

NANOMATERIALES DE CARBONO PARA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS.

CARBON NANOMATERIALS FOR PHARMACY LIBERATION.

Daladier Alonso Granada Ramírez 1
Yesmin Panecatl Bernal²
Miguel Angel Méndez Rojas³
José Joaquín Alvarado Pulido^{1(*)}

<http://orcid.org/0000-0001-9933-4921>
<http://orcid.org/0000-0001-9330-4123>
<http://orcid.org/0000-0002-4758-3763>
<http://orcid.org/0000-0002-4758-3763>

NÚMERO ESPECIAL POSGRADO ICUAP

Recibido: 20/diciembre/ 2023

Aprobado: 26/febrero/ 2024

Publicado: 7/marzo/ 2024

¹ Centro de Investigación en Dispositivos Semiconductores, Instituto de Ciencias, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. 14 Sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, Puebla, Puebla, C.P. 72560, México.

² Universidad Politécnica de Puebla, Ingeniería Industrial, Tercer Carril del Ejido, Serrano s/n, Cuanalá, 72640 Puebla, México

³ Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de las Américas Puebla, ExHda. Sta. Catarina Mártir s/n, San Andrés Cholula, 72810 Puebla, México.

col537329@colaborador.buap.mx

yesmin.panecatl369@uppuebla.edu.mx

miguela.mendez@udlap.mx

joaquin.alvarado@correo.buap.mx

(*) Autor de correspondencia

RESUMEN

En los últimos años, el avance alcanzado en el desarrollo de las aplicaciones biomédicas se ha dado de forma significativa, debido principalmente, al gran esfuerzo que ha tenido la comunidad científica internacional en temas relacionados a la nanociencia y nanotecnología, en especial en el estudio y desarrollo de nanopartículas, las cuales son estructuras que tienen tamaños menores a los 100 nanómetros. Las nanopartículas están conformadas por unos pocos cientos de átomos, lo que genera que sus propiedades sean únicas y cambien considerablemente a nivel macrométrico. Dentro de la familia de materiales nanoestructurados, con propiedades únicas se encuentran las nanopartículas de carbono, las cuales son muy versátiles debido a que presentan diferentes tipos de estructuras, lo que las convierte en extraordinarias opciones para su uso como transportadores de fármacos, lo cual las hace una prominente opción para su uso en el área oncológica, en especial para los tratamientos contra cáncer. En este trabajo exploramos el fascinante mundo de los nanomateriales, con propiedades excepcionales para la liberación de fármacos. Tales como las sorprendentes nanoestructuras de carbono, compuestas por nanotubos y grafeno, con resistencia y biocompatibilidad ideales para aplicaciones biomédicas. La importancia principal es que estos avances prometedores anticipan una revolución en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, lo cual en un futuro puede llegar a redefinir el futuro de la medicina.

Palabras clave: Nanomateriales, liberación de fármacos, carbón, grafeno.

INTRODUCCIÓN

¿Cómo influye la forma de liberación de fármacos en el cuerpo?

Actualmente, una problemática que existe en el área de fármacos son los efectos adversos de los medicamentos, una causa puede ser la forma de liberación del fármaco en el cuerpo. De acuerdo con Daphne E. y cols. (2023) la inadecuada liberación de fármacos puede causar toxicidad o sobredosis. En la vanguardia de la nanotecnología, se ha despertado un considerable interés

ABSTRACT

In recent years, significant progress has been made in the development of biomedical applications, primarily due to the tremendous effort of the international scientific community in nanoscience and nanotechnology, especially in the study and development of nanoparticles, which are structures with sizes smaller than 100 nanometers. Nanoparticles are composed of a few hundred atoms, which makes their properties unique and considerably different at the macroscopic level. Among the family of nanostructured materials with unique properties are carbon nanoparticles, which are very versatile due to their various structures, making them exceptional options for use as drug carriers. This makes them a prominent choice for oncological applications, especially in cancer treatment. In this work we explore the fascinating world of nanomaterials with exceptional properties for drug delivery. such as the surprising carbon nanostructures, composed of nanotubes and graphene, with resistance and biocompatibility ideal for biomedical applications. The main importance is that these promising advances anticipate a revolution in the diagnosis, treatment and prevention of diseases, which in the future may redefine the future of medicine.

Keywords: nanomaterials, drug delivery, carbon, graphene.

científico en crear tecnologías innovadoras para el tratamiento de enfermedades. De acuerdo con la Agenda 2030 esta investigación aporta a la ODS 3 Salud y Bienestar

¿Cuáles son las diferentes formas de liberación de un fármaco?

Existen diferentes formas de liberación de fármacos tales como los mostrados en la figura 1. La forma de liberación acelerada consiste en una disolución rápida del fármaco sin necesidad de administración de líquidos, es decir son los comprimidos efervescentes en contacto con la saliva como la aspirina. La diferencia con la liberación diferida es que evita la gastrolesividad (sangrado, perforación o úlcera del intestino) del fármaco debido a que tienen una cubierta gastrorresistente, la cápsula contiene una recubierta de una membrana polimérica y su liberación es pulsátil como omeprazol. Sin embargo, en el sistema de liberación prolongada se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después, de manera lenta con una velocidad constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo, por ejemplo medicamento para enfermedades cardiovasculares como metoprolol succinate. Finalmente, el sistema flotante y bioadhesivos consiste en aumentar el período de residencia gástrico a través de matrices poliméricas biodegradables como las cápsulas Madopar que son para la enfermedad de mal de Parkinson. Caracuel A. M., (2020).

Figura 1. Representación esquemática de las diferentes formas de liberación de fármacos, fuente propia.

¿Cuáles son los materiales que se usan para los sistemas de liberación de fármacos?

Comúnmente los materiales que se ocupan para la liberación de fármacos son polímeros. Sin embargo, con la nanotecnología han encontrado diversos nanomateriales para el sistema de liberación de fármacos como son: nanopartículas orgánicas como polímeros e inorgánicas como metales, cerámicos y óxidos

de carbono. Además, nanopartículas híbridas, es decir tienen una parte orgánica e inorgánica. Así, como hidrogeles. Contreras-Camach M y cols (2023) y Rojas-Aguirre Y. (2016).

Ante este escenario, los nanomateriales de carbono como grafeno, grafito, fullerenos, nanotubos de carbono, puntos cuánticos de carbono desempeñan un papel crucial como acarreadores de fármacos (drug delivery), debido a que han ganado prominencia en diversas investigaciones. Estos nanomateriales de carbono pueden usarse en la liberación de fármacos debido a que no modifican las características fisicoquímicas del fármaco y son resistentes a la degradación durante el tránsito por el interior del cuerpo, Loera-Serna y cols. (2021).

Los nanomateriales de carbono tienen aplicaciones en el área de biomedicina para la liberación de fármacos, debido a sus propiedades que poseen como alta área superficial, excelentes propiedades mecánicas y eléctricas, ver Figura 2. A continuación se mencionan algunos autores como Parand R. y cols. (2021). , Maiti D., y cols. (2019), Zahra S. (2021) que han realizado investigación en esta área. Mahor A y cols (2021).

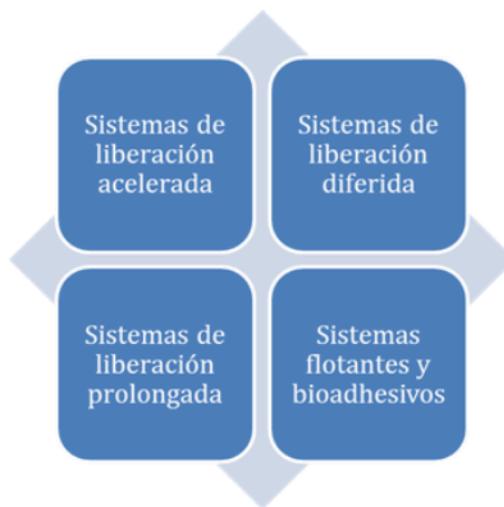


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes formas de liberación de fármacos, fuente propia.

Liberación de Fármacos

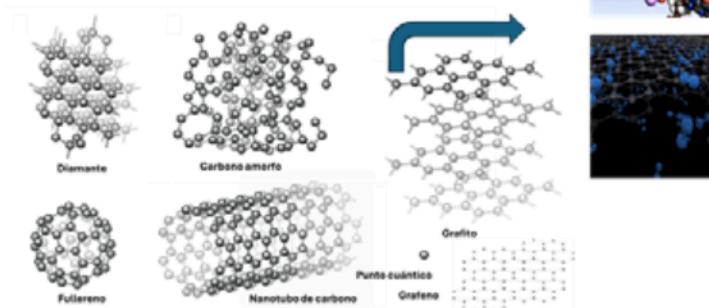


Figura 2. Representación esquemática de nanomateriales de carbono para liberación de fármacos. Fuente propia.

Estos nanomateriales emergen como potenciales transportadores de fármacos, capaces de dirigirse con mayor precisión a diversos puntos de interés. Su tamaño y forma permiten la reducción de dosis, mitigando así efectos secundarios. Esto los postula como sustitutos no tóxicos y más eficientes que las opciones actuales en el mercado. En la actualidad, las nanopartículas de carbón se presentan como una alternativa a los métodos convencionales en los tratamientos contra el cáncer basado en quimioterapia, conocido por su alta toxicidad y mayores efectos secundarios Hua X.W., y cols. (2017),

Bao Y.W., y cols. (2018), Deng T., y cols. (2018). A continuación, ahondaremos en las características clave, métodos de síntesis y posibles aplicaciones como acarreadores de fármacos en algunos tipos de nanopartículas de carbono. Los nanotubos de carbono fueron descubiertos por primera vez por Lijima S. (1991), se caracterizan por ser láminas de grafeno enrolladas en forma de un cilindro. De acuerdo con Ali, y cols. (2021) estos materiales se clasifican además en tres tipos según el número de capas que contienen, Single-walled CNTs (SWCNTs), Multi-walled CNTs (MWCNTs) and Double-walled CNTs (DWCNTs).

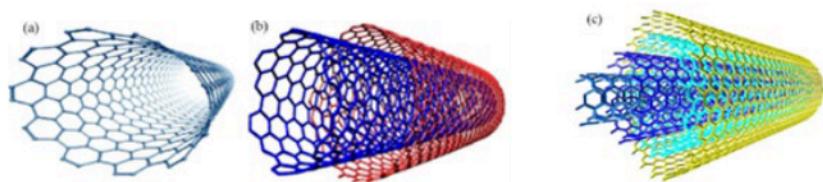


Figura 3. Estructura de los SWCNTs, MWCNTs y DWCNTs Irum R. y cols. (2016), <https://doi.org/10.1080/03602559.2015.1070874>

Los SWCNTs están compuestos por una estructura tubular hecha de una sola hoja de grafeno y tienen un diámetro entre 0.4 nm y 2 nm y una longitud de 0.2 nm a 5 μm . Los MWCNTs están hechos de dos o más cilindros coaxiales, cada uno formado por una sola lámina de grafeno que rodea un núcleo hueco, su diámetro exterior oscila entre 2 y 100 nm, mientras que el diámetro interior está en el rango de 0.4 a 2 nm, y su longitud es de 0.2 nm a varios micrómetros. Los DWCNTs son nanotubos muy similares a los anteriores con

la diferencia que están constituidos por dos, tres o más capas concéntricas que encierran su tubo cilíndrico interior dentro de su tubo exterior ver figura 3. En la actualidad los nanotubos de carbono como transportadores de fármacos se presentan como una alternativa a los métodos convencionales en tratamientos contra el cáncer basados en quimioterapia, los cuales presentan alta toxicidad y mayores efectos secundarios, Vázquez-Hernández, y cols. (2018).

¿Cómo se sintetizan las nanoestructuras de carbono?

Como lo hemos mencionado anteriormente los nanotubos de carbono tienen un tamaño y forma ideales para el transporte, ubicación y reducción en la concentración de los fármacos en las aplicaciones en nanomedicina. Se debe tener en cuenta que las propiedades de los nanotubos de carbono dependen directamente del método de síntesis utilizado, cuya elección está fuertemente influenciada por la aplicación deseada. En particular Granada-Ramirez D.A., y cols. (2018) hace mención sobre algunos otros métodos de síntesis de estos materiales son el método de descarga por arco, el método de ablación por láser y el método de deposición química de vapor (CVD), Vázquez-Hernández, y cols. (2018) y Granada-Ramirez D.A, y cols. (2018). Debido al gran avance en la tecnología en la actualidad existen otros métodos de síntesis adicionales muy importantes tales como:

•**Método de síntesis de llama (Flame synthesis method):** En este método de síntesis son necesarios tres componentes, una fuente de carbono, partículas de catalizador metálico los cuales pueden ser metales de transición como Fe o Ni y una fuente de calor. Durante el proceso de síntesis se genera una combustión de hidrocarburos y diminutos catalizadores metálicos en aerosol en un entorno de llama controlada. Para llevar a cabo dicho proceso, se necesita una llama rica en combustible es un entorno rico en carbono y de alta temperatura, el cual favorece las reacciones de deposición

de carbono que con la ayuda de un catalizador proporcionar sitios de reacción para la deposición de carbono negro sólido, Vander Wal RL, y cols. (2000).

•**Método de solución de silano (Silane solution method):** Este método consiste en que un sustrato el cual puede ser (papel carbón o malla de acero inoxidable) se sumerge en una solución de silano con un catalizador metálico (Co:Ni), en una proporción de 1:1, al cual se inserta un gas de alimentación que contiene una fuente de carbono (etileno), el cual pasa a través del sustrato, depositando el catalizador en el mismo a medida que se proporciona calentamiento al sustrato utilizando una corriente eléctrica, Jashandeep K., y cols. (2019).

•**Método de pirólisis por pulverización nebulizada (Nebulized spray pyrolysis method):** Este método utiliza un nebulizador ultrasónico, el cual rocía ferroceno (catalizador) y etanol (como solvente y fuente de carbono) en un horno tubular a una temperatura fija de 800 °C bajo un flujo de argón de 1 L/min. En este caso el etanol se usa como solvente y como fuente de carbono, Rao C., y cols. (2004)

Antes de usar las nanoestructuras de carbono para una aplicación específica como la liberación de fármacos se deben de eliminar impurezas principalmente, carbono amorfo, se realiza un proceso de purificación que a continuación se menciona cómo se realiza:

Métodos de purificación de nanoestructuras de carbono

Posterior al proceso de síntesis de las nanoestructuras, existen diferentes métodos de purificación de las nanoestructuras de carbono. Esto se debe principalmente a que, durante los diferentes procesos de síntesis de los SWCNTs, MWCNTs and DWCNTs, se produce una descomposición catalítica de compuestos generando con ello una gran variedad de impurezas tales como partículas metálicas, grafito, carbono amorfo, fullerenos entre otros. Por lo tanto, se hace necesario eliminar todas las impurezas presentes y así poder aislar los los SWCNTs, MWCNTs and DWCNTs según sea el caso para así poder ser usados en posibles aplicaciones en nanomedicina, Vázquez-Hernández, y cols. (2018) y D. A. Granada-Ramírez, y cols. (2018). En la actualidad se han establecido algunos métodos de purificación para las Nanoestructuras de carbono particularmente D. A. Granada-Ramírez hace referencia a algunos en su trabajo, Vázquez-Hernández, y cols. (2018) y D.A Granada-Ramírez, y cols. (2018), adicionalmente en la actualidad existen algunos otros métodos que son usados con mayor frecuencia tales como:

•**Tratamiento con ácido:** El objetivo de este método es el de eliminar el catalizador metálico utilizado en el proceso de síntesis. Para ello se genera un proceso de oxidación o sonicación sobre la superficie del metal; posteriormente el catalizador metálico se expone a un ácido (ácido nítrico) y se solvata, generando de esta manera que los SWCNT permanecen en suspensión, lo que permite que posteriormente la recolección de estos, Rummeli M., y cols. (2005).

•**Purificación magnética:** es un proceso en el cual se eliminan mecánicamente las partículas ferromagnéticas de las capas de grafito, generando con ello que las partículas catalíticas se eliminan, Paliwal S., y cols. (2020)

•**Cromatografía de exclusión por tamaño:** Este método consiste en la separación de SWCNT semiconductores y metálicos, por medio de la cromatografía de exclusión por tamaño de nanotubos de carbono dispersos por DNA (DNA-SWCNT), Huang X. y cols. (2005)

A continuación, se muestran algunos reportes de algunos autores acerca de la aplicación de las nanoestructuras de carbono para la liberación de fármacos:

Aplicaciones de síntesis de nanoestructuras de carbono

Una vez obtenidas y purificadas las Nanoestructuras de carbono, se proceden a ser usadas en diferentes ámbitos, las cuales van desde las aplicaciones en biomedicina, optoelectrónica, dispositivos neuromórficos entre otras. En particular para nuestro caso la mayor expectativa científica gira en torno a los nanomateriales de carbono con sus posibles aplicaciones en nanomedicina, especialmente para el transporte de fármacos. A continuación mencionaremos algunas de las aplicaciones más relevantes:

•**Aplicaciones de los CNT como portadores de fármacos:** En el caso de nanotubos de carbono

la aplicabilidad biomédica de los mismos está limitada por su baja solubilidad en disolventes orgánicos acuosos y no polares; la solubilidad acuosa es esencial para su uso en sistemas biológicos. Por esta razón, los CNT deben modificarse químicamente para lograr esta propiedad. Actualmente, la funcionalización de la superficie de los nanotubos de carbono es una de las técnicas más prometedoras que se utilizan. La funcionalización reduce la toxicidad causada por las superficies altamente hidrofóbicas de los CNT. Esta ventaja es posible gracias a la adición de diferentes grupos funcionales a las paredes de los nanotubos de carbono, lo que hace

que las estructuras tubulares sean solubles en soluciones acuosas y menos dañinas para las células y, por lo tanto, biocompatibles, Hahm M., y cols. (2011). Existen dos métodos de funcionalizar los nanotubos de carbono: la funcionalización covalente y la funcionalización no covalente. La funcionalización covalente modifica las paredes de los nanotubos utilizando grupos funcionales que contienen oxígeno (como ácido carboxílico, acetona, alcohol y éter) seguido de un tratamiento oxidativo para eliminar el carbono amorfo,

las partículas de catalizador metálico y los tubos con diámetros más pequeños que los requeridos. La funcionalización no covalente utiliza diferentes tipos de interacciones no covalentes, incluido el apilamiento π , las fuerzas de van der Waals y las interacciones hidrofóbicas, para funcionalizar los CNT Xia Q., et al (2020). Los CNT como sistemas de administración de fármacos se han estudiado ampliamente en los últimos años para su uso en la terapia del cáncer Xia Q., y cols. (2020) ver Fig. 4.

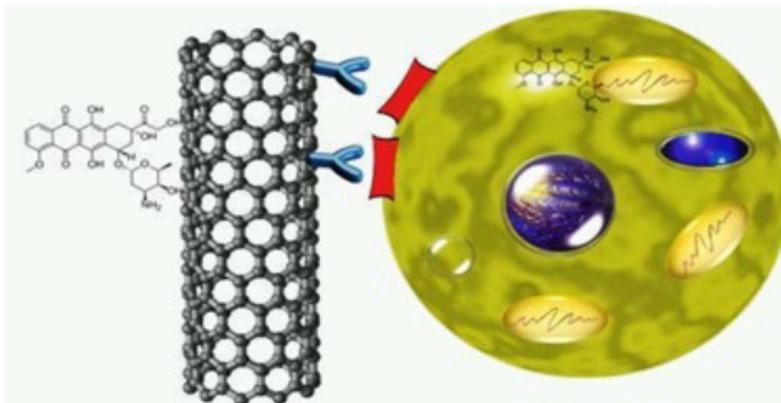


Figura 4. Representación esquemática de los un SWCNT funcionalizado anclado a un fármaco para la administración de fármacos a las células, Xia Q., et al (2020). <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2020.108231>

Se han llevado a cabo varios estudios que exploran el potencial de carga de nanotubos de carbono con diferentes fármacos para el uso de la terapia contra el cáncer Chuyi H., y cols. (2021), Otros fármacos que se están utilizando actualmente con nanotubos de carbono en tratamientos contra el cáncer son la doxorubicina y paclitaxel, Lyra K., y cols. (2021). Otros compuestos utilizados son los droxidopa, Yoosefian M., y cols. (2019). Sin embargo, el uso de nanotubos de carbono como portadores de fármacos presenta varias desventajas que deben abordarse antes del uso clínico, incluida una menor retención en las células cancerosas y la resistencia emergente a múltiples fármacos, Zhang C., y cols. (2021).

• **Aplicaciones de grafeno como portadores de fármacos:** El grafeno se compone de una capa individual de átomos de carbono organizados en un patrón regular hexagonal con hibridación sp^2 densamente empaquetados, el descubrimiento de dicho material se debe a GeimK. S., y cols. (2004). Una de las mayores ventajas que presenta el grafeno desde el punto de vista de las aplicaciones en nanomedicina, son su forma y que se puede funcionalizar químicamente, logrando con esto la posibilidad de dispersarse en diferentes disolventes tales como el agua entre otro, lo que nos permite ser usado como un posible acarreador de medicamento a escala nanométrica, además que presenta una gran conductividad eléctrica y térmica, Wang Z., y cols. (2017) ver Fig. 5.

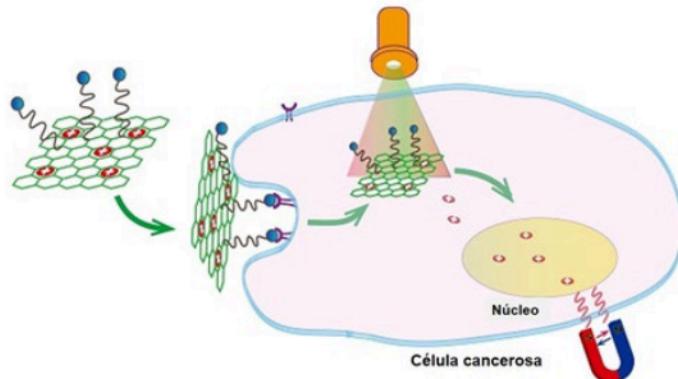


Figura 5. Representación esquemática de grafeno sensibles a estímulos para la administración controlada de moléculas terapéuticas, Wang Z., et al (2017). <https://doi.org/10.3390/app7111175>.

En la actualidad los científicos de todo el mundo han encontrado para el grafeno varias aplicaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, lo que implica un campo de acción gigante en la nanomedicina, Juan P. G, et al (2022). Dentro de las aplicaciones como transportador de fármacos para el grafeno se destacan las siguientes investigaciones, Gu Z., y cols. (2019).

• **Aplicaciones de los fullerenos como portadores de fármacos:** La familia de los fullerenos es la tercera forma alotrópica de carbono, Vázquez-Hernández, et al (2018)

y D.A Granada-Ramirez, y cols. (2018). Estos materiales se particularizan de moléculas compuestas exclusivamente por átomos de carbono. Los fullerenos se pueden clasificar en tres categorías según su forma, Vázquez-Hernández, y cols. (2018) y D.A Granada-Ramirez, y cols. (2018): Fullerene C60 tiene forma esférica y está compuesto por 60 átomos de carbono. Las láminas de grafeno tienen una forma plana alargada entre otros. Dentro de las aplicaciones de los fullerenos como portadores de fármacos más sobresalientes se encuentran las siguientes investigaciones, Shi J., y cols. (2013) ver Fig. 6.

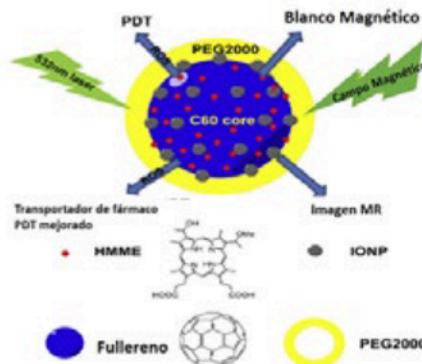


Figura 6. Esquema de C60-IONP-PEG/HMME y sus biofunciones, Shi J., et al (2013), <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.08.049> administración controlada de moléculas terapéuticas, Wang Z., et al (2017). <https://doi.org/10.3390/app7111175>.

•**Otras estructuras:** Adicionalmente existen otras nanoestructuras llamados puntos cuánticos de grafeno (GQDs) y carbon dots (CDs), los cuales son usados también como transportadores de fármacos, ver Fig. 7. Los puntos cuánticos de carbono y grafeno (CQD y GQD), conocidos como nanomateriales de dimensión cero (oD), han generado una gran expectativa científica en cuanto a aplicaciones biomédicas se refiere, debido

principalmente a sus múltiples propiedades entre las que se encuentran, excelentes propiedades electrónicas, fluorescentes, fotoluminiscentes, quimioluminiscentes, electroquimioluminiscencia, Nayab A., y cols. (2021) baja toxicidad intrínseca, alta solubilidad en muchos solventes, gran área de superficie, abundantes sitios de borde para la funcionalización y gran biocompatibilidad Wu H., y cols. (2021).

Conclusiones

Las nanoestructuras de carbono como los nanotubos de carbón, grafeno, fullerenos, puntos cuánticos de carbono (carbon quantum dots) y carbón dots son materiales especiales y especiales. Tienen muchas formas, tamaños y estructuras diferentes. Estos materiales pueden ser modificados por la funcionalización química en diferentes formas dependiendo del tipo de nanoestructura.

Una vez se realizó el proceso de funcionalización de las diferentes nanoestructuras de carbono, estas se acoplan a un medicamento anticancerígeno que a su vez es dirigido a la parte del cuerpo donde se desea que llegue dicho medicamento, este proceso de transporte de fármaco a nivel nanométrico generan una reducción en la dosis del fármaco anticancerígeno usado y, en consecuencia puede llegar a disminuir, sus efectos secundarios y aumentar su eficiencia. Por esta razones, las nanoestructuras de carbono son una gran alternativa a los métodos convencionales utilizados en los tratamientos contra el cáncer basados en quimioterapia y se convierte en una excelente posibilidad de mejorar los tipos de tratamientos oncológicos que existen en la actualidad.

Por tanto, los nanomateriales de carbono son una gran alternativa a los métodos convencionales empleados en los tratamientos oncológicos basados en quimioterapia, entre otras.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno

AGRADECIMIENTOS:

D-A. Granada-Ramírez agradece al CONAHCyT por la beca postdoctoral de “Estancias Posdoctorales por México para la Formación y Consolidación de las y los Investigadores por México” y a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (VIEP-BUAP).

REFERENCIAS

- Ali, N., Bahman A.M., Aljuwayhel, N.F., Ebrahim, S.A., Mukherjee, S., Alsayegh, A. (2021). Carbon-Based Nanofluids and Their Advances Towards Heat Transfer Applications—A Review. *Nanomaterials* 11 (1628). <https://doi.org/10.3390/nano11061628>.
- Adrita, S.H.; Tasnim, K.N.; Ryu, J.H.; Sharker, S.M. (2020). Nanotheranostic Carbon Dots as an Emerging Platform for Cancer Therapy. *J. Nanotheranostics*. 1 (58-77). <https://doi.org/10.3390/jnt1010006>.
- Contreras-Camach M., Martínez-Luevanos A.,Perez-Berumen C. M., Estrada-Flores S., (2023) Avances en el desarrollo de nanopartículas transportadores de fármacos para el tratamiento de cáncer, *CienciAcierta*, 74. <http://www.cienciacierta.uadec.mx/articulos/cc74/CC%2374completo.pdf>
- Bao Y.W., Hua X.W., Li Y.H., Jia H.R., Wu F.G. (2018). Hyperthermia-Promoted Cytosolic and Nuclear Delivery of Copper/Carbon Quantum Dot-crosslinked Nanosheets: Multimodal Imaging-guided Photothermal Cancer Therapy, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 10 (1544e1555), <https://doi.org/10.1021/acsami.7b15332>.
- Chuyi H., Xianming Z., Fan W., Qinghua Y., Feng C., Di S., Zhangyou Y., Tingting W., Mingyue J., Tao D., Chao Y. (2021). Duplex Metal Co-Doped Carbon Quantum Dots-Based Drug Delivery System With Intelligent Adjustable Size As Adjuvant For Synergistic Cancer Therapy, *Carbon* 183 (789-808), <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2021.07.063>.
- Daphne E. S. M., Pharm D., B.C.-ADM, CDCES. (2023). University of Illinois at Chicago College of Pharmacy.
- Deng T., Wang J., Li Y., Han Z., Peng Y., Zhang J., Gao Z., Gu Y., Deng D. (2018). Quantum Dots-Based Multifunctional Nano-Prodrug Fabricated by Ingenious Self-Assembly Strategies for Tumor Theranostic, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 10 (27657e27668). <https://doi.org/10.1021/acsami.8b08512>.
- Granada-Ramírez D.A., Arias-Cerón J.S., Rodríguez-Fragoso P., Vázquez-Hernández F., Luna-Arias J.P., Herrera-Pérez J.L., Mendoza-Álvarez J.G. Capítulos 16 y 20 (2018) in *Quantum dots for biomedical applications, Nanobiomaterials*, chapter 16 (411-436), Ed. Roger Narayan, Woodhead publishing, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100716-7.00016-7>
- Geim K. S., , Morozov A. K., , Jiang S. V., Zhang, D., , Dubonos Y., , Grigorieva S.V., I. V. Firsov, A. A. (2004) Electric Field Effect In Atomically Thin Carbon Films, *Science* 306(5696): 666–669, <https://doi.org/10.48550/arXiv.cond-mat/0410631>.
- Gu Z., Zhu S., Yan L., Zhao F., Zhao Y. (2019). Graphene-Based Smart Platforms For Combined Cancer Therapy. *Adv Mater* 31(1–27).
- Hahm M., Hashim D., Vajtai R., Ajayan P. (2011). A Review: Controlled Synthesis Of Vertically Aligned Carbon Nanotubes. *Carbon Lett.* 12(185). <https://doi.org/10.5714/CL.2011.12.4.185>.
- Huang X., Mclean R., Zheng M. (2005). High-Resolution Length Sorting And Purification Of DNA-Wrapped Carbon Nanotubes By Size-Exclusion Chromatography. *Anal Chem* 77(19) 6225–6228. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.3c07668>
- Hua X.W., Bao Y.W., Chen Z., Wu F.G., (2017). Carbon Quantum Dots With Intrinsic Mitochondrial Targeting Ability for Mitochondria-Based Theranostics, *Nanoscale* 9 (10948e10960). <https://doi.org/10.1039/c7nr03658b>.
- Irum R., Ayesha K., Zanib A, Bakhtiar M. (2016). Exploration of Epoxy Resins, Hardening

- Systems, and Epoxy/Carbon Nanotube Composite Designed for High Performance Materials: A Review, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55(3) 312-333. <https://doi.org/10.1080/03602559.2015.1070874>
- Juan P. G., Esdras A. Z.-M, Lourdes R.-F. (2022). Chapter, *Advances in Graphene Platforms for Drug Delivery in Cancer and Its Biocompatibility*. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.103688>.
- Jashandeep K., Gurlal S. G., Kiran J. (2019). Characterization And Biology Of Nanomaterials For Drug Delivery, chapter 5, *Applications of Carbon Nanotubes in Drug Delivery: A Comprehensive Review*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814031-4.00005-2>.
- Lyra, K., Kaminari, A., Panagiotaki, K.N., Spyrou, K., Papageorgiou, S., Sakellis, E., Katsaros, F.K., Sideratou, Z. (2021). Multi-Walled Carbon Nanotubes Decorated With Guanidinylated Dendritic Molecular Transporters: An Efficient Platform For The Selective Anticancer Activity Of Doxorubicin, *Pharmaceutics*. 13(858). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060858>.
- Lijima S. (1991). Helical Microtubules of Graphitic Carbon. *Nature* 354, (6348-56). <https://doi.org/10.1038/354056a0>.
- Loera-Serna S, Ruiz-Angeles J, Flores-Moreno J, Soto-Portas L. (2012). Protegiendo fármacos con nanomateriales inteligentes. *Mundo Nano*. 5. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-56912012000100059
- Maiti D., Tong X., Mou X., Yang K. (2019) Carbon-based Nanomaterials for Biomedical Applications: a Recent Study. *Front Pharmacol*, 9,(1-16). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01401>
- Mahor A., Singh P.P., Bharadwaj P., Sharma N., Yadav S., Rosenholm J.M , Bansal K.K, (2021), Carbon-based nanomaterials for delivery of biologicals and therapeutics: A cutting-edge technology, *Journal of Carbon Research*, 7, 19. <https://doi.org/10.3390/c7010019>
- Mohd N. N., Asyraf, M.R.M., Khalina, A., Abdullah, N., Sabaruddin, F.A., Kamarudin, S.H., Ahmad, S., Mahat, A.M., Lee, C.L., Aisyah, H.A. (2021). Fabrication, Functionalization, And Application Of Carbon Nanotube-Reinforced Polymer Composite: An Overview. *Polymers* 13(1047). <https://doi.org/10.3390/polym13071047>
- Caracuel A. M., (2020) *Sistemas de liberación controlada de fármacos obtenidos por impresión 3d. Mecanismos de liberación y factores que influyen*, [Tesis de licenciatura, Universidad de Sevilla]. Deposito de investigación Universidad de Sevilla. <https://hdl.handle.net/11441/103272>
- Nayab A., Murtaza N. A., Tooba J. K. (2021). Carbon Quantum Dots For Biomedical Applications: Review And Analysis, *Front. Mater.* 8 <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.700403>.
- PALIWAL S., PANDEY K., PAWAR S., JOSHI H., BISHT N. (2020). A Review On Carbon Nanotubes: As A Nano Carrier Drug Delivery System, *Indian J Pharm Sci.* 82(5):766-772.
- Parand R. R., Roger J. N. (2021). Recent Advances in Carbon Nanomaterials for Biomedical Applications: A Review. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 17(100262), <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2021.100262>.
- Rao C., Govindaraj A., Gundiah G., Vivekchand S. (2004). Nanotubes And Nanowires. *Chem Eng Sci.* 59(4665). <https://doi.org/10.1016/j.ces.2004.07.067>.
- Rojas-Aguirre Y., Aguado-Castrejón K., González-Méndez I., (2016) La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la revolución de la terapia contra el cáncer?, *Educación Química*, 27, 286-291. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>