

# Materiais Nanoteranósticos de Carbono: Pontos Quânticos de Carbono e Carbonos Mesoporosos Ordenados

## *Carbon Nanotheranostic Materials: Carbon Dots and Ordered Mesoporous Carbons*

Larissa S. O. Mota,<sup>a</sup> Bruno S. Peixoto,<sup>a</sup> Larissa S. Santana,<sup>b,c</sup> Luiz Claudio R. P. da Silva,<sup>b,c,\*</sup> Marcela C. de Moraes<sup>a,#</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Laboratório de Cromatografia de Bioafinidade e Química Ambiental - BioCrom, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia Farmacêutica, CEP 21941-170, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

<sup>c</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Nanoteranósticos, CEP 21941-170, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

E-mail: \*[luizclaudio@pharma.ufrj.br](mailto:luizclaudio@pharma.ufrj.br)  
#[mcmoraes@id.uff.br](mailto:mcmoraes@id.uff.br)

Recebido em: 16 de Março de 2022

Aceito em: 15 de Maio de 2022

Publicado online: 24 de Junho de 2022

Ordered mesoporous carbon nanoparticles (OMCNs) and carbon dots (C-dots) are emerging materials that have shown great potential for application in the biomedical field, biocompatibility, and versatility in the delivery of therapeutic and diagnostic agents. There is still a great potential to be explored as nanotheranostic systems due to the simultaneous emission of heat and fluorescence by C-dots and photoacoustic and photothermal imaging of OMCNs. In the present work, we review the main advances in the use of these materials for drug delivery, mostly for treating tumors, highlighting an overview of methods of synthesis and conjugation to molecules, the responsiveness to endogenous and exogenous stimuli, the use in diagnostic imaging techniques, and an analysis of intellectual property in the last decade.

**Keywords:** Ordered mesoporous carbon nanoparticles; carbon dots; nanotheranostic systems.

## 1. Introdução

A Nanotecnologia envolve a manipulação da matéria a níveis atômicos, moleculares e supramoleculares, especialmente em dimensões a partir de 1 a 100 nanômetros, criando uma organização estrutural, com diferentes comportamentos e propriedades em relação aos materiais não-nanoestruturados. Além de novas propriedades físicas e químicas, a nanotecnologia abriu um caminho à nanomedicina, estabelecendo uma nova fronteira do conhecimento no que tange o carreamento de substâncias bioativas e fármacos para o interior do organismo.<sup>1,2</sup>

Ao longo das últimas décadas, surgiram muitos tipos de nanomateriais com abordagens promissoras para a obtenção de novas formas de terapia e diagnóstico. Nesse tempo observou-se que um novo conceito deveria ser adotado, o de sistemas nanoteranósticos, cujas características associam a terapia e diagnóstico (*in vitro* ou *in vivo*) em um só material. As possibilidades nanoteranósticas incluem o uso de nanomateriais que carregam simultaneamente fármacos e agentes de imageamento, como nanopartículas poliméricas com agentes fluorescentes,<sup>3</sup> lipossomas contendo nanopartículas magnéticas,<sup>4</sup> *quantum dots* ou *carbon dots* (C-dots) ligados à agentes terapêuticos.<sup>5</sup> Há ainda nanomateriais com dupla ação, terapêutica e diagnóstica, como as nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPION, do inglês *superparamagnetic iron oxide nanoparticles*), nanopartículas de ouro (AuNp), C-dots e nanopartículas de carbono mesoporoso ordenado (OMCNs, do inglês *ordered mesoporous carbon nanoparticles*).

Muitos sistemas de nanoteranósticos baseiam-se no uso de nanopartículas inorgânicas.<sup>6-11</sup> As SPION e AuNp estão presentes na maior parte dos estudos com nanopartículas inorgânicas, mas recentemente os nanomateriais à base de carbono têm atraído a atenção de pesquisadores em nanomedicina e nanotoxicologia.<sup>12,13</sup>

Os C-dots, um novo membro da família dos materiais de carbono, foram descobertos em 2004 e atualmente são relatados diversos protocolos para sua obtenção. São partículas com menos de 10 nm de diâmetro que apresentam fotoluminescência. As propriedades dos C-dots incluem ainda a capacidade de ligação a agentes terapêuticos, baixa toxicidade celular, biocompatibilidade, fácil dispersão em água e estabilidade fotoquímica. Além disso, estudos já relataram que os C-dots são biodegradáveis, tornando-os bons candidatos para uso clínico.<sup>14-17</sup> Dessa forma, os C-dots superam em vários aspectos alguns dos nanocarreadores convencionais, como nanopartículas poliméricas e lipossomas.<sup>18,19</sup>

Ainda dentro da família de nanomateriais de carbono, as OMCNs também são uma alternativa promissora para o carreamento de fármacos, uma vez que interações supramoleculares

$\pi$ - $\pi$  na estrutura porosa permite a inclusão de substâncias com estrutura aromática. Esses materiais apresentam biocompatibilidade, estabilidade físico-química e uma estrutura porosa com elevada área superficial e volume, permitindo uma alta capacidade de carreamento de fármacos e controle na liberação. De forma peculiar, apresentam capacidade de foto-conversão na região do infravermelho próximo, podendo ser utilizado tanto para terapia fototérmica<sup>13</sup> quanto para imageamento fotoacústico por laser pulsado.

Dessa forma, nesta revisão serão discutidas as principais características de nanossistemas teranósticos baseados em *C-dots* e OMCNs, incluindo (1) uma visão geral dos principais métodos de síntese; (2) a utilização de substâncias para recobrimento e/ou direcionamento; (3) a responsividade a estímulos endógenos e exógenos; (4) a utilização em bioimageamento e (5) um panorama sobre a proteção intelectual na última década.

## 2. Síntese de Nanomateriais a Base de Carbono

### 2.1. Pontos Quânticos de Carbono

Inicialmente, os Pontos Quânticos de Carbono (*C-dots*) foram obtidos acidentalmente através da produção de nanotubos de carbono de parede única utilizando-se o método de descarga de arco voltaico. Durante o processo de purificação por eletroforese preparativa, os *C-dots* foram isolados e caracterizados como nanomateriais fluorescentes presentes junto com os nanotubos de carbono. Desde então, diversos métodos para a obtenção dos *C-dots* têm sido investigados. Os métodos mais recentes envolvem abordagens químicas convencionais e métodos verdes que buscam otimizar o número de etapas envolvidas e as condições reacionais para controlar as características e propriedades do produto.

Os métodos químicos para a obtenção dos *C-dots* podem ser classificados em *top-down* ou *bottom-up*. Tal classificação se baseia nos tipos de precursores utilizados na síntese.

Os métodos *top-down* utilizam como material de partida precursores de carbono maiores, como o grafeno<sup>20</sup> e o carvão.<sup>21</sup> Dentre os diferentes processos químicos e físicos usados nestes métodos destacam-se os eletroquímicos<sup>22</sup> e a ablação a laser.<sup>23</sup> Por exemplo, um método eletroquímico em uma única etapa foi descrito por Ming *et al.* (2012)<sup>24</sup> para a síntese de *C-dots* em larga escala e com elevada pureza a partir de hastes de grafite, utilizando-se como eletrólito apenas água pura.

Por outro lado, os métodos *bottom-up* utilizam como precursores materiais orgânicos e pequenas moléculas como o ácido cítrico,<sup>25</sup> a glicose,<sup>26</sup> o ácido ascórbico<sup>26</sup> e a frutose.<sup>26</sup> Processos como o tratamento hidrotérmico<sup>25</sup> e micro-ondas<sup>27</sup> são muito utilizados neste tipo de síntese. Por exemplo, Li *et al.* (2017)<sup>28</sup> descreveram a síntese *one-pot*

de *C-dots* fotoluminescentes por reação hidrotérmica entre o ácido cítrico e a polietilenoimina (PEI).

Em princípio, qualquer material orgânico pode ser submetido a diferentes processos para a obtenção dos *C-dots*. Dessa forma, a utilização de fontes renováveis e de baixo custo para a obtenção dos *C-dots* tem sido explorada por diversos grupos. Por exemplo, Carvalho *et al.* (2019)<sup>29</sup> descreveram a síntese de *C-dots* fotoluminescentes pelo método hidrotérmico a partir da acerola, que contém muitas substâncias orgânicas.

O método de carbonização direta, que consiste na carbonização de precursores de carbono a elevadas temperaturas, também pode ser empregado para a síntese de *C-dots* através da utilização de bases e ácidos fortes para a ruptura dos precursores em nanoescala. Neste caso, os materiais precursores podem envolver cascas de frutas ou qualquer outro material orgânico. Zhou *et al.* (2012)<sup>30</sup> descreveram a produção de *C-dots* através da carbonização da casca da melancia a 200 °C por 2 h, e purificação do produto por filtração e centrifugação.

### 2.2. OMCNs

O carbono mesoporoso ordenado pode ser preparado a partir de vários precursores de carbono, como sacarose, acetato de vinila, acrilonitrila e pireno. O método de síntese mais utilizado é o processo de moldagem, no qual o sólido é formado em um molde através de ligações físicas entre o molde e o precursor de carbono. As cinco etapas envolvidas no processo de moldagem são: preparo do molde, impregnação do molde com o precursor de carbono (infiltração), polimerização do precursor, carbonização do material orgânico e remoção do molde. Os principais moldes utilizados são as peneiras moleculares mesoporosas do tipo MCM (*Mobil Composition of Matter*), SBA (*Santa Barbara Amorphous*) e MSU (*Michigan State University*). Além destes moldes, também podem ser utilizados sílica gel e nanopartículas de sílica.

O primeiro carbono mesoporoso com estrutura de poros ordenado foi sintetizado por Ryoo *et al.* (1999)<sup>31</sup> através de um processo chamado de *nanocasting* ou nanomoldagem. Este método consiste em utilizar um molde rígido pré-filtrado que inicialmente é impregnado com o precursor orgânico e, em seguida, carbonizado. No final do processo, o molde é removido e os nanomateriais ordenados obtidos. Ryoo *et al.* utilizaram uma sílica mesoporosa ordenada MCM-48 como molde rígido e sacarose como precursor de carbono. O ácido sulfúrico foi empregado como catalisador em um processo de carbonização branda. O material obtido apresentou um arranjo tridimensional regular de mesoporos uniformes de 3 nm de diâmetro, mas sofreu transformação sistemática em sua simetria estrutural durante a remoção do molde. A primeira réplica fiel do molde, sem transformação estrutural durante a remoção do molde de sílica, foi obtida substituindo a sílica mesoporosa MCM-48 por SBA-15.<sup>32</sup>

De uma forma geral, o molde de fundição pode ser do tipo rígido ou mole.<sup>25</sup> A nanomoldagem utiliza moldes rígidos por permitirem a criação de réplicas ordenadas, que viabilizam a criação de materiais mesoporosos com novas composições, estrutura controlável e funcionalidade específica, com a remoção final do molde por *via* ácida ou básica.<sup>33</sup>

### 3. C-dots e OMCNs Conjugados/Ligados a Agentes de Recobrimento e Direcionamento

As superfícies dos materiais de carbono são facilmente modificáveis, podendo ocorrer a introdução de diversas moléculas objetivando distintos fins, como direcionamento dos materiais as células cancerígenas, melhora da dispersibilidade e responsividade dos transportadores a estímulos, conforme exemplificado na Tabela 1. As superfícies também são amplamente modificadas para proteção das nanopartículas do sistema imune. Isto porque nanopartículas reconhecidas como corpos estranhos são eliminadas pelo sistema fagocitário mononuclear, prejudicando seu acúmulo nas células e tecidos alvos, o que conseqüentemente diminui sua eficácia terapêutica.<sup>34</sup>

O reconhecimento das nanopartículas ocorre através de opsoninas, que podem ser imunoglobulinas, proteínas do complemento ou receptores presentes na superfície de macrófagos. Desse modo, as células fagocíticas marcam

as nanopartículas opsonizadas para captação e eliminação. No entanto, materiais revestidos com uma camada externa hidrofílica neutra não interagem com as opsoninas, gerando partículas furtivas. Dessa forma, há diminuição da captação fagocítica e aumento do tempo de circulação sanguínea.<sup>34</sup>

Surfactantes como D- $\alpha$ -tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato (TPGS), polietilenoglicol (PEG) e Tween 80 podem ser utilizados para proteger esses materiais do sistema imune. Esse revestimento ainda pode ser utilizado para aumentar a solubilidade dos materiais em água e para ajudar os materiais a cruzarem as barreiras gastrointestinais e hematoencefálicas.<sup>48</sup>

No entanto, a PEGuilação pode impedir a absorção dos nanocarreadores pelas células cancerígenas devido a repulsão eletrostática existente entre materiais carregados negativamente e a membrana celular também carregada negativamente. Por outro lado, carreadores positivos podem facilitar a interação com a membrana e promover o escape desses sistemas dos endossomos pelo efeito “esponja de prótons”, para evitar a degradação do fármaco nesse estágio. No entanto, carreadores de drogas carregados positivamente interagem fortemente com os componentes séricos, levando a sua rápida eliminação da circulação sanguínea.<sup>49</sup>

Para contornar esse problema, Feng *et al.* (2016)<sup>49</sup> desenvolveram C-dots PEGuilados com carga negativa em condições fisiológicas normais, mas que adquiriria carga positiva no microambiente extracelular do tumor. Para isso, os C-dots contendo grupos amino foram modificados

**Tabela 1.** Exemplos de modificações de superfície dos C-dots e das OMCNs

Material	Modificação	Função	Ref.
OMCNs	Poli(N-isopropilacrilamida)	Termossensibilidade	35
C-dots	Transferrina	Direcionamento	36
OMCNs	Cíclico Arg-Gly-Asp (cRGD)	Direcionamento	37
OMCNs	Ácido fólico	Direcionamento	38
OMCNs	Lipossomas ligados a polietilenoglicol	Termossensibilidade	39
OMCNs	Polietilenoglicol	Melhora da dispersão e biocompatibilidade	40
C-dots	Aminoetil anisamida Peptídeos Asp-Ala-Thr-Gly-Pro-Ala	Direcionamento Liberação responsiva a proteína- $\alpha$ de ativação de fibroblastos	41
C-dots	Heparina Ácido hialurônico	Melhora da biocompatibilidade Direcionamento e liberação responsiva a enzima hialuronidase	42
OMCNs	Poli(epiclorohidrina) com grupos cloro substituídos por imidazol formando ligações de coordenação com íons cálcio	Liberação responsiva ao pH ácido	43
OMCNs	Albumina do soro humano Polietilenoglicol	Liberação responsiva a GSH Melhora da dispersão e biocompatibilidade	44
C-dots	Biotina	Direcionamento	45
C-dots	Peptídeo sinal de localização nuclear	Direcionamento ao núcleo	46
C-dots	Anticorpo EpCAM	Direcionamento	47

com polímero aniônico com ácido dimetilmaleico (PEG-(PAH/DMMA)). Dessa forma, em condições fisiológicas o sistema possui carga negativa, evitando sua eliminação. No entanto, nas condições ácidas do microambiente extracelular tumoral, ocorre hidrólise do polímero e reexposição dos grupos amino, dotando o sistema de carga positiva e permitindo sua maior internalização.

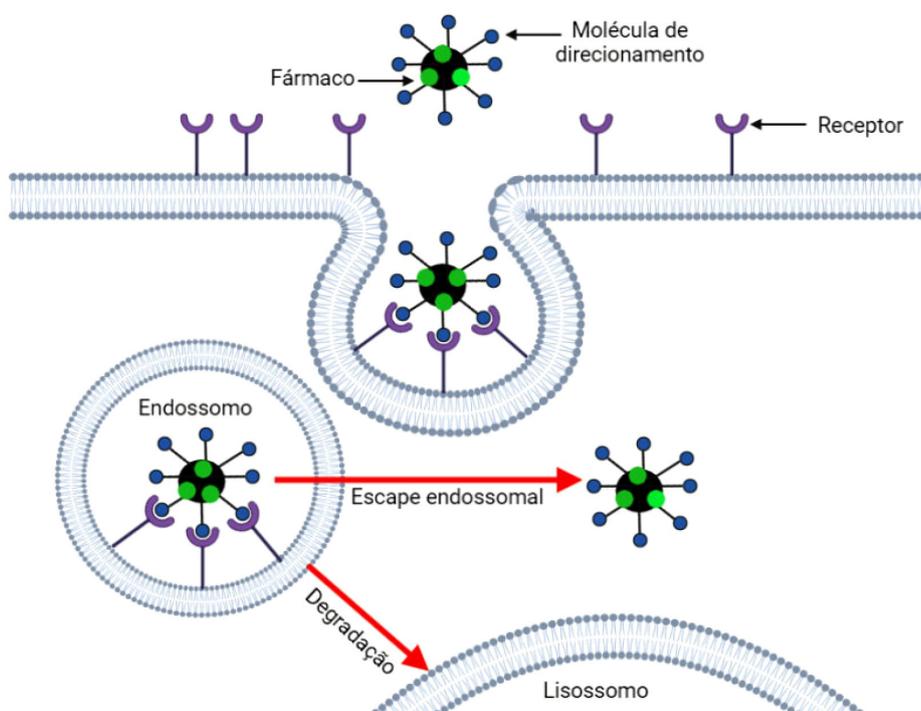
Além disso, no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos é bastante imperativo elaborar tratamentos anticâncer com menos efeitos nocivos para os pacientes, pois nesses casos é necessária uma erradicação eficiente das células malignas, mas que danifique minimamente os tecidos saudáveis. Os vasos sanguíneos tumorais apresentam anormalidades que levam a uma permeabilidade vascular aumentada. Além disso, os vasos linfáticos estão ausentes ou não funcionam no tumor, o que leva a drenagem ineficiente do tecido tumoral. Dessa forma, nanopartículas podem extravasar e acumular-se no espaço intersticial através do direcionamento passivo conhecido como “Efeito de Permeabilidade e Retenção Aprimoradas”, porém com efeitos limitados.<sup>50</sup>

Dessa forma, é extremamente útil fornecer a esses sistemas a capacidade de distinguir as células cancerosas das saudáveis. Uma estratégia que pode ser utilizada é revestir a superfície dos materiais com moléculas capazes de interagir seletivamente com receptores de superfície propensos a endocitose expressos em maior quantidade pelas células cancerosas (Figura 1). Dessa forma, o aumento da internalização celular desses sistemas será responsável pela sua maior eficácia antitumoral, em vez de um acúmulo no local do tumor.<sup>50</sup>

Um dos receptores que podem ser utilizados é o receptor de folato, que é um marcador tumoral conhecido que se liga ao ácido fólico, inclusive aos transportadores revestidos com folato, e internaliza essas moléculas por meio de endocitose mediada por receptor.<sup>50</sup> Gao *et al.* (2020)<sup>51</sup> sintetizaram OMCNs revestidas com gelatina funcionalizadas com ácido fólico (AF) para o transporte de paclitaxel visando o tratamento de câncer de fígado. Os resultados demonstraram que a conjugação com AF permitiu maior captação celular, em comparação com o material sem o ligante de direcionamento, e que esta foi dependente do tempo. Conforme esperado, a eficácia antitumoral do material conjugado com AF foi superior ao material não conjugado e ao fármaco livre, sendo esta diferença superior ao dobro no último caso.

Já Li *et al.* (2016)<sup>36</sup> utilizaram *C-dots* modificados com transferrina para transportar doxorrubicina para as células de tumores cerebrais por meio de endocitose mediada por receptor. Isto é possível porque os receptores de transferrina são expressos na barreira hematoencefálica e muitas vezes são superexpressos pelas células desses tumores. Dessa forma, os resultados do estudo comprovaram que há maior captação de doxorrubicina nesse sistema em comparação com a doxorrubicina livre.

No entanto, nem sempre é necessário inserir as moléculas de direcionamento sobre a superfície do material, pois há relatos de sínteses em que resíduos do precursor encontrados no produto medeiam a endocitose do sistema. Por exemplo, Zhan *et al.* (2015)<sup>52</sup> produziram OMCNs utilizando glicose como fonte de carbono. A carbonização incompleta fez com que resíduos de glicose ficassem



**Figura 1.** Esquema representativo da endocitose mediada por receptor dos materiais revestidos com moléculas de direcionamento. Autoria própria (2022)

retidos no material, permitindo sua internalização por células tumorais com captação de glicose e metabolismo glicolítico mais ativos. Já Wang *et al.* (2019)<sup>53</sup> produziram OMCNs cobertas com *C-dots* produzidos por polimerização, utilizando ácido hialurônico como um dos precursores. A presença de ácido hialurônico na estrutura dos *C-dots* permite sua ligação aos receptores CD44 superexpresso em várias células cancerosas, dotando o sistema de capacidade de direcionamento.

Outra estratégia interessante é o direcionamento desencadeado por microambiente extracelular tumoral relatado por Feng *et al.* (2016).<sup>54</sup> Nesse trabalho, foram produzidos *C-dots* contendo o peptídeo RGD como ligante de direcionamento, que foram PEGuilados para aumentar seu tempo de circulação sanguínea e evitar a interação da molécula de direcionamento com as células normais, uma vez que os receptores correspondentes aos ligantes também estão presentes em células saudáveis, apesar de em menor quantidade. Dessa forma, após acúmulo no microambiente extracelular ácido do tumor, a ligação benzóico-imina é hidrolisada, expondo o ligante de direcionamento e permitindo maior captação pelas células cancerosas que superexpressam a integrina  $\alpha_v\beta_3$ . Como resultado, a nanoplataforma aumentou significativamente a citotoxicidade para células MDA-MB-231 com alta expressão de  $\alpha_v\beta_3$ , mas demonstrou baixa citotoxicidade para células MCF-7 com baixa expressão.

#### 4. Sistemas de Liberação de Fármacos Responsivos a Estímulos

A liberação prematura de fármacos no organismo gera efeitos colaterais e diminuição da eficácia da formulação. Uma forma de contornar tal problema é projetar materiais que liberam o fármaco em resposta a estímulos internos característicos do local em que se deseja que o fármaco seja liberado ou em resposta a estímulos externos que podem ser regulados de acordo com a necessidade terapêutica.

##### 4.1 Liberação de fármacos responsiva a estímulos endógenos

Os sistemas de liberação responsivos a estímulos internos utilizam um ligante sensível e/ou um agente de cobertura. O ligante responsivo é capaz de quebrar, degradar ou sofrer uma mudança conformacional em resposta a determinado estímulo. Já os agentes de capeamento bloqueiam a entrada dos poros e impedem o vazamento do fármaco. Os estímulos internos podem ser pH, potencial redox ou a presença de enzimas.<sup>55</sup>

Dessa forma, a variação de pH presente em tecidos tumorais pode ser explorada na projeção de sistemas de liberação de fármacos responsivos a estímulos internos, uma vez que células cancerosas apresentam microambiente mais ácido em comparação com tecidos normais. Essa variação

de pH ocorre devido ao efeito Warburg, que consiste no aumento da glicólise e da atividade da bomba de prótons da membrana plasmática das células tumorais. Dessa forma, as células tumorais produzem mais ácido lático do que as células normais e liberam ainda mais o ácido para o meio extracelular.<sup>56</sup>

Por exemplo, Asgari *et al.* (2020)<sup>43</sup> desenvolveram OMCNs modificadas com poli(epiclorohidrina) e imidazol. Com a adição de cálcio há formação de ligações de coordenação entre o imidazol e os íons cálcio, bloqueando as aberturas do material. As ligações de coordenação são sensíveis às variações de pH, uma vez que tanto os íons de cálcio quanto os prótons são ácidos de Lewis, ambos competindo para interagir com grupos imidazol como ligante básico. Como resultado, após 92 h, a liberação de doxorubicina em pH 5,0 e 7,4 foi igual a 87% e 33%, respectivamente.

Já Garzaran *et al.* (2020)<sup>57</sup> desenvolveram dois tipos de OMCNs funcionalizadas com um poliuretano contendo uma porção terc-butiloxicarbonil como tampa de extremidade, que fornece sensibilidade ao pH. Dessa forma, em pH fisiológico, o gatilho responsivo ao pH preserva sua integridade. No entanto, em pH ácido a unidade de gatilho seria clivada, iniciando assim a desmontagem do revestimento. Como consequência, os poros do material são desbloqueados e a carga é liberada. Estudos de liberação foram feitos em pH 5,0 e 7,4 e os resultados demonstraram que a liberação foi 4 e 5 vezes maior em pH ácido.

Outra característica que pode ser explorada no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos responsivos a estímulos internos é o potencial redox, devido às diferenças significativas na concentração de glutatona (GSH) entre os fluidos extracelulares (2-10  $\mu$ M) e intracelulares (10 mM). Somado a isso, células tumorais apresentam concentração intracelular de GSH pelo menos três vezes maior quando comparadas com células normais. Sendo assim, pode-se fixar moléculas na abertura dos poros através de ligações dissulfeto, uma vez que elas são estáveis no fluido extracelular, mas são quebradas no meio intracelular contendo altas concentrações de GSH.

Por exemplo, Zhao *et al.* (2020)<sup>58</sup> desenvolveram OMCNs contendo Cypate para bloquear as aberturas do material por meio de ligações dissulfeto. Dessa forma, em altas concentrações de GSH as ligações dissulfeto são clivadas, permitindo a liberação de doxorubicina. Além disso, as condições ácidas intracelulares enfraqueceram as interações eletrostáticas entre o material e o fármaco, favorecendo a dessorção da doxorubicina. Cabe salientar que o Cypate ainda aumenta as propriedades fototérmicas do material quando este é submetido a irradiação de infravermelho.

Os nanocarreadores ainda podem ser sensíveis a enzimas presentes intracelularmente nas células cancerosas, garantindo que não ocorra vazamento do fármaco durante a passagem do sistema pela circulação sanguínea. Por exemplo, Duan *et al.* (2020)<sup>42</sup> desenvolveram *C-dots*

funcionalizados com ácido hialurônico e heparina para o transporte de doxorrubicina. Sendo assim, após a endocitose mediada por receptor, as enzimas hialuronidases presentes intracelularmente degradam o ácido hialurônico, permitindo a liberação do fármaco. A liberação foi testada em pH 5,6 e 7,2 sem a presença da enzima e foi demonstrado que praticamente não houve liberação em 72 h. Por outro lado, com a presença de enzima e em pH ácido a liberação foi de 66%.

No entanto, o uso de OMCNs e *C-dots* como carreadores responsivos a estímulos não é restrito apenas ao tratamento do câncer, pois eles também são amplamente estudados para administração oral de medicamentos. Isso porque essa via apresenta diversos benefícios, como facilidade de administração, adesão do paciente, viabilidade para fórmulas sólidas e entrega sustentada e controlável. Tendo isso em mente, o uso de carreadores que liberam o fármaco no intestino é uma forma de contornar a baixa biodisponibilidade associada a via oral, o que muitas vezes restringe seu uso.<sup>59</sup> Para isso, é interessante utilizar as variações de pH presentes no trato gastrointestinal para diminuir o vazamento que ocorre durante a passagem do fármaco. Como sabe-se, o estômago apresenta um meio ácido, enquanto o intestino delgado, onde é desejável que ocorra a liberação do fármaco, apresenta um meio ligeiramente alcalino.

Por exemplo, Sanchez *et al.* (2015)<sup>60</sup> projetaram OMCNs para a administração oral do ibuprofeno, para contornar sua baixa solubilidade e seus efeitos adversos. Os materiais apresentaram resposta à variação de pH, uma vez que a liberação do fármaco em pH 7,4 é cerca de quatro vezes maior em comparação com a liberação em pH 2, garantindo-se assim que a liberação do fármaco ocorrerá onde almeja-se.

Já Shi *et al.* (2021)<sup>61</sup> utilizaram *C-dots* para administração de citrato férrico de amônio, uma vez que ele possui baixa biodisponibilidade e é fotoquimicamente sensível, de fácil deliquescência e hidrólise no ar. Os resultados demonstraram que a liberação foi maior no suco intestinal artificial e que esta durou 110 h, garantindo-se uma liberação sustentada.

Por último, Goscianska *et al.* (2021)<sup>62</sup> utilizaram OMCNs para controlar a liberação de paracetamol. Esse sistema pode modular com precisão a liberação de paracetamol em 24 h em um fluido gástrico simulado de acordo com o modelo cinético de ordem zero, eliminando completamente o pico inicial de liberação. Dessa forma, aumenta-se a biodisponibilidade oral do paracetamol e diminui-se a quantidade de fármaco ingerida diariamente, reduzindo os efeitos colaterais do medicamento.

#### 4.2. Liberação de fármacos responsiva a estímulos exógenos

As OMCNs são conhecidas por apresentarem capacidade de conversão fototérmica na região do infravermelho próximo, de comprimento de onda na faixa de 650-900 nm.

As vantagens da luz infravermelha em relação às outras é que ela pode penetrar profundamente nos tecidos e é absorvida minimamente por estes. Dessa forma, quando esses materiais são expostos à luz do infravermelho próximo, há liberação dos fármacos carregados. Além disso, o calor gerado pode matar as células cancerosas sem danificar as células saudáveis.<sup>13,63</sup>

Por exemplo, Zhang *et al.* (2020)<sup>64</sup> desenvolveram OMCNs funcionalizadas com lipossomas ligado a polietilenoglicol responsivos à luz do infravermelho próximo para a liberação de doxorrubicina. O estudo demonstrou que em 30 minutos a irradiação de infravermelho aumenta a liberação de fármaco do sistema em 30% quando comparada com a liberação sem irradiação. Além disso, a irradiação aumenta a temperatura das soluções contendo o material, variando de 43,5 °C a 58,8 °C, dependendo da concentração. Por fim, os estudos de viabilidade celular demonstraram que o material contendo o fármaco irradiado com infravermelho apresentou os melhores resultados, sugerindo sinergismo entre quimioterapia e fototerapia.

Ademais, as OMCNs também podem ser utilizadas para terapia fotodinâmica, que consiste na reação de um fotossensibilizador excitado com biomoléculas, transferindo átomos de hidrogênio através do mecanismo radicalar. Os radicais livres e os íons radicais gerados reagem com o oxigênio, resultando na geração de espécies reativas de oxigênio que oferecem citotoxicidade às células cancerosas.<sup>65</sup>

No trabalho de Panda *et al.* (2021)<sup>66</sup> foram desenvolvidas OMCNs dopadas com nitrogênio, funcionalizadas com um ligante à base de nitrobenzil fotoclivável e revestidas com um polímero PEG-PEI. O carbono mesoporoso converte a luz do infravermelho próximo em ultravioleta, que é então absorvida pelo portão molecular fotossensível, causando sua clivagem e subsequente liberação da gencitabina. Também há conversão da luz do infravermelho próximo em calor, deformando o invólucro externo e liberando o fármaco. Por último, comprovou-se que o sistema produziu espécies reativas de oxigênio devido ao efeito fotodinâmico.

Outro estímulo externo que pode ser utilizado em sistemas de liberação de fármacos é o campo magnético. Este é útil devido a possibilidade de orientação magnética sob um campo magnético permanente ou um aumento de temperatura em resposta a um campo magnético alternado, criando diversas alternativas de aplicação. A orientação magnética é obtida através do uso de um campo magnético extracorpóreo no alvo biológico, permitindo o melhor acúmulo do fármaco no local de interesse. Já o aumento de temperatura tem principalmente a finalidade de promover o aquecimento localizado de tumores.<sup>67</sup>

Por exemplo, Chen *et al.* (2018)<sup>35</sup> desenvolveram OMCNs impregnadas com nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e revestidas com poli (N-isopropilacrilamida). Os resultados demonstraram que o material é superparamagnético, com magnetização de 10,15 emu/g a 20 kOe, podendo ser utilizado para direcionamento magnético. Além disso, o material demonstrou possuir bom potencial de hipertermia,

tornando o sistema responsivo a temperatura através do uso do polímero termossensível.

## 5. Bioimageamento

Os *C-dots* são conhecidos pela sua fluorescência, característica que é amplamente explorada em seu estudo como sistema de liberação de fármacos, pois permite o rastreamento da liberação, além de poder ser utilizada para outros fins, como sondas fluorescentes. Já as OMCNs não são dotadas de fluorescência, mas podem apresentar essa característica se forem modificadas com *C-dots* ou corantes. No entanto, os carbonos mesoporosos ordenados podem gerar imagens fotoacústicas, permitindo o rastreamento do material.

### 5.1. Imagem fotoacústica

A imagem fotoacústica é uma tecnologia que permite a visualização de tecidos relativamente profundos através do uso de um laser pulsado como fonte de energia e ondas ultrassônicas como sinal. Quando o laser pulsado de alta energia atinge a amostra, o pulso de luz é absorvido e convertido em calor, aumentando a temperatura da amostra. Esse aumento é responsável pela expansão termoelástica, que gera ondas ultrassônicas que serão detectadas por sensores de ultrassom.<sup>68</sup>

Os nanomateriais com intensa absorção na região do infravermelho próximo são promissores para imagem fotoacústica. Zhou *et al.* (2018)<sup>74</sup> estudaram a geração de imagens fotoacústicas por OMCNs, grafeno, nanobastões de ouro e nanotubos de parede única revestidos com DNA. A amplitude fotoacústica das OMCNs foi de 1,2 a 2,1 vezes maior em comparação com os outros materiais. Somado a isso, o camundongo injetado com as nanoesferas mostrou

sinais fotoacústicos muito mais altos do que aqueles injetados com os outros materiais.

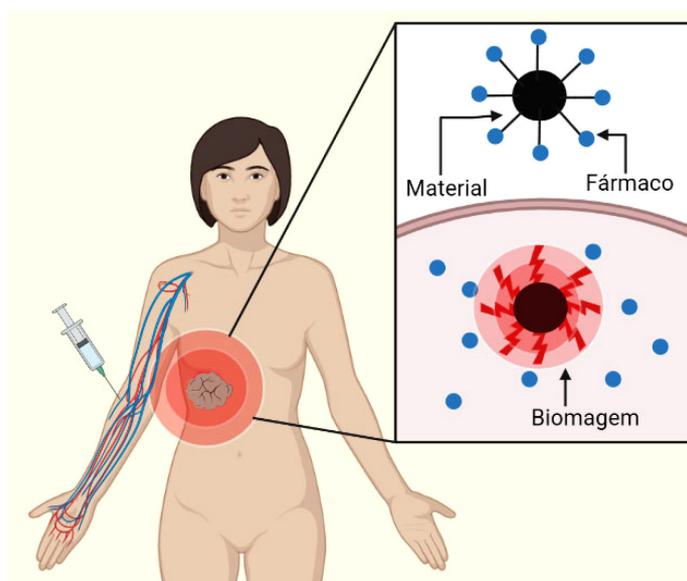
Já Wang *et al.* (2017)<sup>69</sup> produziram OMCNs e estudaram sua aplicação para imagem fotoacústica em camundongos portadores de tumor. Através da imagem fotoacústica, observaram que o material que possuía o ligante de direcionamento estava mais presente no interior das células tumorais, uma vez que seu sinal fotoacústico era superior ao do material sem o ligante de direcionamento. Além disso, os sinais fotoacústicos diminuídos após a administração das nanoesferas são indicativos da metabolização e excreção gradual do material.

### 5.2. Fluorescência

Os *C-dots* luminescentes apresentam alta fotoestabilidade contra fotodegradação e piscamento, espectros de emissão ajustáveis, baixo peso molecular, excelente biocompatibilidade e baixa toxicidade. Dessa forma, eles atendem os requisitos necessários para serem utilizados como agentes de imagem óptica (Figura 2).<sup>70</sup>

A emissão fluorescente dos *C-dots* pode ser dependente ou independente do comprimento de onda de excitação. A emissão dependente é útil devido à possibilidade de realizar múltiplas imagens em vários comprimentos de onda de excitação, podendo revelar um perfil de emissão completo dos *C-dots* e identificar fluorescência interferente. Por outro lado, a emissão independente permite a seleção de comprimento de onda específico de emissão sem a necessidade de especificar o comprimento de onda de excitação.<sup>71</sup>

Para bioimagem, *C-dots* emissores de azul são menos adequados, uma vez que a fonte de excitação teria que vir de uma região do espectro de luz de comprimento de onda menor, como na região do ultravioleta, o que pode ser prejudicial para



**Figura 2.** Esquema representativo do rastreamento da liberação do fármaco por *C-dots*. Autoria própria (2022)

os seres vivos. Além disso, materiais fluorescentes na região de comprimento de onda curto possuem menor capacidade de penetração nos tecidos. Por outro lado, *C-dots* emissores de vermelho podem fornecer fluorescência por meio do uso de luz visível como fonte de excitação e podem penetrar mais profundamente nos tecidos. Além disso, a autofluorescência de amostras biológicas na região vermelha do espectro de luz é menor, diminuindo interferências.<sup>71,72</sup>

É comum a dopagem desses materiais com oxigênio, nitrogênio, enxofre ou outros elementos, pois isso provoca mudanças nos níveis de energia da estrutura básica do hidrocarboneto, podendo deslocar a emissão observada para comprimentos de onda mais longos.<sup>71</sup>

Wen *et al.* (2020)<sup>73</sup> utilizaram o tratamento hidrotérmico de metil- $\beta$ -ciclodextrina e azul de metileno para produzir *C-dots* dopados com nitrogênio e enxofre e fluorescência laranja. Foi demonstrado que a intensidade de fluorescência é estável em uma ampla faixa de pH e nenhum sinal de fotobranqueamento foi encontrado. Dessa forma, o material pode servir como um nanocarreador para o transporte de mitoxantrona para tumores, combinando rastreamento e tratamento. Ademais, a intensidade de fluorescência dos *C-dots* é significativamente diminuída à medida que o folato aumenta, dessa forma, eles podem ser utilizados como sondas fluorescentes para detectar quantitativamente o folato.

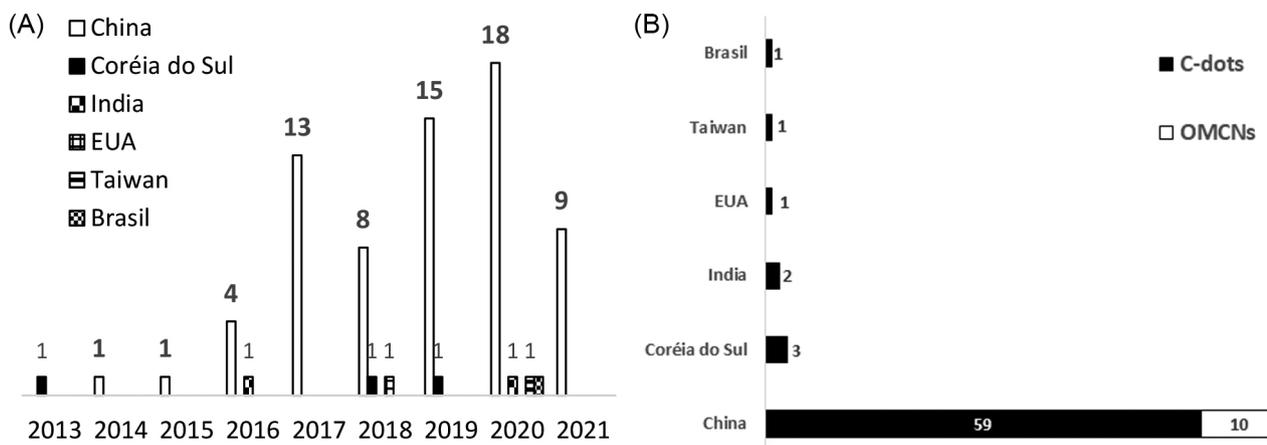
Os *C-dots* também podem ser adicionados a outros materiais para possibilitar o rastreamento da liberação do fármaco. Por exemplo, Wang *et al.* (2019)<sup>53</sup> produziram OMCNs e introduziram *C-dots* nestes materiais através de ligações dissulfeto. Nesse sistema, os *C-dots* promovem a endocitose mediada por receptor e bloqueiam a abertura dos poros para evitar o vazamento do fármaco. Além disso, a fluorescência dos *C-dots* é extinta ao se ligar ao material e é restaurada quando eles se separam. Sendo assim, no interior das células os *C-dots* serão separados das OMCNs pela ação da enzima hialuronidase e pelo GSH, liberando o fármaco e restaurando sua fluorescência simultaneamente, o que permite o rastreamento da liberação.

No entanto, outros marcadores fluorescentes podem ser utilizados para permitir a imagem de sistemas de liberação de fármacos baseados em OMCNs. Para isso Kapri *et al.* (2018)<sup>74</sup> utilizaram o iodeto de propídio, um corante que é internalizado pelas células somente quando conjugado a nanocarreadores, situação em que não emite fluorescência. No entanto, dentro do microambiente celular, as moléculas do corante são extraídas dos poros do material, devido a sua maior afinidade pelos ácidos nucleicos, recuperando sua fluorescência. Dessa forma, é possível a geração de imagens e detecção das organelas celulares marcadas com corante.

## 6. Proteção Patentária de *C-dots* e OMCNs para Fins Biomédicos

A proteção por meio de patentes é uma das fases fundamentais da inovação farmacêutica. A concessão de uma patente garante a um titular o direito de exploração exclusiva de uma tecnologia por um determinado período. Por meio de uma busca preliminar e não exaustiva em base de dados de patentes (PatBase, EspaceNet e INPI), e utilizando termos como “*carbon dots*” e “*ordered mesoporous carbon*”, foram encontrados 77 documentos patentários depositados e/ou concedidos dentre 2013 e 2022. As universidades, hospitais e institutos de pesquisa são os motores desse processo, sendo responsáveis por 72 depósitos e apenas 4 de empresas chinesas de nano e biotecnologia.

O número de pedidos de patentes *C-dots* e OMCNs aumentou consideravelmente entre 2013 e 2022, principalmente na China (Figura 3 - A). A maior parte desses esforços concentram-se em torno de *C-dots*, mas desde 2016 as OMCNs têm sido alvo de depósitos de patentes chineses. Países como Coreia do Sul, Índia, Estados Unidos, Brasil e Taiwan também figuram entre os detentores de patentes de *C-dots* e OMCNs (Figura 3 - A



**Figura 3.** A (esquerda) - Distribuição anual (2013-2022), por país, do total de pedidos de patentes de nanossistemas contendo *C-dots* e/ou OMCNs. B (direita) - Distribuição de pedidos de patentes por país e tipo de nanossistema (*C-dots* e OMCNs). Autoria própria (2022)

e B). A patente brasileira, trata especificamente de *C-dots* ligados à anfotericina-B para o tratamento de infecções fúngicas, bacterianas e parasitárias, sendo um esforço conjunto entre a Universidade de Brasília e uma empresa do ramo de nanobiotecnologia.

A China parece demonstrar interesse especial em materiais nanoestruturados a base de carbono, pois apresenta forte tendência de crescimento no número de pedidos de patentes ao longo da última década. Dentre as possíveis explicações para a diferença de depósitos de pedidos de patentes e patentes concedidas na China em relação aos demais países pode-se citar o número de universidades, investimento em pesquisa e o grande número de trabalhos científicos chineses na área de nanoteranósticos.

Um fator marcante da proteção intelectual chinesa em torno desses materiais é a elevada concentração de pedidos de patentes sobre *C-dots* e um pequeno número sobre OMCNs (Figura 3 - B). A maior parte das reivindicações está ligada ao tratamento e diagnóstico de tumores, porém, há uma versatilidade de usos nos pedidos de patentes que incluem carreamento de fármacos antimicrobianos para diferentes finalidades, detecção de marcadores de doenças neurodegenerativas, nanossondas fluorescentes de estruturas celulares, aplicação em feridas cutâneas e oftálmicas e efeito trombolítico (ver Material Suplementar – Tabela S3).

## 7. Conclusão

Nesta revisão resumimos os principais avanços no uso de OMCNs e dos *C-dots* como sistemas de liberação de fármacos. A grande área superficial, o alto volume de poros e estrutura porosa ajustável dotam as OMCNs de grande potencial como carreadores de fármacos. Além disso, elas também podem ser utilizadas para promover a fototerapia de tumores, aumentando a eficácia do tratamento através do sinergismo com quimioterapia. A incorporação de agentes de contraste ou *C-dots* na estrutura desses materiais amplia os horizontes de utilização em bioimagem por fluorescência, além do seu potencial imageamento fotoacústico. Já os *C-dots* são estáveis, biocompatíveis e capazes de carrear fármacos na superfície, tornando-se nanodispositivos atraentes para utilização simultânea como sondas fluorescentes e agentes terapêuticos. Modificações de superfície com moléculas de direcionamento em ambos os materiais podem conduzi-los para alvos específicos no corpo humano, diminuindo os efeitos colaterais e aumentando a eficácia do tratamento. A responsividade desses materiais a estímulos endógenos ou exógenos gera maior controle sobre a sua ação no organismo, aumentando ainda mais sua eficácia e segurança. A reunião dessas propriedades explica o crescente interesse da comunidade científica, e até mesmo de corporações privadas, sobre tais sistemas, vide o aumento no número depósitos de patentes ao longo da última década.

## Informações suplementares

As tabelas contendo os artigos selecionados para essa revisão e as patentes consultadas estão disponíveis gratuitamente em <https://rvq.sbq.org.br/>.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro FAPERJ (Bolsas E-26/202.909/2019, E-26/200.584/2021 e E-26/201.266/2021, e auxílios E-26/010.000978/2019, E-26/010.000981/2019 e SEI-260003/001167/2020). Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), incluindo o Programa Capes-PrInt, projeto número 88887.310269/2018-00.

## Referências Bibliográficas

1. Ray, S. S.; Bandyopadhyay, J.; Nanotechnology-enabled biomedical engineering: Current trends, future scopes, and perspectives. *Nanotechnology Reviews* **2021**, *10*, 728. [[Crossref](#)]
2. Sahu, T.; Ratre, Y. K.; Chauhan, S.; Bhaskar, L. V. K. S.; Nair, M. P.; Verma, H. K.; Nanotechnology based drug delivery system: Current strategies and emerging therapeutic potential for medical science. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2021**, *63*, 102487. [[Crossref](#)]
3. Qian, C. G.; Chen, Y. L.; Feng, P. J.; Xiao, X. Z.; Dong, M.; Yu, J. C.; Hu, Q. Y.; Shen, Q. D.; Gu, Z.; Conjugated polymer nanomaterials for theranostics. *Acta Pharmacologica Sinica* **2017**, *38*, 764. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
4. Lee, W.; Im, H. J.; Theranostics Based on Liposome: Looking Back and Forward. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2019**, *53*, 242. [[Crossref](#)]
5. Ho, Y. P.; Leong, K. W.; Quantum dot-based theranostics. *Nanoscale* **2010**, *2*, 60. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
6. Neha Desai; Momin, M.; Khan, T.; Gharat, S.; Ningthoujam, R. S.; Omri, A.; Metallic nanoparticles as drug delivery system for the treatment of cancer. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2021**, *18*, 1261. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
7. Palanisamy, S.; Wang, Y. M.; Superparamagnetic iron oxide nanoparticulate system: Synthesis, targeting, drug delivery and therapy in cancer. *Dalton Transactions* **2019**, *48*, 9490. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
8. Kong, F. Y.; Zhang, J. W.; Li, R. F.; Wang, Z. X.; Wang, W. J.; Wang, W.; Unique roles of gold nanoparticles in drug delivery, targeting and imaging applications. *Molecules* **2017**, *22*, 1445. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
9. Liu, Z.; Liang, X. J.; Nano-carbons as theranostics. *Theranostics* **2012**, *2*, 235. [[Crossref](#)]

10. Klostergaard, J.; Seeney, C. E.; Magnetic nanovectors for drug delivery. *Maturitas* **2012**, *73*, 33. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
11. Modugno, G.; Ménard-Moyon, C.; Prato, M.; Bianco, A.; Carbon nanomaterials combined with metal nanoparticles for theranostic applications. *British Journal of Pharmacology* **2015**, *172*, 975. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
12. Peng, Z.; Han, X.; Li, S.; Al-Youbi, A. O.; Bashammakh, A. S.; El-Shahawi, M. S.; Leblanc, R. M.; Carbon dots: Biomacromolecule interaction, bioimaging and nanomedicine. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, *343*, 256. [[Crossref](#)]
13. Zhao, Q.; Lin, Y.; Han, N.; Li, X.; Geng, H.; Wang, X.; Cui, Y.; Wang, S.; Mesoporous carbon nanomaterials in drug delivery and biomedical application. *Drug Delivery* **2017**, *24*, 94. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
14. Huang, X.; Zhang, F.; Zhu, L.; Choi, K. Y.; Guo, N.; Guo, J.; Tackett, K.; Anilkumar, P.; Liu, G.; Quan, Q.; Choi, H. S.; Niu, G.; Sun, Y. P.; Lee, S.; Chen, X.; Effect of injection routes on the biodistribution, clearance, and tumor uptake of carbon dots. *ACS Nano* **2013**, *7*, 5684. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
15. Tao, H.; Yang, K.; Ma, Z.; Wan, J.; Zhang, Y.; Kang, Z.; Liu, Z.; In vivo NIR fluorescence imaging, biodistribution, and toxicology of photoluminescent carbon dots produced from carbon nanotubes and graphite. *Small* **2012**, *8*, 281. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
16. Licciardello, N.; Hunoldt, S.; Bergmann, R.; Singh, G.; Mamat, C.; Faramus, A.; Ddungu, J. L. Z.; Silvestrini, S.; Maggini, M.; de Cola, L.; Stephan, H.; Biodistribution studies of ultrasmall silicon nanoparticles and carbon dots in experimental rats and tumor mice. *Nanoscale* **2018**, *10*, 9880. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
17. Srivastava, I.; Sar, D.; Mukherjee, P.; Schwartz-Duval, A. S.; Huang, Z.; Jaramillo, C.; Civantos, A.; Tripathi, I.; Allain, J. P.; Bhargava, R.; Pan, D.; Enzyme-catalysed biodegradation of carbon dots follows sequential oxidation in a time dependent manner. *Nanoscale* **2019**, *11*, 8226. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
18. Mishra, V.; Patil, A.; Thakur, S.; Kesharwani, P.; Carbon dots: emerging theranostic nanoarchitectures. *Drug Discovery Today* **2018**, *23*, 1219. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
19. Sivasankarapillai, V. S.; Vishnu Kirthi, A.; Akksadha, M.; Indu, S.; Dhiviya Dharshini, U.; Pushpamalar, J.; Karthik, L.; Recent advancements in the applications of carbon nanodots: Exploring the rising star of nanotechnology. *Nanoscale Advances* **2020**, *2*, 1760. [[Crossref](#)]
20. Peng, J.; Gao, W.; Gupta, B. K.; Liu, Z.; Romero-Aburto, R.; Ge, L.; Song, L.; Alemany, L. B.; Zhan, X.; Gao, G.; Vithayathil, S. A.; Kaiparettu, B. A.; Marti, A. A.; Hayashi, T.; Zhu, J. J.; Ajayan, P. M.; Graphene quantum dots derived from carbon fibers. *Nano Letters* **2012**, *12*, 844. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
21. Hu, C.; Yu, C.; Li, M.; Wang, X.; Yang, J.; Zhao, Z.; Eychmüller, A.; Sun, Y. P.; Qiu, J.; Chemically tailoring coal to fluorescent carbon dots with tuned size and their capacity for Cu(II) detection. *Small* **2014**, *10*, 4926. [[Crossref](#)]
22. Kalita, H.; Palaparthi, V. S.; Baghini, M. S.; Aslam, M.; Electrochemical synthesis of graphene quantum dots from graphene oxide at room temperature and its soil moisture sensing properties. *Carbon* **2020**, *165*, 9. [[Crossref](#)]
23. Shuaib, E. P.; Shafi, P. M.; Yogesh, G. K.; Chandra Bose, A.; Sastikumar, D.; Carbon nanoparticles synthesized by laser ablation of coconut shell charcoal in liquids for glucose sensing applications. *Materials Research Express* **2019**, *6*, 115610. [[Crossref](#)]
24. Ming, H.; Ma, Z.; Liu, Y.; Pan, K.; Yu, H.; Wang, F.; Kang, Z.; Large scale electrochemical synthesis of high quality carbon nanodots and their photocatalytic property. *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 9526. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
25. Zhang, M.; Hu, L.; Wang, H.; Song, Y.; Liu, Y.; Li, H.; Shao, M.; Huang, H.; Kang, Z.; One-step hydrothermal synthesis of chiral carbon dots and their effects on mung bean plant growth. *Nanoscale* **2018**, *10*, 12734. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
26. Cailotto, S.; Amadio, E.; Facchin, M.; Selva, M.; Pontoglio, E.; Rizzolio, F.; Riello, P.; Toffoli, G.; Benedetti, A.; Perosa, A.; Carbon Dots from Sugars and Ascorbic Acid: Role of the Precursors on Morphology, Properties, Toxicity, and Drug Uptake. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *9*, 832. [[Crossref](#)]
27. Singh, R. K.; Kumar, R.; Singh, D. P.; Savu, R.; Moshkalev, S. A.; Progress in microwave-assisted synthesis of quantum dots (graphene/carbon/semiconducting) for bioapplications: a review. *Materials Today Chemistry* **2019**, *12*, 282. [[Crossref](#)]
28. Li, J. Y.; Liu, Y.; Shu, Q. W.; Liang, J. M.; Zhang, F.; Chen, X. P.; Deng, X. Y.; Swihart, M. T.; Tan, K. J.; One-pot hydrothermal synthesis of carbon dots with efficient up- and down-converted photoluminescence for the sensitive detection of morin in a dual-readout assay. *Langmuir* **2017**, *33*, 1043. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
29. Carvalho, J.; Santos, L. R.; Germino, J. C.; Terezo, A. J.; Moreto, J. A.; Quites, F. J.; Freitas, R. G.; Hydrothermal Synthesis to Water-stable Luminescent Carbon Dots from Acerola Fruit for Photoluminescent Composites Preparation and its Application as Sensors. *Materials Research* **2019**, *22*, e20180920. [[Crossref](#)]
30. Zhou, J.; Sheng, Z.; Han, H.; Zou, M.; Li, C.; Facile synthesis of fluorescent carbon dots using watermelon peel as a carbon source. *Materials Letters* **2012**, *66*, 222. [[Crossref](#)]
31. Ryoo, R.; Joo, S. H.; Jun, S.; Synthesis of highly ordered carbon molecular sieves via template-mediated structural transformation. *Journal of Physical Chemistry B* **1999**, *103*, 7743. [[Crossref](#)]
32. Veloso, C. M.; Rangel, M. D. C.; Preparação de carbonos porosos por moldagem sequencial. *Química Nova* **2009**, *32*, 2133. [[Crossref](#)]
33. Qiao, Z. A.; Huo, Q. S.; Synthetic Chemistry of the Inorganic Ordered Porous Materials. Em *Modern Inorganic Synthetic Chemistry: Second Edition*; Xu, R.; Xu, Y., eds.; Elsevier Inc.: Amsterdam, 2017, cap. 15. [[Crossref](#)]
34. Fam, S. Y.; Chee, C. F.; Yong, C. Y.; Ho, K. L.; Mariatulqabiah, A. R.; Tan, W. S.; Stealth coating of Nanoparticles in drug-delivery systems. *Nanomaterials* **2020**, *10*, 787. [[Crossref](#)]
35. Chen, L.; Zhang, H.; Zheng, J.; Yu, S.; Du, J.; Yang, Y.; Liu, X.; Thermo-sensitively and magnetically ordered mesoporous carbon nanospheres for targeted controlled drug release and hyperthermia application. *Materials Science and Engineering C* **2018**, *84*, 21. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]

36. Li, S.; Amat, D.; Peng, Z.; Vanni, S.; Raskin, S.; de Angulo, G.; Othman, A. M.; Graham, R. M.; Leblanc, R. M.; Transferrin conjugated nontoxic carbon dots for doxorubicin delivery to target pediatric brain tumor cells. *Nanoscale* **2016**, *8*, 16662. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
37. Tian, L.; Tao, L.; Li, H.; Zhao, S.; Zhang, Y.; Yang, S.; Xue, J.; Zhang, X.; Hollow mesoporous carbon modified with cRGD peptide nanoplatfor for targeted drug delivery and chemophotothermal therapy of prostatic carcinoma. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2019**, *570*, 386. [[Crossref](#)]
38. Chen, L.; Zheng, J.; Du, J.; Yu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Folic acid-conjugated magnetic ordered mesoporous carbon nanospheres for doxorubicin targeting delivery. *Materials Science and Engineering C* **2019**, *104*, 109939. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
39. Zhang, A.; Hai, L.; Wang, T.; Cheng, H.; Li, M.; He, X.; Wang, K.; NIR-triggered drug delivery system based on phospholipid coated ordered mesoporous carbon for synergistic chemophotothermal therapy of cancer cells. *Chinese Chemical Letters* **2020**, *31*, 3158. [[Crossref](#)]
40. Zhou, M.; Zhao, Q.; Wu, Y.; Feng, S.; Wang, D.; Zhang, Y.; Wang, S.; Mesoporous Carbon Nanoparticles as Multi-functional Carriers for Cancer Therapy Compared with Mesoporous Silica Nanoparticles. *AAPS PharmSciTech* **2020**, *21*, 42. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
41. Hou, L.; Chen, D.; Wang, R.; Wang, R.; Zhang, H.; Zhang, Z.; Nie, Z.; Lu, S.; Transformable Honeycomb-Like Nanoassemblies of Carbon Dots for Regulated Multisite Delivery and Enhanced Antitumor Chemotherapy. *Angewandte Chemie - International Edition* **2021**, *60*, 6581. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
42. Duan, Q.; Ma, L.; Zhang, B.; Zhang, Y.; Li, X.; Wang, T.; Zhang, W.; Li, Y.; Sang, S.; Construction and application of targeted drug delivery system based on hyaluronic acid and heparin functionalised carbon dots. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2020**, *188*, 110768. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
43. Asgari, S.; Pourjavadi, A.; Hosseini, S. H.; Kadkhodazadeh, S.; A pH-sensitive carrier based-on modified hollow mesoporous carbon nanospheres with calcium-latched gate for drug delivery. *Materials Science and Engineering: C* **2020**, *109*, 110517. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
44. Zhao, Q.; Wang, X.; Yang, M.; Li, X.; Mao, Y.; Guan, X.; Di, D.; Wang, S.; Multi-stimuli responsive mesoporous carbon nano-platform gated by human serum albumin for cancer thermo-chemotherapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2019**, *184*, 110532. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
45. Talib, A. B.; Mohammed, M. H.; Preparation, characterization and preliminary cytotoxic evaluation of 6-mercaptopurine-coated biotinylated carbon dots nanoparticles as a drug delivery system. *Materials Today: Proceedings* **2021**. [[Crossref](#)]
46. Yang, L.; Wang, Z.; Wang, J.; Jiang, W.; Jiang, X.; Bai, Z.; He, Y.; Jiang, J.; Wang, D.; Yang, L.; Doxorubicin conjugated functionalizable carbon dots for nucleus targeted delivery and enhanced therapeutic efficacy. *Nanoscale* **2016**, *8*, 6801. [[Crossref](#)]
47. Li, Z.; Ni, J.; Liu, L.; Gu, L.; Wu, Z.; Li, T.; Ivanovich, K. I.; Zhao, W.; Sun, T.; Wang, T.; Imaging-Guided Chemophotothermal Polydopamine Carbon Dots for EpCAM-Targeted Delivery toward Liver Tumor. *ACS Applied Materials and Interfaces* **2021**, *13*, 29340. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
48. Ma, Y.; Zheng, Y.; Zeng, X.; Jiang, L.; Chen, H.; Liu, R.; Huang, L.; Mei, L.; Novel docetaxel-loaded nanoparticles based on PCL-Tween 80 copolymer for cancer treatment. *International Journal of Nanomedicine* **2011**, *6*, 2679. [[Crossref](#)]
49. Feng, T.; Ai, X.; An, G.; Yang, P.; Zhao, Y.; Charge-Convertible Carbon Dots for Imaging-Guided Drug Delivery with Enhanced in Vivo Cancer Therapeutic Efficiency. *ACS Nano* **2016**, *10*, 4410. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
50. Danhier, F.; Feron, O.; Pr eat, V.; To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of Controlled Release* **2010**, *148*, 135. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
51. Gao, Y.; Liu, T.; Liu, X.; Wu, C.; Preparation of paclitaxel-folic acid functionalized gelatin grafted mesoporous hollow carbon nanospheres for enhancing antitumor effects toward liver cancer (SMMC-7721) cell lines. *Journal of Biomaterials Applications* **2020**, *34*, 1071. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
52. Zhang, X.; Zhang, T.; Ye, Y.; Chen, H.; Sun, H.; Zhou, X.; Ma, Z.; Wu, B.; Phospholipid-stabilized mesoporous carbon nanospheres as versatile carriers for systemic delivery of amphiphobic SNX-2112 (a Hsp90 inhibitor) with enhanced antitumor effect. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2015**, *94*, 30. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
53. Wang, X.; Li, X.; Mao, Y.; Wang, D.; Zhao, Q.; Wang, S.; Multi-stimuli responsive nanosystem modified by tumor-targeted carbon dots for chemophototherapy synergistic therapy. *Journal of Colloid and Interface Science* **2019**, *552*, 639. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
54. Feng, T.; Ai, X.; Ong, H.; Zhao, Y.; Dual-Responsive Carbon Dots for Tumor Extracellular Microenvironment Triggered Targeting and Enhanced Anticancer Drug Delivery. *ACS Applied Materials and Interfaces* **2016**, *8*, 18732. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
55. Vallet-Reg , M.; Colilla, M.; Izquierdo-Barba, I.; Manzano, M.; Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: Current insights. *Molecules* **2018**, *23*, 47. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
56. Du, J. Z.; Mao, C. Q.; Yuan, Y. Y.; Yang, X. Z.; Wang, J.; Tumor extracellular acidity-activated nanoparticles as drug delivery systems for enhanced cancer therapy. *Biotechnology Advances* **2014**, *32*, 789. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
57. Gisbert-Garzar n, M.; Berkmann, J. C.; Giasafaki, D.; Lozano, D.; Spyrou, K.; Manzano, M.; Steriotis, T.; Duda, G. N.; Schmidt-Bleek, K.; Charalambopoulou, G.; Vallet-Reg , M.; Engineered pH-Responsive Mesoporous Carbon Nanoparticles for Drug Delivery. *ACS Applied Materials and Interfaces* **2020**, *12*, 14946. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
58. Zhao, Q.; Li, X.; Lu, J.; Liu, Y.; Sha, L.; Di, D.; Wang, S.; TPGS and cypate gated mesoporous carbon for enhanced thermochemotherapy of tumor. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2020**, *591*, 124544. [[Crossref](#)]
59. Homayun, B.; Lin, X.; Choi, H. J.; Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 129. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]

60. Sánchez-Sánchez, A.; Suárez-García, F.; Martínez-Alonso, A.; Tascón, J. M. D.; pH-responsive ordered mesoporous carbons for controlled ibuprofen release. *Carbon* **2015**, *94*, 152. [[Crossref](#)]
61. Shi, N.; Sun, K.; Zhang, Z.; Zhao, J.; Geng, L.; Lei, Y.; Amino-modified carbon dots as a functional platform for drug delivery: Load-release mechanism and cytotoxicity. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2021**, *101*, 372. [[Crossref](#)]
62. Goscianska, J.; Olejnik, A.; Ejsmont, A.; Galarda, A.; Wuttke, S.; Overcoming the paracetamol dose challenge with wrinkled mesoporous carbon spheres. *Journal of Colloid and Interface Science* **2021**, 586, 673. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
63. Cho, H. J.; Chung, M.; Shim, M. S.; Engineered photo-responsive materials for near-infrared-triggered drug delivery. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2015**, *31*, 15. [[Crossref](#)]
64. Zhang, Y.; Zhu, J.; Huang, G.; Zhu, J.; He, D.; Potential applications of multifunctional mesoporous carbon nanoplatform for tumor microenvironment improving by combined chemo-/phototherapy. *Carbon* **2020**, *163*, 128. [[Crossref](#)]
65. Calixto, G. M. F.; Bernegossi, J.; de Freitas, L. M.; Fontana, C. R.; Chorilli, M.; Grumezescu, A. M.; Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: A review. *Molecules* **2016**, *21*, 342. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
66. Panda, S.; Bhol, C. S.; Bhutia, S. K.; Mohapatra, S.; PEG-PEI-modified gated N-doped mesoporous carbon nanospheres for pH/NIR light-triggered drug release and cancer phototherapy. *Journal of Materials Chemistry B* **2021**, *9*, 3666. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
67. Mura, S.; Nicolas, J.; Couvreur, P.; Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature Materials* **2013**, *12*, 991. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
68. Jeong, S.; Yoo, S. W.; Kim, H. J.; Park, J.; Kim, J. W.; Lee, C.; Kim, H.; Recent progress on molecular photoacoustic imaging with carbon-based nanocomposites. *Materials* **2021**, *14*, 5643. [[Crossref](#)]
69. Wang, S.; Li, C.; Meng, Y.; Qian, M.; Jiang, H.; Du, Y.; Huang, R.; Wang, Y.; MemHsp70 Receptor-mediated Multifunctional Ordered Mesoporous Carbon Nanospheres for Photoacoustic Imaging-Guided Synergistic Targeting Trimodal Therapy. *ACS Biomaterials Science and Engineering* **2017**, *3*, 1702. [[Crossref](#)]
70. Wang, Q.; Huang, X.; Long, Y.; Wang, X.; Zhang, H.; Zhu, R.; Liang, L.; Teng, P.; Zheng, H.; Hollow luminescent carbon dots for drug delivery. *Carbon* **2013**, *59*, 192. [[Crossref](#)]
71. Jorns, M.; Pappas, D.; A review of fluorescent carbon dots, their synthesis, physical and chemical characteristics, and applications. *Nanomaterials* **2021**, *11*, 1448. [[Crossref](#)]
72. Hola, K.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Giannelis, E. P.; Zboril, R.; Rogach, A. L.; Carbon dots - Emerging light emitters for bioimaging, cancer therapy and optoelectronics. *Nano Today* **2014**, *9*, 590. [[Crossref](#)]
73. Wen, X.; Zhao, Z.; Zhai, S.; Wang, X.; Li, Y.; Stable nitrogen and sulfur co-doped carbon dots for selective folate sensing, in vivo imaging and drug delivery. *Diamond and Related Materials* **2020**, *105*, 107791. [[Crossref](#)]
74. Kapri, S.; Majee, R.; Bhattacharyya, S.; Chemical Modifications of Porous Carbon Nanospheres Obtained from Ubiquitous Precursors for Targeted Drug Delivery and Live Cell Imaging. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **2018**, *6*, 8503. [[Crossref](#)]
75. Zhou, L.; Jing, Y.; Liu, Y.; Liu, Z.; Gao, D.; Chen, H.; Song, W.; Wang, T.; Fang, X.; Qin, W.; Yuan, Z.; Dai, S.; Qiao, Z. A.; Wu, C.; Mesoporous carbon nanospheres as a multifunctional carrier for cancer theranostics. *Theranostics* **2018**, *8*, 663. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]