

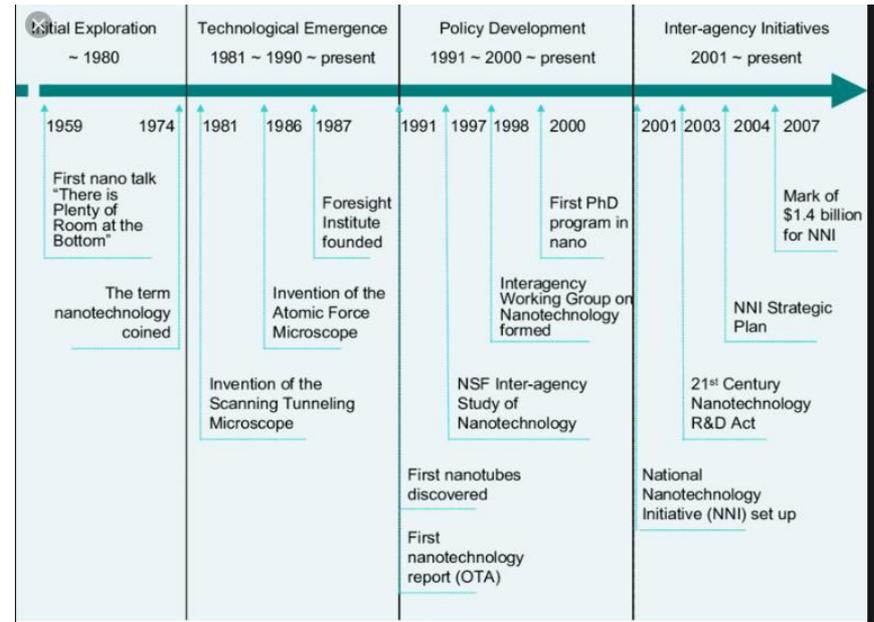
Νανοτεχνολογία

- ▶ Ευθυμιάδου Ελένη,
- ▶ Επ. Καθ. Βιο-Ανόργανης Χημείας



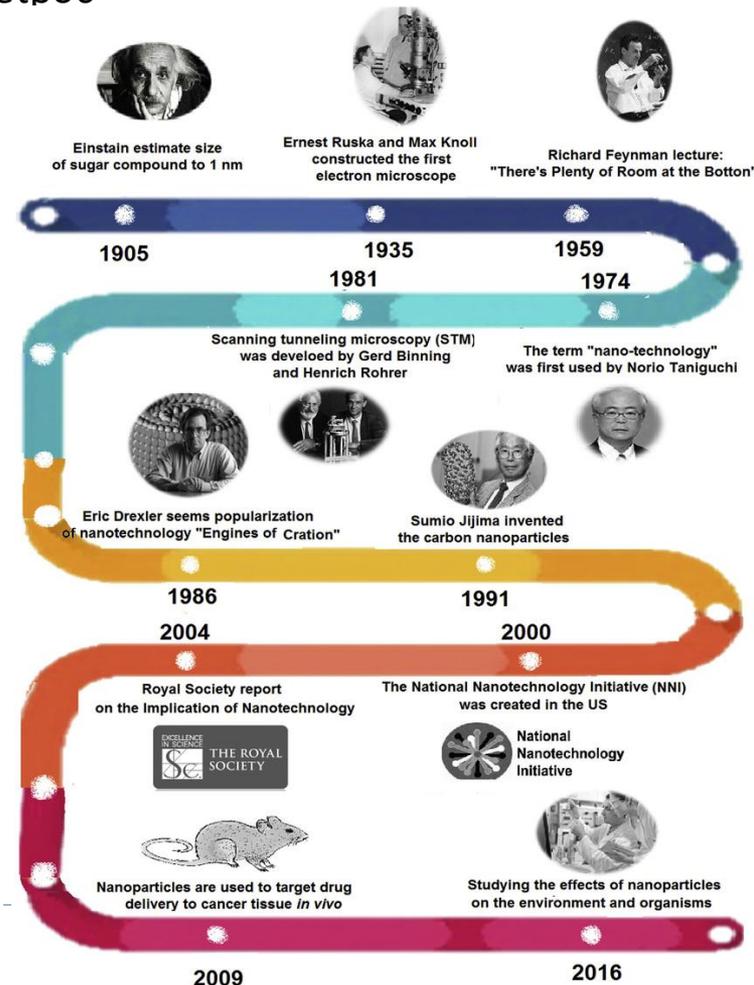
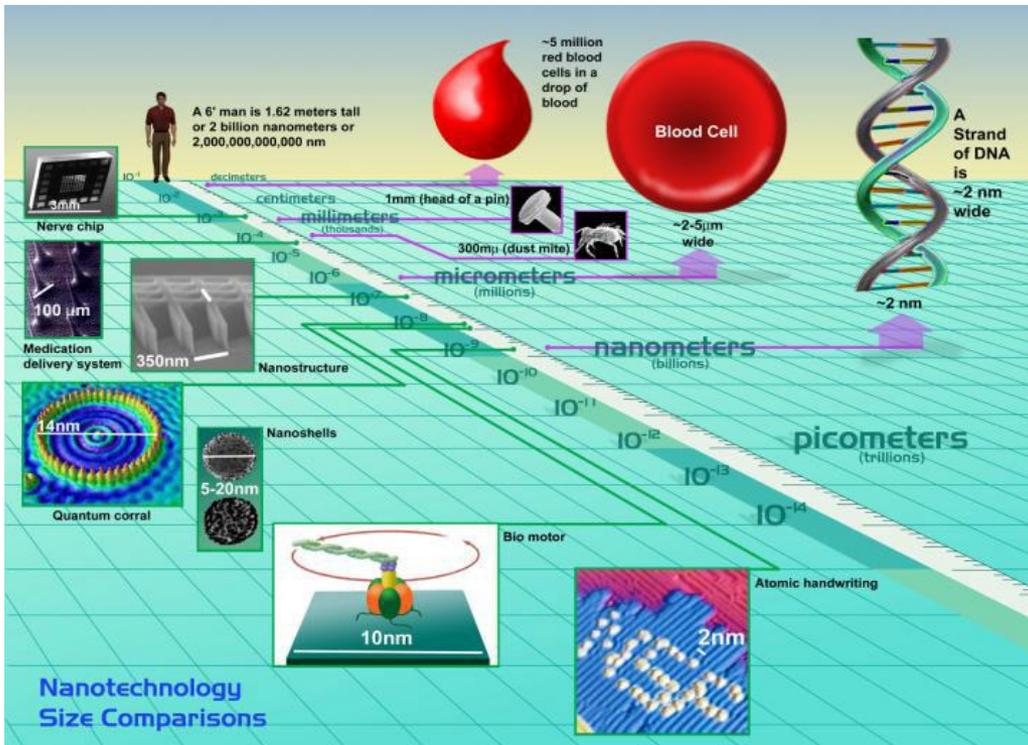
A Brief History of Nanotechnology

- On **December 29, 1959**, physicist **Richard Feynman** gave a radical lecture at an American Physical Society meeting at Caltech titled **"There's Plenty of Room at the Bottom"**.
- Feynman suggested that it should be possible to **make machines at a nano-scale that "arrange the atoms the way we want"**, and do **chemical synthesis by mechanical manipulation**.
- This lecture was the **birth of the idea and study of nanotechnology**.



Από το άτομο στο νανόμετρο.....

- ▶ Ο υλικός κόσμος αποτελείται από άτομα. Τον ισχυρισμό αυτό διατύπωσε ήδη πριν από 2.400 χρόνια ο έλληνας διανοητής Δημόκριτος.
- ▶ Ένα νανόμετρο είναι ένα εκατομμυριοστό του χιλιοστομέτρου



Known Technology from Ancient years!

Gold Building Blocks

Atoms:
colorless, 1 Å



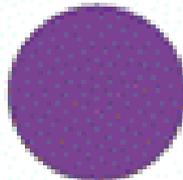
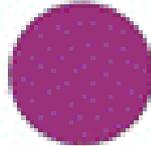
Gold clusters:
orange, nonmetallic,
<1 nm



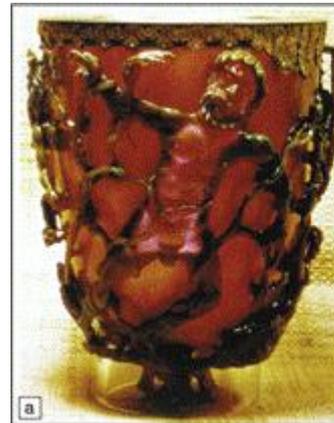
Gold nanoparticles:
3–30 nm, red, metallic,
"transparent"



Gold particles:
30–500 nm
metallic, turbid,
crimson to blue

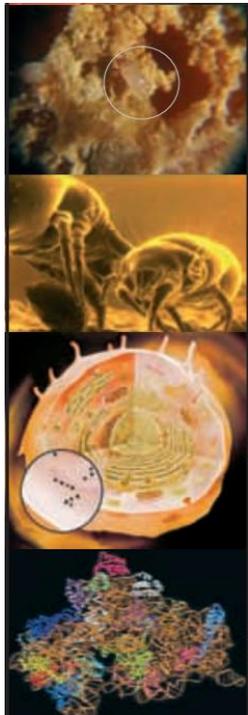


Bulk gold film



Το "ποτήρι του Λυκούργου

Νανοτεχνολογία στον φυσικό κόσμο...



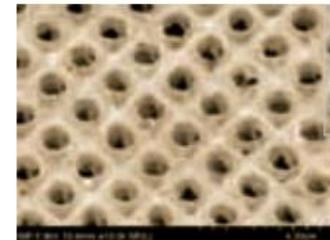
- ▶ Το μέγεθος των ακάρεων είναι μόλις ένα δέκατο του χιλιοστομέτρου. Με το ειδικό ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης ESEM, είναι μάλιστα δυνατή η παρατήρηση των ακάρεων.
- ▶ Το μέγεθος για τη μέτρηση των κυττάρων είναι το μικρόν του μέτρου. Ο μηχανισμός του κυττάρου είναι άκρως πολύπλοκος.
- ▶ Σημαντικό συστατικό αυτού του μηχανισμού είναι τα ριβοσώματα, που παράγουν όλα τα πιθανά μόρια πρωτεϊνών σύμφωνα με τις οδηγίες του γενετικού υλικού DNA. Η τάξη μεγέθους του ριβοσώματος είναι 20 νανόμετρα. Μέρη της δομής του ριβοσώματος έχουν πλέον καθοριστεί μέχρις επιπέδου μεμονωμένων ατόμων.
- ▶ Οι πρώτοι καρποί αυτού του είδους νανοβιοτεχνολογίας είναι νέα φάρμακα που δεσμεύουν τα ριβοσώματα βακτηρίων.



Οι σαύρες γκέκο μπορούν να αναρριχηθούν σε οποιονδήποτε τοίχο εξαιτίας της νανοτεχνολογίας. Το πέλμα του γκέκο είναι εφοδιασμένο με λεπτότατα τριχίδια τα οποία είναι τόσο εύκαμπτα ώστε για μεγάλα διαστήματα να προσεγγίζουν το υπόβαθρο μερικά μόλις νανόμετρα. Τότε αρχίζουν να δρουν οι διαμοριακοί δεσμοί Van-der-Waals, δυνάμεις οι οποίες, παρότι είναι ασθενέστερες, είναι ικανές να φέρουν το βάρος της σαύρας λόγω των εκατομμυρίων σημείων πρόσφυσης. Οι δεσμοί χαλαρώνουν εύκολα όπως όταν αποκολλάται συγκολλητική ταινία.

Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας

- ▶ **Στον κλάδο των ηλεκτρονικών υπολογιστών, λιθογραφία** σημαίνει την τεχνική διαμόρφωσης ολοκληρωμένων κυκλωμάτων ηλεκτρονικών υπολογιστών (τσιπ) με τη βοήθεια του φωτός. Η τεχνική αυτή συνίσταται στην επικάλυψη τέλεια στιλβωμένης επιφάνειας ημιαγωγού υλικού - πλακιδίων πυριτίου (wafer) - με φωτοευαίσθητο επίστρωμα επί του οποίου προβάλλεται η εικόνα κυκλώματος. Μετά την εμφάνιση του φωτοευαίσθητου επιστρώματος αποκαλύπτονται οι περιοχές του πλακιδίου που εκτέθηκαν (ή δεν εκτέθηκαν) στο φως, οι οποίες εν συνεχεία αποκτούν τις επιθυμητές ηλεκτρικές ιδιότητες, με διεργασίες όπως η χημική χάραξη, η εμφύτευση ξένων ατόμων και η εναπόθεση.
- ▶ **Ηλεκτρισμός από θερμότητα, θερμότητα από ηλεκτρισμό – Θερμοηλεκτρικά συστήματα:** Οικονομίες à la nano: μεγαλύτερη άνεση με μικρότερη δαπάνη υλικών. Και οι δύο αυτές τεχνικές παρέχουν δυνατότητες περιορισμού της ενεργειακής κατανάλωσης κατά 90 %. Οι LED και οι OLED κατασκευάζονται με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας. Εάν εκατομμύρια νοικοκυριά εξοικονομούν kilowatt, το άθροισμα ανέρχεται σε gigawatt – η ισχύς πολλών μεγάλων σταθμών ηλεκτροπαραγωγής. Ημιαγωγός: υλικό του οποίου οι ηλεκτρικές ιδιότητες είναι δυνατό να ρυθμίζονται σκοπίμως μεταξύ των ηλεκτρικών ιδιοτήτων του μονωτή και του αγωγού. Οι ημιαγωγοί είναι από τα σπουδαιότερα συστατικά σύγχρονων βιομηχανικών προϊόντων, όπως υπολογιστές, κινητά τηλέφωνα, κ.λπ.
- ▶ **Θερμοφωτοβολταϊκά συστήματα:**



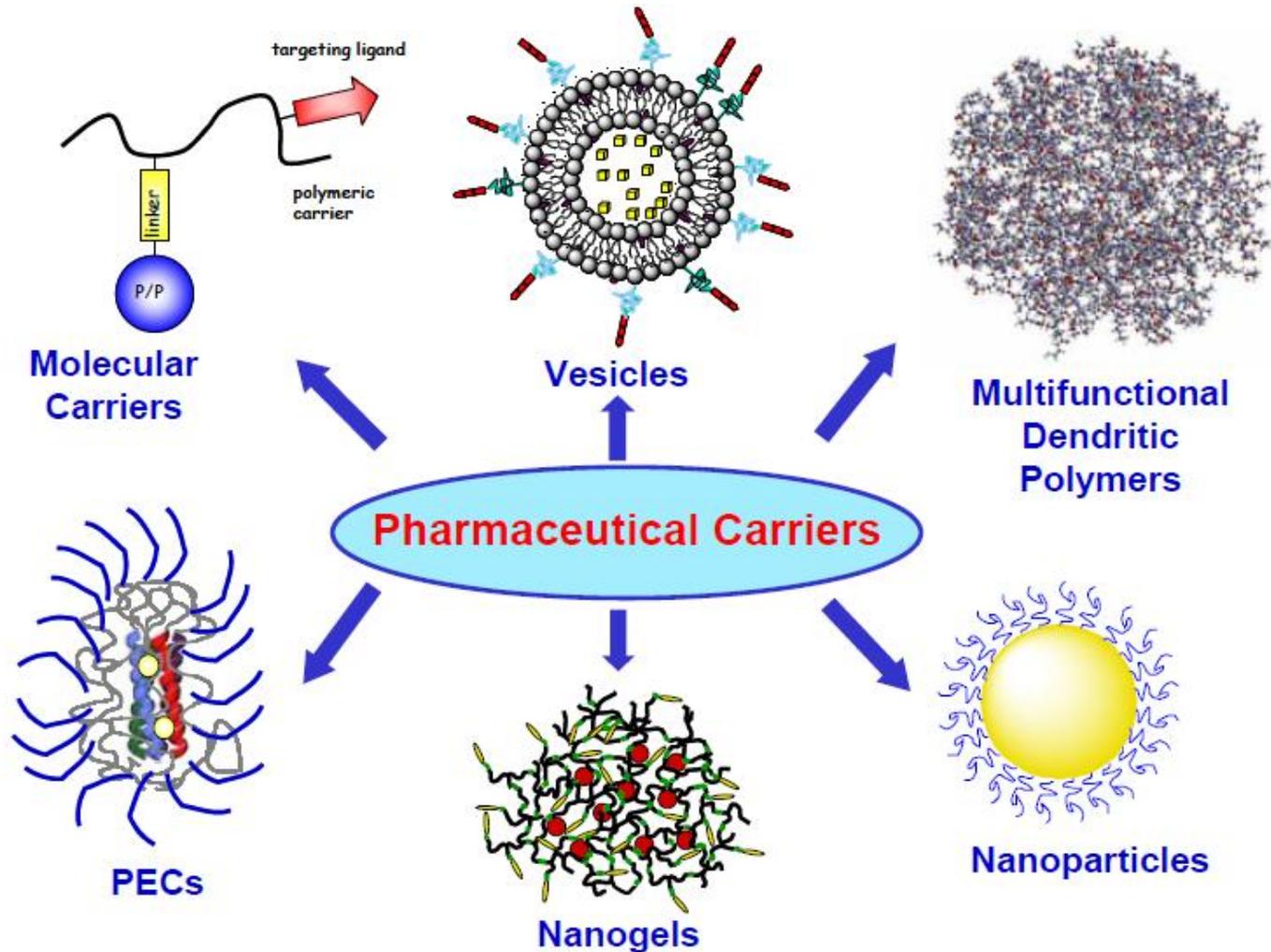
Πομπός βολφραμίου με νανοδομημένη επιφάνεια για την προσαρμογή του φάσματος υπερίθρου.

Οι εφαρμογές της νανοτεχνολογίας

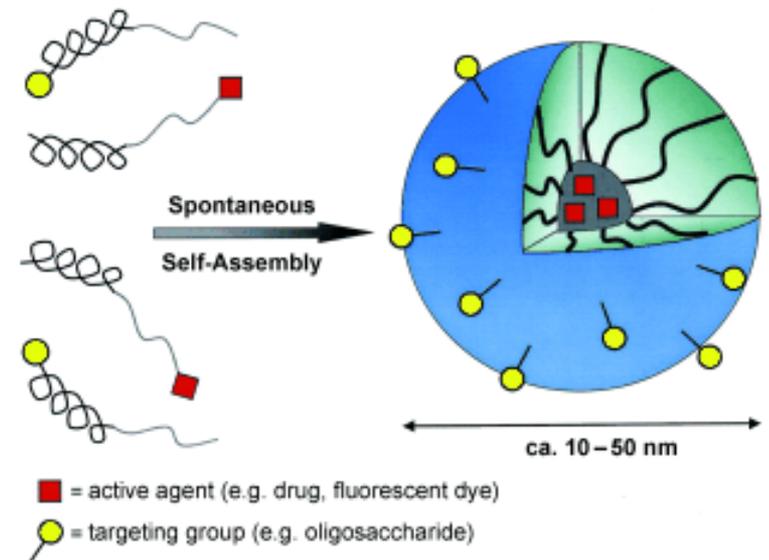
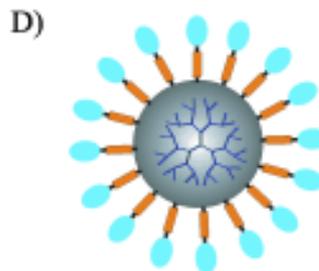
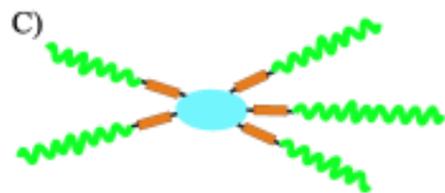
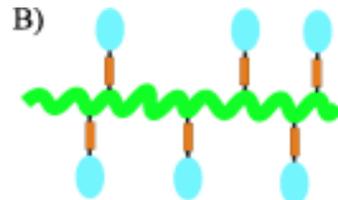
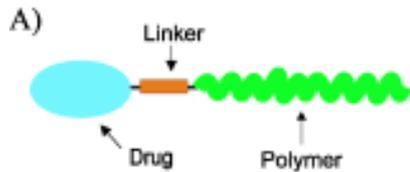
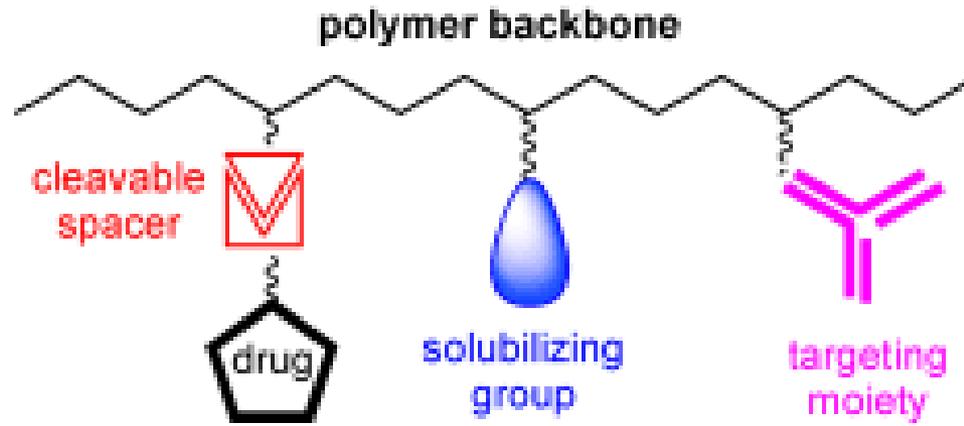
- ▶ **Κολλοειδή Διαλύματα:**
- ▶ **Αεροπηκτώματα:** Το διαλυτικό μέσο ενός πηκτώματος είναι δυνατό, υπό προϋποθέσεις, να αφαιρεθεί, ώστε το καθαυτό πήκτωμα να διατηρήσει τον εξωτερικό του όγκο και να προκύψει εξαιρετικά πορώδες υλικό πολύ μικρής πυκνότητας, δηλαδή αεροπήκτωμα.
- ▶ **Υπερμοριακές κάψουλες φαρμάκων:** Τα χορηγούμενα φάρμακα μπορούν επίσης να τελειοποιηθούν σε εξαιρετικό βαθμό. Θα τοποθετούνται μέσα σε κενά κοίλα υπερμόρια (υπό εξέλιξη), δοχεία μεταφοράς σε νανοκλίμακα, που θα διαθέτουν κεραίες, στις οποίες θα είναι στερεωμένες αισθητήριες πρωτεΐνες παρόμοιες με αντισώματα. Όταν αυτές θα έρχονται σε επαφή με δομές που χαρακτηρίζουν τον παθογόνο παράγοντα – τοιχώματα καρκινικών κυττάρων, βακτηρίων –, θα συνδέονται και θα μεταδίδουν ένα σήμα στο κοίλο μόριο· τότε αυτό θα ανοίγει και θα απελευθερώνει το περιεχόμενό του. Με τη συγκεκριμένη νανοτεχνολογία θα μπορούσαν να χορηγούνται υψηλές δόσεις φαρμάκων κατευθείαν στην εστία της νόσου, χωρίς να επιβαρύνεται ο υπόλοιπος οργανισμός.
- ▶ **Μαγνητικά σωματίδια για τη θεραπεία του καρκίνου:** Με ανάλογα τεχνάσματα είναι δυνατόν να οδηγηθούν στις εστίες καρκίνου μαγνητικά σωματίδια νανοκλίμακας, τα οποία κατόπιν θερμαίνονται με την εφαρμογή ηλεκτρομαγνητικού πεδίου και μπορούν να καταστρέψουν τον όγκο. Τα νανοσωματίδια διέρχονται επίσης από το σύστημα φίλτρου που ονομάζεται «αιματεγκεφαλικός φραγμός», με αποτέλεσμα να μπορούν να κατευθυνθούν και προς όγκους του εγκεφάλου. Αυτή η λεγόμενη «υπερθερμία μαγνητικού ρευστού» αναπτύχθηκε από την ομάδα εργασίας με επικεφαλής τον βιολόγο Αντρέας Τζόρνταν και τώρα αρχίζουν οι κλινικές δοκιμές της



Structures used in Drug delivery systems



Other structures



Nanospheres as Drug Delivery Systems

Therapeutic Benefits

Carrier for hydrophobic entities

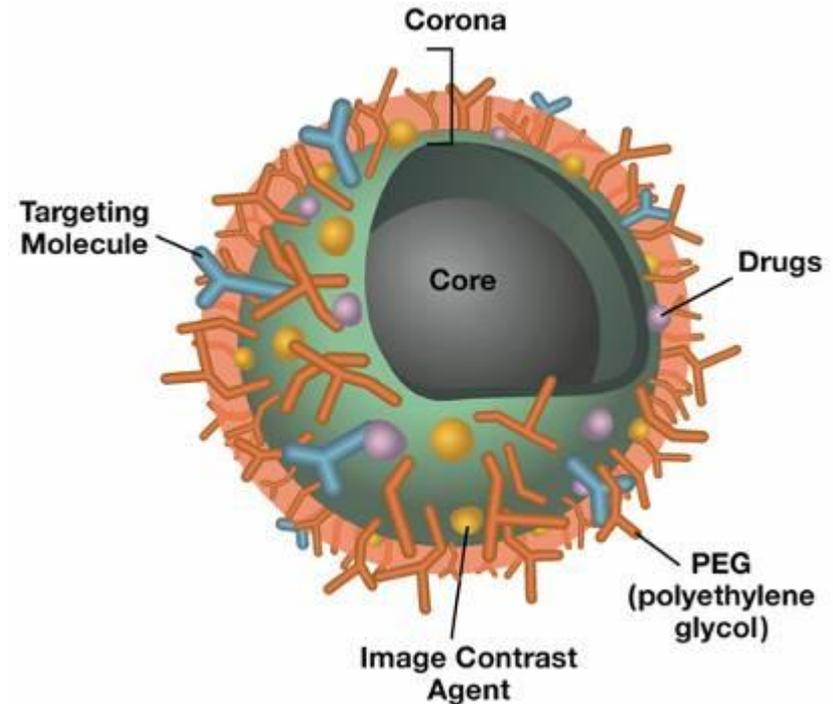
Multifunctional Systems

- Targeting groups
 - Image Contrast Agents
 - Coatings
 - Pegylated

 - Active and passive targeting

 - ✓ Solubility

 - ✓ Reduced toxicity
-



Nanospheres fabrication

- ▶ Emulsion polymerization: 50–700 nm
- ▶ Distillation precipitation polymerization: 0.1–100 μm
- ▶ Suspension polymerization : 50 – 500 μm
- ▶ Dispersion polymerization: 500 nm – 10 μm .
- ▶ SOL-GEL



Emulsion Polymerization

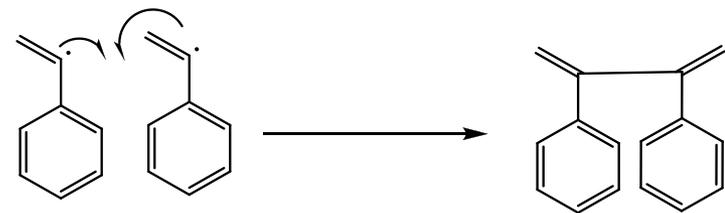
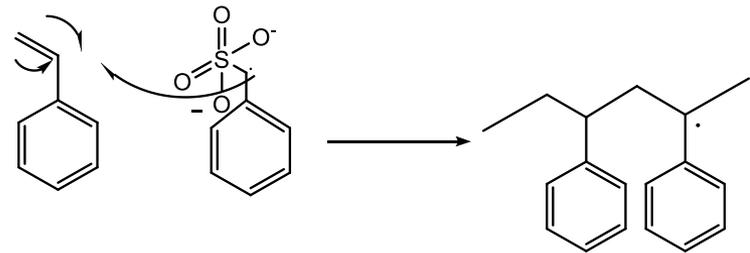
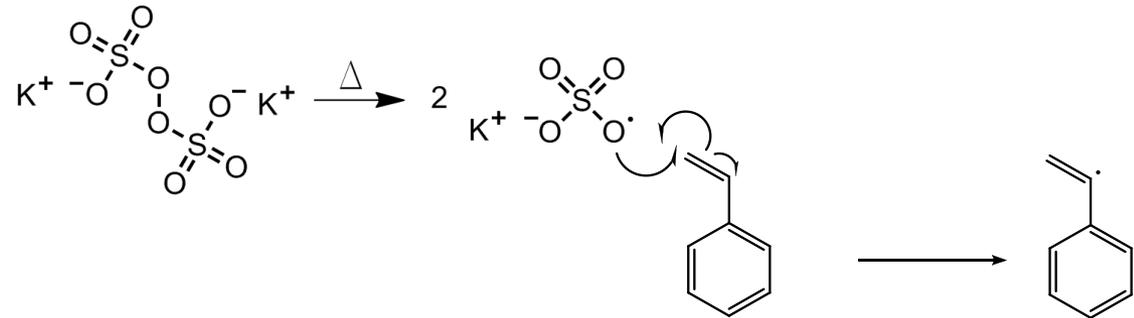
In emulsion polymerization there are some key “ingredients”:

- ▶ The monomer must be insoluble in water and polymerizable by free radicals
- ▶ Water-soluble initiator
- ▶ Water
- ▶ Surfactant



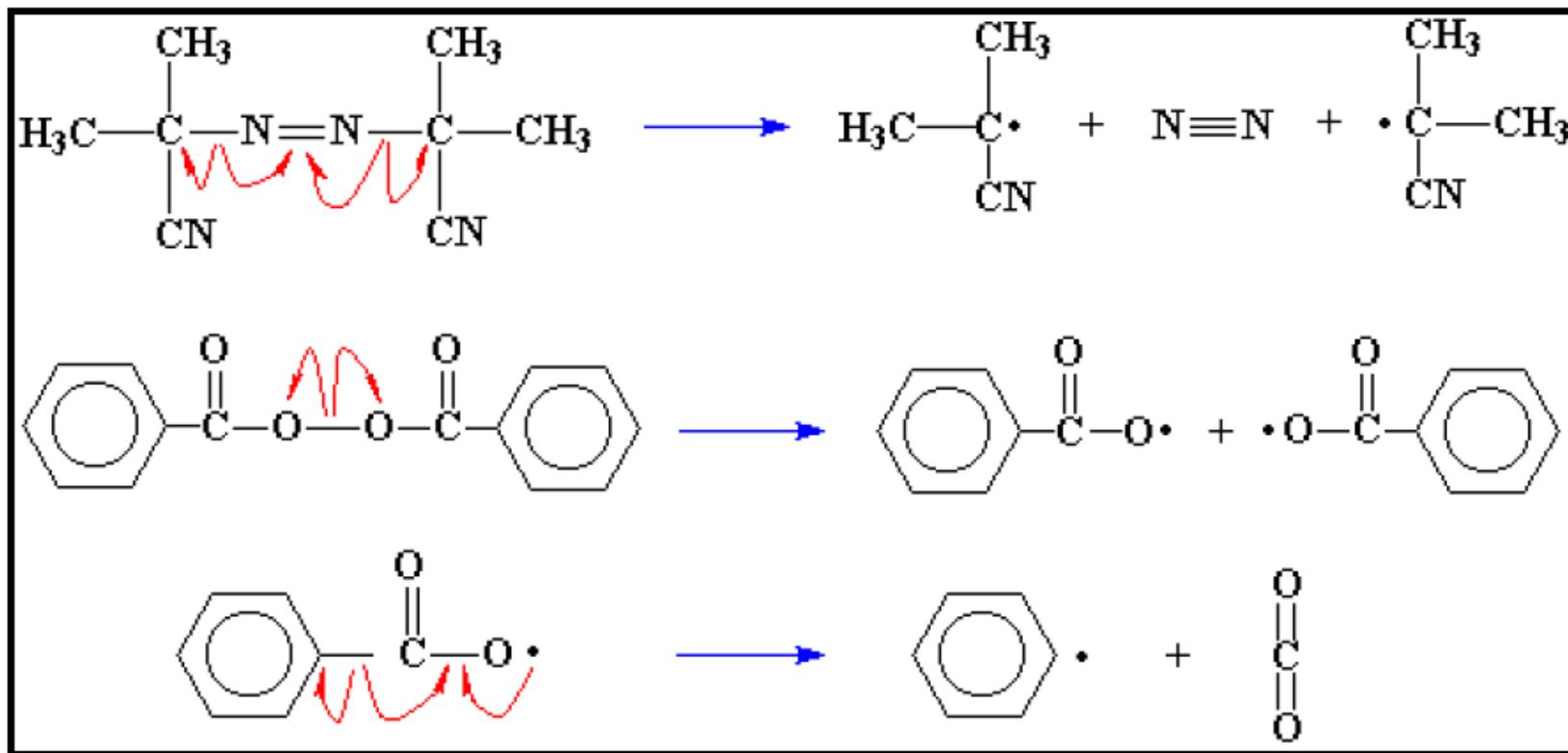
Example of polymerization

▶ Emulsion polymerization — radical polymerization

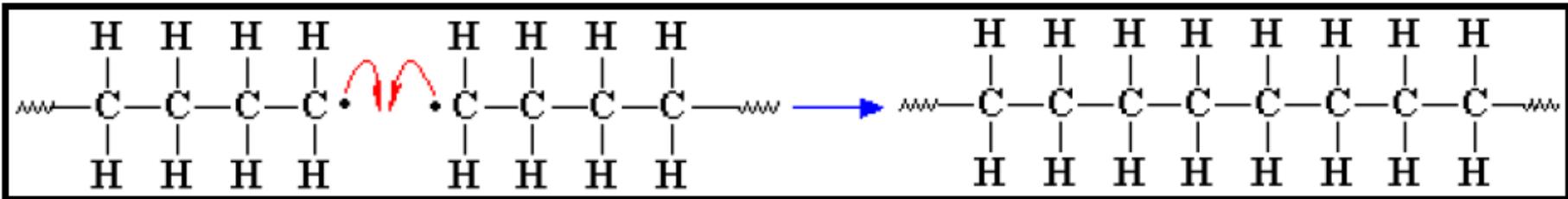
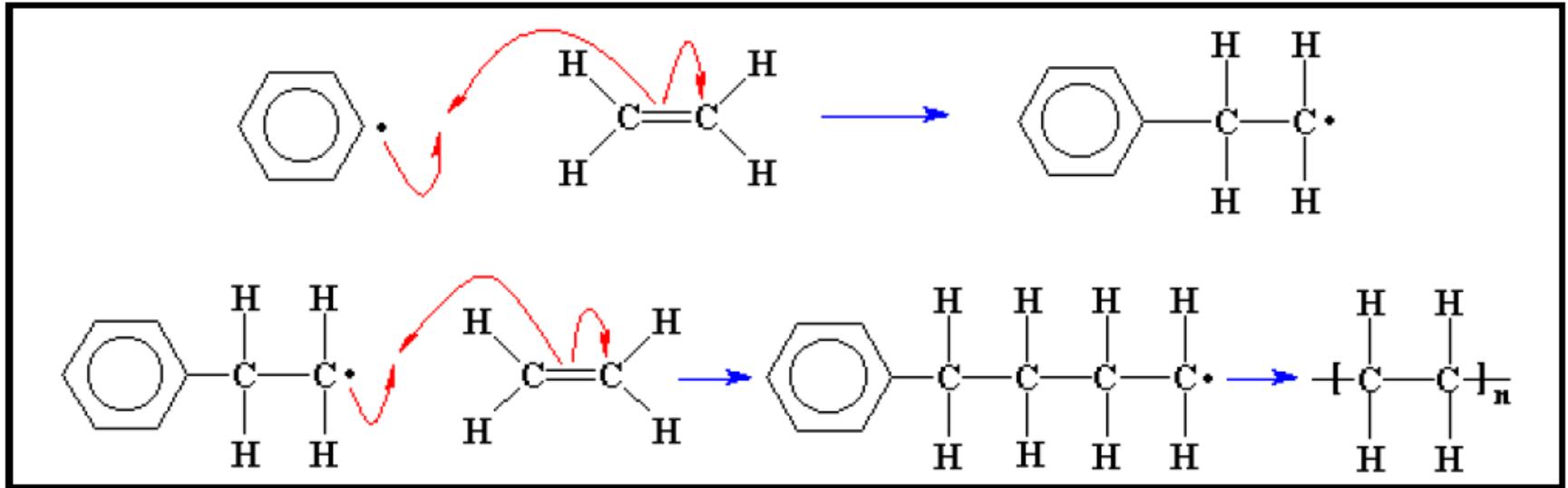


- ✓ Έναρξη
- ✓ Πρόοδο
- ✓ τερματισμό

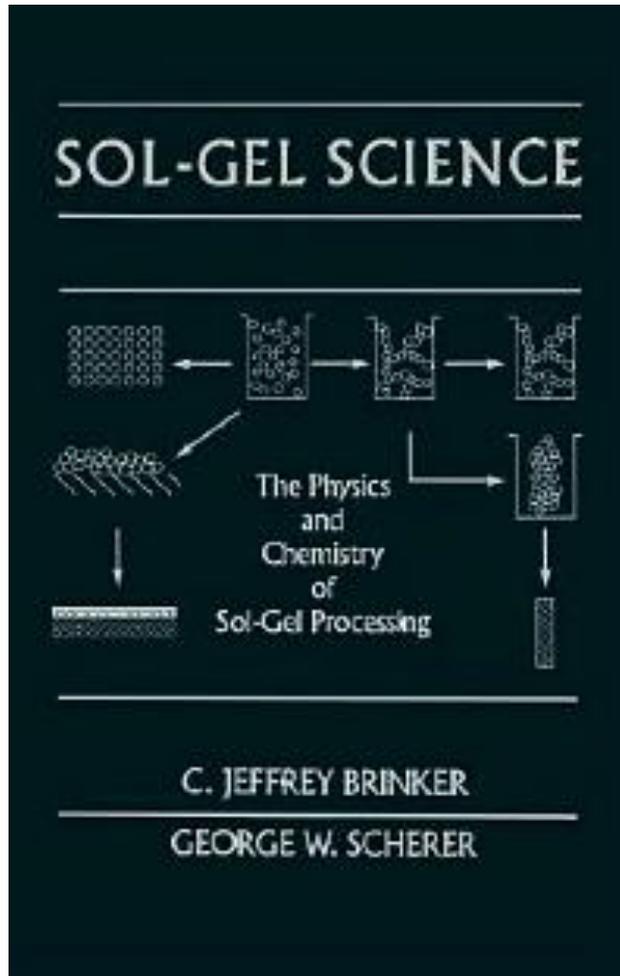
Mechanism...initiation



Mechanism...progression & termination

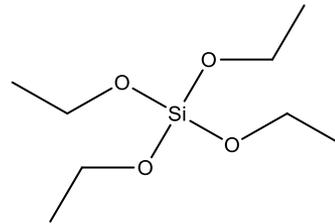


SOL-GEL

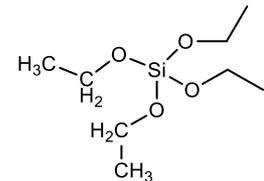


Διαδικασία λύματος-πηκτής (sol-gel)

- ▶ Πρόδρομες ενώσεις: είναι οι ενώσεις μετάλλων με αλκοξειδίο τύπου $M(OR)_x$, (όπου $R = CH_3, C_2H_5, CF_3$, κ.λπ.).
- ▶ Η φύση του μετάλλου και των συναφών ομάδων R μπορεί να επηρεάσουν τη ταχύτητα σχηματισμού και τις ιδιότητες του τελικού υλικού οξειδίων.
- ▶ Οι συνθέσεις κολλοειδούς-πηκτώματος τυπικά διεξάγονται παρουσία πολικών διαλυτών όπως αλκοόλη ή νερό, οι οποίοι διευκολύνουν τις δύο κύριες αντιδράσεις της **υδρόλυσης** και της **συμπύκνωσης**.



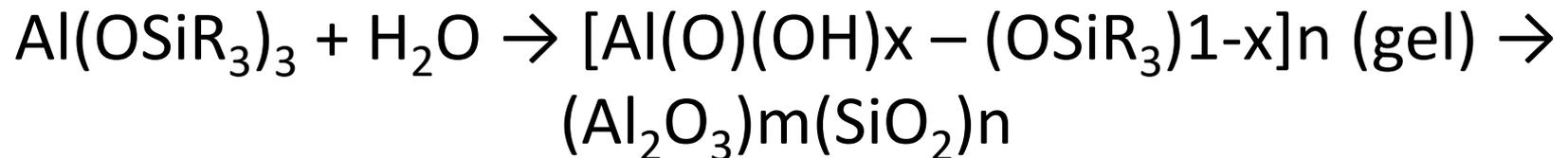
tetraethoxy silane



Μεταλλικά Αλκοξειδία

- ▶ Μεταλλικά αλκοξειδία είναι ενώσεις του $\text{Si}(\text{OR})_4$, όπως τετραμεθοξυσιλάνιο (TMOS) και τετρααιθοξυσιλάνιο (TEOS).
- ▶ Al, Ti, και B sol-gel και συχνά αναμιγνύονται με TEOS.

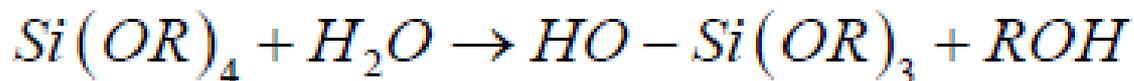
π.χ. πυριτικά άλατα αργιλίου μπορούν να παράγονται μέσω της υδρόλυσης/συμπύκνωσης πυριτοοξειδίων, που προχωρούν μέσω ενός ενδιάμεσου πλέγματος Al–O–Al γνωστού ως αλουμοξάνες.



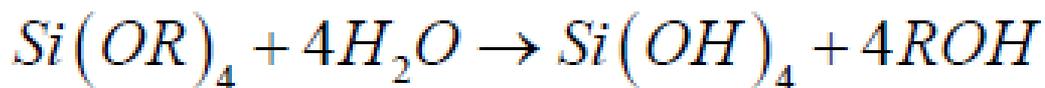
Αντιδράσεις

Υδρόλυση

Τα μεταλλικά αλκοξειδία χρησιμοποιούνται συχνά ως εκκινητές επειδή αντιδρούν εύκολα με το νερό και η αντίδραση η οποία πραγματοποιείται ονομάζεται **υδρόλυση**. Πιο συγκεκριμένα υδρόλυση είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα μόριο μίας ουσίας αφού αντιδράσει με ένα μόριο νερού χωρίζεται σε δύο μέρη. Το ένα από τα δύο μέρη συνδέεται με το ιόν υδροξυλίου (OH-) ενώ το άλλο συνδέεται με το πρωτόνιο (H+) όπως δείχνει και η παρακάτω αντίδραση

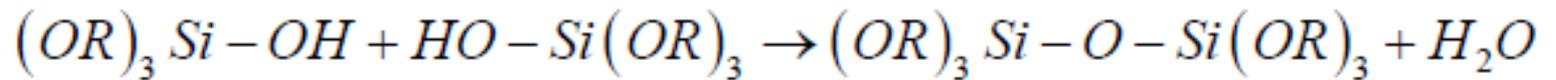
$$\text{CH}_4 \text{ === Si}-(\text{OCH}_3)_4$$


Το **R** αντιπροσωπεύει ένα **αλκύλιο** και η ομάδα **-OR** αντιπροσωπεύει την ομάδα των **αλκοξειδίων** ενώ το **ROH** μία **αλκοόλη**. Η υδρόλυση μπορεί να είναι πλήρης ή μερική ανάλογα με την ποσότητα του νερού και του καταλύτη οι οποίοι συμμετέχουν. Η **πλήρης υδρόλυση** χαρακτηρίζεται

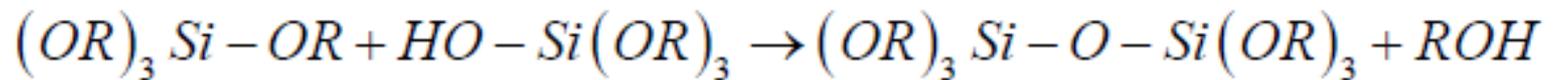


Συμπύκνωση

Η συμπύκνωση είναι η αντίδραση κατά την οποία έχουμε **συνένωση δύο μορίων** τα οποία έχουν προηγουμένως υδρολυθεί. Οι αντιδράσεις που περιγράφουν τη συμπύκνωση ακολουθούν



Συμπύκνωση H_2O



Συμπύκνωση Αλκοόλης



Δημιουργία γέλης

- ▶ Οι αντιδράσεις υδρόλυσης και συμπύκνωσης οι οποίες αναφέρθηκαν προηγουμένως έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη συσσωματωμάτων (clusters).
- ▶ Η αύξηση του μεγέθους των συσσωματωμάτων οδηγεί στη δημιουργία ενός εκτεταμένου συσσωματώματος το οποίο εμείς αποκαλείται γέλη (gel).
- ▶ Στο στάδιο σχηματισμού της γέλης πολλά συσσωματώματα βρίσκονται ακόμα “μπερδεμένα” στη φάση του λύματος αλλά κανένα δεν συνδέεται με το εκτεταμένο συσσωμάτωμα.
- ▶ Με την πάροδο του χρόνου τα συσσωματώματα που βρίσκονται στη φάση του λύματος αρχίζουν σιγά – σιγά να συνενώνονται με το δίκτυο με αποτέλεσμα την αύξηση της ακαμψία της γέλης.
- ▶ Ο σχηματισμός της γέλης πραγματοποιείται όταν σχηματίζεται ο τελευταίος δεσμός μεταξύ δύο μεγάλων συσσωματωμάτων με άμεσο αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός τεράστιου μορίου.

Δραστικότητα αλκοξειδίων



μεγαλύτερα και πιο ηλεκτροθετικά μέταλλα σε πυρηνόφιλη προσβολή από το νερό η υδρόλυση των περισσότερων αλκοξειδίων των μετάλλων είναι πολύ ταχεία, και οδηγεί στην ανεξέλεγκτη καθίζηση.

Παράγοντες ρύθμισης ταχύτητα υδρόλυσης

- ▶ Η αναλογία $\text{H}_2\text{O}/\text{M(OR)}$
- ▶ Η φύση του μεταλλικού αλκοξειδίου (π.χ. η OR ομάδα πόσο υποκατεστημένη είναι ή τον αριθμό των συμπλεγμένων μετάλλων)

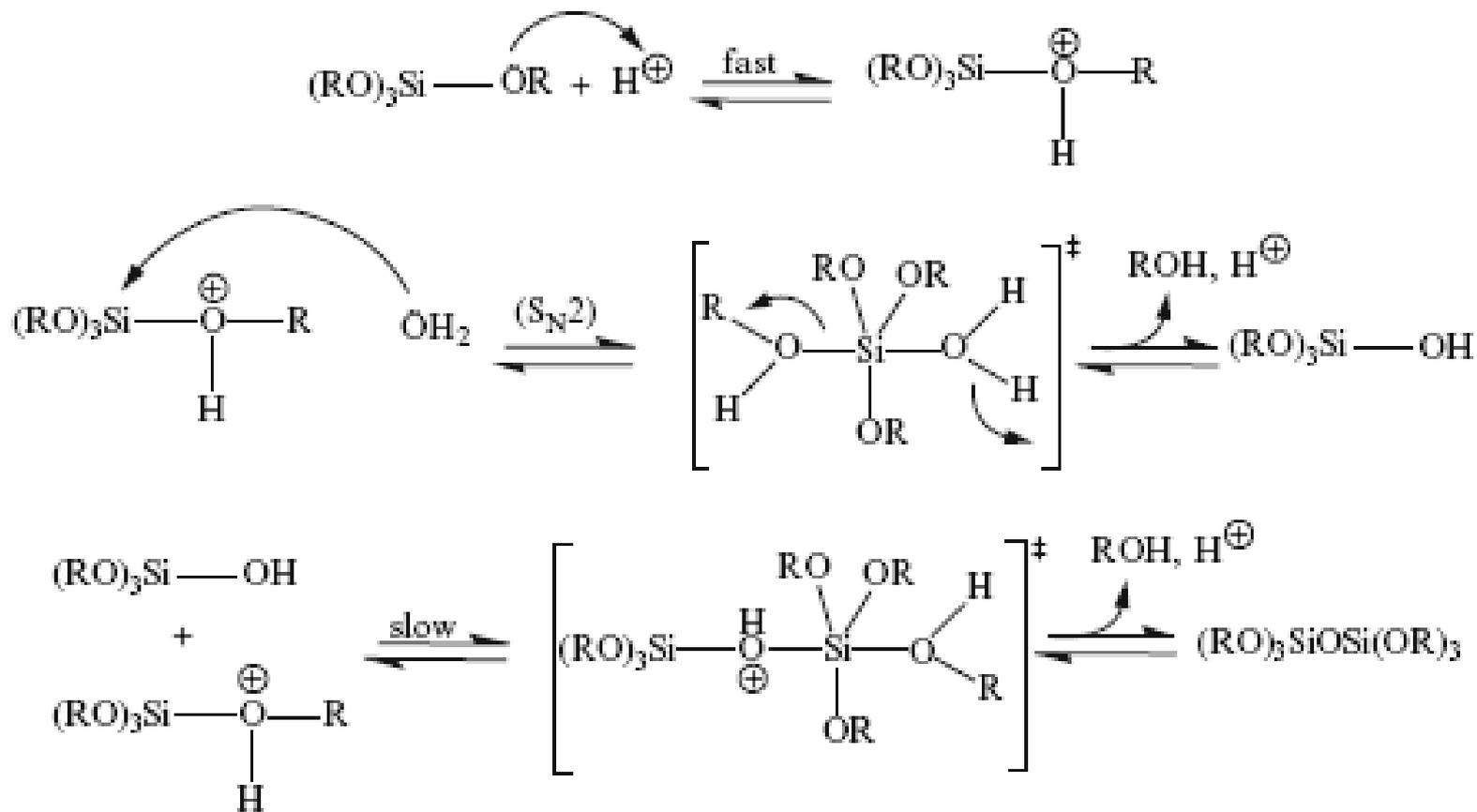


Παράγοντες που επηρεάζουν τις αντιδράσεις Sol-gel

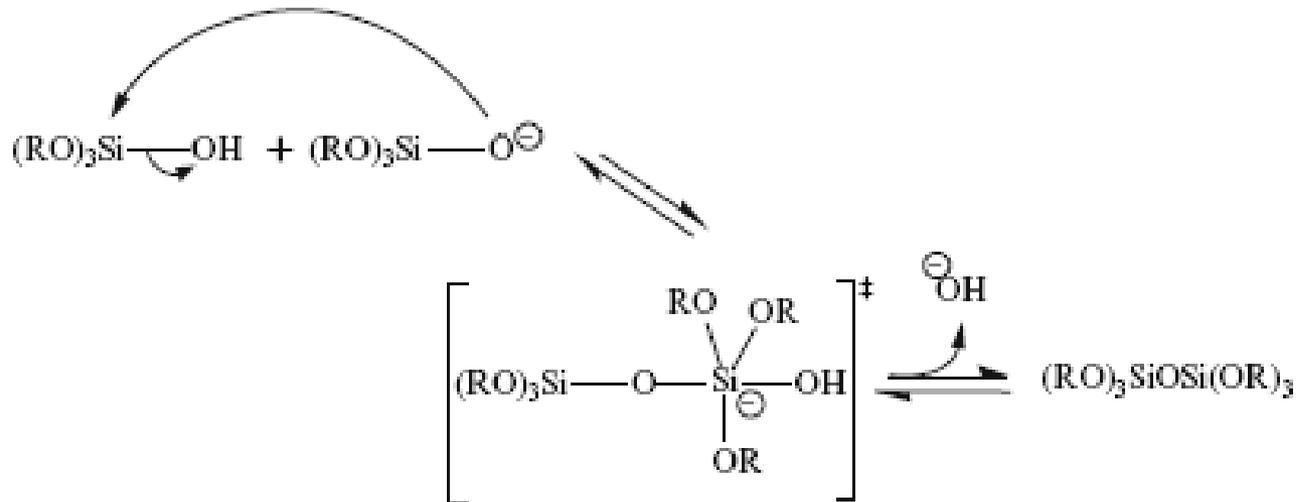
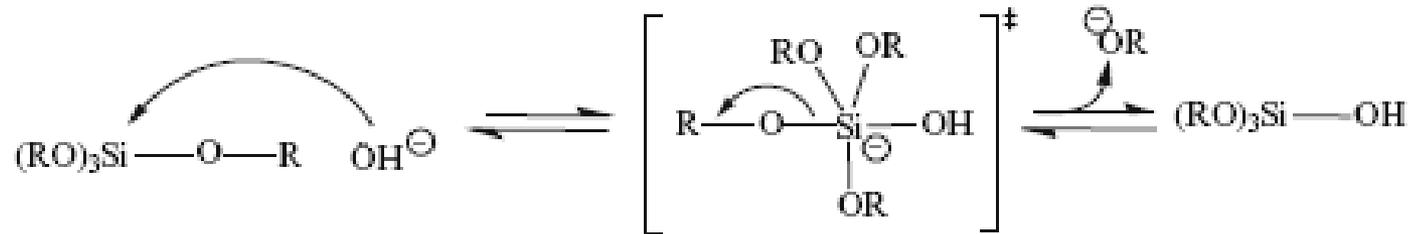
- ▶ Καταλύτες οξέα (π.χ., HCl, HF) ή βάσεις (π.χ., KOH, αμίνες, NH₃) τις φυσικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος.
- ▶ οι αντιδράσεις συμπύκνωσης αρχίζουν ενώ οι υδρολυτικές διεργασίες βρίσκονται σε εξέλιξη.
- ▶ μεταβάλλοντας το pH, και την αναλογία [H₂O/ M(OR)_n], και τον καταλύτη μπορούμε να αναγκάσουμε την ολοκλήρωση της υδρόλυσης πριν από τη συμπύκνωση.



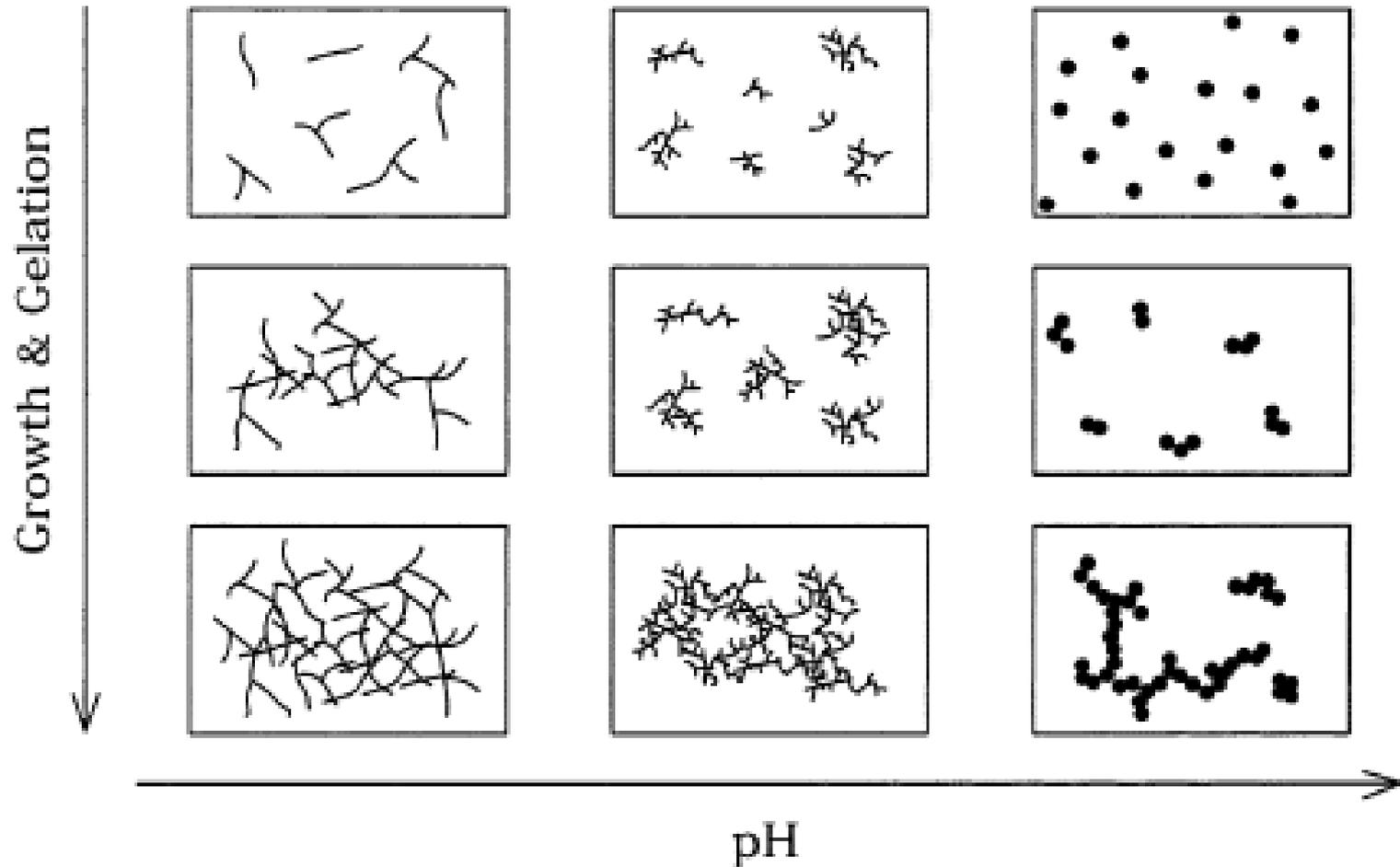
Όξινη (καταλυόμενη) υδρόλυση και συμπύκνωση ενός πρόδρομου πυριτο-αλκοξειδίου



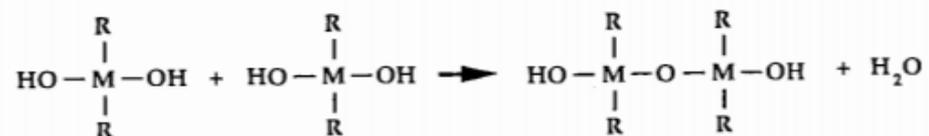
Αλκαλική(καταλυόμενη) υδρόλυση και συμπύκνωση ενός πρόδρομου πυριτο-αλκοξειδίου.



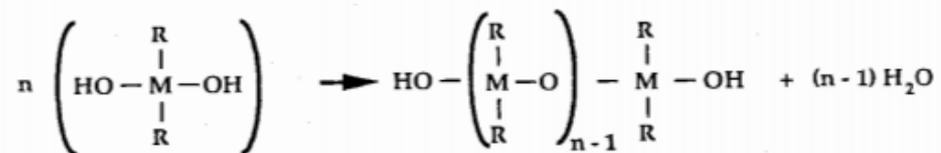
Σχέση της μορφολογίας συναρτήσει του pH κατά τη διαδικασία sol-gel



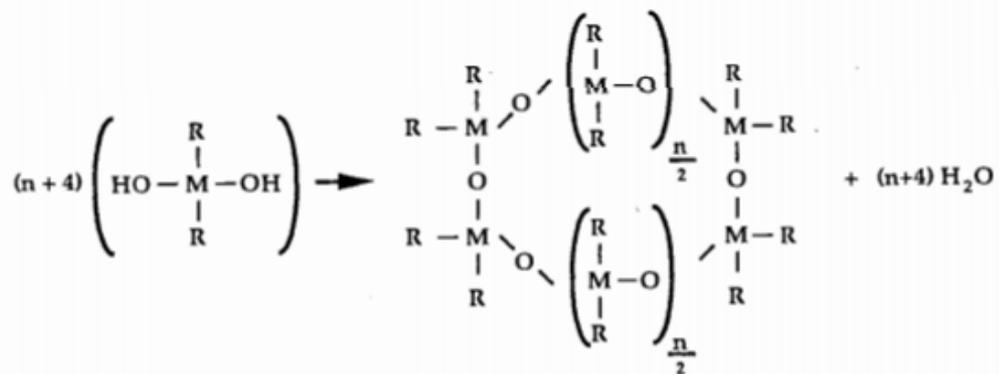
Dimer



Chain

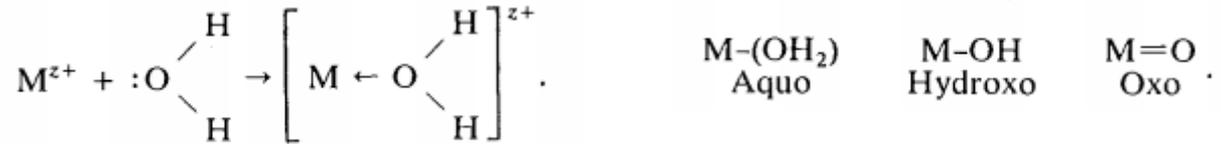


Ring

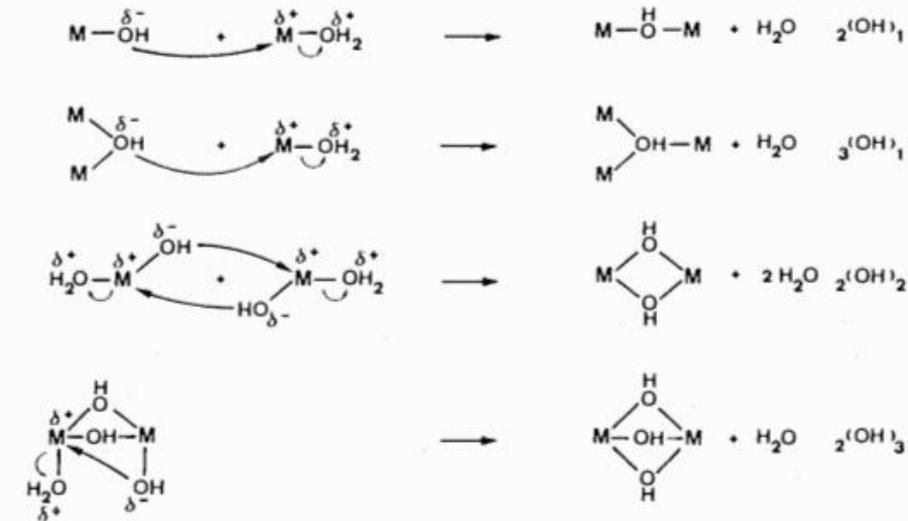


Transition metals in *sol-gel*

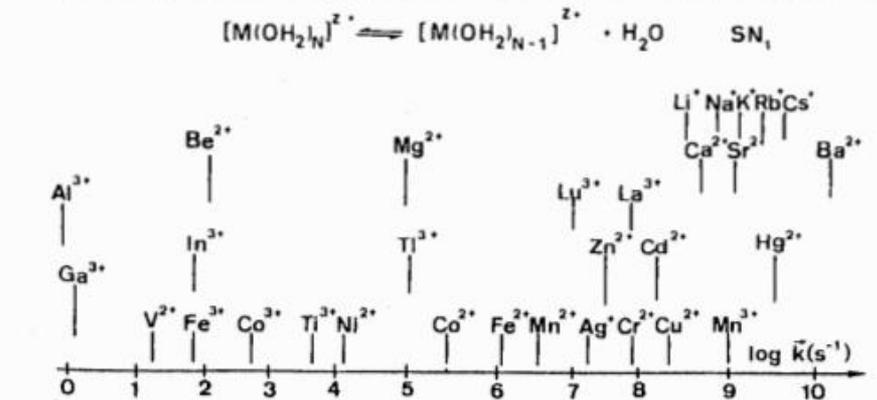
► 1st step: Metal salts hydrolysed



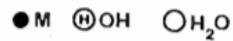
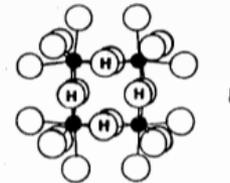
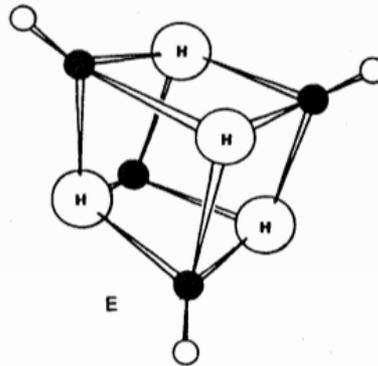
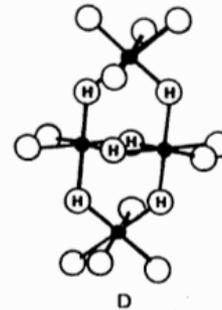
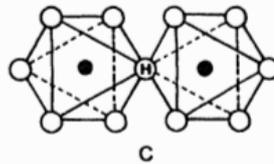
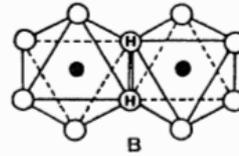
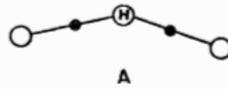
Olation: τον σχηματισμό συμπλεγμάτων πολυνυρηνικού συντονισμού μέσω ομάδων υδροξυλίου ως γεφυρών μεταξύ μετάλλων και πραγματοποιείται μεταξύ 2 μεταλικών κέντρων. Η αντίδραση πραγματοποιείται με έναν μηχανισμό S_N όπου η OH ομάδα είναι το πυρηνόφιλο και το νερό η αποχωρούσα ομάδα.



Olation mechanisms. From Livage *et al.* [8]. $x(OH)_y$ terminology defined in text.



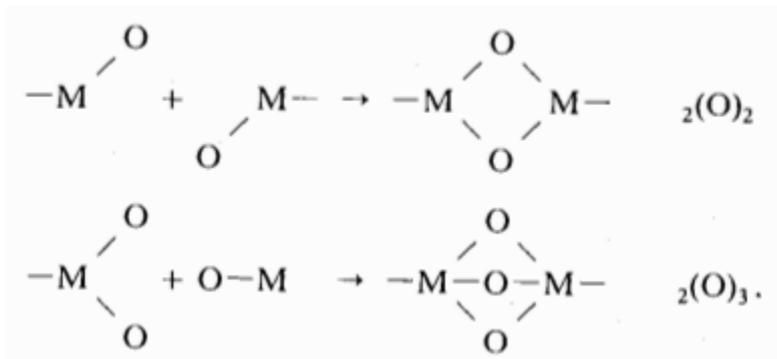
Lability of some aquo-ions ranked according to the dissociative rate constant. From Livage *et al.* [8], based on the data of Eigen [19] and Kruger [20].



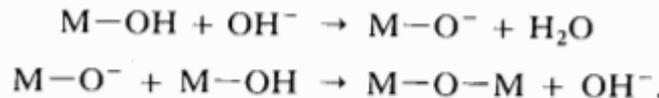
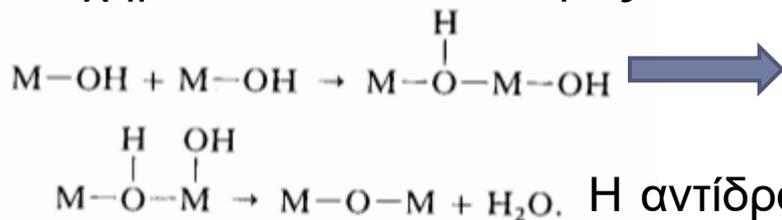
Transition metal polycations [8]:

- (a) $[M_2(OH)(OH_2)_4]^{3+}$, M = Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ [10]; (b) $[M_2(OH)_2(OH_2)_4]^{(2z-2)+}$, M = VO²⁺, Cr³⁺, Fe³⁺, Ti³⁺, Cu²⁺ [10]; (c) $[Cr_2(OH)(OH_2)_{10}]^{3+}$ [23]; (d) $[M_4(OH)_6(OH_2)_{12}]^{6+}$, M = Cr³⁺, Co³⁺ [24]; (e) $[M_4(OH)_4(OH_2)_4]^{4+}$, M = Co²⁺, Ni²⁺ [22]; (f) $[M_4(OH)_8(OH_2)_{16}]^{8+}$, M = Zr⁴⁺, Hf⁴⁺, [25,26].

2. Oxolation: Είναι η αντίδραση συμπύκνωσης στην οποία μία όξο γέφυρα σχηματίζεται μεταξύ δύο μεταλικών κέντρων. Όταν το μέταλλο δεν είναι πλήρως υποκατεστημένο τότε η αντίδραση πραγματοποιείται σύμφωνα με το μηχανισμό A_N



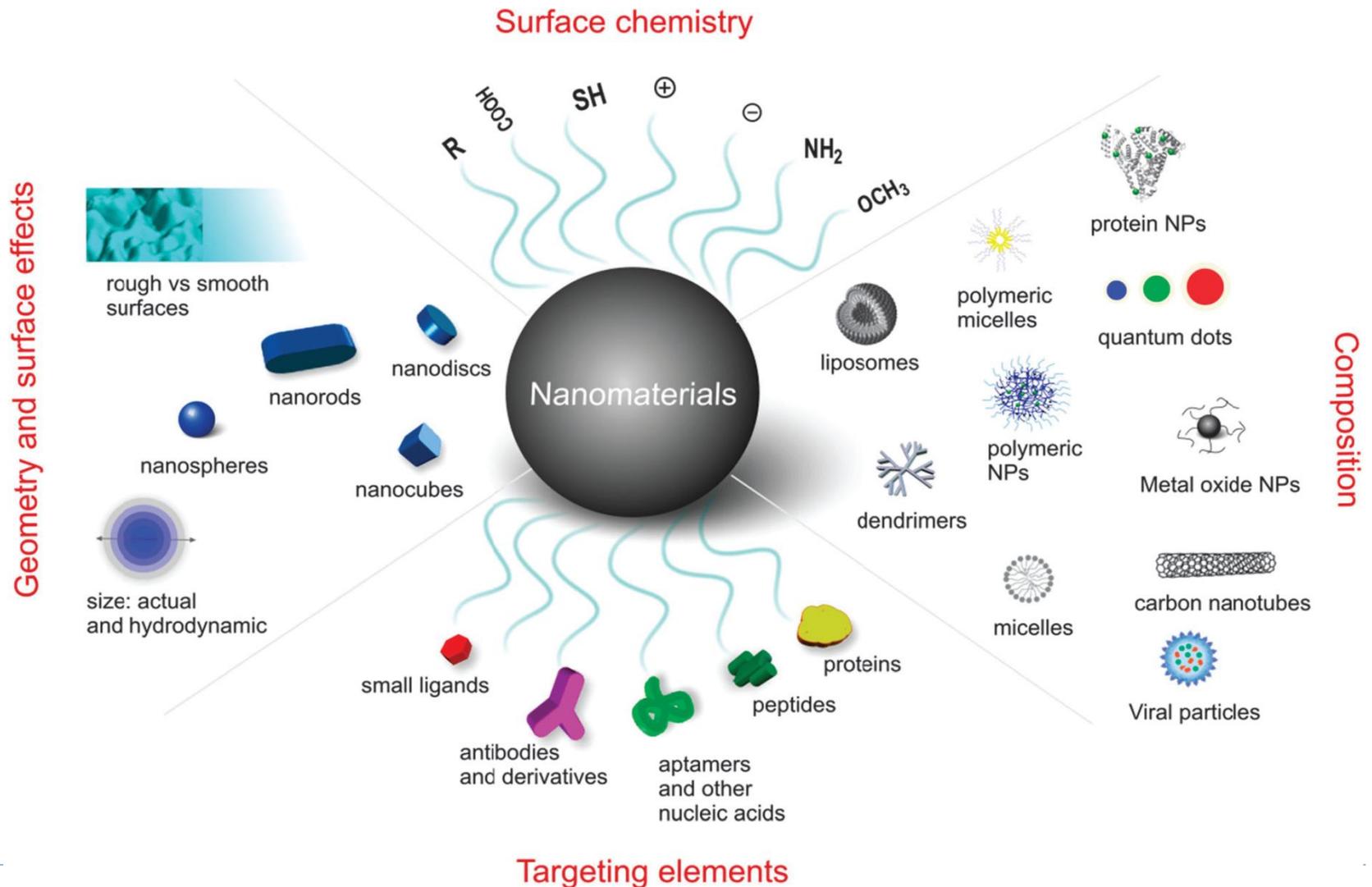
Όταν το μέταλλο είναι πλήρως συναρμοσμένο τότε η αντίδραση πραγματοποιείται σύμφωνα με το μηχανισμό 2 σταδίων μεταξύ των όξουδρόξο πρόδρομων ενώσεων περιλαμβάνοντας μία αντίδραση πυρηνόφιλη προσθήκης ακολουθούμενη από αποβολή ενός μορίου νερού ώστε να σχηματιστεί M-O-M δεσμός.



Η αντίδραση καταλύεται σε αλκαλικό περιβάλλον στο οποίο αποπρωτονιώνεται ο υδρόξο υποκαταστάτης δημιουργώντας ένα ισχυρότερο πυρηνόφιλο



Parameters for consideration



ABRAXANE® for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension)



Feridex: FDA approved MRI contrast agent which is Iron oxide

Genexol-PM: A biodegradable poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) copolymer micellar nanoparticle-entrapped formulation of paclitaxel

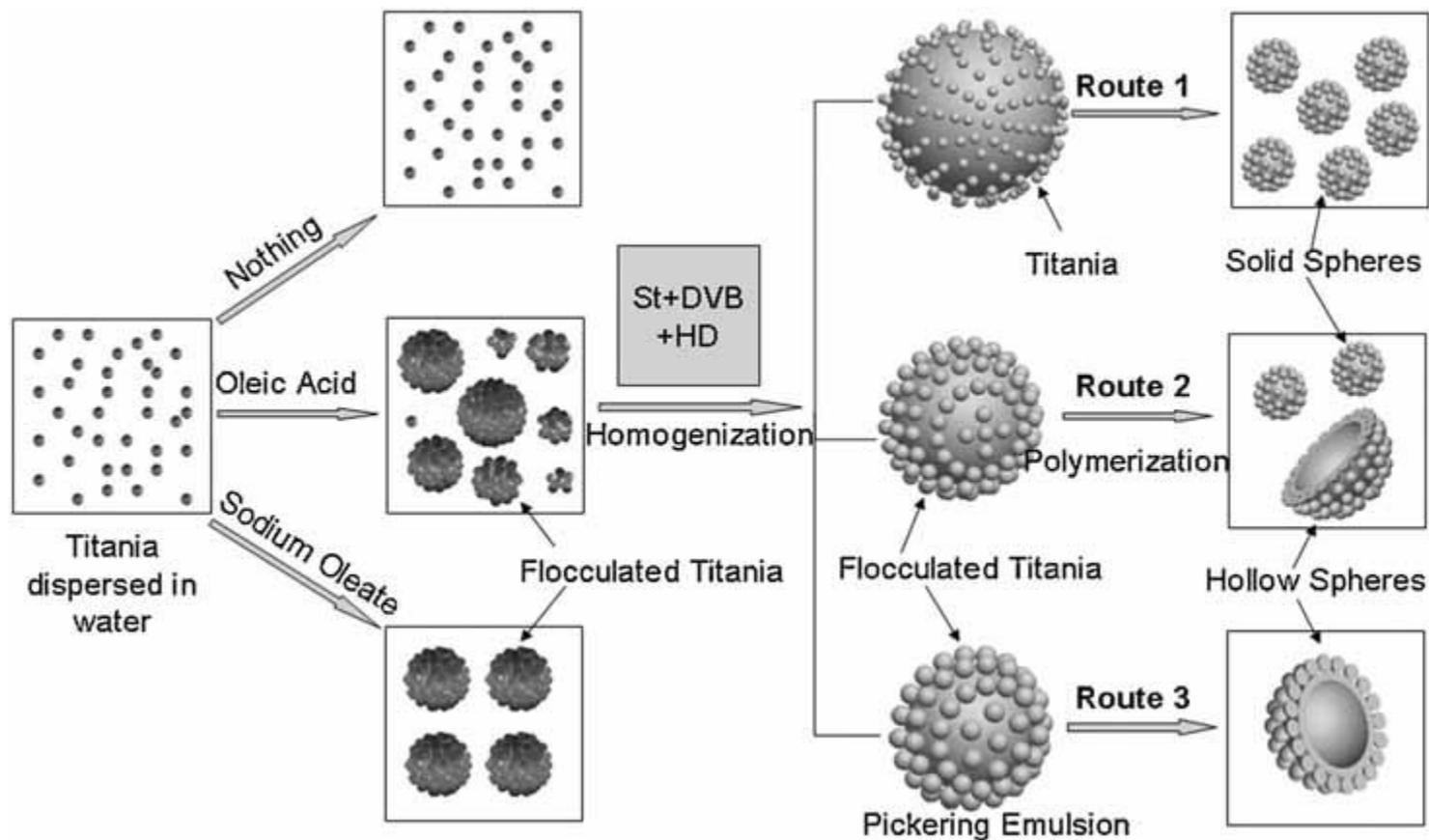


Doxil (Doxorubicin HCl Liposome Injection)

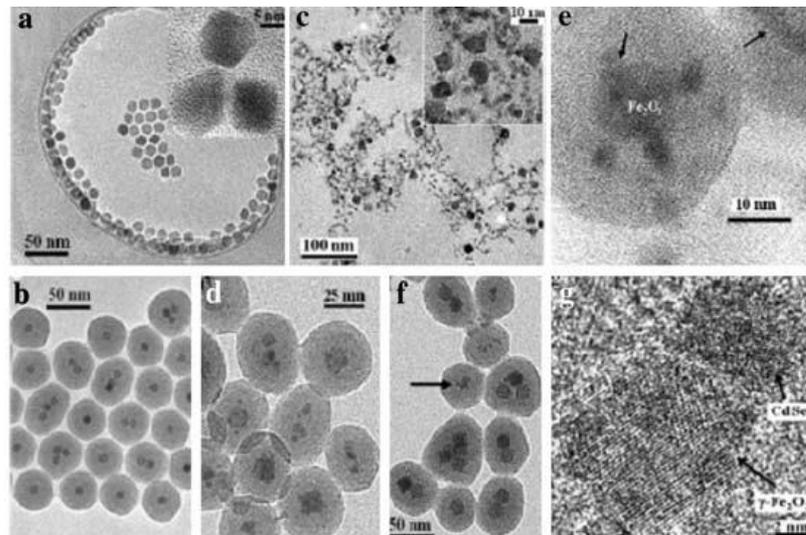
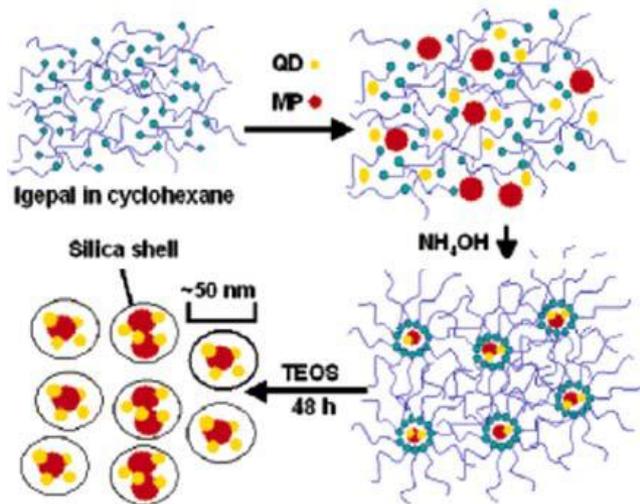
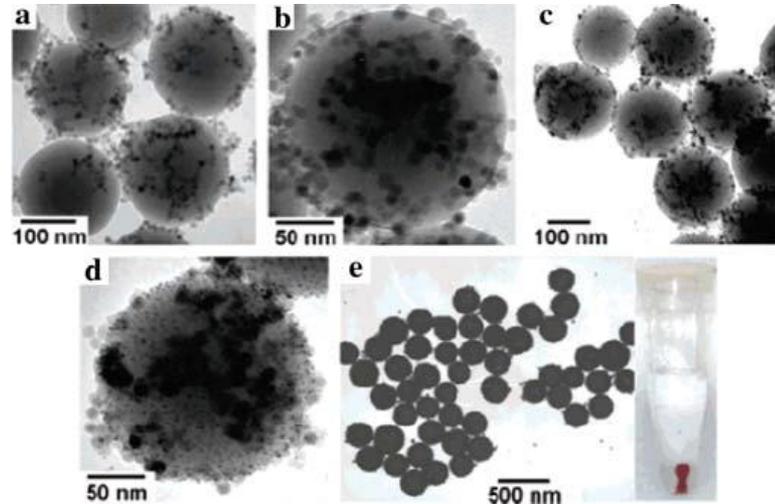
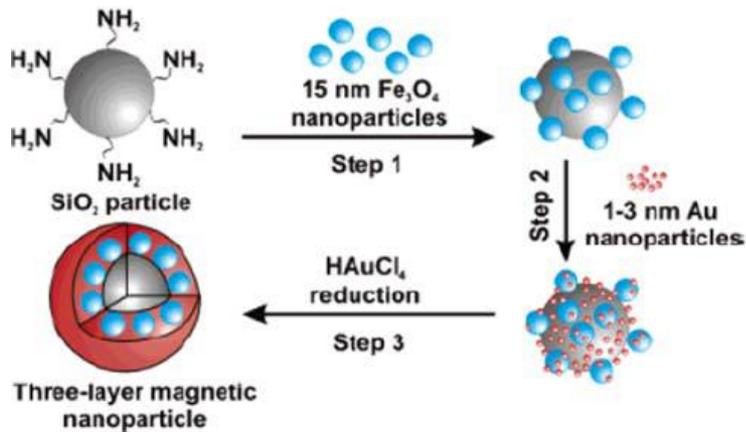


Leupron Depot: Leuprolide in PLGA microspheres

Synthesis of inorganic NPs for other applications



Synthesis and morphology of NPs SEM & TEM characterization



Liposomes

Τα λιποσώματα ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του 1960 από τον Alec D. Bangham. Παρόλο που η αποτελεσματικότητά τους ήταν και παραμένει αδιαμφισβήτητη, το υψηλό κόστος παραγωγής τους αποτέλεσε την κυρίαρχη αιτία που τα λιποσώματα δεν χρησιμοποιήθηκαν ως φορείς δραστικών ουσιών για αρκετά χρόνια.

Τα λιποσώματα αποτελούνται από φωσφολιπίδια, τα οποία είναι επίσης τα δομικά στοιχεία της κυτταρικής μας μεμβράνης.

- αποτελούνται από ό,τι και οι κυτταρικές μας μεμβράνες είναι βιοσυμβατά και βιοαποικοδομήσιμα. Το τελευταίο σημαίνει πως έχουν την ιδιότητα να απομακρύνονται από τον ανθρώπινο οργανισμό, χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, εντελώς φυσιολογικά. Συνεπώς, τα λιποσώματα, λόγω των φωσφολιπιδίων είναι ασφαλή για τη μεταφορά βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής στον ανθρώπινο οργανισμό.

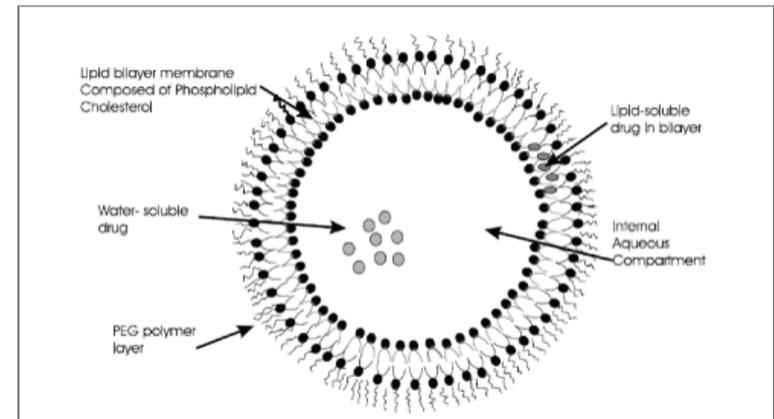
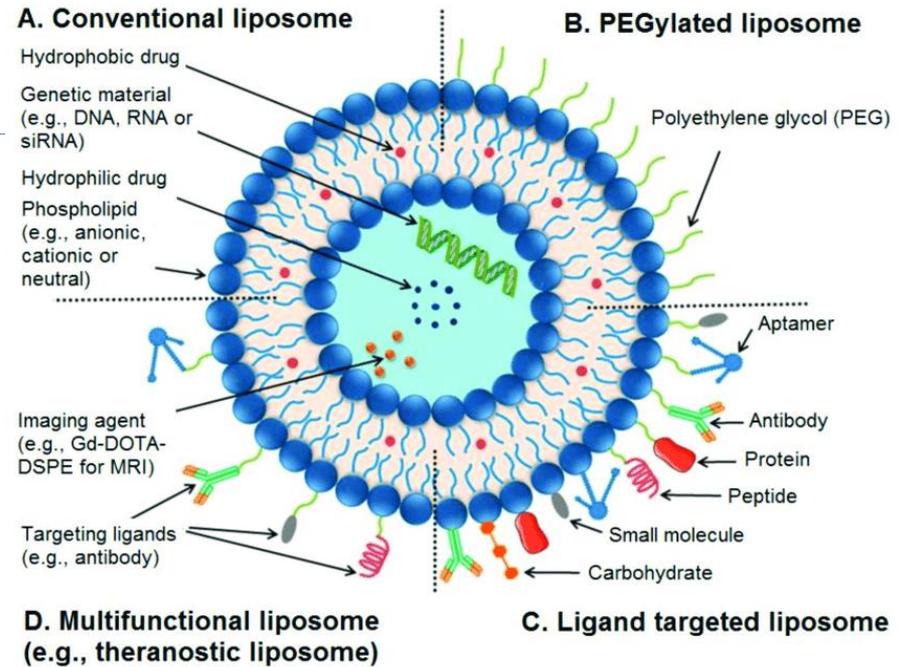
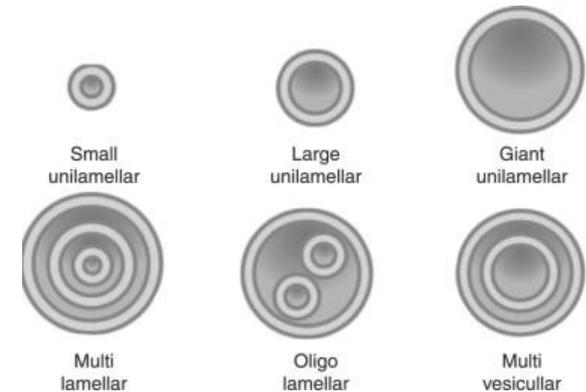
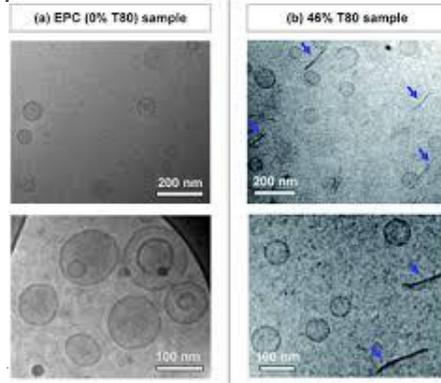
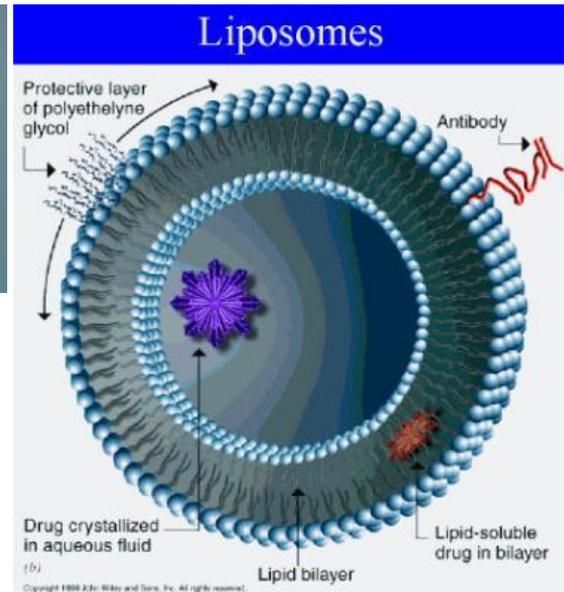
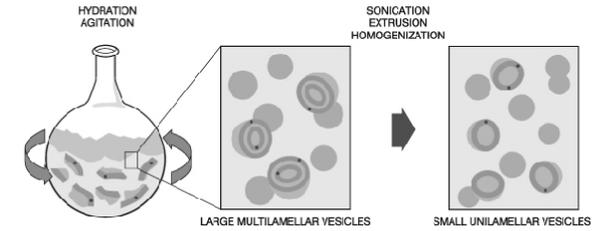
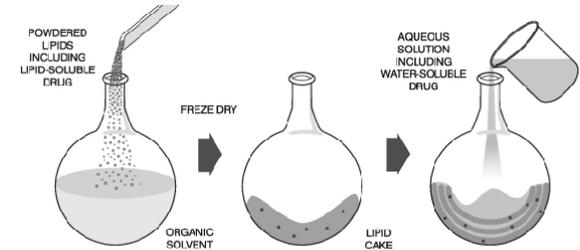
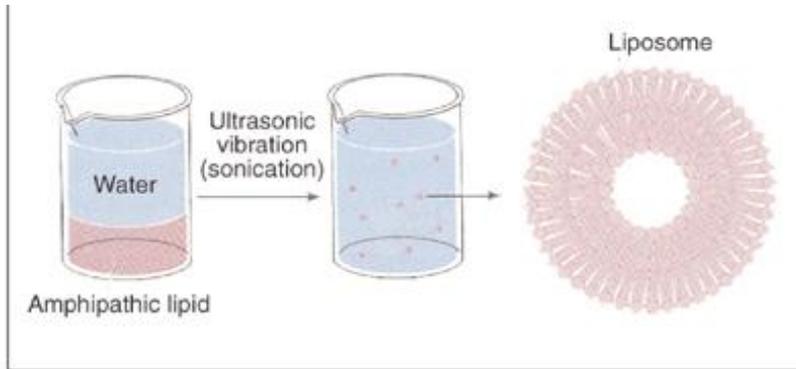
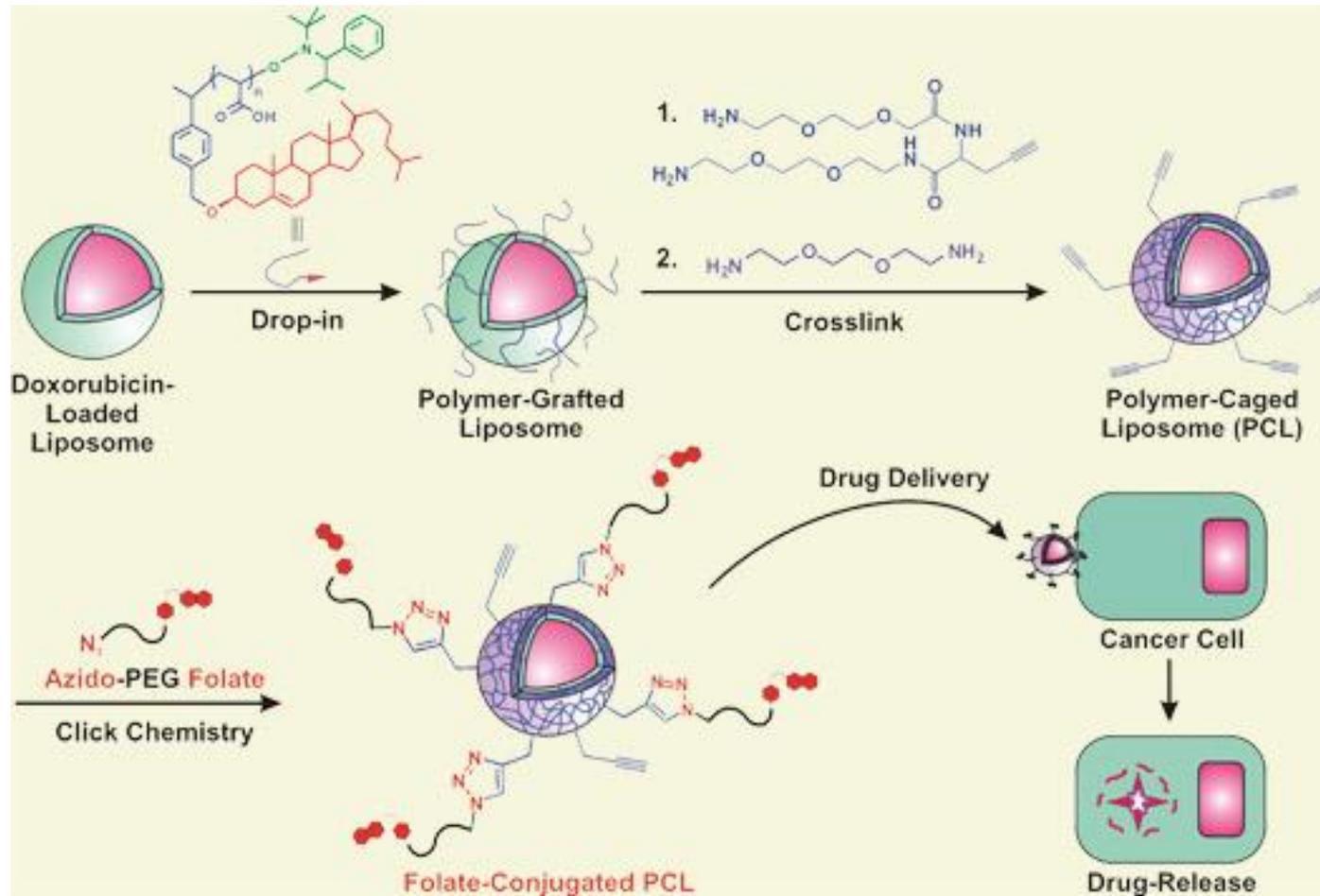


Fig. 1: Unilamellar stealth liposome

Liposomes synthesis for BBB

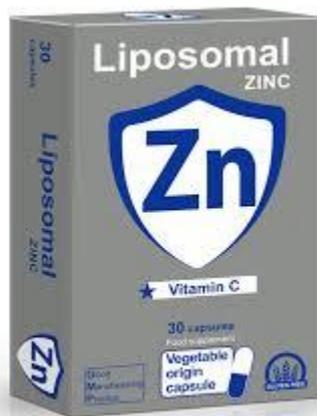
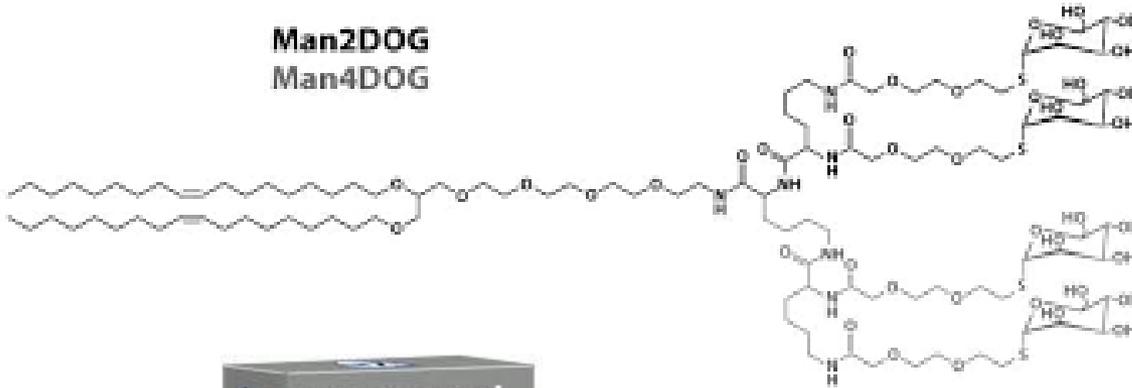


Liposomes formation



Analogues

Man2DOG
Man4DOG

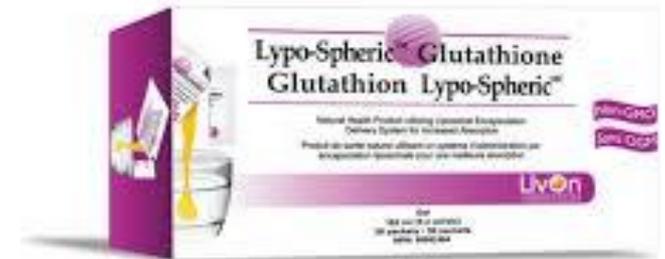


Food supplement

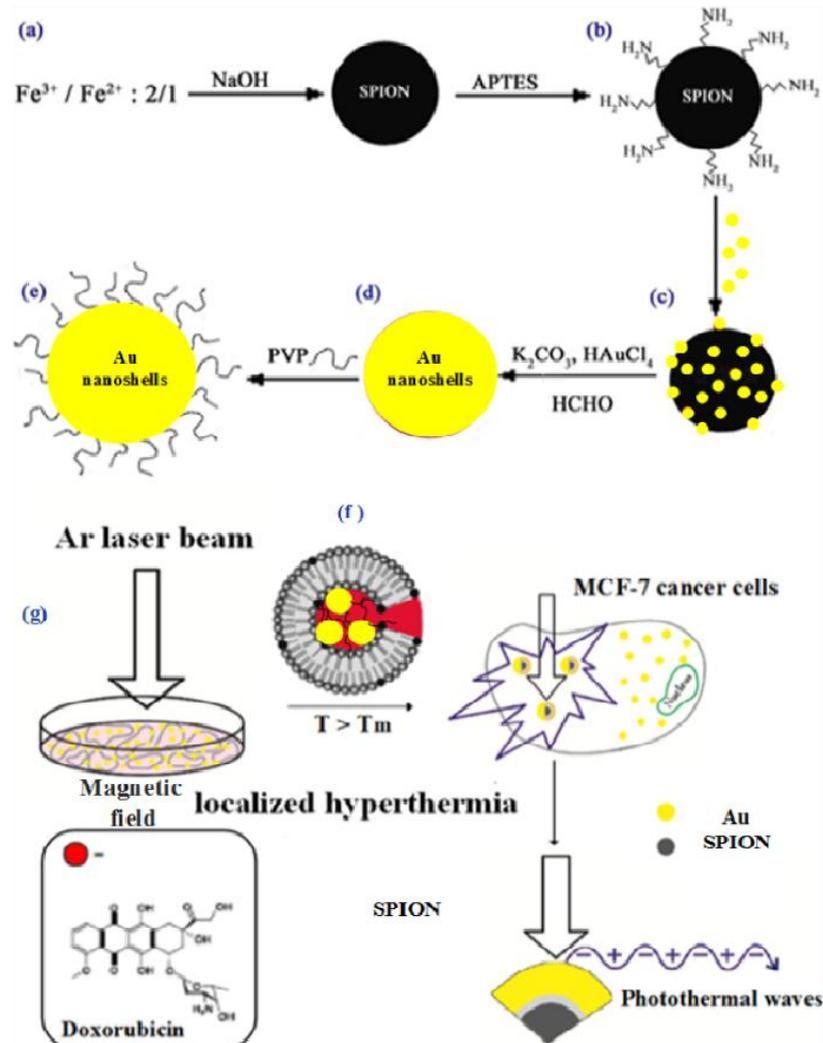
ASCOLIP®

Liposomal Vitamin C

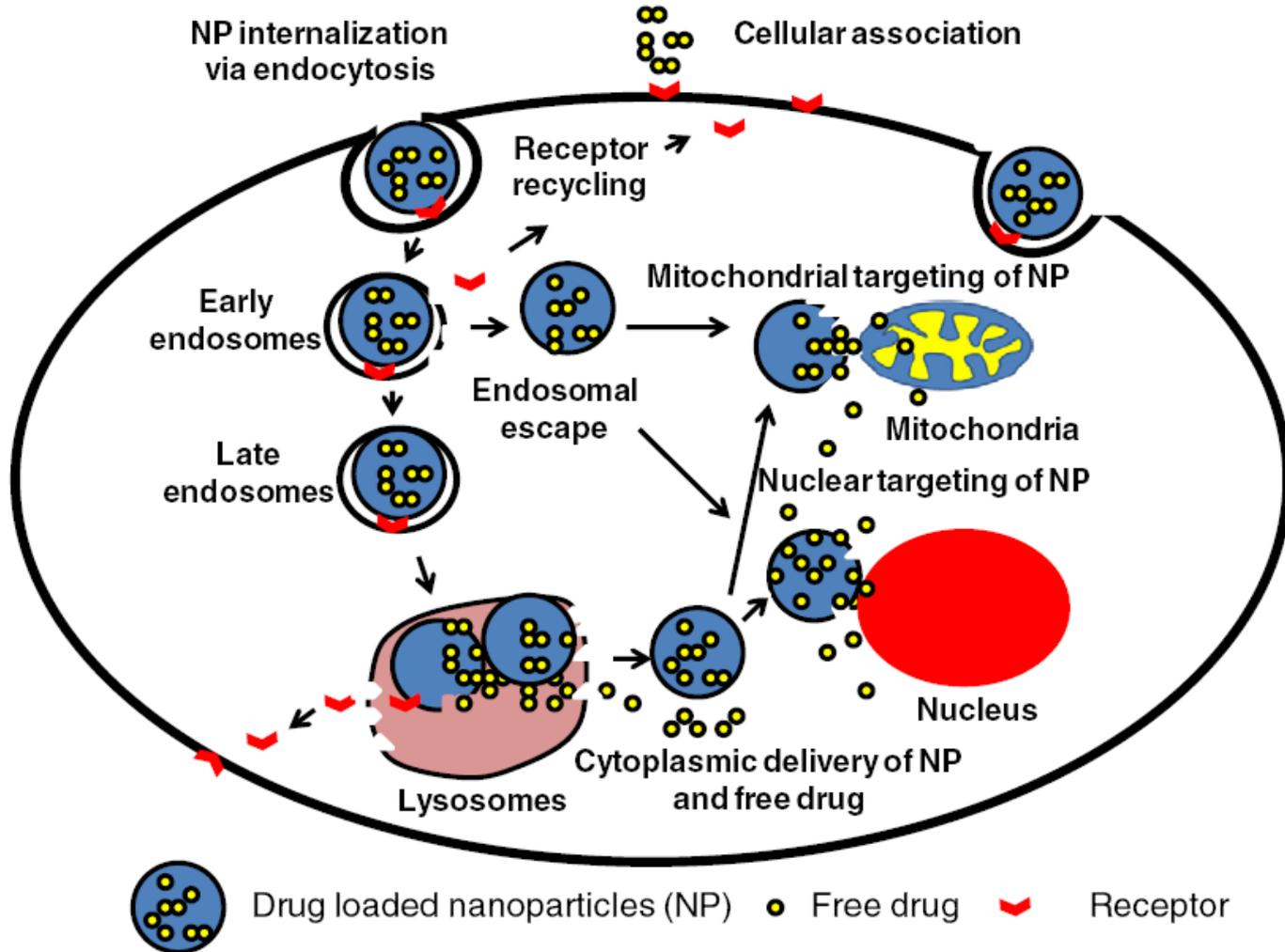
1000 mg



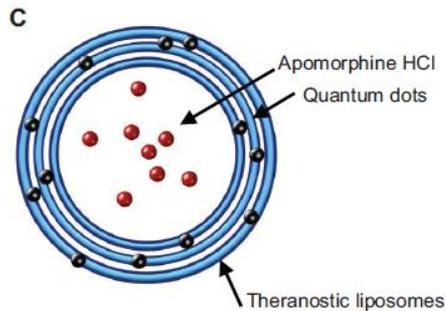
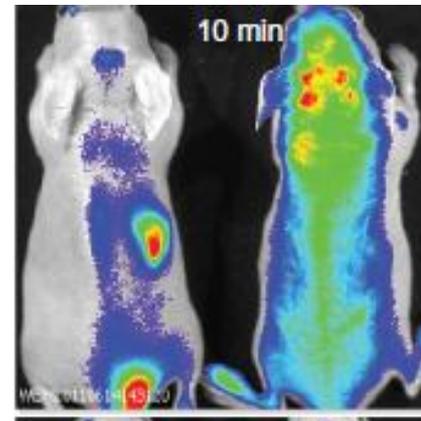
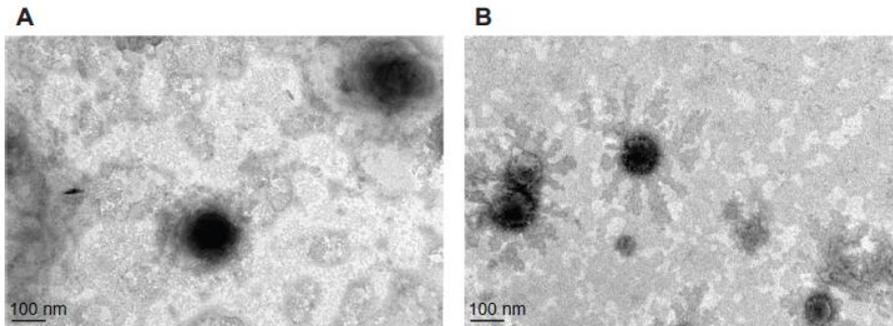
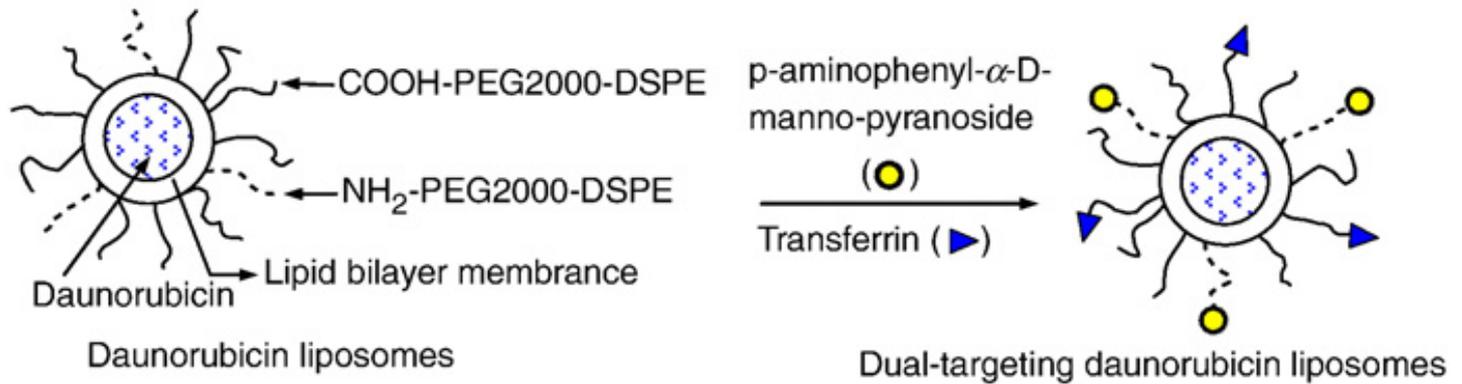
Iron oxide NPs



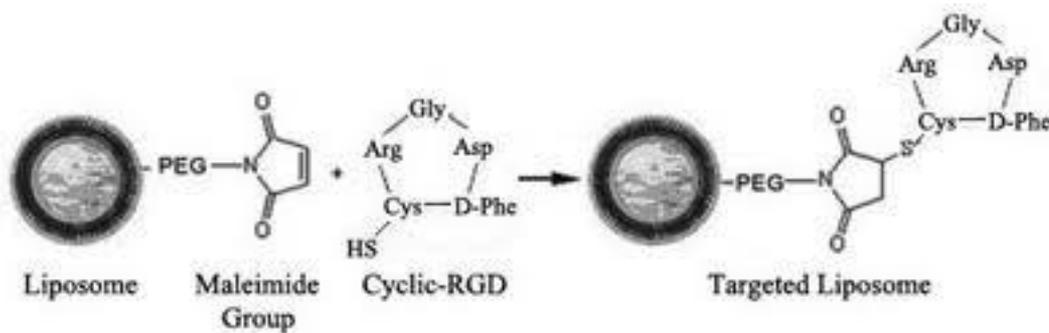
Internalization in vitro



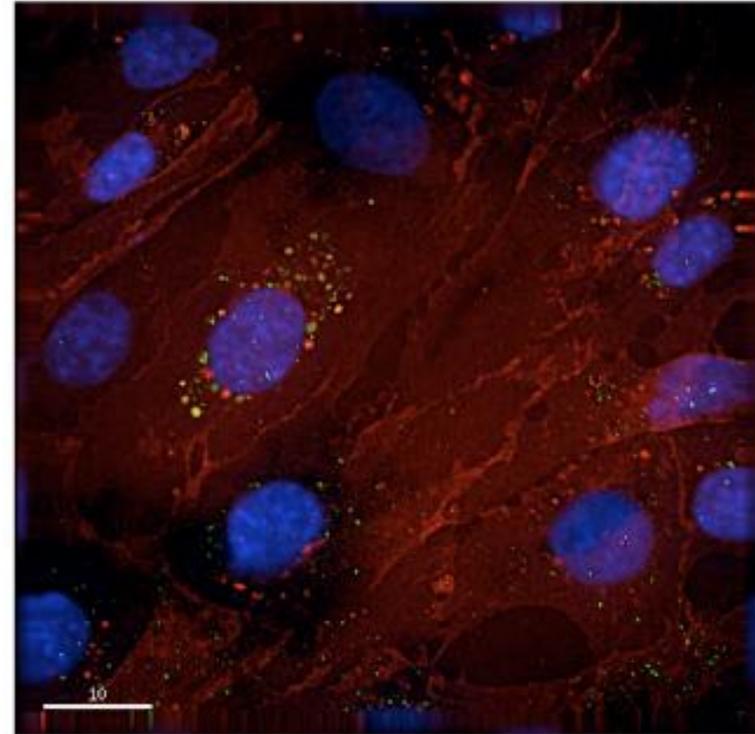
Application of Liposomes to BBB



Targeted Liposomes for BBB (Blood brain barrier = αιματο-εγκεφαλικός φραγμός)



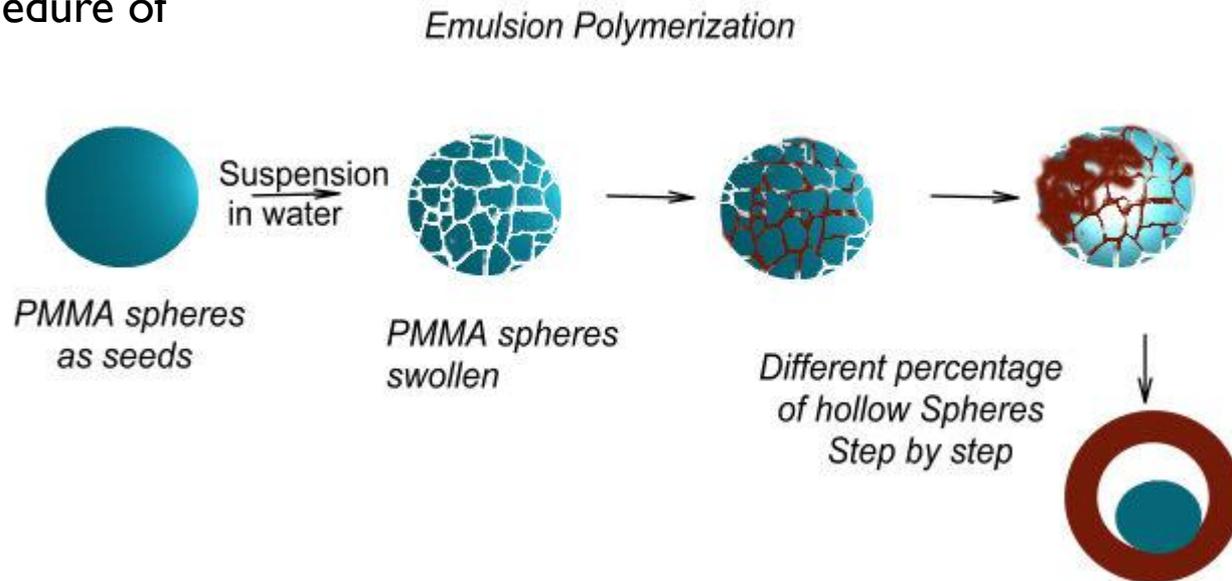
It shows human brain endothelial cells (which make up the BBB) treated with liposomes functionalized peptide attached to a PEG-lipid and labeled with red fluorescence



Synthesis of microspheres

✓ Microspheres using emulsion polymerization

Swelling procedure of seeds

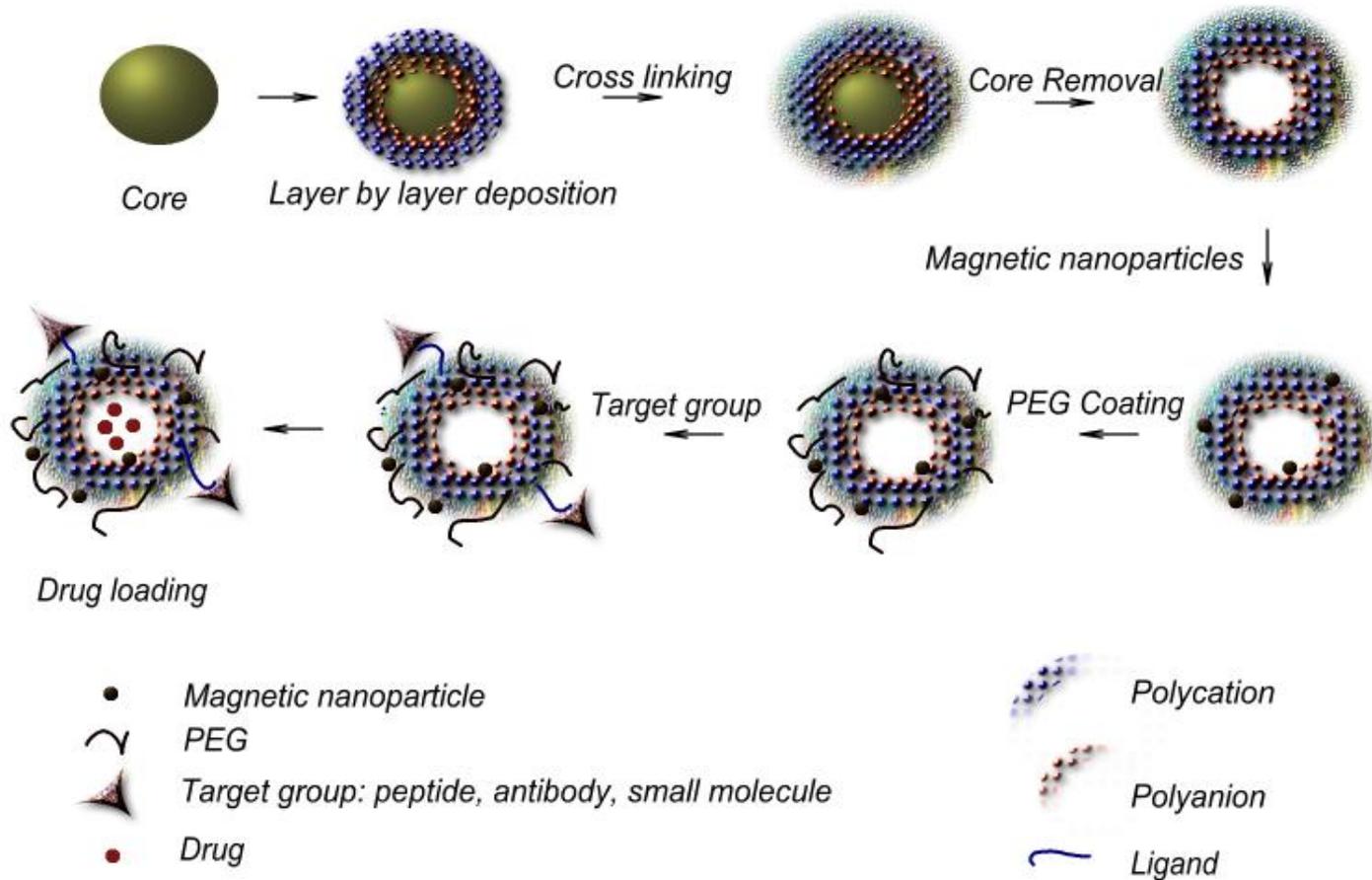


Schematic presentation of fabrication of hollow microspheres

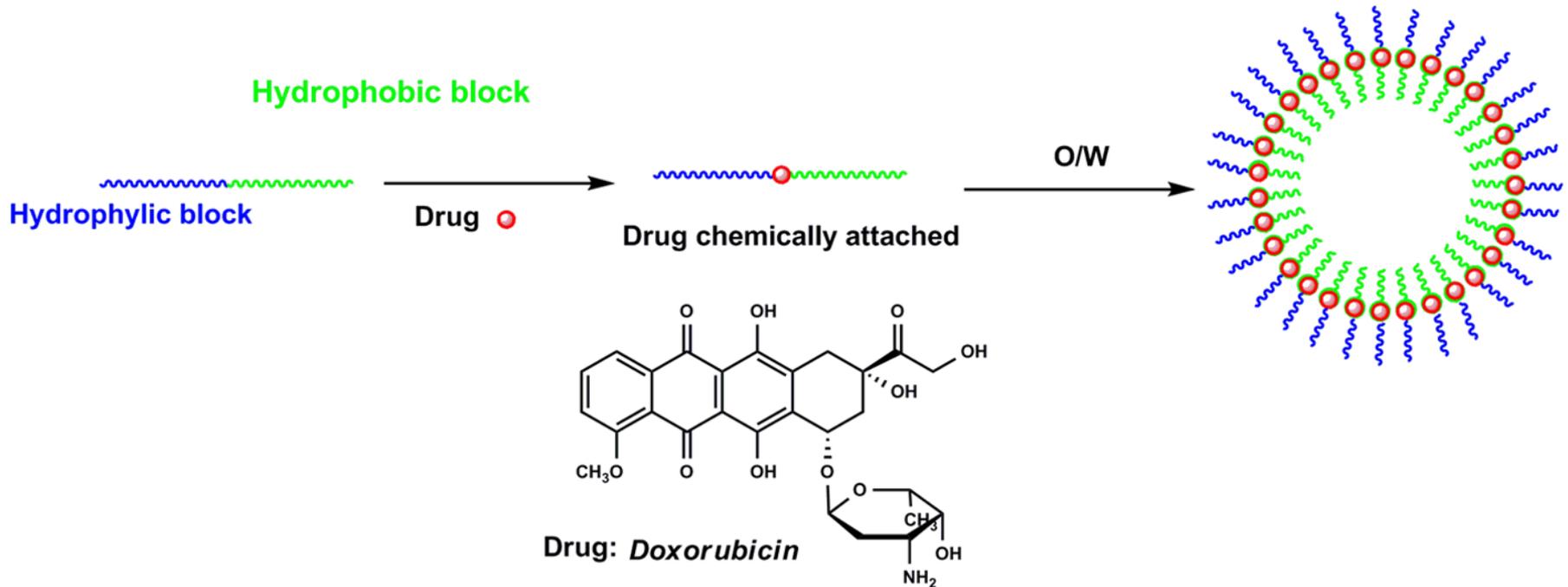
- ✓ One step core shell spheres fabrication
 - ✓ Create a large void
 - ✓ The use of surfactant is avoided
 - ✓ The cavity can be enlarged after solvent etching
-



Microspheres using Layer by layer technique



Micelles

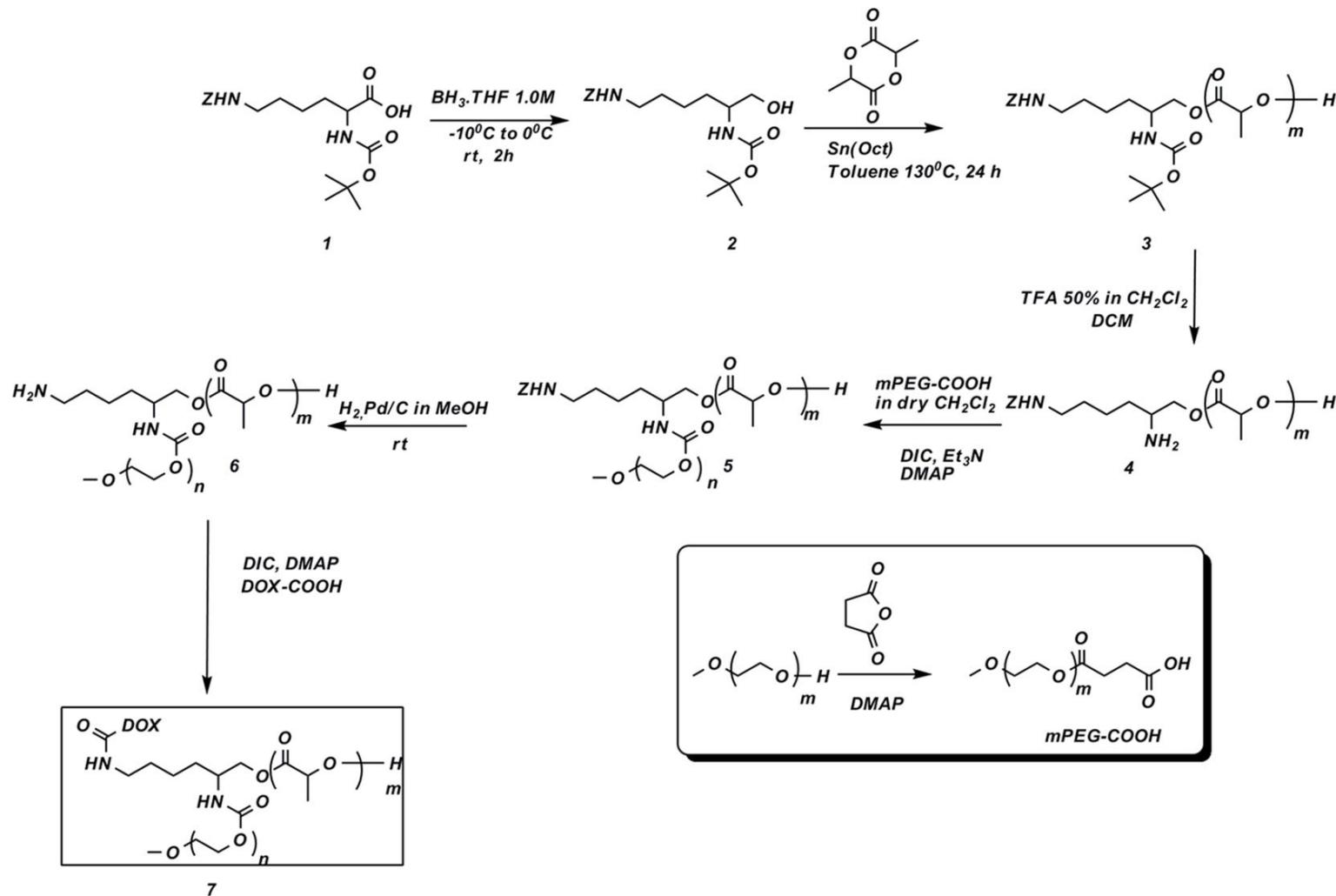


Advantages

- Small size
 - Chemical modification
 - Characterization with NMR
-



Micelles



Characterization of nanocontainers

▶ Structural Characterization

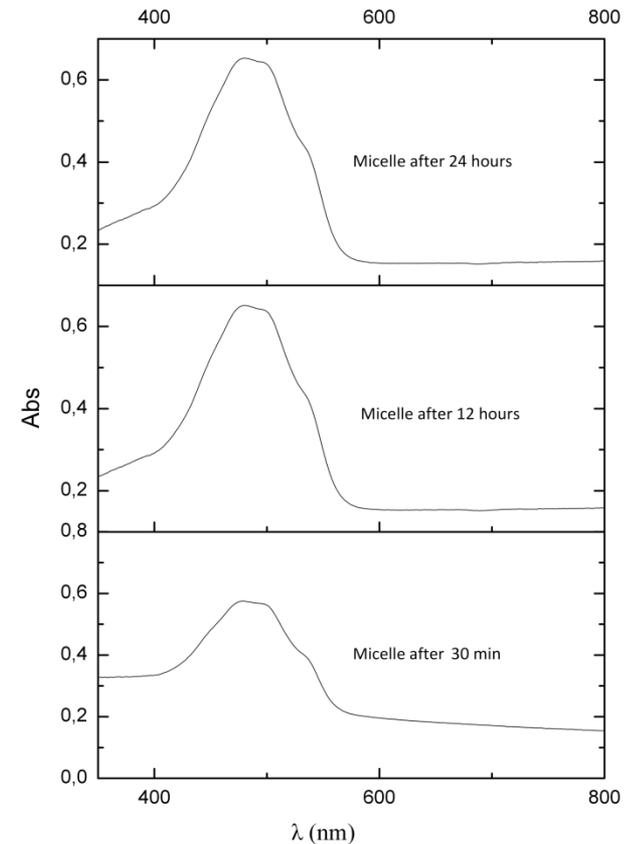
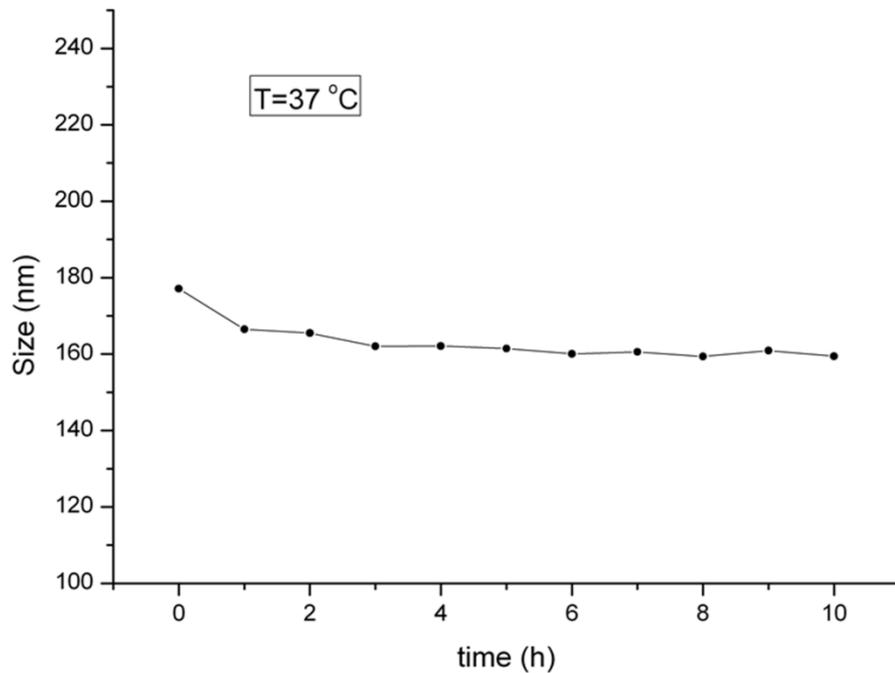
- ❑ FT-IR
- ❑ RAMAN
- ❑ NMR
- ❑ UV

▶ Morphological characterization

- ❑ SEM (Scanning Electron Microscopy)
- ❑ TEM (Transmission Electron Microscopy)
- ❑ AFM
- ❑ DLS



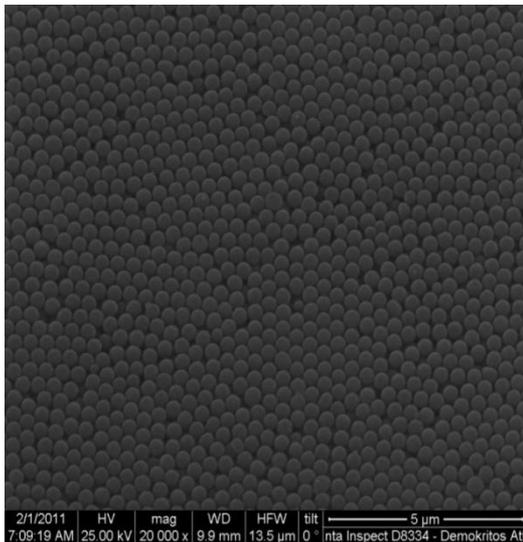
DLS & UV spectra showing the stability of micelles



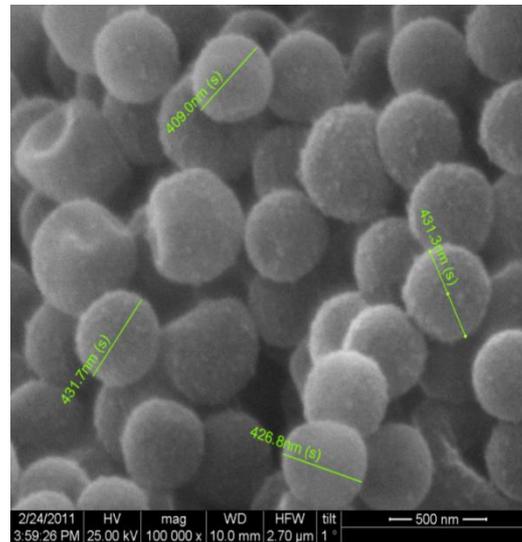
Particle size of micelles after being incubated in PBS containing 10% FBS at 37 °C for various periods of time. Absorption spectra of Dox-micelle aqueous solution 30 min after preparation, 12 and 24 h storage in dark.

SEM images

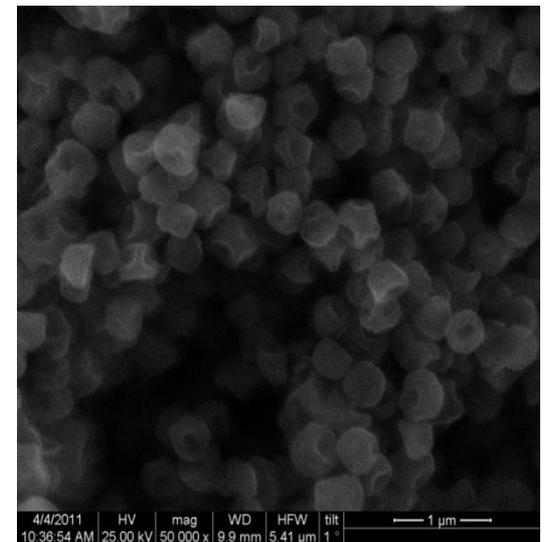
▶ SEM



a



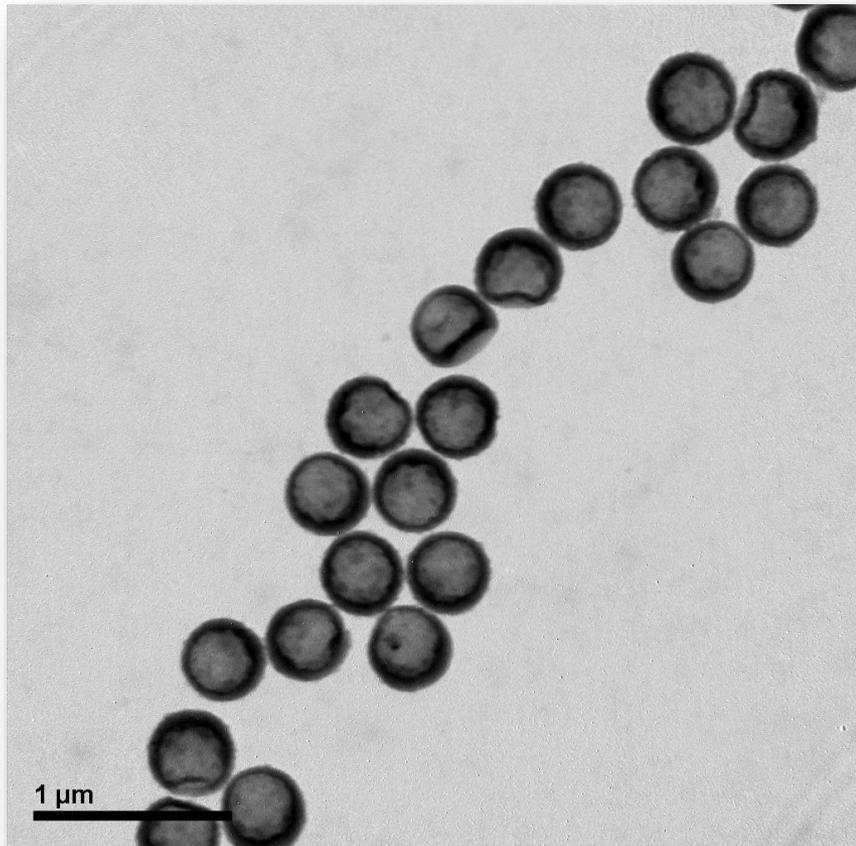
b



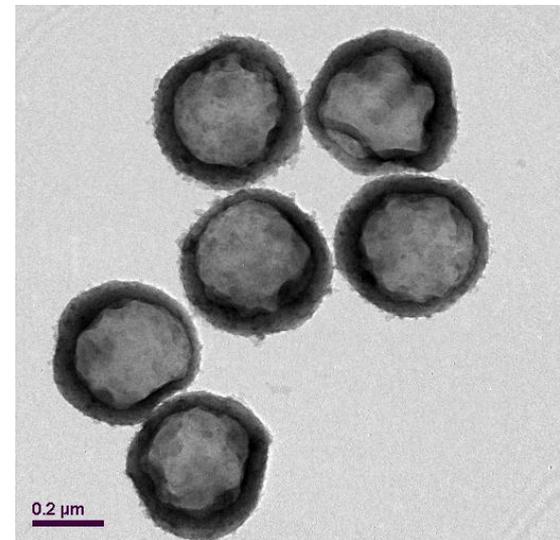
c

SEM images of different stages in seed polymerization, a) Seeds of PMMA, b) Strawberry-like surface in which a small cavity was formed, c) Hollow spheres after 10 min CHCl_3 treatment with full template removal

TEM images



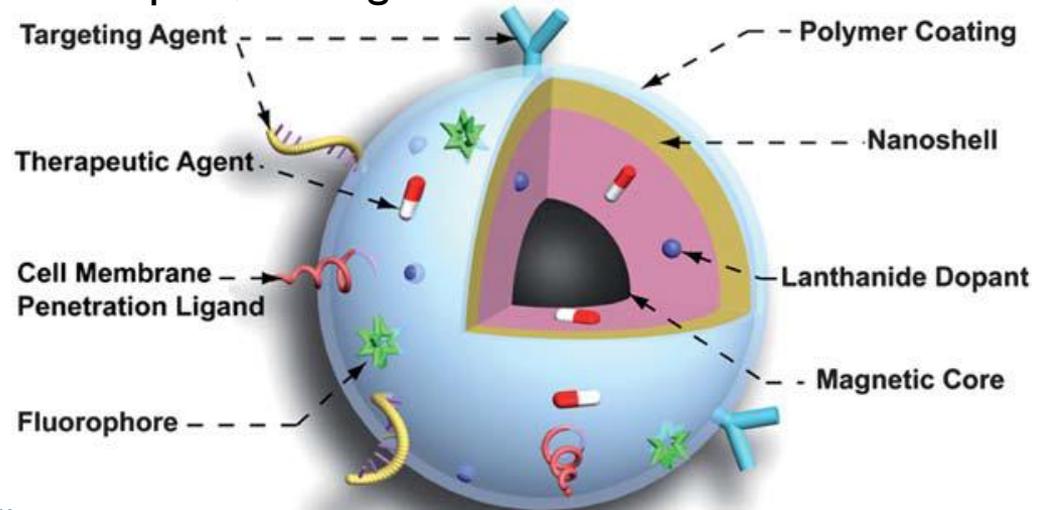
TEM image of hollow spheres.



Functionalization

Functionalization of microspheres

- ❑ Magnetic nanoparticle functionalization Fe_3O_4 (Magnetic functionalization)
- ❑ Peg functionalization (Polymer coating)
- ❑ FITC functionalization (Fluorophore)
- ❑ Folic Acid functionalization (Targeting Agents), VGFR/EGFR (Growth Factors)
- ❑ Gd nanoparticles or DOTA Gd (Lanthanide dopant, As diagnostic system)
- ❑ Peptide (For specific targeting)
- ❑ Ligands (Cell membrane penetration ligand)
- ❑ Drugs



Functionalization reactions

- ▶ Nucleophilic Addition

- ▶ Carbodiimide chemistry

- Esters (Acid sensitive)
- Amides (Peptidase sensitive)

- ▶ Other functionalizations

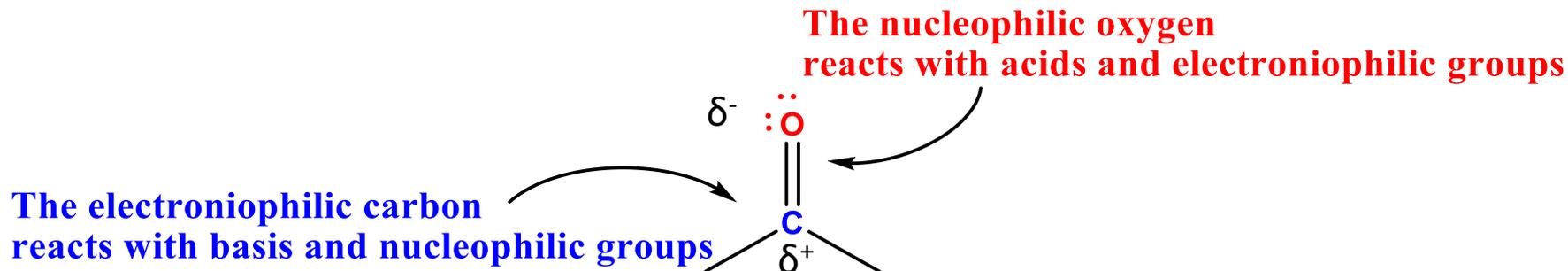
- Acid sensitive

- ▶ More.....

More.....

More.....reactions

Nucleophilic Addition



What is electrophilic ????

Electrophilic : positive, electron poor, cation, e^- receiver.

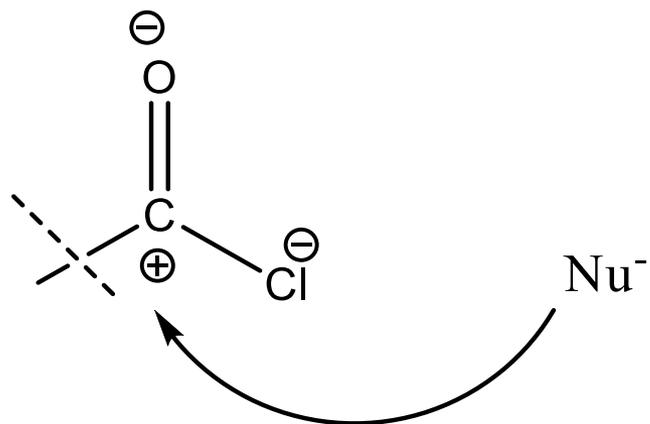
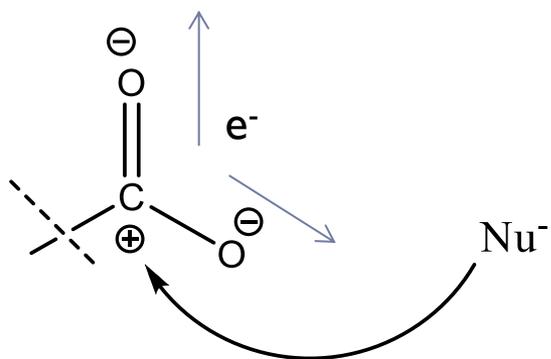
Ηλεκτρονιόφιλο = «Θετικό», ηλεκτρονιακά «φτωχό», «κατιον-οειδές», δέκτης- e^-

What is Nucleophilic ????

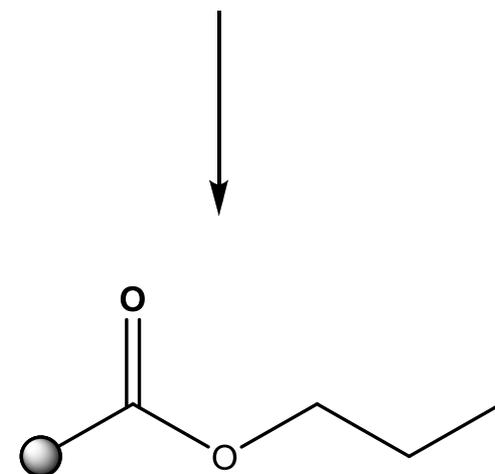
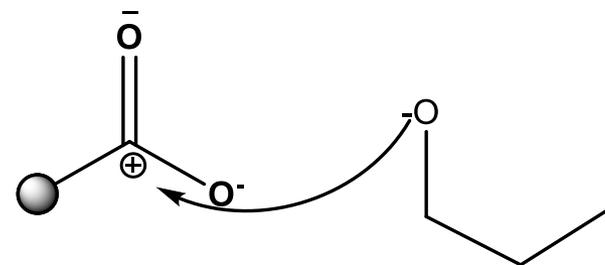
Nucleophilic: negative, electron rich, anion, e^- donor.

Ηλεκτρονιόφιλο = «Αρνητικό», ηλεκτρονιακά «πλούσιο», «ανιόν-οειδές», δότης- e^-

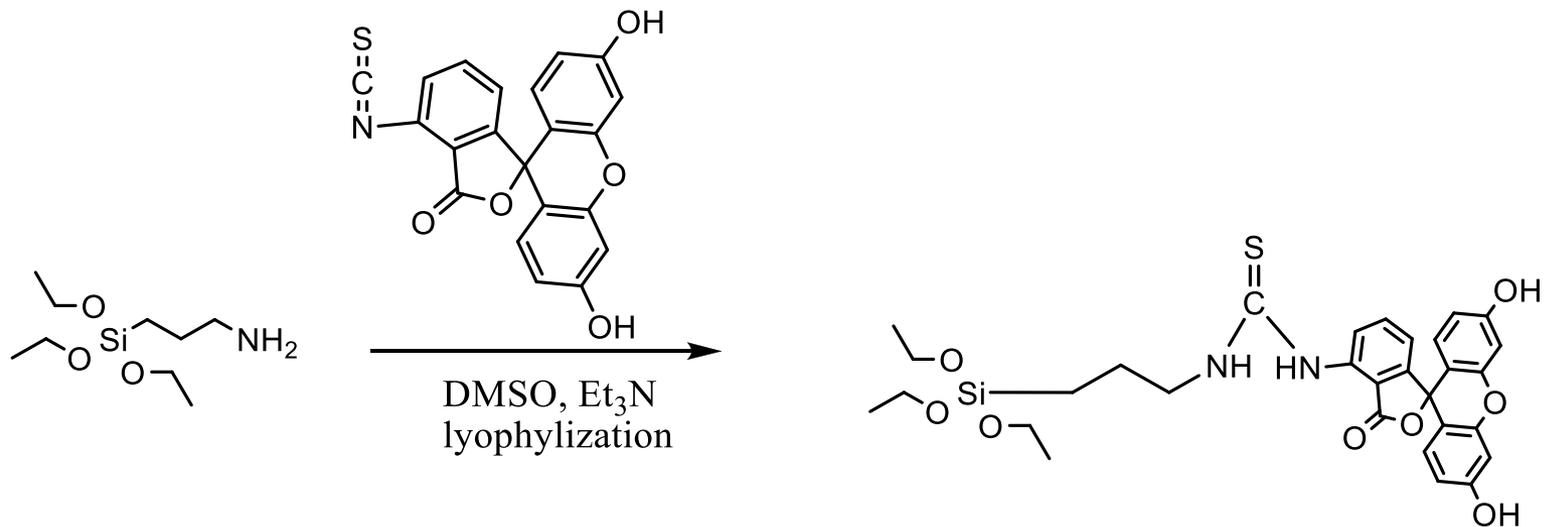
Nucleophilic addition mechanism



e.g. NH_3, OH



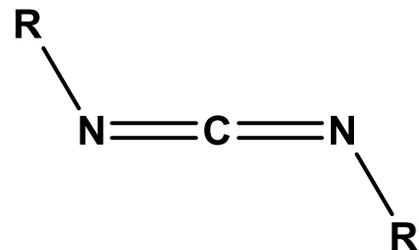
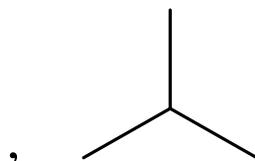
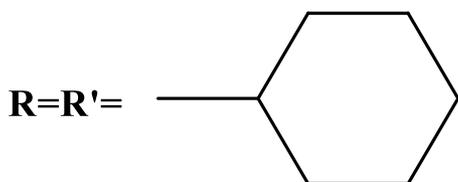
FITC functionalization



Characterization IR, NMR

Carbodiimide chemistry

According carbodiimide chemistry



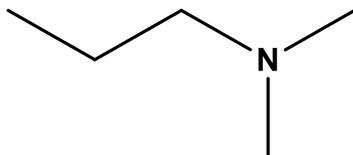
N,N'-dicyclohexylcarbodiimide **N,N'-Diisopropylcarbodiimide**

DCC

DIC



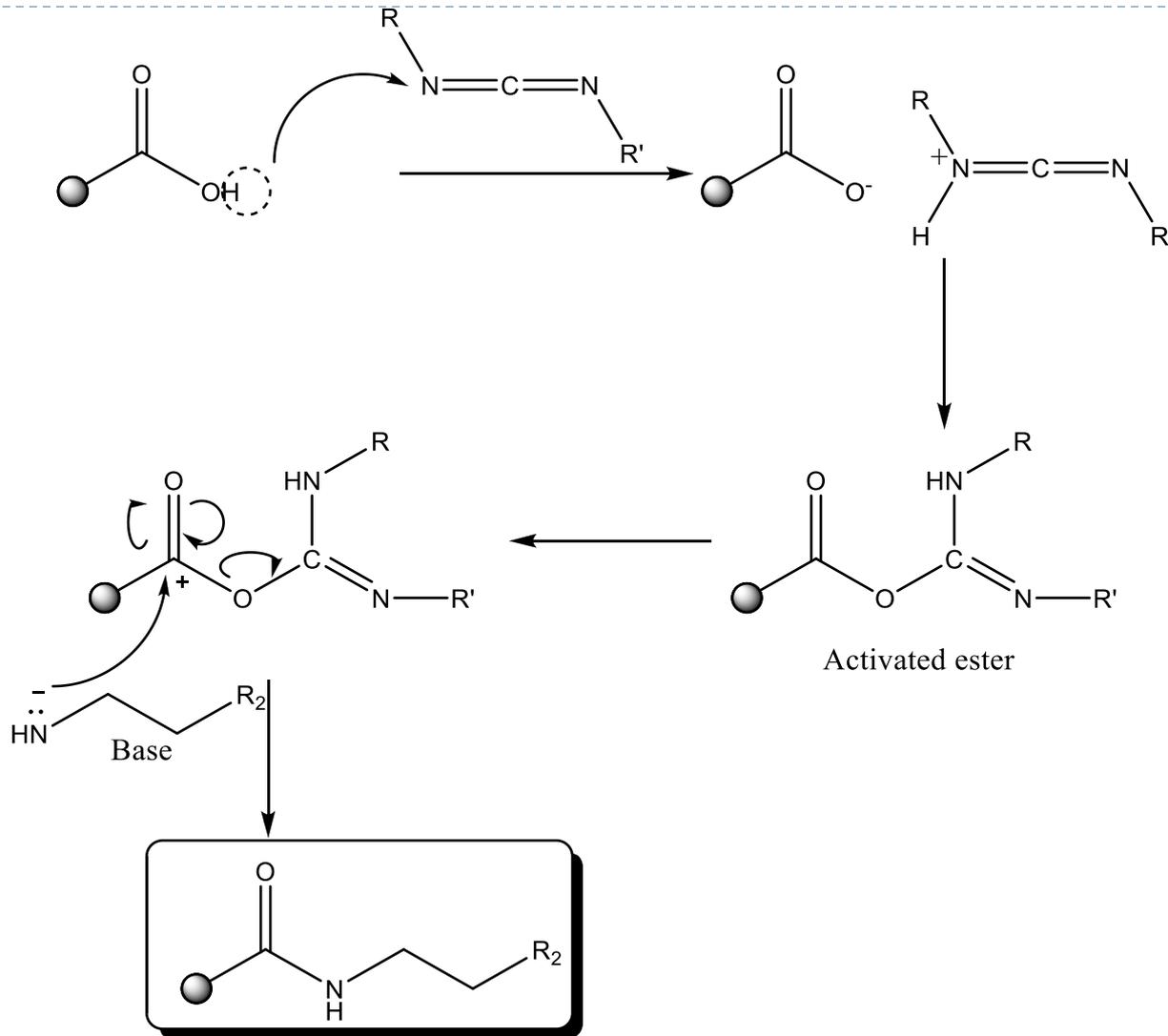
R' =



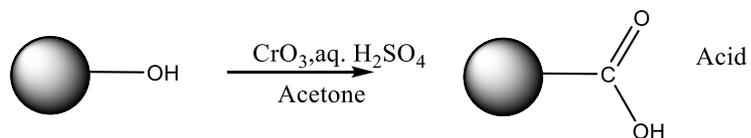
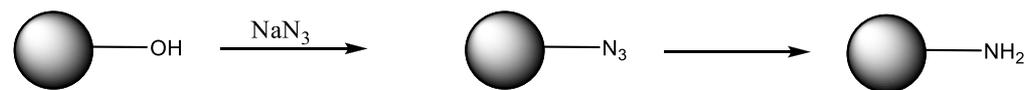
EDC

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

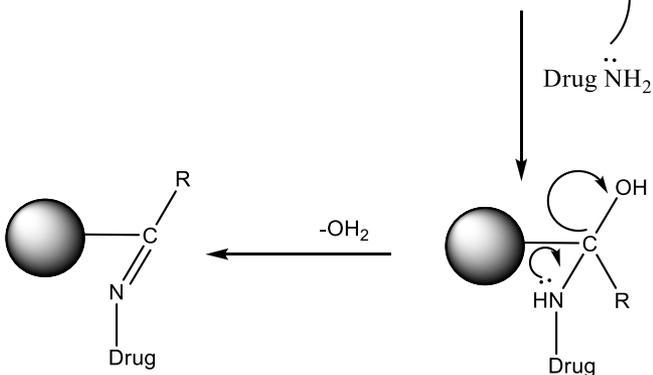
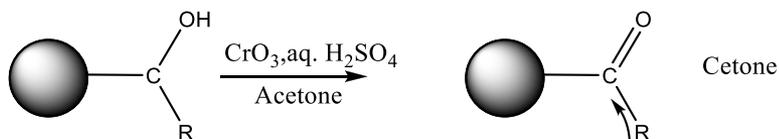
Mechanism of Nanomaterial's Functionalization



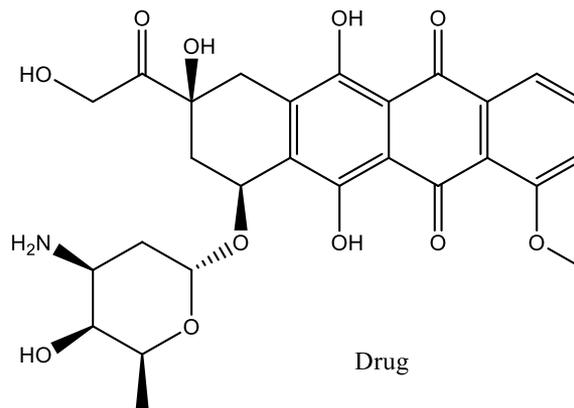
Other functionalizations



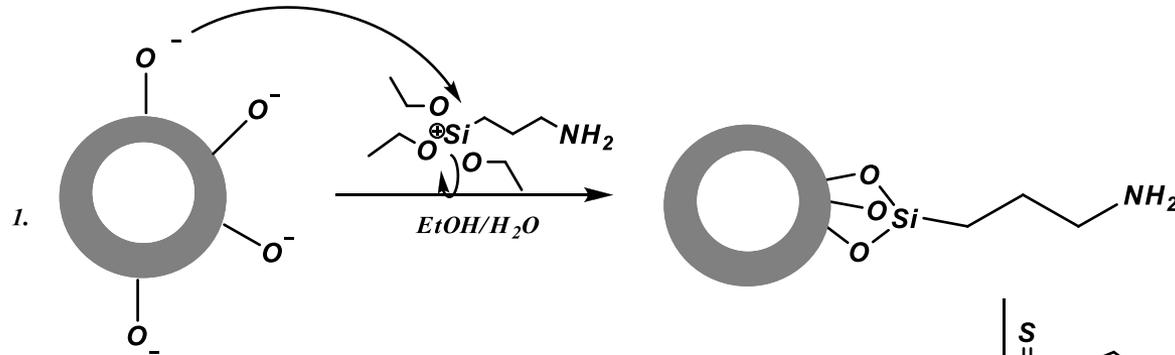
Jones Oxidation



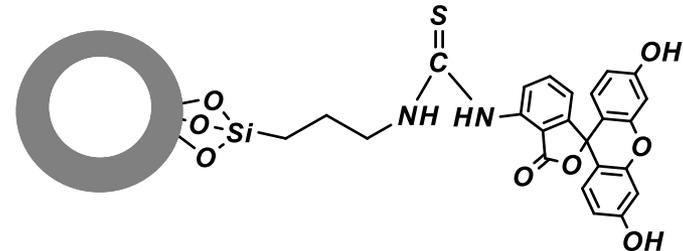
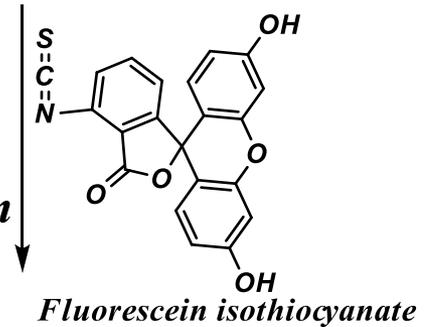
Imine or Schiff base formatio
Acidic sensitive
pHof endosomes



FITC functionalization



FITC modification



Sol Gel Process Synthesis

➤ Hydrolysis



➤ Alcohol Condensation



➤ Water Condensation



Functionalization

Two ways of functionalization



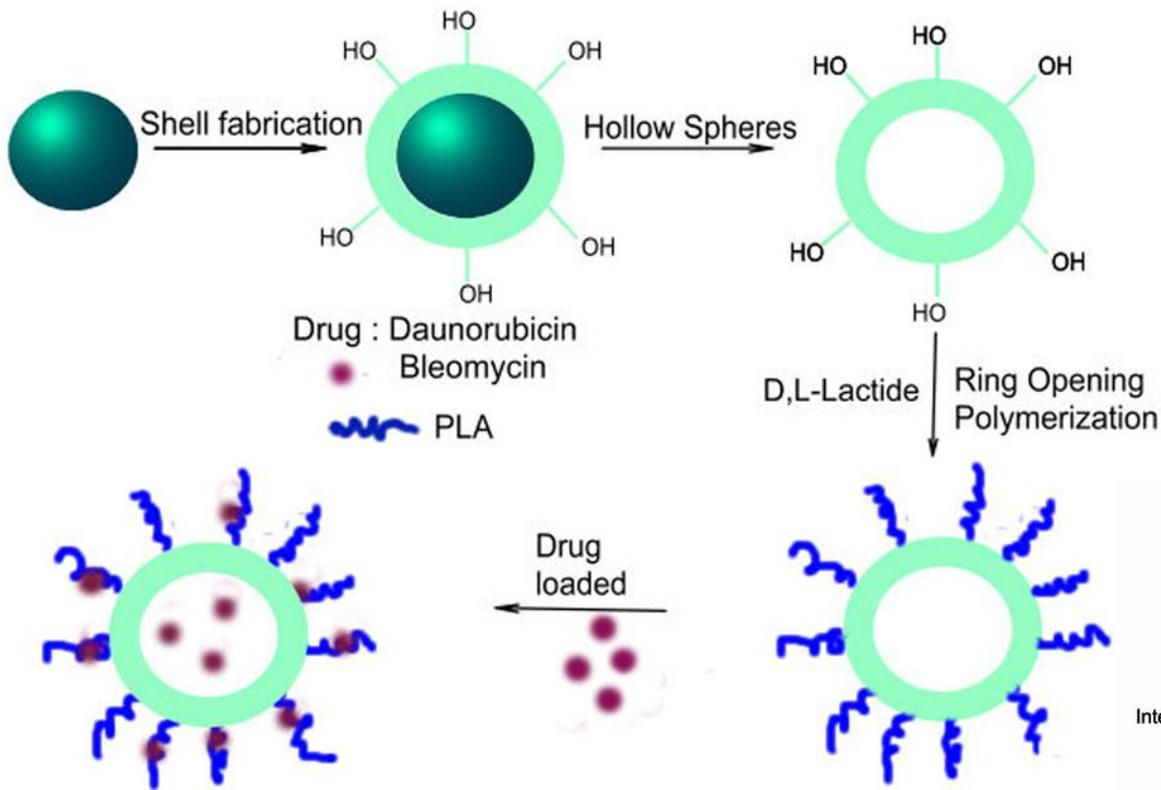
*Coating: PEG, PLA,
Polysacharides, and other...*



*addition : PEG
PLA, target moeity*



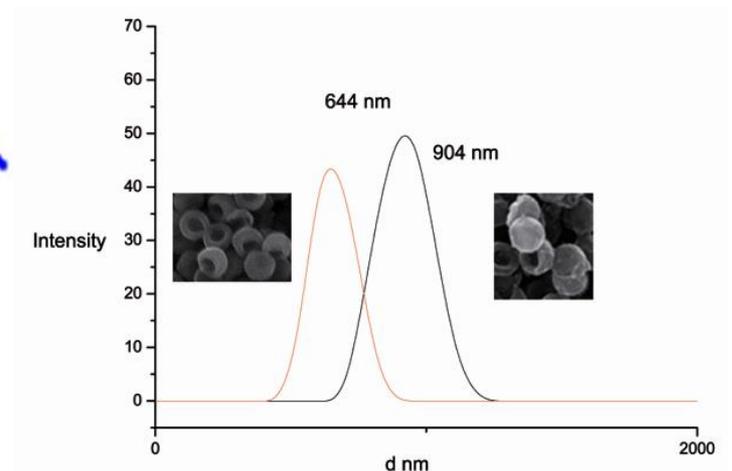
✓ Coating of Nanospheres



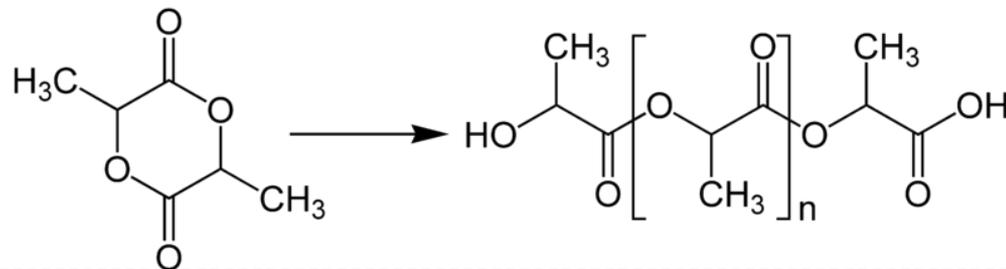
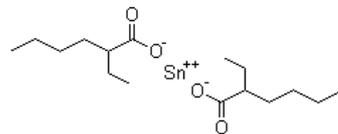
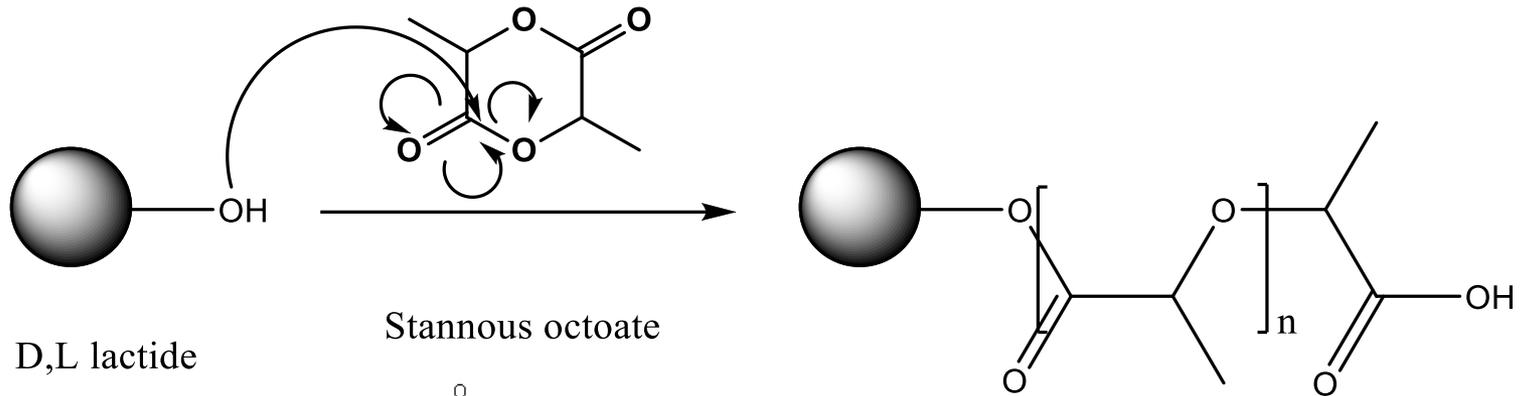
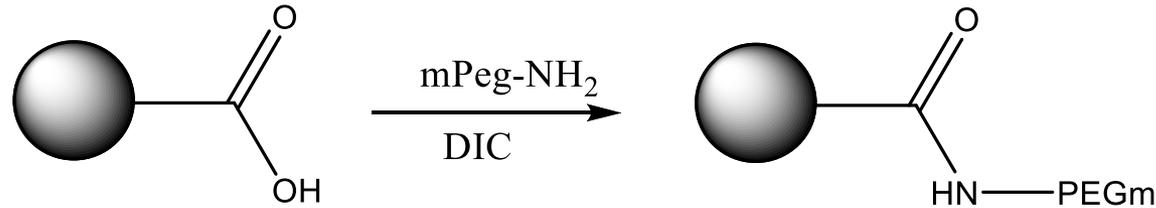
Synthesis by ROP:
(Ring Opening Polymerization)

- Increase Drug Loaded
 - Improve the drug solubility
- ↓
- Increase the bioavailability

biodegradable
character

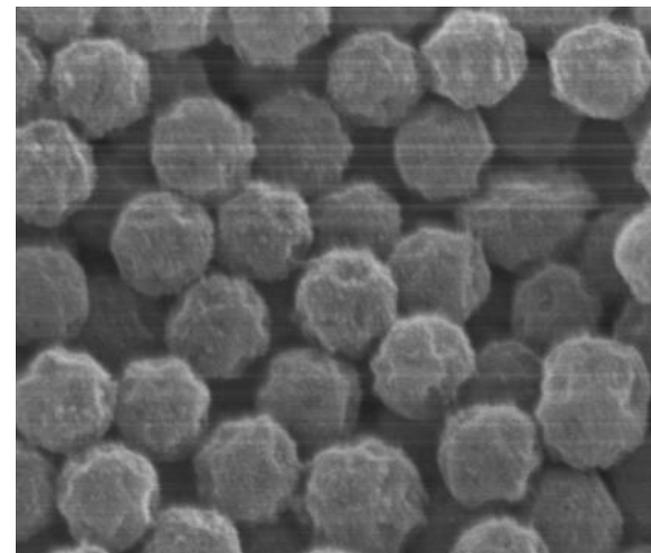
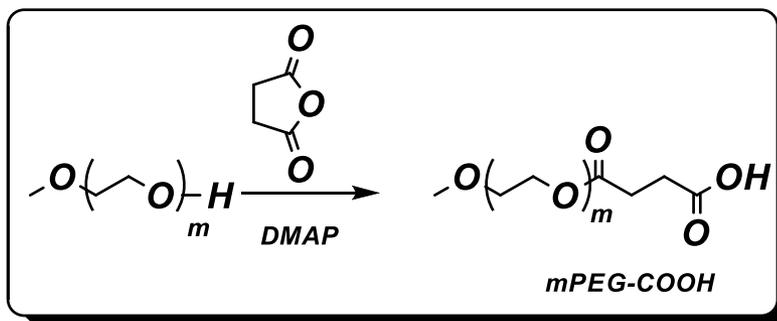
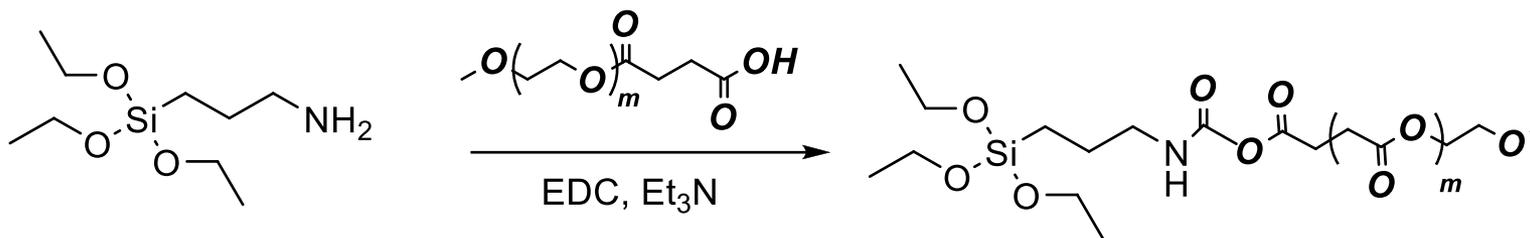


PEG and Poly(Lactic Acid) coating



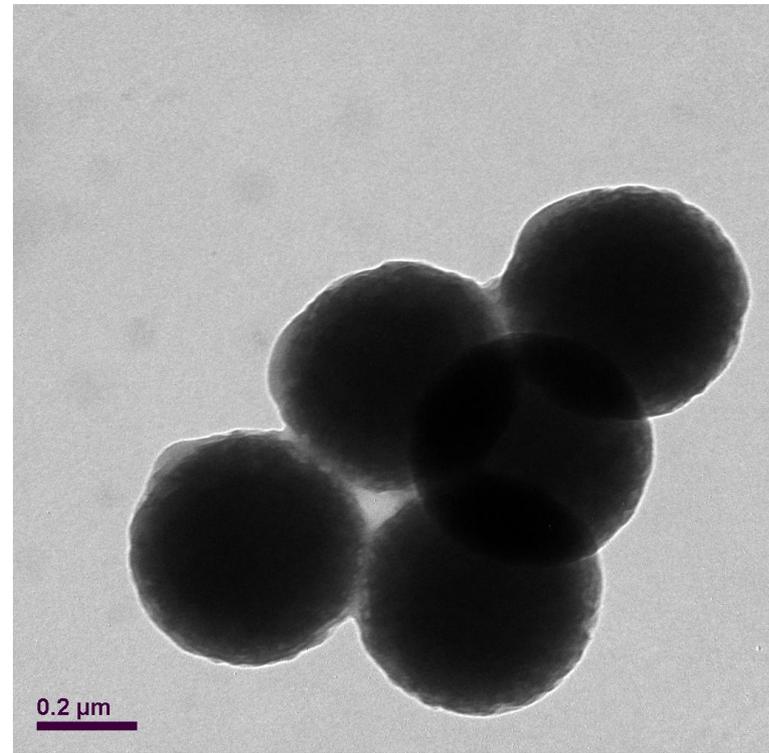
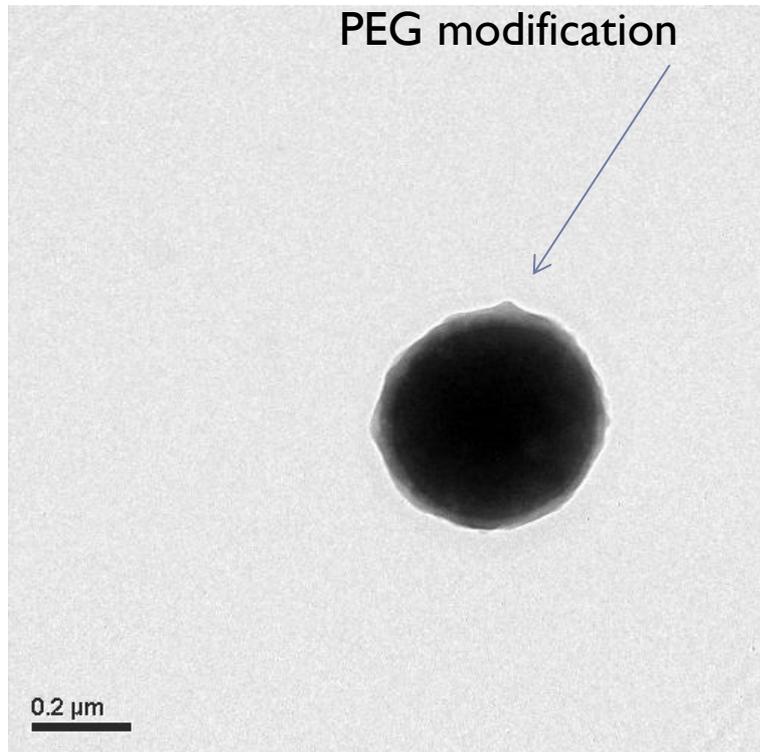
PEG coating

▶ PEG-APS:



TEM images of PEG Coated spheres

- ▶ Deposition on the surface and crosslinking with the COOH and OH groups.



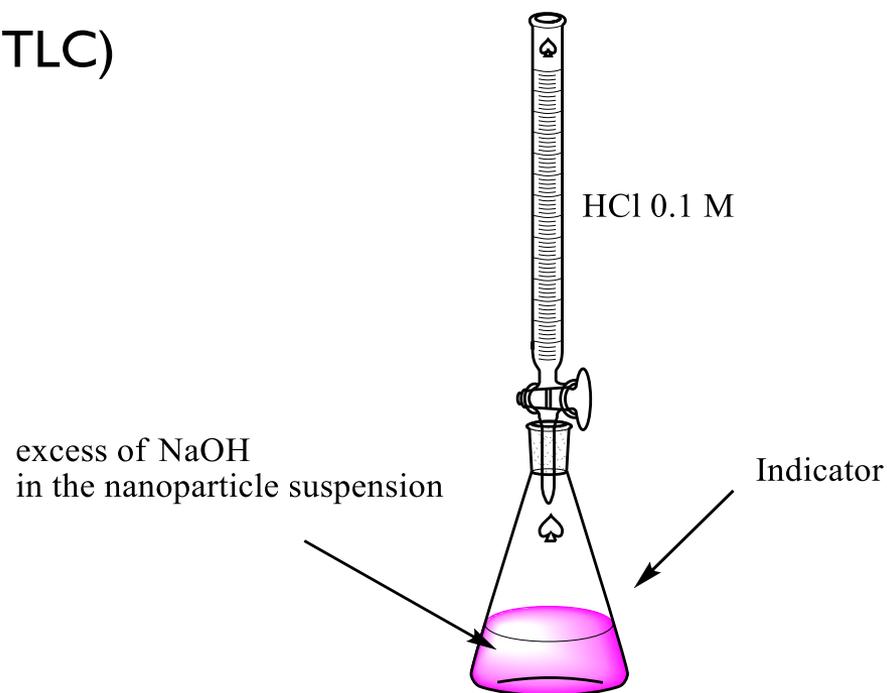
Peg Advantages

▶ **PEG Moiety Properties**

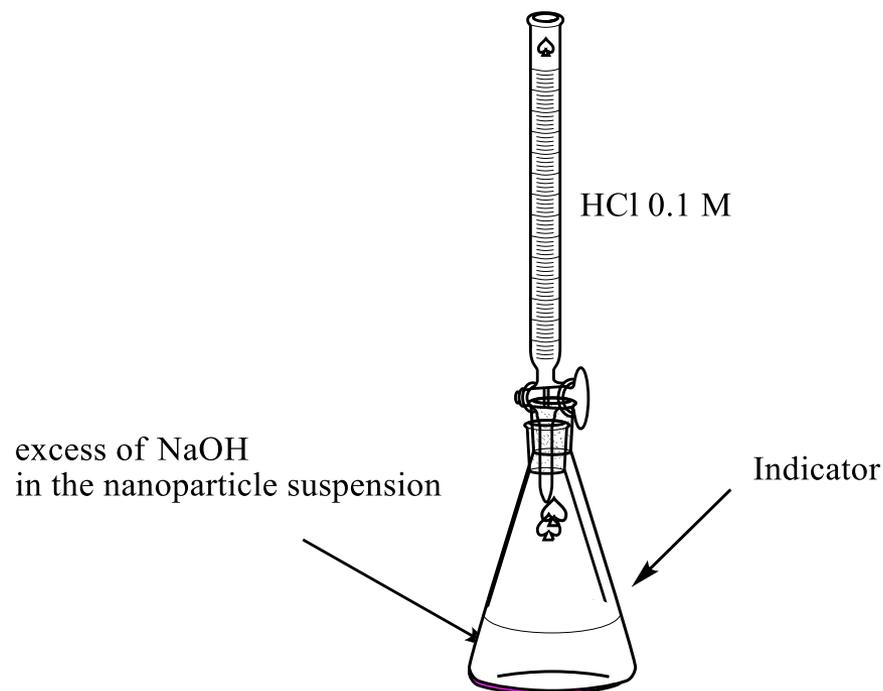
- ▶ PEG is a particularly attractive polymer for conjugation. The specific characteristics of PEG moieties relevant to pharmaceutical applications are:
 - ▶ • Water solubility
 - ▶ • High mobility in solution
 - ▶ • Lack of toxicity and immunogenicity
 - ▶ • Ready clearance from the body
 - ▶ • Altered distribution in the body

Difficulties during chemical functionalizations

- ▶ Monitor of the reaction
- ▶ Determination of $-\text{COOH}$,
 - Back-Titration with NaOH
- ▶ $-\text{NH}_2$,
 - Nynidrin test (Red color in TLC)
 - Kaizer test (Blue color)
 - Titration with picric Acid
 - Fmoc determination



Solutions (e.g. Back titration)



$$n_{\text{COOH}} = n_{\text{NaOH}} - n_{\text{HCl}}$$

Targeting

Targeting

▶ Targeting

Passive Targeting Enhanced Permeation and Retention (EPR) (EPR effect): παθητική Στόχευση, το μικρό

Μέγεθος και το διαρρηγμένο ενδοθήλιο επιτρέπουν την αποτελεσματική και εκλεκτική εσωτέρευση

Targeting of RES cancers
Size and surface chemistry

Active Targeting: Ενεργητική στόχευση

Καθοριστικός ο ρόλος την επιφανειακής τροποποίησης με

Μικρά μόρια, υποδοχείς, πεπτίδια, πρωτεΐνες κτλ.

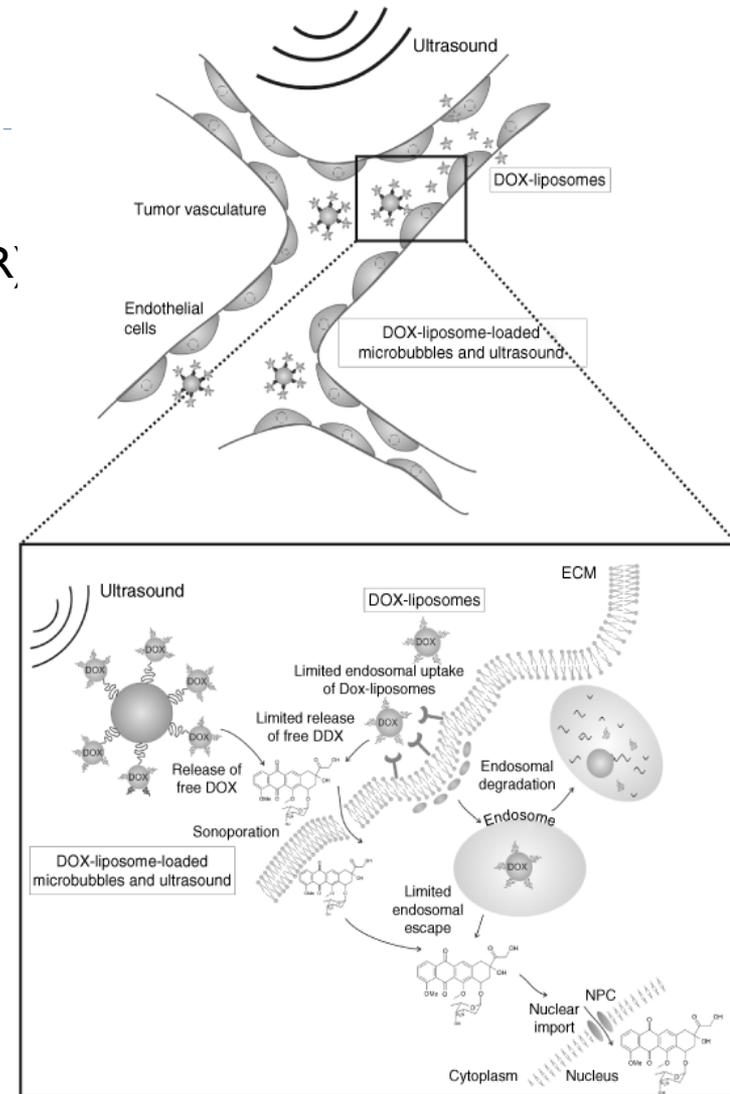
Surface chemistry allows

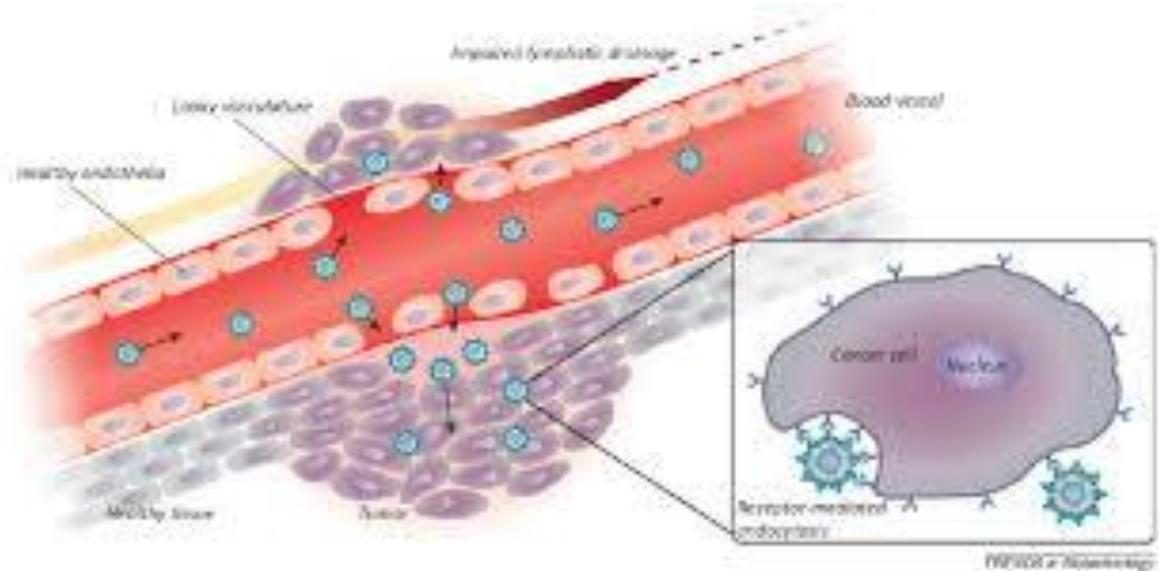
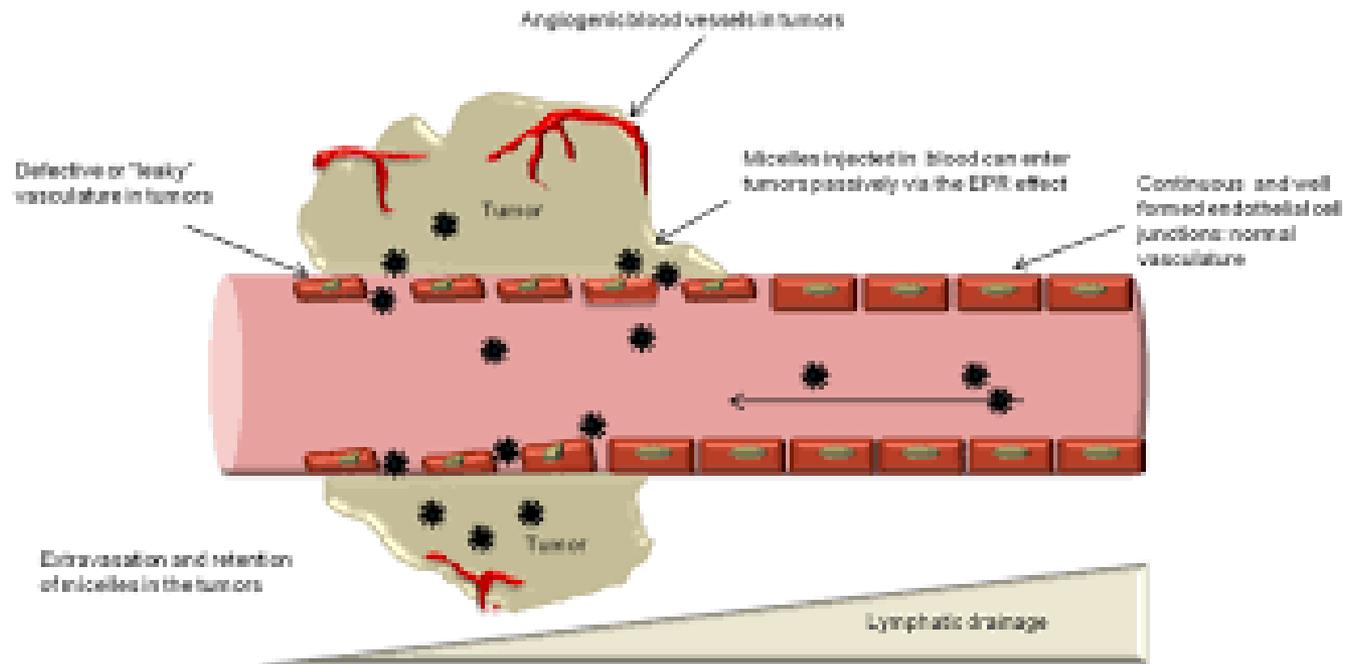
Functionalization/targeting molecules

Antibodies, e.g. Herceptin

Small molecules, e.g. folic acid

Cytokines, e.g. TNF- α



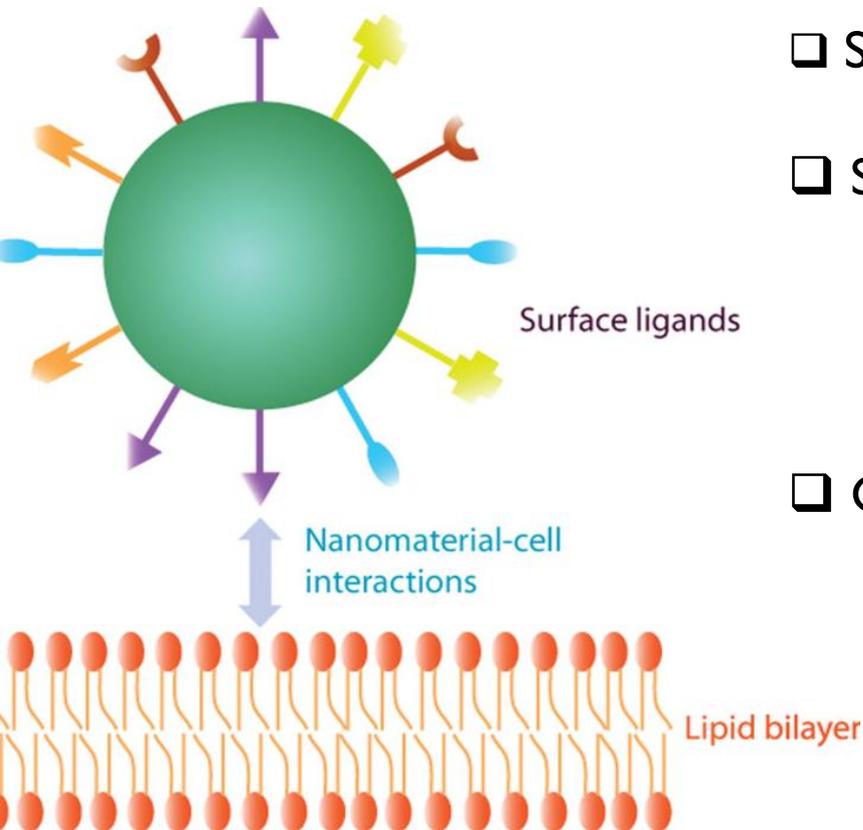


Ways of Targeting

- ▶ Nanomaterials
- ▶ Folic Acid
- ▶ Peptides



Type of nanomaterial



Shape : Spherical, tubes, membranes...

Size :

< 200 nm Passive targeting (EPR effect)

200 nm Active targeting using small molecules

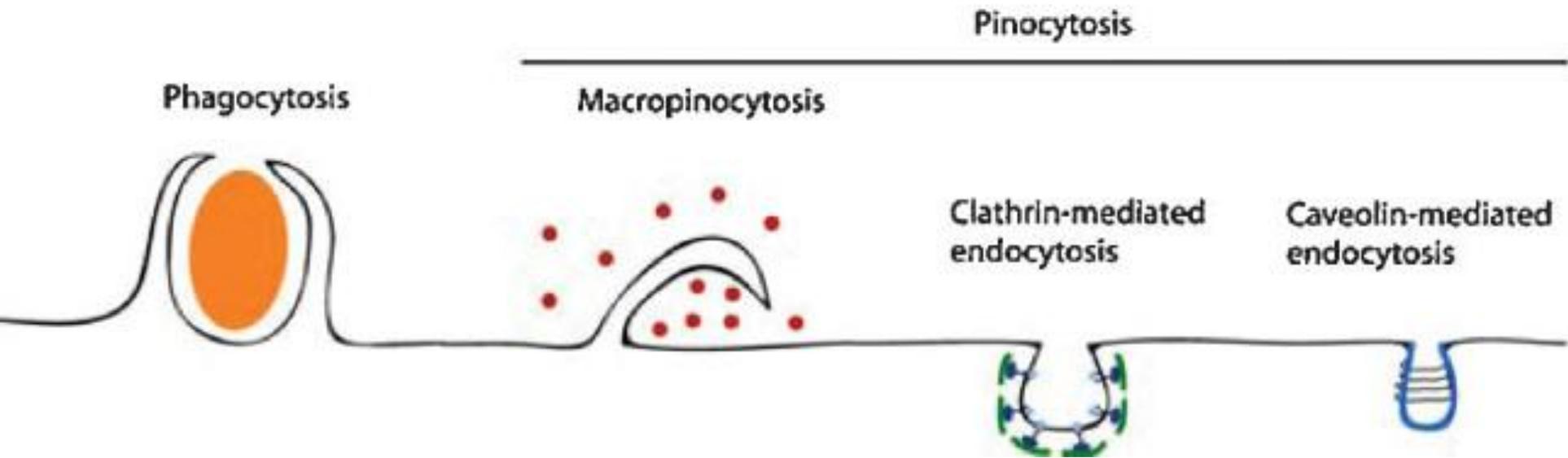
Charge :

Positive charged

Negative

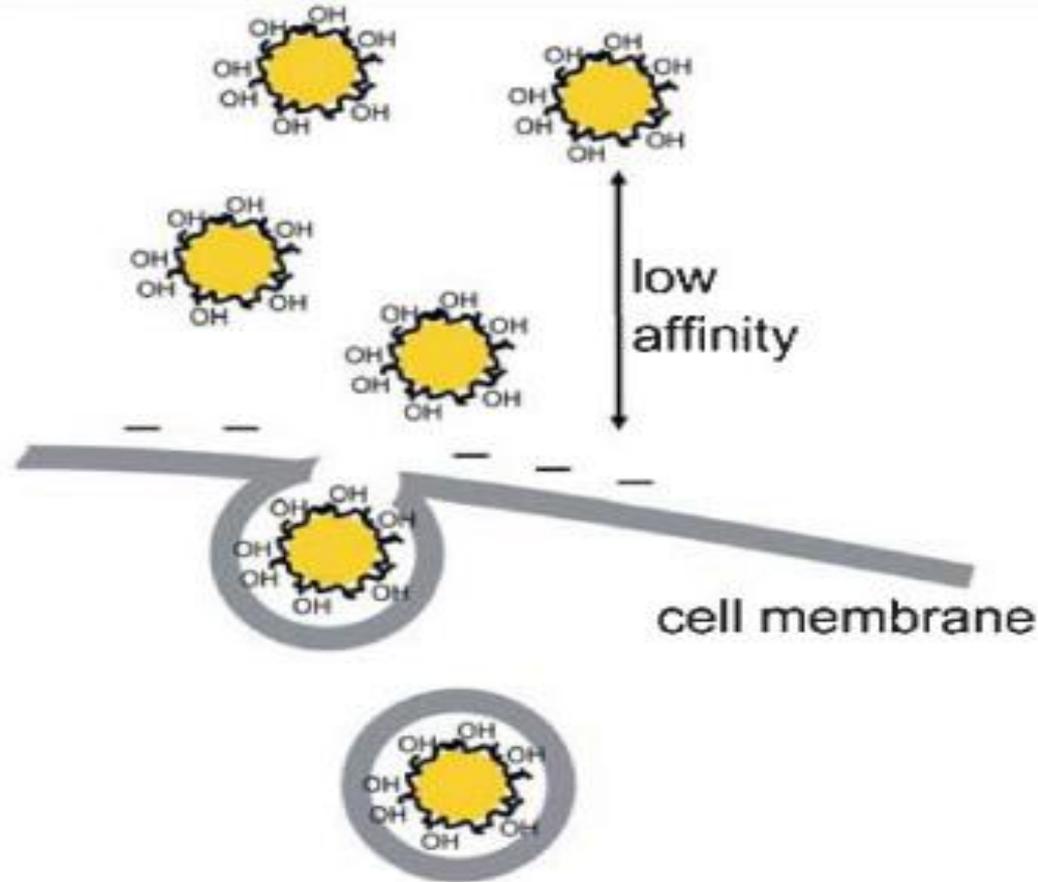
Neutral

How the type of nanomaterial affect Internalization?



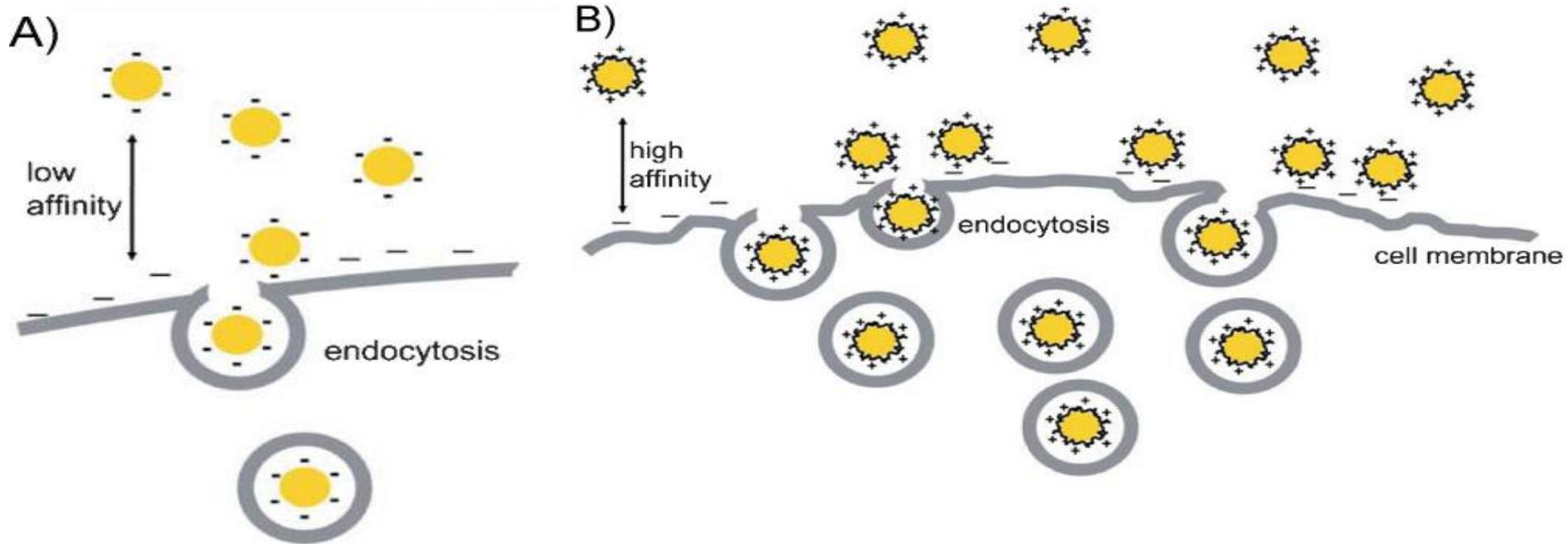
- Enclosing them in the membrane
- Endolysosomes (membrane- bound vesicles)
- Taken up into macrophage
- Clarithin

Internalization & Functional groups



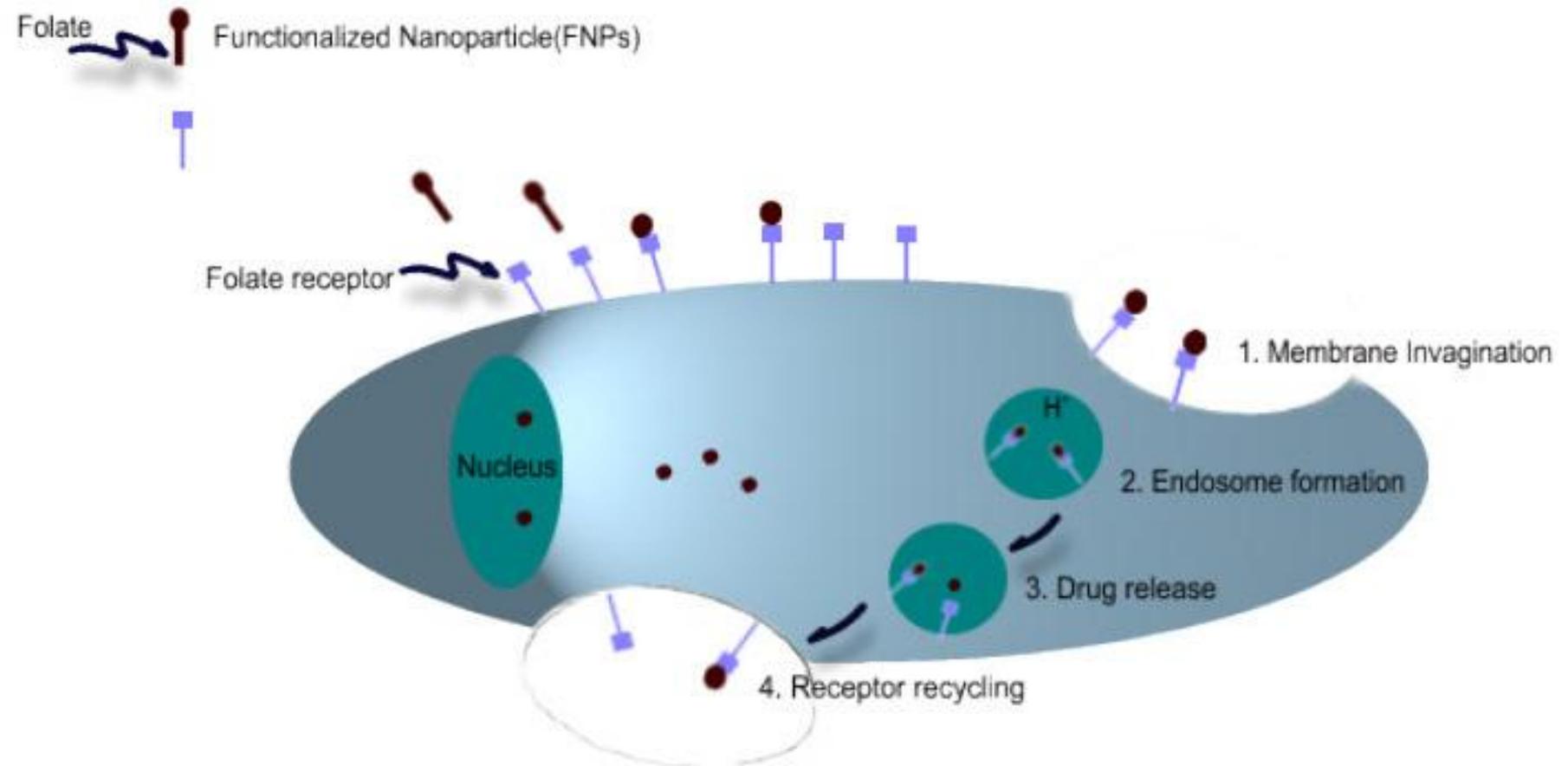
The hydroxylic groups have a lower affinity than the NH_2 groups

Internalization & Charge



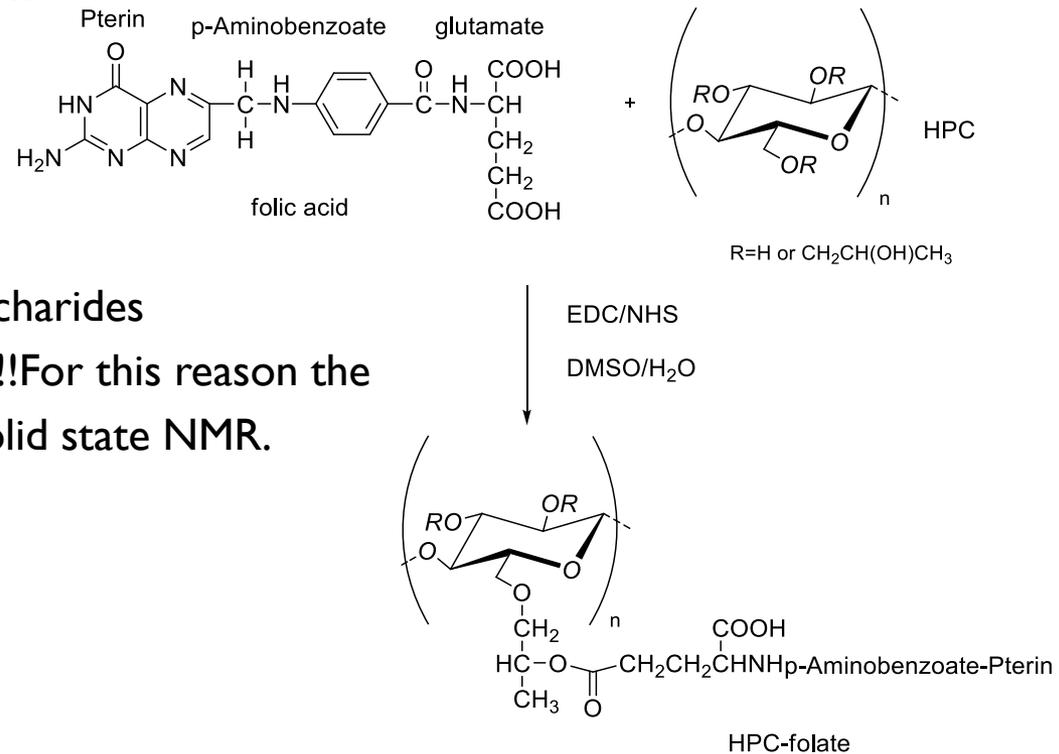
- Positive charged nanoparticles: high affinity
- Negative charged nanoparticles low affinity
- neutral

Mechanism of Folic Acid Targeting



Folic Acid modification

▶ HPC-Folic Acid modification



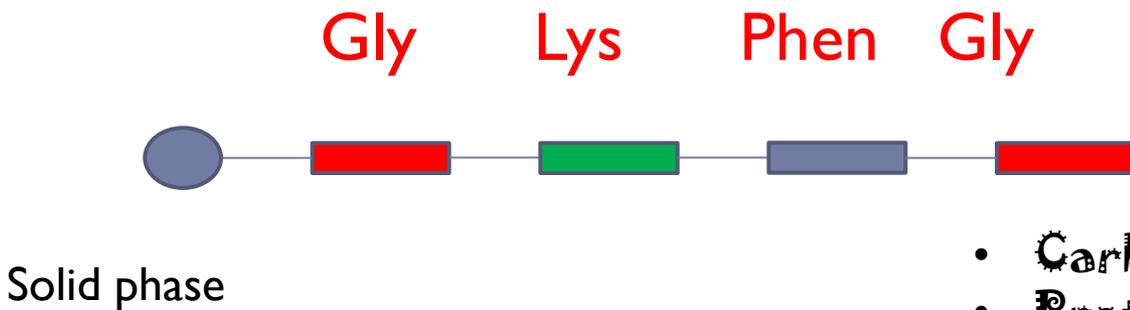
- ▶ The problem with polysaccharides
.....The solubility in high pH!! For this reason the NMR for this molecules.....Solid state NMR. IR for determination!!!

- ▶ APS-Folic Acid
- ▶ APS functionalized spheres and then reaction with Folic acid (Buffer solution + DMSO)

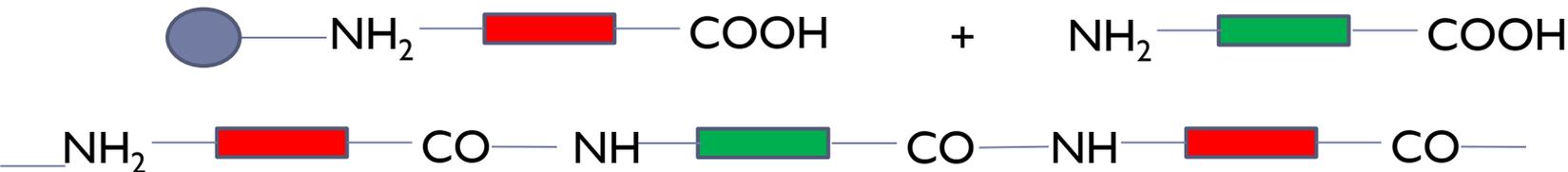
Peptide Synthesis

- ▶ Sensitive peptides either targeting groups or specific cleavage
- ▶ GFLG-Dox : Sensitive at **proteases hydrolysis????**

Gly-Phen-Lys-Gly



- Carbodiimide chemistry
- Protection/Deprotections



Synthesis.....



DIC, OXYMA,
DMF



Magnetic Nanoparticles : synthesis & functionalization

Synthesis

Co-precipitation of the Fe salts (FeCl_2 and FeCl_3)

Under N_2 !

Or synthesis on the nanospheres surface

Which is depended on :

Nanospheres surface functional group

-OH, -COOH, - NH_2

The conditions

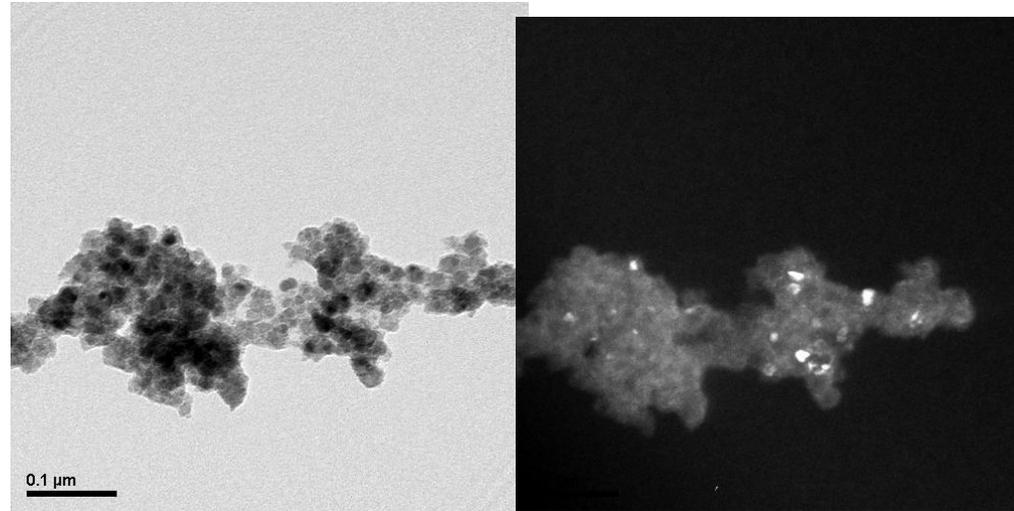
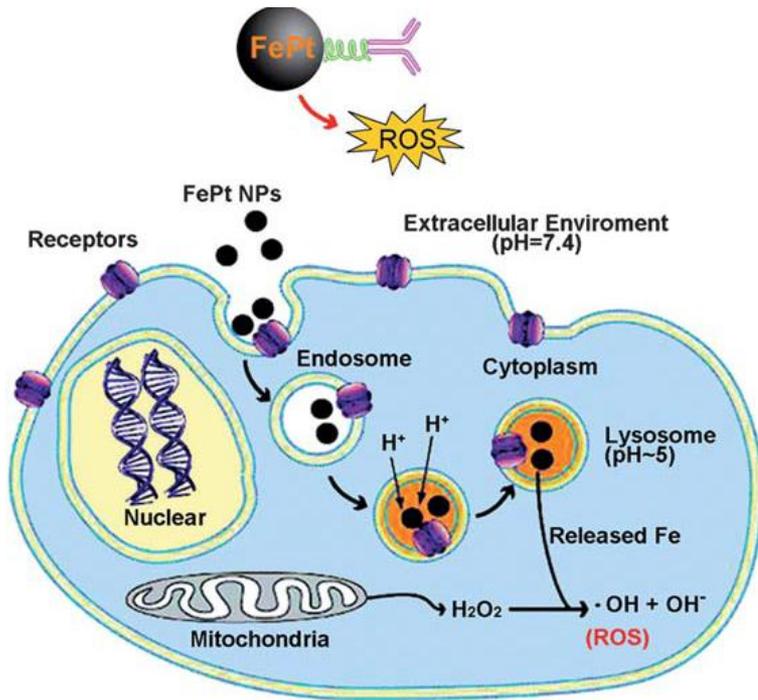
pH (10-12)

Temperature

The introducing properties

Under N_2 !

Magnetic Particles coating



Loading & Release

Encapsulation efficiency & Loading capacity

Loading capacity % = $\frac{\text{weight of the drug in microspheres}}{\text{total weight of the microspheres}} \times 100$

Encapsulation Efficiency % = $\frac{\text{weight of the drug in microspheres}}{\text{weight of the feeding drug}} \times 100$



Factors affecting Loading and Release

The drug loading depends on:

- ▶ Solubility of the drug
- ▶ MW of the polymer
- ▶ Interaction between the polymer and Drug
- ▶ pKa of the Drug and pKa of the polymer
- ▶ What is pKa???

Acid Dissociation constant, K_a



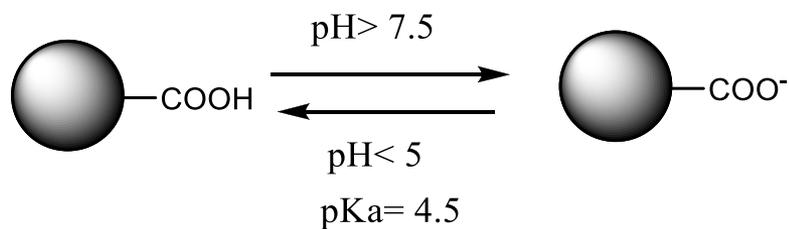
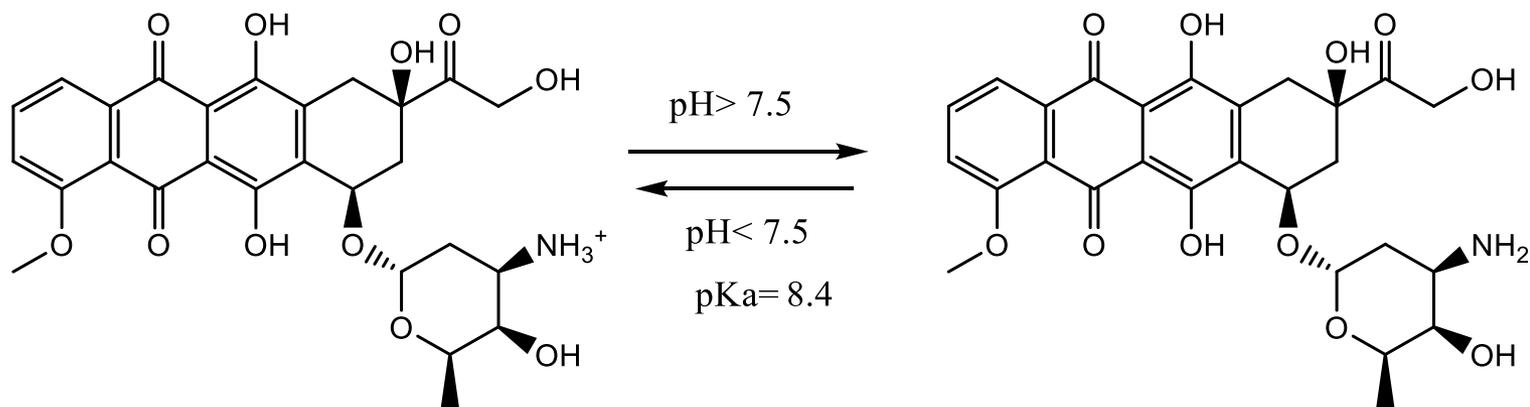
$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{HA}]}$$

Weak Acids : -2 to 12

Strong Acids : -2

$$pK_a = -\log K_a$$

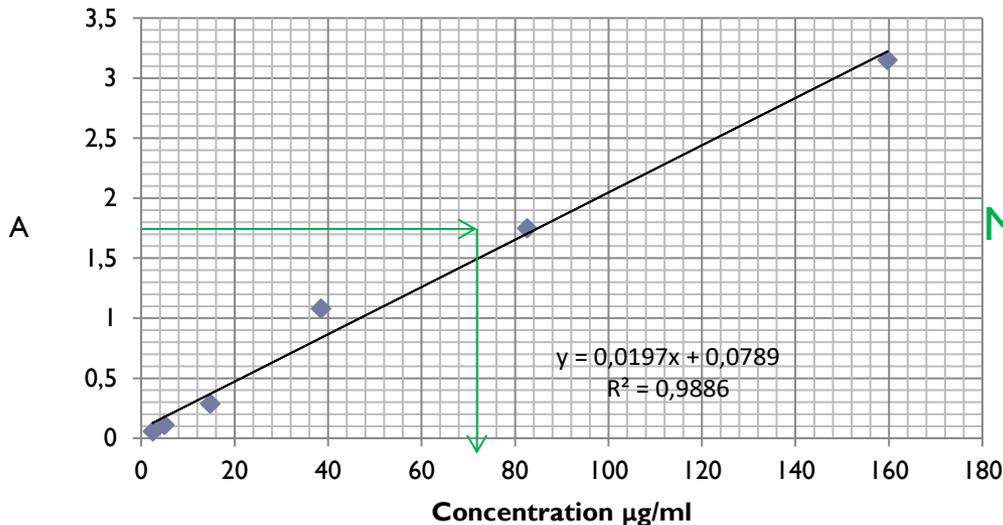
Electrostatic Interactions



Drug concentration in loading and release study

- ▶ It depends on the structure of the Drug
- ▶ UV-vis spectroscopy: Lambert-Beer : $A = \epsilon b c$
- ▶ Fluorescence spectroscopy

□ Standard curve :



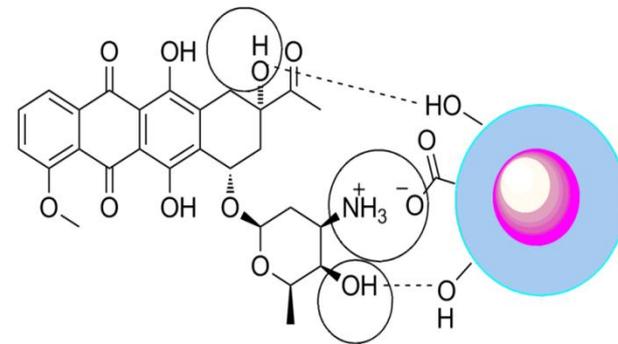
Measure absorbance of the supernatant

e.g. $A = 1.8$. $C_{un} = 80 \mu\text{g/ml}$

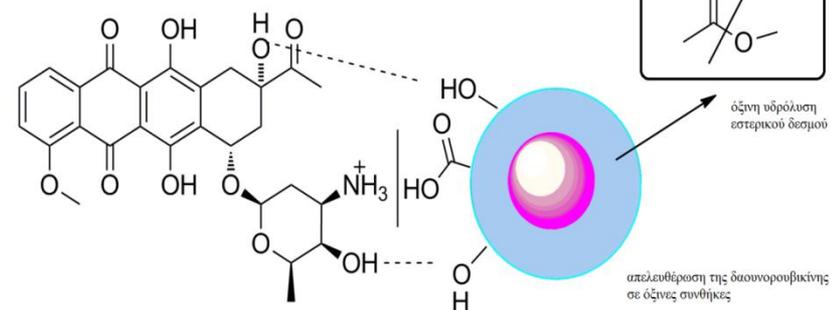
Mechanism of Drug loading & Release

Association with the polymer chain by:

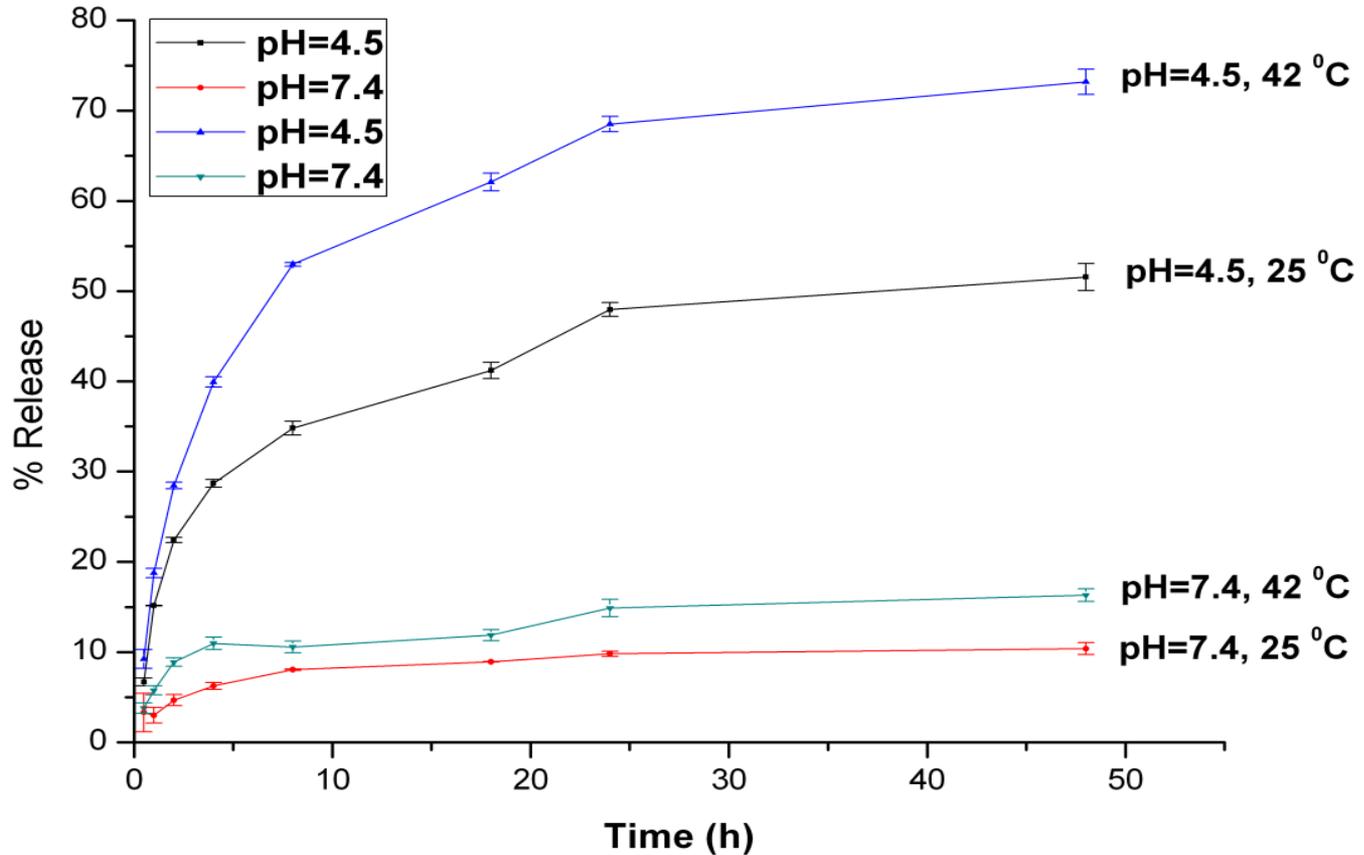
- ❑ *Hydrophobic forces*
- ❑ *Hydrogen bonds*
- ❑ *Dipole –charge interactions*
- ❑ *Absorption on the surface of nanocarriers*



διαμοριακές αλληλεπιδράσεις κατά τον εγκλωβισμό της δαουνορουβικίνης



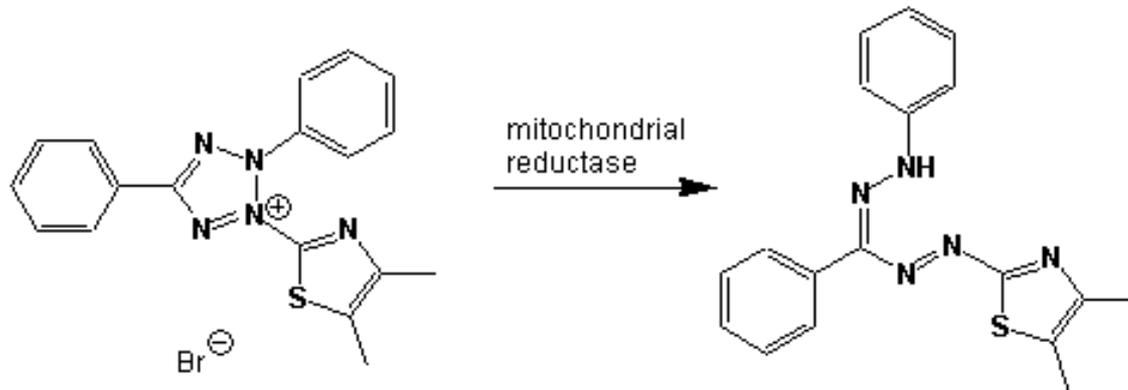
e.g. Release of pH & Thermo sensitive nanocontainers



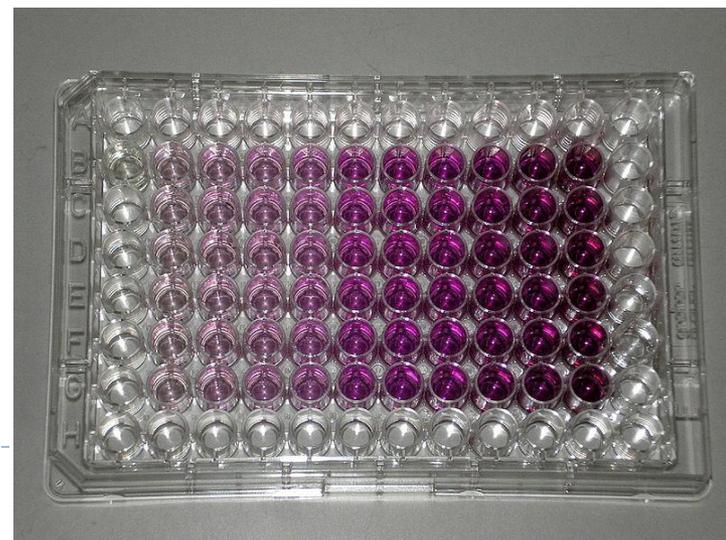
Cytotoxicity

Cytotoxicity

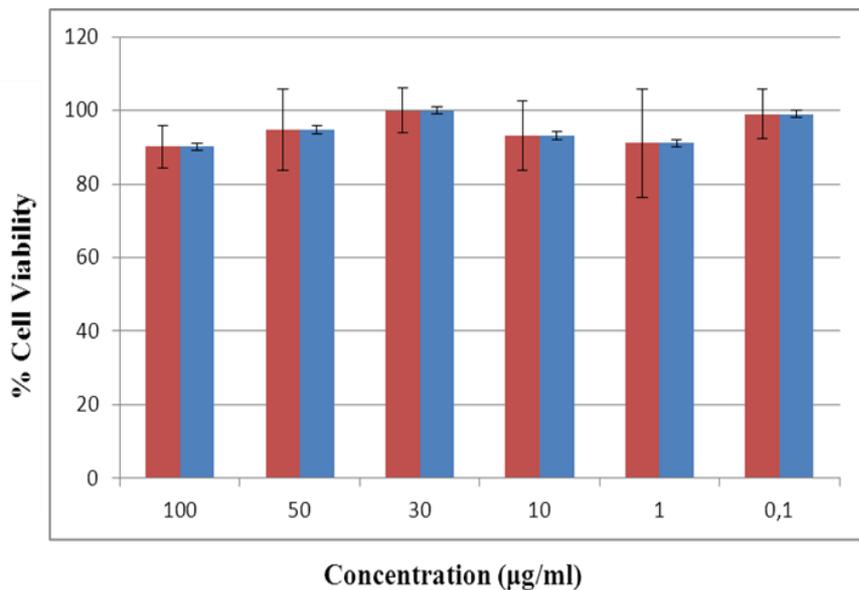
MTT assay



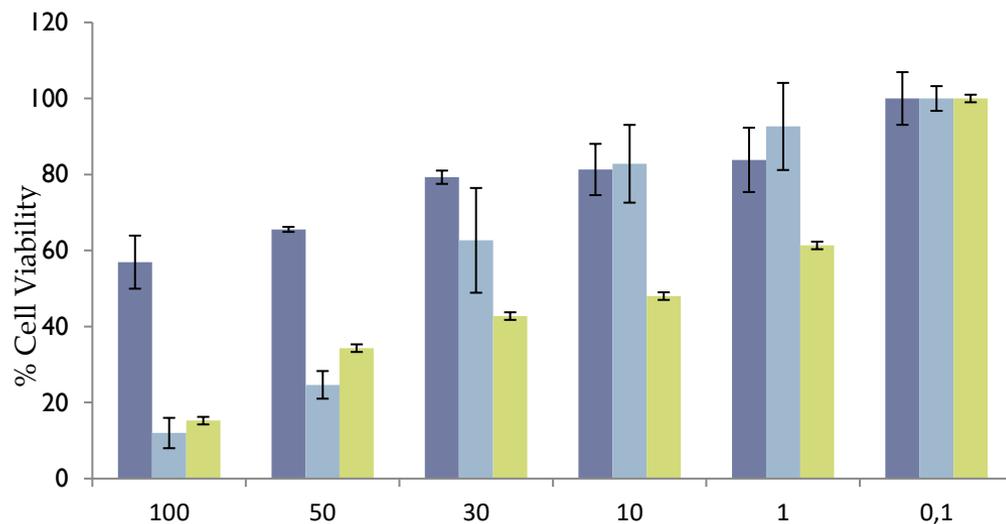
- ▶ We need Hela (cancer cells) for targeted microspheres with folic acid
- ▶ MCF7 for the microspheres evaluation
- ▶ a yellow tetrazole is reduced to purple formazan in living cells



Cytotoxicity study (MTT)

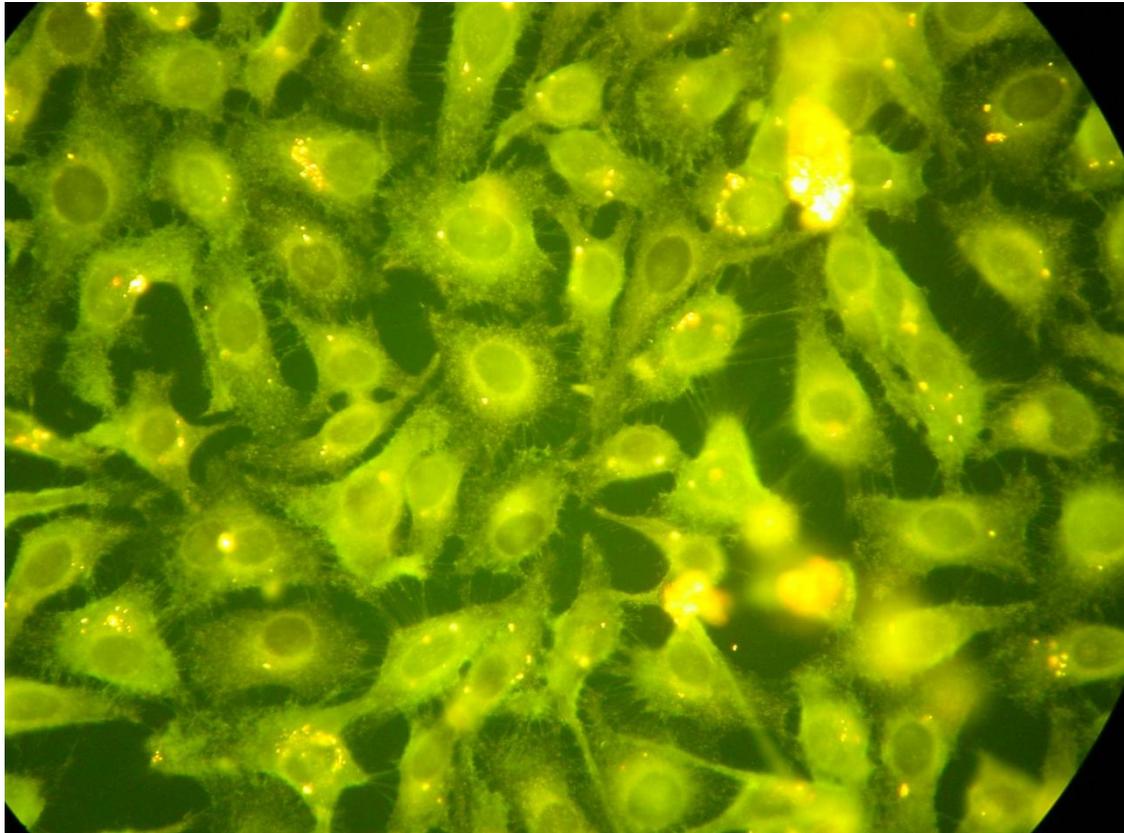


Cytotoxicity on HEK-293 cells as determined by the MTT assay. Cells were treated with NCs for 24 hours at 37 °C

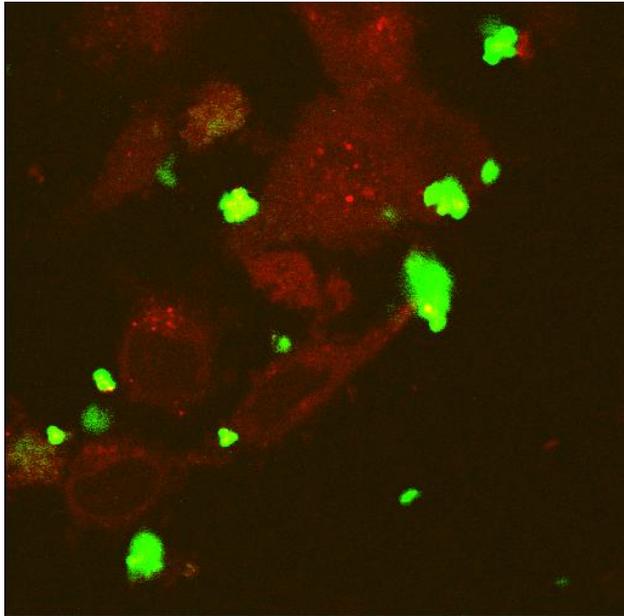


Cytotoxicity on MCF-7 cells [the drug DOX (light blue), Polymer (Blue) and DOX+Polymer (yellow)] as determined by the MTT assay. Cells were treated with NCs for 24 hours at 37 °C

Fluorescence of Hela cancer cells with Fluorescent NPs

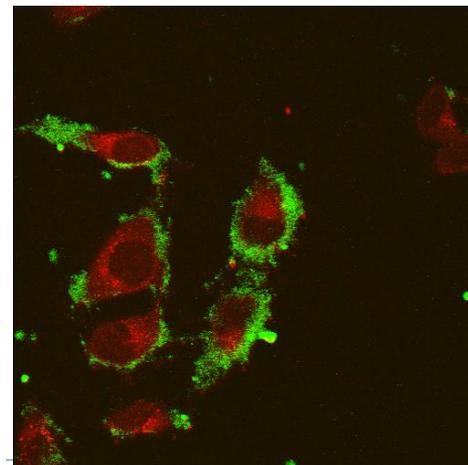
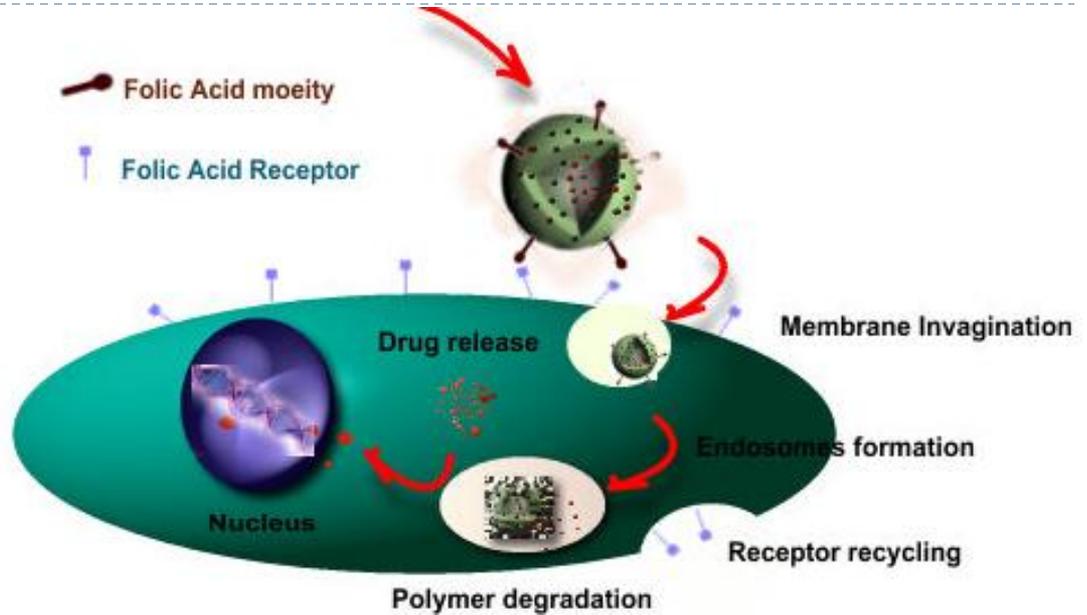


Cell studies for targeting to HeLa cells by confocal



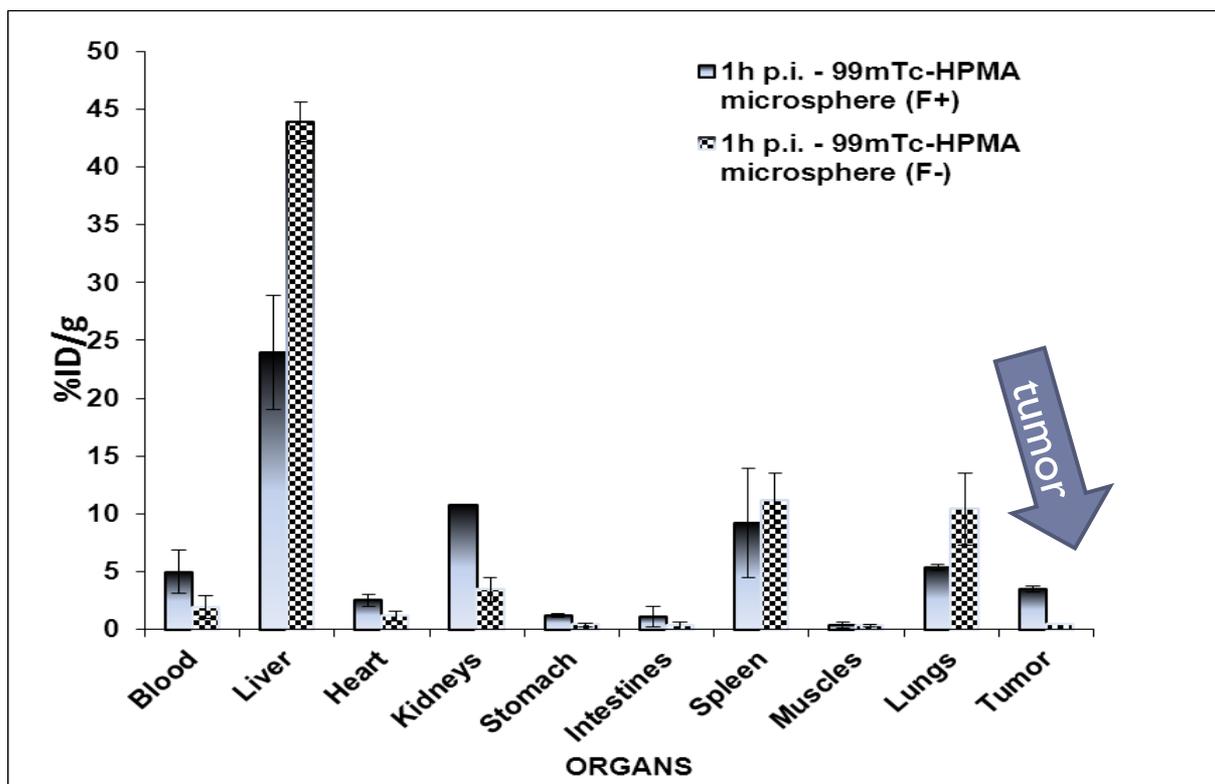
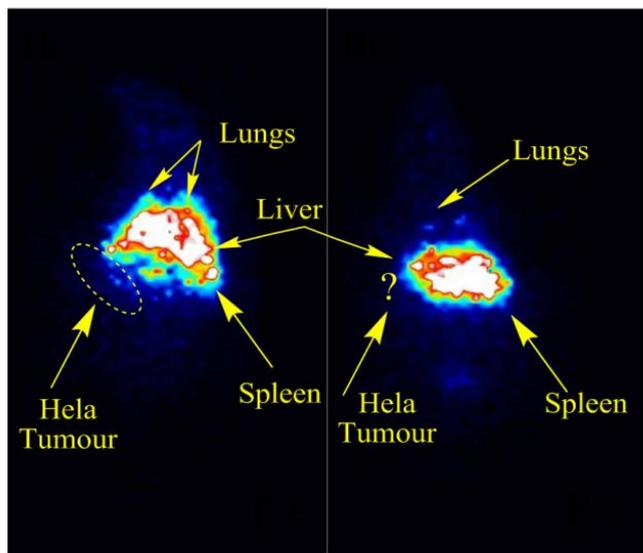
Without Folic Acid

Red : Lyso-tracker
Green: Fitc-tNCs

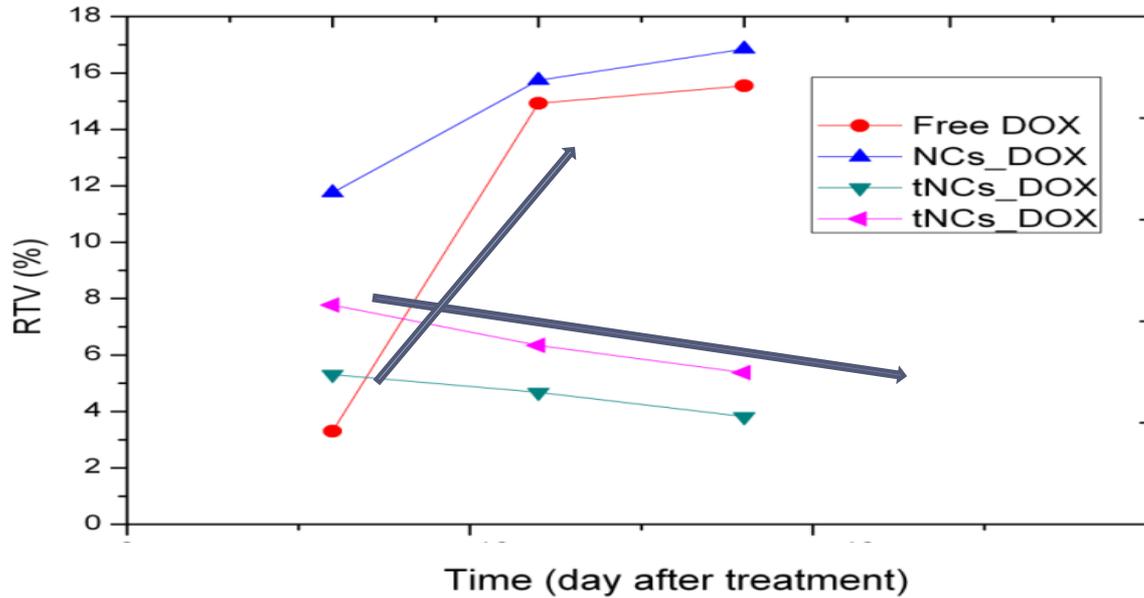


With Folic Acid

In vivo confirmation of targeting ability



Improvement of therapeutic efficacy through targeted NCs

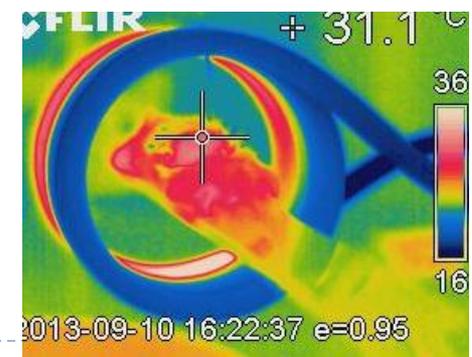


Other initial animal studies:
tNCs_DOX concentration tripled and the results are very surprising

- Toxicity is avoided
- The tumor decreases

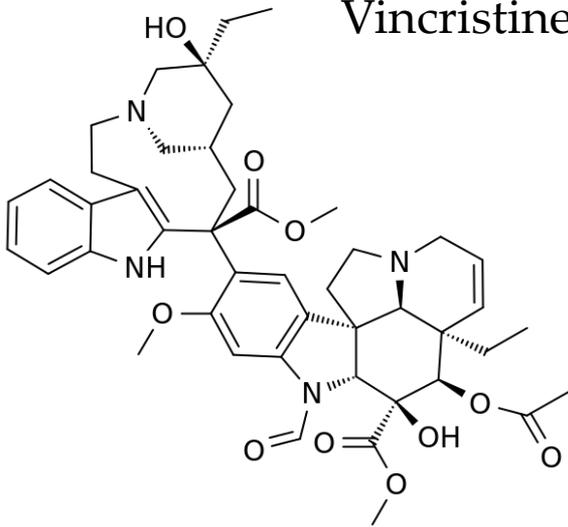
Hyperthermia as combined therapy

- SCID mice
- HeLa xenografts in one month
- I.V. Injection
- 1 hour after
- 15 min hyperthermia on tumor area



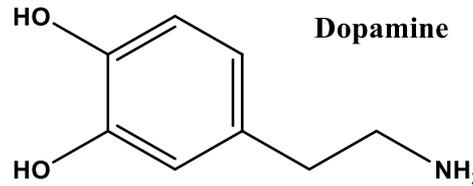
Traditional Therapies

Vincristine

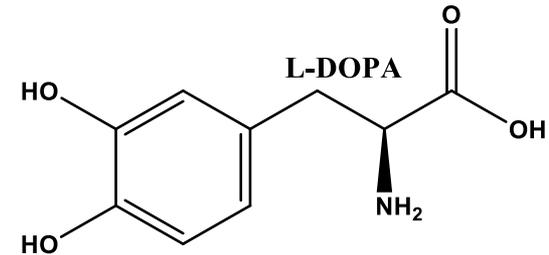


Bioavailability 30%
Half-life 0.75–1.5 hours
Excretion renal 70–80%

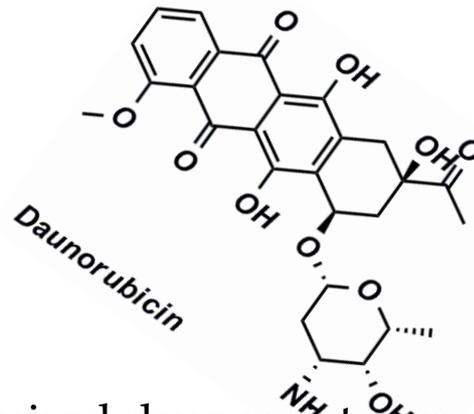
Dopamine



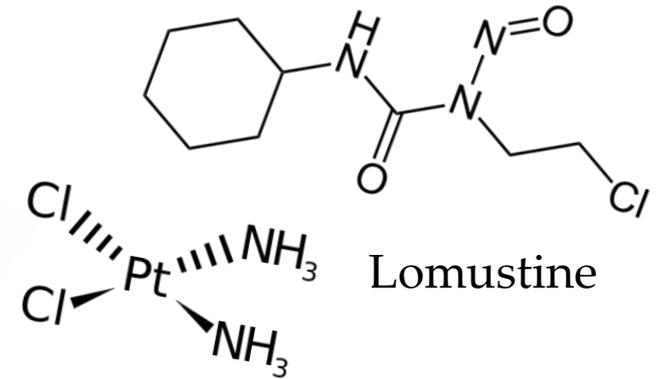
L-DOPA



L-DOPA crosses the protective BBB, whereas dopamine itself cannot



Daunorubicin



Lomustine

Cisplatin

- ✓ Most effective antibiotics
- ✓ Wide range of cancers

Side effects

- ✓ Cardiotoxicity
- ✓ Tumors intrinsic and acquired drug resistance

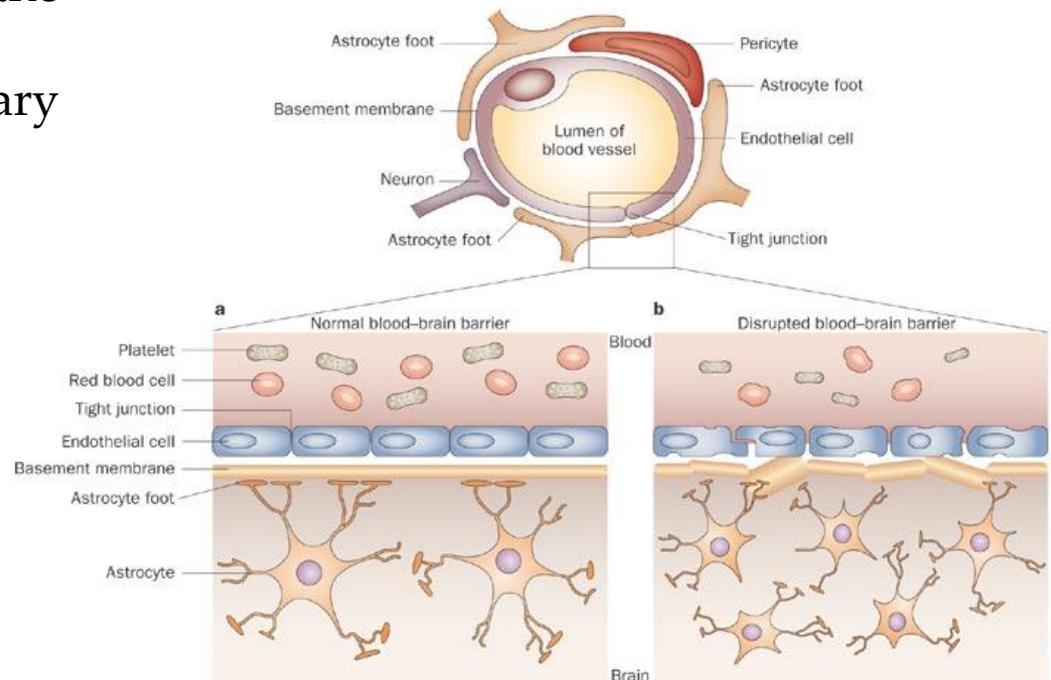
Could nanotechnology across the BBB???

The problem : impermeability of the BBB due to

- Tight junctions between capillary and endothelial cells
- Few alternate transportation pathways
- Enzymatic protection of brain
- Expresses high levels of efflux transport proteins



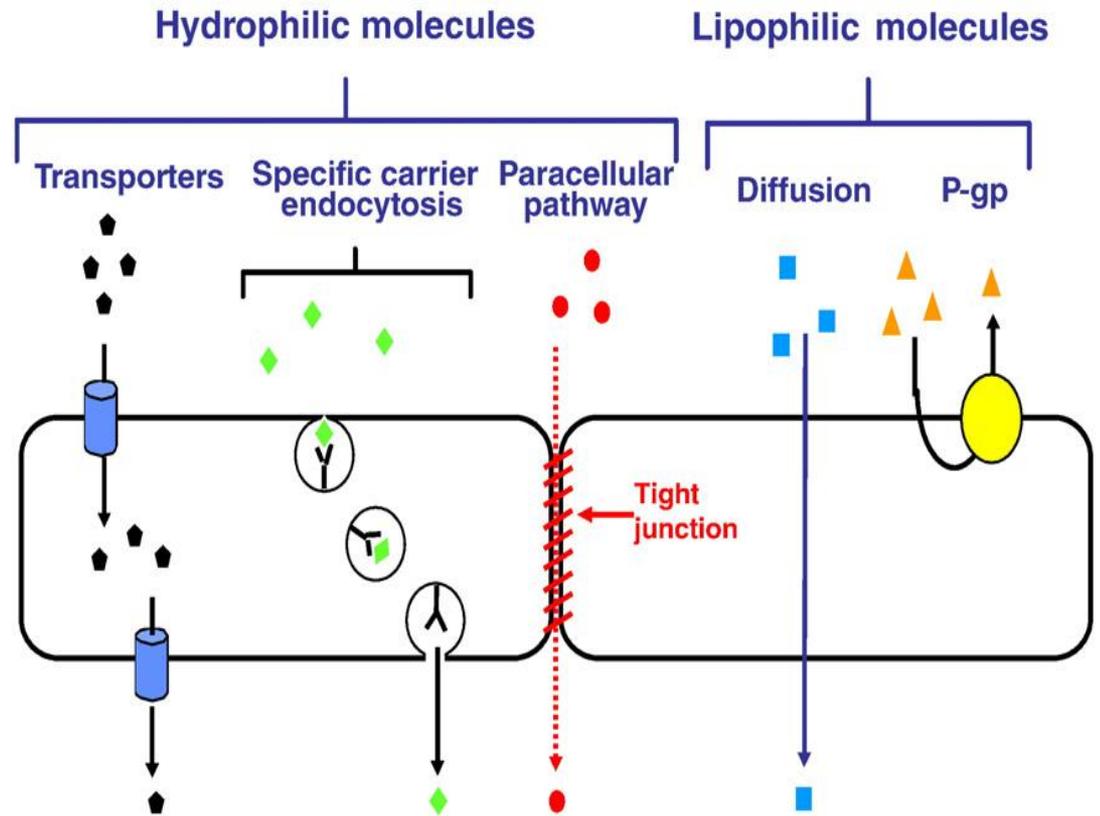
98% of small molecules and all large molecules



Ehrlich, P., 1885

What Crossing the BBB?

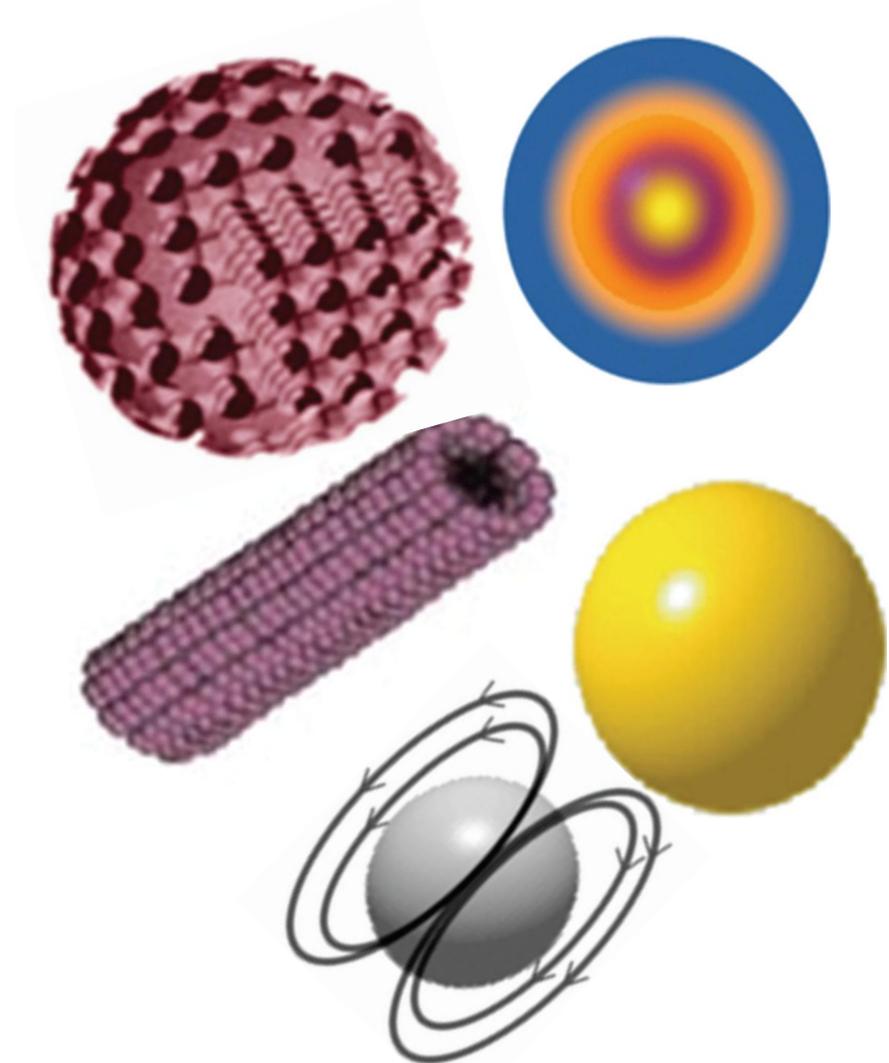
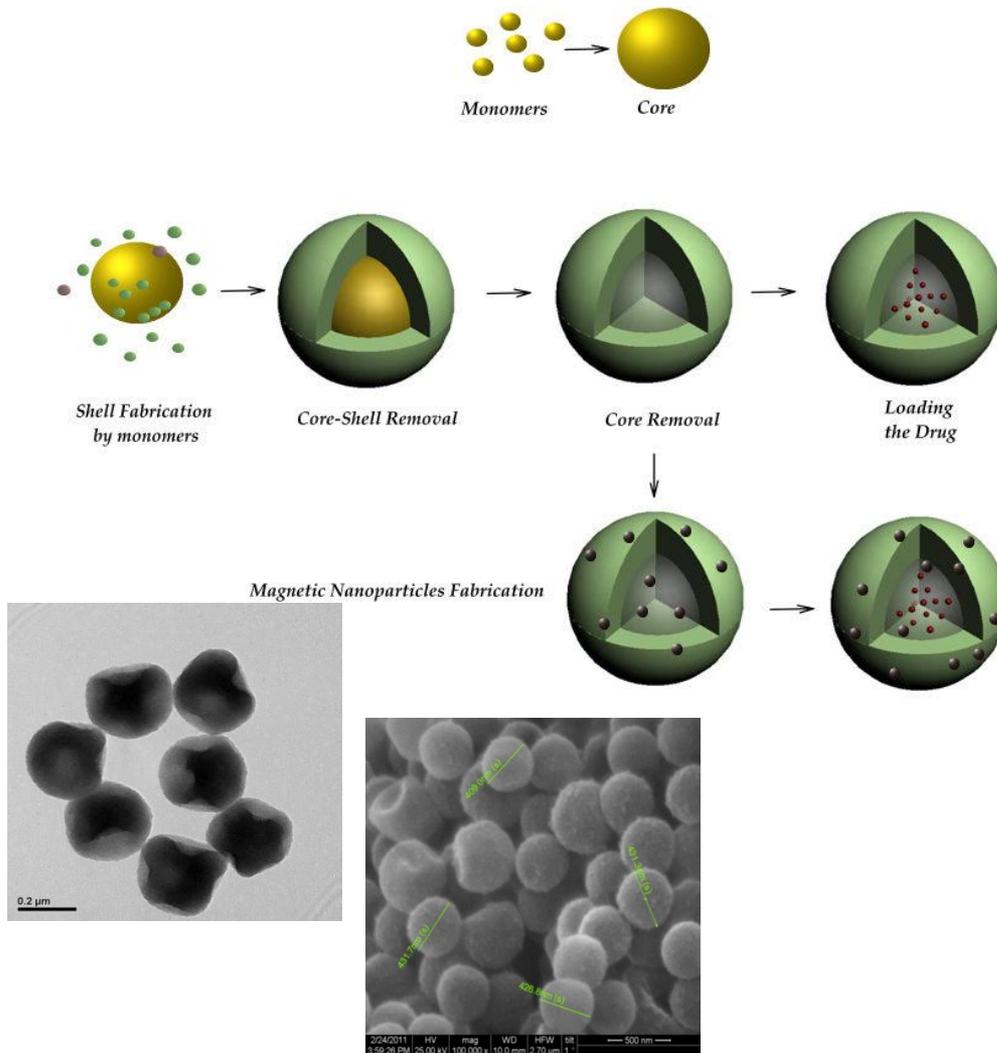
- Small hydrophilic molecules
- Larger and/or hydrophilic essential molecules
- Small lipophilic molecules (will be exposed to efflux pumps)



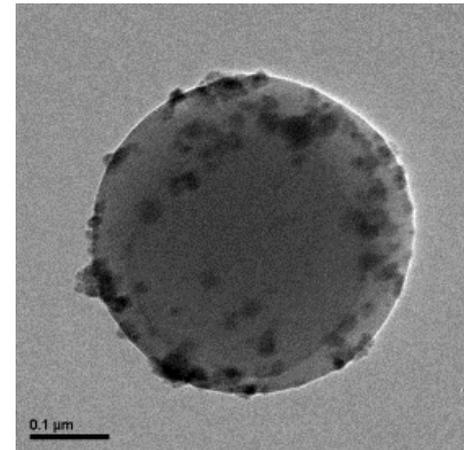
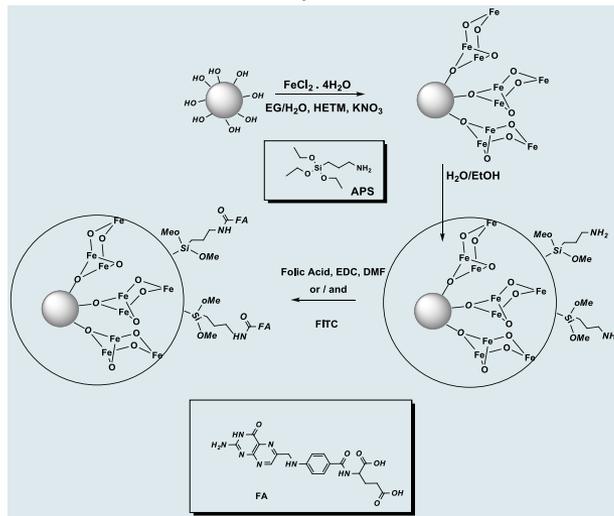
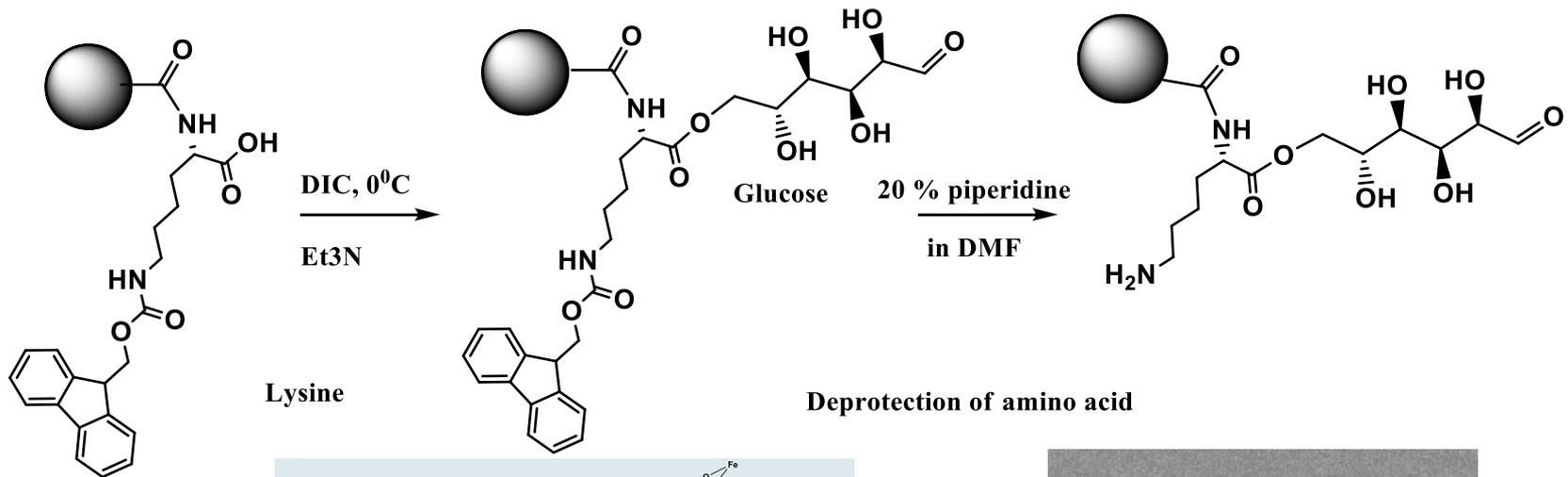
Bypass the BBB

- Invasive approaches
 - ❑ Intra-cerebro-ventricular infusion,
 - ❑ Convection-enhanced delivery
 - ❑ Polymer or microchip systems
- Pharmacological approach (e.g. alcohol, nicotine and benzodiazepine)
 - ❑ Molecular size (<500 D)
 - ❑ Lipophilicity (the more lipophilic the better the transport)
 - ❑ Charge (hydrogen bonding)
- Physiological approach
 - ❑ Transporter mediated
 - ❑ Receptor mediated (Insulin, transferrin)

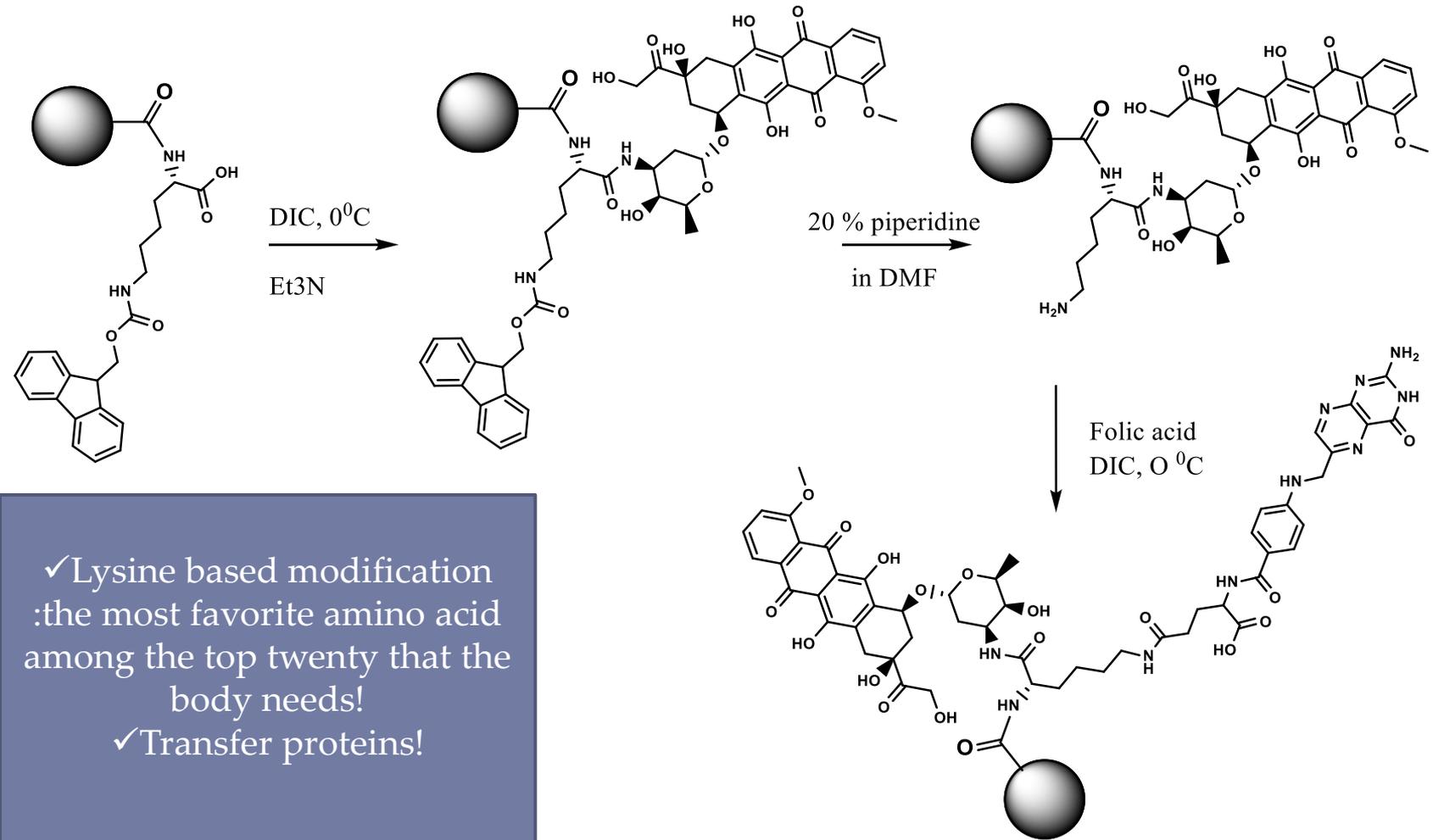
Nanoparticles synthesis



Nanoparticles modification for crossing BBB



Functionalization of PNCs [= pH & Thermo & Redox targeted PNCs] through Lysine



✓Lysine based modification
:the most favorite amino acid
among the top twenty that the
body needs!
✓Transfer proteins!

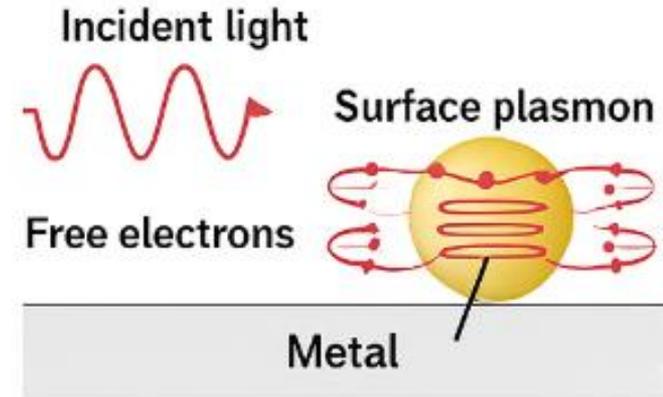
Πλασμονικός Συντονισμός & Μέταλλα

Τι είναι ο πλασμονικός συντονισμός:

- Πλασμόνιο επιφάνειας: Συλλογική ταλάντωση των ελεύθερων ηλεκτρονίων στην επιφάνεια ενός μετάλλου, όταν διεγείρονται από φως
- Πλασμονικός συντονισμός: Εμφανίζεται όταν η συχνότητα του φωτός ταιριάζει με τη φυσική συχνότητα ταλάντωσης των ηλεκτρονίων
- Οδηγεί σε έντονη απορρόφηση ή σκέδαση φωτός – χρήσιμο σε αισθητήρες, απεικόνιση, νανοτεχνολογία

Ποια μέταλλα παρουσιάζουν πλασμονικό συντονισμό:

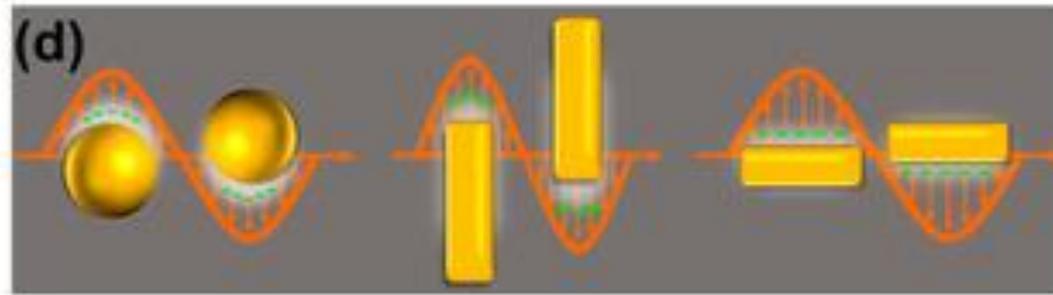
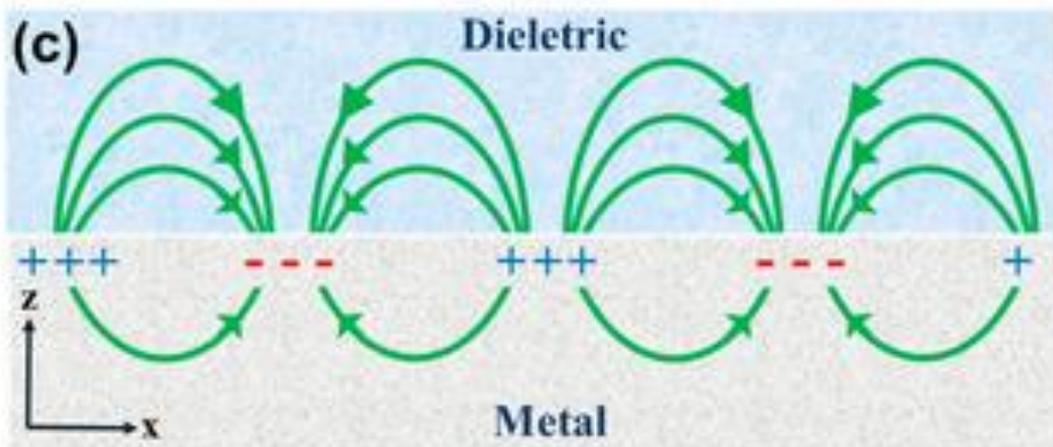
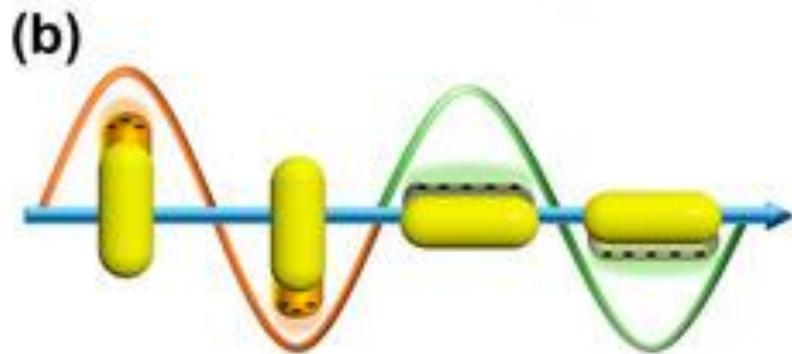
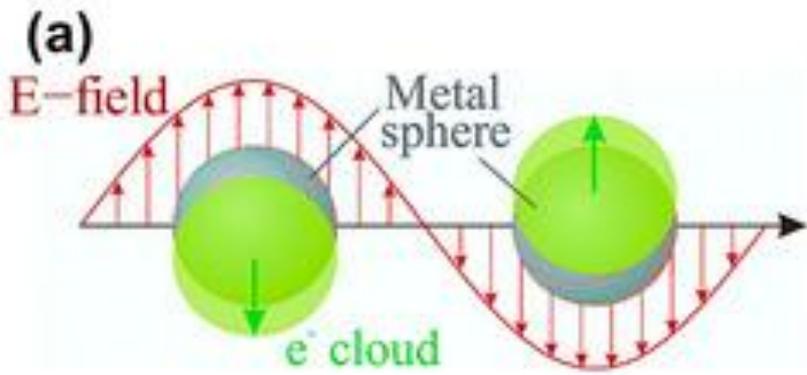
- Χρυσός (Au) Ενεργός στο ορατό φάσμα
 - ✓ Σταθερός, ιδανικός για βιοιατρικά
- Άργυρος (Ag) Ισχυρότερη πλασμονική απόκριση
 - ✓ Χρήσιμος σε απεικόνιση και αισθητήρες
- Χαλκός (Cu) Παρόμοιος με χρυσό, αλλά πιο αντιδραστικός
- Αλουμίνιο (Al)
- Χαλκός (Cu) Παρόμοιος με χρυσό, αλλά πιο αντιδραστικός



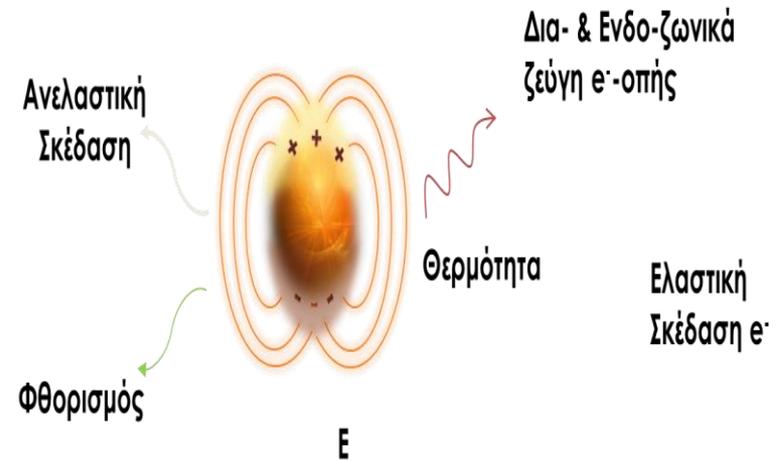
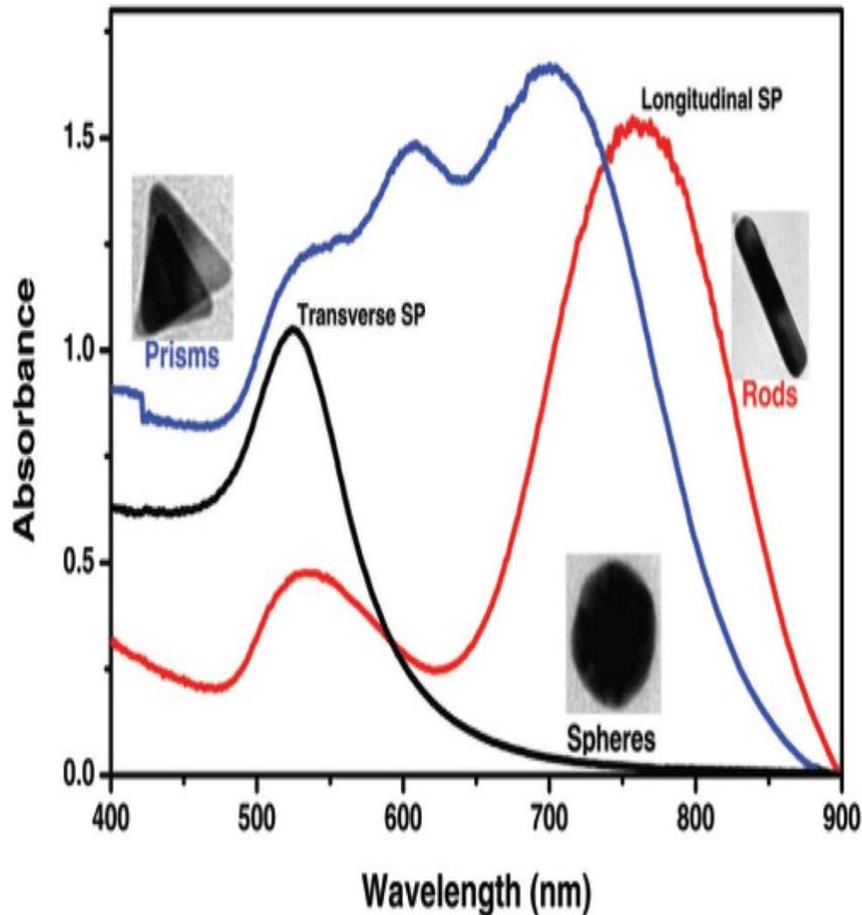
Εφαρμογές:

- Νανοαισθητήρες
- Φωτοθερμική θεραπεία
- Ενίσχυση φθορισμού
- Φωτοβολταϊκά





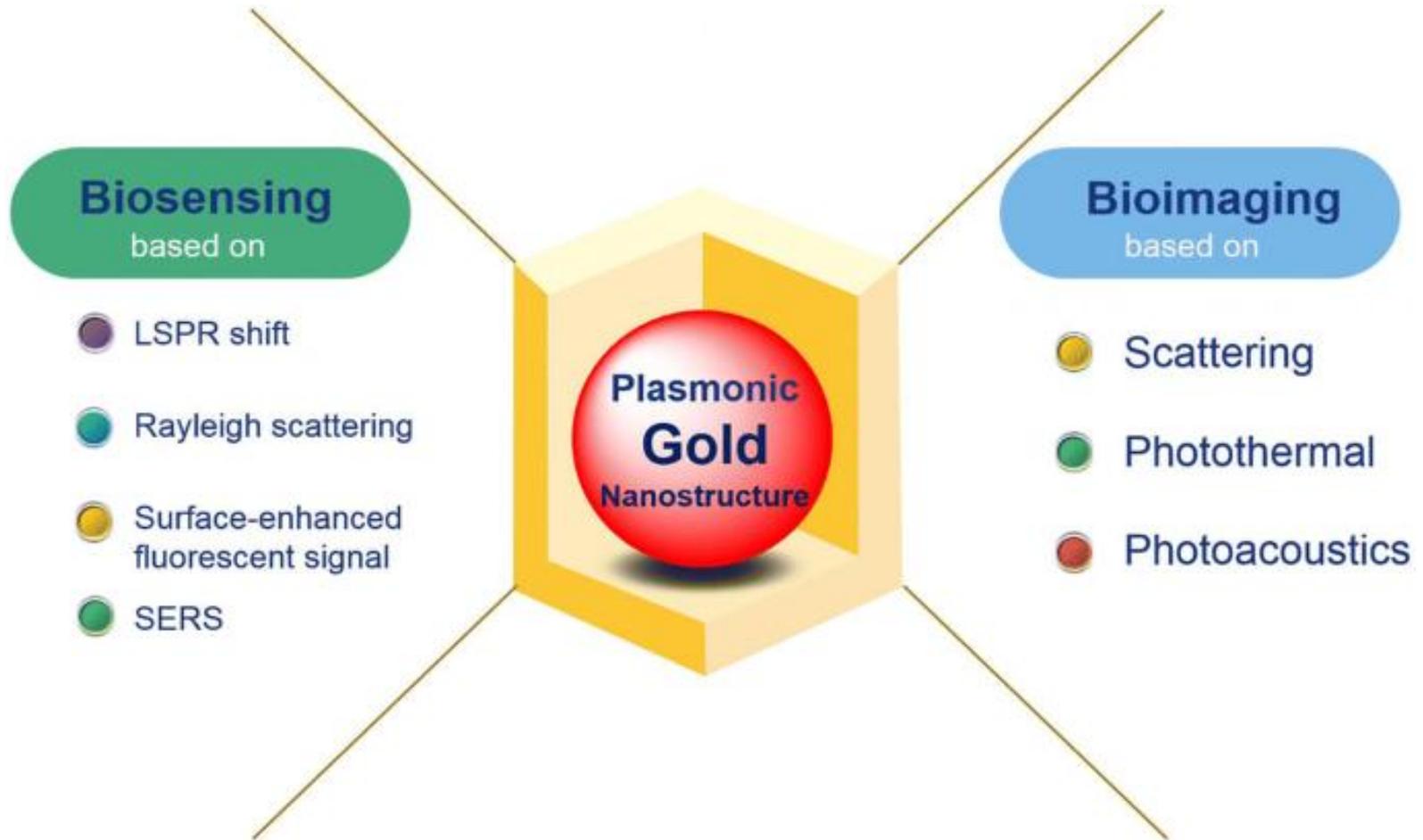
Gold nanoparticles in SP

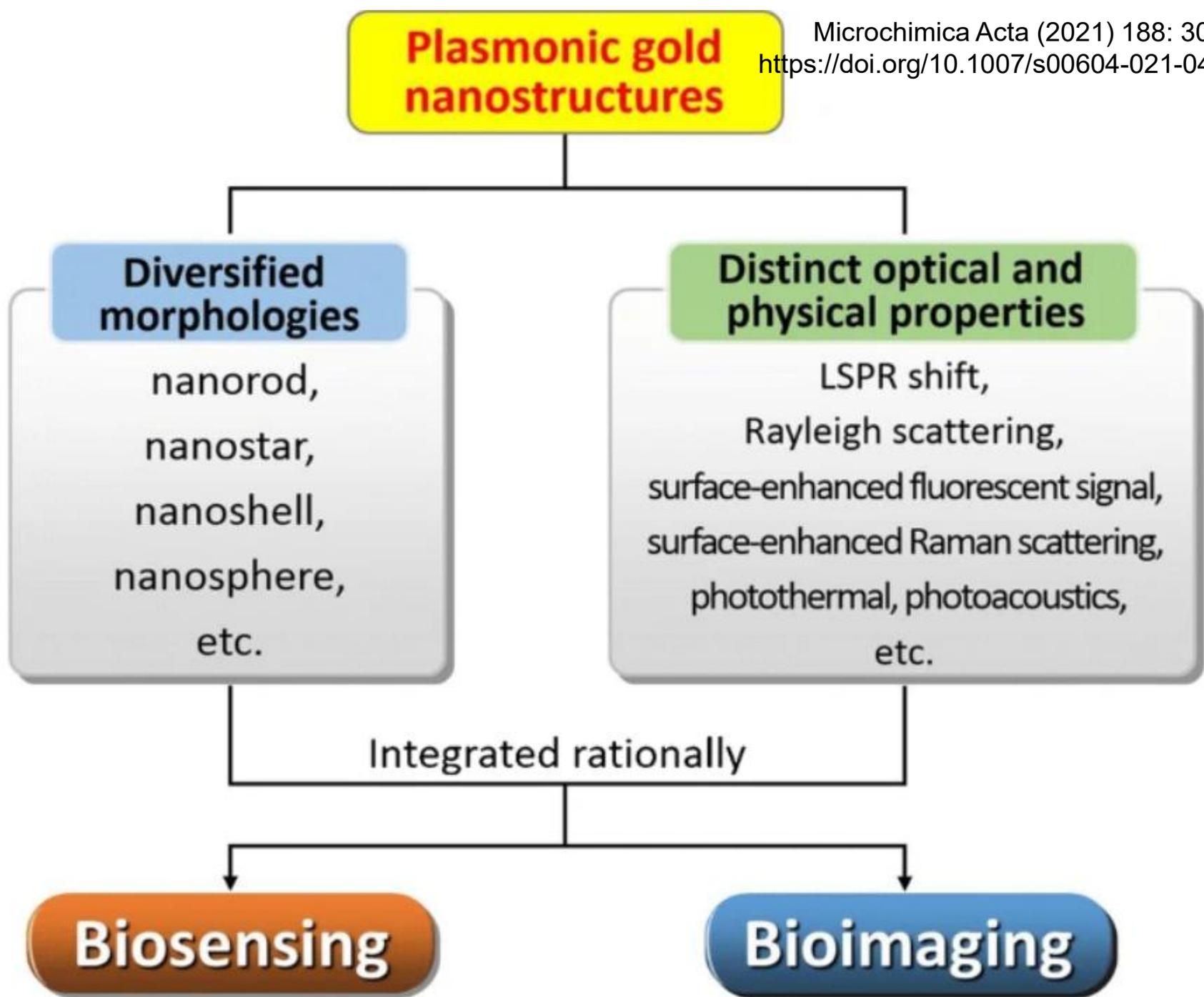


Faraday's colloidal gold showing the Tyndall effect and transmission electron micrograph of the GNPs.

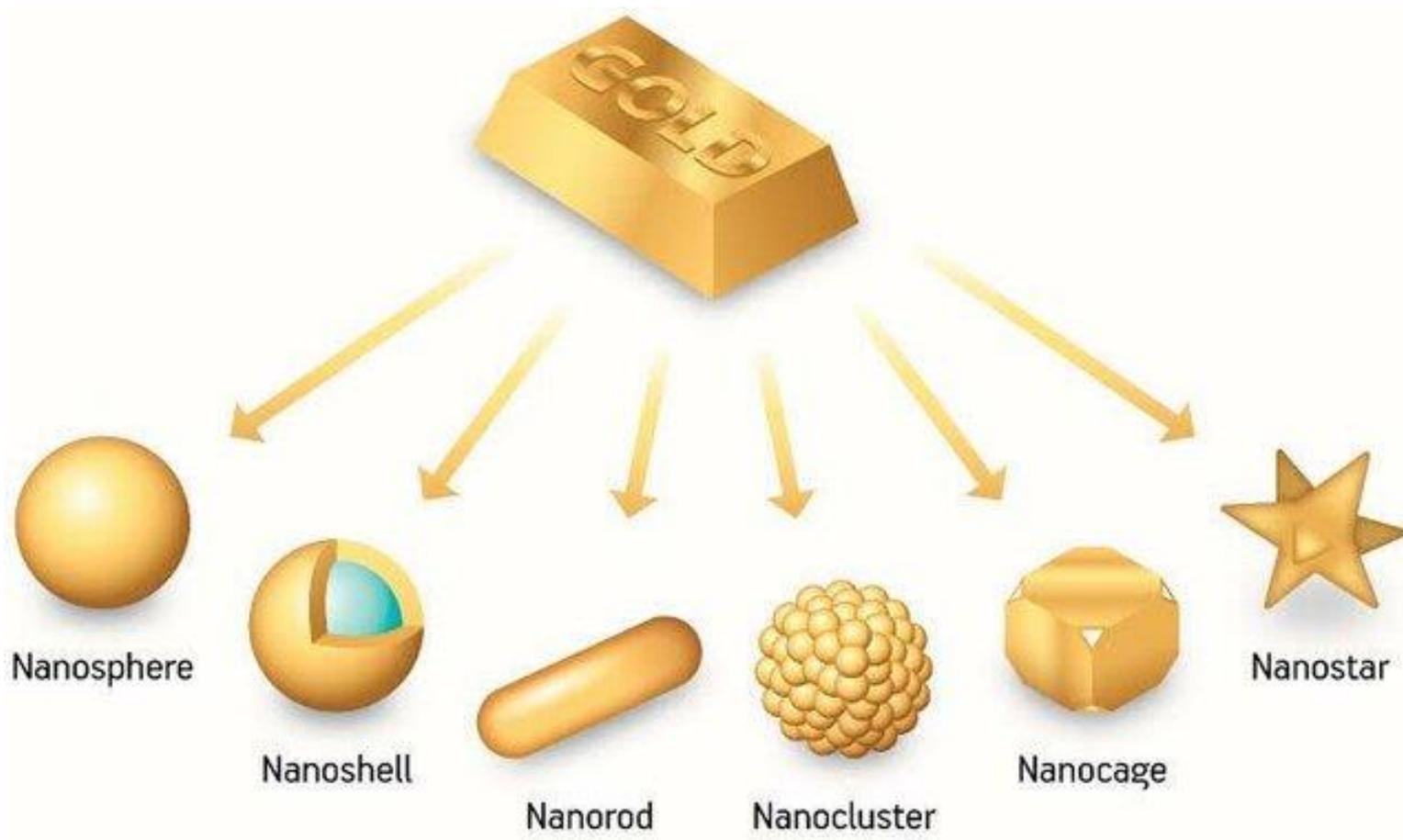
P. P. Edwards and J. M. Thomas, Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46, 5480–5486

Gold nanostructures





Gold Shapes

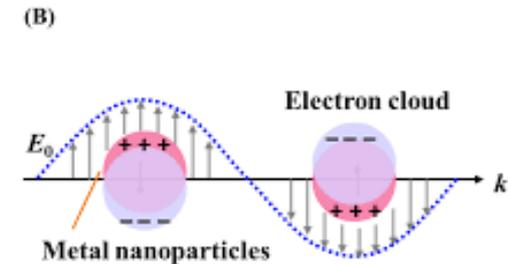
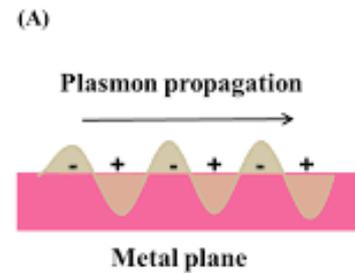
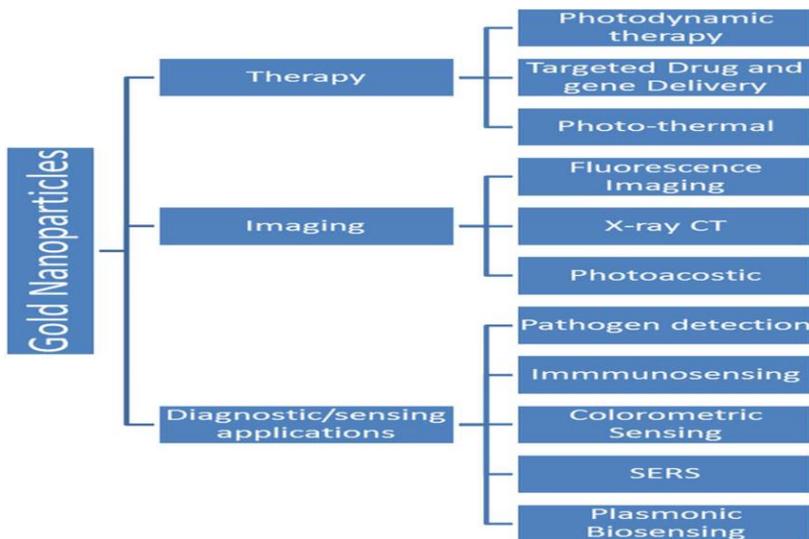


Alaqad K, Saleh TA (2016) Gold and Silver Nanoparticles: Synthesis Methods, Characterization Routes and Applications towards Drugs. J Environ Anal Toxicol 6: 384. doi:10.4172/2161-0525.1000384

Shape/Size vs SP

Φάσματα απόσβεσης (μαύρο); απορρόφησης (κόκκινο) και σκέδασης (μπλε) για νανοσωματίδια Ag διαφορετικών σχημάτων.

Φάσματα νανοσωματιδίων Au διαφορετικών σχημάτων.

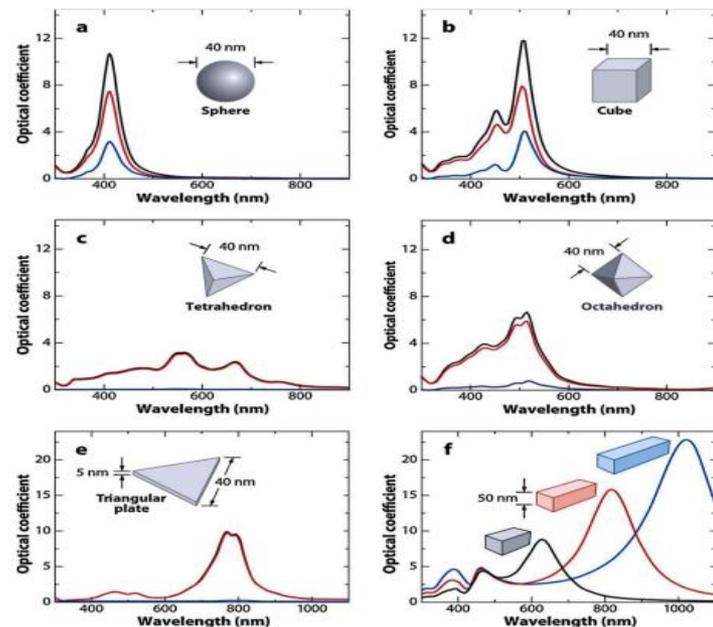
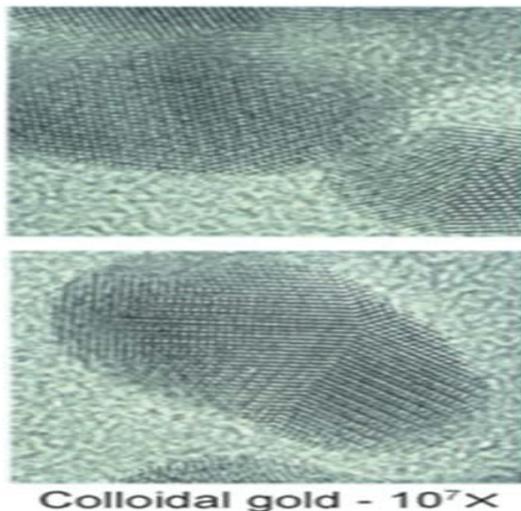


Πλασμόνια και πλασμονικός συντονισμός:

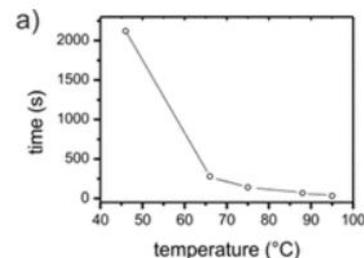
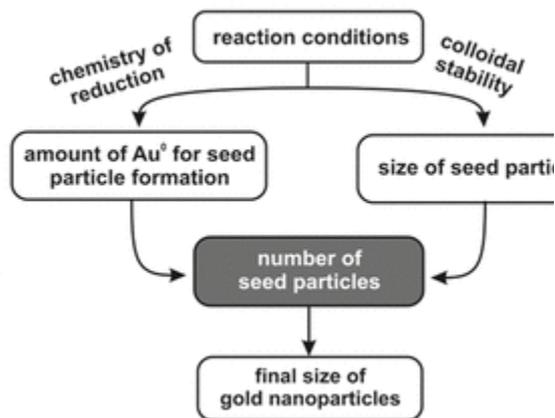
Τα νανოსωματίδια (σφαιρικά τις περισσότερες φορές) συνήθως βρίσκονται ομοιογενώς κατανεμημένα σε κάποιο διηλεκτρικό μέσο διάδοσης (κολλοειδής διασπορά) στο οποίο η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία δεν αποσβένεται σχεδόν καθόλου. Αν θεωρήσουμε ότι τα σωματίδια βρίσκονται σε ομογενές ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, θα έχουμε την ταλάντωση των ελευθέρων ηλεκτρονίων γύρω από τη θέση ισορροπίας τους, εξαιτίας της δύναμης που επιβάλλεται από το πεδίο. Το κβάντο αυτής της ταλάντωσης, είναι το πλασμόνιο και η ενέργειά του ισούται με:

$$E = \hbar\omega, \quad \omega_p = 4\pi n e^2 / (m \epsilon_0)$$

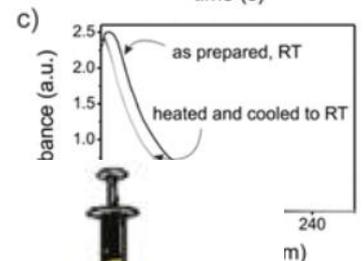
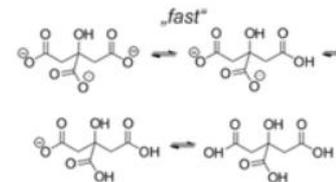
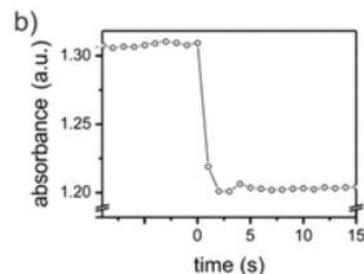
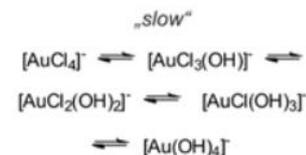
Ο πλασμονικός συντονισμός είναι η ταλάντωση με ίδια φάση των ελευθέρων ηλεκτρονίων όλων των νανოსωματιδίων. Τότε, η αντίδραση του υλικού στο φως είναι εύκολα ανιχνεύσιμη (γι' αυτό και η βιοϊατρική τους εφαρμογή). Για να ταλαντώνονται τα ελεύθερα ηλεκτρόνια με την ίδια φάση σε κάθε σωματίδιο, θα πρέπει η διάμετρος των σωματιδίων να φτάνει ως μέγιστη τιμή η οποία είναι περίπου τα 40 nm. Όταν τα σωματίδια δεν είναι ίδιας διαμέτρου, ι



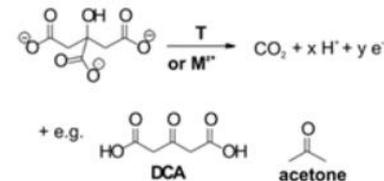
Turkevits and Reverse Turkevits



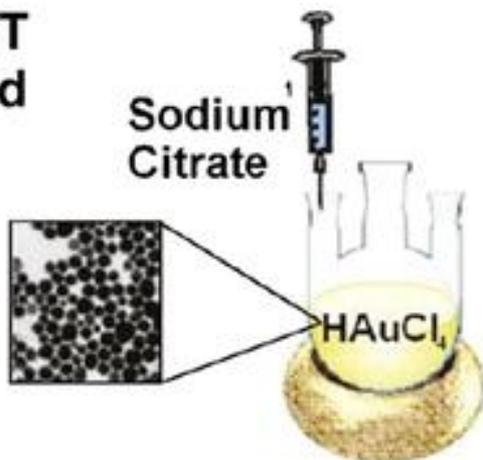
Reversible reactions



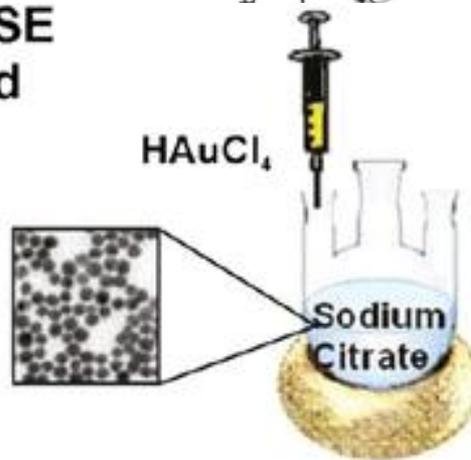
Irreversible reactions



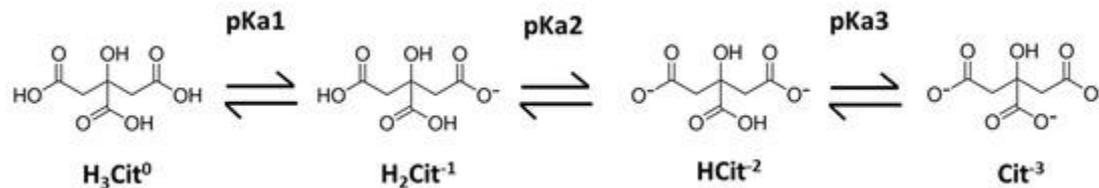
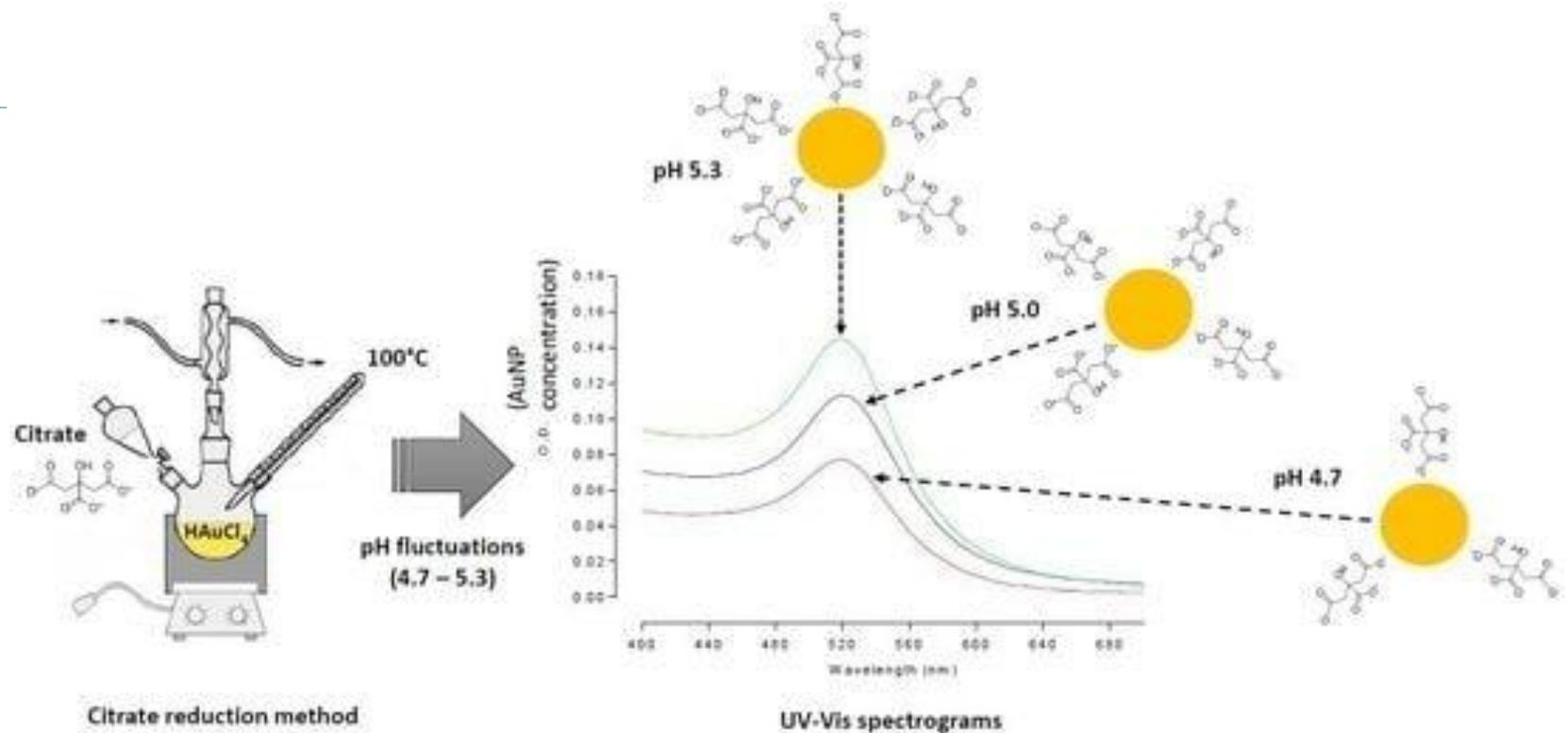
DIRECT method



INVERSE method



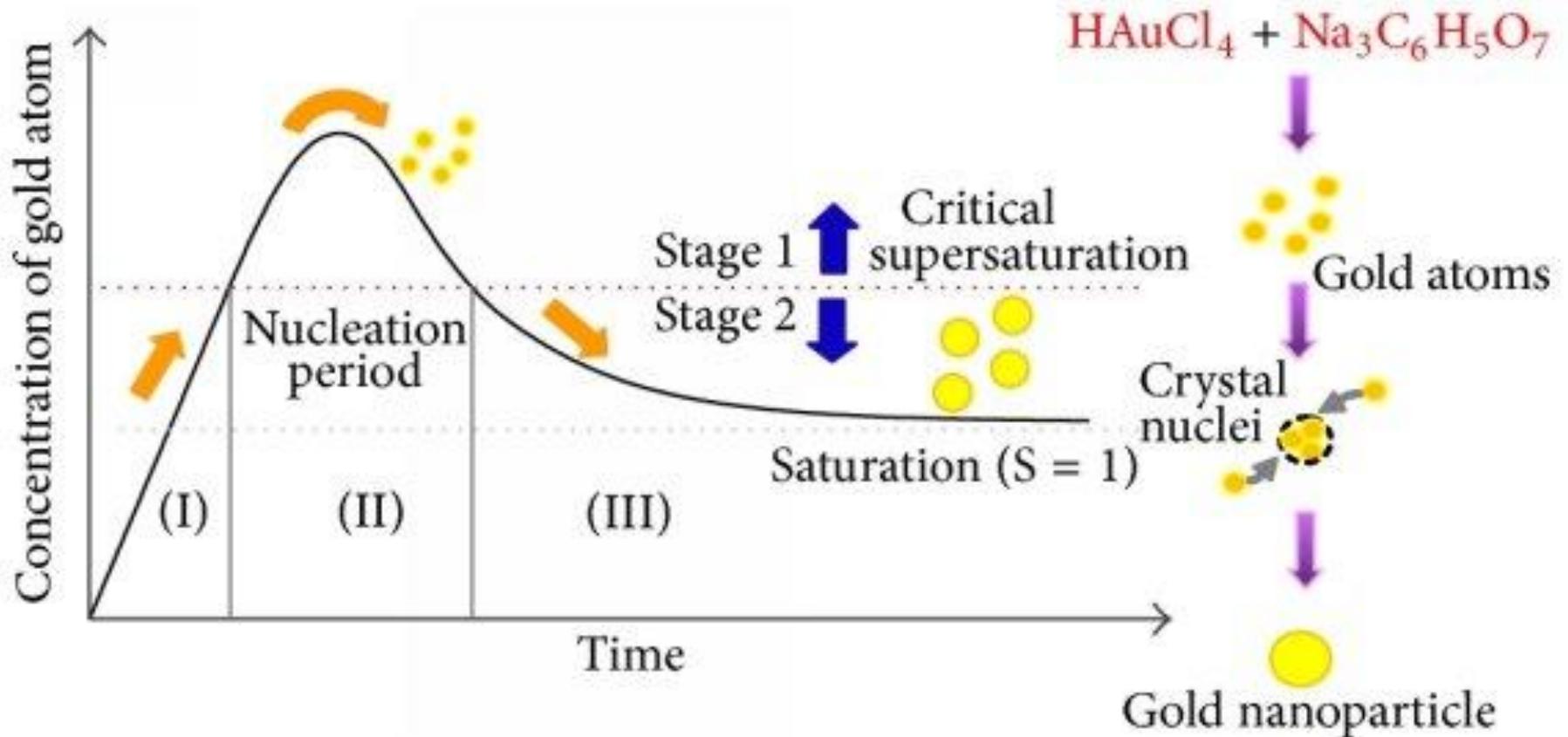
Synthesis of Gold NPs



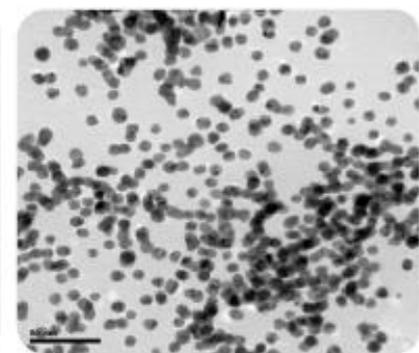
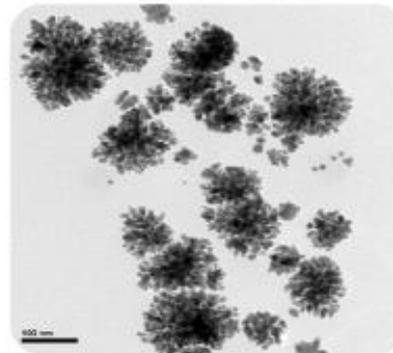
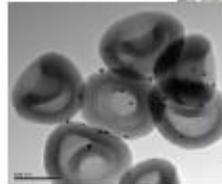
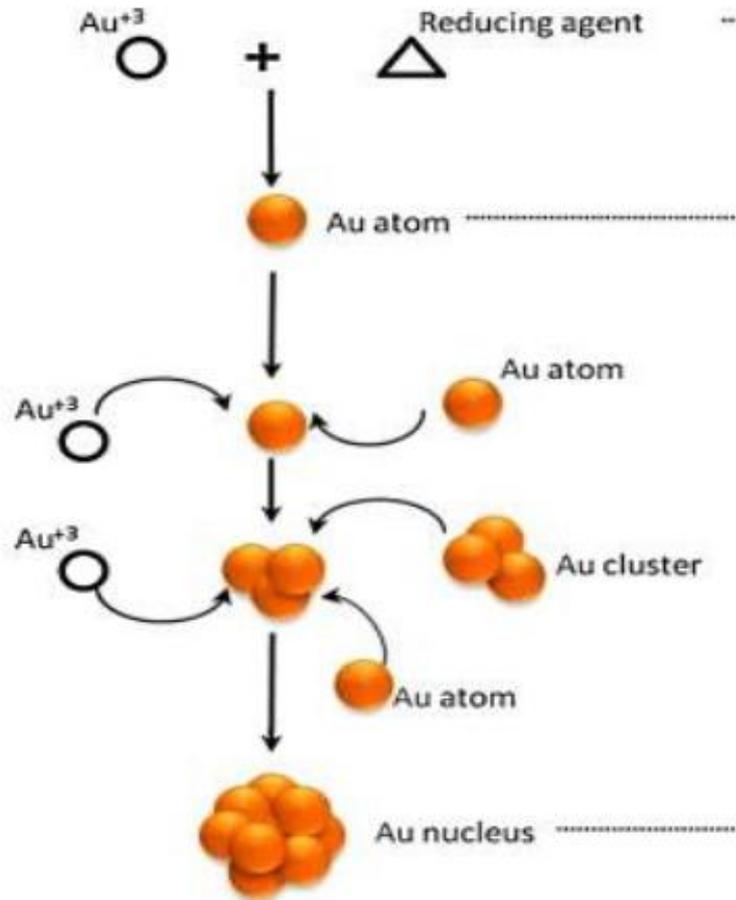
Turkevich, J.; Stevenson, P.; Hillier, J. A study of the nucleation and growth process in the synthesis of colloidal gold. *Discuss. Faraday Soc.* 1951, 11, 55–75.

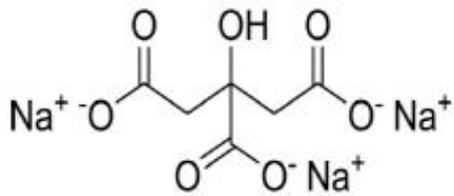
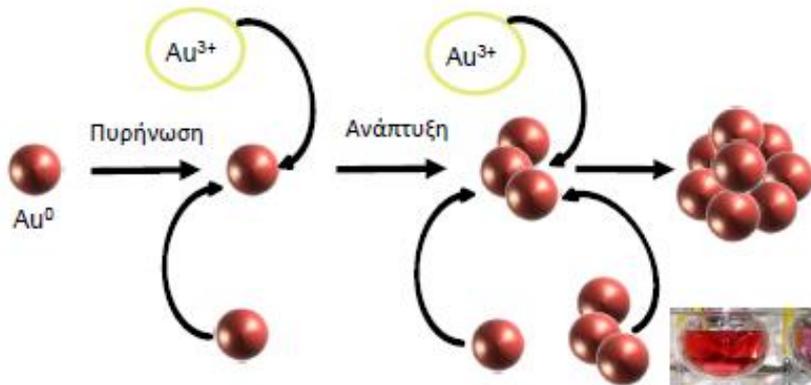
Frens, G. Controlled nucleation for regulation of particle size in monodisperse gold suspensions. *Nature Phys. Sci.* 1973, 241, 20–22. [Google Scholar] [CrossRef]

Synthesis of Gold Nanoparticles vs Time

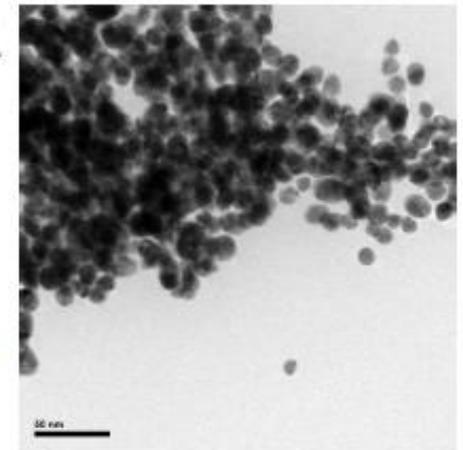
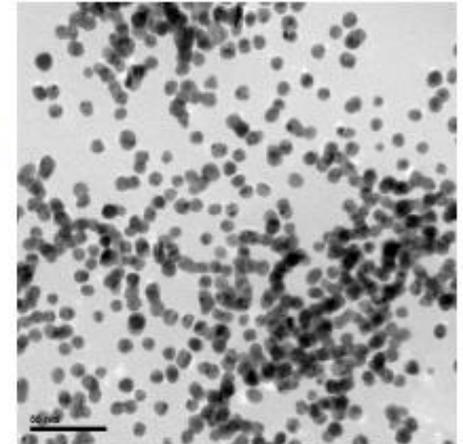
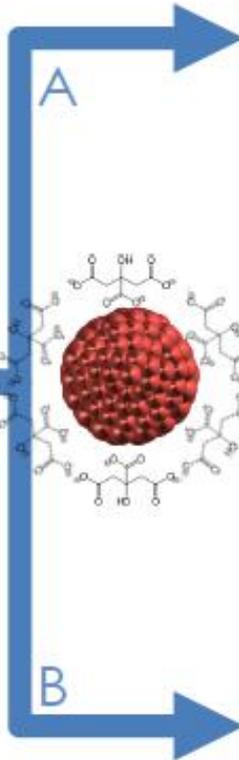
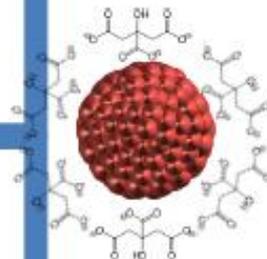


Gold nps



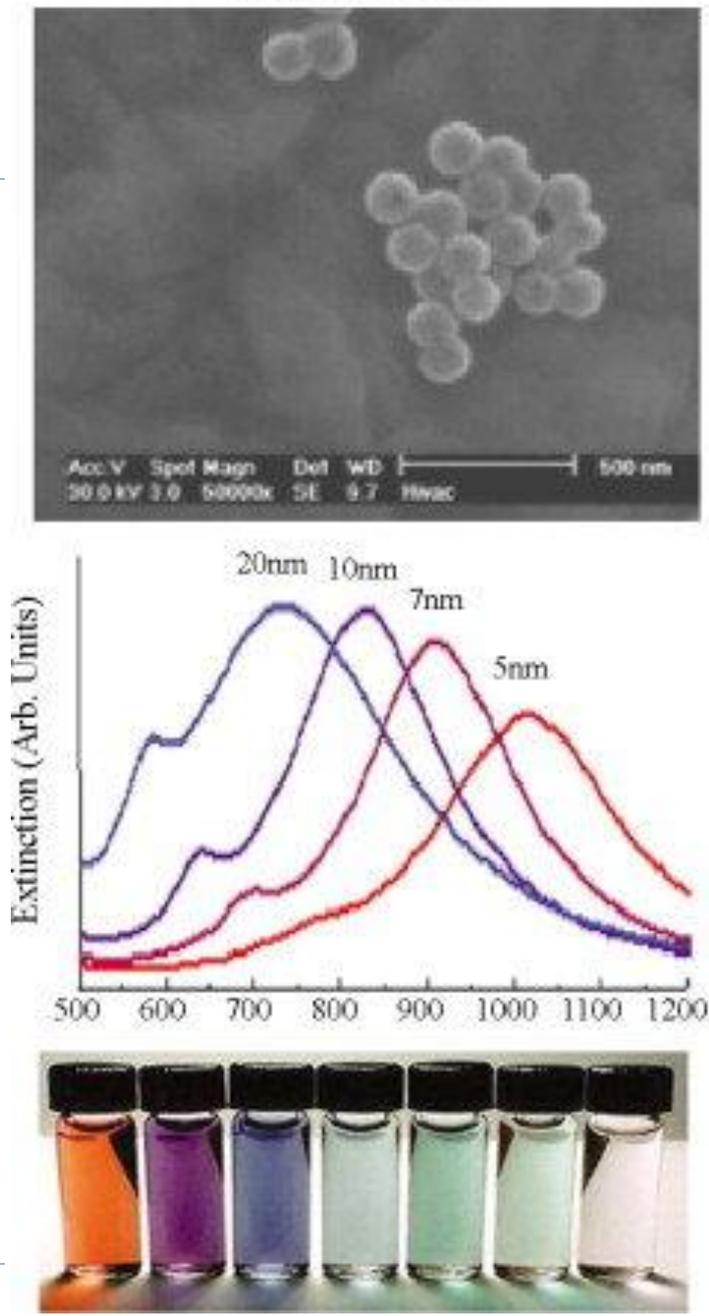


100°C
15min

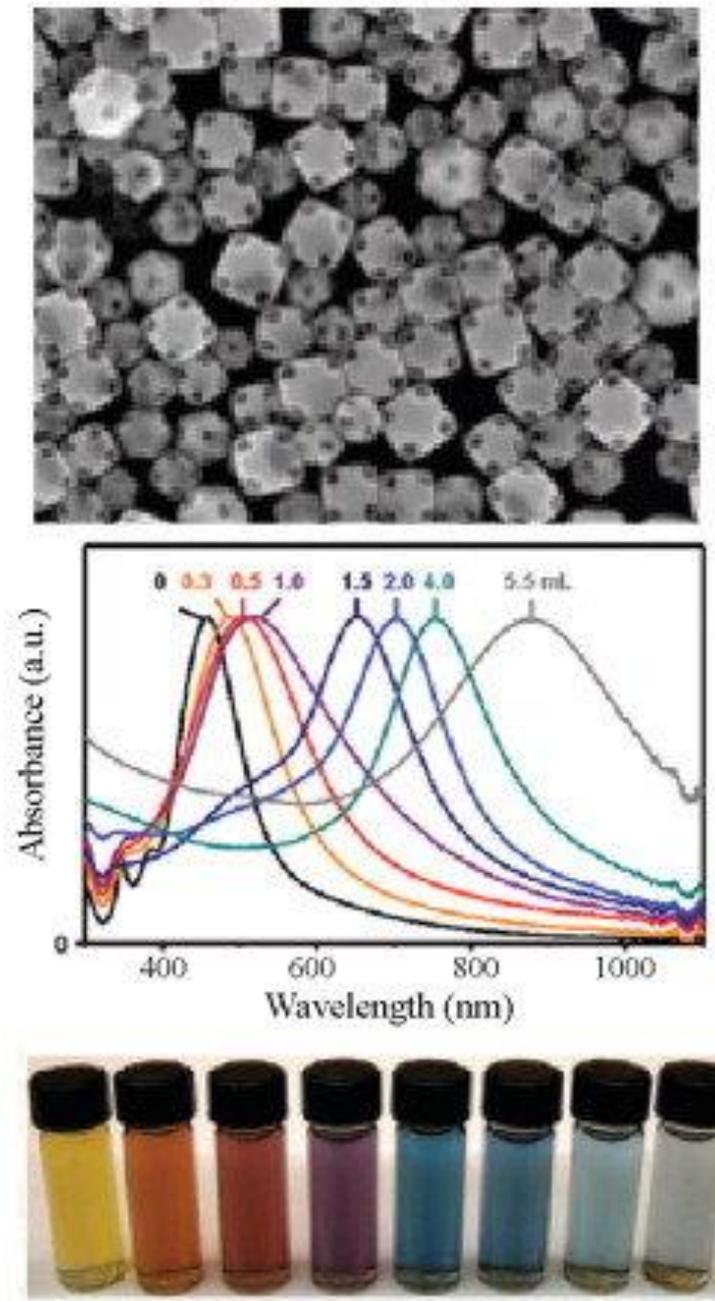


Tunable optical properties of gold nanoshells by changing the shell thickness (A) and gold nanocages by changing the auric acid in the synthetic procedure (B). Top row: TEM; middle row: absorption spectra; bottom row: physical appearance ((A) is reproduced with permission from Ref. [27]. (B) is reproduced with permission from Ref. [12])

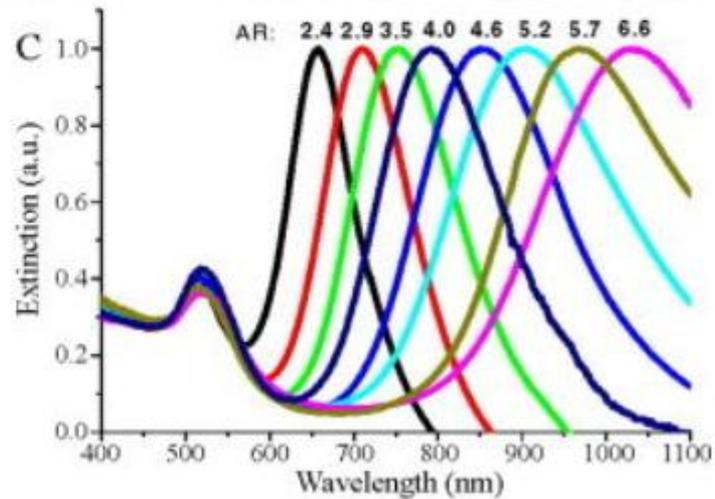
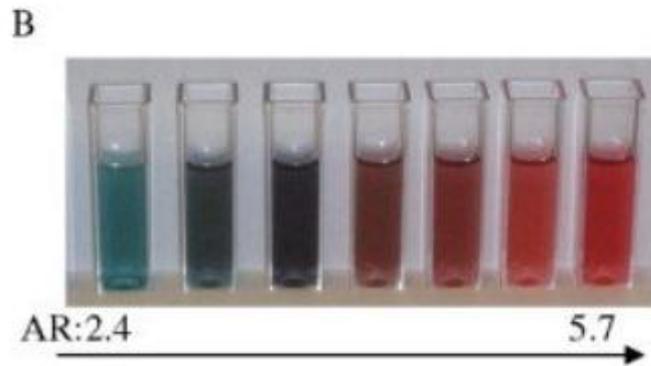
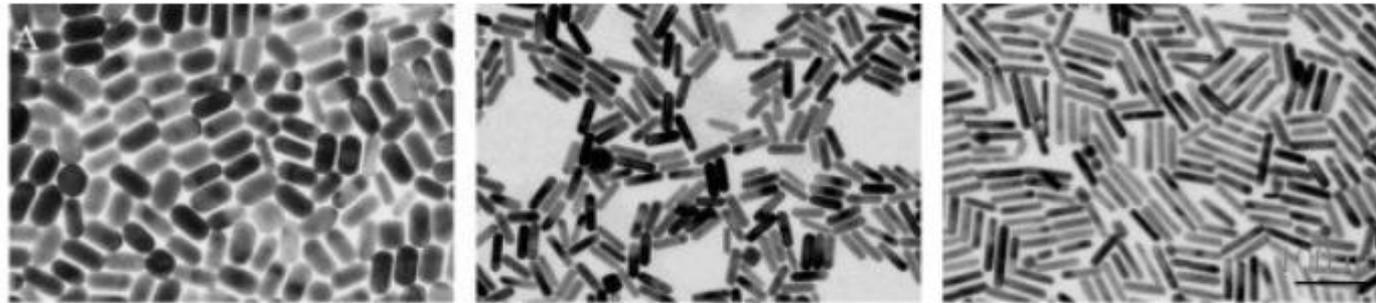
A. gold nanoshell



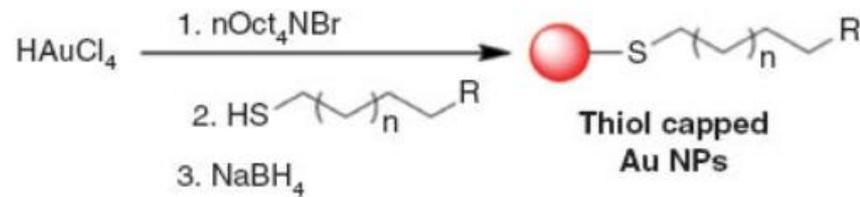
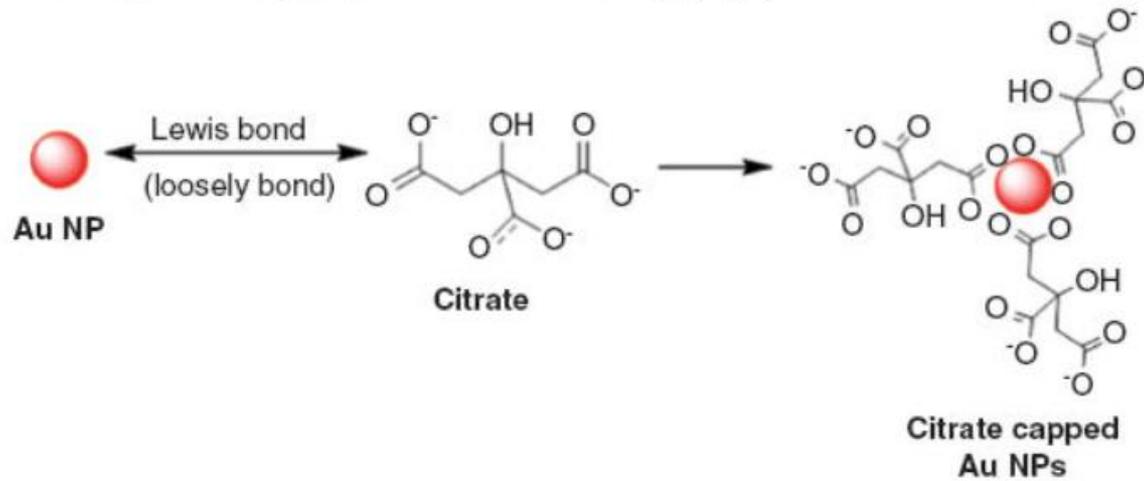
B. gold nanocage

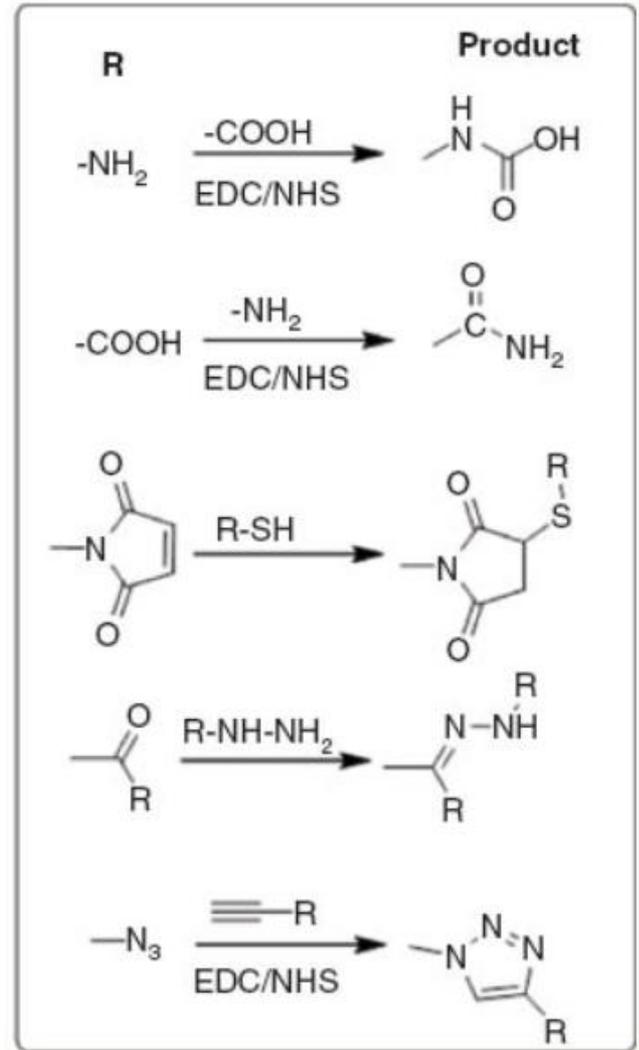
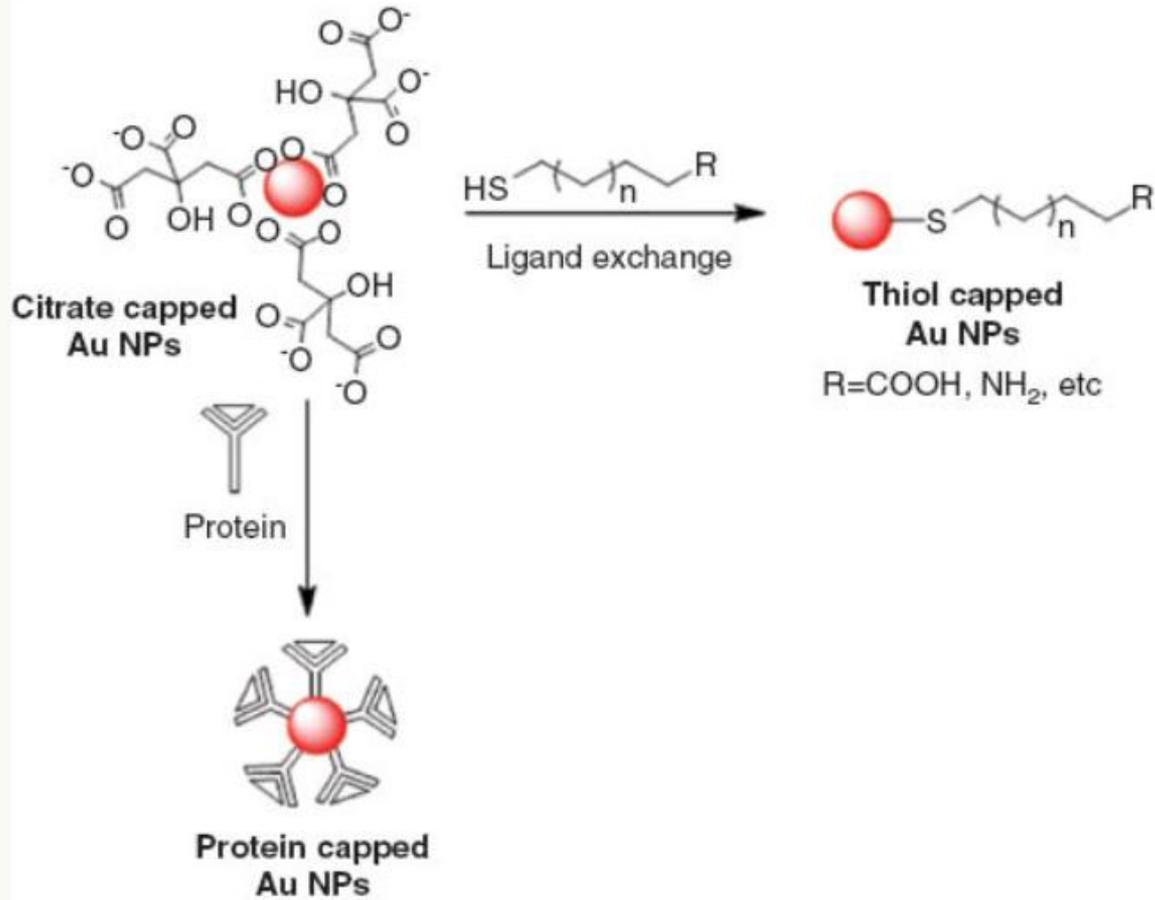


Οπτικές ιδιότητες των GNRs



Tunable optical properties of gold nanorods by changing the aspect ratios. Gold nanorods of different aspect ratios exhibit different dimensions as seen by TEM (A), in different colors (B) and different SPR wavelength (C).



B

Κβαντικές Τελείες (QDs)

- Νανοκρύσταλλοι 2 - 10 nm
- Σφαιρικό σχήμα
- Στοιχεία ομάδων II-VI, III-V, IV-VI

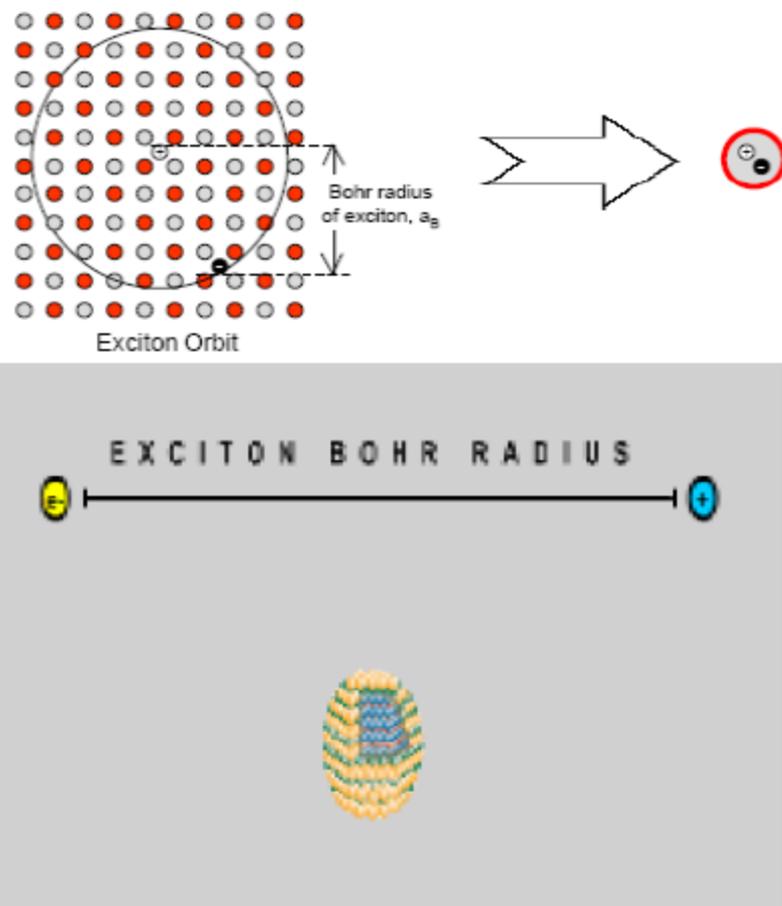
π.χ. CdSe, ZnSe, CdS, ZnS, InP, InAs, PbSe

- Ημιαγωγοί
- Άτομα  QDs  Συμπαγή υλικά



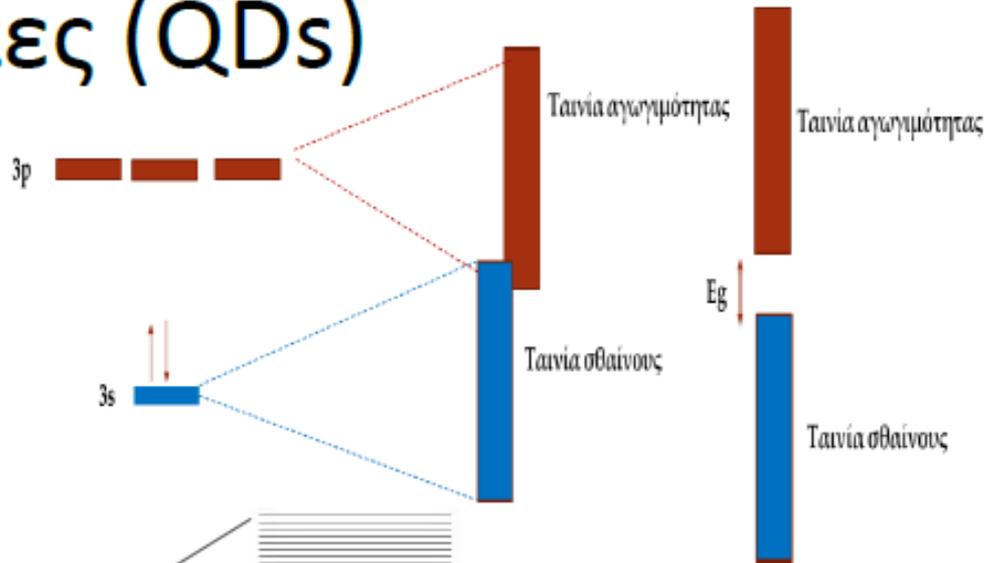
Ημιαγωγοί

- Το ζεύγος ηλεκτρονίου οπής που δημιουργείται ονομάζεται οπή.
- Η μεταξύ τους απόσταση ονομάζεται εξιτονική ακτίνα Bohr.
- Όσο οι διαστάσεις του ημιαγωγού πλησιάζουν τις διαστάσεις της εξιτονικής ακτίνας του Bohr έχουμε τη κυριαρχία κβαντικών φαινομένων.
- Μικρότερο από το μήκος της εξιτονικής ακτίνας Bohr είναι το μέγεθος των κβαντικών κελιών.



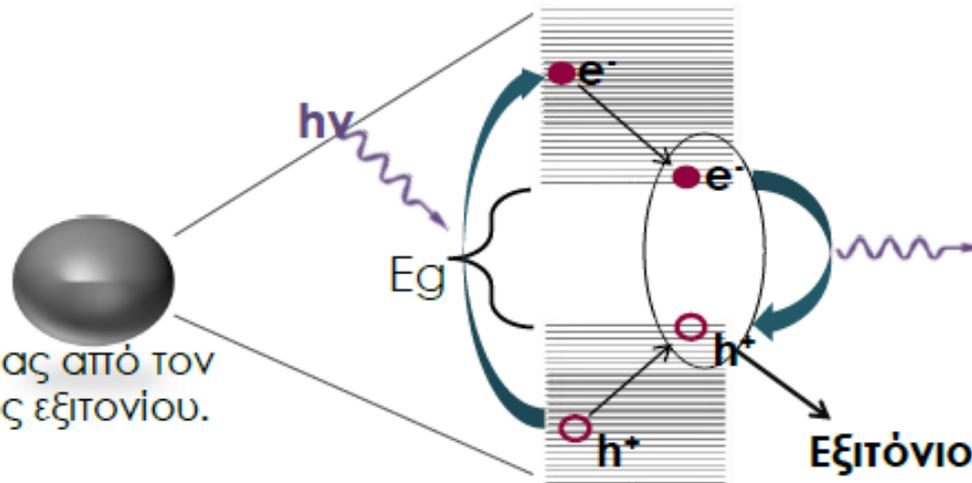
Κβαντικές Τελείες (QDs)

Με απορρόφηση ενέργειας ένα e^- μεταβαίνει από τη ζώνη **σθένους** στη ζώνη **αγωγιμότητας** αφήνοντας πίσω του μια **οπή**.



Το ζεύγος οπής - e^- ονομάζεται **εξιτόνιο**.

Εκπομπή ακτινοβολίας από τον ανασυνδυασμό ενός εξιτονίου.



Cd

Ηλεκτρονική διαμόρφωση: [Kr] $4d^{10}5s^2$

Se

Ηλεκτρονική διαμόρφωση: [Ar] $3d^{10}4s^24p^4$

Electron configuration	Zn	[Ar] $3d^{10} 4s^2$
--	----	---------------------

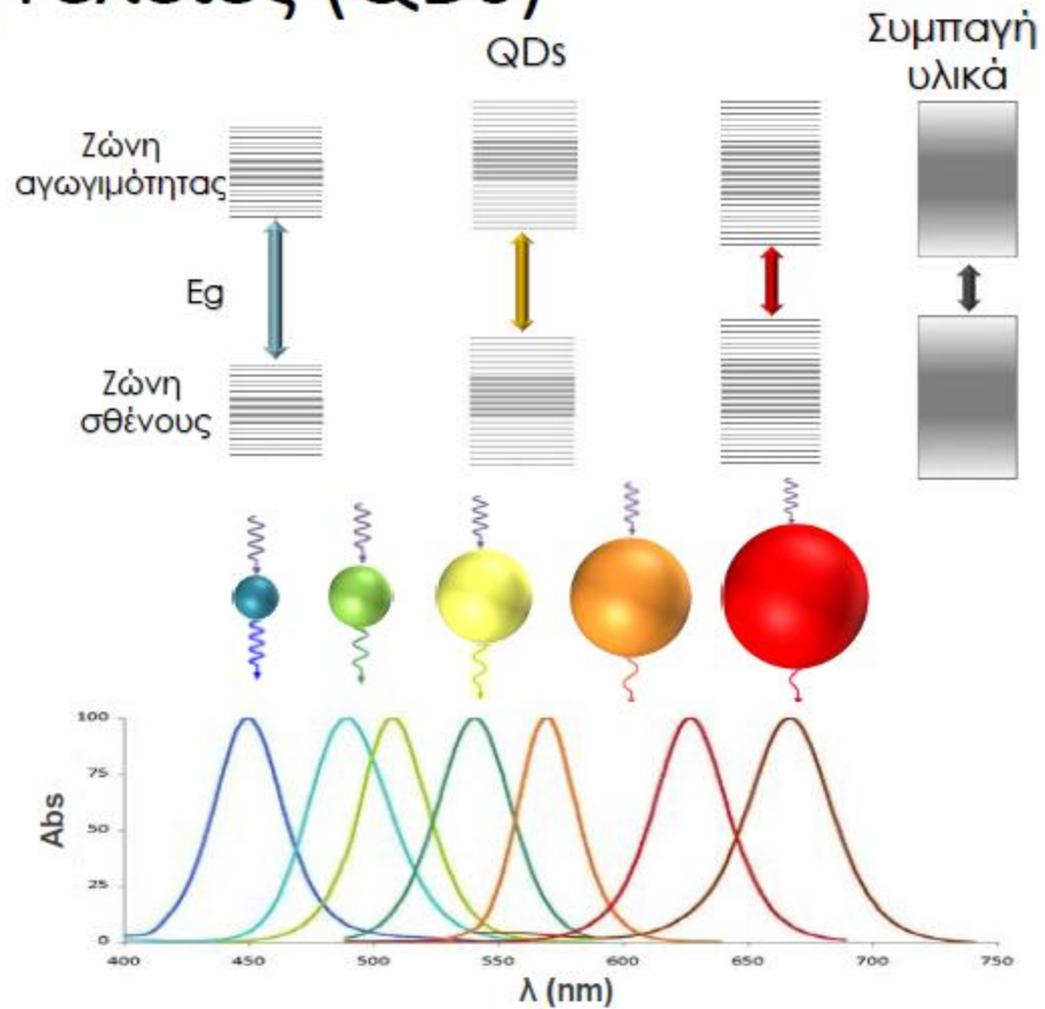
Η ενέργεια που απαιτείται για να προκύψουν ηλεκτρονιακές μεταβάσεις από χαμηλότερα σε υψηλότερα ενεργειακά επίπεδα και έτσι να αυξηθεί η κινητικότητα των ηλεκτρονίων και να υπάρξει ηλεκτρική αγωγιμότητα, εξαρτάται από:

- το μέγεθος της κβαντικής τελείας. Οι ηλεκτρικές ιδιότητες μεγάλων, μακροσκοπικών δειγμάτων ημιαγωγών δεν μπορούν να ρυθμιστούν με αυτόν τον τρόπο. Σε πολλές κβαντικές τελείες, όπως οι σχεδόν σφαιρικοί νανοκρύσταλλοι του σεληνιούχου καδμίου (CdSe), ευκίνητα ηλεκτρόνια μπορούν να διεγερθούν με απορρόφηση ορατού φωτός, με το μήκος κύματος διέγερσης να μειώνεται καθώς η ακτίνα της κβαντικής τελείας μειώνεται. Δηλαδή, όσο το μέγεθος της κβαντικής τελείας μεταβάλλεται, μεταβάλλεται και το χρώμα του υλικού. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται σε αιωρήματα κβαντικών τελειών π.χ. CdSe διαφορετικών μεγεθών



Κβαντικές Τελείες (QDs)

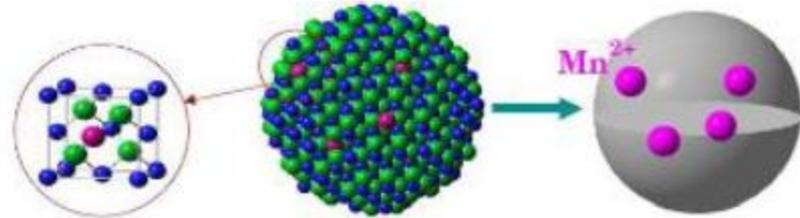
- Ημιαγωγοί
 - Εκπομπή ακτινοβολίας
- ↓
- Εξάρτηση από μέγεθος και είδος



Ενίσχυση Ιδιοτήτων

- Εμπλουτισμός

- Προσθήκη προσμίξεων
- Βελτίωση οπτικών ιδιοτήτων
- Ενεργειακές καταστάσεις μέσα στο E_g

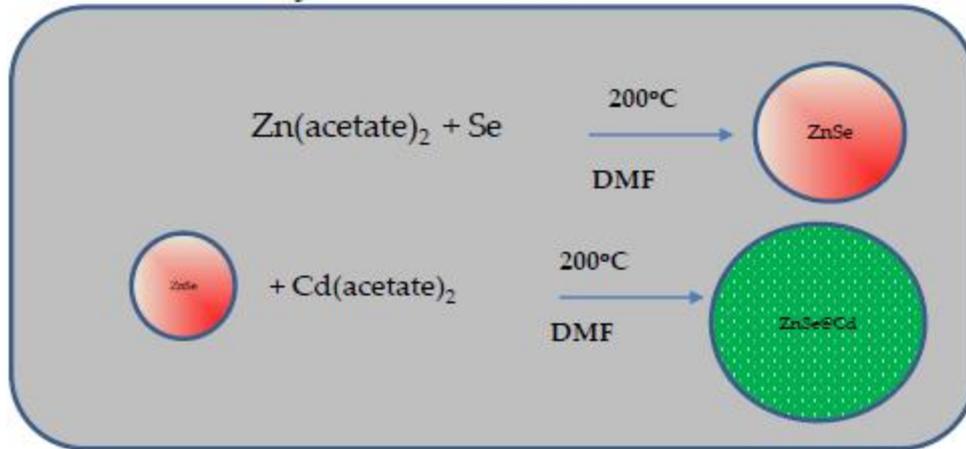


- Δημιουργία Κράματος

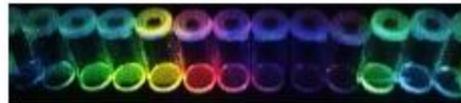
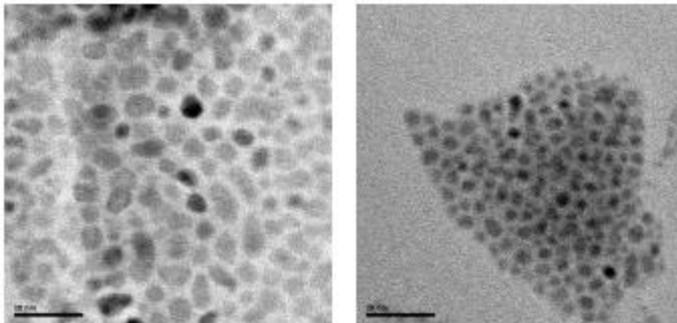
- Διατήρηση σταθερού μεγέθους
- Μεταβολή σύστασης
- Μεταβολή οπτοηλεκτρονικών ιδιοτήτων



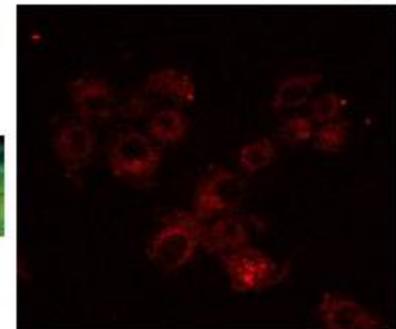
Synthesis of QDs



TEM images of QDs CdSe and ZnSe



Confocal microscopy



Cd precursor (dimethyl Cd, Cd oxide, carbonate or acetate) + chalcogen (elemental S, Se or Te) in a hot coordinating solvent (e.g., TOPO, tri-*n*-octylphosphine oxide)

High temperature (fast particle nucleation)

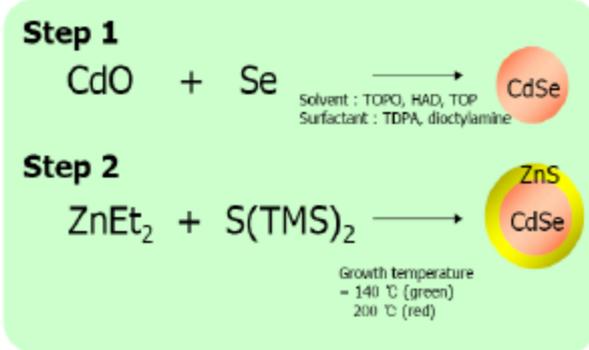
Low temperature (slow particle growth)

Desired size reached?

Reaction quenching

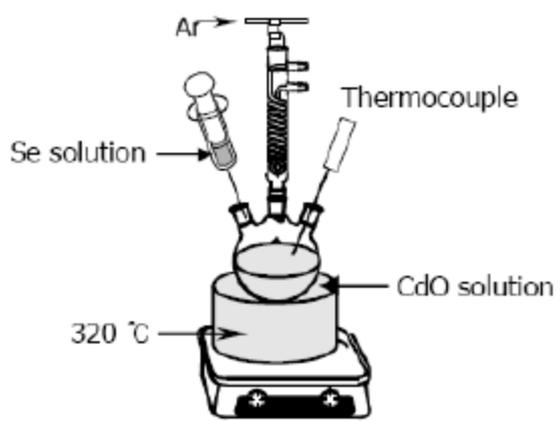
Washing

Nanoparticles



Chemical synthesis of CdSe quantum dots

1. CdO + stearic acid, 170° → Cd activation
2. Cooling to RT
3. Addition of solvent-ligands mixture (TOPO, HDA and HD) and heating at 300 °C
4. Injection of chalcogen + ligands (Se, TOP and DOA) under inert atmosphere → CdSe nucleation
5. Cooling to ca. 250°C → CdSe growth
6. Cooling to RT → Reaction quenching



TOPO = tris-*n*-octylphosphineoxide
 HDA = *n*-hexadecylamine
 HD = *n*-hexadecane
 TBP = tris-*n*-butylphosphine
 DOA = dioctylamine

