ملخص

يعد علاج مرض السرطان حاليا واحدا من أكثر المجالات الصعبة المطروحة للدراسة. وواحد من بين مختلف الاستراتيجيات العلاجية المتاحة هو العلاج عن طريق رفع درجة حرارة الانسجة.

إن ارتفاع الحرارة باستخدام السائل المغناطيسي (Magnetic fluid hyperthermia) يوفر الحرارة من خلال الإستيعاب الإنتقائي للجسيمات النانومترية المغناطيسية (Magnetic nanoparticles) إلى داخل الورم، لذا اعطى نتائج مبشرة. يتطلب هذا العلاج استخدام مواد نانومترية ذات معدل امتصاص نوعي مرتفع.

تهدف الدراسة الحالية الى تصنيع جسيمات نانومتريه مغناطيسية (MNPs) من فريت الكوبلت لتوافقها مع الانظمة البيولوجية و تحسين خواصها و رفع كفائتها لاستخدامها فى العلاج باستخدام السائل المغناطيسي.

فى هذه الدراسة تم إعداد سلسلة من ستة عينات لفريت الكوبالت باستخدام طريقة الترسيب (coprecipitation). تم تعديل ظروف التحضير للحصول على MNPs ذات خصائص مختلفة. العينات الستة لفريت الكوبالت مفهرسة كما (CFn, n=1-6). العينات تختلف فقط في حجم الجسيمات بينما يتم الحفاظ على التركيب الكيميائي متماثل. وقد تحقق الاختلاف في حجم الجسيمات عن طريق ضبط معدل التغير في الرقم الهيدروجيني أثناء التحضير.

وقد تمت دراسة التركيب والخصائص المغناطيسية للعينات بدقة باستخدام حيود الأشعة السينية (XRD)، المجهر الإلكتروني (TEM)، حيود الإلكترون (SAED). وكشف التحليل البنيوي على طور واحد للجسيمات النانومترية المغناطيسية لفريت الكوبالت و أن أحجام الجسيمات في حدود (9-15 nm). أظهر التحليل (SAED) أن العينتان الأفضل من حيث التبلور هما CF3 (13.65 nm، التشتت المتعدد Υ = 0.14) وCF4 (13.79 nm، Υ=0.37,

وأظهرت منحنيات المغنطة أن تشبع المغنطة انخفض قليلا مع تناقص حجم الجسيمات في حين انخفض المجال القهرى بشكل كبير مع حجم الجسيمات. و حيث ان أحد الأهداف الرئيسية من هذا العمل هو الحصول على جسيمات

نانومترية مغناطيسية لها معدل امتصاص نوعي عال، فمن الضروري دراسة اعتماد الفقد الحرارى الاسترخائى على التردد. لذا، تم إعداد سخان حث متغير التردد (100-250 kHz) في مختبرنا. وأظهرت العينتان CF3 وCF4 أعلى فقد حرارى عند التعرض للمجال المغناطيسي المتردد .و قد وجد ان العينة CF3 لم تظهر أي تردد رنين في مدى التردد المحدد في حين أظهرت العينة CF4 تردد الرنين عند حوالي 180 كيلو هرتز.

تم تحضيرالسوائل المغناطيسية عن طريق تغليف الجسيمات النانومترية المغناطيسية بالسترات و تم فهرستها كما (CFCn، n= 1-6). و تم استخدام تحويل فوريه الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR) لتأكيد وجود طلاء السترات على العينات.

و حيث انه في حالة السوائل المغناطيسية يتم قياس الفقد الحرارى عند التعرض للمجال المغناطيسي المتردد عن طريق قياس معدل الامتصاص النوعي، تم قياس قيم معدل الامتصاص النوعي في الماء، و المحلول الملحى، و في معلق خلايا استسقاء إرليش باستخدام سخان حث (DW-VHF 10 kW, China).

بينت القياسات أن العينتين CFC3 وCFC4 لهما أعلى قيم لمعدل الأمتصاص النوعي. و تم إجراء تقييمات الاستقرار الغروية وقياسات الحجم الهيدروديناميكي و أظهرت القياسات استقرار أفضل للعينة CFC4. لذلك، تم استخدامها لاختبار تأثير التركيز وشدة المجال على قيمة معدل الامتصاص النوعي . أظهرت النتائج انخفاضا خطيا لمعدل الامتصاص النوعي مع زيادة تركيز المواد المغناطيسية . و قد أظهرت قيم معدل الامتصاص النوعي الاعتماد على شدة المجال بمعدل (H^n) حيث (n = 2 للمجالات المغناطيسية منخفضة الشدة و n = 1.5 للمجالات مغناطيسية الأعلى فى الشدة).

تعرضت الدراسة أيضا لتأثيرالظروف الفسيولوجية (درجة الحموضة ومحتوى الملح ، بروتينات السيتوبلازم و وجود التركيبات الخلوية) على قيم معدل الامتصاص النوعي . تم الحصول على قيمة (82 W/g) في شدة المجال المغناطيسي (9.4 kA/m) و تردد 198 kHz في الماء. انخفضت القيمة إلى (23.3 W/g) في حالة المحلول الملحى و بلغت (29.8 W/g) في معلق خلايا استسقاء إرليش .كما تعرضت الدراسة أيضا لتأثير تركيز الجسيمات النانومترية المغناطيسية ودرجة الحرارة العلاجية على بقاء خلايا سرطان إرليش حية.

و تم التوصل الى التركيز الأمثل هو (8 mg/mL) عند درجة حرارة 57°C و الذى أدى إلى إكمال موت الخلايا بعد 30 دقيقة من التعرض في المجال والتردد. السابق ذكرهما. وأظهرت الدراسة أن فريت الكوبالت يمكن اعتباره مرشحا واعدا لرفع درجات حرارة الانسجة.

اوضحت نتائج الرسالة ان الجسيمات النانومترية المغناطيسية لفريت الكوبالت لها المقدرة على رفع درجة حرارة الخلايا لدرجات الاجتثاث الحرارى وموت الخلايا كاملة من دون انتهاك معايير السلامة .

Acknowledgement

GOD and nothing but **GOD** I get to thank. **GOD** the merciful spirited me the patience to go through all the circumstances throughout my life. It is God's blessing that made me a student of a group of scientists.

Whatever I said, whatever I did, I cannot be fair in expressing my gratitude to Prof. Dr. **Abdel Sattar Mohamed Sallam,** Professor of Biophysics in the Biophysics group, Physics Department, Faculty of Science, Ain Shams University. He has guided me to bring this work in the best shape.

I would also like to express my gratitude to Prof. Dr. **El-Sayed Mahmoud El-Sayed,** Professor of Biophysics in the Biophysics group, Physics Department, Faculty of Science, Ain Shams University. He has guided and supported me throughout my work.

I am also grateful to Prof. Dr. **Mona Salah Eldin Hassan Talaat,** Professor of Biophysics in the Biophysics group, Physics Department, Faculty of Science, Ain Shams University. She has guided and supported me since I was a master degree candidate.

My professors in the Biophysics group taught me the basis of biophysics which inspired me to tackle this amazing field of study. I also thank them for the hard question which motivated me to widen my research from various perspectives.

My sincere thanks also go to Prof. Dr **Adel Abd El-Sattar Elsadany** Professor of Materials Science, Physics Department, Faculty of Science, Ain Shams University who provided me an opportunity to join their team and who gave access to the laboratory and research facilities. Without his precious support it would not be possible to conduct this research. I cannot deny my gratitude to him for his efforts in helping me establish concrete basis in the field of magnetism.

I would also like to express my sincere gratitude to my adviser **Assoc. Prof. Hesham Mohamed El-Sayed,** Associate Professor of Materials Science, Physics Department, Faculty of Science, Ain Shams University for the continuous support, patience, motivation, and immense knowledge. His guidance helped me in all times of research and writing of this thesis. I could not have imagined having a better adviser and mentor for my Ph.D. study.

My very deep gratitude goes to Prof. Dr. **Salah Yaseen El-Bakry**, Chairman of the Physics Department, Faculty of Science, Ain Shams University, for his interest, fruitful comments, support and encouragement. I also thank all the staff members of the department for their bolstering.

I cannot forget the role of Prof. **Dr Neamat Hanafi**, Professor of cell biology and histology in the Radiation Biology Department, National Center for Radiation Research and Technology, Atomic Authority for her valuable assistance regarding cytotoxicity and cell viability assays. Without this support, this part could not be accomplished.

I thank my fellow lab mates for the stimulating discussions, and for all the fun we have had in the last years.

Last but not least, I would like to thank my family: my husband, my parents and sister for supporting me spiritually throughout writing this thesis and my life in general.

تحسين قدرة الفقد النوعية للمواد المغناطيسية النانومترية لاستخدامها فى العلاج الحرارى للسرطان

رسالة دكتوراة فى الفيزياء الحيوية

مقدمه من الطالبة

هبه محمود ابراهيم كحيل

للحصول على درجة الدكتوراه فى العلوم (فيزياء حيوية)

لجنة الاشراف:

ا.د/ عبد الستار محمد سلام
استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
ا.د/السيد محمود السيد
استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
ا.د/ منى صلاح الدين حسن طلعت
استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
ا.د/ عادل عبد الستارالسعدنى
استاذ علوم المواد ،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
د/ هشام محمد السيد
استاذ مساعد علوم المواد، قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس

Enhancement of Specific Loss Power in Magnetic Nanoparticles for Cancer Thermotherapy

THESIS

Submitted to Faculty of Science-Ain Shams University in partial fulfillment for Degree of Ph.D. in Biophysics

By

Heba Mahmoud Ibrahim Kahil

Prof. Dr.
Abdel Sattar Mohamed Sallam
Professor of Biophysics,
Physics Department, Faculty of Science,
Ain Shams University

Prof. Dr.
El-Sayed Mahmoud El-Sayed
Professor of Biophysics,
Physics Department, Faculty of Science,
Ain Shams University

Prof. Dr. Mona Salah Eldin Hassan Talaat
Prof. of Biophysics,
Physics Department, Faculty of Science, Ain Shams University

Prof. Dr.
Adel Abd El-Sattar Elsadany
Professor of Materials Science,
Physics Department, Faculty of Science,
Ain Shams University

Assoc. Prof.
Hesham Mohamed El-Sayed
Associate Professor of Materials Science, Physics Department Faculty of Science,
Ain Shams University

Supervised by

To

Department of Physics
Faculty of Science
Ain Shams University
(2015)

شكر

خالص الشكر و التقدير لأساتذتى الأفاضل الذين قاموا بالاشراف و التوجيه الدائم حتى تظهر الرسالة بهذه الصورة و هم السادة:

ا.د/ عبد الستار محمد سلام
استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
ا.د/السيد محمود السيد
استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
ا.د/ منى صلاح الدين حسن طلعت
استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
ا.د/ عادل عبد الستارالسعدنى
استاذ علوم المواد ،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس
د/ هشام محمد السيد
استاذ مساعد علوم المواد، قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس

و أيضا خالص الشكر للسيد الأستاذ الدكتور **صلاح يس البكري** رئيس مجلس قسم الفيزياء و جميع اساتذتى الأفاضل بالقسم الذين كان لهم الفضل فى إرساء اساس علمى جيد لدى. و لا انسى دور زملائى الذين تعاونوا معى فى البحث بشتى الصور.

العنوان: تحسين قدرة الفقد النوعية للمواد المغناطيسية النانومترية لاستخدامها فى العلاج الحرارى للسرطان

اسم الطالبة: هبه محمود ابراهيم كحيل

الدرجة العلمية: ماجستير فى العلوم (فيزياء حيوية)

القسم التابع له: الفيزياء

اسم الكلية: العلوم

الجامعة: عين شمس

سنة التخرج: 2001

سنة المنح:2016

اسم الطالبة: هبه محمود ابراهيم كحيل

العنوان: تحسين قدرة الفقد النوعية للمواد المغناطيسية النانومترية لاستخدامها فى العلاج الحرارى للسرطان

الدرجة العلمية: دكتوراه فى العلوم (فيزياء حيوية)

اعضاء لجنة الإشراف:

ا.د/ عبد الستار محمد سلام استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس

ا.د/السيد محمود السيد استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس

ا.د/ منى صلاح الدين حسن طلعت استاذ الفيزياء الحيوية،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس

ا.د/ عادل عبد الستارالسعدنى استاذ علوم المواد ،قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس

د/ هشام محمد السيد استاذ مساعد علوم المواد، قسم الفيزياء، كلية العلوم، جامعة عين شمس

اعضاء لجنة التحكيم:

ا.د/ عبد الستار محمد سلام استاذ الفيزياء الحيوية، قسم الفيزياء، كلية العلوم،جامعة عين شمس

ا.د/ اوزيريس ونيس جرجس استاذ الفيزياء الحيوية التجريبية، كلية العلوم، جامعة القاهرة

ا.د/ سابو توماس مدير المركز الدولى للنانو تكنولوجى جامعة مهتما غاندى، الهند

الدراسات العليا:

تاريخ التسجيل: 11 / 1 / 2010 تاريخ الاجازة: / /2016

موافقة مجلس الكلية: / / 2016 تاريخ المنح: / /2016

موافقة مجلس الجامعة: / /2016

CONTENTS

CONTENTS I

LIST OF TABLES V

LIST OF FIGURES VII

LIST OF ABBREVIATIONS XI

LIST OF SYMBOLS XIII

ABSTRACT XVII

CHAPTER 1 1

1 INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEW 1

1.1 INTRODUCTION 1

1.2 LITERATURE REVIEW 4

1.2.1 Biological applications of magnetic nanoparticles *4*

1.2.2 Application of Magnetic nanoparticles in magnetic fluid hyperthermia *5*

1.2.3 The scope of research in the field of magnetic fluid hyperthermia *7*

1.3 AIM OF THE PRESENT WORK 16

CHAPTER 2 19

2 THEORETICAL ASPECTS 19

2.1 HYPERTHERMIA AS A THERAPEUTIC MODALITY; OVERVIEW 19

2.1.1 Biological rationale of treating cancer with hyperthermia *20*

2.1.2 Mechanisms of malignant cell death *22*

2.1.3 Administration of magnetic nanoparticles *23*

2.1.4 Distribution and clearance *23*

2.1.5 Cellular uptake *24*

2.2 STRUCTURE AND MAGNETIC PROPERTIES OF FERRITES 25

2.2.1 Structure of ferrites *25*

2.2.2 Magnetization process in bulk materials and MNPs *32*

2.3 SINGLE DOMAIN MAGNETIC PARTICLES 36

2.3.1 Magnetic order in nanoparticles (single domain) *37*

2.3.2 Magnetization reversal in single domain MNPs in general *39*
2.3.3 Temperature and frequency dependence of H_c and hysteresis loop area *45*
2.3.4 Relaxational losses in MNPs *47*
2.3.5 The Specific absorption rate (SAR) *51*
2.4 SURFACE CHARGE AND COLLOIDAL STABILITY IN MAGNETIC FLUIDS 54
2.4.1 Origin of surface charge in cobalt ferrite *54*
2.4.2 Colloidal stability and zeta potential *55*
2.5 SAFETY GUIDELINES 58

CHAPTER 3 ..... **61**

3 MATERIALS AND METHODS **61**

3.1 PREPARATION OF MF 61
3.1.1 Synthesis of cobalt ferrite MNPs *61*
3.1.2 Constitution of the magnetic fluid (MF) *62*
3.2 STRUCTURAL AND MAGNETIC ANALYSIS 62
3.2.1 Powder X-ray diffraction *62*
3.2.2 Transmission electron microscopy (TEM) *63*
3.2.3 Fourier transform infrared (FTIR) spectra *63*
3.2.4 Fluid stability and hydrodynamic volume *63*
3.3 MAGNETIC CHARACTERIZATION 63
3.4 ASSESSMENT OF ALTERNATING CURRENT LOSSES 65
3.4.1 Induction heater design for powder samples *65*
3.4.2 Specific absorption rate measurement *71*
3.5 CHEMOSENSITIVITY OF NANOPARTICLES (CELL VIABILITY) 72

CHAPTER 4 ..... **73**

4 RESULTS AND DISCUSSION **73**

4.1 STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF POWDERS (CFN) 73
X-ray diffraction analysis *73*
FTIR spectra *75*
TEM analysis *76*
Selected area electron diffraction (SAED) *79*
Microstrain calculation *82*

4.2 MAGNETIC CHARACTERIZATION OF POWDERS (CFN).....83
4.3 ASSESSMENTS OF AC LOSSES IN POWDERS (CFN).....88
4.4 SAR MEASUREMENTS FOR FERROFLUIDS.....94
4.5 COLLOIDAL STABILITY 95
4.6 DEPENDENCE OF SAR VALUES ON FIELD INTENSITY.....98
4.7 EFFECT OF SAMPLE CONCENTRATION ON SAR VALUES 100
4.8 *IN VITRO* STUDIES ON SAMPLE CFC4 USING EHRLICH ASCITES CELLS 103
4.8.1 Bio compatibility of sample CFC4 103
In vitro cytocompatibility study 103
4.8.2 Ability to kill tumor cells (in vitro hyperthermia)....107
4.9 COMPARISON OF SAR FOR CFC4 WITH OTHER MNPS.....111
CHAPTER 5 115
5 CONCLUSIONS 115
REFERENCES 117