

ساخت، مشخصه‌یابی و بررسی توانایی تولید گونه‌های فعال اکسیژن داروی دوکسوربیسین متصل به نانوذرات تیتانیوم اکسید با استفاده از پرتوی UVC

چکیده

مقدمه: روش‌های مختلفی برای درمان سرطان وجود دارد که از میان آنها، فوتوداینامیک‌تراپی به‌علت حداقل عوارض جانبی ناشی از درمان، نسبت به برخی از روش‌های دیگر مورد توجه قرار گرفته است. سه فاکتور مهم در روش فوتوداینامیک‌تراپی، نور، حساس‌گر نوری و گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشند که منجر به مرگ سلول‌های سرطانی می‌گردند. استفاده از نانوذرات در این روش سبب هدفمند شدن و ایجاد حداقل آسیب به بافت‌های سالم و امکان درمان تومورهای عمیق می‌شود.

روش بررسی: در این پژوهش نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم به روش هم‌رسوبی ساخته شده و به داروی دوکسوربیسین متصل شده و توانایی آنها در درمان سرطان به‌وسیله فوتوداینامیک‌تراپی بررسی شد.

نتیجه‌گیری: برای ساختارشناسی نانوذرات از آن‌ها آنالیز پراش اشعه ایکس (XRD) و جهت بررسی سطحی و ریخت‌شناسی نانوذرات آنالیز میکروسکوپ الکترون روبشی (SEM) به‌کار گرفته شد. برای بررسی گروه‌های عاملی از طیف‌نگاری مادون‌قرمز (FTIR) استفاده گردید و خواص نوری نانوذرات با طیف‌نگاری فوتولومینسانس (PL) بررسی شد. توانایی نانوذرات ساخته شده در تولید گونه‌های فعال اکسیژن با استفاده از شناساگرهای متیلن‌بلو و آنتراسن بررسی گردید. با توجه به نتایج، کاهش بیش از ۵۰ درصدی در شدت جذب شناساگرهای متیلن‌بلو و آنتراسن پس از پرتودهی و در حضور دوکسوربیسین متصل به نانوذرات، به ترتیب تولید رادیکال هیدروکسیل و اکسیژن یگانه را نشان می‌دهد.

بهاره محمدزاده^۱
احسان صادقی^{۲،۳*}
مصطفی زاهدی^{فر}

۱. کارشناسی ارشد نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۲. دانشیار گروه نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۳. دانشیار گروه فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۴. استاد گروه نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۵. استاد گروه فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

نویسنده مسئول: احسان صادقی
آدرس پستی: پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان ۸۷۳۱۷۵۳۱۵۳، کاشان، ایران
پست الکترونیکی:
sdgh@kashanu.ac.ir
شماره تماس: ۰۳۱۵۵۹۱۳۰۴۳

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، تیتانیوم اکسید، استرانسیوم، دوکسوربیسین، سرطان، فوتوداینامیک‌تراپی.

مقدمه

از میان روش‌های موجود برای درمان سرطان، فوتوداینامیک‌تراپی به علت وجود حداقل اثرات جانبی بر بدن، بسیار محبوب گردیده است [۱]. فوتوداینامیک‌تراپی سه مرحله را دربرمی‌گیرد که شامل یک داروی غیرسمی به نام حساس‌گر نوری، پرتوی نور مناسب برای فعال کردن آن و تولید اکسیژن منفرد می‌باشد که باعث آسیب به بافت سرطانی شده و به‌خودی‌خود هیچ اثر سمی بر روی سیستم بیولوژیک ندارد و برخلاف شیمی‌درمانی که بافت‌های همسایه را درگیر می‌کند، فوتوداینامیک‌تراپی به‌صورت هدفمند برخورد کرده و به بافت‌های زنده دور از ناحیه سرطانی آسیب نمی‌رساند و حداقل تهاجم را دارد [۲]. فوتوداینامیک همچنین برای درمان آکنه، زگیل‌های ویروسی، عفونت‌های باکتریایی و بیماری‌های مرتبط با دندان استفاده شده است و علاوه بر اثرات ضدباکتری برای کاهش سموم باکتریایی و افزایش کلاژن به‌کار می‌رود. این نوع درمان همچنین برای بهبود زخم بستر، سوختگی، زخم مزمن و ضایعات ناشی از دیابت به کار می‌رود و هزینه درمان کمتری را شامل می‌شود [۳، ۴]. قابلیت نفوذ نور یک چالشی برای درمان سرطان‌های عمیق است زیرا نور UVC نمی‌تواند به بافت‌های عمیق نفوذ کند. یکی از راه‌های مناسب برای حل این مشکل، استفاده از نور نزدیک مادون قرمز (NIR) در درمان سرطان‌های عمیق می‌باشد اما این نور به‌علت انرژی کمتر نسبت به نور مرئی و UVC، بازده تولید گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد. حضور نانوتکنولوژی باعث ایجاد پیشرفت‌های چشمگیری در این زمینه گردیده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که نانوذرات می‌توانند به‌عنوان حامل‌های حساس به نور و یا خود به‌عنوان حساس به نور در فوتوداینامیک‌تراپی مورد استفاده قرار گیرند و با فعال‌سازی نور UVC می‌توان به بازده مطلوب فوتوداینامیک‌تراپی دست یافت [۱]. حضور نانوتکنولوژی باعث ایجاد پیشرفت‌های چشمگیری در این زمینه گردیده است و نانوذرات نیمه‌هادی به‌علت قابلیت گسترده‌ای که در زمینه‌های تصویربرداری، دارورسانی و زمینه‌های درمانی دارند بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۵].

تیتانیوم و آلیاژهای آن به‌علت پایداری شیمیایی، خواص

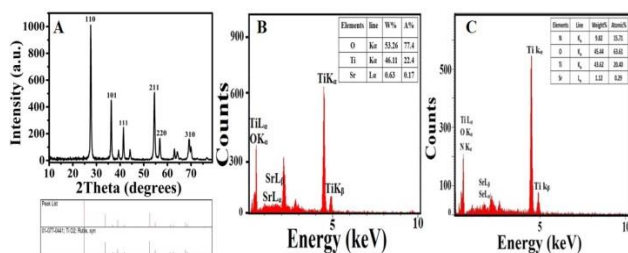
مکانیکی خوب، مقاومت در برابر خوردگی و زیست‌سازگاری عالی، چندین دهه است که در ایمپلنت‌های استخوانی، پزشکی و دندان‌پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۶]. همچنین از نانوذرات تیتانیوم اکسید در فوتوداینامیک‌تراپی [۷] و حسگرهای زیستی استفاده می‌گردد [۸]. عناصر کمیاب سازگار با مواد مغذی غیرآلی، مانند استرانسیم (Sr)، نقره (Ag)، مس (Cu)، روی (Zn)، سیلیسیم (Si) و... هنگامی که در نانوذرات TiO_2 گنجانده شود، می‌تواند اثرات پوکی استخوان و فعالیت ضدباکتری را افزایش دهد، همچنین استرانسیم می‌تواند گسترش و تمایز سلول‌های مرتبط با استخوان‌سازی، ژن‌ها و پروتئین‌های خاص استخوان را تنظیم کند و به سلول‌های استخوانی استحکام ببخشد و تحلیل استخوان را کاهش دهد [۹]. در بین این عناصر فقط Sr که یک عنصر کمیاب ضروری در بدن انسان است، می‌تواند به‌خوبی در شبکه TiO_2 گنجانده شود و عملکردهای بیولوژیکی را افزایش دهد [۱۰، ۱۱]. همچنین از نانوذرات تیتانیوم به دلیل فعالیت فوتوکاتالیستی بالا و تولید رادیکال‌های آزاد و اکسیژن یگانه در فوتوداینامیک‌تراپی استفاده می‌گردد [۱۲، ۱۳]. برای ساخت نانوساختارهای TiO_2 روش‌های مختلفی مانند هیدروترمال [۱۴]، سولوترمال [۱۵]، هم‌رسوبی [۱۶]، سل‌ژل [۱۷] و رسوب بخار شیمیایی (CVD) [۱۸] استفاده می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های آتراسایکلین داروهای ضدسرطان مؤثری هستند که از اوایل شروع شیمی‌درمانی از آنها استفاده شده است، در این میان دوکسوریسین یکی از محبوب‌ترین آنتی‌بیوتیک‌هاست که برای درمان انواع سرطان‌ها از جمله مثانه، معده، پستان، پروستات و چندین مورد دیگر استفاده می‌شود [۱۹]. دوکسوریسین دارای یک فلورسانس ذاتی است که در علوم تصویربرداری بسیار ارزشمند می‌باشد [۲۰].

در این پژوهش نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیم به روش هم‌رسوبی ساخته شدند، سپس این نانوذرات با استفاده از سیستمین به داروی دوکسوریسین متصل گردیدند. خواص نوری و تولید گونه‌های فعال اکسیژن این نانوذرات به‌تنهایی و همچنین متصل به دارو، به‌صورت مجزا بررسی گردید و با توجه به نتایج موردنظر، این نانوذرات می‌توانند در درمان سرطان مفید واقع شوند.

داده شده است. اندازه بلورکها را از یک قله بیشینه طیف XRD می توان تخمین زد. رابطه شرر وابستگی اندازه ذرات به گستردگی و پهن شدن خطوط پراش را به خوبی نشان می دهد:

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (1)$$

در این رابطه D اندازه متوسط بلورکها، λ طول موج پرتوی X تابشی، k فاکتور شکل که به طور قراردادی برابر با 0.9 است و β پهنای کامل در نیمبیشینه مربوط به قله های اصلی (FWHM) برای دسته صفحات hkl و θ زاویه براگ است. بیشینه قله در این آنالیز نشان می دهد که فاز بلوری مربوط به این نانوذرات، فاز تتراگونال با ثابت شبکه $a=4/60 \text{ \AA}$ می باشد و با شماره کارت استاندارد $04-084-1077$ مطابقت دارد [۱۴] و با توجه به رابطه بالا، اندازه متوسط بلورکها در حدود 20 نانومتر تخمین زده شد. همچنین تصویر آنالیز انرژی پراش اشعه ایکس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم (B) و متصل به داروی دوکسوریسین (C) در شکل (۱) نمایش داده شده است. این آنالیز حضور عناصر تیتانیوم، استرانسیوم و اکسیژن مربوط به نانوذرات تیتانیوم اکسید و نیتروژن مربوط به داروی دوکسوریسین را تأیید می کند.



شکل ۱: طیف XRD نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم (A) و EDX نانوذرات به تنهایی (B) و نانوذرات متصل به داروی دوکسوریسین (C) ساخته شده به روش هم سوبی.

بخش تجربی

مواد و تجهیزات

الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات با استفاده از دستگاه تفرق اشعه ایکس (XRD) مدل RigakuD-maxcIII اندازه گیری شدند. تصویربرداری میکروسکوپ الکترون روبشی (SEM) نانوذرات با استفاده از دستگاه مدل TESCAN-SEM Mira3 تهیه شدند. جهت بررسی گروه های عاملی از طیفسنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR) مدل MagnaIR550 استفاده گردید. طیف فوتولومینسانس نانوذرات و با استفاده از طیفسنج فوتولومینسانس مدل PerkinElmer LS55 بررسی گردید.

روش ساخت

به منظور ساخت نانوذرات به روش هم سوبی، ابتدا مقدار $1/05$ گرم از نمک استرانسیوم $(Sr(NO_3)_2)$ به 50 میلی لیتر آب دیونیزه و سپس 10 میلی لیتر از محلول یک مولار $TiCl_4$ به آن اضافه گردید، سپس 0.31 گرم از $NaOH$ در 50 میلی لیتر آب دیونیزه حل شده و به محلول قبلی اضافه شد. محلول حاصل به مدت 24 ساعت بر روی همزن مغناطیسی حل شد و پس از سه بار شست و شو با آب دیونیزه، رسوب حاصل تحت دمای 120 درجه سانتی گراد به مدت 24 ساعت در داخل آون قرار داده شد و پس از خشک شدن، پودر حاصله به مدت 4 ساعت در دمای 700 درجه سانتی گراد کلسینه شد. برای اتصال ماده حساس به نور دوکسوریسین به نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، ابتدا نانوذرات با سیستم عامل دار گردیده و سپس اتیل - دی متیل آمینو پروپیل کربودی ایمید (EDC) و N - هیدروکسی - سوکسینیمید (NHS) به ترتیب به آب دیونیزه اضافه گردیده، سپس مقدار مشخصی از دوکسوریسین به محلول فوق اضافه گردید. در انتها محلول حاصل درون آون به مدت 24 ساعت، در دمای 80 درجه سانتی گراد خشک شد.

نتایج و بحث

الگوی تفرق اشعه ایکس^۱ (XRD)

الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم تحت زوایای $90-10=2\theta$ درجه در شکل (A-۱) نشان

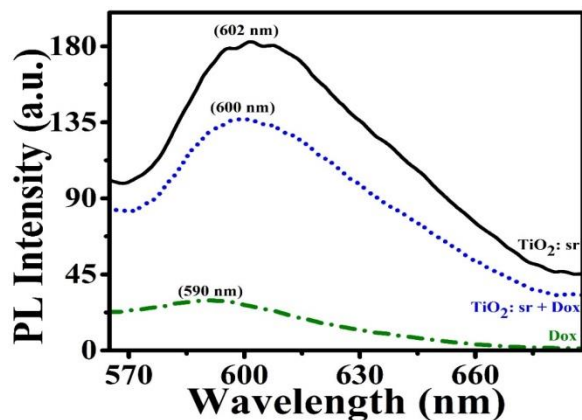
¹ X-Ray Diffraction Pattern

تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی^۱ (SEM)

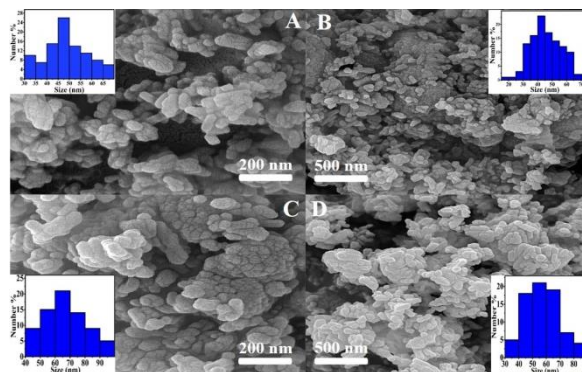
روش‌های متنوعی برای شناسایی و آنالیز مواد وجود دارد که یکی از معروف‌ترین آنها، روش‌های میکروسکوپی می‌باشد که می‌توان با کمک آنها تصاویر بزرگ‌نمای شده از نمونه را مشاهده کرد. اساس عملکرد میکروسکوپ الکترونی روبشی، برهمکنش پرتوی الکترونی با ماده است که پرتوهای ساطع شده از نمونه می‌توانند جهت بررسی مورد استفاده قرار گیرند و مهم‌ترین این پرتوها، الکترون‌های ثانویه و الکترون‌های برگشتی می‌باشند. تصاویر حاصل با بزرگ‌نمایی بالا از نمونه ساخته شده به دست می‌آیند تا بتوان جزئیات را با دقت مطالعه نمود. میکروسکوپ الکترون روبشی با مقیاس ۵۰۰ و ۲۰۰ nm نمونه را با استفاده از پرتوهای الکترونی روبش می‌کند. در شکل (۲) تصویر SEM نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم و نانوذرات متصل به داروی دوکسوریبسن نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود ریخت‌شناسی و توزیع نانوذرات کاملاً یکنواخت و اندازه ذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم در بازه ۴۰ تا ۵۰ نانومتر و ذرات متصل به دارو در بازه ۵۰ تا ۷۰ نانومتر می‌باشد.

طیف فوتولومینسانس^۲ (PL)

یکی از معروف‌ترین انواع لومینسانس، فوتولومینسانس می‌باشد که در آن تحریک به وسیله فوتون‌ها انجام می‌شود. طیف نشری فوتولومینسانس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، دوکسوریبسن و نانوذرات متصل به دوکسوریبسن که با طول‌موج تحریک ۴۵۰ نانومتر تحریک شده‌اند در شکل (۳) نمایش داده شده است. طول‌موج نشری دوکسوریبسن در ۵۹۰ نانومتر، طول‌موج نشری نانوذرات به‌تنهایی و نانوذرات متصل به دارو در حدود ۶۰۰ نانومتر می‌باشد. با توجه به سازوکار انتقال انرژی رزونانسی فروستر (FRET) [۲۱]، داروی دوکسوریبسن پس از دریافت انرژی از نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، شدت بیشتری را در ناحیه طول‌موج نشری به‌دست آورده است.



شکل ۳: طیف فوتولومینسانس (PL) نانوذرات TiO₂:Sr و Dox و TiO₂ که با طول‌موج ۴۵۰ نانومتر تحریک شده‌اند.



شکل ۴: طیف SEM نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم با مقیاس ۲۰۰ نانومتر (A) و ۵۰۰ نانومتر (B) و نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم متصل به داروی دوکسوریبسن با مقیاس ۲۰۰ نانومتر (C) و ۵۰۰ نانومتر (D) ساخته شده به روش هم‌رسوبی.

² Photoluminescence

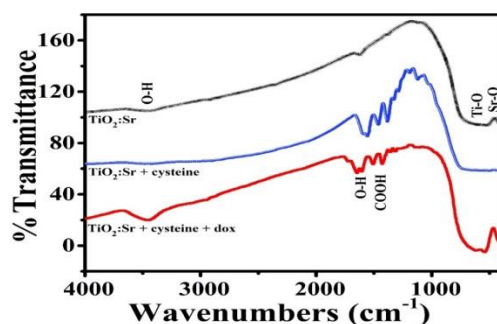
¹ Scanning Electron Microscope

آشکارسازی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)

یکی از گونه‌های رادیکال آزاد که در درمان فوتودینامیک از آن استفاده می‌شود، رادیکال هیدروکسیل است. برای شناسایی این رادیکال و بررسی تولید آن از معرف متیلن‌بلو استفاده شده است، تخریب ساختار متیلن‌بلو و تبدیل آن به آب و دی‌اکسیدکربن بعد از پرتودهی بیانگر تولید این رادیکال است که موجب کاهش و افت طیف جذب متیلن‌بلو بعد از پرتودهی می‌شود. در این مرحله در حضور و عدم حضور نانوذرات بعد و قبل از پرتودهی با منبع نور UVC، طیف جذب متیلن‌بلو مورد بررسی قرار گرفت. نور UVC جهت تحریک نمونه ساخته شده و بررسی توانایی تولید رادیکال آزاد و اکسیژن یگانه توسط آن‌ها استفاده شد. نمودارهای قبل و بعد از پرتودهی متیلن‌بلو به‌تهایی، نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی و نانوذرات متصل به دوکسوربیسین (A) در شکل (۵) نشان داده شده است. همان‌طور که این شکل نشان می‌دهد، طیف جذب معرف استفاده شده در حضور نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم بعد از پرتودهی به میزان ۳۲ درصد و در حضور نانوذرات متصل به دارو در حدود ۵۸ درصد کاهش یافته است درحالی‌که این طیف برای خود متیلن‌بلو بدون حضور نانوذرات کاهش بسیار کمتری داشته است که این می‌تواند نشان‌دهنده تولید رادیکال هیدروکسیل توسط نانوذرات تحت پرتودهی فرابنفش و در مدت ۶۰ دقیقه می‌باشد. تولید اکسیژن یگانه در فوتودینامیک‌تراپی اهمیت بسیاری دارد و درمان فوتودینامیک‌تراپی متکی به اکسیژن یگانه، ماده حساس به نور و منبع تابش نور می‌باشد. ماده آنتراسن یک آشکارساز فلورسانس می‌باشد که در اثر تبدیلات داخلی و به‌علت تولید اکسیژن یگانه، تبدیل به آنتراکینون می‌شود. از آنجایی‌که نشر و جذب آنتراکینون نسبت به آنتراسن ضعیف‌تر است در صورت تولید اکسیژن یگانه و انجام این تبدیل، نشر یا جذب آنتراسن کاهش خواهد یافت. به همین دلیل کاهش شدت جذب آنتراسن نشان‌دهنده تولید اکسیژن یگانه می‌باشد. با توجه به نمودار (B) در شکل (۵)، شدت جذب آنتراسن به‌تهایی بعد از پرتودهی کاهش چندانی نسبت به همان شدت قبل از پرتودهی نداشته درحالی‌که در حضور نانوذرات این کاهش حدود ۳۰٪ و در حضور

طیف جذبی مادون‌قرمز^۱ (FTIR)

به‌منظور شناسایی گروه‌های عاملی نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم به‌تهایی، متصل به سیستین و متصل به سیستین و دوکسوربیسین، از آنها آنالیز طیف جذبی مادون‌قرمز گرفته شد. گروه‌های عاملی را می‌توان به‌عنوان مراکز نورتایی در سطح نانوذرات دانست که برای تعیین ساختار و اندازه‌گیری گونه‌های شیمیایی به کار می‌رود. در آنالیز FTIR تنها پیوندهای دارای گشتاور دوقطبی (نامتقارن) اشعه مادون‌قرمز را جذب می‌کنند که برخورد اشعه باعث ایجاد تغییر در گشتاور پیوند، انتقال انرژی و ایجاد قله می‌شود. یک پیوند خاص در مولکول‌های متفاوت به دلیل محیط متفاوت، در فرکانس‌های مختلفی جذب نشان می‌دهند. شکل (۴) طیف‌های FTIR به‌دست‌آمده را نشان می‌دهد. ارتعاشات Ti-O در ناحیه 550 cm^{-1} و ارتعاشات Sr-O در ناحیه 450 cm^{-1} مشاهده می‌شود. همچنین ارتعاشات ظاهر شده در ناحیه 3500 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی و خمشی O-H آب است که روی سطح مولکول جذب شده است [۲۲]. در اتصال سیستین به سطح نانوذرات، گروه کربوکسیل سیستین درگیر است و ارتعاش کششی گروه SH (2550 cm^{-1}) تحت تأثیر جذب قرار نمی‌گیرد. طیف جذبی سیستین دارای یک ارتعاش کششی ضدمتقارن در 1640 cm^{-1} برای گروه کربوکسیل است که بعد از اتصال باندهای 1520 cm^{-1} و 1380 cm^{-1} پدیدار می‌شود که مشخصه ارتعاشات ضدمتقارن و متقارن نمک‌های کربوکسیلات هستند [۲۳].

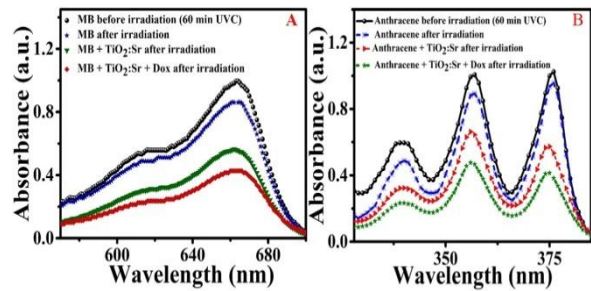


شکل ۴: طیف FTIR نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم ساخته شده به روش هم‌رسوبی.

¹ Fourier Transform Infrared Spectroscopy

اصلی در مطالعه انجام شده می‌تواند استفاده از پرتو فرابنفش در تحریک نمونه ساخته شده باشد که قادر به نفوذ به داخل بدن نمی‌باشد. پیشنهاد می‌شود نمونه معرفی شده تحت تحریک با پرتو دیگری همچون پرتو X که قادر به نفوذ به داخل بدن است بررسی شود و در صورت تولید گونه‌های فعال اکسیژن در این تحریک، امکان درمان چینی‌جا‌های سرطانی عمیق با استفاده از روش فوتوداینامیک‌تراپی مطالعه گردد.

نانوذرات متصل به دارو در حدود ۵۵٪ در مدت ۶۰ دقیقه و با پرتودهی فرابنفش می‌باشد.



شکل ۵: طیف جذب متیلن بلو (A) و جذب آنتراسن (B) در حضور و عدم حضور نانوذرات به‌تنهایی و نانوذرات متصل به دارو، قبل و بعد از پرتودهی با منبع نور UVC.

نتیجه‌گیری:

نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم متصل به داروی دوکسوریسین با استفاده از روش هم‌رسوبی ساخته شدند. در آنالیزهای انجام شده تشکیل نانوذرات با ساختار بلوری مناسب تأیید شد که نشان‌دهنده صحت روش ساخت نانوذرات می‌باشد. امکان تولید رادیکال هیدروکسیل و اکسیژن یگانه با استفاده از معرف‌های متیلن‌بلو و آنتراسن توسط نمونه ساخته شده مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج به‌دست آمده، کاهش بیش از ۳۰٪ در شدت جذب معرف متیلن‌بلو پس از پرتودهی در حضور نانوذرات ساخته شده و حدود ۵۸٪ در حضور نانوذرات متصل به داروی دوکسوریسین، تولید این‌گونه رادیکال مورد تأیید قرار گرفت. همچنین تخریب ساختار معرف آنتراسن و کاهش شدت جذب آن پس از پرتودهی در حضور نانوذره حاکی از تولید گونه فعال اکسیژن توسط نانوذرات می‌باشد. طبق نتایج به‌دست آمده، نانوذرات تیتانیوم اکسید به‌تنهایی نیز قادر به تولید رادیکال آزاد و اکسیژن یگانه در تحریک با پرتو می‌باشند ولی در اتصال به داروی دوکسوریسین این تولید نزدیک به دو برابر افزایش یافته که نشان‌دهنده اتصال موفق بین نانوذره و داروی مورد استفاده است. این مورد نانوذرات متصل به دوکسوریسین را کاندیدی مناسب در استفاده در درمان سرطان به روش فوتوداینامیک‌تراپی معرفی می‌کند. محدودیت

References:

- [۱] F. Tavakkoli, M. Zahedifar, and E. Sadeghi, "Effect of LaF₃: Ag fluorescent nanoparticles on photodynamic efficiency and cytotoxicity of Protoporphyrin IX photosensitizer," *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2018. pp. 306-311.
- [۲] M. Roefinfard, M. Zahedifar, M. Darroudi, A. Khorsand Zak, and E. Sadeghi, "Preparation and characterization of Selenium- decorated graphene quantum dots with high afterglow for application in photodynamic therapy," *Luminescence*. 2020. pp. 891-896.
- [۳] L. P. Rosa, F. C. da Silva, R. L. Vieira, B. R. Tanajura, A. G. da Silva Gusmão, J. M. de Oliveira, et al., "Application of photodynamic therapy, laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in a diabetic patient: A case report," *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017/09/01/.2017. pp. 235-238.
- [۴] N. Martinelli, V. Curci, A. Quarantiello, and G. Saldamacchia, "The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers," *Drugs in context*. 2019. pp. 212610-212610.
- [۵] E. Sadeghi, Z. Mahmoodian, and M. Zahedifar, "Synthesis of Nanoparticles of ZnS: Ag-L-cysteine-protoporphyrin IX Conjugates and Investigation its Potential of Reactive Oxygen Species Production," *Journal of fluorescence*. 2019. pp. 1089-1101.
- [۶] Y. Wei, Y. Hu, M. Li, and D. Li, "Sr-containing micro/nano-hierarchical textured TiO₂ nanotubes on 3D printing titanium," *Inorganic Chemistry Communications*. 2020. p. 107947.
- [۷] D. Flak, E. Coy, G. Nowaczyk, L. Yate, and S. Jurga, "Tuning the photodynamic efficiency of TiO₂ nanotubes against HeLa cancer cells by Fe-doping," *RSC advances*. 2015. pp. 85139-85152.
- [۸] D. Flak, L. Yate, G. Nowaczyk, and S. Jurga, "Hybrid ZnPc@TiO₂ nanostructures for targeted photodynamic therapy, bioimaging and doxorubicin delivery," *Materials Science and Engineering: C*. 2017. pp. 1072-1085.
- [۹] H. Cheng, W. Xiong, Z. Fang, H. Guan, W. Wu, Y. Li, et al., "Strontium (Sr) and Silver (Ag) loaded nanotubular structures with combined osteoinductive and antimicrobial activities," *Acta biomaterialia*. 2016. pp. 388-400.
- [۱۰] Y. Xin, J. Jiang, K. Huo, T. Hu, and P. K. Chu, "Bioactive SrTiO₃ Nanotube Arrays: Strontium Delivery Platform on Ti-Based Osteoporotic Bone Implants," *ACS Nano*. 2009/10/27.2009. pp. 3228-3234.
- [۱۱] L. Zhao, H. Wang, K. Huo, X. Zhang, W. Wang, Y. Zhang, et al., "The osteogenic activity of strontium loaded titania nanotube arrays on titanium substrates," *Biomaterials*. 2013. pp. 19-29.
- [۱۲] S. Iqbal, M. Fakhar-e-Alam, K. Alimgeer, M. Atif, A. Hanif, N. Yaqub, et al., "Mathematical modeling and experimental analysis of the efficacy of photodynamic therapy in conjunction with photo thermal therapy and PEG-coated Au-doped TiO₂ nanostructures to target MCF-7 cancerous cells," *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021. pp. 1226-1232.
- [۱۳] A. A. L. Sepúlveda, A. M. Arenas Velásquez, I. A. Patiño Linares, L. de Almeida, C. R. Fontana, C. Garcia, et al., "Efficacy of photodynamic therapy using TiO₂ nanoparticles doped with Zn and hypericin in the treatment of cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*," *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020/06/01/.2020. p. 101676.
- [۱۴] B. Yang, J. Chen, B. Liu, L. Liu, Y. Tang, and X. Yan, "Enhanced field emission performance of MXene-TiO₂ composite film," *Nanoscale*. 2021.
- [۱۵] Y. Qian, J. Du, and D. J. Kang, "Enhanced electrochemical performance of porous Co-doped

TiO₂ nanomaterials prepared by a solvothermal method," Microporous and Mesoporous Materials. 2019. pp. 148-155.

[۱۶] M. Zikriya, Y. Nadaf, P. V. Bharathy, and C. Renuka, "Luminescent characterization of rare earth Dy³⁺ ion doped TiO₂ prepared by simple chemical co-precipitation method," Journal of Rare Earths. 2019. pp. 24-31.

[۱۷] L. Bazli, M. Siavashi, and A. Shiravi, "A review of carbon nanotube/TiO₂ composite prepared via sol-gel method," Journal of Composites and Compounds. 2019. pp. 1-9.

[۱۸] M. A. Fitri, M. Ota, Y. Hirota, Y. Uchida, K. Hara, D. Ino, et al., "Fabrication of TiO₂-graphene photocatalyst by direct chemical vapor deposition and its anti-fouling property," Materials Chemistry and Physics. 2017. pp. 42-48.

[۱۹] N.-T. Chen, C.-Y. Wu, C.-Y. Chung, Y. Hwu, S.-H. Cheng, C.-Y. Mou, et al., "Probing the Dynamics of Doxorubicin-DNA Intercalation during the Initial Activation of Apoptosis by Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy (FLIM)," PLoS ONE. 2012/09/18.2012. p.e44947.

[۲۰] K. K. Karukstis, E. H. Z. Thompson, J. A. Whiles, and R. J. Rosenfeld, "Deciphering the fluorescence signature of daunomycin and doxorubicin ", Biophysical Chemistry. 1998/07. 1998. pp. 249-263.

[۲۱] Y. a. Tang, J. Hu, A. H. Elmenoufy, and X. Yang, "Highly Efficient FRET System Capable of Deep Photodynamic Therapy Established on X-ray Excited Mesoporous LaF₃:Tb Scintillating Nanoparticles," ACS Applied Materials & Interfaces. 2015/06/10.2015. pp. 12261-12269.

[۲۲] S. Mandal, N. Jain, M. K. Pandey, S. S. Sreejakumari, P. Shukla, A. Chanda, et al., "Ultra-bright emission from Sr doped TiO₂ nanoparticles through r-GO conjugation," Royal Society Open Science. 2019/03.2019. p. 190100.

[۲۳] T. Rajh, A. E. Ostafin, O. I. Micic, D. M. Tiede, and M. C. Thurnauer, "Surface modification of small particle TiO₂ colloids with cysteine for enhanced photochemical reduction: an EPR study," The Journal of Physical Chemistry. 1996. pp. 4538-4545.