

سنتز و ارزیابی نانوذرات هسته- پوسته فریت-مس یه عنوان عامل

کنتراست منفی در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی

مطهره رضوان^۱، محمودرضا آقامعالی^{۲*}، فاطمه ملاعباسی^۳، غلامحسین ریاضی^۴

۱-دکتری بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲-دانشیار بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۳-استادیار شیمی، گروه تحقیقات بیومواد و مهندسی بافت، گروه فناوری های میان رشته ای، مرکز تحقیقات سرطان پستان،

مؤسسه سرطان معتمد، ACECR، تهران، ایران

۴-استاد شیمی، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

*صندوق پستی ۴۱۹۹۶۱۳۷۶، ایران

aghamaali@guilan.ac.ir, molaabasi.fatemeh@yahoo.com

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۰۲۲۱

دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۰۵

چکیده

نانوذرات مغناطیسی (MNP) به عنوان عوامل کنتراست در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) و چارچوب های آلی فلزی (MOF) به دلیل تخلخل بالا و ساختار قابل تنظیم به عنوان نانو حامل های دارو و عوامل کنتراست جدید در زیست پزشکی ظهور کرده اند. طراحی نانوکامپوزیت های کارآمد که از خواص ترکیبی هر دو جزء MNP و MOF بهره مند باشند از اهمیت بالایی برخوردار است. در این پژوهش، یک روش سنتز درجا برای ساخت نانوکامپوزیت هسته-پوسته متخلخل MOF@Cu-ferrite با هدف طراحی عامل کنتراست MRI گزارش کرده ایم. ابتدا نانوذرات Cu-ferrite به روش هیدروترمال ساخته شد، سپس، با افزودن اسید فوماریک به نانوذرات، جزء F_0 آن فعال شده و در پی آن هسته زایی MOF القا می شود. نهایتاً هسته Cu-ferrite با پوسته کریستالی MOF پوشانده شده و ساختار MOF@Cu-ferrite شکل می گیرد. نانوکامپوزیت MOF@Cu-ferrite دارای ویژگی هایی همچون تخلخل بالا، سایت های عملکردی سطحی متعدد، پایداری کریستالی خوب، سمیت پایین فلزی مس، پراکندگی عالی در آب، خاصیت مغناطیسی بالا و قیمت ارزان می باشد. برای بررسی اثر نانوکامپوزیت MOF@Cu-ferrite در میزان شدت سیگنال MRI ثبت شده، تصاویر وزن T2 به وسیله ی دستگاه MRI برای غلظت های گوناگون آهن از نانوکامپوزیت مغناطیسی به دست آمد. افزایش غلظت آهن در نمونه ها با تغییر شدت سیگنال همراه بود. همچنین، نرخ آسایش عرضی r_2 برای غلظت های مختلف آهن برابر با $50.47 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ به دست آمد. نتایج نشان داد نانوذرات مغناطیسی Cu-ferrite با پوشش MOF پتانسیل بالقوه ای به عنوان عامل کنتراست منفی در MRI دارند و با کاهش زمان آسایش T2 سبب تغییر شدت کنتراست در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی می شوند.

کلید واژگان: نانوذرات مغناطیسی فریت-مس، عامل کنتراست T2، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)

۱-مقدمه

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته (MRI) یک روش غیرتهاجمی، با قدرت تفکیک بالا می باشد که امکان دستیابی به اطلاعات دقیق از اعضا و بافت های بدن را در سه بعد فراهم می آورد. در این مدالیت بر خلاف سایر مدالیت های تصویربرداری همچون سی تی اسکن، رادیولوژی و پزشکی هسته ای، برای ایجاد تصاویر از پرتوهای غیریونیزان استفاده می شود. روش MRI به دلیل توانایی بالا در ایجاد کنتراست در بافت های نرم مانند اندام های داخلی، ماهیچه ها، تاندون ها و تومورهای جامد، یکی از ابزارهای مهم تصویربرداری پزشکی محسوب می شود. از کاربردهای گسترده این روش می توان به تجزیه و تحلیل ساختاری مولکول های کوچک ارگانیک، ماکرومولکول های بیوشیمیایی، بافت های مختلف بدن، ارگان های سالم ایزوله و مطالعات درون تن اشاره کرد [۱]. روش MRI بر مبنای انرژی فرکانس رادیویی (RF) می باشد، به طوری که، در حالت عادی سلول های بدن نسبت به انرژی در محدوده RF طیف الکترومغناطیسی حساس نیستند، اما زمانی که تحت یک میدان الکترومغناطیس قوی قرار بگیرند پروتون های آب در سلول ها و بافت ها آماده تحریک می شوند و حالت چرخشی پروتون ها با انرژی RF برهمکنش خواهد داد. با حذف RF، پروتون های پر انرژی به چرخش اصلی خود باز می گردند و همزمان از خود سیگنال ساطع می کنند که این سیگنال توسط MRI شناسایی می شود [۲]. کنتراست تصاویر در MRI از طریق چگالی چرخش هسته ای، زمان های آسایش هسته ای اسپین - اسپین (T2) و اسپین - اکو (T1) به دست می آید که به طور متفاوت در طول بدن وزن می شوند [۳].

به طور خلاصه مراحل تشکیل تصاویر MRI عبارت است از: اعمال میدان مغناطیسی ثابت و بزرگ بدن بیمار، اعمال

میدان نوسانی برای مدت زمان خاص (اعمال پالس RF)، قطع میدان و اجازه آسایش به پروتون ها. در واقع با اعمال پالس RF پروتون ها برانگیخته شده، سیستم به حالت انرژی بالاتری می رود و پس از قطع پالس RF سیستم دوباره به حالت اولیه خود (آسایش) باز می گردد و انرژی مضاعف خود را تابش می کند که به صورت سیگنال MR آشکار می شود. با توجه به اینکه بافت های گوناگون بدن نرخ آسایش متفاوتی دارند، بنابراین سیگنال هایی با شدت های متفاوت ایجاد می کنند که در نتیجه آن کنتراست متفاوت از بافت مختلف را خواهیم داشت [۴]. با وجود اینکه هریک از بافت های بدن دارای کنتراست طبیعی می باشند، اما برای دستیابی به تشخیص دقیق تر و سریع تر عوامل بیماری زا و تومورها، استفاده از عوامل کنتراست در جهت افزایش شدت کنتراست ضروری می باشد. از همین رو طی مدت کوتاهی پس از توسعه MRI، در اوایل دهه ۱۹۸۰ عوامل کنتراست MRI نیز توسعه پیدا کردند. امروزه عوامل کنتراست MR سهم قابل توجهی را در آزمایش های MR، به ویژه در تشخیص تومورها به خود اختصاص داده اند [۵].

به طور کلی، عوامل کنتراست را به دو دسته تقسیم می کنند، دسته اول شامل ترکیبات پارامغناطیس مانند گادولینیوم می باشد که عمدتاً زمان آسایش طولی T1 را کاهش می دهند و با تولید سیگنال روشن تر از بافت، به عنوان عامل کنتراست مثبت شناخته می شوند. دسته دوم شامل نانوذرات ابر پارامغناطیس مانند اکسیدهای آهن می باشند که عمدتاً زمان آرامش عرضی T2 را کاهش داده و به عنوان عامل کنتراست منفی در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) عمل می کنند [۶، ۷].

از معایب فلزات سنگین پارامغناطیس می توان به سمیت بالای آنها در بافت های بدن اشاره کرد. این یون های فلزی به دلیل وجود الکترون های آزاد به بافت هایی از بدن که

دارای مکان‌های اتصال هستند، متصل شده و به دلیل عدم توانایی بدن در دفع این فلزات به مدت طولانی در بافت‌ها باقی می‌مانند و با فلزات معدنی داخل بدن اثر رقابتی ایجاد می‌کنند. به طور مثال، یون گادولینیوم (Gd^{3+}) قادر است در مکان‌هایی از بدن مانند غشاءها، پروتئین‌های ناقل، آنزیم‌ها، ریه، کبد و طحال تجمع پیدا کند که در پی آن سبب ایجاد سمیت در بدن خواهد شد [۸، ۹].

از سوی دیگر نانوذرات ابر پارامغناطیس عموماً از فلزات خالص (Fe, Co, Ni)، آلیاژهای فلزی ($CoPt, FePt$)، اکسیدهای فلزی یا فریت‌ها ساخته شده‌اند که بیشترین مطالعات در حوزه تشخیص بر مبنای MRI بر روی نانوذرات اکسید آهن ($IONPs$) شده است [۱۰]. اولین و رایج‌ترین نانوذرات مورد استفاده در تصویربرداری MRI، نانوذرات اکسید آهن ابر پارامغناطیس کوچک ($SPIO$) و فوق کوچک ($USPIO$) می‌باشند که از مگنتیت کریستالی (Fe_3O_4) یا ماگمیت ($\gamma-Fe_2O_3$) تشکیل شده‌اند [۱۱]. نانوذرات اکسید آهن از نظر اندازه و همچنین پوشش سطحی متنوع می‌باشند که این ویژگی فارماکوکینتیک، توزیع زیستی و جذب آن‌ها به طور قابل توجهی تحت تاثیر قرار می‌دهد. ذرات اکسید آهن مغناطیسی از سال ۱۹۸۷ برای تشخیص ضایعات کبد و طحال به روش MRI به صورت کلینیکی استفاده داشته‌اند. در همین راستا ترکیبات تجاری متعددی همچون $Resovist$ ، $Feridex$ و $Endorem$ که حاوی اکسید آهن سوپر پارامغناطیس هستند به فرم تجاری وجود دارند که بیشتر برای تشخیص تومورهای طحال و کبد استفاده می‌شوند [۱۲-۱۴]. این ترکیبات متشکل از یک هسته مگنتیت Fe_3O_4 که با پوشش دکستران یا سیلوکسان هستند، قطر متوسط $USPIO$ ‌ها معمولاً کمتر از ۵۰ نانومتر و $SPIO$ ‌ها بزرگتر از ۵۰ نانومتر می‌باشند. یا وجود اینکه اکسید آهن بیشترین استفاده را در این حوزه داشته است، اما در حال حاضر کاربردهای مختلف فریت‌های مغناطیسی در درمان و

تشخیص تومور نیز به شدت مورد توجه و بررسی قرار گرفته است. اساساً فریت‌ها اکسیدهای فلزی با فرمول کلی MFe_2O_4 هستند. M یک کاتیون دو ظرفیتی مانند Fe^{2+} ، Co^{2+} ، Ni^{2+} ، Mn^{2+} ، Cu^{2+} ، Zn^{2+} و غیره است. نانوذرات فریت دوپ شده با فلزات واسطه کاربردهای زیادی در شیمی مواد پیدا می‌کنند. به طور مثال، نانوذرات فریت دوپ شده با Co ، Cu ، Ni و Zn به آسانی برای کاتالیز واکنش‌های مربوط به ترکیبات آلی استفاده می‌شوند. با توجه به اندازه، بار سطحی، خواص مغناطیسی ذاتی، پایداری در محیط آبی و سمیت این نانوسیستم‌ها، کاربرد آنها را در زیست پزشکی تعیین می‌شود و در نهایت خواص فیزیکوشیمیایی آنها سرنوشت این نانوذرات را در داخل بدن مشخص می‌کند [۱۵].

در روش MRI توانایی نانوذرات مغناطیسی در افزایش نرخ آسایش هسته ی پروتون و در پی آن کنتراست بیشتر به وسیله اندازه گیری مقادیر آسایش طولی ($r1$) و آسایش عرضی ($r2$) تعیین می‌شود. در ترکیبات پارامغناطیس بزرگ بودن مقدار $r1$ نشانگر کنتراست بیشتر می‌باشد و در ترکیبات ابر پارامغناطیس بزرگ بودن مقدار $r2$ نشانگر کنتراست کارآمدتر می‌باشد [۱۶]. بر همین اساس نانوذرات فریت به دلیل خاصیت مغناطیسی اشباع بالا به عنوان عامل مغناطیسی کنتراست منفی قوی شناخته شده‌اند، به طوری که عدد $r2$ آن بالاتر از نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیس ($SPIONs$) است که دارای تاییدیه FDA می‌باشند [۱۷]. با این حال، محققان در راستای طراحی عوامل ایجاد کننده کنتراست با حساسیت بالا، مسیرهای مختلفی همچون تغییر شکل یا ترکیب بندی فریت را مطالعه کرده‌اند. برای مثال در مطالعه‌ای نانومکعب‌های فریت-مگنز سنتز شده با خواص فوق پارامغناطیس و اشباع مغناطیسی بالا را به عنوان عامل ایجاد کننده کنتراست منفی وزن $T2$ معرفی کردند که عدد $r2$ آن برابر با $296,11 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ گزارش شده است [۱۸]. همچنین،

آب دیونیزه تهیه شد و سایر مواد شیمیایی و حلال‌ها دارای گرید آنالیتیکی بودند.

۱-۲ سنتز نانوذرات مغناطیسی هسته-پوسته

MOF@Cu-ferrite

برای سنتز نانوذرات هسته-پوسته MOF@Cu-ferrite، ابتدا نانوذرات Cu-ferrite به روش هیدروترمال ساخته شدند. برای این کار، مقادیر $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4.05 g/L)، NaAc (8.2 g/L)، $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.27 g/L) و $\text{Na}_3\text{Cit} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.29 g/L) در حلال اتیلن گلیکول حل شدند. پس از آن محلول به دست آمده با استفاده از اتوکلاو تا دمای 200°C درجه سانتی‌گراد گرم شد. پس از گذشت زمان واکنش ۱۲ ساعت، محصول به دست آمده تحت چندین بار شستشو با اتانول و آب قرار گرفت و متعاقباً در دمای اتاق خشک شد. برای تشکیل پوسته آلی فلزی، 10°C گرم بر لیتر نانوذرات Cu-ferrite و 11.6°C میلی‌گرم بر میلی‌لیتر اسید فوماریک در دی‌متیل فرمامید (DMF) در دمای اتاق حل شد. سپس، محلول حاصل به مدت ۳ ساعت در حمام روغن در دمای 90°C درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد و رسوب حاصل از آن خشک شد.

۲-۲ مشخصه‌یابی نانوذرات مغناطیسی هسته-پوسته

MOF@Cu-ferrite

ویژگی‌های طیفی نانو کامپوزیت به دست آمده با استفاده از طیف‌سنجی FTRI (Bruker IFS-66) مطالعه شد. علاوه بر این، مورفولوژی و اندازه نانوذرات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM)، ساختار مغناطیسی MOF هسته-پوسته توسط پراش پرتو X (XRD) و با استفاده از تابش Cu Ka (پراش سنج Philips-PW 12C، Netherlands) آنالیز شد. همچنین، آزمایش سنجش مغناطیس اشباع با استفاده از روش VSM انجام شد.

۳-۲ تصویربرداری فانتوم MRI در محیط برون تن

در مطالعه دیگری نانوذرات فریت-زینک با مورفولوژی هشت پا و با مغناطیس اشباع بالا و عدد r_2 معادل $989.1 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ را به عنوان عامل ایجاد کننده کنتراست منفی قوی در جهت تشخیص تومور متاستاتیک کبد ارائه کردند [۱۹].

در راستای طراحی عوامل کنتراست جدید بر پایه نانوذرات، ترکیب نانوذرات مغناطیسی (MNPs) و چارچوب‌های فلزی-آلی (MOFs) می‌تواند یک استراتژی موثر برای تشکیل نانو کامپوزیت‌های مغناطیسی (MOF@MNP) باشد. به طوریکه با بهره‌گیری از خواص هر دو جزء میتوان عملکردهای مضاعف از جمله تخلخل بالا، ساختار تنظیم پذیر، زیست سازگاری بالقوه، خواص مغناطیسی بالا، پتانسیل بارگذاری دارو و غیره را در یک سیستم گرد هم آورد.

در این مطالعه یک نانو کامپوزیت هسته-پوسته مغناطیسی متخلخل MOF@Cu-ferrite جدید بر اساس تشکیل درجا و تبلور پوسته MOF با مصرف جزء $\text{Fe}(0)$ از نانوذره Cu-ferrite به عنوان منبع Fe^{3+} در حضور اسید فوماریک ارائه کردیم که به عنوان عامل کنتراست منفی وزن T2 در تصویربرداری MR استفاده می‌شود. این نانو کامپوزیت می‌تواند به عنوان ابزار تشخیص حین درمان در شرایط پاتولوژیک مختلف مانند تشخیص و درمان تومور یا سایر شرایط پاتولوژیک در تحقیقات دیگر به کار گرفته شود.

۲-مواد و روش‌ها

در این پژوهش، دی‌هیدرات کلرید مس (II) ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)، هگزا هیدرات کلرید آهن ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)، تری سدیم سیترات دی‌هیدرات ($\text{Na}_3\text{Cit} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)، دی‌متیل فرمامید (DMF)، اتانول ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ ۹۹ درصد)، سدیم استات (NaAc)، اسید فوماریک، اتیلن گلیکول (EG) و پیوند دهنده EDC/NHS از شرکت Merck تامین شد. تمام محلول‌ها با استفاده از

برای محاسبه مقدار آسایش عرضی r_2 ، نمودار $R_2=1/T_2$ بر حسب غلظت‌های گوناگون آهن در نانوکامپوزیت ترسیم شد که شیب این نمودار طبق رابطه A [۲۱] مقدار r_2 است. در رابطه‌ی زیر C غلظت‌های آهن در نمونه‌ها و $(1/T_2)_0$ نرخ آسایش عرضی اتم‌های هیدروژن در آب خالص می‌باشد.

$$A) R_2 = (1/T_2)_0 + r_2 C$$

۳- نتایج

۳-۱- مشخصه‌یابی نانوذرات مغناطیسی هسته-پوسته MOF@Cu-ferri-te

در این مطالعه، یک روش سنتز درجا برای ایجاد یک ساختار هسته-پوسته مغناطیسی MOF@Cu-ferri-te استفاده شد. در ابتدا نانوذرات Cu-ferri-te از طریق روش هیدروترمال سنتز شدند. سپس، با افزودن فوماریک اسید به نانوذرات Cu-ferri-te، $F(0)$ فعال شده و سبب القای هسته‌ی زایی MOF در سطح نانوذرات Cu-ferri-te می‌شود. بدین معنی که هسته Cu-ferri-te به تدریج توسط پوسته کریستالی MOF پوشانده می‌شود و در نتیجه ساختار MOF@Cu-ferri-te ساخته می‌شود. برای اثبات سنتز MOF@Cu-ferri-te طیف جذبی FTIR اندازه‌گیری شد. همان‌طور که در شکل ۱، نشان داده شده است باندهای جذب در 1102 cm^{-1} و 2868 با ارتعاشات کشش C-C مرتبط هستند.

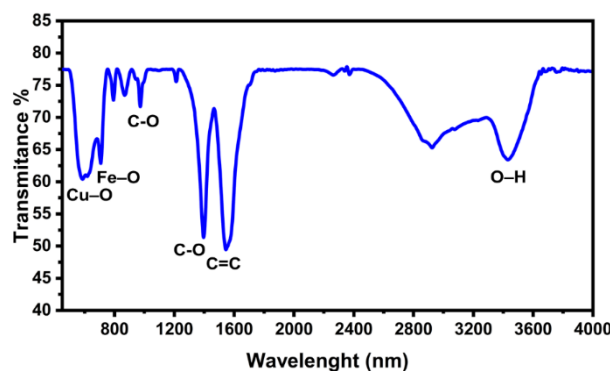
برای انجام تصویربرداری در محیط برون‌تن از دستگاه MR اسکنر Siemens Prisma ۳ تسلا استفاده شد. پس از تهیه نانوذرات مغناطیسی هسته-پوسته MOF@Cu-ferri-te، نمونه‌هایی با غلظت‌های مختلف 0.018 ، 0.06 ، 0.1 ، 0.2 از آهن (Fe) نانوکامپوزیت MOF@Cu-ferri-te در آگار ۱ درصد تهیه شد و در فانتوم‌های مخصوص قرار گرفت و تحت تصویربرداری با دستگاه MRI قرار گرفت. تصاویر وزن T_2 در زمان اکوی متغیر $TE=15-80 \text{ ms}$ و زمان تکرار ثابت $TR=3000 \text{ ms}$ به دست آمد.

۲-۴ محاسبه زمان آسایش عرضی T_2

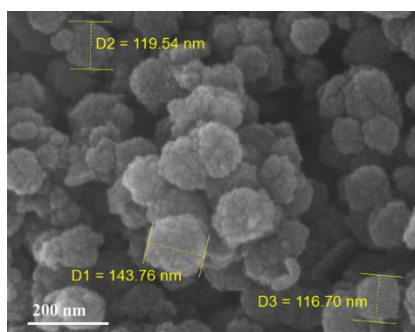
برای محاسبه مقادیر T_2 از نمونه‌های نانوکامپوزیت با غلظت‌های مختلف آهن، میزان شدت سیگنال ثبت شده بر روی تصاویر T_2 حاصل از تصویربرداری MRI توسط نرم افزار ImageJ اندازه‌گیری شد. مقدار شدت سیگنال ثبت شده بر روی تصاویر بر حسب زمان TE برای هر یک نمونه‌های مختلف غلظت آهن به صورت مجزا رسم شد. از انطباق نتایج به دست آمده با رابطه‌ی B [۲۰]، مقدار T_2 برای هر غلظت مشخص شد. در رابطه‌ی فوق I شدت سیگنال ثبت شده بر روی تصاویر است.

$$B) I = I_0 \exp(-TE/T_2)$$

۲-۵ محاسبه نرخ آسایش عرضی r_2



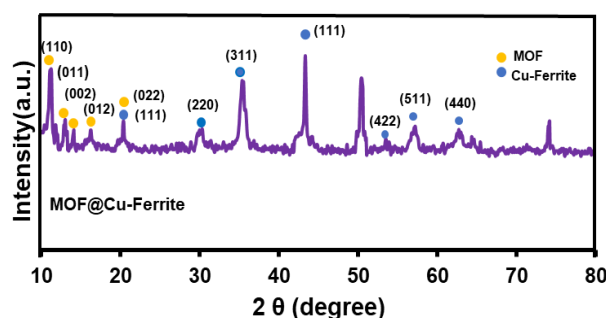
شکل ۱ طیف‌سنجی تبدیل فوریه فروسرخ (FTIR) نانوذرات MOF@Cu-ferri-te.



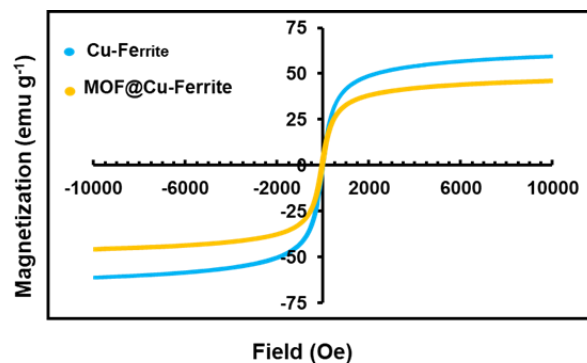
شکل ۲ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM) برای تعیین مورفولوژی و تعیین توزیع اندازه نانوذرات MOF@Cu-ferrite.

علاوه بر این، دو پیک در محدوده $518-750 \text{ cm}^{-1}$ وجود دارد که مربوط به ارتعاشات کششی Cu-O و Fe-O است. علاوه بر این، ارتعاشات متمایزی از جمله پیوند کششی پیوند کششی C-O در 1214 cm^{-1} و C=C در 1546 cm^{-1} ، و پیوندهای OH متمایز در محدوده 3434 cm^{-1} نشان داده شده است. مورفولوژی نانوکامپوزیت توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی FESEM بررسی شد. مطابق شکل ۲، مورفولوژی نانوذرات به صورت کروی می باشد که قطر تقریبی آن 126.6 nm به دست آمده است. علاوه بر این، در سطح نانوذرات Cu-ferrite لایه ای از نانوبلورهای MIL قابل مشاهده است که نشان از تشکیل پوسته متخلخل دارد. شکل ۳، ساختار فاز نانوذرات Cu-Ferrite و نانوکامپوزیت MOF@Cu-Ferrite را نیز توسط الگوهای پراش پرتو ایکس XRD نشان می دهد که در آن پیکهای استاندارد Cu-ferrite (JCPDS 77-0010) و مس (JCPDS

85-1326) به خوبی قابل مشاهده است [۲۲]. همانطور که مشاهده می شود، پس از تشکیل پوسته ترکیب آلی فلزی بر روی نانوذرات فریت، پیک های پراش جدید (۱۱،۲) در جهه ۱۲،۸ در جهه ۱۴،۱ در جهه ۱۶،۴ در جهه ۲۰،۳ درجه) ظاهر شدند. این پیکها با طیف XRD شبیه سازی شده MOF مطابقت خوبی دارند [۲۳]. خاصیت مغناطیسی نانوذرات Cu-ferrite و نانوکامپوزیت در محدوده میدانی از ۱۰۰۰۰- تا 100000 Oe با هم مقایسه شد. نانوذرات Cu-ferrite مغناطیس اشباع بالایی از 59.0 emu g^{-1} را نشان دادند که کمی بیشتر از MOF@Cu-ferrite با عدد 46.0 emu g^{-1} است. این موضوع ممکن است به دلیل وجود پوسته MOF غیر مغناطیسی در سطح هسته Cu-ferrite باشد که می تواند انرژی ناهمسان مغناطیسی را در یک میدان معین به انرژی حرارتی تبدیل کند (شکل ۴).



شکل ۳ طیف سنجی پراش اشعه ایکس (XRD) نانوذرات MOF@Cu-ferrite.



شکل ۴ آنالیز مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (VSM) برای سنجش خواص مغناطیسی نانوذرات Cu-Ferrite و MOF@Cu-ferrite.

۲-۳ بررسی اثر نانوذرات مغناطیسی هسته - پوسته

MOF@Cu-ferrite بر شدت سیگنال MRI ثبت شده

در محیط برون تن

شکل ۵ نتایج کیفی تصویر وزن T2 با غلظت‌های مختلف آهن (0.002، 0.006، 0.01، 0.018 mM) از نانوذرات MOF@Cu-ferrite که توسط دستگاه ۳ تسلا ثبت شده است را نشان می‌دهد. همان طور که در تصویر وزن T2 مشخص است با افزایش غلظت آهن در نانوذره شدت سیگنال روند کاهشی پیدا کرده و رنگ آن تیره‌تر شده است که نشان می‌دهد MOF@Cu-ferrite به عنوان یک عامل کنتراست منفی می‌تواند به طور موثری زمان آسایش عرضی (اسپین-اسپین) پروتون‌های آب را کاهش دهد.

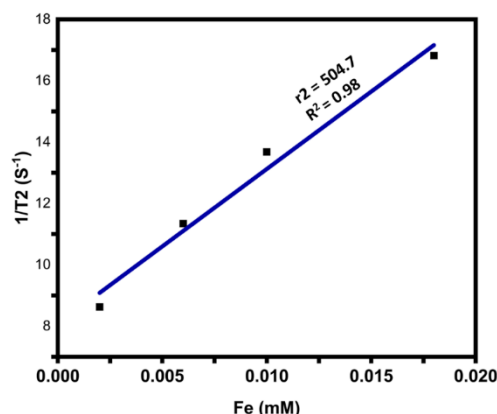
۳-۳ محاسبه‌ی زمان آسایش عرضی T2 و نرخ آسایش

عرضی r2

برای به دست آوردن مقادیر کمی شدت سیگنال نمونه‌های تهیه شده در غلظت‌های مختلف آهن از نانوکامپوزیت MOF@Cu-ferrite، از نرم افزار ImageJ استفاده شد. با انطباق اعداد به دست آمده از رابطه A، مقادیر T2 برای هر نمونه با غلظت‌های 0.002، 0.006، 0.01، 0.018 mM به ترتیب برابر با ۱۱۵،۹، ۸۸،۱، ۷۳،۰۹ و ۵۹،۴۴ محاسبه شد. برای به دست آوردن مقدار آسایش عرضی T2، نمودار (S⁻¹) 1/T2 بر حسب غلظت‌های مختلف آهن رسم شد. شکل ۶ نمودار ریلکسومتری r2 را نشان می‌دهد که در آن شیب حاصل از نمودار برابر با مقدار آسایش عرضی r2 می‌باشد که این مقدار معادل با ۵۰۴،۷ mM⁻¹s⁻¹ برآورد شد.



شکل ۵ تصویر فانتوم MRI وزن T2 از غلظت‌های مختلف آهن در نانوذرات MOF@Cu-ferrite.



شکل ۶ نرخ آسایش عرضی r_2 بر حسب غلظت‌های آهن در نانوذرات MOF@Cu-ferrite

۴- بحث

نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات Fe_3O_4 اگرچه آسایش عرضی r_2 قابل قبولی از خود نشان داده‌اند، اما در برخی موارد کنتراست کافی برای آنها گزارش نشده است. در این راستا برای افزایش نرخ آسایش r_2 ، مجموعه‌ای از نانوذرات فریت فلزی مخلوط (MFe_2O_4) که Ni ، Mn ، Co ، M با اندازه‌های مختلف و شدت مغناطیسی متفاوت معرفی شده‌اند [۲۹]. به عنوان مثال، نانوذرات MnFe_2O_4 با اندازه ۱۲ nm، شدت مغناطیس اشباع بالا معادل با ۱۱۰ (emu/mass magnetic atoms) را نشان دادند که این مقدار برای نانوذرات CoFe_2O_4 ، FeFe_2O_4 و NiFe_2O_4 به ترتیب برابر ۱۰۱، ۹۹ و ۸۵ (emu/mass magnetic atoms) گزارش شده است. همچنین، مقدار آسایش r_2 به ترتیب ۱۵۲، ۱۷۲، ۲۱۸ و ۳۵۸ در ترکیبات Ni ، Co ، Fe و Mn افزایش داشته‌اند. این نتایج نشان می‌دهد که خواص مغناطیسی و مقادیر r_2 با نوع فلز دوپ شده با فریت‌های مغناطیسی ارتباط دارد [۲۹]. از همین رو در این پژوهش سعی بر آن شد تا از خواص ترکیبی MOF و فریت‌ها در یک نانوکامپوزیت جهت بررسی خواص مغناطیسی و همچنین تاثیر آن بر میزان آسایش r_2 و شدت سیگنال به عنوان عامل کنتراست در سیستم تصویربرداری MRI استفاده شود. با توجه به اینکه مطالعات متعدد به سنتز و ارزیابی خواص در مانی،

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) یک ابزار غیر تهاجمی بسیار قدرتمند برای تصویربرداری درون تن و تشخیص بالینی است. با پیشرفت سریع در علوم و فناوری نانو، رشد سریعی در عوامل کنتراست مبتنی بر نانوذرات شکل گرفته است. عوامل کنتراست بر اساس تأثیری که بر نرخ آسایش پروتون‌های آب می‌گذارند به دو دسته T_1 یا T_2 طبقه بندی می‌شوند. در فرایندهای تجاری، کمپلکس‌های پارامغناطیسی معدنی مثل Gd^{+3} و Mn^{+2} به عنوان عوامل کنتراست T_1 و نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن به عنوان عوامل T_2 استفاده می‌شوند [۲۳-۲۵]. با این حال، عوامل کنتراست T_1 مبتنی بر یون‌های معدنی پارامغناطیس نیمه عمر بسیار کوتاهی و سمیت بالا دارند، به صورت غیر اختصاصی عمل می‌کنند و همچنین با خون برهمکنش دارند که این عوامل کارایی آنها را به عنوان ماده حاجب MRI محدود می‌کند. از سوی دیگر نانوذرات مغناطیسی به دلیل ویژگی‌هایی همچون، سمیت کم، اصلاح سطح آسان، کنترل دقیق خواص کنتراست با تغییر اندازه نانوذره، تغییر شکل، تغییر ترکیبات، و همچنین به دلیل امکان افزودن گروه‌های عملکردی در سطح نانوذرات آنها را به کاندیدهای مناسبی به عنوان عوامل کنتراست برای تصویربرداری MRI تبدیل کرده است [۲۶-۲۸]. در میان

هایپرترمیا، رهایش دارو و خواص مغناطیسی اشکال مختلف نانوذرات Cu-ferrite پرداخته اند [۳۰-۳۲]، اما مطالعات دقیقی در زمینه طراحی نانوسیستم‌های مغناطیسی هسته-پوسته فریت - مس بر پایه ترکیبات آلی فلزی با خاصیت کنتراست MRI وجود ندارد. به طور مثال، Yang و همکاران نانوذرات متخلخل CoFe_2O_4 با پوسته MOF به جهت شیمی درمانی و فتوترمال ترابی با هدایت MRI سنتز کردند، مقدار r_2 به دست آمده از این نانوذرات برابر با $38.3 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ گزارش شده است. در مطالعه‌ی حاضر از روش سنتز درجا که یک روش ساده، مقرون به صرفه و سریع برای تولید تک مرحله‌ای نانوذرات مغناطیسی هسته-پوسته Cu-ferrite با پوشش MOF متخلخل که دارای سطح عامل دار است استفاده شد. در این روش می‌توان با حفظ توزیع فضایی خوب از تجمع ذرات جلوگیری کرد [۳۳]. با توجه به اهمیت خواص مغناطیسی و رابطه آن با نوع فلز دوپ شده که به آن اشاره شد، نانوذرات MOF@Cu-ferrite خاصیت اشباع مغناطیسی بالایی دارند به طوریکه عدد مغناطیس اشباع نانوذرات Cu-ferrite برابر با 59 emu g^{-1} می‌باشد که وجود پوسته غیر مغناطیسی MOF در نانوذرات MOF@Cu-ferrite این عدد را به 46 emu g^{-1} کاهش داده است. از سوی دیگر نرخ آسایش عرضی r_2 به دست آمده از نانوذرات MOF@Cu-ferrite بسیار بالا و معادل $50.47 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ به دست آمد که نشان از قدرت بالای نانوذرات به عنوان عامل کنتراست T2 می‌باشد. نرخ آسایش عرضی نانوذرات سنتز شده در این پژوهش به ترتیب تقریباً ۵،۴ و ۳،۵ برابر بیشتر از عوامل کنتراست تجاری Feridex و Resovite در دستگاه MR ۳ تسلا می‌باشد [۳۴]. همچنین در مقایسه با نانوذرات MnFe_2O_4 سنتز شده محلول در آب مقدار r_2 $68.48 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ گزارش شده است [۳۵] که نانوذرات ما تقریباً ۷،۳ برابر قدرت بیشتری در کاهش زمان آسایش T2 داشته است و این در حالی است که غلظت‌های آهن

مورد استفاده در مطالعه حاضر کمتر بوده است. هرچه آسایش بیشتر باشد، غلظت مورد نیاز عامل کنتراست برای تصویربرداری کمتر خواهد بود [۳۶] و هر چه غلظت کمتر عوارض احتمالی ناشی از سمیت عامل کنتراست در محیط درون تن نیز کمتر خواهد بود که این یک مزیت برای نانوذرات MOF@Cu-ferrite محسوب می‌شود. با توجه به مقایسه انجام شده، نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد ساختار نانوکامپوزیت متخلخل هسته - پوسته MOF@Cu-ferrite کارایی بالایی را به عنوان عامل کنتراست وزن T2 در MRI دارند. این در حالی است که نانوذرات جدید MOF@Cu-ferrite علاوه بر مزایایی همچون سنتز آسان، یکجا، ارزان و همچنین استفاده از خواص دوگانه هسته و پوسته دارای قابلیت‌های مضاعفی مانند امکان بارگذاری دارو می‌باشد. همچنین، پتانسیل اتصال انواع لیگاندهای بیولوژیک مانند پپتید، آنتی بادی، آپتامر و غیره را به دلیل وجود گروه‌های عاملی سطحی در خود گنجانده است که این مزایا می‌تواند آن را به یک نانوسیستم چند کاربره هدفمند در درمان و تشخیص تومور یا عوامل پاتولوژیک دیگر در پژوهش‌های آتی تبدیل کند.

۵- منابع

- [1] Vlaardingerbroek, M.T. and J.A. Boer, Magnetic resonance imaging: theory and practice 2013: Springer Science & Business Media.
- [2] Ibrahim, M.A., B. Hazhirkarzar, and A.B. Dublin, Gadolinium Magnetic Resonance Imaging. 2018.
- [3] Carretta, P. and A. Lascialfari, NMR-MRI, μSR and Mössbauer Spectroscopies in Molecular Magnets 2007: Springer Science & Business Media.
- [4] Rioux, J., Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Cellular Density With TurboSPL. 2012.
- [5] Cheng, W., et al., Magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents for tumor diagnosis. Journal of healthcare engineering, 2013. 4(1): p. 23-46.

- [18] Ravichandran, M. and S. Velumani, Manganese ferrite nanocubes as an MRI contrast agent. *Materials Research Express*, 2020. 7(1): p. 016107.
- [19] Yang, L., et al., Sensitive contrast-enhanced magnetic resonance imaging of orthotopic and metastatic hepatic tumors by ultralow doses of zinc ferrite octapods. *Chemistry of Materials*, 2019. 31(4): p. 1381-1390.
- [20] Kotronen, A., et al., Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international*, 2011. 31(2): p. 176-183.
- [21] Arsalani, N., H. Fattahi, and M. Nazarpour, Synthesis and characterization of PVP-functionalized superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles as an MRI contrast agent. *Express Polym Lett*, 2010. 4(6): p. 329-38.
- [22] Zheng, J., et al., One-pot synthesis of CuFe₂O₄ magnetic nanocrystal clusters for highly specific separation of histidine-rich proteins. *Journal of materials chemistry B*, 2014. 2(37): p. 6207-6214.
- [23] Caravan, P., et al., Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. *Chemical reviews*, 1999. 99(9): p. 2293-2352.
- [24] Dias, M.H.M. and P.C. Lauterbur, Ferromagnetic particles as contrast agents for magnetic resonance imaging of liver and spleen. *Magnetic resonance in medicine*, 1986. 3(2): p. 328-330.
- [25] Semelka, R.C. and T.K. Helmberger, Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology*, 2001. 218(1): p. 27-38.
- [26] De, M., et al., Hybrid magnetic nanostructures (MNS) for magnetic resonance imaging applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2011. 63(14-15): p. 1282-1299.
- [27] Kim, J., Y. Piao, and T. Hyeon, Multifunctional nanostructured materials for multimodal imaging, and simultaneous imaging and therapy. *Chemical Society Reviews*, 2009. 38(2): p. 3739-42.
- [28] Laurent, S., et al., Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chemical reviews*, 2008. 108(6): p. 2064-2110.
- [6] Shokrollahi, H., *Contrast agents for MRI*. Materials Science and Engineering: C, 2013. 33(8): p. 4485-4497.
- [7] Jang, W.-D., et al., Bioinspired application of dendrimers: from bio-mimicry to biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 2009. 34(1): p. 1-23.
- [8] Park, J.Y., et al., Paramagnetic ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles as advanced T₁ MRI contrast agent: account for large longitudinal relaxivity, optimal particle diameter, and in vivo T₁ MR images. *ACS nano*, 2009. 3(11): p. 3663-3669.
- [9] Shen, T., *Superparamagnetic contrast agents for magnetic resonance imaging*, 1994, Massachusetts Institute of Technology.
- [10] Rahman, M., *Magnetic resonance imaging and iron-oxide nanoparticles in the era of personalized medicine*. *Nanotheranostics*, 2023. 7(4): p. 424.
- [11] Asl, H.M., *Applications of nanoparticles in magnetic resonance imaging: a comprehensive review*. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 2017. 11(01): p. 1-10.
- [12] Lawaczeck, R., M. Menzel, and H. Pietsch, *Superparamagnetic iron oxide particles: contrast media for magnetic resonance imaging*. *Applied organometallic chemistry*, 2004. 18(10): p. 506-513.
- [13] Ferrucci, J. and D. Stark, Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years. *AJR. American journal of roentgenology*, 1990. 155(5): p. 943-950.
- [14] Wang, Y.-X.J., *Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application*. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 2011. 1(1): p. 35.
- [15] Mittal, A., I. Roy, and S. Gandhi, *Magnetic Nanoparticles: An Overview for Biomedical Applications*. *Magnetochemistry*, 2022. 8(9): p. 107.
- [16] Casula, M.F., et al., Design of water-based ferrofluids as contrast agents for magnetic resonance imaging. *Journal of colloid and interface science*, 2011. 357(1): p. 50-55.
- [17] Dulińska-Litewka, J., et al., *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles—Current and prospective medical applications*. *Materials*, 2019. 12(4): p. 617.

- hyperthermia studies. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 2018. 115: p. 162-171.
- [33] Kwak, N.W., et al., In situ synthesis of supported metal nanocatalysts through heterogeneous doping. *Nature Communications*, 2018. 9(1): p. 4829.
- [34] Rohrer, M., et al., Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Investigative radiology*, 2005. 40(11): p. 715-724.
- [35] Wang, Z., et al., Controlled synthesis of MnFe_2O_4 nanoparticles and Gd complex-based nanocomposites as tunable and enhanced T_1/T_2 -weighted MRI contrast agents. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014. 2(29): p. 4748-4753.
- [36] Joshi, H.M., Multifunctional metal ferrite nanoparticles for MR imaging applications. *Journal of nanoparticle research*, 2013. 15: p. 1-19.
- [29] Lee, J.-H., et al., Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nature medicine*, 2007. 13(1): p. 95-99.
- [30] Usreg, H.S., A. Husein, and F.M. Zakki, Uji SITOTOKSIK TERHADAP SINTESIS DAN KARAKTERISASI MAGNETIK NANOPARTIKEL CuFe_2O_4 YANG DILINGKUPI BOVINE SERUM ALBUMIN (BSA). *Sci. J. Chem. Res.*, 2019. 4(1): p. 7.
- [31] Talaei, M., S. Hassanzadeh-Tabrizi, and A. Saffar-Teluri, Synthesis of mesoporous $\text{CuFe}_2\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ core-shell nanocomposite for simultaneous drug release and hyperthermia applications. *Ceramics International*, 2021. 47(21): p. 30287-30297.
- [32] Kombaiah, K., et al., Conventional and microwave combustion synthesis of optomagnetic CuFe_2O_4 nanoparticles for

Synthesis and Evaluation of Copper-Ferrite Core-Shell Nanoparticles as a Negative Contrast Agent in Magnetic Resonance Imaging

Motahareh Rezvan¹, Mahmoud Reza Aghamaali^{2*}, Fatemeh Molaabasi^{3*},
Gholamhossein Riazi⁴

1- Ph.D. of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

2- Associated professor of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

3- Assistant professor of Chemistry, Biomaterials and Tissue Engineering Research Group, Department of Interdisciplinary Technologies, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran 1517964311, Iran

4- Professor of Chemistry, Department of Biochemistry, Institute of Biochemistry and Biophysics (IBB), University of Tehran, Tehran, Iran

aghamaali@guilan.ac.ir, molaabasi.fatemeh@yahoo.com

Receipt: 2024/06/25

Accepted: 2024/07/23

Abstract

Magnetic nanoparticles (MNPs) have emerged as contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI) and metal-organic frameworks (MOFs) due to their high porosity and adjustable structure, serving as drug carriers and new contrast agents in biomedicine. Designing efficient nanoplateforms that leverage the combined properties of both MNPs and MOFs is of great importance.

In this study, we introduce a simple in-situ synthesis method for a mesopore core-shell nanocomposite structure of MOF@Cu-ferrite. Initially, Cu-ferrite nanoparticles were synthesized using a hydrothermal method. Subsequently, the addition of fumaric acid to the Cu-ferrite nanoparticles activated the F0 component, inducing MOF nucleation. As a result, the Cu-ferrite core was gradually covered with a crystalline MOF shell, forming the MOF@Cu-ferrite structure. The MOF@Cu-ferrite nanocomposite is characterized by high porosity, numerous accessible surface functional sites, good crystalline stability, low toxicity of copper, excellent water dispersion, high magnetic properties, and cost-effectiveness. This study investigates the effect of the MOF@Cu-ferrite nanocomposite on the MRI signal intensity. T2-weighted images were obtained using MRI scanner at various iron concentrations of the magnetic nanocomposite, showing a significant change in signal intensity with increasing iron concentration. The transverse relaxivity rate (r_2) for different iron concentrations was found to be 504.7 mM⁻¹s⁻¹. The results showed that Cu-ferrite magnetic nanoparticles coated with MOF have significant potential as negative contrast agents in MRI, reducing T2 relaxation time and improve contrast intensity in MR images.

Keywords: Copper-ferrite magnetic nanoparticle, T2 contrast agent, Magnetic resonance imaging (MRI)