REVIEW ARTICLE

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

Sara Assadpour[1],
Mohammad Reza Shiran[2],
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, intransaal 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مجـلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـــزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و یکم شماره 195 فروردین سال 1400 (173-156)

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

سارا اسدپور[1]
محمدرضا شیران[2]
جواد اختری[3و4]

چکیده

سابقه و هدف: اگر چه شیوع جهانی اختلالات عصبی مانند بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، هانتینگتون و مولتیپل اسکلروزیس به‌طور پیوسته در حال افزایش است، اما هنوز انتقال موثر مولکول‌های دارویی در مقادیر درمانی به سیستم عصبی مرکزی وجود ندارد. سد خونی مغزی مهم‌ترین مانع ورود داروها به مغز محسوب می‌شود. 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 بیماری‌های عصبی معرفی شده است. مسیر داخل بینی برای رساندن دارو به مغز با کمک فرمولاسیون‌های جدید نانو به طور مکرر در مدل‌های پیش بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. در میان حامل‌های مختلفی که برای انتقال داروها از راه بینی استفاده می‌شود، کیتوزان به دلیل عامل موثر در تعدیل میزان بار سطح داروها کاربرد زیادی دارد. از ویژگی‌های کلیدی انتقال دارو از راه بینی می‌توان به آسان بودن روش تجویز دارو، مدت زمان ماندگاری بیش‌تر در سطح مخاط بینی، افزایش نفوذ داروها از طریق اپیتلیال بینی و کاهش متابولیسم دارو اشاره کرد. در مطالعه مروری حاضر، فرمولاسیون‌های 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 تکنیک‌های جدید انتقال از بینی موثرتر و هدفمندتر توصیف شده‌اند. با این وجود مطالعات پیش بالینی بیش‌تری برای تایید عدم سمیت و تاثیرات مفید آن‌ها 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 آگهی‌های مربوط به بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی Central nervous system (CNS) همچون بیماری پارکینسون Parkinson'sdiseases (PD)، بیماری آلزایمر Alzheimer's diseases (AD) و همچنین تومورهای مغزی همیشه یک چالش بزرگ کلینیکی بوده است(1). از طرفی براساس گزارش‌های ارائه شده بیش از 90 درصد داروهای ارائه شده جدید برای درمان بیماری‌های CNS توسط سازمان غذا و داروی ایالات

مولف مسئول: جواد اختری - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاه پیامبر اعظم(ص)، دانشکده پزشکی E-mail: Javad.Akhtari@gmail.com
1. دانشجوی دکترای 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 توکسوپلاسموز، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

متحده (Food and Drug Administration: FDA) تأیید نشده است(2). وجود سد خونی- مغزی (BBB) پیچیده که ورود دارو به ناحیه CNS را محدود می‌کند مانع اصلی در درمان بیماری‌های CNS است(3). علاوه بر این، سیستم‌های انتقال غیر هدفمند مواد تشخیصی و داروهای درمانی باعث آسیب قابل توجهی به سلول‌های BBB، عصبی و گلیایی می‌شود(4). بنابراین، توسعه سیستم‌های انتقال دارویی هدفمند برای درمان بیماری‌های عصبی ضروری است. با گسترش فناوری نانو و نانوداروها در مطالعات مختلف روش‌های جدیدی با کمک تکنیک‌های نانو برای درمان هدفمند بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های عصبی گزارش شده است. این سیستم‌های انتقال دارویی هدفمند باعث افزایش کارایی و تاثیرگذاری داروها شده‌اند(6،5). با وجود پیشرفت‌های شگفت انگیز در نانوپزشکی، هنوز هم بهینه‌سازی کاربردهای بالینی محصولات نانو در آینده مورد نیاز است. نانوذرات حامل‌های 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 نانوکپسول‌ها و نانوکره‌ها وجود دارند(8). این حامل‌ها قادرند دارو را جذب و کپسوله نمایند و بدین‌وسیله 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 سیستم‌های حامل دارو هستند، زیرا خاصیت سازگاری خونی دارند و از بین نمی‌روند. با وجود این‌که مسیر دهانی از مسیرهای رایج مصرف دارو در درمان بسیاری از بیماری‌ها است و امروزه اولین شیوه در توسعه اشکال مصرفی محسوب می‌شود، استفاده از این روش با مشکلاتی همراه است. مسأله عمده در فرمولاسیون دارو در این مسیر، دسترسی پایین و غیر قابل پیش‌بینی بودن دارو است که عمدتاً به علت انحلال ضعیف آبی می‌باشد(9). در بعضی از داروها استفاده از مسیر دهانی باعث تهوع و استفراغ می‌شود و همچنین جذب روده‌ای 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 می‌شود(11،10). این ناحیه تنها مسیر تماس سیستم عصبی بینی با محیط خارجی است. قسمت‌های خلفی فوقانی بینی با انتهاهای عصبی اعصاب مغزی مرتبط بوده و به عنوان یک حسگر شیمیایی عمل می‌کنند، این اعصاب مسیر بالقوه دسترسی مستقیم دارو به CNS را نیز فراهم می‌کنند(13،12). 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 فرمولاسیون‌ها برای درمان اختلالات CNS ازطریق مسیر بینی پرداخته شده است‌که این بررسی، شامل شرح مختصری از بیماری‌های عصبی و نانو فرمولاسیون‌های 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 آزمایش‌های بالینی موفق که منجر به کسب نتیجه گردید، پرداخته شده است.

سد خونی- مغزی

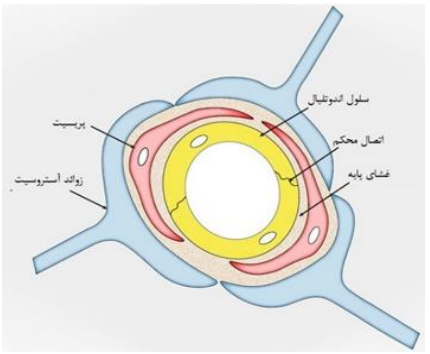
یک سد در مقابل انتشار مواد، BBB می‌باشد که برای عملکرد طبیعی مغز ضروری است و مانع از ورود مواد از خون به مغز برای حفظ هموستاز مغز می‌شود. BBB از سه جز اندوتلیوم مویرگی به همراه غشای پایه، پریسیت‌ها و زوائد آستروسیتی تشکیل شده است(14). سلول‌های اندوتلیال تخصص یافته در BBB فاقد سوراخ و دارای اتصالات محکم وگسترده‌ای هستند که نفوذپذیری را به شدت محدود می‌کنند. همچنین وزیکول های پینوسیتیک در آن‌ها قابل مشاهده است تا جذب مواد خارج سلول را به حداقل برسانند(15). مولکول‌ها در BBB از طریق یک مسیر اطراف سلولی[1] (بین سلول‌های

1. Para cellular

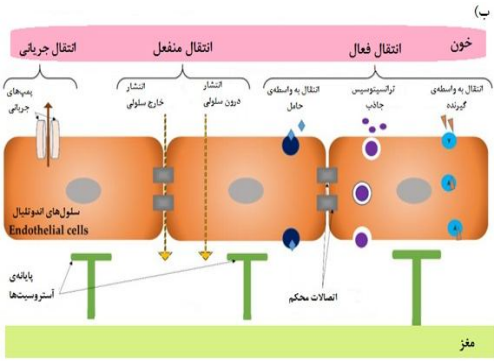
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مجاور) یا یک مسیر درون سلول[2] (از طریق سلول‌ها) عبور می‌کنند. در مسیر اطراف سلولی، یون‌ها و املاح از طریق شیب غلظت به روش انتشار غیرفعال از BBB عبور می‌کنند. مسیر داخل سلولی شامل مکانیسم‌های مختلفی مانند انتشار غیر فعال، حمل و نقل با واسطه گیرنده و ترانس سیتوز است. به‌طور کل، انتشار غیر فعال مکانیزمی غیراشباع و وابسته به خصوصیات فیزیکوشیمیایی مولکول است. عوامل فیزیکی شیمیایی که بر نفوذپذیری BBB تأثیر می‌گذارد 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 اندام‌های دیگر عبور می‌کند. مویرگ‌های مغز دارای روزنه‌های کم‌تری بین سلول‌های اندوتلیال مجاور است که به مولکول‌ها اجازه می‌دهد در کنار سلول‌ها، به راحتی از میان اندوتلیوم حرکت کند. بنابراین جریان املاح از طریق BBB کنترل شده‌تر از جریان آن ازطریق مویرگ‌های عمومی است، مولکول‌های بزرگ‌تر نمی‌توانند 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 می‌شوند. بسته به اشکال املاح اعم از ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها، با ساختارهای زیستی که در دیواره‌ی رگ خونی وجود دارد، مولکول‌های املاح از طریق مسیر خاصی و با ساز و کار ویژه‌ای به درون این سد نفوذ می‌کنند (تصویر شماره 1). در تصویر شماره1، مسیرهای متعدد عبور مولکولی از طریق BBB نشان داده شده است.

الف



ب)



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

بنابر آن‌چه در مورد خصوصیات BBB بیان شد، حمل و نقل داروها از این سد ویژه ممانعت می‌شود و فقط تعداد کمی از داروها می‌توانند به بافت مغز نفوذ کنند. به احتمال زیاد به‌همین دلیل است که داروهای درمانی که در مطالعات آزمایشگاهی[3] اثربخش هستند، قادر به نشان دادن فعالیت خود در مطالعات حیوانی[4] نیستند. یکی از متداول‌ترین روش‌های پژوهش در زمینه دارو رسانی استفاده از مدل‌های حیوانی است(18).

انتقال دارو به مغز همیشه یک چالش بزرگ بوده مگر این که روش‌های درمانی موجود بهینه‌سازی شده باشند(19). در مطالعات مختلفی نشان داده شده است که مولکول‌های کوچک لیپوفیلی با وزن مولکولی کم‌تر از 400 دالتون به راحتی از طریق BBB انتشار می‌یابند، در حالی که مولکول‌های بزرگ یا آب دوست به راه‌های ویژه مانند کانال‌های گیت‌دار، پروتئین‌ها و یا گیرنده‌های 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 براساس خاصیت خود به سلول‌های مغزی منتقل می‌شوند که سپس توسط آنزیم‌های خاص موجود در سلول هدف فعال می‌شوند. با این حال، محدودیت در دسترس

1. Trans cellular

2. in vitro
3. in vivo

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

بودن چنین داروهایی و مسیرهای متابولیکی متناظر با آن‌ها، استفاده از این روش را محدودکرده است. رویکرد حامل پلیمری از نانوذرات پلیمری به عنوان وسیله انتقال استفاده کرده و نه تنها باعث افزایش پایداری فیزیکو 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 عمدتا 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(24،23). 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 تری ژمینال (اپیتلیوم تنفسی) است. در این میان اپیتلیال بویایی محتمل‌ترین محل برای انتقال مستقیم بینی به مغز است، این سلول‌ها عمدتا 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 تا700 نانومتر است(26). نهایتا 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 لیپوفیل، 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 تخمین‌زده 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(29،28). 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 آن ها، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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(32،31).

خصوصیات فیزیکوشیمیایی ذاتی نانوذرات مسیر و مکانیسم عبور از BBB را تعیین می‌کند. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که نانوذرات نشان دار شده با لیگاند 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(34،33). 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 بیش‌تر BBB شده و به داروها یا نانوذرات حاوی دارو اجازه می دهد به مغز نفوذ کند و با استفاده از سازوکار ترانسیتوزیس از سلول‌های اندوتلیال عبور کنند(36،35). همچنین نانوذرات می‌توانند توسط اندوسیتوز به سلول‌های اندوتلیال منتقل شوند و به‌دنبال 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 ترانسیتوزیس و اندوسیتوز مسیر اصلی انتقال برای نانوذرات هستند. با درک ترانسیتوزیس به واسطه گیرنده و مکانیسم‌های ترانسیتوزیس به واسطه‌ی 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 ترانسیتوزیس شوند، از BBB عبور کنند و همچنین یک درمان بیمار محور را فراهم می‌کند(38).

انتقال غیر فعال با افزایش غلظت پلاسمایی دارو بیش‌تر می‌شود. این فرایند منجر به یک شیب غلظت در BBB و در نتیجه افزایش مقدار دارویی می‌شود که به سیستم عصبی مرکزی می رود. علاوه بر این، ترکیبات حاصل از تخریب نانوذرات که جذب بالایی دارند، می‌توانند انتقال غیر فعال را افزایش دهند(39). به‌عنوان مثال نانوذرات جدید که شامل موم و Brij 78 است، قدرت جذب زیادی در مغز دارد. محققان برای هدفمندسازی نانوذرات به مغز، تیامین 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 تیامین به انتقال دهنده‌ی تیامین BBB متصل شده و در مقایسه با نانوذرات بدون تیامین 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 لازاروئید (LAZ-NLCs) طراحی شده است که اندازه این نانوذرات در محدوده 150 تا 200 نانومتر انتخاب شد تا سبب قرارگیری بیش‌تر آن‌ها با مغز به منظور انتقال غیرفعال شود و همچنین از مکانیسم‌های مختلف حذف این نانوذرات در بدن جلوگیری کند. حامل‌های چربی نانوساختاری حاوی مقادیر بهینه لازاروئید باعث افزایش نفوذپذیری مغز تا 2 برابر و ماندگاری 1/5 برابر در درمان گلیوبلاستوما شد(41).

سازوکار ترانسیتوزیس 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، ترانسیتوزیس 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

می‌شوند، عامل‌دار[5] کردند. به‌ویژه، نانوذرات، گیرنده‌های ترانسفرین و لیپوپروتئین را هدف قرار می‌دهند(43،42). ایمونولیپوزوم‌های پگیله می‌توانند توسط یک آنتی بادی وارد سیستم عصبی مرکزی شود که به گیرنده ترانسفرین متصل می شود، 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 لیگاندِ سطوح نانوذرات متمرکز است و باعث کاهش میزان اگزوسیتوز 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(46،45). 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 کرده اند که بتوانند از siRNA با هدف خاموش کردن بیش‌تر گیرنده پروتئین P-gp و افزایش نفوذپذیری موقت BBB برای سوبستراهای P-gp استفاده کنند(49،48). 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 سکته 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 می‌توانند 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 غالبا 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 موردنیاز 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).

پیشرفت های اخیر در درمان بیماری های عصبی مبتنی بر نانوذرات

بیماری آلزایمر

آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل سالخوردگان بوده و یک بیماری تخریبِ عصبی[6] 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 نوروفیبریلاری[7] داخل سلولی (حاوی قطعات پروتئینی تائوی[8] هایپرفسفریله) است(53). تجمع پپتیدهای آمیلوئیدبتا(Aβ)،

1. Functionalized

2. Neurodegenerative disease
3. Neurofibrillary tangle
4. Tau protein

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

تشـکیل گـره‌هـای نـوروفیبریلاری از پـروتئین‌هـای تائوفسفریله و التهاب عصبی از ویژگی‌های پاتولوژیـک آلزایمـر پیشـرونده اسـت(52). Aβ از طریـق تجزیـه پی در پی پروتئین پـیش‌سـاز آمیلوئیـد (APP) از طریـق β- و γ- سکرتاز تولید می‌شود(54). مهار تشکیل پـلاک Aβ و پروتئین تائو و خنثی‌سازی تجمع این ساختارها در اطراف سلول‌های عصبی، هـدف اصـلی اسـتراتژی‌هـای درمانی پیشرفته است(9،55).

در حال حاضر، با توجه به عدم درک مکانیسم‌های مولکولی و سلولی، هیچ درمـانی بـرای بیمـاری آلزایمـر وجود ندارد. با این حال، درمان‌هایی برای بهبـود علائـم در دسترس هستند و تحقیقات بـرای یـافتن یـک درمـان مناسب ادامه دارد. داروهای تایید شده بالینی فعلـی فقـط می‌توانند علائم را تسکین داده و پیشرفت آلزایمـر را بـا ایجـاد تعامـل بـین سـلول‌هـای عصـبی مغـز و انتقـال دهنده‌های عصـبی کـاهش دهنـد(56). بنـابراین، کشـف مارکرهای جدید آلزایمر و تولیـد نانوداروهـای پیشـرفته برای هدف قرار دادن این بیومارکرهـا بـرای مـدیریت و درمـان ایـن بیمـاری مـوثر اسـت. در مطالعـات اخیـر، از کیتوزان برای بهبود اثر داروهای ضدآلزایمر استفاده شده است. کیتوزان یک پلی‌ساکارید خطـی زیسـت سـازگار است که از N-استیل‌زدایی کیتین به‌دست می‌آید. سـاختار کیتوزان شبیه سلولز بـوده و خـواص شـیمیایی و زیسـتی منحصر به فـرد ایـن مـاده مربـوط بـه وجـود گـروه‌هـای هیدروکسیل و آمین در فرمـول مولکـولی آن اسـت(57). کیتوزان غیرسمی، زیست تخریب‌پذیر و زیست سازگار است. این ماده دارای قابلیت تشکیل ژل، قابلیـت جـذب سـطحی روی سـطوح بـاردار منفـی (بـه علـت ماهیـت پلی‌الکترولیتی) در محیط‌های اسیدی و توانایی سازگاری با خون، سلول و بافت را داشـته و اثـرات ضـد قـارچی و ضد باکتریایی دارد(58). در یک مطالعه با هـدف درمـان بیماری آلزایمر برای انتقال داخل بینی هـوپرزین-A[1] بـه مغـز از نـانوذرات پلـی‌لاکتیـک کوگلایکولیـک اسـید (PLGA) تغییـر سـطح یافتـه بـا N-تـری‌متیـل کیتـوزان متصـل بـه لاکتـوفرین اسـتفاده شـد. ویژگـی‌هـای ایـن نـانوذرات (انـدازه، شـاخص پراکنـدگی، پتانسـیل زتـا، قدرت بارگیری هدفمند دارویی و قدرت رهایش دارویـی) بـرای انتقـال از راه بینـی، مناسـب گـزارش شـد. ایـن فرمولاسیون سمیت کم‌تـری نسـبت بـه محلـول دارویـی داشت. همچنین توزیع دارو بعد از تجویز داخل بینـی در مناطق مختلف مغزی همچون پیاز بویایی، مخ، مخچـه و هیپوکامپ بـه‌طـور قابـل تـوجهی افـزایش یافـت. بـدین ترتیب، فرمولاسیون جدید دارای ویژگی‌های مهمـی در آزادسازی پایدار دارو، توانایی چسبندگی و هدف‌گیری مغز بوده و می‌تواند کاربرد گسترده‌ای در درمان آلزایمر داشته باشد(59). نانوذرات لیپیدی جامـد[2] (SLN)، اولـین نسل نانوذرات لیپیدی هستند. تارنفلوربیـل[3] یـک داروی ضد التهاب غیـر اسـتروئیدی اسـت کـه پتانسـیل درمـان آلزایمر را داشته، اما نفوذپذیری کـم از BBB منجـر بـه شکسـت آن در آزمایشـات فـاز 3 شـده اسـت. در یـک مطالعه، اثربخشی نانوذرات PLGA و SLN و هدفمنـدی آن‌ها در انتقـال بینـی بـه مغـز داروی تارنفلوربیـل مـورد ارزیابی قـرار گرفـت. توزیـع دارو در بافـت مغـز مـوش توسـط تـارنفلـوربیـل بارگـذاری شـده در PLGA و SLN مطلوب بوده است. بـه‌طـور کلی، فارماکوکینتیـک تارنفلوربیـل، از طریـق نـانوذرات جدیـد بهبـود یافـت و مسیر داخل بینی نسـبت بـه روش‌هـای وریـدی و دهـانی کارآمدی بیش‌تری داشته است. نانوذرات PLGA نتـایج بهتری در مقایسه با SLN نشان دادند(60).

ریواستیگمین[4]، یک مهارکننده استیل کولین استراز استراز است که برای درمان آلزایمر استفاده می‌شـود. در یـک مطالعـه، کیفیـت و خصوصـیات نـانوذرات SLN حاوی ریواستیگمین بـه منظـور انتقـال داخـل بینـی دارو مورد بررسی قرار گرفت. فرمولاسـیون جدیـد بـه علـت

1. Huperzine A

2. Solid Lipid Nanoparticles
3. Tarenflurbil
4. Rivastigmine

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

ماهیت لیپیدی، 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 آنتی‌اکسیدانی مختلفی با هدف بهبود توزیع بیولوژیکی در مغز در SLN بارگذاری شدند. به‌طور 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 رادیومتریک 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 استیل‌کولین که در اکثر سلول‌های عصبی بیان می‌شود، متصل شود. مهمترین β-سکرتاز مسئول تولید Aβ در مغز، آنزیم تجزیه‌کننده پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید در سایت β-1 (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 به‌صورت هدفمند در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند.

بیماری پارکینسون

پارکینسون دومین بیماری تخریبِ 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-سینوکلئین[2] (به اجسام لِوی[3] 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 لوودوپا[4] (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 مستقیما 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

1. β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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 فارماکوکینتیکی و نسبت غلظت مغز/خون بالاتری در تمام زمان‌های مختلف داشتند که تایید کننده انتقال مستقیم از بینی به مغز بروموکریپتین در طول عصب بویایی یا سه قلو است. این یافته‌ها، با کمک شاخص هدف دارو[1](DTI)، بازده هدف دارو[2](DTE) و درصد انتقال دارو[3](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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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 پلی‌اتیلن 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 طولانی‌تری 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 حالی‌که 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 این‌که 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 را 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 اسکلروزیس[1] (MS) اختلالات عصبی مزمن و ناتوان‌کننده در جوانان است که به صورت میلین‌زدایی 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 به‌طوری 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 احتمالا 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 تریفلونومایید[2] (TFM-MNLC) و درمان بیماری MS استفاده شد. داده‌های تجربی نشان داد که این فرمولاسیون بهینه شده

1. Multiple sclerosis
2. Teriflunomide

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

دارای ویژگی‌های مناسبی از نظر انـدازه، پتانسـیل زتـا و احتباس دارویی است. انتقال داخل بینی فرمولاسیون جدید، باعـث رمیلیناسـیون(Remyelination) سـریع در مـدل‌هـای حیوانی تحت درمان با کـوپریزون شـد. از نظـر مطالعـات سم‌شناسی نیز این فرمولاسیون تـاثیری بـر روی فاکتورهـای کبدی نداشـته و سـمیت حـاد دارویـی مشـاهده نشـد. از این‌رو مـی‌تـوان اسـتنباط کـرد کـه انتقـال بینـی بـه مغـز تریفلونوما از طریق سیستم TFM-MNLC مـی‌توانـد بـه عنوان یک روش موثر و ایمـن بـرای درمـان اخـتلالات مغزی معرفی شـود(81). همچنـین در مطالعـات دیگـری، برای افزایش نفوذپذیری آنتی اکسیدان‌های ضد MS، از فرمولاسیون‌های جدید با ویژگی انتقـال از بینـی بـه مغـز استفاده شد، تجویز داخل بینی نـانوذرات میسـلی کومـارین بارگذاری شـده بـر متوکسـی پـگ-پلـی کـاپرولاکتون (MPEG-PCL) به موش‌ها با تجمـع کومـارین در بافـت مغزی همراه بوده که اثرات سمی نداشته اسـت(82). لازم بـه ذکر است که ترکیبات کومارینی، گروهی از متابولیت‌هـای ثانویه گیاهان از گروه فنیل پروپانوئیدها بـوده و توانـایی مهـار کانـال‌هـای پتاسـیمی اعصـاب میلـین را دارنـد. این ترکیبات می‌توانند در درمان برخـی از بیمـاری‌هـای سیستم عصـبی از جملـه MS مفیـد باشـند(83). همچنـین نتـایج مطالعـه دیگـری نشـان داد کـه تلفیـق میسـل‌هـای MPEG-PCL با پپتید تات (MP EG-PCL-Tat) باعـث انتقـال مـوثر داخـل بینـی بـه مغـز کومـارین در مـوش صحرایی می‌شود(84). بر این اساس فرمولاسـیون جدیـد داروهای ضد MS بر پایه نانوذرات می‌تواند انتقـال دارو را از راه بینی به مغز افزایش دهد.

بیماری هانتینگتون

بیمـاری هـانتینگتون (HD) یـک بیمـاری تخریـب عصبی پیشرونده است که به علت نقـص در ژن هـانتینگتون (HTT) ایجاد می‌شود(85). با افـزایش تکـرار سـیتوزین، آدنـین و گـوانین در اگـزون 1 ژن HTT جهشـی ایجـاد می‌کند که منجر به طویل شدن پلی‌گلوتامین مـی‌شـود و یک محصول پروتئینی به نـام HTT جهـش یافتـه (mHTT) تولید می‌شود(85). تجمعات mHTT در سراسر مغز افـراد مبتلا دیده می‌شوند که می‌توانند فعالیت سلول‌هـای عصـبی را تحت تاثیر قرار داده و نهایتا منجر به مـرگ آن‌هـا شـوند. این تغییرات به طور بالقوه مسـئول مشـکلات حرکتـی و شناختی در بیماران مبتلا به HD هسـتند و هـیچ درمـانی، مستقیماً بیماری را درمان نکرده و از پیشرفت آن جلـوگیری نمی‌کند(86،87). جالب توجه اسـت کـه آزمایشـاتی کـه برای درمـان بیمـاری بـا اسـتفاده از آنتـی‌اکسـیدان‌هـای کلاسیک انجام شده است، علی‌رغم ارتباط ثابـت نقـش استرس اکسیداتیو در این بیماری، تا حد زیـادی بـی‌اثـر بودن این دارو ها را نشان می‌دهند(88). با این که در حال حاضر هیچ روش درمانی دارویی برای HD وجود ندارد، درمان‌های تجربی برای علائـم آن پیشـنهاد شـده اسـت. گزارش شده است که برخی از آنتی‌اکسـیدان‌هـا، ماننـد رزمارنیک اسید، از سلول‌های عصبی در برابـر بیمـاری‌هـای ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. در مـدل‌هـای حیوانی HD، درمان با اسید رزمارینیک بارگذاری شـده در SLN توسط مسیر داخل بینی قادر است به طـور قابـل توجهی کاهش وزن، راه رفتن و عدم هماهنگی حرکتی را در مـدل القـا شـده بـا NP3 بهبـود بخشـد و همچنـین می‌تواند استرس اکسیداتیو جسم مخطـط ناشـی از NP3 بـه طور چشمگیری کاهش دهد. انتقال داخل بینی همچنـین از توزیع و متابولیسم ناخواسته این دارو در سایر قسمت‌های بدن جلوگیری می‌کنـد(89). بـه‌نظـر مـی‌رسـد تحقیقـات بیش‌تری برای یافتن ترکیبات دارویی موثر و فرمولاسیون‌های بر پایه نانوذرات برای درمان بیمـاری HD مـورد نیـاز اسـت، که قابلیت انتقال از طریق بینی به مغز را داشته باشند.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که طراحـی زیـر ساخت‌هایی در مقیـاس نـانو بـرای درمـان بیمـاری‌هـای CNS از مسیر بینی به مغز چـالش برانگیـز اسـت. عـلاوه بـر ایـن، در تولیـد یـک سیسـتم انتقـال دارو در سـاختار و اندازه‌های نانو حتما باید شرایط لازم بـرای سـازگاری بـا بافـت مغـزی (ماننـد زیسـت سـازگاری، زیسـت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

تجزیه‌پذیری، زیست‌شناسی انتشار دارو، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دقیق، حداکثر اثرات درمانی و حداقل عوارض جانبی) در نظر گرفته شوند. پیشرفت‌های گزارش شده در بیولوژی سلولی مولکولی و گسترش موثر فناوری‌های نوین پزشکی، درک اساسی از موانع CNS (با تأکید ویژه بر BBB) را نشان می‌دهند که نمایانگر ساختارهای محافظتی ذاتی مغز انسان در مقابل مولکول‌های برون‌زا و درون‌زا از جمله داروها است. در این چارچوب، فناوری نانو (عمدتاً با استفاده از نانوذرات) باعث توسعه پایه‌های نوین برای درمان بیماری‌های CNS است. نانوذرات به خاطر ویژگی‌های ذاتی خود (اندازه و سطح قابل تنظیم) گزینه‌های ایده‌آل و سازگاری برای تقویت اثرات دارویی هستند. در میان تمام فرمولاسیون‌هایی که از راه بینی برای انتقال داروها طراحی شده‌اند، مواردی که در ساختار آن‌ها از کیتوزان استفاده شده است ویژگی‌های بهتری نسبت به بقیه حامل‌ها دارند به‌طوری که با خنثی کردن بار داروها و ویژگی‌های چسبندگی به مخاط منجر 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 مهندسین 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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 (Aβ) 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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, Ruozi 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 lazaroid 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, Riguera 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

44. Huwyler 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, Ruozi 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

Alzheimer's disease. Int J Nanomedicine 2018; 13: 705-718.

60. Muntimadugu E, Dhommati 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, Sarmento 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

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 rotigotine 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]