



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ: “Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών”

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Υβριδικά Υλικά Τελειών Άνθρακα-Φθαλοκυανίνης:
Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Χρήση σε Φωτοδυναμική
Θεραπεία.**

ΑΣΗΜΑΚΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

A.M: 51121001

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

Αθήνα, 2023

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, με τίτλο «Υβριδικά Υλικά Τελειών Άνθρακα-Φθαλοκυανίνης. Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Χρήση σε Φωτοδυναμική Θεραπεία», εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτική Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, στο πλαίσιο του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών».

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της παρούσας διπλωματικής, καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Κορδάτο, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ και να εμβαθύνω στο συγκεκριμένο θέμα και για το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε, συμβάλλοντας έτσι στην αποτελεσματική αποπεράτωση της εργασίας αυτής.

Ακόμα, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην υποψήφια διδάκτορα της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, Καραγιάννη Αλεξάνδρα, για την πολύτιμη στήριξή της όλους αυτούς τους μήνες της συνεργασίας μας, καθώς και για τη συνεχή καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. 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 βοήθειά της στην πραγματοποίηση των μετρήσεων φασματομετρίας φωταύγειας και της μελέτης της ικανότητας παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ειδών.

Επιπροσθέτως, ευχαριστώ πολύ τον Επίκουρο Καθηγητή Ανόργανης Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Νικόλαο Ψαρουδάκη, για τη σύνθεση της συμμετρικής σύμπλοκης ένωσης της φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου την οικογένειά μου και ιδιαίτερα τους γονείς μου που ήταν δίπλα μου ανιδιοτελώς και με αστείρευτη υπομονή, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και φυσικά και κατά το διάστημα εκπόνησης της μεταπτυχιακής εργασίας μου, στηρίζοντάς με σε κάθε επιλογή και νέο βήμα μου.

Τέλος ευχαριστώ την Α., Σ., διότι χωρίς τη στήριξή της δε θα είχα καταφέρει τίποτα...

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, έχει ως βασικό άξονα μελέτης τη σύνθεση και το χαρακτηρισμό των υβριδικών υλικών κβαντικών τελειών άνθρακα και φθαλοκυανίνης, με σκοπό της εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία κατά του καρκίνου.

Οι κβαντικές τελείες άνθρακα (Carbon Quantum Dots, CQDs) αποτελούν ένα νέο είδος νανοϋλικών άνθρακα, που έχει κερδίσει ευρεία προσοχή τα τελευταία χρόνια. Αυτό οφείλεται κυρίως στις εξαιρετικές οπτικές και βιολογικές ιδιότητές τους, γεγονός που τις καθιστά κατάλληλες για χρήση σε πληθώρα εφαρμογών. Η φθαλοκυανίνη (ZnPc), αποτελεί έναν διαδεδομένο φωτοευαισθητοποιητή 2^{ης} γενιάς, ο οποίος λόγω της αρκετά υδρόφοβης φύσης του, μπορεί να συνδεθεί με τις CQDs προς το σχηματισμό ενός φωτοευαισθητοποιητή 3^{ης} γενιάς. Γενικά, η χρήση νανοσωματιδίων στη φωτοδυναμική θεραπεία, διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο, αφού τα νανοσωματίδια βοηθούν κατά βάση στη μεταφορά/παράδοση των φωτοευαισθητοποιητών, στον ιστό-στόχο, ενισχύοντας έτσι τη φωτοδυναμική δράση. Πάνω σε αυτή τη λογική βασίστηκε και η σύνθεση των υβριδικών υλικών CQDs_ZnPc.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα νοθευμένων με άζωτο, άζωτο-βόριο, άζωτο-φώσφορο και άζωτο-θείο, συνδυάζοντας διαφορετικές πρόδρομες ενώσεις, αλλά χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο σύνθεσης, την υδροθερμική. Στη συνέχεια, οι CQDs αυτές ενώθηκαν με τη ZnPc, μέσω π-π αλληλεπιδράσεων ή ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων, οι οποίες συμβαίνουν λόγω της αντίθετης ηλεκτρονιακής φόρτισής τους και οδηγούν στο σχηματισμό των υβριδικών υλικών. Έπειτα, ακολούθησε μελέτη μέσω φασματοσκοπικών τεχνικών για κάθε δείγμα CQDs, για την ελεύθερη ZnPc και για τα υβριδικά υλικά. Οι τεχνικές χαρακτηρισμού που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-Vis), η φασματοσκοπία φωτοφωταύγειας (PL), ενώ η δομή όλων των υλικών μελετήθηκε με την τεχνική υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR). Ακόμα, μελετήθηκε η ικανότητα παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), τόσο για τις CQDs, όσο και για τα υβριδικά υλικά και τη φθαλοκυανίνη. Τέλος, προσδιορίστηκε η απόδοση της σύνδεσης της ZnPc με τις CQDs.

Με βάση τα αποτελέσματα, κρίθηκε ότι το είδος των ατόμων νόθευσης, μπορεί να επηρεάσει τις φωτοφυσικές ιδιότητες των υβριδικών υλικών. Τέλος, φάνηκε πως όλα τα υβριδικά υλικά παράγαν δραστικά οξυγονούχα είδη, κρίνοντάς τα, συνεπώς, ικανά για μία δυνητική εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία. Συγκεκριμένα, η συμπεριφορά του δείγματος (N)CQDs_ZnPc, οδήγησε στο

συμπέρασμα ότι η παρουσία του σκέτου αζώτου, ως παράγοντα νόθευσης στις CQDs, μπορεί να ενισχύσει τη δράση της ελεύθερης φθαλοκυανίνης.

ABSTRACT

This master's thesis has as main theme, the synthesis and characterization of hybrid materials consisting of carbon quantum dots and phthalocyanine, with the aim of their application in photodynamic therapy against cancer.

Carbon Quantum Dots (CQDs) are a new type of carbon nanomaterial that has gained widespread attention in recent years. This is mainly due to their excellent optical and biological properties, which make them suitable for use in a wide range of applications. Phthalocyanine (ZnPc), is a well-known 2nd generation photosensitizer, which due to its hydrophobic nature, can be linked to CQDs to form a 3rd generation photosensitizer. In general, the use of nanoparticles in photodynamic therapy plays an essential role, since nanoparticles basically contribute to the transport/delivery of photosensitizers to the target tissue, thus enhancing the photodynamic action. The synthesis of the CQDs_ZnPc hybrid materials was based on this concept.

Firstly, synthesis of carbon quantum dots doped with nitrogen, nitrogen-boron, nitrogen-phosphorus, and nitrogen-sulfur, was carried out by combining different precursor compounds, but using the same synthesis method, hydrothermal. Then, CQDs were combined with ZnPc, through π - π interactions or electrostatic interactions, which occur due to their opposite electronic charge and lead to the formation of hybrid materials. Then, each sample of CQDs was studied with spectroscopic techniques along with ZnPc and the hybrid materials. The characterization techniques used were ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis), photoluminescence spectroscopy (PL), while the structure of all materials was studied by the Fourier transform infrared technique. In addition, the capability to produce reactive oxygen species (ROS) was studied both for CQDs and for the hybrid materials and phthalocyanine. Finally, the binding efficiency of ZnPc to CQDs was determined.

Based on the results, it was judged that the type of dopant can affect the photophysical properties of the hybrid materials. Finally, it appeared that all the hybrid materials produced reactive oxygen species, making them, therefore, capable of potential application in photodynamic therapy. In particular, the behavior of the (N)CQDs_ZnPc sample, led to the conclusion that the presence of pure nitrogen, as a dopant agent in CQDs, can enhance the action of phthalocyanine.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	i
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	ii
ABSTRACT.....	iv
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	vii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	xi
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	xii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Ο άνθρακας.....	1
1.2 Αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα.....	3
1.2.1 Διαμάντι (Αδάμας).....	3
1.2.2 Γραφίτης.....	4
1.2.3 Γραφένιο	5
1.2.4 Φουλερένιο.....	6
1.2.5 Νανοσωλήνες άνθρακα	8
1.2.6 Άμορφος άνθρακας	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΤΕΛΕΙΕΣ ΑΝΘΡΑΚΑ.....	11
2.1 Εισαγωγή.....	11
2.2 Ιστορική αναδρομή.....	11
2.3 Η δομή των CQDs.....	13
2.4 Κατηγορίες τελειών άνθρακα (CDs).....	14
2.5 Μέθοδοι σύνθεσης κβαντικών τελειών άνθρακα	15
2.5.1 Μέθοδοι σύνθεσης CQDs με την προσέγγιση «bottom-up»	16
2.5.2 Μέθοδοι σύνθεσης CQDs με την προσέγγιση «top-down»	19
2.6 Νόθευση των κβαντικών τελειών άνθρακα.....	23
2.7 Βασικές ιδιότητες των κβαντικών τελειών άνθρακα.....	33
2.8 Βασικές εφαρμογές των κβαντικών τελειών άνθρακα.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	47
3.1 Εισαγωγή.....	47
3.2 Ιστορική αναδρομή.....	48
3.3 Μηχανισμοί φωτοδυναμικής δράσης	50
3.4 Μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου	53

3.4.1 Άμεσος κυτταρικός θάνατος (Direct tumor-cell death).....	54
3.4.2 Έμμεσος κυτταρικός θάνατος (Indirect tumor-cell death)	56
3.5 Πηγές φωτός	57
3.5.1 Λυχνίες (Lamps)	58
3.5.2 Λέιζερ (Lasers).....	59
3.5.3 Δίοδοι εκπομπής φωτός (Light Emitting Diodes, LEDs)	59
3.6 Φωτοευαισθητοποιητές	60
3.6.1 Ιδιότητες και χαρακτηριστικά φωτοευαισθητοποιητών	60
3.6.2 Κατηγορίες φωτοευαισθητοποιητών	63
3.6.3 Οικογένειες φωτοευαισθητοποιητών	65
3.7 Φθαλοκυανίνες (Phthalocyanines).....	68
3.7.1 Υβριδικά υλικά κβαντικών τελειών άνθρακα με φθαλοκυανίνη (CQDs-MPC), με εφαρμογή στη φωτοδυναμική θεραπεία	71
3.8 Καινοτόμες στρατηγικές στη φωτοδυναμική θεραπεία.....	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	76
4.1 Γενική ανασκόπηση	76
4.2 Σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα, CQDs.....	76
4.2.1 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N)CQDs.....	76
4.2.2 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N,B)CQDs.....	79
4.2.3 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N,P)CQDs.....	81
4.2.4 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N,S)CQDs.....	83
4.2.5 Πειραματική διαδικασία σύνθεσης των CQDs	85
4.3 Σύνθεση φθαλοκυανίνης, ZnPc	86
4.4 Σύνθεση υβριδικών υλικών κβαντικών τελειών άνθρακα-φθαλοκυανίνης, CQDs/ZnPc.....	89
4.4.1 Διαλύτες.....	89
4.4.2 Πειραματική διαδικασία σύνθεσης των υβριδικών υλικών.....	91
4.5 Προσδιορισμός συγκέντρωσης ZnPc στο υβριδικό υλικό και απόδοσης σύνδεσης των υβριδικών υλικών	94
4.6 Μελέτη της ικανότητας παραγωγής ελευθέρων ριζών (ROS).....	95
4.7 Μέθοδοι Χαρακτηρισμού	98
4.7.1 Φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (Ultraviolet-Visible Spectroscopy, UV-Vis)	98
<i>Πειραματική διαδικασία φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-Vis).....</i>	<i>99</i>
4.7.2 Φασματοσκοπία φωτοφωταύγειας (Photoluminescence spectroscopy, PL)	100
<i>Πειραματική διαδικασία φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL)</i>	<i>101</i>

4.7.3 Φασματοσκοπία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FT-IR).....	102
<i>Πειραματική διαδικασία φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR)</i>	<i>103</i>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	105
5.1 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για τις νοθευμένες CQDs	105
5.2 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-vis) για τις CQDs	107
5.3 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL) για τις CQDs	108
5.4 Παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) για τις CQDs.....	112
5.5 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc)	116
5.6 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-vis) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc).....	117
5.7 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc).....	120
5.8 Παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc)	121
5.9 Μετρήσεις φωτοκαταστροφής (Photobleaching) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc).....	122
5.10 Προσδιορισμός συγκέντρωσης φθαλοκυανίνης (ZnPc) στα υβριδικά υλικά και απόδοσης σύνδεσης της ZnPc.....	123
5.11 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για τα υβριδικά υλικά.....	126
5.12 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-vis) για τα υβριδικά υλικά.....	127
5.13 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL) για τα υβριδικά υλικά.....	128
5.14 Παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) για τα υβριδικά υλικά	133
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	137
6.1 Συμπεράσματα που αφορούν στις κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs)	137
6.2 Συμπεράσματα που αφορούν στα υβριδικά υλικά (CQDs_ZnPc).....	138
6.3 Προοπτικές για περαιτέρω έρευνα	140
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	142

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Μηχανισμός ηλεκτρονιακής προώθησης στο άτομο άνθρακα. Θεμελιώδης και διεγερμένη κατάσταση. ⁵	2
Εικόνα 1.2: Η κρυσταλλική δομή (αριστερά) και η όψη (δεξιά) του διαμαντιού. ¹¹	4
Εικόνα 1.3: Η ατομική δομή του γραφίτη. ¹²	5

Εικόνα 1.4: Η δισδιάστατη κυψελοειδής δομή των ατόμων άνθρακα στο γραφένιο (αριστερά) μαζί με την εικόνα υψηλής ευκρίνειας με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διερχόμενης δέσμης (TEM) (δεξιά). ¹³	5
Εικόνα 1.5: Το μοριακό μοντέλο του C ₆₀ . ¹⁷	7
Εικόνα 1.6: Μοριακές αναπαραστάσεις των SWCNT (αριστερά) και MWCNT (δεξιά). ¹⁹	8
Εικόνα 1.7: Σχηματική αναπαράσταση (α) του σχηματισμού νανοσωλήνων άνθρακα μονού τοιχώματος με κύλιση του φύλλου γραφενίου κατά μήκος των διανυσμάτων πλέγματος, που οδηγεί σε armchair, zig zag και chiral σωλήνες και (β) των τριών αντίστοιχων τύπων νανοσωλήνων άνθρακα. ¹⁹	9
Εικόνα 1.8: Η όψη (αριστερά) και η δομή (δεξιά) του άμορφου άνθρακα. ^{21,22}	10
Εικόνα 2.1: Ηλεκτροφορητικό προφίλ σε γέλη αгарόζης 1% κάτω από ακτινοβολία υπεριώδους φωτός 365 nm. (A) Ακατέργαστο εναιώρημα SWCNTs. (B) Φθορίζον υλικό άνθρακα. (C) Σωληνοειδές υλικό άνθρακα. (D) και (E) Περαιτέρω διαχωρισμός του (C). (F) Τεμαχισμένοι SWCNTs. ²⁷	12
Εικόνα 2.2: Διαφορετικά κλάσματα φθορίζοντος άνθρακα κάτω από 365 nm (A) και εικόνες TEM μικρού σωληνοειδούς υλικού άνθρακα (B), καθαρισμένων SWNTs (C) και τεμαχισμένων SWNTs (D). ²⁷	12
Εικόνα 2.3: Η δομή των CQDs. ³²	13
Εικόνα 2.4: Οι κατηγορίες των τελειών άνθρακα. (A) GQDs, (B) CQDs, (C) CNDs και (D) CPDs. ^{25,35}	14
Εικόνα 2.5: Αναπαράσταση των πιθανών μεθόδων σύνθεσης CQDs, με βάση τις προσεγγίσεις «top-down» και «bottom-up».....	15
Εικόνα 2.6: Σχηματική απεικόνιση της υδροθερμικής μεθόδου σύνθεσης των CQDs.....	17
Εικόνα 2.7: Σύνθεση (N)CQDs με τη μέθοδο μικροκυμάτων, με χρήση αμμωνιακού διαλύματος ξυλάνης	18
Εικόνα 2.8: Σύνθεση CQDs από σπόρους μάραθου με τη μέθοδο της πυρόλυσης. ³⁶	19
Εικόνα 2.9: Σύνθεση CQDs και (N)CQDs από πετρελαϊκό κοκ μέσω της μεθόδου χημικής οξειδωσης. ³⁶	20
Εικόνα 2.10: Η ηλεκτροχημική σύνθεση CQDs χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη νανοσωλήνες άνθρακα. ⁴⁰	21
Εικόνα 2.11: Σύνθεση CQDs μέσω της μεθόδου «laser ablation». ⁴¹	22
Εικόνα 2.12: Σύνθεση CQDs από απόβλητα τροφίμων, μέσω υπερήχων. ³⁷	23
Εικόνα 2.13: Σχηματικό διάγραμμα σύνθεσης (N)CQDs. ⁴⁶	25
Εικόνα 2.14: (B)CQDs (αριστερά) και μη νοθευμένες CQDs (δεξιά), μετά από σύνθεση σε μικροκύματα. ⁴⁸	26
Εικόνα 2.15: Διάγραμμα ροής της σύνθεσης (S)CQDs, από λάδι τηγανίσματος. ⁵²	27
Εικόνα 2.16: Σύνθεση F-CQDs και μη νοθευμένων CQDs, μέσω υδροθερμικής αντίδρασης. ⁵⁵	28
Εικόνα 2.17: Απεικόνιση των αλλαγών στις ιδιότητες φθορισμού των CQDs πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) από τη νόθευση με φώσφορο. ³⁶	29
Εικόνα 2.18: Σχηματική απεικόνιση της υδροθερμικής σύνθεσης των N,B-CQDs. ⁶²	30
Εικόνα 2.19: Σχηματική απεικόνιση της ανίχνευσης φθορισμού της φλουαζινάμης με βάση τις N,S-CQDs (αντιπροσωπεύει το φαινόμενο στοιβάξης, την αλληλεπίδραση υδρογόνου και την αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων με ηλεκτρόνια και των ομάδων με έλλειψη ηλεκτρονίων). ⁶¹	33
Εικόνα 2.20: Διαφορετικές ζώνες του φάσματος απορρόφησης των CQDs. ³⁶	34
Εικόνα 2.21: Διάγραμμα των ενεργειακών καταστάσεων των φωτονίων. Η χαμηλότερη ενέργεια δόνησης για κάθε ηλεκτρονική κατάσταση υποδεικνύεται από την παχύτερη γραμμή. Η θεμελιώδης κατάσταση (S ₀) εμφανίζεται με μαύρο χρώμα και οι τρεις ηλεκτρονικές διεγερμένες καταστάσεις (S ₁ , S ₂ και T ₁) εμφανίζονται με πράσινο. Απεικονίζονται επίσης η απορρόφηση (absorption), ο φθορισμός (fluorescence) και ο φωσφορισμός (phosphorescence) των φωτονίων. ⁷¹	35

Εικόνα 2.22: Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών FL και CL στα συστήματα CQDs–KMnO ₄ και CQDs–δημητρίου. ²⁴	36
Εικόνα 2.23: Φάσματα ηλεκτροφωταύγειας (EL) και έγχρωμες φωτογραφίες μπλε, κυανής, ροζ και λευκής εκπομπής. ⁷⁶	37
Εικόνα 2.24: Αντιπροσωπευτικές εικόνες (H&E) των κύριων οργάνων μετά από ένεσή τους με CQDs (δόση: 5 mg/kg). ⁸³	38
Εικόνα 2.25: Οι εφαρμογές των CQDs. ⁸⁴	39
Εικόνα 2.26: Απεικόνιση φθορισμού in vivo, σε ποντίκια που έχουν εγχυθεί με CQDs, για διάφορα μήκη κύματος διέγερσης. ²⁴	40
Εικόνα 2.27: Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος χορήγησης φαρμάκων, καθοδηγούμενο από CQDs. ⁹⁰	41
Εικόνα 2.28: Σχηματική απεικόνιση της ανίχνευσης μιτοχονδριακού H ₂ O ₂ , σε ζωντανά κύτταρα. ²⁴	42
Εικόνα 2.29: Απεικόνιση επίδρασης του ALA και των (S)CQDs σε καρκινικά κύτταρα (εφαρμογή σε PDT). ⁹²	43
Εικόνα 2.30: Σχηματική απεικόνιση της φωτοκαταλυτικής διαδικασίας σε CQDs/ZnO. ⁹⁵	44
Εικόνα 2.31: Δομή ηλιακού κελιού με (N)CQDs. ⁹⁷	45
Εικόνα 2.32: Απεικόνιση σύνθεσης CQDs με μπλε φθορισμό, για εφαρμογή σε λευκά LED. ⁹⁸	46
Εικόνα 2.33: Χειρόγραφα γράμματα, αριθμοί και κινεζικοί χαρακτήρες με χρήση (N,B)-CQDs ως μελάνι, σε χαρτί Xuan (A και B) και χαρτί ζύγισης (C και D) υπό ορατό φως (A και C) και υπεριώδες φως 365 nm (B και D). ¹⁰⁰	46
Εικόνα 3.1: Ο μηχανισμός δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας. ¹⁰⁴	47
Εικόνα 3.2: Ο Meyer-Betz πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) τη χορήγηση 200mg αιματοπορφυρίνης στον εαυτό του. ¹¹²	50
Εικόνα 3.3: Οι διάφορες ενεργειακές καταστάσεις (θεμελιώδης- S ₀ , πρώτη διεγερμένη-S ₁ , δεύτερη διεγερμένη-S ₂ και τριπλή διεγερμένη-T ₁).	51
Εικόνα 3.4: Ένα τυπικό διάγραμμα Jablonski. ¹¹⁸	51
Εικόνα 3.5: Οι μηχανισμοί Τύπου I και Τύπου II, της φωτοδυναμικής θεραπείας. ¹¹⁷	53
Εικόνα 3.6: Οι τρεις μηχανισμοί του άμεσου κυτταρικού θανάτου. Απόπτωση (αριστερά), νέκρωση (κέντρο) και αυτοφαγία (δεξιά). ¹⁰²	55
Εικόνα 3.7: Η μορφολογική αλλαγή ενός αγγείου, (a) πριν από την PDT και (b) μετά την PDT. ¹³¹	56
Εικόνα 3.8: Λαμπτήρας πυρακτώσεως βολφραμίου (αριστερά) και λαμπτήρας αλογονιδίου μετάλλου (δεξιά). ¹³⁴	58
Εικόνα 3.9: Χρήση διοδικού λέιζερ (ως πηγή φωτός) στην PDT. ¹³⁴	59
Εικόνα 3.10: Η δομή της αιματοπορφυρίνης (αριστερά) και του Photofrin (δεξιά). ^{148, 149}	63
Εικόνα 3.11: Η δομή διάφορων PS 2 ^{ης} γενιάς (με τη φορά του ρολογιού απεικονίζονται: το 5-αμινολεβουλικό οξύ, η πρωτοπορφυρίνη IX, το μπλε της τολουιδίνης, οι χλωρίνες, οι βακτηριοχλωρίνες, η φθαλοκυανίνη, το μπλε του μεθυλενίου και η βενζοπορφυρίνη). ¹³⁸	64
Εικόνα 3.12: Γενικός σχεδιασμός φωτοευαισθητοποιητών 3 ^{ης} γενιάς: a) σύζευξη φωτοευαισθητοποιητή 2 ^{ης} γενιάς με τμήμα στόχευσης, b) εγκλεισμός φωτοευαισθητοποιητή 2 ^{ης} γενιάς σε φορείς. ¹⁵³	65
Εικόνα 3.13: Χημικές δομές διάφορων φωτοευαισθητοποιητών της οικογένειας πορφυρινών (1-7). ¹⁵²	66
Εικόνα 3.14: Χημικές δομές διάφορων φωτοευαισθητοποιητών της οικογένειας χλωρινών (8-14). ¹⁵²	67
Εικόνα 3.15: Δομή φθαλοκυανινών (αριστερά) και ναφθαλοκυανινών (δεξιά). ^{144,155}	68
Εικόνα 3.16: Χημική δομή (A) H ₂ Pc και (B) MPc. ¹⁶⁰	69
Εικόνα 3.17: Ένα τυπικό φάσμα UV-Vis της φθαλοκυανίνης. ¹⁶³	70

Εικόνα 3.18: Φθορισμός της ZnPc στον όγκο (διέγερση στα 660nm), που απεικονίστηκε μετά από 12 ώρες από την ένεση CD-PEG-FA/ZnPc, CD-PEG/ZnPc και CD-PEG-FA (0.5 mg ZnPc/kg ποντικού). ¹⁶⁷	72
Εικόνα 3.19: Μοριακοί φάροι στη φωτοδυναμική θεραπεία. ¹⁰²	74
Εικόνα 4.1: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του κιτρικού οξέος. ¹⁷⁴	77
Εικόνα 4.2: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) της ουρίας. ^{176, 177}	77
Εικόνα 4.3: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N)CQDs. .	78
Εικόνα 4.4: Οι (N)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).	79
Εικόνα 4.5: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του βορικού οξέος. ^{178, 179}	80
Εικόνα 4.6: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,B)CQDs.	80
Εικόνα 4.7: Οι (N,B)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).	81
Εικόνα 4.8: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του φωσφορικού διαμμωνίου. ^{182,183}	82
Εικόνα 4.9: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,P)CQDs.	82
Εικόνα 4.10: Οι (N,P)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).	83
Εικόνα 4.11: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του θειοθειικού νατρίου. ^{184,185}	84
Εικόνα 4.12: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,S)CQDs.	84
Εικόνα 4.13: Οι (N,S)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).	85
Εικόνα 4.14: Το αυτόκλειστο δοχείο (αριστερά) και το πυριαντήριο (δεξιά) που χρησιμοποιήθηκαν. ...	85
Εικόνα 4.15: Η διαδικασία της φυγοκέντρησης (αριστερά) και της διήθησης (δεξιά).	86
Εικόνα 4.16: Συντακτικός τύπος συμμετρικής φθαλοκυανίνης, ZnPc. ¹⁸⁸	88
Εικόνα 4.17: Σύμπλοκη ένωση φθαλοκυανίνης σε σκόνη (αριστερά) και διάλυμα ZnPc με ακετόνη (δεξιά). ¹⁸⁸	88
Εικόνα 4.18: Χημική δομή της ακετόνης. ¹⁹⁰	89
Εικόνα 4.19: Χημική δομή του διαιθυλαιθέρα. ¹⁹⁴	90
Εικόνα 4.20: Η ακετόνη (αριστερά) και ο διαιθυλαιθέρας (δεξιά), που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των υβριδικών υλικών CQDs/ZnPc.	90
Εικόνα 4.21: Οι CQDs μετά την ξήρανση. A-(N,P)CQDs, B-(N,S)CQDs, Γ-(N,B)CQDs, Δ-(N)CQDs.	91
Εικόνα 4.22: Διάλυμα (N)CQDs/ZnPc πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) τη σύνδεσή του.	92
Εικόνα 4.23: Ο περιστροφικός εξατμιστήρας ROTAVAPOR- R (αριστερά) και η σφαιρική φιάλη με το υβριδικό υλικό και τη ZnPc που δε συνδέθηκε (δεξιά).	92
Εικόνα 4.24: Το ποτήρι ζέσεως με τη ZnPc που δε συνδέθηκε (αριστερά) και οι εκπλύσεις της σφαιρικής φιάλης με διαιθυλαιθέρα (δεξιά).	93
Εικόνα 4.25: Τα υβριδικά υλικά. (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc (σε ορατό φως).	94
Εικόνα 4.26: Τα υβριδικά υλικά. (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc (σε υπεριώδες φως 365nm).	94
Εικόνα 4.27: Χημική δομή της φλουορεσκεΐνης (αριστερά) και φάσματα UV-Vis και φθορισμού για τη φλουορεσκεΐνη (δεξιά). ^{195, 196}	96

Εικόνα 4.28: Η διάταξη που χρησιμοποιήθηκε κατά τη μέτρηση των ROS.....	97
Εικόνα 4.29: Το Φασματόμετρο UV-Vis CARY 1E της Varian.	99
Εικόνα 4.30: Φασματοφωτόμετρο LS 45 Luminescence Spectrometer, της Perkin-Elmer.	101
Εικόνα 4.31: Πρέσα σχηματισμού δισκίων KBr.....	104
Εικόνα 4.32: Το φασματοφωτόμετρο FT-IR JASCO 4200.	104

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 5.1: Φάσμα FT-IR για τις νοθευμένες CQDs.	106
Διάγραμμα 5.2: Φάσμα απορρόφησης UV-vis για τις νοθευμένες CQDs.	107
Διάγραμμα 5.3: Φάσμα PL για τις (N)CQDs.	108
Διάγραμμα 5.4: Φάσμα PL για τις (N,B)CQDs.....	109
Διάγραμμα 5.5: Φάσμα PL για τις (N,P)CQDs.....	110
Διάγραμμα 5.6: Φάσμα PL για τις (N,S)CQDs.	111
Διάγραμμα 5.7: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.	113
Διάγραμμα 5.8: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N,B)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.	113
Διάγραμμα 5.9: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N,P)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.	114
Διάγραμμα 5.10: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N,S)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.....	114
Διάγραμμα 5.11: Ποσοστιαία μεταβολή του φθορισμού συναρτήσει του χρόνου ακτινοβόλησης για τις νοθευμένες CQDs.	115
Διάγραμμα 5.12: Φάσμα FT-IR για τη ZnPc.	117
Διάγραμμα 5.13: Φάσμα απορρόφησης UV-vis για τη ZnPc.....	118
Διάγραμμα 5.14: Καμπύλη βαθμονόμησης για τη μέγιστη απορρόφηση της ZnPc στα 678nm.	119
Διάγραμμα 5.15: Φάσμα PL για τη ZnPc.....	120
Διάγραμμα 5.16: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα της ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη.	121
Διάγραμμα 5.17: Φάσματα φθορισμού φωτοκαταστροφής για το διάλυμα της ZnPc.	123
Διάγραμμα 5.18: Φάσμα FT-IR για τα υβριδικά υλικά.	127
Διάγραμμα 5.19: Φάσμα απορρόφησης UV-vis για τα υβριδικά υλικά, συγκριτικά με τη ZnPc.	128
Διάγραμμα 5.20: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.	129
Διάγραμμα 5.21: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N,B)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.....	130
Διάγραμμα 5.22: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N,P)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.....	131
Διάγραμμα 5.23: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N,S)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.	132
Διάγραμμα 5.24: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη.	134
Διάγραμμα 5.25: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N,B)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη...	134
Διάγραμμα 5.26: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N,P)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη...	135
Διάγραμμα 5.27: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N,S)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη. ..	135
Διάγραμμα 5.28: Ποσοστιαία μεταβολή του φθορισμού συναρτήσει του χρόνου ακτινοβόλησης για τα υβριδικά υλικά, συγκριτικά με τη ZnPc.	136

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1: Σύγκριση μεταξύ SWCNTs και MWCNTs. ¹⁹	8
Πίνακας 4.1: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N)CQDs. 78	
Πίνακας 4.2: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N,B)CQDs.	80
Πίνακας 4.3: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N,P)CQDs.	82
Πίνακας 4.4: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N,S)CQDs.	84
Πίνακας 4.5: Πρόδρομες ενώσεις σύνθεσης ZnPc. ¹⁸⁵	87
Πίνακας 5.1: Υπολογισμός συγκέντρωσης της ZnPc στα υβριδικά υλικά και της απόδοσης σύνδεσης της ZnPc με τις CQDs.	125

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ο άνθρακας

Ο άνθρακας, όπως και άλλα στοιχεία ανάμεσα τους το θείο, ο σίδηρος, ο χρυσός, ο χαλκός κ.α., ήταν πολύ γνωστά στον αρχαίο κόσμο. Ως στοιχείο, ο άνθρακας, ανακαλύφθηκε από τον πρώτο άνθρωπο που χειρίστηκε το κάρβουνο από τη φωτιά. Συγκεκριμένα, η ανακάλυψή του έγινε το 1722 από τον Antoine Ferchault de Réaumur, ο οποίος πρότεινε ότι ο άνθρακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μετατροπή του σιδήρου σε χάλυβα. Το 1786 επιβεβαιώθηκε η ανθρακική φύση του γραφίτη, από τους A. Vandermonde, Claude Louis Berthollet και Gaspard Monge.^{1,2}

Ο άνθρακας είναι το πρώτο στοιχείο της 14ης ομάδας του περιοδικού πίνακα. Αποτελεί ένα αμέταλλο χημικό στοιχείο που έχει ατομικό αριθμό 6 και συμβολίζεται με το γράμμα «C» (carbon). Συνήθως δρα ως τετρασθενές στοιχείο, γεγονός που σημαίνει ότι το άτομό του διαθέτει 4 ηλεκτρόνια για τη δημιουργία ομοιοπολικών δεσμών. Στη φύση ο άνθρακας διαθέτει τρία ισότοπα: ^{12}C , ^{13}C και ^{14}C , με το τελευταίο μάλιστα, να είναι ραδιενεργό. Όσον αφορά στο κομμάτι της αφθονίας του στο στερεό φλοιό της Γης, ο άνθρακας αποτελεί το 15^ο, σε σειρά, χημικό στοιχείο. Στο ανθρώπινο σώμα είναι το 2^ο πιο άφθονο χημικό στοιχείο, περίπου στο 18.5%, ενώ στο σύμπαν το 4^ο κατά σειρά.^{1,2}

Στη φύση συναντάται σε ελεύθερη μορφή ως γαιάνθρακας, διαμάντι και γραφίτης, είτε με τη μορφή ενώσεων, όπως είναι τα ανθρακικά άλατα (π.χ. ανθρακικό ασβέστιο), καθώς και τα οξείδια του άνθρακα, (π.χ. μονοξείδιο και διοξείδιο του άνθρακα). Στους οργανισμούς απαντάται επίσης με τη μορφή ενώσεων, καθώς ο άνθρακας είναι σε αφθονία σε πληθώρα βιολογικών μακρομορίων, ενώ εμφανίζεται και στα προϊόντα της αποσύνθεσής τους, όπως το πετρέλαιο, το φυσικό αέριο και το βιοαέριο.³

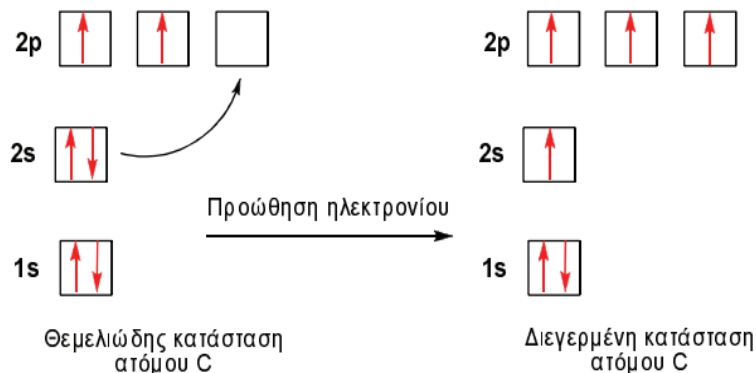
Στα οικοσυστήματα, ο άνθρακας εισέρχεται με τη μορφή του διοξειδίου του άνθρακα, το οποίο παραλαμβάνεται από τους παραγωγούς με στόχο την μετατροπή του σε γλυκόζη, μέσω φωτοσύνθεσης. Ένα μέρος της συντιθέμενης γλυκόζης, αλλά και άλλων ενώσεων αξιοποιείται κατά την κυτταρική αναπνοή για την παραγωγή ενέργειας. Όμως η διεργασία αυτή παράγει και διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο επιστρέφει στην ατμόσφαιρα. Ένα μέρος της παραγόμενης οργανικής ύλης από τους παραγωγούς τροφοδοτεί τους καταναλωτές, ενώ ένα άλλο καταλήγει ως νεκρή οργανική ύλη στο έδαφος. Η ύλη αυτή συνιστά τροφή των αποικοδομητών μαζί με τη νεκρή οργανική ύλη ζωικής προέλευσης. Η παραπάνω

διαδικασία χαρακτηρίζεται ως: ο «Κύκλος του άνθρακα» και αποτελεί τρόπο φυσικής ανακύκλωσης του άνθρακα.⁴

Όσον αφορά στις χημικές του ιδιότητες, ο άνθρακας, είναι αρκετά δραστικός και σχηματίζει περίπου ένα εκατομμύριο διαφορετικές ενώσεις. Εμφανίζει ανθεκτικότητα στην οξείδωση αν και σε υψηλότερες θερμοκρασίες, σχηματίζει οξείδια του άνθρακα μέσω μιας εξώθερμης αντίδρασης με το οξυγόνο. Υπάρχουν τρία οξείδια του άνθρακα: το υποοξείδιο του άνθρακα (C_3O_2), το διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) και το μονοοξείδιο του άνθρακα (CO). Επιπλέον, ο άνθρακας δύνανται να σχηματίσει καρβίδια μέσω αντίδρασης με μέταλλα (π.χ. βολφράμιο) σε υψηλές θερμοκρασίες.²

Η ηλεκτρονιακή δομή του άνθρακα διαμορφώνεται ως εξής: $1s^2 2s^2 2p^2$. Η δομή αυτή υποδηλώνει την ύπαρξη 2 μονήρων ηλεκτρονίων στην εξωτερική στοιβάδα και ως εκ τούτου τη δυνατότητα του ατόμου του άνθρακα να σχηματίζει 2 δεσμούς με άλλα άτομα. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι ο άνθρακας μπορεί να ενωθεί με τέσσερα άτομα. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται μέσω της μικρής ενεργειακής διαφοράς των τροχιακών $2s$ και $2p$, κάνοντας έτσι εφικτή τη μετάβαση σε μία «διεγερμένη κατάσταση». Συγκεκριμένα ένα ηλεκτρόνιο μπορεί να προωθηθεί από το $2s$ τροχιακό, στο $2p$ (Εικόνα 1.1) και εφόσον ο άνθρακας διαθέτει πλέον 4 ασύζευκτα ηλεκτρόνια, μπορεί να σχηματίσει τέσσερις δεσμούς ανάμεσα στο άτομό του και σε τέσσερα άλλα άτομα. Οι δεσμοί αυτοί είναι αποτέλεσμα διαφόρων επικαλύψεων τροχιακών. Αυτό αποτέλεσε και την βάση για τον υβριδισμό των ατομικών τροχιακών. Συγκεκριμένα, ο άνθρακας συμμετέχει στον:⁵

- sp^3 υβριδισμό: με συγχώνευση ενός s και τριών p ατομικών τροχιακών (CH_4 - μεθάνιο)
- sp^2 υβριδισμό: με συγχώνευση ενός s και δύο p ατομικών τροχιακών (C_2H_4 - αιθένιο)
- sp υβριδισμό: με συγχώνευση ενός s και ενός p ατομικού τροχιακού (C_2H_2 - αιθίνιο)



Εικόνα 1.1: Μηχανισμός ηλεκτρονιακής προώθησης στο άτομο άνθρακα. Θεμελιώδης και διεγερμένη κατάσταση.⁵

1.2 Αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα

Οι αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα συνιστούν σταθερές μοριακές διαμορφώσεις του στοιχειακού άνθρακα. Το **διαμάντι** (αδάμας) και ο **γραφίτης** είναι οι πιο γνωστές αλλότροπες κρυσταλλικές μορφές του άνθρακα. Το 1985 ανακαλύφθηκε το φουλερένιο, το οποίο παρασκευάστηκε τυχαία ως παραπροϊόν μιας εξάχνωσης γραφίτη σε ειδικές συνθήκες, ενώ το 1991 παρουσιάστηκαν **οι νανοσωλήνες άνθρακα**. Κάποιες ακόμα αλλοτροπικές μορφές που έχουν προστεθεί έως σήμερα είναι **το γραφένιο**, καθώς και **οι κβαντικές τελείες άνθρακα**, οι οποίες θα αναλυθούν στο επόμενο κεφάλαιο. Στις μη κρυσταλλικές αλλότροπες μορφές του άνθρακα υπάγεται ο **άμορφος άνθρακας**. Στις φυσικές ιδιότητες των προαναφερθέντων αλλοτροπικών μορφών άνθρακα συμπεριλαμβάνονται η υψηλή τους θερμική αγωγιμότητα, η ανθεκτικότητά τους στην τήξη σε ατμοσφαιρική πίεση, η παραμονή τους ως «στερεά» σε αρκετά υψηλές θερμοκρασίες και σε κανονικές συνθήκες (STP).^{3, 6, 2}

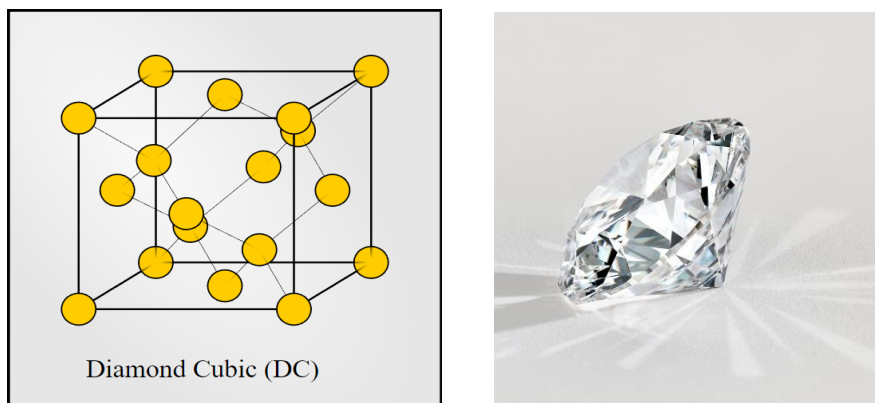
Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι, υπάρχουν και οι «εξωτικές» αλλοτροπικές μορφές άνθρακα στις οποίες περιλαμβάνονται: ο λονσδαλείτης (*lonsdaleite*), ο νανοαφρός άνθρακα (*carbon nanofoam*), τα νανολουλούδια άνθρακα (*carbon nanoflowers*), ο υαλώδης άνθρακας (*glassy carbon*), τα νανοβλαστήματα άνθρακα (*carbon nanobuds*) και ο γραμμικός ακετυλενικός άνθρακας (*linear acetylenic carbon*).^{7, 8, 9}

1.2.1 Διαμάντι (Αδάμας)

Το διαμάντι θεωρείται ως μετασταθής αλλοτροπική μορφή του άνθρακα. Στη δομή αυτή, ο sp^3 υβριδισμός συναντάται στα άτομα του άνθρακα, καθένα από τα οποία συνδέεται ομοιοπολικά με τέσσερα επιπλέον άτομα άνθρακα σε ένα τετράεδρο. Τα άτομα άνθρακα κρυσταλλώνονται στο κυβικό σύστημα και η δομή τους ακολουθεί την εδροκεντρωμένη κυβική δομή (fcc). Τα διαμάντια θεωρούνται καθαρές μορφές άνθρακα και σχηματίζονται σε πίεση 5-6 GPa και σε θερμοκρασίες 900-1400 °C. Το διαμάντι έχει καλή θερμική αγωγιμότητα και όχι τόσο καλή ηλεκτρική αγωγιμότητα. Στη φυσική τους κατάσταση είναι ημιδιαφανή, διαφανή ή ακόμα και αδιαφανή. Το χρώμα του διαμαντιού εξαρτάται από την υπόλοιπη στοιχειακή του σύνθεση, π.χ. ύπαρξη αζώτου και βορίου.^{6, 10}

Στην κλίμακα Mohs το διαμάντι έχει τιμή σκληρότητας ίση με 10, η οποία σε συνδυασμό με την λάμψη του, ευνοεί τη χρήση του σε βιομηχανικές εφαρμογές και κοσμήματα. Η εξαιρετική αντοχή του καθιστά εφικτή τη χρήση διαμαντιών στην κατασκευή τρυπανιών και κοπτικών για την κοπή πετρωμάτων και άλλων σκληρών υλικών. Το διαμάντι είναι το πιο σκληρό γνωστό φυσικό ορυκτό, γι' αυτό και

χρησιμοποιείται και ως λειαντικό, ενώ η υψηλή ανακλαστικότητα του, ευνοεί την αξιοποίησή του στην κατασκευή ειδικών οπτικών οργάνων.^{2, 3, 6}

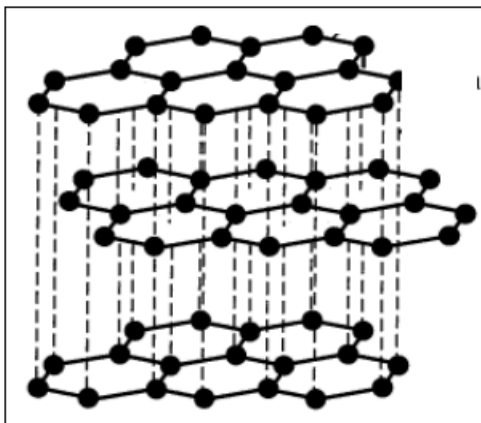


Εικόνα 1.2: Η κρυσταλλική δομή (αριστερά) και η όψη (δεξιά) του διαμαντιού.¹¹

1.2.2 Γραφίτης

Ο γραφίτης παρουσιάζει αρκετές διαφορές σε σχέση με το διαμάντι, ως αποτέλεσμα του διαφορετικού τρόπου σύνδεσης των ατόμων άνθρακα μεταξύ τους. Χαρακτηριστική διαφορά αποτελεί το γεγονός ότι ο γραφίτης είναι καλός αγωγός του ηλεκτρικού ρεύματος και της θερμότητας. Επίσης, ο γραφίτης είναι πολύ μαλακός (0.5-1.5 της κλίμακας Mohs). Στο γραφίτη, οι δεσμοί C-C παρουσιάζουν sp^2 υβριδισμό και η κρυστάλλωση γίνεται στο εξαγωνικό σύστημα. Αυτή η αλλοτροπική μορφή του άνθρακα έχει μια επίπεδη δομή ατόμων άνθρακα, τα οποία είναι στοιβαγμένα σε στρώματα. Κάθε στρώμα ατόμων άνθρακα χαρακτηρίζεται ως «στρώμα γραφενίου» ή «φύλλο γραφενίου» και το σύνολο των στρωμάτων αυτών διαμορφώνουν ένα πλέγμα που μοιάζει με κηρήθρα. Σε αντίθεση με τα τετράεδρα του διαμαντιού, στο γραφίτη τα άτομα του άνθρακα σχηματίζουν επίπεδα και σχηματίζεται ομοιοπολικός δεσμός ανάμεσα στα άτομα του άνθρακα του ίδιου επιπέδου σε δύο διαστάσεις. Ανάμεσα σε άτομα άνθρακα διαφορετικών επιπέδων, αναπτύσσονται ασθενείς δυνάμεις «Van der Waals», οι οποίες οφείλονται και για τη χαμηλή σκληρότητα του γραφίτη.^{3, 6, 10}

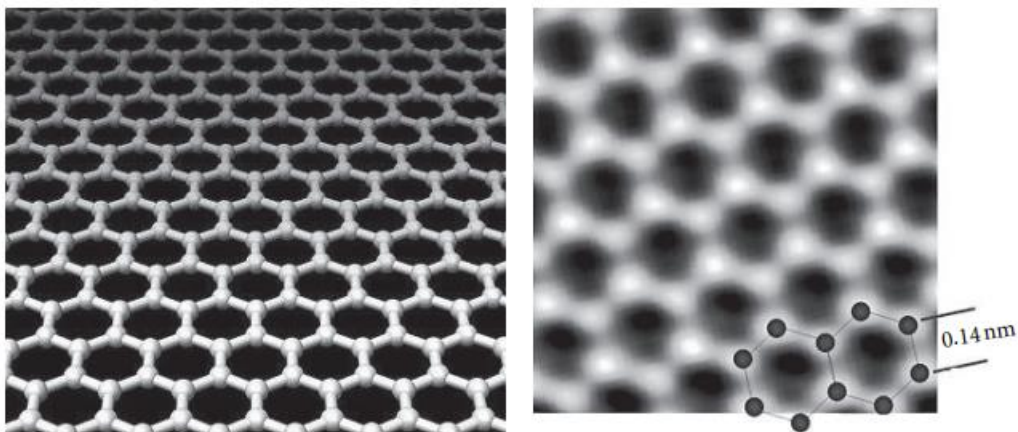
Ο γραφίτης αξιοποιείται σε πληθώρα εφαρμογών, όπως για την κατασκευή ηλεκτροδίων και μολυβίων και στους πυρηνικούς αντιδραστήρες. Κάποιες άλλες χρήσεις και εφαρμογές του περιλαμβάνουν: την παραγωγή ηλεκτρικών ανθρακικών προϊόντων, την κατασκευή πυρίμαχων προϊόντων, καθώς και τη χρήση του για λίπανση και θερμομόνωση. Επίσης χρησιμοποιείται ως υλικό επικάλυψης των υψικαμίνων και των χημικών αντιδραστήρων.⁶



Εικόνα 1.3: Η ατομική δομή του γραφίτη.¹²

1.2.3 Γραφένιο

Το γραφένιο αποτελείται από ένα επίπεδο φύλλο, πάχους ενός ατόμου, από συνδεδεμένα sp^2 άτομα άνθρακα, τα οποία διαμορφώνονται σε ένα πλέγμα κηρήθρας. Ως υλικό έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων, λόγω των διαφόρων ιδιοτήτων του, με πιθανές χρήσεις στην ηλεκτρονική, στους υπερπυκνωτές, στα ηλιακά κελιά, σε μπαταρίες, εύκαμπτες οθόνες, αποθήκευση υδρογόνου και αισθητήρες.¹³



Εικόνα 1.4: Η δισδιάστατη κυψελοειδής δομή των ατόμων άνθρακα στο γραφένιο (αριστερά) μαζί με την εικόνα υψηλής ευκρίνειας με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διερχόμενης δέσμης (TEM) (δεξιά).¹³

Το γραφένιο (ή 2D γραφίτης) είχε θεωρηθεί ότι δεν υπήρχε σε ελεύθερη κατάσταση και χαρακτηρίζονταν θερμοδυναμικά ασταθές σε σχέση με το σχηματισμό καμπύλων δομών όπως της αιθάλης, των

φουλερένιων και των νανοσωλήνων. Οι Peierls και Landau υποστήριξαν ότι οι δισδιάστατοι κρύσταλλοι ήταν θερμοδυναμικά ασταθείς και δεν μπορούσαν να υπάρχουν στη φύση. Αυτό συνέβαλε στην πεποίθηση ότι το γραφένιο είναι αναπόσπαστο μέρος μεγαλύτερων τρισδιάστατων δομών, που συνήθως αναπτύσσονται επιταξιακά πάνω από μονοκρυστάλλους με τα αντίστοιχα κρυσταλλικά πλέγματα. Χωρίς μια τέτοια τρισδιάστατη βάση, υποτίθεται ότι δεν υπήρχαν δισδιάστατα υλικά, μέχρι το 2004 όταν το γραφένιο ανακαλύφθηκε τυχαία από τον Novoselov και τους συνεργάτες του.¹³

Το 2004, οι Geim και Novoselov, απέσπασαν ένα ενιαίο στρώμα γραφενίου από γραφίτη. Συγκεκριμένα, μέσω της μικρομηχανικής αποφλοίωσης ή αλλιώς την τεχνική της «κολλητικής ταινίας», απομόνωσαν συνεχείς δισδιάστατους κρυστάλλους γραφενίου, υψηλής ποιότητας, σε ελεύθερη κατάσταση είτε πάνω σε μη κρυσταλλικά υποστρώματα, ή σε υγρό αιώρημα. Γενικότερα, οι μέθοδοι σύνθεσης γραφενίου κατατάσσονται σε «από πάνω προς τα κάτω» προσέγγιση (top-down), η οποία περιλαμβάνει τις μεθόδους: αποφλοίωσης γραφίτη, θερμικής ή χημικής αναγωγής του οξειδίου του γραφίτη και της αποφλοίωσης ενώσεων παρεμβολής του γραφίτη και την «από κάτω προς τα πάνω» προσέγγιση (bottom-up), η οποία περιλαμβάνει τη χημική εναπόθεση ατμών (CVD) υδρογονανθράκων, την επιταξιακή ανάπτυξη, την οργανική σύνθεση και την τομή νανοσωλήνων άνθρακα.¹⁴

Αναφορικά με τις ιδιότητες του γραφενίου, πρόκειται για ένα ισχυρό υλικό με πολύ υψηλό μέτρο ελαστικότητας Young's modulus (~1,100 GPa) και είναι περίπου 200 φορές πιο ισχυρό από το δομικό χάλυβα. Επιπλέον, έχει την ιδιότητα να απορροφάει περίπου 2.3% του λευκού φωτός (97.7% διαπερατότητα). Θεωρείται «ημιαγωγός μηδενικού χάσματος» και έχει υψηλή κινητικότητα ηλεκτρονίων. Τέλος, η αντίσταση που επιδεικνύει το φύλλο γραφενίου είναι $\sim 10^{-6} \Omega \cdot \text{cm}$.¹⁴

1.2.4 Φουλερένιο

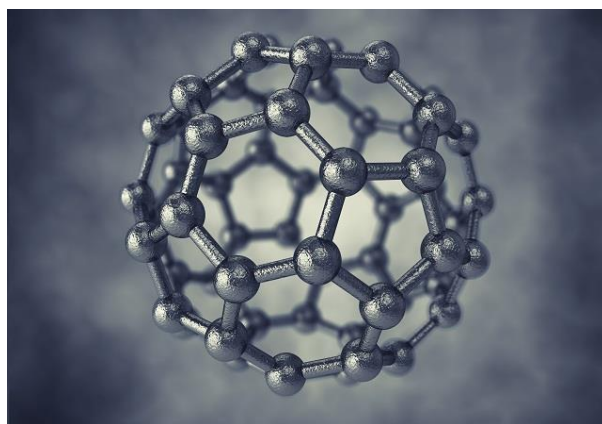
Το φουλερένιο (fullerene ή αλλιώς buckminsterfullerene ή C_{60}) είναι μία αλλοτροπική μορφή του άνθρακα, που σχηματίζεται από 60 άτομα άνθρακα με σκοπό τη δημιουργία μία δομής κοίλης σφαίρας, ελλειψοειδούς ή σωλήνα. Το φουλερένιο «Buckminster» είναι μια κλειστή σφαιρική δομή με εξαγωνικούς και πενταγωνικούς δακτυλίους και η μορφή αυτή μοιάζει με μπάλα ποδοσφαίρου.¹⁰

Το πρώτο φουλερένιο ανακαλύφθηκε το 1985 από τον Sir Harold W. Kroto από το Ηνωμένο Βασίλειο και από τους Richard E. Smalley και Robert F. Curl, Jr., από τις Ηνωμένες Πολιτείες, οι οποίοι έλαβαν σταθερά μόρια αποτελούμενα από 60 άτομα άνθρακα, ενωμένα με απλούς και διπλούς δεσμούς σε μορφή κοίλης

σφαίρας. Οι δομές αυτές προέκυψαν από την εξάτμιση ράβδων γραφίτη σε μία ατμόσφαιρα αερίου ηλίου με την βοήθεια λέιζερ. Το όνομα «Buckminster fullerene» δόθηκε στο C_{60} προς τιμήν του Richard Buckminster Fuller, ενός Αμερικάνου αρχιτέκτονα που σχεδίασε γεωδαιτικούς θόλους, με παρόμοιες δομικές αρχές με αυτές του φουλερενίου, τη δεκαετία του 1960.¹⁵

Στα φουλερένια, ο δείκτης δίπλα από το στοιχείο του άνθρακα υποδηλώνει τον αριθμό ατόμων που συνθέτουν την αντίστοιχη δομή και κάθε άτομο άνθρακα εμφανίζει sp^2 υβριδισμό. Άλλες πιθανές δομές φουλερενίου, είναι οι C_{20} , C_{26} , C_{28} , C_{32} , C_{50} και C_{70} . Πρόσφατα αναφέρθηκε και η σύνθεση μεγαλύτερων μορίων, π.χ. C_{400} , τα οποία έχουν σημαντικές τεχνολογικές εφαρμογές, όπως παραγωγή υπεραγωγικών υλικών, π.χ. Rb_3C_{60} , και νανοσωλήνων, οι οποίοι χρησιμοποιούνται με τη σειρά τους για την παραγωγή ινών υψηλής αντοχής.^{3,10}

Τα φουλερένια δύνανται να δράσουν ως δέκτες ηλεκτρονίων και οξειδωτικοί παράγοντες, καθώς μπορούν να δεχθούν τρία ή και περισσότερα ηλεκτρόνια. Μάλιστα, η νόθευση τους με μέταλλα αλκαλίων ή αλκαλικών γαιών επιτρέπουν την απόκτηση ιδιοτήτων υπεραγωγού. Γενικά, έχει αποδειχθεί ότι το μόριο του φουλερενίου μπορεί να λειτουργήσει ως ημιαγωγός, αγωγός και υπό συγκεκριμένες συνθήκες ως υπεραγωγός. Ακόμα, τα φουλερένια είναι διαλυτά σε οργανικούς διαλύτες, λόγω της άφθονης παρουσίας ατόμων άνθρακα. Επίσης, τα φουλερένια μπορούν να σχηματίσουν νέα συμπολυμερή με συγκεκριμένες φυσικές και μηχανικές ιδιότητες, όταν προστεθούν σε πολυμερείς δομές λαμβάνοντας υπόψιν τη χημική αντιδραστικότητά τους.¹⁶



*Εικόνα 1.5: Το μοριακό μοντέλο του C_{60} .*¹⁷

Οι ιδιότητες και τα φυσικά χαρακτηριστικά των φουλερενίων έχουν αποτελέσει το επίκεντρο της προσοχής σε διάφορα πεδία της επιστήμης από την ανακάλυψή τους. Μάλιστα, έχουν χρησιμοποιηθεί

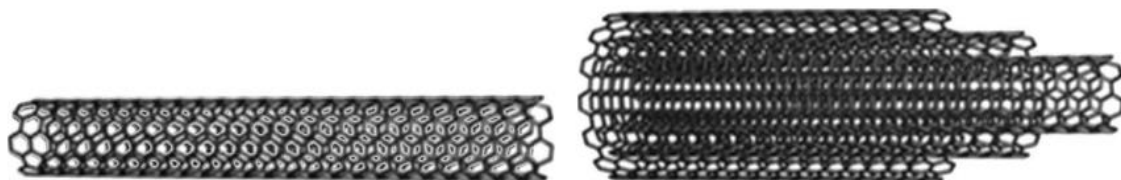
με διάφορους τρόπους, όπως για παράδειγμα στην επίστρωση επιφανειών, σε αγώγιμες συσκευές, σε ηλιακά κελιά, στη μεταφορά φαρμάκων και στη δημιουργία μοριακών δικτύων. Επιπλέον, στον τομέα της ιατρικής, ένα υδατοδιαλυτό φουλερένιο έδειξε δράση κατά των ιών της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας που προκαλούν AIDS, ενώ ακόμη διαδεδομένη είναι και η αντιοξειδωτική δράση του.¹⁸

1.2.5 Νανοσωλήνες άνθρακα

Εκτός από το διαμάντι, το γραφίτη και το φουλερένιο (C_{60}), οι νανοσωλήνες άνθρακα (CNTs) συνιστούν μια ακόμη μορφή άνθρακα που αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Iijima το 1991. Συγκεκριμένα ο Iijima ανακάλυψε νανοσωλήνες άνθρακα πολλαπλών τοιχωμάτων (MWCNTs) σε αιθάλη άνθρακα που κατασκευάστηκε με μια μέθοδο ηλεκτρικού τόξου. Δύο χρόνια αργότερα, παρατηρήθηκαν και νανοσωλήνες άνθρακα μονού τοιχώματος (SWCNTs). Η σύγκριση των δύο τύπων νανοσωλήνων άνθρακα παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.1. Οι CNTs παρασκευάζονται από γραφίτη και έχουν σωληνωτό σχήμα.^{6, 19}

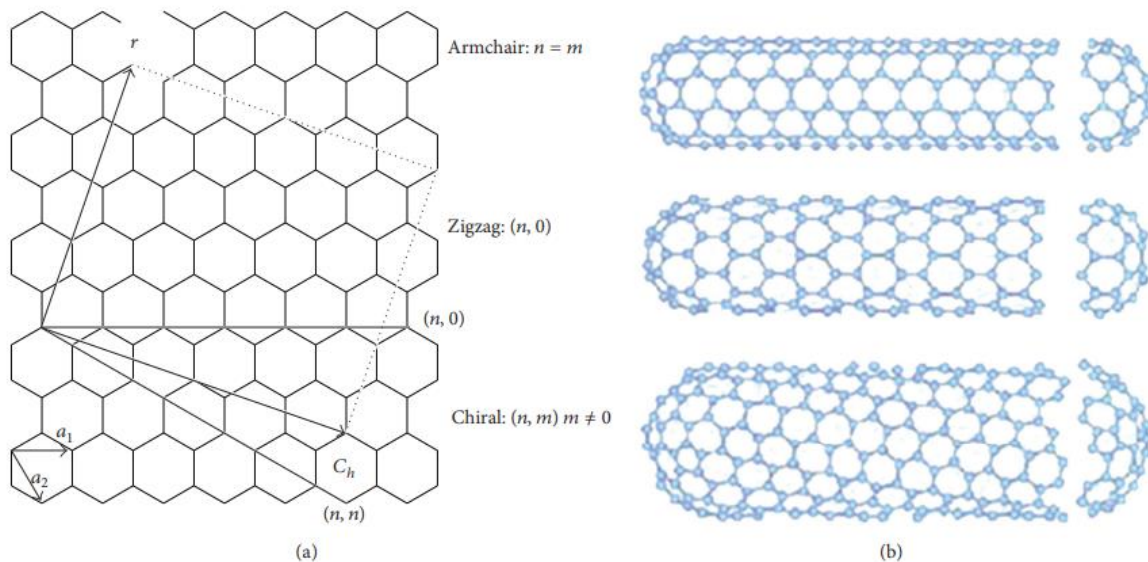
Πίνακας 1.1: Σύγκριση μεταξύ SWCNTs και MWCNTs.¹⁹

SWCNT	MWCNT
Μονό στρώμα γραφενίου	Πολλαπλά στρώματα γραφενίου
Απαίτηση για την ύπαρξη καταλύτη	Μη απαραίτητη η ύπαρξη καταλύτη
Δυσκολία σύνθεσης υλικών όγκου λόγω αδυναμίας ελέγχου του μεγέθους και των ατμοσφαιρικών συνθηκών	Ευκολία σύνθεσης υλικών όγκου
Εύκολος χαρακτηρισμός και αξιολόγηση	Περίπλοκη δομή
Ευκολία στροφής και ευκαμψία	Δυσχέρεια στροφής
Μεγάλη πιθανότητα δημιουργίας ατελειών κατά την παθητικοποίηση	Μικρότερη πιθανότητα δημιουργίας ατελειών



Εικόνα 1.6: Μοριακές αναπαραστάσεις των SWCNT (αριστερά) και MWCNT (δεξιά).¹⁹

Επίσης υπάρχουν τρεις διαφορετικοί πιθανοί τύποι νανοσωλήνων άνθρακα. Αυτοί οι τρεις τύποι CNTs είναι: οι νανοσωλήνες άνθρακα «*armchair*», οι νανοσωλήνες άνθρακα «*zig zag*» και οι νανοσωλήνες άνθρακα «*chiral*». Οι τρεις αυτοί τύποι νανοσωλήνων άνθρακα διαφέρουν ως προς το «τύλιγμα» του γραφίτη κατά τη σύνθεση. Το χειρικό διάνυσμα δίνεται από την σχέση: $C_h = n\hat{a}_1 + m\hat{a}_2$ και αντιπροσωπεύεται από ένα ζεύγος δεικτών του νανοσωλήνα, n και m καθώς και από δύο διανύσματα \hat{a}_1 και \hat{a}_2 του εξαγωνικού πλέγματος του γραφιτικού φύλλου. Όταν $m=0$, τότε ο νανοσωλήνας λέγεται «*zig zag*». Όταν $n=m$, τότε ο νανοσωλήνας λέγεται «*armchair*», ενώ σε κάθε άλλη περίπτωση ο νανοσωλήνας λέγεται «*chiral*».^{6, 19}



Εικόνα 1.7: Σχηματική αναπαράσταση (α) του σχηματισμού νανοσωλήνων άνθρακα μονού τοιχώματος με κύλιση του φύλλου γραφενίου κατά μήκος των διανυσμάτων πλέγματος, που οδηγεί σε *armchair*, *zig zag* και *chiral* σωλήνες και (β) των τριών αντίστοιχων τύπων νανοσωλήνων άνθρακα.¹⁹

Οι νανοσωλήνες άνθρακα διακρίνονται από εξαιρετικές μηχανικές ιδιότητες ως αποτέλεσμα της αντοχής των δεσμών άνθρακα-άνθρακα με sp^2 υβριδισμό. Οι πυκνότητές τους μπορεί να είναι έως και 1.3 g/cm^3 (το ένα έκτο αυτής του ανοξειδωτού χάλυβα), ενώ το μέτρο ακαμψίας του υλικού είναι ανώτερο από αυτό των ινών άνθρακα με τιμές μεγαλύτερες από 1 TPa, που είναι περίπου 5 φορές υψηλότερο από του χάλυβα. Εκτός αυτού, οι CNTs έχουν καλή χημική και περιβαλλοντική σταθερότητα, καθώς και υψηλή θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα. Επιπροσθέτως, οι νανοσωλήνες μπορεί να είναι μεταλλικοί ή ημιαγωγά. Μερικές από τις εφαρμογές των CNTs είναι σε συσκευές ανίχνευσης, κελιά καυσίμων, φωτεινές οθόνες, τρανζίστορ, πυρακτωμένους λαμπτήρες και ως AFM ακίδες.^{6, 19}

1.2.6 Άμορφος άνθρακας

Ο άμορφος άνθρακας είναι μια μη κρυσταλλική στερεή αλλοτροπική μορφή άνθρακα και χαρακτηριστικές περιπτώσεις άμορφου άνθρακα συνιστούν το κάρβουνο, ο γαιάνθρακας και η αιθάλη. Στη συγκεκριμένη αλλοτροπική μορφή, υφίσταται μικρή εμβέλεια τάξης στα άτομα άνθρακα και οι χημικοί δεσμοί μεταξύ των ατόμων είναι ένα μείγμα υβριδοποιημένων δεσμών sp^2 και sp^3 . Λαμβάνοντας υπόψιν τα γεγονότα ότι η αναλογία των δεσμών αυτών είναι μεταβλητή και ότι ο άμορφος άνθρακας είναι θερμοδυναμικά σε μετασταθή κατάσταση, οι ιδιότητες του άμορφου άνθρακα ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τις μεθόδους και τις συνθήκες σχηματισμού. Ο άμορφος άνθρακας συχνά αναφέρεται ως "a-C". Στο εργαστήριο, ο άμορφος άνθρακας μπορεί να παραχθεί με φυσική εναπόθεση ατμών (PVD), χημική εναπόθεση ατμών (CVD) και με ακτινοβολία ιόντων (ion irradiation) διαμαντιού ή γραφίτη.²⁰



Εικόνα 1.8: Η όψη (αριστερά) και η δομή (δεξιά) του άμορφου άνθρακα.^{21,22}

Ο άμορφος άνθρακας του οποίου οι ελεύθεροι δεσμοί (dangling bonds) τερματίζονται με υδρογόνο, ονομάζεται υδρογονωμένος άμορφος άνθρακας «a-C:H». Η ύπαρξη ενός σημαντικού κλάσματος δεσμών sp^3 στον άμορφο άνθρακα, οδηγεί στη διαμόρφωση του τετραεδρικού άμορφου άνθρακα «ta-C» ή άνθρακα που μοιάζει με διαμάντι (diamond-like carbon). Το είδος αυτό διακρίνεται για την σκληρότητά του, την ηλεκτρική μόνωσή του και την ύπαρξη μεγαλύτερης πυκνότητας από τα δύο προαναφερθέντα είδη άμορφου άνθρακα. Ο ta-C χρησιμοποιείται σε κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα, πλαστικά και βιομηχανίες υγειονομικής περίθαλψης, καθώς και στους τομείς του φιλτραρίσματος αερίων και νερού, ηλεκτρικών εφαρμογών και συσκευασίας τροφίμων.^{20,23}

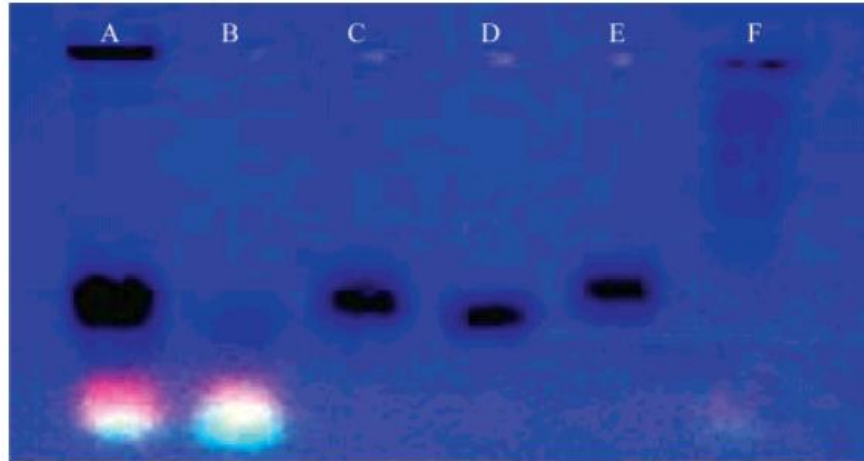
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΤΕΛΕΙΕΣ ΑΝΘΡΑΚΑ

2.1 Εισαγωγή

Οι κβαντικές τελείες άνθρακα (Carbon Quantum Dots, CQDs) αποτελούν ένα νέο είδος νανοϋλικών άνθρακα με μεγέθη μικρότερα των 10 nm, που έχουν κερδίσει ευρεία προσοχή τα τελευταία χρόνια. Λήφθηκαν για πρώτη φορά το 2004, από τον Xu και τους συνεργάτες του, κατά τον καθαρισμό νανοσωλήνων άνθρακα μονού τοιχώματος (SWCNTs) μέσω ηλεκτροφόρησης και το 2006 παραλήφθηκαν μέσω αποκόλλησης με λέιζερ (laser ablation) σκόνης γραφίτη. Έκτοτε οι CQDs χρησιμοποιούνται σε πληθώρα εφαρμογών, όπως στην οπτοηλεκτρονική, τη φωτοκατάλυση, τη βιοαπεικόνιση, τη δημιουργία αισθητήρων, την ιατρική κ.α. Αυτή η νέα αλλοτροπική μορφή άνθρακα παρουσιάζει εξαιρετικές φθορίζουσες ιδιότητες, οι οποίες σε συνδυασμό με την εμφάνιση φωτοσταθερότητας, βιοσυμβατότητας και χαμηλής κυτταροτοξικότητας καθιστούν τις CQDs εναλλακτικά είδη των ευρέως χρησιμοποιούμενων κβαντικών τελειών ημιαγωγών (semiconductor quantum dots, QDs). Επιπλέον, οι εύκολες και οικονομικές μέθοδοι παρασκευής τους επιτρέπουν την γρήγορη και οικονομικά αποδοτική παραγωγή των CQDs.^{24, 25, 26}

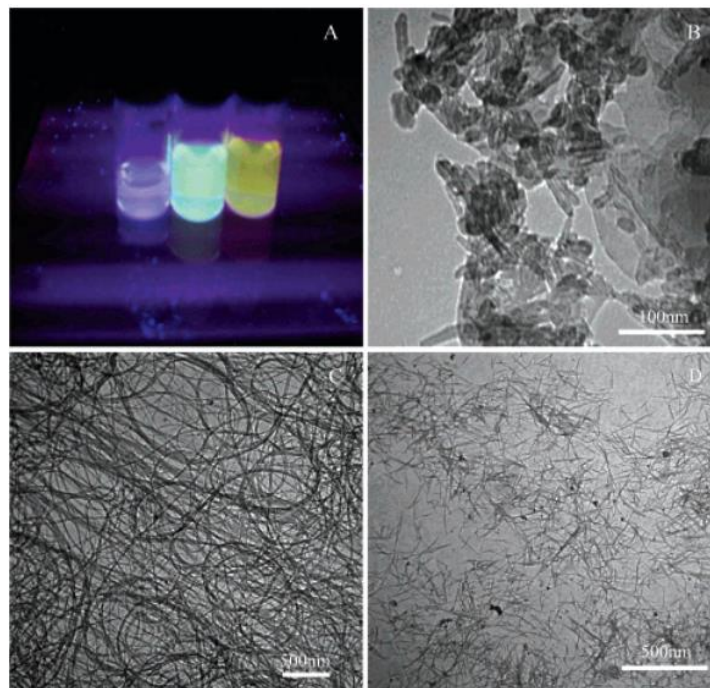
2.2 Ιστορική αναδρομή

Το 2004 ο Xu και η ομάδα του ανακάλυψαν τυχαία τις κβαντικές τελείες άνθρακα κατά τον καθαρισμό νανοσωλήνων άνθρακα μονού τοιχώματος (SWCNTs) από ακατέργαστη αιθάλη με την χρήση ηλεκτροφορητικής μεθόδου. Συγκεκριμένα το εναιώρημα των SWCNTs οδηγείται σε ηλεκτροφόρηση μέσω μιας μικρής πλάκας γέλης αгарόζης 1%. Το εναιώρημα χωρίστηκε σε τρεις κατηγορίες υλικών: μακρείς νανοσωλήνες που δεν διείσδυσαν στη μήτρα γέλης, ένα κοντό, ακανόνιστο, σωληνοειδές υλικό και τέλος ένα μίγμα φθορίζοντων σωματιδίων (Εικόνα 2.1, Α).²⁷



Εικόνα 2.1: Ηλεκτροφορητικό προφίλ σε γέλη αγαρόζης 1% κάτω από ακτινοβολία υπεριώδους φωτός 365 nm. (A) Ακατέργαστο εναιώρημα SWCNTs. (B) Φθορίζον υλικό άνθρακα. (C) Σωληνοειδές υλικό άνθρακα. (D) και (E) Περαιτέρω διαχωρισμός του (C). (F) Τεμαχισμένοι SWCNTs.²⁷

Ποσοτικά, όλα τα φθορίζοντα συστατικά αποτελούσαν μόνο το 10% της μάζας του εναιωρήματος των SWNTs. Αυτά τα υλικά φθόριζαν πράσινο-μπλε, κίτρινο και πορτοκαλί, κατά σειρά έκλυσης (Εικόνα 2.2, A). Συμπερασματικά λοιπόν, παρατηρήθηκε ότι κάτω από το ίδιο μήκος κύματος έκθεσης ακτινοβολίας (365 nm), τα συστατικά φθόριζαν σε διαφορετικά χρώματα.²⁷

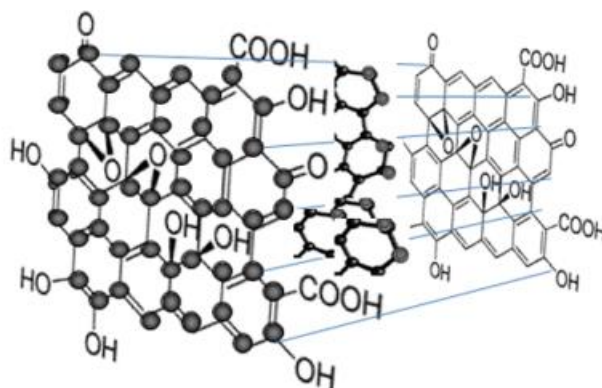


Εικόνα 2.2: Διαφορετικά κλάσματα φθορίζοντος άνθρακα κάτω από 365 nm (A) και εικόνες TEM μικρού σωληνοειδούς υλικού άνθρακα (B), καθαρισμένων SWNTs (C) και τεμαχισμένων SWNTs (D).²⁷

Το 2006, διαπιστώθηκε η ενίσχυση του φθορισμού των CQDs, που ελήφθησαν με αποκόλληση λέιζερ στόχων άνθρακα όταν η επιφάνειά τους παθητικοποιήθηκε. Μια χαρακτηριστική περίπτωση είναι η προσκόλληση απλών οργανικών ειδών στην επιφάνεια των CQDs, όπως η ολιγομερής πολυαιθυλενογλυκόλη με διαμίνη. Το 2008, συντέθηκαν μικρά και φθορίζοντα ανθρακικά νανοσωματίδια, μέσω της θερμικής αποσύνθεσης οργανικών πρόδρομων ουσιών (όπως τα κιτρικά άλατα). Το 2010, κρυσταλλικές CQDs συντέθηκαν και καθαρίστηκαν από γραφίτη, παρουσιάζοντας μπλε, κίτρινο και κόκκινο φθορισμό εξαρτώμενο από το μέγεθος των σωματιδίων.²⁸

2.3 Η δομή των CQDs

Οι κβαντικές τελείες άνθρακα είναι τυπικά σφαιρικά νανοσωματίδια που αποτελούνται από άμορφους ή κρυσταλλικούς πυρήνες γραφιτικού, υβριδισμένου άνθρακα sp^2 ή γραφενίου και οξειδίου του γραφενίου που είναι συνδεδεμένα με παρεμβολές υβριδισμένου άνθρακα sp^3 . Οι οξειδωμένες CQDs έχουν πολλές υδροξυλικές και καρβοξυλικές ομάδες στην επιφάνειά τους. Επιπλέον, κάποιες άλλες ομάδες που μπορεί να υφίστανται στην επιφάνειά τους είναι οι καρβονυλομάδες και οι εποξειδικές ομάδες. Η περιεκτικότητά τους σε οξυγόνο κυμαίνεται από 5 έως 50% κατά βάρος ανάλογα με την οδό σύνθεσης που ακολουθείται. Η ύπαρξη επιφανειακών ομάδων διευκολύνει την χημική τροποποίηση και την παθητικοποίηση της επιφάνειας των CQDs με πολυάριθμες οργανικές, ανόργανες, πολυμερικές ή βιολογικές ουσίες, επιτρέποντας έτσι την ρύθμιση των φυσικών και οπτικών ιδιοτήτων τους. Επίσης, οι επιφανειακές λειτουργικές ομάδες προσδίδουν στις CQDs εξαιρετική υδατοδιαλυτότητα.^{29, 30, 31}



Εικόνα 2.3: Η δομή των CQDs.³²

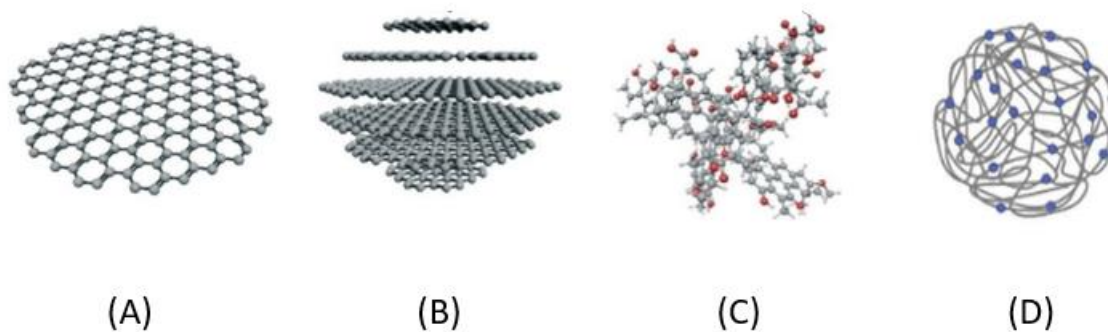
Σε σύγκριση με άλλα προηγμένα νανοϋλικά άνθρακα, για παράδειγμα, νανοσωλήνες άνθρακα, νανο-διαμάντια, φουλερένια και φύλλα γραφενίου, οι CQDs εμφανίζουν εξαιρετικές ιδιότητες ως αποτέλεσμα της δομής τους και της ευχέρειας τροποποίησης της επιφάνειάς τους και της σύνδεσής τους με άλλες

ουσίες, ενώ παράλληλα συντίθενται με εύκολες, γρήγορες και οικονομικές μεθόδους. Ο συνδυασμός αυτός καθιστά τις CQDs ελκυστικές για την χρήση τους σε μία μεγάλη ποικιλία εφαρμογών.³⁰

2.4 Κατηγορίες τελειών άνθρακα (CDs)

Οι τελείες άνθρακα (Carbon Dots, CDs) αποτελούν την ευρύτερη κατηγορία, στην οποία εντάσσονται οι κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs), και είναι ουσιαστικά νανοσωματίδια με μέγεθος μικρότερο από 10 nm, που συνήθως αποτελούνται από άνθρακα, οξυγόνο, άζωτο και υδρογόνο. Συγκεκριμένα, οι CDs ταξινομούνται κυρίως σε **κβαντικές τελείες γραφενίου (graphene quantum dots, GQDs)**, **κβαντικές τελείες άνθρακα (carbon quantum dots, CQDs)**, **νανοτελείες άνθρακα (carbon nanodots, CNDs)** και **τελείες πολυμερούς (carbon polymer dots, CPDs)**, σύμφωνα με το διαφορετικό μηχανισμό σχηματισμού, τις μικρο-/νανοδομές και τις ιδιότητές τους.^{26, 33, 34}

Οι GQDs, οι CNDs και οι CPDs έχουν παρόμοιο μέγεθος και φωτοηλεκτροχημικές ιδιότητες, αλλά διαφέρουν ως προς την εσωτερική δομή και τις χημικές ομάδες που έχουν στην επιφάνειά τους. Ο σκελετός τους έχει ως βάση τον άνθρακα και πολλές ομάδες που περιέχουν οξυγόνο. Οι GQDs είναι ανισότροπες με πλευρικές διαστάσεις μεγαλύτερες από το ύψος τους, αλλά οι CQDs και οι CPDs είναι σφαιρικές και συχνά παράγονται από μικρά μόρια, πολυμερή ή βιομάζα με πολυμερισμό, σταυροδεσμούς και ανθρακοποίηση.^{26, 34}



Εικόνα 2.4: Οι κατηγορίες των τελειών άνθρακα. (A) GQDs, (B) CQDs, (C) CNDs και (D) CPDs.^{25,35}

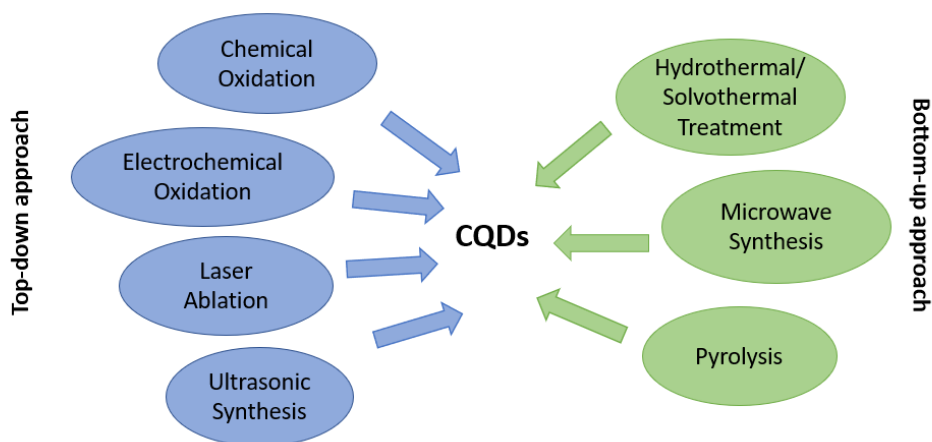
Εκτός από την κρυσταλλική δομή, ένα ακόμα σημαντικό χαρακτηριστικό των CQDs που δεν εμφανίζεται στις άλλες κατηγορίες των τελειών άνθρακα (με εξαίρεση τις GQDs, αλλά κάτω από ελαφρώς διαφορετικές συνθήκες), είναι το φαινόμενο του κβαντικού χωρικού περιορισμού (*quantum confinement*

effect). Σύμφωνα με το φαινόμενο αυτό, εάν το μέγεθος του κρυστάλλου φτάσει σε μέγεθος μικρότερο από την ακτίνα του εξιτονίου Bohr, οι οπτικές και ηλεκτρονικές ιδιότητες αρχίζουν να γίνονται εξαρτώμενες από το μέγεθος. Η εξάρτηση αυτή ουσιαστικά προέρχεται από τη μετάβαση του ενεργειακού χάσματος των συζευγμένων π-τομέων στον, κατασκευασμένο από sp^2 υβριδισμένους άνθρακες, πυρήνα.^{32, 33, 36}

Γενικά, οι CQDs έχουν διαφορετικούς τύπους με διαφορετική δομή πυρήνα και επιφάνειας, διαφορετικό περιεχόμενο C (50-80%) και διαφορετικά ειδικά οπτικά χαρακτηριστικά. Τα δύο κύρια χαρακτηριστικά που είναι επαναλαμβανόμενα σε κάθε τύπο CQDs είναι το μικρό μέγεθος και η παθητικοποίηση της επιφάνειας. Τα δύο αυτά χαρακτηριστικά είναι ζωτικής σημασίας για την απόκτηση CQDs, ικανών για φωτοφωταύγεια στο ορατό φως, με υψηλή απόδοση εκπομπής.³³

2.5 Μέθοδοι σύνθεσης κβαντικών τελειών άνθρακα

Η σύνθεση των CQDs πραγματοποιείται μέσω δύο κύριων προσεγγίσεων: την «**bottom-up**» προσέγγιση (από κάτω προς τα πάνω) και την «**top-down**» προσέγγιση (από πάνω προς τα κάτω) (Εικόνα 2.5.). Κατά τον σχηματισμό των CQDs υπάρχουν ορισμένες σημαντικές παράμετροι προς εξέταση όπως είναι η συσσωμάτωση και η δυνατότητα ελέγχου του μεγέθους των παραγόμενων νανοσωματιδίων, η ομοιομορφία και ο συντονισμός των ιδιοτήτων της επιφάνειας.³⁶



Εικόνα 2.5: Αναπαράσταση των πιθανών μεθόδων σύνθεσης CQDs, με βάση τις προσεγγίσεις «top-down» και «bottom-up».

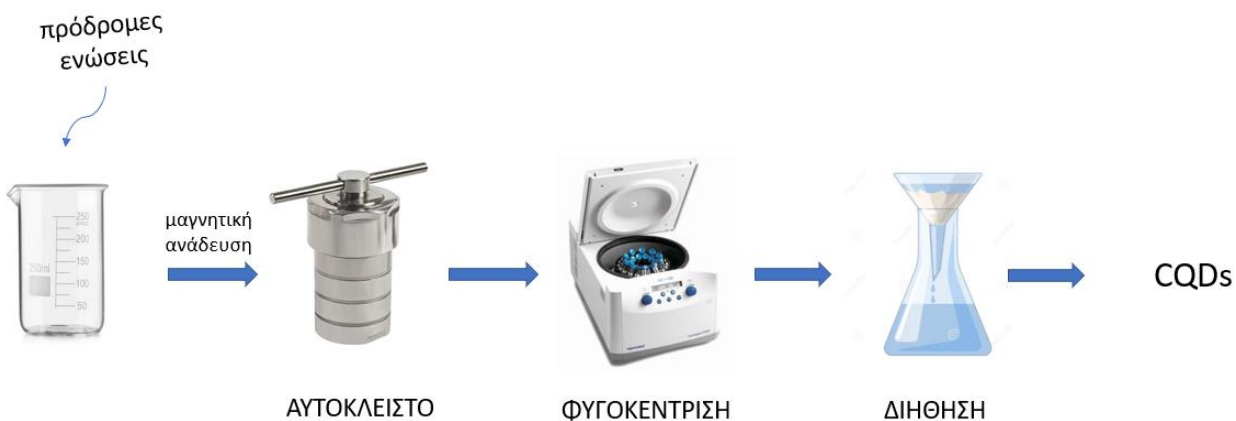
Στην προσέγγιση «bottom-up», οι νανοδομές δημιουργούνται από την ανθρακοποίηση οργανικών μορίων όπως υδατάνθρακες, οργανικά οξέα ή πρόδρομων ουσιών πολυμερών. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται οι μέθοδοι της πυρόλυσης, της χρήσης μικροκυμάτων και της υδροθερμικής κατεργασίας. Αντίθετα, η προσέγγιση «top-down» περιγράφει τη διάσπαση μεγάλων δομών άνθρακα σε μικρότερα νανοσωματίδια και περιλαμβάνει χημικές ή φυσικές τεχνικές πχ. η αποκόλληση με laser, η χημική οξείδωση ή η χρήση υπερήχων.^{33, 36}

Οι «top-down» τεχνικές πλεονεκτούν στην παρασκευή CQDs με σχετικά άθικτες δομές και κρυσταλλικότητα. Ωστόσο αυτού του είδους οι μέθοδοι απαιτούν αρκετά στάδια για την αποσύνθεση των δομών άνθρακα και τη χρήση ισχυρών οξειδωτικών, πυκνών οξέων και υψηλών θερμοκρασιών. Οι «bottom-up» προσεγγίσεις υστερούν στην δημιουργία κρυσταλλικών CQDs, καθώς σχηματίζονται άμορφοι πυρήνες άνθρακα. Παρόλα αυτά, οι «bottom-up» τεχνικές προσφέρουν CQDs με πληθώρα επιφανειακών λειτουργικών ομάδων.^{33, 36}

2.5.1 Μέθοδοι σύνθεσης CQDs με την προσέγγιση «bottom-up»

➤ Υδροθερμική/Διαλυτοθερμική κατεργασία (Hydrothermal/Solvothermal treatment)

Η υδροθερμική μέθοδος είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες διαδικασίες στη σύνθεση των CQDs. Η κατεργασία αυτή αποτελείται κυρίως από ένα στάδιο, κατά το οποίο οι πρόδρομες ενώσεις μαζί με το διαλύτη (νερό στην περίπτωση της υδροθερμικής και κάποιος άλλος διαλύτης στην περίπτωση της διαλυτοθερμικής μεθόδου) μεταφέρονται σε ένα δοχείο από ανοξείδωτο χάλυβα με επένδυση από τεφλόν που ονομάζεται «αυτόκλειστο» και το διάλυμα θερμαίνεται πάνω από τη θερμοκρασία και την πίεση του περιβάλλοντος, για αρκετές ώρες. Για την απομάκρυνση των παραπροϊόντων, μετά την θέρμανση στο αυτόκλειστο, ακολουθούν συνήθως και άλλες διαδικασίες όπως αυτές της φυγοκέντρισης, της διήθησης ή/και της διάλυσης. Οι οπτικές και ηλεκτρονικές ιδιότητες των CQDs μπορούν να ρυθμιστούν με μεταβολή στις πρόδρομες ενώσεις ή τη θερμοκρασία. Στα πλεονεκτήματά της συγκαταλέγονται η απλή εφαρμογή της, η ομοιομορφία των παραγόμενων σωματιδίων, το χαμηλό κόστος, η φιλικότητα προς το περιβάλλον και η σύνθεση CQDs με υψηλή κβαντική απόδοση (QY). Το 2010 ο Zhang χρησιμοποίησε την υδροθερμική κατεργασία για την παραγωγή CQDs, με πηγή άνθρακα το L-ασκορβικό οξύ και παρουσία αιθανόλης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το διάλυμα των CQDs παρέμενε σταθερό, σε θερμοκρασία δωματίου, για πάνω από 6 μήνες. Επιπλέον, η κβαντική απόδοση των συντεθειμένων CQDs ήταν 6.79%, ενώ η διάμετρός τους ~2 nm.^{26, 30, 36, 37}

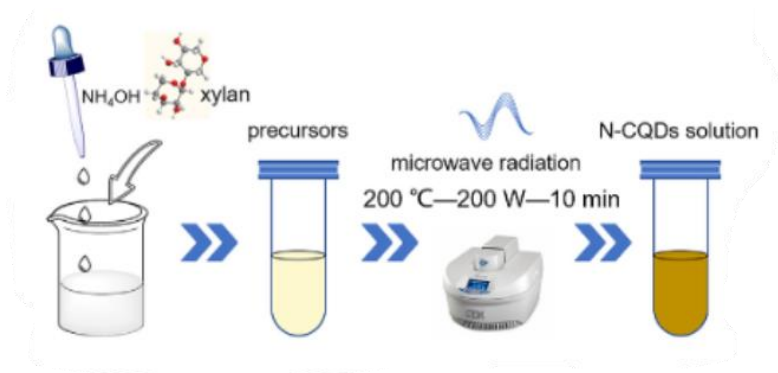


Εικόνα 2.6: Σχηματική απεικόνιση της υδροθερμικής μεθόδου σύνθεσης των CQDs.

➤ Σύνθεση μέσω μικροκυμάτων (Microwave synthesis)

Τα μικροκύματα αποτελούν ηλεκτρομαγνητικά κύματα με εύρος μήκους κύματος από 1 έως 1,000 mm και δίνουν ισχυρή ενέργεια για τη διάσπαση των χημικών δεσμών που υπάρχουν σε ένα υπόστρωμα. Συγκεκριμένα με την μέθοδο αυτή το υδατικό διάλυμα που αποτελείται από πρόδρομες ουσίες άνθρακα, θερμαίνεται στον φούρνο μικροκυμάτων μέχρι να συντεθούν οι CQDs. Η μέθοδος των μικροκυμάτων μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τη χρονική διάρκεια της αντίδρασης και να δώσει άμεση και ομοιογενή θέρμανση, για την παραγωγή ομοιόμορφων CQDs. Η ταχεία σύνθεση που προσφέρει σε συνδυασμό με την εμπορευματοποίηση αυτής της μεθόδου, την καθιστούν αρκετά δημοφιλή τεχνική για τη σύνθεση CQDs με την «bottom-up» προσέγγιση. Συγκριτικά με την υδροθερμική σύνθεση, η σύνθεση των CQDs με μικροκυματική ακτινοβολία είναι ταχύτερη, απαιτεί χαμηλότερη θερμοκρασία και μπορεί να σταματήσει ανά πάσα στιγμή, με στόχο την αποφυγή της υπερθέρμανσης του δείγματος.^{26, 30, 36}

Το 2009, ο Zhu και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια μέθοδο ακτινοβολίας με μικροκύματα για τη σύνθεση CQDs. Ως πρώτες ύλες χρησιμοποίησαν σακχαρίτη (γλυκόζη, φρουκτόζη κ.λπ. ως πηγή άνθρακα) και PEG200 (ένας παράγοντας επικάλυψης), το υδατικό διάλυμα των οποίων θέρμαναν εντός φούρνου μικροκυμάτων για 2–10 λεπτά, σε επίπεδο ισχύος 500 W. Το διάλυμα σταδιακά άλλαξε από άχρωμο σε κίτρινο και μετά σε σκούρο καφέ διάλυμα μετά τη θέρμανση. Το προκύπτον προϊόν αραιώθηκε περαιτέρω με απεσταγμένο νερό, για να ληφθούν τελικά οι φθορίζουσες CQDs.³⁶



Εικόνα 2.7: Σύνθεση (N)CQDs με τη μέθοδο μικροκυμάτων, με χρήση αμμωνιακού διαλύματος ξυλάνης ως πρόδρομη ένωση.³⁸

➤ **Θερμική διάσπαση/Πυρόλυση (Thermal decomposition/Pyrolysis)**

Σε αυτή τη διαδικασία, οι οργανικές ενώσεις αποσυντίθενται σε υψηλή θερμοκρασία και υπό πίεση, απουσία οξυγόνου. Μερικές φορές, χρησιμοποιείται επίσης ένα ισχυρό οξύ ή μία αλκαλική ουσία, τα οποία χρησιμεύουν ως καταλύτες. Κύριες διεργασίες της πυρόλυσης είναι η θέρμανση, η αφυδάτωση, η αποδόμηση και η ανθρακοποίηση. Αυτή η μέθοδος είναι μη αναστρέψιμη διαδικασία και περιλαμβάνει ταυτόχρονες αλλαγές τόσο στη φυσική κατάσταση, όσο και στη χημική σύνθεση. Επιπλέον, προσφέρει πλεονεκτήματα όπως: απλότητα σύνθεσης, σύντομος χρόνος αντίδρασης, απουσία χρήσης διαλυτών και παραγωγή σε μεγάλη κλίμακα. Ωστόσο, η τεχνική αυτή δεν προσφέρει CQDs με ομοιόμορφο μέγεθος. Για τη σύνθεση CQDs μέσω της μεθόδου της πυρόλυσης, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά διαστήματα, πρόδρομες ενώσεις όπως: σπόροι από μάραθο, κελύφη από καρύδια καθώς και χοιρινά κόκκαλα πλευρών.^{36, 37, 39}

Το 2015, ο Martindale και οι συνεργάτες του συνέθεσαν CQDs με τη μέθοδο της πυρόλυσης (180 °C), χρησιμοποιώντας ως πρόδρομη ένωση το κιτρικό οξύ. Οι παραχθείσες CQDs εμφάνισαν μέση διάμετρο περίπου 6nm και κβαντική απόδοση 2.3%. Επιπλέον, ένα ακόμα παράδειγμα εφαρμογής της κατεργασίας της πυρόλυσης για τη σύνθεση CQDs, αποτελεί η περίπτωση του Wang, ο οποίος το 2016 συνέθεσε (N)CQDs με πρόδρομες ενώσεις το κιτρικό οξύ και την αμμωνία (πυρόλυση στους 200 °C για 3 ώρες). Με βάση τα αποτελέσματα, οι CQDs είχαν διάμετρο 10.8nm, εμφάνισαν υψηλή κβαντική απόδοση ~36%, ενώ παρατηρήθηκε και η εξάρτηση της απορρόφησής τους, από τη συγκέντρωση του νοθευτή αζώτου σε αυτές.³⁶



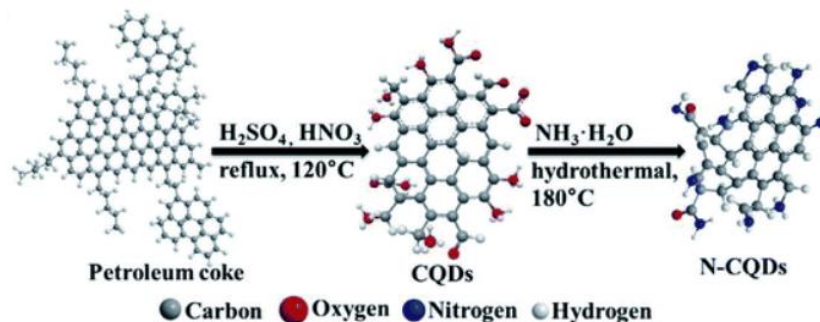
Εικόνα 2.8: Σύνθεση CQDs από σπόρους μάραθου με τη μέθοδο της πυρόλυσης.³⁶

2.5.2 Μέθοδοι σύνθεσης CQDs με την προσέγγιση «top-down»

➤ Χημική οξείδωση (Chemical oxidation)

Η χημική οξείδωση είναι μια μέθοδος σύνθεσης CQDs, η οποία απαιτεί την χρήση οξειδωτικών μέσων. Κατά την τεχνική αυτή, η ανθρακοποίηση λαμβάνει χώρα με την μετατροπή μικρών οργανικών μορίων με την βοήθεια οξέων, όπως θειικό οξύ (H_2SO_4), νιτρικό οξύ (HNO_3) καθώς και υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2). Τα παραγόμενα ανθρακούχα υλικά μπορούν επιπλέον να κοπούν σε μικροσκοπικά φύλλα με ελεγχόμενη οξείδωση. Η χημική οξείδωση θεωρείται προσιτή μέθοδος σύνθεσης CQDs, ενώ προσφέρει ευχέρεια στην αξιοποίηση και διαφόρων πηγών. Όμως η μέθοδος αυτή απαιτεί διαδικασίες ισχυρών οξειδωτικών συνθηκών, πολλαπλών σταδίων και προσφέρει επίσης ελλιπή έλεγχο στα μεγέθη των CQDs.³⁶

Χαρακτηριστικό παράδειγμα σύνθεσης CQDs μέσω χημικής οξείδωσης είναι η περίπτωση των Peng και Travas-Sejdic το 2009. Ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση χρησιμοποίησαν υδατάνθρακες και με την βοήθεια H_2SO_4 παρήγαγαν ανθρακούχα υλικά που στη συνέχεια διασπάστηκαν σε μεμονωμένα CQDs με HNO_3 . Οι παραγόμενες CQDs παθητικοποιήθηκαν, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της φωτοφωταύγειάς τους και την αύξηση της κβαντικής απόδοσης (QY).³⁶

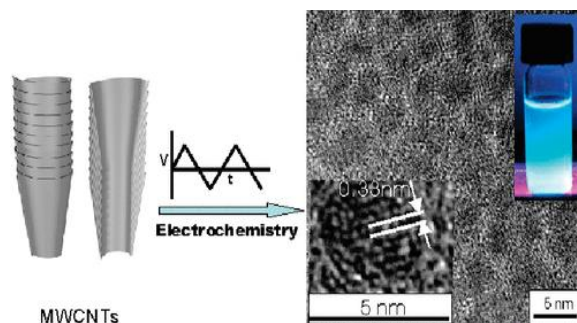


Εικόνα 2.9: Σύνθεση CQDs και (N)CQDs από πετρελαϊκό κοκ μέσω της μεθόδου χημικής οξείδωσης.³⁶

➤ Ηλεκτροχημική οξείδωση (Electrochemical oxidation)

Η ηλεκτροχημική οξείδωση αποτελεί μία συνθετική μέθοδο που περιγράφει την αντίδραση οξειδοαναγωγής, που συμβαίνει σε ένα ηλεκτροχημικό κελί όταν εφαρμόζεται ηλεκτρικό ρεύμα μεταξύ δύο ηλεκτροδίων. Τα ηλεκτρόδια (στερεά) διαχωρίζονται με τον ηλεκτρολύτη (υγρό) και το εφαρμοζόμενο δυναμικό επιφέρει την μετατροπή του ανθρακικού υλικού σε CQDs. Η ηλεκτροχημική οξείδωση είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος σύνθεσης των CQDs, με την οποία μπορεί να ελεγχθεί το μέγεθος των CQDs και οι οπτικές ιδιότητές τους. Γενικά, θεωρείται απλή και προσιτή μέθοδος σύνθεσης, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης, με το μόνο περιορισμό να έγκειται στο γεγονός ότι οι πρόδρομες ενώσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, μπορούν να είναι πολύ συγκεκριμένα μικρά μόρια.^{26, 30, 36}

Ο Zhu και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν την πρώτη ηλεκτροχημική σύνθεση τελειών άνθρακα. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκαν νανοσωλήνες άνθρακα πολλαπλών τοιχωμάτων (MWCNTs), οι οποίοι αποτέλεσαν και το ηλεκτρόδιο της σύνθεσης. Από την διαδικασία αυτή προέκυψαν CQDs με έντονη μπλε φωταύγεια.³³



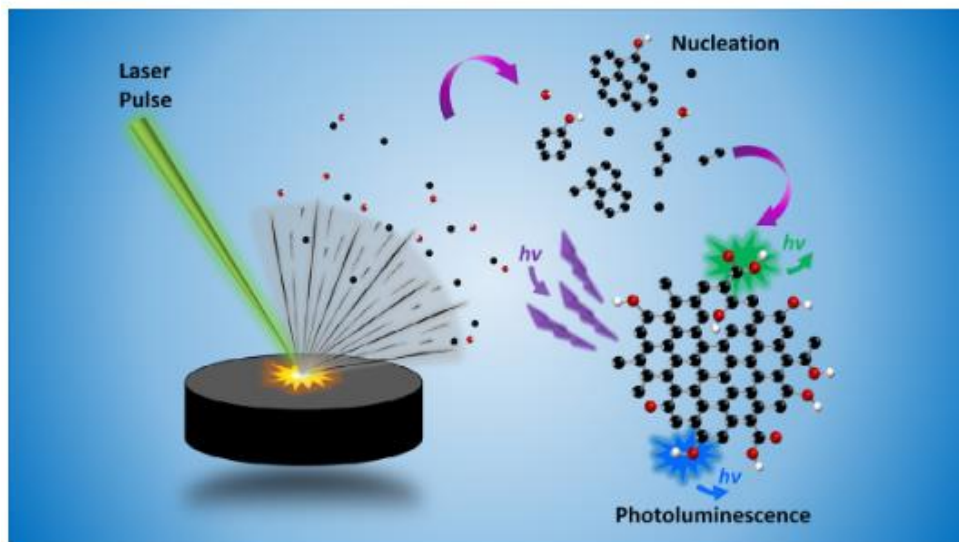
Εικόνα 2.10: Η ηλεκτροχημική σύνθεση CQDs χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη νανοσωλήνες άνθρακα.⁴⁰

➤ Αποκόλληση με laser (Laser ablation)

Η μέθοδος αποκόλλησης με laser, χρησιμοποιεί έναν παλμό laser υψηλής ενέργειας, για να ακτινοβολήσει την επιφάνεια-στόχο, όπου σε συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας και πίεσης μεταφέρεται σε μία κατάσταση πλάσματος. Η κρυστάλλωση του ατμού οδηγεί στον σχηματισμό νανοσωματιδίων. Οι μέθοδοι σύνθεσης CQDs με laser, μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: (i) αποκόλληση/αφαίρεση με εφαρμογή laser σε στόχους από ανθρακούχα στερεά, βυθισμένα σε υγρό και (ii) κατακερματισμός με laser, εναιωρημάτων που περιέχουν ανθρακικά υλικά σε σκόνη.^{26, 30, 36}

Η τεχνική αυτή είναι απλή, γρήγορη, φιλική προς το περιβάλλον, ενώ διασφαλίζει τη σύνθεση CQDs υψηλής καθαρότητας. Ανάμεσα στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγεται το γεγονός ότι δεν απαιτεί τη χρήση εξωτερικών χημικών παραγόντων και δεν δημιουργεί παραπροϊόντα που μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω χημικές επιδράσεις. Παρόλα αυτά η μέθοδος αποκόλλησης με laser οδηγεί στον σχηματισμό CQDs με χαμηλή κβαντική απόδοση και με ανεπαρκή έλεγχο του μεγέθους των παραγόμενων νανοσωματιδίων.^{26, 30, 36}

Το 2011, με βάση την έρευνα του Shenglian παρατηρήθηκε ότι το μέγεθος των CQDs μπορούσε να ελεγχθεί ρυθμίζοντας το πλάτος του παλμού λέιζερ. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε η μέθοδος σύνθεσης με αποκόλληση laser, τροποποιώντας κάθε φορά διαφορετικές παραμέτρους του. Οι CQDs που συντέθηκαν ακτινοβολώντας νιφάδες γραφίτη σε διάλυμα πολυμερούς με laser, είχαν μεγέθη 3, 8 και 13nm με κβαντική απόδοση 12.2%, 6.2% και 1.2%, αντίστοιχα.³⁶

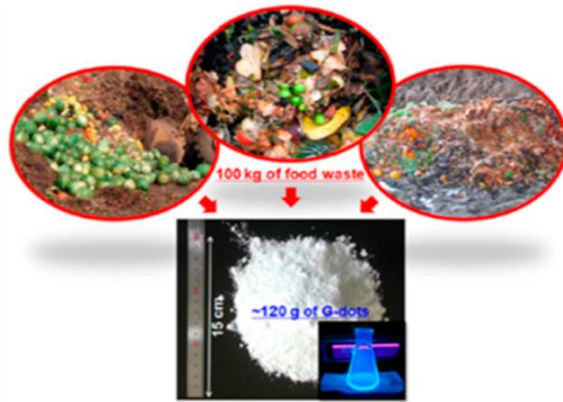


Εικόνα 2.11: Σύνθεση CQDs μέσω της μεθόδου «laser ablation». ⁴¹

➤ Υπέρηχοι (Ultrasonic synthesis)

Στην μέθοδο σύνθεσης των CQDs με υπερήχους, ανθρακικά υλικά διασπώνται σε CQDs με την ισχυρή ενέργεια των υπερηχητικών κυμάτων. Κατά τη διαδικασία αυτή, δημιουργούνται κύματα υψηλής και χαμηλής πίεσης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό και την κατάρρευση μικρών φυσαλίδων στο υγρό. Αυτές οι φυσαλίδες κενού, προκαλούν απο-συσσωμάτωση και ισχυρές υδροδυναμικές δυνάμεις διάτμησης. Οι υπερήχοι συνιστούν απλή και οικονομική μέθοδο παραγωγής CQDs. Σημαντικές παράμετροι στη μέθοδο αυτή αποτελούν ο χρόνος αντίδρασης, η ισχύς των υπερήχων και η αναλογία των πηγών άνθρακα και των διαλυτών. ^{30, 37}

Ο Dang, το 2016 χρησιμοποίησε τη μέθοδο υπερήχων για να συνθέσει CQDs από ρητίνη ενός πολυαμιδίου. Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, οι παραγόμενες CQDs έδειξαν χαμηλή κρυσταλλικότητα, πλούσιες επιφανειακές ομάδες και καλή διασπορά. Επιπλέον, ο Park το 2014, συνέθεσε μέσω υπερήχων, υδατοδιαλυτές CQDs από απόβλητα τροφίμων, οι οποίες έδειξαν καλές ιδιότητες φωτοφωταύγειας, χαμηλή κυτταροτοξικότητα και υψηλή φωτοσταθερότητα. ^{30, 37}



Εικόνα 2.12: Σύνθεση CQDs από απόβλητα τροφίμων, μέσω υπερήχων.³⁷

2.6 Νόθευση των κβαντικών τελειών άνθρακα

Οι μη νοθευμένες CQDs (un-doped CQDs) είναι οι CQDs που διαθέτουν άτομα άνθρακα με διαμορφώσεις sp^2 και sp^3 σε μεταβαλλόμενες αναλογίες, και αποτελούνται κατά κύριο λόγο από άτομα υδρογόνου (H), οξυγόνου (O) και άνθρακα (C). Οι συγκεκριμένες CQDs μπορούν να συντεθούν μέσω πληθώρας τεχνικών σύνθεσης από μια ποικιλία φυσικών ή/και συνθετικών μοριακών πρόδρομων ενώσεων ως πηγές άνθρακα, με ή χωρίς επιφανειακή παθητικοποίηση. Η παθητικοποίηση σχετίζεται με τον σχηματισμό ενός λεπτού στρώματος μόνωσης που περιβάλλει τις CQDs και ουσιαστικά επιδιώκει την ενίσχυση των οπτικών ιδιοτήτων και την προστασία της επιφάνειας από τυχόν μολύνσεις. Κάποιες από τις πιο γνωστές χρησιμοποιούμενες πηγές άνθρακα (φυσικές και συνθετικές μοριακές) είναι οι εξής: εκχυλίσματα φρούτων και λαχανικών, γρασίδι, αλόη, ρυζάλευρο, μετάξι, αυγά κοτόπουλου, μέλι, αμύγδαλα, νερό καρύδας, PEG, κιτρικό οξύ, γλυκοζαμίνη, γλυκερίνη, γλουταραλδεΐδη, υδατάνθρακες και σακχαρίτες.⁴²

Οι νοθευμένες CQDs παρασκευάζονται συνήθως μέσω προσθήκης ετεροατόμων, π.χ., βόριο (B), φθόριο (F), άζωτο (N), θείο (S) και φώσφορο (P), στις CQDs. Επιπλέον, συχνά πραγματοποιείται προσθήκη περισσότερων του ενός ετεροατόμου (co-doping) στις CQDs. Η νόθευση των CQDs στοχεύει στην εισαγωγή πιο ενεργών θέσεων, για την ενίσχυση των θεμελιωδών ιδιοτήτων, μέσω μεμονωμένων ζευγών ηλεκτρονίων στο ετεροάτομο. Πιο συγκεκριμένα, η νόθευση μεταβάλλει το επίπεδο ενέργειας $\pi-\pi^*$ (που σχετίζεται με το δίκτυο πυρήνα- sp^2 , του άνθρακα) και συνεπώς τροποποιείται η ηλεκτρονική δομή, η ζώνη διακένου και οι οπτικές ιδιότητες των CQDs.^{36, 42, 43}

Στόχος τόσο της νόθευσης όσο και της συνόθευσης είναι ο έλεγχος του φαινομένου της φωτοφωταύγειας των CQDs για τη βελτίωση της κβαντικής απόδοσης (quantum yield, QY) και ως εκ τούτου και του φθορισμού τους. Οι CQDs μπορούν να τροποποιηθούν μέσω χημικών (π.χ. λειτουργικότητα ή παθητικοποίηση επιφανειών, νόθευση, κ.λπ.) και φυσικών (π.χ. «αρχιτεκτονική» core-shell, ανάμειξη σύνθετων υλικών κ.λπ.) στρατηγικών για τον έλεγχο των ιδιοτήτων τους. Οι τροποποιήσεις αυτές των CQDs αποσκοπούν στην βελτίωση των επιδόσεών τους σε διάφορες εφαρμογές.^{42, 43}

❖ *CQDs νοθευμένες με άζωτο (N-CQDs)*

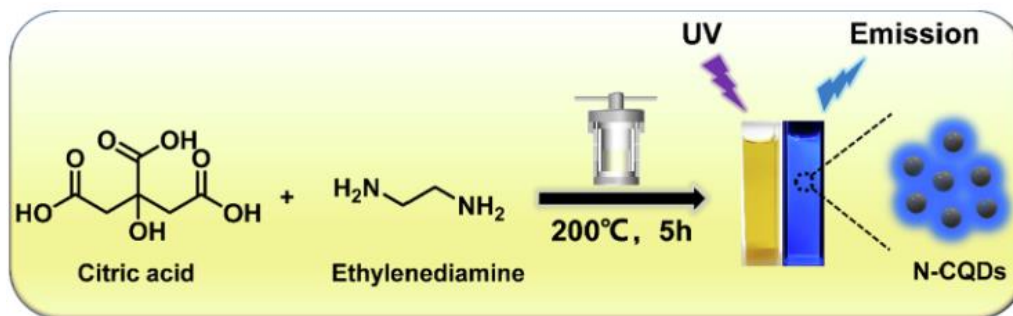
Το άζωτο αποτελεί μία συνήθη επιλογή ως ετεροάτομο για τη νόθευση των CQDs, καθώς οδηγεί σε υψηλές τιμές κβαντικής απόδοσης και βελτιωμένο φθορισμό, γεγονός που διευρύνει την εφαρμογή των CQDs σε συστήματα ανίχνευσης. Αναφορικά με την κβαντική απόδοση, οι CQDs νοθευμένες με άζωτο (nitrogen-doped CQDs, N-CQDs) έχουν παρουσιάσει QY ακόμα και 80%, τιμή συγκρίσιμη με την αντίστοιχη τιμή των περισσότερων οργανικών βαφών. Η επιλογή του αζώτου πλεονεκτεί έναντι άλλων ετεροατόμων, λόγω της ποικιλίας των διαθέσιμων πρόδρομων ενώσεων, της φυσικής αφθονίας του σε βιώσιμους πόρους βιολογικής προέλευσης και των σχετικά απλών και φθηνών πρωτοκόλλων σύνθεσης. Η αύξηση της συγκέντρωσης του αζώτου ως νοθευτή επιφέρει την αύξηση της ενέργειας της ζώνης διάκενου των CQDs. Αντίθετα, το μέγεθος των CQDs μειώνεται με την νόθευση σε άζωτο.^{36, 42-44}

Το άζωτο βρίσκεται δίπλα στον άνθρακα στον περιοδικό πίνακα, αποτελείται από πέντε ηλεκτρόνια σθένους και ενσωματώνεται στον σκελετό των CQDs υποκαθιστώντας τον άνθρακα. Το άζωτο στην επιφάνεια των CQDs υφίσταται σε διαφορετικές διαμορφώσεις, όπως γραφιτικές (graphitic), πυριδινικές (pyridinic) και πυρρολικές (pyrrolic) μορφές, όπου η καθεμία υιοθετεί διαφορετικές ιδιότητες μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η νόθευση με άζωτο πυριδινικού και γραφιτικού τύπου, περιλαμβάνει υβριδισμό sp^2 , ενώ η νόθευση με άζωτο πυρρολικού τύπου, σχετίζεται με υβριδισμό sp^3 .⁴³

Τέλος, οι (N)CQDs συνήθως εμφανίζουν μπλε φθορισμό με καλύτερες οπτικές ιδιότητες και υψηλή κβαντική απόδοση σε σύγκριση με τις CQDs χωρίς νόθευση. Λαμβάνοντας υπόψιν την εξαιρετική σταθερότητα φθορισμού τους υπό όξινες συνθήκες, έχει αποδειχθεί ότι οι (N)CQDs εφαρμόζονται επιτυχώς ως ανιχνευτές διαφόρων ιόντων π.χ. ιόντων Fe^{3+} σε ισχυρά όξινο περιβάλλον.⁴⁵

Ο Qi και οι συνεργάτες του, το 2022, συνέθεσαν (N)CQDs μέσω υδροθερμικής κατεργασίας, οι οποίες είχαν κβαντική απόδοση ίση με 44%. Ως πρόδρομες ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν το κιτρικό οξύ (πηγή άνθρακα) και η αιθυλενοδιαμίνη (πηγή άνθρακα και αζώτου). Οι παραγόμενες (N)CQDs έδειξαν υψηλή

φωτοφωταύγεια, καθώς και εκλεκτική ανίχνευση υποχλωριωδών ιόντων σε τοπικά νερά βρύσης και σε νερά πισίνας.⁴⁶



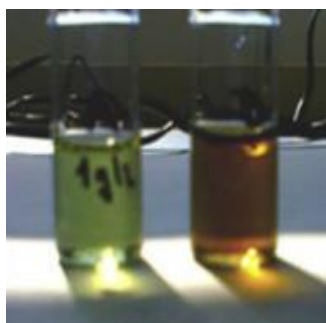
Εικόνα 2.13: Σχηματικό διάγραμμα σύνθεσης (N)CQDs.⁴⁶

❖ CQDs νοθευμένες με βόριο (B-CQDs)

Η προσθήκη του βορίου (B) ως ετεροάτομο στη σύνθεση των CQDs μειώνει στο ελάχιστο τη ζώνη αγωγιμότητας (conduction band minimum, CBM) και κατά συνέπεια και την ζώνη χάσματος των CQDs. Γενικά, έχει παρατηρηθεί ότι η προσθήκη βορίου στις CQDs, αλλάζει τις οπτικές ιδιότητές τους και μπορεί να προκαλέσει μπλε μετατόπιση (blue shift) στα φάσματα φωτοφωταύγειας, λόγω της ισχυρής ικανότητας έλξης ηλεκτρονίων του βορίου. Το 2014 παρουσιάστηκε η σύνθεση των CQDs με προσθήκη βορίου, με μπλε εκπομπή και κβαντική απόδοση 14.8%, μέσω διαλυτοθερμικής μεθόδου χρησιμοποιώντας τριβρωμιούχο βόριο (BBr_3) και υδροκινόνη ως πηγή νόθευσης βορίου και άνθρακα, αντίστοιχα. Εναλλακτική σύνθεση B-CQDs με την βοήθεια μικροκυμάτων δημοσιεύτηκε το 2015, όπου υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος, βορικού οξέος (ως πηγή νόθευσης βορίου) και ουρίας, αποτέλεσαν το πρόδρομο μίγμα ενώσεων. Στην περίπτωση αυτή συντέθηκαν B-CQDs με πράσινο χρώμα και η διέγερσή τους στα 350 nm απέδωσε μια ζώνη εκπομπής στα 450 nm που αντιστοιχούσε σε μπλε φωτοφωταύγεια με κβαντική απόδοση 10–15%.^{36, 47, 48}

Επιπλέον, η νόθευση με βόριο στις CQDs έχει προκαλέσει σημαντική βελτίωση στη μη γραμμική οπτική απόκριση σε σύγκριση με τις μη νοθευμένες CQDs. Σε μια παρόμοια μελέτη με τις παραπάνω, το 2017, η Jana και οι συνεργάτες της χρησιμοποίησαν μία τροποποιημένη υδροθερμική μέθοδο σύνθεσης για την παρασκευή διαφορετικών ειδών B-CQDs χρησιμοποιώντας ένα μείγμα ασκορβικού οξέος (ως πηγή άνθρακα) και διαφόρων πρόδρομων ενώσεων ως πηγές βορίου όπως: βορικό οξύ, βοροϋδρίδιο του νατρίου, βορικό νάτριο και βόρακα. Οι συγκεκριμένες B-CQDs παρουσίασαν εύρος κβαντικής απόδοσης 2.1% έως 5.4%. Ακόμη μία περίπτωση υδροθερμικής σύνθεσης B-CQDs αξιοποίησε φαινυλοβορονικό οξύ

ως κοινή πηγή άνθρακα και βορίου), που δείχνουν διέγερση και εκπομπή σε μήκος κύματος 247nm και 323nm αντίστοιχα και βελτιωμένη QY κατά 12%.^{49, 50}



Εικόνα 2.14: (B)CQDs (αριστερά) και μη νοθευμένες CQDs (δεξιά), μετά από σύνθεση σε μικροκύματα.⁴⁸

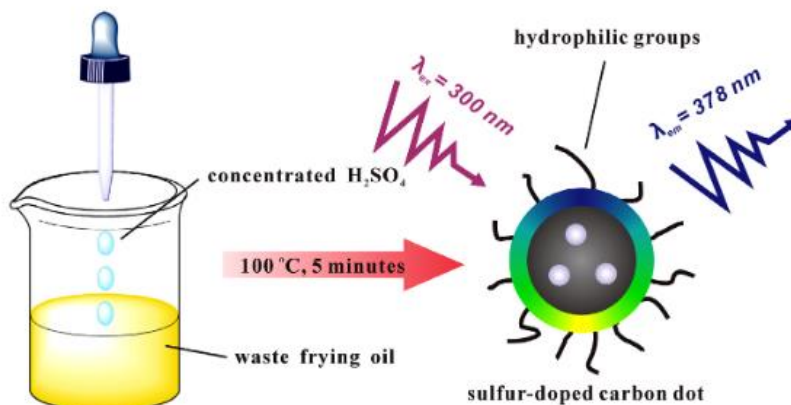
➤ **CQDs νοθευμένες με θείο (S-CQDs)**

Η τροποποίηση των CQDs με θείο αποτελεί συχνό φαινόμενο, χάρη στις ισχυρές αφυδατικές και οξειδωτικές ιδιότητες του πυκνού θειικού οξέος. Γενικά η νόθευση με θείο τροποποιεί, όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις νόθευσης με άλλα άτομα, τις οπτικές ιδιότητες των CQDs. Εκτός από τη διεύρυνση της ζώνης διακένου, οι (S)CQDs συνήθως παρουσιάζουν υψηλές κβαντικές αποδόσεις, χωρίς να χρειάζεται πρόσθετη παθητικοποίηση της επιφάνειάς τους.^{51, 52}

Το 2013, συντέθηκαν CQDs τροποποιημένες με θείο (S), χρησιμοποιώντας ως πρώτες ύλες θειικό οξύ και το θειομαλικό οξύ, οι οποίες εμφάνισαν κβαντική απόδοση ίση με 11.8%. Μία άλλη μελέτη αναδεικνύει τη δυνατότητα χρήσης αποβλήτων από λάδι τηγανίσματος ως κύρια πηγή θείου στη σύνθεση S-CQDs, οι οποίες εμφάνισαν μπλε εκπομπή και QY 3.66%. Η χρήση του θείου ως παράγοντα νόθευσης διεύρυνε τη ζώνη διάκενου στα 3.28 eV και η φωτοφωταύγεια των συγκεκριμένων CQDs ήταν ευαίσθητη στο pH στην περιοχή 3-9. Επιπλέον, οι S-CQDs έχουν επιδείξει μερικώς τροποποιημένη δομή γραφιτικού τύπου.^{51, 52}

Ομοίως ο Xu, το 2015, παρασκεύασε CQDs με νόθευση θείου με μπλε εκπομπή χρησιμοποιώντας υδροθερμική αντίδραση κιτρικού νατρίου και θειοθειικού νατρίου διαφοροποιώντας την θερμοκρασία αντίδρασης (160, 180, 200, 220 και 240 °C). Οι προκύπτουσες CQDs έδειξαν σημαντικά υψηλή QY, στο 67% στους 200 °C, ενώ σε υψηλότερες θερμοκρασίες, άρχιζε η σταδιακή μείωση της QY. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη του 2018, ο Wu χρησιμοποίησε βιταμίνη B1 (υδροχλωρική θειαμίνη, ως πηγή θείου) και

αιθυλενοδιαμίνη, για να παρασκευάσει υδροθερμικά CQDs με νόθευση θείου με μπλε εκπομπή και QY 4.4%.^{53, 54}

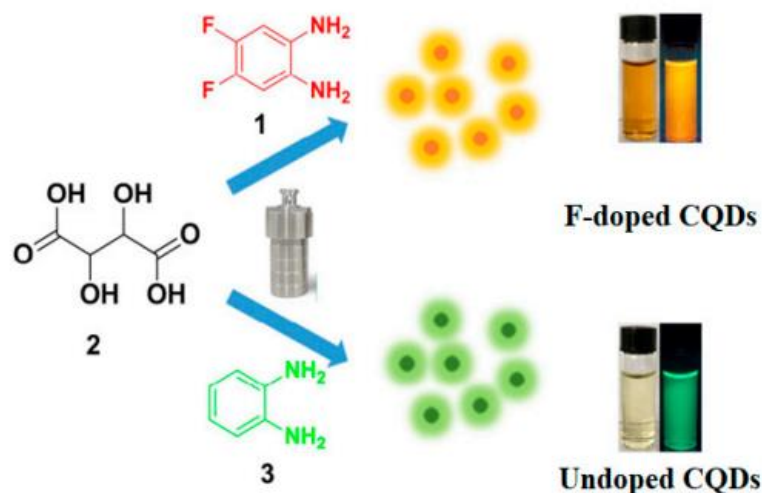


Εικόνα 2.15: Διάγραμμα ροής της σύνθεσης (S)CQDs, από λάδι τηγανίσματος.⁵²

➤ CQDs νοθευμένες με φθόριο (F-CQDs)

Οι νοθευμένες με φθόριο CQDs χρησιμοποιούνται κυρίως στον τομέα της μεταφοράς φαρμάκων, λόγω της υψηλής τους σταθερότητας, της βιοσυμβατότητας, καθώς και λόγω της υδατοδιαλυτότητάς τους. Όσον αφορά στο κομμάτι βελτίωσης των οπτικών ιδιοτήτων, το φθόριο έχει τη δυνατότητα να απορροφά γειτονικά ηλεκτρόνια, με αποτέλεσμα τόσο τα μήκη κύματος διέγερσης, όσο και εκπομπής, να μετατοπίζονται προς το κόκκινο (red shift), σε σχέση με τα αντίστοιχα μήκη κύματος για μη νοθευμένες CQDs.^{55, 56}

Ο Ζουο και οι συνεργάτες του, το 2017, παρασκεύασαν νοθευμένες CQDs διαλυτοθερμικά με φθόριο (F), χρησιμοποιώντας κιτρικό οξύ ως πηγή άνθρακα και 4,5 διφθοροβενζολο-1,2-διαμίνη ως πηγή φθορίου (λόγω της υψηλής σταθερότητας του ατόμου F στους αρωματικούς δακτυλίους) και τις συνέκριναν με μη νοθευμένες CQDs, που παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας ο-φαιθυλενοδιαμίνη ως πηγή άνθρακα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.16. Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, οι F-CQDs εμφάνισαν εκπομπή κίτρινου φωτός κάτω από το μήκος κύματος διέγερσης των 480nm και υψηλότερη κβαντική απόδοση (31% και 14%) στα αντίστοιχα μήκη κύματος εκπομπής 550nm και 600nm, σε σύγκριση με τις κβαντικές αποδόσεις (28% και 11%) για CQDs χωρίς νόθευση, σε μήκη κύματος εκπομπής 500 και 550nm, αντίστοιχα.⁵⁵

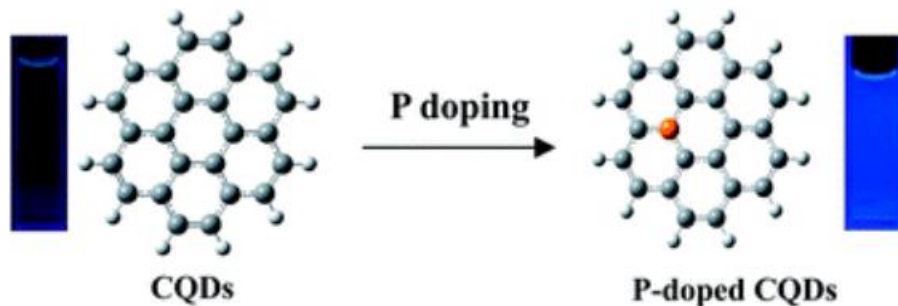


Εικόνα 2.16: Σύνθεση F-CQDs και μη νοθευμένων CQDs, μέσω υδροθερμικής αντίδρασης.⁵⁵

Το 2019, ο Hong, συνέθεσε μέσω υδροθερμικής κατεργασίας, (F)CQDs με σκοπό την εφαρμογή τους για ανίχνευση Fe^{3+} . Ως πρόδρομη ένωση χρησιμοποιήθηκε το υπερφθοροκτανοϊκό σουλφονικό (perfluorooctanoic sulfonate - PFOS), ενώ οι ληφθείσες (F)CQDs είχαν ομοιόμορφο μέγεθος γύρω στα 4nm και πολύ καλές ιδιότητες, όπως υψηλή κβαντική απόδοση (35.2%), καθώς και καλή υδατοδιαλυτότητα. Τέλος, βρέθηκε ότι οι νοθευμένες με φθόριο CQDs μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως επιλεκτικοί ανιχνευτές για το Fe^{3+} , με όριο ανίχνευσης (limit of detection- LOD) στα 10nM.⁵⁷

➤ CQDs νοθευμένες με φώσφορο (P-CQDs)

Ο φώσφορος (P), που συμπεριφέρεται ως δότης τύπου n, μπορεί να δημιουργήσει ελαττωματικές θέσεις υποκατάστασης στις CQDs και έτσι μπορεί να τροποποιήσει τις ιδιότητες φωταύγειάς τους. Το 2014, συντέθηκαν διαλυτοθερμικά P-CQDs μεταξύ τριβρωμιούχου φωσφόρου (ως πηγή P) και υδροκινόνης. Στην προκειμένη περίπτωση, η νόθευση P σε CQDs προκάλεσε ισχυρή μπλε εκπομπή (με QY 25.1%) σε σύγκριση με τις μη νοθευμένες CQDs (με QY 3.4%). Η προσθήκη P στις CQDs διαμορφώνει τη συνύπαρξη ελαττωματικών θέσεων και απομονωμένων συστάδων sp^2 άνθρακα και έτσι προκαλεί αυξημένο ενεργειακό χάσμα στην περιοχή UV-Vis και κατά συνέπεια ενισχύει τον φθορισμό σε σύγκριση με τις μη νοθευμένες κβαντικές τελείες άνθρακα.^{36, 58}



Εικόνα 2.17: Απεικόνιση των αλλαγών στις ιδιότητες φθορισμού των CQDs πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) από τη νόθευση με φώσφορο.³⁶

Σε μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2019, συντέθηκαν με τη βοήθεια μικροκυμάτων, κβαντικές τελείες άνθρακα νοθευμένες με φώσφορο. Ως πρόδρομες ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν το φωσφορικό οξύ (H_3PO_4) και το αμινοαιθυλοτριμεθοξυσιλάνιο. Οι συγκεκριμένες (P)CQDs έδειξαν κιτρινοπράσινο φωσφορισμό για έως και 9 δευτερόλεπτα, όταν πραγματοποιούνταν διέγερση στα 354nm. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η ένταση του φωσφορισμού των (P)CQDs μειωνόταν σταδιακά με την αύξηση του pH, λόγω διάσπασης των δεσμών υδρογόνου και της διατάραξης των πηγών φωσφορισμού. Τέλος, ο φθορισμός των συγκεκριμένων (P)CQDs ήταν γενικά σταθερός για ένα μεγάλο εύρος pH (2.1–12.68).⁵⁹

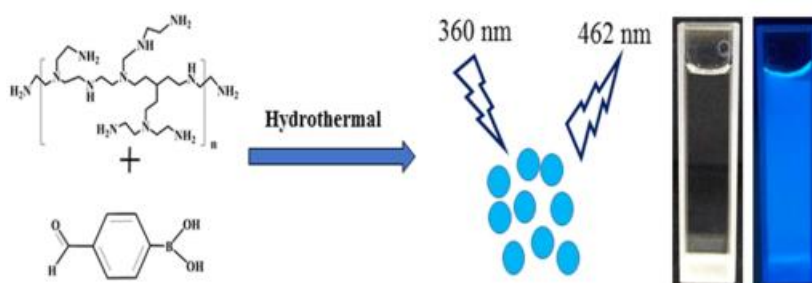
Ο Chai και οι συνεργάτες του, το 2021, συνέθεσαν μέσω υδροθερμικής κατεργασίας, (P)CQDs από αμινοφαινόλη και φωσφορικό οξύ. Κατά τη διέγερσή τους στα 429nm, οι παραγόμενες (P)CQDs έδειξαν εκπομπή φθορισμού στα 501nm. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω της δυνατότητας καταστροφής της δομής των βακτηρίων, μέσω ηλεκτρονικής αλληλεπίδρασης, οι συγκεκριμένες (P)CQDs θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη θεραπεία διάφορων βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. από *Escherichia coli* ή/και *Staphylococcus aureus*).⁶⁰

➤ CQDs νοθευμένες με άζωτο και βόριο (N,B-CQDs)

Η τεχνική της συνόθευσης (co-doping) αξιοποιεί τη συνεργιστική δράση των διαφόρων ετεροατόμων και οδηγεί στην παραγωγή νέων CQDs με μοναδικές ηλεκτρονικές δομές. Τα ετεροάτομα εμφανίζονται ως επιφανειακές ή ακραίες ομάδες στη θέση του πλέγματος νόθευσης, το οποίο περιορίζει τη σταθερότητα των CQDs. Τέλος, υπάρχουν και άλλοι συνδυασμοί ετεροατόμων για νόθευση των κβαντικών τελειών άνθρακα, οι οποίοι συμβάλλουν στη βελτίωση της φωτοφωταύγειας και κατ' επέκταση και στη βελτίωση της QY, όπως για παράδειγμα: B, S-CQDs, F, N-CQDs, N, P-CQDs, N, S-CQDs και τέλος B, F, N, P, και/ή S - CQDs.^{42, 43}

Όσον αφορά στο κομμάτι της συνόθευσης με N και B, ο λόγος επιλογής των δύο συγκεκριμένων ατόμων έγκειται στο γεγονός ότι έχουν παρόμοιο μέγεθος και επίσης μπορούν να νοθεύσουν τις CQDs ομοιογενώς, χάρη στην παρόμοια ακτίνα τους με τον άνθρακα. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει πως η μέθοδος συνόθευσης με N και B, μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό λειτουργικών ομάδων όπως –COOH, –CONH, –OH και βορικού οξέος, στην επιφάνεια των CQDs.⁶¹

Ο Liu και οι συνεργάτες του παρασκεύασαν υδροθερμικά CQDs με συνόθεση (co-doping) βορίου και αζώτου που εξέπεμπαν στην περιοχή του μπλε, χρησιμοποιώντας διακλαδισμένη πολυαιθυλενιμίνη (PEI) και 4-φορμυλοφαινυλοβορονικό οξύ. Οι κβαντικές αυτές τελείες άνθρακα, έδειξαν να επηρεάζονται τόσο από το pH (3–13) όσο και από τη θερμοκρασία (27–90 °C), ενώ η QY τους ήταν ίση με 15.85%. Σε μία παρόμοια μελέτη, ο Ye παρασκεύασε υδροθερμικά τρεις διαφορετικές N,B-CQDs που εξέπεμπαν επίσης στην περιοχή του μπλε, από άνυδρο κιτρικό οξύ, αιθυλενοδιαμίνη και τρία διαφορετικά είδη πηγής βορίου - δηλαδή τετραβορικό νάτριο, βορικό οξύ και βορικό μαγγάνιο. Τα αποτελέσματα έδωσαν QY 29.01%, 51.42% και 68.28%, αντίστοιχα.^{62, 63}



Εικόνα 2.18: Σχηματική απεικόνιση της υδροθερμικής σύνθεσης των N,B-CQDs.⁶²

Ακόμη μία μελέτη περιέγραψε την υδροθερμική σύνθεση CQDs νοθευμένες τόσο με βόριο όσο και με άζωτο, οι οποίες αξιοποιούσαν 3-αμινοβενζολοβορονικό οξύ και 1,2-αιθυλενοδιαμίνη ως πρόδρομες ενώσεις. Οι συγκεκριμένες CQDs είχαν πράσινη εκπομπή και QY 47% και η ένταση φθορισμού τους δεν τροποποιήθηκε ακόμη και υπό σταθερή ακτινοβολία UV στα 365 nm για περίπου 150 λεπτά, εξαιρετικά υψηλή συγκέντρωση διαλύματος NaCl και ένα ευρύ φάσμα τιμών pH (3-11).⁶⁴

Το 2018, ο Xiao συνέθεσε διαφορετικές N,B-CQDs με μπλε εκπομπή από τρεις διαφορετικές πρόδρομες ενώσεις που είχαν ως βάση τα ισομερή αμινοφαινυλοβορονικού οξέος, μέσω υδροθερμικής μεθόδου σύνθεσης. Τα ισομερή αυτά συμπεριλάμβαναν το: 2 αμινοφαινυλοβορονικό οξύ, το μονοένυδρο 3-αμινοφαινυλοβορονικό οξύ και το υδροχλωρικό 4-αμινοφαινυλοβορονικό οξύ. Στην προκειμένη

περίπτωση, οι CQDs με βάση το μονοένυδρο 3-αμινοφαινυλοβορονικό οξύ έδειξαν καλύτερη φωτοφωταύγεια με QY 7% και μια συνεχή ακτινοβολία UV 45 λεπτών.^{65, 66}

➤ **CQDs νοθευμένες με άζωτο και φώσφορο (N,P-CQDs)**

Έναν ακόμα συνδυασμό ετεροατόμων για συνόθεση των CQDs, αποτελεί η νόθευση των CQDs με άζωτο (N) και φώσφορο (P). Λαμβάνοντας υπόψη ότι κάτω υπό κανονικές συνθήκες, οι CQDs εκπέμπουν μπλε φως μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και έχουν μέτρια απορρόφηση ορατού φωτός, μπορεί να πραγματοποιηθεί έλεγχος της εκπομπής φθορισμού τους, με τη βοήθεια χημικής τροποποίησης της επιφάνειάς τους. Συνεπώς, το άζωτο μαζί με το φώσφορο χρησιμοποιούνται με την τεχνική της συνόθευσης, προς τη δημιουργία CQDs με πράσινο φθορισμό. Αυτό το είδος φθορισμού οφείλεται στις ελαττωματικές θέσεις που προκαλούνται από το P και το N, κοντά στη ζώνη Fermi και επηρεάζουν τους βαθμούς πολυμερισμού και γραφίτιοποίησης των CQDs, προκαλώντας έτσι μια ερυθρά μετατόπιση στο φθορισμό τους. Επιπλέον, το γεγονός ότι οι (P-CQDs) μπορούν να εμφανίσουν πράσινο φθορισμό από μόνες τους, συμβάλει θετικά στο συνδυασμό τους με το άζωτο, που μπορεί να αυξήσει την ένταση φθορισμού των P-CQDs και να προκαλέσει έως και διπλάσια εκπομπή.⁶¹

Το 2019, ο Yang χρησιμοποίησε κιτρικό οξύ και όξινο φωσφορικό διαμμώνιο, ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση (N,P-CQDs), με τη μέθοδο των μικροκυμάτων. Έπειτα από χαρακτηρισμό με ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης δέσμης, περιθλασιμετρία ακτίνων X και φασματοσκοπία ακτίνων X, οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι η συνεργιστική δράση αζώτου και φωσφόρου στις CQDs, παρουσίασε καλή επιλεκτικότητα στην ανίχνευση Hg²⁺, έναντι άλλων μεταλλικών ιόντων.⁶⁷

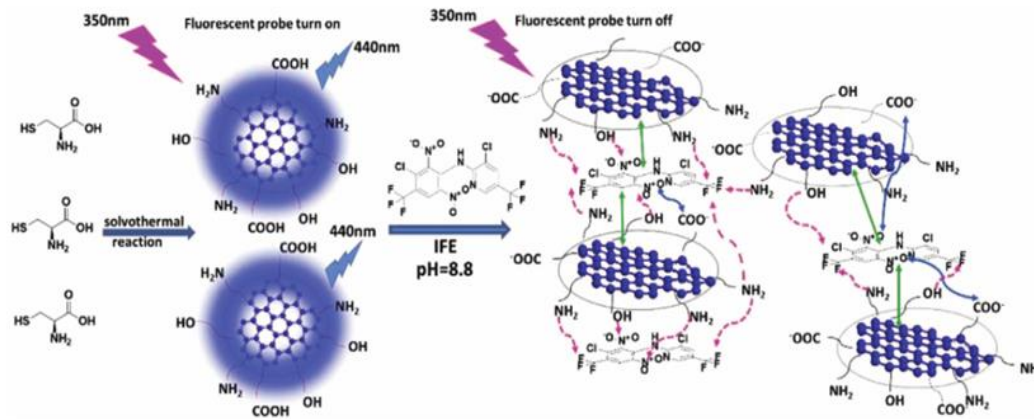
Ο Chandra και οι συνεργάτες του, χρησιμοποίησαν κιτρικό οξύ και όξινο φωσφορικό διαμμώνιο, ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση (N,P-CQDs), μέσω της υδροθερμικής μεθόδου. Με βάση τα αποτελέσματα, οι συντιθέμενες κβαντικές τελείες άνθρακα έδειξαν κβαντική απόδοση ίση με 59%, υψηλή διαλυτότητα, καθώς και σταθερότητα σε υδατικό μέσο, ενώ τα μεγέθη σωματιδίων κυμαίνονταν από 1.5 έως 4nm. Οι συγκεκριμένες (N,P-CQDs), χάρη στο φθορισμό και τη βιοσυμβατότητά τους, εφαρμόστηκαν επιτυχώς για διακυτταρική ανίχνευση ιόντων Fe³⁺ και Hg²⁺, καθώς και απεικόνιση καρκινικών κυττάρων.⁶⁸

➤ **CQDs νοθευμένες με άζωτο και θείο (N,S-CQDs)**

Η συνόθεση με N και S, βασίζεται στην ενίσχυση της κβαντικής απόδοσης φθορισμού των CQDs, η οποία μπορεί, μάλιστα, να τους προσδώσει νέες ιδιότητες. Αυτή η ενίσχυση της κβαντικής απόδοσης, μπορεί να προέλθει από το γεγονός ότι τόσο το θείο, όσο και το άζωτο, αποτελούνται από ζεύγη μονήρων

ηλεκτρονίων και μπορούν να παρέχουν ηλεκτρόνια από κοινού, προάγοντας συνεπώς τον ανασυνδυασμό ακτινοβολίας (π.χ. ένα ηλεκτρόνιο από τη ζώνη αγωγιμότητας, συνδυάζεται απευθείας με μια οπή στη ζώνη σθένους και απελευθερώνεται ένα φωτόνιο). Παρόλη την υψηλότερη ένταση φθορισμού που εμφανίζουν οι N-CQDs, σε σχέση με τις μη νοθευμένες CQDs, οι S-CQDs παρουσιάζουν χαμηλότερη ένταση φθορισμού, με βάση τα φάσματα φθορισμού και τους πιθανούς μηχανισμούς φωταύγειας των CQDs, N-CQDs και S-CQDs. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι μη νοθευμένες CQDs παράγουν ένα ευρύ φάσμα ζωνών απορρόφησης υπεριώδους και ορατού φωτός και εκπομπές εξαρτώμενες από τη διέγερση, ενώ η νόθευση με άζωτο παράγει μια νέα επιφανειακή κατάσταση στις CQDs, στην οποία τα ηλεκτρόνια λαμβάνουν την ακτινοβολία και αυξάνουν την απόδοση φθορισμού των CQDs.⁶¹

Ο Ζου και οι συνεργάτες του συνέθεσαν μέσω υδροθερμικής κατεργασίας N,S-CQDs, έχοντας ως πρόδρομη ένωση την κυστεΐνη (αμινοξύ), ενώ σκοπός τους ήταν να τις χρησιμοποιήσουν ως ανιχνευτή φθορισμού για τη φλουαζινάμη (fluazinam), η οποία αποτελεί ένα γνωστό μυκητοκτόνο, που μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε διάφορα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Οι συγκεκριμένες N,S-CQDs, παρουσίασαν κβαντική απόδοση ίση με 15.2% και η επιφάνειά τους εμφάνισε πολλές θέσεις «χημικής συγγένειας» με τη φλουαζινάμη, με την τελευταία να μπορεί να αναγνωρισθεί μέσω διαμοριακών ηλεκτροστατικών δυνάμεων, π-π στοιβάξεων και δεσμών υδρογόνου, που κατέστειλαν το φθορισμό των N,S-CQDs.⁶¹



Εικόνα 2.19: Σχηματική απεικόνιση της ανίχνευσης φθορισμού της φλουαζινάμης με βάση τις N,S-CQDs (αντιπροσωπεύει το φαινόμενο στείβαξης, την αλληλεπίδραση υδρογόνου και την αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων με ηλεκτρόνια και των ομάδων με έλλειψη ηλεκτρονίων).⁶¹

Τέλος, το 2016, η Simoes συνέθεσε CQDs νοθευμένες με άζωτο και θείο, με τη βοήθεια μικροκυμάτων και χρησιμοποιώντας ως πρόδρομες ενώσεις κιτρικό οξύ, ουρία και θειοθειικό νάτριο σε αναλογία 1:1:3. Σκοπός της συγκεκριμένης σύνθεσης ήταν ο έλεγχος επιλεκτικής ανταπόκρισης ή μη, στο μονοξείδιο του αζώτου (NO), σε συνθήκες με pH=7. Με βάση τα αποτελέσματα, ο κύριος παράγοντας που συνέβαλε στην αυξημένη ευαισθησία και επιλεκτικότητα στο NO σε pH=7, ήταν το θειοθειικό νάτριο που χρησιμοποιήθηκε ως πηγή θείου κατά τη συνόθεση με άζωτο και θείο, καθώς μετέβαλε τα εγγενή χαρακτηριστικά του φαινομένου νόθευσης με σκέτο άζωτο.⁶⁹

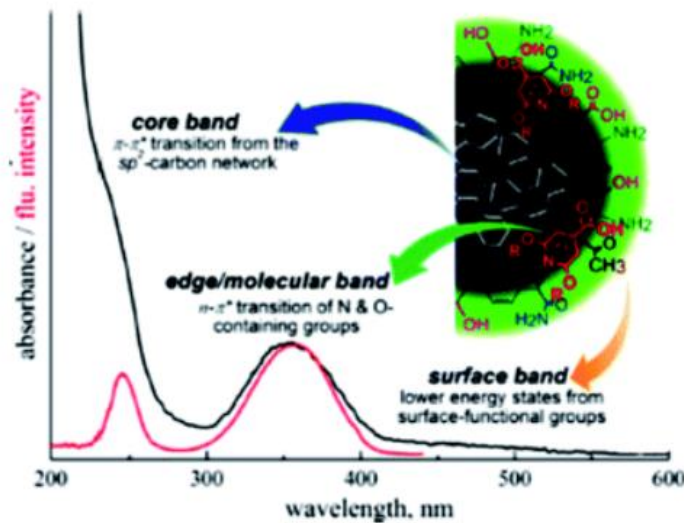
2.7 Βασικές ιδιότητες των κβαντικών τελειών άνθρακα

ΟΠΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι οπτικές ιδιότητες των CQDs είναι στο επίκεντρο των ερευνητών μετά την ανακάλυψή τους. Ανεξάρτητα με τον τρόπο σύνθεσης, οι CQDs παρουσιάζουν εξαιρετικές οπτικές ιδιότητες, όπως για παράδειγμα απορρόφηση και φωτοφωταύγεια, που είναι χρήσιμες σε πολλές εφαρμογές. Στην ενότητα αυτή επεξηγούνται οι βασικές οπτικές ιδιότητες των CQDs. Γενικά, αυτό το είδος νανοϋλικών άνθρακα εμφανίζει ένα ευρύ φάσμα φωτός που εκπέμπει από το υπεριώδες (UV) έως το κοντινό υπέρυθρο (NIR), φθορισμό και όλα τα χαρακτηριστικά που μπορούν να τροποποιηθούν αποτελεσματικά μέσω διαφόρων παραγόντων όπως είναι το μέγεθος, το σχήμα και η λειτουργικότητα της επιφάνειας με βάση το φαινόμενο του κβαντικού περιορισμού (QCE).^{30, 36}

➤ Απορρόφηση (Absorbance)

Γενικά, οι CQDs εμφανίζουν ισχυρή απορρόφηση στην υπεριώδη (UV) περιοχή (260-320 nm) και πιο ασθενή στο ορατό φάσμα (400-700 nm). Ολόκληρο το φάσμα απορρόφησης κατανέμεται σε τρεις ζώνες, και συγκεκριμένα, (i) τη ζώνη του πυρήνα, (ii) τη μοριακή ζώνη και (iii) την επιφανειακή ζώνη. Ο τρόπος σύνθεσης των CQDs παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στο φασματικό τους εύρος.^{30, 36}



Εικόνα 2.20: Διαφορετικές ζώνες του φάσματος απορρόφησης των CQDs.³⁶

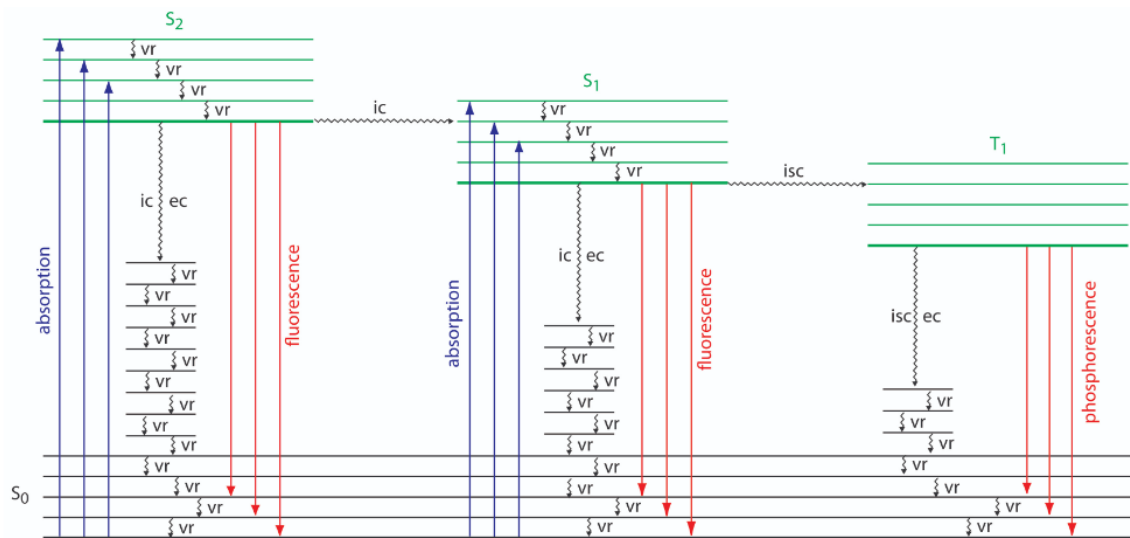
Αναλυτικότερα, η υψηλότερη κορυφή εντοπίζεται περίπου στα 230-270 nm και αποδίδεται στη μετάπτωση $\pi-\pi^*$ του συζευγμένου sp^2 άνθρακα, ενώ ένας ώμος που εμφανίζεται περίπου στα 300-330 nm αντιστοιχεί στη μετάπτωση $n-\pi^*$ των δεσμών C=O και C=N. Η ιδιότητα απορρόφησης των CQDs μπορεί να ρυθμιστεί μέσω τροποποίησης της επιφάνειας με παράγοντες παθητικοποίησης, λειτουργικές ομάδες ή μέσω νόθευσης με ετεροάτομα. Ο Jiang και οι συνεργάτες του συνέθεσαν επιτυχώς υδροθερμικά CQDs με κόκκινη, πράσινη και μπλε φωταύγεια, χρησιμοποιώντας ως πρόδρομες ενώσεις τρία ισομερή φαινυλενοδιαμινών. Οι παραγόμενες CQDs παρουσίασαν μειωμένο ενεργειακό διάκενο συγκριτικά με τις πρόδρομες ενώσεις, όπως αποδείχθηκε από την απορρόφηση των CQDs με μετατόπιση προς την κόκκινη περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος (red shift).^{26, 30, 36, 37, 43}

➤ Φωτοφωταύγεια (Photoluminescence)

Η φωτοφωταύγεια (photoluminescence, PL) είναι η εκπομπή φωτός από ένα υλικό κατά την πρόσληψη ενός φωτονίου. Η φωτοφωταύγεια μπορεί να διακριθεί σε δύο μορφές τον **φθορισμό (fluorescence)** και

τον **φωσφορισμό (phosphorescence)**. Τα δύο αυτά φαινόμενα διαφοροποιούνται στον χρόνο εξέλιξης του φαινομένου. Ο φθορισμός έχει μικρή διάρκεια ζωής και ξεκινά άμεσα μετά τη διέγερση της υπό εξέταση ουσίας, σε αντίθεση με τον φωσφορισμό, ο οποίος μπορεί να υφίσταται ακόμα και μετά την λήξη της διέγερσης.³⁶

Με βάση την παρακάτω εικόνα παρατηρείται ότι αρχικά, το μόριο καταλαμβάνει το χαμηλότερο ενεργειακά επίπεδο δόνησης (ν_r) της ηλεκτρονικής θεμελιώδους κατάστασής του (S_0). Κατά τη μετάβαση του μορίου από τη θεμελιώδη κατάσταση στην πρώτη (S_1) ή δεύτερη (S_2) διεγερμένη κατάσταση και πίσω, έχουμε το φαινόμενο του φθορισμού. Από την άλλη πλευρά, κατά τη μετάβαση του μορίου από τη θεμελιώδη κατάσταση, στην τριπλή διεγερμένη (T_1) και πίσω, έχουμε το φαινόμενο του φωσφορισμού. Η διέγερση των μορίων από την κατάσταση S_0 στις υπόλοιπες ενεργειακές καταστάσεις, πραγματοποιείται χάρη στην απορρόφηση ακτινοβολίας.^{70, 71}



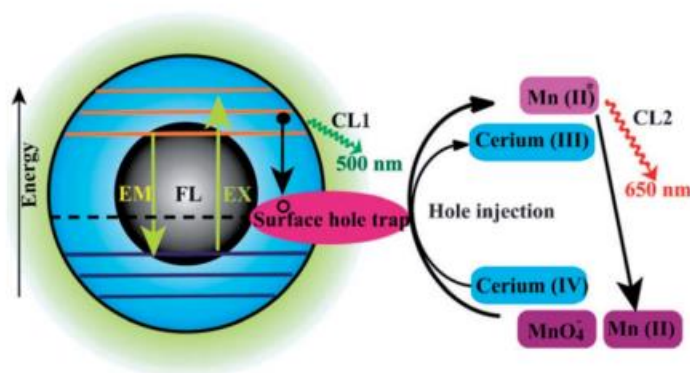
Εικόνα 2.21: Διάγραμμα των ενεργειακών καταστάσεων των φωτονίων. Η χαμηλότερη ενέργεια δόνησης για κάθε ηλεκτρονική κατάσταση υποδεικνύεται από την παχύτερη γραμμή. Η θεμελιώδης κατάσταση (S_0) εμφανίζεται με μαύρο χρώμα και οι τρεις ηλεκτρονικές διεγερμένες καταστάσεις (S_1 , S_2 και T_1) εμφανίζονται με πράσινο. Απεικονίζονται επίσης η απορρόφηση (absorption), ο φθορισμός (fluorescence) και ο φωσφορισμός (phosphorescence) των φωτονίων.⁷¹

Η φωτοφωταύγεια αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά των CQDs και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την χρήση των CQDs σε πληθώρα εφαρμογών. Γενικά, ένα βασικό χαρακτηριστικό της PL για τις CQDs, αποτελεί η ευδιάκριτη εξάρτησή της από το μήκος κύματος και την ένταση εκπομπής. Ο Zhang και οι συνεργάτες του μελέτησαν την εκπομπή διαλυμάτων σε διάφορες συγκεντρώσεις CQDs,

υπό διέγερση μήκους κύματος 470nm και διαπιστώθηκε ότι η ισχύς PL του διαλύματος των CQDs αρχικά αυξήθηκε και στη συνέχεια μειώθηκε με την αύξηση της συγκέντρωσης.^{72, 73}

➤ Χημική φωταύγεια (Chemical luminescence)

Η χημική φωταύγεια (CL) είναι το φαινόμενο κατά το οποίο εκπέμπεται ενέργεια ως αποτέλεσμα της διέγερσης των CQDs από μια χημική αντίδραση. Η απόδοση της αντίδρασης αυτής καθορίζει την ένταση της CL. Η αντίδραση οξειδοαναγωγής είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία ενός αριθμού οπών και ηλεκτρονίων στις CQDs. Η χημική φωταύγεια των CQDs περιγράφει την παράλληλη δράση δύο αντιδράσεων στο διάλυμα: της «έγχυσης ηλεκτρονίων» (*electron injection*) και της «έγχυσης οπών» (*hole injection*). Η πρώτη είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά των ηλεκτρονίων στο διεγερμένο ενεργειακό επίπεδο, ενώ η δεύτερη συλλέγει τα ηλεκτρόνια από το χαμηλότερο επίπεδο ενέργειας των CQDs. Η χημική φωταύγεια είναι ουσιαστικά το αποτέλεσμα της μεταφοράς των ηλεκτρονίων από το διεγερμένο επίπεδο ενέργειας στο χαμηλότερο επίπεδο ενέργειας. Η συνύπαρξη των CQDs με ορισμένα οξειδωτικά όπως το υπερμαγγανικό κάλιο (KMnO_4) και το δημήτριο, είναι υπεύθυνη για την ανακάλυψη των ιδιοτήτων χημικής φωταύγειας των CQDs.^{24, 30, 74}

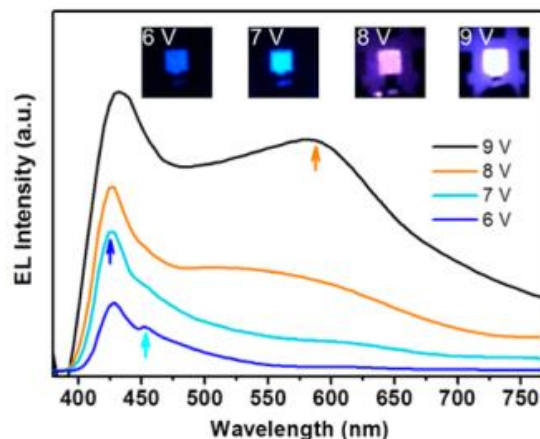


Εικόνα 2.22: Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών FL και CL στα συστήματα CQDs-KMnO₄ και CQDs-δημητρίου.²⁴

➤ Ηλεκτροφωταύγεια (Electroluminescence)

Ανάλογο ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει και για τη μελέτη της ηλεκτροχημικής φωταύγειας (ECL) των CQDs, η οποία εμφανίζεται με τον σχηματισμό διεγερμένων καταστάσεων από τα ηλεκτροχημικά επαγόμενα ηλεκτρόνια και οπές και τα οποία στη συνέχεια επιστρέφουν στις θεμελιώδεις καταστάσεις τους με την εκπομπή φωτός. Η μελέτη του Zhang παρουσιάζει μια συσκευή εκπομπής φωτός (LED) βασισμένη σε CQDs, στην οποία το χρώμα εκπομπής μπορούσε να ελεγχθεί από το ρεύμα.

Παρατηρήθηκε έτσι, ECL με δυνατότητα αλλαγής χρώματος από τις ίδιες τις CQDs, που κυμαίνονταν από μπλε έως άσπρο, υπό διαφορετικές τάσεις.^{75, 76}



Εικόνα 2.23: Φάσματα ηλεκτροφωταύγειας (EL) και έγχρωμες φωτογραφίες μπλε, κυανής, ροζ και λευκής εκπομπής.⁷⁶

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

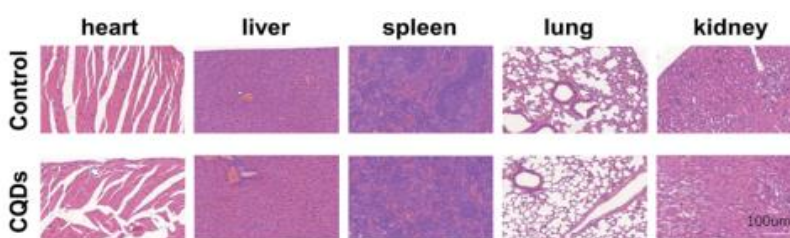
Εκτός από τη διερεύνηση των οπτικών ιδιοτήτων των CQDs, ένα μεγάλο τμήμα της έρευνας είναι εξίσου αφιερωμένο και στην μελέτη των βιολογικών ιδιοτήτων των CQDs, η οποία αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την in vitro και in vivo εφαρμογή των CQDs. Η βιοσυμβατότητα είναι η βασική βιολογική ιδιότητα των CQDs που θα αναλυθεί στην παρούσα μελέτη.⁷⁷

➤ **Βιοσυμβατότητα (Biocompatibility)**

Η βιοσυμβατότητα ορίζεται ως η ικανότητα του υπό εξέταση υλικού να εκτελεί την προβλεπόμενη λειτουργία του, χωρίς να προκαλεί ανεπιθύμητες βιολογικές αντιδράσεις. Η κυτταροτοξικότητα είναι η κύρια μέθοδος αξιολόγησης της βιοσυμβατότητας, η οποία περιγράφει την τοξικότητα ενός παράγοντα σε κυτταρικές καλλιέργειες. Βάσει μελετών, οι CQDs δεν θεωρούνται κυτταροτοξικοί παράγοντες και οι αποκλίσεις στην κυτταροτοξικότητα προκύπτουν από τροποποιήσεις της επιφάνειας. Η εξαιρετική διαλυτότητα των CQDs στο νερό διευρύνει την βιολογική εφαρμογή τους συγκριτικά με νανοσωματίδια που έχουν ως βάση κάποιο μέταλλο.^{39, 77}

Η κυτταροτοξικότητα των CQDs έχει ελεγχθεί τα τελευταία χρόνια τόσο σε ακατέργαστες CQDs όσο και σε παθητικοποιημένες. Το 2008 η μελέτη του Zhao καθιέρωσε μια εύκολη μέθοδο σύνθεσης CQDs μέσω ηλεκτροχημικής επεξεργασίας γραφίτη, οι οποίες αποδείχθηκαν μη τοξικές σε ανθρώπινα νεφρικά

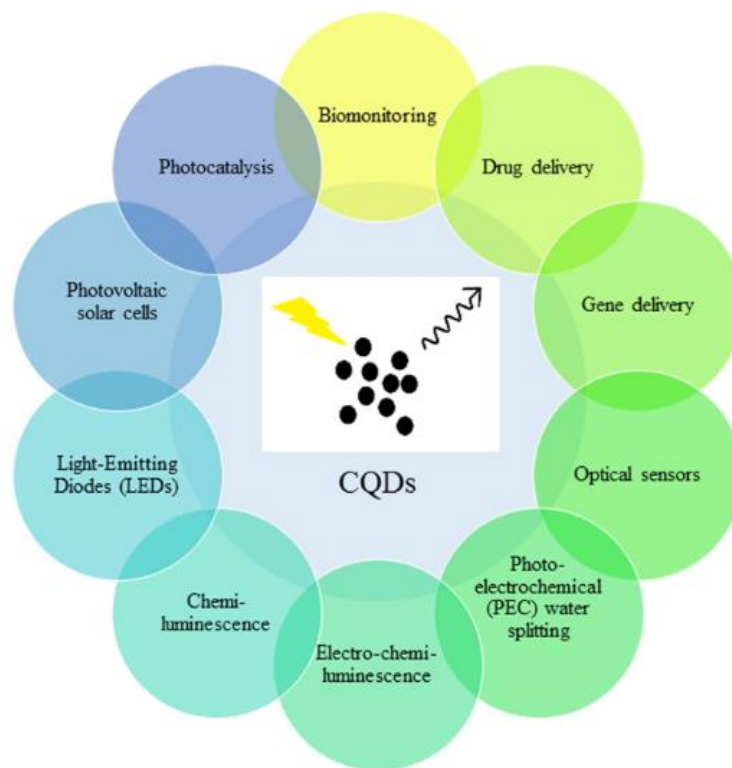
κύτταρα σύμφωνα με την ανάλυση MTT (χρωματομετρικός προσδιορισμός για την αξιολόγηση της μεταβολικής δραστηριότητας των κυττάρων). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι μεταξύ άλλων έχει ελεγχθεί η κυτταροτοξικότητα των CQDs που παθητικοποιήθηκαν με λειτουργικές ομάδες, όπως PEG (πολυαιθυλενογλυκόλη), PEI (πολυαιθυλενιμίνη) και PAA (πολυακρυλικό οξύ). Οι CQDs που παθητικοποιήθηκαν με PEG δεν ήταν τοξικές έως μία συγκέντρωση, η οποία είναι πολύ υψηλότερη από την απαιτούμενη για πολλές βιολογικές εφαρμογές π.χ. βιοαπεικόνιση. Επίσης, οι CQDs που παθητικοποιήθηκαν με PEG1500N εγχύθηκαν σε ποντίκια για 28 ημέρες και αποδείχθηκε η απουσία σημαντικών τοξικών επιδράσεων και ως εκ τούτου, οι συγκεκριμένες παθητικοποιημένες CQDs ήταν βιοσυμβατές.^{24, 78, 79, 80, 81, 82}



Εικόνα 2.24: Αντιπροσωπευτικές εικόνες (H&E) των κύριων οργάνων μετά από ένεσή τους με CQDs (δόση: 5 mg/kg).⁸³

2.8 Βασικές εφαρμογές των κβαντικών τελειών άνθρακα

Οι CQDs αξιοποιούνται στον τομέα της ιατρικής, της βιολογίας, της φωτοκατάλυσης, των ηλεκτρονικών, ως αισθητήρες, σε συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, στη βιοαπεικόνιση, στα ηλιακά κελιά κλπ. Οι μοναδικές φωτοφυσικές τους ιδιότητες, η φωτοσταθερότητα, η αντίσταση στη φωτολεύκανση και η υψηλή υδατοδιαλυτότητά τους, λόγω των λειτουργικών τους ομάδων, έδωσαν τη δυνατότητα για τη χρήση των CQDs σε πληθώρα εφαρμογών. Επίσης, ως φθορίζοντα υλικά υψηλής απόδοσης, οι CQDs έχουν πολλά αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα, όπως ρυθμιζόμενη εκπομπή PL, καλή βιοσυμβατότητα, χαμηλή τοξικότητα και εξαιρετική φωτοεπαγόμενη μεταφορά ηλεκτρονίων. Στην ενότητα αυτή θα εξεταστούν οι πιο σημαντικές εφαρμογές των CQDs σε διάφορους τομείς.^{37, 43}



Εικόνα 2.25: Οι εφαρμογές των CQDs.⁸⁴

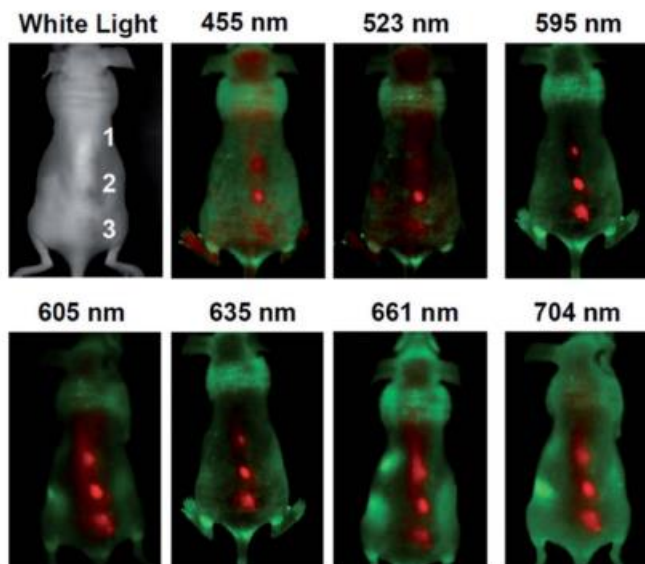
1) Βιοαπεικόνιση (Bioimaging)

Η βιοαπεικόνιση ζωντανών κυττάρων θεωρείται μία απαραίτητη τεχνική για την αποσαφήνιση των βιολογικών μηχανισμών και για την επεξήγηση της δυναμικής και των λειτουργιών πολλών κυτταρικών διεργασιών. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται για την μελέτη της τρισδιάστατης δομής του εκάστοτε δείγματος, χωρίς φυσική παρέμβαση και εδράζεται στην άμεση απεικόνιση βιολογικών διεργασιών σε πραγματικό χρόνο. Η μελέτη των υποκυτταρικών δομών πραγματοποιείται με την χρήση φωτός, φθορισμού, ηλεκτρονίων, υπερήχων, ακτίνων X κ.α..⁸⁵

Οι CQDs έχουν μελετηθεί ευρέως τόσο για *in vitro*, όσο και για *in vivo* βιοαπεικόνιση. Συγκεκριμένα, οι CQDs μπορούν να ανιχνεύσουν τα επιθυμητά κύτταρα μετά την έκθεση των CQDs σε κατάλληλο μήκος κύματος ακτινοβολίας και τον συνεπακόλουθο φθορισμό τους. Ο ενισχυμένος φθορισμός, η σταθερότητα, η βιοσυμβατότητα και η οικονομική και η περιβαλλοντικά φιλική σύνθεσή τους, συνιστούν μερικά πλεονεκτήματα για την χρήση των CQDs στη βιοαπεικόνιση έναντι οργανικών χρωστικών. Μέσω διεγέρσεων φωτονίων καθίσταται δυνατή η κυτταρική απεικόνιση μετά την λήψη CQDs από τα κύτταρα. Μία σύνθεση CQDs με δυνατότητα χρήσης και για κυτταρική απεικόνιση παρουσιάστηκε από τον Sun.

Στην περίπτωση αυτή, οι CQDs συντέθηκαν με χρήση λέιζερ αποκολλώντας έναν στόχο άνθρακα παρουσία υδρατμών. Όσες CQDs δεν εξέπεμπαν ακτινοβολία, έδειξαν φωτοφωταύγεια μετά την επεξεργασία τους με οξύ και παθητικοποίηση της επιφάνειάς τους με παράγοντες, όπως το PEG1500N.³⁰

43, 84, 86



Εικόνα 2.26: Απεικόνιση φθορισμού *in vivo*, σε ποντίκια που έχουν εγχυθεί με CQDs, για διάφορα μήκη κύματος διέγερσης.²⁴

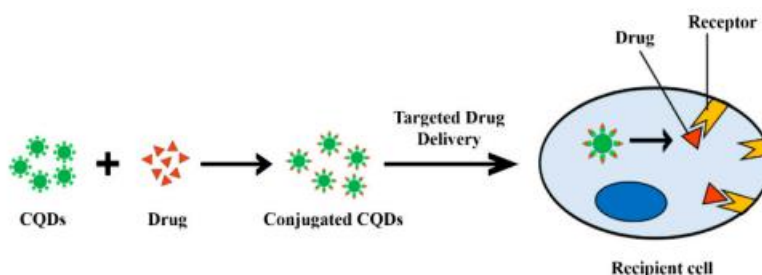
2) Μεταφορά φαρμάκων (Drug delivery)

Τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων (Drug delivery systems) εδράζονται σε συστήματα σχεδιασμού με ικανότητα μεταφοράς φαρμάκου σε έναν συγκεκριμένο στόχο και την κατάλληλη αλληλεπίδραση του φαρμάκου με τον στόχο αυτό. Κατά τον σχεδιασμό ενός συστήματος μεταφοράς φαρμάκου τίθενται διάφορα ζητήματα, όπως είναι η δέσμευση του φαρμάκου με τον υποδοχέα, η επιλεκτικότητα, η ελεγχόμενη απελευθέρωση του φαρμάκου και η ικανότητα αποθήκευσης. Γενικά, οι CQDs μπορούν να επιτύχουν τις βέλτιστες παραμέτρους για τη διαχείριση των ζητημάτων αυτών, λαμβάνοντας υπόψιν το μικρό τους μέγεθος και την κολλώδη επιφάνειά τους.^{32, 87, 88}

Επιπλέον, η στοχευμένη χορήγηση φαρμάκου προτιμάται ως εναλλακτική μέθοδος της χημειοθεραπείας, για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας, της μείωσης των παρενεργειών και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Όμως η διαρροή του φαρμάκου πριν το σημείο-στόχο είναι ένα συχνά παρατηρούμενο φαινόμενο γι' αυτό και η έρευνα στρέφεται προς αναζήτηση νέων φορέων. Μία περίπτωση συνιστούν

οι CQDs, που έχουν προταθεί ως συστήματα διπλού νανοφορέα που περιλαμβάνουν ειδικούς παράγοντες μεταφοράς φαρμάκων με ελάχιστη κυτταροτοξικότητα.^{32, 87, 88}

Ο Zhou και οι συνεργάτες του σχεδίασαν CQDs με εκπομπή στο κόκκινο και με πολλαπλές ομάδες α-καρβοξυλίου και αμινοξέων με στόχο την βελτίωση της απόδοσης της απεικόνισης και της μεταφοράς φαρμάκων. Ο ρόλος των ομάδων αυτών στις CQDs είναι η στόχευση σε όγκους συμπεριλαμβανομένου του γλοιώματος, λόγω των πολυσθενών αλληλεπιδράσεών τους με το μεταφορέα ουδέτερου αμινοξέος 1 (πρωτεΐνη). Έτσι, οι CQDs συνδεδεμένες με μία φαρμακευτική ουσία, όπως η υδροχλωρική τοποτεκάνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς μέσω απεικόνισης φθορισμού/φωτοακουστικής απεικόνισης και θεραπείας του καρκίνου του εγκεφάλου, αντίστοιχα.⁸⁹



Εικόνα 2.27: Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος χορήγησης φαρμάκων, καθοδηγούμενο από CQDs.⁹⁰

3) Αισθητήρες

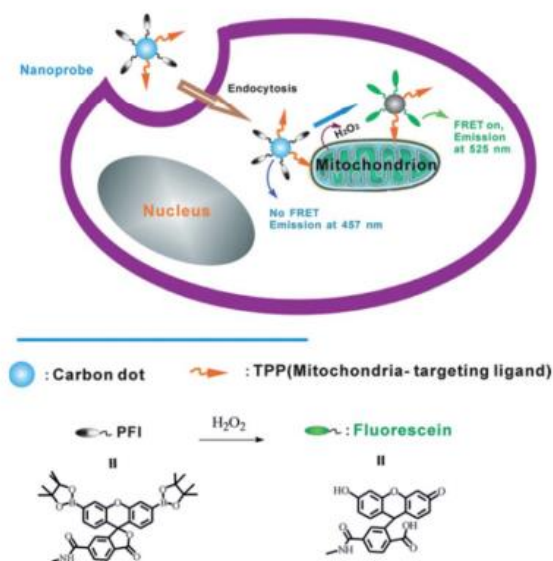
Η εφαρμογή των CQDs στο πεδίο των αισθητήρων αποτελεί μία από τις σημαντικότερες και βασικότερες εφαρμογές τους. Η απουσία τοξικότητας, η υδατοδιαλυτότητα, η βιοσυμβατότητα και η υψηλή φωτοσταθερότητα των CQDs ευνοούν την χρήση τους ως βιοαισθητήρες. Οι CQDs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοαισθητήρες για οπτική παρακολούθηση της γλυκόζης, αμινοξέων, πεπτιδίων, νουκλεοτιδίων, πρωτεϊνών, DNA, βιταμινών, κυττάρων και βακτηρίων. Το γεγονός αυτό μπορεί να αξιοποιηθεί για την ανάλυση κλινικών δειγμάτων και την έγκαιρη διάγνωση διάφορων ασθενειών.^{24, 34,}

91

Οι CQDs μπορούν, εκτός από βιοαισθητήρες, να χρησιμοποιηθούν και ως χημικοί αισθητήρες για την ανίχνευση και την αναγνώριση ενός ευρέος φάσματος αναλυτών, δηλαδή κατιόντων, ανιόντων, φαρμάκων, μικρομορίων, μακρομορίων, φωσφορικών αλάτων, σιδήρου, καλίου, άργυρου, υδραργύρου, καθώς και του pH. Η ανίχνευση των προαναφερθέντων καθίσταται εφικτή λόγω της ευαισθησίας των CQDs σε αλλαγές σε περιβαλλοντικές παραμέτρους, όπως η θερμοκρασία, η ιοντική ισχύς κ.α., γεγονός

που επιφέρει αλλαγή σε ιδιότητές τους, κυρίως στις οπτικές. Θεωρητικά, οι μηχανισμοί ανίχνευσης βασίζονται κυρίως σε δύο ιδιότητες των CQDs: τη φωτοεπαγόμενη μεταφορά ηλεκτρονίων (PET) και τη μεταφορά ενέργειας συντονισμού φθορισμού (FRET).^{24, 34, 91}

Το 2014 πραγματοποιήθηκε μία έρευνα από τον Du, όπου χρησιμοποίησε CQDs για την ανίχνευση μιτοχονδριακού H_2O_2 βασιζόμενος στην FRET. Ουσιαστικά, οι CQDs έδρασαν ως δότες μεταφοράς ενέργειας και φορείς για το σύστημα ανίχνευσης, αφού συνδέονταν ομοιοπολικά με ένα βορονικό στοιχείο αναγνώρισης H_2O_2 , τη φλουορεσκεΐνη.²⁴



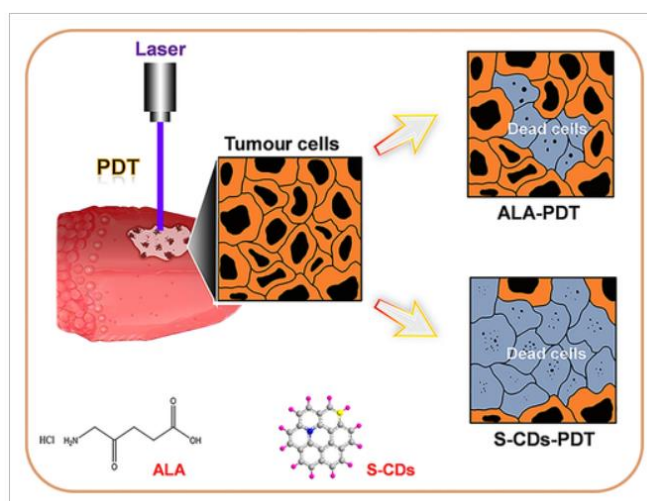
Εικόνα 2.28: Σχηματική απεικόνιση της ανίχνευσης μιτοχονδριακού H_2O_2 , σε ζωντανά κύτταρα.²⁴

4) Θεραπείες κατά του καρκίνου

Οι μοναδικές οπτικές ιδιότητες των CQDs, η υδατοδιαλυτότητα και η φωτοσταθερότητα συνιστούν μερικά πλεονεκτήματα των CQDs, που ευνοούν την χρήση τους ως θεραπευτικούς παράγοντες κατά του καρκίνου. Συγκεκριμένα, οι CQDs αξιοποιούνται στην χημειοθεραπεία μέσω της διαμόρφωσης συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων, όπου με ελεγχόμενη απελευθέρωση αντικαρκινικών φαρμάκων, όπως το Doxorubicin (Dox) και το Methotrexate (MTX), εξαλείφουν τα καρκινικά κύτταρα. Επίσης οι CQDs αξιοποιούνται και ως φωτοευαίσθητοποιητές στη φωτοδυναμική θεραπεία (Photodynamic therapy,

PDT) κατά του καρκίνου, όπου με τη βοήθεια του φωτός και του οξυγόνου προκαλείται απόπτωση καρκινικών κυττάρων.^{34, 39, 91}

Ο Li χρησιμοποίησε κβαντικές τελείες άνθρακα νοθευμένες με θείο, με βάση το πολυθειοφαίνιο, για τη θεραπεία καρκινώματος της στοματικής κοιλότητας. Με βάση τα αποτελέσματα, όταν οι συγκεκριμένες (S)CQDs εκτέθηκαν σε ακτινοβολία φωτός, έδειξαν καλύτερη αντικαρκινική δράση από το PS 5-αμινολεβουλινικό οξύ (ALA), που χρησιμοποιούνταν παραδοσιακά στη φωτοδυναμική θεραπεία. Ο λόγος για το παραπάνω φαινόμενο αποδόθηκε στην υψηλή παραγωγή 1O_2 , γεγονός που πυροδότησε την υπερέκφραση κάποιων πρωτεϊνών (π.χ. κασπάση-3 και Bax) και επίσης οδήγησε στην παραγωγή ROS και καταστροφή των στοχευμένων καρκινικών κυττάρων.⁹²



Εικόνα 2.29: Απεικόνιση επίδρασης του ALA και των (S)CQDs σε καρκινικά κύτταρα (εφαρμογή σε PDT).⁹²

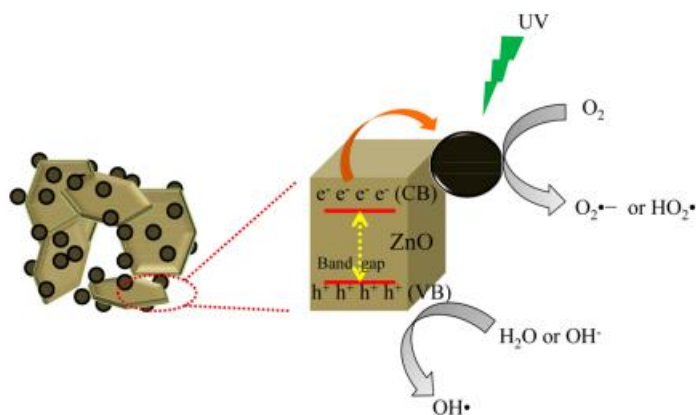
Το 2018, ο Hua και οι συνεργάτες του συνέθεσαν CQDs από L-κυστεΐνη και m-φαινυλενοδιαμίνη, με σκοπό την εφαρμογή τους στην PDT. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι παραγόμενες CQDs θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως παράγοντες χρώσης πυρήνων, χάρη στην ιδιότητα στόχευσής τους σε αυτούς. Επιπλέον, όταν πραγματοποιήθηκε σύζευξη των CQDs με την πρωτοπορφυρίνη IX, που αποτελεί φωτοευαίσθητοποιητή, παρουσιάστηκε ενισχυμένη αποτελεσματικότητα της PDT in vivo, χωρίς να επηρεάζονται τα υγιή κύτταρα.⁹³

5) Καταλύτες

Οι CQDs χρησιμοποιούνται στον τομέα της κατάλυσης ως φωτοκαταλύτες, ηλεκτροκαταλύτες και φωτοηλεκτροκαταλύτες με βάση τις διαφορετικές δομές και ιδιότητές τους. Οι CQDs χαρακτηρίζονται

δυναμικά υλικά συλλογής φωτός, λόγω της ανώτερης ικανότητας μεταφοράς ηλεκτρονίων, της απουσίας τοξικότητας και της υψηλής χημικής σταθερότητας. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι φωτοκαταλύτες με CQDs θεωρούνται ως μία από τις πιο αποτελεσματικές τεχνολογίες για τη μείωση των ρύπων στο νερό.^{34, 43, 94}

Οι Prasanna και Imae, συνέθεσαν CQDs από απόβλητα φλούδας πορτοκαλιού και στη συνέχεια δημιούργησαν ένα υβριδικό υλικό από τις συγκεκριμένες CQDs και ZnO. Το υβριδικό αυτό υλικό, έπειτα, χρησιμοποιήθηκε ως καταλύτης για την αποικοδόμηση μιας αζωτούχας χρωστικής. Με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας, ο καταλύτης από CQDs/ZnO έδειξε μεγαλύτερη φωτοκαταλυτική απόδοση από τον απλό καταλύτη του ZnO. Αυτό αποδόθηκε στο γεγονός ότι τα διεγερμένα ηλεκτρόνια, μεταφέρονταν από το ZnO στις CQDs, αποτρέποντας την επανένωση των ζευγών ηλεκτρονίων-οπών και σχηματίζοντας ιόντα υπεροξειδίου που μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην καταστροφή της χρωστικής.⁹⁵

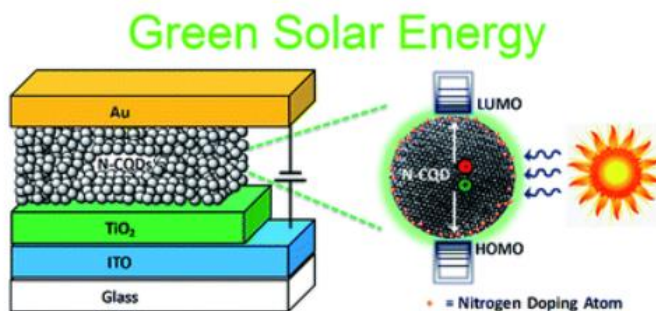


Εικόνα 2.30: Σχηματική απεικόνιση της φωτοκαταλυτικής διαδικασίας σε CQDs/ZnO.⁹⁵

6) Ηλιακά κελιά (Solar cells)

Τα ηλιακά κελιά, που αξιοποιούν CQDs μπορούν να καταταχθούν στα φωτοβολταϊκά συστήματα επόμενης γενιάς που απαιτούν χαμηλό κόστος και υψηλή απόδοση. Οι CQDs συμμετέχουν στα ηλιακά κελιά για τον διαχωρισμό των ζευγών ηλεκτρονίων-οπών, τη διεύρυνση του εύρους απορρόφησης φωτός και τη βελτίωση της περιβαλλοντικής σταθερότητας της συσκευής. Στους ρόλους των CQDs στα ηλιακά κελιά μπορούν να προστεθούν η ενίσχυση της μακροπρόθεσμης σταθερότητας έναντι της υψηλής υγρασίας και της υψηλής θερμοκρασίας, η μετατροπή του υπεριώδους φωτός σε επιθυμητό ορατό φως και η αύξηση της απόδοσης των κελιών.^{34, 96}

Ο Carolan, το 2017, συνέθεσε (N)CQDs χρησιμοποιώντας μικρόπλασμα υπό ατμοσφαιρική πίεση και έχοντας ως πρόδρομες ενώσεις, κιτρικό οξύ και αιθυλενοδιαμίνη. Οι (N)CQDs αυτές, χάρη στη δομή της ζώνης διακένου τους, χρησιμοποιήθηκαν επιτυχώς ως φωτοενεργό στρώμα σε ηλιακό κελί υψηλής απόδοσης, με τάση ανοιχτού κυκλώματος 1.8 V και PCE (Power Conversion Efficiency - Απόδοση Μετατροπής Ισχύος) ίση με 0.8%.⁹⁷

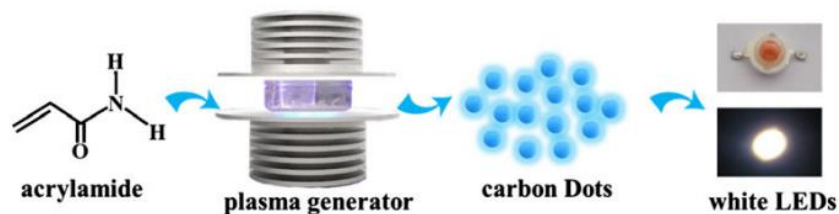


Εικόνα 2.31: Δομή ηλιακού κελιού με (N)CQDs.⁹⁷

7) Συσκευές εκπομπής φωτός (LED)

Τα LED (Light-emitting devices), αποτελούν συσκευές φωτισμού στερεάς κατάστασης για τη μετατροπή της ηλεκτρικής ενέργειας σε φως και χρησιμοποιούνται σε οθόνες υγρών κρυστάλλων, οθόνες χρώματος και συσκευές φωτισμού. Η σταθερή εκπομπή φωτός, το χαμηλό κόστος και η φιλικότητα προς το περιβάλλον ενισχύουν τη χρήση των CQDs στη διαμόρφωση των LED. Συγκεκριμένα, οι νοθευμένες με άζωτο CQDs δείχνουν ευρύ και έντονο ορατό φως κάτω από υπεριώδη φωτισμό, κάτι που θεωρείται χρήσιμο να αξιοποιηθεί σε τέτοιου είδους εφαρμογές.^{24, 34}

Ο Li συνέθεσε το 2013, CQDs με έντονο μπλε φθορισμό, χρησιμοποιώντας ως πρόδρομη ένωση το ακρυλαμίδιο. Ακολούθησε μία γρήγορη και εύκολη μέθοδο σύνθεσης, η οποία βασιζόταν στο πλάσμα και έδωσε κατανομή μεγέθους για τις CQDs, 3–4 nm και κβαντική απόδοση ίση με 6%. Με βάση τα αποτελέσματα, η υψηλή ενέργεια επεξεργασίας του πλάσματος ενίσχυσε την ένταση φωτοφωταύγειας των CQDs, καθιστώντας τες μια πολλά υποσχόμενη λύση για χρήση σε φώτα LED.⁹⁸

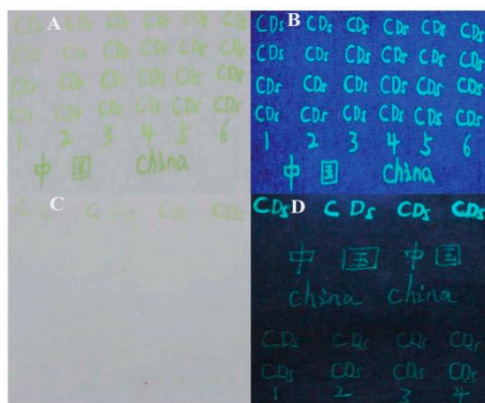


Εικόνα 2.32: Απεικόνιση σύνθεσης CQDs με μπλε φθορισμό, για εφαρμογή σε λευκά LED.⁹⁸

8) Φθορίζοντα μελάνια (Fluorescent Inks)

Τα παραδοσιακά φθορίζοντα μελάνια, λόγω της πολυπλοκότητας προετοιμασίας τους, της χαμηλής φωτοσταθερότητάς τους και λόγω των περιορισμένων δυνατοτήτων πολλαπλής απεικόνισης, έχουν αρχίσει να ακολουθούν μία φθίνουσα πορεία ως προς την εφαρμογή και χρήση τους. Προκειμένου να ξεπεραστούν τα προαναφερθέντα εμπόδια, έχει αρχίσει η ανάπτυξη φθορίζοντων μελανιών με βάση νανοϋλικά, σε διάφορους τομείς. Οι CQDs χάρη στις πολύχρωμες ιδιότητες φωτοφωταύγειάς τους, τα φθηνά τους αντιδραστήρια και τις απλές μεθόδους σύνθεσης, χρησιμοποιούνται εδώ και καιρό ως βασικά συστατικά σε διαλύματα μελανιού.⁹⁹

Ο Guo και οι συνεργάτες του παρουσίασαν την χρήση CQDs νοθευμένων με βόριο και άζωτο ως φθορίζουσα μελάνη για τη γραφή γραμμάτων, αριθμών καθώς και άλλων χαρακτήρων σε χαρτί Xuan και χαρτί ζύγισης, για την αποφυγή της παραχάραξης, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2.32. Με τη μείωση της συγκέντρωσης των (N,B)CQDs, όλοι οι χαρακτήρες σταδιακά άλλαξαν από ανοιχτό κίτρινο σε άχρωμο υπό ορατό φως. Ωστόσο, με την ακτινοβολία υπεριώδους φωτός 365nm, παρατηρήθηκαν καθαροί οι χαρακτήρες με μπλε χρώμα. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι ο μπλε φθορισμός εξακολουθούσε να διατηρείται μετά από τρεις μήνες.¹⁰⁰

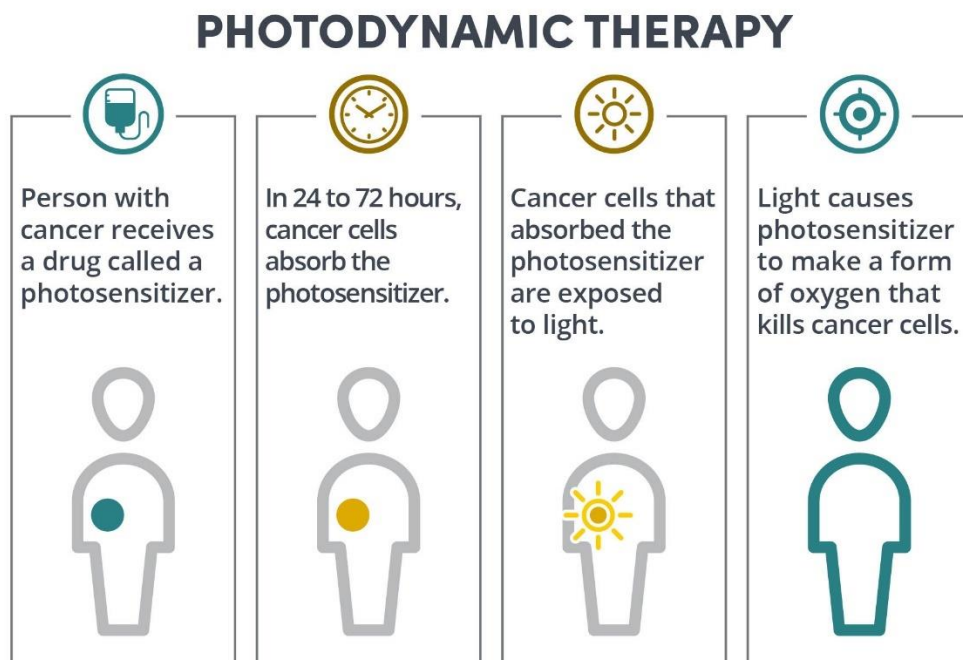


Εικόνα 2.33: Χειρόγραφα γράμματα, αριθμοί και κινεζικοί χαρακτήρες με χρήση (N,B)-CQDs ως μελάνι, σε χαρτί Xuan (A και B) και χαρτί ζύγισης (C και D) υπό ορατό φως (A και C) και υπεριώδες φως 365 nm (B και D).¹⁰⁰

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1 Εισαγωγή

Η φωτοδυναμική θεραπεία (photodynamic therapy - PDT) αποτελεί μία καινοτόμο θεραπευτική μέθοδο, η οποία είναι ελάχιστα επεμβατική, κλινικά αποδεκτή και επιδρά επιλεκτικά προς κακοήθη κύτταρα, με σκοπό τη θεραπεία νεοπλασματικών και μη, ασθενειών. Η PDT βασίζεται στην παρουσία τριών βασικών παραγόντων που είναι ο **φωτοευαισθητοποιητής (photosensitizer - PS)**, μία **πηγή φωτός** και το **οξυγόνο**. Οι τρεις αυτοί παράγοντες δρουν συνδυαστικά και οδηγούν στην καταστροφή των παθολογικών ιστών, όπως είναι οι καρκινικοί όγκοι. Συγκεκριμένα, η δράση τους βασίζεται αρχικά στη χορήγηση του φωτοευαισθητοποιητή ή αλλιώς φωτοευαισθητοποιητικού παράγοντα, ο οποίος αποτελεί ένα φάρμακο, που χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια ή δια του στόματος ή τοπικά στο δέρμα. Εν συνεχεία, μετά το πέρας 24-72 ωρών, όπου τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαντλήσει τον απαραίτητο χρόνο για να απορροφήσουν τον PS, πραγματοποιείται η ακτινοβολήση του όγκου σε συγκεκριμένο μήκος κύματος (που αντιστοιχεί στη ζώνη απορρόφησης του φωτοευαισθητοποιητή). Κατά τη διέγερση αυτή, παράγονται δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive oxygen species - ROS) ή άλλες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα και κατ' επέκταση επέρχεται η ίαση.^{101, 102, 103, 104}



Εικόνα 3.1: Ο μηχανισμός δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας.¹⁰⁴

Η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί, εκτός από την αυτοτελή εφαρμογή της, να αποτελέσει και τη βασική θεραπευτική διαδικασία σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, προκειμένου να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητά της. Συχνά εφαρμόζεται συμπληρωματικά στις χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και συνδυαστικά με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Δύο ακόμα τρόποι ενίσχυσης της αποτελεσματικότητάς της αποτελούν, ο συνδυασμός της με αντιοξειδωτικούς παράγοντες και η αυξημένη χορήγηση PS, κυρίως σε περιπτώσεις όπου είναι επιθυμητή η αυξημένη εκλεκτικότητα του όγκου (π.χ. καρκίνος της ουροδόχου κύστης).^{102, 105}

Όσον αφορά στα πλεονεκτήματά της, η PDT είναι ανεκτή από τον ασθενή, δεν προκαλεί μακροχρόνια προβλήματα, έχει χαμηλό κόστος και αποτελεσματικότητα που, ανάλογα το μέγεθος του όγκου, μπορεί να φτάσει έως και το 90%. Επίσης, χάρη στην ελάχιστη επεμβατικότητά της, δεν αφήνει ουλές, γεγονός που την καθιστά πολύ εύχρηστη για περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος. Ωστόσο, στα αρνητικά της συγκαταλέγεται η φωτοευαισθησία που μπορεί να προκαλέσει στον ασθενή για κάποιο χρονικό διάστημα, η αδυναμία εφαρμογής της σε περιπτώσεις εξάπλωσης του καρκίνου σε πολλά μέρη του σώματος και τέλος, η αδυναμία χρήσης της σε καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται βαθιά στο δέρμα ή σε άλλα όργανα, λόγω της δυσκολίας πρόσβασης που έχει σε αυτά τα κύτταρα, το φως.^{104, 106}

Στο κομμάτι των εφαρμογών της φωτοδυναμικής θεραπείας, κάποιοι από τους τομείς της ιατρικής όπου χρησιμοποιείται συχνά είναι αυτοί της: δερματολογίας (για καρκίνο του δέρματος, ακτινική κεράτωση, ψωρίαση, ακμή), ουρολογίας (για καρκίνο του προστάτη), οφθαλμολογίας (για εκφύλιση ωχράς κηλίδας), πνευμονολογίας (για καρκίνο του πνεύμονα), καρδιολογίας (για αθηροσκλήρωση), οδοντιατρικής (για λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας και στοματική λευκοπλακία), καθώς και για νόσους του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα). Τέλος, κάποιες ακόμα μορφές καρκίνων, στις οποίες εφαρμόζεται η PDT είναι: των ωοθηκών, του εγκεφάλου, του οισοφάγου και των οστών.^{101, 107, 108}

3.2 Ιστορική αναδρομή

Η χρήση του φωτός για θεραπεία, χρονολογείται από την αρχαιότητα. Διάφοροι πολιτισμοί, όπως της Αιγύπτου, της Κίνας και της Ινδίας, χρησιμοποιούσαν το φως σε συνδυασμό με κάποια φυτά, για τη θεραπεία διάφορων ασθενειών, από ψωρίαση, έως και καρκίνο του δέρματος. Ωστόσο, η εκ νέου ανάπτυξη και αποσαφήνιση του μηχανισμού της PDT, συνέβη στις αρχές του 20ου αιώνα.^{101, 109}

Ο όρος «φωτοδυναμικός» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1900, όταν οι Raab και von Tarpeiner, παρατήρησαν για πρώτη φορά ένα φωτοδυναμικό φαινόμενο, *in vitro*. Συγκεκριμένα, κατά τη διεξαγωγή ενός πειράματος, που πραγματοποιήθηκε από το φοιτητή Oscar Raab με την επίβλεψη του καθηγητή Δρ. Hermann von Tarpeiner, παρατηρήθηκε η επίδραση του φωτός μαζί με την ακριδίνη (χρωστική), στο *Paramecium* (γένος ευκαρυωτικών, μονοκύτταρων βλεφαρίδων). Με βάση τα αποτελέσματα, ο συνδυασμός των δύο πρώτων προκάλεσε τον κυτταρικό θάνατο του τελευταίου.^{103, 110}

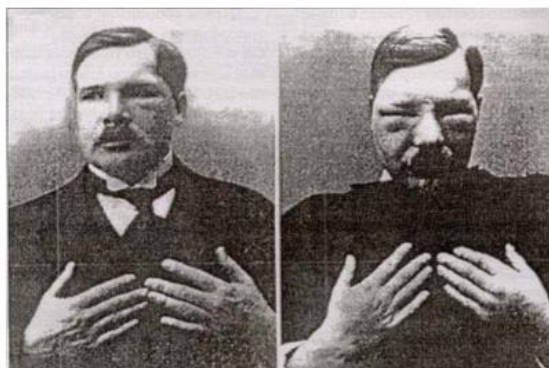
Ένα χρόνο μετά, το 1901, ο ιατρός Niels Finzen χρησιμοποίησε το φως για τη θεραπεία της ευλογιάς, κερδίζοντας έτσι το 1903, το βραβείο Nobel για τη συμβολή του στη φωτοθεραπεία. Την ίδια χρονιά, ο Tarpeiner σε συνεργασία με τον Jesionek, χρησιμοποίησαν για τη θεραπεία όγκων στο δέρμα, λευκό φως μαζί με εωσίνη (χρωστική), η οποία έδρασε σαν φωτοευαίσθητοποιητής. Από το 1907 και μετά, εισήχθη ο όρος της «φωτοδυναμικής δράσης», από τους Tarpeiner και Jodlbauer.¹⁰⁹

Η μελέτη των πορφυρινών, της πιο δημοφιλούς κατηγορίας φωτοευαίσθητοποιητών, αποτέλεσε πολύ σημαντικό σταθμό στην ιστορία της φωτοδυναμικής θεραπείας. Το 1911, ο W. Hausmann μελέτησε τις επιδράσεις που είχε η αιματοπορφυρίνη (Hp), στο δέρμα ποντικών, μετά από την έκθεση σε ακτινοβολία, ενώ το 1913, ο Meyer-Betz, χορήγησε αιματοπορφυρίνη στον εαυτό του, εφαρμόζοντας τη φωτοδυναμική θεραπεία σε ανθρώπινο σώμα, για πρώτη φορά. Αρκετές δεκαετίες μετά, το 1955, ο Schwartz συνέθεσε ένα παράγωγο αιματοπορφυρίνης (HpD), το οποίο αποδείχθηκε δύο φορές πιο φωτοτοξικό από την ίδια την αιματοπορφυρίνη. Λίγο αργότερα, το 1960, ο Lipson και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν ότι ο παράγοντας εντοπισμού του όγκου, δεν ήταν η HP αυτή καθ' αυτή, αλλά το παράγωγό της, δηλαδή η HpD.^{103, 109, 111}

Ο Diamond, το 1972, μελέτησε τη φωτοτοξικότητα της αιμοπορφυρίνης έναντι γλοιωμάτων *in vivo* και *in vitro*, όπου παρουσιάστηκε καθυστέρηση της ανάπτυξής τους. Ο ίδιος μάλιστα υποστήριξε την άποψη ότι, χάρη στις ιδιότητες εντοπισμού του όγκου και φωτοτοξικότητας, των πορφυρινών, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να σκοτώσουν καρκινικά κύτταρα. Η πρώτη επιτυχημένη αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος, με τη χορήγηση HPD, συνέβη με τη συμβολή του Thomas Dougherty, το 1975. Ένα χρόνο αργότερα, το 1976, ο Kelly, επιχείρησε τις πρώτες δοκιμές με HPD, σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Το 1978, ο Dougherty, πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχημένη κλινική μελέτη σε ανθρώπους, για την αντιμετώπιση δερματικών και μη, καρκίνων.¹⁰⁹

Το 1999, εγκρίθηκε στον Καναδά το πρώτο φάρμακο φωτοδυναμικής θεραπείας (το Photofrin - PF), για την αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Από το 1999 έως το 2017, έχουν εγκριθεί

διάφοροι φωτοευαισθητοποιητές για την εφαρμογή τους στην PDT, όπως για παράδειγμα οι: Foscan, Visudyne, Levulan, Metvix, Hexvix, Cysview και Photosense.¹¹¹



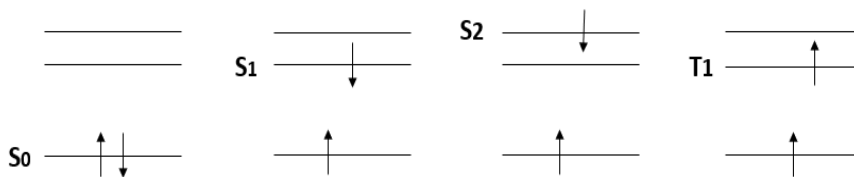
Εικόνα 3.2: Ο Meyer-Betz πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) τη χορήγηση 200mg αιματοπορφυρίνης στον εαυτό του.¹¹²

3.3 Μηχανισμοί φωτοδυναμικής δράσης

Όπως προαναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, η φωτοδυναμική θεραπεία βασίζεται στην ομαδική δράση τριών παραγόντων (φωτοευαισθητοποιητή, φωτός και οξυγόνου). Αρχικά, πραγματοποιείται η διέγερση του φωτοευαισθητοποιητή σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος, το οποίο συνήθως είναι μεγαλύτερο από 600nm (κόκκινη περιοχή), διότι εκεί παρατηρείται η μέγιστη απορρόφηση από τον PS και είναι επίσης, μία περιοχή στην οποία το φως διεισδύει βαθύτερα στους ιστούς. Η ακτινοβολία αυτή θα μπορέσει να διεγείρει τα μόρια του PS, ο οποίος θα έχει συγκεντρωθεί, μετά το πέρας κάποιων ωρών, στα κύτταρα-στόχους. Μετά από τη διέγερση αυτή, ο PS δύναται να ακολουθήσει δύο διαφορετικές οδούς, που θα οδηγήσουν στην παραγωγή ROS και κατ' επέκταση στον κυτταρικό θάνατο: τις αντιδράσεις **Τύπου I** ή/και τις αντιδράσεις **Τύπου II**, που θα αναλυθούν εκτενέστερα στη συνέχεια.^{113, 114, 115}

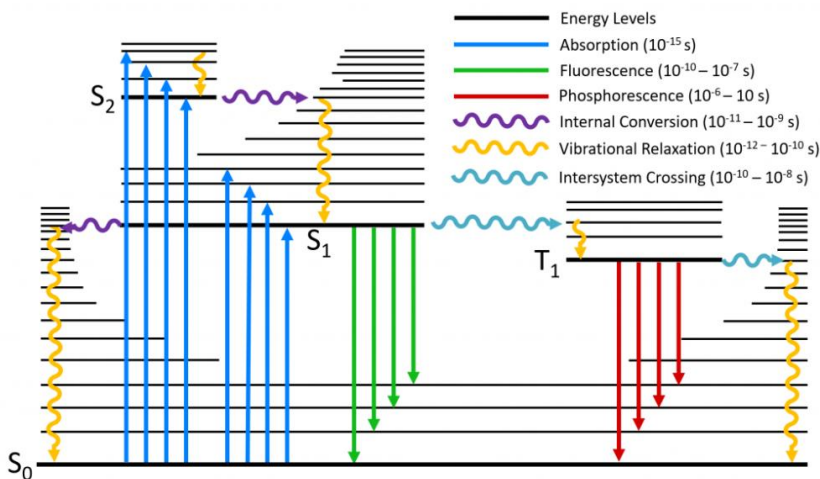
Όσον αφορά στο φωτοφυσικό και φωτοχημικό υπόβαθρο των παραπάνω αντιδράσεων, αυτό βασίζεται στις διαφορετικές ενεργειακές καταστάσεις. Αρχικά, κατά τη διέγερση του PS, πραγματοποιείται η απορρόφηση ενός φωτονίου, γεγονός που προκαλεί τη μετάβασή του από τη *θεμελιώδη κατάσταση* S_0 (*ground state*), στην *πρώτη διεγερμένη μονήρη κατάσταση* S_1 (*first singlet excited state*) ή στη *δεύτερη διεγερμένη μονήρη κατάσταση* S_2 (*second singlet excited state*), ένα φαινόμενο αρκετά βραχυχρόνιο (της τάξης των nanosecond). Στη θεμελιώδη κατάσταση, η οποία αποτελεί και την πιο ενεργειακά ευνοϊκή κατάσταση, οι περισσότεροι PS διαθέτουν δύο συζευγμένα ηλεκτρόνια με αντιπαράλληλο spin. Στις δύο πρώτες διεγερμένες καταστάσεις, το ένα από τα δύο αυτά ηλεκτρόνια, έχει διεγερθεί πλέον σε μία

ανώτερη κατάσταση (S_1 ή S_2), έχοντας το ίδιο spin με πριν και εξακολουθώντας να αποτελεί μέρος του ηλεκτρονιακού ζεύγους που ανήκε, όταν ήταν στην S_0 . Επιπλέον, υπάρχει και η πιθανότητα η S_1 , να σχηματίσει μια πιο σταθερή κατάσταση, την *τριπλή διεγερμένη κατάσταση* T_1 (triplet excited state). Στην T_1 τα μη συζευγμένα ηλεκτρόνια, έχουν πλέον παράλληλα spin.^{101, 102, 107, 116, 117}



Εικόνα 3.3: Οι διάφορες ενεργειακές καταστάσεις (θεμελιώδης- S_0 , πρώτη διεγερμένη- S_1 , δεύτερη διεγερμένη- S_2 και τριπλή διεγερμένη- T_1).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι διεγερμένες καταστάσεις θεωρούνται ασταθείς σε σχέση με τη θεμελιώδη, τα ηλεκτρόνια του PS έχουν την τάση να θέλουν να επιστρέφουν στη θεμελιώδη κατάστασή τους. Η μετάβαση από την S_2 στην S_1 κατάσταση, πραγματοποιείται ταχέως, μέσω εσωτερικής μετατροπής (Internal Conversion - IC) ή μέσω δονητικής χαλάρωσης (Vibration Relaxation). Η μετάβαση από την S_1 προς την S_0 , γίνεται είτε εκλύοντας θερμότητα, είτε εκπέμποντας ακτινοβολία με τη μορφή φθορισμού (fluorescence). Εναλλακτικά, ο PS μπορεί, μέσω διασυστηματικών διασταυρώσεων (Intersystem Crossing - ISC), να βρεθεί από την πρώτη διεγερμένη κατάσταση, όχι στη θεμελιώδη, αλλά σε μία πιο σταθερή και μακράς διάρκειας κατάσταση (της τάξης των microsecond), την τριπλή T_1 κατάσταση. Τέλος, η μετάβαση του ηλεκτρονίου από την T_1 στην S_0 , μπορεί να γίνει με εκπομπή φωσφορισμού (phosphorescence). Οι μηχανισμοί μετάβασης από τη θεμελιώδη κατάσταση, στις διεγερμένες και πίσω, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στο διάγραμμα Jablonski.^{101, 102, 107, 116, 117}

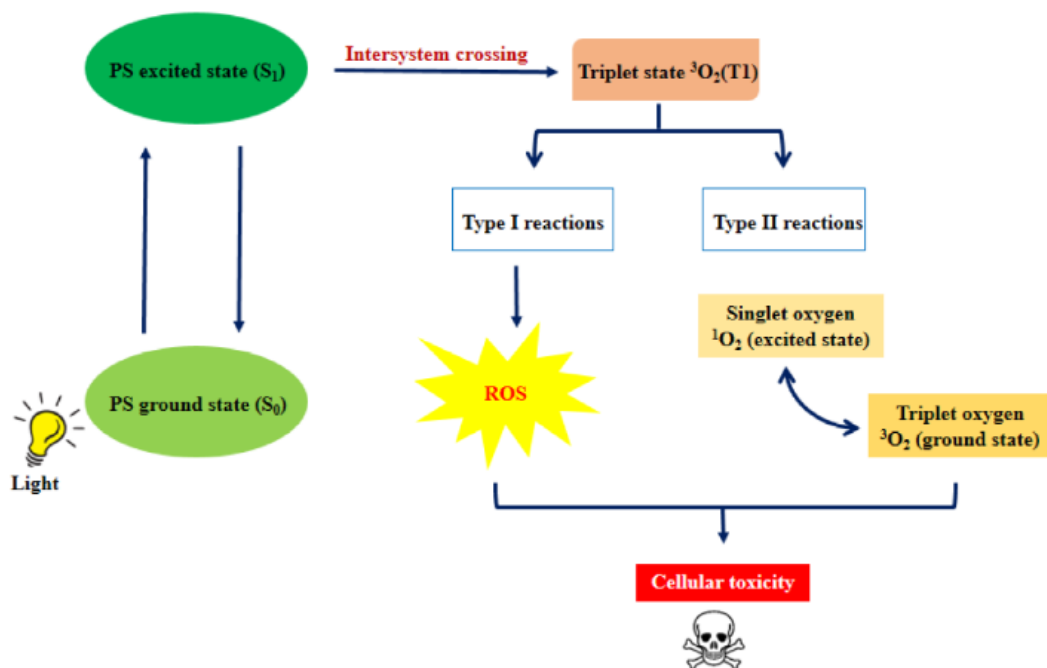


Εικόνα 3.4: Ένα τυπικό διάγραμμα Jablonski.¹¹⁸

Ο φωτοευαισθητοποιητής, σε περίπτωση που μεταβεί στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση, μπορεί στη συνέχεια να παράξει τις δραστικές μορφές οξυγόνου, μέσω δύο τύπων μηχανισμών:

- **Τύπου I (Type I):** Ο μηχανισμός *Τύπου I* ή αλλιώς μηχανισμός μεταφοράς ηλεκτρονίου, βασίζεται στην αλληλεπίδραση του φωτοευαισθητοποιητή με διάφορα ενδοκυτταρικά υποστρώματα, όπως για παράδειγμα λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα και πρωτεΐνες. Η αλληλεπίδραση αυτή πραγματοποιείται μέσω μεταφοράς υδρογόνου ή/και ηλεκτρονίων μεταξύ των δύο, προς το σχηματισμό ελεύθερων ριζών. Εν συνεχεία, οι ελεύθερες αυτές ρίζες αντιδρούν με το οξυγόνο (O_2) ή το νερό (H_2O) και οδηγούν στην παραγωγή ROS. Στις δραστικές αυτές μορφές οξυγόνου συγκαταλέγονται, το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2), η ρίζα υδροξυλίου ($OH\cdot$) και το ανιόν υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), οι οποίες προκαλούν διάφορες κυτταρικές βλάβες που οδηγούν κυρίως σε κυτταρικό θάνατο.^{107, 109, 113, 116, 117}
- **Τύπου II (Type II):** Ο μηχανισμός *Τύπου II* ή αλλιώς μηχανισμός μεταφοράς ενέργειας, βασίζεται στην αλληλεπίδραση του φωτοευαισθητοποιητή με το οξυγόνο τριπλής κατάστασης ή triplet oxygen (3O_2), που βρίσκεται στους ιστούς των κυττάρων. Η αποδιέγερση του μορίου του φωτοευαισθητοποιητή από την τριπλή διεγερμένη κατάσταση, μπορεί να δώσει ενέργεια στο μοριακό οξυγόνο, το οποίο μεταβαίνει από την τριπλή κατάσταση, στην απλή κατάσταση, όπου σχηματίζεται το μονήρες οξυγόνο ή singlet oxygen (1O_2). Το μονήρες οξυγόνο, αποτελεί μία πολύ δραστική μορφή του οξυγόνου, η οποία είναι μάλιστα κυτταροτοξική και ως αποτέλεσμα, μπορεί να επιφέρει καταστρεπτικές επιπτώσεις στα κύτταρα. Μαζί με το 1O_2 , μπορεί και σε αυτόν το μηχανισμό να παραχθούν και άλλες ROS, όπως $O_2^{\cdot-}$ και $OH\cdot$.^{101, 107, 113, 114}

Στη φωτοδυναμική θεραπεία, η δράση των δύο παραπάνω μηχανισμών γίνεται παράλληλα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ο μηχανισμός Τύπου II θεωρείται, από την επιστημονική κοινότητα, πιο απλός από αυτόν του Τύπου I και ότι οι περισσότεροι φωτοευαισθητοποιητές δρουν με βάση αυτόν. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη βαρύτητα που δίνεται στο μονήρες οξυγόνο, δεδομένου ότι αποτελεί μία μορφή ROS, με αρκετά μεγάλη πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στα κύτταρα που βρίσκονται στο άμεσο περιβάλλον του. Επιπλέον, η εξάρτηση δράσης της PDT από την παρουσία οξυγόνου, προκειμένου να γίνει σωστή ενεργοποίηση των αντίστοιχων φαρμάκων, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι σε ανοξικά περιβάλλοντα, αναστέλλεται. Τέλος, η υψηλή ή χαμηλή συγκέντρωση τόσο του φωτοευαισθητοποιητή, όσο και του οξυγόνου, μπορούν να αποτελέσουν παράγοντες που επηρεάζουν την τελική επικράτηση Τύπου μηχανισμού για την PDT (π.χ. κάτω από συνθήκες υποξίας, οι κύριες υπεύθυνες για τη σωστή δράση του PS, είναι οι ρίζες που προκύπτουν από το μηχανισμό Τύπου I).^{101, 102, 109, 113}



Εικόνα 3.5: Οι μηχανισμοί Τύπου I και Τύπου II, της φωτοδυναμικής θεραπείας.¹¹⁷

3.4 Μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου

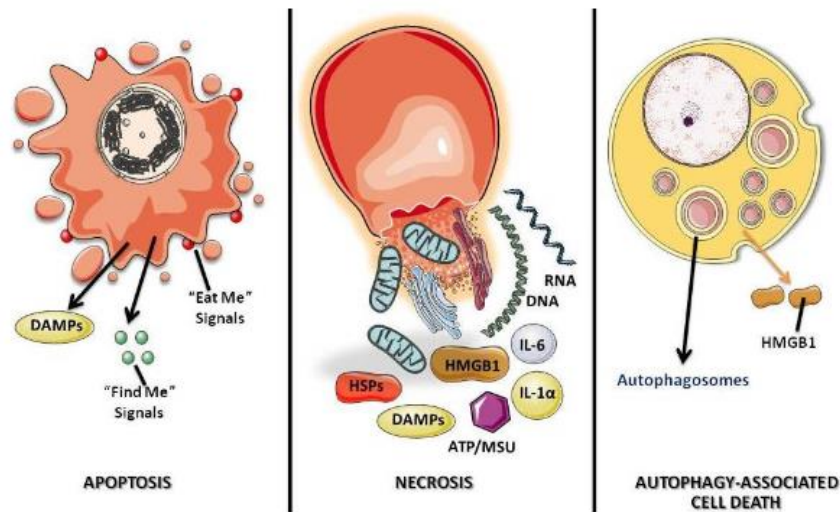
Η διαδικασία του κυτταρικού θανάτου, αποτελεί μία βασική διεργασία για τη σωστή δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας, της οποίας ο πρωταρχικός στόχος είναι η νέκρωση των ανεπιθύμητων κυττάρων (στη συγκεκριμένη περίπτωση, των καρκινικών). Οι δύο βασικοί μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου είναι: ο **άμεσος κυτταρικός θάνατος**, που περιλαμβάνει την απόπτωση, τη νέκρωση και την αυτοφαγία (ή αυτοφαγοκυττάρωση) και ο **έμμεσος κυτταρικός θάνατος**, που περιλαμβάνει την κατάρρευση του αγγειακού συστήματος και τέλος την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι παραπάνω μηχανισμοί, που συμβάλλουν στη συρρίκνωση και ενίοτε και εξαφάνιση των καρκινικών όγκων, επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η ποσότητα του οξυγόνου που βρίσκεται στο άμεσο κυτταρικό περιβάλλον, το είδος του φωτοευαισθητοποιητή, το είδος του καρκινικού όγκου, καθώς και τη δόση της ακτινοβολίας που θα ληφθεί.^{102, 119, 120, 121, 122, 123}

3.4.1 Άμεσος κυτταρικός θάνατος (Direct tumor-cell death)

- 1) Απόπτωση (Apoptosis): Η απόπτωση ανήκει στην κατηγορία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, δηλαδή δε βασίζεται σε τυχαία γεγονότα (π.χ. τραυματισμός ιστού), αλλά σε καθορισμένες και ελεγχόμενες κυτταρικές διαδικασίες. Αποτελείται από έναν αρκετά περίπλοκο μηχανισμό με πολλά βήματα, που καταναλώνει ενέργεια ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη), προκαλεί πολλές κυτταρικές μεταβολές, ενώ θεωρείται πως έχει τον πιο διαδεδομένο θεραπευτικό ρόλο. Όσον αφορά στο βιοχημικό κομμάτι του μηχανισμού αυτού, βασική συνισταμένη αποτελούν οι κασπάσες (πρωτεάσες). Πιο συγκεκριμένα, η μιτοχονδριακή απελευθέρωση του κυτοχρώματος c (cytochrome c), ή η ενεργοποίηση των υποδοχέων θανάτου, μπορούν να αποτελέσουν το έναυσμα για την ενεργοποίηση των κασπασών - 3, - 6 και - 7 και κατ' επέκταση, την έναρξη της απόπτωσης. Στο κομμάτι των μορφολογικών αλλαγών που ακολουθούν στη συνέχεια, πραγματοποιείται ο θρυμματισμός του DNA, η συρρίκνωση της χρωματίνης και η διάσπαση του πυρήνα. Έπειτα, επέρχεται η συρρίκνωση και ο κατακερματισμός του ίδιου του κυττάρου και ο σχηματισμός αποπτωτικών σωματιδίων, χωρίς να γίνεται διάσπαση της πλασματικής μεμβράνης. Τέλος, τα αποπτωτικά κύτταρα, χάρη στα ειδικά σήματα που εκπέμπουν, μπορούν να αναγνωριστούν και να απομακρυνθούν από φαγοκύτταρα.^{122, 124, 125, 126}
- 2) Νέκρωση (Necrosis): Η νέκρωση, που ανήκει στην κατηγορία του μη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, βασίζεται στη γρήγορη και βίαιη καταστροφή του κυττάρου. Γενικά, οποιαδήποτε παθολογική, φυσική ή χημική βλάβη, μπορεί να αποτελέσει το έναυσμα για την έναρξή της, ενώ από βιοχημικής πλευράς, εν αντιθέσει με το μηχανισμό της απόπτωσης, στη νέκρωση, οι κασπάσες, δεν αποτελούν τελεστή. Η μείωση και πιθανή εξάντληση της ενέργειας ATP, σε επίπεδα μη συμβατά, με την κυτταρική επιβίωση, μπορεί να οδηγήσει σε βιο-ενεργή καταστροφή, η οποία συνεπάγεται τη νέκρωση. Μορφολογικά, κατά τη διαδικασία αυτή, το κυτταρόπλασμα διογκώνεται, με αποτέλεσμα τη διάρρηξη της πλασματικής μεμβράνης και την απελευθέρωση του περιεχομένου του κυττάρου, στον εξωκυττάριο χώρο. Η απελευθέρωση αυτή του κυτταρικού περιεχομένου, σε συνδυασμό με διάφορα προ-φλεγμονώδη μόρια, οδηγεί σε οξεία φλεγμονή του ιστού. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι ανάλογα με το σημείο που εντοπίζεται ο φωτοευαίσθητοποιητής, μπορεί να ενεργοποιηθεί διαφορετικός μηχανισμός κυτταρικού θανάτου. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι σε περιπτώσεις που ο PS εντοπιζόταν στα μιτοχόνδρια ή σε μεμβράνες άλλων οργανιδίων, το κύτταρο ήταν πιο πιθανό να ακολουθήσει το μηχανισμό της απόπτωσης, ενώ σε περιπτώσεις που ο PS εντοπιζόταν στην πλασματική

μεμβράνη, ήταν πιο πιθανό το κύτταρο να ακολουθήσει το μηχανισμό της νέκρωσης, για τον κυτταρικό του θάνατο.^{102, 120, 124, 125, 127, 128}

3) Αυτοφαγία (Autophagy): Η αυτοφαγία ή αυτοφαγοκυττάρωση, αποτελεί έναν καταβολικό μηχανισμό προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, κατά τον οποίο τα κύτταρα αποικοδομούν τα δυσλειτουργικά κυτταρικά συστατικά, με τη βοήθεια των λυσοσωμάτων (οργανίδια). Κάποιοι παράγοντες που μπορούν να σηματοδοτήσουν την έναρξή του είναι: η βλάβη του DNA, η βλάβη διάφορων οργανιδίων και η απουσία θρεπτικών συστατικών. Μορφολογικά, ορίζεται ως ένας τύπος κυτταρικού θανάτου που συμβαίνει χωρίς τη συμύκνωση της χρωματίνης, αλλά με την αυτοφαγική κενотоπίωση του κυτταροπλάσματος. Πιο συγκεκριμένα, κατά την αυτοφαγία, σχηματίζεται γύρω από τα οργανίδια, μία δομή διπλής μεμβράνης που ονομάζεται αυτοφαγικό κενοτόπιο ή αυτοφαγόσωμα (autophagosome), με σκοπό τη δέσμευσή τους. Στη συνέχεια, η δομή αυτή, συντήκεται με τα λυσοσώματα στο κυτταρόπλασμα και σχηματίζει το αυτολυσόσωμα (autophagolysosome). Τελικά, το υλικό αυτών των αυτολυσοσωμάτων, αποικοδομείται από τη δράση των λυσοσωμικών υδρολάσεων (ένζυμα). Έρευνες έχουν δείξει ότι η αυτοφαγία μπορεί να αποτελέσει τόσο μηχανισμό ενίσχυσης όσο και αναστολής της κυτταρικής βιωσιμότητας, ανάλογα με τις επικρατούσες συνθήκες. Στην πρώτη περίπτωση λοιπόν, σε καταστάσεις έλλειψης θρεπτικών συστατικών, μέσω τη αυτοφαγίας μπορεί να απομακρυνθούν τα ελαττωματικά οργανίδια, για να προστατευτούν τα κύτταρα. Ωστόσο, στη δεύτερη περίπτωση, μπορεί να ακολουθήσει την οδό του κυτταρικού θανάτου, διασπώντας οργανίδια, ούτως ώστε να αποδομήσει βασικά κυτταρικά συστατικά και να τραφεί από αυτά (αυτοπέψη).^{124, 125, 129, 130}

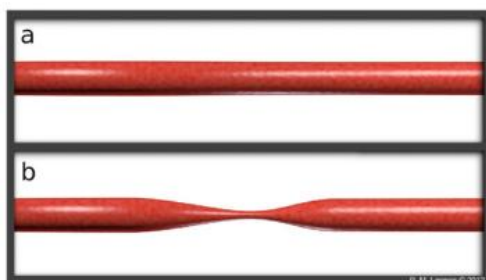


Εικόνα 3.6: Οι τρεις μηχανισμοί του άμεσου κυτταρικού θανάτου. Απόπτωση (αριστερά), νέκρωση (κέντρο) και αυτοφαγία (δεξιά).¹⁰²

3.4.2 Έμμεσος κυτταρικός θάνατος (Indirect tumor-cell death)

- 1) Κατάρρευση του αγγειακού συστήματος (Vascular effects): Η φωτοδυναμική θεραπεία έχει τη δυνατότητα κατά τη δράση της, να προκαλέσει βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων του αγγειακού συστήματος. Συγκεκριμένα, πραγματοποιείται συστολή των αγγείων που υπάρχουν μέσα και γύρω από τον καρκινικό όγκο, έως ότου επέλθει η διάρρηξή τους, που θα οδηγήσει στην έλλειψη οξυγόνου (κατάσταση υποξίας). Η έλλειψη οξυγόνου αυτή, οδηγεί με τη σειρά της στην κακή αιμάτωση του καρκινικού όγκου, στέρξη θρεπτικών ουσιών και τελικά λιμοκτονία, που επιφέρει το θάνατό του. Αυτός ο τύπος θεραπείας έχει δείξει αποτελεσματικότητα, κυρίως σε δοκιμές που αφορούν στον καρκίνο του προστάτη. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι, η υψηλή πρόσληψη ορισμένων φωτοευαισθητοποιητών σε διάφορους ιστούς του κυκλοφορικού συστήματος, μπορεί να προκαλέσει στένωση των αγγείων. Για παράδειγμα φωτοευαισθητοποιητές όπως: ο Verteporfin, ο TOOKAD και ο NPe6, μπορούν μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, να παραμείνουν στο αγγείο του όγκου και έπειτα από έκθεση της περιοχής σε ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος, να του προκαλέσουν σοβαρή βλάβη.

120, 121, 123, 131, 132



Εικόνα 3.7: Η μορφολογική αλλαγή ενός αγγείου, (a) πριν από την PDT και (b) μετά την PDT.¹³¹

- 2) Ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune system effects): Το οξειδωτικό στρες που μπορεί να προέλθει από τη δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι πιθανό, εκτός από την κατάρρευση του αγγειακού συστήματος, να οδηγήσει και σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις, που παρουσιάζονται με τη μορφή οιδήματος, πόνου ή ερυθρότητας. Πιο συγκεκριμένα, οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις, που οφείλονται στην εφαρμογή της PDT χάρη στην οποία απελευθερώνονται προ-φλεγμονώδη μόρια, δημιουργούν διάφορες αλλαγές στους όγκους, μια από τις οποίες αποτελεί η μαζική ρυθμιζόμενη εισβολή ουδετερόφιλων, ιστιοκυττάρων και μονοκυττάρων/μακροφάγων, που μπορεί να ξεπεράσουν σε αριθμό τα καρκινικά κύτταρα και να

εισέλθουν μάλιστα σε αυτά. Η εισβολή αυτή οδηγεί στην απομάκρυνση ή και πιθανόν εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων, ενώ ενδεχόμενο αποτελεί και η δημιουργία «αντικαρκινικής μνήμης» (ανοσίας), που μπορεί να αποτρέψει την επανεμφάνιση του καρκίνου. Ουσιαστικά, ο ρόλος τους έγκειται στην «απενεργοποίηση» των πηγών σήματος που σχετίζονται με κυτταρικές βλάβες στον οργανισμό (damage-associated molecular patterns ή DAMPs) ή αυτές που σχετίζονται με τον κυτταρικό θάνατο (cell death-associated molecular patterns ή CDAMPs), που ενεργοποιούνται σε περιπτώσεις πρόκλησης φλεγμονής στον οργανισμό. Πολύ σημαντικές πρωτεΐνες στη διαδικασία ελέγχου των φλεγμονωδών αντιδράσεων, αποτελούν οι κυτοκίνες και συγκεκριμένα η IL-1β και η IL-6.^{102, 120, 121, 133}

3.5 Πηγές φωτός

Το φως αποτελεί, μαζί με το οξυγόνο και τον φωτοευαισθητοποιητή, ένας από τους τρεις βασικούς παράγοντες στη φωτοδυναμική θεραπεία. Η κατάλληλη επιλογή φωτός, καθώς και ο τρόπος μεταφοράς του στον εκάστοτε καρκινικό όγκο, μπορούν να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό την αποτελεσματικότητα της PDT. Προκειμένου να γίνει η σωστή επιλογή της πηγής φωτός, λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως: η θέση του κακοήθους όγκου, η δόση της ακτινοβολίας που θα χρειαστεί να ληφθεί από τον ασθενή, καθώς επίσης και ο φωτοευαισθητοποιητής που θα χρησιμοποιηθεί. Οι **λυχνίες (lamps)** και τα **λείζερ (laser)**, αποτελούν τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες πηγές φωτός, με την επιλογή της μίας πηγής έναντι της άλλης, να βασίζεται στην αντίστοιχη εφαρμογή που θα χρησιμοποιηθεί. Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί η υπεροχή καμίας από τις δύο. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται συχνά και μία πιο σύγχρονη πηγή φωτός, οι **δίοδοι εκπομπής φωτός (Light Emitting Diodes, LEDs)**.^{120, 134, 135}

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι, το βέλτιστο «θεραπευτικό παράθυρο» της φωτοδυναμικής θεραπείας, βρίσκεται στην περιοχή φάσματος από 600 έως 800nm. Μέσα σε αυτό το εύρος φάσματος, θα πρέπει να βρίσκεται και το φάσμα διέγερσης και δράσης του φωτοευαισθητοποιητή, προκειμένου αυτός να ενεργήσει αποτελεσματικά. Ο λόγος που δεν χρησιμοποιείται φως σε μεγαλύτερα μήκη κύματος από τα 800nm, έγκειται στο γεγονός ότι σε αυτές τις περιπτώσεις δεν επαρκεί η ενέργεια που χρειάζεται για τη διέγερση του μορίου του οξυγόνου, από τη θεμελιώδη, στη διεγερμένη κατάσταση και συνεπώς δεν ευνοείται ο σχηματισμός του μονήρους οξυγόνου (¹O₂). Τέλος έχει παρατηρηθεί, μετά από μελέτες, ότι το μήκος κύματος του φωτός που χρησιμοποιείται, μπορεί να επηρεάσει το βάθος

διείσδυσης της ακτινοβολίας στους ιστούς, καθώς είναι δύο μεγέθη ανάλογα. Για παράδειγμα, για μήκη κύματος γύρω στα 630nm, το βάθος διείσδυσης μπορεί να φτάσει τα 5mm, ενώ για μήκη κύματος από 700 έως 800nm, μπορεί να κυμαίνεται από 1-2cm. Πάνω στο γεγονός αυτό βασίζεται και η αδυναμία χρήσης φωτός με μήκη κύματος μικρότερα από 600nm, αφού στις περιπτώσεις αυτές, η διείσδυση στους ιστούς είναι πολύ μικρότερη, η απορρόφηση μεγαλύτερη και συνεπώς οδηγεί σε υψηλότερη φωτοευαισθησία του δέρματος.^{102, 135, 136, 137}

3.5.1 Λυχνίες (Lamps)

Ως πρώτες τεχνητές πηγές φωτός για τη φωτοδυναμική θεραπεία, χρησιμοποιήθηκαν οι λυχνίες (ή αλλιώς λαμπτήρες). Οι λαμπτήρες έχουν χαμηλό κόστος, απλό σχεδιασμό και είναι εύκολοι στη χρήση. Ωστόσο, το πολύ μεγάλο εύρος μηκών κύματος που περιλαμβάνουν (300–1200nm), καθιστά αναγκαίο το συνδυασμό τους με ειδικά φίλτρα, τα οποία βοηθούν να συμπέσει η ζώνη απορρόφησης του PS, με το μήκος κύματος φωτοενεργοποίησης της PDT. Στα φίλτρα αυτά συγκαταλέγονται τα: φίλτρα «*narrowband*», τα οποία επιλέγουν το μήκος κύματος ακτινοβολίας εντός 10nm, τα φίλτρα «*longpass*», τα οποία βοηθούν στην αποκοπή της υψηλής ενέργειας UV και τέλος τα φίλτρα «*shortpass*», τα οποία βοηθούν στην αποκοπή της υπέρυθρης ακτινοβολίας που εκπέμπεται από τη λυχνία, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει υπερθέρμανση στην περιοχή που βρίσκεται υπό θεραπεία. Η χρήση λαμπτήρων ως πηγή φωτός στην PDT, ενδείκνυται κυρίως για περιπτώσεις επιφανειακών όγκων (π.χ. δερματικών). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, οι λυχνίες μπορούν να συνδεθούν με ειδικούς οδηγούς φωτός, για να μπορέσουν να εστιάσουν στον όγκο-στόχο. Τέλος, στην κατηγορία αυτή ανήκουν: οι λαμπτήρες χαλαζία με νήματα βολφραμίου, οι λαμπτήρες ξένου, οι λαμπτήρες αλογονιδίων μετάλλων, οι λαμπτήρες νατρίου με επίστρωση φωσφόρου και οι λαμπτήρες φθορισμού.^{134, 135, 138}



Εικόνα 3.8: Λαμπτήρας πυρακτώσεως βολφραμίου (αριστερά) και λαμπτήρας αλογονιδίου μετάλλου (δεξιά).¹³⁴

3.5.2 Λείζερ (Lasers)

Τα λέιζερ αποτελούν μία ακόμα ευρέως χρησιμοποιούμενη πηγή φωτός για τη φωτοδυναμική θεραπεία. Χάρη στην μονοχρωματική ακτινοβολία που εκπέμπουν, τα λέιζερ, έχουν πολύ στενό εύρος δέσμης και συνεπώς, δεν απαιτείται η χρήση φίλτρων, για τον περιορισμό των μη επιθυμητών μηκών κύματος, ενώ οι απώλειες ακτινοβολίας είναι πολύ μικρές. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την υψηλή ισχύ εξόδου τους και την ικανότητα να εστιάζουν στο στόχο, χάρη στη σύνδεσή τους με ειδικά κάτοπτρα ή οπτικές ίνες, τις καθιστά ιδανικές πηγές φωτός για την πρόκληση βλάβης σε όγκους που βρίσκονται σε πιο διεισδυτικές περιοχές (π.χ. κακοήθεις όγκοι του παχέος εντέρου ή της ουροδόχου κύστης). Ωστόσο, το υψηλό τους κόστος, η ανάγκη για συχνή συντήρηση και ο περιορισμός που δημιουργείται λόγω της ανάγκης της μέγιστης απορρόφησης του φωτοευαισθητοποιητή, να συμπίπτει με το στενό εύρος εκπομπής του λέιζερ, μπορεί να αποτελέσουν συχνά, ανασταλτικούς παράγοντες για την επιλογή τους. Γενικά, στην συγκεκριμένη κατηγορία ανήκουν τα: λέιζερ αργού (Argon lasers), λέιζερ χρωστικών (Dye lasers), λέιζερ ατμών μετάλλων (Metal vapor lasers), λέιζερ στερεής κατάστασης (Solid state lasers), λέιζερ των οπτικών παραμετρικών ταλαντωτών (Optical parametric oscillators lasers) και διοδικά λέιζερ (Diode lasers). Τα λέιζερ αργού και ατμών μετάλλων, αποτέλεσαν τα πρώτα λέιζερ που χρησιμοποιήθηκαν στη φωτοδυναμική θεραπεία, ενώ τα διοδικά αποτελούν πλέον, τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα λέιζερ νέας γενιάς.^{102, 120, 134, 135, 138}



Εικόνα 3.9: Χρήση διοδικού λέιζερ (ως πηγή φωτός) στην PDT.¹³⁴

3.5.3 Δίοδοι εκπομπής φωτός (Light Emitting Diodes, LEDs)

Την πιο σύγχρονη επιλογή πηγής φωτός στη φωτοδυναμική θεραπεία, που χρησιμοποιείται αρκετές φορές ως εναλλακτική επιλογή έναντι των λέιζερ, αποτελούν οι δίοδοι εκπομπής φωτός (LEDs). Τα LEDs,

ως συσκευές ημιαγωγών, βασίζονται στην παραγωγή φωτός λόγω ανασυνδυασμού των ζευγών ηλεκτρονίων-οπών. Διαθέτουν αρκετά μεγάλο εύρος φασματικής ζώνης, με τα μήκη κύματος που εκπέμπουν να κυμαίνονται από 350 έως 1100nm, ενώ η ισχύς τους μπορεί να φτάσει τα 150mW/cm². Στα δύο βασικά τους πλεονεκτήματα συγκαταλέγονται, το χαμηλό τους κόστος και το γεγονός ότι, χάρη στο μικρό τους μέγεθος, μπορούν να αποτελέσουν φορητές συσκευές. Επιπλέον, μπορούν να ταξινομηθούν με ειδικούς γεωμετρικούς τρόπους (π.χ. συστοιχίες) και να ακτινοβολήσουν μεγάλες επιφάνειες, καθώς και περιοχές όπου είναι πιο δύσκολο να ακτινοβοληθούν, από άποψη ανατομίας (π.χ. δερματικός καρκίνος που βρίσκεται στο κεφάλι). Γενικότερα, τα LEDs χρησιμοποιούνται σε πιο επιφανειακούς καρκινικούς όγκους. Επίσης, οι ρυθμοί ροής τους είναι αρκετά υψηλοί, γεγονός που ευνοεί το φωτοδυναμικό τους αποτέλεσμα. Ωστόσο, η χαμηλή τους ενέργεια, η επίδραση που μπορεί να έχει η θερμότητα που παράγουν και η μεγάλη απόκλιση της δέσμης τους, μπορεί να περιορίσουν τη χρήση και εφαρμογή τους.^{102, 120, 134, 135, 138}

3.6 Φωτοευαισθητοποιητές

Οι φωτοευαισθητοποιητές (photosensitizers, PS) αποτελούν φυσικές ή συνθετικές ενώσεις οι οποίες, όταν ακτινοβοληθούν κάτω από συγκεκριμένα μήκη κύματος, μπορούν να μεταφέρουν τη φωτεινή ενέργεια στις επιθυμητές περιοχές. Ουσιαστικά στηρίζονται στην μετατροπή της ενέργειας που δέχονται από το φως, σε χρήσιμη ενέργεια, βασιζόμενες στις χημικές μεταβολές που προκαλούν στα μόρια. Το γεγονός αυτό, οδηγεί στην παραγωγή δραστικών μορφών οξειδωτικού (ROS), οι οποίες εν προκειμένω στη φωτοδυναμική θεραπεία, αποτελούν βασική συνισταμένη για την επιτυχή αντικαρκινική δράση, αφού οδηγούν στην καταστροφή των παθολογικών ιστών. Προκειμένου ένας PS να δράσει σωστά και στοχευμένα στην PDT, θα πρέπει να έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και να πληροί αρκετά κριτήρια.^{120,}

^{139, 140, 141}

3.6.1 Ιδιότητες και χαρακτηριστικά φωτοευαισθητοποιητών

Οι επιθυμητές ιδιότητες, για να μπορέσει ένας φωτοευαισθητοποιητής να χαρακτηριστεί ως «βέλτιστος» και συνεπώς κατάλληλος για την PDT, είναι οι εξής:

- ❖ **Ισχυρή απορρόφηση σε συγκεκριμένα μήκη κύματος:** Ένας φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει να απορροφά εντός της περιοχής του ερυθρού, δηλαδή μεταξύ 600-800nm. Το συγκεκριμένο φασματικό εύρος, θεωρείται ιδανικό για τους βιολογικούς ιστούς. Η επιλογή του οφείλεται στο

γεγονός ότι, κάτω από τα 600nm, το φως δεν μπορεί να διεισδύσει εύκολα στους ιστούς, ενώ πάνω από τα 800nm, δεν επαρκεί η ενέργεια για να παραχθεί διεγερμένο μονήρες οξυγόνο ($^1\text{O}_2$), που είναι απαραίτητο για τη φωτοδυναμική δράση (βλ. ενότητα 3.5).^{142, 143, 144}

- ❖ **Υψηλή επιλεκτικότητα:** Ο φωτοευαισθητοποιητής οφείλει να μπορεί να στοχεύσει στον παθολογικό ιστό, αποκλείοντας τα υγιή κύτταρα, ενώ στη συνέχεια πρέπει να μπορεί να κατακρατηθεί από αυτόν. Η επιλεκτικότητα των PS, βασίζεται στη διαφορετικές συνθήκες που επικρατούν στα καρκινικά κύτταρα, σε σχέση με τα υγιή. Πιο συγκεκριμένα, παράγοντες όπως το χαμηλό pH στον εξωκυττάριο χώρο των όγκων, η υψηλή αγγειακή διαπερατότητα του φωτοευαισθητοποιητή στους καρκινικούς όγκους και η μειωμένη λειτουργία του λεμφικού τους συστήματος, καθιστούν ικανή την επιλεκτικότητα αυτή.^{143, 144, 145}
- ❖ **Υψηλή κβαντική απόδοση (quantum yield):** Η υψηλή κβαντική απόδοση (QY) του φωτοευαισθητοποιητή, αφορά στην εξασφάλιση της κατάλληλης ενέργειας, προκειμένου να διεγερθεί το μόριο του από τη θεμελιώδη, στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση, ενώ ταυτόχρονα να αυξηθεί και ο χρόνος παραμονής σε αυτή. Τελικός στόχος, είναι η παράγωγή των κυτταροτοξικών δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Συνήθως οι τιμές QY των PS, κυμαίνονται από 0.3-0.8.^{142, 143}
- ❖ **Έλλειψη τοξικότητας:** Ο φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει επίσης να έχει την ελάχιστη δυνατή τοξικότητα στο σκοτάδι (dark toxicity), δηλαδή να εμφανίζει κυτταροτοξικότητα, μόνο με την παρουσία φωτός στα επιθυμητά μήκη κύματος. Είναι απαραίτητο δηλαδή, να μην είναι με κανένα τρόπο επιβλαβής για τον ανθρώπινο οργανισμό. Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγεται η παραγωγή τοξικών προϊόντων κατά τη διαδικασία μεταβολισμού του από τα κύτταρα, καθώς και η πρόκληση μεταλλάξεων, στο DNA του ασθενή.^{143, 144, 145, 146}
- ❖ **Γρήγορη αποδέσμευση:** Μετά από τη χρήση του PS, θα πρέπει να μπορεί να αποβληθεί γρήγορα και ολοκληρωτικά από τον οργανισμό του ασθενή. Αυτό είναι επιθυμητό διότι, έτσι περιορίζεται η χρονική περίοδος της φωτοευαισθησίας. Σε περίπτωση που κάποια ποσότητα του PS παραμείνει για καιρό στον οργανισμό και συγκεντρωθεί στο δέρμα, μπορεί να διεγερθεί από το φως του ηλίου και έτσι να προκληθούν δερματικά προβλήματα.^{144, 147, 148}
- ❖ **Φθορισμός:** Οι περιπτώσεις κατά τις οποίες ο φωτοευαισθητοποιητής έχει την ιδιότητα να φθορίζει, μπορεί να αποδειχθούν πολύ ευνοϊκές κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Αρχικά, εκτός από τον εντοπισμό του καρκινικού όγκου (οπτική διάγνωση), ο φθορισμός μπορεί να συμβάλει και στην ανίχνευση της κατανομής του φωτοευαισθητοποιητή στον ιστό-στόχο. Τέλος, μετά τη

φωτοδυναμική δράση, ο φθορισμός του PS, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη για τυχόν ποσοτήτές του, που έχουν παραμείνει στον οργανισμό.^{142, 147}

- ❖ **Αμφιφιλικότητα:** Η αμφιφιλικότητα στηρίζεται στη μερικώς υδρόφοβη (λιπόφιλη) και μερικώς υδρόφιλη, ανάλογα με την περιοχή, φύση ενός μορίου. Προκειμένου ο φωτοευαισθητοποιητής να μπορέσει να «κινηθεί» στο αίμα μετά την ενδοφλέβια χορήγησή του και να φτάσει στον ιστό-στόχο, θα πρέπει να έχει υδρόφιλο χαρακτήρα. Ωστόσο παράλληλα, αναγκαία κρίνεται και η ύπαρξη υδρόφοβου χαρακτήρα στο μόριο, προκειμένου ο PS να μπορέσει να διαπεράσει τα λιπιδικά στρώματα των κυτταρικών μεμβρανών και να εισέλθει στα επιθυμητά κύτταρα.^{122, 145, 147}
- ❖ **Χημική καθαρότητα:** Ένας ιδανικός φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει επίσης, να είναι καθαρή ουσία με γνωστή σύσταση. Συνήθως, προτιμώνται PS που αποτελούνται από μία ουσία, δηλαδή να μην είναι μείγματα, προκειμένου να γίνει πιο εύκολη η εκτίμηση της δράσης τους και η παρασκευή τους. Τέλος, θα πρέπει να είναι σταθεροί κάτω από θερμοκρασία δωματίου και γενικότερα να χαρακτηρίζονται από χημική σταθερότητα.^{142, 143, 144, 146, 149}
- ❖ **Φωτοσταθερότητα:** Πολλές φορές μπορεί να παρατηρηθεί το φαινόμενο φωτολεύκανσης (photobleaching), κατά το οποίο ο φωτοευαισθητοποιητής υποβαθμίζεται ή αποδομείται, λόγω διάφορων διαδικασιών που σχετίζονται με το φως, επιδρώντας αρνητικά στη φωτοδυναμική δράση. Έτσι λοιπόν, για να μπορέσει να χαρακτηριστεί ο PS ως «βέλτιστος», θα πρέπει να πληροί και το κριτήριο σταθερότητας απέναντι στη φωτοαποικοδόμηση, δηλαδή να μην αλλοιώνεται από την πολύωρη ακτινοβολία.^{122, 142, 145}
- ❖ **Διαθεσιμότητα:** Ένας φωτοευαισθητοποιητής, θα πρέπει να είναι οικονομικός και εμπορικά διαθέσιμος, ούτως ώστε να είναι εφικτή η ευρεία χρήση του. Επιπλέον, η εύκολη σύνθεσή του π.χ. σε ένα τοπικό φαρμακείο έναντι ενός εξειδικευμένου εργαστηρίου, θα μπορούσε να συμβάλει θετικά στην εκτεταμένη πρόσβαση σε αυτόν.^{146, 148, 149}
- ❖ **Συνδυαστική θεραπεία:** Τέλος, ένας «ιδανικός» φωτοευαισθητοποιητής, πρέπει να έχει την ικανότητα να δρα συνδυαστικά μαζί με άλλες θεραπείες κατά του καρκίνου, όπως για παράδειγμα κάποια χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και να μην παρεμβάλλεται σε αυτές, παρεμποδίζοντας τη δράση τους. Έτσι, εξασφαλίζεται η κλινική επιτυχία των παραπάνω θεραπειών.^{145, 148}

Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί κάποιος φωτοευαισθητοποιητής που να πληροί όλα τα παραπάνω χημικά, φυσικά και βιολογικά κριτήρια και για το λόγο αυτό η αναζήτηση του «ιδανικού» φωτοευαισθητοποιητή, βρίσκεται ακόμα εν εξελίξει. Τέλος, η

επιλογή του κατάλληλου PS βασίζεται στην κρίση του θεράποντα ιατρού και συνήθως επιλέγεται αυτός με τα καλύτερα χαρακτηριστικά, ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή.^{145, 149}

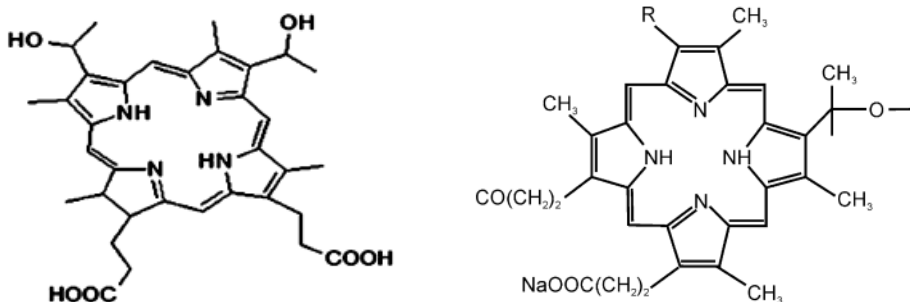
3.6.2 Κατηγορίες φωτοευαισθητοποιητών

❖ Φωτοευαισθητοποιητές 1^{ης} γενιάς

Οι φωτοευαισθητοποιητές 1^{ης} γενιάς περιλαμβάνουν την αιματοπορφυρίνη (hematoporphyrin-Hp) και τα παράγωγά της. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη πορφυρίνη που χρησιμοποιήθηκε ως φωτοευαισθητοποιητής ήταν η αιματοπορφυρίνη, η οποία αποτελεί ένα σύνθετο μείγμα πορφυρινικών ενώσεων. Κάποια χρόνια μετά, κατά τον καθαρισμό της Hp, ανακαλύφθηκε ένα παράγωγο της (hematoporphyrin derivative - HpD), το οποίο προκαλούσε λιγότερη δερματική φωτοευαισθησία και είχε μεγαλύτερη επιλεκτικότητα προς τους παθολογικούς ιστούς, από ότι η απλή Hp. Αργότερα, απομονώθηκε από την HpD, ένα μείγμα διμερών πορφυρίνης και ολιγομερών, που στη συνέχεια, κυκλοφόρησε ως φάρμακο στο εμπόριο με την ονομασία porfimer sodium ή Photofrin. Το φάρμακο αυτό αποτέλεσε το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο στη φωτοδυναμική θεραπεία. Έτσι λοιπόν, η Hp, η HpD και το Photofrin συγκαταλέγονται στους φωτοευαισθητοποιητές 1^{ης} γενιάς.^{149, 150, 151, 152}

Ωστόσο, οι φωτοευαισθητοποιητές πρώτης γενιάς παρουσίασαν πολλές προκλήσεις, όπως για παράδειγμα: περίπλοκη δομή, χαμηλή κβαντική απόδοση, χαμηλή απορρόφηση στην ερυθρή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, υψηλή υδροφοβικότητα, κυτταροτοξικότητα και φωτοτοξικότητα, αργή αποδέσμευση από τον οργανισμό και συνεπώς υψηλή φωτοευαισθησία. Οι προκλήσεις αυτές, οδήγησαν στην ανάγκη για εξάλειψή τους και δημιουργία μίας νέας, πιο εξελιγμένης, γενιάς PS.^{149, 150, 151,}

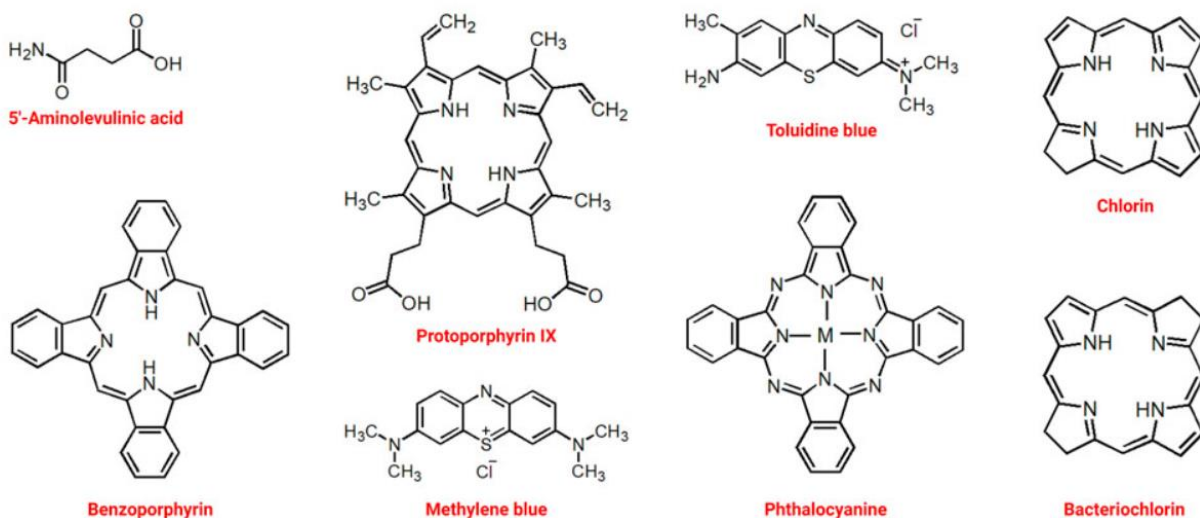
152



Εικόνα 3.10: Η δομή της αιματοπορφυρίνης (αριστερά) και του Photofrin (δεξιά).^{148, 149}

❖ Φωτοευαισθητοποιητές 2^{ης} γενιάς

Με στόχο την αντιμετώπιση των προαναφερθέντων μειονεκτημάτων των φωτοευαισθητοποιητών 1^{ης} γενιάς, άρχισαν να ερευνώνται από τα τέλη του 1980 και μετά, οι φωτοευαισθητοποιητές 2^{ης} γενιάς. Η δεύτερη γενιά των PS, βασιζόταν κυρίως στην υψηλότερη απορρόφηση στα επιθυμητά μήκη κύματος (που ως συνέπεια είχε τη μεγαλύτερη διείσδυση στους ιστούς) και στη μειωμένη φωτοευαισθησία, σε σχέση με τους PS πρώτης γενιάς. Επιπλέον, βασικό πλεονέκτημά τους ήταν το γεγονός ότι ήταν καθαρές ενώσεις και όχι μείγματα ενώσεων, όπως στην περίπτωση του Photofrin που είχε πολύ περίπλοκη σύνθεση. Συνεπώς, αυτό διευκόλυνε την παραγωγή τους σε μεγαλύτερη κλίμακα, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει και την επιλεκτικότητα του ιστού, καθώς και τη σταθερότητα έντασης της φωτοδυναμικής βλάβης. Η δομή των περισσότερων φωτοευαισθητοποιητών 2^{ης} γενιάς, βασίζεται σε αυτή του τετραπυρρολικού δακτυλίου των πορφυρινών, με κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις. Μερικά παραδείγματα φωτοευαισθητοποιητών 2^{ης} γενιάς είναι: η βενζοπορφυρίνη, το 5-αμινολεβουλινικό οξύ, η πρωτοπορφυρίνη IX, οι χλωρίνες, οι βακτηριοχλωρίνες, η φθαλοκυανίνη (θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα), το μπλε του μεθυλενίου και το μπλε της τολουιδίνης.^{144, 148, 150, 151}



Εικόνα 3.11: Η δομή διάφορων PS 2^{ης} γενιάς (με τη φορά του ρολογιού απεικονίζονται: το 5-αμινολεβουλινικό οξύ, η πρωτοπορφυρίνη IX, το μπλε της τολουιδίνης, οι χλωρίνες, οι βακτηριοχλωρίνες, η φθαλοκυανίνη, το μπλε του μεθυλενίου και η βενζοπορφυρίνη).¹³⁸

❖ Φωτοευαισθητοποιητές 3^{ης} γενιάς

Οι φωτοευαισθητοποιητές 3^{ης} γενιάς συνδυάζουν φωτοευαισθητοποιητές προηγούμενης γενιάς, μαζί με νανοϋλικά. Ουσιαστικά, βασίζονται στη λήψη και μετέπειτα τροποποίηση φαρμάκων, με στόχο τη βελτίωση κάποιων φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων τους. Η τροποποίηση αυτή μπορεί να γίνει με αντισώματα ή γενικά διάφορους παράγοντες που προσδένονται ή εγκλείονται σε φορείς όπως: υδατάνθρακες, αμινοξέα, πεπτίδια, λιποσώματα, μικκύλια, νανοσωματίδια χρυσού, πολυμερή, κβαντικές τελείες άνθρακα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση νανοσωματιδίων στη φωτοδυναμική θεραπεία, έγκειται στις πολύ καλές οπτικές τους ιδιότητες (βελτιώνοντας έτσι το βάθος διείσδυσης), καθώς και στη βοήθεια που προσφέρουν για την παροχή διαφόρων φωτοευαισθητοποιητών στα κύτταρα, δεδομένης της πιθανής κακής υδατοδιαλυτότητας των τελευταίων. Ένα παράδειγμα φωτοευαισθητοποιητή 3^{ης} γενιάς, αποτελεί η ενσωμάτωση της χλωρίνης E6 σε νανοσωματίδια, μέσω σχηματισμού σύμπλοκων ιόντων, προκειμένου να αυξηθεί η απορρόφηση από τον καρκινικό όγκο. Βασικός σκοπός των φωτοευαισθητοποιητών 3^{ης} γενιάς είναι η βελτίωση, τόσο της επιλεκτικότητας στους ιστούς-στόχους, όσο και της φωτοδυναμικής δράσης.^{101, 137, 138, 148, 150, 151, 153}



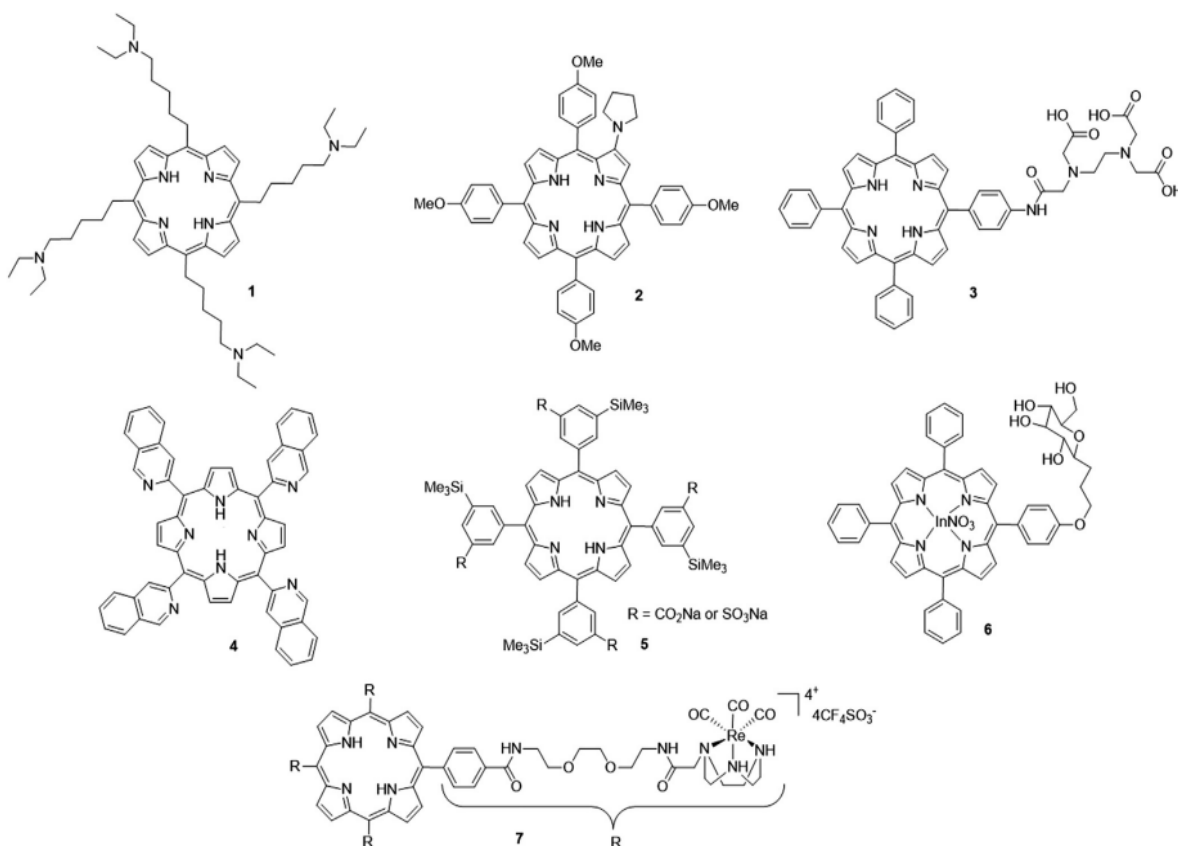
Εικόνα 3.12: Γενικός σχεδιασμός φωτοευαισθητοποιητών 3^{ης} γενιάς: α) σύζευξη φωτοευαισθητοποιητή 2^{ης} γενιάς με τμήμα στόχευσης, β) εγκλεισμός φωτοευαισθητοποιητή 2^{ης} γενιάς σε φορείς.¹⁵³

3.6.3 Οικογένειες φωτοευαισθητοποιητών

Οι φωτοευαισθητοποιητές χωρίζονται, ανάλογα με τη δομή και τη χημική τους σύσταση, σε τρεις οικογένειες: τις πορφυρίνες (porphyrins), τις χλωρίνες (chlorines) και τις χρωστικές (dyes).

❖ Οικογένεια πορφυρίνων (Porphyrin family)

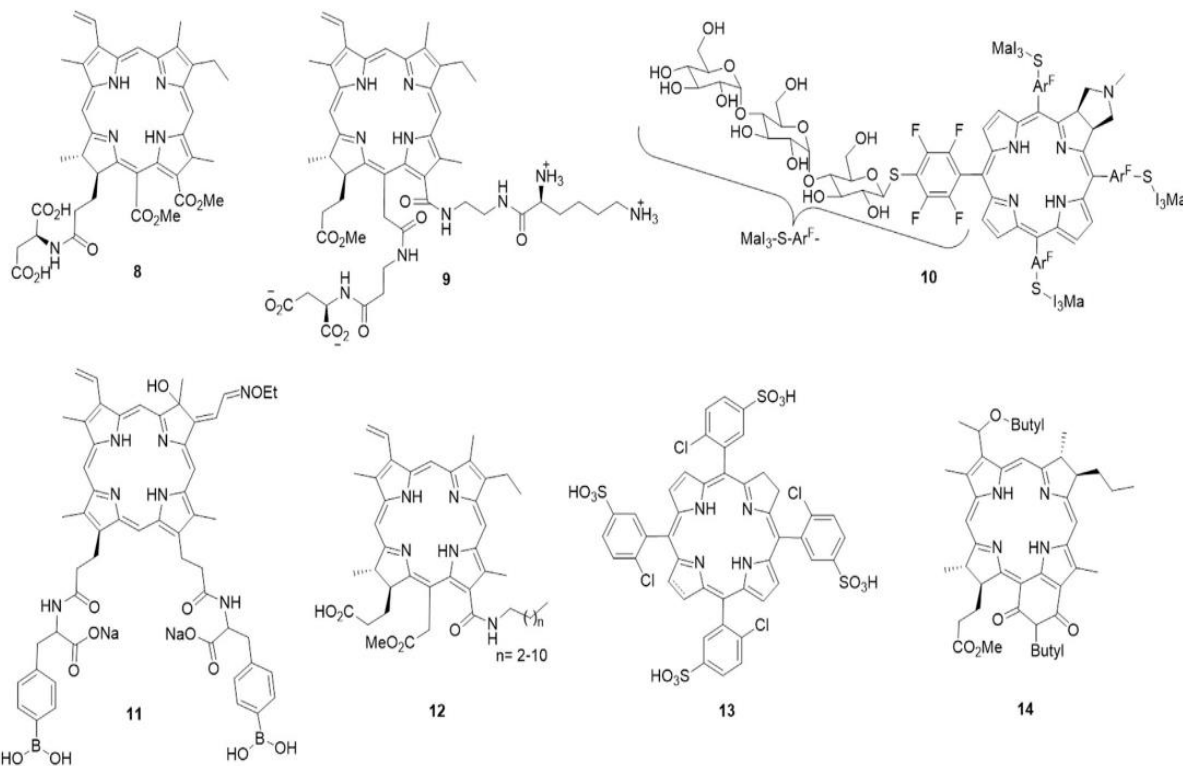
Διάφορες οξειδοαναγωγικές, αλλά και βιολογικές διαδικασίες στη φύση, ελέγχονται από τις πορφυρίνες, προσελκύοντας έτσι την προσοχή πολλών ερευνητών, για τη μελέτη χρήσης τους ως φωτοευαισθητοποιητικοί παράγοντες στην ιατρική. Γενικά, οι πορφυρίνες ανήκουν στην κατηγορία των τετραπυρρολών, οι οποίες αποτελούν κύριο συστατικό δύο πρωτεϊνών που βρίσκονται στο αίμα και δεσμεύουν το O₂ της αιμοσφαιρίνης και της μυοσφαιρίνης. Από άποψη δομής, τα μόρια αυτά περιέχουν συζευγμένα μακρόκυκλα (δακτύλιοι με δώδεκα ή περισσότερα άτομα), ενώ μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις, να διαθέτουν και ένα κεντρικό μεταλλικό άτομο (π.χ. σίδηρο ή μαγνήσιο). Οι πλευρικές αλυσίδες που ενσωματώνονται στον σκελετό της πορφυρίνης, περιέχουν λειτουργικές ομάδες, όπως άτομα αζώτου, σάκχαρα ή καρβοξυλικό οξύ. Η παρουσία 22π ηλεκτρονίων, τις καθιστά ικανές για απορρόφηση σε μεγαλύτερα μήκη κύματος. Οι βασικοί φωτοευαισθητοποιητές που κατατάσσονται στην κατηγορία αυτή είναι: το παράγωγο της αιματοπορφυρίνης (hematoporphyrin derivative-HpD), το παράγωγο της βενζοπορφυρίνης (benzoporphyrin derivative - BpD), το 5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-aminolevulinic acid-ALA) και τέλος οι τεξαφυρίνες (texaphyrins).^{148, 149, 152, 154}



Εικόνα 3.13: Χημικές δομές διάφορων φωτοευαισθητοποιητών της οικογένειας πορφυρίνων (1-7).¹⁵²

❖ Οικογένεια χλωρινών (Chlorin family)

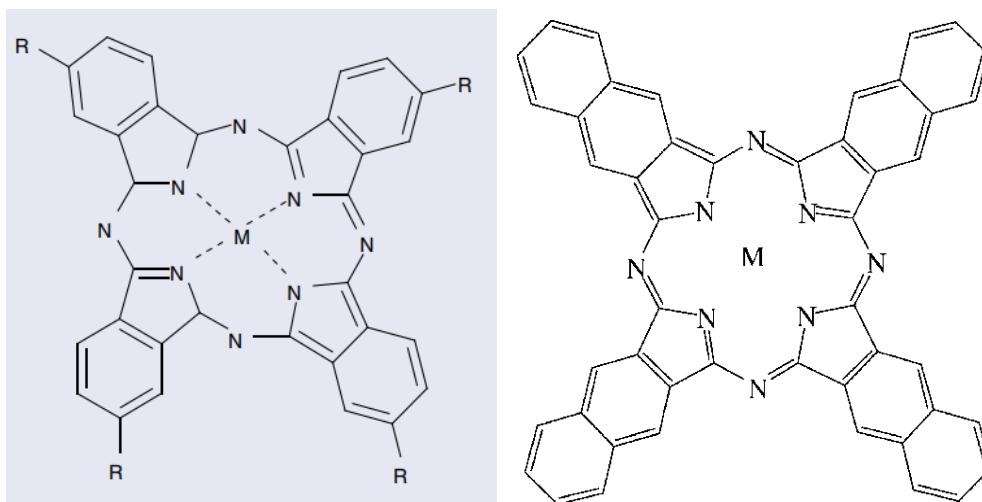
Συγκριτικά με την οικογένεια των προφυρινών, οι φωτοευαισθητοποιητές της οικογένειας χλωρινών προσέλκυσαν μεγάλη προσοχή, χάρη στην έντονη απορρόφησή τους σε σχετικά αβλαβή περιοχή του εγγύς υπέρυθρου ($\lambda > 600\text{nm}$), η οποία έχει την ικανότητα να διεισδύει βαθιά στους βιολογικούς ιστούς. Γενικά, οι χλωρίνες μοιάζουν με τις πορφυρίνες, με τη βασική διαφορά τους να έγκειται στο γεγονός ότι οι πρώτες έχουν ένα διπλό δεσμό λιγότερο από τις δεύτερες, στο δακτύλιό τους. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι χλωρίνες παράγουν επιτυχώς δραστικές μορφές οξυγόνου, ενώ η συγκέντρωση στον ιστό-στόχο, μπορεί να είναι γρήγορη και αρκετά επιλεκτική. Ωστόσο, προκειμένου να βελτιωθεί η κακή υδατοδιαλυτότητα των συγκεκριμένων φωτοευαισθητοποιητών, άρχισαν να πραγματοποιούνται συζεύξεις τους με αμινοξέα, πεπτιδία και σάκχαρα, προκειμένου να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν για έρευνες της φωτοδυναμικής θεραπείας. Οι βασικοί φωτοευαισθητοποιητές που κατατάσσονται στην κατηγορία αυτή είναι: το Temoporfin (εμπορικά είναι γνωστό ως «Foscan»), το Purpurin (tin-ethyl-etiorpurpurin), το NPe6 (mono-L-aspartyl chlorin e6), το LS11 (talaporfin sodium) και το HPPH (Photochlor).^{144, 152, 154}



Εικόνα 3.14: Χημικές δομές διάφορων φωτοευαισθητοποιητών της οικογένειας χλωρινών (8-14).¹⁵²

❖ Οικογένεια χρωστικών (Dye family)

Οι χρωστικές αποτελούνται από εναλλασσόμενα άτομα άνθρακα και αζώτου, τα οποία είναι διατεταγμένα σε δακτυλίους, ενώ έχουν εφαρμοστεί στη βαφή κλωστοϋφαντουργικών προϊόντων, τη θερμο-οπτική καταγραφή και τη φωτοδυναμική θεραπεία. Παρά το μεγάλο ενδιαφέρον για τις χρωστικές, η χαμηλή υδατοδιαλυτότητά τους, η υδροφοβικότητά τους και η στοίβαξη π-π στα μόριά τους, έχει οδηγήσει στην ύπαρξη μόνο περιορισμένης δημοσιευμένης κλινικής βιβλιογραφίας. Για να μπορέσουν να ξεπεραστούν τα παραπάνω προβλήματα, πραγματοποιείται συνήθως στις χρωστικές, ενσωμάτωση κατιονικών ή ανιονικών ομάδων, πεπτιδίων, β-κυκλοδεξτρινών, αιθέρων και γλυκερίνης. Αρκετές φορές επίσης, προκειμένου να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα παραγωγής ROS, συνδέονται με μια ποικιλία μετάλλων, όπως: το αλουμίνιο, ο ψευδάργυρος και το πυρίτιο, τα οποία φαίνεται να προσφέρουν καλύτερη φωτοδυναμική δράση. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι στιγμής όλες οι κλινικά επιτυχημένες χρωστικές, έχουν δομές παρόμοιες με αυτή της πορφυρίνης. Οι φωτοευαίσθητοποιητές που κατατάσσονται στην κατηγορία αυτή είναι: οι φθαλοκυανίνες (phthalocyanines) και οι ναφθαλοκυανίνες (naphthalocyanines).^{147, 148, 149, 152, 154}



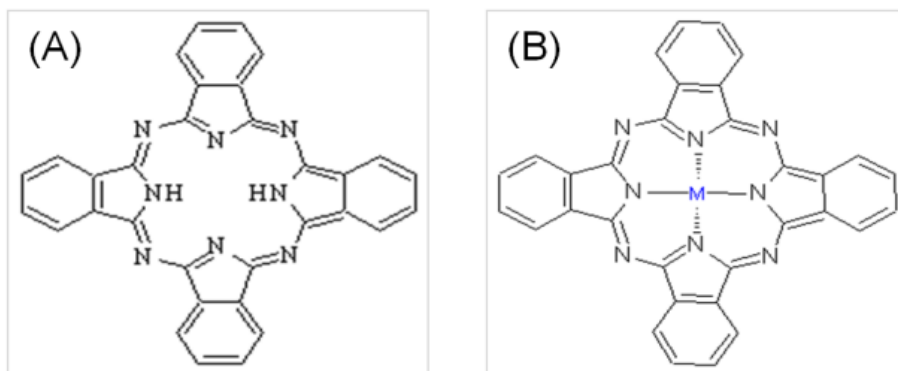
Εικόνα 3.15: Δομή φθαλοκυανινών (αριστερά) και ναφθαλοκυανινών (δεξιά).^{144,155}

3.7 Φθαλοκυανίνες (Phthalocyanines)

Οι φθαλοκυανίνες, οι οποίες αποτελούν και αντικείμενο έρευνας της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, είναι μακροκυκλικές ενώσεις αρωματικών δακτυλίων, που μοιάζουν δομικά με τις πορφυρίνες και αποτελούνται από έναν εσωτερικό δακτύλιο πορφυραζίνης που συνδέει τέσσερις ομάδες

ισοϊνδολίου, δίνοντας το χαρακτηριστικό σχήμα σταυρού (Εικόνα 3.15). Η πρώτη αναφορά στη φθαλοκυανίνη, χωρίς βέβαια επίγνωση του ποια ένωση ήταν, έγινε το 1907, όταν οι Braun και Tcherniac, κατά τη διερεύνηση της αντίδρασης φθαλμιδίου με οξικό οξύ, παρατήρησαν το σχηματισμό μιας μπλε ουσίας. Ωστόσο, δεν ήταν μέχρι το 1935 που επιβεβαιώθηκε η δομή της από τον Robertson, χρησιμοποιώντας κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ. Γενικά, οι φθαλοκυανίνες έχουν αποτελέσει αντικείμενο έρευνας, λόγω των εξαιρετικών ηλεκτρονικών, οπτικών και μαγνητικών ιδιοτήτων τους, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι αποτελούν τις πιο σταθερές από όλες τις συνθετικές οργανικές χρωστικές.^{156, 157}

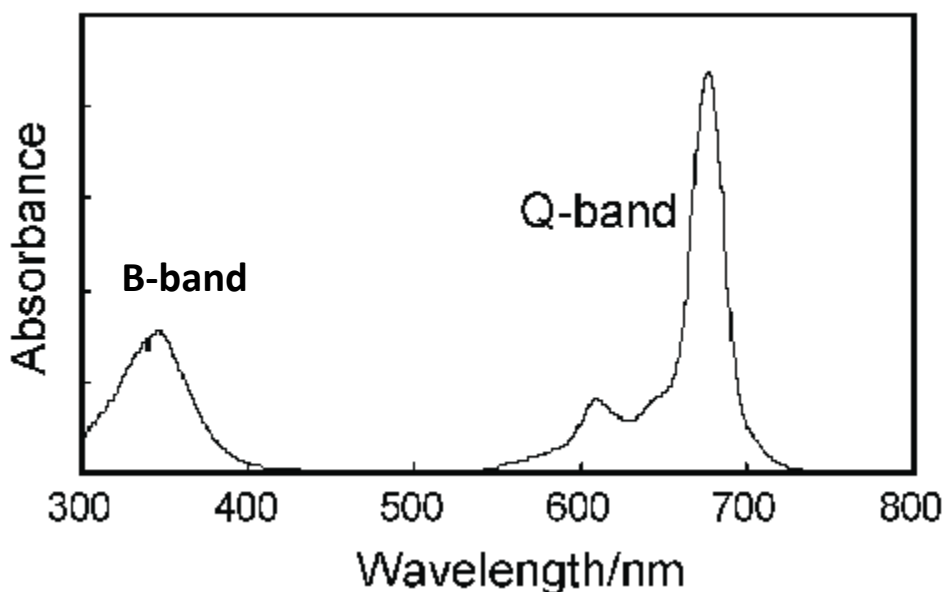
Επιπλέον, οι φθαλοκυανίνες αποτελούν τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φωτοευαίσθητοποιητή από την οικογένεια των χρωστικών. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, λόγω της αρκετά υδρόφοβης φύσης τους, συχνά προστίθενται σε αυτές διάφορα μέταλλα (αλουμίνιο, ψευδάργυρος, πυρίτιο, νικέλιο, κοβάλτιο, σίδηρος, χαλκός). Ως συνέπεια, προκαλούνται διάφορες φυσικές και χημικές μεταβολές στο μόριό τους και έτσι βελτιώνεται η διαλυτότητά τους. Βασικό άξονα της διαδικασίας αυτής, αποτελεί η ενίσχυση της ικανότητας παραγωγής μονήρους οξυγόνου και κατ' επέκταση και της φωτοδυναμικής δράσης. Οι φθαλοκυανίνες χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες: αυτές που διαθέτουν ένα ή δύο μεταλλικά ιόντα στο κέντρο τους και ονομάζονται *μεταλλικές φθαλοκυανίνες (MPC)*, και αυτές που μπορεί να διαθέτουν μη μεταλλικά ιόντα, συμπεριλαμβανομένου του υδρογόνου, και ονομάζονται *μη μεταλλικές φθαλοκυανίνες (H₂Pc)*. Ένας ακόμα διαχωρισμός των φθαλοκυανινών, αφορά στον τρόπο πρόσδεσης των διάφορων ομάδων υποκαταστατών, στο βενζολικό μόριό τους. Έτσι χωρίζονται σε: *συμμετρικές και ασύμμετρες φθαλοκυανίνες*.^{147, 158, 159, 160}



Εικόνα 3.16: Χημική δομή (A) H₂Pc και (B) MPC.¹⁶⁰

Μία βασική ιδιότητα των φθαλοκυανινών, που αξίζει να σημειωθεί, είναι η ικανότητα απορρόφησης τους στο ορατό-υπεριώδες (UV-Vis) φως. Πιο συγκεκριμένα, οι φθαλοκυανίνες εμφανίζουν δύο κύριες

ζώνες απορρόφησης στη συγκεκριμένη περιοχή του φάσματος. Η πρώτη ζώνη, η οποία εμφανίζεται στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος στα 350nm περίπου, είναι αυτή με την υψηλότερη ενέργεια και είναι γενικά γνωστή ως ζώνη-B ή Soret (B-band). Η δεύτερη ζώνη, η οποία εμφανίζεται στην ερυθρή περιοχή του φάσματος γύρω στα 670-680nm, έχει τη χαμηλότερη ενέργεια και είναι γνωστή ως ζώνη-Q (Q-band). Η ζώνη-B αποδίδεται στις $\pi-\pi^*$ μεταπτώσεις των ηλεκτρονίων του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης, από τη θεμελιώδη κατάσταση, στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση (από S_0 σε S_2). Η ζώνη-Q οφείλεται στις $\pi-\pi^*$ μεταπτώσεις των ηλεκτρονίων του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης, από τη θεμελιώδη κατάσταση, στην πρώτη διεγερμένη (από S_0 σε S_1).^{161, 162}



Εικόνα 3.17: Ένα τυπικό φάσμα UV-Vis της φθαλοκυανίνης.¹⁶³

Τέλος, εκτός από την εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία, οι φθαλοκυανίνες, χρησιμοποιούνται επίσης σε: βαφές, λέιζερ, λιπαντικά, ημιαγωγούς, φίλτρα, ηλιακά κελιά, εκτυπωτές, οπτικούς δίσκους, ηλεκτρονικούς αισθητήρες, χημικούς αισθητήρες, καταλύτες, υγρούς κρυστάλλους, συνθετικά μέταλλα και τέλος, οπτοηλεκτρονικές εφαρμογές.^{156, 159, 161}

3.7.1 Υβριδικά υλικά κβαντικών τελειών άνθρακα με φθαλοκυανίνη (CQDs-MPC), με εφαρμογή στη φωτοδυναμική θεραπεία

Η χρήση νανοσωματιδίων στη φωτοδυναμική θεραπεία, διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο για το μέλλον της, αφού τα νανοσωματίδια βοηθούν κατά βάση στη μεταφορά/παράδοση των φωτοευαίσθητοποιητών, στον ιστό-στόχο, ενισχύοντας έτσι τη φωτοδυναμική δράση. Η περιορισμένη διαλυτότητα και επιλεκτικότητα των φωτοευαίσθητοποιητών, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση των φθαλοκυανινών, θέτει προκλήσεις που αναπόφευκτα οδηγούν στην ανάγκη για ένα βελτιωμένο φορέα που θα επιλύσει τα προβλήματα αυτά. Οι κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs), χάρη στις φωτοχημικές και φωτοφυσικές ιδιότητές τους, στην απλή προετοιμασία που χρειάζονται, στη φωτοσταθερότητά τους, στο χαμηλό τους κόστος, στην υψηλή τους υδατοδιαλυτότητα, στην εξαιρετική βιοσυμβατότητά τους, στην καταλυτική τους ικανότητα και στην ευελιξία για τροποποίηση της επιφάνειάς τους, θεωρούνται πολύ καλές υποψήφιος για την εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία, ως φορείς φαρμάκων.^{164, 165, 166, 167, 168}

Χάρη στον υδρόφιλο χαρακτήρα των κβαντικών τελειών άνθρακα, οι περπτώσεις ένωσής τους με μόρια φθαλοκυανίνης, έχουν δείξει ενισχυμένη υδατική διαλυτότητα και κατ' επέκταση, μείωση του βαθμού συσσωμάτωσής τους. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω του φαινομένου «*ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης*» (enhanced permeability and retention effect, EPR), έχει παρατηρηθεί αύξηση στην επιλεκτική συγκέντρωση της φθαλοκυανίνης στους καρκινικούς όγκους. Γενικά, η ένωση των φθαλοκυανινών με τις κβαντικές τελείες άνθρακα, βασίζεται στις π-π αλληλεπιδράσεις ή στις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες συμβαίνουν λόγω της αντίθετης ηλεκτρονιακής φόρτισής τους και οδηγούν στο σχηματισμό των υβριδικών υλικών MPC-CQDs. Συνεπώς, τα υβριδικά αυτά υλικά, βασιζόμενα στη συνδυαστική δράση των MPC και των CQDs, μπορούν να επιφέρουν θετικά αποτελέσματα κατά την εφαρμογή τους στην PDT.^{168, 169, 170}

Ο Choi και οι συνεργάτες του, το 2014, μελέτησαν ένα υβριδικό υλικό κβαντικών τελειών άνθρακα (CQDs) με φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου (ZnPc), με σκοπό την εφαρμογή του τόσο στη βιοαπεικόνιση, όσο και στη φωτοδυναμική θεραπεία (σε καρκινικά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας). Πιο συγκεκριμένα, συντέθηκαν CQDs μέσω θερμικής αποσύνθεσης της α-κυκλοδεξτρίνης, ενώ η επιφάνειά τους παθητικοποιήθηκε με χρήση διαμίνης πολυαιθυλενογλυκόλης (poly(ethylene glycol) diamine ή PEG. Η παθητικοποίηση αυτή αποσκοπούσε στην ενίσχυση του φθορισμού των CQDs, καθώς και της βιοσυμβατότητάς τους, ενώ προκειμένου να βελτιωθεί η ικανότητα συγκέντρωσης στον καρκινικό όγκο, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω τροποποίηση με φυλλικό οξύ (FA). Η σύνδεση του υβριδικού υλικού έγινε

μέσω των προαναφερθέντων π-π αλληλεπιδράσεων. Με βάση τα αποτελέσματα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το υβριδικό υλικό CQDs-PEG-FA/ZnPc έδειξε καλή ανταπόκριση τόσο στη βιολογική απεικόνιση, όσο και στη φωτοδυναμική δράση, μετά από έκθεση σε ακτινοβολία.¹⁶⁷



Εικόνα 3.18: Φθορισμός της ZnPc στον όγκο (διέγερση στα 660nm), που απεικονίστηκε μετά από 12 ώρες από την ένεση CD-PEG-FA/ZnPc, CD-PEG/ZnPc και CD-PEG-FA (0.5 mg ZnPc/kg ποντικού).¹⁶⁷

Σε μία ακόμα έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Jiang, μελετήθηκε υβριδικό υλικό CQDs με ZnPc, με σκοπό τη βελτίωση της φωτο-απενεργοποίησης βακτηρίων και κατ' επέκταση την εφαρμογή στη φωτοδυναμική θεραπεία (PDT). Για τη σύνθεση του υβριδικού υλικού χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των μικροκυμάτων, ενώ ως πρόδρομες ενώσεις αξιοποιήθηκαν το κιτρικό οξύ (CA) και η τετρα-αμινοφθαλοκυανίνη ψευδαργύρου (II). Η απλή προετοιμασία που χρειάστηκε για τη σύνθεσή του, σε συνδυασμό με την εξαιρετική απόδοσή του στη φωτο-απενεργοποίηση βακτηρίων και την πολύ καλά ορισμένη δομή του, που προερχόταν από την ZnPc και το CA, αποτέλεσαν κάποια βασικά πλεονεκτήματα του υβριδικού αυτού υλικού. Συμπερασματικά, το υλικό ZnPc-CQDs, έδειξε ισχυρή ικανότητα φωτοαδρανολοποίησης για τα βακτήρια και συνεπώς ευρείες προοπτικές για μελλοντικές βιοϊατρικές εφαρμογές, ενώ στο κομμάτι της PDT, το υλικό έδειξε αυξημένη ικανότητα παραγωγής ROS, γεγονός που μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για εν δυνάμει φωτοδυναμική δράση.¹⁶⁴

Τέλος, οι Matshitse, Managa και Nyokong μελέτησαν επίσης ένα υβριδικό υλικό φθαλοκυανίνης με κβαντικές τελείες άνθρακα, με σκοπό την εφαρμογή του στη φωτοδυναμική θεραπεία και συγκεκριμένα, κατά του καρκίνου του μαστού. Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της φωτοδυναμικής δράσης του σε σχέση και με άλλα υβριδικά υλικά από νανοδομές του άνθρακα όπως, νανοδιαμάντια (DNDs) και κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs). Η σύνθεση έγινε με τη μέθοδο της χημικής οξειδωσης με πρόδρομες ενώσεις τα φύλλα οξειδίου του γραφενίου (GO sheets), το υπερμαγγανικό κάλιο (KMnO₄) και το θειικό οξύ (H₂SO₄), ενώ ως φθαλοκυανίνη χρησιμοποιήθηκε η (2,9,16,23-tetrakis[4-(N-methylpyridyloxy)]-phthalocyanine ή ZnTPPCQ). Η σύνδεση του υβριδικού υλικού έγινε ομοιοπολικά, ανάμεσα στα μόρια της φθαλοκυανίνης και τα μόρια των διαφόρων νανοδομών του άνθρακα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και στις τρεις περιπτώσεις, βελτιώθηκε η κβαντική απόδοση μονήρους

οξυγόνου και ενισχύθηκε η φωτοδυναμική δράση, ενώ παρατηρήθηκαν και μικρές μετατοπίσεις προς το ερυθρό, σε σύγκριση με τη φθαλοκυανίνη – ZnTPPCQ, όταν χρησιμοποιούνταν μόνη της ως φωτοευαισθητοποιητής.¹⁶⁹

3.8 Καινοτόμες στρατηγικές στη φωτοδυναμική θεραπεία

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελεί μία κλινικά πειραματική μέθοδο, η οποία χρησιμοποιείται, συνήθως, για καταπραϋντικούς σκοπούς σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, όταν άλλες επιλογές θεραπείας έχουν αποτύχει. Σε σύγκριση με τις άλλες κοινές θεραπείες κατά του καρκίνου, η φωτοδυναμική θεραπεία έχει λιγότερες παρενέργειες, μεγαλύτερη επιλεκτικότητα και μπορεί να στοχεύσει ειδικά στην περιοχή του όγκου. Ωστόσο, πολλές φορές παρουσιάζονται διάφορες προκλήσεις όπως: θέματα κατά τον κυτταρικό θάνατο ή μειωμένη επιλεκτικότητα του φωτοευαισθητοποιητή. Έτσι λοιπόν, πολλοί ερευνητές προσπαθούν μέσω καινοτόμων στρατηγικών, να επιλύσουν τα προβλήματα αυτά στη φωτοδυναμική θεραπεία, προκειμένου να γίνει πιο αποτελεσματική η δράση της.^{102, 103, 171}

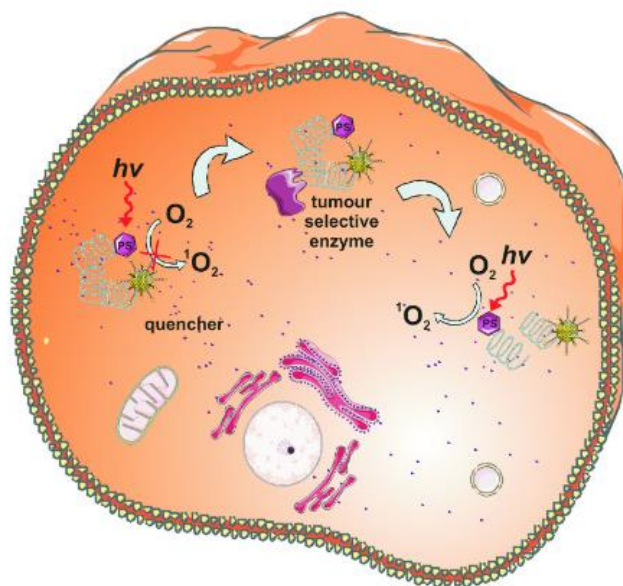
Μετρονομική φωτοδυναμική θεραπεία

Η μετρονομική φωτοδυναμική θεραπεία (metronomic PDT - mPDT), βασίζεται στη χορήγηση, στον ασθενή, χαμηλών δόσεων τόσο του φαρμάκου, όσο και του φωτός για εκτεταμένη, χρονικά, περίοδο. Η χορήγηση αυτή μπορεί να διαρκέσει από ώρες έως και ημέρες, ενώ απώτερος σκοπός της μεθόδου αυτής, αποτελεί η πρόκληση απόπτωσης στα καρκινικά κύτταρα, αποφεύγοντας όμως τη νέκρωση ιστού. Η mPDT έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως για το εγκεφαλικό γλοιώμα, με στόχο την αποφυγή πρόκλησης βλάβης στον παρακείμενο υγιή ιστό. Κατά καιρούς, έχουν πραγματοποιηθεί πολλά πειράματα in vitro, για να παρατηρηθούν οι εξαρτώμενες από τη δόση, αποκρίσεις ενδοκρανιακού όγκου, με χρήση 5-αμινολεβουλικού οξέος και οπτικών ινών, χωρίς ωστόσο η θεωρία αυτή να έχει εξακριβωθεί και για άλλους φωτοευαισθητοποιητές και όργανα.¹⁰²

Μοριακοί φάροι

Στην προκειμένη περίπτωση, οι μοριακοί φάροι (molecular beacons-MBs) χρησιμοποιούνται ως φθορίζοντες σηματοδότες, με σκοπό τη βελτίωση της επιλεκτικότητας στον ιστό-στόχο. Πιο συγκεκριμένα, ο φωτοευαισθητοποιητής ενώνεται με ένα μόριο απόσβεσης (quencher), ούτως ώστε να παραμείνει ανενεργός, μέχρι ο συνδέτης (linker) να αλληλεπιδράσει με ένα μόριο-στόχο και να

διασπαστεί από ένα ειδικό, για τον στόχο, ένζυμο (target-specific enzyme), π.χ. μία πρωτεάση. Με τον τρόπο αυτό, ελέγχεται η ικανότητα του φωτοευαισθητοποιητή να παράγει μονήρες οξυγόνο. Βασική συνισταμένη της φωτοδυναμικής θεραπείας με χρήση MBs, είναι το γεγονός ότι η εκλεκτικότητα του όγκου δεν εξαρτάται πλέον αποκλειστικά από την παροχή φωτοευαισθητοποιητή, αλλά και από την επιλεκτικότητα του φάρου.^{102, 172}



Εικόνα 3.19: Μοριακοί φάρμοι στη φωτοδυναμική θεραπεία.¹⁰²

Φωτοχημική εσωτερίκευση

Η φωτοχημική εσωτερίκευση (photochemical internalization-PCI), είναι μια προσέγγιση η οποία βασίζεται στη βελτίωση της μεταφοράς μακρομορίων και γονιδίων, σε ένα συγκεκριμένο μέρος του κυτταροπλάσματος, το κυτοσόλιο (cytosol). Ουσιαστικά, η φωτοχημική εσωτερίκευση συμβάλει στην ενίσχυση της βιολογικής δραστηρότητας μιας μεγάλης ποικιλίας μακρομορίων, καθώς και άλλων μορίων, που δεν μπορούν να διεισδύσουν εύκολα στην πλασματική μεμβράνη (π.χ. πρωτεΐνες, πεπτίδια, διάφορα ολιγονουκλεοτίδια). Πιο συγκεκριμένα, κατά την PCI πραγματοποιείται σύνδεση του φωτοευαισθητοποιητή και της θεραπευτικής ένωσης, με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, προς τη στόχευση του επιθυμητού στόχου. Λαμβάνοντας όμως υπόψιν ότι ούτε ο PS, ούτε η θεραπευτική ένωση μπορούν να διεισδύσουν στην πλασματική μεμβράνη, ενσωματώνονται στις μεμβράνες των κυστιδίων ενδοκύττωσης, προσεγγίζοντας έτσι τα ενδοσώματα. Με τη διέγερση φωτός, ενεργοποιείται ο PS, παράγεται μονήρες οξυγόνο και συνεπώς, οξειδώνονται τα συστατικά της μεμβράνης, οδηγώντας έτσι

στη διάρρηξή της. Με τον τρόπο αυτόν, η θεραπευτική ένωση καταφέρνει να φτάσει στα κυτταρικά διαμερίσματα όπου βρίσκονται οι θεραπευτικοί στόχοι της. Όλες οι προαναφερθείσες ιδιότητες της PCI, συμβάλλουν στην ενίσχυση της επιλεκτικότητας και κατ' επέκταση, της αντικαρκινικής αποτελεσματικότητας.^{102, 173}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

4.1 Γενική ανασκόπηση

Κατά την πειραματική διαδικασία της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας πραγματοποιήθηκε η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός υβριδικών υλικών που αποτελούνταν από νοθευμένες CQDs και παράγωγο συμμετρικής φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου (ZnPc). Συνολικά συντέθηκαν τα εξής 4 υβριδικά υλικά:

- 1) (N)CQDs/ZnPc
- 2) (N,B)CQDs/ZnPc
- 3) (N,P)CQDs/ZnPc
- 4) (N,S)CQDs/ZnPc

Πιο συγκεκριμένα, αρχικά διεξήχθη η σύνθεση των CQDs που νοθεύτηκαν με άζωτο (N), άζωτο-βόριο (N,B), άζωτο-φώσφορο (N,P) και άζωτο-θείο (N,S), ενώ στη συνέχεια ακολούθησε η μη ομοιοπολική σύνδεσή τους με τη φθαλοκυανίνη (ZnPc), προς το σχηματισμό των υβριδικών υλικών. Έπειτα, πραγματοποιήθηκαν οι διαδικασίες χαρακτηρισμού μέσω διάφορων φασματοσκοπικών τεχνικών (UV-Vis, FT-IR, PL), καθώς και η μελέτη της ικανότητας παραγωγής δραστικών οξειδωτικών ειδών (ROS), με σκοπό την εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία κατά του καρκίνου.

4.2 Σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα, CQDs

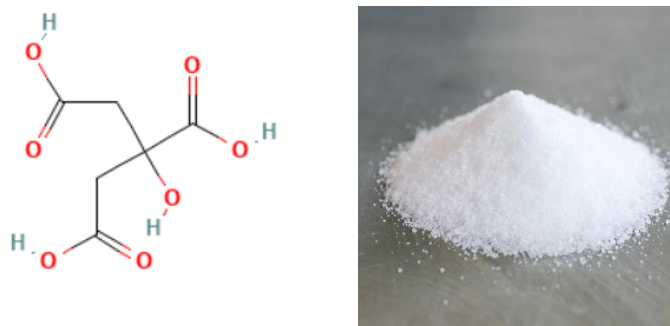
Όλες οι συνθέσεις των νοθευμένων CQDs, πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Ε.Μ.Π. Η σύνθεση έγινε σε όλες τις περιπτώσεις με υδροθερμική κατεργασία (hydrothermal treatment).

4.2.1 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N)CQDs

➤ **Κιτρικό οξύ (Citric Acid)**

Το κιτρικό οξύ με μοριακό τύπο $C_6H_8O_7$, χρησιμοποιήθηκε ως πηγή άνθρακα για τη σύνθεση των κβαντικών τελειών άνθρακα. Πιο συγκεκριμένα, είναι μία οργανική ένωση που ανήκει στην κατηγορία

των τρικαρβοξυλικών οξέων, ενώ το μοριακό της βάρος είναι ίσο με 192.12 g/mol. Το οξύ αυτό απαντάται ευρέως σε μία ποικιλία φρούτων και λαχανικών, ιδιαίτερα στα εσπεριδοειδή (περιεκτικότητα χυμού λεμονιού σε κιτρικό οξύ= 7-9%) και είναι υπεύθυνο για την όξινη γεύση τους. Γενικά, εμφανίζεται με τη μορφή άχρωμων και άοσμων κρυστάλλων και διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο ως ρυθμιστής της οξύτητας των τροφίμων, αντιμικροβιακός παράγοντας και θεμελιώδης μεταβολίτης.¹⁷⁴



Εικόνα 4.1: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του κιτρικού οξέος.¹⁷⁴

➤ Ουρία (Urea)

Η ουρία (αλλιώς καρβαμίδιο) με μοριακό τύπο $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$, αποτελεί μία οργανική ένωση, η οποία είναι άχρωμη, κρυσταλλική και με εφαρμογές, κατά κύριο λόγο, σε λιπάσματα και συμπληρώματα διατροφής. Επιπλέον, χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη σε πλαστικά και φάρμακα. Το μοριακό βάρος της ουρίας ανέρχεται στα 60.06 g/mol, ενώ το μόριό της έχει δύο αμινομάδες οι οποίες συνδέονται με μια καρβονυλική λειτουργική ομάδα. Στην προκειμένη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ως πηγή αζώτου για τη νόθευση των CQDs.^{175, 82}



Εικόνα 4.2: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) της ουρίας.^{176, 177}

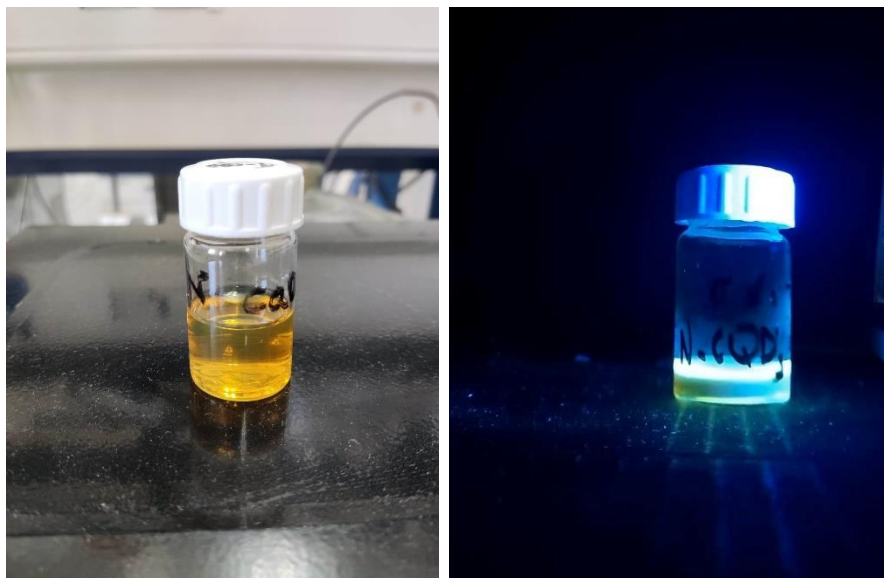
Κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N)CQDs, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ποσότητες από κάθε ουσία:

Πίνακας 4.1: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N)CQDs.

ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	
Κιτρικό οξύ	0,25g
Ουρία	2g
Απιονισμένο νερό	10mL



Εικόνα 4.3: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N)CQDs.



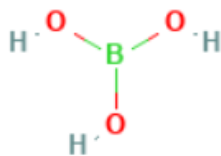
Εικόνα 4.4: Οι (N)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).

4.2.2 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N,B)CQDs

Στην προκειμένη σύνθεση χρησιμοποιήθηκαν ως αντιδραστήρια, το κιτρικό οξύ και η ουρία, όπως έγινε και στην περίπτωση της σύνθεσης των (N)CQDs, καθώς και το βορικό οξύ.

- **Κιτρικό οξύ (Citric Acid)**
- **Ουρία (Urea)**
- **Βορικό οξύ (Boric Acid)**

Το βορικό οξύ, με μοριακό τύπο H_3BO_3 , αποτελεί ένα ασθενές οξύ του βορίου που συναντάται με τη μορφή άχρωμων κρυστάλλων ή λευκής σκόνης, η οποία είναι αρκετά ευδιάλυτη στο νερό. Γενικά, παρουσιάζει ήπιες αντισηπτικές, αντιμυκητιακές και αντικές ιδιότητες, ενώ απαντάται σε θερμές πηγές, ηφαιστειακά νερά και ορισμένα ορυκτά (π.χ. σασολίτης). Μερικοί από τους τομείς στους οποίους έχει εφαρμογή το βορικό οξύ είναι στην ιατρική, στη φαρμακοβιομηχανία, στη γεωργία (ως εντομοκτόνο), καθώς και στην κοσμητολογία.^{178, 179}

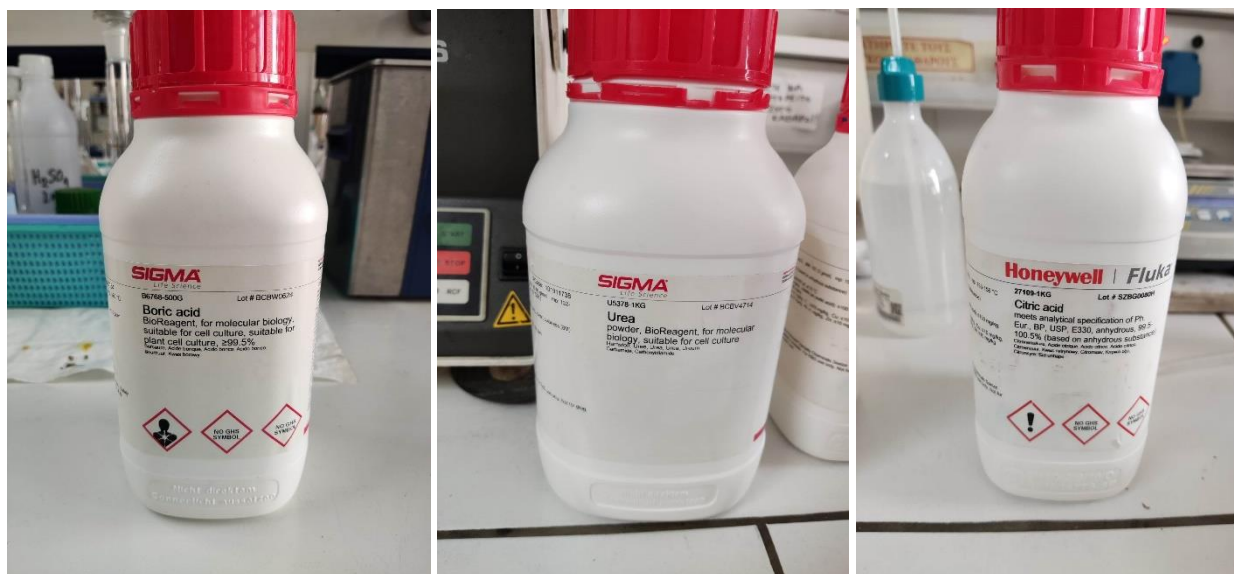


Εικόνα 4.5: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του βορικού οξέος.^{178, 179}

Κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,B)CQDs, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ποσότητες από κάθε ουσία:

Πίνακας 4.2: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N,B)CQDs.

ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	
Κιτρικό οξύ	1g
Ουρία	2g
Βορικό οξύ	1g
Απιονισμένο νερό	20mL



Εικόνα 4.6: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,B)CQDs.



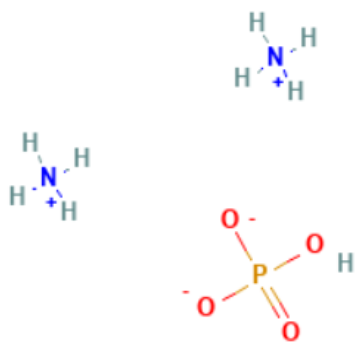
Εικόνα 4.7: Οι (N,B)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).

4.2.3 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N,P)CQDs

Στη σύνθεση των (N,P)CQDs χρησιμοποιήθηκαν ως αντιδραστήρια, το κιτρικό οξύ, όπως έγινε και στις δύο προηγούμενες συνθέσεις των (N)CQDs και (N,B)CQDs, καθώς και το φωσφορικό διαμμώνιο.

- **Κιτρικό οξύ (Citric Acid)**
- **Φωσφορικό διαμμώνιο (Diammonium phosphate)**

Το φωσφορικό διαμμώνιο (ή DAP) αποτελεί μία χημική ένωση με μοριακό τύπο $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, ενώ ανήκει στα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα λιπάσματα φωσφόρου στον κόσμο. Επιπλέον, είναι γνωστό για την υψηλή περιεκτικότητά του σε φωσφορικά άλατα και άζωτο, τα οποία αποτελούν κοινά συστατικά στη βιομηχανία λιπασμάτων, σε συνδυασμό με τις εξαιρετικές φυσικές του ιδιότητες. Έτσι λοιπόν, το DAP, καθίσταται πολύ δημοφιλές στη γεωργία και σε άλλες βιομηχανίες. Επίσης, το pH του κυμαίνεται από 7,5-8, ενώ έχει υψηλή διαλυτότητα στο νερό. Κάποιοι ακόμα τομείς στους οποίους χρησιμοποιείται το φωσφορικό διαμμώνιο είναι: στη μεταλλουργία (π.χ. φινίρισμα μετάλλων), στη ζύμωση της μαγιάς, καθώς και στη βιομηχανία του γάλακτος (παραγωγή καλλιεργειών τυριού).^{180, 181}

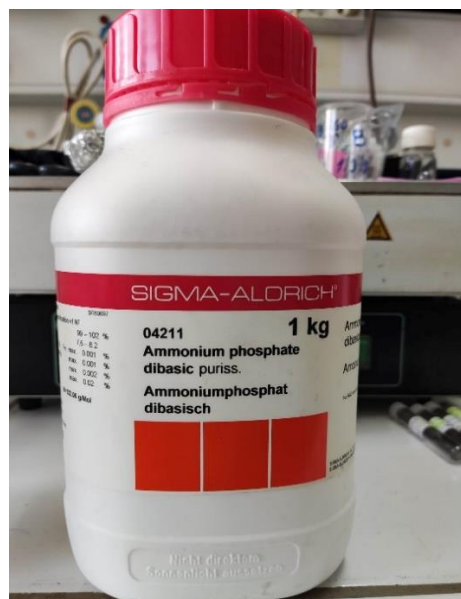


Εικόνα 4.8: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του φωσφορικού διαμμωνίου.^{182,183}

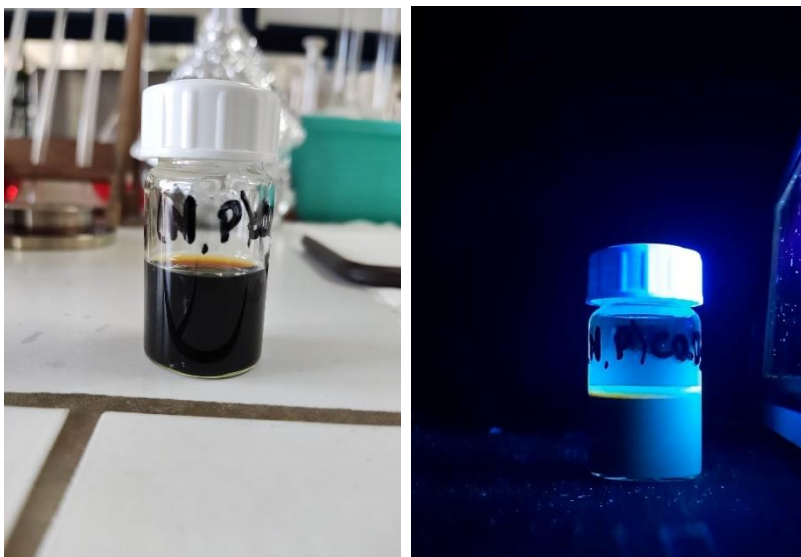
Κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,P)CQDs, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ποσότητες από κάθε ουσία:

Πίνακας 4.3: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N,P)CQDs.

ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	
Κιτρικό οξύ	1g
Φωσφορικό διαμμώνιο	2.75g
Απιονισμένο νερό	10mL



Εικόνα 4.9: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,P)CQDs.



Εικόνα 4.10: Οι (N,P)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).

4.2.4 Αντιδραστήρια για τη σύνθεση των (N,S)CQDs

Στη συγκεκριμένη σύνθεση χρησιμοποιήθηκαν ως αντιδραστήρια, το κιτρικό οξύ και η ουρία, ως πηγές άνθρακα και αζώτου, αντίστοιχα, ενώ ως πηγή θείου χρησιμοποιήθηκε το θειοθειικό νάτριο.

- **Κιτρικό οξύ (Citric acid)**
- **Ουρία (Urea)**
- **Θειοθειικό νάτριο (Sodium thiosulfate)**

Το θειοθειικό νάτριο, με μοριακό τύπο $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, αποτελεί ένα ανόργανο άλας νατρίου που αποτελείται από ιόντα νατρίου και θειοθειικού άλατος, σε αναλογία 2:1. Επιπλέον, μπορεί να παραχθεί είτε σε βιομηχανική κλίμακα, από προϊόντα υγρών αποβλήτων του θείου του νατρίου, είτε εργαστηριακά, έπειτα από θέρμανση ενός υδατικού διαλύματος θειώδους νατρίου με θείο. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη θεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου, καθώς και ως αντίδοτο στη δηλητηρίαση από κυάνιο, ως νεφροπροστατευτικός παράγοντας, ως αντιμυκητιακό φάρμακο, στη θεραπεία της πιτυρίδας, στην εξόρυξη χρυσού, την επεξεργασία νερού, την αναλυτική χημεία και την ανάπτυξη φωτογραφικών φιλμ και εκτυπώσεων με βάση το ασήμι. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις κατά τις οποίες το θειοθειικό νάτριο έρχεται σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, έχει παρατηρηθεί η πρόκληση ερεθισμών.^{184,}

185, 186, 187



Εικόνα 4.11: Απεικόνιση χημικής δομής (αριστερά) και μακροσκοπικής όψης (δεξιά) του θειοθειικού νατρίου.^{184,185}

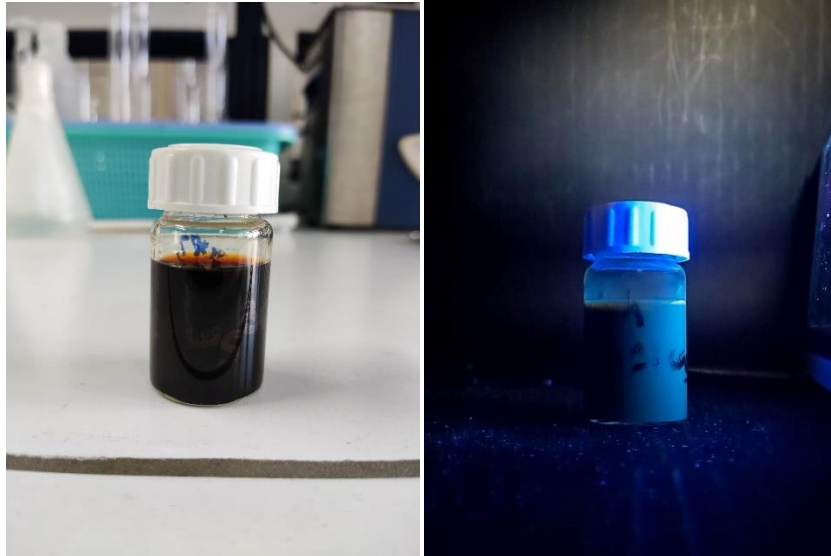
Κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,S)CQDs, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ποσότητες από κάθε ουσία:

Πίνακας 4.4: Ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη σύνθεση των (N,S)CQDs.

ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	
Κιτρικό οξύ	1g
Ουρία	1g
Θειοθειικό νάτριο	0.5g
Απιονισμένο νερό	15mL



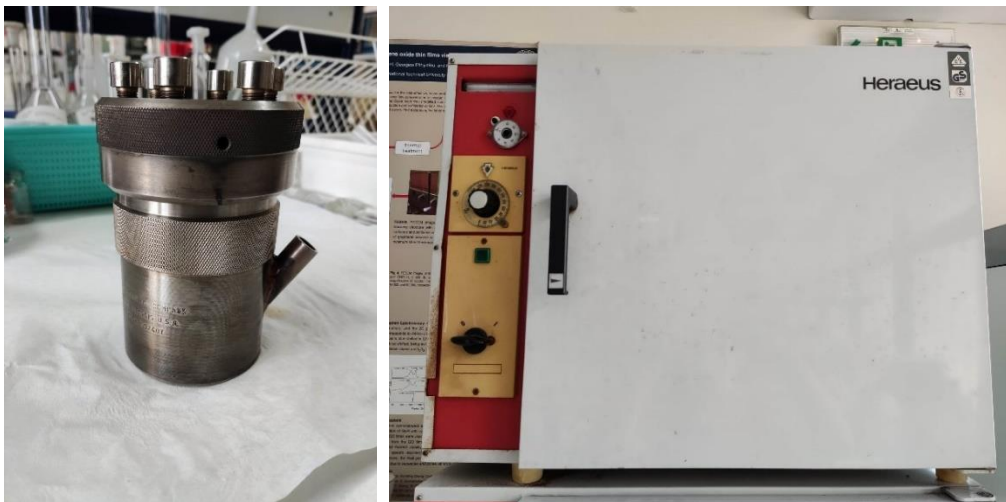
Εικόνα 4.12: Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υδροθερμική σύνθεση των (N,S)CQDs.



Εικόνα 4.13: Οι (N,S)CQDs σε ορατό φως (αριστερά) και σε υπεριώδες φως 365nm (δεξιά).

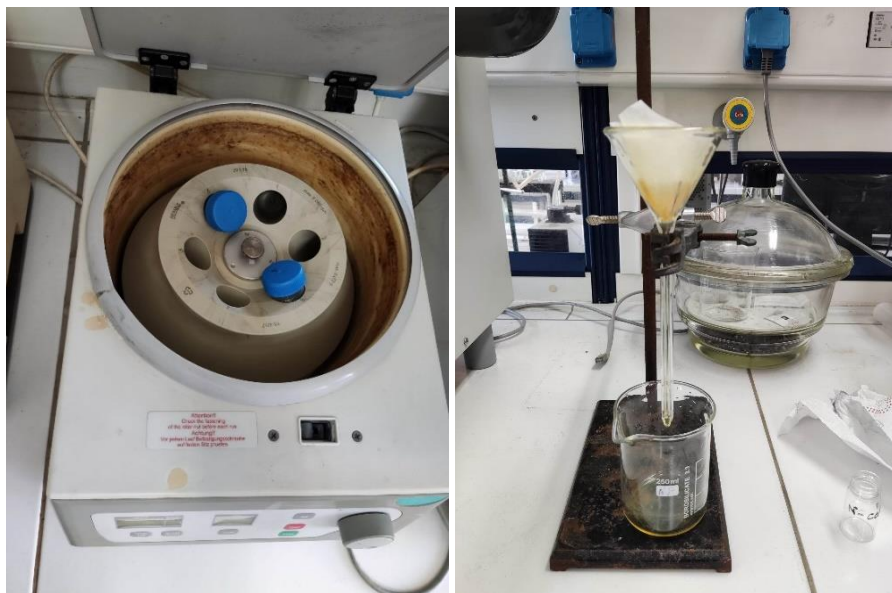
4.2.5 Πειραματική διαδικασία σύνθεσης των CQDs

Αρχικά, σε ένα ποτήρι ζέσεως πραγματοποιήθηκε η ανάμιξη των εκάστοτε πρόδρομων ενώσεων με το απιονισμένο νερό. Στη συνέχεια ακολούθησε η μαγνητική ανάδευση, έως ότου επέλθει πλήρης διαλυτοποίηση. Έπειτα, το διάλυμα τοποθετήθηκε σε ένα δοχείο από Teflon και οδηγήθηκε σε ένα αυτόκλειστο δοχείο, που ήταν κατασκευασμένο από ανοξείδωτο χάλυβα. Το αυτόκλειστο παρέμεινε στο πυριατήριο για 12 ώρες, στους 200 °C.



Εικόνα 4.14: Το αυτόκλειστο δοχείο (αριστερά) και το πυριατήριο (δεξιά) που χρησιμοποιήθηκαν.

Μετά το πυριατήριο, ακολούθησε η φυγοκέντρηση, για 20 λεπτά στις 6000 rpm (στροφές ανά λεπτό), ενώ ως τελευταίο στάδιο πραγματοποιήθηκε η διήθηση του διαλύματος, προκειμένου να απομακρυνθούν τυχόν σωματίδια. Το τελικό διάλυμα των CQDs, ανάλογα με το άτομο νόθευσης, εμφάνιζε διαφορετικές αποχρώσεις, από ανοιχτό έως σκούρο κίτρινο ή ακόμα και ανοιχτό καφέ, σε αντίθεση με το αρχικό διάλυμα που ήταν άχρωμο.

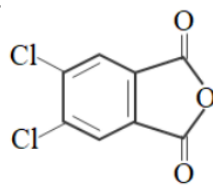
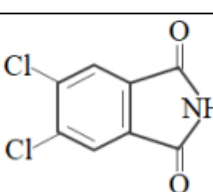
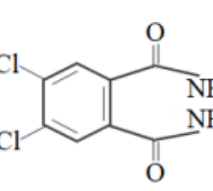
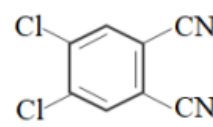
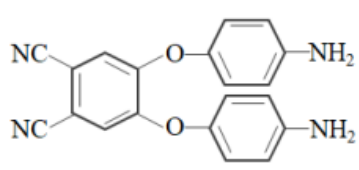
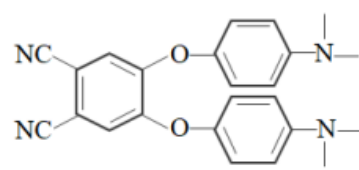
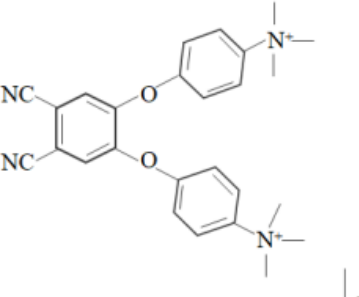


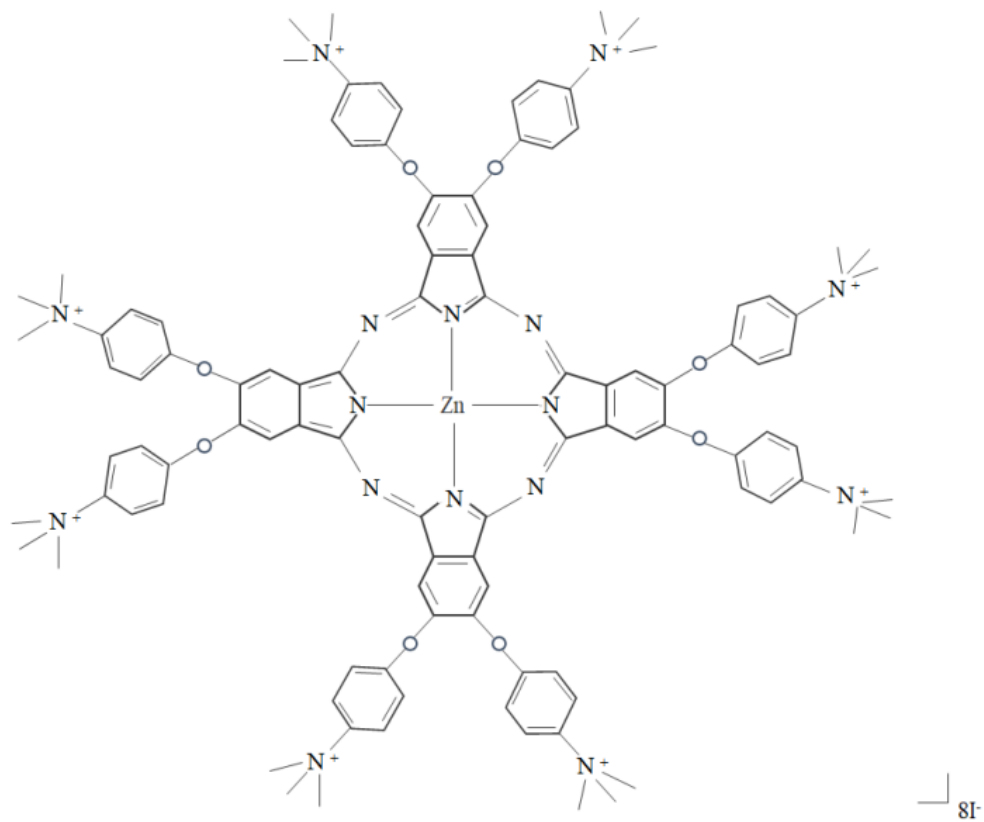
Εικόνα 4.15: Η διαδικασία της φυγοκέντρησης (αριστερά) και της διήθησης (δεξιά).

4.3 Σύνθεση φθαλοκυανίνης, ZnPc

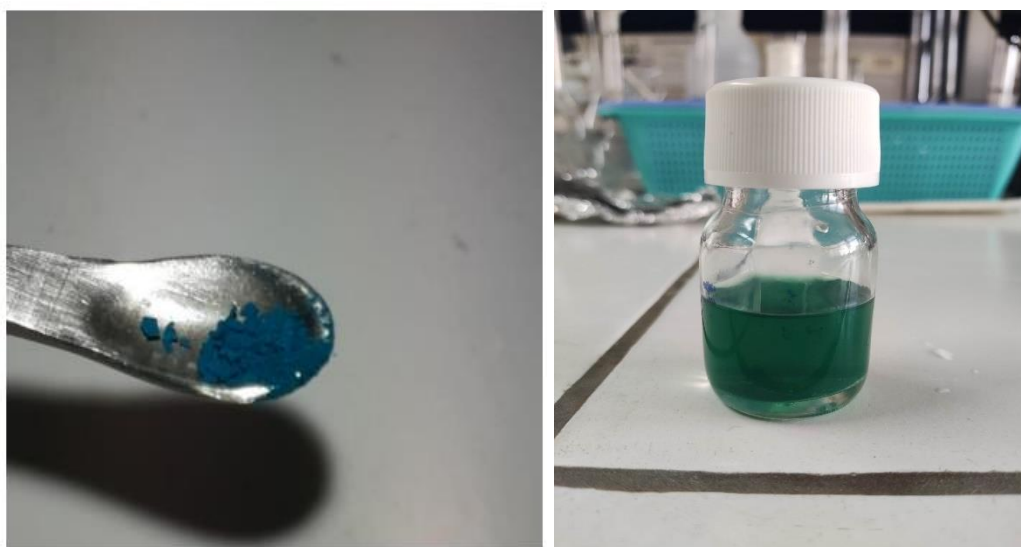
Η σύνθεση της φθαλοκυανίνης πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ. Η συγκεκριμένη φθαλοκυανίνη αφορά σε μία κατιονική και συμμετρική, σύμπλοκη ένωση φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου (ZnPc). Το τελικό προϊόν προέκυψε με την αντίδραση του δι(τεταρτοταγούς αμμωνιακού άλατος) του ΒΑΡ νιτριλίου, με οξικό ψευδάργυρο ($Zn(CH_3COOH)_2$), ενώ ο διαχωρισμός έγινε μέσω χρωματογραφικής στήλης. Το μοριακό βάρος της φθαλοκυανίνης είναι: $M_r = 2793.828 \text{ g/mol}$, ενώ η τελική της μορφή είναι μία κυανή σκόνη. Προκειμένου να παρασκευαστεί η ΖnPc, πραγματοποιήθηκε η παρασκευή των ακόλουθων πρόδρομων ενώσεων (Πίνακας 4.5).

Πίνακας 4.5: Πρόδρομες ενώσεις σύνθεσης ZnPc.¹⁸⁸

Πρόδρομες ενώσεις σύνθεσης ZnPc	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 νιτρίλιου (quat - BAP- νιτρίλιο)	



Εικόνα 4.16: Συντακτικός τύπος συμμετρικής φθαλοκυανίνης, ZnPc.¹⁸⁸



Εικόνα 4.17: Σύμπλοκη ένωση φθαλοκυανίνης σε σκόνη (αριστερά) και διάλυμα ZnPc με ακετόνη (δεξιά).¹⁸⁸

4.4 Σύνθεση υβριδικών υλικών κβαντικών τελειών άνθρακα-φθαλοκυανίνης, CQDs/ZnPc

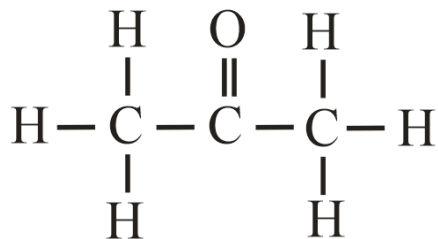
Όλες οι συνθέσεις των υβριδικών υλικών, πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Ε.Μ.Π.

4.4.1 Διαλύτες

Κατά τη σύνθεση και λήψη των τεσσάρων υβριδικών υλικών ((N)CQDs/ZnPc, (N,B)CQDs/ZnPc, (N,P)CQDs/ZnPc και (N,S)CQDs/ZnPc), χρησιμοποιήθηκαν ως διαλύτες η ακετόνη και ο διαιθυλαιθέρας. Η χρήση της ακετόνης βασίζεται στην ικανότητά της να διαλύει τόσο τις κβαντικές τελείες άνθρακα, όσο και τη φθαλοκυανίνη, ενώ η χρήση του διαιθυλαιθέρα έγκειται στη δυνατότητά του να δεσμεύει την περίσσεια φθαλοκυανίνης, καθώς διαλύει μόνο αυτή και όχι τις CQDs.

➤ Ακετόνη (Acetone)

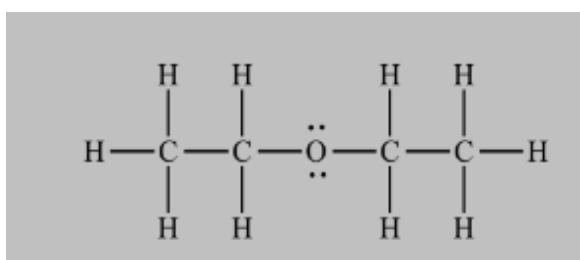
Η ακετόνη (ή προπανόνη), με μοριακό τύπο C_3H_6O , αποτελεί έναν από τους πιο διαδεδομένους οργανικούς διαλύτες. Γενικά, είναι ένα άχρωμο υγρό με χαρακτηριστική μυρωδιά και γεύση, το οποίο εξατμίζεται αρκετά εύκολα και είναι εύφλεκτο. Η ακετόνη χρησιμοποιείται ευρέως σε βαφές, καθώς και στην παραγωγή πλαστικών, ινών, φαρμάκων και άλλων χημικών ουσιών. Όσον αφορά στην παρουσία της στη φύση, η ακετόνη, εμφανίζεται σε φυτά, δέντρα, ηφαιστειακά αέρια, δασικές πυρκαγιές, καθώς και ως προϊόν της διάσπασης του σωματικού λίπους. Τέλος, εκτός από διαλύτη, χρησιμοποιείται και ως χημικό ενδιάμεσο (chemical intermediate), αλλά και σε διάφορες εργαστηριακές διαδικασίες, όπως για παράδειγμα στην οξείδωση του Jones.¹⁸⁹



Εικόνα 4.18: Χημική δομή της ακετόνης.¹⁹⁰

➤ **Διαιθυλαιθέρας (Diethyl ether)**

Ο διαιθυλαιθέρας (ή αιθοξυαιθάνιο), με μοριακό τύπο $C_4H_{10}O$, αποτελεί ένα διαυγές και άχρωμο υγρό, το οποίο είναι αρκετά εύφλεκτο και πτητικό. Πιο συγκεκριμένα, ανήκει στην κατηγορία των οργανικών ενώσεων, ενώ διαθέτει μία έντονη και χαρακτηριστική μυρωδιά. Οι περισσότεροι διαιθυλαιθέρες παράγονται ως υποπροϊόν της ενυδάτωσης του αιθυλενίου, σε φάση ατμού, για την παραγωγή αιθανόλης. Επί του παρόντος, ο διαιθυλαιθέρας, χρησιμοποιείται ως διαλύτης σε εργαστήρια, για την παρασκευή άλλων χημικών ουσιών και επίσης στην κατασκευή πλαστικών, ελαίων, ρητινών, κεριών και χρωστικών. Τέλος, μία ακόμα πολύ σημαντική εφαρμογή του, αποτελεί η χρήση του ως αναισθητικό, μέσω της εισπνοής.^{191, 192, 193}



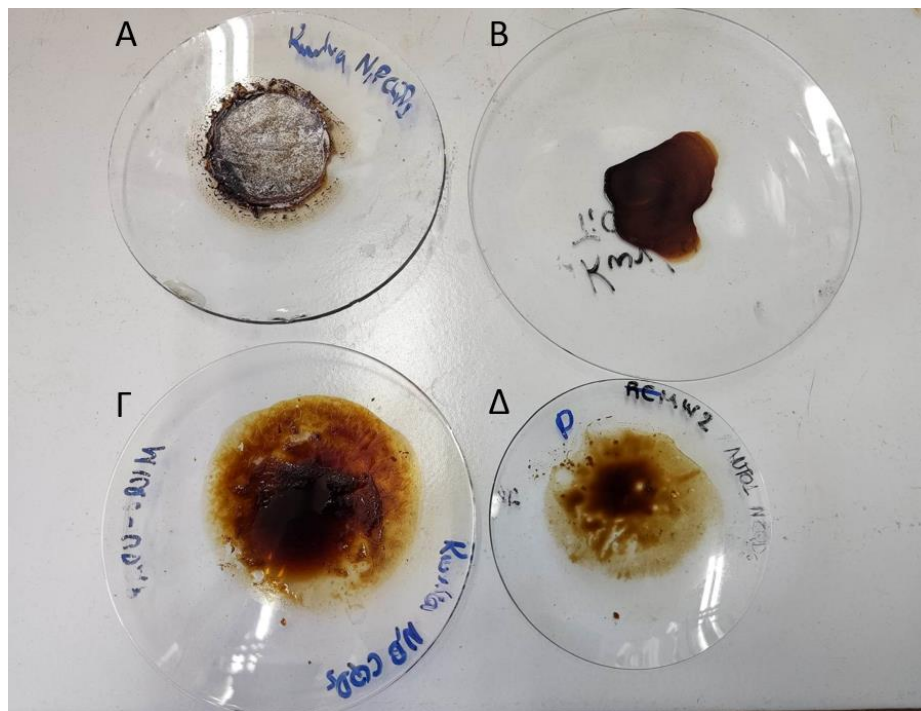
Εικόνα 4.19: Χημική δομή του διαιθυλαιθέρα.¹⁹⁴



Εικόνα 4.20: Η ακετόνη (αριστερά) και ο διαιθυλαιθέρας (δεξιά), που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των υβριδικών υλικών CQDs/ZnPc.

4.4.2 Πειραματική διαδικασία σύνθεσης των υβριδικών υλικών

Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης των CQDs, τα τέσσερα υδατικά διαλύματα τοποθετήθηκαν πάνω σε υάλους και παρέμειναν στο πυριατήριο, για ξήρανση, για 24 ώρες.

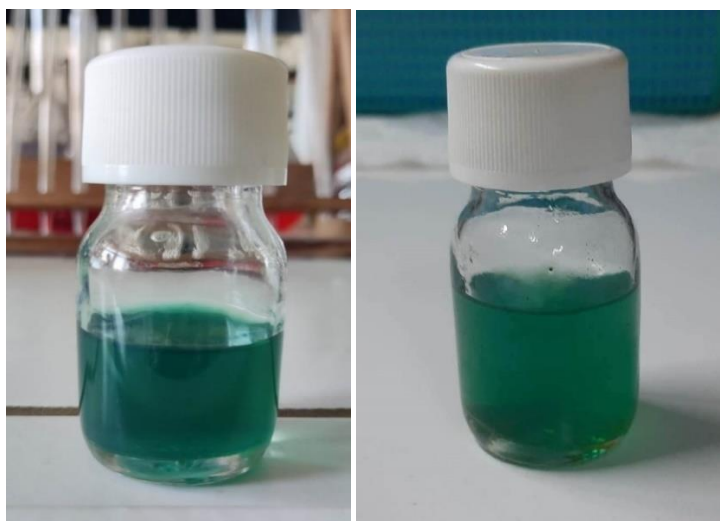


Εικόνα 4.21: Οι CQDs μετά την ξήρανση. Α-(N,P)CQDs, Β-(N,S)CQDs, Γ-(N,B)CQDs, Δ-(N)CQDs.

Έπειτα, πραγματοποιήθηκε η λήψη 10mg από το κάθε δείγμα των νοθευμένων CQDs (Εικόνα 4.21), οι οποίες διαλυτοποιήθηκαν σε 18mL ακετόνης και μετά οδηγήθηκαν στο λουτρό υπερήχων, έως ότου επέλθει πλήρης διαλυτοποίηση. Εν συνεχεία, λήφθηκαν και 1,5mg της φθαλοκυανίνης, τα οποία διαλυτοποιήθηκαν σε 2mL ακετόνης και μετά οδηγήθηκαν, επίσης, σε λουτρό υπερήχων. Μετά, τα δύο ξεχωριστά αυτά διαλύματα, αναμίχθηκαν μαζί σε ένα ποτήρι ζέσεως και, προκειμένου να γίνει επιτυχώς η σύνδεση των CQDs με τη ZnPc, το τελικό διάλυμα οδηγήθηκε σε λουτρό υπερήχων και μαγνητική ανάδευση για 5 μέρες.

Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι η ένωση των κβαντικών τελειών άνθρακα με τη φθαλοκυανίνη ψευδαργύρου, βασίστηκε στις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους, λόγω της αρνητικής φόρτισης των πρώτων και της θετικής φόρτισης της δεύτερης. Επίσης, οι π-π αλληλεπιδράσεις αποτελούν έναν πρόσθετο μηχανισμό σύνδεσης των CQDs με την ZnPc. Γενικά, τα διαλύματα δεν εμφάνισαν χρωματική αλλαγή πριν και μετά τη σύνδεση, καθώς διατήρησαν το ίδιο γαλαζοπράσινο

χρώμα σε όλες τις περιπτώσεις. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διαφορά στη διαύγειά τους, με τα τελικά διαλύματα να είναι πιο θολά μετά την ένωσή τους.



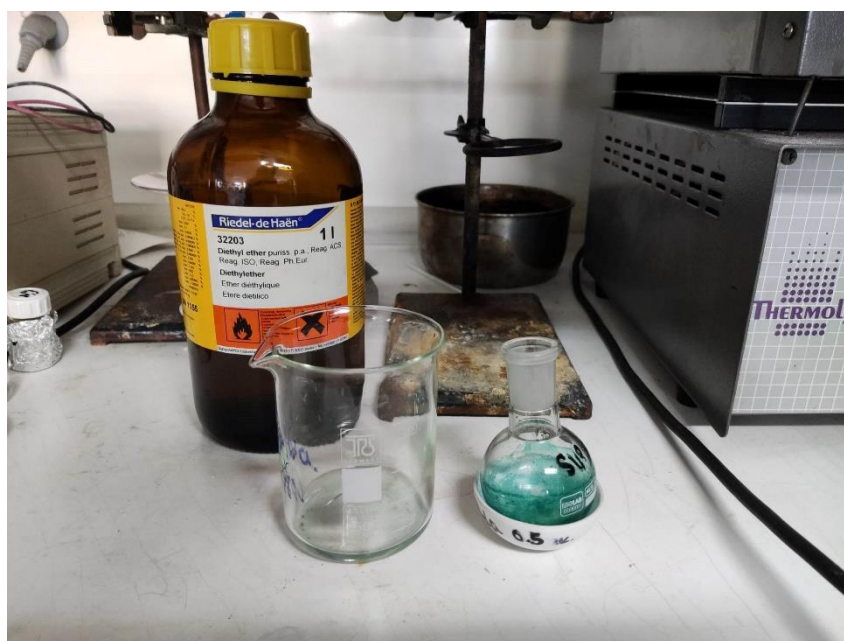
Εικόνα 4.22: Διάλυμα (N)CQDs/ZnPc πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) τη σύνδεσή του.

Μετά το πέρας των 5 ημερών και την ολοκλήρωση της σύνδεσης, ακολούθησε η διαδικασία παραλαβής των υβριδικών υλικών. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε ο περιστροφικός εξατμιστήρας ROTAVAPOR- R, με σκοπό την εξάτμιση της ακετόνης. Ο περιστροφικός εξατμιστήρας αποτελεί ένα υδατικό λουτρό με θερμοκρασία που φτάνει τους 60°C, ενώ βασίζεται στην εξάτμιση διαλυτών υπό κενό, με παράλληλη περιστροφή, προκειμένου να αποφευχθεί ο έντονος βρασμός και ο κοχλασμός.



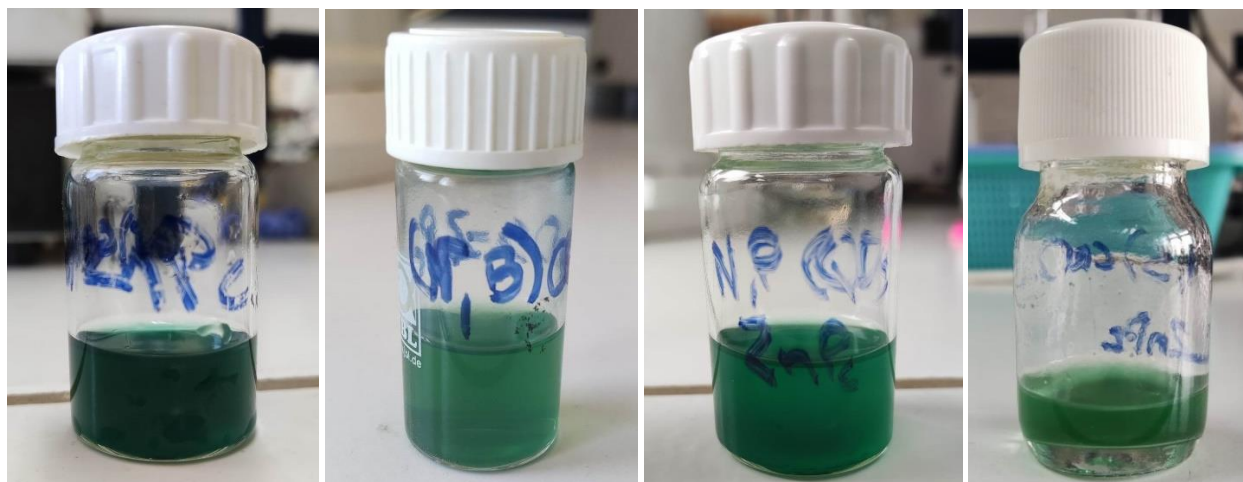
Εικόνα 4.23: Ο περιστροφικός εξατμιστήρας ROTAVAPOR- R (αριστερά) και η σφαιρική φιάλη με το υβριδικό υλικό και τη ZnPc που δε συνδέθηκε (δεξιά).

Έπειτα από την εξάτμιση της ακετόνης, ακολούθησε ο διαχωρισμός του υβριδικού υλικού από την φθαλοκυανίνη που δεν κατάφερε να συνδεθεί, τα οποία βρίσκονταν μαζί στη σφαιρική φιάλη (Εικόνα 4.23). Η διαδικασία αυτή έγινε με διαδοχικές εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα. Πιο συγκεκριμένα, στη σφαιρική φιάλη προστέθηκε διαδοχικά ο διαιθυλαιθέρας, σε ποσότητες των 1-2mL, ο οποίος έχει την ιδιότητα να διαλυτοποιεί μόνο την φθαλοκυανίνη. Το γεγονός αυτό οδηγούσε στο μπλε χρωματισμό του διαλύματος, ενώ η διαδικασία συνεχιζόταν έως ότου αποχρωματιστεί ο προστιθέμενος όγκος διαιθυλαιθέρα. Στη συνέχεια, το διάλυμα της σφαιρικής φιάλης μεταγγίστηκε σε ένα ποτήρι ζέσεως (Εικόνα 4.24), το οποίο παρέμεινε στον απαγωγό, μέχρι να εξατμιστεί ο πτητικός διαιθυλαιθέρας και να μείνει μόνο η ZnPc.



Εικόνα 4.24: Το ποτήρι ζέσεως με τη ZnPc που δε συνδέθηκε (αριστερά) και οι εκπλύσεις της σφαιρικής φιάλης με διαιθυλαιθέρα (δεξιά).

Μετά την εξάτμιση του διαιθυλαιθέρα, προτέθηκαν 3mL ακετόνης στο ποτήρι ζέσεως για τον προσδιορισμό της απόδοσης σύνδεσης της ZnPc με τις νοθευμένες CQDs, φασματοφωτομετρικά. Τέλος, προστέθηκαν διαφορετικές ποσότητες ακετόνης και στη σφαιρική φιάλη (Πίνακας 4.6), με σκοπό την παραλαβή του εκάστοτε υβριδικού υλικού. Τα τέσσερα υβριδικά υλικά, οδηγήθηκαν για χαρακτηρισμό και εκτέθηκαν σε υπεριώδες φως 365nm, για την παρατήρηση ύπαρξης ή μη, φθορισμού.



Εικόνα 4.25: Τα υβριδικά υλικά. (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc (σε ορατό φως).



Εικόνα 4.26: Τα υβριδικά υλικά. (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc (σε υπεριώδες φως 365nm).

4.5 Προσδιορισμός συγκέντρωσης ZnPc στο υβριδικό υλικό και απόδοσης σύνδεσης των υβριδικών υλικών

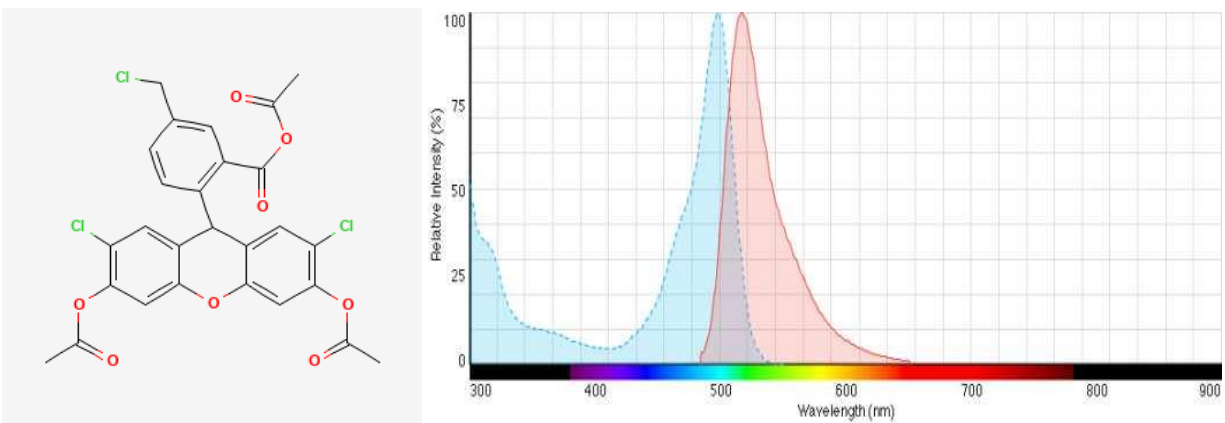
Προκειμένου να βρεθεί η μάζα της φθαλοκυανίνης που συνδέθηκε στο υβριδικό υλικό, και κατ' επέκταση η συγκέντρωσή της, πραγματοποιήθηκε έμμεσος υπολογισμός, χρησιμοποιώντας τη μάζα της φθαλοκυανίνης που δε συνδέθηκε. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν τα διαλύματα έκπλυσης των 4 υβριδικών υλικών με το διαιθυλαιθέρα, όπου μετρήθηκε η μέγιστη τιμή της απορρόφησής τους στα 678nm. Όπως προαναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, μετά την απομάκρυνση της ακετόνης (περιστροφικός εξατμιστήρας) και του διαιθυλαιθέρα, η φθαλοκυανίνη που απομακρύνθηκε από τη

σφαιρική φιάλη, επαναδιαλυτοποιήθηκε σε ακετόνη με όγκο $V_1=3\text{mL}$ (Διάλυμα Α). Έτσι, τα 4 διαλύματα Α που προέκυψαν για τα 4 δείγματα, μετρήθηκαν μέσω φασματομετρίας UV-Vis και προσδιορίστηκε η μέγιστη τιμή της απορρόφησής τους στα 678nm. Στη συνέχεια, μέσω της εξίσωσης ευθείας που προήλθε από τη βαθμονόμηση της ZnPc και γνωρίζοντας την τιμή απορρόφησης, βρέθηκε η συγκέντρωση (C_1) της φθαλοκυανίνης στα 4 διαλύματα Α και ως εκ τούτου, τα mol και η μάζα της φθαλοκυανίνης που δε συνδέθηκε (n_1 και m_1 αντίστοιχα). Αφαιρώντας την εκάστοτε μάζα m_1 , από την αρχική μάζα φθαλοκυανίνης που προστέθηκε (1.5mg), βρισκόταν η εκάστοτε μάζα m_2 (κατά συνέπεια και η συγκέντρωση C_2) που συνδέθηκε στο κάθε υβριδικό υλικό, καθώς και η απόδοση σύνδεσης της ZnPc.

4.6 Μελέτη της ικανότητας παραγωγής ελευθέρων ριζών (ROS)

Όλες οι μετρήσεις για τη μελέτη της ικανότητας παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Οπτικής και Εφαρμοσμένης Βιοφυσικής της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ. Επιπλέον, οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην ελεύθερη σύμπλοκη ένωση της φθαλοκυανίνης, στα 4 δείγματα νοθευμένων κβαντικών τελειών άνθρακα ((N)CQDs, (N,B)CQDs, (N,P)CQDs, (N,S)CQDs), καθώς και στα 4 δείγματα υβριδικών υλικών ((N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc).

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (π.χ. $^1\text{O}_2$, H_2O_2 , OH^\cdot , $\text{O}_2^\cdot^-$), όπως προαναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, αποτελούν ένα παράγοντα εξέχουσας σημασίας για τη φωτοδυναμική θεραπεία, αφού η αυξημένη παρουσία τους οδηγεί στην κυτταροτοξικότητα και ως αποτέλεσμα, στον κυτταρικό θάνατο. Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, η ανίχνευση των ROS πραγματοποιήθηκε με βάση το φθορισμό, χρησιμοποιώντας ως ανιχνευτή φθορισμού τη φλουορεσκεΐνη CM-H₂DCFDA. Η φλουορεσκεΐνη η οποία απορροφά στα 490nm και εκπέμπει στα 520nm, αποτελεί ένα παράγωγο του χλωρομεθυλίου της H₂DCFDA που διαθέτει εστερικές ομάδες. Επιπλέον, αν και η φλουορεσκεΐνη δεν αποτελεί φθορίζον μόριο αυτό καθ' αυτό, μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή του, χάρη στην ικανότητά της να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες και να υδρολύεται παρουσία των εστερασών του κυττάρου.¹⁹⁵ Εν προκειμένω, για να υδρολυθεί η φλουορεσκεΐνη, αξιοποιήθηκε διάλυμα NaOH, αντί για εστεράσες του κυττάρου.



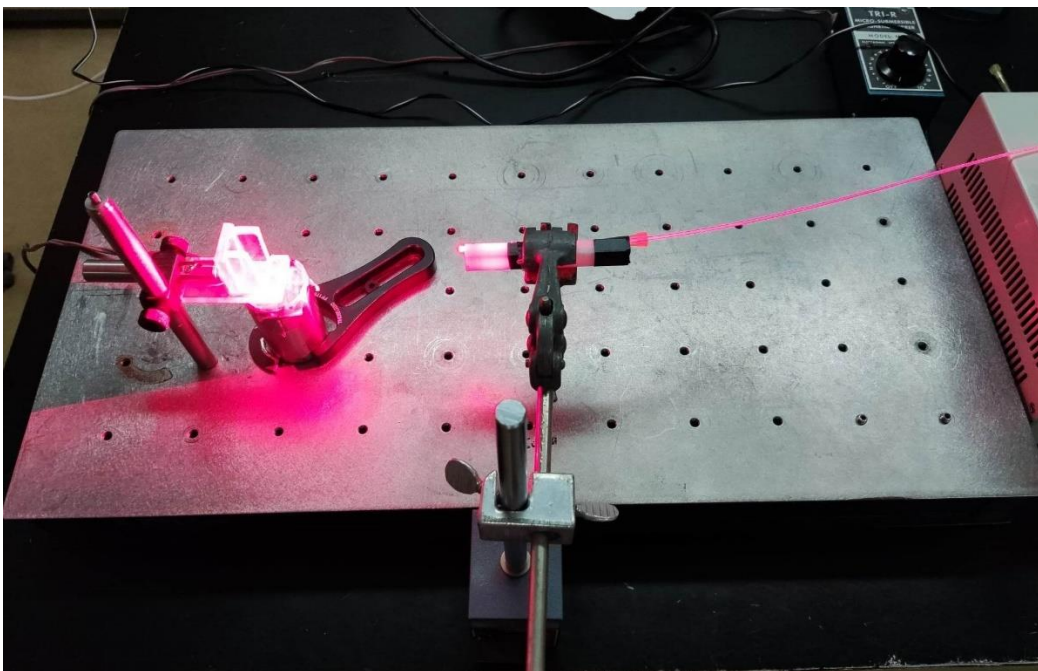
Εικόνα 4.27: Χημική δομή της φλουορεσκεΐνης (αριστερά) και φάσματα UV-Vis και φθορισμού για τη φλουορεσκεΐνη (δεξιά).^{195, 196}

Αρχικά, παρασκευάστηκε ένα διάλυμα φλουορεσκεΐνης (*stock*), συγκέντρωσης $87 \cdot 10^{-6}$ M, που περιείχε 50μg φλουορεσκεΐνης ($M_r = 577.8$ g/mol) και 1mL DMSO (διμεθυλοσουλφοξείδιο-Dimethyl sulfoxide). Στη συνέχεια, παρασκευάστηκε το διάλυμα εργασίας (*working*), το οποίο περιείχε 15μl από το προαναφερθέν *stock* διάλυμα, 40μl αιθανόλης και 5μl NaOH (4N). Το τελευταίο διάλυμα αφέθηκε για 30 λεπτά, ούτως ώστε να διασφαλιστεί η υδρόλυση της φλουορεσκεΐνης από το βασικό διάλυμα του NaOH.

Η τελική συγκέντρωση της φθαλοκυανίνης, που επιλέχθηκε για τα διαλύματα ακτινοβόλησης, ήταν $C=3 \cdot 10^{-6}$ M, τόσο στις περιπτώσεις που βρισκόταν σε ελεύθερη μορφή, όσο και στα υβριδικά υλικά. Η επιλογή αυτή βασίστηκε στις υψηλές τιμές απορρόφησης της ZnPc, στη συγκέντρωση αυτή. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι ο τελικός όγκος των διαλυμάτων ακτινοβόλησης, εντός της κυψελίδας, ήταν 3mL (3000μl), χρησιμοποιήθηκε ο απαραίτητος όγκος από το φωτοευαίσθητοποιητή, 35μl από το διάλυμα εργασίας και συμπληρωματική ποσότητα από ρυθμιστικό διάλυμα PBS (phosphate-buffered saline). Ο στόχος του ρυθμιστικού διαλύματος, ήταν η αδρανοποίηση των ριζών OH^\cdot που περιέχονταν στο διάλυμα υδρόλυσης, προκειμένου ο εστέρας να αντιδράσει μόνο με τις παραγόμενες ελεύθερες ρίζες. Τέλος, πριν τη λήψη των φασμάτων φθορισμού, μετρήθηκε το τυφλό δείγμα «blank», το οποίο περιείχε 35μl από το διάλυμα εργασίας και 2965μl από το διάλυμα με το PBS (3000-35=2965μl).

Όσον αφορά στο κομμάτι της διάταξης για τη μέτρηση παραγωγής των ελευθέρων ριζών, αυτή αποτελείται από: ένα διοδικό laser GCSLS-10-1500m μήκους κύματος 660nm, μία υποδοχή για τις κυψελίδες με μαγνητικό αναδευτήρα (προς την αποφυγή καθίζησης των παραγόμενων ελευθέρων ριζών) και τέλος, μία οπτική ίνα. Ο ρόλος της οπτικής ίνας, όπου στο άκρο της περιέχεται διαχύτης

κυκλικής συμμετρίας, βασίζεται στην καθοδήγηση της δέσμης του laser. Τέλος, η ένταση της ακτινοβολίας είναι $13\text{mW}/\text{cm}^2$.



Εικόνα 4.28: Η διάταξη που χρησιμοποιήθηκε κατά τη μέτρηση των ROS.

Σε κάθε δείγμα πραγματοποιήθηκαν συνολικά, σε διάστημα 30 λεπτών, 15 μετρήσεις της έντασης φθορισμού του. Η πρώτη μέτρηση πραγματοποιήθηκε χωρίς ακτινοβολία και οι υπόλοιπες 14 με ακτινοβολία. Για τα πρώτα 10 λεπτά το δείγμα ακτινοβολούταν ανά 1 λεπτό, ενώ στη συνέχεια για τα υπόλοιπα 20 λεπτά, ανά διαστήματα των 5 λεπτών. Μετά το πέρας κάθε ακτινοβολίας, γινόταν η λήψη του φάσματος φθορισμού με μήκος κύματος διέγερσης στα 490nm και εύρος τιμών μήκους κύματος εκπομπής στα $510\text{-}650\text{nm}$.

4.7 Μέθοδοι Χαρακτηρισμού

4.7.1 Φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (Ultraviolet-Visible Spectroscopy, UV-Vis)

Η φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) αποτελεί μία οπτική τεχνική ανάλυσης, η οποία βασίζεται στην πρόσπτωση, απορρόφηση και εκπομπή ακτινοβολίας. Το φάσμα της απορρόφησης αυτής, η οποία οφείλεται στις ενεργειακές μεταβολές στην ηλεκτρονιακή δομή των μορίων, χρησιμοποιείται ουσιαστικά για ποιοτική ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα, η ακτινοβολία διέρχεται από ένα διάλυμα (προσπίπτουσα ακτινοβολία) με την ουσία που περιέχεται στο διάλυμα, να απορροφά μέρος της ακτινοβολίας αυτής και στη συνέχεια αυτή να εξέρχεται με χαμηλότερη ένταση (εξερχόμενη ακτινοβολία). Η απορρόφηση της μονοχρωματικής ακτινοβολίας από το δείγμα γίνεται εν προκειμένω, στην περιοχή υπεριώδους (UV), δηλαδή στα 190 - 400nm και στην περιοχή του ορατού (Vis) δηλαδή στα 400 - 780nm. Συνεπώς, το συνολικό εύρος μελέτης της συγκεκριμένης τεχνικής είναι 190-780nm.^{197, 198}

Η ακτινοβολία που απορροφάται από το διάλυμα είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της ουσίας που βρίσκεται στο διάλυμα και περιγράφεται από τον νόμο Lambert-Beer, σύμφωνα με τον οποίο:

$$A = -\log T = \log \left(\frac{P_0}{P} \right) = \varepsilon * b * c$$

όπου A είναι η απορρόφηση του διαλύματος, T η διαπερατότητα του διαλύματος, P₀ και P η ισχύς της προσπίπτουσας και της εξερχόμενης μονοχρωματικής ακτινοβολίας αντίστοιχα, ε η μοριακή απορροφητικότητα της ουσίας (l/(mol*cm)), b το μήκος διαδρομής της ακτινοβολίας εντός του διαλύματος (cm) και c η συγκέντρωση του διαλύματος που αναλύεται (mol/l).¹⁹⁷

Κατά τη φασματοσκοπία UV-Vis, το μήκος κύματος που αντιστοιχεί στη μέγιστη απορρόφηση της ουσίας-στόχου, επιλέγεται για ανάλυση. Ένα τυπικό φάσμα UV-Vis είναι μια γραφική παράσταση μήκους κύματος ή συχνότητας σε σχέση με την ένταση της απορρόφησης. Στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσει και η καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία αφορά στο γράφημα απορρόφησης έναντι συγκέντρωσης, για τη δημιουργία αριθμητικής σχέσης μεταξύ συγκέντρωσης και απορρόφησης. Έτσι λοιπόν με βάση το ν. Lambert-Beer, που επιβεβαιώνει τη σχέση αναλογίας μεταξύ συγκέντρωσης-απορρόφησης, και την εξίσωση της ευθείας (της μορφής $y=ax+b$) που προκύπτει μέσω ελαχίστων τετραγώνων, μπορεί να υπολογισθεί η συγκέντρωση σε ένα άγνωστο δείγμα, με βάση τη μετρούμενη απορρόφησης του.^{197, 199}

Στα πολυατομικά μόρια, η απορρόφηση UV-Vis ακτινοβολίας προκαλεί μεταπτώσεις ηλεκτρονίων (ανάλογα με τη φύση του δεσμού υπάρχουν οι εξής τέσσερις τύποι: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ ή $n \rightarrow \pi^*$)

εντοπισμένων σε άτομα ή ομάδες ατόμων εντός του μορίου, π.χ. OH, C=C, C=O, COOH, χωρίς να επηρεάζεται από την παρουσία άλλων ατόμων ή ομάδων στο υπόλοιπο του μορίου. Επομένως, μέσω του φάσματος της τεχνικής αυτής και συνεπώς μέσω της αντιστοίχισης των μηκών κύματος, στις ηλεκτρονικές μεταπτώσεις των αντίστοιχων δεσμών, είναι δυνατή η μελέτη της δομής του κάθε δεσμού μεμονωμένα και ο χαρακτηρισμός του δείγματος.¹⁹⁹

Πειραματική διαδικασία φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-Vis)

Οι μετρήσεις UV-Vis των δειγμάτων της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, πραγματοποιήθηκαν στο φασματόμετρο διπλής δέσμης Varian CARY 1E, στο Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ. Η φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού έγινε σε όλα τα δείγματα (υβριδικά και μη), με σκοπό την εύρεση της μέγιστης απορρόφησης της προς ανάλυση ουσίας, καθώς και τον έλεγχο της ύπαρξης ορισμένων χαρακτηριστικών ομάδων στο μόριο, γεγονός που θα συνέβαλε στο χαρακτηρισμό.

Κατά τη διεξαγωγή των μετρήσεων, εκτός από το εκάστοτε δείγμα προς μέτρηση, πραγματοποιήθηκε και η χρήση τυφλού δείγματος προκειμένου να μηδενιστεί η ένδειξη του οργάνου και επειδή στο δείγμα μπορεί να περιέχονταν και άλλες ουσίες που απορροφούσαν και επηρέαζαν την ένδειξή του. Το τυφλό διάλυμα αποτελούνταν μόνο από το διαλύτη που είχε χρησιμοποιηθεί κάθε φορά (π.χ. απιονισμένο νερό, ακετόνη κλπ.). Το δείγμα τοποθετούνταν στην κυψελίδα από χαλαζία, όγκου 3mL και γινόταν λήψη του φάσματος απορρόφησης, μέσω Η/Υ, ανάλογα με το οριζόμενο εύρος τιμών μηκών κύματος.



Εικόνα 4.29: Το Φασματόμετρο UV-Vis CARY 1E της Varian.

4.7.2 Φασματοσκοπία φωτοφωταύγειας (Photoluminescence spectroscopy, PL)

Η φασματοσκοπία φωτοφωταύγειας (PL) είναι μια τεχνική ανάλυσης που βασίζεται στην εκπομπή φωτός, η οποία προέρχεται από τη φωτοδιέγερση, δηλαδή την αυθόρμητη εκπομπή φωτονίων. Πιο συγκεκριμένα, είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα φωτόνιο απορροφάται σε ένα υλικό, μεταφέροντας την ενέργειά του σε ένα ηλεκτρόνιο στη θεμελιώδη κατάσταση και διεγείροντάς το σε μια διεγερμένη κατάσταση. Όταν τα ηλεκτρόνια αυτά κατέβουν από τις διεγερμένες καταστάσεις στις καταστάσεις ισορροπίας τους, η ενέργεια μπορεί να απελευθερωθεί με τη μορφή φωτός (φθορισμός ή φωσφορισμός). Η φασματοσκοπία PL μπορεί να ανιχνεύσει τόσο το φθορισμό, όσο και το φωσφορισμό, ενώ χαρακτηρίζεται ως μη καταστρεπτική, γρήγορη και σχετικά απλή τεχνική. Η αρχή της φωτοφωταύγειας αποτυπώνεται από τον Jablonski, στο ομότιτλο διάγραμμά του (Εικόνα 3.4).^{200, 201}

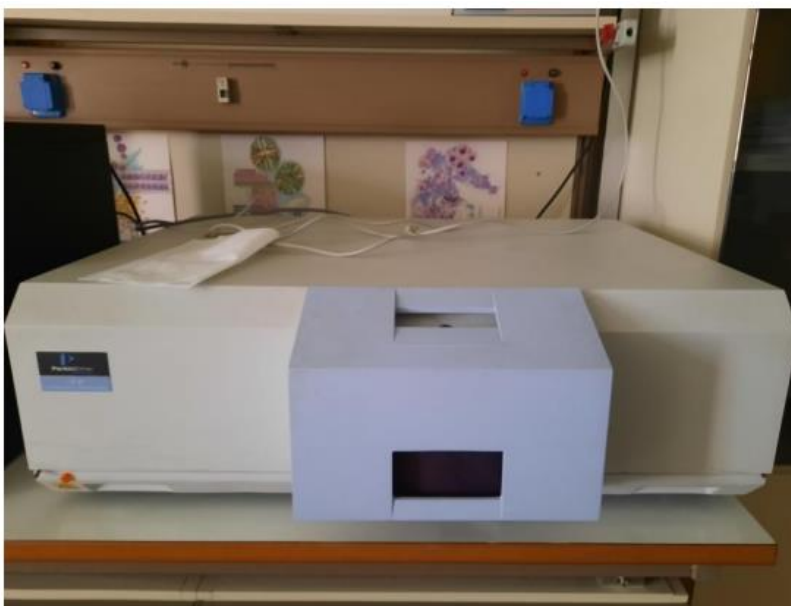
Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ αρκετές φορές συγχέεται το φάσμα απορρόφησης (UV-Vis), με το φάσμα φωτοφωταύγειας (PL), στην πραγματικότητα είναι δύο φάσματα που εστιάζουν σε αντίθετες κατευθύνσεις. Το μεν πρώτο φάσμα βασίζεται στις ηλεκτρονιακές μεταβάσεις από τη θεμελιώδη, στη διεγερμένη κατάσταση, ενώ το δεύτερο βασίζεται στις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις από τη διεγερμένη, στη θεμελιώδη κατάσταση. Επιπλέον, οι δύο προαναφερθείσες φασματομετρίες συνήθως χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά η μία με την άλλη, καθώς μέσω του φάσματος απορρόφησης, υπάρχει η δυνατότητα προσδιορισμού του μήκους κύματος που χρησιμοποιείται κατά τη φασματομετρία φωταύγειας.²⁰²

Ο σκοπός της φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας είναι η μελέτη των οπτικών και φωτοφυσικών ιδιοτήτων των εξεταζόμενων υλικών, ενώ είναι επίσης χρήσιμη για τη διερεύνηση της ηλεκτρονιακής δομής τους, καθώς δίνει τη μέγιστη ένταση φωτός που μπορούν να εκπέμψουν τα υλικά για ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος. Επίσης, με τη μέτρηση του φάσματος της φωταύγειας, είναι δυνατό να παρατηρηθούν ατέλειες και ακαθαρσίες του υλικού. Η συγκεκριμένη φασματομετρία χρησιμοποιεί μια δέσμη λέιζερ, που ακτινοβολεί το δείγμα, για να συλλάβει το φως που παράγεται από μια ουσία καθώς πέφτει από τη διεγερμένη κατάσταση, στη θεμελιώδη κατάσταση. Τέλος, οι ψηφιακές πληροφορίες που λαμβάνονται, ερμηνεύονται από τον υπολογιστή, ο οποίος μπορεί να εμφανίσει ένα φάσμα PL. Η προκύπτουσα φωταύγεια καταγράφεται ως διάγραμμα της εκπεμπόμενης έντασης φωτός σε σχέση με το μήκος κύματος.^{203, 204, 205}

Πειραματική διαδικασία φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL)

Οι μετρήσεις της φωτοφωταύγειας (PL), πραγματοποιήθηκαν στο φασματοφωτόμετρο φθορισμού LS 45 Luminescence Spectrometer της Perkin-Elme, στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Οπτικής και Εφαρμοσμένης Βιοφυσικής της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ. Η φασματοσκοπία PL έγινε σε όλα τα δείγματα (ZnPc, CQDs και υβριδικά υλικά CQDs_ZnPc), με σκοπό την εύρεση της μέγιστης έντασης φωτός που μπορούσαν να εκπέμψουν τα υλικά αυτά, για ένα δεδομένο μήκος κύματος διέγερσης ($\lambda_{excitation}$).

Αρχικά, 3mL από το τυφλό διάλυμα (blank) τοποθετούνταν σε κυψελίδα χαλαζία και γινόταν η λήψη του φάσματός του. Το διάλυμα αυτό περιείχε μόνο τον εκάστοτε διαλύτη, ο οποίος ήταν νερό ή ακετόνη, ανάλογα με το δείγμα (CQDs ή ZnPc και υβριδικά υλικά CQDs_ZnPc, αντίστοιχα). Η μέτρηση του τυφλού, πραγματοποιούταν με σκοπό το μηδενισμό του σήματος, λόγω φθορισμού του διαλύτη και του θορύβου του οργάνου. Το λαμβανόμενο σήμα φθορισμού, αφαιρούνταν κάθε φορά από το φάσμα του δείγματος προς μέτρηση. Όσον αφορά στο κομμάτι των μετρήσεων των δειγμάτων, τα διαλύματα των CQDs αραιώνονταν με απιονισμένο νερό, που ήταν και ο διαλύτης τους, ενώ τα διαλύματα της ZnPc και των υβριδικών υλικών αραιώνονταν με ακετόνη. Όταν συμπληρωνόταν ο όγκος των 3mL για κάθε δείγμα, τότε οδηγούνταν προς μέτρηση, αφού πρώτα είχε οριστεί το εύρος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που θα σαρωνόταν.



Εικόνα 4.30: Φασματοφωτόμετρο LS 45 Luminescence Spectrometer, της Perkin-Elmer.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι η επιλογή των τιμών του μήκους κύματος διέγερσης, βασίστηκε στις τιμές των μηκών κύματος μέγιστης απορρόφησης για κάθε περίπτωση δείγματος, αφού όπως προαναφέρθηκε, τα φάσματα απορρόφησης και φωτοφωταύγειας χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά. Επιπλέον, προκειμένου να μη γίνει επικάλυψη των σημάτων, η έναρξη του εύρους τιμών μήκους κύματος εκπομπής ($\lambda_{\text{emission}}$), ορίστηκε στα +20nm από το μήκος κύματος διέγερσης ($\lambda_{\text{excitation}}$).

Τα δείγματα των κβαντικών τελειών άνθρακα (CQDs) είχαν υποστεί αραίωση για τη μέτρησή τους στο φασματόμετρο, ούτως ώστε η ένταση του φθορισμού τους, να είναι συμβατή με τα όρια του οργάνου. Στις περιπτώσεις όπου παρατηρούνταν απώλεια πληροφορίας σε κάποια φάσματα, χρησιμοποιούνταν φίλτρο long pass στα 295nm, το οποίο επέτρεπε να περάσει ακτινοβολία από τα 295nm και πάνω και να ληφθεί πληροφορία, ακόμη και στα πολλαπλάσια του μήκους κύματος διέγερσης. Τέλος, τα δείγματα της ZnPc και των υβριδικών υλικών, επίσης αραιώθηκαν καταλλήλως, για να είναι η ένταση φθορισμού τους συμβατή με τα όρια του οργάνου, ενώ η συγκέντρωση φθαλοκυανίνης που επιλέχθηκε για τα δείγματα αυτά, ήταν $3 \cdot 10^{-7}$ M. Στις περιπτώσεις των συγκεκριμένων δειγμάτων, χρησιμοποιήθηκε όπου κρίθηκε απαραίτητο, φίλτρο long pass από τα 420nm και πάνω.

4.7.3 Φασματοσκοπία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FT-IR)

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) είναι μία γρήγορη, οικονομική, εύκολη και μη επεμβατική φασματοσκοπική τεχνική, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη μελέτη της μοριακής δομής των υλικών, χωρίς να υπάρχει κάποιος περιορισμός, όσον αφορά στη μοριακή τους μάζα. Ουσιαστικά, το FT-IR χρησιμοποιείται για τη λήψη ενός υπέρυθρου φάσματος απορρόφησης ή εκπομπής, ενός στερεού, υγρού ή αερίου, το οποίο αντικατοπτρίζει τη συνολική σύνθεση του δείγματος. Το φάσμα αυτό αφορά στην απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας από ένα δείγμα, συναρτηθεί της συχνότητας, ενώ ο μετασχηματισμός Fourier μετατρέπει τα αποτελέσματα του ανιχνευτή, σε ένα ερμηνεύσιμο φάσμα. Επίσης, το FT-IR μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για ποιοτική, όσο και για ποσοτική ανάλυση.^{206, 207, 208, 209}

Στο κομμάτι της υπέρυθρης ακτινοβολίας, δηλαδή την περιοχή της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας μεταξύ του ορατού και των μικροκυμάτων, αυτή διακρίνεται σε: άπω υπέρυθρη (Far-Infrared) στα $400-4 \text{ cm}^{-1}$, μέση υπέρυθρη (Mid-Infrared) στα $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ και εγγύς υπέρυθρη (Near-Infrared) στα $14000-$

4000 cm^{-1} . Στη φασματοσκοπία FT-IR εξετάζεται κυρίως η περιοχή 4000-400 cm^{-1} . Η περιοχή μεταξύ 3600 και 1250 cm^{-1} , αφορά στην περιοχή συχνοτήτων των χαρακτηριστικών ομάδων, ενώ η περιοχή μεταξύ 1200 και 600 cm^{-1} , αφορά στην περιοχή αποτυπωμάτων και είναι καθοριστική για την ταυτοποίηση της εκάστοτε ένωσης.²¹⁰

Γενικά, η υπέρυθρη ακτινοβολία επηρεάζει τη δόνηση και την περιστροφή των μορίων, σε συγκεκριμένα μήκη κύματος, ενώ η ενέργεια του υπέρυθρου φωτός διευκολύνει τις μεταβάσεις των χημικών ενώσεων, μεταξύ δονητικών ενεργειακών καταστάσεων. Έτσι λοιπόν, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ενέργειες αυτών των δονητικών μεταπτώσεων, είναι χαρακτηριστικές για κάθε χημικό δεσμό, η φασματοσκοπία FT-IR μπορεί να εφαρμοστεί για να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με τις λειτουργικές ομάδες και τη χημική δομή μιας ένωσης. Πιο συγκεκριμένα, όταν ένα δείγμα εκτεθεί σε υπέρυθρη ακτινοβολία, ένα μέρος της ακτινοβολίας αυτής θα απορροφηθεί από το δείγμα, ενώ ένα άλλο μέρος θα διέλθει μέσα από αυτό (transmission). Η ακτινοβολία η οποία διέρχεται από το δείγμα, καταγράφεται και επειδή διαφορετικά μόρια, με τις διαφορετικές δομές τους, παράγουν διαφορετικά φάσματα, αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση και τη διάκριση μεταξύ των μορίων. Μάλιστα, αρκετές φορές το σήμα που προκύπτει στον ανιχνευτή, χαρακτηρίζεται ως μοριακό «δακτυλικό αποτύπωμα» του δείγματος.^{207, 211, 209}

Πειραματική διαδικασία φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR)

Οι μετρήσεις της φασματομετρίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier FT-IR, πραγματοποιήθηκαν στο φασματόμετρο FT-IR JASCO 4200, στο εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του ΕΜΠ. Η φασματοσκοπία FT-IR έγινε σε όλα τα δείγματα (υβριδικά και μη), με σκοπό τον εντοπισμό των χαρακτηριστικών ομάδων στο μόριο της εκάστοτε ένωσης.

Για τη διεξαγωγή των απαιτούμενων μετρήσεων, παρασκευάστηκαν παστίλιες βρωμιούχου καλίου (KBr) σε ειδική πρέσα στα 10000 psi. Ο λόγος χρήσης KBr έγκειται στο γεγονός ότι δεν απορροφά στους κυματαριθμούς από 400 έως 4000 cm^{-1} , που είναι η περιοχή η οποία εξετάζεται, συνεπώς δε θα επηρεάζε τα αποτελέσματα. Εν συνεχεία, προστίθεντο στις παστίλιες μερικές σταγόνες από το κάθε δείγμα, που ήταν σε μορφή διαλύματος και τοποθετούνταν στο πυριατήριο, για ξήρανση στους 60°C, για 24 ώρες. Τέλος, πραγματοποιούνταν ο χαρακτηρισμός FT-IR, στο προαναφερθέν φασματόμετρο.



Εικόνα 4.31: Πρέσα σχηματισμού δισκίων KBr.



Εικόνα 4.32: Το φασματοφωτόμετρο FT-IR JASCO 4200.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για τις νοθευμένες CQDs

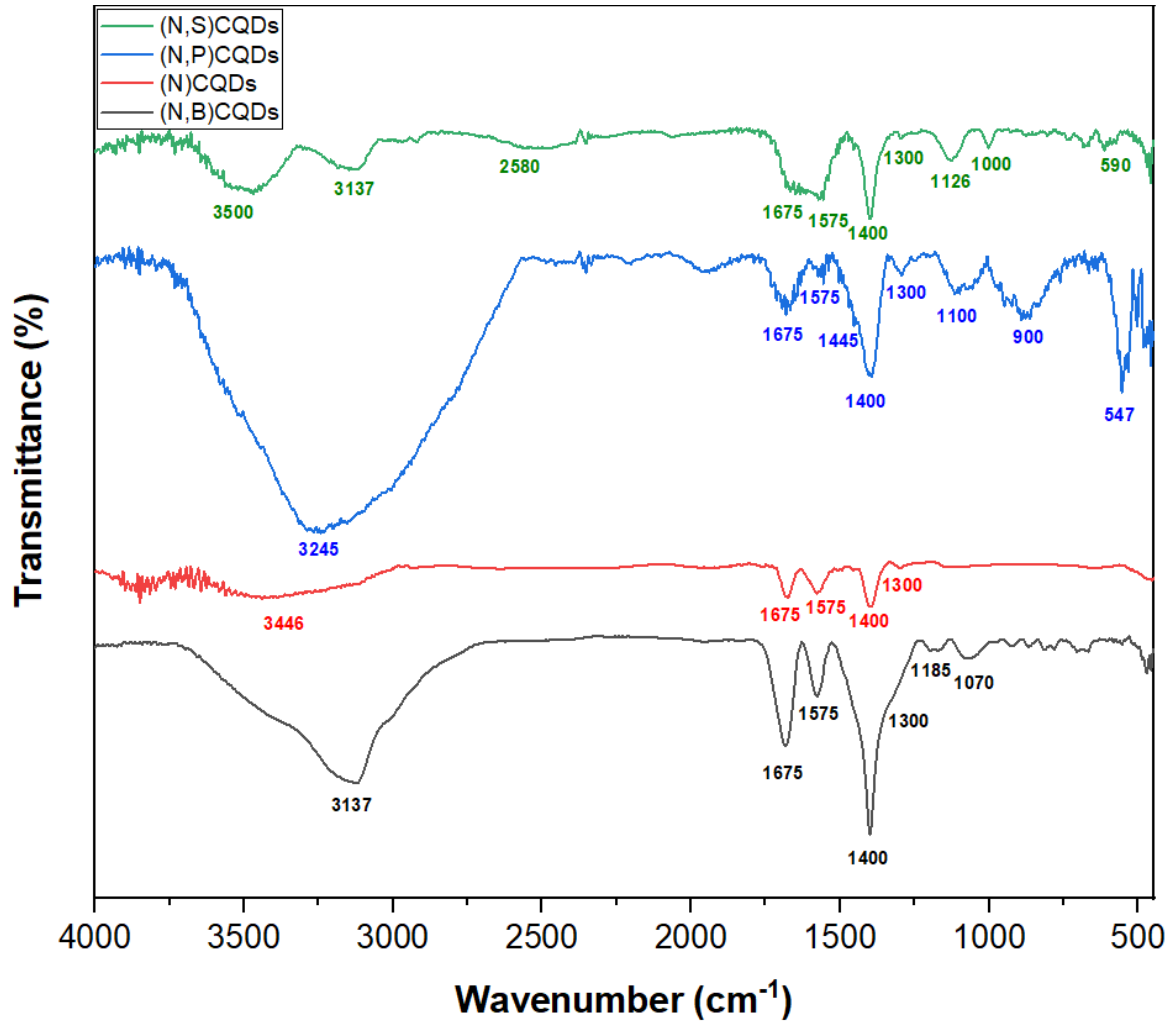
Στο παρακάτω διάγραμμα απεικονίζονται τα φάσματα υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier για τις (N)CQDs, (N,B)CQDs, (N,P)CQDs και (N,S)CQDs, που συντέθηκαν υδροθερμικά. Στο φάσμα των (N)CQDs παρουσιάζεται μία μικρή κορυφή στα 3446 cm^{-1} , η οποία πιθανώς να οφείλεται σε δονήσεις έκτασης των δεσμών N-H και O-H σε αρωματικές αμίνες, πρωτοταγείς αμίνες, αμίδια και καρβοξυλικά οξέα, αντίστοιχα. Στα φάσματα των (N,B)CQDs και (N,P)CQDs, οι ευρείες ζώνες με κορυφές στα 3137 cm^{-1} και 3245 cm^{-1} , αντίστοιχα, αποδίδονται επίσης στη δόνηση έκτασης του δεσμού N-H και O-H των καρβοξυλομάδων. Οι κορυφές του φάσματος (N,S)CQDs, στα 3500 και 3137 cm^{-1} , εμπίπτουν και αυτές στην κατηγορία κορυφών που οφείλονται στις δονήσεις έκτασης των δεσμών N-H και O-H.^{212, 213, 214, 67}

Στη συνέχεια, η κοινή κορυφή και των τεσσάρων φασμάτων στα 1675 cm^{-1} , σχετίζεται με δονήσεις έκτασης των δεσμών C=O και C=N σε πρωτοταγή και/ή τριτοταγή αμίδια, ενώ η επίσης κοινή κορυφή των 1575 cm^{-1} , οφείλεται πιθανότατα στη δόνηση έκτασης του δεσμού C=C. Στα 1400 cm^{-1} εμφανίζεται επίσης κοινή κορυφή, η οποία οφείλεται πιθανότατα στις δονήσεις κάμψης των δεσμών O-H. Η κορυφή των 1300 cm^{-1} , που εμφανίζεται στο φάσμα των (N)CQDs, (N,P)CQDs, (N,S)CQDs και ο αντίστοιχος ώμος απορρόφησης που εμφανίζεται στο φάσμα των (N,B)CQDs, θα μπορούσε να αποδοθεί στο δεσμό C-N των αμιδίων.^{63, 213, 46, 67, 215}

Επιπροσθέτως παρατηρούνται δύο μη κοινές, με τα υπόλοιπα φάσματα, κορυφές στο φάσμα των (N,B)CQDs στα 1185 cm^{-1} και 1070 cm^{-1} , οι οποίες είναι αποτέλεσμα των δονήσεων έκτασης των δεσμών B-C και B-O-C, αντίστοιχα. Όσον αφορά στο φάσμα των (N,P)CQDs, ο μικρός ώμος απορρόφησης που παρουσιάζεται στα 1445 cm^{-1} , οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P=O. Στα 1100 cm^{-1} , η κορυφή θα μπορούσε να αποδοθεί στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών P-O και P-N, ενώ στα 900 cm^{-1} , η κορυφή οφείλεται στις δονήσεις εκτάσεως του δεσμού P-C. Τέλος, η κορυφή των 547 cm^{-1} , οφείλεται σε δεσμούς σχετικούς με το φώσφορο, όπως PO^{-3} και P-OH.^{63, 67, 216, 68}

Όσον αφορά στο φάσμα των (N,S)CQDs, η μικρή κορυφή στα 2580 cm^{-1} , οφείλεται στη δόνηση έκτασης του δεσμού S-H, ενώ η κορυφή στα 1126 cm^{-1} , οφείλεται στη δόνηση του δεσμού C-O-C. Τέλος, οι κορυφές στα 1000 και 590 cm^{-1} , οφείλονται στους δεσμούς S=O και S-C, αντίστοιχα.^{217, 218, 219}

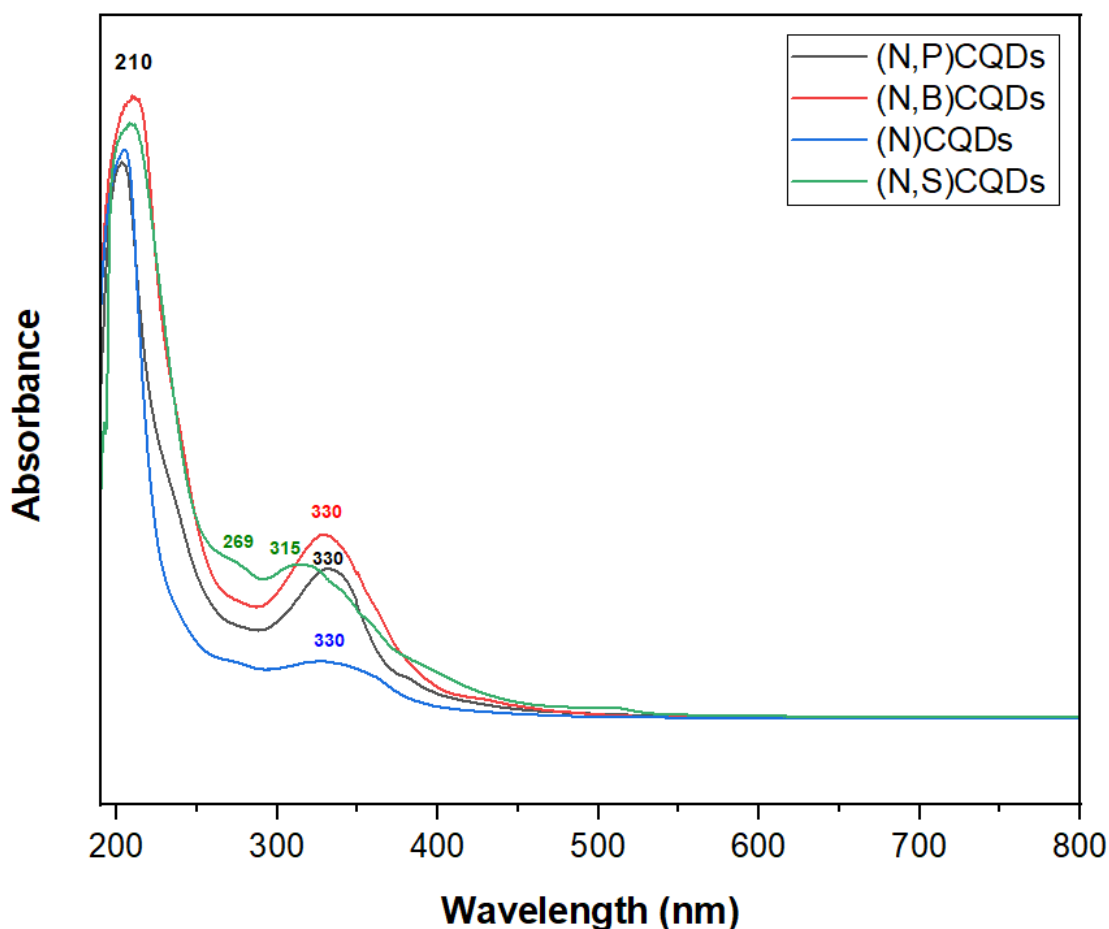
Γενικά, τα φάσματα που αναλύθηκαν παρουσίασαν αρκετές ομοιότητες ως προς τη μορφή, εμφανίζοντας, ωστόσο, κάποιες διαφορετικές κορυφές μεταξύ τους, οι οποίες επιβεβαίωσαν την αποτελεσματική νόθευση με διαφορετικά ετεροάτομα, στις κβαντικές τελείες άνθρακα.



Διάγραμμα 5.1: Φάσμα FT-IR για τις νοθευμένες CQDs.

5.2 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-vis) για τις CQDs

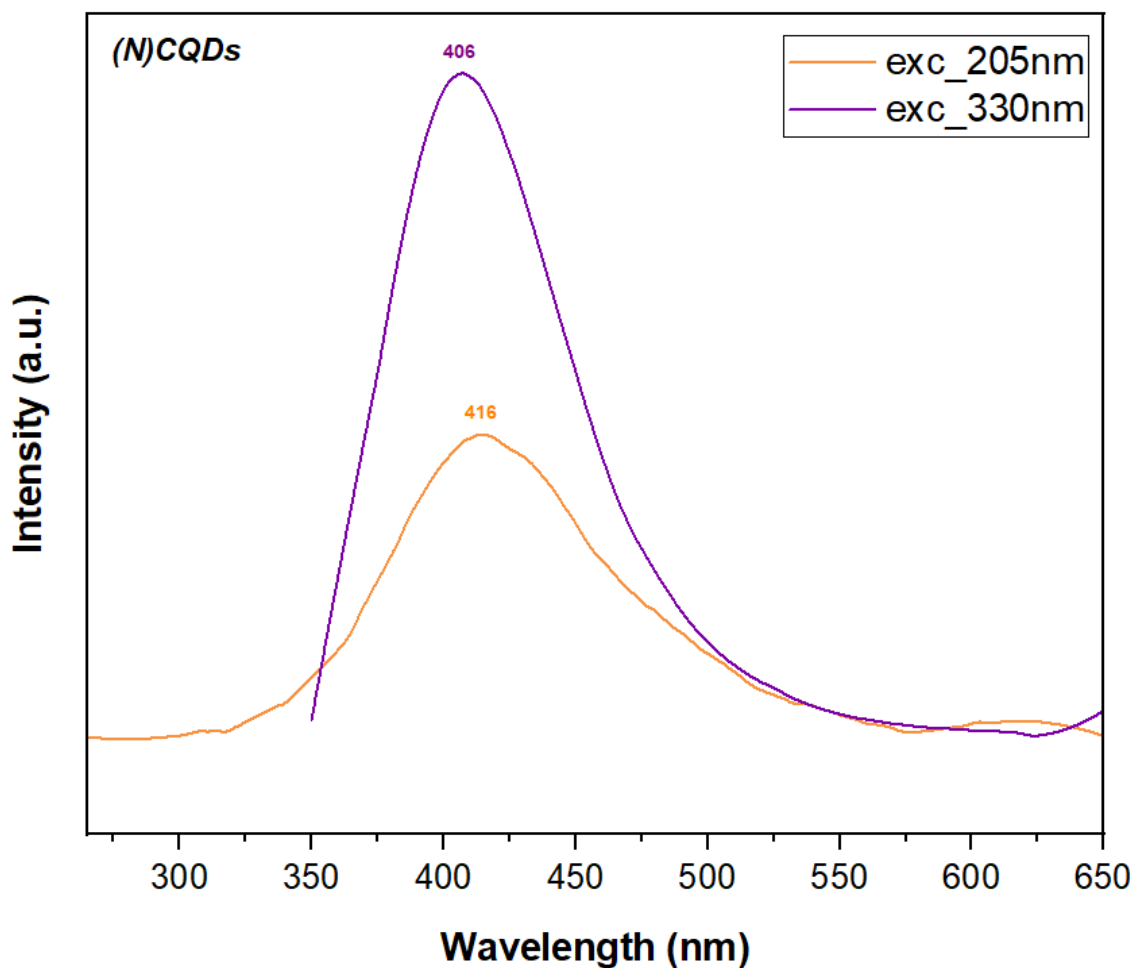
Παρακάτω απεικονίζονται συγκριτικά, τα φάσματα απορρόφησης των (N)CQDs, (N,B)CQDs, (N,P)CQDs και (N,S)CQDs, που συντέθηκαν μέσω υδροθερμικής κατεργασίας. Οι κοινές κορυφές που εμφανίστηκαν περίπου στα 210nm και τα 330nm, οι οποίες είναι τυπικές κορυφές των κβαντικών τελειών άνθρακα, θα μπορούσαν να αποδοθούν στην ηλεκτρονική μετάπτωση $\pi-\pi^*$ του δεσμού C = C και στις ηλεκτρονικές μεταπτώσεις $n-\pi^*$ των δεσμών C=O και C=N, αντίστοιχα. Όσον αφορά στο φάσμα των (N,S)CQDs, το οποίο διαφέρει σε σχέση με τα υπόλοιπα, ο μικρός ώμος απορρόφησης που εμφανίζεται στα 269nm, θα μπορούσε να αποδοθεί και αυτός στην ηλεκτρονική μετάπτωση $\pi-\pi^*$ του δεσμού C = C, ενώ η κορυφή στα 315nm, πιθανόν οφείλεται στις ηλεκτρονικές μεταπτώσεις $n-\pi^*$ των δεσμών C=N, C-N, C=S και C=O. Συνοψίζοντας, παρατηρείται ότι τα φάσματα των διαφορετικά νοθευμένων κβαντικών τελειών άνθρακα, δε διαφέρουν κατά πολύ ως προς τις κορυφές τους, με εξαίρεση το φάσμα των (N,S)CQDs.^{214, 216, 218, 220}



Διάγραμμα 5.2: Φάσμα απορρόφησης UV-vis για τις νοθευμένες CQDs.

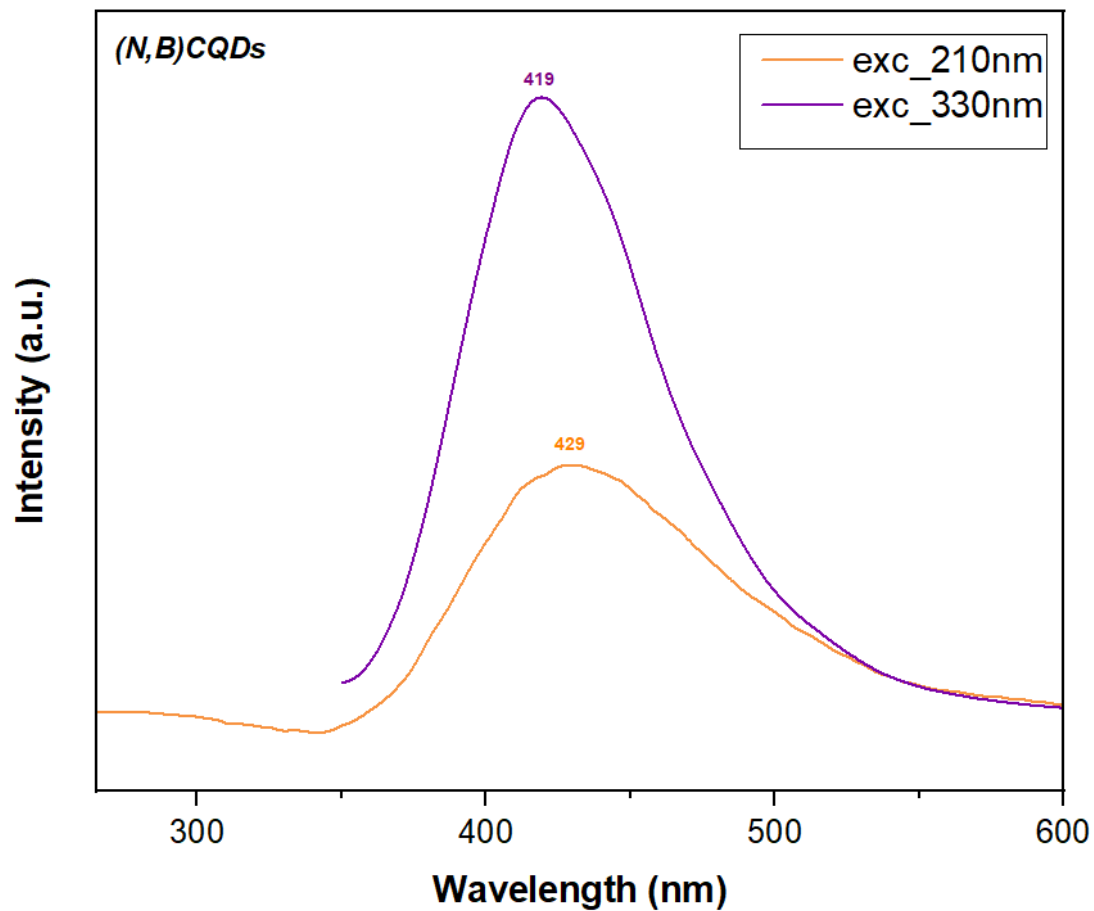
5.3 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL) για τις CQDs

Στα παρακάτω Διαγράμματα απεικονίζονται τα φάσματα φωτοφωταύγειας για τις (N)CQDs, (N,B)CQDs, (N,P)CQDs και (N,S)CQDs, που συντέθηκαν με υδροθερμική κατεργασία, αντίστοιχα. Στο πρώτο Διάγραμμα των (N)CQDs, κατά τη διέγερση στα 205 nm παρατηρείται κορυφή φθορισμού στα 416 nm, ενώ με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης στα 330 nm, παρατηρείται μετατόπιση της κορυφής φθορισμού κατά 10 nm, η οποία φτάνει στα 406 nm.



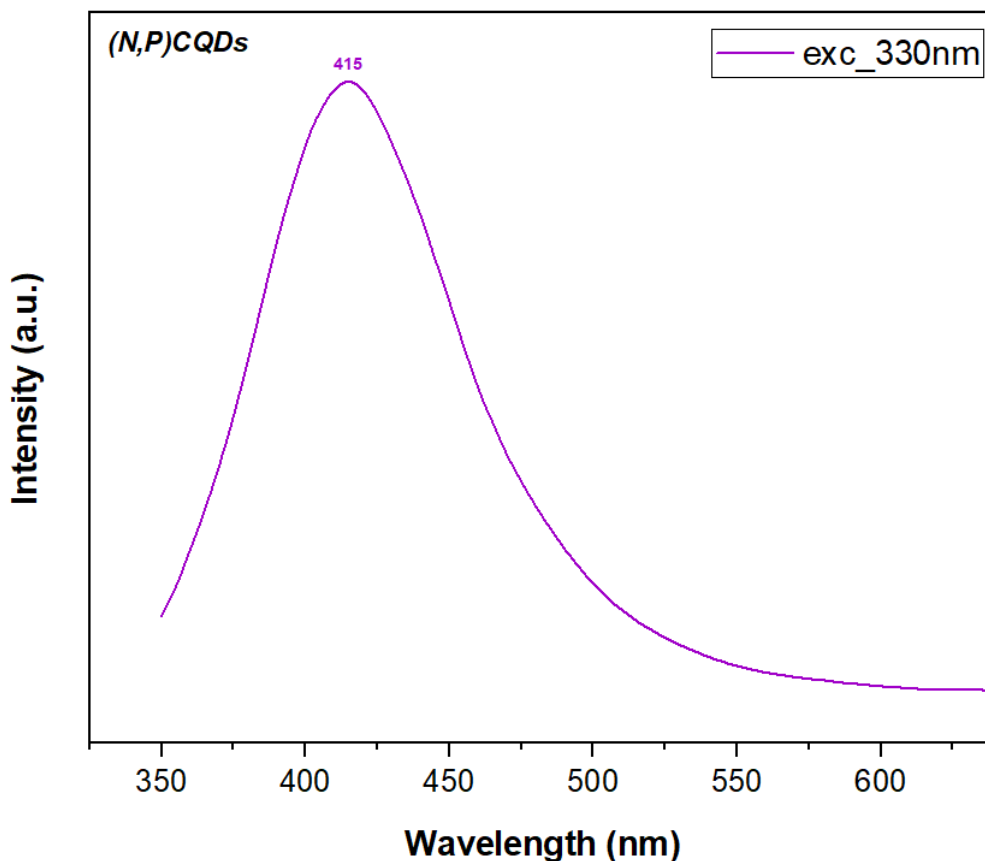
Διάγραμμα 5.3: Φάσμα PL για τις (N)CQDs.

Στο δεύτερο Διάγραμμα που αφορά τις (N,B)CQDs, παρατηρείται ότι κατά τη διέγερση στα 210 nm εμφανίζεται κορυφή φθορισμού στα 429 nm, ενώ με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης στα 330 nm, παρατηρείται όπως και πριν, μετατόπιση της κορυφής φθορισμού κατά 10 nm, η οποία φτάνει στα 419 nm.



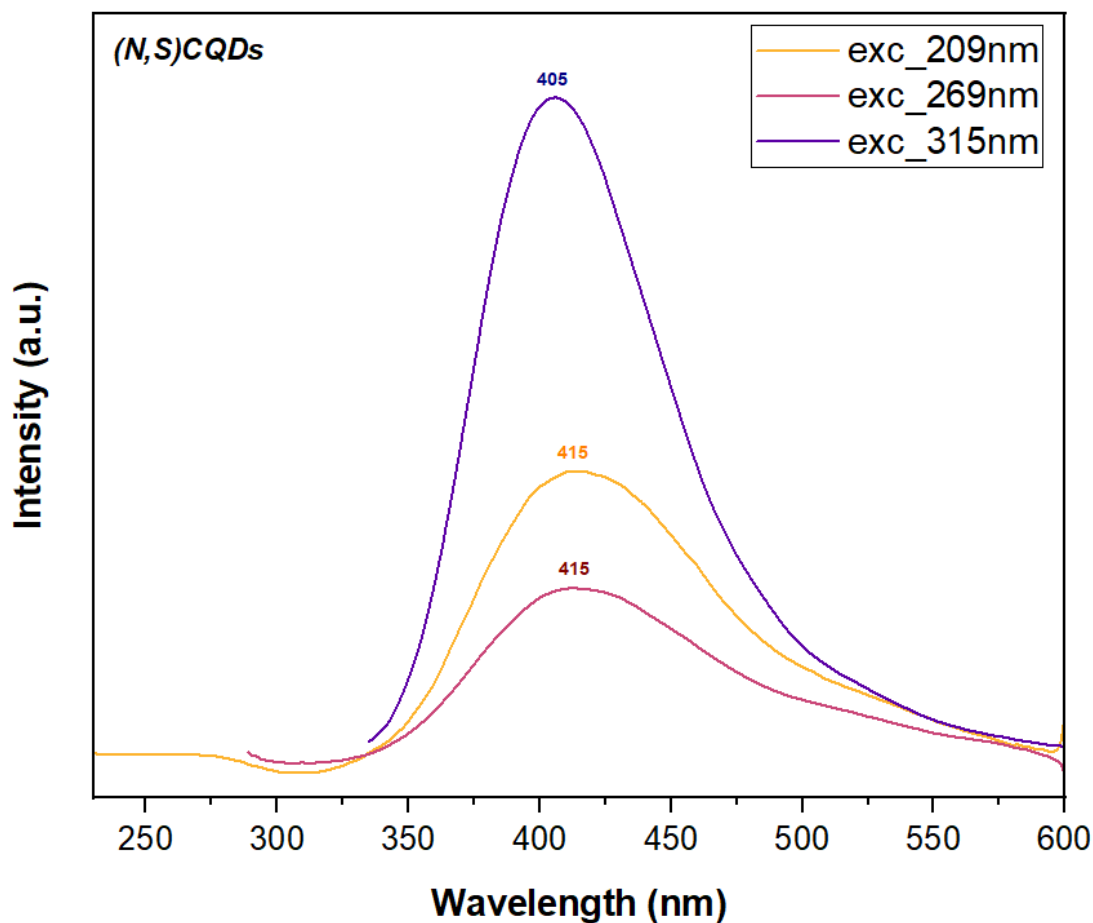
Διάγραμμα 5.4: Φάσμα PL για τις (N,B)CQDs.

Στο τρίτο Διάγραμμα που αφορά τις (N,P)CQDs, παρατηρείται ότι κατά τη διέγερση στα 330 nm, η κορυφή φθορισμού βρίσκεται στα 415 nm.



Διάγραμμα 5.5: Φάσμα PL για τις (N,P)CQDs.

Στο τέταρτο Διάγραμμα που αφορά τις (N,S)CQDs, παρατηρείται ότι κατά τη διέγερση στα 209 nm εμφανίζεται κορυφή φθορισμού στα 415 nm, ενώ με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης στα 315 nm, παρατηρείται όπως και πριν, μετατόπιση της κορυφής φθορισμού κατά 10 nm, η οποία φτάνει στα 405 nm. Τέλος, κατά τη διέγερση στα 269nm, παρατηρήθηκε κορυφή φθορισμού, επίσης, στα 415 nm.



Διάγραμμα 5.6: Φάσμα PL για τις (N,S)CQDs.

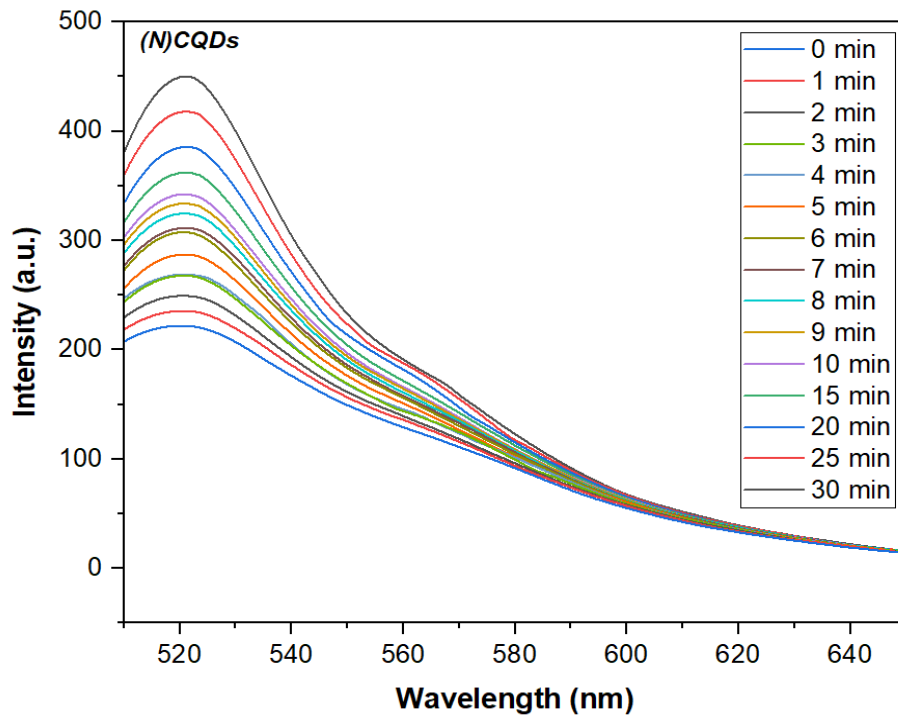
Συνοψίζοντας, παρατηρήθηκε ερυθρά μετατόπιση (red shift) στα μήκη κύματος εκπομπής του φάσματος των (N,B)CQDs και (N,P)CQDs, σε σχέση με τα αντίστοιχα μήκη κύματος εκπομπής στο φάσμα των (N)CQDs, για περίπου ίδια μήκη κύματος διέγερσης. Επίσης στα δύο πρώτα φάσματα, παρατηρήθηκε ότι με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης, μειωνόταν το μήκος κύματος μέγιστης εκπομπής. Ωστόσο, στο φάσμα των (N,S)CQDs, παρά την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης, από 209nm σε 269nm, παρατηρήθηκε ότι το μήκος κύματος εκπομπής, παρέμεινε στην ίδια τιμή, δηλαδή στα 415nm, έχοντας όμως στη δεύτερη περίπτωση χαμηλότερη ένταση εκπομπής. Επίσης, με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης παρατηρήθηκε αύξηση της έντασης φθορισμού, με μέγιστη ένταση στα 330 nm, στα φάσματα των (N)CQDs και (N,B)CQDs, ανεξαρτήτως νόθευσης. Τέλος, το φάσμα των (N)CQDs παρουσίασε παρόμοια μήκη κύματος εκπομπής, για παρόμοια μήκη κύματος διέγερσης, με αυτό των (N,S)CQDs. Ομοίως συνέβη και για το ζευγάρι των (N,B)CQDs με τις (N,P)CQDs.

Η ύπαρξη μίας μόνο κορυφής για τη διέγερση σε κάθε ένα από τα προαναφερθέντα μήκη κύματος (205nm, 209nm, 210nm, 269nm, 315nm και 330nm), δίνει μία ένδειξη για την ύπαρξη ενός μόνο ενεργού οπτικού κέντρου σε κάθε υλικό. Με βάση τόσο τα φάσματα απορρόφησης UV-vis της προηγούμενης υπό-ενότητας, όσο και με βάση τα φάσματα φωτοφωταύγειας (PL), συμπεραίνεται ότι οι κορυφές εκπομπής στα 406 nm, 415nm και 419 nm, για $\lambda_{exc.}=330nm$ και η κορυφή στα 405nm για $\lambda_{exc.}=315nm$, θα μπορούσαν να αποδοθούν στις ομάδες καρβονυλίου. Οι κορυφές εκπομπής στα 415nm, 416 nm και 429 nm που αντιστοιχούν σε $\lambda_{exc.}=209 nm$, $\lambda_{exc.}=205 nm$ και $\lambda_{exc.}=210 nm$, αντίστοιχα, σχετίζονται πιθανότατα με τους δεσμούς C=C και C=N. Τέλος, παρατηρήθηκε μικρή εξάρτηση μεταξύ μήκους κύματος διέγερσης και μήκους κύματος εκπομπής, υποδηλώνοντας τη σχετικά ομοιόμορφη κατανομή των επιφανειακών ομάδων στις CQDs.²²¹

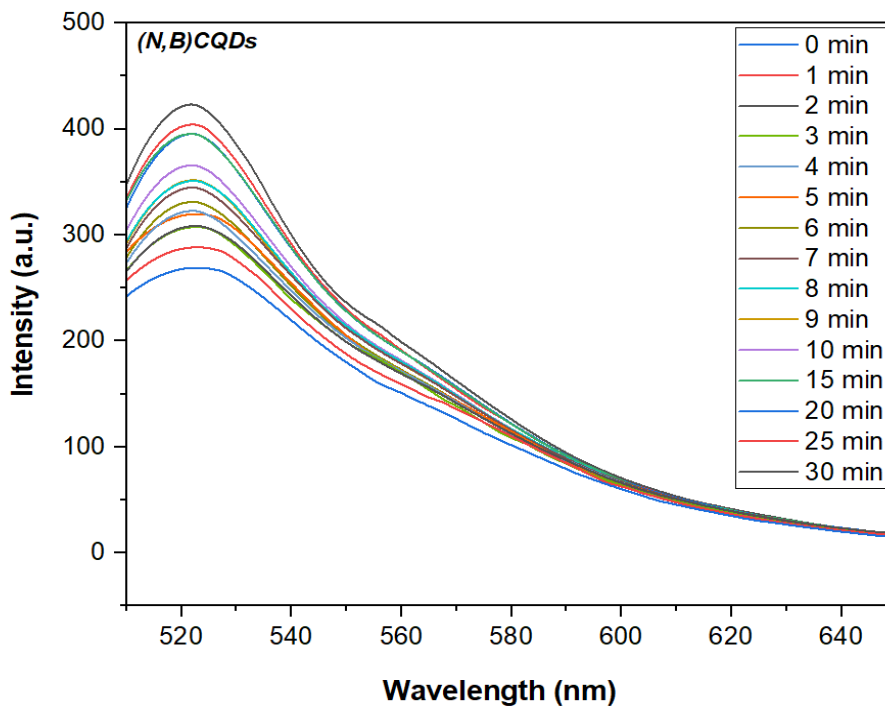
5.4 Παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) για τις CQDs

Η μελέτη της ικανότητας παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) πραγματοποιήθηκε φασματοσκοπικά, με τη βοήθεια ενός ανιχνευτή φθορισμού, της φλουορεσκεΐνης. Στα ακόλουθα Διαγράμματα απεικονίζονται τα φάσματα φθορισμού για τα διαλύματα φλουορεσκεΐνης CM-H₂DCFDA με τις (N)CQDs, (N,B)CQDs, (N,P)CQDs και (N,S)CQDs, έπειτα από ακτινοβολία με laser στα 660 nm, αντίστοιχα. Η φλουορεσκεΐνη, όπως φαίνεται και στα παρακάτω Διαγράμματα, παρουσιάζει χαρακτηριστική κορυφή εκπομπής στα 520 nm, μετά από διέγερση στα 490 nm ($\lambda_{exc.}=490 nm$ και $\lambda_{em.}=520 nm$). Το βασικό συμπέρασμα που προκύπτει και από τα τέσσερα φάσματα είναι ότι, παρατηρείται αύξηση της έντασης φθορισμού, με την αύξηση του χρόνου ακτινοβολίας. Ουσιαστικά αυτό σημαίνει ότι με την πάροδο του χρόνου παράγονται ολοένα και περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες ανιχνεύονται από τη φλουορεσκεΐνη και κατ' επέκταση παρουσιάζουν όλο και πιο έντονο φθορισμό. Το γεγονός αυτό αποτελεί μία πρώτη ένδειξη για τη δυνατότητα εφαρμογής των κβαντικών τελειών άνθρακα στη φωτοδυναμική θεραπεία.

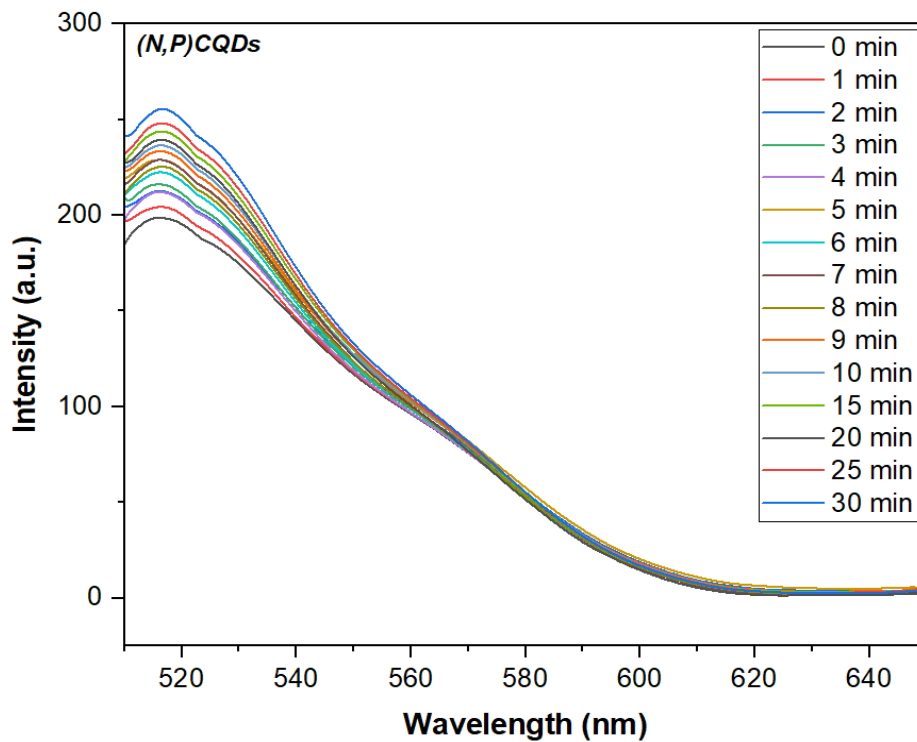
Επιπλέον, παρατηρείται ότι στο φάσμα των (N)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη, το εύρος της έντασης φθορισμού κυμαίνεται από 222 a.u. έως 450 a.u. Στο αντίστοιχο φάσμα των (N,B)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη, το εύρος φθορισμού είναι μικρότερο και κυμαίνεται από 260 a.u. έως 422 a.u., ενώ στο φάσμα των (N,P)CQDs το εύρος φθορισμού είναι από 198 a.u. έως 255 a.u. Τέλος, στο φάσμα των (N,S)CQDs το εύρος φθορισμού κυμαίνεται από 255 a.u. έως 380 a.u.



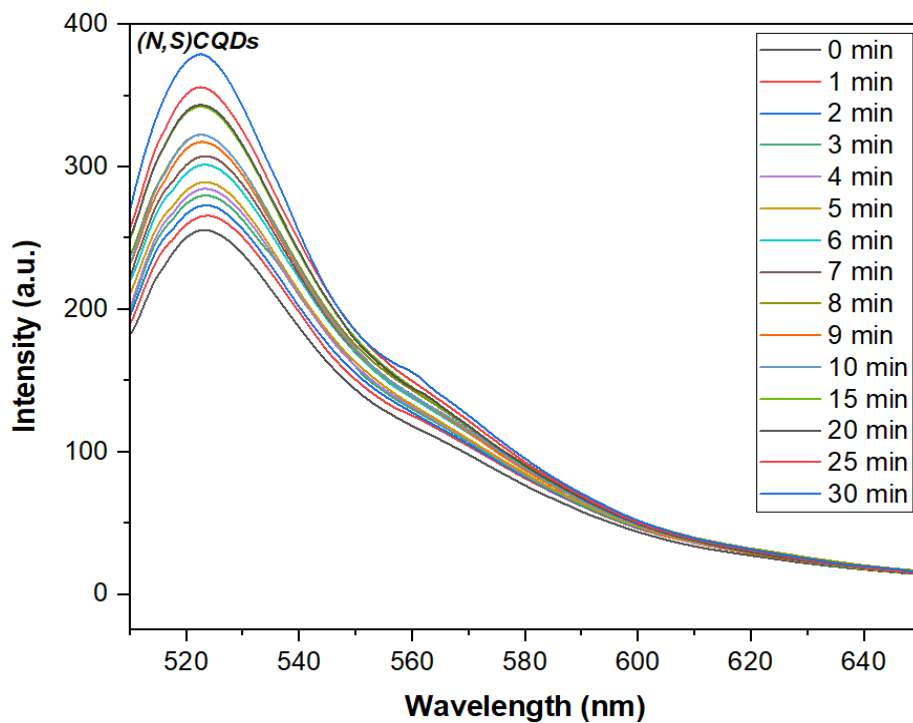
Διάγραμμα 5.7: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.



Διάγραμμα 5.8: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N,B)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.

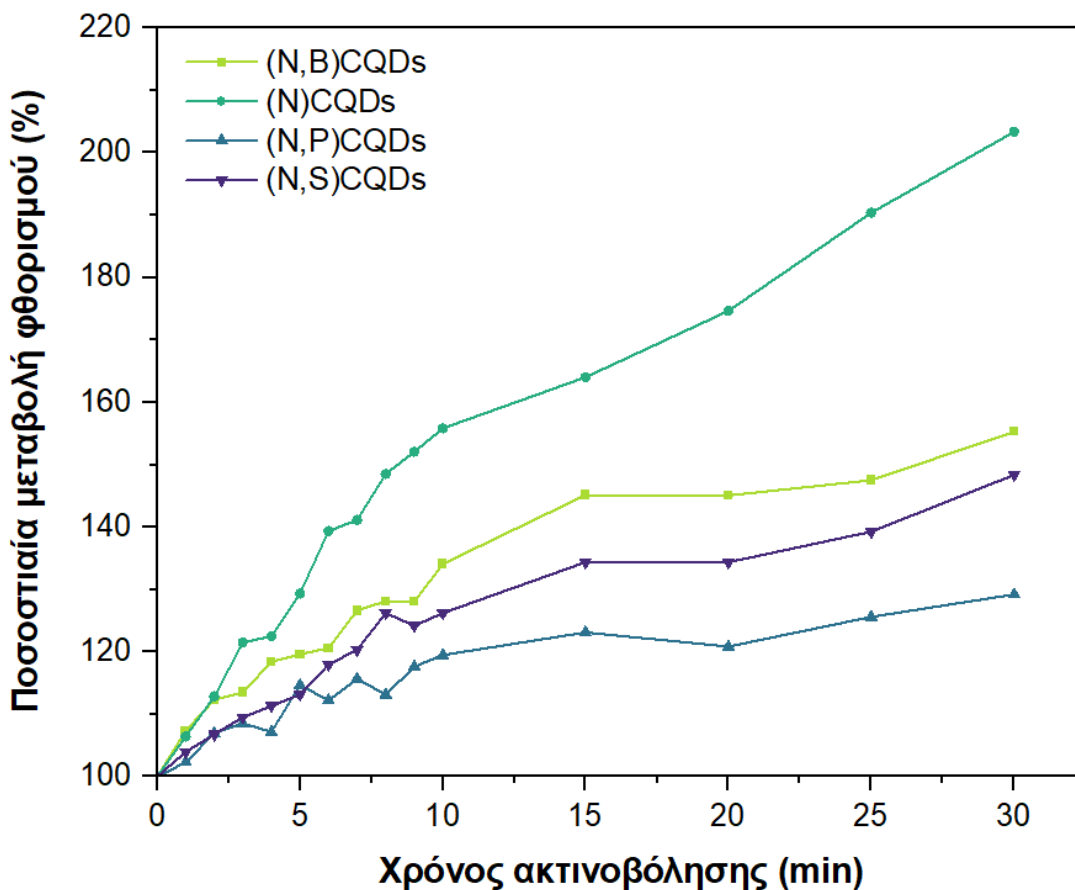


Διάγραμμα 5.9: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N,P)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.



Διάγραμμα 5.10: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα των (N,S)CQDs με τη φλουορεσκεΐνη.

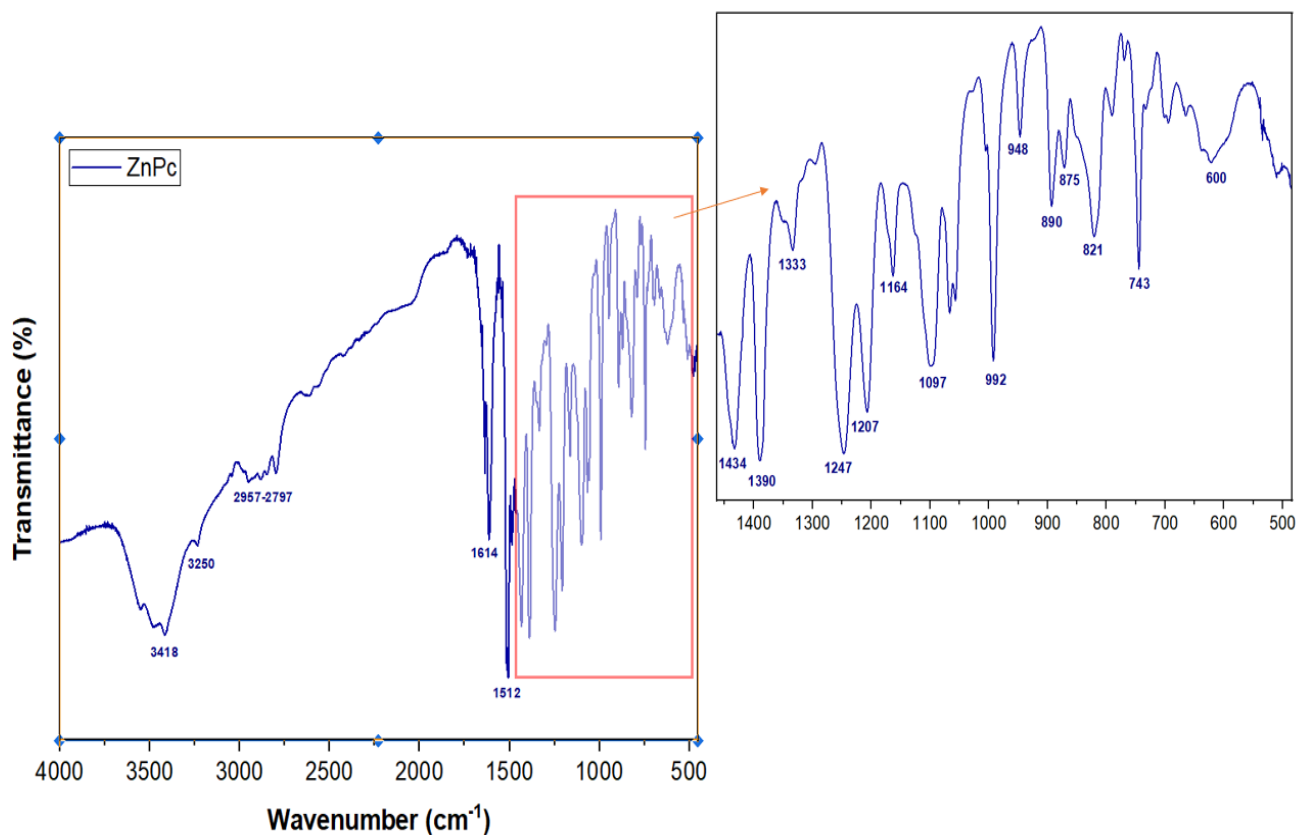
Στη συνέχεια απεικονίζεται το Διάγραμμα της ποσοστιαίας μεταβολής του φθορισμού συναρτήσει του χρόνου ακτινοβολήσης, για τις (N)CQDs, (N,B)CQDs, (N,P)CQDs και (N,S)CQDs. Καθ' όλη τη διάρκεια ακτινοβολήσης, είναι εμφανής η αύξηση της έντασης φθορισμού και στα τέσσερα υλικά. Παρατηρείται μάλιστα ότι οι (N)CQDs έχουν μεγαλύτερη ποσοστιαία μεταβολή του φθορισμού και συνεπώς και μεγαλύτερο ρυθμό παραγωγής ελευθέρων ριζών από ό,τι οι υπόλοιπες CQDs. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω διαγράμματα της φωτοφωταύγειας (PL), συμπεραίνεται ότι οι (N)CQDs θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιο αποτελεσματικούς φωτοευαισθητοποιητές στη φωτοδυναμική θεραπεία, λόγω του πιο έντονου φθορισμού και παραγωγής ROS. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσθήκη επιπρόσθετων, του αζώτου, ετεροατόμων στις CQDs οδηγεί σε πιο μειωμένη παραγωγή ελευθέρων ριζών. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρξε φωτοκαταστροφή σε κανένα από τα δείγματα, γεγονός που θα ήταν ορατό με τη μείωση της έντασης του φθορισμού με την πάροδο του χρόνου ακτινοβολήσης.



Διάγραμμα 5.11: Ποσοστιαία μεταβολή του φθορισμού συναρτήσει του χρόνου ακτινοβολήσης για τις νοθευμένες CQDs.

5.5 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc)

Στο Διάγραμμα 5.12 απεικονίζεται το φάσμα FT-IR για τη συμμετρική φθαλοκυανίνη ZnPc. Αρχικά, η κορυφή στα 3418 cm^{-1} , οφείλεται στις δονήσεις του δεσμού O-H, λόγω της προσροφημένης υγρασίας, ενώ η κορυφή στα 3250 cm^{-1} , θα μπορούσε να αποδοθεί στις δονήσεις έκτασης και κάμψης του δεσμού N-H. Επιπλέον, οι συνεχείς κορυφές μεταξύ 2957 cm^{-1} και 2797 cm^{-1} , σχετίζονται με τις δονήσεις έκτασης των δεσμών C-H, στο δακτύλιο της ZnPc. Οι κορυφές κοντά στα 1614 cm^{-1} , θα μπορούσαν να αποδοθούν στις συμμετρικές και ασύμμετρες δονήσεις έκτασης του δεσμού C-C του πυρρολίου, ενώ οι κορυφές κοντά στα 1512 cm^{-1} , αποδίδονται στις δονήσεις κάμψης των δεσμών C-H. Ακόμα, η κορυφή στα 1434 cm^{-1} , οφείλεται σε δονήσεις έκτασης των δεσμών C-C σε βενζολικούς δακτυλίους. Στα 1390 cm^{-1} και 1333 cm^{-1} , εμφανίζονται δύο κορυφές οι οποίες σχετίζονται με τις συμμετρικές δονήσεις έκτασης των δεσμών $\text{C}\equiv\text{N}$ της άζα ομάδας. Επιπροσθέτως, σημειώνονται κορυφές στα 1247 cm^{-1} και 1207 cm^{-1} , οι οποίες αποδίδονται στις δονήσεις έκτασης των δεσμών C-N σε δακτυλίους πυρόλης. Ακόμα, η κορυφή στα 1164 cm^{-1} , οφείλεται στις δονήσεις έκτασης του φθαλοκυανικού δακτυλίου, ενώ η κορυφή γύρω στα 1097 cm^{-1} , αφορά στις δονήσεις κάμψης των δεσμών C-H του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης, που έχουν υποστεί παραμόρφωση από το μέταλλο που έχει προστεθεί στο δακτύλιό της, δηλαδή τον ψευδάργυρο. Οι κορυφές που σημειώνονται στα 992 cm^{-1} και 948 cm^{-1} , θα μπορούσαν να αποδοθούν στις σκελετικές δονήσεις έκτασης των δεσμών του μορίου της φθαλοκυανίνης. Εν συνεχεία, οι κορυφές στα 890 cm^{-1} και 875 cm^{-1} , οφείλονται στις δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H. Οι συμμετρικές δονήσεις των πυρρολικών δακτυλίων αποτυπώνονται στην κορυφή των 821 cm^{-1} , ενώ οι δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H, αποτυπώνονται στην κορυφή των 743 cm^{-1} . Τέλος, οι κορυφές κοντά στα 600 cm^{-1} , οφείλονται σε δονήσεις κάμψης των δεσμών που βρίσκονται εντός του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης.^{222, 223, 224, 225}



Διάγραμμα 5.12: Φάσμα FT-IR για τη ZnPc.

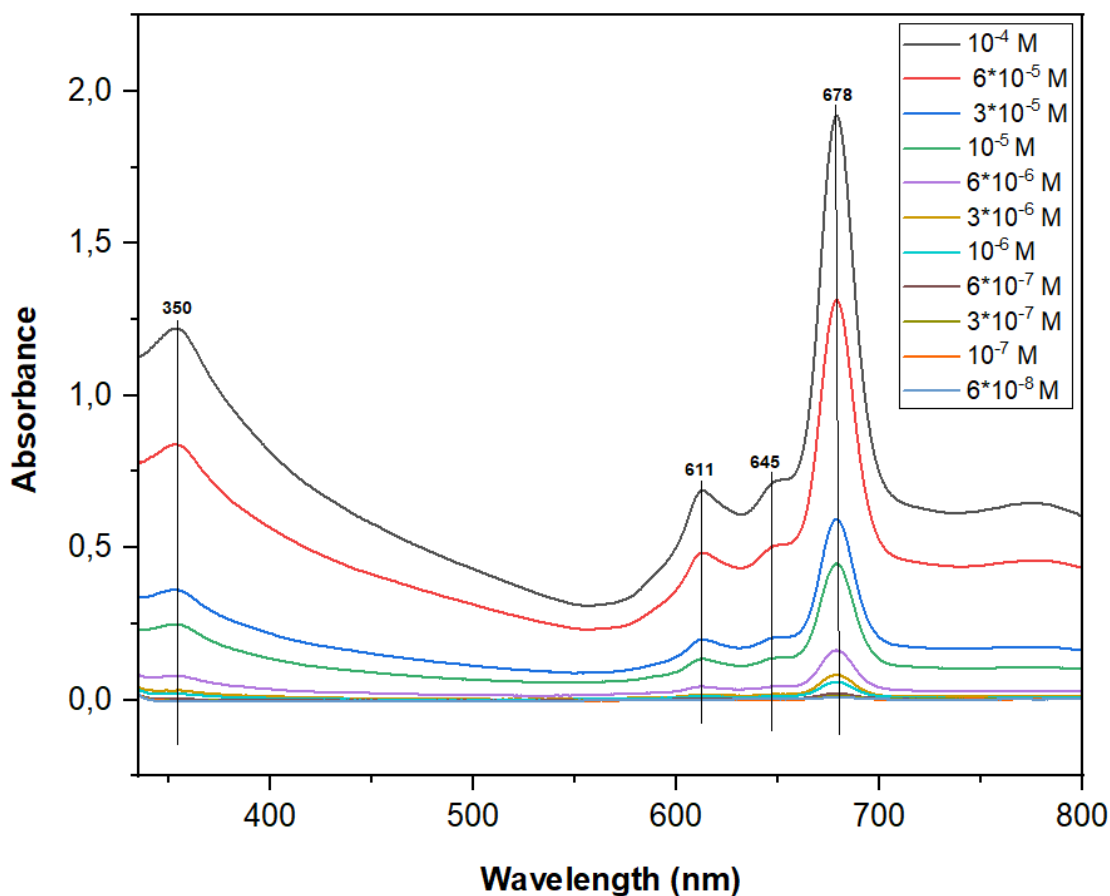
5.6 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-vis) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc)

Στη συγκεκριμένη ενότητα παρουσιάζεται το φάσμα απορρόφησης της συμμετρικής σύμπλοκης ένωσης της φθαλοκυανίνης ZnPc, σε διαλύματα διαφορετικών συγκεντρώσεων. Οι μετρήσεις λήφθηκαν με διαλύτη την ακετόνη και σε συγκεντρώσεις φθαλοκυανίνης: 10^{-4} M, $6 \cdot 10^{-5}$ M, $3 \cdot 10^{-5}$ M, 10^{-5} M, $6 \cdot 10^{-6}$ M, $3 \cdot 10^{-6}$ M, 10^{-6} M, $6 \cdot 10^{-7}$ M, $3 \cdot 10^{-7}$ M, 10^{-7} M, $6 \cdot 10^{-8}$ M, αντίστοιχα.

Γενικά, οι φθαλοκυανίνες με μέταλλο στον κυκλικό τους δακτύλιο παρουσιάζουν συνήθως δύο χαρακτηριστικές ζώνες απορρόφησης, τη ζώνη Q (Q-Band), η οποία εμφανίζεται στην περιοχή του ορατού φωτός και συγκεκριμένα γύρω στα 550–700nm και τη ζώνη B (B-Band ή Soret) που εμφανίζεται στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος και συγκεκριμένα γύρω στα 300–400nm. Η ύπαρξη της πρώτης ζώνης (Q) οφείλεται στην π-π* μετάπτωση από τα υψηλότερα κατειλημμένα μοριακά τροχιακά – HOMO, στα χαμηλότερα μη κατειλημμένα μοριακά τροχιακά – LUMO, του δακτυλίου Pc^{2-} , ενώ η ύπαρξη της

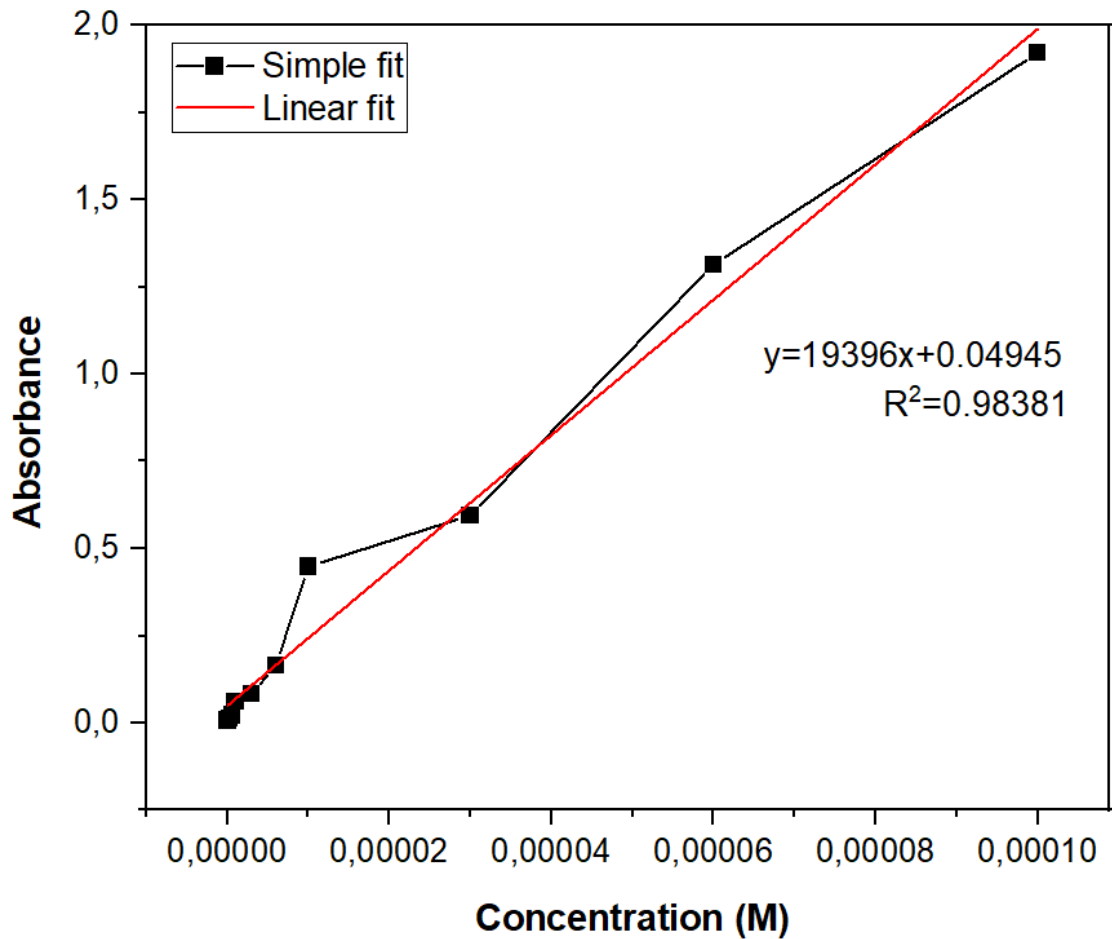
δεύτερης ζώνης (B) αποδίδεται σε άλλου είδους $\pi-\pi^*$ μεταπτώσεις, όπως για παράδειγμα από τη θεμελιώδη, στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση.^{226, 227, 228}

Όσον αφορά στο Διάγραμμα 5.13, παρουσιάζεται το φάσμα απορρόφησης για τη φθαλοκυανίνη. Πιο συγκεκριμένα, η κορυφή στα 350nm που εμπίπτει στη ζώνη B, θα μπορούσε να αποδοθεί στις $\pi-\pi^*$ ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του μακροκυκλικού δακτυλίου της ZnPc από τη θεμελιώδη (S_0), στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση (S_2). Στη συνέχεια, παρατηρείται και η χαρακτηριστική, για τη φθαλοκυανίνη, κορυφή στα 678nm, που εμπίπτει στη ζώνη Q και η οποία οφείλεται στις $\pi-\pi^*$ ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του δακτυλίου της ZnPc από τη θεμελιώδη κατάσταση (S_0), στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση (S_1). Ακόμα, παρατηρούνται δύο ακόμα δευτερεύουσες κορυφές της ζώνης Q, η κορυφή στα 611nm και αυτή στα 645nm, οι οποίες οφείλονται στις $\pi-\pi^*$ ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του δακτυλίου της ZnPc, από την S_0 , στην S_1 κατάσταση. Τέλος, παρατηρείται ότι με τη μείωση της συγκέντρωσης, οι κορυφές παραμένουν σταθερές μεν, αλλά με φθίνουσα ένταση απορρόφησης.^{226, 227, 228}



Διάγραμμα 5.13: Φάσμα απορρόφησης UV-vis για τη ZnPc.

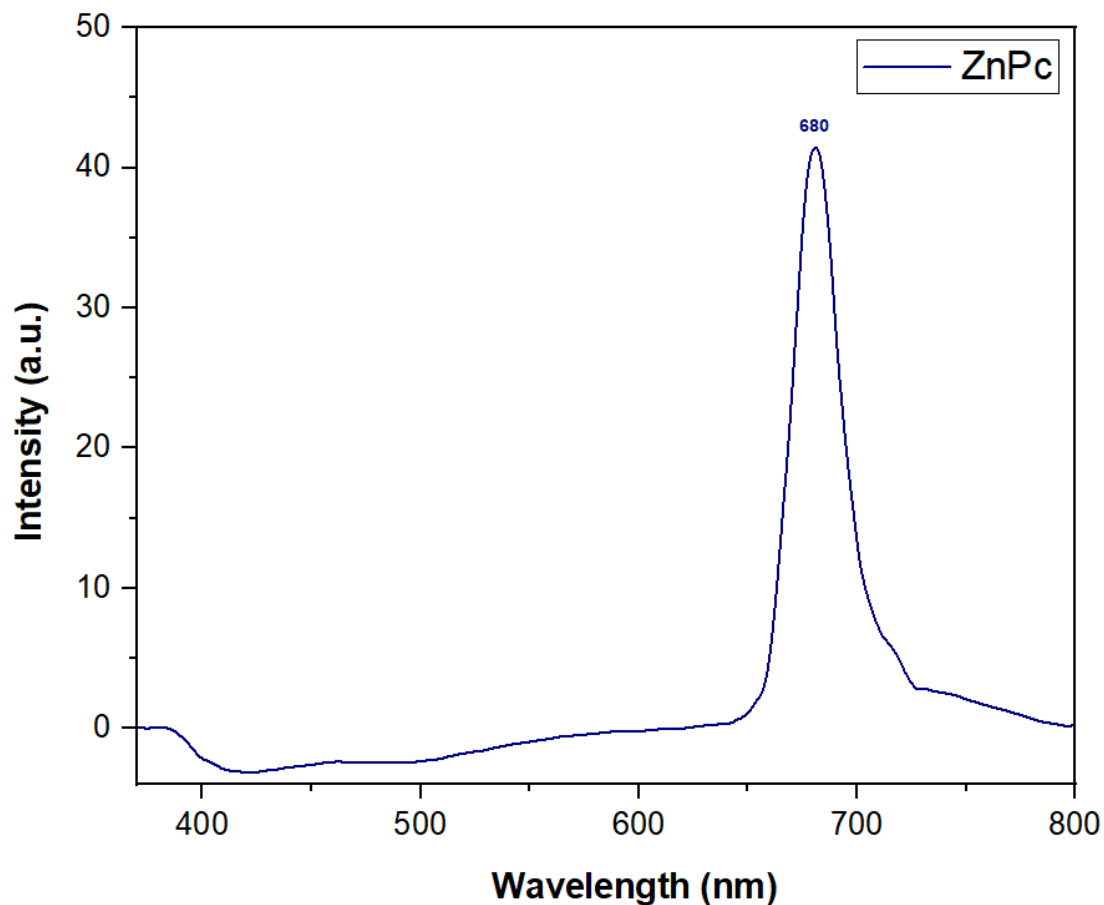
Στο Σχήμα 5.14 απεικονίζεται η καμπύλη βαθμονόμησης της ZnPc, για την απορρόφηση στη περιοχή του υπεριώδους – ορατού. Πιο συγκεκριμένα, στον άξονα x παρουσιάζεται η συγκέντρωση του διαλύματος φθαλοκυανίνης σε ακετόνη, ενώ στον άξονα y παρουσιάζεται η εκάστοτε απορρόφηση της ZnPc για την τιμή λ_{\max} των 678nm. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων προέκυψε, η ευθεία με εξίσωση $A = 19396 \cdot C + 0.04945$, όπου A είναι η απορρόφηση της ZnPc στα 678nm και C η συγκέντρωσή της στο διάλυμα ακετόνης, καθώς και ο συντελεστής προσδιορισμού, που ήταν ίσος με $R^2=0.98381$. Η εύρεση της συσχέτισης αυτής αποσκοπούσε στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της φθαλοκυανίνης σε άγνωστα διαλύματα, μετρώντας την απορρόφησή τους στα 678nm. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι με την αύξηση της συγκέντρωσης της φθαλοκυανίνης, αυξανόταν και η απορρόφηση.



Διάγραμμα 5.14: Καμπύλη βαθμονόμησης για τη μέγιστη απορρόφηση της ZnPc στα 678nm.

5.7 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc)

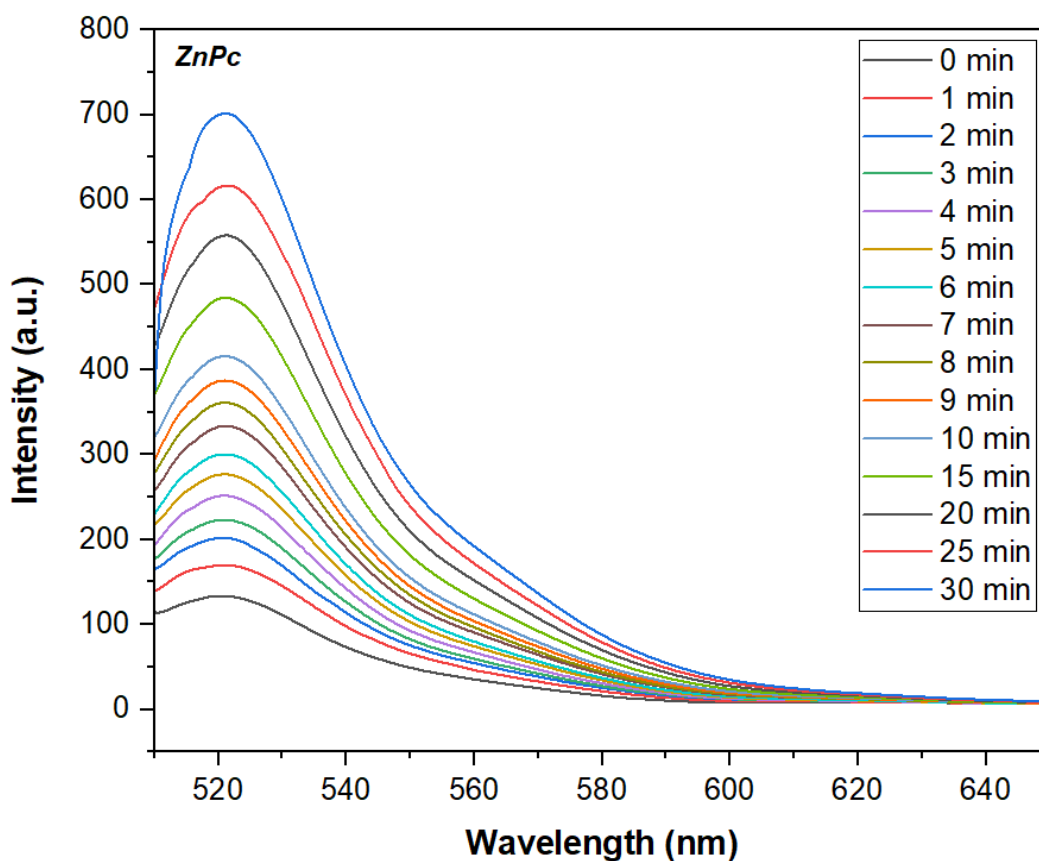
Στο παρακάτω Διάγραμμα 5.15, απεικονίζεται το φάσμα φωτοφωταύγειας (PL), για το διάλυμα της σύμπλοκης ένωσης της φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου σε ακετόνη, με συγκέντρωση $3 \cdot 10^{-7}$ M. Παρατηρείται ότι η φθαλοκυανίνη παρουσιάζει μοναδική κορυφή φθορισμού στα 680nm, κατά τη διέγερση στα 350nm.



Διάγραμμα 5.15: Φάσμα PL για τη ZnPc.

5.8 Παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc)

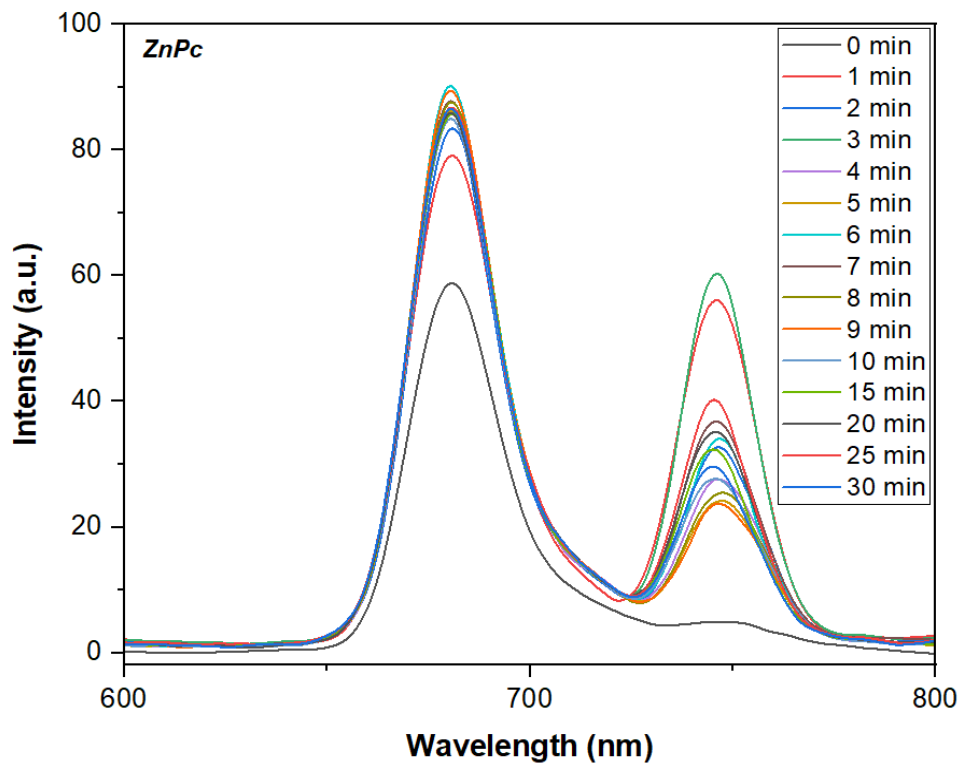
Στο παρακάτω Διάγραμμα 5.16, απεικονίζονται τα φάσματα φθορισμού του διαλύματος της φλουορεσκεΐνης CM-H₂DCFDA, με την ελεύθερη φθαλοκυανίνη, για μήκος κύματος διέγερσης ίσο με 490nm. Αρχικά, παρατηρείται η εμφάνιση κορυφής στα 520nm, η οποία συνιστά χαρακτηριστική κορυφή φθορισμού για τη φλουορεσκεΐνη. Το βασικό συμπέρασμα που προκύπτει από τα παρακάτω φάσματα της ZnPc είναι ότι, παρατηρείται αύξηση της έντασης φθορισμού, με την αύξηση του χρόνου ακτινοβολήσης. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι με την πάροδο του χρόνου παράγονται ολοένα και περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες ανιχνεύονται από τη φλουορεσκεΐνη και κατ' επέκταση παρουσιάζουν όλο και πιο έντονο φθορισμό, πράγμα που αποτελεί μία πρώτη ένδειξη για τη δυνατότητα εφαρμογής της ZnPc στη φωτοδυναμική θεραπεία. Τέλος, παρατηρείται μεγάλη μεταβολή του φθορισμού της φθαλοκυανίνης, καθώς η ένταση της ακτινοβολίας ξεκινάει από 133 a.u. και φτάνει στα 701 a.u. για το 30^ο λεπτό ακτινοβολήσης.



Διάγραμμα 5.16: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα της ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη.

5.9 Μετρήσεις φωτοκαταστροφής (Photobleaching) για τη φθαλοκυανίνη (ZnPc)

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η σύμπλοκη ένωση της φθαλοκυανίνης, ZnPc, θα μπορούσε δυνητικά να χρησιμοποιηθεί στη φωτοδυναμική θεραπεία ως φωτοευαισθητοποιητής, είναι απαραίτητο να μπορεί να διατηρεί την ικανότητά της να φθορίζει χωρίς να καταστραφεί ή να τροποποιηθεί η χημική της δομή, μετά την έκθεση στο κόκκινο φως. Προκειμένου να γίνει ο έλεγχος αυτής της ιδιότητας, πραγματοποιήθηκε λήψη των ακόλουθων φασμάτων φωτοφωταύγειας (PL). Με βάση το διάγραμμα 5.17, παρατηρείται ότι με την πάροδο του χρόνου ακτινοβόλησης, αυξάνεται η ένταση του φθορισμού. Το γεγονός αυτό οφείλεται στα συσσωματώματα των φθαλοκυανινών, τα οποία διαχωρίζονται ύστερα από την έκθεση της ουσίας στο φως. Τα συσσωματώματα αυτά, ναι μεν δε φθορίζουν, αλλά μετά το διαχωρισμό τους, δημιουργούνται περισσότερα μόρια, τα οποία όμως φθορίζουν. Συνεπώς, στο δείγμα πλέον υπάρχουν περισσότερα μόρια που είναι ικανά να φθορίσουν και κατ' επέκταση αυξάνεται η ένταση. Παρ' όλα ταύτα, μετά το 10^ο λεπτό ακτινοβόλησης, παρατηρείται μια σχετική σταθεροποίηση στην ένταση του φθορισμού του δείγματος. Τέλος, εκτός από την αναμενόμενη κορυφή γύρω στα 680nm, παρατηρείται και μία δεύτερη κορυφή στα 746nm, η οποία μπορεί να οφείλεται στη δημιουργία κάποιου μορίου.



Διάγραμμα 5.17: Φάσματα φθορισμού φωτοκαταστροφής για το διάλυμα της ZnPc.

5.10 Προσδιορισμός συγκέντρωσης φθαλοκυανίνης (ZnPc) στα υβριδικά υλικά και απόδοσης σύνδεσης της ZnPc

Αρχικά, χρησιμοποιώντας την τιμή της μέγιστης απορρόφησης, η οποία σημειώνεται στα 678nm και την καμπύλη βαθμονόμησης της ZnPc, προσδιορίζεται η συγκέντρωση C_1 της ZnPc στο διάλυμα της ακετόνης εντός της κυψελίδας. Έχοντας τον όγκο της κυψελίδας γνωστό και ίσο με $V_1=3\text{mL}$, υπολογίζονται τα mol n_1 της φθαλοκυανίνης, ενώ στη συνέχεια χρησιμοποιώντας το $M_r= 2793.828 \text{ g/mol}$, υπολογίζεται η μάζα m_1 της φθαλοκυανίνης που δε συνδέθηκε. Γνωρίζοντας την αρχική μάζα της ZnPc (1.5mg), προσδιορίζεται η μάζα της συνδεδεμένης ZnPc (m_2) και ως εκ τούτου και η τελική συγκέντρωση της φθαλοκυανίνης στο υβριδικό υλικό (C_2) για όγκο διαλύματος $V_2 =6\text{mL}$, για τα υβριδικά υλικά (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,S)CQDs_ZnPc και $V_2 =8\text{mL}$, για το υβριδικό υλικό (N,P)CQDs_ZnPc. Τέλος, με βάση την αρχική (1.5mg) και την τελική (m_2) μάζα της φθαλοκυανίνης του υβριδικού υλικού, υπολογίζεται η απόδοση σύνδεσης της ZnPc στα 4 υβριδικά υλικά. Παρακάτω, ακολουθεί αναλυτική παρουσίαση των υπολογισμών για το

δείγμα (N,S)CQDs_ZnPc, ενώ στη συνέχεια παρουσιάζεται και ο Πίνακας 5.1 με τα αποτελέσματα για τα υπόλοιπα δείγματα υβριδικών υλικών.

Η απορρόφηση στα 678nm για το δείγμα έκπλυσης του υβριδικού υλικού (N,S)CQDs_ZnPc, είναι 0.18. Από την εξίσωση της καμπύλης βαθμονόμησης, προκύπτει η συγκέντρωση της ZnPc στο Διάλυμα 1.

$$A = 19396 \cdot C_1 + 0.04945 \quad \begin{matrix} A=0.18 \\ \rightarrow \end{matrix} \quad C_1 = 6.73 \cdot 10^{-6} M$$

Συνεπώς τα mol της φθαλοκυανίνης για το Διάλυμα 1 είναι:

$$C_1 = \frac{n_1}{V_1} \quad \begin{matrix} V_1=3\text{mL} \\ \rightarrow \end{matrix} \quad n_1 = 2.02 \cdot 10^{-8} \text{ mol}$$

Οπότε, η μάζα της φθαλοκυανίνης που δε συνδέθηκε (Διάλυμα 1) είναι:

$$n_1 = \frac{m_1}{Mr} \quad \begin{matrix} Mr=2793.828 \text{ g/mol} \\ \rightarrow \end{matrix} \quad m_1 = 5.64 \cdot 10^{-2} \text{ mg}$$

Λαμβάνοντας υπόψη τη μάζα της φθαλοκυανίνης που δε συνδέθηκε στο υβριδικό υλικό (m_1) και ότι η αρχική μάζα φθαλοκυανίνης ήταν $m_{\alpha\rho\chi.}=1.5\text{mg}$, μπορούμε να βρούμε τη μάζα της φθαλοκυανίνης που συνδέθηκε στο υβριδικό υλικό (Διάλυμα 2). Συνεπώς, η ποσότητα της φθαλοκυανίνης που συνδέθηκε με τις (N,S)CQDs είναι:

$$m_2 = m_{\alpha\rho\chi.} - m_1 \quad \begin{matrix} m_{\alpha\rho\chi.}=1.5\text{mg} \\ \rightarrow \end{matrix} \quad m_2 = 1.44 \text{ mg}$$

Συνεπώς τα mol της φθαλοκυανίνης για το Διάλυμα 2 είναι:

$$n_2 = \frac{m_2}{Mr} \quad \begin{matrix} Mr=2793.828 \text{ g/mol} \\ \rightarrow \end{matrix} \quad n_2 = 5.17 \cdot 10^{-7} \text{ mol}$$

Οπότε, με βάση τα παραπάνω και γνωρίζοντας τον όγκο ακετόνης V_2 που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη του υβριδικού υλικού, καταλήγουμε στην τελική συγκέντρωση της φθαλοκυανίνης στο υβριδικό υλικό (N,S)CQDs_ZnPc ως εξής:

$$C_2 = \frac{n_2}{V_2} \quad V_2 = 6\text{mL} \quad \rightarrow \quad C_2 = 8.62 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

Τέλος, υπολογίζεται η απόδοση σύνδεσης της φθαλοκυανίνης στις (N,S)CQDs ως εξής:

$$\alpha = \frac{m_2}{m_{\text{αρχ.}}} \quad \rightarrow \quad \alpha = \frac{1.44 \text{ mg}}{1.5 \text{ mg}} \quad \rightarrow \quad \alpha = 0.9624 \text{ ή } 96.24\%$$

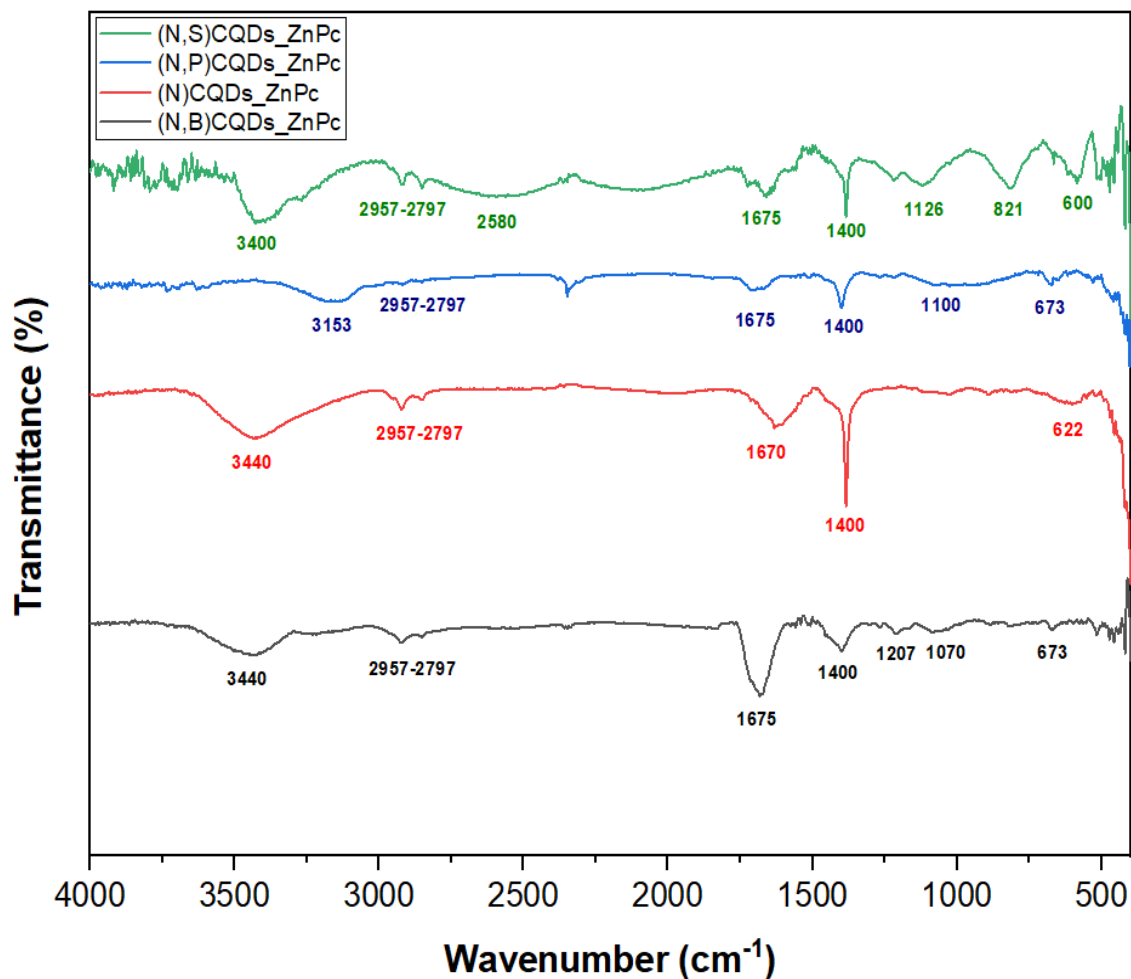
Πίνακας 5.1: Υπολογισμός συγκέντρωσης της ZnPc στα υβριδικά υλικά και της απόδοσης σύνδεσης της ZnPc με τις CQDs.

ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΥΛΙΚΑ	A (678nm)	C_1 (M)	m_1 (mg)	$m_{\text{αρχ.}}$ (mg)	m_2 (mg)	C_2 (M)	α (%)
(N)CQDs_ZnPc	1.97	$9.90 \cdot 10^{-5}$	$8.30 \cdot 10^{-1}$	1.5	0.67	$3.99 \cdot 10^{-5}$	44.67
(N,B)CQDs_ZnPc	1.86	$9.33 \cdot 10^{-5}$	$7.82 \cdot 10^{-1}$	1.5	0.72	$4.28 \cdot 10^{-5}$	47.84
(N,P)CQDs_ZnPc	0.6	$2.84 \cdot 10^{-5}$	$2.38 \cdot 10^{-1}$	1.5	1.26	$5.65 \cdot 10^{-5}$	84.14
(N,S)CQDs_ZnPc	0.18	$6.73 \cdot 10^{-6}$	$5.64 \cdot 10^{-2}$	1.5	1.44	$8.62 \cdot 10^{-5}$	96.24

Με βάση τον Πίνακα 5.1 παρατηρείται ότι η σύνδεση της φθαλοκυανίνης με τις CQDs ήταν επιτυχής και στα 4 υβριδικά υλικά, με την περίπτωση του (N,S)CQDs_ZnPc, να δίνει τη μεγαλύτερη απόδοση και την περίπτωση του (N)CQDs_ZnPc, να δίνει τη χαμηλότερη απόδοση σύνδεσης.

5.11 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για τα υβριδικά υλικά

Στο Διάγραμμα 5.18 απεικονίζεται το φάσμα FT-IR για τα 4 υβριδικά υλικά. Αρχικά, οι κορυφές στα 3400cm^{-1} , 3153cm^{-1} και 3440cm^{-1} που αντιστοιχούν στα φάσματα των (N,S)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N)CQDs_ZnPc και (N,B)CQDs_ZnPc, αντίστοιχα, θα μπορούσαν να αποδοθούν σε δονήσεις έκτασης των δεσμών N-H και O-H σε αρωματικές αμίνες, πρωτοταγείς αμίνες, αμίδια και καρβοξυλικά οξέα. Επιπλέον, οι συνεχείς κορυφές μεταξύ 2957cm^{-1} και 2797cm^{-1} , σχετίζονται με τις δονήσεις έκτασης των δεσμών C-H, στο δακτύλιο της ZnPc, γεγονός που επιβεβαιώνει την επιτυχή σύνδεση των νοθευμένων CQDs με τη φθαλοκυανίνη. Η κορυφή του φάσματος (N,S)CQDs_ZnPc στα 2580cm^{-1} , σχετίζεται με τη δόνηση έκτασης του δεσμού S-H. Εν συνεχεία, οι κορυφές στα 1675cm^{-1} - 1670cm^{-1} , που υπάρχουν και στα 4 φάσματα, σχετίζονται με δονήσεις έκτασης των δεσμών C=O και C=N σε πρωτοταγή και/ή τριτοταγή αμίδια, ενώ οι κορυφές στα 1400cm^{-1} οφείλονται πιθανότατα στις δονήσεις κάμψης των δεσμών O-H. Επιπλέον, στο φάσμα του (N,S)CQDs_ZnPc, εμφανίζεται μία κορυφή στα 1126cm^{-1} , η οποία οφείλεται στη δόνηση του δεσμού C-O-C, ενώ στην κορυφή των 821cm^{-1} , αποτυπώνονται οι συμμετρικές δονήσεις των πυρρολικών δακτυλίων. Στο φάσμα του (N,P)CQDs_ZnPc παρουσιάζεται η κορυφή 1100cm^{-1} , η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί στις δονήσεις εκτάσεως των δεσμών P-O και P-N. Στο φάσμα του (N,B)CQDs_ZnPc εμφανίζεται μία κορυφή στα 1070cm^{-1} , η οποία είναι αποτέλεσμα των δονήσεων έκτασης των δεσμών B-O-C και μία στα 1207cm^{-1} , που θα μπορούσε να αποδοθεί στις δονήσεις έκτασης των δεσμών C-N σε δακτυλίους πυρόλης. Τέλος, οι κορυφές στα 673cm^{-1} , 622cm^{-1} και 600cm^{-1} , οφείλονται σε δονήσεις κάμψης των δεσμών που βρίσκονται εντός του δακτυλίου της φθαλοκυανίνης. Συμπερασματικά, τα φάσματα FT-IR των υβριδικών υλικών, παρουσιάζουν ομοιότητες τόσο με τα αντίστοιχα φάσματα των σκέτων CQDs, όσο και με της σύμπλοκης ένωσης φθαλοκυανίνης, επιβεβαιώνοντας έτσι την επιτυχή τους σύνδεση.^{212 - 219, 222 - 225}



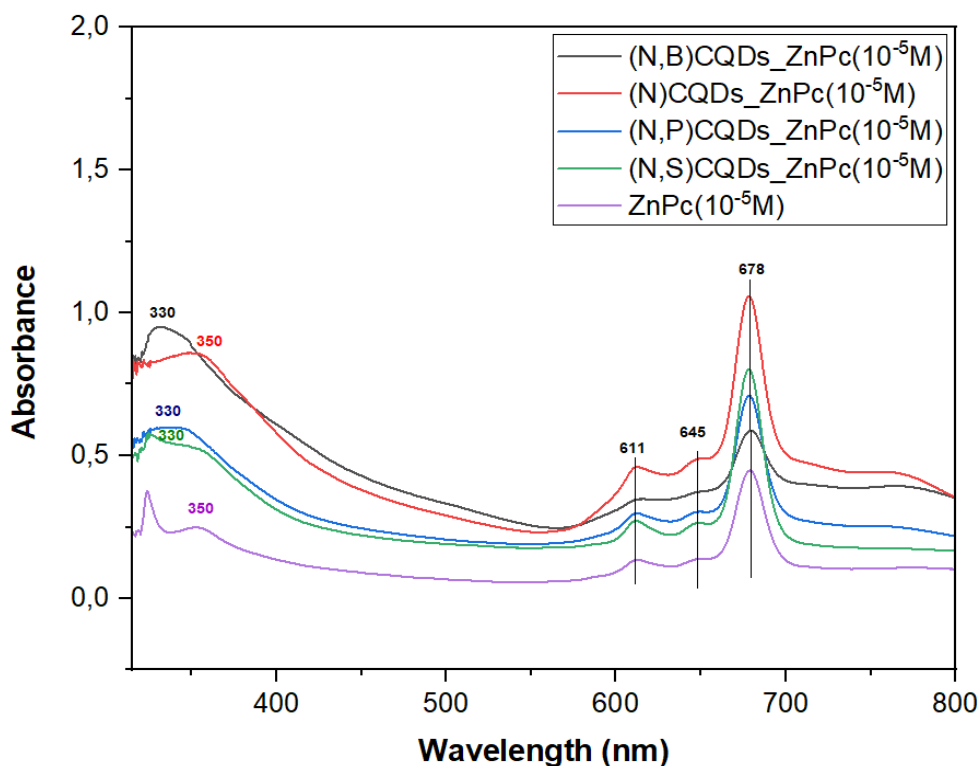
Διάγραμμα 5.18: Φάσμα FT-IR για τα υβριδικά υλικά.

5.12 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-vis) για τα υβριδικά υλικά

Στο Διάγραμμα 5.19 απεικονίζονται συγκριτικά τα φάσματα απορρόφησης υπεριώδους-ορατού, των (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc, με τη φθαλοκυανίνη. Όλα τα δείγματα μελετήθηκαν σε συγκέντρωση φθαλοκυανίνης, 10^{-5} M. Αρχικά, και στα 4 υβριδικά υλικά παρατηρούνται οι κορυφές στα 611nm, 645nm και 678nm, οι οποίες ανήκουν στη ζώνη Q και οφείλονται στις π-π* ηλεκτρονικές μεταπτώσεις του δακτυλίου της ZnPc από τη θεμελιώδη κατάσταση (S_0), στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση (S_1). Επιπλέον, παρατηρούνται οι κορυφές μεταξύ 330nm-350nm, που

εμπίπτουν στη ζώνη B και θα μπορούσαν να αποδοθούν στις π-π* ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του μακροκυκλικού δακτυλίου της ZnPc από τη θεμελιώδη (S_0), στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση (S_2). Τα παραπάνω γεγονότα, ουσιαστικά επιβεβαιώνουν την επιτυχή ένωση των CQDs, με τη ZnPc. Συμπερασματικά, δεν παρατηρούνται αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των κορυφών των 4 διαφορετικών υβριδικών υλικών, ούτε μεταξύ τους, αλλά ούτε μεταξύ αυτών και της ZnPc. Τέλος, όλα τα υβριδικά υλικά παρουσιάζουν σε όλες τις κορυφές, ενισχυμένη απορρόφηση σε σχέση με τη ZnPc.^{226, 227,}

228

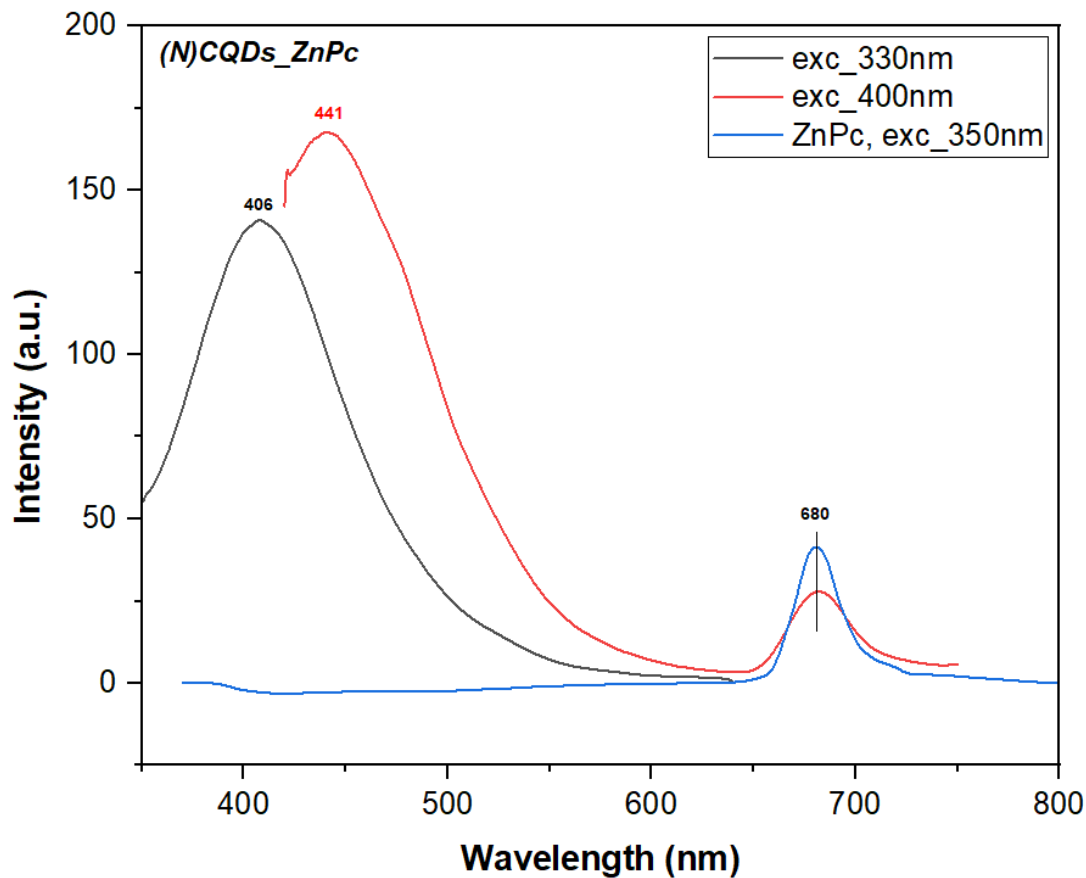


Διάγραμμα 5.19: Φάσμα απορρόφησης UV-vis για τα υβριδικά υλικά, συγκριτικά με τη ZnPc.

5.13 Αποτελέσματα φασματοσκοπίας φωτοφωταύγειας (PL) για τα υβριδικά υλικά

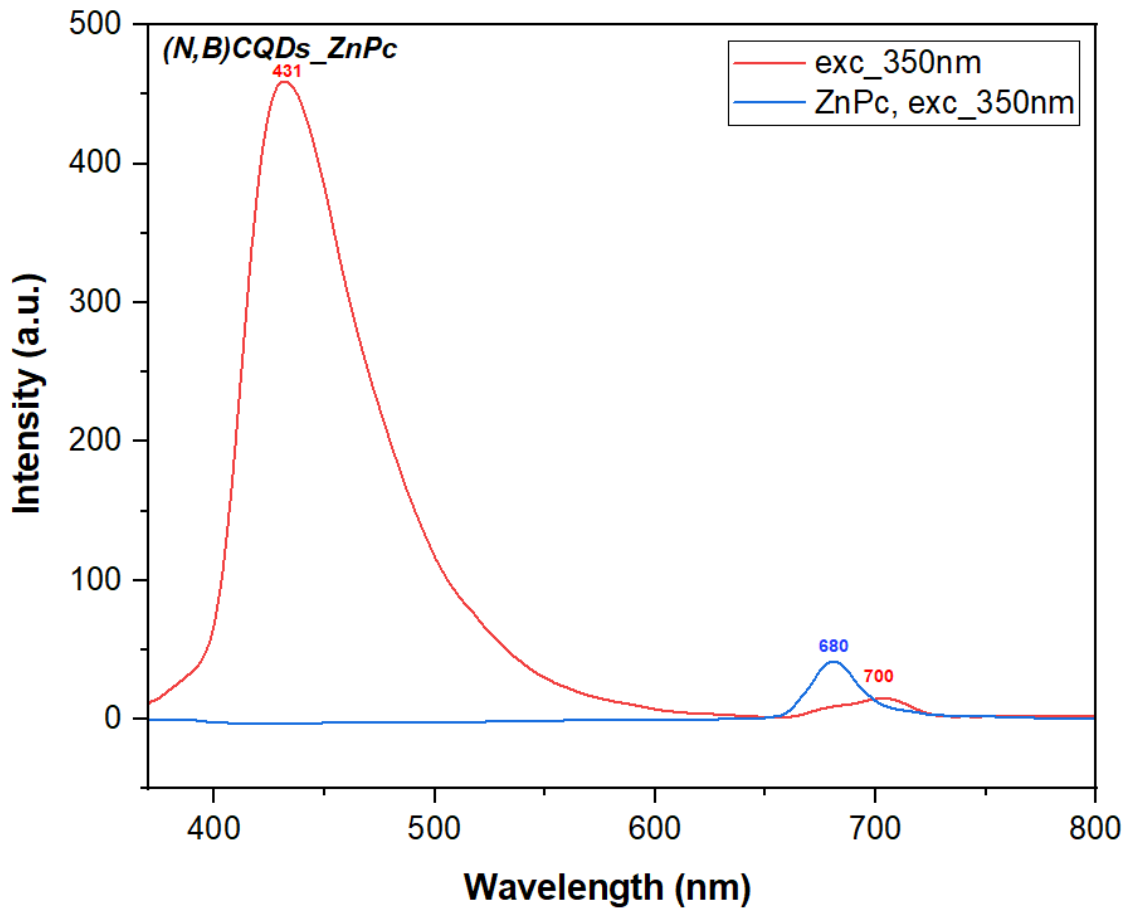
Στα παρακάτω Διαγράμματα απεικονίζονται τα φάσματα φωτοφωταύγειας για τα υβριδικά υλικά (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με την ελεύθερη φθαλοκυανίνη, αντίστοιχα. Όλα τα δείγματα μελετήθηκαν σε συγκέντρωση φθαλοκυανίνης, $3 \cdot 10^{-7}$ M.

Στο πρώτο Διάγραμμα του (N)CQDs_ZnPc, κατά τη διέγερση στα 330nm παρατηρείται μία κορυφή φθορισμού στα 406nm, η οποία σχετίζεται με τις (N)CQDs. Με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης στα 400nm, παρατηρούνται δύο κορυφές φθορισμού, μία στα 441nm, λόγω (N)CQDs και μία στα 680nm, λόγω ύπαρξης ZnPc. Το συγκεκριμένο υβριδικό υλικό, λοιπόν, διατήρησε τη χαρακτηριστική κορυφή φθορισμού της ελεύθερης φθαλοκυανίνης στα 680nm, με χαμηλότερη βέβαια ένταση, επιβεβαιώνοντας έτσι την επιτυχή σύνδεση της ZnPc με τις (N)CQDs.



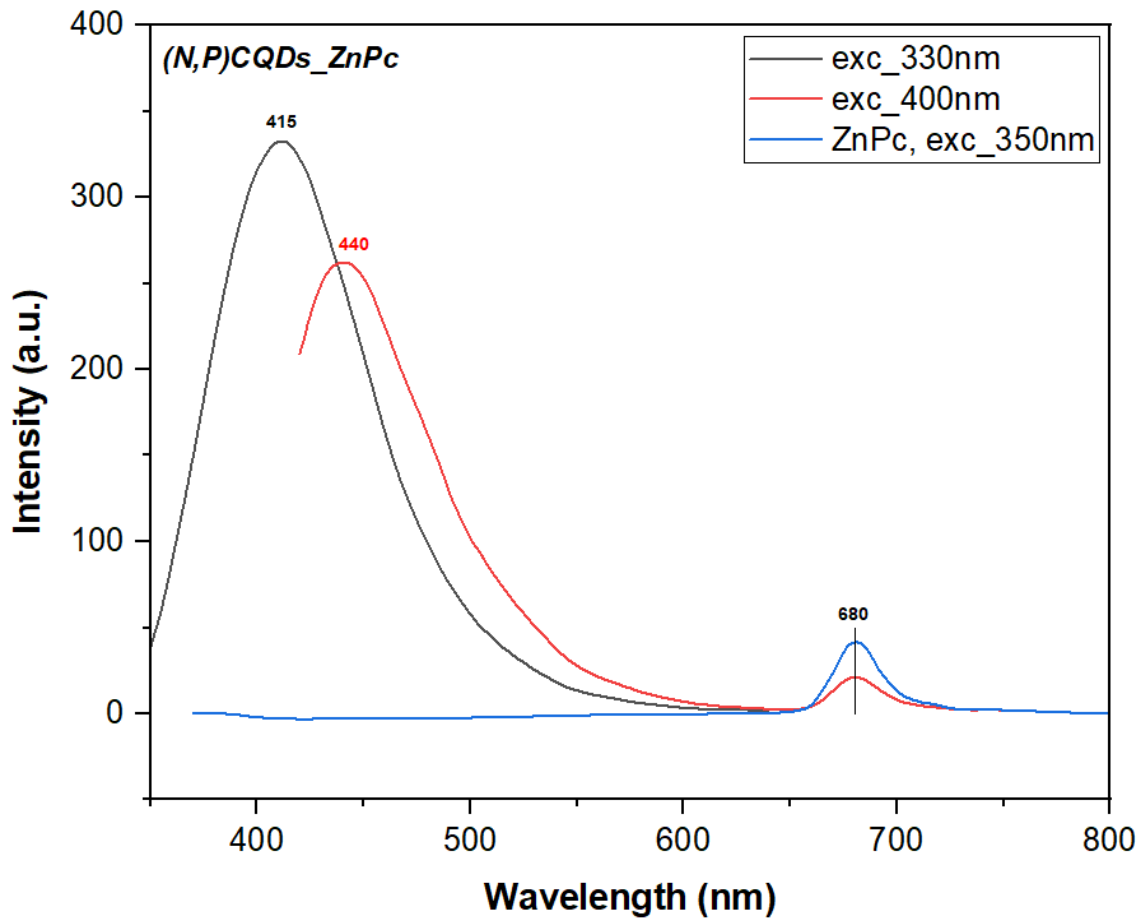
Διάγραμμα 5.20: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.

Στο δεύτερο Διάγραμμα του υβριδικού υλικού (N,B)CQDs_ZnPc, παρατηρείται ότι με τη διέγερση στα 350nm, παρουσιάζονται δύο κορυφές, μία στα 431nm, λόγω ύπαρξης των (N,B)CQDs και μία γύρω στα 700nm, λόγω ύπαρξης της φθαλοκυανίνης. Ουσιαστικά, και σε αυτή την περίπτωση υβριδικού υλικού διατηρείται η χαρακτηριστική κορυφή φθορισμού της ελεύθερης φθαλοκυανίνης, όντας ωστόσο μετατοπισμένη κατά 20nm και έχοντας αρκετά χαμηλότερη ένταση σε σχέση με αυτή της ZnPc, στα 680nm.



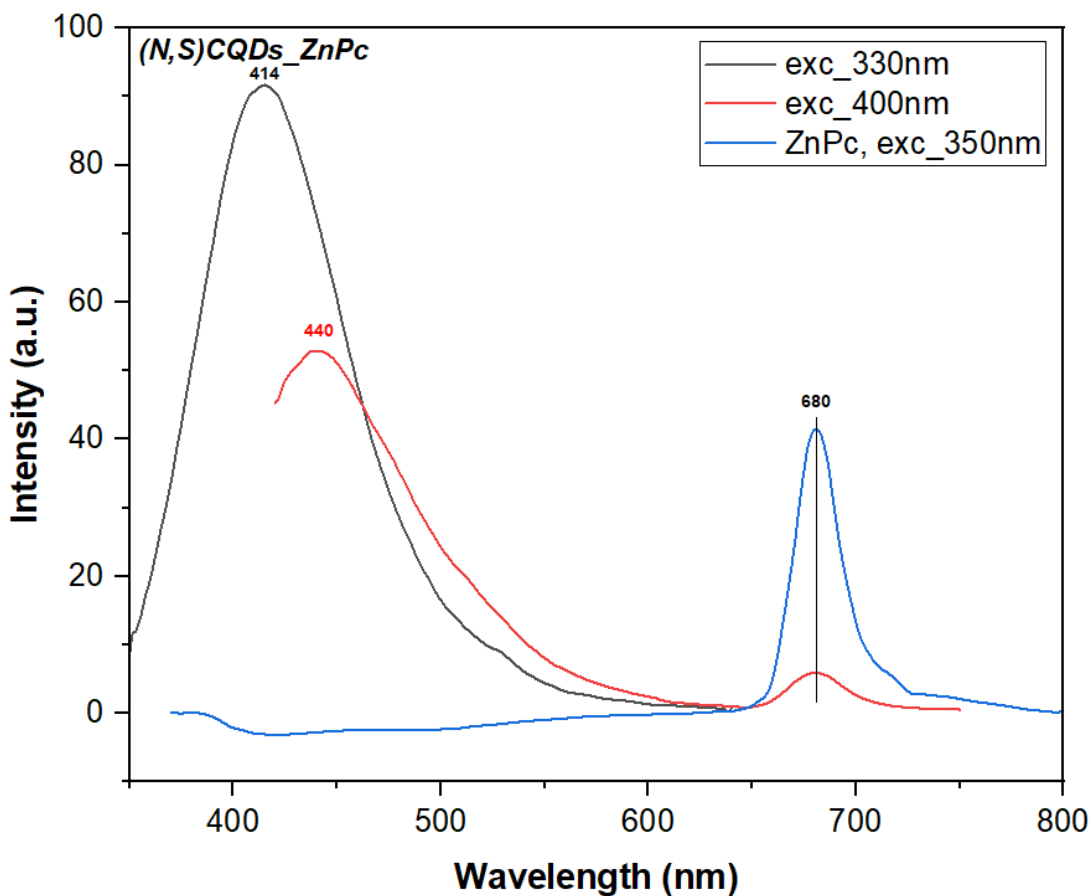
Διάγραμμα 5.21: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N,B)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.

Στο τρίτο Διάγραμμα του (N,P)CQDs_ZnPc, κατά τη διέγερση στα 330nm παρατηρείται μία κορυφή φθορισμού στα 415nm, η οποία σχετίζεται με τις (N,P)CQDs. Με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης στα 400nm, παρατηρούνται δύο κορυφές φθορισμού, μία στα 440nm, λόγω των (N,P)CQDs και μία στα 680nm, λόγω ύπαρξης φθαλοκυανίνης. Συνεπώς, επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματική ένωση της ZnPc με τις (N,P)CQDs, καθώς διατηρήθηκε η χαρακτηριστική κορυφή φθορισμού της ελεύθερης φθαλοκυανίνης στα 680nm, έχοντας ωστόσο χαμηλότερη ένταση φθορισμού.



Διάγραμμα 5.22: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N,P)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.

Στο τελευταίο Διάγραμμα φωτοφωταύγειας που αφορά στο (N,S)CQDs_ZnPc, κατά τη διέγερση στα 330nm παρατηρείται μία κορυφή φθορισμού στα 414nm, η οποία σχετίζεται με τις (N,S)CQDs. Στη συνέχεια, αυξάνοντας το μήκος κύματος διέγερσης στα 400nm, παρατηρούνται δύο κορυφές φθορισμού, μία στα 440nm, λόγω των (N,S)CQDs και μία στα 680nm, λόγω της ZnPc. Συνεπώς, και το συγκεκριμένο υβριδικό υλικό διατήρησε τη χαρακτηριστική κορυφή φθορισμού της ελεύθερης φθαλοκυανίνης στα 680nm, με χαμηλότερη βέβαια ένταση φθορισμού, επιβεβαιώνοντας έτσι την επιτυχή σύνδεση της ZnPc με τις (N,S)CQDs.



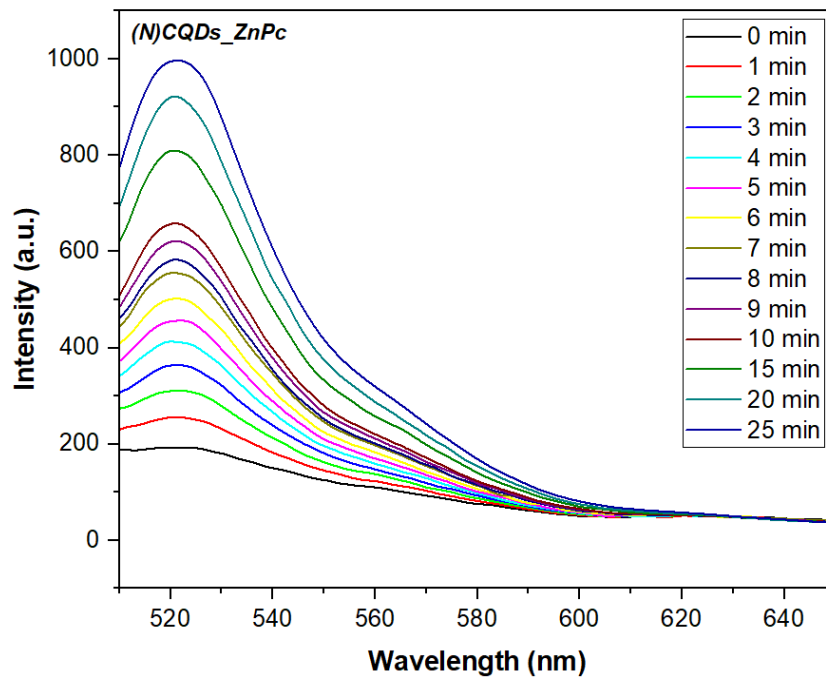
Διάγραμμα 5.23: Φάσμα PL για το υβριδικό υλικό (N,S)CQDs_ZnPc, συγκριτικά με τη ZnPc.

Συνοψίζοντας, όλα τα υβριδικά υλικά φάνηκε να διατηρούν την κορυφή φθορισμού της ελεύθερης φθαλοκυανίνης στα 680nm, με κάποιες αλλαγές, τόσο στην ένταση, όσο και στην τιμή του μήκους κύματος. Το γεγονός αυτό προσμετράται θετικά στις ιδιότητες των υβριδικών υλικών, όσον αφορά στη φωτοδυναμική θεραπεία. Ως επί το πλείστον, η παρουσία των νοθευμένων CQDs, δεν επηρέασε την εκπομπή φθορισμού της ZnPc στην περιοχή του φάσματος που βρισκόταν υπό εξέταση. Η ένταση φθορισμού της κορυφής της ZnPc στα 680nm, ήταν ίση με 41.32. Το υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc, έδειξε τη μεγαλύτερη ένταση φθορισμού στη χαρακτηριστική κορυφή της φθαλοκυανίνης κατά τη διέγερση στα 400nm, η οποία ήταν ίση με 27.76, σε αντίθεση με το υβριδικό υλικό (N,S)CQDs_ZnPc, που έδειξε τη μικρότερη ένταση φθορισμού, η οποία ήταν ίση με 5.92. Τέλος, οι κορυφές μεταξύ 406nm-441nm, επιβεβαίωσαν την ύπαρξη CQDs στα υβριδικά υλικά, μέσω της παρουσίας των δεσμών C=C, C=N και C=O, καθώς παρουσιάστηκαν και στα αντίστοιχα διαγράμματα των ελεύθερων CQDs (Διαγράμματα 5.3-5.6).

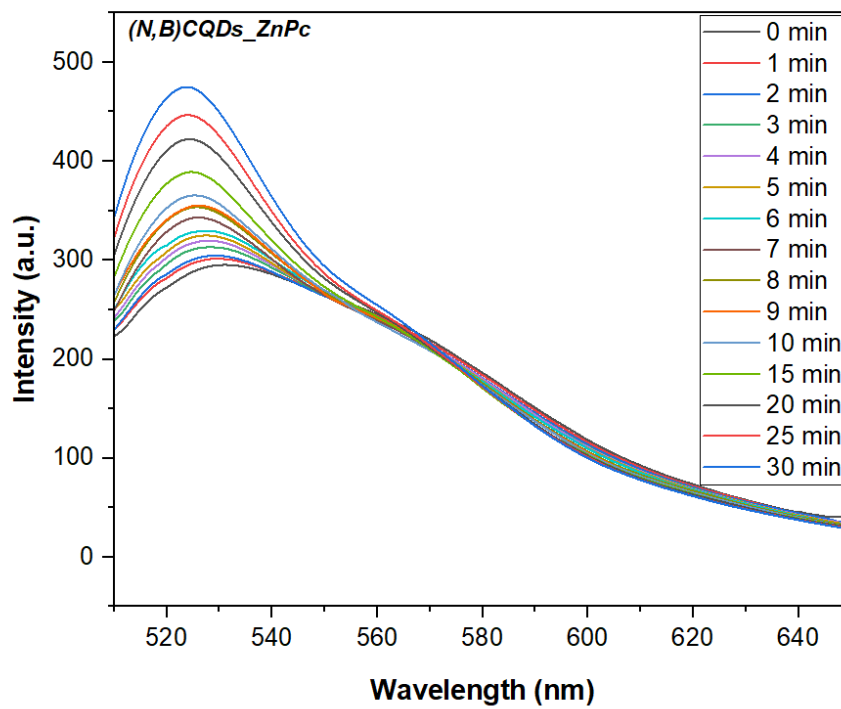
5.14 Παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) για τα υβριδικά υλικά

Στα ακόλουθα Διαγράμματα απεικονίζονται τα φάσματα φθορισμού για τα διαλύματα φλουορεσκεΐνης CM-H₂DCFDA με τα υβριδικά υλικά (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc, έπειτα από ακτινοβολήση με laser στα 660nm και για μήκος κύματος διέγερσης ίσο με 490nm. Όλα τα δείγματα μελετήθηκαν σε συγκέντρωση φθαλοκυανίνης, ίση με $3 \cdot 10^{-6}$ M. Αρχικά, παρατηρείται η εμφάνιση κορυφής στα 520nm, η οποία συνιστά χαρακτηριστική κορυφή φθορισμού για τη φλουορεσκεΐνη. Σε όλα τα παρακάτω φάσματα παρατηρήθηκε αύξηση της έντασης φθορισμού, με την αύξηση του χρόνου ακτινοβολήσης. Ουσιαστικά, όπως προαναφέρθηκε, αυτό σημαίνει ότι με την πάροδο του χρόνου παράγονται ολοένα και περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες ανιχνεύονται από τη φλουορεσκεΐνη και κατ' επέκταση παρουσιάζουν όλο και πιο έντονο φθορισμό. Έτσι λοιπόν, το γεγονός αυτό αποτελεί μία πρώτη ένδειξη για τη δυνατότητα εφαρμογής των υβριδικών αυτών υλικών στη φωτοδυναμική θεραπεία.

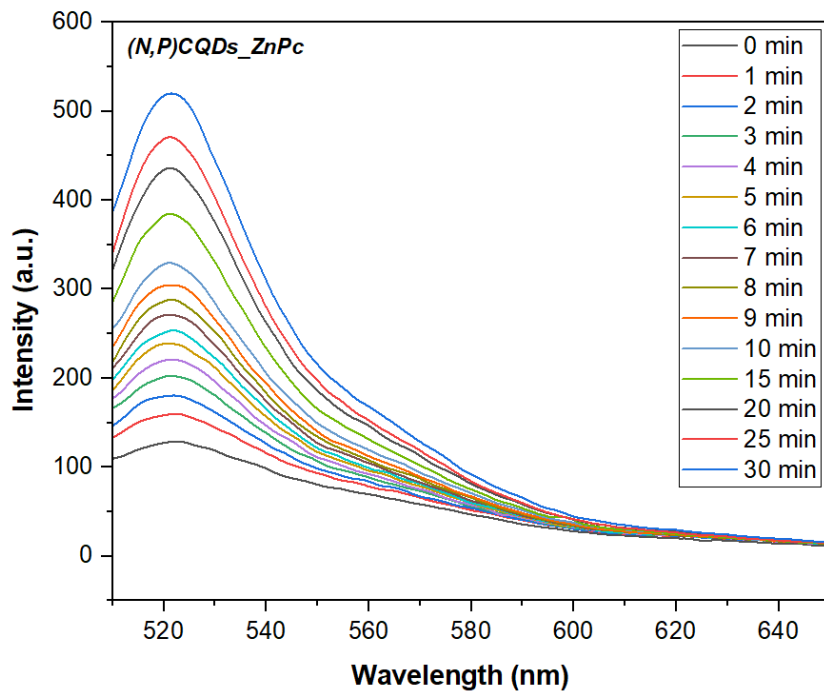
Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι στο φάσμα του (N)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη, το εύρος της έντασης φθορισμού κυμαίνεται από 192 έως 996. Στο αντίστοιχο φάσμα των (N,B)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη, το εύρος φθορισμού είναι μικρότερο και κυμαίνεται από 280 έως 473, ενώ στο φάσμα των (N,P)CQDs_ZnPc το εύρος φθορισμού είναι από 128 έως 520. Τέλος, στο φάσμα των (N,S)CQDs_ZnPc το εύρος φθορισμού κυμαίνεται από 380 έως 523. Γενικά, το υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc έδειξε μεγαλύτερη αύξηση του φθορισμού στα 30 λεπτά ακτινοβολήσης, σε σχέση με τα υπόλοιπα υβριδικά υλικά, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών και ίσως το καθιστά καταλληλότερο για εφαρμογή στη φωτοδυναμική θεραπεία.



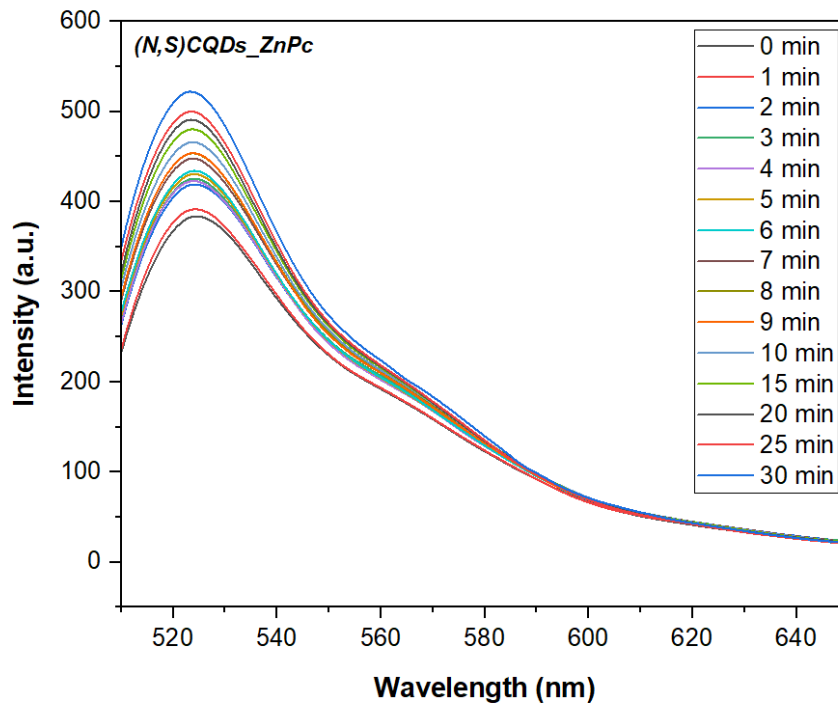
Διάγραμμα 5.24: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη.



Διάγραμμα 5.25: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N,B)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη.

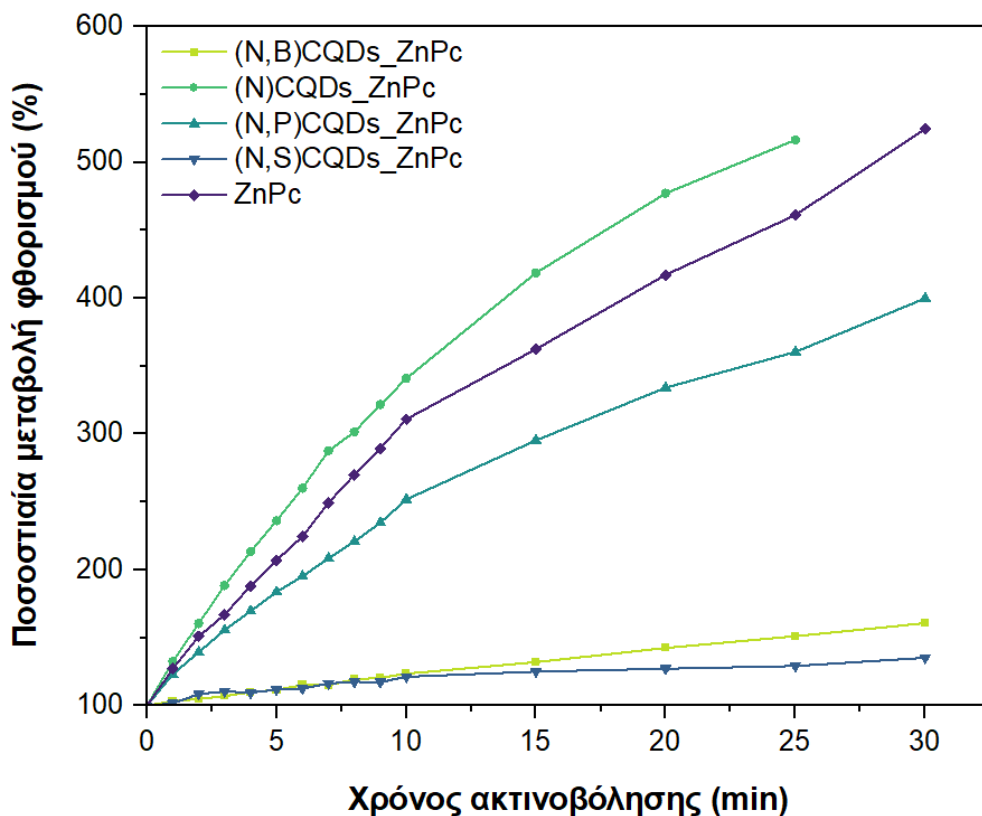


Διάγραμμα 5.26: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N,P)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη.



Διάγραμμα 5.27: Φάσματα φθορισμού για το διάλυμα του (N,S)CQDs_ZnPc με τη φλουορεσκεΐνη.

Στη συνέχεια απεικονίζεται το Διάγραμμα της ποσοστιαίας μεταβολής του φθορισμού συναρτήσει του χρόνου ακτινοβόλησης, για τα (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc, σε σύγκριση με την ελεύθερη φθαλοκυανίνη. Καθ' όλη τη διάρκεια ακτινοβόλησης, είναι εμφανής η αύξηση της έντασης φθορισμού σε όλα τα υλικά. Παρατηρείται επίσης ότι το υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc έχει μεγαλύτερη ποσοστιαία μεταβολή του φθορισμού και συνεπώς και μεγαλύτερο ρυθμό παραγωγής ελευθέρων ριζών, όχι μόνο από ό,τι τα υπόλοιπα υβριδικά υλικά, αλλά και από αυτή της ελεύθερης ZnPc. Ουσιαστικά, αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η παρουσία των (N)CQDs, κατάφερε να ενισχύσει τη δράση της ελεύθερης φθαλοκυανίνης. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω διαγράμματα της φωτοφωταύγειας (PL), συμπεραίνεται ότι το (N)CQDs_ZnPc, θα μπορούσε λόγω του πιο έντονου φθορισμού του στην κορυφή των 680nm και της παραγωγής ROS, να χρησιμοποιηθεί πιο εύκολα στη φωτοδυναμική θεραπεία. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρξε φωτοκαταστροφή σε κανένα από τα δείγματα, γεγονός που θα φαινόταν σε περίπτωση που με την πάροδο του χρόνου ακτινοβόλησης, μειωνόταν η ένταση του φθορισμού.



Διάγραμμα 5.28: Ποσοστιαία μεταβολή του φθορισμού συναρτήσει του χρόνου ακτινοβόλησης για τα υβριδικά υλικά, συγκριτικά με τη ZnPc.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Κατά την παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα (CQDs), με τέσσερις διαφορετικούς συνδυασμούς νόθευσης (N, N-B, N-P και N-S). Εν συνεχεία, ακολούθησε η σύνδεσή τους με μία σύμπλοκη ένωση φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου, με σκοπό την παρασκευή τεσσάρων υβριδικών υλικών ((N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc), στοχεύοντας στην εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία κατά του καρκίνου. Έπειτα, ακολούθησαν οι χαρακτηρισμοί των CQDs, της ZnPc και των αντίστοιχων υβριδικών υλικών τους, με τις μεθόδους της φασματομετρίας υπεριώδους-ορατού (UV-vis), φασματομετρίας φωταύγειας (PL) και φασματομετρίας υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR). Επίσης, σε όλα τα δείγματα που συντέθηκαν, μελετήθηκε και η ικανότητά τους να παράγουν δραστικές οξυγονούχες ρίζες (ROS), ενώ στην ελεύθερη ZnPc, μελετήθηκε και η ικανότητα φωτοκαταστροφής (photobleaching). Παρακάτω, αναφέρονται όλα τα συμπεράσματα που εξήχθησαν από την παραπάνω μελέτη.

6.1 Συμπεράσματα που αφορούν στις κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs)

- ❖ Πραγματοποιήθηκε επιτυχής σύνθεση 4 διαφορετικών δειγμάτων CQDs, με μία κοινή μέθοδο σύνθεσης (υδροθερμική) και με 4 διαφορετικούς συνδυασμούς νόθευσης (N, N-B, N-P και N-S).
- ❖ Οι πρόδρομες ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν, διαφοροποιούνταν ανάλογα με την εκάστοτε νόθευση των CQDs. Στην περίπτωση των (N)CQDs, χρησιμοποιήθηκε ουρία και κιτρικό οξύ, στην περίπτωση των (N,B)CQDs, χρησιμοποιήθηκε ουρία, κιτρικό οξύ και βορικό οξύ, στην περίπτωση των (N,P)CQDs, χρησιμοποιήθηκε κιτρικό οξύ και φωσφορικό διαμμώνιο, ενώ στην περίπτωση των (N,S)CQDs, χρησιμοποιήθηκε ουρία, κιτρικό οξύ και θειοθειικό νάτριο. Παρατηρήθηκε ότι τα χρώματα των (N,P)CQDs και (N,S)CQDs, ήταν αρκετά πιο σκούρα από αυτά των (N)CQDs και των (N,B)CQDs, πιθανότητα λόγω της παρουσίας του φωσφορικού διαμμωνίου και του θειοθειικού νατρίου στα δύο πρώτα, αντίστοιχα.
- ❖ Η μελέτη των φασμάτων υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) των CQDs, έδειξε ότι οι (N)CQDs, οι (N,B)CQDs και οι (N,P)CQDs, απορροφούν στο υπεριώδες με χαρακτηριστικές κορυφές στα 210 και 330nm. Οι κορυφές αυτές αποδίδονται στις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις $\pi-\pi^*$ του δεσμού C=C και στις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις $n-\pi^*$ των δεσμών C=O και C=N, αντίστοιχα. Ωστόσο, στην περίπτωση των (N,S)CQDs, εκτός από την προαναφερθείσα κορυφή στα 210nm, εμφανίστηκε ένας μικρός ώμος απορρόφησης στα 269nm, που θα μπορούσε να αποδοθεί και αυτός στην

ηλεκτρονιακή μετάπτωση $\pi-\pi^*$ του δεσμού C = C και μία κορυφή στα 315nm, που πιθανόν οφείλεται στις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις $n-\pi^*$ των δεσμών C=N, C-N, C=S και C=O.

- ❖ Τα αποτελέσματα της φασματομετρίας φωταύγειας (PL) έδειξαν ότι σε όλα τα δείγματα CQDs, με την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης, αυξανόταν η ένταση φθορισμού. Εξαιρέση αποτέλεσαν οι (N,S)CQDs, που παρά την αύξηση του μήκους κύματος διέγερσης, από 209nm σε 269nm, η ένταση φθορισμού τους μειώθηκε. Η ύπαρξη μίας μόνο κορυφής για τη διέγερση σε διάφορα μήκη κύματος, έδωσε μία ένδειξη για την ύπαρξη ενός μόνο ενεργού οπτικού κέντρου σε κάθε υλικό. Επίσης, συνδυάζοντας τα προαναφερθέντα φάσματα απορρόφησης UV-vis, καθώς και τις κορυφές εκπομπής του PL, επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ομάδων καρβονυλίου και η ύπαρξη των δεσμών C=C και C=N.
- ❖ Η φασματοσκοπική τεχνική του FT-IR λειτούργησε προσθετικά στην επιβεβαίωση της «ταυτότητας» του εκάστοτε υλικού των CQDs. Πιο συγκεκριμένα, έγινε εμφανής η ζητούμενη παρουσία του άνθρακα σε όλα τα δείγματα, ενώ παρουσιάστηκαν και διάφορες λειτουργικές ομάδες με τα στοιχεία του αζώτου, βορίου, φωσφόρου και θείου, επιβεβαιώνοντας έτσι την επιτυχή νόθευση των CQDs.
- ❖ Όσον αφορά στο κομμάτι έρευνας πάνω στην ικανότητα των CQDs για παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), παρατηρήθηκε ότι μετά την ακτινοβολία με laser στα 660nm για 30 λεπτά, οι (N)CQDs ήταν αυτές που έδειξαν μεγαλύτερη τιμή για τη μέγιστη ένταση φθορισμού, σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή των υπολοίπων κβαντικών τελειών άνθρακα. Επίσης, το εύρος της έντασης φθορισμού τους κυμαινόταν από 222 έως 450, εμφανίζοντας έτσι τη μεγαλύτερη ποσοστιαία μεταβολή φθορισμού. Τα γεγονότα αυτά αποτελούν θετικές ενδείξεις για την εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία.

6.2 Συμπεράσματα που αφορούν στα υβριδικά υλικά (CQDs_ZnPc)

- ❖ Συνολικά συντέθηκαν τέσσερα υβριδικά υλικά CQDs_ZnPc, με την ίδια μέθοδο σύνδεσης. Η επιτυχής σύνδεση της ZnPc με τις (N)CQDs, (N,B)CQDs, (N,P)CQDs και (N,S)CQDs, βασίστηκε στις $\pi-\pi$ αλληλεπιδράσεις ή στις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες συμβαίνουν λόγω της αντίθετης ηλεκτρονιακής φόρτισής τους και οδηγούν στο σχηματισμό των υβριδικών υλικών.

- ❖ Γενικά, τα διαλύματα δεν εμφάνισαν χρωματική αλλαγή πριν και μετά τη σύνδεσή τους, καθώς διατήρησαν το ίδιο γαλαζοπράσινο χρώμα σε όλες τις περιπτώσεις. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διαφορά στη διαύγειά τους, με τα τελικά διαλύματα να είναι πιο θολά μετά την ένωσή τους.
- ❖ Η μελέτη των φασμάτων υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) των υβριδικών υλικών, έδειξε ότι διατηρούνται οι κορυφές απορρόφησης της ZnPc μέσω της εμφάνισης, τόσο της ζώνης Q (λόγω των π-π* ηλεκτρονιακών μεταπτώσεων του δακτυλίου της ZnPc από τη θεμελιώδη κατάσταση, στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση), όσο και της ζώνης B (λόγω των π-π* ηλεκτρονιακών μεταπτώσεων του δακτυλίου της ZnPc από τη θεμελιώδη, στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση). Τα παραπάνω γεγονότα, ουσιαστικά επιβεβαίωσαν την επιτυχή ένωση των CQDs, με τη ZnPc.
- ❖ Όσον αφορά στα φάσματα φωταύγειας (PL), όλα τα υβριδικά υλικά φάνηκε να διατηρούν την κορυφή φθορισμού της ελεύθερης φθαλοκυανίνης στα 680nm, με κάποιες αλλαγές στην ένταση και στην τιμή του μήκους κύματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διατήρηση αυτή της κορυφής φθορισμού της ZnPc κατά τη σύνδεσή της με τις CQDs, είναι μία θετική ένδειξη για τη χρήση των υβριδικών υλικών στη φωτοδυναμική θεραπεία. Το υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc, έδειξε, σε σχέση με τα υπόλοιπα υβριδικά υλικά, τη μεγαλύτερη ένταση φθορισμού στη χαρακτηριστική κορυφή της φθαλοκυανίνης κατά τη διέγερση στα 400nm, η οποία ήταν ίση με 27.76. Επιπροσθέτως, οι κορυφές εκπομπής που παρουσιάστηκαν μεταξύ 406nm-441nm, επιβεβαίωσαν τη συνεισφορά των CQDs στα υβριδικά υλικά, μέσω της παρουσίας των δεσμών C=C, C=N και C=O, καθώς παρουσιάστηκαν και στα αντίστοιχα διαγράμματα των σκέτων CQDs.
- ❖ Η φασματοσκοπία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για τα υβριδικά υλικά, έδειξε ομοιότητες τόσο με τα αντίστοιχα φάσματα των σκέτων CQDs, όσο και με της σύμπλοκης ένωσης φθαλοκυανίνης, επιβεβαιώνοντας έτσι την επιτυχή τους σύνδεση. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάστηκαν κορυφές που είχαν εμφανιστεί στο φάσμα της ελεύθερης φθαλοκυανίνης (π.χ. 2957cm^{-1} - 2797cm^{-1} , 673cm^{-1} , 622cm^{-1} και 600cm^{-1}), αλλά και κορυφές που είχαν εμφανιστεί στα αντίστοιχα φάσματα των CQDs, επιβεβαιώνοντας όχι μόνο τη συνεισφορά τους στα υβριδικά υλικά, αλλά και την ύπαρξη των αντίστοιχων ετεροατόμων νόθευσής τους.
- ❖ Από την μελέτη παραγωγής ROS των υβριδικών υλικών, παρατηρήθηκε αύξηση της έντασης φθορισμού, με την αύξηση του χρόνου ακτινοβολήσης, για όλα τα δείγματα. Δηλαδή, με την πάροδο του χρόνου φάνηκε να παράγονται ολοένα και περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Το υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc, έδειξε μεγαλύτερη τιμή για τη μέγιστη ένταση φθορισμού στα 30 λεπτά ακτινοβολήσης, σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή των υπολοίπων υβριδικών υλικών. Τέλος, με το εύρος της έντασης φθορισμού του να κυμαίνεται από 192 έως 996, παρατηρήθηκε

ότι το δείγμα αυτό είχε τη μεγαλύτερη ποσοστιαία μεταβολή του φθορισμού, όχι μόνο από ό,τι τα υπόλοιπα υβριδικά υλικά, αλλά και από αυτή της ελεύθερης ZnPc.

- ❖ Ουσιαστικά, αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η παρουσία του σκέτου αζώτου, ως παράγοντα νόθευσης στις CQDs, κατάφερε να ενισχύσει τη δράση της ελεύθερης φθαλοκυανίνης, περισσότερο από κάθε άλλο άτομο ή συνδυασμό ατόμων. Το γεγονός αυτό ίσως να καθιστούσε τον υβριδικό υλικό (N)CQDs_ZnPc το καταλληλότερο, σε σχέση με τα υπόλοιπα, για εφαρμογή στη φωτοδυναμική θεραπεία. Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω εξέταση της συνεισφοράς των (N)CQDs και σε άλλα χαρακτηριστικά της φθαλοκυανίνης.

6.3 Προοπτικές για περαιτέρω έρευνα

Στη συγκεκριμένη μελέτη, έγινε έρευνα ενός φωτοευαίσθητοποιητή 3ης γενιάς (νανοϋλικό μαζί με ένα φωτοευαίσθητοποιητή), που προήλθε από τη σύνδεση της φθαλοκυανίνης ψευδαργύρου και των CQDs. Παρά την ικανοποιητική παραγωγή δραστικών ομάδων οξυγόνου του (N)CQDs_ZnPc, η μειωμένη παραγωγή ROS σε σχέση με την ελεύθερη ZnPc, για τα υπόλοιπα 3 υβριδικά υλικά, απαιτεί περαιτέρω μελέτη. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η μελέτη παραγωγής ROS των υβριδικών υλικών είναι μόνο ένα από τα πολλά χαρακτηριστικά που καθιστούν έναν φωτοευαίσθητοποιητή κατάλληλο για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία, θα μπορούσε μελλοντικά να πραγματοποιηθεί έρευνα με παρόμοια κατευθυντήρια γραμμή, αλλά εστίαση σε διαφορετικές παραμέτρους. Παρακάτω αναφέρονται ενδεικτικά, κάποιες προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

- Περαιτέρω έρευνα της γενικότερης μορφολογίας των CQDs, προκειμένου να γίνει εις βάθος κατανόηση της δομής και της χημείας τους, ώστε να μπορέσουν να αξιοποιηθούν αποτελεσματικότερα στον τομέα της φωτοδυναμικής θεραπείας.
- Μελέτη των υβριδικών υλικών (N)CQDs_ZnPc, (N,B)CQDs_ZnPc, (N,P)CQDs_ZnPc και (N,S)CQDs_ZnPc, με διαφορετικές ποσότητες των χρησιμοποιούμενων πρόδρομων ενώσεων της παρούσας εργασίας (π.χ. αυξημένη ποσότητα ουρίας ή κιτρικού οξέος) ή χρήση διαφορετικών πρόδρομων ενώσεων (π.χ. χρήση αμμωνίας για νόθευση με άζωτο, χρήση φωσφορικού οξέος για νόθευση με φώσφορο).
- Μελέτη υβριδικών υλικών φθαλοκυανίνης και νοθευμένων CQDs, με εφαρμογή στη φωτοδυναμική θεραπεία κατά του καρκίνου, χρησιμοποιώντας διαφορετικά άτομα νόθευσης

(π.χ. φθόριο) για τις CQDs ή χρησιμοποιώντας διαφορετικό κεντρικό μέταλλο στο δακτύλιο της φθαλοκυανίνης (π.χ. σίδηρο ή αργίλιο).

- Συγκριτική έρευνα της μορφολογίας των υβριδικών υλικών και της φθαλοκυανίνης με μεθόδους χαρακτηρισμού όπως TEM, ^1H NMR, XPS, TGA και Raman.
- Συγκριτική μελέτη των υβριδικών υλικών που συντέθηκαν και της ελεύθερης φθαλοκυανίνης, όσον αφορά στην ικανότητά τους για επιλεκτική συγκέντρωση σε καρκινικά κύτταρα και για αποτελεσματική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) *carbon | Facts, Uses, & Properties | Britannica*. <https://www.britannica.com/science/carbon-chemical-element> (accessed 2022-11-04).
- (2) *Carbon | History, Uses, Facts, Physical & Chemical Characteristics*. Periodic Table. <https://periodic-table.com/carbon/> (accessed 2022-11-04).
- (3) *Ο άνθρακας*. http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2208/Chimeia_html-empl/index2_4.html (accessed 2022-11-04).
- (4) *2.3 ΒΙΟΓΕΩΧΗΜΙΚΟΙ ΚΥΚΛΟΙ*. http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2724/Biologia_G-Lykeiou_html-apli/index2_3.html (accessed 2022-11-04).
- (5) Μιχαήλ Κονσολάκης. *ΓΕΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ- Θεωρία & Εφαρμογές*; Αέναος: Χανιά, 2012.
- (6) Κωνσταντίνος Κορδάτος. *ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΗΓΜΕΝΩΝ ΚΕΡΑΜΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ*; Αθήνα, 2017.
- (7) Rode, A. V.; Hyde, S. T.; Gamaly, E. G.; Elliman, R. G.; McKenzie, D. R.; Bulcock, S. Structural Analysis of a Carbon Foam Formed by High Pulse-Rate Laser Ablation. *Appl. Phys. A* **1999**, *69* (1), S755–S758. <https://doi.org/10.1007/s003390051522>.
- (8) Frondel, C.; Marvin, U. B. Lonsdaleite, a Hexagonal Polymorph of Diamond. *Nature* **1967**, *214* (5088), 587–589. <https://doi.org/10.1038/214587a0>.
- (9) Harris †, P. J. F. Fullerene-Related Structure of Commercial Glassy Carbons. *Philos. Mag.* **2004**, *84* (29), 3159–3167. <https://doi.org/10.1080/14786430410001720363>.
- (10) Karthik, P. S.; Himaja, A. L.; Singh, S. P. Carbon-Allotropes: Synthesis Methods, Applications and Future Perspectives. *Carbon Lett.* **2014**, *15* (4), 219–237. <https://doi.org/10.5714/CL.2014.15.4.219>.
- (11) Brandon. *Diamond Cubic Unit Cell*. Materials Science & Engineering Student. <https://mstudent.com/diamond-cubic-unit-cell/> (accessed 2022-11-08).
- (12) Brehob, M.; Enbody, R.; Young-Kyun Kwon; Tomanek, D. The Potential of Carbon-Based Memory Systems. In *Records of the 1999 IEEE International Workshop on Memory Technology, Design and Testing*; IEEE Comput. Soc: San Jose, CA, USA, 1999; pp 110–114. <https://doi.org/10.1109/MTDT.1999.782691>.
- (13) Sur, U. K. Graphene: A Rising Star on the Horizon of Materials Science. *Int. J. Electrochem.* **2012**, *2012*, e237689. <https://doi.org/10.1155/2012/237689>.
- (14) Κωνσταντίνος Κορδάτος. *Νέες Αλλοτροπικές Μορφές Άνθρακα. Σύνθεση, Ιδιότητες Και Εφαρμογές*.
- (15) *fullerene | Definition, Properties, Uses, & Facts | Britannica*. <https://www.britannica.com/science/fullerene> (accessed 2022-11-15).
- (16) *Fullerene*. VEDANTU. <https://www.vedantu.com/chemistry/fullerene> (accessed 2022-11-15).
- (17) *BuckyBalls - A Nanotechnology Building Block, How To Make Them, History, Properties and Applications*. AZoNano.com. <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1781> (accessed 2022-11-15).
- (18) *Applications of Fullerenes*. Nanografi Nano Technology. <https://nanografi.com/blog/applications-of-fullerenes/> (accessed 2022-11-15).
- (19) Saifuddin, N.; Raziah, A. Z.; Junizah, A. R. Carbon Nanotubes: A Review on Structure and Their Interaction with Proteins. *J. Chem.* **2012**, *2013*, e676815. <https://doi.org/10.1155/2013/676815>.
- (20) Kouchi, A. Amorphous Carbon. In *Encyclopedia of Astrobiology*; Gargaud, M., Amils, R., Quintanilla, J. C., Cleaves, H. J. (Jim), Irvine, W. M., Pinti, D. L., Viso, M., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2011; pp 41–42. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11274-4_70.
- (21) *Amorphous carbon. Scientists have discovered the microbes that make it*. Polish News. <https://polishnews.co.uk/amorphous-carbon-scientists-have-discovered-the-microbes-that-make-it/> (accessed 2022-11-17).

- (22) *Amorphous carbon - Περιεχόμενο - ClassConnect*.
<https://otpc.learnpad.com/content/activity.cfm?id=611088> (accessed 2022-11-28).
- (23) *Amorphous Carbon - an overview | ScienceDirect Topics*.
<https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/amorphous-carbon> (accessed 2022-11-17).
- (24) Wang, Y.; Hu, A. Carbon Quantum Dots: Synthesis, Properties and Applications. *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2* (34), 6921. <https://doi.org/10.1039/C4TC00988F>.
- (25) Koutsogiannis, P.; Thomou, E.; Stamatis, H.; Gournis, D.; Rudolf, P. Advances in Fluorescent Carbon Dots for Biomedical Applications. *Adv. Phys. X* **2020**, *5* (1), 1758592.
<https://doi.org/10.1080/23746149.2020.1758592>.
- (26) Wang, X.; Feng, Y.; Dong, P.; Huang, J. A Mini Review on Carbon Quantum Dots: Preparation, Properties, and Electrocatalytic Application. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 671.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00671>.
- (27) Xu, X.; Ray, R.; Gu, Y.; Ploehn, H. J.; Gearheart, L.; Raker, K.; Scrivens, W. A. Electrophoretic Analysis and Purification of Fluorescent Single-Walled Carbon Nanotube Fragments. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (40), 12736–12737. <https://doi.org/10.1021/ja040082h>.
- (28) Đorđević, L.; Arcudi, F.; Cacioppo, M.; Prato, M. A Multifunctional Chemical Toolbox to Engineer Carbon Dots for Biomedical and Energy Applications. *Nat. Nanotechnol.* **2022**, *17* (2), 112–130.
<https://doi.org/10.1038/s41565-021-01051-7>.
- (29) Magro, M.; Venerando, A.; Macone, A.; Canettieri, G.; Agostinelli, E.; Vianello, F. Nanotechnology-Based Strategies to Develop New Anticancer Therapies. *Biomolecules* **2020**, *10* (5), 735.
<https://doi.org/10.3390/biom10050735>.
- (30) Azam, N.; Najabat Ali, M.; Javaid Khan, T. Carbon Quantum Dots for Biomedical Applications: Review and Analysis. *Front. Mater.* **2021**, *8*, 700403. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.700403>.
- (31) Jelinek, R. *Carbon Quantum Dots; Carbon Nanostructures*; Springer International Publishing: Cham, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43911-2>.
- (32) Demchenko, A. P.; Dekaliuk, M. O. Novel Fluorescent Carbonic Nanomaterials for Sensing and Imaging. *Methods Appl. Fluoresc.* **2013**, *1* (4), 042001. <https://doi.org/10.1088/2050-6120/1/4/042001>.
- (33) Sciortino, A.; Cannizzo, A.; Messina, F. Carbon Nanodots: A Review—From the Current Understanding of the Fundamental Photophysics to the Full Control of the Optical Response. *C* **2018**, *4* (4), 67. <https://doi.org/10.3390/c4040067>.
- (34) Liu, J.; Li, R.; Yang, B. Carbon Dots: A New Type of Carbon-Based Nanomaterial with Wide Applications. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6* (12), 2179–2195. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01306>.
- (35) Vercelli, B. The Role of Carbon Quantum Dots in Organic Photovoltaics: A Short Overview. *Coatings* **2021**, *11* (2), 232. <https://doi.org/10.3390/coatings11020232>.
- (36) Kumar, P.; Dua, S.; Kaur, R.; Kumar, M.; Bhatt, G. A Review on Advancements in Carbon Quantum Dots and Their Application in Photovoltaics. *RSC Adv.* **2022**, *12* (8), 4714–4759.
<https://doi.org/10.1039/D1RA08452F>.
- (37) Cui, L.; Ren, X.; Sun, M.; Liu, H.; Xia, L. Carbon Dots: Synthesis, Properties and Applications. *Nanomaterials* **2021**, *11* (12), 3419. <https://doi.org/10.3390/nano11123419>.
- (38) Yang, P.; Zhu, Z.; Chen, M.; Chen, W.; Zhou, X. Microwave-Assisted Synthesis of Xylan-Derived Carbon Quantum Dots for Tetracycline Sensing. *Opt. Mater.* **2018**, *85*, 329–336.
<https://doi.org/10.1016/j.optmat.2018.06.034>.
- (39) Karagianni, A.; Tsierekzos, N. G.; Prato, M.; Terrones, M.; Kordatos, K. V. Application of Carbon-Based Quantum Dots in Photodynamic Therapy. *Carbon* **2023**, *203*, 273–310.
<https://doi.org/10.1016/j.carbon.2022.11.026>.

- (40) Zhou, J.; Booker, C.; Li, R.; Zhou, X.; Sham, T.-K.; Sun, X.; Ding, Z. An Electrochemical Avenue to Blue Luminescent Nanocrystals from Multiwalled Carbon Nanotubes (MWCNTs). *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (4), 744–745. <https://doi.org/10.1021/ja0669070>.
- (41) Calabro, R. L.; Yang, D.-S.; Kim, D. Y. Liquid-Phase Laser Ablation Synthesis of Graphene Quantum Dots from Carbon Nano-Onions: Comparison with Chemical Oxidation. *J. Colloid Interface Sci.* **2018**, *527*, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.04.113>.
- (42) Kandasamy, G. Recent Advancements in Doped/Co-Doped Carbon Quantum Dots for Multi-Potential Applications. *C* **2019**, *5* (2), 24. <https://doi.org/10.3390/c5020024>.
- (43) John, V. L.; Nair, Y.; Vinod, T. P. Doping and Surface Modification of Carbon Quantum Dots for Enhanced Functionalities and Related Applications. *Part. Part. Syst. Charact.* **2021**, *38* (11), 2100170. <https://doi.org/10.1002/ppsc.202100170>.
- (44) Shaik, S. A.; Sengupta, S.; Varma, R. S.; Gawande, M. B.; Goswami, A. Syntheses of N-Doped Carbon Quantum Dots (NCQDs) from Bioderived Precursors: A Timely Update. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9* (1), 3–49. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c04727>.
- (45) Wu, P.; Li, W.; Wu, Q.; Liu, Y.; Liu, S. Hydrothermal Synthesis of Nitrogen-Doped Carbon Quantum Dots from Microcrystalline Cellulose for the Detection of Fe³⁺ Ions in an Acidic Environment. *RSC Adv.* **2017**, *7* (70), 44144–44153. <https://doi.org/10.1039/C7RA08400E>.
- (46) Qi, H.; Zhai, Z.; Dong, X.; Zhang, P. Nitrogen Doped Carbon Quantum Dots (N-CQDs) with High Luminescence for Sensitive and Selective Detection of Hypochlorite Ions by Fluorescence Quenching. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2022**, *279*, 121456. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121456>.
- (47) Shan, X.; Chai, L.; Ma, J.; Qian, Z.; Chen, J.; Feng, H. B-Doped Carbon Quantum Dots as a Sensitive Fluorescence Probe for Hydrogen Peroxide and Glucose Detection. *Analyst* **2014**, *139* (10), 2322–2325. <https://doi.org/10.1039/C3AN02222F>.
- (48) *Green and simple route toward boron doped carbon dots with significantly enhanced non-linear optical properties*. FORTH / ICE-HT. <https://www.iceht.forth.gr/en/publications/green-and-simple-route-toward-boron-doped-carbon-dots-with-significantly-enhanced-non-linear-optical-properties/> (accessed 2022-12-27).
- (49) Jana, J.; Ganguly, M.; Chandrakumar, K. R. S.; Mohan Rao, G.; Pal, T. Boron Precursor-Dependent Evolution of Differently Emitting Carbon Dots. *Langmuir* **2017**, *33* (2), 573–584. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b04100>.
- (50) Jia, Y.; Hu, Y.; Li, Y.; Zeng, Q.; Jiang, X.; Cheng, Z. Boron Doped Carbon Dots as a Multifunctional Fluorescent Probe for Sorbate and Vitamin B12. *Mikrochim. Acta* **2019**, *186* (2), 84. <https://doi.org/10.1007/s00604-018-3196-5>.
- (51) Chandra, S.; Patra, P.; Pathan, S. H.; Roy, S.; Mitra, S.; Layek, A.; Bhar, R.; Pramanik, P.; Goswami, A. Luminescent S-Doped Carbon Dots: An Emergent Architecture for Multimodal Applications. *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1* (18), 2375–2382. <https://doi.org/10.1039/C3TB00583F>.
- (52) *Waste frying oil as a precursor for one-step synthesis of sulfur-doped carbon dots with pH-sensitive photoluminescence* - ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008622314005351?via%3Dihub> (accessed 2022-12-27).
- (53) Xu, Q.; Pu, P.; Zhao, J.; Dong, C.; Gao, C.; Chen, Y.; Chen, J.; Liu, Y.; Zhou, H. Preparation of Highly Photoluminescent Sulfur-Doped Carbon Dots for Fe(III) Detection. *J. Mater. Chem. A* **2014**, *3* (2), 542–546. <https://doi.org/10.1039/C4TA05483K>.
- (54) Wu, F.; Yang, M.; Zhang, H.; Zhu, S.; Zhu, X.; Wang, K. Facile Synthesis of Sulfur-Doped Carbon Quantum Dots from Vitamin B1 for Highly Selective Detection of Fe³⁺ Ion. *Opt. Mater.* **2018**, *77*, 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2018.01.048>.

- (55) Zuo, G.; Xie, A.; Li, J.; Su, T.; Pan, X.; Dong, W. Large Emission Red-Shift of Carbon Dots by Fluorine Doping and Their Applications for Red Cell Imaging and Sensitive Intracellular Ag⁺ Detection. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b10179>.
- (56) Gao, P.; Liu, S.; Su, Y.; Zheng, M.; Xie, Z. Fluorine-Doped Carbon Dots with Intrinsic Nucleus-Targeting Ability for Drug and Dye Delivery. *Bioconjug. Chem.* **2020**, *31* (3), 646–655. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00801>.
- (57) Hong, D.; Deng, X.; Liang, J.; Li, J.; Tao, Y.; Tan, K. One-Step Hydrothermal Synthesis of down/up-Conversion Luminescence F-Doped Carbon Quantum Dots for Label-Free Detection of Fe³⁺. *Microchem. J.* **2019**, *151*, 104217. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104217>.
- (58) Zhou, J.; Shan, X.; Ma, J.; Gu, Y.; Qian, Z.; Chen, J.; Feng, H. Facile Synthesis of P-Doped Carbon Quantum Dots with Highly Efficient Photoluminescence. *RSC Adv.* **2014**, *4* (11), 5465–5468. <https://doi.org/10.1039/C3RA45294H>.
- (59) Lu, C.; Su, Q.; Yang, X. Ultra-Long Room-Temperature Phosphorescent Carbon Dots: PH Sensing and Dual-Channel Detection of Tetracyclines. *Nanoscale* **2019**, *11* (34), 16036–16042. <https://doi.org/10.1039/C9NR03989A>.
- (60) Chai, S.; Zhou, L.; Pei, S.; Zhu, Z.; Chen, B. P-Doped Carbon Quantum Dots with Antibacterial Activity. *Micromachines* **2021**, *12* (9), 1116. <https://doi.org/10.3390/mi12091116>.
- (61) Kou, X.; Jiang, S.; Park, S.-J.; Meng, L.-Y. A Review: Recent Advances in Preparations and Applications of Heteroatom-Doped Carbon Quantum Dots. *Dalton Trans.* **2020**, *49* (21), 6915–6938. <https://doi.org/10.1039/D0DT01004A>.
- (62) Liu, J.; Li, J.; Xu, L.; Qiao, Y.; Chen, J. Facile Synthesis of N, B-Doped Carbon Dots and Their Application for Multisensor and Cellular Imaging. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56* (14), 3905–3912. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.6b04752>.
- (63) Ye, Q.; Yan, F.; Shi, D.; Zheng, T.; Wang, Y.; Zhou, X.; Chen, L. N, B-Doped Carbon Dots as a Sensitive Fluorescence Probe for Hg²⁺ Ions and 2,4,6-Trinitrophenol Detection for Bioimaging. *J. Photochem. Photobiol. B* **2016**, *162*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.06.021>.
- (64) Huang, S.; Yang, E.; Yao, J.; Liu, Y.; Xiao, Q. Carbon Dots Doped with Nitrogen and Boron as Ultrasensitive Fluorescent Probes for Determination of α -Glucosidase Activity and Its Inhibitors in Water Samples and Living Cells. *Mikrochim. Acta* **2018**, *185* (8), 394. <https://doi.org/10.1007/s00604-018-2932-1>.
- (65) Xiao, N.; Liu, S. G.; Mo, S.; Li, N.; Ju, Y. J.; Ling, Y.; Li, N. B.; Luo, H. Q. Highly Selective Detection of P-Nitrophenol Using Fluorescence Assay Based on Boron, Nitrogen Co-Doped Carbon Dots. *Talanta* **2018**, *184*, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.02.114>.
- (66) Xiao, N.; Liu, S. G.; Mo, S.; Yang, Y. Z.; Han, L.; Ju, Y. J.; Li, N. B.; Luo, H. Q. B,N-Carbon Dots-Based Ratiometric Fluorescent and Colorimetric Dual-Readout Sensor for H₂O₂ and H₂O₂-Involved Metabolites Detection Using ZnFe₂O₄ Magnetic Microspheres as Peroxidase Mimics. *Sens. Actuators B Chem.* **2018**, *273*, 1735–1743. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.07.097>.
- (67) Yang, X.; Zhang, M.; Zhang, Y.; Wang, N.; Bian, W.; Choi, M. M. F. Nitrogen and Phosphorus Co-Doped Carbon Dots as a “Turn-off-on” Fluorescence Probe for the Detection of Hg²⁺ and GSH and Cell Imaging. *Anal. Methods* **2019**, *11* (45), 5803–5809. <https://doi.org/10.1039/C9AY01723B>.
- (68) Chandra, S.; Laha, D.; Pramanik, A.; Ray Chowdhuri, A.; Karmakar, P.; Sahu, S. K. Synthesis of Highly Fluorescent Nitrogen and Phosphorus Doped Carbon Dots for the Detection of Fe(3+) Ions in Cancer Cells. *Lumin. J. Biol. Chem. Lumin.* **2016**, *31* (1), 81–87. <https://doi.org/10.1002/bio.2927>.
- (69) Simões, E. F. C.; Leitão, J. M. M.; Esteves Da Silva, J. C. G. Sulfur and Nitrogen Co-Doped Carbon Dots Sensors for Nitric Oxide Fluorescence Quantification. *Anal. Chim. Acta* **2017**, *960*, 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.01.007>.
- (70) Sib Krishna Ghoshal. Photoluminescence Spectroscopy. <http://ocw.utm.my/file.php/351/ocw-chapter-6.pdf>.

- (71) 10.6: *Photoluminescence Spectroscopy*. Chemistry LibreTexts. [https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Purgatory/Book%3A_Analytical_Chemistry_2.0_\(Harvey\)/10_Spectroscopic_Methods/10.6%3A_Photoluminescence_Spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Purgatory/Book%3A_Analytical_Chemistry_2.0_(Harvey)/10_Spectroscopic_Methods/10.6%3A_Photoluminescence_Spectroscopy) (accessed 2023-03-14).
- (72) Zhang, Q.; Sun, X.; Ruan, H.; Yin, K.; Li, H. Production of Yellow-Emitting Carbon Quantum Dots from Fullerene Carbon Soot. *Sci. China Mater.* **2017**, *60* (2), 141–150. <https://doi.org/10.1007/s40843-016-5160-9>.
- (73) *Quantum-Sized Carbon Dots for Bright and Colorful Photoluminescence | Journal of the American Chemical Society*. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja062677d> (accessed 2022-12-29).
- (74) Zhao, L.; Di, F.; Wang, D.; Guo, L.-H.; Yang, Y.; Wan, B.; Zhang, H. Chemiluminescence of Carbon Dots under Strong Alkaline Solutions: A Novel Insight into Carbon Dot Optical Properties. *Nanoscale* **2013**, *5* (7), 2655–2658. <https://doi.org/10.1039/C3NR00358B>.
- (75) Zheng, L.; Chi, Y.; Dong, Y.; Lin, J.; Wang, B. Electrochemiluminescence of Water-Soluble Carbon Nanocrystals Released Electrochemically from Graphite. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (13), 4564–4565. <https://doi.org/10.1021/ja809073f>.
- (76) Zhang, X.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Kalytchuk, S.; Kershaw, S. V.; Wang, Y.; Wang, P.; Zhang, T.; Zhao, Y.; Zhang, H.; Cui, T.; Wang, Y.; Zhao, J.; Yu, W. W.; Rogach, A. L. Color-Switchable Electroluminescence of Carbon Dot Light-Emitting Diodes. *ACS Nano* **2013**, *7* (12), 11234–11241. <https://doi.org/10.1021/nn405017q>.
- (77) Chung, S.; Revia, R. A.; Zhang, M. Graphene Quantum Dots and Their Applications in Bioimaging, Biosensing, and Therapy. *Adv. Mater.* **2021**, *33* (22), 1904362. <https://doi.org/10.1002/adma.201904362>.
- (78) Zhao, Q.-L.; Zhang, Z.-L.; Huang, B.-H.; Peng, J.; Zhang, M.; Pang, D.-W. Facile Preparation of Low Cytotoxicity Fluorescent Carbon Nanocrystals by Electrooxidation of Graphite. *Chem. Commun.* **2008**, No. 41, 5116–5118. <https://doi.org/10.1039/B812420E>.
- (79) Yang, S.-T.; Cao, L.; Luo, P. G.; Lu, F.; Wang, X.; Wang, H.; Mezziani, M. J.; Liu, Y.; Qi, G.; Sun, Y.-P. Carbon Dots for Optical Imaging in Vivo. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (32), 11308–11309. <https://doi.org/10.1021/ja904843x>.
- (80) Wang, Y.; Anilkumar, P.; Cao, L.; Liu, J.-H.; Luo, P. G.; Tackett, K. N.; Sahu, S.; Wang, P.; Wang, X.; Sun, Y.-P. Carbon Dots of Different Composition and Surface Functionalization: Cytotoxicity Issues Relevant to Fluorescence Cell Imaging. *Exp. Biol. Med. Maywood NJ* **2011**, *236* (11), 1231–1238. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011132>.
- (81) Wang, Y.; Bao, L.; Liu, Z.; Pang, D.-W. Aptamer Biosensor Based on Fluorescence Resonance Energy Transfer from Upconverting Phosphors to Carbon Nanoparticles for Thrombin Detection in Human Plasma. *Anal. Chem.* **2011**, *83* (21), 8130–8137. <https://doi.org/10.1021/ac201631b>.
- (82) Yang, S.-T.; Wang, X.; Wang, H.; Lu, F.; Luo, P. G.; Cao, L.; Mezziani, M. J.; Liu, J.-H.; Liu, Y.; Chen, M.; Huang, Y.; Sun, Y.-P. Carbon Dots as Nontoxic and High-Performance Fluorescence Imaging Agents. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113* (42), 18110–18114. <https://doi.org/10.1021/jp9085969>.
- (83) Dong, L.; Hu, D.; Wang, Y.; Sheng, Z.; Hong, M.; Yang, S. A Zeolite-Based Ship-in-a-Bottle Route to Ultrasmall Carbon Dots for Live Cell Labeling and Bioimaging. *Nanoscale Adv.* **2020**, *2* (12), 5803–5809. <https://doi.org/10.1039/D0NA00664E>.
- (84) Molaei, M. J. A Review on Nanostructured Carbon Quantum Dots and Their Applications in Biotechnology, Sensors, and Chemiluminescence. *Talanta* **2019**, *196*, 456–478. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.12.042>.
- (85) Jhonsi, M. A. *Carbon Quantum Dots for Bioimaging*; IntechOpen, 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72723>.

- (86) Zheng, X. T.; Ananthanarayanan, A.; Luo, K. Q.; Chen, P. Glowing Graphene Quantum Dots and Carbon Dots: Properties, Syntheses, and Biological Applications. *Small* **2015**, *11* (14), 1620–1636. <https://doi.org/10.1002/smll.201402648>.
- (87) Molaei, M. J. Carbon Quantum Dots and Their Biomedical and Therapeutic Applications: A Review. *RSC Adv.* **2019**, *9* (12), 6460–6481. <https://doi.org/10.1039/C8RA08088G>.
- (88) Zhou, L.; Chen, Z.; Dong, K.; Yin, M.; Ren, J.; Qu, X. DNA-Mediated Biomineralization of Rare-Earth Nanoparticles for Simultaneous Imaging and Stimuli-Responsive Drug Delivery. *Biomaterials* **2014**, *35* (30), 8694–8702. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.06.034>.
- (89) Li, S.; Su, W.; Wu, H.; Yuan, T.; Yuan, C.; Liu, J.; Deng, G.; Gao, X.; Chen, Z.; Bao, Y.; Yuan, F.; Zhou, S.; Tan, H.; Li, Y.; Li, X.; Fan, L.; Zhu, J.; Chen, A. T.; Liu, F.; Zhou, Y.; Li, M.; Zhai, X.; Zhou, J. Targeted Tumour Theranostics in Mice via Carbon Quantum Dots Structurally Mimicking Large Amino Acids. *Nat. Biomed. Eng.* **2020**, *4* (7), 704–716. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-0540-y>.
- (90) Magesh, V.; Sundramoorthy, A. K.; Ganapathy, D. Recent Advances on Synthesis and Potential Applications of Carbon Quantum Dots. *Front. Mater.* **2022**, *9*.
- (91) Sagbas, S.; Sahiner, N. Carbon Dots: Preparation, Properties, and Application. In *Nanocarbon and its Composites*; Elsevier, 2019; pp 651–676. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102509-3.00022-5>.
- (92) Li, Q.; Zhou, R.; Xie, Y.; Li, Y.; Chen, Y.; Cai, X. Sulphur-Doped Carbon Dots as a Highly Efficient Nano-Photodynamic Agent against Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cell Prolif.* **2020**, *53* (4), e12786. <https://doi.org/10.1111/cpr.12786>.
- (93) Hua, X.-W.; Bao, Y.-W.; Wu, F.-G. Fluorescent Carbon Quantum Dots with Intrinsic Nucleolus-Targeting Capability for Nucleolus Imaging and Enhanced Cytosolic and Nuclear Drug Delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10* (13), 10664–10677. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b19549>.
- (94) Syed, N.; Huang, J.; Feng, Y. CQDs as Emerging Trends for Future Prospect in Enhancement of Photocatalytic Activity. *Carbon Lett.* **2022**, *32* (1), 81–97. <https://doi.org/10.1007/s42823-021-00282-x>.
- (95) Prasannan, A.; Imae, T. One-Pot Synthesis of Fluorescent Carbon Dots from Orange Waste Peels. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 15673–15678. <https://doi.org/10.1021/ie402421s>.
- (96) Kim, M. R.; Ma, D. Quantum-Dot-Based Solar Cells: Recent Advances, Strategies, and Challenges. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6* (1), 85–99. <https://doi.org/10.1021/jz502227h>.
- (97) Carolan, D.; Rocks, C.; Padmanaban, D. B.; Maguire, P.; Svrcek, V.; Mariotti, D. Environmentally Friendly Nitrogen-Doped Carbon Quantum Dots for next Generation Solar Cells. *Sustain. Energy Fuels* **2017**, *1* (7), 1611–1619. <https://doi.org/10.1039/C7SE00158D>.
- (98) Li, C.-X.; Yu, C.; Wang, C.-F.; Chen, S. Facile Plasma-Induced Fabrication of Fluorescent Carbon Dots toward High-Performance White LEDs. *J. Mater. Sci.* **2013**, *48* (18), 6307–6311. <https://doi.org/10.1007/s10853-013-7430-6>.
- (99) Selvaraj, S.; Dhesingh, R. S. Preparation and Characterization of Carbon Quantum Dot-Hydroxyapatite-Alginate Based Hybrid Fluorescent Ink for Sensor Application. *J. Appl. Polym. Sci.* **2023**, *140* (15), e53721. <https://doi.org/10.1002/app.53721>.
- (100) Guo, Y.; Chen, Y.; Cao, F.; Wang, L.; Wang, Z.; Leng, Y. Hydrothermal Synthesis of Nitrogen and Boron Doped Carbon Quantum Dots with Yellow-Green Emission for Sensing Cr(VI), Anti-Counterfeiting and Cell Imaging. *RSC Adv.* **2017**, *7* (76), 48386–48393. <https://doi.org/10.1039/C7RA09785A>.
- (101) Tampa, M.; Sarbu, M.-I.; Matei, C.; Mitran, C.-I.; Mitran, M.-I.; Caruntu, C.; Constantin, C.; Neagu, M.; Georgescu, S.-R. Photodynamic Therapy: A Hot Topic in Dermato-Oncology. *Oncol. Lett.* **2019**, *17* (5), 4085–4093. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9939>.
- (102) Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K. A.; Foster, T. H.; Girotti, A. W.; Gollnick, S. O.; Hahn, S. M.; Hamblin, M. R.; Juzeniene, A.; Kessel, D.; Korbek, M.; Moan, J.; Mroz, P.; Nowis, D.; Piette, J.;

- Wilson, B. C.; Golab, J. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update. *CA. Cancer J. Clin.* **2011**, *61* (4), 250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>.
- (103) Hasan, T.; Ortel, B.; Moor, A. C. E.; Pogue, B. Photodynamic Therapy of Cancer. *Cancer Med.* **2003**, 605–622.
- (104) *Photodynamic Therapy to Treat Cancer - NCI*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/photodynamic-therapy> (accessed 2023-03-24).
- (105) Postiglione, I.; Chiaviello, A.; Palumbo, G. Enhancing Photodynamic Therapy Efficacy by Combination Therapy: Dated, Current and Oncoming Strategies. *Cancers* **2011**, *3* (2), 2597. <https://doi.org/10.3390/cancers3022597>.
- (106) Κωνσταντίνος Μαρκόπουλος, S. Φωτοδυναμική θεραπεία, το νέο όπλο κατά του καρκίνου του πνεύμονα. <https://www.drmarkopoulos.gr/%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82-%CF%84%CE%BF%CF%85-%CF%80%CE%BD%CE%B5%CF%8D%CE%BC%CE%BF%CE%BD%CE%B1/%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B4%CF%85%CE%BD%CE%B1%CE%BC%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1> (accessed 2023-03-24).
- (107) Lovell, J. F.; Liu, T. W. B.; Chen, J.; Zheng, G. Activatable Photosensitizers for Imaging and Therapy. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (5), 2839–2857. <https://doi.org/10.1021/cr900236h>.
- (108) Konopka, K.; Goslinski, T. Photodynamic Therapy in Dentistry. *J. Dent. Res.* **2007**, *86* (8), 694–707. <https://doi.org/10.1177/154405910708600803>.
- (109) Dolmans, D. E. J. G. J.; Fukumura, D.; Jain, R. K. Photodynamic Therapy for Cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3* (5), 380–387. <https://doi.org/10.1038/nrc1071>.
- (110) Spikes, J. D. The Origin and Meaning of the Term “Photodynamic” (as Used in “Photodynamic Therapy”, for Example). *J. Photochem. Photobiol. B* **1991**, *9* (3), 369–371. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(91\)80172-E](https://doi.org/10.1016/1011-1344(91)80172-E).
- (111) Kim, J.; Jo, Y.; Na, K. Photodynamic Therapy with Smart Nanomedicine. *Arch. Pharm. Res.* **2020**, *43* (1), 22–31. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01214-5>.
- (112) Svanberg, K.; Bendsoe, N.; Axelsson, J.; Andersson-Engels, S.; Svanberg, S. Photodynamic Therapy: Superficial and Interstitial Illumination. *J. Biomed. Opt.* **2010**, *15* (4), 041502. <https://doi.org/10.1117/1.3466579>.
- (113) Juarranz, A.; Jaén, P.; Sanz-Rodríguez, F.; Cuevas, J.; González, S. Photodynamic Therapy of Cancer. Basic Principles and Applications. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* **2008**, *10* (3), 148–154. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0172-2>.
- (114) Calixto, G. M. F.; Bernegossi, J.; de Freitas, L. M.; Fontana, C. R.; Chorilli, M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review. *Mol. Basel Switz.* **2016**, *21* (3), 342. <https://doi.org/10.3390/molecules21030342>.
- (115) Ding, H.; Yu, H.; Dong, Y.; Tian, R.; Huang, G.; Boothman, D. A.; Sumer, B. D.; Gao, J. Photoactivation Switch from Type II to Type I Reactions by Electron-Rich Micelles for Improved Photodynamic Therapy of Cancer Cells under Hypoxia. *J. Controlled Release* **2011**, *156* (3), 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.08.019>.
- (116) Lan, M.; Zhao, S.; Liu, W.; Lee, C.-S.; Zhang, W.; Wang, P. Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Adv. Healthc. Mater.* **2019**, *8* (13), 1900132. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900132>.
- (117) Gheewala, T.; Skwor, T.; Munirathinam, G. Photosensitizers in Prostate Cancer Therapy. *Oncotarget* **2017**, *8* (18), 30524–30538. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15496>.
- (118) Granite. *Jablonski Diagram*. Edinburgh Instruments. <https://www.edinst.com/blog/jablonski-diagram-2/> (accessed 2023-03-28).

- (119) Robertson, C. A.; Evans, D. H.; Abrahamse, H. Photodynamic Therapy (PDT): A Short Review on Cellular Mechanisms and Cancer Research Applications for PDT. *J. Photochem. Photobiol. B* **2009**, *96* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001>.
- (120) Huis in 't Veld, R. V.; Heuts, J.; Ma, S.; Cruz, L. J.; Ossendorp, F. A.; Jager, M. J. Current Challenges and Opportunities of Photodynamic Therapy against Cancer. *Pharmaceutics* **2023**, *15* (2), 330. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020330>.
- (121) Castano, A. P.; Demidova, T. N.; Hamblin, M. R. Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part Three—Photosensitizer Pharmacokinetics, Biodistribution, Tumor Localization and Modes of Tumor Destruction. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2005**, *2* (2), 91–106. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00060-8).
- (122) Macdonald, I. J.; Dougherty, T. J. Basic Principles of Photodynamic Therapy. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2001**, *05* (02), 105–129. <https://doi.org/10.1002/jpp.328>.
- (123) Nowis, D.; Stokłosa, T.; Legat, M.; Issat, T.; Jakóbsiak, M.; Gołąb, J. The Influence of Photodynamic Therapy on the Immune Response. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2005**, *2* (4), 283–298. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00098-0).
- (124) Mroz, P.; Yaroslavsky, A.; Kharkwal, G. B.; Hamblin, M. R. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer. *Cancers* **2011**, *3* (2), 2516–2539. <https://doi.org/10.3390/cancers3022516>.
- (125) Buytaert, E.; Dewaele, M.; Agostinis, P. Molecular Effectors of Multiple Cell Death Pathways Initiated by Photodynamic Therapy. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1776* (1), 86–107. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2007.07.001>.
- (126) (PDF) Oleinick NL, Morris RL, Belichenko I.. *The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. Photochem Photobiol Sci* 1: 1-21. https://www.researchgate.net/publication/10836728_Oleinick_NL_Morris_RL_Belichenko_I_The_role_of_apoptosis_in_response_to_photodynamic_therapy_what_where_why_and_how_Photochem_Photobiol_Sci_1_1-21 (accessed 2023-03-30).
- (127) Castano, A. P.; Demidova, T. N.; Hamblin, M. R. Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part Two—Cellular Signaling, Cell Metabolism and Modes of Cell Death. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2005**, *2* (1), 1–23. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00030-X).
- (128) Μ. ΑΝΔΡΙΚΟΥΛΑ; Γ. ΒΑΡΘΟΛΟΜΑΤΟΣ. ΑΠΟΠΤΩΣΗ. Ο ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ. **2001**, *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 496–513.
- (129) Shimizu, S.; Yoshida, T.; Tsuchioka, M.; Arakawa, S. Autophagic Cell Death and Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15* (2), 3145–3153. <https://doi.org/10.3390/ijms15023145>.
- (130) Kroemer, G.; Levine, B. Autophagic Cell Death: The Story of a Misnomer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9* (12), 1004–1010. <https://doi.org/10.1038/nrm2529>.
- (131) Wang, W.; Moriyama, L. T.; Bagnato, V. S. Photodynamic Therapy Induced Vascular Damage: An Overview of Experimental PDT. *Laser Phys. Lett.* **2012**, *10* (2), 023001. <https://doi.org/10.1088/1612-2011/10/2/023001>.
- (132) Fingar, V. H. Vascular Effects of Photodynamic Therapy. *J. Clin. Laser Med. Surg.* **1996**, *14* (5), 323–328. <https://doi.org/10.1089/clm.1996.14.323>.
- (133) Reginato, E.; Wolf, P.; Hamblin, M. R. Immune Response after Photodynamic Therapy Increases Anti-Cancer and Anti-Bacterial Effects. *World J. Immunol.* **2014**, *4* (1), 1–11. <https://doi.org/10.5411/wji.v4.i1.1>.
- (134) Brancalion, L.; Moseley, H. Laser and Non-Laser Light Sources for Photodynamic Therapy. *Lasers Med. Sci.* **2002**, *17* (3), 173–186. <https://doi.org/10.1007/s101030200027>.
- (135) Kim, M. M.; Darafsheh, A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. *Photochem. Photobiol.* **2020**, *96* (2), 280–294. <https://doi.org/10.1111/php.13219>.
- (136) Alexiades-Armenakas, M. Laser-Mediated Photodynamic Therapy. *Clin. Dermatol.* **2006**, *24* (1), 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2005.10.027>.

- (137) Yoon, I.; Li, J. Z.; Shim, Y. K. Advance in Photosensitizers and Light Delivery for Photodynamic Therapy. *Clin. Endosc.* **2013**, *46* (1), 7–23. <https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.7>.
- (138) Gunaydin, G.; Gedik, M.; Ayan, S. Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer—A Review of the Current Clinical Status. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 686303. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.686303>.
- (139) Photosensitization | Chemistry | Britannica.
- (140) Yoo, J.-O.; Ha, K.-S. Chapter Four - New Insights into the Mechanisms for Photodynamic Therapy-Induced Cancer Cell Death. In *International Review of Cell and Molecular Biology*; Jeon, K. W., Ed.; Academic Press, 2012; Vol. 295, pp 139–174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394306-4.00010-1>.
- (141) Wu, X.; Dong, C.-M. Chapter 4 - Near-Infrared-Responsive Gold Nanoparticle-Based Photothermal Agents: From Synthesis to Anticancer Applications. In *Photonanotechnology for Therapeutics and Imaging*; Choi, S. ki, Ed.; Micro and Nano Technologies; Elsevier, 2020; pp 83–104. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817840-9.00004-7>.
- (142) Lang, K.; Mosinger, J.; Wagnerová, D. M. Photophysical Properties of Porphyrinoid Sensitizers Non-Covalently Bound to Host Molecules; Models for Photodynamic Therapy. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248* (3), 321–350. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.02.004>.
- (143) Detty, M. R.; Gibson, S. L.; Wagner, S. J. Current Clinical and Preclinical Photosensitizers for Use in Photodynamic Therapy. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (16), 3897–3915. <https://doi.org/10.1021/jm040074b>.
- (144) Garland, M. J.; Cassidy, C. M.; Woolfson, D.; Donnelly, R. F. Designing Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Strategies, Challenges and Promising Developments. <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.09.55> **2009**. <https://doi.org/10.4155/fmc.09.55>.
- (145) Plaetzer, K.; Krammer, B.; Berlanda, J.; Berr, F.; Kiesslich, T. Photophysics and Photochemistry of Photodynamic Therapy: Fundamental Aspects. *Lasers Med. Sci.* **2009**, *24* (2), 259–268. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0539-1>.
- (146) St Denis, T. G.; Hamblin, M. R. 22 - Supramolecular Drug Delivery Platforms in Photodynamic Therapy. In *Applications of Nanoscience in Photomedicine*; Hamblin, M. R., Avci, P., Eds.; Chandos Publishing: Oxford, 2015; pp 465–485. <https://doi.org/10.1533/9781908818782.465>.
- (147) Allison, R. R.; Sibata, C. H. Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers: A Clinical Review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2010**, *7* (2), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.02.001>.
- (148) Allison, R. R.; Downie, G. H.; Cuenca, R.; Hu, X.-H.; Childs, C. J.; Sibata, C. H. Photosensitizers in Clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2004**, *1* (1), 27–42. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(04\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(04)00007-9).
- (149) O'Connor, A. E.; Gallagher, W. M.; Byrne, A. T. Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy. *Photochem. Photobiol.* **2009**, *85* (5), 1053–1074. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00585.x>.
- (150) Katete, R.; Kalonga, G.; Ganash, M.; Silavwe, N.; Mwenya, R. Photodynamic Therapy for the Diagnosis and Treatment of Cancer. **2022**, *10*, 81–93. <https://doi.org/10.11648/j.ab.20221003.11>.
- (151) Kou, J.; Dou, D.; Yang, L. Porphyrin Photosensitizers in Photodynamic Therapy and Its Applications. *Oncotarget* **2017**, *8* (46), 81591–81603. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20189>.
- (152) Zhang, J.; Jiang, C.; Figueiró Longo, J. P.; Azevedo, R. B.; Zhang, H.; Muehlmann, L. A. An Updated Overview on the Development of New Photosensitizers for Anticancer Photodynamic Therapy. *Acta Pharm. Sin. B* **2018**, *8* (2), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.003>.
- (153) Mfouo-Tynga, I. S.; Dias, L. D.; Inada, N. M.; Kurachi, C. Features of Third Generation Photosensitizers Used in Anticancer Photodynamic Therapy: Review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2021**, *34*, 102091. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102091>.
- (154) Kwiatkowski, S.; Knap, B.; Przystupski, D.; Saczko, J.; Kędzierska, E.; Knap-Czop, K.; Kotlińska, J.; Michel, O.; Kotowski, K.; Kulbacka, J. Photodynamic Therapy – Mechanisms, Photosensitizers and

- Combinations. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *106*, 1098–1107.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>.
- (155) Mizuseki, H.; Belosludov, V.; Farajian, A.; Igarashi, N.; Wang, J.-T.; Chen, H.; Majumder, C.; Miura, S.; Kawazoe, Y. Molecular Orbital Analysis of Frontier Orbitals for Molecular Electronics: A Case Study of Unimolecular Rectifier and Photovoltaic Cell. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2003**, *4*, 377–382.
[https://doi.org/10.1016/S1468-6996\(03\)00061-5](https://doi.org/10.1016/S1468-6996(03)00061-5).
- (156) Christie, R.; Abel, A. Phthalocyanine Pigments: General Principles. *Phys. Sci. Rev.* **2021**, *6* (11), 671–677. <https://doi.org/10.1515/psr-2020-0194>.
- (157) Βογιατζή, Α. Σύνθεση, μελέτη και χαρακτηρισμός νέων φθαλοκυανικών συμπλόκων των στοιχείων μετάπτωσης. Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Θετικών Επιστημών. Τμήμα Χημείας. Τομέας Ανόργανης Χημείας και Τεχνολογίας, 2019. <http://hdl.handle.net/10442/hedi/46175> (accessed 2023-04-12).
- (158) Kudinova, N. V.; Berezov, T. T. Photodynamic Therapy of Cancer: Search for Ideal Photosensitizer. *Biochem. Mosc. Suppl. Ser. B Biomed. Chem.* **2010**, *4* (1), 95–103.
<https://doi.org/10.1134/S1990750810010129>.
- (159) Arslan, S. Phthalocyanines: Structure, Synthesis, Purification and Applications. *J. Life Sci.* **2016**, *6* (2).
- (160) ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΣΠΕΤΣΙΕΡΗ. Σύνθεση, Χαρακτηρισμός Και Μελέτη Της Ικανότητας Παραγωγής ROS Φθαλοκυανικών Ενώσεων Με Zn²⁺ Και Fe²⁺, Νοθευμένων Κβαντικών Τελείων Άνθρακα Και Των Μεταξύ Τους Υβριδικών Υλικών. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Αθήνα, 2022.
- (161) Tackley, D. R.; Dent, G.; Smith, W. E. Phthalocyanines: Structure and Vibrations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3* (8), 1419–1426. <https://doi.org/10.1039/B007763L>.
- (162) Sakamoto, K.; Eiko, O.-O. ChemInform Abstract: Syntheses and Functional Properties of Phthalocyanines. *Materials* **2009**, *41*. <https://doi.org/10.3390/ma2031127>.
- (163) Yaku, H.; Fujimoto, T.; Murashima, T.; Miyoshi, D.; Sugimoto, N. ChemInform Abstract: Phthalocyanines: A New Class of G-Quadruplex-Ligands with Many Potential Applications. *Chem. Commun. Camb. Engl.* **2012**, *48*, 6203–6216. <https://doi.org/10.1039/c2cc31037f>.
- (164) Jiang, X.; Luo, Z.; Zhang, B.; Li, P.; Xiao, J.; Su, W. Moderate Microwave-Assisted Preparation of Phthalocyanine-Based Carbon Quantum Dots for Improved Photo-Inactivation of Bacteria. *Inorg. Chem. Commun.* **2022**, *142*, 109543. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2022.109543>.
- (165) Jia, Q.; Ge, J.; Liu, W.; Zheng, X.; Chen, S.; Wen, Y.; Zhang, H.; Wang, P. A Magnetofluorescent Carbon Dot Assembly as an Acidic H₂ O₂ -Driven Oxygenator to Regulate Tumor Hypoxia for Simultaneous Bimodal Imaging and Enhanced Photodynamic Therapy. *Adv. Mater. Deerfield Beach Fla* **2018**, *30* (13), e1706090. <https://doi.org/10.1002/adma.201706090>.
- (166) Yurt, F.; Ince, M.; Colak, S. G.; Ocakoglu, K.; Er, O.; Soyulu, H. M.; Gunduz, C.; Avci, C. B.; Kurt, C. C. Investigation of in Vitro PDT Activities of Zinc Phthalocyanine Immobilised TiO₂ Nanoparticles. *Int. J. Pharm.* **2017**, *524* (1), 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.050>.
- (167) Choi, Y.; Kim, S.; Choi, M.-H.; Ryoo, S.-R.; Park, J.; Min, D.-H.; Kim, B.-S. Highly Biocompatible Carbon Nanodots for Simultaneous Bioimaging and Targeted Photodynamic Therapy In Vitro and In Vivo. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24* (37), 5781–5789. <https://doi.org/10.1002/adfm.201400961>.
- (168) Wu, F.; Yue, L.; Cheng, K.; Chen, J.; Wong, K.-L.; Wong, W.-K.; Zhu, X. Facile Preparation of Phthalocyanine-Based Nanodots for Photoacoustic Imaging and Photothermal Cancer Therapy In Vivo. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6* (9), 5230–5239.
<https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.0c00684>.
- (169) Matshitse, R.; Managa, M.; Nyokong, T. The Modulation of the Photophysical and Photodynamic Therapy Activities of a Phthalocyanine by Detonation Nanodiamonds: Comparison with Graphene

- Quantum Dots and Carbon Nanodots. *Diam. Relat. Mater.* **2020**, *101*, 107617.
<https://doi.org/10.1016/j.diamond.2019.107617>.
- (170) Matshitse, R.; Nyokong, T. Singlet Oxygen Generating Properties of Different Sizes of Charged Graphene Quantum Dot Nanoconjugates with a Positively Charged Phthalocyanine. *J. Fluoresc.* **2018**, *28* (3), 827–838. <https://doi.org/10.1007/s10895-018-2247-y>.
- (171) Moghassemi, S.; Dadashzadeh, A.; Camboni, A.; Feron, O.; Azevedo, R. B.; Amorim, C. A. *Ex Vivo* Purging of Cancer Cells from Ovarian Tissue Using Photodynamic Therapy: A Novel Strategy to Restore Fertility in Leukemia Patients. *Hum. Reprod. Open* **2023**, *2023* (2), hoad005.
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoad005>.
- (172) Zheng, G.; Chen, J.; Stefflova, K.; Jarvi, M.; Li, H.; Wilson, B. C. Photodynamic Molecular Beacon as an Activatable Photosensitizer Based on Protease-Controlled Singlet Oxygen Quenching and Activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104* (21), 8989–8994.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0611142104>.
- (173) Brain Targeted Drug Delivery System. In *Brain Targeted Drug Delivery System*; Gao, H., Gao, X., Eds.; Academic Press, 2019; p iv. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814001-7.09998-4>.
- (174) Citric acid | C6H8O7 - PubChem.
https://web.archive.org/web/20220119023922/https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/citric_acid (accessed 2023-02-16).
- (175) Urea | Definition, Formula, Production, Uses, & Facts | Britannica.
<https://www.britannica.com/science/urea> (accessed 2023-02-20).
- (176) PubChem. Urea. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1176> (accessed 2023-02-16).
- (177) Urea Technical Grade – 46% N | Farmfields. <https://farmfields.net/product/urea-46-n/> (accessed 2023-02-16).
- (178) PubChem. Boric Acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7628> (accessed 2023-02-23).
- (179) Boric acid | chemical compound | Britannica. <https://www.britannica.com/science/boric-acid> (accessed 2023-02-23).
- (180) Diammonium Phosphate. Mosaic Crop Nutrition. <https://www.cropnutrition.com/resource-library/diammonium-phosphate> (accessed 2023-04-20).
- (181) Nadarajan, S.; Sukumaran, S. Chapter 12 - Chemistry and Toxicology behind Chemical Fertilizers. In *Controlled Release Fertilizers for Sustainable Agriculture*; Lewu, F. B., Volova, T., Thomas, S., K.r., R., Eds.; Academic Press, 2021; pp 195–229. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819555-0.00012-1>.
- (182) PubChem. Diammonium hydrogen phosphate.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24540> (accessed 2023-04-20).
- (183) Diammonium Phosphate Yeast Nutrient DAP | Moonshine Distiller.
<https://moonshinedistiller.com/diammonium-phosphate-dap/> (accessed 2023-04-20).
- (184) PubChem. Sodium Thiosulfate. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24477> (accessed 2023-04-21).
- (185) Sodium Thiosulfate: Preparation, Risks & Uses. study.com.
<https://study.com/academy/lesson/sodium-thiosulfate-preparation-risks-uses.html> (accessed 2023-04-21).
- (186) World Health Organization; Stuart, M. C.; Kouimtzi, M.; Hill, S. *WHO Model Formulary 2008*; World Health Organization, 2009. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44053> (accessed 2023-04-21).
- (187) Wiberg, E.; Wiberg, N.; Holleman, A. F. *Inorganic Chemistry*, 1st English ed.; Academic Press ; De Gruyter: San Diego, Berlin, 2001.
- (188) Καραγιάννη, Α. Σύνθεση Και Χαρακτηρισμός Υβριδικών Υλικών «νοθευμένων Με Άζωτο Κβαντικών Τελειών Άνθρακα-Φθαλοκυανίνης» Για Χρήση Τους Στη Φωτοδυναμική Θεραπεία. **2022**.
<https://doi.org/10.26240/heal.ntua.22628>.
- (189) PubChem. Acetone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/180> (accessed 2023-04-27).

- (190) Agrawal, S.; Lalwani, A. Decoding the Performance in an Out-of-Context Problem during Blocked Practice. In *Proceedings of the Tenth International Conference on Learning Analytics & Knowledge*; ACM: Frankfurt Germany, 2020; pp 118–123. <https://doi.org/10.1145/3375462.3375542>.
- (191) PubChem. *Diethyl Ether*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3283> (accessed 2023-04-28).
- (192) F. Monticelli. *Encyclopedia of Toxicology*. ScienceDirect. <http://www.sciencedirect.com:5070/referencework/9780123864550/encyclopedia-of-toxicology> (accessed 2023-04-28).
- (193) Karas, L.; Piel, W. J. Ethers. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, Ltd, 2004. <https://doi.org/10.1002/0471238961.0520080511011801.a01.pub2>.
- (194) *Illustrated Glossary of Organic Chemistry - Ether*. <http://www.chem.ucla.edu/~harding/IGOC/E/ether.html> (accessed 2023-04-28).
- (195) *CM-H2DCFDA (General Oxidative Stress Indicator)*. <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/C6827> (accessed 2023-05-03).
- (196) PubChem. *5-CM-H2Dcfda*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23847175> (accessed 2023-05-03).
- (197) *UV-Vis Spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications*. Analysis & Separations from Technology Networks. <http://www.technologynetworks.com/analysis/articles/uv-vis-spectroscopy-principle-strengths-and-limitations-and-applications-349865> (accessed 2023-02-26).
- (198) Picollo, M.; Aceto, M.; Vitorino, T. UV-Vis Spectroscopy. *Phys. Sci. Rev.* **2019**, 4 (4). <https://doi.org/10.1515/psr-2018-0008>.
- (199) Akash, M. S. H.; Rehman, K. Ultraviolet-Visible (UV-VIS) Spectroscopy. In *Essentials of Pharmaceutical Analysis*; Akash, M. S. H., Rehman, K., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2020; pp 29–56. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1547-7_3.
- (200) *Light absorption and photoluminescence (PL) spectroscopy*. Chemistry LibreTexts. [https://chem.libretexts.org/Courses/Franklin_and_Marshall_College/Introduction_to_Materials_Characterization__CHM_412_Collaborative_Text/Spectroscopy/Light_absorption_and_photoluminescence_\(PL\)_spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Courses/Franklin_and_Marshall_College/Introduction_to_Materials_Characterization__CHM_412_Collaborative_Text/Spectroscopy/Light_absorption_and_photoluminescence_(PL)_spectroscopy) (accessed 2023-02-28).
- (201) Torvik, J. T. Chapter 2 - Dopants in GaN. In *III-Nitride Semiconductors: Electrical, Structural and Defects Properties*; Manasreh, O., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2000; pp 17–49. <https://doi.org/10.1016/B978-044450630-6/50003-9>.
- (202) Mitrić, J. 3 - Properties and Characterization of Rare-Earth-Activated Phosphors. In *Rare-Earth-Activated Phosphors*; Dubey, V., Dubey, N., Domańska, M. M., Jayasimhadri, M., Dhoble, S. J., Eds.; Elsevier, 2022; pp 69–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89856-0.00006-7>.
- (203) Zhao, Z. *Physical Methods in Chemistry and Nano Science*.
- (204) Eaton-Magana, S.; Breeding, C. M. An Introduction to Photoluminescence Spectroscopy for Diamond and Its Applications in Gemology. *Gems Gemol.* **2016**, 52 (1), 2–17. <https://doi.org/10.5741/GEMS.52.1.2>.
- (205) Chapter 3 - The Current Situation in Ultra-Precision Technology – Silicon Single Crystals as an Example. In *Advances in CMP Polishing Technologies*; Doi, T., Marinescu, I. D., Kurokawa, S., Eds.; William Andrew Publishing: Oxford, 2012; pp 15–111. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-7859-5.00003-X>.
- (206) *Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy for Glycan Analysis - Creative Biolabs*. https://www.creative-biolabs.com/glycoprotein/fourier-transform-infrared-ftir-spectroscopy-for-glycan-analysis.htm?gclid=Cj0KCQjwpPKiBhDvARiSACn-gzAvhd347hQjcXx7PEADYZStUJ1Wk1ZaJK1SdeM0I64fcu3MHH4_Ke0aA0q0EALw_wcB (accessed 2023-05-11).

- (207) *FTIR Spectroscopy - an overview | ScienceDirect Topics*.
<https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/ftir-spectroscopy> (accessed 2023-05-11).
- (208) Giechaskiel, B.; Clairotte, M. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy for Measurements of Vehicle Exhaust Emissions: A Review. *Appl. Sci.* **2021**, *11* (16), 7416.
<https://doi.org/10.3390/app11167416>.
- (209) *FTIR | FTIR Spectroscopy Academy - GR*.
<https://www.thermofisher.com/tr/en/home/industrial/spectroscopy-elemental-isotope-analysis/molecular-spectroscopy/fourier-transform-infrared-spectroscopy/resources/ftir-spectroscopy-academy.html> (accessed 2023-05-11).
- (210) Κουτσουμπίδης, Γ. Ανάλυση Φασματοσκοπίας Και Φασματομετρίας FTIR Και Εφαρμογή Σε Μέτρηση Συγκέντρωσης Αέριων Εκπομπών Σε Καυσαέρια Από Scrubbers. **2018**.
<https://doi.org/10.26240/heal.ntua.8845>.
- (211) *What is FTIR Spectroscopy?* <https://www.sigmaldrich.com/GR/en/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/photometry-and-reflectometry/ftir-spectroscopy> (accessed 2023-05-11).
- (212) Devi, S.; Kaur, A.; Sarkar, S.; Vohra, S.; Tyagi, S. Synthesis and Characterization of Highly Luminescent N-Doped Carbon Quantum Dots for Metal Ion Sensing. *Integr. Ferroelectr.* **2018**, *186* (1), 32–39. <https://doi.org/10.1080/10584587.2017.1369322>.
- (213) Travlou, N. A.; Giannakoudakis, D. A.; Algarra, M.; Labella, A. M.; Rodríguez-Castellón, E.; Bandoz, T. J. S- and N-Doped Carbon Quantum Dots: Surface Chemistry Dependent Antibacterial Activity. *Carbon* **2018**, *135*, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2018.04.018>.
- (214) Shokri, R.; Amjadi, M. Boron and Nitrogen Co-Doped Carbon Dots as a Chemiluminescence Probe for Sensitive Assay of Rifampicin. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2022**, *425*, 113694.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113694>.
- (215) Segkos, A.; Sakellis, I.; Boukos, N.; Drivas, C.; Kennou, S.; Kordatos, K.; Tsamis, C. Patterned Carbon Dot-Based Thin Films for Solid-State Devices. *Nanoscale* **2020**, *12* (18), 10254–10264.
<https://doi.org/10.1039/C9NR08904G>.
- (216) Chandra, S.; Chowdhuri, A. R.; Laha, D.; Sahu, S. K. Fabrication of Nitrogen- and Phosphorous-Doped Carbon Dots by the Pyrolysis Method for Iodide and Iron(III) Sensing. *Luminescence* **2018**, *33* (2), 336–344. <https://doi.org/10.1002/bio.3418>.
- (217) Shi, H.; Zhao, Q.; Zhou, C.-H.; Jia, N.-Q. Nitrogen and Sulfur Co-Doped Carbon Quantum Dots as Fluorescence Sensor for Detection of Lead Ion. *Chin. J. Anal. Chem.* **2022**, *50* (2), 63–68.
<https://doi.org/10.1016/j.cjac.2021.09.010>.
- (218) Teymoorian, T.; Hashemi, N.; Mousazadeh, M. H.; Entezarian, Z. N, S Doped Carbon Quantum Dots inside Mesoporous Silica for Effective Adsorption of Methylene Blue Dye. *SN Appl. Sci.* **2021**, *3* (3), 305. <https://doi.org/10.1007/s42452-021-04287-z>.
- (219) Wang, Y.; Yan, L.; Ji, G.; Wang, C.; Gu, H.; Luo, Q.; Chen, Q.; Chen, L.; Yang, Y.; Ma, C.-Q.; Liu, X. Synthesis of N,S-Doped Carbon Quantum Dots for Use in Organic Solar Cells as the ZnO Modifier To Eliminate the Light-Soaking Effect. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11* (2), 2243–2253.
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b17128>.
- (220) Kırbıyık Kurukavak, Ç.; Yılmaz, T.; Çetin, Ş.; Alqadasi, M. M.; Al-Khawlany, K. M.; Kuş, M. Synthesis of Boron-Doped CQDs and Its Use as an Additive in P3HT:PCBM Layer for Efficiency Improvement of Organic Solar Cell. *Microelectron. Eng.* **2021**, *235*, 111465.
<https://doi.org/10.1016/j.mee.2020.111465>.
- (221) Χριστόπουλος, Ι.; Christopoulos, Ι. Σύνθεση Και Χαρακτηρισμός Νανοσύνθετων Υλικών Με Βάση Τις Κβαντικές Τελείες Άνθρακα Και Εφαρμογές Σε Χημικούς Αισθητήρες. **2020**.
<https://doi.org/10.26240/heal.ntua.19166>.

- (222) Gladkov, L. L.; Shkirman, S. F.; Sushko, N. I.; Konstantinova, V. K.; Sokolov, N. A.; Solovyov, K. N. IR SPECTRA OF Zn PHTHALOCYANINE AND Zn PHTHALOCYANINE-d 16 AND THEIR INTERPRETATION ON THE BASIS OF NORMAL COORDINATE ANALYSIS. *Spectrosc. Lett.* **2001**, *34* (6), 709–719. <https://doi.org/10.1081/SL-100107893>.
- (223) Korkmaz, A.; Kahraman, M.; Yilmaz, Y. Synthesis and Characterization of Novel Phthalocyanines and Evaluation of Photodynamic Therapy Properties. In *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXV*; SPIE, 2016; Vol. 9694, pp 156–159. <https://doi.org/10.1117/12.2214072>.
- (224) Seoudi, R.; El-Bahy, G. S.; El Sayed, Z. A. FTIR, TGA and DC Electrical Conductivity Studies of Phthalocyanine and Its Complexes. *J. Mol. Struct.* **2005**, *753* (1), 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.06.003>.
- (225) Islam, Z. U.; Tahir, M.; Syed, W. A.; Aziz, F.; Wahab, F.; Said, S. M.; R. Sarker, M.; Md Ali, S. H.; Sabri, M. F. M. Fabrication and Photovoltaic Properties of Organic Solar Cell Based on Zinc Phthalocyanine. *Energies* **2020**, *13* (4), 962. <https://doi.org/10.3390/en13040962>.
- (226) Hamam, K. J.; Alomari, M. I. A Study of the Optical Band Gap of Zinc Phthalocyanine Nanoparticles Using UV–Vis Spectroscopy and DFT Function. *Appl. Nanosci.* **2017**, *7* (5), 261–268. <https://doi.org/10.1007/s13204-017-0568-9>.
- (227) Ramya, E.; Momen, N.; Rao, D. Preparation of Multiwall Carbon Nanotubes with Zinc Phthalocyanine Hybrid Materials and Their Nonlinear Optical (NLO) Properties. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2018**, *18*, 4764–4770. <https://doi.org/10.1166/jnn.2018.15272>.
- (228) Bilgiçli, A.; Yaraşır, M.; Kandaz, M.; KOCA, A. Highly Soluble Tetra Lauryl Alcohol Substituted Phthalocyanines; Synthesis, Electrochemistry, Spectroelectrochemistry. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.986472>.