



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Nanomateriales de Carbono: Métodos de Preparación, Propiedades y Aplicaciones Biomédicas

Alumno/a: Lidia María Carrillo Carpio

Julio, 2021

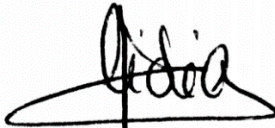


Trabajo Fin de Grado

Nanomateriales de Carbono: Métodos de Preparación, Propiedades y Aplicaciones Biomédicas

Alumno/a: Lidia María Carrillo Carpio

FIRMA:



Jaén, Julio de 2021

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	4
1.1. Nanomateriales: Definición, propiedades y aplicaciones generales.....	4
1.2. Descubrimiento de los nanomateriales.....	7
1.3. Principales nanomateriales de carbono.....	9
1.3.1. Grafeno.....	10
1.3.2. Nanotubos de carbono.....	11
1.3.3. Fullerenos.....	12
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y DISCUSIÓN.....	14
4.1. Métodos de preparación de los nanomateriales de carbono.....	14
4.1.1. Métodos de preparación del grafeno.....	14
4.1.2. Métodos de preparación de nanotubos de carbono.....	17
4.1.3. Métodos de preparación de fullerenos.....	21
4.2. Propiedades de los nanomateriales de carbono.....	23
4.2.1. Propiedades del grafeno.....	23
4.2.2. Propiedades de nanotubos de carbono.....	24
4.2.3. Propiedades de fullerenos.....	26
4.3. Aplicaciones biomédicas de los nanomateriales de carbono.....	27
4.3.1. Aplicaciones biomédicas del grafeno.....	27
4.3.2. Aplicaciones biomédicas de los nanotubos de carbono.....	31
4.3.3. Aplicaciones biomédicas de los fullerenos.....	34
5. CONCLUSIONES.....	36
6. BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

En este Trabajo Fin de Grado se presenta una revisión bibliográfica sobre los métodos de preparación, propiedades y aplicaciones biomédicas de los nanomateriales de carbono: grafeno, nanotubos de carbono y fullerenos. Dichos materiales presentan excelentes propiedades eléctricas, ópticas, térmicas y mecánicas. En las últimas décadas han supuesto una gran revolución debido a sus importantes aplicaciones en el área de la medicina, la alimentación y la tecnología, lo que ha llevado consigo importantes avances en cuanto a sus métodos de preparación. Sus propiedades físicas y químicas, como su tamaño nanométrico, les confieren gran importancia en biomedicina ya que son capaces de atravesar membranas y compartimentos celulares. Además, al funcionalizar su superficie se consigue mejorar su biocompatibilidad. Por ello, en la actualidad, presentan gran interés por sus aplicaciones biomédicas derivadas de su empleo como biosensores, componentes de implantes óseos, transportadores de fármacos, agentes antimicrobianos..., resultando especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades como el cáncer o enfermedades degenerativas, ya que se ha observado su eficacia frente a ellas sin generar gran cantidad de efectos secundarios.

ABSTRACT

This Final Degree Project presents a bibliographic review about the preparation methods, properties and biomedical applications of carbon nanomaterials: graphene, carbon nanotubes and fullerenes. These materials have excellent electrical, optical, thermal and mechanical properties. In the last decades they have been a great revolution due to their important applications in the areas of medicine, food and technology, which has led to important advances in their preparation methods. Their physical and chemical properties, such as their nanometric size, give them great importance in biomedicine since they are capable of crossing cell membranes and compartments. Furthermore, by functionalizing its surface, its biocompatibility is improved. For this reason, at present, they are of great interest for their biomedical applications derived from their use as biosensors, components of bone implants, drug transporters, antimicrobial agents..., being especially useful in the treatment of

diseases such as cancer or degenerative diseases, since that its effectiveness against them has been observed without generating a large number of side effects.

1. ANTECEDENTES

1.1. Nanomateriales: Definición, propiedades y aplicaciones generales

El término nanomaterial comprende tanto a partículas naturales como sintéticas que tienen al menos una dimensión menor de 100 nanómetros, mientras que las nanopartículas presentan al menos dos de sus dimensiones entre 1 y 100 nanómetros. Hay que tener en cuenta que un milímetro contiene un millón de nanómetros (Castro Neto, 2010).

Los nanomateriales se sintetizan y modifican para mejorar su función en procesos tecnológicos y su composición varía según su uso. La capacidad de trabajar con materiales a nanoescala tiene un gran potencial y se puede utilizar para diferentes aplicaciones e innovaciones, incluyendo nuevos materiales en los campos de la alimentación, los textiles, la medicina, la tecnología y la energía (López De la Peña et al., 2016).

Cuando hablamos de “nanomaterial” nos referimos a diversos materiales con una amplia gama de composiciones y propiedades completamente diferentes, pero, tal y como se ha mencionado anteriormente, con la característica común de que al menos una dimensión externa de todas o parte de las partículas que los componen sea inferior a 100 nanómetros (INSHT, 2015).

La elaboración de nanomateriales es uno de los campos que más interés ha despertado en los últimos años. La investigación y el procesamiento de la materia a nivel atómico permite el desarrollo de materiales, dispositivos y estructuras que van desde 1 hasta 100 nanómetros (González, 2014). Estos conceptos fueron propuestos hace 40 años por el físico Richard Feynman, quien explicó que no existen barreras físicas básicas para fabricar materiales manipulando solo átomos.

Hasta donde sabemos, las aplicaciones de los nanomateriales son casi ilimitadas y es posible aportar mejoras significativas en los campos de la medicina, la electrónica, la

informática y la alimentación. A veces, se integran a los nanomateriales grupos funcionales químicos para generar las propiedades apropiadas para la utilización que se les vaya a dar. Durante la síntesis, uso profesional o procesamiento de nanomateriales en sus diferentes etapas pueden propagar al ambiente partículas nanométricas que pueden dar lugar a condiciones de trabajo peligrosas, cuyos riesgos potenciales dependerán de las propiedades de dicho nanomaterial, condiciones de uso y precauciones tomadas (INSHT, 2015). En los últimos años, la investigación relacionada con el uso de los nanomateriales ha encontrado que el apoyo financiero, tanto privado como gubernamental, ha aumentado significativamente (González, 2014).

Como se ha indicado anteriormente, una de las industrias en las que se han encontrado más aplicaciones de los nanomateriales es en la industria alimentaria. Dicha industria genera millones de euros con la fabricación de alimentos, por este motivo, todas las grandes empresas alimentarias tienen gran interés en que su producción sea lo más eficaz posible, y también en mejorar las características de los alimentos. La nanotecnología juega un papel fundamental para conseguir estos objetivos ya que se ha convertido en ayuda potencial para aumentar la producción y mejorar la calidad de los alimentos. Entre las aplicaciones de los nanomateriales en la industria alimentaria (Figura 1.1) destacan su empleo en el procesamiento de alimentos, como aditivos alimentarios y también su uso como materiales en contacto con los alimentos (envases) (López De la Peña et al., 2016).

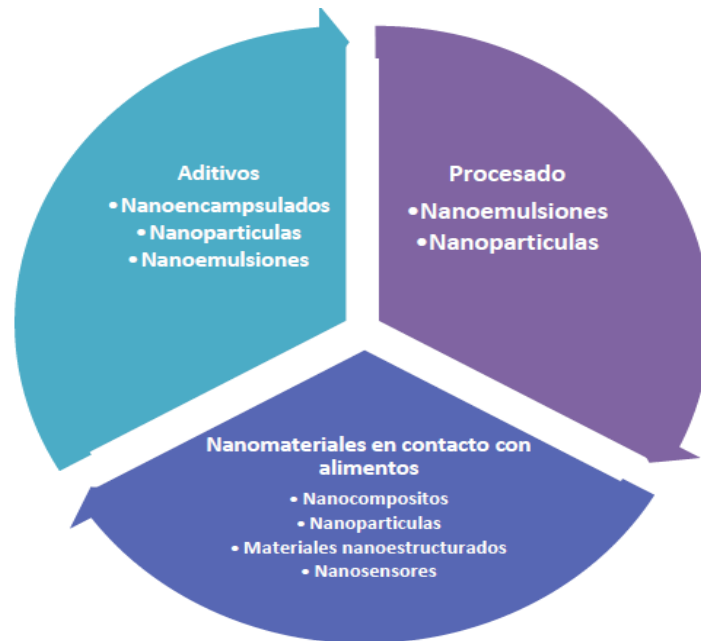


Figura 1.1: Aplicaciones de la nanotecnología en la industria alimentaria

Así p. ej. las nanopartículas de sílice amorfa se utilizan como aditivo alimentario (Dekkers et al., 2011), actuando como agente antiglomerante para mantener las propiedades de fluidez en los productos en polvo o espesar las pastas.

Otro campo de aplicación importante de la nanotecnología es la industria cosmética, p. ej. en la elaboración de protectores solares. Concretamente estos cosméticos contienen nanopartículas de dióxido de titanio y óxido de zinc, que son incoloras y, presentan la capacidad tanto de reflejar como de dispersar la luz ultravioleta mejor que las partículas de mayor tamaño (Nohynek et al., 2007). El pequeño tamaño de las nanopartículas facilita que estos compuestos resulten transparentes y esto da como resultado una mejor aceptación del consumidor además de proteger la piel contra los rayos UV (Heiligtag & Niederberger, 2013).

En cuanto a perspectivas de futuro, hay que indicar que entre los nanomateriales que presentan mejores perspectivas se encuentran los nanomateriales de carbono. De ellos destacan el grafeno y los nanotubos de carbono. El grafeno se define como un material formado por una única lámina de átomos de carbono, lo que le otorga propiedades excepcionales como son su excelente conductividad eléctrica y térmica, su elevada área superficial y su gran dureza, siendo por tanto, un nanomaterial que

ha despertado un gran interés entre la comunidad científica, por sus potenciales aplicaciones tecnológicas (Geim & Novoselov, 2007). De igual modo, los nanotubos de carbono también presentan propiedades muy interesantes, entre las que destacan su alta conductividad eléctrica, y buena elasticidad, de forma que cuando son sometidos a altas fuerzas y presiones pueden doblarse y retorcerse sin sufrir daños estructurales (Eatemadi et al., 2014). La alta conductividad eléctrica hace que estos materiales puedan considerarse como “alambres moleculares” (González Velázquez, 2015). En consecuencia a su tamaño y propiedades fisicoquímicas, los nanomateriales de carbono son estructuras con importantes propiedades para aplicaciones biomédicas en imagenología, diagnóstico, tratamiento y medicina regenerativa (Vélez-Reséndiz & Vélez-Arvízu, 2018).

1.2. Descubrimiento de los nanomateriales

Durante toda la historia el ser humano ha utilizado las materias primas procedentes de la tierra transformándolas para cubrir sus necesidades, aprovechando y utilizando diferentes materiales. Sin embargo, desde finales del siglo XX se ha logrado fabricar nanomateriales que no se encontraban en la naturaleza. Su característica principal establece que se trata de materiales totalmente artificiales, aunque sí es cierto que algunas de sus moléculas pueden tener un origen natural. Por otro lado, estos materiales no pueden ser detectados por el ojo humano debido a su tamaño, por lo que solo pueden observarse con microscopios electrónicos de alta potencia o fuerza atómica. Estamos hablando de los denominados nanomateriales, que son materiales que solo son visibles a nivel nanométrico, y su descubrimiento y desarrollo es posible gracias a los recientes avances tecnológicos (Castro Neto, 2010).

Los nanomateriales han existido en la tecnología humana durante cientos de años, aunque aún no se conocía su existencia. Las nanopartículas metálicas aparecen en los óxidos de colores de las vidrieras y en los esmaltes plateados y dorados de la cerámica andaluza. Asimismo, se ha comprobado que la dureza del mejor acero de la historia es producto de la presencia de nanopartículas de carbono dispuestas en un orden determinado, y no fue hasta el descubrimiento de estos compuestos

extremadamente pequeños cuando se pudo explicar su existencia (Heiligtag & Niederberger, 2013).

El 29 de diciembre de 1959, el físico Richard P. Feynman (Figura 1.3), Premio Nobel de Física en 1965, impartió la conferencia; “There’s plenty of room at the bottom”: (“Queda mucho sitio al fondo”), en la cual consideraba la posibilidad de manipular átomos individuales para formar estructuras químicas. Feynman dio una visión a una nueva dimensión casi imposible de creer para algunos, la que hoy en día se ha convertido en una realidad y ha dado lugar a una gran variedad de nuevos materiales (NNI, 2014). Cuando hablamos de estos “nuevos materiales” nos referimos a los que han sido utilizados a lo largo de la historia por nuestros antepasados y que ni ellos mismos realmente conocían. Las propiedades de estos materiales no eran conocidas pero después de varios estudios en los últimos años se ha demostrado que presentan composición similar a la que tienen los materiales hasta ahora conocidos pero con propiedades diferentes.



Figura 1.3. El físico Rychard Feyman (1919-1988)

A finales del siglo XX, el desarrollo de la tecnología óptica había alcanzado su máximo potencial y era imposible superar el aumento máximo que la combinación de lentes y ojo humano podía proporcionar. Las mejoras en la visualización y el análisis de compuestos provienen de la física, cuando se crearon los primeros microscopios que

utilizaban haces de electrones en lugar de luz ordinaria para observar muestras, lo que permitió un análisis a gran escala de la composición de los materiales. La invención del microscopio electrónico facilitó una investigación molecular más detallada. Por primera vez en la historia, el ser humano puede ver las partículas más pequeñas que componen una sustancia, su relación con otras partículas y copiar o cambiar sus sistemas para mejorar su calidad. Así como la ciencia de los polímeros emulaba los compuestos naturales y aceptaba desarrollar mejoras, la ciencia de los nanomateriales también puede analizarlos, crearlos y/o imitarlos a escala atómica. Estos nanomateriales se pueden fabricar a partir de materiales macroscópicos reduciendo su tamaño o mediante la combinación apropiada de átomos hasta que se logre la nanoestructura deseada.

En el siglo XXI, la nanotecnología tiene multitud de aplicaciones tecnológicas, biomédicas, farmacológicas o de ingeniería y es la tecnología con más potencial en el mundo de los materiales con formas y materiales como nanopartículas, nanopolímeros, nanomateriales orgánicos y otros basados en el carbono como los fullerenos, el grafeno o los nanotubos de carbono. La nanociencia proporciona una visión y control de los átomos individuales y las moléculas presentes en todo lo que nos rodea. En las últimas décadas la comida que comemos, la ropa que usamos, las piedras, los árboles, el papel, el vidrio, los textiles, los plásticos, el agua e incluso nuestro propio cuerpo, se ha empezado a estudiar en una nueva escala, donde los nanomateriales ocupan un lugar muy importante (Llorente et al., 2013).

1.3. Principales nanomateriales de carbono

El carbono puede encontrarse en la naturaleza, en estado sólido, adoptando diferentes formas, conocidas como formas alotrópicas o alótropos. La alotropía se define como la propiedad de algunos elementos químicos de presentarse con estructuras diferentes. En el caso del carbono se conocen diferentes formas alotrópicas como pueden ser el grafito, el grafeno, fullerenos o los nanotubos de carbono, en las que los átomos de carbono presentan hibridación sp^2 , mientras que en el caso del diamante, siendo este otra forma alotrópica del carbono, presentan hibridación sp^3 (González Velázquez, 2015).

Algunos de los alótropos del carbono cumplen las características para ser considerados nanomateriales destacando entre ellos, tanto por sus características estructurales como por sus propiedades: el grafeno, los nanotubos de carbono y los fullerenos.

1.3.1. Grafeno

El grafeno se define como una fina lámina plana de átomos de carbono que presentan hibridación sp^2 , que se extiende en dos dimensiones (2D) (Rodríguez, 2016). Es un material con estructura bidimensional que aparece en forma de nanoplacas. Las nanoplacas son láminas fabricadas por una red hexagonal de átomos de carbono dispuestos en el mismo plano (Figura 1.4) (INSHT, 2015). Este nanomaterial, formado exclusivamente por átomos de carbono, emerge rápidamente en los campos de la ciencia de los materiales y la física de la materia condensada. El grafeno, material rigurosamente bidimensional, presenta excepcionales cualidades cristalinas y electrónicas. Fue descubierto por primera vez en el año 2004, por los físicos Andre K. Geim y Konstantín S. Novoselov, que años más tarde (concretamente en el año 2010) recibieron el Premio Nobel de Física por las investigaciones llevadas a cabo sobre este nanomaterial (Rodríguez, 2016). El grafeno de alta calidad es resistente, ligero, casi transparente y un buen conductor del calor y de la electricidad (González, 2014), y a pesar de haber sido descubierto recientemente, ya ha mostrado amplias aplicaciones (Geim & Novoselov, 2007). Además hay que destacar que al surgir del grafito, siendo el grafito una sustancia natural, produce menos riesgo ambiental que otros materiales.

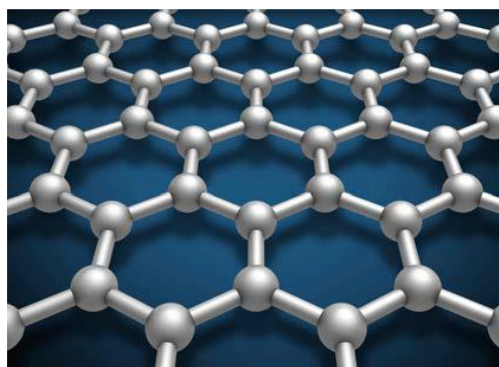


Figura 1.4. Ilustración esquemática del grafeno

1.3.2. Nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono son alótopos del carbono que fueron descubiertos accidentalmente por S. Iijima ya que originalmente se consideraban fullerenos. Su estructura se puede derivar de láminas de grafeno enrolladas sobre sí mismas (Figura 1.5). Debido al grado de enrollamiento y el modo en que se forma la lámina original, presentan distintos diámetros y geometrías internas (Andrade Guel et al., 2012). Los nanotubos de carbono presentan tamaños nanométricos y buenas propiedades mecánicas, lo que ha permitido su aplicación en el diseño de materiales compuestos o dispositivos de escala nanométrica (Santana Méndez, 2013).

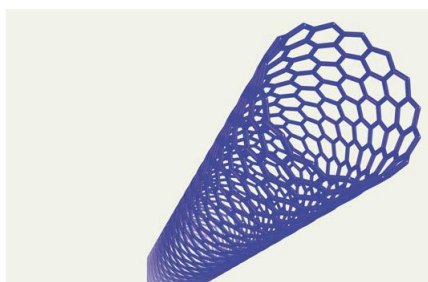


Figura 1.5. Ilustración esquemática de un nanotubo de carbono

Existen dos tipos de nanotubos de carbono, los de pared simple (SWCNT) que fueron descubiertos en 1993, y los de pared múltiple (MWCNT) que fueron descubiertos en 1991 (Figura 1.6). Debido a la naturaleza multicapa de los nanotubos de carbono de pared múltiple, las paredes o capas externas además de proteger a los nanotubos de carbono internos de las interacciones químicas con sustancias externas también presentan propiedades de alta resistencia a la tracción, que no existen en los nanotubos de pared simple (Eatemadi et al., 2014).

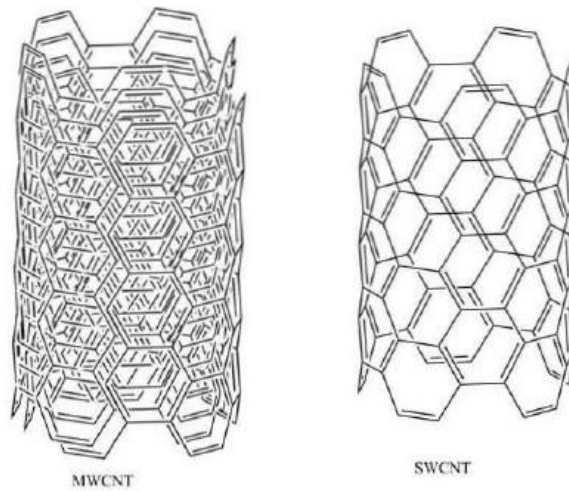


Figura 1.6. Dibujo de nanotubo de pared múltiple (MWCNT) y de pared simple (SWCNT)

Los nanotubos de carbono tienen interesantes propiedades debido a su estructura, las dimensiones que presentan, la estabilidad química, mecánica y eléctrica. En consecuencia, son nanomateriales que muestran una diversidad de aplicaciones que incluyen aplicaciones biomédicas tales como la terapia fototérmica y la administración de fármacos (Andrade Guel et al., 2012).

1.3.3. Fullerenos

Los fullerenos están constituidos únicamente por átomos de carbono, siendo par y variable el número de estos átomos. El rango puede ser de 28 hasta más de 100 átomos tomando forma de una esfera hueca. La disposición de los átomos de carbono da lugar a una estructura de anillos hexagonales de dichos átomos de modo similar a lo que ocurre en el grafito, aunque en este caso también se forman anillos pentagonales y heptagonales que permiten que se originen estructuras tridimensionales. Son materiales estables químicamente e insolubles en disoluciones acuosas (INSHT, 2015). La estructura más conocida de los fullerenos es la que tiene 60 átomos de carbono, C₆₀ (Figura 1.7), que fue descubierta en 1985 cuando el químico británico Harold Kroto buscaba cadenas carbonadas poli-insaturadas largas (Alario y Franco, 2009). Los trabajos de investigación relacionados con estos

nanomateriales llevados a cabo por Harold Kroto junto con Robert Curl y Richard Smalley, les valió la concesión del Premio Nobel de Química en 1996.

A pesar de que su descubrimiento cronológicamente fue anterior al de nanotubos de carbono y grafeno, y del gran interés que despertaron inicialmente, las investigaciones relacionadas con posibles aplicaciones de los fullerenos avanzan más lentamente que en el caso de los otros materiales.

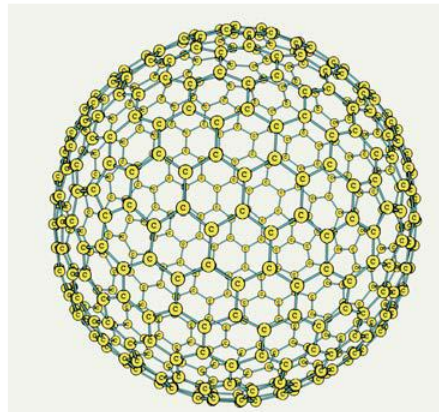


Figura 1.7. Ilustración del fullereno C60

2. OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es dar una visión general del interés que han despertado en las últimas décadas los nanomateriales de carbono, por la posibilidad que presenta de ser utilizados para diferentes aplicaciones biomédicas. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica centrada en los principales nanomateriales de carbono: grafeno, nanotubos de carbono y fullerenos, con la que se pretende conseguir los siguientes objetivos parciales:

- Resaltar las propiedades más interesantes, especialmente desde el punto de vista de sus posibles aplicaciones biomédicas, de grafeno, nanotubos de carbono y fullerenos.
- Describir los principales métodos de preparación de grafeno, nanotubos de carbono y fullerenos.

- Realizar una revisión bibliográfica sobre las principales aplicaciones biomédicas de grafeno, nanotubos de carbono y fullerenos.

3. METODOLOGÍA

La metodología empleada en el Trabajo Fin de Grado ha consistido en realizar una revisión bibliográfica de datos relaciones con el tema de trabajo, publicados en diferentes fuentes bibliográficas (artículos científicos, libros, tesis y páginas webs). A continuación, se ha seleccionado la información que se ha considerado más relevante para cubrir los objetivos del presente trabajo. Para ello, en el caso concreto de artículos científicos, se ha comenzado con la lectura de los resúmenes (o “abstracts”), y en los casos más interesantes, se ha procedido a la lectura de los artículos completos.

En cuanto a las herramientas empleadas para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica, hay que indicar que se ha utilizado la base de datos Scifinder, a la que se puede acceder desde la página de la Universidad de Jaén. También se ha completado la búsqueda bibliográfica empleando Google Académico.

Además, se ha utilizado la aplicación Mendeley para almacenar y citar la bibliografía.

Las palabras clave empleadas para realizar la búsqueda bibliográfica han sido: Graphene, Fullerene, Carbon nanotubes, Carbon nanostructures, Carbon nanomaterial, Physical and Chemical properties, Synthesis y Biomedical applications.

4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRAFÍA Y DISCUSIÓN

4.1. Métodos de preparación de nanomateriales de carbono

4.1.1. Métodos de preparación del grafeno

La obtención del grafeno es muy compleja porque consiste en separar una lámina de carbono del grafito (Rodríguez, 2016). La exfoliación micromecánica es la forma más

eficaz de producir láminas individuales de grafeno de alta calidad en la actualidad. El método se lleva a cabo con un grabado sobre un soporte de SiO_2 de placas de grafito pirolítico altamente orientado. A continuación, se separa el grafito grabado por frotación para dar lugar a láminas de grafeno individuales o láminas dobles (Novoselov et al., 2004). Sin embargo, este método tiene muchos inconvenientes debido a que no se puede controlar el tamaño, el grosor, ni la orientación de las láminas de carbono, esto provoca que no se pueda producir grafeno a gran escala (Rodríguez, 2016).

Otro método descrito en la literatura radica en someter al grafito a un proceso de exfoliación mecánica en clorometano, actuando éste como disolvente, aplicando ultrasonidos durante un tiempo de 5 minutos. Con este procedimiento se generan láminas de grafeno dispersas por la actuación de los ultrasonidos (Bunch et al., 2005). El principal inconveniente de este método es que para conseguir la obtención de láminas individuales, el tiempo de utilización de los ultrasonidos se debe extender, de modo que se producen láminas individuales de bajas dimensiones laterales, pero con defectos estructurales. Otra alternativa es realizar una exfoliación química basada en la intercalación de moléculas orgánicas entre las láminas de grafito. De esta forma se necesita menos tiempo de utilización de ultrasonidos y se podrían alcanzar mejores resultados.

Por otro lado, se han estudiado nuevas técnicas para producir grafeno a gran escala. Una de ellas es la técnica denominada "Solución de exfoliación" a partir de la que se obtiene óxido de grafeno reducido, rGO (Stankovich et al., 2006) (Figura 4.1). Este método consiste en oxidar polvo de grafito utilizando el método Hummer. Primero se oxida el polvo con NaNO_3 y H_2SO_4 y seguidamente se le adiciona KMnO_4 y agua desionizada; por último, se añade H_2O_2 para eliminar el KMnO_4 residual. En segundo lugar la suspensión acuosa de grafeno se somete a un tratamiento con ultrasonidos, que permite que interaccionen los grupos funcionales oxigenados con el agua. A continuación, por centrifugación, se separa el grafeno, con muchas impurezas, debido a que los procesos de oxidación y reducción con frecuencia son incompletos, de modo que quedan grupos funcionales con oxígeno en su estructura, y por tanto, lo que se obtiene, tal y como se ha mencionado anteriormente, es óxido de grafeno reducido, rGO (Kumar & Huei, 2013).

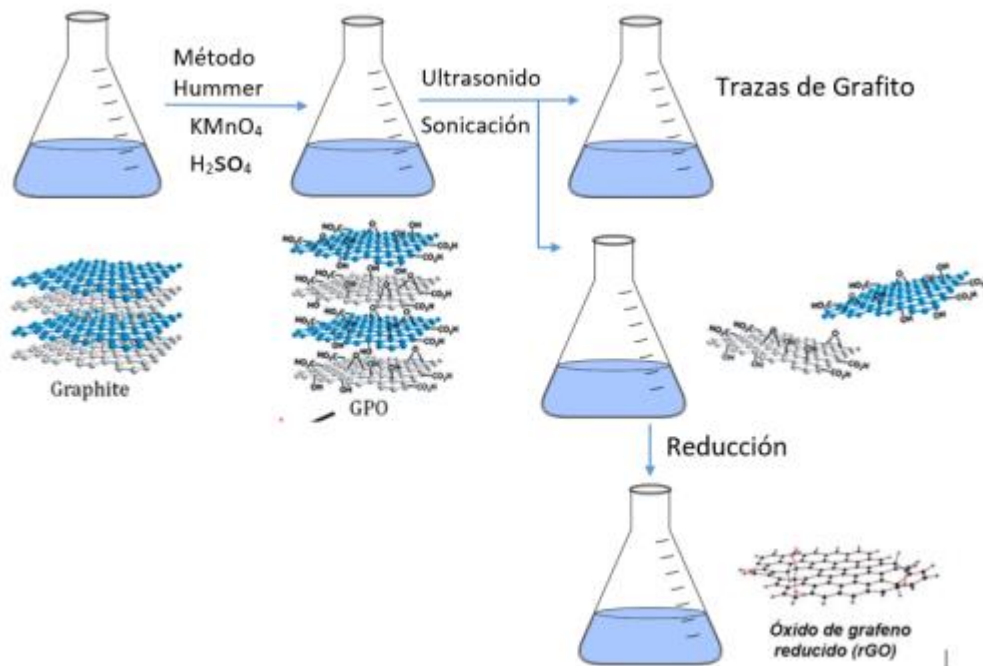


Figura 4.1. Esquema de síntesis de óxido de grafeno reducido por solución de exfoliación

Un método que produce grandes cantidades de grafeno es el “Crecimiento epitaxial utilizando SiC como catalizador”. Consiste en calentar sólidos de carburo de silicio (SiC) para obtener una grafitización parcial de la lámina superior (Berger et al., 2004). El inconveniente es que no se puede tener un control sobre el número de láminas y esto dificulta esta técnica (Berger et al., 2006).

El método de síntesis de grafeno más interesante y eficaz es el denominado “Deposición química de vapor”. Este método se basa en hacer crecer el grafeno sobre catalizadores de Ni, Pd, Ru, Ir y Cu. Requiere un horno tubular para proporcionar elevadas temperaturas, una cámara de vacío de cuarzo, un sistema para controlar el vacío y la presión, una fuente de carbono y reactivos gaseosos (Figura 4.2) (Rodríguez, 2016). Cuando se utilizan catalizadores de níquel y cobalto se obtiene grafeno multicapa, en cambio el empleo de catalizadores de cobre proporciona grafeno monocapa. Este método es excelente para producir nanomateriales de alta calidad y bidimensionales (Baig et al., 2021).

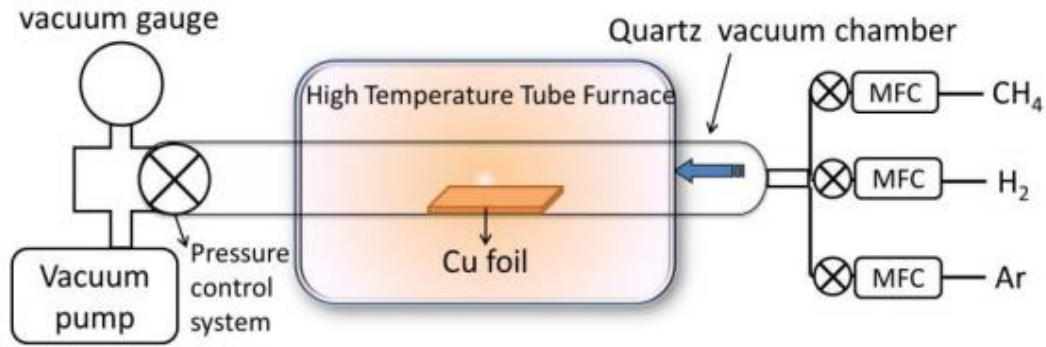


Figura 4.2. Esquema de un equipo de Deposición química de vapor

4.1.2. Métodos de preparación de nanotubos de carbono

En cuanto a los métodos de síntesis de nanotubos de carbono, hay que indicar que el número de publicaciones y patentes relacionadas con ellos va aumentando a lo largo de los años de manera significativa. Uno de los retos aún no conseguido y de gran importancia es producir a gran escala nanotubos con elevada pureza y bajo coste (Santana Méndez, 2013). Los principales tipos de métodos de síntesis para nanotubos de carbono son: síntesis por arco de descarga, síntesis por ablación láser y síntesis por deposición química desde la fase vapor (CVD). Los dos métodos mencionados en primer lugar se pueden incluir en las técnicas denominadas deposición física de la fase vapor (PVD). Estas técnicas requieren la condensación de gas atómico caliente carbonoso. El inconveniente es que los instrumentos necesarios y el gran consumo de energía que se requiere hacen que estas técnicas no puedan utilizarse en cualquier laboratorio para la producción de nanotubos de carbono. Por otra parte, los nanotubos de carbono obtenidos presentan grandes impurezas debidas a las altas temperaturas que se alcanzan en el proceso de síntesis por lo que la producción del producto final se hace dificultosa (López Fernández, 2009).

La síntesis por arco de descarga utiliza temperaturas elevadas por encima de 1700°C, esto produce menos defectos estructurales en los nanotubos de carbono que otros métodos de síntesis. La descarga de arco se utiliza entre electrodos de grafito de gran pureza. Estos electrodos se encuentran separados por una cámara llena de helio. Esta cámara contiene un cátodo y un ánodo de grafito, moléculas de carbono evaporado y

en ocasiones se utiliza una cantidad de partículas de catalizador que pueden ser de cobalto, níquel y/o hierro (Eatemadi et al., 2014).

En la Figura 4.3. se muestra un diagrama de un reactor de arco. Conforme se van formando los nanotubos de carbono, el electrodo positivo (ánodo) va disminuyendo de tamaño, mientras que los nanotubos de carbono se van formando sobre el electrodo negativo (cátodo) (Santana Méndez, 2013).

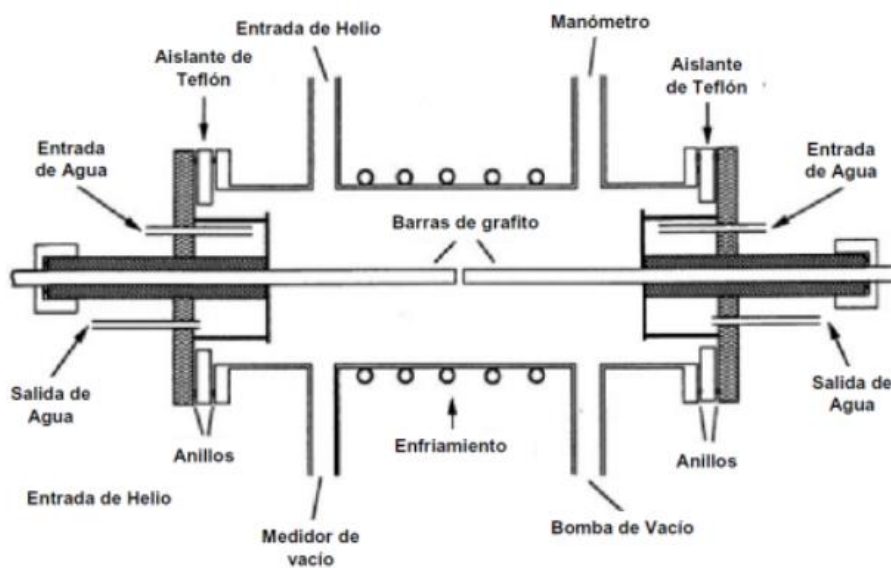


Figura 4.3. Esquema de un dispositivo de descarga de arco eléctrico para producción de nanotubos de carbono y fullerenos

Se puede realizar la síntesis con el uso de diferentes catalizadores o sin el uso de los mismos. En general, la síntesis de MWCNT se realiza sin el uso de catalizadores mientras que la síntesis de SWCNT utiliza diferentes catalizadores. La ventaja de este método es que produce nanotubos en gran cantidad. Por otro lado, su desventaja es que no hay un control sobre la quiralidad de los nanotubos creados dificultando su caracterización y función (Eatemadi et al., 2014).

Por otra parte, también se utiliza para la obtención de nanotubos de carbono la técnica de ablación láser que consiste en hacer incidir un láser sobre un objetivo de grafito en un horno a altas temperaturas. El láser puede ser continuo o pulsado. La diferencia

entre ambos tipos es que el láser pulsado tiene una intensidad mayor. El objetivo del láser es vaporizar el grafito dentro del cuarzo (Eatemadi et al., 2014). El horno se llena con helio o argón manteniendo un flujo con una presión de 500 Torr (Figura 4.4) (Santana Méndez, 2013)

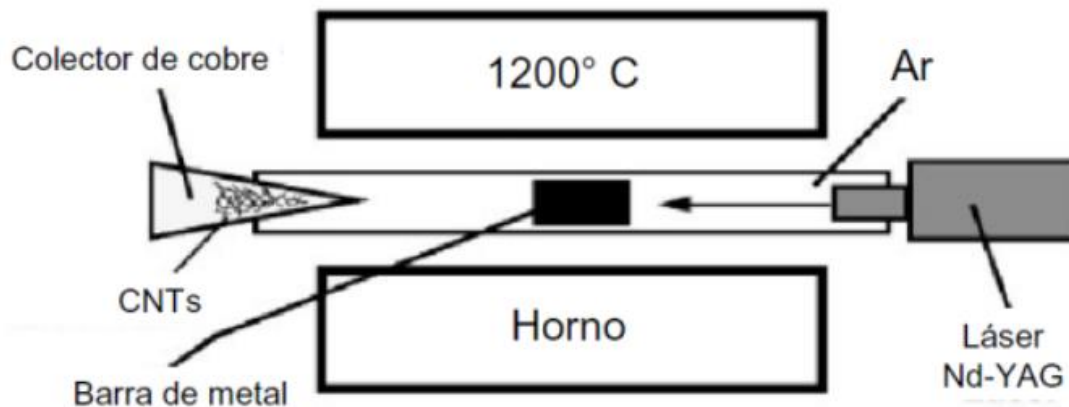


Figura 4.4. Esquema de un dispositivo para la producción de nanotubos por ablación láser

Se ha demostrado que el diámetro de los nanotubos depende del potencial del láser utilizado. Al aumentar el potencial del láser los nanotubos adoptan un diámetro menor. Las propiedades de los nanotubos sintetizados por ablación láser pueden verse afectadas por diferentes parámetros como son, la composición estructural y química del material objetivo, las propiedades del láser, el flujo o la presión del gas entre otras. Este método produce SWCNT de alta pureza y calidad (Eatemadi et al., 2014).

Las ventajas más destacadas de esta técnica son que presenta un gran rendimiento y las impurezas del producto final son relativamente bajas. Esto último se debe a que los átomos metálicos utilizados suelen evaporarse. Por otra parte, las desventajas de este método es que los nanotubos obtenidos presentan deformaciones en sus estructuras y un gran coste (Eatemadi et al., 2014).

En el método de deposición química de fase vapor (CVD), tal y como se ha mencionado para el caso de la preparación de grafeno, la síntesis consiste en descomponer térmicamente un material hidrocarbonoso en presencia de un catalizador metálico. El proceso consiste en hacer pasar el hidrocarburo a través de

un horno tubular en el que se encuentra el material catalizador, descomponiéndose el material hidrocarbonoso a temperaturas entre 600-1200°C (Figura 4.5.), esto da lugar a la difusión del carbono sobre los catalizadores y seguidamente el crecimiento de la estructura (Santana Méndez, 2013).

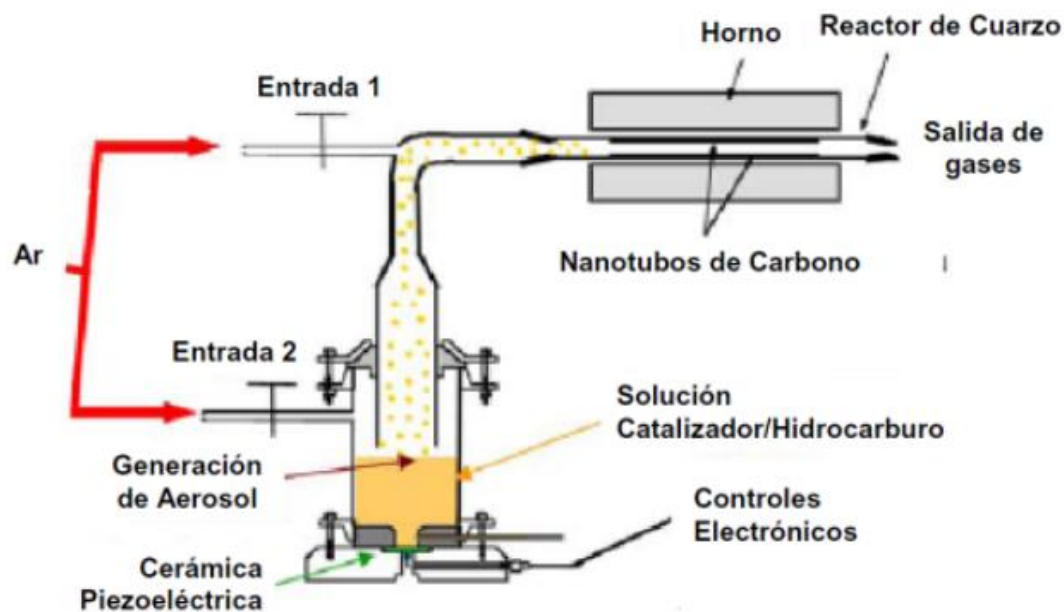


Figura 4.5. Esquema de un dispositivo para producir nanotubos por CVD

El material hidrocarbonoso puede ser líquido, gaseoso o sólido, dependiendo de la fuente usada se determina el proceso que hay que seguir para obtener el vapor que se introducirá en el horno de reacción. El catalizador al igual que el material hidrocarbonoso también puede ser líquido, gas o sólido. Este puede colocarse dentro del horno o en el exterior. Los tres puntos clave en este método son el material hidrocarbonoso, el catalizador y la temperatura del horno. Se ha demostrado que con temperaturas bajas se consiguen nanotubos de buena calidad (Santana Méndez, 2013).

Si se compara este método con el de ablación láser, se puede decir que este método resulta más rentable económicamente ya que presenta mejores rendimientos (Mora, 2013) y además, se obtienen nanotubos más puros a gran escala (Eatemadi et al., 2014).

4.1.3. Métodos de preparación de fullerenos

Los fullerenos se sintetizaron por primera vez mediante vaporización láser de carbono en una atmósfera inerte, pero este método produjo cantidades muy pequeñas de fullerenos. Sin embargo, posteriormente, mediante calentamiento por arco eléctrico de grafito, se ha sintetizado en cantidades apreciables el fullereno C₆₀, hasta ahora el más conocido (Nimibofa et al., 2018). Este método fue conceptualizado por Kratchmer y Huttman en 1990. El proceso implica generar un arco entre varillas de grafito en una atmósfera inerte que produce un condensado esponjoso (hollín) como se muestra en la Figura 4.6. Una parte de este condensado contiene los fullerenos que son extraídos con tolueno. Después de la extracción, el tolueno se elimina usando un evaporador rotatorio y la mezcla sólida contiene en su mayoría fullerenos C₆₀. Estos junto con una pequeña cantidad de fullerenos superiores se someten a un proceso de cromatografía líquida para obtener el C₆₀ puro (Nimibofa et al., 2018).

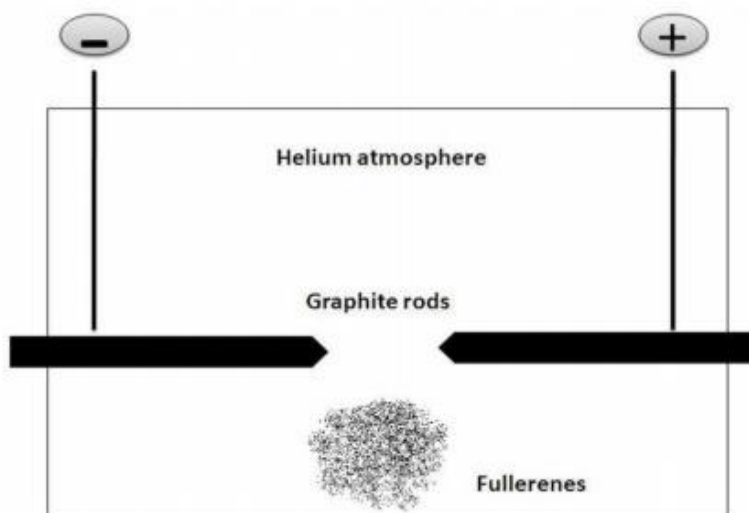


Figura 4.6. Diagrama esquemático que muestra la síntesis de fullerenos por calentamiento por arco

Por otro lado, se ha empleado el método de vaporización láser de carbono que consiste en producir los fullerenos en una boquilla de expansión supersónica mediante un láser pulsado que se enfoca en un blanco de grafito en una atmósfera inerte (helio). Este proceso implica vaporizar el carbono de un disco sólido giratorio de grafito en un flujo de helio de alta densidad usando un láser pulsado enfocado (Geckeler & Samal, 1999).

Otro método de síntesis de fullerenos es el calentamiento de arco “resistivo” de grafito. Este método implica la evaporación de varillas de carbono mediante calentamiento resistivo en una atmósfera de helio parcial. El calentamiento resistivo de las varillas de carbono hace que la varilla emita una tenue columna de color blanco grisáceo, una sustancia similar al hollín, que está compuesta de fullerenos y esto se recoge en protectores de vidrio que rodean las varillas de carbono (Nimibofa et al., 2018).

La síntesis directa de fullerenos se ha desarrollado como un medio para obtener nuevos homólogos de la familia de los fullerenos que pueden no obtenerse en buena cantidad mediante el proceso incontrolado de evaporación del grafito. Se basa en hidrocarburos aromáticos policíclicos que ya tienen los carbonos requeridos. Estas moléculas se enrollan para formar fullerenos bajo pirolisis instantánea al vacío. Un hidrocarburo policíclico aromático que consta de 60 átomos de carbono forma un fullereno C₆₀ cuando se irradia con láser a 337 nm de longitud de onda (Figura 4.7.) (Nimibofa et al., 2018).

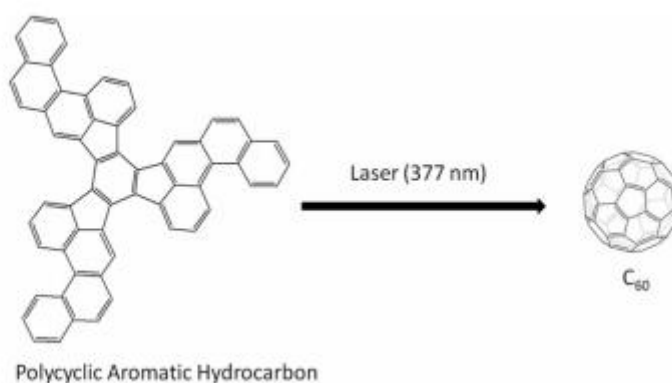


Figura 4.7. Síntesis directa de fullerenos mediante irradiación láser

4.2. Propiedades de los nanomateriales de carbono

4.2.1. Propiedades del grafeno

El grafeno posee unas propiedades extraordinarias que hacen que tenga diversas aplicaciones. Es uno de los materiales más duros y resistentes; además presenta interesantes propiedades térmicas, electrónicas, ópticas y mecánicas (Graphenano, 2017).

El grafeno es un material bidimensional, es decir, tiene dos dimensiones y está compuesto de finas capas de un átomo de espesor. Es un material ultraligero, sin embargo, tiene una elevada superficie específica (del orden de $2600 \text{ m}^2/\text{g}$) lo que le permite autoenfriarse. Su constante elástica es muy significativa, tanto que una lámina de grafeno puede estirarse un 10% de su tamaño normal, mientras que el resto de sólidos solo lo hacen un 3% (Frank et al., 2007). También puede doblarse un 20% sin sufrir daños al mismo tiempo que puede enrollarse para crear nanotubos de carbono. Sin embargo, a pesar de su flexibilidad, es un material fuerte y resistente, tanto que es más fuerte que el diamante (Graphenano, 2017).

El grafeno es el mejor conductor de calor y electricidad que se conoce hasta ahora. Como conductor de la electricidad comparte características tanto de materiales conductores como semiconductores. En cuanto a las propiedades ópticas, el grafeno puro es transparente, igual al vidrio, debido a su poco espesor (Graphenano, 2017).

Sus electrones se comportan como partículas sin masa, es decir, se mueven libremente por toda la lámina. Esta característica, es independiente de la temperatura, lo que permite que tenga una gran ventaja frente a otros dispositivos electrónicos. El grafeno al derivar únicamente de un elemento puro, no posee impurezas; esto es una ventaja ya que las impurezas dificultan y ralentizan el movimiento de los electrones (Alcolea et al., 2013).

El grafeno impide el paso de elementos pequeños como el helio, esto es debido a que es un material denso. Sin embargo, permite el paso del agua. Geim y otros científicos observaron que las láminas de óxido de grafeno dejan huecos que permiten el paso de las moléculas de agua, pero si otras moléculas intentan atravesarlo son frenadas por los capilares del grafeno que están cubiertos de las moléculas de agua (Graphenano, 2017).

Recientes estudios han demostrado que es capaz de soportar la radiación ionizante, es decir, a pesar de tener una alta reactividad química y desprender energía cuando incide la luz sobre él, el átomo no es capaz de desprenderse del electrón (Graphenano, 2017).

El grafeno es considerado un multiplicador de frecuencias, esto es debido a que si le aplicamos una frecuencia este genera una onda del doble o el triple de frecuencia inicial. La ventaja de esto es que podemos trabajar a mayor velocidad en el intercambio de información de los procesadores.

Por otra parte, también es considerado un material bactericida, lo que quiere decir que impide el crecimiento de bacterias, hongos y virus pero sin afectar al ADN humano. El grafeno está compuesto de carbono esto permite el crecimiento de células lo que le confiere gran importancia en la industria alimentaria y en la medicina. El grafeno es un material autorreparable, aunque todavía está en investigación esta capacidad, al parecer si el grafeno pierde algunos átomos de carbono, los átomos cercanos tienden a unirse para cerrar dicho hueco (Graphenano, 2017).

El grafeno presenta un gran potencial de desarrollo debido a que es capaz de reaccionar con una gran variedad de sustancias dando lugar a una amplia variedad de compuestos con diferentes propiedades (Graphenano, 2017).

4.2.2. Propiedades de los nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono presentan una gran variedad de propiedades. Las más importantes se recogen en la Tabla 4.1.

Químicamente los nanotubos de carbono, en principio, son inertes. A pesar de ello, se ha descrito su participación en algunas reacciones que transcurren con la formación de enlaces covalentes o iónicos que tienen lugar en los sitios donde existen defectos estructurales y en los extremos del nanotubo (Jorio et al., 2008).

Además de ser extremadamente resistentes, tienen propiedades eléctricas interesantes. Tienen propiedades semiconductoras y metálicas según la forma en la que se enrolle la capa de grafito para formar el nanotubo, ya que el grafito se comporta

como un semi-metal (Santana Méndez, 2013). También se debe tener en cuenta a la hora de clasificarlos en semiconductores o metales, los índices de Hamada. Los índices de Hamada clasifican a los nanotubos en tres grandes grupos: nanotubos armchair, nanotubos zigzag y nanotubos quirales. Cuando estos índices son múltiplos de 3, se considera que los nanotubos presentan carácter metálico mientras que en el caso contrario se consideran semiconductores. Los nanotubos armchair son metálicos mientras que los otros dos tipos entran dentro del grupo de semiconductores (Herbst et al., 2004).

Sus propiedades mecánicas son significativas, ya que las láminas grafénicas les confieren gran dureza, de modo que a día de hoy no se han podido fabricar fibras más resistentes que los nanotubos de carbono (Santana Méndez, 2013). Son capaces de deformarse cuando son sometidos a grandes esfuerzos y luego volver a su estructura y geometría originales. La forma de examinar la elasticidad de los nanotubos de pared simple o pared múltiple es mediante el módulo de elasticidad (Kumar Jagadeesan et al., 2020).

Los nanotubos de carbono no solo resisten altas temperaturas sino que también son buenos conductores térmicos. Son capaces de soportar temperaturas entre 800°C y 2900°C Es importante conocer cómo las propiedades térmicas se ven afectadas por las características estructurales de los nanotubos para saber cuál es su conductividad térmica efectiva (Mohammad Nejad et al., 2021).

En la actualidad hay otras muchas propiedades que se investigan, que junto con las descritas anteriormente hacen de los nanotubos de carbono un nanomaterial muy importante para diversas áreas de la ciencia y la tecnología (Santana Méndez, 2013).

Tabla 4.1. Propiedades generales de los nanotubos de carbono

Propiedades	CNT	Comparación
Diámetro	0,4-5nm	La litografía de haz electrónico puede crear líneas de 50nm de ancho.
Densidad	1,33-1,40g·cm ⁻³	El aluminio tiene una densidad de 2,7g·cm ⁻³ .
Fuerza de tensión	45·10 ¹² Pa	Las aleaciones de acero de alta resistencia se quiebran cuando se les aplica una fuerza de ~2·10 ¹² Pa.
Resistencia	Pueden ser doblados en ángulos grandes y volver a su estado normal sin sufrir daño.	Los metales y las fibras de carbono se fracturan cuando se someten a esfuerzos similares.
Transmisión de calor	Se predice ser tan alto como 6000W·m ⁻¹ ·°K ⁻¹ , a temperatura ambiente.	El diamante puro permite 3320W·m ⁻¹ ·°K ⁻¹ .
Estabilidad a la temperatura.	Estable a >2800°C en vacío y a >750°C en aire.	Los cables en microchips se derriten entre 600 y 1,000°C.
Costos	1g NTC cuesta 0,15USD1	1g Au cuesta 10 USD

4.2.3. Propiedades de los fullerenos

Los fullerenos tienen una estructura de gran simetría y de forma cerrada que les confiere una alta resistencia física. Cuando son sometidos a presiones externas del rango de 3000 atm, se deforman volviendo a su estructura inicial al disminuir la presión ejercida. Por este motivo cuando se adicionan a materiales poliméricos les proporcionan resistencia (Herráez, 2011).

Los fullerenos tienen un tamaño aproximado a 1 nm y cuando estos se agregan a otras moléculas pueden alcanzar tamaños de hasta 10 nm. Generalmente forman un polvo negro muy fino llamado hollín, pero también son capaces de cristalizar formando fullerita. La densidad de los fullerenos es aproximadamente 1.65 g/cm³ y aunque no son solubles en agua sí lo son en disolventes apolares como son el benceno, tolueno o el cloroformo. El hollín poseen propiedades lubricantes debido a las uniones intermoleculares débiles mediante fuerzas de van der Waals (Herráez, 2011).

Los fullerenos absorben radiación en el espectro UV y de manera más moderada en el visible. El color púrpura que presentan las disoluciones de C60 es debido a la absorción visible a 430 nm.

Las propiedades químicas de los fullerenos se han estudiado fundamentalmente sobre la molécula C60 ya que es el fullereno más abundante. La molécula de C60 ha desarrollado una importante reactividad química y se han descrito diferentes tipos de reacciones, entre las que destacan: adiciones nucleófilas, reacciones de cicloadición, adición de radicales libres, halogenación, hidroxilación y reacciones de formación de complejos con metales de transición. Cada una de ellas transcurre con diferente eficacia.

Los fullerenos son menos estables térmicamente que el grafito y el diamante, debido a que sus calores de formación son notablemente inferiores. Son insolubles en disolventes polares o con capacidad para formar enlaces de hidrogeno (Martín León, 1999).

4.3. Aplicaciones biomédicas

4.3.1. Aplicaciones biomédicas del grafeno

Conocer datos relativos a la toxicidad del grafeno es algo imprescindible para poder establecer sus aplicaciones biomédicas. Estudios realizados recientemente han demostrado que el grafeno provoca cierta citotoxicidad celular lo que conlleva una disminución de la adhesión celular y muerte celular. Por otro lado, estudios realizados sobre el óxido de grafeno (GO) demuestran que la citotoxicidad celular que éste presenta disminuye con respecto a la del grafeno (Zhang et al., 2012).

Diferentes investigaciones llevadas a cabo sobre la citotoxicidad celular de nanomateriales grafénicos han mostrado que ésta se ve afectada por varios factores, como pueden ser la concentración o la forma, pero el factor más importante es la introducción de grupos funcionales sobre la superficie del grafeno (Zhang et al., 2012). La introducción de grupos funcionales disminuye la interacción de grafeno o GO con tejidos y células además de reducir la apoptosis celular. Así, se ha observado que, si se utiliza GO funcionalizado este se acumula en hígado y bazo, pudiendo ser

eliminado del cuerpo sin provocar citotoxicidad mientras que si se introduce directamente GO se acumula en el pulmón pudiendo producir edemas (Chung et al., 2013).

A partir de los datos obtenidos de los diferentes estudios mencionados anteriormente se puede decir que para poder utilizar el grafeno y GO en aplicaciones biomédicas, previamente conviene funcionalizar las láminas de dichos nanomateriales.

Entre las aplicaciones biomédicas más importantes del grafeno destaca su empleo como biosensor para detectar biomoléculas que forman parte de los seres vivos, lo cual tiene un gran interés ya que cuando la composición de algunas biomoléculas varía, se pueden desarrollar diferentes enfermedades. En relación a esta aplicación, hay que destacar que las propiedades eléctricas del grafeno hacen de este un biosensor electroquímico muy eficiente (Vélez Ortiz, 2015).

Un ejemplo en el que el grafeno es utilizado como biosensor es en la detección de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El peróxido de hidrógeno participa en procesos neurodegenerativos y controla el ciclo celular. Es conocido que el grafeno que detecta con precisión el peróxido de hidrogeno es el N-grafeno, es decir, un grafeno que contiene grupos funcionales nitrogenados (Vélez Ortiz, 2015). Otra biomolécula importante que se puede detectar con derivados grafénicos es la glucosa en sangre. Así por ejemplo, en la literatura (Singh et al., 2018) se describe el empleo de GO para preparar un electrodo enzimático que ha resultado útil como biosensor para la detección de la glucosa en sangre. Este electrodo se obtiene al anclar sobre GO la enzima glucosa oxidasa (GOx), que se une a la superficie del GO mediante enlaces covalentes formados entre grupos carboxilos de este y funciones amina de la enzima. La presencia de glucosa en sangre se detecta cuando al poner en contacto el electrodo enzimático con el suero sanguíneo, se libera H_2O_2 , ya que, tal y como se esquematiza en la Figura 4.8., en presencia de O_2 , la GOx cataliza la degradación de glucosa en H_2O_2 y ácido glucónico. Ejemplos como este que se acaba de describir, muestran que el empleo de biosensores basados en derivados grafénicos puede resultar muy útil para facilitar el tratamiento y diagnóstico de la diabetes, ya que puede conducir a una detección de glucosa de forma más sensible que mediante el empleo de otros métodos o nanomateriales. Por otra parte, los materiales grafénicos también se pueden emplear para la detección del neurotransmisor dopamina, cuyo déficit en

el cerebro se considera responsable de la enfermedad del Parkinson. Se ha demostrado que hay biomoléculas que interfieren en la detección de la dopamina, como es el ácido ascórbico, para poder llevar a cabo la detección sin interferencias se realiza con derivados del grafeno (Vélez Ortiz, 2015).

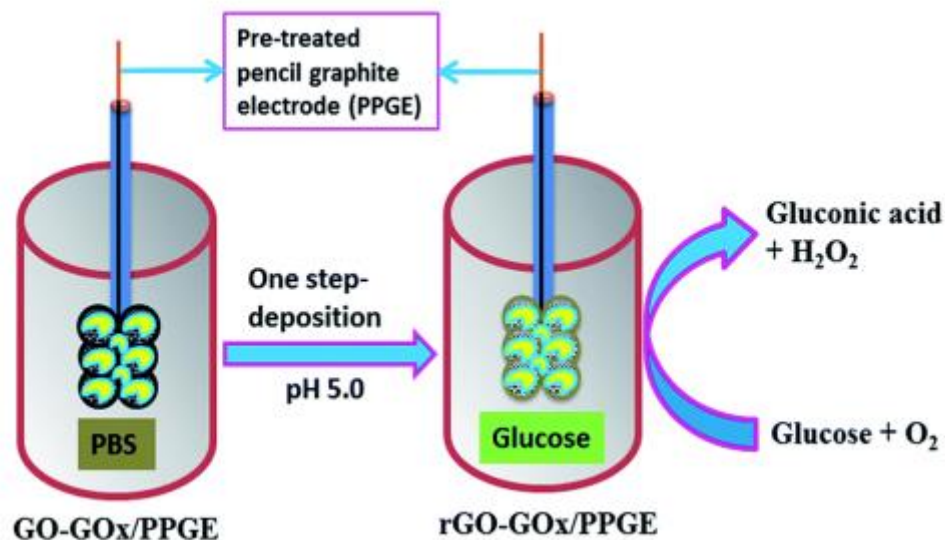


Figura 4.8. Esquema de un electrodo enzimático diseñado para la detección de glucosa en una muestra de suero

El GO también ha sido empleado como transportador de genes. Se ha descrito la eficiencia de polímeros como la polietilenimina (PEI) para transportar genes de plásmidos de ADN (Fiore et al., 2012). El problema de emplear PEI para este transporte es su alta citotoxicidad. Dicha citotoxicidad, se ha conseguido reducir uniendo la PEI a la superficie del GO por medio de enlaces covalentes, modificando la superficie del GO, de modo que el material resultante, se puede utilizar para llevar a cabo el transporte de plásmidos de ADN sin producir efectos citotóxicos.

Los derivados grafénicos también se utilizan para la diferenciación de células madre, ya que, debido a su elevada área superficial, actúan como buenos soportes para diferentes líneas celulares, posibilitando una correcta proliferación y adhesión celular. Además, sus propiedades eléctricas les permiten intervenir en el proceso de estimulación eléctrica celular requerido para la diferenciación. Concretamente el grafeno se ha empleado con éxito tanto en la diferenciación de células madre mesenquimales humanas, que componen diferentes tipos de células de tejidos

esqueléticos, como en células osteogénicas. Sin embargo, para la diferenciación de células adipogénicas, que son las que forman el tejido adiposo, resulta más favorable el uso de GO (Rodríguez, 2016).

Algunos materiales grafénicos también son útiles para impedir el crecimiento bacteriano. El GO produce un aumento de las especies reactivas de oxígeno intracelular, dando lugar a un desequilibrio entre las moléculas oxidantes y antioxidantes de la célula que a su vez entorpece el metabolismo bacteriano produciéndose la destrucción de la bacteria (Xia et al., 2019). Estudios realizados para el caso de la bacteria *E.coli* demuestran que la actividad antibacteriana del derivado grafénico es mayor cuando se emplean láminas de GO de gran tamaño y que la actividad antibacteriana puede variar con el tiempo y la concentración (Liu et al., 2012).

Otro aspecto a destacar de los derivados grafénicos es que pueden actuar como importantes transportadores de fármacos, debido a su elevada área superficial, su compatibilidad biológica y su estabilidad en condiciones fisiológicas. La mayor parte de los fármacos que se unen a nanomateriales grafénicos tienen estructura aromática (Vélez Ortiz, 2015). Así, por ejemplo, el GO funcionalizado ha sido utilizado con éxito para el transporte conjunto de los fármacos antitumorales doxorubicina (DOX) y camptotecina (CPT), que se unen de forma no covalente a la superficie grafénica mediante interacciones π - π (Figura 4.9.) (Chung et al., 2013).

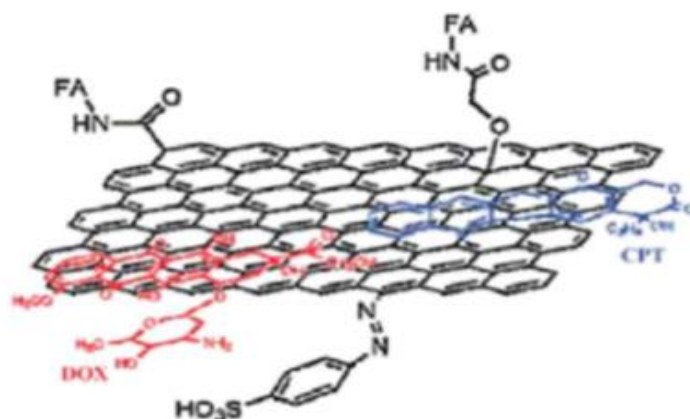


Figura 4.9. Esquema de la superficie de un GO funcionalizado en el que se han soportado los fármacos antitumorales DOX (en rojo) y CPT (en azul)

La función de nanomateriales grafénicos en el tratamiento contra el cáncer ha supuesto una nueva revolución, no sólo por su capacidad para actuar como transportadores de fármacos antitumorales, sino también por la posibilidad de usarlos en terapias fototérmicas dirigidas a tratar determinados tipos de tumores. Así por ejemplo, el GO se caracteriza por absorber en el espectro IR cercano a longitudes de onda entre 700-1100 nm y emitir seguidamente energía en forma de calor, lo cual ha resultado útil para la extirpación térmica de tumores de diferentes tejidos. Con esta técnica se consigue la muerte celular de las células que se encuentran a una distancia concreta de las láminas del material grafénico. La ventaja de emplear un derivado de este tipo con respecto a los nanotubos de carbono es que en este caso se necesitan concentraciones más bajas del nanomaterial y además, este absorbe a altas longitudes de onda, lo que permite no alterar los tejidos sanos (Bitounis et al., 2013).

4.3.2. Aplicaciones biomédicas de los nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono presentan una baja solubilidad en agua y una gran toxicidad. Estos inconvenientes se han solventado parcialmente mediante la funcionalización de su superficie, lo que conduce a una mejor dispersabilidad de los mismos en agua y a una mayor biocompatibilidad (Andrade Guel et al., 2012).

La toxicidad de los nanotubos de carbono puede estar relacionada con las modificaciones funcionales que se les hayan realizado, con su método de síntesis e incluso su tamaño. Hay que tener en cuenta, que con frecuencia para sintetizar nanotubos de carbono se utilizan catalizadores como el níquel o el hierro que pueden quedar de forma residual formando parte de los nanotubos sintetizados y hacer que éstos aumenten su toxicidad (Montes, 2009). En cuanto al tamaño de los nanotubos de carbono, después de varios estudios, se puede decir que a menor tamaño sus propiedades serán más dañinas ya que penetran mejor en los tejidos (Eatemadi et al., 2014). Así, pueden resultar muy tóxicos para el ser humano ya que debido a su tamaño pueden atravesar las vías respiratorias entrando a los pulmones (Andrade Guel et al., 2012).

Las propiedades físicas y químicas de los nanotubos de carbono hacen que estos nanomateriales puedan resultar especialmente útiles en el área de la medicina

regenerativa. Desde hace unos años se están aplicando para regenerar tejido óseo, ya que pueden mimetizar la función del colágeno como matriz soporte para el crecimiento cristalino de hidroxiapatita (Larena Pellejero, 2007). Para que resulten efectivos en esta aplicación, los nanotubos de carbono normalmente requieren ser modificados químicamente. Así, se mejora su solubilidad en agua y por tanto su biocompatibilidad, y además, se favorece la atracción de cationes Ca^{2+} hacia grupos superficiales que presentan carga negativa, promoviéndose el proceso de cristalización de la hidroxiapatita sobre el armazón formado por los nanotubos (Larena Pellejero, 2007). Estos nanomateriales pueden llegar a sustituir a polímeros o péptidos que se han venido empleando para crear huesos artificiales, mejorando la consistencia de estos. Además, muchos de los implantes óseos utilizados hasta el momento son rechazados pero el empleo de nanotubos de carbono unidos a proteínas y aminoácidos puede disminuir considerablemente la tasa de rechazo. De hecho, son muchos los pacientes a los que se les han implantado articulaciones artificiales sin ningún tipo de rechazo gracias a la utilización de estos nanomateriales (Eatemadi et al., 2014). Por otro lado, los nanotubos de carbono han tenido gran interés en la reconstrucción de otros tejidos ya que tienen un papel importante en el seguimiento del comportamiento celular y mejoran las matrices de los tejidos (Wang et al., 2004). Además, su buena conductividad eléctrica les confiere un especial interés para la regeneración del tejido nervioso (Fabbro et al., 2013).

En las últimas décadas se han desarrollado nanovacunas basadas en nanotubos de carbono ya que estos presentan un tamaño muy parecido al de un virus y pueden actuar para producir una respuesta inmune específica contra microorganismos que se encuentran en el interior de la célula (Montes, 2009)

También se han creado nanodispositivos para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer basados en nanotubos de carbono. Estos nanomateriales gracias a su tamaño nanométrico pueden introducirse sin dificultad en la célula e interactuar con biomoléculas como el ADN y las proteínas, siendo luego fácilmente expulsados del organismo (Eatemadi et al., 2014). Los nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) han demostrado aportar una gran resolución a las imágenes para un diagnóstico precoz del cáncer ya que tienen una buena penetración en los tejidos.

Esto ha dado lugar a que muchos de los cánceres que eran asintomáticos en su etapa inicial se hayan podido detectar a tiempo (Hong et al., 2009).

Los nanotubos de carbono son utilizados gracias a su gran área superficial para facilitar la administración de fármacos y ácidos nucleicos, tal y como lo muestran los ejemplos recogidos en la (Tabla 4.2). Estos nanomateriales pueden transportar los fármacos a través del organismo ya que su tamaño es menor que el de las células sanguíneas (Andrade Guel et al., 2012). Así, por ejemplo, se han empleado con éxito en el tratamiento de algunos tipos de tumores. Para ello, se ha unido el fármaco a las paredes del nanotubo y a su vez el nanotubo es reconocido por los receptores específicos de las células cancerosas, introduciéndose a través de la membrana celular para que el fármaco desempeñe su actividad (Zhang et al., 2009). Para atravesar las membranas los nanotubos de carbono actúan como una aguja o también pueden atravesarlas por endocitosis cuando los nanotubos contienen grupos funcionales de mayor tamaño (Andrade Guel et al., 2012).

Tabla 4.2. Fármacos y ácidos nucleicos administrados empleando nanotubos de carbono

Droga / ácido nucleico	Tipo CNT	Célula o tejido	Propiedades
Taxoide	SWNT	Leucemia	Alta potencia hacia líneas celulares cancerosas específicas.
Doxorrubicina	SWNT	Cáncer de colon	Captado de manera eficiente por las células cancerosas, luego se traslada al núcleo mientras los nanotubos permanecen en el citoplasma.
Cisplatino	SWNT	Carcinoma escamoso	Regresión rápida del crecimiento tumoral
Cisplatino	SWNT	Carcinoma epidermoide nasofaríngeo, etc.	Unión alta y específica al receptor de folato (FR) para el conjugado SWNT-1
Doxorrubicina	SWNT	Glioblastoma de cáncer de mama	Demuestra que grandes áreas de superficie en nanotubos de carbono de pared simple (SWNT)
Doxorrubicina	SWNT	Carcinoma de cuello uterino	Aumenta el daño del ADN nuclear e inhibe la proliferación celular.
Radionúclido	SWNT	Linfoma de Burkitt	La orientación selectiva del tumor in vitro e in vivo.
Paclitaxel	SWNT	Cáncer de mama	Alta eficacia del tratamiento, efectos secundarios mínimos.
ARNip	SWNT	Células tumorales en modelos de ratón in vitro e in vivo	Incrementar la supresión del crecimiento tumoral.

Es bien conocido que la administración de drogas terapéuticas en muchas ocasiones presenta la gran desventaja de su baja selectividad y en consecuencia puede provocar daño en diferentes tejidos. En gran medida este inconveniente se ha visto solucionado gracias al empleo de los nanotubos de carbono como transportadores de fármacos, ya que estos dirigen la droga al lugar deseado del organismo debido a que son

excelentes transportadores y pueden atravesar la membrana celular sin problema introduciéndose en los diferentes compartimentos celulares (Montes, 2009).

Los nanotubos de carbono al igual que el grafeno presentan actividad antimicrobiana ya que su estructura les permite atravesar la membrana de las bacterias. Se ha comprobado que los SWCNT son más eficaces que los nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) ya que son más eficientes para atravesar dichas membranas. Por otro lado, forman filtros que inactivan a los microorganismos, estos filtros pueden estar compuestos por SWCNT-MWCNT y otros solamente de MWCNT. Se ha demostrado la inactivación de ciertas bacterias como la *E. coli* y *S. epidermis*. La modificación superficial de los nanotubos ha resultado una estrategia eficaz para mejorar la actividad antimicrobiana de estos nanomateriales frente a determinadas bacterias. Así, por ejemplo, el nanocompuesto obtenido cuando la molécula de porfirina se une covalentemente a MWCNT y SWCNT presenta actividad antibacteriana para atacar a la *S. aureus* (Andrade Guel et al., 2012).

Finalmente, hay que destacar, que debido a sus propiedades eléctricas y a su tamaño nanométrico, los nanotubos son reconocidos como unos de los mejores biosensores. Son capaces de reconocer las moléculas de ADN y proteínas específicas. Para la detección de proteínas se utiliza un sistema semiconductor de nanotubos de carbono con anticuerpos y antígenos específicos sin olvidar que los NTC tienen una especial afinidad por ciertas proteínas a través de sus interacciones hidrofóbicas o electrostáticas (Andrade Guel et al., 2012).

4.3.3. Aplicaciones biomédicas de los fullerenos

Aunque los fullerenos se descubrieron con anterioridad a nanotubos de carbono y grafeno, el descubrimiento de estos últimos ha eclipsado en parte los estudios llevados a cabo sobre los primeros, de modo que las investigaciones relacionados con posibles aplicaciones biomédicas de los fullerenos, avanzan más lentamente que en el caso de los otros dos nanomateriales. A pesar de ello, hay que destacar que las propiedades físicas y químicas de los fullerenos, como son, su tamaño y su hidrofobicidad, han llevado a que estos nanomateriales presenten interés en el campo

de la medicina, tanto cuando se encuentran funcionalizados como cuando no lo están (Nimibofa et al., 2018).

Es bien conocido que muchas enfermedades están asociadas a la oxidación de radicales libres en tejidos celulares. Estos radicales son especies reactivas de oxígeno como son los radicales superóxido, el hidroxilo o la molécula de H_2O_2 que pueden ocasionar graves daños a los componentes de la célula. Los fullerenos juegan aquí un papel fundamental como antioxidantes. Esto se debe a sus propiedades redox ya que su orbital de menor energía puede aceptar un electrón del anión superóxido (Muñoz, 2014) además de presentar muchos dobles enlaces conjugados que reaccionan con los radicales libres haciendo que los fullerenos se consideren los mejores eliminadores de radicales libres (Nimibofa et al., 2018). Enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson son producidas por la oxidación de las células nerviosas y por tanto, estos nanomateriales podrían encontrar aplicación en su tratamiento.

Por otra parte, existen evidencias en la literatura de la actividad antibacteriana de algunos fullerenos derivados del fullereno C_{60} . En este sentido, hay que destacar que hace algunos años se realizaron varios estudios sobre la eficacia mostrada por los tres derivados de la Figura 4.10. frente a varias bacterias. Concretamente se estudió la actividad antibacteriana frente a cepas de *E. coli* y *S. oneidensis*. Los resultados obtenidos indicaron que el derivado que presenta carga positiva debido a la presencia de grupos NH_3^+ (derivado 33, Figura 4.10.), era el que mayor actividad antibacteriana presentaba ya que resultaba efectivo para ambas cepas bacterianas. Sin embargo, el derivado funcionalizado con grupos carboxilato (derivado 31, Figura 4.10.) no presentaba actividad frente a ninguna de las bacterias elegidas, y el fullereno con funciones alcohol (derivado 32, Figura 4.10.) sólo presentaba ligera actividad frente a *S. oneidensis* (Tang et al., 2007).

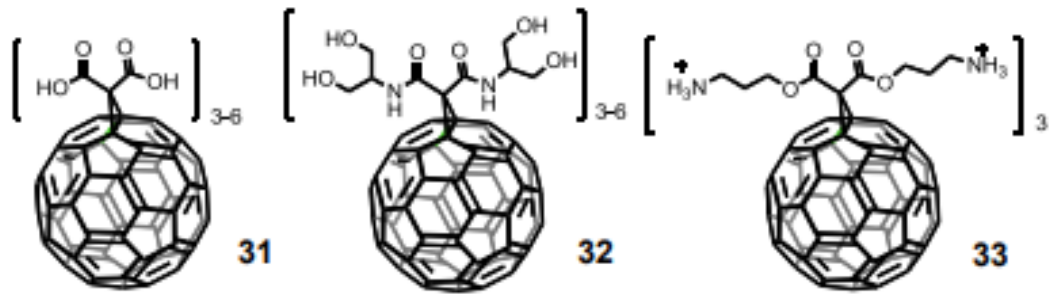


Figura 4.10. Derivados del C60 que han mostrado actividad antibacteriana

En cuanto a estudios sobre posible actividad antiviral de los fullerenos, destacan aquellos realizados sobre actividad frente al virus del SIDA (VIH), que indican que el fullereno C60 es esencial para evitar la replicación de este ya que tiene capacidad de inhibir a la proteína VIH proteasa, proteína imprescindible para la replicación del VIH (Muñoz, 2014).

Como todos sabemos, el tratamiento contra el cáncer lucha cada día para encontrar alternativas para combatirlo ocasionando los mínimos efectos secundarios a los pacientes, y por ello, no se deja de investigar sobre nuevos tratamientos para esta enfermedad. Entre las numerosas investigaciones llevadas a cabo en este campo, se encuentran algunas en las que se han ensayado fullerenos. Algunos estudios realizados sobre tumores trasplantados y metástasis (Prylutska et al., 2011) han demostrado que fullerenos C60 prístinos tiene un efecto anticancerígeno. Los autores de estas investigaciones atribuyen esta actividad por una parte a la facilidad que tiene estos nanomateriales para atravesar las membranas celulares, y por otra, a sus propiedades antioxidantes.

5. CONCLUSIONES

- Entre los nanomateriales que presentan mejores perspectivas de futuro se encuentran los nanomateriales de carbono, y más concretamente el grafeno y sus derivados (como el óxido de grafeno y el óxido de grafeno reducido), los nanotubos de carbono y los fullerenos.

- En los últimos años se han realizado grandes avances en el diseño y puesta a punto de métodos de preparación de nanomateriales de carbono, que permitan obtener nanomateriales de buena calidad, a gran escala y bajo coste.

- Entre los métodos más empleados para obtener nanomateriales de carbono se encuentran: el método de descarga de arco, el método de ablación láser y el método de deposición química de vapor. Además, para la obtención de grafeno han resultado especialmente eficaces métodos basados en la exfoliación mecánica y química de grafito.

- Los nanomateriales de carbono presentan buenas propiedades térmicas, eléctricas, ópticas y mecánicas. Son materiales con elevadas áreas superficiales, duros y resistentes, capaces de absorber radiación de diferentes longitudes de onda y de conducir la electricidad.

- Los nanomateriales de carbono son útiles para una gran variedad de aplicaciones en el campo de la biomedicina, debido a su pequeño tamaño y facilidad para atravesar las membranas biológicas, su área superficial, sus excepcionales propiedades mecánicas y eléctricas, y la posibilidad de mejorar su biocompatibilidad mediante procesos de funcionalización de su superficie.

- Entre las aplicaciones biomédicas de los nanomateriales de carbono destacan su empleo como biosensores para la detección de diferentes biomoléculas, transportadores de fármacos y ácidos nucleicos, agentes antimicrobianos, agentes de diagnóstico y agentes anticancerígenos, así como su empleo para la regeneración de tejidos como el óseo y el nervioso y como soportes para la diferenciación de algunos tipos de células.

6. BIBLIOGRAFÍA

- ALARIO Y FRANCO, M. Á. (2009). De la Química Interestelar al Nanocoche: Fullerenos y Nanotubos. *Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 103, pp 323-339.
- ALCOLEA, C., DIRECTOR, S., BALLESTEROS, Y., & MADRID, I. (2013). *Obtención de Grafeno mediante Métodos Químicos de Exfoliación*. Universidad Pontificia Comillas. Tesis Doctoral.
- ANDRADE GUEL, M. L., LÓPEZ LÓPEZ, L. I., & SÁENZ GALINDO, A. (2012). Nanotubos de carbono: Funcionalización y aplicaciones biológicas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 43, pp 9-14.
- BAIG, N., KAMMAKAKAM, I., & FALATH, W. (2021). Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*, 2, pp 1821-1871.
- BERGER, C., SONG, Z., LI, T., LI, X., OGBAZGHI, A. Y., FENG, R., DAI, Z., ALEXEI, N., CONRAD, M. E. H., FIRST, P. N., & DE HEER, W. A. (2004). Ultrathin epitaxial graphite: 2D electron gas properties and a route toward graphene-based nanoelectronics. *Journal of Physical Chemistry B*, 108, pp 19912-19916.
- BERGER, C., SONG, Z., LI, X., WU, X., BROWN, N., NAUD, C., MAYOU, D., LI, T., HASS, J., MARCHENKOV, A. N., CONRAD, E. H., FIRST, P. N., & DE HEER, W. A. (2006). Electronic confinement and coherence in patterned epitaxial graphene. *Science*, 312, pp 1191–1196.
- BITOUNIS, D., ALI-BOUCETTA, H., HONG, B. H., MIN, D. H., & KOSTARELOS, K. (2013). Prospects and challenges of graphene in biomedical applications. *Advanced Materials*, 25, pp 2258-2268.
- BUNCH, J. S., YAISH, Y., BRINK, M., BOLOTIN, K., & MCEUEN, P. L. (2005). Coulomb oscillations and hall effect in quasi-2D graphite quantum dots. *Nano Letters*, 5, pp 287-290.
- CASTRO NETO, A. H. (2010). "The carbon new age". *Materials Today*, 13, pp 12-17.

- CHUNG, C., KIM, Y. K., SHIN, D., RYOO, S. R., HONG, B. H., & MIN, D. H. (2013). Biomedical applications of graphene and graphene oxide. *Accounts of Chemical Research*, 46, pp 2211-2224.
- DEKKERS, S., KRISTEK, P., PETERS, R. J. B., LANKVELD, D. P. K., BOKKERS, B. G. H., VAN HOEVEN-ARENTZEN, P. H., BOUWMEESTER, H., & OOMEN, A. G. (2011). Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology*, 5, pp 393-405.
- EATEMADI, A., DARAEI, H., KARIMKHANLOO, H., KOUHI, M., ZARGHAMI, N., AKBARZADEH, A., ABASI, M., HANIFEHPOUR, Y., & JOO, S. W. (2014). Carbon nanotubes: Properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Research Letters*, 43, pp 1–11.
- FABBRO A., PRATO M., BALLERINI L. (2013). Carbon nanotubes in neuroregeneration and repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, pp 2034-2044.
- FIORE, A. M., NAIK, V., SPRACKLEN, D. V., STEINER, A., UNGER, N., PRATHER, M., BERGMANN, D., CAMERON-SMITH, P. J., CIONNI, I., COLLINS, W. J., DALSSØREN, S., EYRING, V., FOLBERTH, G. A., GINOUX, P., HOROWITZ, L. W., JOSSE, B., LAMARQUE, J. F., MAC KENZIE, I. A., NAGASHIMA, T., ZENG, G. (2012). Cationic polymers and their therapeutic potential. *Chemical Society Reviews*, 19, pp 6663-6683.
- FRANK, I. W., TANENBAUM, D. M., VAN DER ZANDE, A. M., & MCEUEN, P. L. (2007). Mechanical properties of suspended graphene sheets. *Journal of Vacuum Science & Technology B: Microelectronics and Nanometer Structures*, 25, pp 2258.
- GECKELER, K. E., & SAMAL, S. (1999). Syntheses and properties of macromolecular fullerenes, a review. In *Polymer International*, 48, pp 743-757.
- GEIM, A. K., & NOVOSELOV, K. S. (2007). "The rise of graphene". *Nature Materials*, 6, pp 183-191
- GONZÁLEZ, G. (2014). Los nanomateriales y el futuro de los dispositivos electrónicos. <https://blogthinkbig.com/nanomateriales>.

- GONZÁLEZ VELÁZQUEZ, V. (2015). Nanomateriales de Carbono, síntesis, funcionalización y aplicaciones. Tesis Doctoral. Universidad Carlos III de Madrid.
- GRAPHENANO. (2017). El grafeno: Propiedades y aplicaciones. *Nanotechnologies*. <https://www.graphenano.com/que-es-el-grafeno/>
- HEILIGTAG, F. J., & NIEDERBERGER, M. (2013). "The fascinating world of nanoparticle research". *Materials Today*, 16, pp 262-271.
- HERBST, M. H., FERNANDES MACÊDO, M. I., & ROCCO, A. M. (2004). Tecnología dos nanotubos de carbono: Tendências e perspectivas de uma área multidisciplinar. In *Química Nova*, 27, pp 986-992.
- HERRÁEZ, A. (2021). Las asombrosas estructuras del carbono: fullerenos, grafenos y nanotubos. *Apuntes De Ciencias*. http://biomodel.uah.es/personal/2011/asombrosas_estructuras_carbono_con3D.pdf
- HONG, H., GAO, T., & CAI, W. (2009). Molecular imaging with single-walled carbon nanotubes. In *Nano Today*, 4, pp 252-261.
- INSHT. (2015). Seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales. *Blamey y Otros*, pp 7-20. <http://www.insht.es/>
- JORIO, A., DRESSELHAUS, G., DRESESELHAUS, M. S. (2008). Carbon nanotubes. Advanced Topics in the Synthesis, Structure, Properties and Applications, SpringerLink Books.
- KUMAR, A., & HUEI, C. (2013). Synthesis and Biomedical Applications of Graphene: Present and Future Trends. In *Advances in Graphene Science*. <https://www.intechopen.com/books/advances-in-graphene-science/synthesis-and-biomedical-applications-of-graphene-present-and-future-trends>
- KUMAR JAGADEESAN, A., THANGAVELU, K., & DHANANJEYAN, V. (2020). Carbon Nanotubes: Synthesis, Properties and Applications. In *21st Century Surface Science - a Handbook*. <https://www.intechopen.com/books/21st-century-surface-science-a-handbook/carbon-nanotubes-synthesis-properties-and-applications>
- LARENA-PELLEJERO, A. (2007). Aplicaciones de nuevos nanomateriales en cirugía ortopédica y traumatología. *Patología del Aparato Locomotor*, 5, pp 116-124.

- LIU, S., HU, M., ZENG, T. H., WU, R., JIANG, R., WEI, J., WANG, L., KONG, J., & CHEN, Y. (2012). Lateral dimension-dependent antibacterial activity of graphene oxide sheets. *Langmuir*, 28, pp 12364-12372.
- LLORENTE, C. B., JUNQUERA, E. C., GAGO, J. Á. M., & DOMINGO, P. A. S. (2013). Entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro. In *Fundación española para la ciencia y la tecnología*.
- LÓPEZ DE LA PEÑA, H. Y., LÓPEZ BADILLO, C. M., MÚZQUIZ RAMOS, E. M., HERNÁNDEZ CENTENO, F., & HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, M. (2016). Nanopartículas: aplicaciones actuales y futuras en la industria alimentaria. *Ciencia Cierta*, 48, pp 1-6.
- MARTÍN LEÓN, N. (1999). Fullerenos: moléculas de carbono con propiedades excepcionales. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 1, pp 14-23.
- MOHAMMAD NEJAD, S., SRIVASTAVA, R., BELLUSSI, F. M., CHÁVEZ THIELEMANN, H., ASINARI, P., & FASANO, M. (2021). Nanoscale thermal properties of carbon nanotubes/epoxy composites by atomistic simulations. *International Journal of Thermal Sciences*, 159, pp 45-96.
- MONTES, S. (2009). Aplicaciones médicas de los Nanotubos de carbón Nanovacunas, administración de fármacos y terapias génicas. *Synthesis*, 50, pp 1-5.
- MORA, I. B. (2013). Síntesis y caracterización de nanomateriales 0D, 1D y 2D. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid.
- MUÑOZ FERNANDEZ A. (2014). Síntesis de sistemas multivalentes basados en C60: estudio de sus propiedades biomédicas y electrónicas. Tesis Doctoral.
- NIMIBOFA, A., NEWTON, E. A., CYPRAIN, A. Y., & DONBEBE, W. (2018). Fullerenes: Synthesis and Applications. *Journal of Materials Science Research*, pp 22-29.
- NNI. (2014). Nanotechnology. Big things from a tiny world. *National Nanotechnology Initiative*. <https://www.nano.gov/big-things-from-a-tiny-world>
- NOHYNEK, G. J., LADEMANN, J., RIBAUD, C., & ROBERTS, M. S. (2007). Grey Goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. In *Critical Reviews in Toxicology*, 37, pp 251–277.

- NOVOSELOV, K. S., GEIM, A. K., MOROZOV, S. V., JIANG, D., ZHANG, Y., DUBONOS, S. V., GRIGORIEVA, I. V., & FIRSOV, A. A. (2004). Electric field in atomically thin carbon films. *Science*, 306, pp 666-669.
- PATNAIK, T., BROWN, B. (2010). *Rubber & Plastics News*, December 13, pp 16-18.
- PRYLUTSKA, S. V., BURLAKA, A. P., PRYLUTSKYY, Y. I., RITTER, U., & SCHARFF, P. (2011). Pristine C 60 fullerenes inhibit the rate of tumor growth and metastasis. *Experimental Oncology*, 33, pp 162-164.
- RODRIGUEZ VILLALÓN A. (2016). Grafeno: Síntesis, Propiedades y Aplicaciones Biomédicas. Tesis Doctoral.
- SANTANA MÉNDEZ, C. I. (2013). *Funcionalización de Nanotubos de Carbono para Aplicaciones Médicas*. Tesis de Maestría. Centro de Investigación de Materiales Avanzados de Chihuahua.
- SINGH, D. P., HERRERA, C. E., SINGH, B., SINGH, S., SINGH, R. K., & KUMAR, R. (2018). Graphene oxide: An efficient material and recent approach for biotechnological and biomedical applications. In *Materials Science and Engineering C*, 86, pp 173–197.
- STANKOVICH, S., DIKIN, D. A., DOMMETT, G. H. B., KOHLHAAS, K. M., ZIMNEY, E. J., STACH, E. A., PINER, R. D., NGUYEN, S. B. T., & RUOFF, R. S. (2006). Graphene-based composite materials. *Nature*, 442, pp 282–286.
- TANG, Y. J., ASHCROFT, J. M., CHEN, D., MIN, G., KIM, C. H., MURKHEJEE, B., LARABELL, C., KEASLING, J. D., & CHEN, F. F. (2007). Charge-associated effects of fullerene derivatives on microbial structural integrity and central metabolism. *Nano Letters*, 7, pp 754–760.
- LÓPEZ FERNÁNDEZ, V. (2009). Nanomateriales basados en carbono. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- VÉLEZ-RESÉNDIZ, J. M., & VÉLEZ-ARVÍZU, J. J. (2018). Nanodevices for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In *Gaceta Medica de Mexico*, 154, pp 358-367.
- VÉLEZ ORTIZ, J. M. (2015). Aplicaciones biomédicas del grafeno. *Moleq|a: Revista de Ciencias de La Universidad Pablo de Olavide*.

https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqlla/documentos/Numero21/NUMERO_21.pdf.

WANG Y, DA S, KIM MJ, KELLY KF, GUO W, KITTRELL C, HAUGE RH, SMALLEY RE (2004): ultra-thin "nail bed" single-walled carbon nanotube membranes. *J Am Chem Soc*, 126, pp 9502–9503.

XIA, M. Y., XIE, Y., YU, C. H., CHEN, G. Y., LI, Y. H., ZHANG, T., & PENG, Q. (2019). Graphene-based nanomaterials: the promising active agents for antibiotics-independent antibacterial applications. *Journal of Controlled Release*, 307, pp 16-31.

ZHANG, Y., NAYAK, T. R., HONG, H., & CAI, W. (2012). Graphene: A versatile nanoplatform for biomedical applications. *Nanoscale*, 4, pp 3833-3842.

ZHANG X, MENG L, LU Q, FEI. Z, DYSON PJ (2009): Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single-walled carbon nanotubes. *Biomaterials*, 30, pp 6041–6047.