

Nose-to Brain Direct Delivery of Nanodrug Formulations in Treatment of Neurological Disorders: A Review Study

Sara Assadpour¹,
Mohammad Reza Shiran²,
Javad Akhtari^{3,4}

¹ PhD Student in Medical Science Technology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Toxoplasmosis Research Center, Communicable Diseases Institute, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 6, 2020 ; Accepted January 15, 2021)

Abstract

Global prevalence of neurological disorders such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, epilepsy, and multiple sclerosis is steadily increasing, but, there is still no effective delivery system to deliver therapeutic amounts of drug into the central nervous system (CNS). The blood-brain barrier is the major component to control the entrance of drugs into the brain. Recent studies introduced intranasal drug delivery as a suitable method of drug delivery for bypassing blood-brain barrier and treatment of neurological diseases. The nasal route has been repeatedly examined in several preclinical models to investigate the delivery of drug to the brain via nanoparticles. Among various carriers utilized for drug delivery via nasal route, chitosan is widely used due to being effective in modulating drug charge. Key features of drug delivery systems through nasal route include easy drug delivery, higher stability in nasal cavity, increased penetration ability of drugs through nasal epithelium, and decreased drug metabolism. The present review investigated novel nano-formulations for drug delivery via nose to brain in treatment of major neurological disorders. In preclinical studies, intranasal nanoparticle-based drug delivery systems are found to be more promising, effective, and targeted. However, more preclinical studies are needed to confirm their non-toxicity and beneficial effects.

Keywords: neurological disorders, Parkinson disease, Alzheimer disease, Huntington disease, multiple sclerosis, intranasal transmission, blood-brain barrier, nanoparticle, liposome

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31(195): 156-173 (Persian).

* **Corresponding Author:** Javad Akhtari - Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: Javad.Akhtari@gmail.com)

انتقال مستقیم بینی به مغز فرمولاسیون های نانو دارویی برای درمان اختلالات عصبی: یک مطالعه مروری

سارا اسدپور¹

محمدرضا شیران²

جواد اختری^{3,4}

چکیده

سابقه و هدف: اگر چه شیوع جهانی اختلالات عصبی مانند بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، هانتینگتون و مولتیپل اسکلروزیس به طور پیوسته در حال افزایش است، اما هنوز انتقال موثر مولکول های دارویی در مقادیر درمانی به سیستم عصبی مرکزی وجود ندارد. سد خونی مغزی مهم ترین مانع ورود داروها به مغز محسوب می شود. در مطالعات اخیر، انتقال داروها از راه بینی به مغز به عنوان یک روش قابل اعتماد برای عبور دارو از سد خونی مغزی برای درمان بیماری های عصبی معرفی شده است. مسیر داخل بینی برای رساندن دارو به مغز با کمک فرمولاسیون های جدید نانو به طور مکرر در مدل های پیش بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. در میان حامل های مختلفی که برای انتقال داروها از راه بینی استفاده می شود، کیتوزان به دلیل عامل موثر در تعدیل میزان بار سطح داروها کاربرد زیادی دارد. از ویژگی های کلیدی انتقال دارو از راه بینی می توان به آسان بودن روش تجویز دارو، مدت زمان ماندگاری بیش تر در سطح مخاط بینی، افزایش نفوذ داروها از طریق اپیتلیال بینی و کاهش متابولیسم دارو اشاره کرد. در مطالعه مروری حاضر، فرمولاسیون های جدید نانو برای انتقال دارو از طریق بینی به مغز برای درمان اختلالات عصبی مهم، مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعات پیش بالینی، انتقال دارو به مغز با کمک تکنیک های جدید انتقال از بینی موثر تر و هدفمند تر توصیف شده اند. با این وجود مطالعات پیش بالینی بیش تری برای تایید عدم سمیت و تاثیرات مفید آن ها مورد نیاز است تا بتوانند به راحتی در کلینیک مورد استفاده قرار گیرند.

واژه های کلیدی: اختلالات عصبی، بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، هانتینگتون، مولتیپل اسکلروزیس، انتقال داخل بینی، سد خونی - مغزی، نانوذره، لیپوزوم

مقدمه

بهبود پیش آگهی های مربوط به بیماری های سیستم عصبی مرکزی (CNS) Central nervous system همچون بیماری پارکینسون (PD) Parkinson's diseases، بیماری آلزایمر (AD) Alzheimer's diseases و همچنین تومورهای مغزی همیشه یک چالش بزرگ کلینیکی بوده است (1). از طرفی براساس گزارش های ارائه شده بیش از 90 درصد داروهای ارائه شده جدید برای درمان بیماری های CNS توسط سازمان غذا و داروی ایالات

E-mail: Javad.Akhtari@gmail.com

مؤلف مسئول: جواد اختری - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاه پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی

1. دانشجوی دکتری تخصصی فناوری های علوم پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. دانشیار، گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. مرکز تحقیقات نوکسوپلاسماوز، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1399/9/16 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/9/18 تاریخ تصویب: 1399/11/27

متحده (Food and Drug Administration: FDA) تأیید نشده است (2). وجود سد خونی - مغزی (BBB) پیچیده که ورود دارو به ناحیه CNS را محدود می کند مانع اصلی در درمان بیماری های CNS است (3). علاوه بر این، سیستم های انتقال غیر هدفمند مواد تشخیصی و داروهای درمانی باعث آسیب قابل توجهی به سلول های BBB، عصبی و گلیایی می شود (4). بنابراین، توسعه سیستم های انتقال دارویی هدفمند برای درمان بیماری های عصبی ضروری است. با گسترش فناوری نانو و نانوداروها در مطالعات مختلف روش های جدیدی با کمک تکنیک های نانو برای درمان هدفمند بیماری های مختلف از جمله بیماری های عصبی گزارش شده است. این سیستم های انتقال دارویی هدفمند باعث افزایش کارایی و تاثیر گذاری داروها شده اند (5،6). با وجود پیشرفت های شگفت انگیز در نانوپزشکی، هنوز هم بهینه سازی کاربردهای بالینی محصولات نانو در آینده مورد نیاز است. نانوذرات حامل های دارویی بسیار با اهمیتی هستند، زیرا توانایی حمل انواع دارو را به نواحی مختلف بدن در زمان مناسب دارند (7). نانوذرات حامل دارو به صورت نانو کپسول ها و نانو کره ها وجود دارند (8). این حامل ها قادرند دارو را جذب و کپسوله نمایند و بدین وسیله آن را در مقابل تخریب آنزیمی و شیمیایی محافظت کنند. پلیمرهای مورد استفاده در نانوذرات به دو صورت آبدوست و آبگریز هستند. نانوذرات بر پایه پلیمرهای آبدوست مانند کیتوزان گزینه مناسبی برای سیستم های حامل دارو هستند، زیرا خاصیت سازگاری خونی دارند و از بین نمی روند. با وجود این که مسیر دهانی از مسیرهای رایج مصرف دارو در درمان بسیاری از بیماری ها است و امروزه اولین شیوه در توسعه اشکال مصرفی محسوب می شود، استفاده از این روش با مشکلاتی همراه است. مسأله عمده در فرمولاسیون دارو در این مسیر، دسترسی پایین و غیر قابل پیش بینی بودن دارو است که عمدتاً به علت انحلال ضعیف آبی می باشد (9). در بعضی از داروها استفاده از مسیر دهانی باعث تهوع و استفراغ می شود و همچنین جذب روده ای و متابولیسم کبدی داروها ممکن است از اثرات دارویی

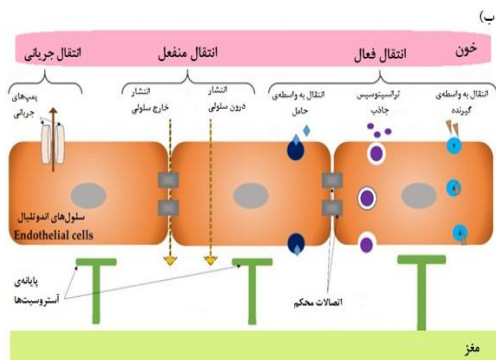
بکاهد و باعث کاهش شانس رسیدن آن به مغز شود، بنابراین، استفاده از مسیرهای دیگر همچون مسیر انتقال از طریق مجرای بینی پیشنهاد می شود (10،11). این ناحیه تنها مسیر تماس سیستم عصبی بینی با محیط خارجی است. قسمت های خلفی فوقانی بینی با انتهای عصبی اعصاب مغزی مرتبط بوده و به عنوان یک حسگر شیمیایی عمل می کنند، این اعصاب مسیر بالقوه دسترسی مستقیم دارو به CNS را نیز فراهم می کنند (12،13). مسیر داخل بینی از دو مسیر، داخل سلولی (از طریق آندوسیتوز با کمک مسیر اعصاب بویایی و تری ژمینال) و خارج سلولی (از طریق اپیتلیوم بینی و ورود به فضای اطراف مغز و در نهایت مسیر مایع مغزی نخاعی) تشکیل شده است (13).

در این مطالعه مروری به بررسی انتقال نانو فرمولاسیون ها برای درمان اختلالات CNS از طریق مسیر بینی پرداخته شده است که این بررسی، شامل شرح مختصری از بیماری های عصبی و نانو فرمولاسیون های مناسب برای انتقال بینی به مغز است. همچنین در این مطالعه به بحث مختصری در مورد پتانسیل داروهای نانو و چشم انداز آینده انتقال داخل بینی به CNS برای انجام آزمایش های بالینی موفق که منجر به کسب نتیجه گردید، پرداخته شده است.

سد خونی - مغزی

یک سد در مقابل انتشار مواد، BBB می باشد که برای عملکرد طبیعی مغز ضروری است و مانع از ورود مواد از خون به مغز برای حفظ هموستاز مغز می شود. BBB از سه جز اندوتلیوم مویرگی به همراه غشای پایه، پریمیست ها و زوائد آستروسیتی تشکیل شده است (14). سلول های اندوتلیال تخصص یافته در BBB فاقد سوراخ و دارای اتصالات محکم و گسترده ای هستند که نفوذپذیری را به شدت محدود می کنند. همچنین وزیکول های پینوسیتیک در آن ها قابل مشاهده است تا جذب مواد خارج سلول را به حداقل برسانند (15). مولکول ها در BBB از طریق یک مسیر اطراف سلولی¹ (بین سلول های

1. Para cellular

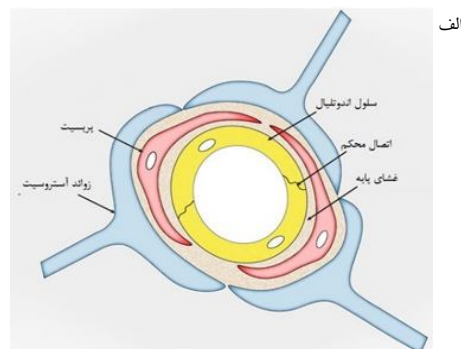


تصویر شماره 1: الف: اجزای سد خونی مغزی، ب: شیوه های مختلف انتقال از راه BBB (15، 17)

بنابر آن چه در مورد خصوصیات BBB بیان شد، حمل و نقل داروها از این سد ویژه ممانعت می شود و فقط تعداد کمی از داروها می توانند به بافت مغز نفوذ کنند. به احتمال زیاد به همین دلیل است که داروهای درمانی که در مطالعات آزمایشگاهی³ اثربخش هستند، قادر به نشان دادن فعالیت خود در مطالعات حیوانی⁴ نیستند. یکی از متداول ترین روش های پژوهش در زمینه دارو رسانی استفاده از مدل های حیوانی است (18).

انتقال دارو به مغز همیشه یک چالش بزرگ بوده مگر این که روش های درمانی موجود بهینه سازی شده باشند (19). در مطالعات مختلفی نشان داده شده است که مولکول های کوچک لیپوفیلی با وزن مولکولی کم تر از 400 دالتون به راحتی از طریق BBB انتشار می یابند، در حالی که مولکول های بزرگ یا آب دوست به راه های ویژه مانند کانال های گیت دار، پروتئین ها و یا گیرنده های وابسته به لیگاند و یا انرژی وابسته به ATP نیاز دارند (20). در مطالعات اخیر برای به حداکثر رساندن انتقال دارو به مغز، دو روش اساسی، رویکرد مولکولی و روش حامل پلیمری، استفاده شده است. در رویکرد مولکولی، داروها بر اساس خاصیت خود به سلول های مغزی منتقل می شوند که سپس توسط آنزیم های خاص موجود در سلول هدف فعال می شوند. با این حال، محدودیت در دسترس

مجاور) یا یک مسیر درون سلول² (از طریق سلول ها) عبور می کنند. در مسیر اطراف سلولی، یون ها و املاح از طریق شیب غلظت به روش انتشار غیرفعال از BBB عبور می کنند. مسیر داخل سلولی شامل مکانیسم های مختلفی مانند انتشار غیر فعال، حمل و نقل با واسطه گیرنده و ترانس سیتوز است. به طور کل، انتشار غیر فعال مکانیزمی غیراشباع و وابسته به خصوصیات فیزیکی شیمیایی مولکول است. عوامل فیزیکی شیمیایی که بر نفوذ پذیری BBB تأثیر می گذارد شامل وزن مولکولی، بار، حلالیت چربی، فعالیت سطح و اندازه نسبی مولکول است (16). چندین مسیر انتقال مولکولی وجود دارد که از سدهای اندوتلیال و یا اپیتلیال در اندام های دیگر عبور می کند. مویرگ های مغز دارای روزه های کمتری بین سلول های اندوتلیال مجاور است که به مولکول ها اجازه می دهد در کنار سلول ها، به راحتی از میان اندوتلیوم حرکت کنند. بنابر این جریان املاح از طریق BBB کنترل شده تر از جریان آن از طریق مویرگ های عمومی است، مولکول های بزرگ تر نمی توانند از سد خونی و مغزی عبور کنند و بدون این که توسط پروتئین خاصی سازماندهی شوند، به داخل بافت مغز برده و از آن خارج می شوند. بسته به اشکال املاح اعم از ویژگی های فیزیکی و شیمیایی آن ها، با ساختارهای زیستی که در دیواره ی رگ خونی وجود دارد، مولکول های املاح از طریق مسیر خاصی و با ساز و کار ویژه ای به درون این سد نفوذ می کنند (تصویر شماره 1). در تصویر شماره 1، مسیرهای متعدد عبور مولکولی از طریق BBB نشان داده شده است.



1. Trans cellular

2. in vitro
3. in vivo

بودن چنین داروهایی و مسیرهای متابولیکی متناظر با آن‌ها، استفاده از این روش را محدود کرده است. رویکرد حامل پلیمری از نانوذرات پلیمری به عنوان وسیله انتقال استفاده کرده و نه تنها باعث افزایش پایداری فیزیکی شیمیایی مواد درمانی می‌شود، بلکه از طریق مسیرهای داخل وریدی و داخل نخاعی یا کاشت ایمپلنت در داخل مغز نیز انتقال دارو را تسهیل می‌کند (21).

طی مطالعات صورت گرفته، سیستم‌های انتقال دارویی مختلف، براساس نوع بیماری عصبی توسعه پیدا کرده اند که در این مطالعه به بررسی انواع سیستم‌های انتقال دارویی براساس نوع بیماری پرداخته شده است.

مسیر انتقال از طریق بینی

تجویز دارو از داخل بینی، انتقال مستقیم عوامل درمانی از حفره بینی به مغز است. مزایای انتقال دارو از بینی به مغز شامل جلوگیری از ورود مواد به داخل گردش خون سیستمیک، کاهش خطر عوارض جانبی سیستمیک و کاهش پاکسازی کبدی- کلیوی و احتمال کم‌تر تجویز مزمن است. غیر تهاجمی بودن این روش استفاده از آن را برای بیماران راحت‌تر می‌کند (22). این روش ساده‌ترین روش برای هدف قرار دادن مغز است که از ورود مواد به داخل جریان خون و روش‌های تهاجمی جلوگیری می‌کند. این حمل و نقل عمدتاً خارج سلولی است. این روش به دلیل ایجاد ارتباط منحصر به فرد مغز با محیط خارجی از طریق اعصاب بویایی و تری‌ژمینال مورد توجه است، که از سال‌ها قبل در کلینیک از انتقال مواد دارویی از طریق داخل بینی برای تجویز موادی که به صورت خوراکی نمی‌توان استفاده کرد، استفاده می‌شده است. این مواد از طریق تزریق داخل بینی به گردش سیستمیک می‌رسند. فقط چند دهه پیش، پتانسیل تجویز داخل بینی برای رسیدن مواد دارویی به CNS مورد توجه قرار گرفت (23، 24). به دنبال تجویز داخل بینی، داروها در معرض مخاط بینی قرار می‌گیرند و در مسیر داخل سلولی توسط عصب‌های بویایی و تری

ژمینال انتقال می‌یابند (25). مسیرهای اصلی حمل داخل سلولی از طریق حفره بینی مسیرهای عصبی بویایی (اپیتلیوم بویایی) و تری‌ژمینال (اپیتلیوم تنفسی) است. در این میان اپیتلیال بویایی محتمل‌ترین محل برای انتقال مستقیم بینی به مغز است، این سلول‌ها عمدتاً از سلول‌های عصبی بویایی، سلول‌های پشتیبان و سلول‌های پایه تشکیل شده است. آکسون سلول‌های عصبی بویایی بدون میلین هستند که در میان سلول‌های پشتیبان قرار گرفته‌اند. قطر متوسط آکسون‌های بویایی در انسان در محدوده 100 تا 700 نانومتر است (26). نهایتاً در طی این انتقال از طریق بینی عوامل دارویی می‌توانند از BBB عبور کرده و وارد CNS شوند.

سد خونی - مغزی به‌طور معمول فقط به مولکول‌های لیوفیل، با وزن مولکولی کم‌تر از 600 دالتون، نفوذپذیر است (27). ضریب توزیع بین حلالیت در اوکتانول در مقابل آب حدود $1/5$ تا $2/7$ برای حمل و نقل کارآمد از طریق BBB تخمین زده می‌شود و نفوذپذیری بسیار کم BBB با سطح پایین پینوسیتوز و وجود اتصالات محکم در ارتباط است که برای حفظ هموستاز CNS بسیار ضروری است (28، 29). در نتیجه حامل‌های جدید طراحی شده باید دارای ویژگی‌های خاصی باشند که بتوانند از این مسیر عبور کنند.

دسترسی نانوذرات به سیستم عصبی مرکزی

نانوذرات ساختارهای سازگار و چند منظوره فوق‌العاده‌ای هستند که به دلیل داشتن فرصت چشمگیر برای تنظیم روند مهندسی آن‌ها، از نظر شکل، اندازه، آبگریزی، شیمی و بار سطح و غیره می‌توان از آن‌ها برای انتقال دارو به مغز استفاده کرد. می‌توان نانوذرات را تعدیل کرد تا برخی یا تمام ویژگی‌های سازگاری زیستی، کاهش سمیت، توانایی اتصال و حمل بارهای مختلف، محافظت از تخریب داخل بدن، کنترل رهایش عوامل درمانی برای مدت طولانی و عبور BBB، را در بر گیرد. کنترل کامل این ویژگی‌ها می‌تواند اثربخشی

نفوذ BBB را افزایش دهد (30). همان‌طور که بیان شد یکی از راه‌های افزایش نفوذپذیری مواد دارویی استفاده از روش غیر تهاجمی تجویز داخل بینی داروها است. علاوه بر این روش‌های دیگری چون، تکنیک‌های تهاجمی که نیاز به تزریق-کاشت مستقیم داخل بطنی یا داخل مغزی دارد و اختلال موقتی BBB، گزارش گردیده است (31،32).

خصوصیات فیزیکوشیمیایی ذاتی نانوذرات مسیر و مکانیسم عبور از BBB را تعیین می‌کند. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که نانوذرات نشان دار شده با لیگاندها مناسب، قادر به عبور از BBB بدون آسیب آشکار هستند و می‌توان از آن‌ها برای انتقال و توزیع داروها و توزیع و انتقال مواد ژنتیکی به مغز آسیب دیده استفاده کرد (33،34). با توجه به مکانیسم‌های انتقال ذکر شده نانوذرات می‌توانند اتصالات محکم را باز کنند یا باعث ایجاد اثرات سمی موضعی شوند، که این قضیه می‌تواند منجر به نفوذپذیری بیش تر BBB شده و به داروها یا نانوذرات حاوی دارو اجازه می‌دهد به مغز نفوذ کند و با استفاده از سازوکار ترانسیتزیز از سلول‌های اندوتلیال عبور کنند (35،36). همچنین نانوذرات می‌توانند توسط اندوسیتوز به سلول‌های اندوتلیال منتقل شوند و به دنبال آن محموله درون سلولی آن‌ها آزاد می‌شود یا با ترکیبی از مکانیسم‌های ذکر شده از BBB عبور کنند (37). مطالعات مختلف نشان داده است که مکانیسم‌های ترانسیتزیز و اندوسیتوز مسیر اصلی انتقال برای نانوذرات هستند. با درک ترانسیتزیز به واسطه گیرنده و مکانیسم‌های ترانسیتزیز به واسطه حامل، و همچنین با در نظر گرفتن نتایج مربوط به فرآیند انتقال غیر فعال، حوزه‌ی تحقیقاتی مناسب و در حال ظهور در مورد داروهای عصبی مدرن با خصوصیات فیزیکوشیمیایی خاص و ویژگی‌های عملکردی زیستی می‌تواند آن‌ها را قادر سازد که عهده‌دار ترانسیتزیز شوند، از BBB عبور کنند و همچنین یک درمان بیمار محور را فراهم می‌کند (38).

انتقال غیر فعال با افزایش غلظت پلاسمایی دارو بیش تر می‌شود. این فرایند منجر به یک شب غلظت در BBB و در نتیجه افزایش مقدار دارویی می‌شود که به سیستم عصبی مرکزی می‌رود. علاوه بر این، ترکیبات حاصل از تخریب نانوذرات که جذب بالایی دارند، می‌توانند انتقال غیر فعال را افزایش دهند (39). به عنوان مثال نانوذرات جدید که شامل موم و Brij 78 است، قدرت جذب زیادی در مغز دارد. محققان برای هدفمندسازی نانوذرات به مغز، تیمین را به عنوان لیگاند سطحی با نانوذرات ترکیب کردند. آزمایش‌های انجام شده به منظور دسترسی به جذب نانوذرات مغز نشان دادند که نانوذرات پوشیده از تیمین به انتقال دهنده تیمین BBB متصل شده و در مقایسه با نانوذرات بدون تیمین ثابت انتقال جذب یک طرفه (K_{in}) را از 45 به 120 ثانیه افزایش داده است (40).

مطالعه جدید دیگری به منظور توسعه و بهینه‌سازی حامل‌های چربی نانوساختاری حاوی لازارونید (LAZ-NLCs) طراحی شده است که اندازه این نانوذرات در محدوده 150 تا 200 نانومتر انتخاب شد تا سبب قرارگیری بیش تر آن‌ها با مغز به منظور انتقال غیر فعال شود و همچنین از مکانیسم‌های مختلف حذف این نانوذرات در بدن جلوگیری کند. حامل‌های چربی نانوساختاری حاوی مقادیر بهینه لازارونید باعث افزایش نفوذپذیری مغز تا 2 برابر و ماندگاری 1/5 برابر در درمان گلیوبلاستوما شد (41).

سازوکار ترانسیتزیز به واسطه‌ی گیرنده، براساس واکنش دو طرفه بین لیگاند سطحی نانوذرات و گیرنده خاصی در BBB است. مراحل اصلی برای عبور از BBB مستلزم اتصال نانوذرات با گیرنده، تشکیل وزیکول‌های اندوسیتیک، ترانسیتزیز در سلول‌های اندوتلیال BBB و به دنبال آن اگزوسیتوز نانوذرات است. در واقع، برخی از گروه‌های تحقیقاتی، سطح انتقال دهنده‌های دارویی مبتنی بر نانوذرات را با لیگاندهایی که باعث اتصال خاص آن‌ها به گیرنده‌های سطح سلول‌های اندوتلیال مغز

می‌شوند، عامل دار⁵ کردند. به‌ویژه، نانوذرات، گیرنده‌های ترانسفرین و لیپوپروتئین را هدف قرار می‌دهند (42،43). ایمونولیپوزوم‌های پگ‌یله می‌توانند توسط یک آنتی بادی وارد سیستم عصبی مرکزی شود که به گیرنده ترانسفرین متصل می‌شود، و از طریق آن محموله خود را بدون آسیب رساندن به BBB به مغز منتقل می‌کند (44). بر این اساس، محدودیت‌های روش‌های مبتنی بر گیرنده بر پیوند بین گیرنده و لیگاند سطوح نانوذرات متمرکز است و باعث کاهش میزان آگروسیتوز می‌شود (45). مشخص شده است که در سلول‌های اندوتلیال مویرگی در مقایسه با پارانشیم سیستم عصبی مرکزی، درصد بالاتری از نانوذرات وجود دارند. حتی اگر گیرنده‌های بیش‌تری کشف شوند، تفاوت در بیان، انتقال و هدایت گیرنده‌ها در BBB در مغز بیماران هنوز کاملاً درک نشده است. از طرف دیگر، تعدیل میزان بار سطح داروها و نانوداروها، با توجه به تحریک ترانسیتوزیس به واسطه عوامل جاذبِ نانو داروها در BBB توجه بسیاری را به خود جلب کرده است که بدین‌منظور در مطالعات مختلف از کیتوزان استفاده شده است (45،46). همچنین گزارش شده است که خاموش کردن ژن P-gp مسئول سازوکار جریانی به واسطه RNA کوچک مداخله‌گر (siRNA)، یک راهبرد مناسب برای پیشرفت انتقال دارو به مغز است (47). بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی نانوسیستم‌هایی را معرفی کرده‌اند که بتوانند از siRNA با هدف خاموش کردن بیش‌تر گیرنده پروتئین P-gp و افزایش نفوذپذیری موقت BBB برای سوبستراهای P-gp استفاده کنند (48،49). همچنین برخی پارامترها وجود دارند که می‌توانند اثربخشی گردش سیستمیک نانوذرات را افزایش داده، عبور از BBB و میزان انتقال دارو را بهبود بخشند (50). مطالعات نشان داده‌اند که بین اندازه نانوذرات و نفوذپذیری BBB رابطه معکوسی وجود دارد. به‌طور ویژه، مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی سگته مغزی و آلزایمر

نشان داده‌اند که نانوذرات با قطر بین 100-50 نانومتر برای حمل داروها مورد نیاز است. به علاوه، شکل ظاهری نانوذرات (برای مثال، کروی، مکعبی، میله مانند و ...) بر میزان جذب سلولی و توزیع زیستی آن‌ها تاثیر می‌گذارد (51). رویکردهای درمانی برای از هم گسیختن BBB و بهینه سازی فارماکوکنتیک نامناسب داروها می‌تواند پیامدهای نامشخصی براساس نوع داروی انتخابی داشته باشد. نقاط ضعف این استراتژی‌ها مربوط به عدم گزینشی بودن آنهاست و با تخریب BBB علاوه بر داروها مواد مضر دیگر (که اجازه عبور از BBB را نداشتند) می‌توانند به CNS دسترسی داشته باشند. به علاوه، این روش‌ها ممکن است خطر عفونت مغزی، آسیب و مسمومیت را افزایش دهد و غالباً منجر به توزیع غیریکنواخت داروها می‌شوند. از طرفی هم مسیرهای ورود به مغز در روش‌های متعارف انتقال دارو محدود بوده و چندین دوز بالای سیستمیک مورد نیاز است تا سطح دارو در مغز به اندازه قابل قبولی افزایش یابد. در نتیجه قرارگیری بافت‌های سالم در معرض این دوزهای سیستمیک خطر آسیب به این بافت‌ها را افزایش می‌دهد (17).

پیشرفت‌های اخیر در درمان بیماری‌های عصبی مبتنی

بر نانوذرات

بیماری آلزایمر

آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل سالخورده‌گان بوده و یک بیماری تخریب عصبی² پیشرونده و برگشت ناپذیر است که حافظه، شناخت، مهارت‌های زبانی و رفتاری بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد (52). مشخصات مهم آلزایمر مربوط به از دست رفتن سیناپس‌ها و سلول‌های عصبی قشر مغز به علت ایجاد گره‌های نوروفیبریلاری³ داخل سلولی (حاوی قطعات پروتئینی تائوی⁴ هایپرفسفریله) است (53). تجمع پپتیدهای آمیلوئیدبتا (A β)،

2. Neurodegenerative disease

3. Neurofibrillary tangle

4. Tau protein

1. Functionalized

تشکیل گره‌های نوروفیبریلاری از پروتئین‌های تائوفسفریله و التهاب عصبی از ویژگی‌های پاتولوژیک آلزایمر پیشرونده است (52). $A\beta$ از طریق تجزیه پی در پی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) از طریق β - و γ -سکرتاز تولید می‌شود (54). مهار تشکیل پلاک $A\beta$ و پروتئین تائو و خنثی‌سازی تجمع این ساختارها در اطراف سلول‌های عصبی، هدف اصلی استراتژی‌های درمانی پیشرفته است (55,9).

در حال حاضر، با توجه به عدم درک مکانیسم‌های مولکولی و سلولی، هیچ درمانی برای بیماری آلزایمر وجود ندارد. با این حال، درمان‌هایی برای بهبود علائم در دسترس هستند و تحقیقات برای یافتن یک درمان مناسب ادامه دارد. داروهای تایید شده بالینی فعلی فقط می‌توانند علائم را تسکین داده و پیشرفت آلزایمر را با ایجاد تعامل بین سلول‌های عصبی مغز و انتقال دهنده‌های عصبی کاهش دهند (56). بنابراین، کشف مارکرهای جدید آلزایمر و تولید نانوداروهای پیشرفته برای هدف قرار دادن این بیومارکرها برای مدیریت و درمان این بیماری موثر است. در مطالعات اخیر، از کیتوزان برای بهبود اثر داروهای ضد آلزایمر استفاده شده است. کیتوزان یک پلی‌ساکارید خطی زیست‌سازگار است که از N-استیل‌زدایی کیتین به‌دست می‌آید. ساختار کیتوزان شبیه سلولز بوده و خواص شیمیایی و زیستی منحصر به فرد این ماده مربوط به وجود گروه‌های هیدروکسیل و آمین در فرمول مولکولی آن است (57). کیتوزان غیرسمی، زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار است. این ماده دارای قابلیت تشکیل ژل، قابلیت جذب سطحی روی سطوح باردار منفی (به علت ماهیت پلی‌الکترولیتی) در محیط‌های اسیدی و توانایی سازگاری با خون، سلول و بافت را داشته و اثرات ضد قارچی و ضد باکتریایی دارد (58). در یک مطالعه با هدف درمان بیماری آلزایمر برای انتقال داخل بینی هوپرزین- A^1 به

مغز از نانوذرات پلی‌لاکتیک کوگلایکولیک اسید (PLGA) تغییر سطح یافته با N-تری‌متیل کیتوزان متصل به لاکتوفرین استفاده شد. ویژگی‌های این نانوذرات (اندازه، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتا، قدرت بارگیری هدفمند دارویی و قدرت رهایش دارویی) برای انتقال از راه بینی، مناسب گزارش شد. این فرمولاسیون سمیت کم‌تری نسبت به محلول دارویی داشت. همچنین توزیع دارو بعد از تجویز داخل بینی در مناطق مختلف مغزی همچون پیاز بویایی، مخ، مخچه و هیپوکامپ به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. بدین ترتیب، فرمولاسیون جدید دارای ویژگی‌های مهمی در آزادسازی پایدار دارو، توانایی چسبندگی و هدف‌گیری مغز بوده و می‌تواند کاربرد گسترده‌ای در درمان آلزایمر داشته باشد (59). نانوذرات لیپیدی جامد² (SLN)، اولین نسل نانوذرات لیپیدی هستند. تارنفلوربیل³ یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است که پتانسیل درمان آلزایمر را داشته، اما نفوذپذیری کم از BBB منجر به شکست آن در آزمایشات فاز 3 شده است. در یک مطالعه، اثربخشی نانوذرات PLGA و SLN و هدفمندی آن‌ها در انتقال بینی به مغز داروی تارنفلوربیل مورد ارزیابی قرار گرفت. توزیع دارو در بافت مغز موش توسط تارنفلوربیل بارگذاری شده در PLGA و SLN مطلوب بوده است. به‌طور کلی، فارماکوکینتیک تارنفلوربیل، از طریق نانوذرات جدید بهبود یافت و مسیر داخل بینی نسبت به روش‌های وریدی و دهانی کارآمدی بیش‌تری داشته است. نانوذرات PLGA نتایج بهتری در مقایسه با SLN نشان دادند (60).

ریواستیگمین⁴، یک مهارکننده استیل کولین استراز استراز است که برای درمان آلزایمر استفاده می‌شود. در یک مطالعه، کیفیت و خصوصیات نانوذرات SLN حاوی ریواستیگمین به منظور انتقال داخل بینی دارو مورد بررسی قرار گرفت. فرمولاسیون جدید به علت

2. Solid Lipid Nanoparticles
3. Tarenflurbil
4. Rivastigmine

1. Huperzine A

ماهیت لپیدی، ویژگی‌های انتشار دارویی بهتری را در مقایسه با محلول دارویی نشان داد. در مطالعات حیوانی بر روی مخاط بینی گوسفندان نیز، تجویز داخل بینی این فرمولاسیون، اثرات نکروتیک و آسیب زا بر روی بافت مخاط نداشت (61). همچنین، مواد آنتی اکسیدانی مختلفی با هدف بهبود توزیع بیولوژیکی در مغز در SLN بارگذاری شدند. به طور خاص، SLN بارگذاری شده با آستاگزانتین اثر محافظتی مناسبی در برابر استرس اکسیداتیو در رده‌های مختلف سلول عصبی نشان داد. انتقال مستقیم از بینی به مغز SLN حاوی ^{99}Tc در موش‌های صحرایی ویستار باعث افزایش جذب مغزی دارو شد که در تصویر برداری گاما و داده‌های رادیومتریکی مشخص بوده است (62).

در یک مطالعه، نانوذرات SLN کاتیونی پوشش داده شده با کیتوزان حاوی پپتید نفوذکننده به سلول (Cell-penetrating peptide: CPP) و siRNA (با هدف درمان بالقوه آلزایمر) تهیه شد. پپتید مشتق شده از گلیکوپروتئین ویروس هاری (29-آمینواسید) به عنوان CPP انتخاب شد، زیرا این پپتید می‌تواند به گیرنده‌های استیل کولین که در اکثر سلول‌های عصبی بیان می‌شود، متصل شود. مهمترین β -سکرتاز مسئول تولید $A\beta$ در مغز، آنزیم تجزیه کننده پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید در سایت $1-\beta$ (BACE1)¹ است. یک روش درمانی بالقوه برای درمان آلزایمر استفاده از siRNA هایی است که BACE1 ها را مورد هدف قرار می‌دهند. در این مطالعه، کپسوله کردن نانوذرات SLN با کمک کیتوزان، پتانسیل زتا و قابلیت چسبندگی سیستم انتقال دارویی را افزایش داد. همچنین این فرمولاسیون توانایی نفوذپذیری siRNA را در سلول‌های اپیتلیال بالا برده و انتقال داخل سلولی آن را افزایش داد (63). به صورت خلاصه، همان‌طور که ذکر شد تولید سیستم‌های حامل داروهای ضد آلزایمر که قابلیت تجویز از داخل بینی را

دارند، غلظت دارو را به صورت موثری در مغز افزایش می‌دهند. در مطالعات آینده، این حامل‌ها می‌توانند به صورت هدفمند در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند.

بیماری پارکینسون

پارکینسون دومین بیماری تخریب عصبی پیشرونده است که منجر به ایجاد برادی کینزی، لرزش و اختلال در عملکردهای حرکتی اصلی می‌شود (64). مکانیسم‌های اساسی برای زوال عقل ناشی از پارکینسون به خوبی درک نشده‌اند (65). پارکینسون با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه فشرده جسم سیاه (SNpc) همراه است و این منطقه نقش مهمی در تنظیم حرکات بدن دارد (66). از نظر پاتولوژی، از علائم برجسته پارکینسون تجمع رشته‌ای پروتئین α -سینوکلئین² (به اجسام لوی³ معروف است) در داخل سلول‌های عصبی است (67). در مدل‌های پارکینسون کاهش حمل‌کننده‌های دوپامین، که مسئول جذب دوپامین توسط سلول‌های عصبی دوپامینرژیک و ایجاد ارتباطات عصبی هستند، مشاهده شده است که می‌تواند علت ضعف قابل در عملکرد سیستم عصبی و اختلالات حرکتی باشد (64). پیشرفت پارکینسون می‌تواند توسط لوودوپا⁴ (پیش ماده دوپامین) یا آگونیست لوودوپا به تأخیر بیفتد (68). با این حال، انتقال دارویی بدون هدف لوودوپا می‌تواند منجر به آسیب به سیستم عصبی محیطی شود (69). بنابراین، توصیه می‌شود انتقال دهنده‌های عصبی با استفاده از یک سیستم حامل مناسب مستقیماً وارد مغز شوند.

از کیتوزان برای فرمولاسیون جدید داروهای ضد پارکینسون به منظور انتقال بینی به مغز استفاده شده است. در یک مطالعه، نانوذرات کیتوزان حاوی پرایمی پکسول دی هیدروکلراید (P-CN) با استفاده از روش ژلاسیون یونی تهیه شد که هدف آن انتقال بینی به مغز

2. α -synuclein
3. Lewy body
4. Levodopa

1. β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1

دارو برای درمان پارکینسون بود. این نانوذرات، اندازه و رهایش هدفمند مناسبی داشته، به طوری که انتشار آن‌ها در سراسر غشای مصنوعی و مخاط بینی گوسفند پس از 24 ساعت به میزان قابل قبولی رسید. میکروسکوپ الکترونی عبوری ماهیت کروی ذرات را نشان داد. در مطالعات فارماکودینامیک، نتایج آزمایشات مقایسه‌ای نشان داد که درمان با P-CN مشکلات حرکتی را در گروه مدل بهبود داده است و همچنین افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، همراه با افزایش سطح دوپامین در مغز مشاهده شد. بنابراین، براساس مطالعات برون‌تنی (In vitro) و درون‌تنی (In vivo) تجویز داخل بینی نانوذرات P-CN نسبت به سایر روش‌ها انتقال هدفمندتری را به مغز نشان داد (70).

در مطالعه دیگری نانوذرات کیتوزان حاوی روپینیرول هیدروکلراید (RH-CS) با روش ژلاسیون یونی تهیه شد. نانوذرات RH-CS انتشار پایدارتری (18 ساعت) نشان دادند. غلظت دارو در مغز پس از تجویز داخل بینی RH-CS در مقایسه با محلول دارو در تمام زمان‌ها به‌طور قابل توجهی بالاتر گزارش شد. غلظت دارو به ترتیب در کبد، کلیه‌ها، روده و ریه‌ها بالاتر بود. محاسبه نسبت مغز/خون در مدت زمان 30 دقیقه نشان داد که RH-CS قابلیت انتقال مستقیم از بینی به مغز داشته و توانایی دور زدن BBB را دارد. براساس یافته‌های مطالعه، فرمولاسیون جدید به علت خاصیت چسبندگی به مخاط، ویژگی‌های لازم جهت انتقال دارو از بینی به مغز را داشته است (71). همچنین در مطالعه دیگری، نانوذرات کیتوزان حاوی بروموکریپتین (BRC-CN) با استفاده از روش ژلاسیون یونی برای درمان پارکینسون تهیه شد و پتانسیل انتقال دارو از داخل بینی به مغز مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج به دست آمده، ویژگی‌های نانوذرات تهیه شده شامل اندازه و قدرت رهایش هدفمند دارو برای انتقال از طریق بینی مناسب بود. در این مطالعه، خصوصیات مختلف فرمولاسیون جدید مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که ذرات آن

کروی شکل است. ضریب نفوذپذیری نانوذرات جدید از مخاط بینی در مقایسه با محلول دارو بیش‌تر بود. بنابراین، نانوذرات BRC-CN به عنوان سیستم‌های انتقال دارو از طریق بینی نتایج بهتری نشان دادند (72). در همین راستا، در مطالعه دیگری ویژگی‌های فارماکودینامیک، فارماکوکینتیک و سینتی گرافی نانوذرات BRC-CN برای انتقال مستقیم بینی به مغز در مدل موش کوچک آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. نسبت مغز/خون غلظت دارو در 30 دقیقه تاییدکننده حمل مستقیم دارو از بینی به مغز و دور زدن BBB بود. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که بارگذاری بروموکریپتین در نانوذرات کیتوزان روش مناسبی برای افزایش غلظت دارو در مغز است که یک روش غیر تهاجمی برای درمان پارکینسون محسوب می‌شود (73).

در یک مطالعه نانوذرات BRC-CS به روش ژلاسیون یونی با کمک تری‌پلی فسفات (به عنوان آنیون) تولید شدند. این نانوذرات، توزیع بیولوژیکی، ویژگی‌های فارماکوکینتیک و نسبت غلظت مغز/خون بالاتری در تمام زمان‌های مختلف داشتند که تاییدکننده انتقال مستقیم از بینی به مغز بروموکریپتین در طول عصب بویایی یا سه قلو است. این یافته‌ها، با کمک شاخص هدف دارو¹ (DTI)، بازده هدف دارو² (DTE) و درصد انتقال دارو³ (DTP) تأیید شد. مطالعه تصویربرداری گاما در موش‌ها برای مشخص کردن جذب مغزی نانوذرات جدید 30 دقیقه پس از تجویز داخل وریدی و داخل بینی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان دهنده جذب بالای این فرمولاسیون از طریق بینی بود (73). همچنین در مطالعه اخیر، یک فرمولاسیون جدید حاوی لوودوپا با کمک نانوذرات کیتوزان تهیه شد که خاصیت چسبندگی به مخاط برای انتقال دارو از راه بینی داشت. در موش‌های گروه درمان با نانوذرات کیتوزان حاوی لوودوپا، حداکثر غلظت دارو در مغز

1. Drug targeting index
2. Drug targeting efficiency
3. Direct transport (DTP)

ثبت شد. این نتایج نشان می‌دهد این سیستم انتقال دارویی توانایی انتقال مستقیم بینی به مغز را با دور زدن مسیر BBB دارد. همچنین برای افزایش زمان ماندگاری این نانوذرات در مخاط بینی، از ژل مبتنی بر Pluronic F127 استفاده شد. با این وجود استفاده از این ژل باعث کاهش رهایش دارو از نانوذرات شد (74).

استفاده از نانوذرات پلی اتیلن گلیکول-پلی لاکتیک کوگلایکولیک اسید (PEG-PLGA) یک استراتژی کارآمد برای انتقال داروها از راه بینی به مغز است. نانوذرات PEG-PLGA دارای ویژگی‌های زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری بوده و به مدت طولانی تری در گردش خون باقی می‌مانند (75). در یک مطالعه، برای درمان پارکینسون نانوذرات PEG-PLGA حاوی روتیگوتین و نانوذرات PEG-PLGA حاوی روتیگوتین اصلاح شده با لاکتوفرین از راه بینی استفاده شد. بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و دارویی نانوذرات طراحی شده نشان داد که هر دو فرمولاسیون، رهاسازی مداوم و آهسته (48 ساعته) روتیگوتین را فراهم می‌کنند. در بررسی‌های سم‌شناسی، فرمولاسیون‌های جدید اثر سمی بر روی سلول‌های HBE16 و SH-SY5Y نداشتند. در حالی که روتیگوتین محلول، اثرات سمی بر روی این سلول‌ها نشان داد. مطالعات کمی و کیفی جذب سلول نشان داد که تجمع نانوذرات PEG-PLGA اصلاح شده با لاکتوفرین در سلول‌های HBE16 و SH-SY5Y بیشتر است. به دنبال تجویز داخل بینی، انتقال روتیگوتین به مغز با استفاده از نانوذرات PEG-PLGA اصلاح شده با لاکتوفرین بسیار موثرتر بود. توزیع مغزی روتیگوتین ناهمگن بود، طوری که بالاترین غلظت در جسم مخطط مشاهده شد که یکی از نواحی اولیه تحت تأثیر پارکینسون است. یافته‌های این تحقیق نشان داد که نانوذرات PEG-PLGA اصلاح شده با لاکتوفرین نقش به‌سزایی در انتقال هدفمند روتیگوتین داشته و روش مناسبی برای درمان پارکینسون است (76). با وجود این که تمام تحقیقات موجود در مورد استفاده

از نانوذرات برای درمان بیماری پارکینسون در مرحله پیش بالینی است، نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که استفاده از فرمولاسیون‌های جدید، انتقال دارو از راه بینی به مغز افزایش می‌دهد. بر این اساس پیشنهاد می‌شود بعد از کسب اطمینان از عدم سمیت این فرمولاسیون‌ها، تحقیقات بالینی در جهت بررسی اثر آن‌ها در بیماران طراحی شود.

مولتیپل اسکلروزیس

مولتیپل اسکلروزیس¹ (MS) اختلالات عصبی مزمن و ناتوان‌کننده در جوانان است که به صورت میلین زدایی در CNS مشاهده می‌شود. این بیماری یک اختلال هتروژن، چند عاملی و خود ایمن است و تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارد (77). مراحل اولیه بیماری با اختلالات عصبی اپیزودیک و برگشت‌پذیر به مدت چند روز یا چند هفته مشخص می‌شود و با گذشت زمان اختلالات بالینی و شناختی برگشت‌ناپذیر ایجاد می‌شوند (78). MS عودکننده - بهبودی (RRMS)، رایج‌ترین نوع MS است که با توجه به محل وجود ضایعه، تظاهرات بالینی مختلفی در بیماران مشاهده می‌شود به طوری که خستگی شایع‌ترین تظاهرات بالینی در بیماران است (79). در MS، نفوذ سلول‌های ایمنی به پارانشیم CNS باعث ضایعات کانونی می‌شود (80). با وجود معرفی داروهای مختلف برای درمان MS، اثر بخشی کم این مواد گزارش شده است که احتمالاً به دلیل غلظت پایین آن‌ها در مغز است.

در مطالعات مختلف از فرمولاسیون‌های مختلفی برای افزایش غلظت داروهای ضد MS از مسیر بینی به مغز استفاده شده است. در یک مطالعه از نانوساختارهای مهندسی شده لیپیدی برای انتقال داخل بینی تریفلونوماید² (TFM-MNLC) و درمان بیماری MS استفاده شد. داده‌های تجربی نشان داد که این فرمولاسیون بهینه شده

1. Multiple sclerosis
2. Teriflunomide

دارای ویژگی‌های مناسبی از نظر اندازه، پتانسیل زتا و احتباس دارویی است. انتقال داخل بینی فرمولاسیون جدید، باعث رemyelination (تجدید میلین) سریع در مدل‌های حیوانی تحت درمان با کوپریزون شد. از نظر مطالعات سم‌شناسی نیز این فرمولاسیون تأثیری بر روی فاکتورهای کبدی نداشته و سمیت حاد دارویی مشاهده نشد. از این رو می‌توان استنباط کرد که انتقال بینی به مغز تریفلونوما از طریق سیستم TFM-MNLC می‌تواند به عنوان یک روش موثر و ایمن برای درمان اختلالات مغزی معرفی شود (81). همچنین در مطالعات دیگری، برای افزایش نفوذپذیری آنتی اکسیدان‌های ضد MS، از فرمولاسیون‌های جدید با ویژگی انتقال از بینی به مغز استفاده شد، تجویز داخل بینی نانوذرات میسل کومارین بارگذاری شده بر متوکسی پگ- پلی کاپرولاکتون (MPEG-PCL) به موش‌ها با تجمع کومارین در بافت مغزی همراه بوده که اثرات سمی نداشته است (82). لازم به ذکر است که ترکیبات کومارینی، گروهی از متابولیت‌های ثانویه گیاهان از گروه فنیل پروپانویدها بوده و توانایی مهار کانال‌های پتاسیمی اعصاب میلین را دارند. این ترکیبات می‌توانند در درمان برخی از بیماری‌های سیستم عصبی از جمله MS مفید باشند (83). همچنین نتایج مطالعه دیگری نشان داد که تلفیق میسل‌های MPEG-PCL با پپتید تات (MP EG-PCL-Tat) باعث انتقال موثر داخل بینی به مغز کومارین در موش صحرایی می‌شود (84). بر این اساس فرمولاسیون جدید داروهای ضد MS بر پایه نانوذرات می‌تواند انتقال دارو را از راه بینی به مغز افزایش دهد.

بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون (HD) یک بیماری تخریب عصبی پیشرونده است که به علت نقص در ژن هانتینگتون (HTT) ایجاد می‌شود (85). با افزایش تکرار سیتوزین، آدنین و گوانین در اگزون 1 ژن HTT جهشی ایجاد می‌کند که منجر به طول شدن پلی گلوتامین می‌شود و

یک محصول پروتئینی به نام HTT جهش یافته (mHTT) تولید می‌شود (85). تجمعات mHTT در سراسر مغز افراد مبتلا دیده می‌شوند که می‌تواند فعالیت سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار داده و نهایتاً منجر به مرگ آن‌ها شوند. این تغییرات به طور بالقوه مسئول مشکلات حرکتی و شناختی در بیماران مبتلا به HD هستند و هیچ درمانی، مستقیماً بیماری را درمان نکرده و از پیشرفت آن جلوگیری نمی‌کند (86، 87). جالب توجه است که آزمایشاتی که برای درمان بیماری با استفاده از آنتی اکسیدان‌های کلاسیک انجام شده است، علی‌رغم ارتباط ثابت نقش استرس اکسیداتیو در این بیماری، تا حد زیادی بی‌اثر بودن این داروها را نشان می‌دهند (88). با این که در حال حاضر هیچ روش درمانی دارویی برای HD وجود ندارد، درمان‌های تجربی برای علائم آن پیشنهاد شده است. گزارش شده است که برخی از آنتی اکسیدان‌ها، مانند رزماریک اسید، از سلول‌های عصبی در برابر بیماری‌های ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. در مدل‌های حیوانی HD، درمان با اسید رزماریک بارگذاری شده در SLN توسط مسیر داخل بینی قادر است به طور قابل توجهی کاهش وزن، راه رفتن و عدم هماهنگی حرکتی را در مدل القا شده با NP3 بهبود بخشد و همچنین می‌تواند استرس اکسیداتیو جسم مخطط ناشی از NP3 به طور چشمگیری کاهش دهد. انتقال داخل بینی همچنین از توزیع و متابولیسم ناخواسته این دارو در سایر قسمت‌های بدن جلوگیری می‌کند (89). به نظر می‌رسد تحقیقات بیش تری برای یافتن ترکیبات دارویی موثر و فرمولاسیون‌های بر پایه نانوذرات برای درمان بیماری HD مورد نیاز است، که قابلیت انتقال از طریق بینی به مغز را داشته باشند.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که طراحی زیر ساخت‌هایی در مقیاس نانو برای درمان بیماری‌های CNS از مسیر بینی به مغز چالش برانگیز است. علاوه بر این، در تولید یک سیستم انتقال دارو در ساختار و اندازه‌های نانو حتماً باید شرایط لازم برای سازگاری با بافت مغزی (مانند زیست سازگاری، زیست

به جذب بهتر داروها از مخاط بینی می‌شوند. همان‌طور که بحث شد، داروهای تهیه شده براساس نانوفناوری، از سیستم عصبی محافظت کرده یا حتی از عود بیماری در موارد مرتبط با بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون، MS، HD و سایر بیماری‌های عصبی جلوگیری می‌کند. با این که هنوز یک درمان مشخص، برای بیماری‌های مزمن مربوط به تخریب سلول‌های عصبی در دسترس نیست، همکاری بین محققین حوزه سلامت، دانشمندان و مهندسين حوزه علم مواد، راهی نویدبخش و موثر را برای رسیدن به اهداف درمانی فراهم خواهد کرد.

سپاسگزاری

این مطالعه بخشی از رساله دکترای خانم سارا اسدپور است. پایان نامه با پشتیبانی مالی مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد: 2827 و کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1396.2827) انجام پذیرفت.

References

1. Van Bulck M, Sierra-Magro A, Alarcon-Gil J, Perez-Castillo A, Morales-Garcia JA. Novel Approaches for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3): 719.
2. Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *Int Psychogeriatr* 2015; 27(1): 7-17.
3. Borlongan C, Emerich D. Facilitation of drug entry into the CNS via transient permeation of blood brain barrier: laboratory and preliminary clinical evidence from bradykinin receptor agonist, Cereport. *Brain Res Bull* 2003; 60(3): 297-306.
4. Dong X. Current Strategies for Brain Drug Delivery. *Theranostics* 2018; 8(6): 1481-193.
5. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 71: 2-14.
6. Akhtari J, Abastabar M, Abediankenari S. Application of Nanocarriers in Immunogenicity against Diseases. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 24(121): 431-445 (Persian).
7. Mohammed MA, Syeda J, Wasan KM, Wasan EK. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. *Pharmaceutics* 2017; 9(4): 53.
8. Gil PR, Loretta L, Muñoz_Javier A, Parak WJ. Nanoparticle-modified polyelectrolyte capsules. *Nano Today* 2008; 3(3-4): 12-21.

9. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease-a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch Med Sci* 2011; 7(1): 102-111.
10. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The management of opioid-induced nausea and vomiting in patients with cancer: a systematic review. *J Palliat Med* 2019; 22(1): 90-97.
11. Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, Abushouk AI, Ghanem E, Pallanti R, et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2018; 39(1): 31-44.
12. Thorne RG, Emory CR, Ala TA, Frey II WH. Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. *Brain Res* 1995; 692(1-2): 278-282.
13. Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci* 2018; 195: 44-52.
14. Guerra M, Blázquez J, Rodríguez E. Blood-brain barrier and foetal-onset hydrocephalus, with a view on potential novel treatments beyond managing CSF flow. *Fluids Barriers CNS* 2017; 14(1): 19.
15. Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke Vasc Neurol* 2019; 4(2): 78-82.
16. Goyal D, Shuaib S, Mann S, Goyal B. Rationally Designed Peptides and Peptidomimetics as Inhibitors of Amyloid- β (A β) Aggregation: Potential Therapeutics of Alzheimer's Disease. *ACS Comb Sci* 2017; 19(2): 55-80.
17. Teleanu DM, Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM, Teleanu RI. Nanomaterials for drug delivery to the central nervous system. *Nanomaterials* 2019; 9(3): 371.
18. Shahveisi K, Farnia V, Khazaie H, Ghazvini H, Nozari M, Khodamoradi M. Novel object recognition memory in REM sleep-deprived rats: Role of the cannabinoid CB1 receptor. *Behav Brain Res* 2020; 381: 112311.
19. Kabanov AV, Gendelman HE. Nanomedicine in the diagnosis and therapy of neurodegenerative disorders. *Prog Polym Sci* 2007; 32(8-9): 1054-1082.
20. Kanwar JR, Sun X, Punj V, Sriramoju B, Mohan RR, Zhou SF, et al. Nanoparticles in the treatment and diagnosis of neurological disorders: untamed dragon with fire power to heal. *Nanomedicine* 2012; 8(4): 399-414.
21. Kreuter J, Shamenkov D, Petrov V, Ramge P, Cychutek K, Koch-Brandt C, et al. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier. *J Drug Target* 2002; 10(4): 317-325.
22. van Woensel M, Wauthoz N, Rosière R, Amighi K, Mathieu V, Lefranc F, et al. Formulations for Intranasal Delivery of Pharmacological Agents to Combat Brain Disease: A New Opportunity to Tackle GBM? *Cancers (Basel)* 2013; 5(3): 1020-1048.
23. Thorne RG, Emory CR, Ala TA, Frey WH, 2nd. Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. *Brain Res* 1995; 692(1-2): 278-282.
24. Shipley MT. Transport of molecules from nose to brain: transneuronal anterograde and retrograde labeling in the rat olfactory system by wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase applied to the nasal epithelium. *Brain Res Bull* 1985; 15(2): 129-142.
25. Mittal D, Ali A, Md S, Baboota S, Sahni JK, Ali J. Insights into direct nose to brain delivery: current status and future perspective. *Drug Deliv* 2014; 21(2): 75-86.

26. Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. *Int J Pharm* 2009; 379(1): 146-157.
27. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11(1): 1-18.
28. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx* 2005; 2(4): 541-553.
29. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *Cell Biolo* 1967; 34(1): 207-17.
30. Goldsmith M, Abramovitz L, Peer D. Precision nanomedicine in neurodegenerative diseases. *ACS Nano* 2014; 8(3): 1958-1965.
31. Pardridge WM. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2016; 13(7): 963-975.
32. McDannold N, Arvanitis CD, Vykhodtseva N, Livingstone MS. Temporary disruption of the blood-brain barrier by use of ultrasound and microbubbles: safety and efficacy evaluation in rhesus macaques. *Cancer Res* 2012; 72(14): 3652-3663.
33. Shi N, Pardridge WM. Noninvasive gene targeting to the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(13): 7567-7572.
34. Tosi G, Costantino L, Ruozzi B, Forni F, Vandelli MA. Polymeric nanoparticles for the drug delivery to the central nervous system. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5(2): 155-174.
35. Choi CH, Alabi CA, Webster P, Davis ME. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(3): 1235-1240.
36. Wiley DT, Webster P, Gale A, Davis ME. Transcytosis and brain uptake of transferrin-containing nanoparticles by tuning avidity to transferrin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(21): 8662-8667.
37. Kong SD, Lee J, Ramachandran S, Eliceiri BP, Shubayev VI, Lal R, et al. Magnetic targeting of nanoparticles across the intact blood-brain barrier. *J Control Release* 2012; 164(1): 49-57.
38. Smith MW, Gumbleton M. Endocytosis at the blood-brain barrier: from basic understanding to drug delivery strategies. *J Drug Target* 2006; 14(4): 191-214.
39. Alyautdin R, Gothier D, Petrov V, Kharkevich D, Kreuter J. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 1995; 41(1): 44-48.
40. Lockman PR, Oyewumi MO, Koziara JM, Roder KE, Mumper RJ, Allen DD. Brain uptake of thiamine-coated nanoparticles. *J Control Release* 2003; 93(3): 271-282.
41. Gadgil P, Shah J, Chow DS. Enhanced brain delivery with lower hepatic exposure of lazaroïd loaded nanostructured lipid carriers developed using a design of experiment approach. *Int J Pharm* 2018; 544(1): 265-277.
42. Yemisci M, Caban S, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Novoa-Carballal R, Riguer R, et al. Systemically administered brain-targeted nanoparticles transport peptides across the blood-brain barrier and provide neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(3): 469-475.
43. Song Q, Huang M, Yao L, Wang X, Gu X, Chen J, et al. Lipoprotein-based nanoparticles rescue the memory loss of mice with Alzheimer's disease by accelerating the clearance of amyloid-beta. *ACS Nano* 2014; 8(3): 2345-2359.

44. Huwlyer J, Yang J, Pardridge WM. Receptor mediated delivery of daunomycin using immunoliposomes: pharmacokinetics and tissue distribution in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282(3): 1541-1546.
45. Assadpour S, Shiran MR, Akhtari J. Chitosan coating of anionic liposomes containing sumatriptan succinate: a candidate for nasal administration. *Nanomedicine Journal* 2021; 8 (1): 85-92.
46. Monsalve Y, Tosi G, Ruozzi B, Belletti D, Vilella A, Zoli M, et al. PEG-g-chitosan nanoparticles functionalized with the monoclonal antibody OX26 for brain drug targeting. *Nanomedicine (Lond)* 2015; 10(11): 1735-1750.
47. Akhtari J, Tafazoli A, Mehrad-Majd H, Mahrooz A. Nanovehicle-based Small Interfering RNA (siRNA) Delivery for Therapeutic Purposes: A New Molecular Approach in Pharmacogenomics. *Curr Clin Pharmacol* 2018; 13(3): 173-182.
48. Navarro G, Sawant RR, Biswas S, Essex S, Tros de Ilarduya C, Torchilin VP. P-glycoprotein silencing with siRNA delivered by DOPE-modified PEI overcomes doxorubicin resistance in breast cancer cells. *Nanomedicine (Lond)* 2012; 7(1): 65-78.
49. Malmo J, Sandvig A, Vårum KM, Strand SP. Nanoparticle mediated P-glycoprotein silencing for improved drug delivery across the blood-brain barrier: a siRNA-chitosan approach. *PloS one* 2013; 8(1): e54182.
50. Hanada S, Fujioka K, Inoue Y, Kanaya F, Manome Y, Yamamoto K. Cell-based in vitro blood-brain barrier model can rapidly evaluate nanoparticles' brain permeability in association with particle size and surface modification. *Int J Mol Sci* 2014; 15(2): 1812-1825.
51. Decuzzi P, Godin B, Tanaka T, Lee SY, Chiappini C, Liu X, et al. Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles. *J Control Release* 2010; 141(3): 320-327.
52. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang M-C, Moghekar A, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017; 60: 164-172.
53. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 2010; 67(1): 122-131.
54. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1(1): a006189.
55. Janusz M, Zabłocka A. Colostral proline-rich polypeptides--immunoregulatory properties and prospects of therapeutic use in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7(4): 323-333.
56. Francis PT. The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2005; 10(S18): 6-9.
57. Qi L, Xu Z, Jiang X, Hu C, Zou X. Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles. *Carbohydr Res* 2004; 339(16): 2693-2700.
58. Trapani A, Sitterberg J, Bakowsky U, Kissel T. The potential of glycol chitosan nanoparticles as carrier for low water soluble drugs. *Int J Pharm* 2009; 375(1-2): 97-106.
59. Meng Q, Wang A, Hua H, Jiang Y, Wang Y, Mu H, et al. Intranasal delivery of Huperzine A to the brain using lactoferrin-conjugated N-trimethylated chitosan surface-modified PLGA nanoparticles for treatment of

- Alzheimer's disease. *Int J Nanomedicine* 2018; 13: 705-718.
60. Muntimadugu E, Dhommatti R, Jain A, Challa VGS, Shaheen M, Khan W. Intranasal delivery of nanoparticle encapsulated tarenflurbil: A potential brain targeting strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharm Sci* 2016; 92: 224-234.
 61. Shah B, Khunt D, Bhatt H, Misra M, Padh H. Application of quality by design approach for intranasal delivery of rivastigmine loaded solid lipid nanoparticles: Effect on formulation and characterization parameters. *Eur J Pharm Sci* 2015; 78: 54-66.
 62. Bhatt PC, Srivastava P, Pandey P, Khan W, Panda BP. Nose to brain delivery of astaxanthin-loaded solid lipid nanoparticles: fabrication, radio labeling, optimization and biological studies. *RSC advances* 2016; 6(12): 10001-10010.
 63. Rassu G, Soddu E, Posadino AM, Pintus G, Sarmiento B, Giunchedi P, et al. Nose-to-brain delivery of BACE1 siRNA loaded in solid lipid nanoparticles for Alzheimer's therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017; 152: 296-301.
 64. Nutt JG, Carter JH, Sexton GJ. The dopamine transporter: importance in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55(6): 766-773.
 65. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388(6645): 839-840.
 66. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013.
 67. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007; 27(5): 494-506.
 68. Md S, Haque S, Sahni JK, Baboota S, Ali J. New non-oral drug delivery systems for Parkinson's disease treatment. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8(3): 359-374.
 69. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J* 2007; 83(980): 384-388.
 70. Raj R, Wairkar S, Sridhar V, Gaud R. Pramipexole dihydrochloride loaded chitosan nanoparticles for nose to brain delivery: Development, characterization and in vivo anti-Parkinson activity. *Int J Biol Macromol* 2018; 109: 27-35.
 71. Jafarieh O, Md S, Ali M, Baboota S, Sahni J, Kumari B, et al. Design, characterization, and evaluation of intranasal delivery of ropinirole-loaded mucoadhesive nanoparticles for brain targeting. *Drug Dev Ind Pharm* 2015; 41(10): 1674-1681.
 72. Shadab M, Kumar M, Baboota S, Sahni JK, Ali J. Preparation, characterization and evaluation of bromocriptine loaded chitosan nanoparticles for intranasal delivery. *Sci Adv Mater* 2012; 4(9): 949-960.
 73. Md S, Khan RA, Mustafa G, Chuttani K, Baboota S, Sahni JK, et al. Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery: pharmacodynamic, pharmacokinetic and scintigraphy study in mice model. *Drug Dev Ind Pharm* 2013; 48(3): 393-405.
 74. Sharma S, Lohan S, Murthy R. Formulation and characterization of intranasal mucoadhesive nanoparticulates and thermo-reversible gel of levodopa for brain delivery. *Drug development and industrial pharmacy*. 2014; 40(7): 869-878.

75. Gomes MJ, Neves J, Sarmento B. Nanoparticle-based drug delivery to improve the efficacy of antiretroviral therapy in the central nervous system. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 1757-1769.
76. Bi C, Wang A, Chu Y, Liu S, Mu H, Liu W, et al. Intranasal delivery of rosiglitone to the brain with lactoferrin-modified PEG-PLGA nanoparticles for Parkinson's disease treatment. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 6547-6559.
77. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355(9203): 549-550.
78. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest* 2001; 81(3): 263-281.
79. Kheradmand M, Afshari M, Nasehi MM, Aghaei I, Shabani M, Farshidi F, et al. Prevalence of subtypes of multiple sclerosis and the most common clinical symptoms in Iranian patients: A meta-analysis. *Clin Exp Immunol* 2019; 10(1): 33-40.
80. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. *Front Immunol* 2015; 6: 636.
81. Gadhave DG, Kokare CR. Nanostructured lipid carriers engineered for intranasal delivery of teriflunomide in multiple sclerosis: optimization and in vivo studies. *Drug Dev Ind Pharm* 2019; 45(5): 839-851.
82. Kanazawa T, Taki H, Tanaka K, Takashima Y, Okada H. Cell-penetrating peptide-modified block copolymer micelles promote direct brain delivery via intranasal administration. *Pharm Res* 2011; 28(9): 2130-2139.
83. Wang C, Wu C, Zhu J, Miller RH, Wang Y. Design, synthesis, and evaluation of coumarin-based molecular probes for imaging of myelination. *J Med Chem* 2011; 54(7): 2331-2340.
84. Kanazawa T, Taki H, Tanaka K, Takashima Y, Okada H. Cell-penetrating peptide-modified block copolymer micelles promote direct brain delivery via intranasal administration. *Pharm Res* 2011; 28(9): 2130-2139.
85. Labbadia J, Morimoto RI. Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts. *Trends Biochem Sci* 2013; 38(8): 378-385.
86. Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 2525967.
87. Gil-Mohapel J, Brocardo PS, Christie BR. The role of oxidative stress in Huntington's disease: are antioxidants good therapeutic candidates? *Curr Drug Targets* 2014; 15(4): 454-68.
88. Kumar A, Ratan RR. Oxidative Stress and Huntington's Disease: The Good, The Bad, and The Ugly. *J Huntingtons Dis* 2016; 5(3): 217-237.
89. Bhatt R, Singh D, Prakash A, Mishra N. Development, characterization and nasal delivery of rosmarinic acid-loaded solid lipid nanoparticles for the effective management of Huntington's disease. *Drug Deliv* 2015; 22(7): 931-939.