

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/352821674>

Zelene sinteze ugljikovih kvantnih točaka iz biomase – Primjena u biomedicini i farmaceutskoj analizi

Chapter · June 2021

CITATIONS

0

READS

9

3 authors, including:



Silvija Šafranko

University of Osijek

21 PUBLICATIONS 53 CITATIONS

SEE PROFILE



Stela Jokic

University of Osijek

182 PUBLICATIONS 2,301 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Application of innovative techniques of the extraction of bioactive components from by-products of plant origin [View project](#)



Development of integrated dehydration methods and processes of biological materials [View project](#)

Poglavlje 3

ZELENE SINTEZE UGLJIKOVIH KVANTNIH TOČAKA IZ BIOMASE – PRIMJENA U BIOMEDICINI I FARMACEUTSKOJ ANALIZI

Silvija Šafranko, Dajana Gašo-Sokač, Stela Jokić*

*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek,
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska, *stela.jokic@ptfos.hr*

SAŽETAK

Ugljikove kvantne točke posljednjih nekoliko godina posebno privlače pažnju znanstvenika zbog svojih iznimnih kemijskih i optičkih svojstava, relativno jednostavnog načina pripreme, izvrsne biokompatibilnosti te mogućnosti funkcionalizacije površine, omogućavajući širok spektar primjene. Kvantne točke definirane su kao nuldimezionalni (0D) nanomaterijali promjera čestica često i manjih od 10 nm. Zbog niske citotoksičnosti i biokompatibilnosti, ugljikove kvantne točke primjenu pronalaze u biomedicinskoj i farmaceutskoj analizi. Fluorescentna svojstva kvantnih točaka potječu od konjugiranih π -jedinica i prisutnih defekata na površini čestica. Kvantne točke na bazi teških metala upitne su kompatibilnosti s biološkim sustavima te je potraga za ekološki prihvatljivijim metodama pripreme i dobivanja materijala niske toksičnosti od iznimne važnosti. Iskorištenje nusproizvoda i industrijskog otpada kao organskog prekursora može potencijalno značiti jeftiniju pripravu ugljikovih kvantnih točaka s izvrsnim svojstvima i dobrom biokompatibilnosti, ali i mogućnost održivog gospodarenja otpadom te prijenosa u industrijsko mjerilo. Njihova primjena u medicini obuhvaća *bioimaging*, isporuku lijekova, a ujedno može poslužiti i kao terapija u liječenju različitih oblika karcinoma. Također, primjena kvantnih točaka u ulozi fluorescentne probe zabilježena je i u detekciji različitih biomolekula i metalnih iona, a selektivnost i specifičnost stvaranja interakcija ovisi o površini materijala. U ulozi senzorskog materijala, kvantne točke svoju primjenu pronalaze u kontroli kvalitete vode i hrane, biomedicinskoj i farmaceutskoj analizi te analizi okoliša i pesticida.

Ključne riječi: kvantne točke, biokompatibilnost, zelena sinteza, biomedicinska primjena

UVOD

Ugljikove kvantne točke (engl. *carbon quantum dots* – CQD) pripadaju skupini novih i inovativnih ugljikovih fotoluminescentnih nanomaterijala koji zadnjih nekoliko godina posebnu pozornost privlače zbog svojih izvanrednih kemijskih i optičkih svojstava. Njihova fotostabilnost, biokompatibilnost, topljivost u vodi te mogućnost modifikacije površine predstavljaju ogroman potencijal za širok spektar primjene, posebice u biomedicini, farmaciji i općenito nanotehnologiji (Kozák i sur., 2016; Devi i sur., 2019; Su i sur., 2020). S kemijskog i strukturnog stajališta, CQD su definirane kao nuldimenzionalni (0D) ili točkasti materijali promjera manjih od 10 nm, s najvišim udjelom sp^3 -hibridiziranih ugljikovih atoma i s nešto manjim udjelom sp^2 -hibridiziranih ugljikovih atoma (Kang i sur., 2020). Promjene u fotoluminescentnim karakteristikama CQD u pravilu se mogu kontrolirati varijacijama u veličini sintetiziranih čestica, ali i ugradnjom različitih heteroatoma u strukturu (dopiranjem) ili dodavanjem funkcijskih skupina na površinu čestica (Yan i sur., 2018; Chen i sur., 2019; Su i sur., 2020). Kako bi se poboljšala optička svojstva čestica, najčešće se kao rješenje navodi funkcionalizacija površine s karboksilnim i hidroksilnim skupinama, a posebnu pozornost dobivaju i istraživanja modifikacije s amino skupinama za koje je dokazano da olakšavaju interakciju s biološkim materijalima i poboljšavaju kvantno iskorištenje (engl. *quantum yield* – QY) (Chen i sur., 2019; Nair i sur., 2020).

Fluorescentne CQD nanočestice mogu se pripremiti s dvije različite metode sinteze, primarno „*bottom-up*“ i „*top-down*“ pristupom. Dok „*bottom-up*“ pristup uključuje sintezu materijala u nano skali iz reda veličine atoma ili molekule (Wang i sur., 2017), „*top-down*“ pristup koristi veće prekursore kako bi se kemijskim ili fizikalnim postupkom dobile manje čestice (Gao i sur., 2016; Sciortino i sur., 2018; Wang i sur., 2019). Povijesno gledano, prva sinteza CQD zabilježena je od strane Xu i sur. (2004) „*top-down*“ pristupom kada su sasvim slučajno tijekom postupka pročišćavanja ugljikovih nanocijevi s jednom stijenkom (engl. *Single-wall carbon nanotubes* – SWCNTs) uočene fluorescentne čestice koje su isprva tretirane kao međuprodukt. Dotad nepoznati materijal postaje dobar temelj za daljnja istraživanja i spoznaje koje i u najnovije vrijeme daju izvrsne i aktualne rezultate. Istraživanja ukazuju da se kvantne točke na bazi teških metala poput kadmija (Cd^{2+}) i cinka (Zn^{2+}) odlikuju iznimnim svojstvima, dok je njihova sinteza skupa i biokompatibilnost niska iskazujući citotoksični učinak i pri vrlo niskim koncentracijama (Abbas i sur., 2020; Hesari i Ding 2020). Stoga je od iznimne važnosti pronaći pogodnu metodu sinteze koja bi bila ekološki-prihvatljiva, jeftina, a ujedno učinkovita za dobivanje novih biokompatibilnih kvantnih točaka. Biomasa kao organski prekursor pokazala se kao izvrsna alternativa skupim i često ekološki neprihvatljivim kemikalijama, ali i kao izvor prekursora ugljika prirodnog porijekla koji je lako dostupan i nudi mogućnost iskorištenja nusproizvoda bez ekonomske vrijednosti za dobivanje visokovrijednih materijala s potencijalnom primjenom u

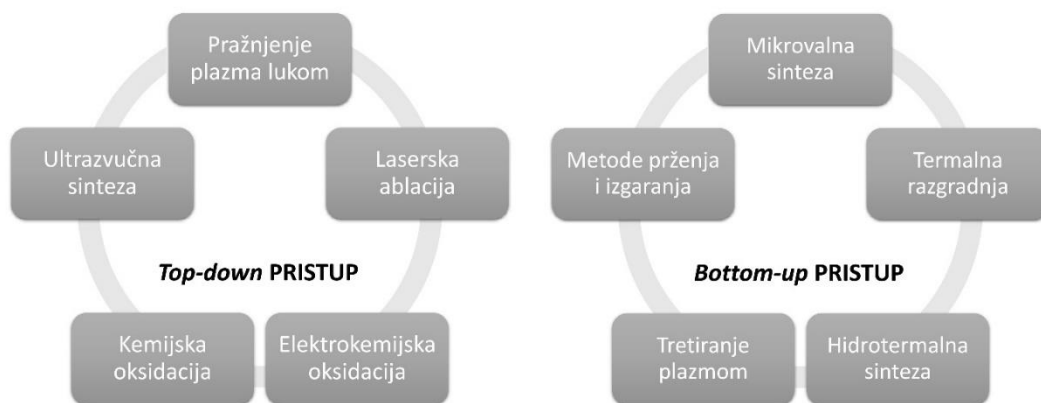
nanotehnologiji. Velik problem predstavlja što se CQD dobivene iz biomase ne odlikuju visokim kvantnim iskorištenjem te je potrebna modifikacija ili funkcionalizacija površine (Qi i sur., 2019). Nisko kvantno iskorištenje ograničava primjenu materijala u biomedicinske svrhe, posebice u smislu *bioimaginga*, jer utječe na osjetljivost i rezoluciju fluorescentnog *imaginga* (Lv i sur., 2020). Funkcionalizacija i općenito modifikacija površine čestica ima vrlo važnu ulogu u kontroli optičkih karakteristika, topljivosti u različitom mediju, kontroli valne duljine emisije, utječući indirektno na njihovu primjenjivost (Dimos 2016).

Ovo poglavlje obuhvaća pregled sintetskih metoda za dobivanje ugljikovih kvantnih točaka, s naglaskom na zelene metode sinteze uz iskorištenje biomase kao organskog prekursora. Važan korak u dobivanju fotoluminescentnih čestica visoke učinkovitosti zasigurno ima i pravilno pročišćavanje, skladištenje i sušenje uzorka te će se u tom smislu raspraviti i utjecaj funkcionalizacije površine na kemijske i optičke karakteristike pripremljenog materijala. U konačnici, upravo ta mogućnost varijacija u veličini čestica, funkcionalizaciji površine, dopiranj u različitim heteroatomima i pripremi hibrida, nudi niz potencijalnih primjena u raznim aspektima znanosti i industrije.

METODE PRIPRAVE UGLJIKOVIH KVANTNIH TOČAKA

Prvi počeci istraživanja ugljikovih kvantnih točaka datiraju iz 2004. godine kad su Xu i sur. (2004) sasvim slučajno tijekom pročišćavanja SWCNTs elektroforezom uočili fluorescentne čestice, okategorizirajući ih kao međuprodukt nastao tijekom procesa sinteze. Samo nekoliko godina kasnije, Sun i sur. (2006) uspjeli su u sintezi luminescentnih čestica laserskom ablacijom, koje imaju karakteristiku varijabilnosti u valnoj duljini emisije i stoga imaju širok spektar primjene. Iako su zadnjih desetak godina predložene različite metode pripreme CQD, postoji gruba kategorizacija na „*top-down*“ i „*bottom-up*“ pristupe (Slika 1) koji fizikalnim, kemijskim ili elektrokemijskim tretiranjem mogu pogodovati sintezi CQD različitih veličina i karakteristika (Dimos 2016, Namdari i sur., 2017). U „*top-down*“ pristup ubrajaju se fizikalni i kemijski postupci kojima se veći ugljikovi materijali mogu reducirati do nano veličine, poput laserske ablacije, elektrokemijske i kemijske oksidacije i ultrazvučnog tretiranja (Sahu i sur., 2012). Upravo je prva poznata sinteza CQD zabilježena laserskom ablacijom od strane Sun i sur. (2006) uz prisutnost vodene pare i u struji argona pri temperaturi od 900 °C i tlaku od 75 kPa. Naknadnom modifikacijom površine kiselinskom oksidacijom s dušičnom kiselinom (HNO₃) i organskim molekulama poput PEG_{1500N} (polietilen glikol) i PPEI-EI (polimer) dobivene su stabilne luminescentne čestice. Iako je velika prednost sinteze materijala laserskom ablacijom dobra kontrola nad morfologijom i veličinom čestica, velik nedostatak tehnike složen je i ekonomski neisplativi postupak (Wang i Hu 2014; Wang i sur., 2017). Mnogi autori tehniku elektrokemijske oksidacije navode kao metodu sinteze CQD s visokim kvantnim iskorištenjem, s dobrom mogućnošću kontrole veličine čestica i luminescentnih svojstava te pripreme produkta s visokim stupnjem čistoće bez naknadne potrebe za pročišćavanjem (Liu i sur., 2016; Wang i sur.,

2017). Koristeći Ag/AgCl kao referentnu, grafit kao radnu elektrodu te platinu kao protuelektrodu, Liu i sur. (2016) pripravili su CQD elektrokemijskom oksidacijom koristeći elektrolit mješavine etanola, vode i natrijeva hidroksida. Primjenom stalnog potencijala od 5 V kroz 3 sata u struji dušika nastale su monodisperzne CQD prosječne veličine čestica promjera ($4,0 \pm 0,2$) nm s visokim stupnjem kristaličnosti. Primjenjivost sintetiziranih čestica testirana je na detekciji Fe^{3+} iona (linearni raspon koncentracije od 10 – 200 μM ; LOD = 1,8 μM) u pitkoj vodi te je zbog niske citotoksičnosti pri 200 $\mu\text{g/mL}$ s preživljavanjem stanica >80 %, primjena testirana i na *bioimaging*. Tehnika kemijske oksidacije ima veliku prednost zato što ne uključuje složene postupke i vrlo je učinkovita metoda u dobivanju CQD s dobrim svojstvima. Potencijalni nedostatak predstavlja neuniformna raspodjela veličine čestica, pritom i slabija kontrola nad svojstvima. Dobar primjer učinkovite pripreve CQD postupkom kemijske oksidacije s vodikovim peroksidom (H_2O_2) daju Feng i sur. (2019) iz nusproizvoda ugljena, odnosno koksa, za pripravu LED dioda.



Slika 1 Shema podjele metoda za sintezu čestica CQD na „top-down“ i „bottom-up“ pristupe

Međutim, „bottom-up“ pristup ipak je opisan u većem broju znanstvenih i literaturnih pregleda i radova te se metode poput mikrovalne i hidrotermalne sinteze te postupka termalne razgradnje najčešće spominju u kontekstu pripreve CQD. Velika prednost „bottom-up“ metoda jest mogućnost modifikacije površine čestica tijekom postupka sinteze ili posttretiranjem (Wang i Hu 2014). Sinteza potpomognuta mikrovalovima ili mikrovalna sinteza kao veliku prednost ima kratko vrijeme tretiranja materijala do stvaranja željenog produkta te omogućuje dobru kontrolu nad raspodjelom veličine čestica, kao i mogućnost korištenja ekološki prihvatljivih otapala kao jednog od principa zelene kemije (Wang i sur., 2017). Autori Bašoğlu i sur. (2020) pripravili su CQD mikrovalnom sintezom iz prženog slanutka uz uvjete sinteze od 2 minute pri snazi mikrovalova od 350 W. Dobiveno kvantno

iskorištenje iznosilo je $QY = 1,8 \%$, a veličina čestica varirala je od 10 nm do većih agregata. U konačnici, dobiveni se materijal primijenio u detekciji Fe^{3+} iona s linearnim koncentracijskim rasponom od $11,25 \mu M$ do $37,50 \mu M$ i s $LOD = 8,22 \mu M$. Kao jedna od najisplativijih i najsigurnijih metoda zasigurno se spominje hidrotermalna sinteza (Wang i Hu 2014; Namdari i sur., 2017; Wang i sur., 2017; Wang i sur., 2019). Posebice se ta metoda ističe u sintezi CQD iz različitih organskih prekursora jer nudi mogućnost tretiranja materijala pri visokim temperaturama i tlakovima s relativno jednostavnim postupkom modifikacije površine čestica i s naglaskom na korištenje zelenih otapala pri sintezi istih.

Ovo će se poglavlje uglavnom temeljiti na pregledu pripreme CQD hidrotermalnim postupkom ili postupkom potpomognutim mikrovalovima kao jednom od isplativijih, ekološki prihvatljivijih metoda u učinkovitom dobivanju CQD iznimnih kemijskih i optičkih karakteristika.

SVOJSTVA UGLJIKOVIH KVANTNIH TOČAKA

Konačna svojstva CQD ovise o mnogo čimbenika među kojima se najviše ističu veličina čestica, struktura i morfološke karakteristike, ali i prisutnosti pojedinih funkcijskih skupina i heteroatoma na površini čestica (Wang i Hu 2014; Dimos 2016; Koutsogiannis i sur., 2020). Najvažniji parametri u procjeni učinkovitosti i primjenjivosti materijala u biomedicinske svrhe zasigurno su kvantno iskorištenje (QY), određivanje pomaka valne duljine emisije prema plavom (engl. *blue shift*) ili crvenom (engl. *red shift*) dijelu spektra, biokompatibilnost i topljivost čestica u različitim medijima (Koutsogiannis i sur., 2020).

Kemijska i strukturna svojstva

S kemijskog i strukturnog stajališta, CQD se sastoje od ugljikove jezgre s vezanim funkcijskim skupinama (uglavnom skupine s kisikom) na površini materijala. Iako se naizgled čini kao jednostavno objašnjenje, razumijevanje strukture i svojstava CQD nije nimalo jednostavno. Poneke studije potvrđuju prisutnost sp^2 -hibridiziranog ugljika kristalične prirode, međutim većina istraživanja navode da su CQD većinom amorfne prirode, odnosno niskog stupnja kristaličnosti s defektima na površini (Qu i sur., 2012; Wang i sur., 2017). Analitička tehnika koja se koristi za strukturnu analizu i karakterizaciju materijala upravo je rendgenska difrakcija (engl. *X-ray diffraction*; XRD). U studiji Edison i sur. (2016) dobivene su CQD dopirane s dušikovim atomima (N-CQD) te je provedena strukturna analiza XRD tehnikom. Dobiven je difrakcijski uzorak s dvije široke vrpce pri $2\theta = 23,7^\circ$ i $2\theta = 42^\circ$ s visokim udjelima (002) i (100) ravnina koje upućuju na prisutnost grafitne strukture. Nadalje, Jing i sur. (2019) također objašnjavaju strukturu sintetiziranih CQD iz glukoze XRD tehnikom s dva široka difrakcijska pika pri $2\theta = 22^\circ$ koji odgovara amorfnoj ugljikovoj fazi s potencijalnom prisutnošću defekata na površini čestica, dok vrpce

na $2\theta = 44^\circ$ pripisuju (100) ravnini grafitne prirode. Još jedna od vrlo važnih metoda za fizikalnu karakterizaciju CQD je transmisijska elektronska mikroskopija (TEM) koja daje informacije vezano uz raspodjelu veličina čestica te o strukturalnim i morfološkim karakteristikama materijala. Kako je već spomenuto, CQD su definirane kao monodisperzne, sferične čestice, veličine oko 10 nm te objavljene studije uglavnom to i potvrđuju (Meng i sur., 2017; Jing i sur., 2019; Singh i sur., 2020). Također, informacije o strukturnim značajkama i defektima na materijalu na atomskoj razini može dati i Raman spektroskopija (Raz 2017). U karakterizaciji CQD važna je pojava dviju vrpca, posebice D (I_D) vrpca na približno 1350 cm^{-1} koja odgovara prisutnosti sp^2 -hibridiziranog ugljika s defektima (pojava sp^3 -hibridiziranih ugljikovih atoma) te G vrpca (I_G) na približno 1600 cm^{-1} koja odgovara prisutnost sp^2 -hibridiziranog ugljika s indikacijom na prisutnost sp^2 -hibridiziranih ugljikovih atoma uređene strukture. Omjer intenziteta I_D/I_G može upućivati na defekte u grafitnoj strukturi i uređenosti sp^2 -hibridiziranih ugljikovih atoma u strukturi uslijed kemijskog tretiranja oksidacijom ili dopiranjem (Vinci i sur., 2015). Tehnike poput infracrvene spektrometrije s Fourierovom transformacijom signala (engl. *Fourier-transform infrared spectroscopy* – FT-IR) i spektroskopije fotoelektrona rendgenskim zrakama (engl. *X-ray Photoelectron Spectroscopy* – XPS) zajednički potvrđuju elementarnu strukturu te načine vezanja pojedinih jedinica u strukturi materijala. Tehnika XPS daje detaljniji pregled u kemijska stanja na površinskim slojevima materijala.

Optička svojstva

Za CQD karakteristično je da iskazuju svojstvo najizraženije apsorpcije u UV području, i to s vrpcom u području valnih duljina 260 – 270 nm te u valnom području 300 – 330 nm, koje se proteže i duž vidljivog (Vis) područja. S kemijskog stajališta, pojava vrpce u nižim valnim duljinama 260 – 270 nm upućuje na $\pi-\pi^*$ prijelaz (HOMO-LUMO) C=C veza, odnosno prisutnosti sp^2 -hibridiziranih domena, dok je u višem valnom području uočen $n-\pi^*$ prijelaz (prijelaz iz nevezne u protuveznu orbitalu) C=O veza. Prijelaz $n-\pi^*$ se odvija kada nespareni elektroni kisika C=O veze („n“ elektroni) pobuđivanjem prijeđu u π^* protuveznu orbitalu (Das i sur., 2019). Stoga se može i zaključiti da konačni UV-Vis spektar ovisi o stupnju i načinu funkcionalizacije površine materijala.

Fenomen materijala CQD zasigurno je njihovo fotoluminescentno svojstvo zbog kojeg CQD imaju primjenu širokog spektra, od biomedicinske analize do fotokatalize (Meng i sur., 2019). Za CQD karakteristična je ovisnost valne duljine ekscitacije na emisiju fluorescencije, uzrokovana uglavnom veličinom i kemijskim stanjima na površini čestica (Sun i sur., 2006), dok postoje literaturni zapisi da je fotoluminescencija kod CQD uzrokovana defektima u strukturi i prisutnosti konjugiranih π -domena (Wang i sur., 2017). Autori poput Lian i sur. (2014) pripravili su N-CQD hidrotermalnom sintezom pri $200\text{ }^\circ\text{C}$ kroz 12 sati iz ksilana i dodatkom 2 % NH_4OH otopine te su optička i kemijska svojstva uspoređena s kontrolom nazvanom BDCs (CQD bez modifikacije; QY = 2 %) i NCDs (N-

CQD, odnosno dopirane s dušikom QY = 16 %). Kod N-CQD uočena je ovisnost emisije fluorescencije o valnoj duljini ekscitacije te se pomakom valne duljine ekscitacije prema višim vrijednostima od 320 nm uočava pomak valne duljine emisije u crveno područje. Ovakvo ponašanje uzorka pripisano je također kemijskim promjenama, defektima i stanjima na površini čestica.

Za primjenu u *bioimagingu* vrlo je važno svojstvo kvantnog iskorištenja i fotostabilnosti te je od velikog interesa za znanost sinteza CQD s visokim kvantnim iskorištenjem i emisijom u crvenom području (635-700 nm). Zasad većina literatura opisuje emisiju CQD u plavom ili zelenom području, a izazov svakako predstavlja sinteza uz kontrolu parametara za dobivanje stabilnih čestica s emisijom u crvenom području. Zračenje u crvenom području, odnosno području viših valnih duljina bliže blisko infracrvenom (NIR) području, omogućuje stabilniji *bioimaging* živih stanica jer vidljivo zračenje smanjuje mogućnost oštećenja, dok je i prodiranje zračenja učinkovitije s potencijalom primjene u *in vivo* istraživanjima (Chen i sur., 2020).

BIOMASA KAO POTENCIJALNI IZVOR PREKURSORA UGLJIKA

Kvantne se točke u ranoj literaturi najčešće pojavljuju kao anorganski fluorofori koji se odlikuju iznimnom fotostabilnošću, a potencijalan problem predstavljaju biokompatibilnost i citotoksičnost čestica koji sadrže teške metale poput kadmija (spojevi poput CdTe, CdS, CdSe, itd). Stoga, priprema materijala koji su po kemijskim i optičkim svojstvima usporedivi kvantnim točkama koje sadrže toksične teške metale, ali imaju izraženu biokompatibilnost i sigurne su za biološke sustave, zasigurno su od velikog značaja za biomedicinska i farmaceutska istraživanja. Ugljikove kvantne točke ističu se kao povoljna alternativa toksičnim kvantnim točkama, a dodatna je pogodnost da novija istraživanja upućuju na mogućnost njihove učinkovite pripreme iz biomase. Posebnu pozornost privlači činjenica da nusproizvodi, kućni ili industrijski otpad, mogu poslužiti kao dobar prekursor za dobivanje kvantnih točaka koje se odlikuju dobrim kemijskim i optičkim svojstvima. Problem koji se javlja kod takve pripreme jest da čestice, koje su sintetizirane iz biomase ili nusproizvoda prirodnog porijekla bez posttretiranja ili modifikacije, često ne iskazuju visoku učinkovitost što se tiče kvantnog iskorištenja te je primjena u *bioimagingu* i općenito u biomedicinskoj analizi ograničena (Dimos 2016; Qi i sur., 2019). Istraživanja uglavnom pokrivaju studije s uporabom materijala za koje je poznato da sadrže i dušikove spojeve koji mogu poboljšati optička svojstva i kvantno iskorištenje te naknadna modifikacija nije potrebna.

Tablica 1 Pregled pripreve CQD iz biomase te njihova primjena (I. dio)

Sirovina	Uvjeti sinteze	Modifikacija	QY	Primjena	Literatura
Cherry rajčica	Hidrotermalna sinteza; 180 °C kroz 6 sati	-	9,7 %	Detekcija trifluralina - herbicid	Lai i sur., 2020
Svježa rajčica	Mikrovalna sinteza, 10 min u pećnici	EDA ¹ , urea	Bez modifikacije 1,77 %, nakon 7,9 %	Detekcija vanilina, <i>bioimaging</i>	Liu i sur., 2017
Med i češnjak	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 6 sati	NH ₄ OH	4,19 %	Antimikrobna aktivnost	Surendran i sur., 2020
Med	Hidrotermalna sinteza, 100 °C kroz 2 sata i tretiranje s 30 % H ₂ O ₂	H ₂ O ₂	19,8 %	<i>Bioimaging</i> , fluorescentna boja	Yang i sur., 2014
Sok od naranče	Hidrotermalna sinteza, 120 °C kroz 2,5 sata	-	26 %	<i>Bioimaging</i>	Sahu i sur., 2012
Sok od limuna	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 3 sata	EDA	~31 %	Detekcija Hg ²⁺ , <i>bioimaging</i>	Tadesse i sur., 2020
	Hidrotermalna sinteza, 280 °C kroz 12 sati	-	24,89 %	Optoelektronika, <i>bioimaging</i>	Hoan i sur., 2019
Kazein iz mlijeka	Mikrovalna sinteza, 30 min u pećnici	-	18,7 %	<i>Bioimaging</i>	Bajpai i sur., 2019
Mrkva	Hidrotermalna sinteza, 180 °C kroz 5 sata	PEI ²	11,5 %	Detekcija sulfida u biološkim fluidima	Jin i sur., 2017
	Hidrotermalna sinteza, 170 °C kroz 12 sata	Mitomycin	7,60 %	Isporuka lijeka – antitumorski učinak	D'souza i sur., 2018
Luk	Kuhanje kroz 30 min, hidrotermalna kroz 150 min	EDA	6,21 %	Detekcija Zn ²⁺ u krvnoj plazmi	Ghosh i sur., 2021

Tablica 1 Pregled pripreve CQD iz biomase te njihova primjena (II. dio)

Sirovina	Uvjeti sinteze	Modifikacija	QY	Primjena	Literatura
Češnjak	Ekstrakt češnjaka otopljen u voda:glicerol smjesi (1:1, v/v); mikrovalna sinteza – 700 W kroz 2 min	-	~5 %	Tretiranje makrofaga u svrhe reduciranja stvaranja dušikova(II) oksida	Yang i sur., 2015
Paprika-kapsaicin	Prženje na 400 °C kroz 1,5 sati, ekstrakcija s etanolom	-	45 %	<i>Bioimaging</i>	Chen i sur., 2017
Soja	Hidrotermalna sinteza, 170 °C od 5 do 30 sata	TiO ₂ /LPP ³	7,14 %	Solarne ćelije	Meng i sur., 2017
Začini (cimet, crni papar, crveni čili, kurkuma)	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 12 sati	-	43,6 %	<i>Bioimaging</i> , antitumorski učinak	Vasimalai i sur., 2018
Žumanjak	Prženje na 260 °C kroz 1 sat, ekstrakcija s vodom	-	5,01 %	Aktivacija hemostaze	Zhao i sur., 2017
Korijander	Hidrotermalna sinteza, 240 °C kroz 4 sata	-	6,48 %	Antioksidacijski učinak, detekcija Fe ³⁺ , <i>bioimaging</i>	Sachdev i Gopinath 2015
List manga	Prženje na 300 °C kroz 3 sata, otapanje u vodi i H ₂ O ₂	H ₂ O ₂	~18,2 %	Detekcija Fe ²⁺ iona	Singh i sur., 2020
Glukoza	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 6 sati	-	4,03 %	Detekcija Pb ²⁺ iona	Jing i sur., 2019
Ksilan	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 6 sati	NH ₄ OH	~16 %	<i>Bioimaging</i>	Liang i sur., 2014

¹EDA – etilendiamin; ²PEI – polietilenimin; ³TiO₂/LPP – titanijev dioksid/dugotrajni fosfor

Autori Bajpai i sur. (2019) objavili su studiju sinteze N-CQD iz kazeina (QY = 18,7 %), mliječnog proteina prirodno obogaćenog dušikom, postupkom mikrovalne sinteze. Smjesu kazeina i vode tretiralo se mikrovalovima kroz 30 minuta snagom mikrovalova od 300 W, s prekidima kako ne bi došlo do pregrijavanja i zagorenja. Analizom optičkih svojstava, određen je maksimum emisije od $\lambda_{EM} = 450$ nm pri valnoj duljini ekscitacije od $\lambda_{EX} = 340$ nm. Uočen je pomak prema crvenom području 420 – 450 nm s pomakom valne duljine ekscitacije 300 – 340 nm. Testiran je utjecaj dobivenih nanočestica (veličine promjera čestica <10 nm) na list i biljku špinata (lat. *Spinacia oleracea*) te se kao potencijalna primjena N-CQD navodi *bioimaging* na biljna tkiva. Kao što je iz Tablice 1 vidljivo, postupak modifikacije površine vrlo je bitna faza svake pripreme CQD jer čiste CQD ne odlikuju se visokim kvantnim iskorištenjem (QY ~ 5 %) ostavljajući ujedno dovoljno prostora za poboljšanje kemijskih i optičkih svojstava. Autori Tadesse i sur. (2020) pripremaju N-CQD iz soka limuna, uz dodatak etilendiamina (EDA) hidrotermalnim postupkom pri temperaturi od 200 °C kroz 3 sata. Zabilježeno je vrlo visoko kvantno iskorištenje od QY ~31 % te ovisnost valne duljine emisije o valnoj duljini ekscitacije (pomak valne duljine emisije prema crvenom području s pomakom ekscitacije prema višim vrijednostima valnih duljina). Maksimum valne duljine emisije određen je pri $\lambda_{EM} = 452$ nm pri valnoj duljini ekscitacije od $\lambda_{EX} = 360$ nm. Nanočestice N-CQD (veličine promjera čestica <10 nm) korištene su u svrhu detekcije Hg²⁺ iona (LOD = 5.3 nM) u analizi vode te u *bioimagingu* zbog dobre biokompatibilnosti čestica (88 % preživljavanje MCF-7 stanica karcinoma dojke pri visokoj koncentraciji od 2 mg/mL N-CQD).

Iskorištenje nusproizvoda i otpada

Cilj je svake proizvodnje iskorištenje sirovine i dobivanje proizvoda visoke kvalitete. Međutim, tijekom industrijskog procesa nastaju značajne količine nusproizvoda i otpada koji postaje ekološki i ekonomski problem i koji je potrebno na adekvatan način iskoristiti ili zbrinuti. Ti ostaci, većinom organskog podrijetla, mogu sadržavati komponente poput ugljikohidrata, proteina, vlakna i fenolnih komponenata koje mogu biti dobar izvor ugljika u pripremi CQD. Upravo takav prekursor predstavlja lako dostupan i ekološki povoljan izvor ugljika za sintezu CQD, a ujedno ima ogroman potencijal iskorištenja nusproizvoda i materijala niske ekonomske vrijednosti za stvaranje visokovrijednih materijala širokog spektra primjene. U Tablici 2 prikazan je literaturni pregled iskorištenja nusproizvoda i industrijskog otpada u svrhe učinkovitog dobivanja CQD koje se mogu primijeniti u biomedicini, farmaciji i elektronici.

Tablica 2 Pregled pripreve CQD iz nusproizvoda i otpada te njihova primjena (I. dio)

Sirovina	Uvjeti sinteze	Modifikacija	QY	Primjena	Literatura
Kora banane	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 24 sata	-	NP ¹	Superkondenzator	Nguyen i sur., 2020
Kora limuna	Kiselinsko tretiranje; hidrotermalna sinteza 200 °C kroz 12 sati	Kiselinsko tretiranje s 0,1 M H ₂ SO ₄ /TiO ₂	~14 %	Fotokatalitička degradacija MB ² , detekcija Cr ⁶⁺ iona	Tyagi i sur., 2016
	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 6 sati	-	~11 %	Detekcija karmina u pićima (E120)	Su i sur., 2018
Kora manga	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 4 sata	Toluen i APTES ³	NP ¹	Mezotrijon - herbicid	Sun i sur., 2019
Kora naranče	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 6 sati	Limunska kiselina, amonijak	11,37 %	optoelektronika	Surendran i sur., 2019
Kora naranče i kora limuna	Prženje na 180 °C kroz 2 sata, ekstrakcija s vodom	-	16,8 % za CQD iz kore naranče i 15,5 % iz kore limuna	Detekcija tartrazina (E102), Fe ³⁺ iona	Chatzimitakos i sur., 2017
Otpad vina	Prženje na 300 °C kroz 3 sata	EDA	6,80 %	Fluorescentna boja	Varisco i sur., 2017
Kora lubenice	Prženje na 220 °C kroz 2 sata, dispergiranje u vodi	-	7,10 %	<i>Bioimaging</i>	Zhou i sur., 2012

Tablica 2 Pregled pripreve CQD iz nusproizvoda i otpada te njihova primjena (II. dio)

Sirovina	Uvjeti sinteze	Modifikacija	QY	Primjena	Literatura
Mlijeko nakon isteka roka trajanja	Sinteza subkritičnom vodom, 180 °C kroz 2 sata, konstantan tlak od 1,2 MPa	-	8,64 %	<i>Bioimaging</i> , detekcija Fe ³⁺ iona	Su i sur., 2018
Otpad od češnjaka	Karbonizacija u H ₂ O ₂	-	13,80 %	Detekcija flourida s Eu ³⁺ - nanoprobe	Boruah i sur., 2020
Otpad od luka	Karbonizacija na 120 °C pri tlaku od 0,1 MPa	EDA	28,0 %	<i>Bioimaging</i> , detekcija Fe ³⁺ iona	Bandi i sur., 2016
Rižina ljuska	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 12 sati		~15 %	Fotokatalitička degradacija MB	Wongso i sur., 2020
Otpad od riže	Hidrotermalna sinteza, 200 °C kroz 12 sati	Lizin	23,48 %	Detekcija Fe ³⁺ iona i tetraciklina	Qi i sur., 2019
Ostatak od proizvodnje biodizela	Piroliza na 300 °C i 500 °C	Za pripravu pickering emulzija – stiren i emulgator	NP ¹	Surfaktanti – Pickering emulzije	Ren i sur., 2019
List bambusa	Kemijsko tretiranje i piroliza na 250 °C kroz 30 min	CBBA ⁴	NP ¹	Isporuka lijeka – doksorubicin – antitumorski učinak	Fahmi i sur., 2018
Kora ananasa	Hidrotermalna sinteza, 150 °C kroz 2 sati	Etanol	42 %	Detekcija Hg ²⁺ , <i>bioimaging</i>	Vandarkuzhali i sur., 2018

¹NP – nema podataka; ²MB – metilensko modriilo; ³APTES – (3-aminopropil)trietoksisilan;

⁴CBBA – 4-karboksibenzilboronska kiselina

Varisco i sur. (2017) pripravili su CQD iz otpada i taloga što zaostaje nakon fermentacije vina. Talog uglavnom sadrži proteine, vlakna, lipide, šećere i organske kiseline, odnosno dobar je prekursor ugljika i organske tvari. Karbonizacijom taloga kroz 3 sata pri

temperaturi od 300 °C dobiven je crni prah koji je naknadno oksidiran s dušičnom kiselinom kako bi se povećao udio karboksilnih skupina na površini čestica. Dodatkom tionilova klorida (SOCl₂) u reakcijsku smjesu nastaju reaktivni međuprodukti kiselinski-kloridi reakcijom s etilendiaminom, dajući funkcionaliziranu površinu CQD s amino skupinama. U konačnici, uočena je značajna razlika u kvantnom iskorištenju među nemodificiranim česticama (QY = 0,48 %) i nakon modifikacije s etilendiaminom (QY = 6,80 %). Nadalje, Qi i sur. (2019) sintetizirali su CQD iz ostatka prerade riže, dok je modifikacija površine provedena s dodatkom aminokiseline lizina uz nastajanje N-CQD. Hidrotermalna sinteza N-CQD provedena je na 200 °C kroz 12 sati te je produkt pročišćen filtriranjem kroz 0,22 μm membranski filter i skladišten na 4 °C do analize. Autori u studiji navode kvantno iskorištenje pripremljenih N-CQD od iznimnih 23,48 % te je uočena manja citotoksičnost na HepG2 stanice hepatocelularnog karcinoma jetre (preživljavanje stanica i do 79,11 % pri N-CQD koncentraciji od 200 μg/mL) u odnosu na nemodificirane CQD, što ukazuje na potencijalnu primjenu u *bioimagingu* i biomedicinskoj analizi. Dodatna je primjena priređenih N-CQD i detekcija Fe³⁺ iona i antibiotika tetraciklina koji pripada skupini antibiotika širokog spektra primjene. U konačnici, Surendran i sur. (2019) pripravili su N-CQD (QY = 11,37 %) iz kore naranče hidrotermalnom sintezom uz dodatak limunske kiseline i amonijaka. Određen je maksimum valne duljine emisije pri λ_{EM} = 426 nm pobuđivanjem pri valnoj duljini od λ_{EX} = 330 nm. Provedeno je mjerenje Z-skeniranja te je navedena potencijalna primjena u optoelektronici, te primjena u fluorescencijskom *imagingu*.

PRIMJENA U BIOMEDICINI I FARMACIJI

Kao što je već naglašeno, fotoluminescentna svojstva i biokompatibilnost s biološkim sustavima CQD ključna su za biomedicinsku primjenu. Od 2006. godine, otkrićem i karakterizacijom CQD od strane znanstvenika Suna i sur. (2006), ovaj materijal polako zamjenjuje klasične kvantne točke na bazi teških metala u *in vitro* i kliničkim ispitivanjima. Također, relativno laka modifikacija i funkcionalizacija površine čestice nude niz mogućnosti poboljšavanja kemijskih i optičkih svojstava, ali i topljivosti u različitim medijima.

Bioimaging i isporuka lijekova

Za promatranje procesa na površini i unutar stanica vrlo je važna tehnika *bioimaginga*. Međutim, treba naglasiti da je za analizu vrlo bitno imati na umu nekoliko stvari kako ne bi došlo do induciranja oksidativnog stresa i potencijalnih oštećenja *in vivo*. Interakcijom zračenja sa stanicama posljedično raste temperatura uslijed pobuđivanja reaktivnih molekula koje mogu izazvati radikalske lančane reakcije. Stoga je od velike važnosti koristiti zračenja niskog intenziteta i energije imajući na umu kako su poželjne

karakteristike fluorofora visoka fotostabilnost, niska citotoksičnost, olakšano prodiranje u stanice, dobra topljivost čestica u vodi te ovisnost emisije o valnoj duljini ekscitacije (Chen i sur., 2020). Zasigurno, istraživanja na svojstvima i karakterizaciji CQD ukazuju na zadovoljavajuće ispunjavanje ovih ključnih uvjeta za učinkovitu primjenu u biomedicini (Raz 2017; Nair i sur., 2020; Koutsogiannis i sur., 2020).

Primjerice, Sachdev i sur. (2015) pripravili su N-CQD (QY = 6,48 %) iz lista korijandera hidrotermalnom sintezom pri 240 °C kroz 4 sata. TEM mikroskopijom detektirane su sferične nanočestice promjera između 1,50 i 2,98 nm, dok je elementarnom analizom utvrđena prisutnost dušika, vjerojatno sadržanog u kemijskom sastavu samog biljnog materijala. Također je uočen pomak emisije prema crvenom području postupnim podešavanjem valne duljine ekscitacije prema višim vrijednostima. No, ova je studija jedna od rijetkih koja sadrži podatke o antioksidacijskoj aktivnosti samih sintetiziranih N-CQD čestica. Naime, pri najvišim testiranim koncentracijama od 70 µg/mL (DPPH metoda provedena za koncentracijski raspon CQD od 5 µg/mL do 70 µg/mL), antioksidacijska aktivnost iznosila je 94 %, dok je EC₅₀ (količina antioksidansa potrebna da se koncentracija DPPH radikala smanji za 50 %) iznosila 15 µg/mL. Mjerenja citotoksičnosti na stanice A549 (stanice ljudskog adenokarcinoma pluća) i L132 (normalne stanice pluća) pokazala su izvrsnu biokompatibilnost pri visokim koncentracijama od 1000 µg/mL s preživljavanjem stanica >85 %. *Bioimaging* ukazao je na mogućnost prodiranja N-CQD unutar citoplazme stanica.

Autori Vasimalai i sur. (2018) pripravili su CQD iz začina cimeta (QY = 35,7 %), čilija (QY = 26,8 %), kurkume (QY = 38,3 %) i crnog papra (QY = 43,6 %) hidrotermalnom sintezom pri 200 °C kroz 12 sati te su uspoređene njihova biokompatibilnost i optička svojstva. Iz navedenih podataka jasno je vidljivo da crni papar pokazuje najveće kvantno iskorištenje te je citotoksičnost za taj uzorak testirana i do visokih 4000 µg/mL. Mjerenje citotoksičnosti sintetiziranih CQD na HK-2 (epitelnim stanicama bubrega) i LN-229 (glioblastom) pokazalo je sljedeće rezultate:

- Citotoksična mjerenja na HK-2 stanicama svih testiranih CQD pokazala su preživljavanje stanica i do 75 % pri većoj testiranoj koncentraciji od 500 µg/mL. Najviši citotoksični učinak pri toj testiranoj koncentraciji pokazao je crni papar;
- Veći citotoksični učinak uočen je mjernjima na LN-229 stanicama za sve CQD uzorke i to smanjenjem preživljavanja stanica od 35 do 50 % pri koncentraciji od 500 µg/mL.

S obzirom na dobivene rezultate, *bioimaging* na testiranim stanicama proveden je pri koncentracijama od 1000 µg/mL, dok su najveći intenzitet fluorescencije i fotostabilnost uočeni kod uzorka CQD dobivenog iz crnog papra. Međutim, iz ove studije također je uočeno da čestice imaju citotoksičan učinak na tumorske stanice, odnosno da pokazuju potencijalni antitumorski učinak što otvara mogućnost primjene kao antitumorskog agensa.

Međutim, D'souza i sur. (2018) objavili su istraživanje pripreme CQD (QY = 7,60 %) iz usitnjene povrtne mrkve (lat. *Daucus carota* subsp. *sativus*) hidrotermalnom sintezom pri 170 °C kroz 12 sati. Dobivene čestice pročišćene su postupcima centrifugiranja i dijalize (MWCO = 1000 Da) kroz 48 sati kako bi se uklonili međuprodukti i nečistoće nastale tijekom sinteze. Studija je za primarni cilj imala pripravu mitomicin-CQD hibrida u svrhu isporuke kemoterapeutika mitomicina u MCF-7 stanice. Rezultati ukazuju na povoljnu biokompatibilnost čistih CQD na MCF-7 stanice, s postotkom preživljavanja stanica od visokih 81 % pri koncentraciji od 1000 µg/mL, dok mitomicin-CQD hibrid pokazuje značajniju citotoksičnost pri puno manjim koncentracijama od 1000 µg/mL, što ukazuje na učinkovitu pripravu hibrida s antitumorskim učinkom. Također je utvrđeno oslobađanje mitomicina unutar tumorskih stanica s CQD u ulozi nosača lijeka. Istraživanje CQD u svrhe isporuke lijekova također su proveli Fahmi i sur. (2018) kemijskim tretiranjem s natrijevim hipokloritom i prženjem tretiranog lista bambusa na 250 °C kroz 30 minuta. Čestice su otopljene u natrijevom hidroksidu i pročišćene postupkom dijalize kroz 24 sata (MWCO = 1000 Da). Daljnjom modifikacijom nosača CQD s CBBA (4-karboksibenzilboronskom kiselinom) u ulozi stabilizatora i u svrhe ciljanog vezanja na HeLa stanice (stanice adenokarcinoma vrata maternice) te ugradnjom doksorubicina (Dox; kemoterapeutik) nastaje hibrid Dox/CBBA-CQD koji pokazuje značajan citotoksičan učinak na HeLa stanice, dok CQD bez doksorubicina iskazuju preživljavanje HeLa stanice i do >80 % pri koncentraciji od 400 µg/mL. Ova istraživanja jasno ukazuju na svestranost i ogromne potencijale samih CQD kao markera za *bioimaging*, čestica s potencijalnim antitumorskim učinkom, ali i učinkovitih nosača lijekova za ciljano liječenje različitih malignih bolesti.

Fluorescentne probe i senzori za detekciju metala

Poznato je da dugoročno izlaganje ljudskog tijela prijelaznim i teškim metalima može uzrokovati različita oboljenja i degenerativne bolesti (Koutsogiannis i sur., 2020). Jedan od najzanimljivijih prijelaznih metala u kontekstu CQD zasigurno je željezo u feri obliku (Fe³⁺). To je jedan od ključnih metalnih iona za normalno odvijanje esencijalnih životnih funkcija, a ujedno može utjecati na pojavu anemije, neurodegenerativnih bolesti poput Parkinsonove i Alzheimerove bolesti, a često se u kontekstu ovih patologija spominju i Pb²⁺, Hg²⁺ ioni (Wang i Hu 2014; Vandarkuzhali i sur., 2018; Jing i sur., 2019). Upravo zbog prisutnosti funkcijskih skupina na površini čestica CQD, poput karboksilnih, hidroksilnih pa i amino skupina, one imaju snažan afinitet za vezanje pojedinih metalnih iona što rezultira prigušenjem signala fluorescencije (engl. *quenching*). Iako je zasad primjena u većini slučajeva ograničena na modelne sustave, osjetljiva i specifična detekcija pojedinih metalnih iona mnogo obećava (Gao i sur., 2016).

Chatzimitakos i sur. (2017) pripravili su, primjerice, CQD iz kore citrusa (naranče i limuna; QY = 16,8 % za CQD iz kore naranče i QY = 15,5 % iz kore limuna) kao fluorescentnu probu za detekciju Fe³⁺ iona i azo-bojila tatrazina (E102). Prije testiranja primjene

sintetiziranih čestica na detekciju Fe^{3+} iona određen je selektivni test na interferencije te je utvrđeno da je materijal dobiven iz kore naranče selektivan i osjetljiv na detekciju Fe^{3+} iona na temelju prigušenja fluorescentnog signala, dok je prigušenje uočeno i kod Hg^{2+} i Pb^{2+} iona sa zanemarivom redukcijom intenziteta signala od 20 % i 12 %. Linearni koncentracijski raspon za detekciju Fe^{3+} iona određen je u rasponu 0,01 μM do 100 μM s $\text{LOD} = 3,0 \text{ nM}$. Upravo su ove čestice testirane na unutarstaničnu detekciju Fe^{3+} uslijed dodatka Fe^{3+} iona na HeLa stanice prethodno tretirane s CQD. Usporedbom kontrole bez dodatka Fe^{3+} iona i s njihovim dodatkom, uočeno je značajno smanjenje u intenzitetu fluorescencije u testiranom uzorku s Fe^{3+} ionima. Tijekom *bioimaginga* uočeno je prodiranje CQD u citoplazmu HeLa stanica. Autori Gangapuram i sur. (2016) također sintetizirane CQD (QY = 28 %) iz otpada luka s dodatkom EDA koriste u svrhu osjetljive i selektivne detekcije Fe^{3+} iona (linearno je područje od 0 μM - 20 μM ; $\text{LOD} = 0,31 \mu\text{M}$) te za *bioimaging* HeLa stanica s CQD u ulozi biomarkera.

Konačno, Vandarkuzhali i sur. (2018) pripravili su CQD (QY = 42 %) hidrotermalnom sintezom iz kore ananasa pri 150 °C kroz 2 sata, s postupcima pročišćavanja centrifugiranja i ekstrakcije s diklormetanom (DCM). Sintetizirane čestice primijenjene su kao fluorescentna proba za detekciju Hg^{2+} iona (linearno je područje 0,1 μM - 100 μM ; $\text{LOD} = 4,5 \text{ nM}$), dok je učinkovitost ispitana i na unutarstaničnu detekciju Hg^{2+} *bioimagingom* u HeLa stanicama tretiranim s CQD česticama. Usporedbom kontrolnog uzorka HeLa stanica tretiranih s CQD i uzorka s dodatkom Hg^{2+} , uočeno je prigušenje fluorescencijskog intenziteta kod uzorka s dodatkom Hg^{2+} iona. Upravo se time potvrđuje biološka primjena CQD kao fluorescentne probe za unutarstaničnu detekciju Hg^{2+} iona.

ZAKLJUČAK

Konstantna potreba za novim tehnologijama i rješenjima u biomedicini i farmaciji zahtijeva razvoj inovativnih materijala visoke učinkovitosti, dok je biokompatibilnost ključan preduvjet za primjenu u biološkim sustavima. Otkrićem CQD zasigurno je započeto jedno novo područje u znanosti, iako njihov pun potencijal još uvijek nije u potpunosti razotkriven. Naizgled jednostavna priča o česticama nanometarskih veličina zapravo krije niz kompleksnih pojava na kvantnoj razini. Uporabom biomase kao organskog, jeftinog, lako dostupnog i ekološki-prihvatljivog prekursora za dobivanje CQD, ovo područje dobiva jednu novu dimenziju s obzirom da se, uz učinkovitu sintezu CQD s iznimnim optičkim i kemijskim svojstvima, ponekad i bez potrebe za modifikacijom površine, nudi mogućnost iskorištenja nusproizvoda za dobivanje materijala s potencijalnom primjenom u biomedicinskoj i farmaceutskoj analizi. Izazov i dalje predstavlja sinteza stabilnih CQD koje će primjenu naći u kliničkim ispitivanjima, a biomasa zasad se pokazala kao obećavajući prekursor ukoliko se provede modifikacija površine ili dopiranjem s različitim heteroatomima. Valne duljine apsorpcije i emisije CQD uglavnom zauzimaju UV ili Vis područje, koristeći kraće valne duljine koje su zasad nedostatne za biomedicinske

primjene, dok dodatan problem predstavlja UV zračenje koje potencijalno oštećuje biomolekule poput DNA i proteina. Stoga je od velikog interesa sinteza CQD s apsorpcijom i emisijom u NIR području. Mnogi mehanizmi interakcija CQD s biomolekulama i metalnim ionima i dalje nisu u potpunosti razriješeni te ne čudi ogromno zanimanje znanstvenika za ovo područje s velikim potencijalom u primjenama širokog spektra.

ZAHVALA

Ovaj rad je sufinancirala Hrvatska zaklada za znanost projektom „Primjena inovativnih tehnika ekstrakcije bioaktivnih komponenti iz nusproizvoda biljnoga podrijetla“ (UIP-2017-05-9909).

LITERATURA

Abbas A, Tabish TA., Bull SJ, Lim TM, Phan AN (2020) High yield synthesis of graphene quantum dots from biomass waste as a highly selective probe for Fe³⁺ sensing. *Scientific reports*, **10**:21262.

Bajpai SK, D'Souza A, Suhail B (2019) Blue light-emitting carbon dots (CDs) from a milk protein and their interaction with *Spinacia oleracea* leaf cells. *International Nano Letters*, **9**: 203-212.

Bandi R, Gangapuram BR, Dadigala R, Eslavath R, Singh SS, Guttena V (2016) Facile and green synthesis of fluorescent carbon dots from onion waste and their potential applications as sensor and multicolour imaging agents. *RSC Advances*, **6**:28633-28639.

Baçoğlu A, Ocak Ü, Gümrükçüoğlu A (2020) Synthesis of Microwave-Assisted Fluorescence Carbon Quantum Dots Using Roasted–Chickpeas and its Applications for Sensitive and Selective Detection of Fe³⁺ Ions. *Journal of Fluorescence*, **30**:515–526.

Boruah A, Saikia M, Das T, Goswamee RL, Saikia BK (2020) Blue-emitting fluorescent carbon quantum dots from waste biomass sources and their application in fluoride ion detection in water. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **209**:111940.

Chatzimitakos T, Kasouni A, Sygellou L, Avgeropoulos A, Troganis A, Stalikas C (2017) Two of a kind but different: Luminescent carbon quantum dots from *Citrus* peels for iron and tartrazine sensing and cell imaging. *Talanta*, **175**:305-312.

Chen BB, Liu M, Li C, Huang C (2019) Fluorescent carbon dots functionalization. *Advances In Colloid And Interface Science*, **270**:165-190.

Chen J, Zhang X, Zhang Y, Wang W, Li S, Wang Y, Hu M, Liu L, Bi H (2017) Understanding the Capsanthin Tails in Regulating the Hydrophilic–Lipophilic Balance of Carbon Dots for a Rapid Crossing Cell Membrane. *Langmuir*, **33**:10259-10270.

- Chen Y, Sun X, Wang X, Pan W, Yu G, Wang J (2020) Carbon dots with red emission for bioimaging of fungal cells and detecting Hg²⁺ and ziram in aqueous solution. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **233**:118230.
- D'souza SL, Chettiar SS, Koduru JR, Kailasa SK (2018) Synthesis of fluorescent carbon dots using *Daucus carota* subsp. *sativus* roots for mitomycin drug delivery. *Optik*, **158**:893-900.
- Das GS, Shim JP, Bhatnagar A, Tripathi KM, Kim T (2019) Biomass-derived Carbon Quantum Dots for Visible-Light-Induced Photocatalysis and Label-Free Detection of Fe(III) and Ascorbic acid. *Scientific Reports*, **9**:15084.
- Devi P, Saini S, Kim K (2019) The advanced role of carbon quantum dots in nanomedical applications. *Biosensors And Bioelectronics*, **141**:111158.
- Dimos K (2016) Carbon Quantum Dots: Surface Passivation and Functionalization. *Current Organic Chemistry*, **20**:682-695.
- Edison TNJI, Atchudan R, Sethuraman MG, Shim J-J, Lee YR (2016) Microwave assisted green synthesis of fluorescent N-doped carbon dots: Cytotoxicity and bio-imaging applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **161**:154-161.
- Fahmi MZ, Haris A, Permana AJ, Nor Wibowo DL, Purwanto B, Nikmah YL, Idris A (2018). Bamboo leaf-based carbon dots for efficient tumor imaging and therapy. *RSC Advances*, **8**:38376-38383.
- Feng X, Zhang Y (2019) A simple and green synthesis of carbon quantum dots from coke for white light-emitting devices. *RSC Advances*, **9**:33789-33793.
- Gao X, Du C, Zhuang Z, Chen W (2016) Carbon quantum dot-based nanoprobe for metal ion detection. *Journal of Materials Chemistry C*, **4**:6927-6945.
- Ghosh DD, Mukherjee P, Ghosh D, Banerjee D (2021) Carbon quantum dots prepared from onion extract as fluorescence turn-on probes for selective estimation of Zn²⁺ in blood plasma. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical And Engineering Aspects*, **611**:125781.
- Hesari M, Ding Z (2020) A Perspective on Application of Carbon Quantum Dots in Luminescence Immunoassays. *Frontiers In Chemistry*, **8**:580033.
- Hoan B, Tam P, Pham V (2019) Green Synthesis of Highly Luminescent Carbon Quantum Dots from Lemon Juice. *Journal of Nanotechnology*, **2019**:1-9.
- Jin H, Gui R, Wang Y, Sun J (2017) Carrot-derived carbon dots modified with polyethyleneimine and nile blue for ratiometric two-photon fluorescence turn-on sensing of sulfide anion in biological fluids. *Talanta*, **169**:141-148.

- Jing S, Zhao Y, Sun R, Zhong L, Peng X (2019) Facile and High-Yield Synthesis of Carbon Quantum Dots from Biomass-Derived Carbons at Mild Condition. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **7**:7833-7843.
- Kang C, Huang Y, Yang H, Yan X, Chen Z (2020) A Review of Carbon Dots Produced from Biomass Wastes. *Nanomaterials*, **10**:2316.
- Koutsogiannis P, Thomou E, Stamatias H, Gournis D, Rudolf P (2020) Advances in fluorescent carbon dots for biomedical applications. *Advances In Physics: X*, **5**:1758592.
- Kozák O, Sudolská M, Pramanik G, Cígler P, Otyepka M, Zbořil R (2016) Photoluminescent Carbon Nanostructures. *Chemistry Of Materials*, **28**:4085-4128.
- Lai Z, Guo X, Cheng Z, Ruan G, Du F (2020) Green Synthesis of Fluorescent Carbon Dots from Cherry Tomatoes for Highly Effective Detection of Trifluralin Herbicide in Soil Samples. *ChemistrySelect*, **5**:1956-1960.
- Liang Z, Zeng L, Cao X, Wang Q, Wang X, Sun R (2014) Sustainable carbon quantum dots from forestry and agricultural biomass with amplified photoluminescence by simple NH₄OH passivation. *Journal of Materials Chemistry C*, **2**:9760-9766.
- Liu M, Xu Y, Niu F, Gooding JJ, Liu J (2016) Carbon quantum dots directly generated from electrochemical oxidation of graphite electrodes in alkaline alcohols and the applications for specific ferric ion detection and cell imaging. *Analyst*, **141**:2657.
- Liu W, Li C, Sun X, Pan W, Yu G, Wang J (2017) Highly crystalline carbon dots from fresh tomato: UV emission and quantum confinement. *Nanotechnology*, **28**:485705.
- Lv X, Gao C, Han T, Shi H, Guo W (2020) Improving the quantum yields of fluorophores by inhibiting twisted intramolecular charge transfer using electron-withdrawing group-functionalized piperidine auxochromes. *Chemical Communications*, **56**:715-718.
- Meng W, Bai X, Wang B, Liu Z, Lu S, Yang B (2019) Biomass-Derived Carbon Dots and Their Applications. *Energy & Environmental Materials*, **2**:172-192.
- Meng Y, Zhang Y, Sun W, Wang M, He B, Chen H, Tang Q (2017) Biomass converted carbon quantum dots for all-weather solar cells. *Electrochimica Acta*, **257**:259-266.
- Nair A, Haponiuk J, Thomas S, Gopi S (2020) Natural carbon-based quantum dots and their applications in drug delivery: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**:110834.
- Namdari P, Negahdari B, Eatemadi A (2017) Synthesis, properties and biomedical applications of carbon-based quantum dots: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **87**:209-222.
- Nguyen TN, Le PA, Phung VBT (2020) Facile green synthesis of carbon quantum dots and biomass-derived activated carbon from banana peels: synthesis and investigation. *Biomass Conversion and Biorefinery*, **20**:200630.

- Qi H, Teng M, Liu M, Liu S, Li J, Yu H, Teng C, Huang Z, Liu H, Shao Q, Umar A, Ding T, Gao Q, Guo Z (2019) Biomass-derived nitrogen-doped carbon quantum dots: highly selective fluorescent probe for detecting Fe³⁺ ions and tetracyclines. *Journal of Colloid and Interface Science*, **539**:332-341.
- Qu S, Wang X, Lu Q, Liu X, Wang L (2012) A Biocompatible Fluorescent Ink Based on Water-Soluble Luminescent Carbon Nanodots. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**:12215-12218.
- Raz J (2017) Carbon Quantum Dots: Synthesis, Properties and Applications, Springer International Publishing, Switzerland, str. 2-60.
- Ren R, Zhang Z, Zhao P, Shi J, Han K, Yang Z, Gao D, Bi F (2019) Facile and one-step preparation carbon quantum dots from biomass residue and their applications as efficient surfactants. *Journal of Dispersion Science and Technology*, **40**:627-633.
- Sachdev A, Gopinath P (2015) Green synthesis of multifunctional carbon dots from coriander leaves and their potential application as antioxidants, sensors and bioimaging agents. *Analyst*, **140**:4260-4269.
- Sahu S, Behera B, Maiti T, Mohapatra S (2012) Simple one-step synthesis of highly luminescent carbon dots from orange juice: application as excellent bio-imaging agents. *Chemical Communications*, **48**:8835.
- Sciortino A, Cannizzo A, Messina F (2018) Carbon Nanodots: A Review—From the Current Understanding of the Fundamental Photophysics to the Full Control of the Optical Response. *C*, **4**:67.
- Singh J, Kaur S, Lee J, Mehta A, Kumar S, Kim K-H, Basu S, Rawat M (2020) Highly fluorescent carbon dots derived from *Mangifera indica* leaves for selective detection of metal ions. *Science of The Total Environment*, **720**:137604
- Su A, Wang D, Shu X, Zhong Q, Chen Y, Liu J, Wang Y (2018). Synthesis of Fluorescent Carbon Quantum Dots from Dried Lemon Peel for Determination of Carmine in Drinks. *Chemical Research in Chinese Universities*, **34**:164-168.
- Su R, Wang D, Liu M, Yan J, Wang J, Zhan Q, Pu Y, Foster NR, Chen J-F (2018) Subgram-Scale Synthesis of Biomass Waste-Derived Fluorescent Carbon Dots in Subcritical Water for Bioimaging, Sensing, and Solid-State Patterning. *ACS Omega* **3**:13211-13218.
- Su W, Wu H, Xu H, Zhang Y, Li Y, Li X, Fan L (2020) Carbon dots: a booming material for biomedical applications. *Materials Chemistry Frontiers*, **4**:821-836.
- Sun X, Liu Y, Niu N, Chen L (2019) Synthesis of molecularly imprinted fluorescent probe based on biomass-derived carbon quantum dots for detection of mesotrione. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **411**:5519-5530.

Sun YP, Zhou B, Lin Y, Wang W, Fernando KAS, Pathak P, Meziani MJ, Harruff BA, Wang X, Wang H, Luo PG, Yang H, Kose ME, Chen B, Veca LM, Xie SY (2006) Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence. *Journal of The American Chemical Society*, **128**:7756-7757.

Surendran P, Lakshmanan A, Priya S, Balakrishnan K, Rameshkumar P, Kannan K, Geetha P, Ashok-Hegde T, Vinitha G (2020) Bioinspired fluorescence carbon quantum dots extracted from natural honey: Efficient material for photonic and antibacterial applications. *Nano-Structures & Nano-Objects*, **24**:100589.

Surendran P, Lakshmanan A, Vinitha G, Ramalingam G, Rameshkumar P (2019) Facile preparation of high fluorescent carbon quantum dots from orange waste peels for nonlinear optical applications. *Luminescence*, **35**:196-202.

Tadesse A, Hagos M, RamaDevi D, Basavaiah K, Belachew N (2020) Fluorescent-Nitrogen-Doped Carbon Quantum Dots Derived from Citrus Lemon Juice: Green Synthesis, Mercury(II) Ion Sensing, and Live Cell Imaging. *ACS Omega*, **5**:3889-3898.

Tyagi A, Tripathi K, Singh N, Choudhary S, Gupta R (2016) Green synthesis of carbon quantum dots from lemon peel waste: applications in sensing and photocatalysis. *RSC Advances*, **6**:72423-72432.

Vandarkuzhali SAA, Natarajan S, Jeyabalan S, Sivaraman G, Singaravadeivel S, Muthusubramanian S, Viswanathan B (2018) Pineapple Peel-Derived Carbon Dots: Applications as Sensor, Molecular Keypad Lock, and Memory Device. *ACS Omega*, **3**:12584-12592.

Varisco M, Zufferey D, Ruggi A, Zhang Y, Erni R, Mamula O (2017) Synthesis of hydrophilic and hydrophobic carbon quantum dots from waste of wine fermentation. *Royal Society Open Science*, **4**:170900.

Vasimalai N, Vilas-Boas V, Gallo J, Cerqueira M, Menéndez-Miranda M, Costa-Fernández J, Diéguez L, Espiña B, Fernández-Argüelles MT (2018) Green synthesis of fluorescent carbon dots from spices for *in vitro* imaging and tumour cell growth inhibition. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, **9**:530-544.

Vinci JC, Ferrer IM, Guterry NW, Colón VM, Destino JF, Bright FV, Colón LA (2015) Spectroscopic Characteristics of Carbon Dots (C-Dots) Derived from Carbon Fibers and Conversion to Sulfur-Bridged C-Dots Nanosheets. *Applied Spectroscopy*, **69**:1082-1090.

Wang R, Lu K, Tang Z, Xu Y (2017) Recent progress in carbon quantum dots: synthesis, properties and applications in photocatalysis. *Journal of Materials Chemistry A*, **5**:3717-3734.

Wang X, Feng Y, Dong P, Huang J (2019) A Mini Review on Carbon Quantum Dots: Preparation, Properties, and Electrocatalytic Application. *Frontiers In Chemistry*, **7**:671.

Wang Y, Hu A (2014) Carbon quantum dots: synthesis, properties and applications. *Journal of Materials Chemistry C*, **2**:6921.

Wongso V, Sambudi N, Sufian S, Isnaeni (2020) The effect of hydrothermal conditions on photoluminescence properties of rice husk-derived silica-carbon quantum dots for methylene blue degradation. *Biomass Conversion and Biorefinery*, **263**:2020.

Xu X, Ray R, Gu Y, Ploehn H, Gearheart L, Raker K, Scrivens W (2004) Electrophoretic Analysis and Purification of Fluorescent Single-Walled Carbon Nanotube Fragments. *Journal Of The American Chemical Society*, **126**:12736-12737.

Yan F, Jiang Y, Sun X, Bai Z, Zhang Y, Zhou X (2018) Surface modification and chemical functionalization of carbon dots: a review. *Microchimica Acta*, **185**:424.

Yang C, Ogaki R, Hansen L, Kjems J, Teo, BM (2015) Theranostic carbon dots derived from garlic with efficient anti-oxidative effects towards macrophages. *RSC Advances*, **5**: 97836-97840.

Yang X, Zhuo Y, Zhu S, Luo Y, Feng Y, Dou Y (2014) Novel and green synthesis of high-fluorescent carbon dots originated from honey for sensing and imaging. *Biosensors and Bioelectronics*, **60**:292-298.

Zhao Y, Zhang Y, Liu X, Kong H, Wang Y, Qin G, Cao P, Song X, Yan X, Wang Q, Qu H (2017). Novel carbon quantum dots from egg yolk oil and their haemostatic effects. *Scientific Reports*, **7**:4452.

Zhou J, Sheng Z, Han H, Zou M, Li C (2012) Facile synthesis of fluorescent carbon dots using watermelon peel as a carbon source. *Materials Letters*, **66**:222-224.

Zhu J, Zhu F, Yue X, Chen P, Sun Y, Zhang L, Mu D, Ke F (2019) Waste Utilization of Synthetic Carbon Quantum Dots Based on Tea and Peanut Shell. *Journal of Nanomaterials*, **2019**:1-7.