

## فرآیندهای نوین در مهندسی مواد

ma.iaumajlesi.ac.ir

مطالعه برون تنی نانوذرات GdF3:Bi سنتز شده به روش هیدروترمال به عنوان ماده حاجب دوگانه (MRI-CT)

### مقاله پژوهشی

محمد عباسی<sup>۱</sup>، رضا احمدی<sup>۲\*</sup>، امیرحسین مغنیان<sup>۳</sup>، اعظم جنتی اصفهانی<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران.

۲- استادیار، گروه مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران.

۳- دانشیار، گروه مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران.

۴- استادیار، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

re.ahmadi@eng.ikiu.ac.ir\*

### چکیده

در این پژوهش نانوذرات گادولینیم فلوراید (GdF<sub>3</sub>) دوپ شده با بیسموت (Bi) به روش هیدروترمال سنتز شد و تأثیر دما و مدت زمان فرآیند و همچنین غلظت NH<sub>4</sub>F (تنظیم کننده pH) مطالعه شد. برای این منظور از پلی اتیلن گلیکول به عنوان سورفکتانت در فرآیند سنتز نانوذرات GdF<sub>3</sub>:Bi استفاده شد. شناسایی فازها با طیفسنجی پراش اشعه ایکس (XRD)، تصویربرداری میکروسکوپی با میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FE-SEM) و آنالیز عنصری با طیفسنجی پراش انرژی اشعه ایکس (EDS) انجام گرفت. بررسی خواص کنتراست زایی نمونه‌ی مطلوب از طریق تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) و توموگرافی کامپیوتری (CT) در شرایط برون تنی انجام گرفت. نمونه‌ی تولید شده در دمای ۱۸۰°C، طی مدت زمان ۶ ساعت و با غلظت دو برابر ضریب استوکیومتری NH<sub>4</sub>F با داشتن مورفولوژی شبه کروی، اندازه ذرات کمتر از ۱۰۰ nm و یکنواختی توزیع عناصر مطلوب‌ترین نمونه بوده و بررسی کنتراست زایی در حالت برون تنی نشان داد که این نانوذرات در تصویربرداری CT یک کنتراست زای مثبت عالی است و در تصاویر MRI نیز غلظت‌های ۲۲/۵ تا ۱۸۰ میلی مولار آن کنتراست بالایی ایجاد می‌کند. به‌طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت، دوپ کردن Bi با GdF<sub>3</sub> موفقیت آمیز بوده است و می‌توان از این نانوذرات به عنوان یک ماده حاجب در تصویربرداری دوگانه MRI-CT استفاده کرد.

### اطلاعات مقاله

دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۳۰

پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۶

### کلید واژگان:

نانوذرات مغناطیسی

گادولینیم فلوراید

سورفکتانت

پلی اتیلن گلیکول

MRI. CT Scan

## In Vitro Investigation of the GdF<sub>3</sub>:Bi Nanoparticles Synthesized via Hydrothermal Method as the Dual MRI-CT Contrast Agent

Mohammad Abbasi<sup>1</sup>, Reza Ahmadi<sup>2\*</sup>, AmirHossein Moghanian<sup>3</sup>, Azam Janati Esfahani<sup>4</sup>

1- MSc Student, Department of Materials Engineering and Metallurgy, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Materials Engineering and Metallurgy, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.

3- Associate Professor, Department of Materials Engineering and Metallurgy, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.

4- Assistant Professor, School of Paramedical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

\* re.ahmadi@eng.ikiu.ac.ir

### Article Information

Original Research Paper

Doi:

### Keywords:

Magnetic Nanoparticles

Gadolinium Fluoride

Surfactant

Polyethylene Glycol

MRI, CT Scan

### Abstract

In the present study, the Bismuth doped GdF<sub>3</sub> nanoparticles were synthesized via the hydrothermal method and the effect of temperature, time and NH<sub>4</sub>F concentration was investigated. The Poly Ethylene Glycol was used as the surfactant. The phases characterization was inducted via XRD, FE-SEM and EDS techniques. The in vitro investigation of the samples as the contrast agents were performed using MR and CT imaging. The sample synthesized at 180 oC, 6 hours and the NH<sub>4</sub>F concentration twice the stoichiometric concentration that had the semi spherical structure with mean size lower than 100 nm was the suitable sample and the in vitro studies show that the particles act as an excellent CT contrast agent and also as an effective MRI contrast agent at concentrations between 22.5 and 180 mM. Briefly, The use of Bismuth dopant GdF<sub>3</sub> nanoparticles was successfully performed and The particles can be used as the potential MRI-CT contrast agents.

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

### Please cite this article using:

Mohammad Abbasi, Reza Ahmadi, AmirHossein Moghanian, Azam Janati Esfahani, In Vitro Investigation of the GdF<sub>3</sub>:Bi Nanoparticles Synthesized via Hydrothermal Method as the Dual MRI-CT Contrast Agent, New Process in Material Engineering, 2024, 17(4), 17-28.

## ۱- مقدمه

اخیراً نانومواد پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه‌ی تشخیص و درمان بیماری‌ها به ارمغان آورده است [۱-۵]. به‌ویژه، در حوزه‌ی تصویربرداری پزشکی با مهندسی نانو مواد حاجب نه تنها برای تشخیص محل بیماری کاربرد دارد بلکه می‌توان در مقیاس مولکولی روند درمان را نیز بررسی کرد [۶]. می‌توان تصور کرد یک عامل برای ایجاد کنتراست در چندین روش تصویربرداری برای ارائه اطلاعات تشخیصی جامع‌تر و پویایی پیشرفت بیماری ارزش زیادی دارد.

توموگرافی کامپیوتری (CT) یکی از رایج‌ترین روش‌های تصویربرداری پزشکی است که اطلاعات توموگرافی سه بعدی با وضوح بالا از ساختار آناتومیک را بر اساس جذب افتراقی اشعه ایکس از بافت‌ها و ضایعه ارائه می‌دهد. محلول‌های بر پایه ید، طلا و باریم با ضریب جذب پرتوایکس بالا دهه‌هاست به عنوان ماده حاجب برای افزایش کنتراست CT استفاده می‌شوند [۷-۸]. مواد حاجب CT بر پایه‌ی نانوذرات Bi<sub>2</sub>S<sub>3</sub> پوشش داده شده با پلیمر و نانوذرات طلا با پوشش پلی‌اتیلن گلیکول با زیست سازگاری و کنتراست‌زایی بالاتر تولید شده است [۹-۱۰]. از طرفی تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) برای ارائه جزئیات بهتر بافت نرم و اطلاعات عملکردی ضایعات شناخته شده است [۱۱-۱۲].

وجود هفت الکترون جفت نشده در لایه ظرفیت گادولینیم و نیز زمان استراحت اسپین الکترونی کوتاه آن باعث تغییر شدید در زمان استراحت پروتون هسته هیدروژن می‌شود که بخش زیادی از مولکول‌های آب و چربی موجود در بافت‌های مختلف بدن را تشکیل می‌دهد؛ بنابراین کنتراست و کیفیت تصویر MRI در مناطق تجمع نانو ذرات در بافت‌هایی که آب و چربی زیادی دارند افزایش می‌یابد [۱۳]. بسته به چگونگی تغییر زمان استراحت هسته پروتون هیدروژن مواد حاجب به دو دسته مثبت و منفی تقسیم می‌شوند؛ شامل مواد کنتراست T<sub>1</sub> مبتنی بر پایه نانوذرات پارامغناطیس گادولینیم (مثبت) و مواد کنتراست T<sub>2</sub> بر پایه نانوذرات سوپرپارامغناطیس اکسید آهن (منفی) [۱۴-۱۸].

طیف گسترده‌ای از نانوذرات مبتنی بر اکسید آهن با اندازه هیدرودینامیکی و تغییر سطحی مختلف مانند SiO<sub>2</sub>، دکستران، پلی گلوتامیک اسید و پلی اتیلن گلیکول توسعه یافته‌اند [۱۹-۲۴]. نشان داده شده است که هم توزیع اندازه ذرات و هم تغییرات سطحی ممکن است بر توزیع زیستی و کنتراست MRI تأثیر بگذارد [۲۵-۲۶]. علی‌رغم اینکه، CT و MRI روش‌های ضروری تصویربرداری پزشکی هستند تنها چند ماده حاجب با اثر کنتراست تصویربرداری دوگانه ساخته شده‌اند که برخی از ترکیبات گادولینیم از آن جمله‌اند [۱۸ و ۲۷]. در پژوهش‌های اخیر از نانو ساختارهای بر پایه GdF<sub>3</sub> برای کاربردهای تصویربرداری پزشکی به‌ویژه بررسی امکان تصویربرداری دوگانه CT-MRI استفاده شده است [۲۸-۳۰]. در پژوهشی که برای ایجاد خواص نورتایی نانوذرات GdF<sub>3</sub> از آلایش با یوروپیم استفاده شد، نانوذرات با استفاده از پوشش SiO<sub>2</sub> پایدار شدند تا رسوب ناخواسته به حداقل برسد. این نانوذرات ویژگی‌های مغناطیسی-نورتایی مطلوبی نشان دادند که برای کاربردهای درمانی و دارورسانی مناسب هستند [۳۱]. برای دستیابی به زیست سازگاری و کاربرد عملی قابل قبول، عموماً این نانو ساختارها از طریق روش‌های پیچیده و مراحل تکمیلی ساخته می‌شوند. در نتیجه، ساده کردن تهیه‌ی ماده کنتراست دوگانه هنوز یک چالش باقی مانده است.

روش هیدروترمال به دلیل سادگی و مقرون‌به‌صرفه بودن در تولید مواد پیشرفته و ترکیبات با خلوص بالا تحت شرایط کنترل شده بسیار رایج است [۳۲]. در این پژوهش با هدف ساخت یک ماده‌ی حاجب دوگانه نانوذرات GdF<sub>3</sub> دوپ شده با Bi از طریق سنتز هیدروترمال تحت شرایط دما، زمان و غلظت NH<sub>4</sub>F مختلف تولید شدند و خواص کنتراست‌زایی نمونه منتخب در شرایط برون تنی برای تصویربرداری CT و MRI بررسی شد.

## ۲- مواد و روش تحقیق

در پژوهش حاضر  $GdCl_3 \cdot 6H_2O$  (Sigma Aldrich)، گرید آزمایشگاهی (۹۹٪)  $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$  (Merck)، گرید آزمایشگاهی (۹۹٪) به ترتیب به‌عنوان منبع یون فلزی گادولینیم ( $Gd^{3+}$ ) و بیسموت ( $Bi^{3+}$ ) مورد استفاده قرار گرفت. از اتیلن گلیکول (Merck، ۹۹٪) و آب مقطر به عنوان حلال و از پلی‌اتیلن گلیکول (Merck،  $MV=4000$ ) به عنوان سورفکتانت استفاده شد.  $NH_4F$  (Merck،  $\leq 98\%$ ) نیز واکنش‌دهنده غیرفلزی فرآیند سنتز بود.

برای تولید نانوذرات ابتدا ۳ محلول مجزا تهیه شد. محلول اول شامل مخلوط ۳۰ mL اتیلن گلیکول و ۱/۲ g سورفکتانت پلی‌اتیلن گلیکول تا به دست آمدن مایع شفاف در دمای محیط همزده شدند. منابع فلزی ۰/۶ g  $GdCl_3 \cdot 6H_2O$  و ۰/۰۴ g  $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$  در ۱۰ mL آب مقطر حل شده و به محلول اول اضافه شد. سپس ۲۰ mL اتیلن گلیکول حاوی مقدار معین  $NH_4F$  به آرامی در داخل محلول اضافه شد و پس از ۳۰ دقیقه همزدن در دمای محیط، محلول همگن شده‌ی نهایی حاصل شد. بعد از اندازه‌گیری pH محلول به اتوکلاو منتقل شده و سنتز در دماهای ۱۲۰، ۱۴۰، ۱۶۰ و ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد انجام گرفت. پس از اتمام فرآیند اتوکلاو به آرامی تا دمای محیط خنک و نانوذرات حاصله توسط سانتریفیوژ جداسازی و چند بار با آب مقطر شسته و سپس در دمای  $60^\circ C$  به مدت ۲۴ ساعت خشک شدند.

برای مطالعه تأثیر دما و مدت‌زمان سنتز و همچنین تأثیر غلظت عامل بازی  $NH_4F$  روی فازهای حاصل، مورفولوژی و اندازه ذرات و سایر مشخصه‌های نانوذرات ۸ نمونه پودری طبق فرآیند ذکر شده در بالا تولید شد. شرایط تولید هر نمونه در جدول ۱ آورده شده است. الگوی پراش اشعه ایکس (XRD) نانوذرات با استفاده از دستگاه X'pert PRO MPD ساخت کشور هلند با لامپ کاتدی مس تهیه و با نرم‌افزار X'pert High Score Plus تفسیر شد. برای مشاهده مورفولوژی، تعیین اندازه ذرات و آنالیز عنصری از میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FE-SEM) مدل TeScan-Mira III ساخت کشور چک مجهز به سیستم آنالیز پراش انرژی اشعه ایکس (EDS) استفاده شد. خاصیت کنتراست‌زایی نانوذرات منتخب با تصویربرداری CT (مدل 1.5 tesla Somatom Emotion ساخت شرکت Siemens) صورت گرفت. تصویربرداری CT با ولتاژ کاری ۱۱۰ KV و جریان ۲۵ mA انجام شد. بررسی تصاویر وزن دهی شده  $T_1$  و  $T_2$  نیز با تصویربرداری MRI (مدل Prisma 3tesla ساخت شرکت Siemens) انجام گرفت. برای تصاویر وزن دهی شده  $T_1$  زمان اکو  $TE=7/4$  ms و زمان تکرار  $TR=200$  ms اعمال شد. تصویربرداری CT و MRI در حالت برون‌تنی از سوسپانسیون نانوذرات سنتز شده با غلظت‌های ۱/۴، ۲/۸، ۵/۶، ۱۱/۲، ۲۲/۵، ۴۵، ۹۰ و ۱۸۰ میلی‌مولار در آب مقطر انجام شد.

جدول (۱): کدگذاری نمونه‌های تولید شده و شرایط سنتز آن‌ها

کد نمونه	پارامتر متغیر	زمان (h)	دما ( $^\circ C$ )	مقدار $NH_4F$	pH محلول
۶-۱۸۰h	دما	۶	۱۸۰	نسبت استوکیومتری	۵
۶-۱۶۰h		۶	۱۶۰	نسبت استوکیومتری	۵
۶-۱۴۰h		۶	۱۴۰	نسبت استوکیومتری	۵
۶-۱۲۰h		۶	۱۲۰	نسبت استوکیومتری	۵
۱-۱۸۰h		۱	۱۸۰	نسبت استوکیومتری	۵
۰-۱۸۰/h	زمان	۰/۵	۱۸۰	نسبت استوکیومتری	۵
۶-۱۸۰h-۰/۵ $NH_4F$	غلظت $NH_4F$	۶	۱۸۰	نصف نسبت استوکیومتری	۴
۶-۱۸۰h-۲ $NH_4F$		۶	۱۸۰	۲ برابر نسبت استوکیومتری	۶

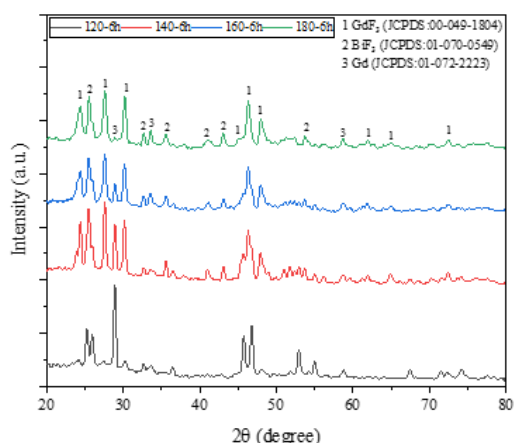
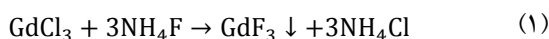
## ۳- نتایج و بحث

## ۳-۱- آنالیز XRD

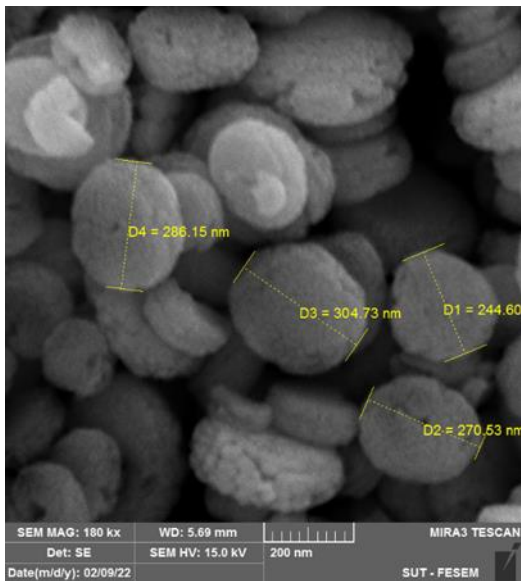
الگوی XRD ۸ نمونه‌ی سنتز شده در سه نمودار شکل (۱) نمایش داده شده است. نمودار ۱-الف، ۱-ب و ۱-ج به ترتیب تغییرات فازی را نسبت به تغییر دما، زمان و غلظت NH<sub>4</sub>F نشان می‌دهد. با توجه به نمودار ۱-الف مشاهده می‌شود، در دماهای ۱۲۰، ۱۴۰، ۱۶۰ و ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد فاز گادولینیم با ساختار شبکه مکعبی و گادولینیم فلوراید و بیسموت فلوراید با ساختار شبکه‌ی اورتورومبیک شناسایی شدند. در این نمودار دیده می‌شود با افزایش دمای فرآیند از ۱۲۰ تا ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد شدت پیک واقع در زاویه ۲۸/۹ درجه کاهش یافته است. می‌توان گفت در دمای ۱۲۰°C به همراه گادولینیم فلوراید و بیسموت فلوراید، عنصر گادولینیم نیز تشکیل می‌شود که نشان از کاهش بازدهی فرآیند می‌باشد؛ بنابراین، در بین دماهای ذکر شده دمای ۱۸۰°C با کمترین شدت پیک گادولینیم بالاترین بازدهی را داشته است. اندازه کریستالیت‌های فاز گادولینیم فلوراید طبق رابطه‌ی دی-شرر معین شد که بر اساس آن افزایش دما از ۱۴۰ به ۱۶۰ و ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد اندازه کریستالیت‌ها از ۴۰/۹ nm به ۲۵/۵ و ۱۸/۶ نانومتر کاهش یافت مانند پژوهش الهنداوی و همکارانش [۳۲]. همچنین با کاهش شدت پیک‌ها بلورینگی نیز کاهش یافته است. در پژوهش سایرین افزایش دما عامل مؤثری در میزان بلورینگی و اندازه کریستالیت‌ها معرفی شده است به طوری که افزایش دمای سنتز موجب افزایش بلورینگی و اندازه کریستالیت‌ها می‌شود [۳۳-۳۶].

با توجه به نمودار ۱-ب افزایش مدت‌زمان فرآیند موجب افزایش شدت همه‌ی پیک‌ها شده است که به منزله‌ی افزایش بلورینگی فاز گادولینیم، گادولینیم فلوراید و بیسموت فلوراید است [۳۷]. البته با مقایسه‌ی الگوی پراش این دو نمونه با نمونه‌ی ۶-۱۸۰h (نمودار ۱-الف) می‌توان دریافت در مدت‌زمان ۶ ساعت فرآیند کامل شده و با تشکیل کمترین مقدار فاز گادولینیم شرایط مطلوب‌تری دارد.

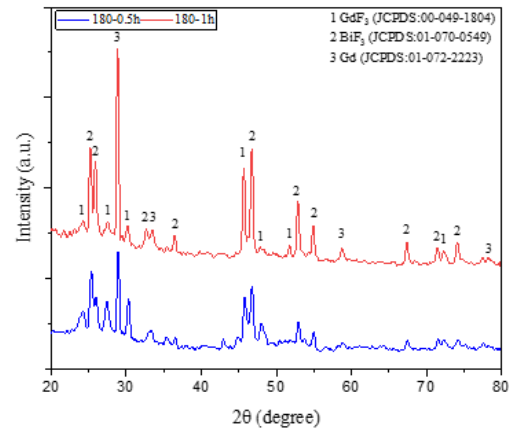
پژوهش عربی و همکارانش [۳۸]، نشان داده است تغییر pH بر رشد و در نتیجه شکل و اندازه نانوذرات تأثیر می‌گذارد. در سایر مقالات نیز به تأثیر pH بر میزان بلورینگی و اندازه کریستالیت‌ها اشاره شده است [۳۹-۴۱]. در نمودار ۱-ج وابستگی میزان بلورینگی به pH و غلظت NH<sub>4</sub>F قابل‌مشاهده است. با دو برابر شدن غلظت NH<sub>4</sub>F، pH محلول از ۵ به ۶ افزایش می‌یابد که باعث افزایش اندازه کریستالیت فاز گادولینیم فلوراید از ۲۲/۷ به ۴۹/۳ نانومتر شده است. همچنین فاز گادولینیم حذف شده و فاز بیسموت فلوراید با شدت پیک بالا ظاهر شده است. به‌طور خلاصه، در نمونه ۶-۱۸۰h-۰/۵NH<sub>4</sub>F فاز غالب گادولینیم فلوراید بوده و مقدار اندکی فاز گادولینیم نیز وجود دارد. اما با دو برابر شدن غلظت NH<sub>4</sub>F فاز گادولینیم فلوراید به همراه بیسموت فلوراید با میزان بلورینگی بالا به دست آمد. حضور فازهای غیر از GdF<sub>3</sub> در نمونه‌ها نامطلوب است. با توجه به شکل (۱-الف)، ۱-ب و ۱-ج، نمونه ۲-NH<sub>4</sub>F-۶-۱۸۰h بدون پیک گادولینیم و داشتن پیک گادولینیم فلوراید و بیسموت فلوراید از نظر ریزساختاری و ترکیب شیمیایی مطلوب‌ترین نمونه است. پیشنهاد می‌شود تشکیل نانوذرات GdF<sub>3</sub> طبق واکنش (۱) انجام شده است:



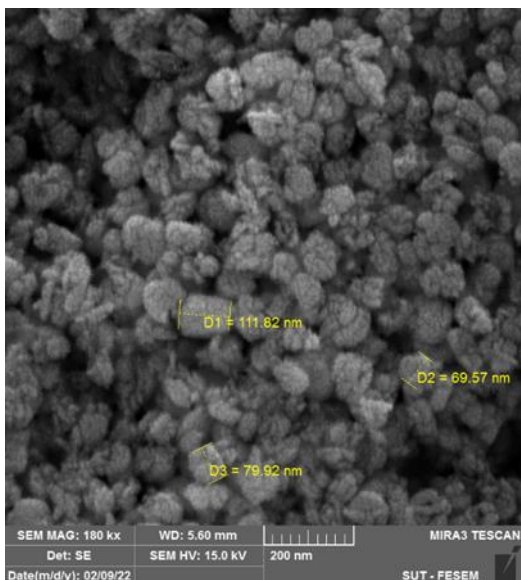
(الف)



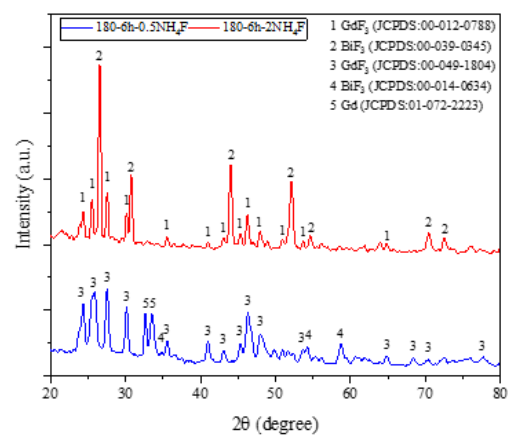
(الف)



(ب)



(ب)

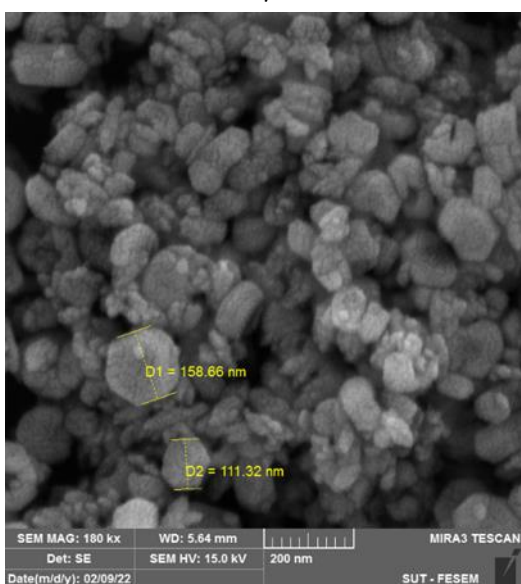


(ج)

شکل (۱): نمودار الگوی XRD نمونه‌های سنتز شده در شرایط: (الف) تغییر دما، (ب) تغییر مدت زمان سنتز و (ج) تغییر غلظت NH<sub>4</sub>F.

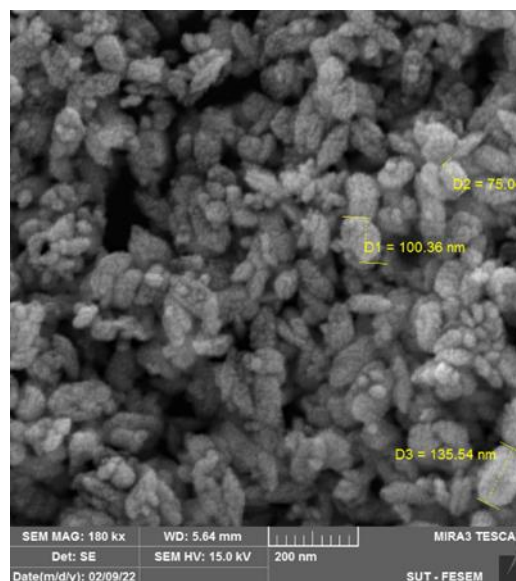
### ۳-۲- مورفولوژی و اندازه ذرات

تصاویر FE-SEM نانوذرات تولید شده تحت شرایط دمایی متغیر در شکل ۲ آورده شده است. چنانکه گفته شد، نمونه سنتز شده در دمای ۱۲۰°C کمترین بازدهی را در بین نمونه‌ها داشته و فاز گادولینیم فلوراید مقدار اندکی از حجم کل را شامل می‌شود؛ اما تصاویر نمونه‌های سنتز شده در دمای ۱۴۰، ۱۶۰ و ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد نشان می‌دهد با افزایش دما، اندازه ذرات پودری کاهش می‌یابد به طوری که از حدود ۳۰۰ nm به ۱۰۰ nm و کاهش پیدا کرده است [۴۲]. در مورد مورفولوژی ذرات می‌توان گفت افزایش دمای فرآیند باعث تغییر شکل آن‌ها از قرصی شکل به دوکی شکل و یکنواختی اندازه ذرات شده است.



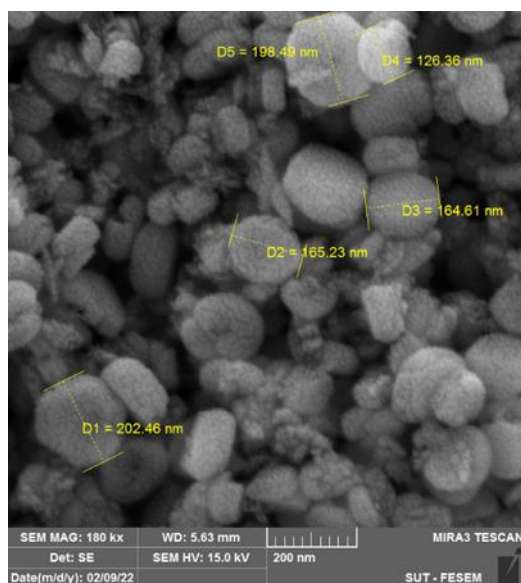
(ج)

همان طور که در نتایج الگوهای XRD (نمودار ۱-ب) نشان داده شد، دو نمونه‌ی سنتز شده در دمای ۱۸۰°C طی مدت زمان نیم ساعت و یک ساعت فازهای گادولینیم، گادولینیم فلوراید و بیسموت فلوراید تشکیل یافته که به معنی مشابهت ترکیب فازی این دو نمونه است؛ بنابراین مورفولوژی و اندازه ذرات متفاوتی که در شکل ۳ برای این دو نمونه دیده می‌شود تنها به زمان سنتز نمونه‌ها مربوط است. اندازه ذرات با افزایش زمان فرآیند از ۰/۵ به ۱ ساعت از محدوده ۵۰ nm به ۲۰۰ nm افزایش یافته و حالت قرصی شکل می‌گیرند. به طور کلی، افزایش زمان واکنش باعث ایجاد نانوذرات بزرگ‌تر می‌شود [۴۳].

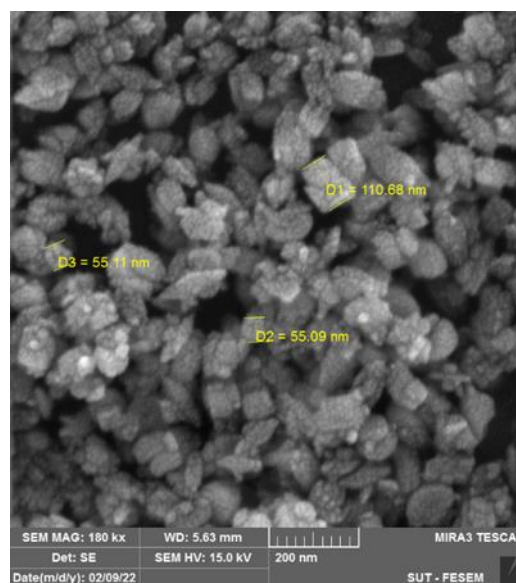


(د)

شکل (۲): تصاویر FE-SEM نانوذرات تولید شده به روش هیدروترمال طی مدت زمان ۶ ساعت در دمای: الف) ۱۲۰، ب) ۱۴۰، ج) ۱۶۰ و د) ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد.



(ب)

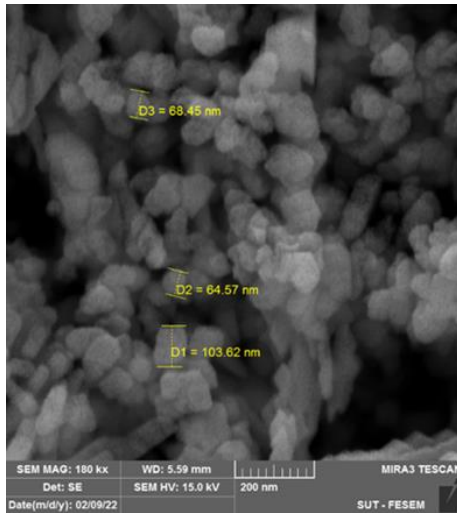


(الف)

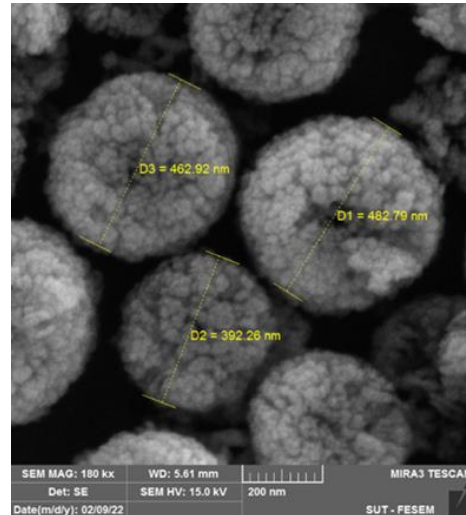
شکل (۳): تصاویر FE-SEM نانوذرات تولید شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد طی مدت زمان: الف) ۰/۵ و ب) ۱ ساعت.

۶-۱۸۰h فاز گادولینیم مشاهده شد و در نمونه ۲-NH<sub>4</sub>F-۱۸۰h این فاز حذف شد، مقدار مناسب غلظت NH<sub>4</sub>F دو برابر ضریب استوکیومتری است. مورفولوژی بلوری نمونه منتخب (۲-NH<sub>4</sub>F-۱۸۰h) در شکل ۴ مشاهده می‌شود که یکنواخت بوده و اندازه ذرات کمتر از ۱۰۰ nm است.

pH در اغلب روش‌های سنتز عامل مهمی در تعیین نحوه رشد، اندازه ذرات، مورفولوژی محصول نهایی است [۴۴-۴۵]. pH محلول‌ها در اثر تغییر غلظت NH<sub>4</sub>F مورفولوژی و اندازه ذرات و همچنین نوع فازهای تشکیل شده را تحت تأثیر قرار داده است. با توجه به اینکه در نمونه ۰/۵NH<sub>4</sub>F-



(ب)



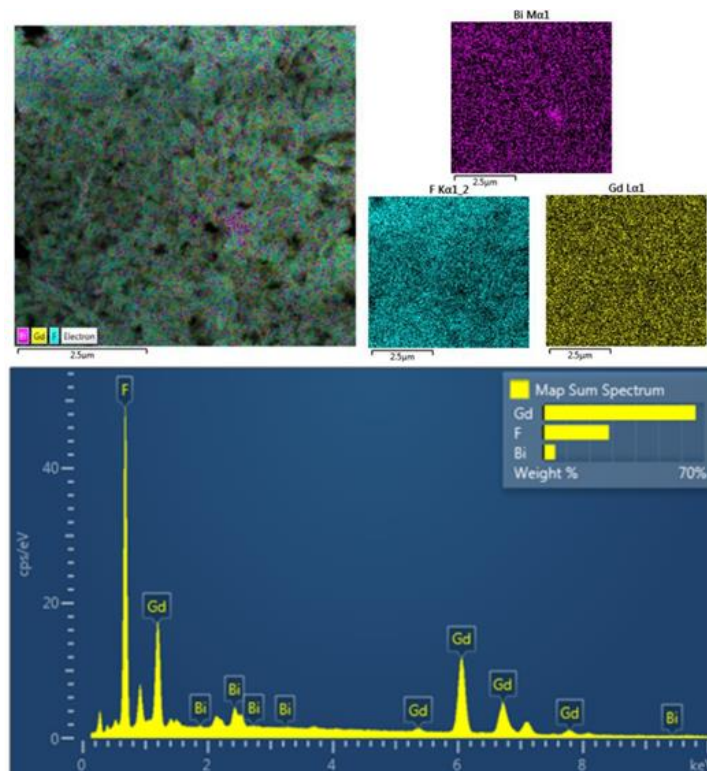
(الف)

شکل (۴): تصاویر FE-SEM نانوذرات تولید شده به روش هیدروترمال در دمای  $180^{\circ}\text{C}$  طی مدت زمان ۶ ساعت با غلظت  $\text{NH}_4\text{F}$ : الف) نصف و ب) دو برابر ضرب استوکیومتری.

عناصر (Map) برای این نمونه در شکل ۵ می توان پراکندگی مناسب، یکنواختی و عدم تجمع اتم های عناصر گادولینیم، فلئور و بیسموت را مشاهده نمود که حاکی از دوپ شدن عنصر بیسموت به نانوذرات گادولینیم فلوراید است.

### ۳-۳- آنالیز عنصری

با استفاده از آنالیز EDS شناسایی عناصر موجود و توزیع آن ها در نمونه  $2\text{-NH}_4\text{F}-18\text{h}-6$  انجام گرفت که در شکل ۵ به نمایش درآمده است. بنا به نتایج این آزمون مقدار عناصر Gd، F و Bi در این نمونه به ترتیب برابر با ۶۶/۵، ۲۸/۵ و ۵ درصد وزنی است. با توجه به آنالیز نقشه برداری

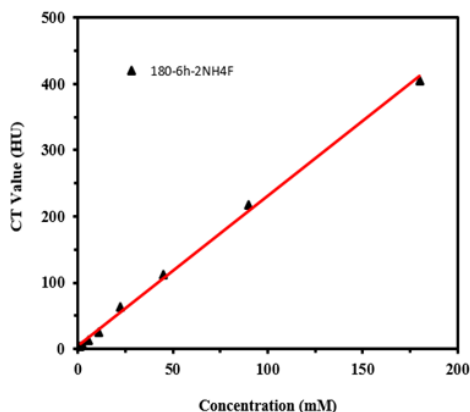


شکل (۵): تصاویر آنالیز عنصری نمونه تهیه شده در دمای  $180^{\circ}\text{C}$  به مدت ۶ ساعت با غلظت  $\text{NH}_4\text{F}$  دو برابر نسبت استوکیومتری.

### ۳-۴- خواص کنتراست زایی در حالت برون تنی

#### ۳-۴-۱- تصویربرداری CT

برای بررسی عملکرد نمونه  $6-180h-2NH_4F$  به عنوان ماده حاجب CT در محیط برون تن سوسپانسیون هایی از نانوذرات سنتز شده تصویربرداری CT انجام گرفت (شکل ۶-الف). به کمک نرم افزار Dicom Viwer اعداد سی تی برای هر یک از سوسپانسیون ها از تصاویر CT به دست آمده و نتایج به صورت نمودار در شکل ۶-ب نشان داده شده است. در این نمودار محور عمودی نشان دهنده عدد CT یا عدد هانسفیلد (نمادی از کنتراست تصویر) و محور افقی نمایانگر غلظت نانوذرات در محلول می باشد. هر چه مقدار عدد CT بیشتر باشد تصویر حاصل از نمونه روشن تر بوده و قدرت تفکیک بالایی خواهد داشت [۴۶]. مطابق شکل ۶-ب عدد CT با افزایش غلظت به صورت خطی افزایش می یابد؛ بنابراین می توان نتیجه گرفت که نمونه  $6-180h-2NH_4F$  می تواند کنتراست لازم برای تصویربرداری CT را ایجاد کند.

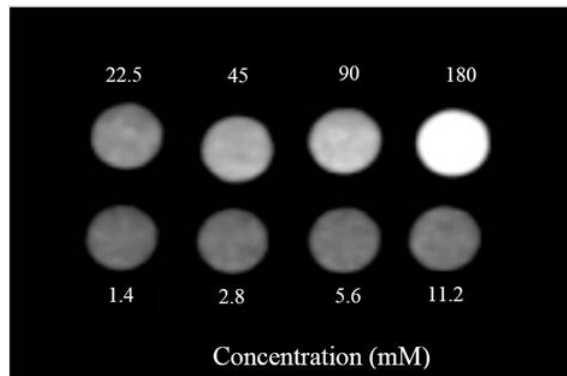


(ب)

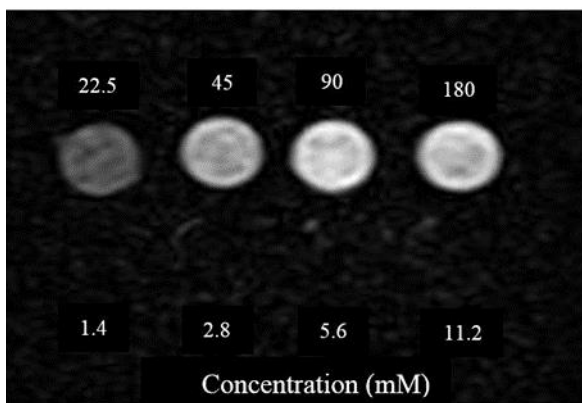
شکل (۶): الف) تصاویر برون تن CT و ب) نمودار عدد CT بر حسب غلظت محلول برای نمونه ۲ در غلظت های مختلف (۱۸۰، ۹۰، ۴۵، ۲۲/۵، ۱۱/۲، ۵/۶، ۲/۸، ۱/۴ میلی مولار).

#### ۳-۴-۲- تصویربرداری MRI

برای مطالعه خاصیت کنتراست زایی نمونه منتخب به عنوان ماده حاجب MRI در محیط برون تن سوسپانسیون هایی با غلظت های مشابه CT تهیه و تصاویر وزن دهی شده  $T_1$  و  $T_2$  بررسی شد (شکل ۷). در غلظت ۱/۴ تا ۱۱/۲ میلی مولار کنتراست حاصل نمی شود و در غلظت های ۲۲/۵ تا ۱۸۰ میلی مولار با افزایش غلظت نانوذرات سیگنال افزایش یافته و تصاویر روشن تر می شود. شکل ۷-ب نمودار سرعت آسایش طولی ( $R_1 = \frac{1}{T_1}$ ) بر حسب غلظت نانوذرات را نشان می دهد. با توجه به نمودار حاصل سرعت آسایش  $R_1$  با افزایش غلظت نانوذرات تقریباً به صورت خطی افزایش می یابد که با نتایج پژوهش های پیشین [۲۱-۲۲، ۲۴] مطابقت دارد. مقدار سرعت آسایش  $0.6 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  به دست آمد.



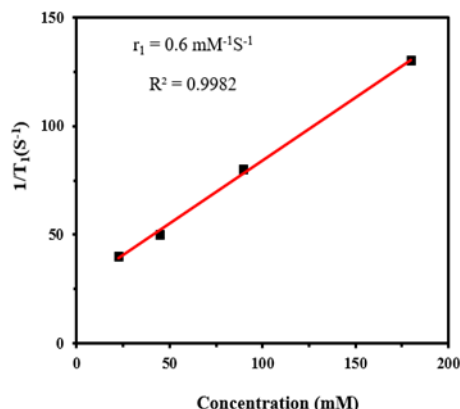
(الف)



(الف)



- pH محلول‌ها در اثر تغییر غلظت NH<sub>4</sub>F مورفولوژی و اندازه ذرات و همچنین نوع فازهای تشکیل شده را تحت تأثیر قرار داد. مقدار مناسب غلظت NH<sub>4</sub>F دو برابر ضریب استوکیومتری تعیین شد.
- نمونه ۲NH<sub>4</sub>F-۱۸۰h-۶ می‌تواند کنتراست لازم برای تصویربرداری دوگانه MRI-CT را ایجاد کند؛ اما برای استفاده بالینی می‌بایست زیست سازگاری و سمیت آن نیز مطالعه شود.



(ب)

شکل (۷): الف) تصاویر برون تن CT، ب) نمودار عدد CT بر حسب غلظت محلول برای نمونه ۲ در غلظت‌های مختلف (۱۸۰، ۹۰، ۴۵، ۲۲/۵، ۱۱/۲، ۵/۶، ۲/۸، ۱/۴) میلی مولار.

## ۵- مراجع

- [1] W. Mulder, G. Strijkers, G. vanTilborg, D. P. Cormode, Z. A. Fayad & K. Nicolay, "Nanoparticulate assemblies of amphiphiles and diagnostically active materials for multimodality imaging", *Accounts of chemical research*, vol. 42, pp. 904-914, 2009.
- [2] R. A. Sperling, P. R. Gil, F. Zhang, M. Zenella & W. J. Parak, "Biological applications of gold nanoparticles", *Chemical Society Reviews*, vol. 37, pp. 1896-1908, 2008.
- [3] J. Gao, H. Gu & B. Xu, "Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications", *Accounts of chemical research*, vol. 42, pp. 1097-1107, 2009.
- [4] J. Zhu, Y. Lu, Y. Li, J. Jiang, L. Cheng, Z. Liu, L. Guo, Y. Pan & H. Gu, "Synthesis of Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> heterostructured nanoparticles for in vivo computed tomography and magnetic resonance dual model imaging", *Nanoscale*, vol. 6, pp. 199-202, 2014.
- [5] G. Huang, J. Hu, H. Zhang, Z. Zhou, X. Chi & J. Gao, G. "Highly magnetic iron carbide nanoparticles as effective T2 contrast agents", *Nanoscale*, vol. 6, pp. 726-730, 2014.
- [6] J. M. K. M. Fitcher, W. J. Chu & T. M. Reineke, "Polymer beacons for luminescence and magnetic resonance imaging of DNA delivery", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, pp. 16913-16918, 2009.
- [7] W. Kong, W. Lee, Z. Cui, K. Bae, T. Park, J. Kim, K. Park & S. Seo, "Nanoparticulate carrier containing water-insoluble iodinated oil as a multifunctional contrast agent for computed tomography imaging", *Biomaterials*, vol. 28, pp. 5555-5561, 2007.

## ۴- نتیجه گیری

تأثیر شرایط سنتز هیدروترمال (دما، زمان، غلظت NH<sub>4</sub>F) بر روی مورفولوژی، اندازه نانوذرات، اندازه کریستالیت‌ها و بلورینگی نانوذرات سنتز شده بررسی شد و مطلوب‌ترین نمونه با تصویربرداری CT و MRI مورد مطالعه قرار گرفت.

خلاصه نتایج به دست آمده شامل موارد زیر است:

- نانوذرات GdF<sub>3</sub> دوپ شده با Bi به طور موفقیت آمیزی از طریق سنتز هیدروترمال تحت دمای ۱۸۰°C طی ۶ ساعت با غلظت دو برابر ضریب استوکیومتری NH<sub>4</sub>F تولید شد. مورفولوژی این نانوذرات شبه کروی و یکنواخت بوده و اندازه‌ی آن‌ها کمتر از ۱۰۰ nm تعیین شد.
- مشاهده شد، با افزایش دمای سنتز از ۱۲۰ تا ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد پیک فاز Gd کاهش یافته و اندازه‌ی کریستالیت‌های فاز GdF<sub>3</sub> کاهش پیدا کرد. با افزایش دمای سنتز از ۱۴۰ تا ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد مورفولوژی ذرات از قرصی شکل به دوکی شکل تغییر کرده و اندازه‌ی نانوذرات از حدود ۳۰۰ nm به ۱۰۰ nm و کمتر تقلیل پیدا کرد.
- در بین سه مدت زمان ۰/۵، ۱ و ۶ ساعت، سنتز در دمای ۱۸۰°C سانتی‌گراد، ۶ ساعت سنتز با کمترین میزان فاز Gd مطلوب‌ترین زمان است.

- [17] P. J. Debouttière, S. Roux, F. Vocanson, C. Billotey, O. Beuf, A. Favre-Réguillon, Y. Lin, S. Pellet-Rostaing, R. Lamartine, P. Perriat & O. Tillement, "Design of gold nanoparticles for magnetic resonance imaging", *Advanced Functional Materials*, vol. 16, pp. 2330-2339, 2006.
- [18] C. Alric, J. Taleb, G. Duc, C. Mandon & O. Tillement, "Gadolinium chelate coated gold nanoparticles as contrast agents for both X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 5908-5915, 2008.
- [19] U. Jeong, X. Teng, Y. Wang, H. Yang & Y. Xia, "Superparamagnetic colloids: controlled synthesis and niche applications.", *Advanced Materials*, vol. 19, pp. 33-60, 2007.
- [20] E. Taboada, R. Solans, E. Rodrigues & R. Weissleder, "Supercritical-fluid-assisted one-pot synthesis of biocompatible core ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)/shell (SiO<sub>2</sub>) nanoparticles as high relaxivity T<sub>2</sub>-contrast agents for magnetic resonance imaging", *Advanced Functional Materials*, vol. 19, pp. 2319-2324, 2009.
- [21] H. B. Na, I. C. Song & T. Hyeon, "Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents". *Advanced materials*, vol. 21, pp. 2133-2148, 2009.
- [22] B. A. Moffat, G. R. Reddy, P. McConville, D. E. Hall, T. L. Chenevert, R. R. Kopelman, M. Philbert, R. Weissleder, A. Rehemtulla & B. Ross, "A novel polyacrylamide magnetic nanoparticle contrast agent for molecular imaging using MRI", *Molecular imaging*, vol. 2, pp. 324-332, 2003.
- [23] X. Shi, S. Wang, S. D. Swanson, S. Ge, Z. Cao, M. E. Van Antwerp, K. J. Landmark & J. R. Baker, "Dendrimer-functionalized shell-crosslinked iron oxide nanoparticles for in-vivo magnetic resonance imaging of tumors", *Advanced materials*, vol. 20, pp. 1671-1678, 2008.
- [24] U. L. Tromsdorf, N. Bigall, M. G. Gaul, G. Adam & H. Weller, "Size and surface effects on the MRI relaxivity of manganese ferrite nanoparticle contrast agents", *Nano letters*, vol. 7, pp. 2422-2427, 2007.
- [25] P. Wu, C. Su, F. Cheng, J. Weng, J. Chen & D. Shieh, "Modularly assembled magnetite nanoparticles enhance in vivo targeting for magnetic resonance cancer imaging", *Bioconjugate chemistry*, vol. 19, pp. 1972-1979, 2008.
- [8] K. DeKrafft, Z. Xie, G. Cao, S. Tran, L. Ma, O. Zhou & W. Lin, "Iodinated nanoscale coordination polymers as potential contrast agents for computed tomography", *Angewandte Chemie*, vol. 121, pp. 10085-10088, 2009.
- [9] O. Rabin, J. Manuel, J. Grimm, G. Wojtkiewicz & R. Weissleder, "An X-ray computed tomography imaging agent based on longcirculating bismuth sulphide nanoparticles", *Nature Materials*, vol. 5, pp. 118-122.
- [10] D. Kim, S. Park, J. Lee, Y. Jeong & S. Jon, "Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo X-ray computed tomography imaging" *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, pp. 7661-7665, 2007.
- [11] L. K. McEvoy, C. F. Notestine, J. C. Roddey, D. J. Hogler, D. Holland, D. S. Karow, C. J. Pung, J. B. Brewer & A. M. Dale, "Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment", *Radiology*, vol. 251, pp. 195-205, 2009.
- [12] P. Padmanabhan, A. Kumar, K. Sundramurthy & R. K. Chaudhary, "Nanoparticles in practice for molecular-imaging applications: An overview", *Acta biomaterialia*, vol. 41, pp. 1-16, 2016.
- [13] R. E. Hendrick & E. M. Haacke, "Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 3, pp. 137-148, 1993.
- [14] ر. احمدی و م. شاعری، "تولید و کاربرد نانوذرات اکسید آهن با پوشش یددار برای تصویربرداری پزشکی دوگانه CT-MRI"، *نانو مواد*، دوره ۹، صفحه ۱۲۱-۱۲۹، ۱۳۹۶.
- [15] Y. Huh, Y. Jun, H. Song, S. Yoon, J. Shin, J. Suh & J. Cheon, "In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, pp. 12387-12391, 2005.
- [16] Y. Lim, M. Cho, B. Choi, J. Lee & B. Chung, "Paramagnetic gold nanostructures for dual modal bioimaging and phototherapy of cancer cells", *Chemical communications*, vol. 40, pp. 4930-4932, 2008.

- [34] T. Furuzono, D. Walsh, K. Sato, K. Sonoda & J. Tanaka, "Effect of reaction temperature on the morphology and size of hydroxyapatite nanoparticles in an emulsion system". *Journal of Materials Science Letters*, vol. 20, pp. 111-114, 2001.
- [35] R. Kumar, K. H. Prakash, P. Cheang & K. A. Khor, "Temperature driven morphological changes of chemically precipitated hydroxyapatite nanoparticles", *Langmuir*, vol. 20, pp. 5196-5200, 2004.
- [36] C. Kothapalli, M. Wei, A. Vasiliev & M. T. Shaw, "Influence of temperature and concentration on the sintering behavior and mechanical properties of hydroxyapatite". *Acta Materialia*, vol. 52, pp. 5655-5663, 2004.
- [37] Y. Li, Y. Wang, X. Zhou, K. Zheng, Y. Sheng & H. Zou, "Controlled synthesis and luminescence properties of GdF<sub>3</sub> with different crystalline phases and morphologies", *CrystEngComm*, vol. 19, pp. 1517-1527, 2017.
- [38] ه، عربی، ن. خلیلی مقدم و ح. شیرین زاده، "مطالعه تأثیر مقدار pH بر روی خواص ساختاری و مغناطیسی نانوذرات فریت‌مینزیم"، پژوهش سیستم‌های بس‌ذره‌ای، دوره ۱، صفحه ۹-۲۰، ۱۳۹۰.
- [39] H. Chen, Y. Gao, Y. Liu & H Luo, "Hydrothermal synthesis of ytterbium silicate nanoparticles", *Inorganic chemistry*, vol. 49, pp. 1942-1946, 2010.
- [40] T. Sato, S. Kiwamu, A. Keiko & H. Toshihiko, "Effect of pH on Hydrothermal Synthesis of  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanoparticles at 673 K", *Chemistry letters*, vol. 37, pp. 242-243, 2008.
- [41] J. V. Williams, C. N. Adams, N. A. Kotov & P. E. Savage, "Hydrothermal synthesis of CdSe nanoparticles", *Industrial & engineering chemistry research*, vol. 46, pp. 4358-4362, 2007.
- [42] R. Sardar, & J. S. Shumaker-Parry, "Spectroscopic and microscopic investigation of gold nanoparticle formation: ligand and temperature effects on rate and particle size", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 133, pp. 8179-8190, 2011.
- [26] C. Su, H. Sheu, C. Lin, C. Huang, Y. Lo, J. Chen & C. Yeh, "Nanoshell magnetic resonance imaging contrast agents", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, pp. 2139-2146, 2007.
- [27] C. A. S. Regino, S. Wallbridge, M. Bernardo P. L. Choyke & M. W. Brechbiel, "A dual CT-MR dendrimer contrast agent as a surrogate marker for convection-enhanced delivery of intracerebral macromolecular therapeutic agents", *Contrast media & molecular imaging*, vol. 3, pp. 2-8, 2008.
- [28] J. Ziyang J, P. Hongxia, C. Wenhui & Y. Fabiao, "A novel multifunctional carrier with magnetic-NIR luminescent-microwave heating characteristics for drug delivery", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 79, pp. 104106, 2023.
- [29] M. Wiart, C. Tavakoli, V. Hubert, I. Hristovsk, C. Dumot, S. Parol, F. Leroug, F. Chauveau, E. Canet-Soulas, O. Pascual, D. P. Cormod, E. Brun & H. Elleaum, "Use of metal-based contrast agents for in vivo MR and CT imaging of phagocytic cells in neurological pathologies", *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 383, pp. 109729, 2023.
- [30] L. Dan, & L. Qing, "An innovative and facile strategy to construct  $GdF_3:Eu^{3+}@Void@SiO_2$  nanowire-in-nanotube structured nanofibers with photoluminescence-magnetism Bi-functionality", *Journal of Luminescence*, vol. 249, pp. 119040, 2022.
- [31] W. Shi, S. Song & H. Zhang, "Hydrothermal synthetic strategies of inorganic semiconducting nanostructures", *Chemical Society Reviews*, vol. 42, pp. 5714-5743, 2013.
- [32] H. Elhendawi, R. M. Felfel, M. Bothaina & F. M. Reicha, "Effect of synthesis temperature on the crystallization and growth of in situ prepared nanohydroxyapatite in chitosan matrix", *International Scholarly Research Notices*, vol. 2014, pp. 1-8, 2014.
- [33] Z. Xiaoting, T. Hayakawa, M. Nogami & Y. Ishikawa, "Selective Synthesis and Luminescence Properties of Nanocrystalline GdF<sub>3</sub>: Eu<sup>3+</sup> with Hexagonal and Orthorhombic Structures", *Journal of Nanomaterials*, vol. 2010, pp. 1-7, 2010.

[45] G. Amin, M. H. Asif, A. Zainelabedin, S. Zaman, O. Nur & M. Willander, "Influence of pH, precursor concentration, growth time, and temperature on the morphology of ZnO nanostructures grown by the hydrothermal method", *Journal of Nanomaterials*, vol. 2011, pp. 1-9, 2011.

[46] X. Shi, K. Gao, S. Xiong & R. Gao, "Multifunctional transferrin encapsulated  $GdF_3$  nanoparticles for sentinel lymph node and tumor imaging", *Bioconjugate Chemistry*, vol. 31, pp. 2576-2584, 2020.

[43] D. Chen, P. Huang, Y. Yu, F. Huang, A. Yang & Y. Wang, "Dopant-induced phase transition: a new strategy of synthesizing hexagonal upconversion  $NaYF_4$  at low temperature", *Chemical Communications*, vol. 47, pp. 5801-5803, 2011.

[44] D. Yang, X. Kang, M. Shang, G. Li, C. Peng, C. Li & J. Lin, "Size and shape controllable synthesis and luminescent properties of  $BaGdF_5:Ce^{3+}/Ln^{3+}$  ( $Ln=Sm, Dy, Eu, Tb$ ) nano/submicrocrystals by a facile hydrothermal process", *Nanoscale*, vol. 3, pp. 2589-2595, 2011.