

Academia Oamenilor de Știință din România

**RAPORT DE ACTIVITATE**

**Nr. 1**

**Materiale carbonice în medicină: riscuri și oportunități**

Tema de cercetare Nr. 6/2018

Director proiect

Prof. univ. dr. Ecaterina ANDRONESCU

Cercetător

Doctorand Alexa-Maria Croitoru  
Universitatea Politehnica din București

Iunie 2018

## **MATERIALE CARBONICE IN MEDICINĂ: RISCURI SI OPORTUNITĂȚI**

Carbonul este un element cu adevărat remarcabil ce poate exista în diferite forme alotropice. Se găsește abundent în natură sub formă de carbune sau grafit natural și mai puțin sub formă de diamant. Diamantul este alcătuit dintr-o rețea cubică, iar grafitul are un tip special de rețea atomică numită rețea stratificată formată din straturi paralele de hexagoane, fiind un foarte bun conductor de căldură și curent electric. Poședă o anizotropie extremă în energiile de legătură ale laturii sale cristaline, ducând la proprietăți fizice anizotrope [1].

Materialele carbonice cuprind mai multe specii alotropice de carbon, nanotuburile de carbon și grafenoxidul fiind cele mai studiate și utilizate. De la descoperirea lor, au devenit foarte atractive pentru cercetatori, datorită proprietăților fizico-chimice, mecanice și electrice precum stabilitatea termică și chimică, conductivitate electrică și dimensiunile lor nanometrice având astfel aplicații în domeniul biomedical și biologic [2-5]

Nanomaterialele anorganice au înregistrat progrese semnificative în domeniul medical, incluzând tratarea cancerului, eliberarea controlată, aplicații ortopedice, regenerarea țesuturilor. Ele au fost folosite pentru a îmbunătăți integrarea celulelor stem în terapia celulară, stabilitatea mecanică materială în repararea țesuturilor, conductivitatea electrică în regenerarea nervoasă și cardiacă și capacitatea antibacteriană în pansamentele pentru răni. Aceste nanomateriale au fost de asemenea, utilizate pentru a îmbunătăți sau a înlocui materialele chirurgicale comune și pentru a restabili funcționalitatea țesuturilor deteriorate [6].

În ultimii 25 de ani diferite materiale carbonice au fost studiate pentru diferite aplicații în domeniul biomedical. Gama largă de aplicații ale materialelor de carbon în medicină este, de asemenea, rezultatul multor cercetări privind metodele de preparare. De exemplu implanturile de carbon pot fi produse prin piroliza precursorilor solizi, lichizi și gazoși. Metoda de piroliză aplicată compușilor de carbon permite producerea de carbon cu structură și microstructură diferită sub formă de filme subțiri sau straturi groase, carbon pirolitic solid, pulberi sau sub formă de fibre. Diferitele forme de carbon care au atras atenția sunt grafitul artificial, fibrele de carbon și carbonul pirolitic. Fibrele de carbon sunt obținute în principal prin procesul de carbonizare a fibrelor organice la temperaturi medii. Cu toate acestea, aranjamentul atomului de carbon este similar celui

din grafit. Proprietățile fizice și chimice ale fibrelor de carbon sunt de asemenea determinate de microstructura lor. Acest lucru este important pentru aplicații ale fibrelor de carbon în medicină. Una dintre cele mai recente utilizări medicale ale fibrelor de carbon a fost înlocuirea sau repararea ligamentelor și a tendoanelor [7].

### Nanotuburi de carbon (CNT)

Așa cum am specificat mai sus, nanotuburile de carbon (CNT) reprezintă unul dintre cele mai studiate tipuri alotropice de carbon. Sunt formate din grafit și construite sub forma de tuburi cilindrice având diametrul de ordinul nanometrilor și lungimea de câțiva microni, până la ordinul milimetrilor [8, 9].

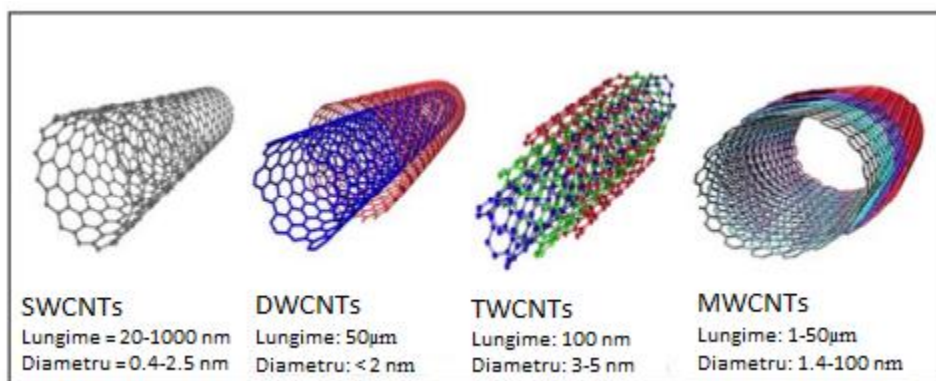


Fig.1 Tipuri de nanotuburi de carbon: cu un singur perete (SWCNTs), cu perete dublu (DWCNTs), cu perete triplu (TWCNTs), cu perete multiplu (MWCNTs) [10]

Ele au demonstrat un mare potențial în diverse aplicații biomedicale precum imagistică la nivel molecular, tratamentul cancerului, regenerarea țesuturilor, diagnosticarea, ingineria genetică, biosenzori și electrozi bazați pe nanotuburi de carbon, eliberarea controlată a diferitelor substanțe, terapia fototermică și radiație. În aplicațiile medicale nanotuburile de carbon au capacitatea de a penetra diferitele țesuturi ale corpului și de a transporta doze mari de agenți, furnizând efecte terapeutice. O altă direcție de a folosi nanotuburile de carbon în medicină și biologie este de a vizualiza obiecte la nivel molecular, celular și al țesutului. Asociate cu nanotuburile de carbon, substanțele de contrast îmbunătățesc vizualizarea celulelor și țesutului și astfel pot fi detectate noi modele de dezvoltare a procesului patologic. Înainte de introducerea nanotuburilor de carbon în practică medicală este necesar să se cunoască toate consecințele

posibile in ceea ce priveste utilizarea lor deoarece toxicitatea lor reprezintă o mare problemă în utilizarea în aplicații biomedicale. Dezvoltarea de noi nanostructuri bazate pe nanotuburi de carbon în viitorul apropiat vor conduce la noi progrese legate de aplicarea și dezvoltarea unor noi parametri care vor determina proprietățile și efectele lor [11].

Datorită structurii lor nanometrice și a proprietăților remarcabile, nanotuburile de carbon sunt studiate pentru aplicații promițătoare. S-au înregistrat progrese semnificative pentru a depăși unele dintre obstacolele majore în ceea ce privește aplicațiile biomedicale ale nanomaterialelor, în special în problemele legate de solubilitatea în apă / dispersia și siguranța nanotuburilor de carbon. Un mare dezavantaj îl reprezintă insolubilitatea lor în mulți solvenți, în special în apă, ele fiind incompatibile cu sistemele biologice. Toxicitatea lor reprezintă de asemenea un mare dezavantaj tot datorită insolubilității în apă dar și a impurităților metalice. Astfel funcționalizarea nanotuburilor de carbon este necesară pentru a deveni solubile și pentru a avea toxicitate minimă pentru aplicații biomedicale [9, 10, 12].

În urma rezolvării acestor probleme, nanotuburile de carbon au fost aplicate cu succes în domeniul medicinei și farmaciei datorită suprafeței lor mare care este capabilă să adsorbă sau să conjuge cu o mare varietate de agenți terapeutici și de diagnostic (medicamente, gene, vaccinuri, antibiotice, biosenzori, etc.). Au proprietatea de eliberare controlată direct în celule. Multe studii au demonstrat că atunci când moleculele sunt legate de CNT, ele sunt livrate mai eficient și în siguranță în celule decât prin metode tradiționale [8, 13]. Pentru eliberarea controlată, substanța este fixată la suprafață sau în interiorul tuburilor de carbon funcționalizate. Produsul obținut este apoi introdus în organism prin metode clasice (oral, injectare) sau ghidat cu un magnet extern către organul țintă [8, 14, 15].

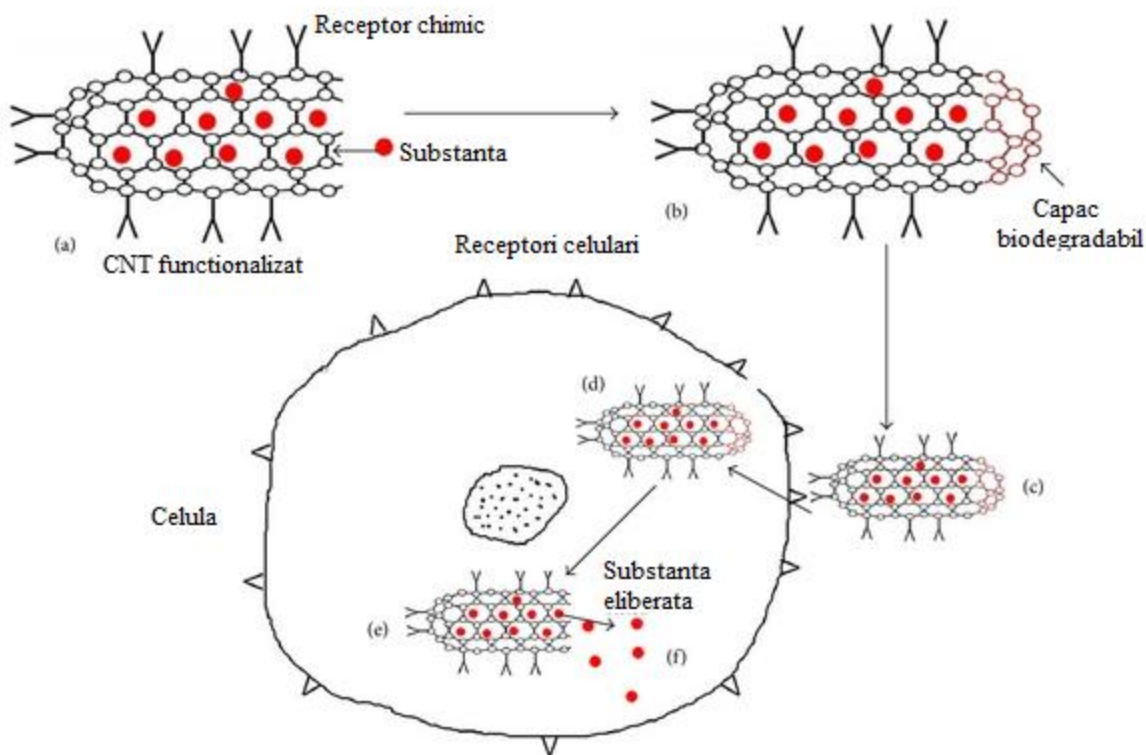


Fig. 2 Ilustrare schematică a procesului de eliberare a substanței: a) suprafața CNT este legată de un receptor chimic și substanța este încărcată înăuntru, b) capătul deschis al CNT este închis, c) este apoi introdus în organism și ajunge la celula vizată/țintă datorită receptorului chimic de pe suprafață, d) celula internalizează CNT cu ajutorul receptorilor celulari prin endocitoză spre exemplu, e) capacul este îndepărtat sau se descompune în interiorul celulei, apoi substanța este eliberată [8].

În ciuda progresului în medicină, rezistența tumorilor maligne la tratamentul medical actual punctează nevoia de dezvoltare a unor noi abordări terapeutice. Tratamentul actual împotriva cancerului implica operație, chimioterapie și/sau radioterapie. Toate aceste medicamente chemoterapeutice au efecte secundare nedorite [16, 17]. În ultimul timp s-a pus accent pe folosirea medicamentelor naturale pentru tratarea cancerului. Astfel, dezvoltarea unui sistem de eliberare corespunzător, garantează eliberarea acestor biomolecule naturale în special în zonele tumorale. Pentru a îndeplini acest scop, nanotuburile de carbon au fost studiate pentru eliberarea moleculelor naturale anticancerogene prezentând siguranță și eficacitate terapeutică îmbunătățită [18]. Conform unor cercetări *in vitro*, celulele tratate cu nanoparticule de carbon sintetizate au demonstrat mai

mult de 80% rata de supraviețuire, manifestand toxicitate minimă. De asemenea toxicitatea *in vivo* a nanoparticulelor de carbon a fost efectuată pe soareci. Diferite concentrații de nanoparticule de carbon au fost administrate intravenos soarecilor. După 4 săptămâni nu s-au găsit semene de toxicitate și reacții adverse [19].

Proprietățile antioxidante ale nanotuburilor de carbon sintetizate prin grefarea cu acid galic, împotriva radicalilor 2,2'-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), hidroxil și peroxil au fost investigate. Materialele obținute au fost caracterizate prin spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier. Funcționalizarea covalentă a CNT cu acidul galic a fost confirmată și cantitatea de acid galic legat per g a fost  $2.1 \pm 0.2$  mg. În final a fost evaluată și activitatea de inhibare a acetilcolinesterazei. Rezultatele au demonstrat activitatea antioxidantă a CNT funcționalizate care s-au dovedit a fi capabile de inhibarea acetilcolinesterazei având astfel aplicații în domeniul biomedical și farmaceutic [20].

După cercetări amanunțite s-a demonstrat citotoxicitatea și activitatea antioxidantă împotriva celulelor carcinoma *Ehrlich ascites* a unui nanocompozit obținut prin legarea nanotuburilor de carbon cu pereți multipli cu dodecenil succinic anhidru în prezența extractului de plantă *Beta vulgaris* și a nanoparticulelor de hidroxiapatită. Nanocompozitul obținut a fost analizat prin spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier (FTIR) și prin microscopie electronică prin transmisie (TEM). Astfel, materialul obținut are capacitatea de a fi folosit ca antioxidant și agent antitumoral în viitor, după studii mai amanunțite [21].

Un alt studiu demonstrează activitatea antimicrobiană utilizând nanotuburi de carbon cu un singur perete funcționalizate cu extractul de plantă *Hempeđu bumi*, împotriva bacteriilor *Bacillus* sp., *Escherichia coli* și *Aspergillus niger*. S-au efectuat analize morfologice și structurale pentru a investiga nanocompozitul funcționalizat cu *H. bumi* utilizând microscopie electronică de scanare, microscopie de forță atomică, spectroscopie fotoelectronică cu raze X și spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier. A fost observată o zonă de inhibiție mai mare de 1 cm împotriva microbilor testați. Rezultatele indică potențial de utilizare a nanocompozitului obținut ca purtător de compuși din extractele plantelor [22].

Compușii polifenolici găsiți în plantele medicinale, legume, fructe și sucuri de fructe fac parte din categoria flavonoidelor. În particular, quercetina este considerată a avea un rol semnificativ în

sănătatea umană, incluzând protecție cardiovasculară, activitate antitumorală, efecte antiulcer și proprietăți antialergice, antivirale și antiinflamatorii. Proprietățile ei antitumorale au fost verificate prin experimente *in vivo* și *in vitro*. Studiile arată că are efecte benefice în inhibarea celulelor canceroase de sân, colon, prostată și plămâni. Deoarece nanotuburile de carbon pot fi folosite în aplicații medicale prin funcționalizare cu diferiți compusi naturali crescând astfel solubilitatea în soluțiile apoase, studii viitoare pot fi efectuate încorporând quercetina în nanotuburile de carbon [23].

Funcționalizarea nanotuburilor de carbon cu antioxidanți precum acid tanic și acid galic conduce la proprietăți antioxidante remarcabile confirmate prin analiza FTIR și măsurarea compușilor fenolici totali. Rezultatele obținute demonstrează că nanotuburile de carbon funcționalizate cu acid tanic au proprietăți antioxidante mai mari decât nanotuburile de carbon funcționalizate cu acid galic sau nefuncționalizate [24].

Aplicațiile nanomaterialelor în medicină sunt încă la început și întâmpină provocări. Deși s-a studiat intens toxicitatea *in vitro* și *in vivo* a materialelor carbonice, cunoștințele despre comportamentul lor *in vivo* și potențialele riscuri de sănătate sunt încă limitate datorită datelor insuficiente și discrepanței între rezultate. Majoritatea rezultatelor în ceea ce privește toxicitatea, sunt bazate pe experimente *in vitro*, de aceea este nevoie de atenție și precauție pentru a exploata aceste rezultate pe organismul uman. Recent s-au înregistrat progrese în biodistribuția, translocarea și eliminarea CNT după administrare sistemică, făcând primul pas spre aplicațiile medicale sigure ale nanotuburilor de carbon. Cercetările au demonstrat că toxicitatea și biocompatibilitatea CNT poate fi controlată prin modificări chimice și materiale [25].

### **Grafen oxidul (GO)**

Materialele carbonice sunt considerate a fi mai prietenoase din punct de vedere biologic și al mediului înconjurător față de materialele anorganice, carbonul fiind unul dintre cele mai comune elemente din ecosistemul nostru. În particular, grafitul este un material natural care a fost folosit în viața de zi cu zi de sute de ani fără a prezenta toxicitate. Cu toate acestea, ar fi fost de așteptat ca grafenul, format dintr-un singur strat de grafit, să fie de asemenea sigur pentru folosire în scopuri biologice. Însă, morfologia lui unidimensională este mai degrabă citotoxică. În comparație, forma bi-dimensională a grafenului este de așteptat să fie ușor dăunătoare în

concentrație mică pentru ca materialele de grafen să poată fi aplicate în domeniul biomedical. În mod special, oxidul de grafen, este considerat un material promițător pentru aplicații biomedicale datorită proprietăților sale fizice și chimice unice. Deși încă rămân probleme de rezolvat, aplicațiile biologice ale derivaților de grafen prezintă potențial semnificativ datorită multelor încercări cu rezultate promițătoare în ceea ce privește biofuncționalizarea și standardizarea derivaților de grafen, prin fracționare bazată pe mărime, număr de straturi și funcționalități chimice [26, 27]. Majoritatea studiilor arată că grafenul și grafen oxidul nemodificate prezintă citotoxicitate. Dozarea este unul dintre cei mai importanți factori, unele studii demonstrând că dozele scăzute de grafen oxid pot fi sigure [28]

Grafen oxidul și derivații lui sunt foarte atractivi pentru aplicații de eliberare controlată a medicamentelor datorită proprietăților lor fizico-chimice și a structurii plane unice în ciuda unor provocări existente cum ar fi funcționalizarea inteligentă și investigarea gradului de toxicitate pe termen lung [29]. Grafen oxidul are o structură unică, plană, conținând diferite grupări funcționale (epoxi, hidroxil, carboxil, carbonil, etc.) ce oferă posibilitatea de atașare a diferitelor molecule biologice precum proteine, acid deoxiribonucleic, acid ribonucleic etc. Ușurința de sintetizare și funcționalizare datorită grupărilor funcționale, oferă grafen oxidului biocompatibilitate pe termen lung prezentând citotoxicitate în doze scăzute și face grafen oxidul funcționalizat un candidat promițător pentru diferite aplicații biologice și medicale [30, 31].

Mai mult decât atât, dimensiunea (numărul de straturi, dimensiunea laterală) și forma grafen oxidului joacă un rol important în stabilirea proprietăților sale care îl fac utilizabil în diverse aplicații. Astfel, prin aceste modificări aduse grafen oxidului îl fac nontoxic și biocompatibil [32].



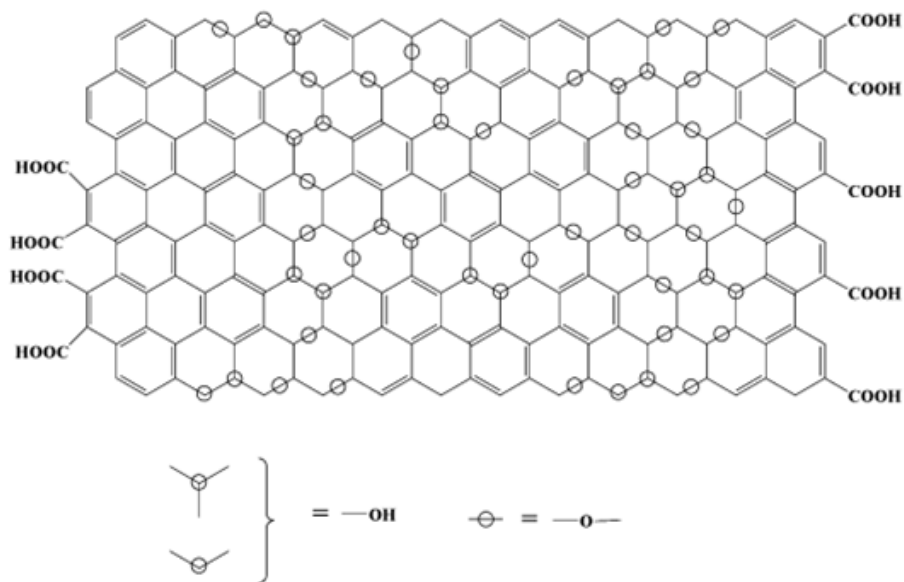


Figura 3. Structura oxidului de grafen [33]

Grafen oxidul prezintă o suprafață ușor de modificat cu o diversitate de polimeri biocompatibili precum chitosan, polietilen glicol, poli-L-lizina și polivinilalcoolul. Grafen oxidul conține o cantitate mare de grupări hidrofilice marginale. Aceste proprietăți fac grafen oxidul mult mai atrăgător pentru cercetători având aplicații în eliberare controlată, parazitologie, inginerie tisulară, activitate antibacteriană, tratarea cancerului, imagistică, senzori și diagnosticare. Pentru ca grafen oxidul să fie folosit în studii clinice este esențial să se studieze toxicitatea și biocompatibilitatea prin experimente *in vitro* și *in vivo* utilizând linii celulare specifice și modele animale [34, 35].

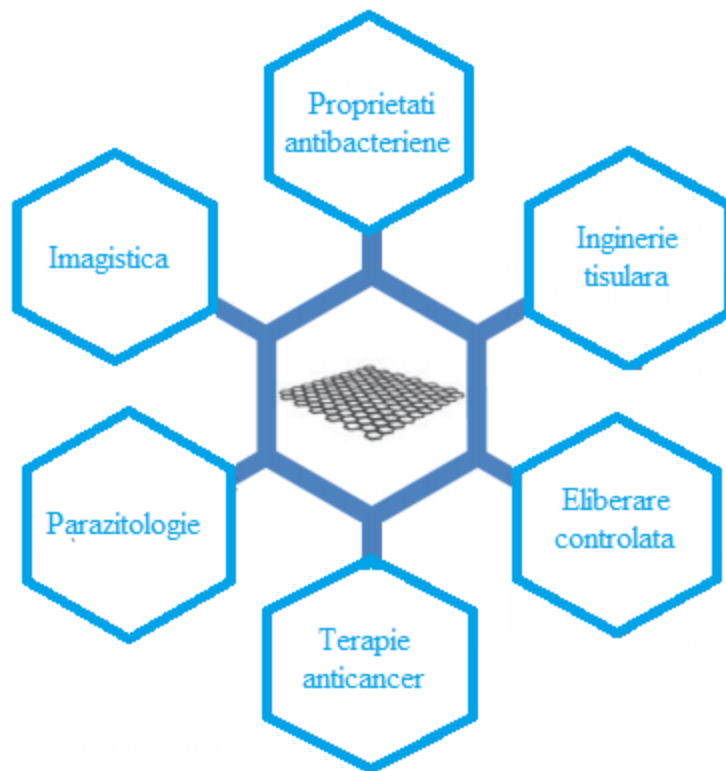


Figura 4. Aplicații ale grafen oxidului [26]

Un studiu demonstrează efectele grafen oxidului asupra celulelor fibroblaste umane și asupra șoarecilor cu scopul de a investiga biocompatibilitatea grafen oxidului. Grafen oxidul sintetizat a fost caracterizat prin microscopie electronică prin transmisie de înaltă rezoluție și prin microscopie de forță atomică. Celulele fibroblaste umane au fost încărcate cu doze diferite de oxid de grafen din ziua 1 până în ziua 5. De altfel, treizeci de șoareci împărțiți în trei grupe de testare (doză mică, medie, mare) și un grup de control au fost injectați cu 0,1, 0,25 și respectiv 0,4 mg oxizi de grafen, și au fost urmăriți timp de 1 zi, 7 zile și, respectiv, 30 de zile. Rezultatele au arătat că grafen oxizii cu doze mai mici de 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  nu au prezentat toxicitate asupra celulelor fibroblaste umane dar, o doză mai mare de 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  prezintă toxicitate. De asemenea, oxizii de grafen în doze mici (0.1mg) și medii (0.25 mg) nu au prezentat toxicitate asupra șoarecilor, dar în doze mari (0.4 mg) au prezentat toxicitate cronică, 4/9 șoareci au murit prin formare de granulom localizat în plămâni, splină, ficat și rinichi. Atunci când oxizii de grafen sunt explorați pentru aplicații *in vivo* în organismul animal sau uman, trebuie luată în considerare biocompatibilitatea acestora [36].

Așa cum am specificat, grafen oxidul este un nanomaterial cu proprietăți antibacteriene și suprafață mare având capacitate ridicată de încărcare a substanțelor. *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) este responsabil pentru infecții grave în spitalele din întreaga lume, reprezentând o problemă gravă de sănătate. Curcumina, constituentul major al turmericului, este eficient împotriva bacteriei *Staphylococcus aureus* dar din păcate în concentrații toxice sau în combinație cu antibioticele. Principala problemă în terapiile cu curcumina este solubilitatea scăzută a acestui compus hidrofobic și citotoxicitatea în concentrații mari. Un studiu descrie eficacitatea unui nanomaterial compozit obținut prin funcționalizarea grafen oxidului (GO) cu curcumina (CU) în tratarea acestei infecții. Rezultatele au demonstrat eficiența GOCU împotriva MRSA la o concentrație mai mică de 2 μg/ml. Mai mult decât atât, GOCU prezintă toxicitate scăzută asupra celulelor fibroblaste și evită hemoliza celulelor roșii din sânge. Rezultatele arată că nanomaterialul obținut este promițător împotriva MRSA [37].

Câțiva cercetători au încorporat o serie de straturi de grafen oxid redus în matrice de polidimetilsiloxan pentru a fi folosit în tratarea rănilor. A fost studiată structura porilor, dispersia, proprietățile fizice, citotoxicitatea și activitatea antibacteriană. Materialul obținut a prezentat proprietăți mecanice îmbunătățite, compatibilitate bună și activitate antibacteriană. Aceste experimente demonstrează că membrana compozită obținută poate fi folosită în vindecarea rănilor [38].

Ampicilina este un antibiotic eficient împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative. În urma unor cercetări amănunțite, s-a demonstrat eficacitatea grafen oxidului încărcat cu ampicilină împotriva bacteriilor *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*. Materialul obținut a fost analizat prin spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier și prin microscopie electronică cu scanare iar cantitatea de ampicilină încărcată pe grafen oxid a fost determinată prin spectroscopie de absorbție UV-VIS. Rezultatele au demonstrat că produsul obținut este un candidat promițător împotriva infecțiilor [39].

Combinația grafen oxidului cu diferite polizaharide precum alginat, amidon, celuloză, chitosan, formează nanocompozite cu proprietăți mecanice crescute. Acest lucru se datorează interacțiilor dintre grupele reactive ale grafen oxidului (carboxil și hidroxil) cu grupele polizaharidelor (carboxil, amino sau hidroxil). Aceste materiale pot fi folosite în diferite aplicații iar avantajul este că nu sunt dăunătoare mediului înconjurător. Chitosanul a fost utilizat la scară

largă ca biomaterial pentru inginerie tisulară și eliberare controlată, deoarece prezintă proprietăți atractive precum biocompatibilitate, biodegradabilitate, acțiune antibacteriană și imunogenitate scăzută. Combinarea acestuia cu grafen oxidul poate îmbunătăți proprietățile mecanice îmbunătățind în același timp adsorbția medicamentelor anticanceroase și controlând rata de eliberare. Astfel de nanocompozite pot fi folosite ca implanturi anticancer postoperator. Pinto și colab. au analizat biocompatibilitatea nanocompozitelor de grafen și a concluzionat că modificarea GO cu molecule hidrofily sau încapsularea substanțelor în matricele hidrofilyce îmbunătățește aderența celulelor și compatibilitatea. Nanocompozitul obținut din grafen oxid sintetizat cu chitosan sub formă de fibre a fost folosit în aplicații de tratare a rănilor. Mai precis, fibrele obținute ce conțin alcool polivinilic (PVA), CS și grafen sunt benefice pot fi folosite la vindecarea rănilor atât la șoareci cât și la iepuri [40, 41].

Un grup de cercetatori au proiectat un sistem de eliberare utilizând grafen oxidul (GO) încărcat cu acidul galic (GA), un agent anticancer. Nanocompozitul format a fost caracterizat prin difractometrie de raze X (XRD), FTIR, microscopie electronica de transmisie de înaltă rezoluție (HRTEM) și spectroscopie UV/VIS. În studiile biologice *in vitro*, celulele fibroblaste, normale și cele canceroase de ficat au fost testate cu diferite concentrații de GO, GOGA și GA pentru 72 de ore. Nanocompozitul GOGA a arătat efect inhibitoriu asupra creșterii celulelor canceroase, fără să afecteze celulele normale. Rezultatele acestui studiu sunt promițătoare pentru investigații viitoare *in vivo* [42].

Studierea eliberării controlate a substanțelor este necesară în tratarea cancerului și sinteza ecologică este importantă pentru utilizări biomedicale ale sistemelor de eliberare controlată a substanțelor în organismul uman. În cadrul unei lucrări, cercetătorii au creat două sisteme nanocompozite de livrare a substanțelor pentru medicamentele anticanceroase, bazate pe grafen oxid funcționalizat cu polifenoli din ceai. Materialele obținute au demonstrat că au o capacitate de încărcare a doxorubicinei eficientă de  $3.430 \times 10^6 \text{ mg g}^{-1}$ , respectiv  $3.932 \times 10^4 \text{ mg g}^{-1}$ . Cel din urmă prezintă biocompatibilitate cu celulele normale chiar și la concentrații mari și promovează moartea celulelor tumorale prin eliberarea doxorubicinei în principal la nivelul nucleului. În urma rezultatelor, cercetătorii au demonstrat că aceste sisteme obținute sunt promițătoare pentru diferite aplicații biomedicale dar și în tratarea cancerului [43].

Acidul elagic, un polifenol natural, a fost izolat din extractul de coaja de rodie prin interacțiune hidrofoba utilizând grafen oxid grefat cu fibre de bumbac ca adsorbant staționar. Porțiunile de oxid de grafen au servit ca situsuri de legare a interacțiunii hidrofobe pentru adsorbția acidului elagic. Fibra de bumbac funcționalizată cu oxid de grafen a fost realizată într-o membrană pentru a putea realiza purificarea acidului elagic. Au fost investigate efectele parametrilor operaționali asupra procesului de izolare. S-a descoperit că 5 mmol/l de soluție apoasă de carbonat de sodiu este o soluție tampon de legare adecvată și soluția apoasă de hidroxid de sodiu variind între 0.04 și 0.06 mol/l este o soluție de eluare adecvată pentru purificarea acidului elagic. În condiții optime, puritatea acidului elagic a crescut semnificativ de la 7.5% în extractul brut până la 75.0–80.0%. Valoarea pH-ului s-a dovedit a fi un parametru cheie care determină adsorbția și desorbția acidului galic. Niciun solvent organic nu este implicat în procesul de purificare. Astfel, o metodă simplă și prietenoasă cu mediul înconjurător este stabilită pentru purificarea acidului elagic utilizând ca adsorbant grafen oxidul funcționalizat [44].

### **Concluzii și perspective**

Ultimii 10 ani de literatură asupra studierii materialelor carbonice pentru aplicații biomedicale au dezvăluit și confirmat potențialul lor ca biomateriale. Atât grafen oxidul cât și nanotuburile de carbon generează efecte toxice atât *in vitro*, cât și *in vivo*, în timp ce modificările de suprafață pot reduce semnificativ interacțiunile lor toxice asupra sistemelor vii. Studii viitoare sunt însă necesare pentru a scădea efectele secundare ale nanomaterialelor obținute din materialele carbonice, în special grafen oxidul, pentru a fi utilizate în aplicații biomedicale.

Părțile necomestibile ale nucului, precum nucile verzi, frunzele, scoarța dar și miezul de nucă, au fost folosite în medicina tradițională și industria cosmetică pentru a trata diferite probleme de sănătate. Spre exemplu, frunzele de nuc erau folosite ca dezinfectanți și antiinflamatoare pentru tratarea pielii inflamate, infecții microbiene, ulcer și dureri reumatice. Toate aceste proprietăți de vindecare se datorează taninurilor și compușilor fenolici prezenți în nuc. Substanțele naturale precum antioxidanții din nuc devin importante datorită beneficiilor lor pentru sănătatea umană. Extractele din nuc prezintă o cantitate mare de compuși fenolici cu activitate antioxidantă, antibacteriană, antitumorală dar și multe ale aplicații biomedicale și farmaceutice.

Datorită efectelor secundare ale substanțelor sintetice precum antibioticele, asupra organismului uman, în ultimul timp a exista un mare interes pe utilizarea substanțelor naturale și în ultimii ani s-a pus mare accent pe dezvoltarea de nanomateriale încărcate cu substanțe bioactive. Având în vedere posibilitatea funcționalizării garfen oxidului cu substanțe bioactive naturale, ne propunem obținerea de nanomateriale încărcate cu substanțe active din nuc, cu aplicații în domeniul medical, mai specific în tratarea cancerului și în vindecarea rănilor prin efecte antimicrobiene.

## Bibliografie

1. Marascu-Klein V. The applications of carbon materials in advanced technologies International Conference on Economic Engineering and Manufacturing Systems. 2007;8:313-6.
2. Biagiotti G, Lange V, Ligi C, Caporali S, Muniz-Miranda M, Flis A, et al. Nanostructured carbon materials decorated with organophosphorus moieties: synthesis and application. *Beilstein journal of nanotechnology*. 2017;8:485-93.
3. Yang L, Zhang L, Webster TJ. Carbon nanostructures for orthopedic medical applications. *Nanomedicine*. 2011;6(7):1231-44.
4. Liu HY, Zhang LN, Yan M, Yu JH. Carbon nanostructures in biology and medicine. *J Mater Chem B*. 2017;5(32):6437-50.
5. Ugnivenko A, Perepelytsina O, Sydorenko MV, Ostapchenko LI. Carbon nanotubes in delivery of bioactive substances. *Journal of Bionanoscience*. 2017:1-43.
6. Urie R, Ghosh D, Ridha I, Rege K. Inorganic Nanomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration. *Annual review of biomedical engineering*. 2018;20:353-74.
7. Blazewicz M. Carbon materials in the treatment of soft and hard tissue injuries. *European cells & materials*. 2001;2:21-9.
8. He H, Pham-Huy LA, Dramou P, Xiao D, Zuo P, Pham-Huy C. Carbon nanotubes: applications in pharmacy and medicine. *BioMed research international*. 2013;2013:578290.
9. Liu Z, Tabakman S, Welsher K, Dai H. Carbon Nanotubes in Biology and Medicine: In vitro and in vivo Detection, Imaging and Drug Delivery. *Nano research*. 2009;2(2):85-120.
10. Sharma P, Mehra NK, Jain K, Jain NK. Biomedical Applications of Carbon Nanotubes: A Critical Review. *Current drug delivery*. 2016;13(6):796-817.
11. Alshehri R, Ilyas AM, Hasan A, Arnaout A, Ahmed F, Memic A. Carbon Nanotubes in Biomedical Applications: Factors, Mechanisms, and Remedies of Toxicity. *Journal of medicinal chemistry*. 2016;59(18):8149-67.
12. Mali N, Jadhav S, Karpe M, Kadam V. Carbon nanotubes as carrier for delivery of bioactive and therapeutic agents: An overview. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011;3(3):45-52.
13. Madani SY, Naderi N, Dissanayake O, Tan A, Seifalian AM. A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *International journal of nanomedicine*. 2011;6:2963-79.
14. Beg S, Rizwan M, Sheikh AM, Hasnain MS, Anwer K, Kohli K. Advancement in carbon nanotubes: basics, biomedical applications and toxicity. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2011;63(2):141-63.
15. Zhang W, Zhang Z, Zhang Y. The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale research letters*. 2011;6:555.
16. Sanginario A, Miccoli B, Demarchi D. Carbon Nanotubes as an Effective Opportunity for Cancer Diagnosis and Treatment. *Biosensors-Basel*. 2017;7(1).
17. Kushwaha SKS, Ghoshal S, Rai AK, Singh S. Carbon nanotubes as a novel drug delivery system for anticancer therapy: a review. *Braz J Pharm Sci*. 2013;49(4):629-43.
18. Jogi H, Maheshwari R, Raval N, Kuche K, Tambe V, Mak KK, et al. Carbon nanotubes in the delivery of anticancer herbal drugs. *Nanomedicine*. 2018:1187-220.
19. Kumar V, Toffoli G, Rizzolio F. Fluorescent carbon nanoparticles in medicine for cancer therapy. *ACS medicinal chemistry letters*. 2013;4(11):1012-3.
20. Cirillo G, Hampel S, Klingeler R, Puoci F, Iemma F, Curcio M, et al. Antioxidant multi-walled carbon nanotubes by free radical grafting of gallic acid: new materials for biomedical applications. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2011;63(2):179-88.

21. Haroun AA, Taie HAA. Cytotoxicity and Antioxidant Activity of Beta vulgaris Extract Released from Grafted Carbon Nanotubes Based Nanocomposites. *Macromol Symp.* 2014;337(1):25-33.
22. Foo ME, Anbu P, Gopinath SCB, Lakshmipriya T, Lee CG, Yun HS, et al. Antimicrobial activity of functionalized single-walled carbon nanotube with herbal extract of Hempedu bumi. *Surf Interface Anal.* 2018;50(3):354-61.
23. Daneshmehr S. Carbon Nanotubes for Delivery of Quercetin as Anticancer Drug: Theoretical Study. *Proc Mat Sci.* 2015;11:131-6.
24. Rajavel K, Gomathi R, Manian S, Kumar R. Characterization of tannic acid- and gallic acid-functionalized single- and multiwalled carbon nanotubes and an in vitro evaluation of their antioxidant properties. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2016;11(5):469-77.
25. Zhang Y, Bai Y, Yan B. Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications. *Drug discovery today.* 2010;15(11-12):428-35.
26. Chung C, Kim YK, Shin D, Ryoo SR, Hong BH, Min DH. Biomedical applications of graphene and graphene oxide. *Accounts of chemical research.* 2013;46(10):2211-24.
27. Zhou X, Liang F. Application of graphene/graphene oxide in biomedicine and biotechnology. *Current medicinal chemistry.* 2014;21(7):855-69.
28. Guo X, Mei N. Assessment of the toxic potential of graphene family nanomaterials. *Journal of food and drug analysis.* 2014;22(1):105-15.
29. Pan Y, Sahoo NG, Li L. The application of graphene oxide in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery.* 2012;9(11):1365-76.
30. Singh DP, Herrera CE, Singh B, Singh S, Singh RK, Kumar R. Graphene oxide: An efficient material and recent approach for biotechnological and biomedical applications. *Materials science & engineering C, Materials for biological applications.* 2018;86:173-97.
31. Singh SK, Singh MK, Kulkarni PP, Sonkar VK, Gracio JJ, Dash D. Amine-modified graphene: thrombo-protective safer alternative to graphene oxide for biomedical applications. *ACS nano.* 2012;6(3):2731-40.
32. Kumar KS, Das Modac M, Paik P. Graphene Oxide for Biomedical Applications. *Journal of Nanomedicine Research.* 2017;5(6):1-6.
33. Jianchang L, Xiangqiong Z, Tianhui R, Emile H. The Preparation of Graphene Oxide and Its Derivatives and Their Application in Bio-Tribological Systems. *Lubricants.* 2014;2:137-61.
34. Wu SY, An SS, Hulme J. Current applications of graphene oxide in nanomedicine. *International journal of nanomedicine.* 2015;10 Spec Iss:9-24.
35. Martinez Paino IM, Santos F, Zucolotto V. Biocompatibility and toxicology effects of graphene oxide in cancer, normal, and primary immune cells. *Journal of biomedical materials research Part A.* 2017;105(3):728-36.
36. Wang K, Ruan J, Song H, Zhang J, Wo Y, Guo S, et al. Biocompatibility of Graphene Oxide. *Nanoscale research letters.* 2011;6(1):8.
37. Bugli F, Cacaci M, Palmieri V, Di Santo R, Torelli R, Ciasca G, et al. Curcumin-loaded graphene oxide flakes as an effective antibacterial system against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Interface focus.* 2018;8(3):20170059.
38. Qian W, Hu X, He W, Zhan R, Liu M, Zhou D, et al. Polydimethylsiloxane incorporated with reduced graphene oxide (rGO) sheets for wound dressing application: Preparation and characterization. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces.* 2018;166:61-71.
39. Yurt F, Ersoz OA, Harputlu E, Ocakoglu K. Preparation and evaluation of effect on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* of radiolabeled ampicillin-loaded graphene oxide nanoflakes. *Chemical biology & drug design.* 2018;91(6):1094-100.
40. Lu B, Li T, Zhao H, Li X, Gao C, Zhang S, et al. Graphene-based composite materials beneficial to wound healing. *Nanoscale.* 2012;4(9):2978-82.



41. Terzopoulou Z, Kyzas GZ, Bikiaris DN. Recent Advances in Nanocomposite Materials of Graphene Derivatives with Polysaccharides. *Materials*. 2015;8(2):652-83.
42. Dorniani D, Saifullah B, Barahuie F, Arulselvan P, Hussein MZ, Fakurazi S, et al. Graphene Oxide-Gallic Acid Nanodelivery System for Cancer Therapy. *Nanoscale research letters*. 2016;11(1):491.
43. Wang XQ, Hao LY, Zhang CL, Chen J, Zhang P. High efficient anti-cancer drug delivery systems using tea polyphenols reduced and functionalized graphene oxide. *J Biomater Appl*. 2017;31(8):1108-22.
44. Peng R, Wu Q, Chen J, Ghosh R, Chen X. Isolation of ellagic acid from pomegranate peel extract by hydrophobic interaction chromatography using graphene oxide grafted cotton fiber adsorbent. *Journal of separation science*. 2018;41(3):747-55.