

# ساخت و بررسی خواص فیزیکی نقاط کوانتومی $^{68}\text{Ga}@GO@S\text{-Fe}_3\text{O}_4$ به عنوان عامل تصویربرداری از تومورهای سرطانی

احمد ضیا شیرزاد<sup>۱</sup>، حکیمه زارع<sup>۱\*</sup>، یوسف فضائی<sup>۲</sup>، فاطمه استواری<sup>۱</sup>، زهرا شاهدهی<sup>۱</sup> و شهزاد فیضی<sup>۲</sup>

۱-دانشکده فیزیک، دانشگاه یزد، یزد، ایران

۲-پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، تهران، ایران

**چکیده:** استفاده از روش‌های هیبریدی تشخیصی و یا تشخیصی-درمانی در کنار هم، فرآیند تشخیص و درمان سرطان را تسریع و تسهیل کرده است و در کاهش مرگ و میر بیماران نقش به‌سزایی دارد. در این راستا فناوری نانو با ادغام نانو مواد و بهرمندی از توانمندی‌های مختلف آن‌ها، از جمله خواص نوری و مغناطیسی در کنار هم، پیشرو بوده است. در این پژوهش نقاط کوانتومی گرافن اکساید آلاییده با اتم‌های گوگرد و گروه‌های مغناطیسی  $GO@S\text{-Fe}_3\text{O}_4$ ، به صورت ساده و تک مرحله‌ای ساخته شدند. مشخصه‌یابی نقاط کوانتومی  $GO@S\text{-Fe}_3\text{O}_4$  با آنالیزهای میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، پراش اشعه ایکس (XRD)، طیف سنجی مادون قرمز (FTIR)، طیف‌سنجی UV-Vis و مغناطیس سنجی نمونه ارتعاشی (VSM) انجام شد. سپس، نقاط کوانتومی  $GO@S\text{-Fe}_3\text{O}_4$  با استفاده از  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  با خلوص بالا، نشان‌دار شدند. خلوص رادیوشیمیایی و پایداری نانوذرات  $^{68}\text{Ga}@GO@S\text{-Fe}_3\text{O}_4$  با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک رادیواکتیو انجام شد. مطالعات زیستی (In-vivo) با تزریق داخل وریدی نانوکامپوزیت  $^{68}\text{Ga}@GO@S\text{-Fe}_3\text{O}_4$  به موش‌های حامل تومور انجام شد. برای بررسی نحوه‌ی توزیع رادیودارو در ارگان‌ها و تومور، تصویربرداری توموگرافی نشر پوزیترون (PET) انجام شد. بیش‌ترین جذب در تومور در ۳۰ دقیقه پس از تزریق، از طریق ورید دمی، مشهود است که به‌دلیل تمایل نانوذرات  $^{68}\text{Ga}@Fe_3\text{O}_4@GO$  به جذب در تومور است.

**کلمات کلیدی:** گالیم-۶۸، نانو ساختار آلاییده به گوگرد، تومور، تصویربرداری توموگرافی نشر پوزیترون

\*[hzare@yazd.ac.ir](mailto:hzare@yazd.ac.ir)

تحویل عوامل ترانوستیک (داروهای دارای نقش همزمان درمانی و تشخیصی) می‌توانند یک توزیع زیستی منحصربه‌فرد برای آنها فراهم کنند و نقشی اثر بخش در روند درمان داشته باشند [۱-۴]. در پزشکی نانوذرات عمدتاً به عنوان حامل‌های عوامل کنتراست تصویربرداری و رادیوایزوتوپ‌ها طراحی شده‌اند. پایداری در برابر تجمع در بدن، گردش خون مناسب، خروج سریع از بدن، پخش‌شدگی مناسب در آب، زیست‌سازگاری و توانایی تجمع در تومور از عوامل اصلی انتخاب آنها به عنوان سیستم‌های دارورسانی است [۵]. نقاط کوانتومی (QDs) نانوبلورهای نیمه هادی نورتاب با اندازه‌ی کمتر از شعاع بوهر اکسیتون هستند که دارای

## ۱- مقدمه

توموگرافی انتشار پوزیترون<sup>۱</sup> (PET)، یک روش تصویربرداری هسته‌ای شناخته شده است که در اوایل دهه ۱۹۹۰ معرفی شد. روش PET در پژوهش‌های توسعه رادیوداروها برای معرفی ترانوستیک‌های جدید و نانوداروها نقش ویژه‌ای دارد. نانوذرات<sup>۲</sup> (NPs) می‌توانند در نقش سیستم‌های حامل رادیونوکلیئدها به عنوان عامل درمانی و تشخیصی هسته‌ای عمل کنند و یا با

<sup>1</sup> Positron Emission Tomography

<sup>2</sup> Nanoparticles

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۲۱

ویژگی‌های نوری و زیستی منحصر به فرد هستند که قابلیت تصویربرداری‌های درون تنی را دارند [۶-۹]. در مقایسه با مولکول‌های فلورسانس مرسوم، نقاط کوانتومی، بازدهی فلورسانس بیشتر و طیف نشری باریک‌تری دارند و مقاومت بیشتری در برابر تخریب شیمیایی از خود نشان می‌دهند. با این حال، سمیت بالاتری داشته و فاقد عملکردهای درمانی هستند. بنابراین، مهندسی ساختار نقاط کوانتومی برای کاهش سمیت آنها، با حفظ خاصیت نورتابی و همچنین اتصال آنها به عامل درمانی دیگر، به عنوان مثال، ماده‌ی مغناطیسی به عنوان عامل گرمادرمانی می‌توان قابلیت استفاده از آنها را در زمینه‌ی پزشکی افزایش داد.

به‌تازگی، گرافن به دلیل داشتن ویژگی‌های الکتریکی و نوری منحصر به فرد مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. گرافن، ورقه‌ای به ضخامت یک اتم از اتم‌های کربن هیبرید شده  $sp^2$  تشکیل شده است که در ساختاری لانه زنبوری قرار گرفته است. بسیاری از محققان نقاط کوانتومی گرافن را به عنوان ماده کربنی صفر بعدی با اندازه کمتر از ۱۰۰ نانومتر در سه بعد مورد مطالعه قرار داده‌اند. به دلیل اثر لیه و اثر محصور شدگی کوانتومی، دارای ویژگی‌های جدید و منحصر به فردی هستند که در مواد توده قابل مشاهده نیست. خواص نقاط کوانتومی گرافن به طور مستقیم با ویژگی‌های فیزیکی آنها، مانند اندازه، شکل، و پیکربندی لیه آنها که تحت تاثیر روش‌های ساخت آنها قرار می‌گیرند، مرتبط است. نقاط کوانتومی اکسید گرافن به دلیل داشتن ویژگی‌های برجسته‌ای مانند جمله بازدهی نورتابی بالا، پایداری نوری، سمیت کم، زیست سازگاری خوب، توزیع عالی، جذب نور گسترده، دفع سریع از بدن و سهولت تجزیه توسط آنزیم‌ها در زمینه‌ی زیست فناوری مورد توجه قرار گرفته است [۱۰ و ۱۱]. تاکنون از استفاده از نقاط کوانتومی گرافن در زمینه‌های مختلف مانند حسگرهای مولکول‌های آلی کوچک، و زیست ماکرومولکول‌ها و تصویربرداری زیستی از اندام‌ها، بافت‌ها، و سلول‌های زنده گزارش‌های مختلفی ارائه شده است.

آلایش نقاط کوانتومی با اتم‌های مختلف یکی از ساده‌ترین و رایج‌ترین روش‌ها برای تغییر و تنظیم شکاف انرژی و خواص نوری نقاط کوانتومی است. تاکنون، گزارش‌های مختلفی مبنی بر

افزایش نورتابی با آلایش نقاط کوانتومی گرافن اکساید با اتم‌هایی مانند نیتروژن، گوگرد، پتاسیم انجام شده است [۱۲-۱۵].

با افزودن قابلیت‌های مختلف به نقاط کوانتومی مانند اتصال به ذرات مغناطیسی و رادیو داروها، می‌توان از نانو ساختار حاصل، برای تصویربرداری‌های چندگانه مانند تصویربرداری فلورسانس، رزونانس مغناطیسی و توموگرافی نشر پوزیترون استفاده نمود. تحقیق و توسعه‌ی چنین ساختارهایی در تصویر برداری زیستی از اهمیت بالایی برخوردار است.

در این پژوهش نقاط کوانتومی گرافن اکساید آلاییده با اتم‌های گوگرد (S) و گروه‌های مغناطیسی، به صورت ساده و تک مرحله‌ای ساخته شدند. ویژگی‌های ساختاری، نوری و مغناطیسی آنها بررسی شد. سپس، با گالیم-۶۸، نشاندار و به موش دارای تومور تزریق شد و عملکرد نقاط کوانتومی در تصویر برداری هسته‌ای مورد مطالعه قرار گرفت.

## ۲. بخش تجربی

### ۲-۱ مواد مصرفی

در این پژوهش از اسید سیتریک، هیدروکسید سدیم، تیواوره، اتانول، کلرید آهن (II) و کلرید آهن (III) با خلوص بالا از شرکت مرک تهیه شده است.

### ۲-۲ دستگاه‌های مشخصه یابی

نقاط کوانتومی با میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، EDX، JEOL، JEM-2100F، منبع الکترونی ۲۰۰ کیلو الکترون ولت، ژاپن)، پراش اشعه ایکس پودری (XRD)، Philips X'Pert Pro، MPD X، پراش پرتو با تابش  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$  Cu Ka (هلند)، طیف‌سنجی فروسرخ (FTIR)، در محدوده  $4000-200 \text{ cm}^{-1}$  با استفاده از قرص‌های KBr، Bruker Equinox 55، آلمان)، طیف‌سنج جذبی مرئی-فرابنفش (محدوده‌ی طول موج ۲۰۰-۹۰۰ نانومتر با استفاده از طیف‌سنج PerkinElmer 2500)، طیف فوتولومینسانس تحت شرایط محیط با طول موج تحریک  $\lambda_{ex} = 405 \text{ nm}$  (طیف‌سنج نوری G9800A Agilent، ایالات متحده آمریکا) و خواص مغناطیسی با مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (شرکت مغناطیس کویر کاشان، LBKFB، ایران) مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند. آزمایش‌های خلوص رادیوشیمیایی

نقاط کوانتومی با استفاده از اسکنر کروماتوگرافی لایه نازک (ITLC Bioscan AR-2000 فرانسه) انجام شد.

### ۲-۳ ساخت نقاط کوانتومی

برای ساخت نقاط کوانتومی گرافن اکساید آلائیده به گوگرد (GO@S)، ۲ گرم پودر تیواوره و ۸ گرم پودر اسیدسیتریک مخلوط شد و در دمای  $200^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۰ دقیقه حرارت داده شد [۱۶]. سپس، با افزودن محلول NaOH، pH آن تنظیم شد. ماده ساخته شده، شستشو داده شد و سپس، در دمای  $60^{\circ}\text{C}$  خشک شد. سپس نقاط کوانتومی در آب مقطر توزیع شد. در مرحله بعد، محلولی حاوی  $\text{FeCl}_3$  و  $\text{FeCl}_2$  به نسبت ۲ به ۳ تهیه شد. سپس، محلول مرحله اول و دوم با هم مخلوط و تا دمای  $85^{\circ}\text{C}$  حرارت دهی شد. با افزودن تدریجی محلول  $\text{NH}_3$  به ماده حاصل، pH محلول تا ۱۰ تنظیم شد. واکنش به مدت ۱ ساعت در دمای  $85^{\circ}\text{C}$  حرارت دهی شد. سپس، محلول حاصل به مدت ۱۰ دقیقه سانتیفیوژ شد. محصول در گرمکن در دمای  $65^{\circ}\text{C}$  به مدت ۶ ساعت خشک شد. در شکل (۱)، طرحواره‌ای از فرایند ساخت نقاط کوانتومی اکسید گرافن مغناطیسی آلائیده با اتم‌های گوگرد (GO@S- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) نشان داده شده است.

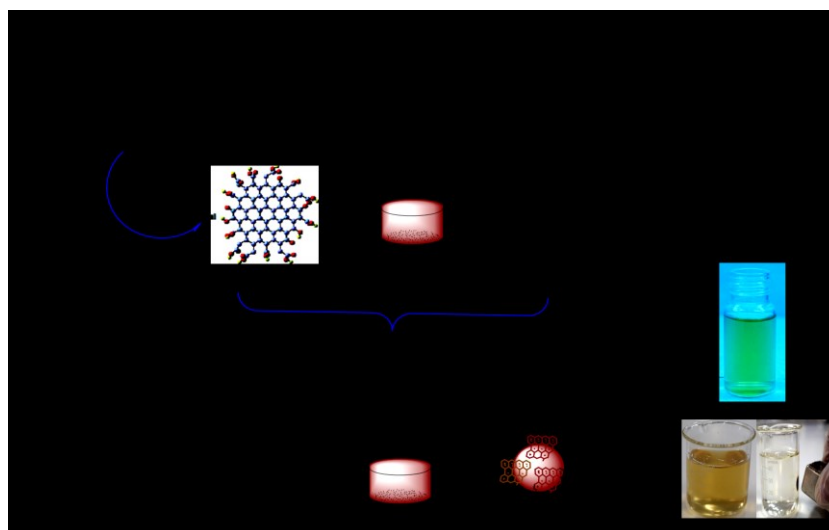
### ۲-۴ نشاندارسازی نقاط کوانتومی

با توجه به قابلیت بالای تشکیل پیوند بین گروه‌های کربوکسیل و هیدروکسیل موجود بر سطح نقاط کوانتومی با اتم‌های گالیم-۶۸، نقاط کوانتومی GO@S- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  با این رادیو ایزوتوپ نشاندار

شدند. برای نشاندارسازی نقاط کوانتومی، ابتدا ۵۰ میکرولیتر از محلول نقاط کوانتومی با غلظت  $1\text{ mg/cm}^3$  به ۱۰۰ مگا بکرل  $^{68}\text{GaCl}_3$  و ۲ mL بافر استات سدیم با  $\text{pH}=5/5$  اضافه شد. محلول به مدت نیم‌ساعت حرارت دهی و از فیلتر ۰/۲۲ میکرومتر عبور داده شد. بدین ترتیب نقاط کوانتومی با گالیم-۶۸ نشان‌دار شدند و جهت تزریق به موش آماده شد.

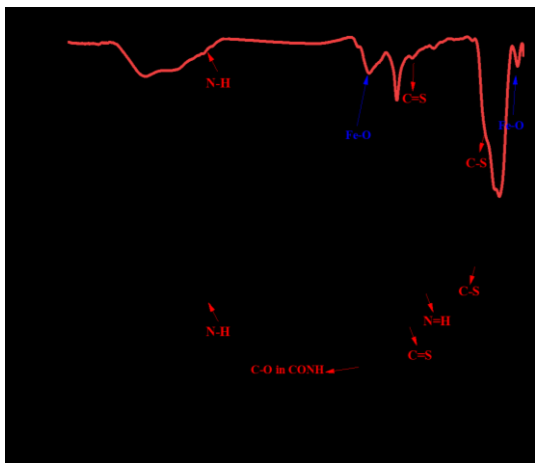
تزریق از طریق ورید دمی موش انجام گرفت. پس از تزریق رادیو دارو به موش‌های تومور پس از ۳۰ دقیقه، با استفاده از سیستم اسپکت دوگانه از موش توموری تصویربرداری شد. تعیین توزیع زیستی ترکیب نشان‌دار شده در بافت‌ها، با تشریح اندام‌های داخلی انجام شد. مقدار کلی رادیوفعالیت تزریقی با سرنگ با استفاده از یک کالیبراتور دز با ژئومتری ثابت اندازه‌گیری شد. موش‌ها پس از ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق تشریح شدند و تمام اعضای داخلی آن جداسازی شد و وزن بافت‌های مختلف از جمله تومور، قلب، کلیه، طحال و استخوان اندازه‌گیری شد و میزان فعالیت خالص در هر بافت با آشکارساز HPGe بر حسب میزان درصد فعالیت تزریق شده در هر گرم از بافت (%ID/g) با استفاده از فرمول زیر اندازه‌گیری شد:

$$\%ID/g = [\text{radioactivity uptake by tissue (Bq)} * 100] / [\text{tissue net weight injection amount (Bq)}] (g) * \text{total}$$



شکل ۱: طرح‌واره ای از فرایند ساخت نقاط کوانتومی GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

مشابه با نقاط کوانتومی GO@S است. شدت قله‌های جذب نقاط کوانتومی GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> طی فرایند مغناطیسی شدن کاهش یافته است.

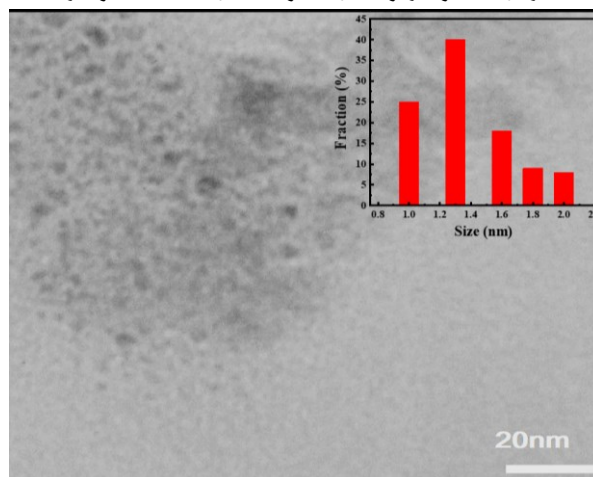


شکل ۳ آنالیز FTIR نقاط کوانتومی گرافن اکسید آلیبده شده و GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

شکل (۴)، الگوهای XRD نقاط کوانتومی GO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> و GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج، در Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> نقاط کوانتومی GO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> و GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> در ساختار بلوری مکعبی متبلور شده است. قله‌های مشخص شده در الگوهای XRD نمونه‌ها مربوط به پراش از صفحات بلوری (۱۱۱)، (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۴۰۰)، (۳۳۳) و (۴۴۰) است. اندازه بلورک با استفاده از معادله شرر،  $D = K\lambda / (B \cos\theta)$  محاسبه شد. که در رابطه‌ی دبای شرر،  $\lambda$  طول موج پرتو ایکس،  $\theta$  زاویه‌ی پراش، B بیشینه نیم پهنا و K عدد ثابت برابر ۰/۸۹ است. اندازه بلورک Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> در نقاط کوانتومی GO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> و نقاط کوانتومی GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> به ترتیب ۱۱/۷ و ۱۷/۹ نانومتر محاسبه شد.

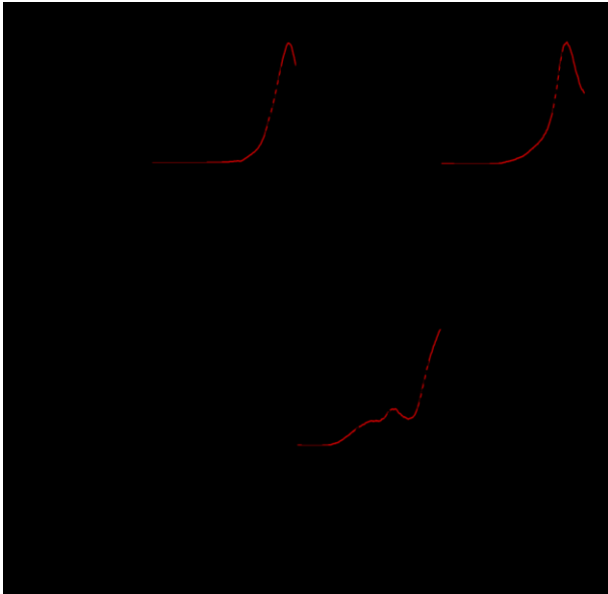
### ۳- نتایج و بحث

میکروسکوپ الکترونی عبوری یکی از روش‌های موثر در تعیین اندازه ذرات است که می‌توان به صورت کمی و کیفی، شکل و اندازه ذرات را بررسی نمود. از نقاط کوانتومی گرافن اکسید، تصویر TEM گرفته شد. شکل (۲) تصویر TEM نقاط کوانتومی گرافن اکساید و توزیع اندازه ذرات را نشان می‌دهد. ذرات به نسبت کروی و دارای توزیع اندازه‌ی نسبتاً باریک هستند. اندازه‌ی ذرات کمتر از ۳ نانومتر و اندازه متوسط ذرات ۱/۵ نانومتر است.



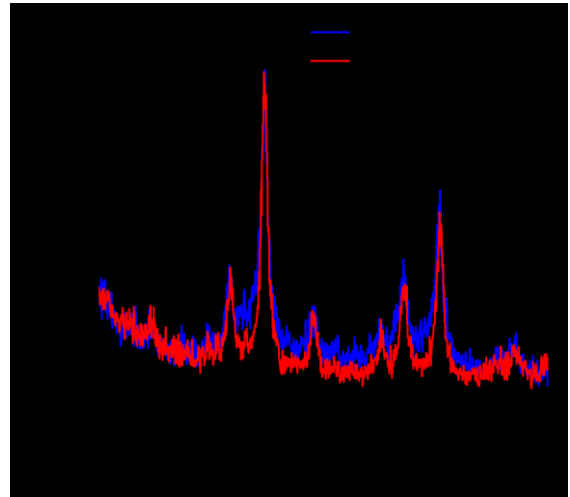
شکل ۲: تصویر TEM و نمودار توزیع اندازه ذرات نقاط کوانتومی GO

برای درک بهتر نحوه تشکیل پیوندها و گروه‌های عاملی، از نقاط کوانتومی ساخته شده، آنالیز FT-IR گرفته شد. گستره‌ی طیف از  $360 \text{ cm}^{-1}$  تا  $4000 \text{ cm}^{-1}$  است. شکل (۳)، طیف‌های FT-IR نقاط کوانتومی GO@S و GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> را نشان می‌دهد. ارتعاشات کششی C-S در عدد موجی  $777 \text{ cm}^{-1}$ ، ارتعاشات کششی N-H و C=S در محدوده  $2936 \text{ cm}^{-1}$  و  $1193 \text{ cm}^{-1}$  و ارتعاشات C=O وابسته به گروه‌های عاملی در CONH در عدد موجی  $1565 \text{ cm}^{-1}$  دیده می‌شود. وجود قله‌ی جذب پیوند C-S در هر دو طیف FT-IR، نشان از اتصال اتم‌های S به سطح نقاط کوانتومی GO است. نوار جذبی در محدوده‌ی  $449 \text{ cm}^{-1}$  در طیف FT-IR نقاط کوانتومی GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>، نشان‌دهنده‌ی این است که نانوذرات Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> به خوبی به سطح نقاط کوانتومی GO@S متصل شده است [۱۴-۱۸]. سایر قله‌های ارتعاشی مشاهده شده در طیف FT-IR نقاط کوانتومی GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>



شکل ۵ طیف های جذب نقاط کوانتومی GO، GO@S و GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

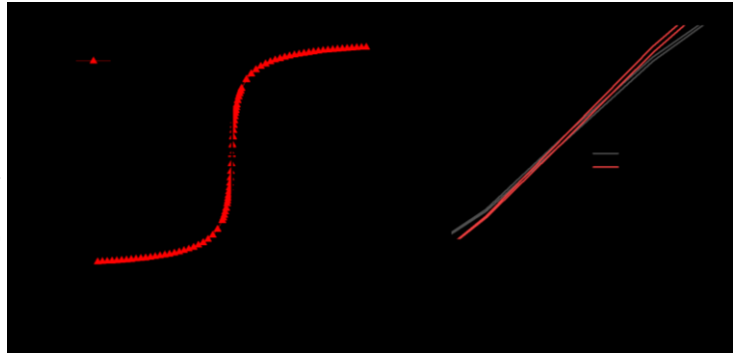
خواص مغناطیسی نقاط کوانتومی گرافن اکسید مغناطیسی شکل (۶)، نمودار پسماند نقاط کوانتومی در دمای اتاق را نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود نقاط کوانتومی دارای حلقه-ی پسماند بسیار باریکی است که در واقع ماده‌ی مغناطیسی نرم محسوب می شوند. مقادیر مغناطیس اشباع (Ms) برای نقاط کوانتومی GO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>، GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> به ترتیب ۴۱/۰۱ و ۵۶/۷۰ emu/g بدست آمد. تفاوت مقادیر بدست آمده بیشتر به دلیل حضور عنصر گوگرد در نقاط کوانتومی GO است. حضور اتم های گوگرد بر اندازه بلورک و میزان مغناطیس اشباع نقاط کوانتومی مغناطیسی تاثیر گذاشته است. مقدار S که به آن نسبت مربعی نیز گفته می شود، به ترتیب ۰/۰۰۶۵۸ و ۰/۰۰۵۱۱ محاسبه شد که به صفر نزدیک است که مقدار صفر یک حالت ایده آل را برای مواد مغناطیسی تعریف می کند. مقادیر پارامترهای مغناطیسی مربوطه از جمله Ms، وادارندگی Hc، پسماند مغناطیسی Mr و S (مقدار استونر-ولفارت که یک کمیت مهم برای شکل های مواد مغناطیسی است) در جدول (۲)، ذکر شده است.



شکل ۴ الگوهای XRD نقاط کوانتومی GO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> و GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

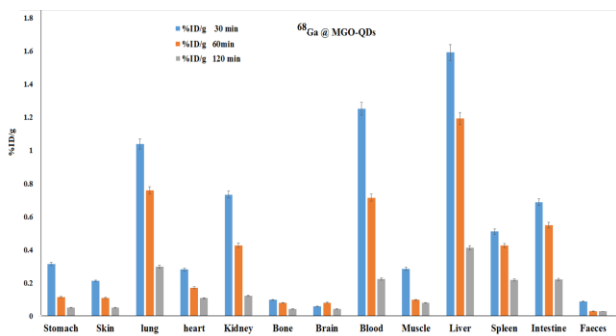
شکل (۵)، طیف های جذب پرتوهای فرابنفش-مرئی نقاط کوانتومی GO، GO@S و GO@S-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> را در دمای اتاق نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود نقاط کوانتومی GO دارای سه قله جذب است. قله های واقع در محدوده‌ی طول موج-های ۲۰۵ و ۲۸۵ نانومتری مربوط به انتقالات n-π\* پیوند C=O و در محدوده‌ی ۳۴۲ نانومتر، مربوط به انتقالات π-π\* پیوند C=C است. طیف جذب نقاط کوانتومی GO@S، دارای سه قله جذب است. قله‌ی واقع در طول موج ۴۵۳ نانومتری مربوط به انتقالات n-π\* پیوند C=S است. همانطور که از شکل مشخص است تمام انتقالات π-π\* و n-π\* در نقاط کوانتومی GO@S به سمت طول موج های بیشتر جابجا شده است که این به دلیل پیوند اتم های S و N با اتم های کربن نقاط کوانتومی است. همچنین مشاهده می شود شدت قله جذب مربوط به انتقالات الکترونی π-π\* در نقاط کوانتومی GO@S بیشتر شده است. برای نقاط کوانتومی گرافن اکسید مغناطیسی شده قله های جذب در محدوده‌ی طول موج های ۲۰۸ و ۲۷۲ مربوط به انتقالات n-π\* پیوند C=O و در محدوده‌ی ۳۱۶ نانومتر مربوط به انتقالات π-π\* پیوند C=C است [۱۷-۲۱]. در مقایسه با قله های جذبی نقاط کوانتومی گرافن اکسید، قله های جذبی نقاط کوانتومی گرافن اکسید مغناطیسی به سمت طول موج های کمتر جابجا شده است. این جابجایی ممکن است به دلیلی حضور Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> در نقاط کوانتومی باشد.

نمودار، بیشترین جذب در تومور در ۳۰ دقیقه بعد از تزریق از طریق ورید دمی مشهود است که به دلیل ویژگی چربی دوستی متوسط و تمایل نقاط کوانتومی به جذب در تومور است. علاوه بر تومور و کبد، جذب در کلیه‌ها، خون و ریه نیز دیده شد. ولی فعالیت تجمعی در مدفوع، استخوان و مغز در تمام مدت ناچیز است. فعالیت خون در تمام مدت بالا بوده که بیان می‌کند توزیع نقاط کوانتومی از طریق خون به خوبی انجام می‌شود. از آنجایی که مجاری ادراری مهم‌ترین مسیر دفع است، دفع سریع دارو از کلیه‌ها و مثانه مشهود است. نسبت میزان ماده نشاندار در تومور به خون در ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق به ترتیب برابر با ۴/۲، ۳/۱ و ۲/۸ است. با توجه به بررسی‌های انجام شده، می‌توان نتیجه گرفت نقاط کوانتومی- $^{68}\text{Ga}@ \text{GO}@ \text{S}$ - $\text{Fe}_3\text{O}_4$  می‌تواند به‌عنوان عامل تشخیصی-درمانی سرطانی استفاده شود.



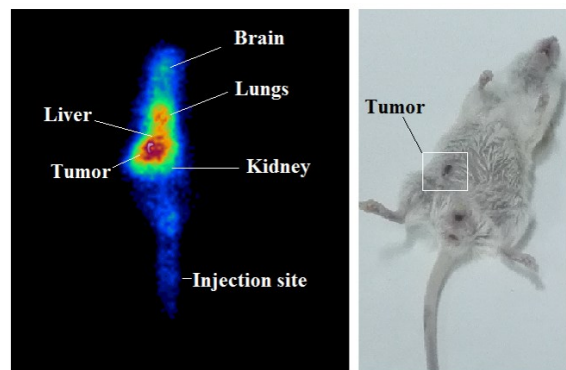
شکل ۶ نمودارهای VSM نقاط کوانتومی  $\text{GO}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$  و  $\text{GO}@ \text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  و بزرگنمایی آنها از حلقه پسماند

جدول ۲ مقادیر Ms, Mr, Hc و S برای نقاط کوانتومی و دپ شده با S مغناطیسی				
نمونه	Ms (emu/g)	Mr (emu/g)	Hc (Oe)	S=Mr/Ms
$\text{GO}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$ QDs	۴۱/۰۱	۰/۲۷	۰/۷۹	۰/۰۰۶۵۸
$\text{GO}@ \text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$ QDs	۵۶/۷۰	۰/۲۹	۰/۱۱	۰/۰۰۵۱۱



شکل ۸ توزیع زیستی نقاط کوانتومی  $^{68}\text{Ga}@ \text{GO}@ \text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  در موش‌های توموری ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق. (ID/g%: درصد در موجود در هر گرم بافت)

تومور در بدن یک اختلال محسوب شده و سرعت تکثیر آن خیلی بیش‌تر از قسمت‌های سالم بدن است در نتیجه برای تکثیر به منابع انرژی زیاد نیاز دارد. نقاط کوانتومی نشان‌دار شده ۳۰ دقیقه پس از تزریق از طریق ورید دمی، نسبتاً سریع در تومور جذب شد. بنابراین از این ویژگی برای تصویربرداری توموگرافی نشر پوزیترون از تومور استفاده شد. شکل ۷، تصویر توموگرافی نشر پوزیترون از موش توموری بعد از ۳۰ دقیقه تزریق نقاط کوانتومی  $^{68}\text{Ga}@ \text{GO}@ \text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  را نشان می‌دهد.



شکل ۷ نتایج تصویربرداری از نقاط کوانتومی نشاندار شده در موش‌های توموری در ۳۰ دقیقه پس از تزریق

#### ۴- نتیجه‌گیری

نقاط کوانتومی  $\text{GO}@ \text{S}$  و همچنین نقاط کوانتومی  $\text{GO}@ \text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  با روش ساده ساخته شدند. اندازه متوسط نقاط کوانتومی  $\text{GO}$  حدود ۱/۵ نانومتر است. بر اساس نتایج طیف‌های FTIR، حضور قله‌های C-S، آرایش نقاط کوانتومی به گوگرد را تایید می‌کنند و همچنین حضور قله ی جذب  $\text{Fe}-\text{O}$  در طیف FTIR، حضور نانوذرات  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  را در نقاط کوانتومی  $\text{GO}@ \text{S}$  تایید می‌کند. خواص مغناطیسی نقاط کوانتومی گرافن اکسید مغناطیسی و گرافن اکسید مغناطیسی آلاینده با S توسط VSM انجام شد. نمودار پسماند نقاط کوانتومی گرافن اکسید مغناطیسی و گرافن اکسید مغناطیسی آلاینده با S دارای حلقه‌ی

نتایج توزیع زیستی نقاط کوانتومی نشان‌دار شده  $^{68}\text{Ga}@ \text{GO}@ \text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  در اندام‌های موش طی بازه زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه در شکل ۸ نشان داده شده است. با توجه به

applications,” *Journal of Fluorescence*, 31, 897-906, 2021.

[7] A. I. A. Sherlala, A. A. A. Raman, M. M. Bello, A. Asghar, “A review of the applications of organo-functionalized magnetic graphene oxide nanocomposites for heavy metal adsorption,” *Chemosphere*, 193, 1004-1017, 2018.

[8] H. Ahmad, M. Fan, D. Hui, “Graphene oxide incorporated functional materials: A review,” *Composites Part B: Engineering*, 145, 270-280, 2018.

[9] L. Chen, C. Xu, J. Liu, X. Fang, Z. Zhang, “Optical absorption property and photo-thermal conversion performance of graphene oxide/water nanofluids with excellent dispersion stability,” *Solar Energy*, 148, 17-24, 2017.

[10] L. Chen, C. X. Guo, Q. Zhang, Y. Lei, J. Xie, S. Ee, C. M. Li, “Graphene quantum-dot-doped polypyrrole counter electrode for high-performance dye-sensitized solar cells,” *ACS applied materials & interfaces*, 5, 2047-2052, 2013.

[11] P. Zheng, N. Wu, “Fluorescence and sensing applications of graphene oxide and graphene quantum dots: a review,” *Chemistry—An Asian Journal*, 12, 2343-2353, 2017.

[12] S. Bak, D. Kim, H. Lee, “Graphene quantum dots and their possible energy applications: A review,” *Current Applied Physics*, 16(9), 1192-1201, 2016.

[13] J. Sun, S. Yang, Z. Wang, H. Shen, T. Xu, L. Sun, Z. Kang, “Ultra- high quantum yield of graphene quantum dots: aromatic- nitrogen doping and photoluminescence mechanism,” *Particle & Particle Systems Characterization*, 32, 434-440, 2015.

[14] M. Fathizadeh, H. N. Tien, K. Khivantsev, Z. Song, F. Zhou, M. Yu, “Polyamide/nitrogen-doped graphene oxide quantum dots (N-GOQD) thin film nanocomposite reverse osmosis membranes for high flux desalination,” *Desalination*, 451, 125-132, 2019.

[15] B. Zhang, C. Xiao, Y. Xiang, B. Dong, S. Ding, Y. Tang, “Nitrogen- doped graphene quantum dots anchored on thermally reduced graphene oxide as an electrocatalyst for the oxygen reduction reaction” *ChemElectroChem*, 3, 864-870, 2016.

پسماند بسیار باریکی است که در واقع ماده‌ی مغناطیسی نرم محسوب می‌شوند. نقاط کوانتومی  $GO@S-Fe_3O_4$  با گالیم- ۶۸ نشان‌دار شده و به موش توموری تزریق شد. بیش‌ترین جذب در تومور در ۳۰ دقیقه بعد از تزریق از طریق ورید دمی مشهود است که به‌دلیل ویژگی چربی‌دوستی متوسط و تمایل  $^{68}Ga@GO@S-Fe_3O_4$  به جذب در تومور است. همچنین دفع سریع دارو از مسیر مثانه و کلیه‌ها مشاهده شد. با توجه به این نتایج، این رادیونانوکامپوزیت  $^{68}Ga@GO@S-Fe_3O_4$  به‌عنوان یک عامل تصویربرداری توموگرافی نشر پوزیترون معرفی می‌شود.

## مراجع

- [1] I. Stojiljkovic, V. Kumar, N. Srinivasan, “Non-iron metalloporphyrins: potent antibacterial compounds that exploit haem/Hb uptake systems of pathogenic bacteria,” *Mol Microbiol* 31, 429–442, 1999
- [2] E. Espinosa-Cano, R. Palao-Suay, M. R. Aguilar, B. Vazquez, J. S. Roman, “Polymeric nanoparticles for cancer therapy and bioimaging.” In: *Nanooncology*. 137–172, 2018
- [3] A. Paknafas, Y. Fazaeli, A. R. Jalilian, A. Ahmadi, S. Feizi, M. Kamalidehghan, A. Rahiminejad, A. Khalaj, “Radiosynthesis and quality control of  $^{67}Ga$ -3,4-dimethoxylated porphyrin complex as a possible imaging agent,” *Iranian J Pharmaceut Res* 12, 735–744, 2013
- [4] Sh. Gharghani, Y. Fazaeli, H. Zare, Sh. Feizi, P. Ashtari, Z. Shahedi. “Gallium-68 labeled Gd-CdTe quantum dots: a novel nuclear imaging agent for detection of fibrosarcoma tumor,” *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 330, 1137-1145, 2021.
- [5] M. Guleria, T. Das, K. Vats, J. Amirdhanayagam, A. Mathur, H. D. Sarma, A. Dash, “Preparation and evaluation of  $^{99m}Tc$ -labeled porphyrin complexes prepared using PNP and HYNIC cores: studying the effects of core selection on pharmacokinetics and tumor uptake in a mouse model,” *RSC Med Chem* 10, 606–615, 2019.
- [6] S. Gharghani, H. Zare, Z. Shahedi, Y. Fazaeli, R. Rahighi, “Synthesis of magnetic ions-doped QDs synthesized via a facial aqueous solution method for optical/MR dual-modality imaging

- [16] A. Sherzad, H. Zare, Z. Shahedi, F. Ostovari, Y. Fazaeli, Z. Pourghobadi, "Effect of pH on Optical Properties of Graphene Oxide Quantum Dots" *International Journal of Optics and Photonics*, 14(2), 135-142, 2020.
- [17] R. V. Goreham, K. L. Schroeder, A. Holmes, S. J. Bradley, T. Nann, "Demonstration of the lack of cytotoxicity of unmodified and folic acid modified graphene oxide quantum dots, and their application to fluorescence lifetime imaging of HaCaT cells," *Microchimica Acta*, 185, 128, 2018.
- [18] M. Arvand, S. Hemmati, "Magnetic nanoparticles embedded with graphene quantum dots and multiwalled carbon nanotubes as a sensing platform for electrochemical detection of progesterone," *Sensors and Actuators B: Chemical*, 238, 346-356, 2017.
- [19] J. M. Yuan, R. Zhao, Z. J. Wu, W. Li, X. G. Yang, "Graphene oxide quantum dots exfoliated from carbon fibers by microwave irradiation: two photoluminescence centers and self-assembly behavior," *Small*, 14, 1703714, 2018.
- [20] Y. Dong, S. Zhang, L. Shi, Y. Chen, J. Ma, S. Guo, H. Song, "The photoluminescence of step-wise reduced graphene oxide quantum dots," *Materials Chemistry and Physics*, 203, 125-132, 2018.
- [21] F. Gao, C. L. Yang, M. S. Wang, , X. G. Ma, & Y. G. Yi, "Theoretical insight on the nanocomposite of tetraphenylporphyrin-graphene oxide quantum dot as a sensitizer of DSSC," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 379, 24-31, 2019.





# Synthesis and investigation of physical properties of $^{68}\text{Ga} @\text{GO}@\text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$ quantum dots as an imaging agent for cancer tumors

A. Zia Sherzad<sup>1</sup>, H. Zare<sup>1</sup>, Y. Fazaeli<sup>2</sup>, F. Ostovari<sup>1</sup>, Z. Shahedi<sup>1</sup>, Sh. Feizi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physics, Yazd University, Yazd, Iran

<sup>2</sup>Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute

(NSTRI), Tehran, Iran

## Abstract:

The use of hybrid diagnostic or diagnostic-therapeutic techniques together has accelerated and facilitated the process of cancer diagnosis and treatment and has played an important role in reducing patient mortality. In this regard, nanotechnology has been a leader by integrating nanomaterials and benefiting from their various capabilities, including optical and magnetic properties together. In this study, graphene oxide quantum dots incorporated with sulfur atoms and magnetic groups were synthesized in a simple single-step manner.  $\text{GO}@\text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  QDs were characterized with transmission electron microscopy (TEM), X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (FTIR), UV-Vis spectroscopy, and vibrating sample magnetometer (VSM). Then,  $\text{GO} @ \text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  quantum dots were labeled with high pure [ $^{68}\text{Ga}$ ]  $\text{GaCl}_3$ . The radiochemical purity and stability of the  $^{68}\text{Ga}@\text{GO}@\text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  QDs were examined using radio thin layer chromatography (RTLC). In-vivo bio-distribution studies in rat's tumors were performed by intravenously injection of  $^{68}\text{Ga}@\text{GO}@\text{S}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanocomposite. Positron emission tomography (PET) imaging was done to investigate the distribution of radiopharmaceuticals in organs and tumor. The highest absorption in the tumor was observed 30 minutes after injection via the tail vein, which is due to the absorption tendency of  $^{68}\text{Ga}@\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{GO}$  nanoparticles in the tumor.

**Keywords:**  $^{68}\text{Ga}$ , GO quantum dots, S doped nanostructure, Tumor, positron emission tomography (PET) Imaging.