomaterials for Biosensors," in *Nanomaterials for Biosensors*, Elsevier, 2018, pp. 75–103. doi: 10.1016/B978-0-323-44923-6.00002-9.

[10] Nurgul K. Bakirhan and Sibel A. Ozkan, "Quantum Dots as a New Generation Nanomaterials and Their Electrochemical Applications in Pharmaceutical Industry," in *Handbook of Nanomaterials for Industrial Applications*, Elsevier, 2018, pp. 520–529. doi: 10.1016/B978-0-12-813351-4.00029-8.

[11] Lei Bao *et al.*, "Electrochemical Tuning of Luminescent Carbon Nanodots: From Preparation to Luminescence Mechanism," *Adv. Mater.*, vol. 23, no. 48, pp. 5801–5806, Dec. 2011, doi: 10.1002/adma.201102866.

[12] A. Cayuela, M. L. Soriano, C. Carrillo-Carrión, and M. Valcárcel, "Semiconductor and carbon-based fluorescent nanodots: the need for consistency," *Chem. Commun.*, vol. 52, no. 7, pp. 1311–1326, 2016, doi: 10.1039/C5CC07754K.

[13] Peter Mirtchev, Eric J. Henderson, Navid Soheilnia, Christopher M. Yip, and Geoffrey A. Ozin, "Solution phase synthesis of carbon quantum dots as sensitizers for nanocrystalline TiO_2 solar cells," *J. Mater. Chem.*, vol. 22, no. 4, pp. 1265–1269, 2012, doi: 10.1039/C1JM14112K.

[14] Nikita V. Tepliakov *et al.*, "sp^2–sp^3-Hybridized Atomic Domains Determine Optical Features of Carbon Dots," *ACS Nano*, vol. 13, no. 9, pp. 10737–10744, Sep. 2019, doi: 10.1021/acsnano.9b05444.

[15] Jian Ren *et al.*, “Influence of surface chemistry on optical, chemical and electronic properties of blue luminescent carbon dots,” *Nanoscale*, vol. 11, no. 4, pp. 2056–2064, 2019, doi: 10.1039/C8NR08595A.

[16] Feng Zhang, Yaling Wang, Yanqin Miao, Yuheng He, Yongzhen Yang, and Xuguang Liu, “Optimal nitrogen and phosphorus codoping carbon dots towards white light-emitting device,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 109, no. 8, p. 083103, Aug. 2016, doi: 10.1063/1.4961631.

[17] Marta J. Krysmann, Antonios Kelarakis, Panagiotis Dallas, and Emmanuel P. Giannelis, “Formation Mechanism of Carbogenic Nanoparticles with Dual Photoluminescence Emission,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, no. 2, pp. 747–750, Jan. 2012, doi: 10.1021/ja204661r.

[18] Hui Luo, Qian Guo, Petra Ágota Szilágyi, Ana Belen Jorge, and Maria-Magdalena Titirici, “Carbon Dots in Solar-to-Hydrogen Conversion,” *TRECHEM*, vol. 2, no. 7, pp. 623–637, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.trechm.2020.04.007.

[19] Asmaa M. El-Shafey, “Carbon dots: Discovery, structure, fluorescent properties, and applications,” *Green Processing and Synthesis*, vol. 10, no. 1, pp. 134–156, Feb. 2021, doi: 10.1515/gps-2021-0006.

[20] Youfu Wang and Aiguo Hu, “Carbon quantum dots: synthesis, properties and applications,” *J. Mater. Chem. C*, vol. 2, no. 34, p. 6921, Jun. 2014, doi: 10.1039/C4TC00988F.

[21] Xiao Wang, Yongqiang Feng, Peipei Dong, and Jianfeng Huang, “A Mini Review on Carbon Quantum Dots: Preparation, Properties, and Electrocatalytic Application,” *Front. Chem.*, vol. 7, p. 671, Oct. 2019, doi: 10.3389/fchem.2019.00671.

[22] Mengli Liu, “Optical Properties of Carbon Dots: A Review,” *NAT*, vol. 1, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2020, doi: 10.37256/nat.112020124.1-12.

[23] Shi Ying Lim, Wei Shen, and Zhiqiang Gao, “Carbon quantum dots and their applications,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 44, no. 1, pp. 362–381, 2015, doi: 10.1039/C4CS00269E.

[24] Xin Wang *et al.*, “Photoinduced electron transfers with carbon dots,” *Chem. Commun.*, no. 25, p. 3774, 2009, doi: 10.1039/b906252a.

[25] Weijian Liu, Chun Li, Xiaobo Sun, Wei Pan, Guifeng Yu, and Jinping Wang, “Highly crystalline carbon dots from fresh tomato: UV emission and quantum confinement,” *Nanotechnology*, vol. 28, no. 48, p. 485705, Dec. 2017, doi: 10.1088/1361-6528/aa900b.

[26] Meng Li Liu, Bin Bin Chen, Chun Mei Li, and Cheng Zhi Huang, “Carbon dots: synthesis, formation mechanism, fluorescence origin and sensing applications,” *Green Chem.*, vol. 21, no. 3, pp. 449–471, 2019, doi: 10.1039/C8GC02736F.

[27] Zhixing Gan, Hao Xu, and Yanling Hao, “Mechanism for excitation-dependent photoluminescence from graphene quantum dots and other graphene oxide derivates: consensus, debates and challenges,” *Nanoscale*, vol. 8, no. 15, pp. 7794–7807, 2016, doi: 10.1039/C6NR00605A.

[28] Yubin Song *et al.*, “Investigation from chemical structure to photoluminescent mechanism: a type of carbon dots from the pyrolysis of citric acid and an amine,” *J. Mater. Chem. C*, vol. 3, no. 23, pp. 5976–5984, 2015, doi: 10.1039/C5TC00813A.

[29] Shoujun Zhu, Yubin Song, Xiaohuan Zhao, Jieren Shao, Junhu Zhang, and Bai Yang, “The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and

polymer dots): current state and future perspective," *Nano Res.*, vol. 8, no. 2, pp. 355–381, Feb. 2015, doi: 10.1007/s12274-014-0644-3.

[30] D. Sumanth Kumar, B. Jai Kumar, and H.M. Mahesh, "Quantum Nanostructures (QDs): An Overview," in *Synthesis of Inorganic Nanomaterials*, Elsevier, 2018, pp. 59–88. doi: 10.1016/B978-0-08-101975-7.00003-8.

[31] Aswandi Wibrianto, Siti Q. Khairunisa, Satya C. W. Sakti, Yatim L. Ni'mah, Bambang Purwanto, and Mochamad Z. Fahmi, "Comparison of the effects of synthesis methods of B, N, S, and P-doped carbon dots with high photoluminescence properties on HeLa tumor cells," *RSC Adv.*, vol. 11, no. 2, pp. 1098–1108, 2021, doi: 10.1039/D0RA09403J.

[32] Vivek K. Bajpai *et al.*, "Multifunctional N-P-doped carbon dots for regulation of apoptosis and autophagy in B16F10 melanoma cancer cells and *in vitro* imaging applications," *Theranostics*, vol. 10, no. 17, pp. 7841–7856, 2020, doi: 10.7150/thno.42291.

[33] Ganeshlenin Kandasamy, "Recent Advancements in Doped/Co-Doped Carbon Quantum Dots for Multi-Potential Applications," *C*, vol. 5, no. 2, p. 24, May 2019, doi: 10.3390/c5020024.

[34] Bibekananda De, "Carbon Dots and Their Polymeric Nanocomposites," in *Nanomaterials and Polymer Nanocomposites*, Elsevier, 2019, pp. 217–260. doi: 10.1016/B978-0-12-814615-6.00007-2.

[35] Selin Sagbas and Nurettin Sahiner, "Carbon dots: preparation, properties, and application," in *Nanocarbon and its Composites*, Elsevier, 2019, pp. 651–676. doi: 10.1016/B978-0-08-102509-3.00022-5.

[36] Alice Sciortino, Andrea Cannizzo, and Fabrizio Messina, "Carbon Nanodots: A Review—From the Current Understanding of the Fundamental Photophysics to the Full Control of the Optical Response," *C*, vol. 4, no. 4, p. 67, Dec. 2018, doi: 10.3390/c4040067.

[37] Rehan M El-Shabasy, Mohamed Farouk Elsadek, Badreldin Mohamed Ahmed, Mohamed Fawzy Farahat, Khaled N Mosleh, and Mohamed M Taher, "Recent Developments in Carbon Quantum Dots: Properties, Fabrication Techniques, and Bio-Applications," p. 24, 2021.

[38] Junjun Liu, Rui Li, and Bai Yang, "Carbon Dots: A New Type of Carbon-Based Nanomaterial with Wide Applications," *ACS Cent. Sci.*, vol. 6, no. 12, pp. 2179–2195, Dec. 2020, doi: 10.1021/acscentsci.0c01306.

[39] Patrizia Agostinis *et al.*, "Photodynamic therapy of cancer: An update," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 61, no. 4, pp. 250–281, Jul. 2011, doi: 10.3322/caac.20114.

[40] Mircea Tampa *et al.*, "Photodynamic therapy: A hot topic in dermato-oncology (Review)," *Oncol Lett*, Jan. 2019, doi: 10.3892/ol.2019.9939.

[41] Anc►►ly Ferreira Dos Santos, Daria Raquel Queiroz De Almeida, Leticia Ferreira Terra, Maur►►cio S. Baptista, and Leticia Labriola, "Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review," *JCMT*, vol. 2019, Mar. 2019, doi: 10.20517/2394-4722.2018.83.

[42] Pawel Mroz, Anastasia Yaroslavsky, Gitika B Kharkwal, and Michael R. Hamblin, "Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer," *Cancers*, vol. 3, no. 2, pp. 2516–2539, Jun. 2011, doi: 10.3390/cancers3022516.

[43] Jianming Chen *et al.*, “Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: Status and challenges,” *Biomaterials*, vol. 237, p. 119827, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119827.

[44] Minhuan Lan, Shaojing Zhao, Weimin Liu, Chun-Sing Lee, Wenjun Zhang, and Pengfei Wang, “Photosensitizers for Photodynamic Therapy,” *Adv. Healthcare Mater.*, vol. 8, no. 13, p. 1900132, Jul. 2019, doi: 10.1002/adhm.201900132.

[45] Rengarajan Baskaran, Junghan Lee, and Su-Geun Yang, “Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications,” *Biomater Res*, vol. 22, no. 1, p. 25, Dec. 2018, doi: 10.1186/s40824-018-0140-z.

[46] Ασπασία Γ Πετρή and Aspasia G. Petri, “Διερεύνηση μηχανισμών συνδυαστικής δράσης φωτός, φωτοευαίσθητων ουσιών & φυσικών αντιοξειοδωτικών σε μοντέλα νεοπλασιών με ανάπτυξη οπτικών μεθόδων,” *Study of light, photosensitizing agents and natural compounds interactions mechanisms in cancer models by the development of optical methods*, Jun. 2013, doi: 10.26240/heal.ntua.951.

[47] David Kessel and Nancy L. Oleinick, “Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update,” *Photochem Photobiol*, vol. 94, no. 2, pp. 213–218, Mar. 2018, doi: 10.1111/php.12857.

[48] Esther Buytaert, Michael Dewaele, and Patrizia Agostinis, “Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, vol. 1776, no. 1, pp. 86–107, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.bbcan.2007.07.001.

[49] C.A. Robertson, D. Hawkins Evans, and H. Abrahamse, “Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT,” *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 96, no. 1, pp. 1–8, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001.

[50] “The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how,” *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–21, Jan. 2002, doi: 10.1039/b108586g.

[51] Dominika Nowis, Tomasz Stokłosa, Magdalena Legat, Tadeusz Issat, Marek Jakóbisiak, and Jakub Gołąb, “The influence of photodynamic therapy on the immune response,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 2, no. 4, pp. 283–298, Dec. 2005, doi: 10.1016/S1572-1000(05)00098-0.

[52] Ana P. Castano, Tatiana N. Demidova, and Michael R. Hamblin, “Mechanisms in photodynamic therapy: Part three—Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 2, no. 2, pp. 91–106, Jun. 2005, doi: 10.1016/S1572-1000(05)00060-8.

[53] Ian J. Macdonald and Thomas J. Dougherty, “Basic principles of photodynamic therapy,” *J. Porphyrins Phthalocyanines*, vol. 05, no. 02, pp. 105–129, Feb. 2001, doi: 10.1002/jpp.328.

[54] Raymond Bonnett, “Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 24, no. 1, p. 19, 1995, doi: 10.1039/cs9952400019.

[55] K. Plaetzer, B. Krammer, J. Berlanda, F. Berr, and T. Kiesslich, “Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects,” *Lasers Med Sci*, vol. 24, no. 2, pp. 259–268, Mar. 2009, doi: 10.1007/s10103-008-0539-1.

[56] K. Lang, J. Mosinger, and D.M. Wagnerová, “Photophysical properties of porphyrinoid sensitizers non-covalently bound to host molecules; models for photodynamic therapy,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 248, no. 3–4, pp. 321–350, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.ccr.2004.02.004.

[57] Ron R. Allison and Claudio H. Sibata, “Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 7, no. 2, pp. 61–75, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001.

[58] Ron R Allison, Gordon H Downie, Rosa Cuenca, Xin-Hua Hu, Carter JH Childs, and Claudio H Sibata, “Photosensitizers in clinical PDT,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 1, no. 1, pp. 27–42, May 2004, doi: 10.1016/S1572-1000(04)00007-9.

[59] Halina Mojzisova, Stéphanie Bonneau, and Daniel Brault, “Structural and physico-chemical determinants of the interactions of macrocyclic photosensitizers with cells,” *Eur Biophys J*, vol. 36, no. 8, pp. 943–953, Oct. 2007, doi: 10.1007/s00249-007-0204-9.

[60] Ana P. Castano, Tatiana N. Demidova, and Michael R. Hamblin, “Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 1, no. 4, pp. 279–293, Dec. 2004, doi: 10.1016/S1572-1000(05)00007-4.

[61] Asta Juzeniene, Qian Peng, and Johan Moan, “Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis,” *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 6, no. 12, p. 1234, 2007, doi: 10.1039/b705461k.

[62] Tayyaba Hasan, Anne C E Moor, and Bernard Ortel, “Photodynamic Therapy Of Cancer,” p. 14.

[63] Fiona Stewart, Paul Baas, and Willem Star, “What does photodynamic therapy have to offer radiation oncologists (or their cancer patients)?,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 48, no. 3, pp. 233–248, Sep. 1998, doi: 10.1016/S0167-8140(98)00063-2.

[64] Raymond Bonnett and Gabriel Martínez, “Photobleaching of sensitisers used in photodynamic therapy,” *Tetrahedron*, vol. 57, no. 47, pp. 9513–9547, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0040-4020(01)00952-8.

[65] N. V. Kudinova and T. T. Berezov, “Photodynamic therapy of cancer: Search for ideal photosensitizer,” *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B*, vol. 4, no. 1, pp. 95–103, Mar. 2010, doi: 10.1134/S1990750810010129.

[66] Dev Kumar Chatterjee, Li Shan Fong, and Yong Zhang, “Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60, no. 15, pp. 1627–1637, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.addr.2008.08.003.

[67] Shigenobu Yano *et al.*, “Current states and future views in photodynamic therapy,” *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, vol. 12, no. 1, pp. 46–67, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.jphotochemrev.2011.06.001.

[68] “Photofrin (Porfimer Sodium): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning,” *RxList*. https://www.rxlist.com/photofrin-drug.htm (accessed Sep. 22, 2021).

[69] Adam J. Plaunt, Kara M. Harmatys, Kyle A. Hendrie, Anthony J. Musso, and Bradley D. Smith, “Chemically triggered release of 5-aminolevulinic acid from liposomes,” *RSC Adv.*, vol. 4, no. 101, pp. 57983–57990, 2014, doi: 10.1039/C4RA10340H.

[70] Mark S Blumenkranz, Kathryn W Woodburn, Fan Qing, Steven Verdooner, David Kessel, and Richard Miller, “Lutetium texaphyrin (Lu-Tex): a potential new agent for ocular fundus angiography and photodynamic therapy,” *American Journal of Ophthalmology*, vol. 129, no. 3, pp. 353–362, Mar. 2000, doi: 10.1016/S0002-9394(99)00462-6.

[71] Thalita de Souza, Felipe Antonio, Mateus Zanotto, Paula Homem-de-Mello, and Anderson Ribeiro, “Photophysical and Photochemical Properties and Aggregation Behavior of Phthalocyanine and Naphthalocyanine Derivatives,” *J. Braz. Chem. Soc.*, 2017, doi: 10.21577/0103-5053.20170215.

[72] Jianjun Du, Ning Xu, Jiangli Fan, Wen Sun, and Xiaojun Peng, “Carbon Dots for In Vivo Bioimaging and Theranostics,” *Small*, vol. 15, no. 32, p. 1805087, Aug. 2019, doi: 10.1002/smll.201805087.

[73] Refilwe Matshitse, Kutloano E. Sekhosana, Ojodomo J. Achadu, and Tebello Nyokong, “Characterization and physicochemical studies of the conjugates of graphene quantum dots with differently charged zinc phthalocyanines,” *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 70, no. 19, pp. 3308–3324, Oct. 2017, doi: 10.1080/00958972.2017.1387652.

[74] Ojodomo J. Achadu, Imran Uddin, and Tebello Nyokong, “Fluorescence behavior of nanoconjugates of graphene quantum dots and zinc phthalocyanines,” *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 317, pp. 12–25, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.jphotochem.2015.11.006.

[75] Yuri Choi *et al.*, “Highly Biocompatible Carbon Nanodots for Simultaneous Bioimaging and Targeted Photodynamic Therapy In Vitro and In Vivo,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 24, no. 37, pp. 5781–5789, Oct. 2014, doi: 10.1002/adfm.201400961.

[76] Lindokuhle C. Nene, Muthumuni Managa, and Tebello Nyokong, “Photo-physicochemical properties and in vitro photodynamic therapy activity of morpholine-substituted Zinc(II)-Phthalocyanines π-π stacked on biotinylated graphene quantum dots,” *Dyes and Pigments*, vol. 165, pp. 488–498, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.dyepig.2019.03.002.

[77] Refilwe Matshitse, Muthumuni Managa, and Tebello Nyokong, “The modulation of the photophysical and photodynamic therapy activities of a phthalocyanine by detonation nanodiamonds: Comparison with graphene quantum dots and carbon nanodots,” *Diamond and Related Materials*, vol. 101, p. 107617, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.diamond.2019.107617.

[78] Reitumetse Nkhahle, Kutloano Edward Sekhosana, Sixolile Centane, and Tebello Nyokong, “Electrocatalytic Activity of Asymmetrical Cobalt Phthalocyanines in the Presence of N Doped Graphene Quantum Dots: The Push-pull Effects of Substituents,” *Electroanalysis*, vol. 31, no. 5, pp. 891–904, May 2019, doi: 10.1002/elan.201800837.

[79] Rahim Ghadari, Paria-Sadat Saei, Alireza Sabri, Zarrin Ghasemi, and Fantai Kong, “Enhanced phthalocyanine-sensitized solar cell efficiency via cooperation of nitrogen-doped carbon dots,” *Journal of Cleaner Production*, vol. 268, p. 122236, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.jclepro.2020.122236.

[80] Nnamdi Nwahara, Jonathan Britton, and Tebello Nyokong, “Improving singlet oxygen generating abilities of phthalocyanines: aluminum tetrasulfonated phthalocyanine in the presence of

graphene quantum dots and folic acid," *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 70, no. 9, pp. 1601–1616, May 2017, doi: 10.1080/00958972.2017.1313975.

[81] Monoj Kumar Barman, Bikash Jana, Santanu Bhattacharyya, and Amitava Patra, "Photophysical Properties of Doped Carbon Dots (N, P, and B) and Their Influence on Electron/Hole Transfer in Carbon Dots–Nickel (II) Phthalocyanine Conjugates," *J. Phys. Chem. C*, vol. 118, no. 34, pp. 20034–20041, Aug. 2014, doi: 10.1021/jp507080c.

[82] Willem M. Star, "Light delivery and light dosimetry for photodynamic therapy," *Laser Med Sci*, vol. 5, no. 2, pp. 107–113, Jun. 1990, doi: 10.1007/BF02031371.

[83] Michele M. Kim and Arash Darafsheh, "Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy," *Photochem Photobiol*, vol. 96, no. 2, pp. 280–294, Mar. 2020, doi: 10.1111/php.13219.

[84] L. Brancaleon and H. Moseley, "Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy," *Lasers Med Sci*, vol. 17, no. 3, pp. 173–186, Aug. 2002, doi: 10.1007/s101030200027.

[85] Il Yoon, Jia Zhu Li, and Young Key Shim, "Advance in Photosensitizers and Light Delivery for Photodynamic Therapy," *Clin Endosc*, vol. 46, no. 1, p. 7, 2013, doi: 10.5946/ce.2013.46.1.7.

[86] Alexander C. Kübler, "Photodynamic therapy," *Medical Laser Application*, vol. 20, no. 1, pp. 37–45, May 2005, doi: 10.1016/j.mla.2005.02.001.

[87] "Citric acid | C6H8O7 - PubChem." https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citric-acid (accessed Dec. 22, 2021).

[88] PubChem, "Urea." https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1176 (accessed Dec. 22, 2021).

[89] PubChem, "Phosphoric acid." https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1004 (accessed Dec. 22, 2021).

[90] PubChem, "Diammonium hydrogen phosphate." https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24540 (accessed Dec. 22, 2021).

[91] PubChem, "Formamide." https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/713 (accessed Dec. 22, 2021).

[92] Kailai Liu, Fanmin Kong, Chaoqun Zhu, and Guodong Jiang, "Photocatalytic Activity of Phosphorus and Nitrogen Co-Doped Carbon Quantum Dots/TiO_2 Nanosheets," *NANO*, vol. 15, no. 12, p. 2050151, Dec. 2020, doi: 10.1142/S1793292020501519.

[93] Xuefang Yang, Mengting Zhang, Yulu Zhang, Ning Wang, Wei Bian, and Martin M. F. Choi, "Nitrogen and phosphorus co-doped carbon dots as a 'turn-off-on' fluorescence probe for the detection of Hg^{2+} and GSH and cell imaging," *Anal. Methods*, vol. 11, no. 45, pp. 5803–5809, 2019, doi: 10.1039/C9AY01723B.

[94] Soumen Chandra, Angshuman Ray Chowdhuri, Dipranjan Laha, and Sumanta Kumar Sahu, "Fabrication of nitrogen- and phosphorous-doped carbon dots by the pyrolysis method for iodide and iron(III) sensing," *Luminescence*, vol. 33, no. 2, pp. 336–344, Mar. 2018, doi: 10.1002/bio.3418.

[95] Soumen Chandra, Dipranjan Laha, Arindam Pramanik, Angshuman Ray Chowdhuri, Parimal Karmakar, and Sumanta Kumar Sahu, "Synthesis of highly fluorescent nitrogen and phosphorus

doped carbon dots for the detection of Fe^{3+} ions in cancer cells: Synthesis of highly fluorescent N and P doped carbon dots," *Luminescence*, vol. 31, no. 1, pp. 81–87, Feb. 2016, doi: 10.1002/bio.2927.

[96] Naixin Li, Fang Lei, Dandan Xu, Yong Li, Jinliang Liu, and Ying Shi, "One-step synthesis of N, P Co-doped orange carbon quantum dots with novel optical properties for bio-imaging," *Optical Materials*, vol. 111, p. 110618, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.optmat.2020.110618.

[97] Khalid M. Omer, Diary I. Tofiq, and Aso Q. Hassan, "Solvothermal synthesis of phosphorus and nitrogen doped carbon quantum dots as a fluorescent probe for iron(III)," *Microchim Acta*, vol. 185, no. 10, p. 466, Oct. 2018, doi: 10.1007/s00604-018-3002-4.

[98] Refilwe Matshitse and Tebello Nyokong, "Singlet Oxygen Generating Properties of Different Sizes of Charged Graphene Quantum Dot Nanoconjugates with a Positively Charged Phthalocyanine," *J Fluoresc*, vol. 28, no. 3, pp. 827–838, May 2018, doi: 10.1007/s10895-018-2247-y.

[99] Nnamdi Nwahara, Jonathan Britton, and Tebello Nyokong, "Improving singlet oxygen generating abilities of phthalocyanines: aluminum tetrasulfonated phthalocyanine in the presence of graphene quantum dots and folic acid," *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 70, no. 9, pp. 1601–1616, May 2017, doi: 10.1080/00958972.2017.1313975.

[100] PubChem, "5-CM-H2Dcfda." https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23847175 (accessed Feb. 03, 2022).

[101] "CM-H2DCFDA (General Oxidative Stress Indicator)." https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/C6827 (accessed Feb. 03, 2022).

[102] C. D. Caro and H. Claudia, *UV/VIS Spectrophotometry - Fundamentals and Applications*. 2015.

[103] "10.6: Photoluminescence Spectroscopy," *Chemistry LibreTexts*, Dec. 24, 2016. https://chem.libretexts.org/Courses/Northeastern_University/10%3A_Spectroscopic_Methods/10.6%3A_Photoluminescence_Spectroscopy (accessed Dec. 22, 2021).

[104] S. Eaton-Magana and C. M. Breeding, "An Introduction to Photoluminescence Spectroscopy for Diamond and its Applications in Gemology," *G&G*, vol. 52, no. 1, pp. 2–17, May 2016, doi: 10.5741/GEMS.52.1.2.

[105] "What is Photoluminescence spectroscopy?" https://www.horiba.com/en_en/products/by-technique/molecular-spectroscopy/photoluminescence-pl-electroluminescence-el/ (accessed Dec. 22, 2021).

[106] Greg Swain, "Principles of FTIR Spectroscopy," p. 6.

[107] W. M. Doyle, "Principles and Applications of Fourier Transform Infra-red (FTIR) Process Analysis," 2017. https://www.semanticscholar.org/paper/Principles-and-Applications-of-Fourier-Transform-(-Doyle/8b9108726fe76043badeecd1c75ed6e72352b8a1 (accessed Dec. 22, 2021).

[108] Aswandi Wibrianto, Siti Q. Khairunisa, Satya C. W. Sakti, Yatim L. Ni'mah, Bambang Purwanto, and Mochamad Z. Fahmi, "Comparison of the effects of synthesis methods of B, N, S, and P-doped carbon dots with high photoluminescence properties on HeLa tumor cells," *RSC Adv.*, vol. 11, no. 2, pp. 1098–1108, 2021, doi: 10.1039/D0RA09403J.

[109] Bingfang Shi, Yubin Su, Liangliang Zhang, Mengjiao Huang, Rongjun Liu, and Shulin Zhao, “Nitrogen and Phosphorus Co-Doped Carbon Nanodots as a Novel Fluorescent Probe for Highly Sensitive Detection of Fe^{3+} in Human Serum and Living Cells,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 8, no. 17, pp. 10717–10725, May 2016, doi: 10.1021/acsami.6b01325.

[110] Yang Liu, Xiaojuan Gong, Wenjuan Dong, Ruixin Zhou, Shaomin Shuang, and Chuan Dong, “Nitrogen and phosphorus dual-doped carbon dots as a label-free sensor for Curcumin determination in real sample and cellular imaging,” *Talanta*, vol. 183, pp. 61–69, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.talanta.2018.02.060.

[111] Junjian Li *et al.*, “Highly N,P-doped carbon dots: Rational design, photoluminescence and cellular imaging,” *Microchim Acta*, vol. 184, no. 8, pp. 2933–2940, Aug. 2017, doi: 10.1007/s00604-017-2314-0.

[112] Sai Kumar Tammina, Dezhi Yang, Sivasankar Koppala, Chunsheng Cheng, and Yaling Yang, “Highly photoluminescent N, P doped carbon quantum dots as a fluorescent sensor for the detection of dopamine and temperature,” *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 194, pp. 61–70, May 2019, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.01.004.

[113] Yixia Yang *et al.*, “N, P-doped carbon quantum dots as a fluorescent sensing platform for carbendazim detection based on fluorescence resonance energy transfer,” *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 274, pp. 296–303, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.snb.2018.07.130.

[114] Taher Rahimi-Aghdam, Zahra Shariatinia, Minna Hakkarainen, and Vahid Haddadi-Asl, “Nitrogen and phosphorous doped graphene quantum dots: Excellent flame retardants and smoke suppressants for polyacrylonitrile nanocomposites,” *Journal of Hazardous Materials*, vol. 381, p. 121013, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121013.

[115] Inés Scalise and Edgardo N. Durantini, “Synthesis, properties, and photodynamic inactivation of Escherichia coli using a cationic and a noncharged Zn(II) pyridyloxyphthalocyanine derivatives,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 13, no. 8, pp. 3037–3045, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.bmc.2005.01.063.

[116] K. Bayo, J.C. Mossoyan, and G.V. Ouedraogo, “Preparation and analysis by UV-Vis of zinc phthalocyanine complexes,” *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 60, no. 3, pp. 653–657, Feb. 2004, doi: 10.1016/S1386-1425(03)00275-0.

[117] Aysun Korkmaz, Mehmet Kahraman, and Yusuf Yilmaz, “Synthesis and characterization of novel phthalocyanines and evaluation of photodynamic therapy properties,” San Francisco, California, United States, Mar. 2016, p. 969412. doi: 10.1117/12.2214072.

[118] L. L. Gladkov, S. F. Shkirman, N. I. Sushko, V. K. Konstantinova, N. A. Sokolov, and K. N. Solovyov, “IR SPECTRA OF Zn PHTHALOCYANINE AND Zn PHTHALOCYANINE- d_{16} AND THEIR INTERPRETATION ON THE BASIS OF NORMAL COORDINATE ANALYSIS,” *Spectroscopy Letters*, vol. 34, no. 6, pp. 709–719, Dec. 2001, doi: 10.1081/SL-100107893.

[119] R. Seoudi, G.S. El-Bahy, and Z.A. El Sayed, “FTIR, TGA and DC electrical conductivity studies of phthalocyanine and its complexes,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 753, no. 1–3, pp. 119–126, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.molstruc.2005.06.003.