



# 마우스를 이용한 PLA - tetracycline 복합체 코팅 금 나노입자 - 티타니아 나노튜브의 적외선 레이저 유도 약물용출 생체 내 평가

문경숙<sup>1</sup>, 정찬권<sup>2</sup>, 배지명<sup>1</sup>, 오승한<sup>1\*</sup>

원광대학교 치과대학 치과생체재료학교실 및 생체재료·매식 연구소<sup>1</sup>, 원광대학교 창의공과대학 전자공학과<sup>2</sup>

〈Abstract〉

## In vivo evaluation of infrared LASER mediated drug release of PLA-tetracycline complexes coated gold nanoparticle-titania nanotubes with mouse

*Kyung-Suk Moon<sup>1</sup>, Chan-Gwoun Jeoung<sup>2</sup>, Ji-Myung Bae<sup>1</sup>, Seunghan Oh<sup>1\*</sup>*

*Department of Dental Biomaterials and the Institute of Biomaterial · Implant,  
 College of Dentistry, Wonkwang University, Iksan, Korea<sup>1</sup>,*

*Department of Electronic Engineering, College of Creative Engineering, Wonkwang University, Iksan, Korea<sup>2</sup>*

In this study, we prepared PLA-tetracycline complexes coated gold nanoparticle-titania nanotubes and estimated their infrared LASER mediated drug release in the abdominal region of ICR mouse. The results of UV-Vis spectrophotometer showed the highest absorbance at the wavelength of 530 nm and 809 nm indicating the existence of gold nanoparticles. EDX analysis showed that the amounts of gold nanoparticle coated on titania nanotubes were approximately 3.62-36.5 wt%. *In vivo* test resulted that the tetracycline release value of experimental groups (6.5 ng/mL) was higher than that of control group (5.8 ng/mL) on the condition of 30 minutes of LASER irradiation. Therefore, it is expected that PLA-tetracycline complexes coated gold nanoparticle-titania nanotubes have the feasibility in the field of infrared remote controlled drug device and overcome the limitation of location and time of drug release in dental implant.

*Key words*: PLA-tetracycline complexes, Gold nanoparticle(GNP), Titania nanotubes, Infrared LASER

## 1. 서론

TiO<sub>2</sub>는 가격이 저렴하고, 독성이 없으며 안정한 광촉매로 광범위하게 연구되어 왔지만(Park 등, 2011; Pei 등, 2015; 송재주 등, 2016), 넓은 밴드 갭(3.2eV)과 광촉매 특성에 의하여

자외선에서만 가능하다는 단점을 가지고 있어, 실용성에 있어서 많은 제한점을 가지고 있다(Setvin 등, 2016). TiO<sub>2</sub>의 큰 에너지 장벽을 극복하기 위해서는 백금(Pt), 금(Au) 또는 은(Ag) 등의 나노 입자(Nanoparticles, NPs)와 유전체(dielectrics)를 통합하여 플라즈몬 이종 나노 구조(Plasmonic heterogeneous nanostructures)를 형성하는 것이 필요하다. 표면 플라즈몬(Surface plasmon)은 금(Au)과 TiO<sub>2</sub> 사이에서와 같이 전도체 및 유전체(dielectrics) 사이의 계면에서 일어나는 전자들의 집단 진동들(Collective oscillation)이다. 수백 나노 이하의 크기를 갖는 귀금속(noble metal) 나노입자는 한

\* Correspondence: 오승한 (ORCID ID: 0000-0002-7250-721X)  
 (54538) 전북 익산시 익산대로 460, 원광대학교 치과대학 치과생체재료학교실  
 Tel: +82-63-850-6982, Fax: +82-63-857-6982  
 E-mail: shoh@wku.ac.kr

Received: Feb, 8, 2017; Revised: Mar, 9, 2017; Accepted: Mar, 9, 2017

\* 이 논문은 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2014R1A1A2053809)

정된 공간에서 국부적으로 표면 플라즈몬 공명현상이 발생하기 때문에 이것을 국소적 표면 플라즈몬 공명(localized surface plasmon resonance, LSPR)이라고 한다. Li 등(2014)은 플라즈몬 나노 구조에서 발생하는 국소적 표면 플라즈몬 공명(LSPR)은 국소화된 전자 진동들이 TiO<sub>2</sub> 표면에 전자들이 통과하여, 금 나노 입자(Gold Nanoparticles, GNP)들이 여기(Excited) 되면서 항균효과를 보인다고 보고하였고, Lin 등(2013), Lu 등(2013) 및 Xuming 등(2013)은 촉매활성 또한 가지 영역에서 크게 향상된다고 보고하였다.

진공박막제조법의 하나인 스퍼터링(sputtering) 방법은, 증착하려는 원자가 이온화되어 에너지를 갖고 표면에 충돌하는 과정을 거치므로 매우 우수한 계면의 접촉 효과를 가지고 있고, 증착조건을 조절하기 쉬우며, 특히 박막의 두께 등 박막 특성의 균일화를 기하는데 용이한 장점을 가지고 있다고 알려져 있다(Brian, 1980). 이러한 스퍼터링(sputtering) 방법에 의해 생성된 얇은 금(Au) 박막의 열처리(Thermal annealing)는 금 나노입자(GNP)의 응집(agglomeration)을 유도할 수 있다고 보고되었다(Schrank 등, 2004; Svorcik 등, 2011).

금 나노 입자(Gold nanoparticle, GNP)는 자유 전자의 표면 플라즈몬(Surface plasmon, SP) 진동으로 인해 외부의 특정파장의 빛을 선택적으로 흡수 또는 산란하는 독특한 광학 특성을 나타낸다. 이 특성은 라만센서, 광촉매, 광전자 화학물질 등 생명과학 분야에서 다양한 연구가 진행되고 있다(Ruiz 등, 2003; Fernandez 등, 2005; Pissuwan 등, 2010; Dreaden 등, 2012). 의료분야에서는 열 치료법(Hyperthermia)에서 광열제로서 주목받고 있고(El-Sayed 등, 2006), 열 발생을 이용한 광열치료(photothermal therapy)로 응용된다(Lal 등, 2008;

Gormley 등, 2011; Huang 등, 2011). 또한, 금 나노입자(GNP)의 표면에 화학적 방법으로 다양한 작용기를 첨가하여 약물이나 항체를 이들 작용기에 결합시켜 항암치료제나 약물 전달시스템(Drug delivery system, DDS)으로도 응용되어지고 있다(Jens 등, 2010; Seol 등, 2013). 그러나 금 나노입자(GNP)의 광열효과(photothermal effect)를 이용한 적외선 레이저 원격제어에 의한 선택적 약물용출과 관련된 생체 내(*in vivo*)에서의 단계적 연구는 미비하다.

이에 적외선 레이저에 의해 선택적 약물용출이 가능한 금 나노입자(GNP)-항균약물 복합체가 함유된 TiO<sub>2</sub> 나노튜브를 제조하여, 마우스를 이용한 생체 내(*in vivo*) 시험을 통해 약물용출 가능성을 평가하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시편 제작

티타늄 판(Thickness: 250  $\mu\text{m}$ , purity: 99.5 %; Alfa-Aesar, MA, USA)을 아세톤, 에탄올, 및 증류수의 순서로 세척한 후, 티타늄 판을 0.5 wt% 불산(purity: 48 %, Sigma, USA)을 전해질 용액으로 하여 20 V, 30분 동안 양극산화시켰다. 양극산화 완료 후, 시편을 증류수에 세척하고, 60  $^{\circ}\text{C}$  오븐에서 24시간 건조한 후, 400  $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 열처리를 하여 100 nm 티타니아 나노튜브를 제작하였다(공기 중 열처리, 승온 및 냉각속도 = 1 K/min).

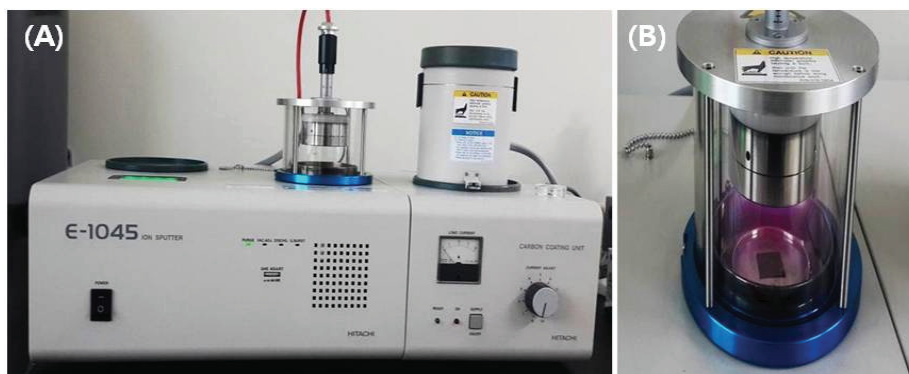


Figure 1. Au ion sputter (A) and Au sputter-coating on titania nanotubes (B).

## 2. 금 나노입자(GNP)의 증착 및 항균약물 코팅

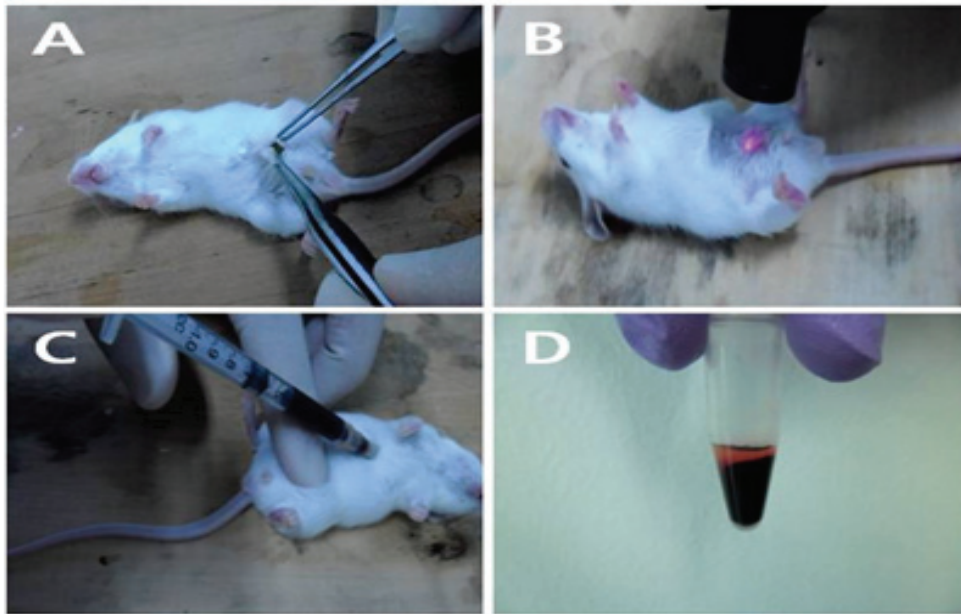
TiO<sub>2</sub> 나노튜브 표면 위에 금 나노입자(GNP)의 물리적 증착을 위해 ion sputter(E-1045, Hitachi Co, Japan)를 이용하였다. Target은 99.999 % 순도를 가지는 Au Target을 사용하였으며, sputter의 증착조건은 진공도~6.0 Pa, 전류 10 mA, 시간은 1분에서 4분 동안 금 나노입자(GNP)를 증착시켰다(Figure 1). 금 나노입자(GNP)를 증착 시킨 뒤 TiO<sub>2</sub> 나노튜브 위에 항균약물은 전기방사장치(Electro spray device, ESR-100, Nano NC, Seoul, Korea)를 이용하여 코팅하였다. Tetracycline hydrochloride(Sigma, USA)는 DMSO(Dimethyl sulfoxide, sigma, USA)에 녹인 후 사용하였고, 생분해성 고분자 캐리어인 Poly lactic acid(PLA; Sigma, USA)는 Tetrahydrofuran (THF; junsei, Japan)에 용해시켜 5 % PLA-tetracycline 약물 복합체 용액을 제조하였다. 전기방사(Electrospray)의 공정조건은 전압 10 kV, 유출속도 100  $\mu$ l/min, 분사노즐과 시편과의 거리는 15 cm의 간격을 유지하면서 금 나노입자(GNP)가 증착된 TiO<sub>2</sub> 나노튜브 위에 1분 동안 PLA-tetracycline hydrochloride 항균약물 복합체를 방사하였다.

## 3. 표면특성 분석

금 나노입자(GNP)의 흡수파장을 알기 위하여 확산 반사 자외선-가시광선-근적외선 분광광도계(Diffuse Reflectance UV-VIS-NIR Spectrophotometer: SolidSpec-3700, Shimadze, Japan)를 사용하였고, TiO<sub>2</sub> 나노튜브 위에 증착된 금 나노입자(GNP)의 형태학적 미세구조는 전계방사 주사전자현미경(Field emission scanning electron microscope: FE-SEM, JSM-6360, Jeol Ltd., Tokyo, Japan)으로 관찰하였고, Energy Dispersive X-ray Spectrometer(EDX, Oxford instruments Analytical 7582, England)로 시편 표면에 존재하는 금(Au) 함량을 관찰하였다.

## 4. 약물용출량 측정

본 연구는 원광대학교 동물실험윤리위원회(IACUC)의 승인 하에 진행되었다(WKU16-89). 다물 사이언스(Damool science, Korea)로부터 공급 받은 출생 후 4주의 수컷 ICR 마우스(체중 23-25g)를 대상으로 하였다. 복강 내 삽입을 위해 먼저 복강의 외피부위를 가위로 1 cm로 자른 다음, 내피 공간을 확보 한 후 PLA-tetracycline 약물 복합체가 코팅된 금



**Figure 2.** Treatment by infrared LASER irradiation of gold nanoparticles coated titania nanotubes with the PLA-tetracycline hydrochloride in ICR mouse. Insertion (A), Infrared LASER irradiation (B), Collection (C), Separation (D).

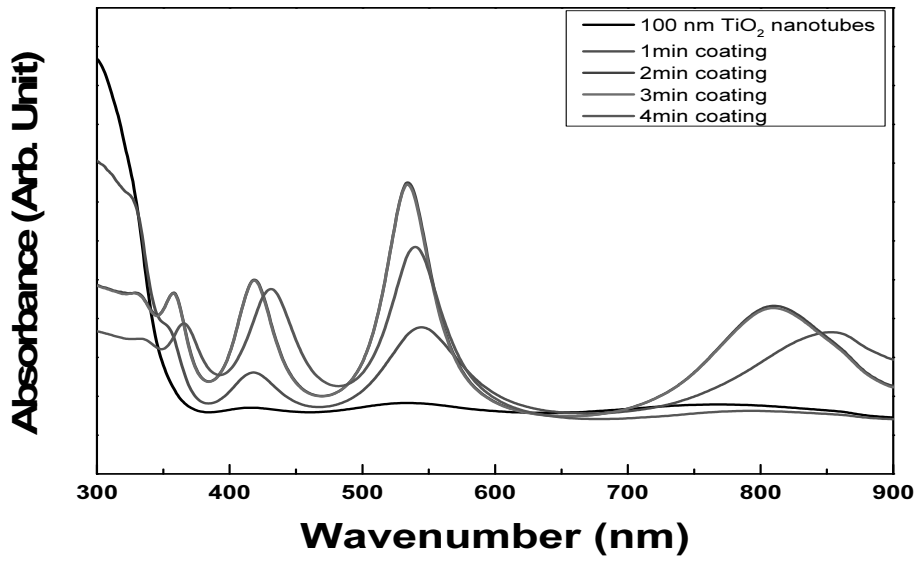


Figure 3. Diffuse Reflectance UV-VIS-NIR Spectra of gold nanoparticles coated titania nanotubes.

나노입자-TiO<sub>2</sub> 나노튜브 시편을 마우스의 복강 내에 삽입하였다. 삽입과 동시에 마우스 복강을 봉입 후 대조군과 실험군으로 나누어 실험군은 적외선 파장을 갖는 의료용 레이저 조사기(SC Laser MX-830, Raewha LMA, Seoul, Korea; 출력 200 mW; 조사시간: 1분)를 이용하였다. 적외선 레이저 조사 30분 및 1시간 후, 대조군 마우스와 실험군 마우스 5 마리씩 심장에서 혈액을 채취하였고, 채취된 혈액은 원심분리(5,000 rpm, 10분, RT)되어 상등액인 혈청(Serum)을 채취하여 -20℃에서 냉동 보관 하였다(Figure 2). 마우스의 혈청 중에 존재하는 Tetracycline hydrochloride 약물의 정량분석을 위하여 액체 크로마토그래피-질량분석기(LC-MS/MS; Triple Quadrupole tandem mass spectrometer, Agilent 6410 Triple Quad, USA)를 사용하여 대조군과 적외선 레이저 조사 실험군의 약물 용출량 정량분석을 수행하였다.

### III. 결과

#### 1. 금 나노입자(GNP)의 증착 및 표면특성 분석

Au ion sputter의 금 나노입자(GNP)의 증착시간에 따른 diffusive UV-Vis-NIR spectrophotometer 결과, 530 nm 에서 강한 흡수가 관찰되어 금 나노입자의 존재를 확인할 수 있었

고, 800 nm 이상의 밴드에서도 흡수가 일어남을 알 수 있었다(Figure 3).

FE-SEM과 EDX 결과, 금 나노입자(GNP)의 증착시간에 따라 금 나노입자(GNP)의 크기는 5~25 nm로 증가하였다. TiO<sub>2</sub> 나노튜브 최상층(top surface)에 증착되는 두께는~50 nm까지 증가되었음을 알 수 있었고(Figure 4), 금(Au) 함량을 확인할 수 있었다(Table 1).

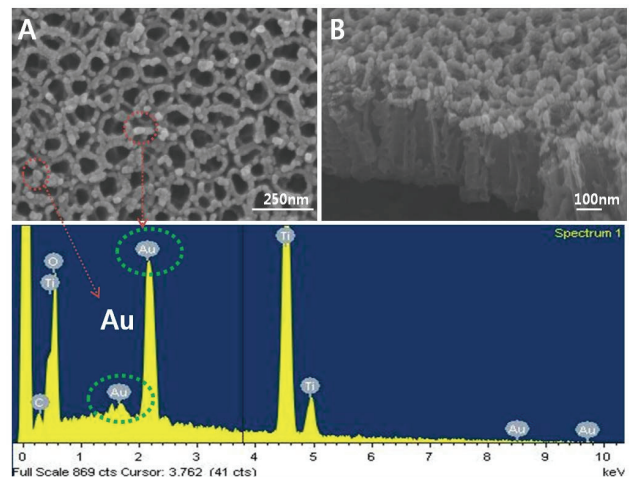


Figure 4. FE-SEM micrographs( $\times 100,000$  parallel view {A} & Vertical view {B}) of gold nanoparticles coated titania nanotubes and Surface elements of gold nanoparticles coated titania nanotubes.

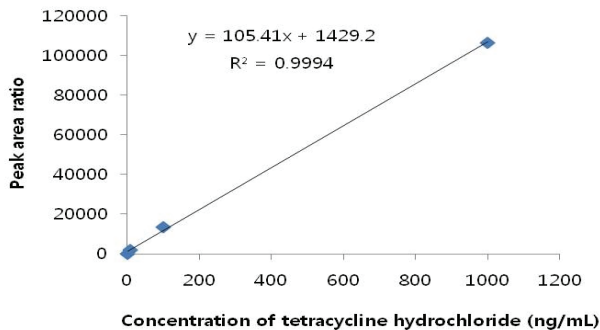


**Table 1.** Chemical composition of gold nanoparticles coated titania nanotubes analyzed by EDX

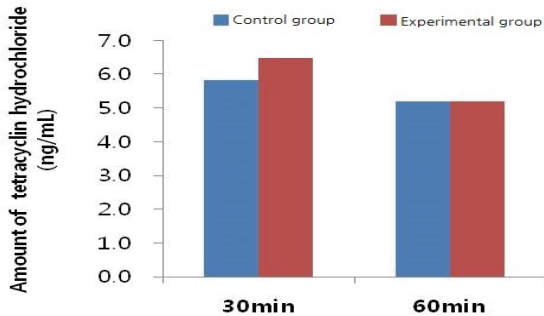
	C	Ti	Au	O
1 min	3,21±0,23	39,79±3,75	3,62±1,17	53,39±3,21
2 min	3,82±0,12	37,42±3,14	15,93±1,21	42,83±3,28
3 min	3,91±0,43	35,11±3,16	25,24±1,07	35,74±3,24
4 min	3,86±0,32	32,13±3,41	36,50±1,31	32,13±3,14

## 2. 약물용출량 측정

ICR 마우스의 혈청(Serum) 내 Tetracycline hydrochloride 약물의 정량을 위하여 대조군과 적외선 레이저 조사 실험 군의 약물 용출량을 LC-MS/MS로 정량분석 한 결과, 표준 검량선의 표준용액(Tetracycline hydrochloride)을 1, 10, 100, 1000 ng/mL 농도로 희석하여 검량선의 상관관계수 0.9994의 값을 나타내었다(Figure 5).



**Figure 5.** Calibration curve of tetracycline hydrochloride by LC-MS/MS.



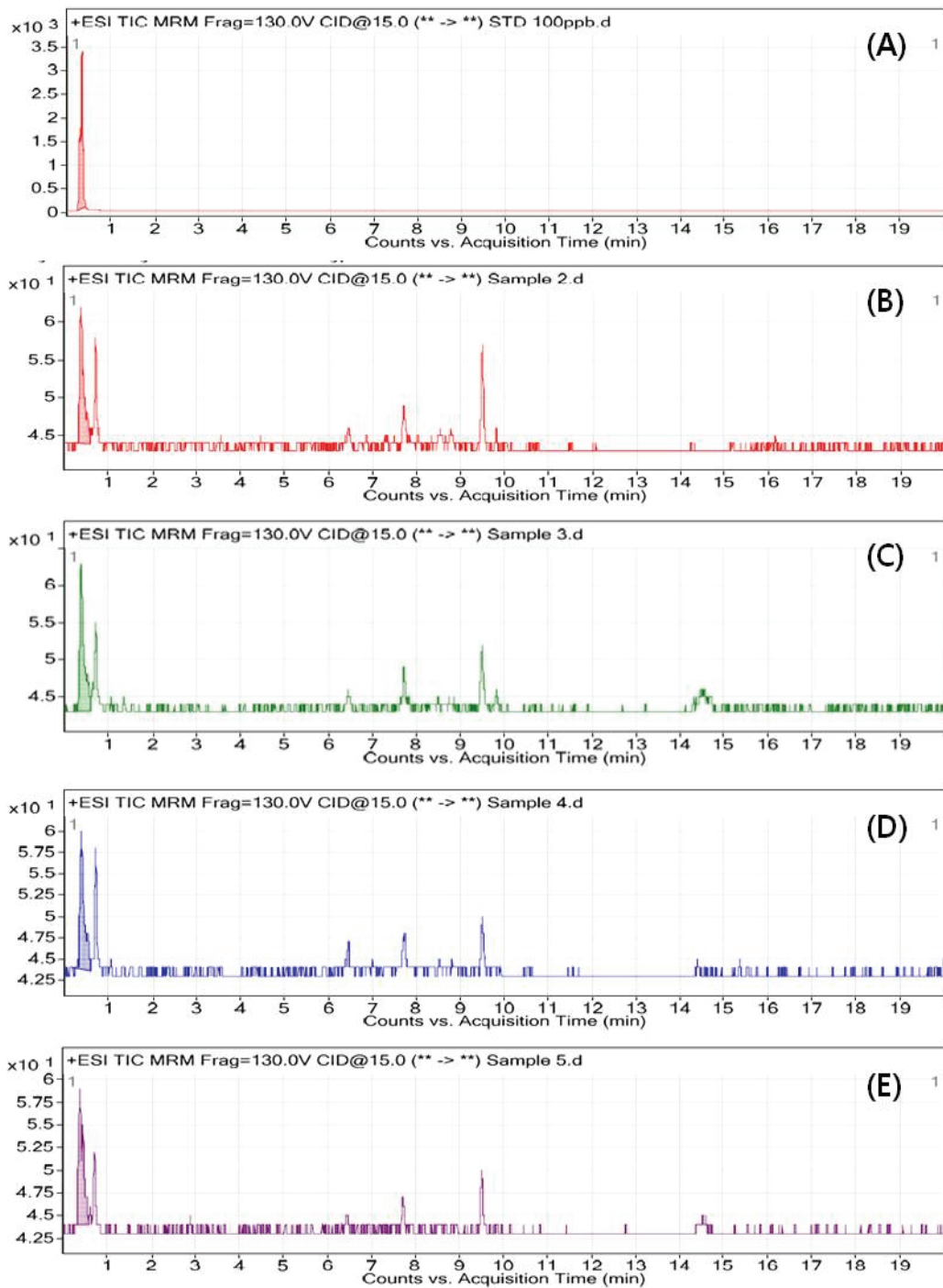
**Figure 6.** Concentration of tetracycline hydrochloride released from experiment specimens on the condition of Infrared laser irradiation and non-infrared laser irradiation.

대조군과 적외선 레이저 조사 실험군의 시간에 따른 Tetracycline hydrochloride 약물 용출량은, 30분 후 Tetracycline hydrochloride 약물 농도는 대조군 5.8 ng/mL, 실험군 6.5 ng/mL을 나타내었고, 60분 후 Tetracycline hydrochloride 약물 농도는 대조군 5.2 ng/mL, 실험군 5.2 ng/mL을 나타내었다(Figure 6, Figure 7).

## IV. 고찰

금 나노입자(GNP)는 생물학적으로 불활성인 것으로 생각 하고 있지만, 화학적 및 생물학적 기능을 가지고 있어 자외선-가시광선-근적외선 영역에서 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance, SPR)을 갖는다. 본 연구에서 적외선 레이저에 의해 선택적 약물용출이 가능한 금 나노입자(GNP)의 제조는 물리적 증착기술인 스퍼터링(sputtering) 방법을 이용하여 증착시켰다. 스퍼터링(sputtering)은 높은 에너지 (>30 eV)를 가진 이온(입자)들이 target에 충돌하여 target 원자들에 에너지(momentum)를 전달해줌으로 target 원자들이 방출되는 현상으로, 본 실험에서 TiO<sub>2</sub> 나노튜브 위에 금 나노입자(GNP)를 시간 별로 증착시킨 결과, 금 나노입자(GNP) 증착 시간이 증가함에 따라 금 나노입자(GNP)의 크기는 5~25 nm 로 증가하였고, TiO<sub>2</sub> 나노튜브 최상층(top surface)에 증착되는 두께가~50 nm까지 증가됨을 알 수 있었다. FE-SEM 결과를 토대로, 금 나노입자(GNP)가 주로 TiO<sub>2</sub> 나노튜브의 내부(inner surface) 보다는 최상층(top surface)에 증착되는 것을 알 수 있었다. 또한 금 나노입자(GNP)의 증착 시간이 길어질 수록 증착되는 금 나노입자(GNP)의 종횡비(aspect ratio)가 증가되었고, 증착 시간 3분에 약 1 : 3의 최대 종횡비를 나타내었다. 그 이상의 증착시간 조건에서는 금 나노입자(GNP)의 종횡비 증가가 관찰되지 않았다.

UV-Vis-NIR spectrophotometer를 이용한 분석결과를 보면 530 nm에서 흡수가 강하게 일어나고 800 nm 이상에서 흡수가 일어났다. 이와 같은 결과는 Pillalamarri 등이 보고한 금 나노입자(GNP)는 530 nm에서 강한 흡수를 한다는 연구와 유사한 경향을 나타내었고(Pillalamarri 등, 2005), Khlebtsov 등과 Zhang 등의 연구는 금 나노입자(GNP)를 막대모양에 따



**Figure 7.** LC-MS/MS chromatograms of tetracycline hydrochloride, standard (100 ng/mL) (A), without Infrared laser irradiation within 30min (B), Infrared laser irradiation within 30min (C), without Infrared laser irradiation within 60min (D), Infrared laser irradiation within 60min (E).

라 직경으로 나눈 transverse plasmon mode와 긴축으로 나눈 longitudinal plasmon mode로 두 개의 표면 플라즈몬 밴드를

보인다고 보고하였다(Khlebtsov 등, 2007; Zhang 등, 2009). Kim 등은 종횡비(aspect ratio)가 커짐에 따라 transverse

plasmon mode는 단파장으로 이동하고 longitudinal plasmon mode는 장파장으로 이동한다고 보고된 바(Kim 등, 2008), 이번 실험에서도 금 나노입자(GNP)의 크기가 커질수록 최대 흡수파장이 장파장으로 이동하는 것을 확인하였다. 금 나노입자(GNP)의 광열효과(photothermal effect)를 기반으로 적외선 원격제어에 의한 선택적 약물용출 기능을 발현하기 위해서는 적외선 파장인 800 nm 이상의 파장에서 최대 흡수능을 보인 3분 이내의 금 나노입자(GNP)가 증착된 시편을 선택하여 실험하였다.

ICR 마우스를 이용하여 대조군과 적외선 레이저 조사 실험군의 혈청 중 Tetracycline hydrochloride 약물을 정량분석하기 위해 액체 크로마토그래피-질량분석기(liquid chromatography-tandem mass chromatography; LC-MS/MS)인 Triple Quadrupole tandem mass spectrometer(Agilent 6410 Triple Quad, USA)를 사용하였다. LC-MS/MS는 텐덤 질량분석법(tandem mass spectrometry, MS/MS)으로 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)에 연결하여 높은 감도와 짧은 시간 내에 좋은 분리능을 가지고 있으며, 극성이 크고, 비휘발성인 화합물의 분석이 가능하여 거의 모든 유기화합물들을 검출할 수 있는 유용한 분석 기술이다(Yip 등, 1985; Xie 등, 2005). 본 실험에서 대조군과 적외선 레이저 조사 실험 군을 시간별로 마우스 혈청 내 Tetracycline hydrochloride 약물농도를 확인해본 결과, 30분 후 Tetracycline hydrochloride 약물 농도는 대조군 5.8 ng/mL, 실험군 6.5 ng/mL로 적외선 레이저 조사의 실험 군에서 약물 용출량이 증가하는 것을 확인하였고, 1시간 후 Tetracycline hydrochloride 약물 농도는 대조군 5.2 ng/mL, 실험군 5.2 ng/mL로 큰 차이가 나타나지 않았다. 이 결과는 금 나노입자(GNP)의 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance, SPR) 특성에 의해 근적외선(Near-infrared, NIR) 영역대의 레이저에 의해 발생하는 열이 금 나노입자(GNP) 주위의 온도를 높여 항균약물용출의 광열효과(photothermal effect)를 보이는 것으로 적외선 레이저 조사에 의한 생체 내(*in vivo*) 30분 이내 항균약물용출 거동을 확인할 수 있었지만, 마우스의 혈청이 소량 채취되는 한계점이 있어 실험 군의 혈청을 모두 합쳐서 정량 분석하여 통계학적 유의성은 분석하지 못하였다. 또한 시간에 따른 Tetracycline hydrochloride

약물의 용출량이 감소하는 것으로 보아, 더 나아가 약물 용출 거동의 시간을 더 세분화하는 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## V. 결론

본 연구에서는 TiO<sub>2</sub> 나노튜브 위에 적외선 레이저에 의해 선택적 약물용출이 가능한 금 나노입자(GNP)의 시간별 증착과 생체 내(*in vivo*) 시험을 통한 금 나노입자-항균약물 복합체가 함유된 약물용출 가능성을 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. TiO<sub>2</sub> 나노튜브 위에 금 나노입자(GNP) 증착 후 UV-Vis-NIR spectrophotometer 결과, 530 nm에서 강한 흡수가 관찰되어 금 나노입자(GNP)의 존재를 확인할 수 있었고, 800 nm 이상의 밴드에서도 흡수가 일어남을 알 수 있었다.
2. TiO<sub>2</sub> 나노튜브 위에 금 나노입자(GNP) 증착 후 FE-SEM과 EDX 결과, 금 나노입자(GNP)의 증착 시간 증가에 따라 금(Au) 함량이 3.62~36.5 wt% 나타났고, 금 나노입자(GNP)의 크기는 5~25 nm로 증가하였고, TiO<sub>2</sub> 나노튜브 최상층(top surface)에 증착되는 두께는~50 nm까지 증가되었음을 알 수 있었다.
3. 대조군과 적외선 레이저 조사 실험 군의 마우스 혈청(Serum) 내 Tetracycline hydrochloride 약물 용출량을 LC-MS/MS로 정량분석한 결과, 적외선 레이저 조사 후, 30분 이내 Tetracycline hydrochloride 약물 농도는 대조군 5.8 ng/mL, 실험군 6.5 ng/mL을 나타내었다.

이상의 연구결과로, 금 나노입자-항균약물 복합체가 함유된 TiO<sub>2</sub> 나노튜브는 생체 내(*in vivo*) 적외선 원격 제어형 약물 전달 장치로서의 이용가능성이 있음을 보여주는 것으로 임플란트 주위염 및 치주질환의 치료와 재건을 돕는 임플란트와 약물용출의 공간 및 시간 제약을 극복할 수 있는 기술이라고 판단된다.

## VI. 참고문헌

- 송재주, 한아름, 정세진, 석홍병, 변선미, 임청하 (2016). TiO<sub>2</sub> 나노튜브를 형성한 Ti-6Al-4V 합금의 석회화 순환처리가 생체활성도에 미치는 영향. *J Korean Dent Mat* 43:223-230
- Brian Chapman (1980). Glow Discharge Processes suttering and plasma etching JOHN WILEY & SONS, New York pp. 177-296
- Dreaden EC, Alkilany AM, Huang X, Murphy CJ, El-Sayed MA (2012). The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *ChemSoc Rev* 41:2740-2779
- El-Sayed IH, Huang X, El-Sayed MA (2006). Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. *Cancer Letters* 239:129-135
- Fernandez CD, Manera MG, Spadarecchia J, Maggioni G (2005). Study of the gas optical sensing properties of Au-polyimide nanocomposite films prepared by ion implantation. *Sensor Actuat B-Chem* 111:225-229
- Gormley AJ, Greish K, Ray A, Robinson R, Gustafson JA (2011). Gold nanorod mediated plasmonic photothermal therapy: a tool to enhance macromolecular delivery. *Int J Pharm* 415:315-318
- Harris LG, Mead L, Muller-Oberlander E, Richards RG (2006). Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A* 78:50-58
- Huang P, Bao L, Zhang C, Lin J, Luo T (2011). Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy. *Biomaterials* 32:9796-9809
- Jens L, Manuela SB, Ralph AS, Alexander W, Shinji T, Carsten S, Thomas K, Wolfgang JP, Wolfgang GK (2010). Biodistribution of PEG-modified gold nanoparticles following intratracheal instillation and intravenous injection. *Biomaterials* 31:6574-6581
- Jinhua L, Huaijuan Z, Shi Q, Ziwei L, Jingwei F, Ping J, Xuanyong L (2014). Plasmonic gold nanoparticles modified titania nanotubes for antibacterial application. *Applied Physics Letters* 104:261110-261115
- Khlebtsov BN, Khlebtsov NG (2007). Multipole plasmons in metal nanorods: scaling properties and dependence on particle size, shape, orientation, and dielectric environment. *The Journal of Physical Chemistry C* 111:11516-11527
- Kim S, Shuford KL, Bok HM, Kim SK, Park S (2008). "Intraparticle surface plasmon coupling in quasi-one-dimensional nanostructures," *Nano Letters* 8:800-804
- Lal S, Clare SE, Halas NJ (2008). Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *Acc Chem Res* 41:1842-1851
- Li J, Zhou H, Qian S, Lin Z, Feng J, Jin P, Lin X (2014). Plasmonic gold nanoparticles modified titania nanotubes for antibacterial application. *Appl Phys Lett* 104:261110
- Lin C, Song Y, Cao L, Chen S (2013). Oxygen reduction catalyzed by Au-TiO<sub>2</sub> nanocomposites in alkaline media. *Applied Materials & Interfaces* 5:13305-13311
- Lu Q, Lu Z, Lu Y, Lv L, Ning Y, Yu H, Hou Y, Yin Y (2013). Photocatalytic synthesis and photovoltaic application of Ag-TiO<sub>2</sub> nanorod composites. *Nano Letters* 13:5698-5702
- Park HJ, Yoo JY, Bae JM, Oh SH (2011). The Development of TiO<sub>2</sub> Nanotubes Drug Delivery Device and the Characterization of Drug Elution. *J Korean Dent Mat* 38:59-63
- Pei DN, Gong L, Zhang AY, Zhang X, Chen JJ, Mu Y, Yu HQ (2015). Defective titanium dioxide single crystals exposed by high-energy {001} facets for efficient oxygen reduction. *Nat Commun Oct* 23:8696
- Pillalamarri SK, Blum FD, Bertino MF (2005). Synthesis of polyaniline-gold nanocomposites using "grafting from" approach. *Chem Commun Sep* 28:4584-4585



- Pissuwan D, Cortie CH, Valenzuela SM, Cortie MB (2010). Functionalised gold nanoparticles for controlling pathogenic bacteria. *Trends Biotechnol* 28:207-213
- Ruiz AM, Cornet A, Sakai G, Shimano K, Morante IR, Yamazoe NY (2003). Cr-doped TiO<sub>2</sub> gas sensor for exhaust NO<sub>2</sub> monitoring. *Sensor Actuat B-Chem* 93:509-518
- Schrank C, Eisenmenger-Sittner C, Neubauer E, Bangert H, Bergauer A (2004). Solid state de-wetting observed for vapor deposited copper films on carbon substrates. *Thin Solid Films* 459:276-281
- Seol, SK, Kim D, Jung S, Chang WS, Kim JT (2013). One-Step Synthesis of PEG-Coated Gold Nanoparticles by Rapid Microwave Heating. *J Nanomater* 2013:531760-531765
- Setvin M, Aschauer U, Hulva J, Simschitz T, Daniel B, Schmid M, Selloni A, Diebold U (2016). Following the Reduction of Oxygen on TiO<sub>2</sub> Anatase (101) Step by Step. *J. Am. Chem. Soc* 138:9565-9571
- Svorcik V, Siegel J, Sutta P, Mistrík J, Janicek P, Worsch P, Kolska Z (2011). Annealing of gold nano-structures sputtered on glass substrate. *Appl Phys A* 102:605-610
- Xie HT, Wang GJ, Lv H, Sun RW, Jiang XL, Li H, Wang W, Huang CR, Xu MJ (2005). Development of a HPLC-MS assay for ginsenoside Rh<sub>2</sub>, a new anti-tumor substance from natural product and its pharmacokinetic study in dogs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 30:63-67
- Xuming Z, Yu LC, Ru-Shi L, Din Ping T (2013). Plasmonic Photocatalysis. *Rep Prog Phys* 76:046401
- Yip TT, Lau CN, But PP, Kong YC (1985). Quantitative analysis of ginsenosides in fresh Panax ginseng. *Am J Chin Med* 13:77-88
- Zhang K, Xiang Y, Wu X, Feng L, He W, Liu J, Zhou W, Xie S (2009). Enhanced optical responses of Au@Pd core/shell nanobars. *Langmuir* 25:1162-1168