

Academia Oamenilor de Știință din România

RAPORT DE ACTIVITATE

Nr. 1

Suporturi magnetice destinate eliberării controlate

Director de Proiect:

Prof. Dr. Ing. Ecaterina ANDRONESCU

Membru Titular al AOSR

Cercetător:

As. Univ. Drd. Ing. Ionela Andreea NEACȘU

Universitatea POLITEHNICA din București

Iunie 2018

CUPRINS

1. Sisteme cu eliberare controlată	2
1.1 Clasificare	2
1.2 Avantaje și limitări.....	3
2. Nanotransportori pentru sistemele cu eliberare controlată	4
3. Metode de obținere a nanoparticulelor magnetice	6
4. Compuși antitumorali naturali cu caracter hidrofof	8
5. Concluzii – obiective specifice ale proiectului	9
6. Referințe bibliografice	11

1. Sisteme cu eliberare controlată

1.1 Clasificare

Sistemele cu eliberare controlată urmăresc ca un medicament și o matrice (biomaterial), într-un mod economic, să conducă la obținerea unui produs care, în contact cu mediul biologic, să determine, în timp, eliberarea principiului activ după un profil cinetic care să corespundă cerințelor impuse. Cel mai frecvent se dorește o viteză constantă de eliberare a substanței active, care în analogie cu cinetica chimică, corespunde unei cinetici de ordin zero [1].

- După modul de obținere a acestora, sistemele cu eliberare controlată pot fi clasificate:

a) *Sisteme fizice*, în cadrul cărora are loc încorporarea fizică a unui medicament într-o matrice (polimerică sau nepolimerică);

b) *Sisteme chimice*, caracterizate de legături chimice stabilite între medicament și materialul gazdă.

Sistemele fizice se clasifică la rândul lor în [2]:

- *Sisteme erodabile*, în cadrul cărora medicamentul este amestecat fizic cu o matrice și este eliberat în timp ce suportul este consumat (erodat) de mediul cu care vine în contact prin procese fizice de dizolvare.

- *Sisteme rezervor*, ce constau dintr-o membrană, non-degradabilă sau biodegradabilă, polimerică, care limitează viteza de eliberare și separă principiul activ (miezul sistemului) de mediul biologic. Sistemele rezervor pot fi obținute sub diverse morfologii, și anume: capsule, microcapsule, fibre sau tuburi cu capetele închise

- În funcție de mecanismul de control al eliberării medicamentului, sistemele de eliberare controlată a medicamentelor se clasifică în 5 categorii [3]:

1. Sisteme controlate de difuzie:

a. Dispozitive de tip rezervor (sisteme membrană);

b. Dispozitive de tip matrice (sisteme monolitice).

2. Sisteme controlate chimic:

a. Sisteme bioerodabile și biodegradabile;

b. Sisteme cu catene ramificate.

3. Sisteme activate de solvent:

a. Sisteme controlate osmotice;

b. Sisteme controlate prin îmbibare.

4. Sisteme cu eliberare modulată;

5. Sisteme ce prezintă capacitate de schimb ionic (silicați stratificați).

1.2 Avantaje și limitări

Avantaje clinice [4]:

- Diminuarea frecvenței administrării medicamentelor;
- Îmbunătățirea confortului pacientului;
- Reducerea nivelului de fluctuații în sânge a compușilor activi terapeutic;
- Spre deosebire de terapia convențională, permit diminuarea cantității de medicament utilizate;
- Diminuarea semnificativă a acumulării medicamentului în cadrul terapiei cronice;
- Scăderea toxicității medicamentului, atât la nivel local, cât și la nivel sistemic;
- Stabilizarea condiției medicale a pacientului ca urmare a unei concentrații mult mai uniforme a medicamentului;
- Îmbunătățirea biodisponibilității compușilor activi caracterizați de un timp de înjumătățire foarte scurt, datorită controlului spațial;
- Viteze de eliberare previzibile și reproductibile de-a lungul unei perioade lungi de timp.

Avantaje comerciale/industriale [4]:

- Extinderea ciclului de viață a produsului;
- Diferențierea produsului;
- Expansiunea pe piață;
- Extinderea brevetului.

Potențialele limitări ale sistemelor cu eliberare controlată [4]:

- Întârzierea procesului de acțiune a medicamentului;
- Probabilitatea retenției la nivelul sistemului a unei concentrații de medicament care se dovedește a fi insuficientă pentru terapia afecțiunii în cauză;
 - Dependența majoră a formei farmaceutice de perioada de retenție la nivelul tractului gastro-intestinal;
 - Costurile înregistrate depășesc valoarea terapiilor convenționale;
 - Nu toate medicamentele permit dezvoltarea unor sisteme cu eliberare prelungită.

Selectarea substanței active pentru dezvoltarea sistemelor cu eliberare prelungită reprezintă un pas critic. De aceea, este esențial a se ține cont de o serie de caracteristici prin care se poate evalua dacă un medicament se pretează, sau nu, formulărilor cu eliberare prelungită. Perioada de înjumătățire foarte scurtă sau prea extinsă, indicele terapeutic restrâns

sau limitat, absorbția redusă (lentă) sau activă, sunt doar câteva dintre aspectele deținute de medicamente, care ar putea influența eficacitatea dezvoltării sistemelor cu eliberare controlată [4].

În funcție de scopul urmărit, există mai multe tipuri de profile de eliberare controlată a medicamentelor, cele mai importante fiind ilustrate în Figura 1 [3].

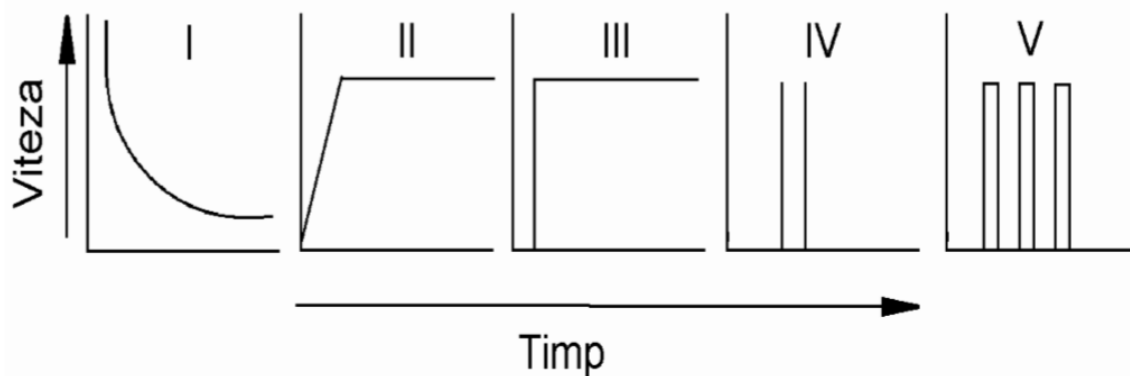


Figura 1. Diferite tipuri de profile de eliberare a medicamentelor (Tip I) viteza de eliberare scade exponențial cu timpul, (Tip II) cinetica de ordin 0 cu viteza de eliberare constantă, (Tip III) eliberare de ordin 0 cu întârziere semnificativă, (Tip IV) eliberare pulsatilă cu întârziere, (Tip V) eliberare multiplă cu întârziere constantă între eliberări [3].

2. Nanotransportori pentru sistemele cu eliberare controlată

Nanotransportorii sunt sisteme ce oferă posibilități unice de depășire a barierelor celulare, cu scopul de a îmbunătăți livrarea numeroaselor substanțelor active precum medicamentele, și nu în ultimul rând biomacromoleculele terapeutice [5]. Nanotransportorii ce dețin proprietăți fizico-chimice și biologice optimizate sunt mult mai ușor internalizați la nivel celular, spre deosebire de sistemele cu dimensiuni mai mari, ceea ce permite utilizarea cu succes a acestora ca suporturi pentru transportul compușilor bioactivi [6]. Până în prezent, au fost dezvoltată o serie de nanotransportori terapeutici, însă, cea mai mare parte dintre aceștia necesită teste suplimentare care să ateste siguranța utilizării lor clinice [7].

În ultimul deceniu, nanoparticulele au fost propuse ca transportori pentru sistemele cu eliberare controlată. Nanoparticulele sunt particule coloidale solide cu diametre mai mici de 100 nm, și, prin urmare, sunt considerate nanomateriale „zero-dimensionale” [7]. Nanoparticulele sunt special concepute pentru a absorbi, adsorbi sau încapsula o substanță activă, asigurând astfel protecția acesteia împotriva eventualelor procese de degradare, chimice sau enzimatice. Acestea pot fi utilizate ca adjuvante în vaccinuri sau transportori de medicamente, la nivelul cărora compusul activ este dizolvat, încapsulat, adsorbit sau atașat

chimic [8]. Principalul scop în proiectarea nanoparticulelor ca sisteme cu eliberare controlată, este acela de a elibera specific agenții farmacologic activi la viteze și doze optime de administrare [9].

Au fost raportate o serie de beneficii ale utilizării nanoparticulelor ca sisteme cu eliberare controlată, după cum urmează [10]:

- Eliberare controlată și susținută a medicamentului pe întreaga perioadă a transportului, precum și la nivelul zonei de acțiune dorite; o astfel de terapie implică selectivitatea, iar în acest fel se obține o creștere a eficienței terapeutice și diminuarea efectelor secundare (terapia convențională este non-selectivă, prin urmare efectele secundare se manifestă, de regulă, la nivel sistemic);

- Substanța activă poate fi încorporată în sistem fără a implica o reacție chimică; acesta este un factor important ce permite conservarea medicamentului;

- Caracteristicile de eliberare controlată și de degradare a medicamentului pot fi modulate cu ușurință;

- Nu există pierderi de substanțe active, prin urmare se înregistrează o creștere a biodisponibilității medicamentului în zona dorită, și pentru o mai lungă perioadă de timp;

- Solubilitatea medicamentelor ce prezintă un grad scăzut de solubilitate în apă este semnificativ îmbunătățită, timpul de înjumătățire al medicamentului în circulația sangvină este de asemenea prelungit prin reducerea imunogenității, eliberarea medicamentului cu o rată susținută și reducerea frecvenței de administrare a compușilor terapeutici;

- Creșterea confortului pacientului și îmbunătățirea performanței terapeutice, comparativ cu sistemele convenționale.

Când medicamentele sunt încărcate la nivelul nanoparticulelor prin încapsulare, adsorbție sau conjugate chimic, farmaco-cinetica acestora, precum și indicele terapeutic, pot fi semnificativ îmbunătățite. Substanțele active pot fi încapsulate în interiorul nanoparticulei (nanosferei), sau legate, fizic sau chimic, de suprafața acesteia.

Odată ajunse în zona de interes, nanoparticulele pot elibera medicamentul prin următoarele procese: difuzie, gonflare, eroziune sau degradare. Unele sisteme permit eliberarea compușilor activi sub influența unei energii exterioare, cum ar fi ultrasunetele, lumina sau câmpul magnetic [11]. Avantajele precum creșterea solubilității medicamentelor, prelungirea duratei de viață a acestora la nivel sistemic, eliberarea controlată și susținută a substanțelor active, distribuția preferențială a acestora către țesuturile și celulele de interes și posibilitatea

de a livra și elibera simultan mai mulți agenți terapeutici în cadrul terapiei combinate, recomandă nanoparticulele ca transportori promițători în dezvoltarea sistemelor cu eliberare controlată [10].

Există numeroase tipuri de nanoparticule, de diferite dimensiuni, forme și materiale, cu varii proprietăți chimice și de suprafață. În *Figura 2* de mai jos, sunt listate clase de nanoparticule, și după cum se poate observa, acestea variază atât din punct de vedere morfologic, cât și dimensional [12].

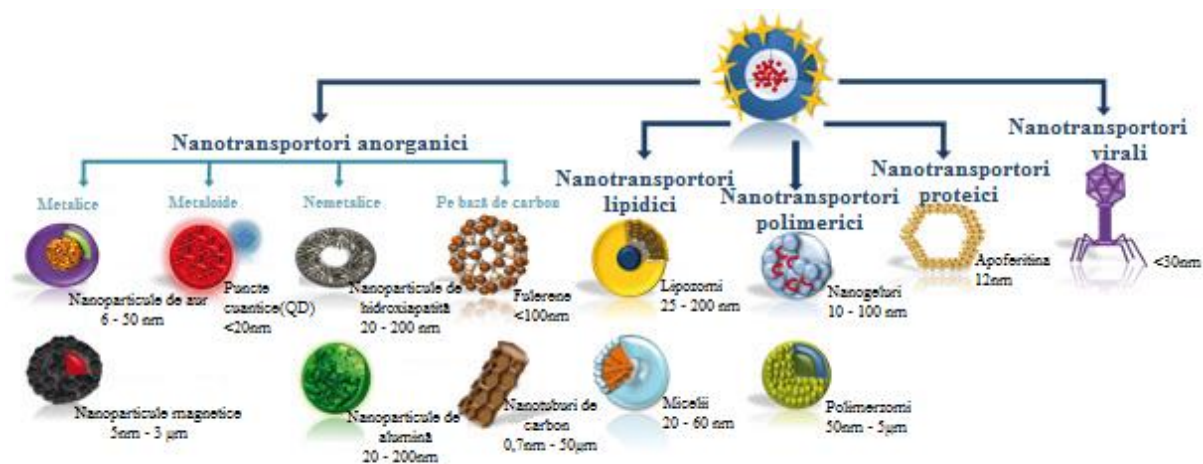


Figura 2. Tipuri de nanoparticule utilizate ca nanotransportori pentru sistemele cu eliberare controlată (preluată și modificată [12])

3. Metode de obținere a nanoparticulelor magnetice

Nanoparticulele magnetice pot fi sintetizate prin numeroase metode fizice și chimice, dintre care putem aminti: metoda microemulsiilor, reacții de co-precipitare, sinteza sol-gel, reacțiile sono-chimice, sinteza prin metoda hidrotermală, descompunere termică, biosinteza, sinteza prin injecție în flux și metoda electrochimică. Aceste metode au fost utilizate de-a lungul timpului pentru obținerea unor particule cu compoziție omogenă și o distribuție îngustă a dimensiunii medii de particulă. Deși există numeroase alternative în ceea ce privește metodele de sinteză a nanoparticulelor magnetice, cea mai comună dintre acestea este metoda co-precipitării [13].

Tehnica co-precipitării este probabil cea mai simplă și cea mai eficientă rută de obținere a nanoparticulelor magnetice. Oxizii de fier, printre care și magnetita (Fe_3O_4), sunt sintetizați, de regulă, prin această metodă, ce constă în obținerea unui amestec stoechiometric de săruri feroase și ferice în mediu apos, raportul molar $\text{Fe}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$ fiind 1:2.

Reacția de co-precipitare are loc la pH bazic, fie la temperatura camerei, fie la temperaturi ridicate [13].

Dimensiunea și forma nanoparticulele de magnetită depinde de tipul sărurilor utilizate (cloruri, sulfați, nitrați, perclorați etc.), de raportul molar al ionilor ferici și feroși, de temperatura de reacție, de valoare pH-ului, concentrația ionică a mediului, precum și de alți parametri de reacție precum viteza de agitare și viteza de picurare a soluției de precursori în soluția cu un caracter bazic [13-15].

Conform termodinamicii acestei reacții, o precipitare completă a magnetitei are loc la valori ale pH-ului cuprinse între 9 și 14, cu un raport stoichiometric precis de 2:1 ($\text{Fe}^{3+}:\text{Fe}^{2+}$). Cu toate acestea, magnetita nu prezintă o foarte bună stabilitate și este foarte susceptibilă la oxidare, aceasta fiind transformată în maghemită ($\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$) în prezența oxigenului [13].

Principalul avantaj al acestei metode de sinteză este acela că, prin reacția de co-precipitare, se poate obține cu ușurință o cantitate mare de nanoparticule. Totuși, controlul distribuției dimensiunii nanoparticulelor este limitat, deoarece creșterea cristalelor este controlată doar de factorii cinetici.

În procesul de co-precipitare, sunt implicate două etape de bază: reacția de nucleație, care apare atunci când speciile precursorare ating suprasaturația critică, urmată de creșterea lentă a particulelor prin difuzia soluturilor către suprafața cristalelor. Pentru a obține nanoparticule de magnetită monodisperse, aceste două etape trebuie separate; prin urmare, nucleația trebuie evitată pe parcursul perioadei de creștere [13].

Particulele magnetice sintetice, obținute prin diverse rute de sinteză, pot prezenta diferențe mari în ceea ce privește proprietățile lor magnetice. Aceste diferențe sunt atribuite modificărilor structurale, creării limitelor antifazice, sau existenței unui strat magnetic rezidual la suprafața particulelor.

Dezavantajul metodelor de sinteză în soluții apoase este acela că valoarea pH-ului de reacție a amestecului trebuie să fie ajustată atât în timpul procesului de sinteză, cât și pe parcursul procesului de purificare. Prin urmare, producerea unor cantități semnificative de particule magnetice dispersate și cu dimensiuni mici, reprezintă o provocare, atunci când sunt abordate astfel de metode de sinteză. Tendința acestor nanoparticule de a forma agregate și de a crește în dimensiune, pentru a minimiza energia totală liberă a suprafeței, reprezintă o dificultate critică și dificil de combătut [16-17].

4. Compuși antitumorali naturali cu caracter hidrofob

α-Bisabolol, denumit I.U.P.A.C. 6-metil-2-(4-metil-3-ciclohexen-1-il)-5-hepten-2-ol, este un alcool sesquiterpenic natural cu formula chimică $C_{15}H_{26}O$ (figura 3), a fost izolat pentru prima dată din *Matricaria chamomilla* (*Asteraceae*) în secolul al XX-lea și de atunci a fost identificat în alte plante aromatice cum ar fi *Eremanthus erythropappus*, *Smyrniopsis aucheri* și *Vanillosmopsis*. Recent, *α*-bisabololul a fost identificat ca un constituent major al uleiului esențial *Salvia Runcinata*, o plantă indigenă în Africa de Sud.

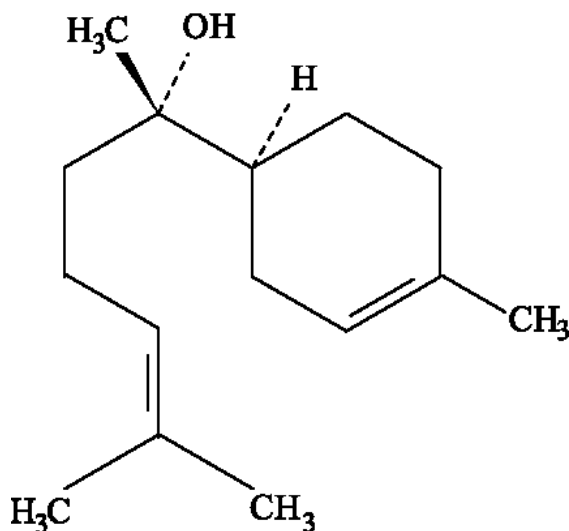


Figura 3. Structura chimică structurală a *α*-Bisabolol

Acest compus prezintă, de asemenea, câteva alte proprietăți farmacologice, cum ar fi activitățile analgezice, antibiotice și anticanceroase. Recent, s-a demonstrat că *α*-Bisabolol este un inhibitor al AKT și s-au dezvoltat astfel terapii promițătoare pentru cancerul pancreatic avansat pe baza acestuia [18] [19]. Mutagenitatea și genotoxicitatea bisabololului au fost, de asemenea, investigate. Datorită toxicității scăzute asociate bisabololului, Administrația pentru Alimentație și Medicamente (Food and Drug Administration - FDA) a acordat acestui constituent statutul de “substanță sigură” (Generally Regarded as Safe - GRAS), care a promovat utilizarea acestuia ca ingredient activ în mai multe produse comerciale [20].

Curcumina este un ingredient esențial extras din rădăcina de *Curcuma Longa*. Rădăcina acestei plante are colorație galbenă datorată curcuminei, motiv pentru care a fost utilizată ca agent colorant în produse alimentare și medicamente în țările asiatice [18].

Curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5 dionă, figura 4) are o varietate largă de aplicații ca agent terapeutic (potențial antiinflamator, anti-cancerigen și neuroprotector), bucurându-se de un real interes datorită structurii conjugate unice care îi permite să acționeze ca un antioxidant [19].

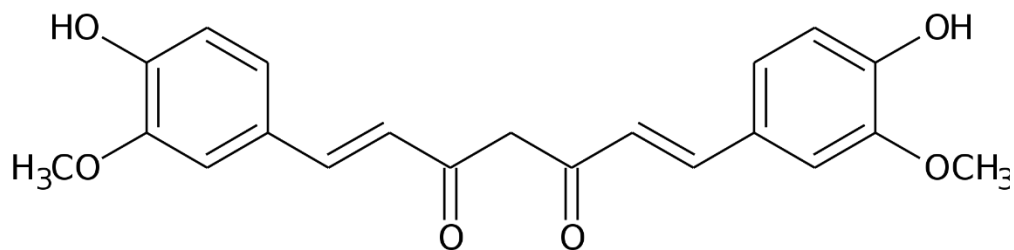


Figura 4. Formula chimică structurală a Curcuminei [20]

Acidul usnic ($C_{18}H_{16}O_7$ – figura 5), se găsește în mod unic în licheni și este larg răspândit în speciile *Cladonia* (*Cladoniaceae*), *Usnea* (*Usneaceae*), *Lecanora* (*Lecanoraceae*), *Ramalina* (*Ramalinaceae*), *Evernia*, *Parmelia* (*Parmeliaceae*) și alte genuri de licheni, speciile *Alectoria* (*Alectoriaceae*) fiind de multe ori printre cele mai bogate surse de acid usnic. Lichenii sunt formați prin simbioză între ciuperci și alge și / sau cianobacterii. Mulți licheni care conțin acid usnic au fost utilizați pentru aplicații medicinale, cosmetice și ecologice [21].

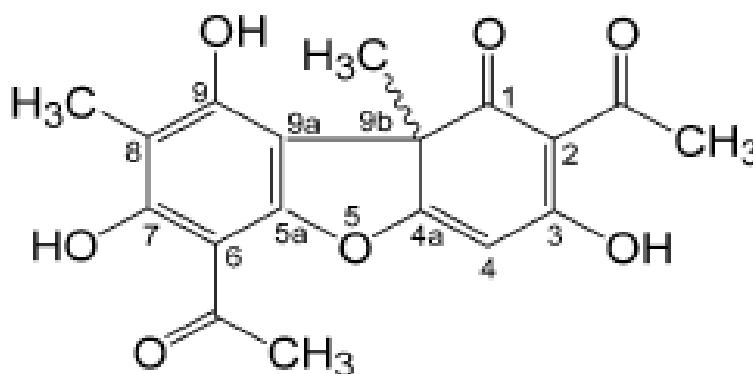


Figura 5. Formula chimică structurală a Acidului Usnic

Yang și colaboratorii au studiat activitatea de inhibare a dezvoltării celulelor canceroase pulmonare de către 7 specii de licheni din Munții Carpați, precum și mecanismul de acțiune anti-metastatic identificat, în vederea valorificării lor ca noi agenți anti-cancerigeni [22].

5. Concluzii – obiective specifice ale proiectului

Deoarece sistemele pe bază de *nanoparticule magnetice*, în special cele bazate pe magnetită, s-au dovedit în studiile anterioare o alternativă viabilă la metodele de tratament actuale, **scopul proiectului** este de a valorifica această categorie de materiale, în vederea **obținerii de sisteme cu eliberare controlată de substanțe antitumorale**, ca răspuns la limitările pe care chimioterapia sau radioterapia le prezintă.

În vederea îndeplinirii scopului proiectului, o serie de obiective specifice se impun:

OS1 – Obținerea de nanostructuri tip Fe_3O_4 funcționalizate cu compuși multifuncționali ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$); datorită faptului că nanoparticulele de Fe_3O_4 sunt foarte susceptibile la degradare/degenerare în medii acide sau oxidative, precum și în condiții *in vivo*, grefarea unui înveliș protector exterior este un mijloc de menținere a stabilității componentului magnetic până la momentul internalizării celulare. Produși naturali de catabolism vor fi folosiți pentru acoperire, în special acizi amino-dicaboxilici (ex. acid glutamic) iar sinteza $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$ se va realiza prin 2 metode diferite.

OS2 – Obținerea de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$ – Citostatic Hidrofob, utilizate ca sisteme cu eliberare țintită în terapia cancerului; În vederea realizării unor sisteme eficiente pentru tratamentul canceros, este necesară învelirea suplimentară a structurilor tip core-shell cu citostatice. Aceste sisteme cu eliberare țintită sunt au la bază compuși antitumorali naturali precum Bisabolol [1-metil-4(1,5-dimetil-1-hidrohex-4(5)- enil)-ciclohexen-1] și Licopen. Bisabolol, cunoscut și sub numele de Levomenol, este un alcool sesquiterpen monociclic natural, găsit nativ ca ulei esențial în mușețel (*Matricaria recutita*) și *Myoporum crassifolium*. Este aproape insolubil în apă și glicerină dar foarte solubil în alcool. Licopenul este un fitoreactiv care aparține grupului de pigmenți cunoscuți drept carotenoizi. Este roșu, hidrofob și este întâlnit în stare naturală în multe fructe și legume. Cea mai mare concentrație de licopen bioactiv se regăsește în tomate și în produsele pe bază de tomate. Câteva studii epidemiologice corelează consumul ridicat de licopen cu micșorarea riscului de cancer la prostată.

OS3 – Caracterizarea morfologică și structurală a $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$ și $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$ – Citostatic Hidrofob obținute. În acest sens, vor fi utilizate o parte din tehnicile de caracterizare enumerate anterior, cărora li se adaugă FT-IR, pentru a studia eventualele legături formate între suportul de magnetită și compușii multifuncționali de pe suprafață, și VSM – pentru evaluarea proprietăților magnetice ale ansamblurilor.

OS4 – Evaluarea biologică a $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$ și $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$ – Citostatic Hidrofob obținute. Date fiind aplicațiile biomedicale vizate, biocompatibilitatea sistemelor obținute reprezintă o caracteristică absolut necesară, ca atare se vor realiza studii de biocompatibilitate și de evaluare a internalizării celulare. Pentru $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CM}$ – Citostatic Hidrofob se va realiza suplimentar o analiză a activității antitumorale.

Raportul dintre numărul celulelor tumorale și celor sănătoase distruse de citostatic este de importanță critică. În urma acestor rezultate, se va realiza o optimizare a parametrilor de sinteză în raport cu citostaticul ales.

6. Referințe bibliografice

- [1] A. M. Grumezescu, *Nano- and microscale drug delivery systems: design and fabrication*. Elsevier Ltd, 2017.
- [2] J. M. Walker, *Drug Delivery System Series Editor*. 2014.
- [3] V. Pașcalău and V. Popescu, “SISTEME DE ELIBERARE CONTROLATA A MEDICAMENTELOR. HIDROGELURI.”
- [4] D. Bhowmik, H. Gopinath, B. Pragati Kumar, S. Duraivel, and K. P. Sampath Kumar, “THE PHARMA INNOVATION Controlled Release Drug Delivery Systems,” vol. 1, no. 10, 2012.
- [5] H. Hillaireau and P. Couvreur, “Nanocarriers? entry into the cell: relevance to drug delivery,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 66, no. 17, pp. 2873–2896, Sep. 2009.
- [6] S. Suri, H. Fenniri, and B. Singh, “Nanotechnology-based drug delivery systems,” *J. Occup. Med. Toxicol.*, vol. 2, no. 1, p. 16, Dec. 2007.
- [7] D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. Farokhzad, R. Margalit, and R. Langer, “Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy,” *Nat. Nanotechnol.*, vol. 2, no. 12, pp. 751–760, Dec. 2007.
- [8] S. Singh, V. K. Pandey, R. P. Tewari, and V. Agarwal, “Nanoparticle Based Drug Delivery System: Advantages and Applications,” *Indian J. Sci. Technol.*, vol. 4, no. 3, pp. 177–180, Mar. 2011.
- [9] N. Jain, R. Jain, N. Thakur, B. P. Gupta, D. K. Jain, J. Banveer, and S. Jain, “NANOTECHNOLOGY: A SAFE AND EFFECTIVE DRUG DELIVERY SYSTEM.”
- [10] L. Zhang, F. Gu, J. Chan, A. Wang, R. Langer, and O. Farokhzad, “Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 83, no. 5, pp. 761–769, May 2008.
- [11] M. E. Davis, Z. (Georgia) Chen, and D. M. Shin, “Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 7, no. 9, pp. 771–782, Sep. 2008.
- [12] S. Dost, “Viry jako nanotransportéry léčiv,” pp. 30–35, 2014.
- [13] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, and R. N. Muller, “Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications,” *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 6, pp. 2064–2110, Jun. 2008.
- [14] W. Wu, Q. He, and C. Jiang, “Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and surface

- functionalization strategies,” *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 3, no. 11, pp. 397–415, 2008.
- [15] W. Wu, Z. Wu, T. Yu, C. Jiang, and W.-S. Kim, “Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications,” *Sci. Technol. Adv. Mater.*, vol. 16, no. 2, p. 023501, Apr. 2015.
- [16] D. K. Kim, Y. Zhang, W. Voit, K. V. Rao, J. Kehr, B. Bjelke, and M. Muhammed, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for bio-medical applications,” *Scr. Mater.*, vol. 44, no. 8–9, pp. 1713–1717, 2001.
- [17] G. A. Held, G. Grinstein, H. Doyle, S. Sun, and C. B. Murray, “Competing interactions in dispersions of superparamagnetic nanoparticles,” *Phys. Rev. B*, vol. 64, no. 1, p. 012408, Jun. 2001.
- [18] A. Rauf, M. Imran, I. E. Orhan, and S. Bawazeer, “Health perspectives of a bioactive compound curcumin: A review,” *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 74, pp. 33–45, Apr. 2018.
- [19] M. Sanei and A. S. Demneh, “Effect of curcumin on memory impairment: A systematic review,” *Phytomedicine*, Jun. 2018.
- [20] M. C. Fadus, C. Lau, J. Bikhchandani, and H. T. Lynch, “Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent,” *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 339–346, Jul. 2017.
- [21] K. Ingólfssdóttir, “Usnic acid,” *Phytochemistry*, vol. 61, no. 7, pp. 729–736, Dec. 2002.
- [22] Y. Yang, T. T. Nguyen, M.-H. Jeong, F. Crişan, Y. H. Yu, H.-H. Ha, K. H. Choi, H. G. Jeong, T. C. Jeong, K. Y. Lee, K. K. Kim, J.-S. Hur, and H. Kim, “Inhibitory Activity of (+)-Usnic Acid against Non-Small Cell Lung Cancer Cell Motility.”