Review article

THAI BULLETIN OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
ISSN 2586-8659 (online)

คาร์บอนดอตกับการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม

กรณัฐ เดชศรี[1], ชีวิตา สุวรรณชวลิต[2], ผดุงขวัญ จิตโรภาส[3], ปราณีต โอปณะโสภิต[1], สุภัสสร เพ็งนาม[1,*]

[1] คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

[2] ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

[3] สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น

* ติดต่อผู้นิพนธ์: Pengnam_s@su.ac.th

บทคัดย่อ

คาร์บอนดอตคือวัสดุนาโนคาร์บอน ที่มีความสำคัญและได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในปัจจุบัน ในทางเภสัชกรรม คาร์บอนดอตได้รับการพัฒนาและนำมาประยุกต์ใช้อย่างกว้างขวาง เช่น พัฒนาเป็นระบบนำส่งยาหรือสารพันธุกรรม นอกจากนี้ยังนำมาประยุกต์ใช้ในการถ่ายภาพทางชีวภาพ และใช้เป็นเซ็นเซอร์ตรวจวัดสารทางชีวภาพ เนื่องจากลักษณะที่โดดเด่น ที่สามารถแสดงปรากฏการณ์วาวแสงได้ นอกจากนี้คาร์บอนดอตยังมีข้อดี คือ เข้ากับเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ ละลายน้ำหรือกระจายตัวดีในน้ำ สังเคราะห์ง่าย มีเสถียรภาพสูง และสามารถเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวได้ วิธีที่ใช้สังเคราะห์คาร์บอนดอตในปัจจุบัน ได้แก่ เทคโนโลยีจากบนลงล่าง หรือเทคโนโลยีจากล่างสู่บน ซึ่งเทคโนโลยีแบบล่างสู่บนเป็นที่นิยมมากกว่า เนื่องจากใช้ต้นทุนน้อย และเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม หลังจากเสร็จสิ้นกระบวนการสังเคราะห์ โครงสร้างและสมบัติเชิงทัศนศาสตร์ของคาร์บอนดอตจะถูกนำไปตรวจสอบโดยอาศัยเทคนิคต่าง ๆ ต่อไป เช่น อัลตราไวโอเลต-วิสิเบิลสเปกโทรสโคปี โฟโตลูมิเนสเซนต์สเปกโทรสโคปี เทคนิคฟูเรียร์ทรานสฟอร์ม-อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี ฯลฯ บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลทั่วไป วิธีการสังเคราะห์ การตรวจสอบลักษณะเฉพาะ และการประยุกต์ใช้คาร์บอนดอตในทางเภสัชกรรม

คำสำคัญ: คาร์บอนดอต, ระบบนำส่งยา, เภสัชกรรม

รับต้นฉบับ: 6 พฤษภาคม 2565; แก้ไข: 25 มิถุนายน 2565; ตอบรับตีพิมพ์: 25 มิถุนายน 2565

CARBON DOTS AND THEIR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

Koranat Dechsri[1], Cheewita Suwanchawalit[2], Padungkwan Chitropas[3], Praneet Opanasopit[1], Supusson Pengnam[1,*]

[1] Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakorn Pathom

[2] Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakorn Pathom

[3] Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Khon Kaen University, Khon Kaen

* Corresponding author: Pengnam_s@su.ac.th

ABSTRACT

Carbon dots (C-dots) are carbon-based nanomaterials which become more important and of interest in recent years. In pharmaceutical fields, they have been developed and widely applied for various purposes, such as the delivery of drugs or gene. In addition, they have been used for bioimaging and biosensors due to their distinguishing fluorescence characteristics. Moreover, C-dots offer other advantages including biocompatibility, low toxicity, high water-solubility or dispersibility, ease of synthesis, high stability, and capability of functionalization on the surface. Nowadays, C-dots can be synthesized via either "top-down technology" or "bottom-up technology". However, bottom-up technology is often favorable due to the lower cost and environmental friendliness. After the synthesis, the microstructure and optical properties of prepared C-dots are evaluated using ultraviolet-visible spectroscopy, photoluminescence spectroscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, etc. This article reviews the general information, synthesis methods, characterization, and pharmaceutical applications of C-dots.

Keywords: carbon dots, drug delivery systems, pharmaceutics

Received: 6 May 2022; Revised: 25 June 2022; Accepted: 25 June 2022

บทนำ

ตั้งแต่ช่วงศตวรรษที่ 20 นาโนเทคโนโลยี (nanotechnology) เริ่มเป็นที่รู้จักและได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ (นาโนเทค) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ได้กำหนดนิยามของนาโนเทคโนโลยีไว้ว่า “นาโนเทคโนโลยี เป็นเทคโนโลยีประยุกต์ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจัดการ การสร้าง การสังเคราะห์วัสดุหรืออุปกรณ์ในระดับของอะตอม โมเลกุลหรือชิ้นส่วนที่มีขนาดเล็กในช่วง 1 ถึง 100 นาโนเมตร ซึ่งส่งผลให้วัสดุหรืออุปกรณ์ต่าง ๆ มีหน้าที่ใหม่ ๆ และมีสมบัติที่พิเศษขึ้นทั้งทางด้านกายภาพ เคมี และชีวภาพ ทำให้มีประโยชน์ต่อผู้ใช้และเพิ่มมูลค่าทางเศรษฐกิจได้”[1] นาโนเทคโนโลยีจึงกลายเป็นวิทยาศาสตร์สาขาหนึ่งที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในด้านเทคโนโลยีและนวัตกรรมในแขนงต่าง ๆ

ปัจจุบันสายงานทางด้านเภสัชศาสตร์เป็นศาสตร์หนึ่งที่ได้นำระบบนาโนเทคโนโลยีมาประยุกต์ใช้เพื่อแก้ไขปัญหาทางการแพทย์หรือที่เรียกว่าการแพทย์นาโน (nanomedicine) โดยเริ่มต้นจากการพัฒนาวัสดุนาโน (nanomaterials) ช่วงหลายปีที่ผ่านมาวัสดุนาโนหลายชนิดได้รับความนิยมและพัฒนาขึ้นอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะวัสดุที่สังเคราะห์ขึ้นมาใหม่ให้มีสมบัติการวาวแสงหรือฟลูออเรสเซนต์ และงานวิจัยจำนวนมากเลือกใช้สารตั้งต้นที่มีธาตุคาร์บอนเป็นองค์ประกอบหลัก เนื่องจากมีความเป็นพิษต่ำ สามารถเข้ากับเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ดี และราคาถูก โดยเรียกวัสดุนาโนนี้ว่า คาร์บอนควอนตัมดอต (carbon quantum dots; CQDs) คาร์บอนนาโนดอต (carbon nanodot) หรือ เรียกสั้น ๆ ว่า คาร์บอนดอต (carbon dots; C-dots หรือ CDs)

บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลทั่วไป วิธีการสังเคราะห์ เทคนิคการตรวจสอบลักษณะเฉพาะของคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ได้ กลไกการวาวแสงของคาร์บอนดอต ตลอดจนการนำคาร์บอนดอตมาประยุกต์ใช้ทางด้านการแพทย์และเภสัชกรรม ได้แก่ การพัฒนาระบบนำส่งยา (drug delivery systems) ระบบนำส่งสารพันธุกรรม (gene delivery systems) การถ่ายภาพทางชีวภาพ (bioimaging) และการตรวจวัดทางชีวภาพ (biosensors) เป็นต้น

ข้อมูลทั่วไปของคาร์บอนดอต

คาร์บอนดอต เป็นวัสดุนาโนที่ค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 2004 โดย Xu และคณะ เกิดขึ้นจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ท่อนาโนคาร์บอน และเมื่อนำผลิตภัณฑ์ข้างเคียงดังกล่าวไปถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์พบว่ามีลักษณะเป็นอนุภาค และมีขนาดตั้งแต่ 0.6-1.4 นาโนเมตร นอกจากนี้ยังสามารถเกิดการวาวแสงได้ จึงเรียกอนุภาคที่เกิดขึ้นจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงนี้ว่า วัสดุนาโนคาร์บอน (carbon nanomaterials)[2]

คาร์บอนดอตจัดเป็นวัสดุนาโนคาร์บอน ที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบหลัก มีโครงสร้างวัสดุเป็นระบบศูนย์มิติ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วงนาโนเมตร ประมาณ 1-10 นาโนเมตร[3] ขณะเดียวกันมีงานวิจัยจำนวนมากระบุว่าวัสดุดังกล่าวอาจมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่ได้ถึง 60 นาโนเมตร[4] อย่างไรก็ตาม เมื่อนำคาร์บอนดอตมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์และเภสัชกรรม ในบางครั้งขนาดอนุภาคที่เหมาะสมอาจใหญ่กว่า 100 นาโนเมตร ซึ่งเป็นขนาดอนุภาคที่ยอมรับได้ คาร์บอนดอตเป็นวัสดุที่สามารถเข้ากับเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ ละลายน้ำหรือกระจายตัวดีในน้ำ สังเคราะห์ง่าย มีเสถียรภาพสูง และสามารถวาวแสงได้ จากข้อดีที่กล่าวมานี้ส่งผลให้คาร์บอนดอตเป็นวัสดุนาโนที่ได้รับความสนใจและนำมาประยุกต์ใช้กับงานได้หลากหลายในช่วงหลายปีที่ผ่านมา ปัจจุบันยังคงมีการพัฒนาและสังเคราะห์จากสารตั้งต้นต่าง ๆ อย่างต่อเนื่องและนำมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์และเภสัชกรรมอย่างแพร่หลาย[4]

วิธีการสังเคราะห์คาร์บอนดอต

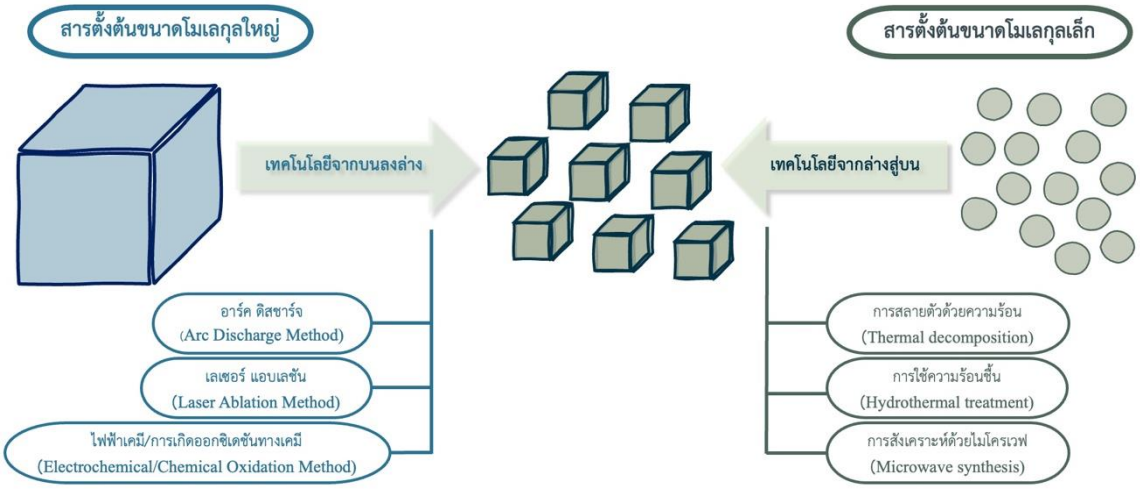
คาร์บอนดอตมีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบหลัก จึงสามารถสังเคราะห์ได้จากสารตั้งต้นที่หลากหลาย ทั้งวัสดุจากธรรมชาติหรือจากการสังเคราะห์ กระบวนการ

สังเคราะห์คาร์บอนดอตมีหลายวิธีให้เลือกใช้ตามความเหมาะสมของเครื่องมือหรือการทำงานในห้องปฏิบัติการ ซึ่งถือเป็นข้อได้เปรียบที่แตกต่างจากวัสดุนาโนอื่น อย่างไรก็ตามสามารถจำแนกเทคโนโลยีการสังเคราะห์คาร์บอนดอตได้เป็น 2 เทคโนโลยี คือ เทคโนโลยีจากบนลงล่าง (top-down technology) และเทคโนโลยีจากล่างสู่บน (bottom-up technology)[5] แสดงดังรูปที่ 1

เทคโนโลยีจากบนลงล่าง เป็นการสังเคราะห์วัสดุนาโนจากการย่อยสารตั้งต้นที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบและมีขนาดโมเลกุลใหญ่ ให้ได้อนุภาคซึ่งมีขนาดเล็กอยู่ในระดับนาโน สารตั้งต้นที่นิยมใช้ในเทคโนโลยีจากบนลงล่าง ได้แก่ กราฟีน (graphene) แกรไฟต์ (graphite) หรือฟูลเลอรีน (fullerene)[6] โดยอาศัยกระบวนการต่าง ๆ เช่น อาร์ค ดิสชาร์จ (arc discharge method) เลเซอร์แอบเลชัน (laser ablation method) หรือ กระบวนการไฟฟ้าเคมี/การเกิดออกซิเดชันทางเคมี (electrochemical/chemical oxidation method) เป็นต้น ในทางตรงกันข้ามเทคโนโลยีจากล่างสู่บน เป็นการสังเคราะห์คาร์บอนดอตจากการนำสารตั้งต้นที่มีอนุภาคขนาดเล็กในระดับอะตอม หรือโมเลกุลที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบมาเรียงต่อกัน จนมีอนุภาคขนาดใหญ่ขึ้นแต่ยังอยู่ในระดับนาโน สารตั้งต้นที่นิยมใช้ในเทคโนโลยีจากล่างสู่บน ได้แก่ กรดยูริก กรดซิตริก ซูโครส กลูโคส โปรตีน พอลิเมอร์ ไคโตซาน หรือสารที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบ การสังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยเทคโนโลยีจากล่างสู่บน ได้แก่ การสลายตัวด้วยความร้อน (thermal decomposition) การใช้ความร้อนชื้น (hydrothermal treatment) หรือ การสังเคราะห์ด้วยไมโครเวฟ (microwave synthesis) เป็นต้น แต่ละวิธีที่ใช้ในการสังเคราะห์คาร์บอนดอตมีข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกัน ดังแสดงตารางที่ 1[5]

1. กระบวนการสังเคราะห์โดยใช้เทคโนโลยีจากบนลงล่าง

1.1 อาร์ค ดิสชาร์จ เป็นกระบวนการที่ต้องอาศัยการให้ไฟฟ้ากระแสตรงตั้งแต่ 20-200 แอมแปร์ และความต่างศักย์ประมาณ 20-40 โวลต์ กับขั้วแกรไฟต์ทั้งสองขั้ว เพื่อทำให้สารตั้งต้นแตกตัวและรวมตัวขึ้นเป็นคาร์บอนดอต ซึ่งถือเป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและราคาถูก ในปี ค.ศ. 2004 Xu และคณะ ใช้กระบวนการนี้ในการสังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยอาศัยท่อนาโนคาร์บอนผนังชั้นเดียว (single walled carbon nanotubes; SWNTs) เป็นแหล่งคาร์บอน ในขณะเดียวกัน Bottani และคณะ อาศัยท่อนาโนคาร์บอนชนิดผนังหลายชั้น (multi-walled carbon nanotubes; MWCNTs) เป็นแหล่งคาร์บอน อย่างไรก็ตาม การอาศัยท่อนาโนคาร์บอนผนังชั้นเดียวและหลายชั้นให้คาร์บอนดอตที่มีขนาดไม่สม่ำเสมอและมีสิ่งเจือปนค่อนข้างมาก และยังให้



รูปที่ 1 เทคโนโลยีที่ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์คาร์บอนดอต

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อดี ข้อจำกัด ของกระบวนการที่ใช้ในการสังเคราะห์คาร์บอนดอต

กระบวนการสังเคราะห์	ข้อดี	ข้อจำกัด	เอกสารอ้างอิง
เทคโนโลยีแบบบนลงล่าง			
อาร์ค ดิสชาร์จ (arc discharge method)	- ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็ก - การสังเคราะห์ทำได้ง่าย - ต้นทุนต่ำ	- วัสดุที่ได้รูปร่างไม่สม่ำเสมอ - มีสิ่งเจือปนค่อนข้างมาก - ต้องใช้สารละลายกรดหรือด่างในการทำปฏิกิริยา - ให้ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสง (quantum yield) ของโมเลกุลค่อนข้างต่ำ	(4)
เลเซอร์ แอบเลชัน (laser ablation method)	- การสังเคราะห์ทำได้ง่าย - มีสิ่งเจือปนน้อย	- ต้นทุนสูง - ให้ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสง (quantum yield) ของโมเลกุลค่อนข้างต่ำ	(5)
ไฟฟ้าเคมี/การเกิดออกซิเดชันทางเคมี (electrochemical/chemical oxidation method)	- เป็นวิธีที่สะดวก ทำได้ง่าย - อนุภาคมีความสม่ำเสมอ - อนุภาคมีความบริสุทธิ์สูง - ให้ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสง (quantum yield) ของโมเลกุลค่อนข้างสูง	- ต้นทุนสูง - ใช้เวลาในการสังเคราะห์นาน	(5)
เทคโนโลยีแบบล่างสู่บน			
การสลายตัวด้วยความร้อน (thermal decomposition)	- การสังเคราะห์ทำได้ง่าย - ต้นทุนต่ำ คุ้มค่า - ง่ายต่อการเพิ่มขนาดการสังเคราะห์	- วัสดุที่ได้รูปร่างไม่สม่ำเสมอ - มีสิ่งปนเปื้อนเจือปน - ได้วัสดุนาโนน้อยกว่าวิธีอื่น - ต้องใช้สารละลายกรดหรือด่างในการทำปฏิกิริยา	(7)
การใช้ความร้อนชื้น (hydrothermal treatment)	- การสังเคราะห์ทำได้ง่าย - ต้นทุนต่ำ - ได้วัสดุนาโนในปริมาณมาก - มีความเป็นพิษต่ำ	- วัสดุที่ได้รูปร่างไม่สม่ำเสมอ - มีสิ่งปนเปื้อนเจือปน - ใช้เวลาในการสังเคราะห์นาน	(8)
การสังเคราะห์ด้วยไมโครเวฟ (microwave synthesis)	- เป็นวิธีที่สะดวก ทำได้ง่าย - ใช้เวลาในการสังเคราะห์น้อย - ง่ายต่อการควบคุมขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาค	- ต้นทุนสูงกว่าวิธีอื่น	(9)

ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสงของโมเลกุลที่ค่อนข้างต่ำอีกด้วย[4]

1.2 เลเซอร์ แอบเลชัน เป็นกระบวนการที่มีการปล่อยเลเซอร์ที่มีพลังงานสูงออกไปกระทบกับสารตั้งต้นคาร์บอน โดยอาศัยสภาวะแวดล้อมของระบบอุณหพลศาสตร์ เพื่อเหนี่ยวนำให้ระบบมีความดันที่สูงและมีอุณหภูมิประมาณ 1200 องศาเซลเซียส ทำให้เกิดแก๊สคาร์บอนและอะตอมของคาร์บอนที่ร้อนขึ้น จากนั้นแก๊สคาร์บอนจะเกิดการระเหยแล้วไปตกบนตัวเร่งปฏิกิริยาจนเกิดเป็นคาร์บอนดอต วิธีนี้จะให้คาร์บอนดอตที่บริสุทธิ์มากกว่า และมีสิ่งอื่นเจือปนน้อยกว่ากระบวนการอาร์ค ดิสชาร์จ แต่มีค่าใช้จ่ายในการสังเคราะห์ค่อนข้างสูง

1.3 กระบวนการไฟฟ้าเคมี/การเกิดออกซิเดชันทางเคมี เป็นกระบวนการสังเคราะห์ภายใต้ความดันและอุณหภูมิปกติ จึงเป็นที่นิยมมากที่สุดเมื่อเทียบกับกระบวนการอื่นของเทคโนโลยีแบบบนลงล่าง เนื่องจากกระบวนการนี้เกิดขึ้นได้ง่าย สามารถทำซ้ำได้ง่าย แต่อาจจะต้องใช้เวลานานและมีค่าใช้จ่ายสูง วิธีนี้ยังให้คาร์บอนดอตที่มีขนาดอนุภาคสม่ำเสมอ มีความบริสุทธิ์สูง อีกทั้งยังให้ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสงของโมเลกุลค่อนข้างสูง

2. กระบวนการสังเคราะห์โดยใช้เทคโนโลยีจากล่างสู่บน

2.1 การสลายตัวด้วยความร้อน เป็นกระบวนการสังเคราะห์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไพโรไลซิส (pyrolysis) ของสารตั้งต้นภายใต้อุณหภูมิสูง ซึ่งนิยามของคำว่า “ไพโรไลซิส” คือการเผาไหม้ที่ไม่มีหรืออาจมีปริมาณออกซิเจนได้เล็กน้อย ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ. 2018 Ma และคณะ ทำการสังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยอาศัยกระบวนการดังกล่าว พบว่าคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ได้ ให้ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสงของโมเลกุลที่ค่อนข้างสูง ประมาณร้อยละ 88[10] ซึ่งเป็นข้อดีของกระบวนการสังเคราะห์ วิธีการสังเคราะห์นี้จัดเป็นวิธีที่คุ้มค่า ใช้เวลาค่อนข้างน้อยและกระบวนการสังเคราะห์ทำได้ค่อนข้างง่าย อย่างไรก็ตาม การสลายตัวด้วยความร้อนยังคงใช้สารละลายกรดหรือด่างในการทำปฏิกิริยา ทำให้ยังมีสิ่งปนเปื้อนเจือปนอยู่กับคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้น[7]

2.2 การใช้ความร้อนชื้นหรือไฮโดรเทอร์มอล ซึ่งนิยามของคำว่า “ไฮโดร” แปลว่า น้ำ และ “เทอร์มอล” แปลว่า ความร้อน ไฮโดรเทอร์มอลจึงเป็นกระบวนการสังเคราะห์ที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย จากนั้นเมื่อให้ความร้อนในระบบปิด น้ำจะกลายเป็นไอและส่งผลให้เกิดความดันสูง ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ.2021 Hasan และคณะทดลองสังเคราะห์คาร์บอนดอตที่อุณหภูมิ 220 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย แต่เปลี่ยนสารตั้งต้น 3 ชนิด คือ ไฮดรอกซีเมทิลเฟอร์ฟูรัล (hydroxymethylfurfural) เฟอร์ฟูรัล (furfural) และไมโครคริสตัลไลน์เซลลูโลส (microcrystalline cellulose; MCC) ผลการทดลองพบว่าคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้นทั้ง 3 ชนิด สามารถดูดกลืนแสงยูวีได้ที่ช่วงความยาวคลื่นเดียวกันประมาณ 240 นาโนเมตรและยังให้การวาวแสงเป็นสีเขียวเหมือนกัน แตกต่างกันที่ความเข้มของการวาวแสงโดยขึ้นอยู่กับชนิดของสารตั้งต้นที่ใช้ จากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าสารตั้งต้นต่างกันสามารถให้คาร์บอนดอตที่มีการดูดกลืนแสงที่ช่วงเดียวกัน และให้การวาวแสงเป็นสีเดียวกันได้ซึ่งอาจเป็นผลจากหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิว ความยาวของสายโซ่ลิแกนด์ และสัณฐานวิทยาของคาร์บอนดอต[8]

2.3 การสังเคราะห์ด้วยไมโครเวฟ เป็นกระบวนการที่ทำได้ง่าย ใช้เวลาในการสังเคราะห์น้อย และให้คาร์บอนดอตที่มีขนาดเล็กและมีการกระจายขนาดอนุภาคอย่างสม่ำเสมอ จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2018 Yu และคณะพบว่าการสังเคราะห์คาร์บอนดอตด้วยไมโครเวฟ โดยใช้กรดพาทาลิก (phthalic acid) และไตรเอทิลีนไดอะมีนเฮกซะไฮเดรต (triethylenediamine hexahydrate) เป็นสารตั้งต้น และใช้เวลาในการสังเคราะห์ประมาณ 60 วินาที พบว่าโครงสร้างสารของกรดพาทาลิกที่ประกอบด้วยวงแหวนเบนซีนสามารถเพิ่มการวาวแสงของคาร์บอนดอตได้[9]

อย่างไรก็ตาม งานวิจัยส่วนใหญ่รายงานว่าการสังเคราะห์คาร์บอนดอตด้วยเทคโนโลยีแบบล่างสู่บนมีข้อได้เปรียบมากกว่าเทคโนโลยีแบบบนลงล่าง เนื่องจากเป็นเทคโนโลยีที่ทำได้ง่าย รวดเร็ว เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม และคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ได้สามารถนำไปดัดแปลงและพัฒนาพื้นผิวก่อนนำไปประยุกต์ใช้ได้ง่ายกว่า[11] นอกจากนี้ เมื่อทำการเปรียบเทียบคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์จากสารตั้งต้นชนิดเดียวกัน แต่ใช้กระบวนการสังเคราะห์แตกต่างกันด้วยเทคโนโลยีแบบล่างสู่บน พบว่าให้คาร์บอนดอตที่มีขนาดของอนุภาคแตกต่างกัน และคาร์บอนดอตให้การวาวแสงมากที่สุดเมื่อทำการกระตุ้นด้วยความยาวคลื่นที่แตกต่างกัน[12,13]

ดังนั้น การทำความเข้าใจกระบวนการและปัจจัยต่าง ๆ ที่ต้องควบคุมในกระบวนการสังเคราะห์ เช่น ค่าพีเอช ความเข้มข้นของสารตั้งต้น ระยะเวลา ความดัน หรืออุณหภูมิที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยา ถือเป็นสิ่งสำคัญที่เพื่อให้ได้คาร์บอนดอตที่มีคุณลักษณะตรงตามวัตถุประสงค์กับการใช้งานมากที่สุด และเมื่อการสังเคราะห์เสร็จสิ้นด้วยวิธีใดก็ตาม คาร์บอนดอตที่ได้จำเป็นต้องผ่านการทำให้บริสุทธิ์ก่อนเพื่อกำจัดสารตั้งต้น อนุภาคคาร์บอนที่มีขนาดใหญ่ ปรับค่าความเป็นกรดหรือเบส การกำจัดอนุภาคคาร์บอนขนาดใหญ่สามารถทำได้ด้วยการปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วสูงประมาณ 10000-12000 รอบต่อนาทีหรือสามารถกำจัดด้วยกระดาษกรองได้ จากนั้นนำสารละลายคาร์บอนดอตที่ได้ไปทำการแยกสารผ่านเยื่อ (dialysis) และนำไปทำให้แห้งด้วยเครื่องทำแห้งเยือกแข็ง (lyophilization) เพื่อให้คาร์บอนดอตอยู่ในลักษณะผงแห้งจึงถือเป็นกระบวนการสังเคราะห์ที่สมบูรณ์ จากนั้นเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิประมาณ 4-8 องศาเซลเซียส เพื่อนำไปใช้ต่อไป

นอกจากคาร์บอนดอตแล้วยังมีวัสดุนาโนคาร์บอนอีกชนิดหนึ่งที่มีลักษณะคล้ายกับคาร์บอนดอตนั่นคือ แกรฟีนควอนตัมดอต (graphene quantum dots) ซึ่งเป็นวัสดุนาโนที่มีลักษณะเป็นแผ่นกลมหรืออนุภาคทรงกลมคล้ายกับคาร์บอนดอตมีคุณสมบัติการวาวแสงใกล้เคียงกัน แตกต่างกันที่แกรฟีนควอนตัมดอตจะมีปริมาณคาร์บอนแบบ sp^2 มากกว่า และมีการรายงานว่าส่วนใหญ่การสังเคราะห์แกรฟีนควอนตัมดอตนิยมใช้เทคโนโลยีแบบบนลงล่าง[14]

การตรวจสอบลักษณะเฉพาะของคาร์บอนดอต

การตรวจสอบลักษณะเฉพาะเป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องทำหลังจากการสังเคราะห์คาร์บอนดอต เพื่อตรวจสอบว่าวัสดุที่สังเคราะห์นั้นมีสมบัติหรือลักษณะตามที่ต้องการและสามารถนำไปประยุกต์ต่อได้หรือไม่ ปัจจุบันเทคนิคที่ใช้ในการตรวจสอบลักษณะเฉพาะของคาร์บอนดอตมีหลายเทคนิคให้เลือกใช้ตามความสะดวกและเหมาะสม โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงเทคนิคพื้นฐานที่จำเป็นในการตรวจสอบ ประกอบด้วย 7 วิธี ได้แก่ การตรวจสอบขนาดของอนุภาคและความต่างศักย์ไฟฟ้าบนผิวของอนุภาค (particle size and zeta potential) อัลตราไวโอเลต-วิสิเบิลสเปกโทรสโคปี (Ultraviolet-visible spectroscopy; UV-Vis) โฟโตลูมิเนสเซนต์สเปกโทรสโคปี (Photoluminescence spectroscopy; PL) ฟูเรียร์ทรานสฟอร์ม-อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR) เอกซเรย์โฟโตอิเล็กตรอนสเปกโทรสโคปี (X-ray photoelectron spectroscopy; XPS) เอกซเรย์ดิฟแฟรกชัน (X-ray powder diffraction; XPD) รามานสเปกโทรสโคปี (Raman spectroscopy) นอกจากนี้ยังมีการวัดค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสง (quantum yield) ของวัสดุด้วย[4]

1. การตรวจสอบขนาดของอนุภาคและความต่างศักย์ไฟฟ้าบนผิวของอนุภาคคาร์บอนดอต

1.1 การตรวจสอบขนาดอนุภาคของวัสดุนาโนสามารถทำได้โดยอาศัยหลักการการกระเจิงแสงแบบพลวัต (dynamic light scattering; DLS) ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดใน การกระเจิงแสงแบบพลวัตเป็นการวัดขนาดอนุภาคที่แขวนลอยและเคลื่อนที่อยู่ภายในตัวกลางที่เป็น

ของเหลวโดยใช้แสงเลเซอร์ และสารละลายที่ใช้ในการทดสอบจะต้องเป็นสารละลายที่เตรียมขึ้นมาใหม่ทุกครั้ง ระบบจะทำการคำนวณหาขนาดเฉลี่ยของอนุภาค และค่าการกระจายของขนาดอนุภาค[15]

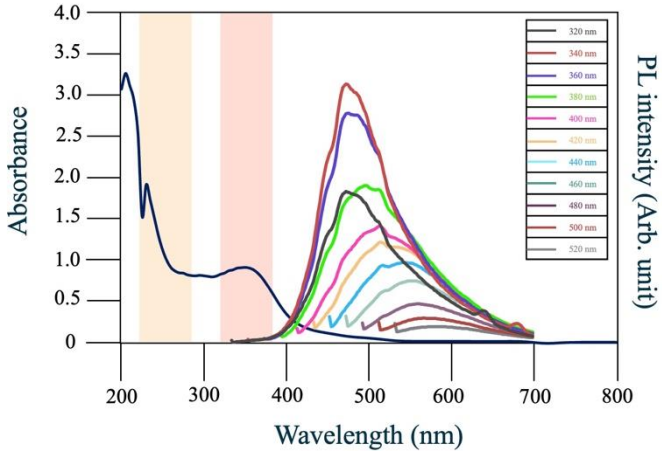
1.2 การวัดความต่างศักย์ไฟฟ้า สามารถทำได้โดยอาศัยทฤษฎี DVLO (Derjaguin-Verwey-Landau-Overbeek Theory) ที่กล่าวไว้ว่าค่าศักย์ไฟฟ้าบนผิวของอนุภาคขึ้นอยู่กับระยะห่างและปริมาณประจุ โดยสารละลายที่แสดงค่าประจุเป็นบวกหรือลบมากจะแสดงถึงเสถียรภาพการกระจายตัวของอนุภาคได้สูง[16]

2. อัลตราไวโอเลต-วิสิเบิล และโฟโตลูมิเนสเซนต์สเปกโทรสโคปี เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการศึกษาคุณสมบัติเชิงทัศนศาสตร์ (optical properties) ซึ่งเป็นหลักการที่เกี่ยวข้องกับแสงและการมองเห็นของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น โดยทั้งสองเทคนิคนี้สามารถใช้ในการศึกษาเพื่อหาสเปกตรัมดูดกลืน (absorption spectrum) สเปกตรัมการเปล่งแสงเมื่อกระตุ้นด้วยความยาวคลื่นที่แตกต่างกัน (photoluminescent spectrum at different excitation) และระยะเวลาในการเปล่งแสง (photoluminescent lifetime)

2.1 สเปกตรัมการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลต-วิสิเบิล เกิดขึ้นเมื่อคาร์บอนดอตดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตหรือยูวีที่ช่วงความยาวคลื่น 190-400 นาโนเมตร หรือแสงวิสิเบิลที่ช่วงความยาวคลื่น 400-800 นาโนเมตร ส่งผลให้เกิดอิเล็กทรอนิกส์แทรนซิชัน คาร์บอนดอตส่วนใหญ่จะเกิดการดูดกลืนแสงและให้ยอดสูงสุดของสเปกตรัม 2 ยอด ได้แก่ บริเวณความยาวคลื่นที่ 255-275 นาโนเมตร แสดงถึงการเกิดอิเล็กทรอนิกส์แทรนซิชันแบบ π-π^* จากพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน (C=C) และ 320-350 นาโนเมตร แสดงถึงการเกิดอิเล็กทรอนิกส์แทรนซิชันแบบ n-π^* จากพันธะของ C=O หรือ C=N ผู้เขียนและคณะได้ทดลองสังเคราะห์คาร์บอนดอตด้วยเครื่องไมโครเวฟ โดยใช้กลีเซอรอลและ polyethylenimine (PEI) เป็นสารตั้งต้น เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Liu และคณะ ในปี ค.ศ. 2012[17] เมื่อนำไปตรวจสอบสเปกตรัมการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลต-วิสิเบิล พบว่า คาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ได้ดูดกลืนแสงและให้ยอดสูงสุดของสเปกตรัม 2 ยอด คือ บริเวณความยาวคลื่นที่ 255-275 นาโนเมตรและ 320-350 นาโนเมตร ดังรูปที่ 2 ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยส่วนใหญ่ที่มีรายงานไว้ก่อนหน้า[18,19]

2.2 สเปกตรัมการวาวแสงเมื่อให้ความยาวคลื่นสำหรับการกระตุ้นที่แตกต่างกัน เป็นการตรวจสอบว่าคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้นวาวแสงได้สูงสุดเมื่อกระตุ้นด้วยความยาวคลื่นใด จากงานวิจัยของ Liu และคณะ ในปี ค.ศ. 2012[17] ทำการกระตุ้นด้วยความยาวคลื่นช่วง 340 – 500 นาโนเมตร พบว่าการกระตุ้นด้วยความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร จะทำให้คาร์บอนดอตวาวแสงได้มากที่สุด ขณะเดียวกันผู้เขียนและคณะได้ทดลองสังเคราะห์คาร์บอนดอตด้วยไมโครเวฟ เมื่อนำไปกระตุ้นด้วยความยาวคลื่นช่วง 320 – 520 นาโนเมตร พบว่าการกระตุ้นด้วยความยาวคลื่น 340 นาโนเมตร จะทำให้คาร์บอนดอตวาวแสงได้มากที่สุด ดังรูปที่ 2 ผลการตรวจสอบสอดคล้องกับงานวิจัยส่วนใหญ่ซึ่งรายงานว่าคาร์บอนดอตสามารถวาวแสงได้สูงสุดเมื่อกระตุ้นด้วยความยาวคลื่นที่ 340 - 390 นาโนเมตร นอกจากนี้ยังสามารถตรวจสอบการวาวแสงเบื้องต้น โดยการนำสารที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่ไปส่องภายใต้หลอดยูวี (UV-lamp) ที่กระตุ้นด้วยความยาวคลื่นดังกล่าว และดูด้วยตาเบื้องต้นว่ามีการวาวแสงหรือไม่ หากมีการวาวแสงแสดงว่าน่าจะได้คาร์บอนดอต ซึ่งถือเป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว

3. ฟูเรียร์ทรานสฟอร์ม-อินฟราเรด สเปกโทรสโคปี เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์วัสดุเพื่อตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้น โดยอาศัยหลักการของการดูดกลืนคลื่นรังสีช่วงกลางอินฟราเรด (middle infrared region) ช่วง 400 - 4000 cm^{-1} เมื่อโมเลกุลได้รับพลังงานจากคลื่นรังสีอินฟราเรดที่มีความถี่



รูปที่ 2 สเปกตรัมการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลต-วิสิเบิล และสเปกตรัมการเปล่งแสงเมื่อกระตุ้นด้วยความยาวคลื่นที่แตกต่างกันตั้งแต่ 320 ถึง 520 นาโนเมตร ของคาร์บอนดอต

ตรงกับความถี่ของการสั่นแบบยืด (stretching) หรือแบบงอ (bending) ของพันธะโคเวเลนต์ (covalent bond) ในโมเลกุล จะทำให้โมเลกุลดังกล่าวเกิดการดูดกลืนแสง และมีการเปลี่ยนแปลงค่าโมเมนต์ขั้วคู่ (dipole moment) ของโมเลกุล จากนั้นเครื่องมือจะวัดค่าความเข้มแสงต่อความถี่หรือความยาวคลื่น (wave number) ได้ผลเป็นสเปกตรัม ซึ่งในแต่ละพันธะของหมู่ฟังก์ชันจะแสดงค่าความยาวคลื่นเฉพาะต่างกัน

4. เอกซเรย์โฟโตอิเล็กตรอน สเปกโทรสโคปี เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์วัสดุเพื่อตรวจสอบธาตุและองค์ประกอบทางเคมีบนบริเวณพื้นผิวของคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้น โดยอาศัยหลักการของการใช้แสงเอกซเรย์เพื่อการกระตุ้นให้เกิดโฟโต้อิเล็กตรอนและเน้นที่การวิเคราะห์ค่าพลังงานยึดเหนี่ยวของอิเล็กตรอนชั้นในสุด (core electron) ซึ่งค่าพลังงานดังกล่าวจะเป็นค่าเฉพาะของอะตอมในแต่ละธาตุและโครงสร้างทางเคมีของอะตอม ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่องดังกล่าวสามารถใช้ยืนยันผลจากเครื่องฟูเรียร์ทรานสฟอร์ม-อินฟราเรด สเปกโทรสโคปีได้

5. เอกซเรย์ดิฟแฟรกชัน หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าการวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ เป็นเทคนิคที่นำรังสีเอ็กซ์มาใช้วิเคราะห์โครงสร้างผลึกของคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้น โดยอาศัยหลักการของการยิงรังสีเอ็กซ์ไปกระทบคาร์บอนดอต ทำให้เกิดการเลี้ยวเบน และสะท้อนออกมาที่มุมต่างกันออกไปขึ้นกับองค์ประกอบ รูปร่าง และลักษณะผลึกซึ่งสามารถบ่งชี้ชนิดของสารประกอบที่มีอยู่ในคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้น และยังสามารถให้รายละเอียดเกี่ยวกับโครงสร้างของผลึกได้

6. รามาน สเปกโตรสโคปี เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์โครงสร้างผลึก จึงสามารถใช้ยืนยันผลจากเอกซเรย์ดิฟแฟรกชันได้ โดยอาศัยหลักการกระเจิงของแสงจากสารตัวอย่างที่ได้รับพลังงานเข้าไป โดยพลังงานของโมเลกุลที่ถูกกระตุ้นจะเกิดการสั่นและการหมุนของโมเลกุล ซึ่งการสั่นหรือการหมุนนั้นจะเป็นค่าเฉพาะของพันธะเคมีภายในโมเลกุลของสารแต่ละชนิดที่สังเคราะห์ขึ้น

7. ค่าฟลูออเรสเซนต์ควอนตัมยีลด์ของวัสดุ คือค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวาวแสงของโมเลกุล มีค่าเท่ากับอัตราส่วนของปริมาณโฟตอนที่โมเลกุลคายออกมาต่อปริมาณโฟตอนที่ถูกดูดกลืนเข้าไป โดยการหาปริมาณควอนตัมยีลด์ของคาร์บอนดอตนิยมใช้ควินินซัลเฟตเป็นสารมาตรฐาน สำหรับการวิเคราะห์ต้องอาศัยเทคนิค

อัลตราไวโอเลต-วิสิเบิล และโฟโตลูมิเนสเซนต์สเปกโทรสโคปี จากนั้นคำนวณหาค่าฟลูออเรสเซนต์ควอนตัมยีลด์[20] ดังสมการ

$$QY_{\text{สารทดสอบ}} = \frac{A_{\text{สารมาตรฐาน}}}{A_{\text{สารทดสอบ}}} \times \frac{F_{\text{สารทดสอบ}}}{F_{\text{สารมาตรฐาน}}} \times \frac{n_{\text{สารทดสอบ}}{}^{2}}{n_{\text{สารมาตรฐาน}}{}^{2}} \times QY_{\text{สารมาตรฐาน}}$$

โดย

QY หมายถึง ค่าฟลูออเรสเซนต์ควอนตัมยีลด์ของสารตัวอย่าง

A หมายถึง ค่าความเข้มการดูดกลืนแสงของสารตัวอย่าง

F หมายถึง ค่าความเข้มการวาวแสงของสารตัวอย่าง

n หมายถึง ค่าดัชนีหักเหของตัวทำละลาย

กลไกการวาวแสงของคาร์บอนดอต

ปัจจุบันคาร์บอนดอตได้รับความสนใจเนื่องจากเป็นอนุภาคนาโนที่มีคุณสมบัติการวาวแสง ทำให้มีการศึกษาสมบัติเชิงแสงเพื่อใช้ในการอธิบายกลไกการวาวแสงที่เกิดขึ้นของคาร์บอนดอต ในปี ค.ศ. 2015 Zhu และคณะได้อธิบายไว้ว่าการวาวแสงของคาร์บอนดอตนั้นเกิดจากกลไก 4 แบบ[21] ดังนี้

1. ปรากฏการณ์ควอนตัมคอนไฟน์เมนต์ (the quantum confinement) เป็นปรากฏการณ์ที่การวาวแสงถูกกำหนดโดยขนาดของคาร์บอนดอต เมื่อขนาดอนุภาคยิ่งเล็กลง แบนด์แก็พ (band gap) จะยิ่งขยายกว้างมากขึ้น ทำให้ส่งผลต่อความยาวคลื่นการกระตุ้นและการวาวแสงของคาร์บอนดอต

2. ปรากฏการณ์สถานะบนพื้นผิว (the surface state) เป็นปรากฏการณ์ที่การวาวแสงถูกกำหนดโดยหมู่ฟังก์ชันหรือธาตุบนพื้นผิวของคาร์บอนดอต เนื่องจากหมู่ฟังก์ชันจะส่งผลให้การวาวแสงเปลี่ยนไป ทำให้สามารถควบคุมคุณสมบัติของคาร์บอนดอตด้วยการดัดแปลงพื้นผิวอนุภาคได้

3. ปรากฏการณ์สถานะโมเลกุล (the molecule state) เป็นปรากฏการณ์ที่การวาวแสงถูกกำหนดโดยโมเลกุลที่เชื่อมต่ออยู่บนพื้นผิวหรือภายในคาร์บอนดอต เนื่องจากมีการอธิบายไว้ว่าเพียงแค่หมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวไม่น่าจะมีการวาวแสงที่เข้มและเป็นเอกลักษณ์ได้อย่างเพียงพอ

4. ปรากฏการณ์จากการคายพลังงานเมื่อเกิดการเชื่อมขวาง (the crosslink-enhanced emission; CEE) เป็นปรากฏการณ์ที่การวาวแสงถูกกำหนดโดยการเชื่อมกันของพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์คาร์บอนดอต ซึ่งส่วนใหญ่จะพบในคาร์บอนดอตประเภทพอลิเมอร์ดอต เช่น PEI

อย่างไรก็ตาม การวาวแสงของคาร์บอนดอตเป็นกลไกที่ซับซ้อน อาจเกิดได้จากปัจจัยหลายอย่างซึ่งไม่ได้จำกัดอยู่ภายใต้ปรากฏการณ์ใดอย่างชัดเจน แต่ทุกปรากฏการณ์สามารถทำให้สรุปได้ว่าคาร์บอนดอตมีคุณสมบัติการวาวแสงที่น่าสนใจ เหมาะแก่การนำมาประยุกต์ใช้กับงานต่าง ๆ ได้อย่างหลากหลาย

คาร์บอนดอตกับการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์และเภสัชกรรม

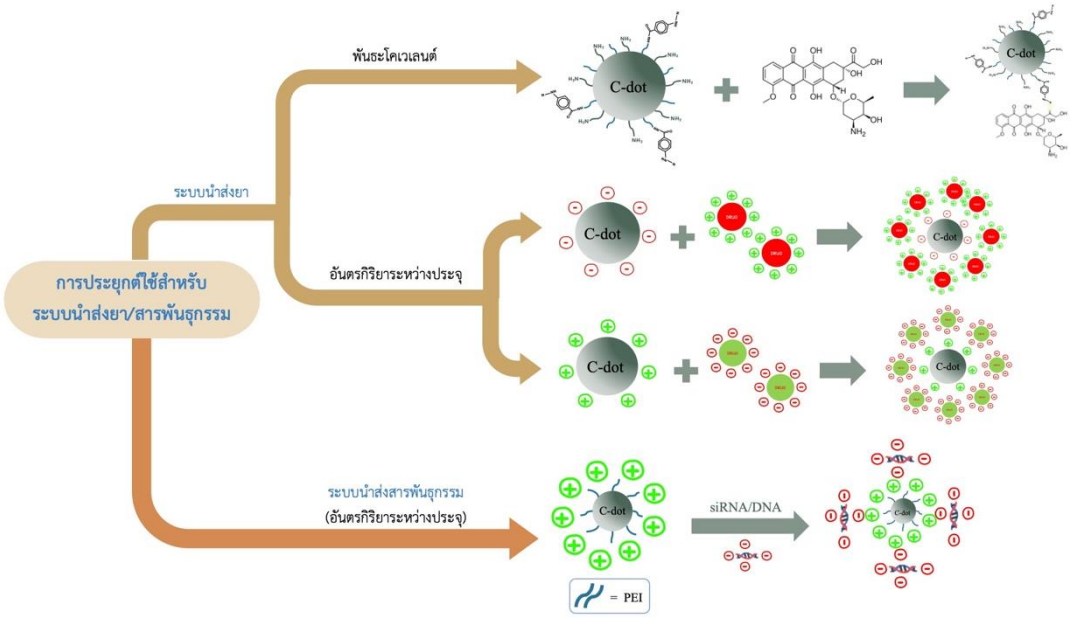
ปัจจุบันคาร์บอนดอต เป็นส่วนสำคัญในการพัฒนางานทางด้านการแพทย์และเภสัชกรรม เนื่องจากอนุภาคนาโนสามารถช่วยลดข้อจำกัดบางประการที่เป็นอุปสรรคต่อการนำส่งยาไปสู่อวัยวะเป้าหมาย ช่วยเพิ่มการมุ่งเป้าของการนำส่งยาไปสู่ตำแหน่งเล็ก ๆ ภายในเซลล์ หรือช่วยเพิ่มความสามารถในการติดตาม การควบคุม หรือการนำส่งยาโดยอาศัยสมบัติในการวาวแสง ด้วยเหตุนี้การวิจัยและพัฒนายาในปัจจุบันจึงนิยมนำคาร์บอนดอตมาประยุกต์ใช้สำหรับพัฒนาระบบนำส่งยา ระบบนำส่งสารพันธุกรรม การถ่ายภาพทางชีวภาพ ตลอดจนการตรวจวัดทางชีวภาพ[22] สรุปในตารางที่ 2 ดังนี้

1. ระบบนำส่งยา

การพัฒนาระบบนำส่งยามีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เพิ่มการนำส่งยาเพื่อให้ยาเข้าไปถึงอวัยวะเป้าหมายมากขึ้น และลดอาการไม่พึงประสงค์หรือลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาให้ได้มากที่สุด การนำคาร์บอนดอตมาใช้เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาสามารถทำได้โดยการเชื่อมติดตัวยาและคาร์บอนดอตเข้าด้วยกันโดย

อาศัยวิธีควบคู่ทางเคมี (chemical conjugation) ซึ่งเป็นการอาศัยการสร้างพันธะทางเคมี ระหว่างยากับส่วนที่ไม่มีขั้วของพอลิเมอร์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นพันธะโคเวเลนต์ หรือวิธีอันตรกิริยาระหว่างประจุ (electrostatic interaction) ซึ่งอาศัยการจับกันระหว่างยากับคาร์บอนดอตด้วยแรงดึงดูดของประจุไฟฟ้าที่ตรงกันข้าม คาร์บอนดอตจะทำหน้าที่เป็นตัวพา (carriers) ของระบบนำส่งยา แสดงดังรูปที่ 3 การพัฒนาระบบนำส่งยาโดยอาศัยคาร์บอนดอตสามารถทำได้หลายวิธี ตั้งแต่การเลือกสารตั้งต้น หรือกระบวนการสังเคราะห์ที่ต่างออกไป

ในปี ค.ศ. 2015 Yang และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยอาศัย 4-กรดไฮดราไซโนเบนโซอิก (4-hydrazinobenzoic acid; HBA) 1-เอทิล-3-(3-ไดเมทิลอะมิโนโพรพิล) คาร์โบไดอิไมด์ (1-ethyl-3-[3-dimethyl aminopropyl] carbodiimide hydrochloride; EDC) และ เอ็น-ไฮดรอกซีซักซินิไมด์ (N-hydroxysuccinimide; NHS) เป็นสารตั้งต้น นำคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ได้มาเชื่อมต่อกับยาต้านมะเร็ง ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) โดยอาศัยพันธะไฮดราโซน (hydrazone bond) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาด็อกโซรูบิซิน จากผลการศึกษาพบว่าคาร์บอนดอตที่เชื่อมติดกับยามีขนาดอนุภาคประมาณ 7 นาโนเมตร ถือเป็นขนาดที่สามารถเข้าไปสะสมที่เนื้อเยื่อมะเร็งแบบมุ่งเป้าและสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญ[23] นอกจากพันธะไฮดราโซนแล้ว คาร์บอนดอตยังสามารถบรรจุยาด็อกโซรูบิซินโดยอาศัยอันตรกิริยาระหว่างประจุลบของคาร์บอนดอตกับประจุบวกของยาด็อกโซรูบิซิน ตามงานวิจัยในปี ค.ศ. 2018 Kong และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยอาศัยกรดซิตริกและเอทิลีนไดเอมีนเป็นสารตั้งต้น ผ่านการใช้ความร้อนชื้นในการสังเคราะห์ พบว่าสามารถนำส่งยาเข้าสู่เซลล์และยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ดีเมื่อทดสอบด้วยเซลล์มะเร็งเต้านม[24] และในปี ค.ศ. 2019 Duan และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยใช้กรดซิตริกและยูเรียเป็นสารตั้งต้น จากนั้นทดลองนำส่งยาเข้าเซลล์และติดตามการนำส่งยาในเซลล์ 2 ชนิดคือ Human Gastric Cancer Cell Line (MCG-803) และ Human Gastric Epithelial (GES-1)



รูปที่ 3 แสดงการประยุกต์ใช้คาร์บอนดอตสำหรับระบบนำส่งยา/สารพันธุกรรม โดยระบบนำส่งยาสามารถเชื่อมติดตัวยาและคาร์บอนดอตเข้าด้วยกันโดยอาศัยการสร้างพันธะโคเวเลนต์ หรือวิธีอันตรกิริยาระหว่างประจุ ในขณะที่ระบบนำส่งสารพันธุกรรมอาศัยเพียงวิธีอันตรกิริยาระหว่างประจุเท่านั้น

พบว่าคาร์บอนดอตที่มีหมู่คาร์บอกซิล ($-COO^-$) เป็นจำนวนมาก ส่งผลให้คาร์บอนดอตมีความเป็นพิษต่ำ ระบบนำส่งที่พัฒนาขึ้นมีประสิทธิภาพในการนำส่งยาอย่างมีนัยสำคัญ และเห็นการวาวแสงของคาร์บอนดอตในเซลล์จึงสามารถติดตามการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์ได้[13] นอกจากการนำส่งยาด็อกโซรูบิซินแล้ว ยังมีการนำคาร์บอนดอตไปประยุกต์ใช้ในการนำส่งยามะเร็งอื่น ยกตัวอย่างเช่น ยาฟลูออโรยูราซิล (5-fluorouracil หรือ 5-FU) ยาซิสพลาทิน (cisplatin) และยาเมโทเทรกเซต (methotrexate) เป็นต้น[12,25,26]

ในปี ค.ศ. 2020 Cutrim และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตเพื่อใช้ในการนำส่งยาฟลูออโรยูราซิล โดยใช้กรดซิตริกและยูเรียเป็นสารตั้งต้นผ่านการใช้ความร้อนชื้นเป็นเวลา 6 ชั่วโมง จากนั้นทดสอบการปลดปล่อยยาที่พีเอส 5.0 เทียบกับ 7.4 ทดสอบความเป็นพิษและฤทธิ์ในการต้านมะเร็งเมื่อนำส่งด้วยคาร์บอนดอตในเซลล์ 2 ชนิด คือ Normal Human Lung Fibroblast Cell Line (GM07492A) และ Human Breast Cancer (MCF-7) พบว่าในการปลดปล่อยยาที่พีเอส 5.0 ให้ผลการปลดปล่อยยาที่สูงในช่วง 12 ชั่วโมงแรกของการทดสอบ ซึ่งหมายถึงระบบนำส่งยาที่พัฒนาขึ้นอาจจะสามารถเลือกปลดปล่อยยาที่สภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment) ได้ดีกว่าสภาวะแวดล้อมปกติ นอกจากนั้นระบบนำส่งยาที่พัฒนาขึ้นมีพิษต่ำมากเมื่อเทียบกับการนำส่งยาฟลูออโรยูราซิลเดี่ยว และยังเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ดีอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย[12]

2. ระบบนำส่งสารพันธุกรรม

การนำส่งสารพันธุกรรม หรือ พันธุกรรมบำบัด เป็นการรักษาทางเลือกหนึ่งโดยการนำส่งสารพันธุกรรมที่มีสมบัติตามที่ต้องการเข้าสู่เซลล์เพื่อให้เกิดผลทางการรักษาในร่างกาย ปัจจุบันพันธุกรรมบำบัดถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคอย่างแพร่หลาย ได้แก่ โรคเอดส์ โรคติดเชื้อ พาร์กินสัน อัลไซเมอร์ ธาลัสซีเมีย หรือมะเร็ง เป็นต้น[27] สารพันธุกรรมส่วนใหญ่ที่นิยมนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษา ประกอบด้วย short-interference RNA (siRNA), short hairpin RNA (shRNA) หรือ micro-RNA (miRNA) เนื่องจากสารพันธุกรรม มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีประจุเป็นลบจึงไม่สามารถนำส่งสารพันธุกรรมเข้าสู่เซลล์ได้โดยตรง จึงจำเป็นต้องอาศัยตัวพาในการนำส่ง แสดงดังรูปที่ 3 ปัจจุบันวัสดุนาโนเป็นตัวเลือกหนึ่งในการนำส่งสารพันธุกรรม มีการนำคาร์บอนดอตมาใช้ในการนำส่งสารพันธุกรรมดังนี้

ในปี ค.ศ. 2012 Liu และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยใช้กลีเซอรอลและ polyethylenimine (PEI) เป็นสารตั้งต้น ด้วยเครื่องไมโครเวฟภายใต้กำลัง 700 วัตต์ ที่เวลาต่างกัน 5 10 และ 15 นาที จากผลการศึกษา พบว่าเวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์มีผลต่อขนาด ประจุพื้นผิวอนุภาค ความเป็นพิษต่อเซลล์ และประสิทธิภาพการนำส่งสารพันธุกรรมเข้าเซลล์ คาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ได้มีประจุเป็นบวกและวาวแสงได้ สามารถนำมาบรรจุดีเอ็นเอโดยอาศัยอันตรกิริยาระหว่างประจุบวกของคาร์บอนดอตกับประจุลบของดีเอ็นเอแสดงดังรูปที่ 3[17] และผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าเวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์ที่แตกต่างกันส่งผลให้ความเข้มการวาวแสงของคาร์บอนดอตต่างกันได้

ในปี ค.ศ. 2014 Wang และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตโดยอาศัยกรดซิตริกและ ทริปโทเฟน ด้วยเครื่องไมโครเวฟภายใต้กำลัง 700 วัตต์ เป็นเวลา 5 นาที นำคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์มาดูดซับ PEI เพื่อให้พื้นผิวของอนุภาคมีประจุบวก จากนั้นบรรจุ siRNA โดยอาศัยอันตรกิริยาระหว่างประจุ แสดงดังรูปที่ 3 งานวิจัยได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการนำส่ง siRNA ในเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร (MGC-803) จากผลการศึกษาพบว่าคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถใช้เป็นตัวพาในการนำส่ง siRNA ได้อย่างมีประสิทธิภาพ[20]

ในปี ค.ศ. 2015 Pierrat และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตจากกรดซิตริกและ PEI ด้วยเครื่องไมโครเวฟ งานวิจัยนี้ศึกษาสมบัติของคาร์บอนดอตเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ PEI พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของ PEI ส่งผลให้ความสามารถในการวาวแสง

ของคาร์บอนดอตลดลง แต่จะเพิ่มความสามารถในการบรรจุ siRNA และคาร์บอนดอตมีประสิทธิภาพในการนำส่ง siRNA เข้าเซลล์และมีความเป็นพิษต่อเซลล์ต่ำ งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของปริมาณสารตั้งต้น PEI มีผลต่อสมบัติของคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้น[28]

ในปี ค.ศ. 2016 Zhou และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตจากโซเดียมอัลจิเนต โดยใช้อุณหภูมิและความดันสูง และนำมาใช้ในการนำส่งดีเอ็นเอ หลังจากการสังเคราะห์พบว่าคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ได้มีประจุบวก ซึ่งถือเป็นจุดที่น่าสนใจของงานวิจัยเนื่องจากสภาวะปกติโซเดียมอัลจิเนตมีประจุเป็นลบ นักวิจัยจึงมีการตั้งข้อสันนิษฐานว่าประจุบวกหลังการสังเคราะห์อาจเกิดจากองค์ประกอบของโครงสร้างไกลโคโปรตีนที่พบในผนังเซลล์ของสาหร่ายสีน้ำตาล (brown algae) ซึ่งเป็นแหล่งพอลิแซ็กคาไรด์ตามธรรมชาติของโซเดียมอัลจิเนต จากนั้นคาร์บอนดอตที่มีประจุบวกจึงถูกนำมาใช้ในการนำส่งดีเอ็นเอโดยอาศัยอันตรกิริยาระหว่างประจุระหว่างคาร์บอนดอตและดีเอ็นเอ อีกทั้งจากสมบัติการวาวแสงของอนุภาคดังกล่าวจึงนำมาใช้เพื่อศึกษาเส้นทางการนำส่งดีเอ็นเอของคาร์บอนดอตเข้าสู่เซลล์ได้อีกด้วย[15]

3. การถ่ายภาพทางชีวภาพ

ปัจจุบันเทคโนโลยีการถ่ายภาพทางชีวภาพได้รับการพัฒนาและมีหลายเทคนิค เช่น เครื่องโพซิตรอนอีมิสชันโทโมกราฟี หรือเครื่องเพตสแกน (Positron Emission Tomography Scanner; PET Scan) เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือเครื่องซีทีสแกน (Computerized Tomography Scan; CT Scan) การถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็ก (Magnetic Resonance Imaging; MRI) และการถ่ายภาพที่อาศัยคาร์บอนดอตซึ่งสามารถให้ภาพที่เห็นฟลูออเรสเซนต์ได้ ถือเป็นเทคนิคที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากในปัจจุบัน คาร์บอนดอตได้รับความนิยมเนื่องจากเป็นสารที่สังเคราะห์ได้ง่าย ต้นทุนค่อนข้างต่ำ มีความเป็นพิษต่ำ และมีความไวต่อการถ่ายถาพค่อนข้างสูง[4] ด้วยเหตุนี้ คาร์บอนดอตจึงได้รับความสนใจสำหรับการถ่ายภาพทางชีวภาพในงานวิจัยที่หลากหลาย ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ. 2012 Goh และคณะ สังเคราะห์คาร์บอนดอตจากกรดซิตริก กลีเซอรอลและพอลิเอทิลีนไกลคอลไดเอมีน สำหรับการถ่ายภาพทางชีวภาพแบบทันที (real-time imaging) เพื่อยืนยันการนำส่งอนุพันธ์ของกรดไฮยาลูโรนิกให้เข้าสู่เป้าหมายที่จำเพาะเจาะจง และภาพถ่ายสามารถแสดงให้เห็นว่าคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถให้การวาวแสงได้[29]

4. การตรวจวัดทางชีวภาพ

ปัจจุบันคาร์บอนดอตจัดเป็นวัสดุนาโนที่น่าสนใจสำหรับใช้ในการตรวจวัดทางชีวภาพ โดยนำมาประยุกต์ใช้เพื่อตรวจวิเคราะห์สารเคมีหรือตรวจวิเคราะห์สารชีวโมเลกุลในร่างกายที่มีบทบาทต่อกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกาย นอกจากนั้นยังสามารถนำมาตรวจวิเคราะห์หาปริมาณยาได้อีกด้วย

ในปี ค.ศ. 2015 Amjadi และคณะ นำคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์มาประยุกต์ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ปริมาณของซิสเตอีน โดยทำการสังเคราะห์คาร์บอนดอตจากน้ำส้มคั้น ผ่านการใช้ความร้อนชื้นเป็นเวลา 5 ชั่วโมง เมื่อได้สารละลายคาร์บอนดอตแล้วนำสารละลายดังกล่าวไปผสมกับอนุภาคนาโนทองคำ จากนั้นจะเกิดการถ่ายโอนพลังงานระหว่างคาร์บอนดอตและอนุภาคนาโนทองคำแบบฟลูออเรสเซนซ์เรโซแนนซ์ (Fluorescence Resonance Energy Transfer; FRET) ส่งผลให้การวาวแสงของคาร์บอนดอตลดลง แต่เมื่อทำการเติมซิสเตอีนลงไป ซิสเตอีนจะเข้าไปยึดเกาะกับอนุภาคนาโนทองคำและขัดขวางการถ่ายโอนพลังงานระหว่างคาร์บอนดอตกับอนุภาคนาโน ส่งผลให้คาร์บอนดอตหลุดออกมาและมีการวาวแสงเพิ่มมากขึ้น และผลจากการทดลองพบว่าการวาวแสงหลังจากการเติมซิสเตอีนจะแปรผันตรงกับความเข้มข้นของซิสเตอีน[30]

ในปี ค.ศ. 2019 Shahshahanipour และคณะ นำคาร์บอนดอตที่สังเคราะห์มาประยุกต์ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาเมโทเทรกเซต โดยทำการสังเคราะห์

คาร์บอนดอตจากใบต้นเทียนกิ่งขาว (*Lawsonia inermis* L. (henna)) ผ่านการใช้ความร้อนชื้นเป็นเวลา 12 ชั่วโมง เมื่อได้สารละลายคาร์บอนดอตแล้ว ทำการตรวจวัดปริมาณของยาโดยการเติมยาเมโทเทรกเซตลงไปโดยตรง จากนั้นคาร์บอนดอตจะเกิดการสร้างพันธะไฮโดรเจนกับยา ส่งผลให้การวาวแสงของคาร์บอนดอตลดลง และผลจากการทดลองพบว่าการวาวแสงหลังจากการเติมยาเมโทเทรกเซตจะแปรผกผันกับความเข้มข้นของยาเมโทเทรกเซต[31]

การกำจัดคาร์บอนดอตออกจากร่างกาย

คาร์บอนดอตเป็นวัสดุนาโนหนึ่งที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการวิจัยและพัฒนาทางด้านการแพทย์และเภสัชกรรม ด้วยคุณสมบัติเด่นที่ถูกกล่าวถึงในข้างต้น อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการกำจัดคาร์บอนดอตออกจากร่างกาย เพื่อสร้างความตระหนักและความเข้าใจเกี่ยวกับผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นต่อสุขภาพควบคู่ไปด้วย จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของวัสดุนาโนพบว่าการกำจัดคาร์บอนดอตออกจากร่างกาย ขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาคและลักษณะเฉพาะของคาร์บอนดอตนั้น ๆ โดยจะถูกกำจัดผ่านทางระบบของร่างกาย เช่น ตับไต หรือระบบภูมิคุ้มกัน โดยคาร์บอนดอตที่มีขนาดอยู่ที่ประมาณ 5-6 นาโนเมตร ส่วนมากจะถูกกำจัดออกผ่านทางไตได้ แต่อย่างไรก็ตามเภสัชจลนศาสตร์ของวัสดุนาโนยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม[32]

ตารางที่ 2 การนำคาร์บอนดอตมาใช้การแพทย์และเภสัชกรรม

สารตั้งต้น	วิธีการสังเคราะห์	ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง
4-กรดไฮดราไซโนเบนโซอิก/1-เอทิล-3-(3-ไดเมทิลอะมิโนโพรพิล) คาร์โบไดอิไมด์/เอ็น-ไฮดรอกซีซักซินิไมด์	-	นำส่งยาด็อกโซรูบิซิน	(23)
กรดซิตริก/เอทิลีนไดเอมีน	การใช้ความร้อนชื้น	นำส่งยาด็อกโซรูบิซิน	(24)
กรดซิตริก/ยูเรีย	ไมโครเวฟ	นำส่งยาด็อกโซรูบิซิน	(13)
	การใช้ความร้อนชื้น	นำส่งยาฟลูออโรยูราซิล	(12)
กรดซิตริก/PEI	ไมโครเวฟ	นำส่ง siRNA และภาพทางชีวภาพ	(28)
กลีเซอรอล/PEI	ไมโครเวฟ	นำส่ง DNA และภาพทางชีวภาพ	(17)
โซเดียมอัลจิเนต	การใช้ความร้อนชื้น	นำส่ง DNA และภาพทางชีวภาพ	(15)
กรดซิตริก/ทริปโทเฟน	ไมโครเวฟ	นำส่ง siRNA และภาพทางชีวภาพ	(20)
กรดซิตริก/กลีเซอรอล/พอลิเอทิลีนไกลคอลไดเอมีน	-	การถ่ายภาพทางชีวภาพ	(29)
น้ำส้มคั้น	การใช้ความร้อนชื้น	วิเคราะห์ซิสเตอีน	(30)
ใบต้นเทียนกิ่งขาว	การใช้ความร้อนชื้น	วิเคราะห์ยาเมโทเทรกเซต	(31)

ข้อจำกัด/ข้อควรพิจารณา

คาร์บอนดอตเป็นวัสดุนาโนที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาต่อเนื่องมาตลอดสิบกว่าปีที่ผ่านมา การนำมาประยุกต์ใช้ถือเป็นความหวังใหม่ของการวิจัยและพัฒนาสำหรับงานเภสัชกรรม โดยเฉพาะสำหรับยาหรือสารพันธุกรรมที่มีข้อจำกัดเนื่องจากนำส่งไปไม่ถึงเซลล์เป้าหมาย และด้วยคุณสมบัติเด่นของคาร์บอนดอตที่ให้การวาวแสง ยังมีส่วนสำคัญในการพัฒนาด้านการถ่ายภาพทางชีวภาพ การติดตามการนำส่งแบบทันที หรือวิทยาการทางด้านการตรวจวิเคราะห์สารเคมีหรือตรวจสารชีวโมเลกุล นอกจากนั้นยังสามารถนำมาตรวจวิเคราะห์ยาได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม ด้วยขนาดของอนุภาคที่เล็กอยู่ในระดับนาโนเมตร ก็มีโอกาสเกิดการสะสมในร่างกายและเกิดความเป็นพิษได้ จึงต้องมีการศึกษาในส่วนของความเป็นพิษเพื่อป้องกันอันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นได้ในอนาคต หากมีการศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษที่เพียงพอแล้ว คาดว่าในอนาคตคาร์บอนดอตจะเข้ามามีบทบาทและเป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนาวงการแพทย์ในเวลาอันใกล้นี้

บทสรุป

คาร์บอนดอตจัดเป็นวัสดุนาโนอีกชนิดที่นำมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์และเภสัชกรรม คาร์บอนดอตสามารถเพิ่มประสิทธิภาพและช่วยลดข้อจำกัดบางประการที่เป็นอุปสรรคต่อระบบนำส่งยาหรือการนำส่งสารพันธุกรรมได้ คาร์บอนดอตเป็นวัสดุที่สามารถเข้ากับเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ ละลายน้ำได้ง่าย สังเคราะห์ได้ง่าย มีเสถียรภาพสูง และสามารถวาวแสงได้ ซึ่งถือเป็นจุดเด่นที่เหนือกว่าระบบนาโนอื่น จึงทำให้คาร์บอนดอตสามารถใช้ในการถ่ายภาพทางชีวภาพได้ ปัจจุบันยังคงมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยการเลือกใช้สารตั้งต้น หรือวิธีการสังเคราะห์ที่แตกต่างกัน ด้วยเหตุนี้การตรวจสอบลักษณะเฉพาะของคาร์บอนดอตก่อนนำมาประยุกต์ใช้ถือเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อให้ได้คาร์บอนดอตตรงตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการและนำมาประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุด ดังนั้น คาร์บอนดอตจึงเป็นนวัตกรรมที่มีการพัฒนาเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และเภสัชกรรม ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา สารพันธุกรรมให้เข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ความเป็นพิษหรืออันตรายของการใช้คาร์บอนดอตควรมีการศึกษาในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. National Nanotechnology Center. Knowing nanotechnology. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.nanotec.or.th/th/รู้จักนาโนเทคโนโลยี
2. Xu X, Ray R, Gu Y, Ploehn HJ, Gearheart L, Raker K, et al. Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments. J Am Chem Soc. 2004;126:12736–7.
3. Wang Y, Hu A. Carbon quantum dots: Synthesis, properties and applications. J Mater Chem C. 2014;2:6921–39.
4. Mansuriya BD, Altintas Z. Carbon dots: Classification, properties, synthesis, characterization, and applications in Health care- an updated review (2018-2021). J Nanomater. 2018;11:2525.
5. Wang Y, Zhu Y, Yu S, Jiang C. Fluorescent carbon dots: Rational synthesis, tunable optical properties and analytical applications. RSC Adv. 2017;7:40973–89.
6. Khayal A, Dawane V, Amin MA, Tirth V, Yadav VK, Algahtani A, et al. Advances in the methods for the synthesis of carbon dots and their emerging applications. Polymers. 2021;13:3190.
7. Tajik S, Dourandish Z, Zhang K, Beitollahi H, Le Q van, Jang HW, et al. Carbon and graphene quantum dots: A review on syntheses, characterization, biological and sensing applications for neurotransmitter determination. RSC Adv. 2020;10:15406–29.
8. Hasan MR, Saha N, Quaid T, Toufiq Reza M. Formation of carbon quantum dots via hydrothermal carbonization: Investigate the effect of precursors. Energies. 2021;14:986.
9. Yu T, Wang H, Guo C, Zhai Y, Yang J, Yuan J. A rapid microwave synthesis of green- emissive carbon dots with solid- state fluorescence and pH- sensitive properties. R Soc Open Sci. 2018;5:180245.
10. Ma C, Yin C, Fan Y, Yang X, Zhou X. Highly efficient synthesis of N-doped carbon dots with excellent stability through pyrolysis method. J Mater Sci. 2019;54:9372–84.
11. Jorns M, Pappas D. A review of fluorescent carbon dots, their synthesis, physical and chemical characteristics, and applications. J Nanomater. 2021;11:1448.

12. Cutrim ESM, Vale AAM, Manzani D, Barud HS, Rodríguez-Castellón E, Santos APSA, et al. Preparation, characterization and in vitro anticancer performance of nanoconjugate based on carbon quantum dots and 5-Fluorouracil. Mater Sci Eng C. 2021;120:111781.
13. Duan Q, Ma Y, Che M, Zhang B, Zhang Y, Li Y, et al. Fluorescent carbon dots as carriers for intracellular doxorubicin delivery and track. J Drug Deliv Sci Technol. 2019;49:527–33.
14. Liu J, Li R, Yang B. Carbon Dots: A new type of carbon-based nanomaterial with wide applications. ACS Cent Sci. 2020;6:2179–95.
15. Zhou J, Deng W, Wang Y, Cao X, Chen J, Wang Q, et al. Cationic carbon quantum dots derived from alginate for gene delivery: One- step synthesis and cellular uptake. Acta Biomater. 2016;42:209–19.
16. Bayati M, Dai J, Zambrana A, Rees C, Fidalgo de Cortalezzi M. Effect of water chemistry on the aggregation and photoluminescence behavior of carbon dots. J Environ Sci (China). 2018;65:223–35.
17. Liu C, Zhang P, Zhai X, Tian F, Li W, Yang J, et al. Nano-carrier for gene delivery and bioimaging based on carbon dots with PEI- passivation enhanced fluorescence. Biomaterials. 2012;33:3604–13.
18. Ehtesabi H, Massah F. Improvement of hydrophilicity and cell attachment of polycaprolactone scaffolds using green synthesized carbon dots. Mater Today Sustain. 2021;13:100075.
19. Kathiravan A, Gowri A, Srinivasan V, Smith TA, Ashokkumar M, Asha Jhonsi M. A simple and ubiquitous device for picric acid detection in latent fingerprints using carbon dots. Analyst. 2020;145:4532–9.
20. Wang Q, Zhang C, Shen G, Liu H, Fu H, Cui D. Fluorescent carbon dots as an efficient siRNA nanocarrier for its interference therapy in gastric cancer cells. J Nanobiotechnology. 2014;12:1-12.
21. Zhu S, Song Y, Zhao X, Shao J, Zhang J, Yang B. The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): current state and future perspective. Nano Res. 2015;8:355–81.
22. Dugam S, Nangare S, Patil P, Jadhav N. Carbon dots: A novel trend in pharmaceutical applications. Ann Pharm Fr. 2021;79:335–45.
23. Yang L, Wang Z, Wang J, Jiang W, Jiang X, Bai Z, et al. Doxorubicin conjugated functionalizable carbon dots for nucleus targeted delivery and enhanced therapeutic efficacy. Nanoscale. 2016;8:6801–9.
24. Kong T, Hao L, Wei Y, Cai X, Zhu B. Doxorubicin conjugated carbon dots as a drug delivery system for human breast cancer therapy. Cell Prolif. 2018;51:12488.
25. Zhou C, Li H, Liu Y, Wang K. Design and synthesis of dual-responsive carbon nanodots loaded with cisplatin for targeted therapy of lung cancer therapy and nursing care. J Clust Sci. 2022;33:331–8.
26. Arsalani N, Nezhad-Mokhtari P, Jabbari E. Microwave-assisted and one-step synthesis of PEG passivated fluorescent carbon dots from gelatin as an efficient nanocarrier for methotrexate delivery. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2019;47:540–7.
27. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Doss CGP, Lee SS. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine. Mol Ther Nucleic Acids. 2017;8:132–43.
28. Pierrat P, Wang R, Kereselidze D, Lux M, Didier P, Kichler A, et al. Efficient invitro and invivo pulmonary delivery of nucleic acid by carbon dot- based nanocarriers. Biomaterials. 2015;51:290–302.
29. Goh EJ, Kim KS, Kim YR, Jung HS, Beack S, Kong WH, et al. Bioimaging of hyaluronic acid derivatives using nanosized carbon dots. Biomacromolecules. 2012;13:2554–61.
30. Amjadi M, Abolghasemi-Fakhri Z, Hallaj T. Carbon dots-silver nanoparticles fluorescence resonance energy transfer system as a novel turn- on fluorescent probe for selective determination of cysteine. J Photochem Photobiol. A: Chem. 2015;309:8–14.
31. Shahshahanipour M, Rezaei B, Ensafi AA, Etemadifar Z. An ancient plant for the synthesis of a novel carbon dot and its applications as an antibacterial agent and probe for sensing of an anti-cancer drug. Mater Sci Eng C. 2019;98:826–33.
32. Riviere JE. Pharmacokinetics of nanomaterials: an overview of carbon nanotubes, fullerenes and quantum dots. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2008;1:26–34.