

A Review of Vesicular and Polymeric Nano-systems in Olanzapine Drug Delivery

Javad Setareh^{1,2},
Peyman Asadi³,
Mohammad Seyedabadi^{4,5},
Javad Akhtari^{6,7}

¹ Assistant Professor, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MSc Student, Student Research Committee, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Associate Professor, Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 14, 2021 ; Accepted November 17, 2021)

Abstract

Olanzapine (2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno [2, 3-b][1, 5]benzodiazepine) is an antipsychotic drug with poor water-solubility that has a suitable affinity to some receptors. This benzodiazepine derivative is a new (atypical) antipsychotic drug and has a wide range of efficacy, especially in treatment of patients with negative psychiatric symptoms of schizophrenia. Olanzapine is used in psychotic disorders, mood disorders, and acute restlessness in bipolar patients. Its oral absorption is low and about 40% of the drug is metabolized in first-pass hepatic metabolism. This drug has low permeability into the brain related to removal by p-glycoprotein efflux and blood-brain-barrier (BBB) existence. Emerging nanotechnology during recent years demonstrated the tremendous ability of nanoparticles as versatile nanocarrier systems. This emerging technology has raised promising attempts to address the significant impact on decreasing side effects of drugs and their associated defects. Olanzapine can be administered by different routes. Intranasal delivery of olanzapine to the brain due to lack of blood-brain-barrier in the olfactory system has facilitated its delivery. In this review article, several olanzapine nano-drug delivery systems are listed by reviewing their results, including nanosuspensions, nanoemulsions, solid lipid nanoparticles (SLN), niosomes, transfersomes, nanostructured lipid carriers (NLC), polymeric nanoparticles (PNP), etc.

Keywords: olanzapine, drug delivery, nanoparticle, antipsychotic drugs, liposome

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (204): 185-200 (Persian).

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

مروری بر نانوسامانه های وزیکولی و پلیمری در دارورسانی آلانزاین

جواد ستاره^{2,1}پیمان اسدی³محمد سیدآبادی^{5,4}جواد اختری^{7,6}

چکیده

الانزاین (2-متیل 4-(4-متیل پپرازین-1-یل)-10-هیدرو-تینو[3,2-b]-[5,1] بنزودیازپین) یک داروی ضد روان پریشی با انحلال پذیری کم در آب است که به چندین گیرنده مختلف تمایل نشان می دهد. این دارو که از مشتقات تیوبنزودیازپین می باشد، در دسته داروهای ضد روان پریشی جدید (آتپیک) قرار می گیرد و کارایی گسترده ای به ویژه برای درمان بیماران با علائم روانی منفی اسکیزوفرنی دارد. الانزاین در اختلالات سایکوتیک، اختلالات خلقی و بی قراری حاد در بیماران دوقطبی کاربرد دارد. جذب خوراکی آن پایین بوده و حدوداً 40 درصد از دارو در متابولیسم گذر اول کبدی متابولیزه می گردد. الانزاین به واسطه جریان افلاکس با P-گلیکوپروتئین، نفوذ اندکی در مغز دارد و از آن پس زده می شود. همچنین به دلیل وجود سد خونی مغزی، ورود این دارو به مغز با مشکل مواجه است. مطالعات بسیاری برای غلبه بر مشکلات فارماکوکینتیک الانزاین از جمله فراهمی زیستی پایین و نفوذ کم به داخل مغز، بر سامانه های نوین دارورسانی آن متمرکز شده اند. ظهور فناوری نانو و به کارگیری نانوذرات با خواص ویژه و قابلیت های کلیدی به عنوان سامانه های رسانشی، امیدها در افزایش بهره وری و نیز کاهش نقایص و عوارض داروها را ایجاد کرده است. راه های تجویز متعددی برای دارورسانی آلانزاین به محل هدف وجود دارد. از این میان، دارورسانی از راه بینی به مغز (نازال) به دلیل نبود سد خونی مغزی در مسیر الفاکتوری، سهولت دارورسانی را بیش تر کرده است. نانوسوسپانسیون ها، نانوامولسیون ها، نانوذرات لیپیدی جامد، نیوزوم ها، ترانسفوزوم ها، حامل های لیپیدی نانو ساختار، نانوذرات پلیمری و غیره، به عنوان نانوسامانه های دارورسانی آلانزاین در این مطالعه مروری آورده شده اند.

واژه های کلیدی: الانزاین، سامانه های دارورسانی، نانوذرات، داروهای ضدروان پریشی، لیپوزوم

مقدمه

اختلالات روانپزشکی، زندگی طبیعی میلیون ها انسان در سراسر جهان را تحت تاثیر قرار داده اند. آمار دقیقی از افراد درگیر با این معضل در دست نیست؛ اما، طبق تخمین سازمان بهداشت جهانی (WHO 2011, 2014) حدوداً

E-mail: Jakhtari@mazums.ac.ir

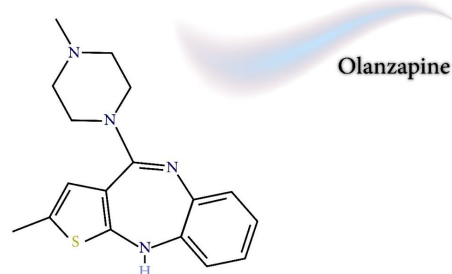
مؤلف مسئول: جواد اختری - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده فناوری های نوین پزشکی

1. مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. استادیار، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
6. دانشیار، گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
7. مرکز تحقیقات ایمنونوتیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1400/1/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/3/30 تاریخ تصویب: 1400/8/26

450 میلیون نفر در جهان با این بیماری‌ها دست و پنجه نرم می‌کنند. یعنی از هر 4 نفر، یک نفر در طول زندگی خود اختلالات روانپزشکی را تجربه کرده است. اهمیت این بیماری‌ها با دقت در آمار و ارقام ارائه شده به خوبی مشخص است (1). اسکیزوفرنی یکی از اختلالات روانپزشکی با ریسک بروز حدود 1 درصد در طول عمر است که هزینه‌های زیادی برای بیمار و اجتماع به همراه دارد. در این اختلال، رد پای مشکلات شناختی نه تنها در بیداری بلکه در خواب نیز دیده می‌شود. مطالعه بیش از 150 هزار نفر نشان داده است که بیش تر از 100 ناحیه ژنی در مغز و همچنین سیستم ایمنی رابطه‌ای با پاتوفیزیولوژی این بیماری دارند. از جمله مهم‌ترین این ژن‌ها، ژن‌های درگیر در سیستم پیام‌رسانی دوپامین، سروتونین و گلو تامات می‌باشد، که نشان‌دهنده اهمیت این سیستم‌ها در دارودرمانی این بیماری می‌باشد (2-4).

مطالعات برون‌تنی انجام شده بر روی سلول‌های مغزی و رده‌های سلولی مختلف، نشان‌دهنده تمایل الانزاپین (تصویر شماره 1) -4-methyl-4-(4-methylpiperazin-2-methyl-5H-thieno [3,2-c] [1,5] benzodiazepine) به دامنه‌ای از رسپتورهای 5-HT_{2A/C} سروتونرژیک، D₁₋₄ دوپامینرژیک، H₁ هیستامین، گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha 1$ و موسکاربینی M₁₋₅ می‌باشد (5).



تصویر شماره 1: ساختار مولکولی الانزاپین

همچنین این دارو به عنوان یک لیگاند بایاس بر روی گیرنده‌های 5-HT₇ عمل کرده و مسیرهای پایین دست این گیرنده متصل شونده به پروتئین جی را به

صورت نامتقارن فعال می‌کند (6). فعال کردن نامتقارن مسیرهای پایین دست گیرنده‌های پروتئین جی امکان تمایز بین اثرات مطلوب و نامطلوب وابسته به گیرنده را توسط لیگاندهای بایاس ایجاد کرده (7-10) و این نوع از لیگاندها در بیماری‌های مختلفی در حال بررسی می‌باشند (11-13).

الانزاپین در اختلالات سایکوتیک (14-16)، اختلالات خلقی (17)، بی‌قراری حاد در بیماران سایکوتیک یا دوقطبی (18) و به همراه فلوکستین در فاز افسردگی بیماران دوقطبی (19) کاربرد دارد. همچنین، بعضی مطالعات حاکی از اثربخشی این دارو در بی‌اشتهایی عصبی (20)، اختلالات خواب (21) اختلالات وسواسی-جبری (22) و تهوع ناشی از شیمی درمانی (23) می‌باشند. این دارو که از مشتقات تیونزودیازپین می‌باشد، در دسته داروهای ضد روانپریشی جدید (آتپیک) قرار می‌گیرد و کارایی گسترده‌ای به ویژه برای درمان بیماران با علائم روانی منفی اسکیزوفرنی (عدم لذت بردن، کاهش فعالیت اجتماعی و گوشه‌گزینی و یکنواخت شدن احساسات) دارد و بروز عوارض اکستراپیرامیدال و تغییر سطح پرولاکتین در دوره درمان با این دارو نسبت به داروهای تپیک ضد سایکوز بسیار پایین می‌باشد (۲۵،۲۴)، هر چند این دارو می‌تواند باعث عوارض متابولیک مانند افزایش وزن و افزایش ریسک ابتلا به دیابت تیپ 2 شود (26-28). در حال حاضر الانزاپین به شکل قرص و فرآورده‌ای تزریقی سریع رهش یا طولانی رهش در دسترس می‌باشد. از آن‌جا که این دارو انحلال‌پذیری کمی در آب دارد، جذب خوراکی آن پایین بوده و حدوداً 40 درصد از دارو در متابولیسم گذر اول کبدی و قبل از ورود به گردش خون سیستمیک، متابولیزه می‌گردد. اشکال قرص‌های متلاشی شونده خوراکی (ODTs: orally disintegrating tablets) این دارو مشکلات جذبی را مقداری بهبود بخشیده است. الانزاپین به واسطه جریان افلاکس با P-گلیکوپروتئین، نفوذ اندکی در مغز دارد و از آن پس زده می‌شود. تاخیر در کسب پاسخ درمانی یکی از عوامل رها کردن درمان و

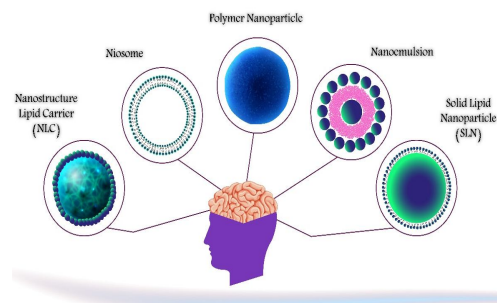
ترک بیمارستان، توسط بیماران است. چنانچه دارو اثربخشی سریع نداشته باشد، ماندگاری در بیمارستان افزایش می یابد و هزینه ها افزایش خواهند داشت. در این زمینه مطالعات بسیاری به منظور غلبه بر مشکلات فارماکوکینتیک الانزاین از جمله فراهمی زیستی پایین و نفوذ کم به داخل مغز، بر سامانه های نوین رسانش دارو متمرکز شده اند (29-34). در واقع، سد خونی مغزی (Blood Brain Barrier: BBB) به عنوان یک غشای نیمه تراوا نقش محافظت از سیستم عصبی مرکزی را بازی می کند. این سد به طور خاص، دارورسانی به مغز را با مشکلات عدیده ای مواجه ساخته و گذر از آن همیشه به عنوان مانعی بزرگ بر سر راه دارورسانی به سیستم عصبی مرکزی، مطرح بوده است. در دهه های اخیر، ظهور فناوری نانو و به کارگیری نانوذرات با خواص ویژه و قابلیت های شگفت انگیز، مورد توجه محققان این حوزه قرار گرفته است (۳۶،۳۵). طی دهه های گذشته سیستم های رهایش کنترل شده دارو مطرح شدند که مزایای زیادی دارند. مزایایی همچون توانایی حفظ غلظت دارو در حد نسبتاً ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو و وابسته به محل دارورسانی، امکان تحویل داروها به یک عضو یا بافت خاص، توانایی رساندن چندین ماده دارویی همزمان در یک فرمولاسیون (Co-delivery)، امکان دارورسانی در ابعاد نانومتری و... این سامانه های دارورسانی انقلابی را در زمینه درمان بسیاری از بیماری ها ایجاد نموده است.

در سال های اخیر از نانو ذرات به عنوان حامل های دارویی استفاده بسیاری شده است. نانوذرات حامل های کلونیدی هستند که می توانند منشأ طبیعی یا مصنوعی داشته باشند و سایز آن ها معمولاً بین 1 تا 1000 نانومتر است. نانو حامل ها ممکن است از مواد پلیمری مثل پلی آمیدوآمین یا مواد معدنی مثل طلا و نقره ساخته شده باشند. این حامل ها به دو صورت کلی نانو کپسول ها و نانو کره وجود دارند و می توانند داروهای مختلف را در

سطح خود جذب و یا داخل خود کپسوله نمایند. این عمل باعث می شود که دارو در مقابل تخریب آنزیمی و شیمیایی حفظ گردد و به بافت ها و سلول های مختلف هدایت شود. سامانه های دارورسانی (DDS) با به خدمت گرفتن نانوذراتی مانند لیپید یا پلیمر می توانند به منظور بهبود خصوصیات فیزیکوشیمیایی، ویژگی های فارماکوکینتیک و درمانی داروها مورد استفاده قرار گیرند (37-39). در این حالت با نانوسامانه های دارورسانی (NDDS) سروکار داریم. به طور معمول، نانوذرات به صورت حامل های کلونیدی لیپیدی و پلیمری دارو هستند؛ مانند: نانوذرات لیپیدی جامد، لیپوزومها و غیره. کاهش اندازه ذرات از محدوده میکرومتر به نانومتر می تواند velocity محلول و حلالیت اشباع را افزایش دهد که این امر بخاطر اثر فشار بخار می باشد. همچنین افزایش سطح ناشی از کاهش اندازه در این محدوده باعث افزایش میزان و سرعت حلالیت می گردد (۴۱،۴۰). در حال حاضر، سامانه های نوین دارورسانی با استفاده از نانوذرات در بیماری های مختلفی مانند سرطان، بیماری های عفونی، بیماری های ریوی، بیماری های سیستم عصبی، هموفیلی و اختلالات دیگر سلول های خونی، بیماری های التهابی و اختلالات سیستم ایمنی، بیماری های استخوان، اختلالات غدد اندوکرین و همچنین به مقاصد تشخیصی برای استفاده بالینی مجوزهای لازم را از مراجع ذیصلاح کسب کرده اند و در بالین به کار می روند. این گونه جدید از دارورسانی، هم اکنون به صورت هدفمند و با کارایی حداکثری، افق های جدیدی را بر تجویز داروها و مطالعات مرتبط با آن ها گشوده است (۴۲-47،۳۹).

در مطالعه مروری حاضر، انواع نانوذراتی که به منظور رسانش داروی الانزاین در قالب سامانه های دارورسانی مورد استفاده واقع شده اند (تصویر شماره 2)، جمع آوری شده و در پایان جمع بندی کلی از این مطالعه ارائه شده است.

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. نهایتاً در طی این انتقال از طریق بینی عوامل دارویی می‌توانند از BBB عبور کرده و وارد CNS شوند (48-50).



تصویر شماره 2: انواع سامانه های دارورسانی الانزایین

نانوسوسپانسیون

نانوسوسپانسیون‌ها پراکندگی های کلونیدی ذرات دارو در اندازه نانومتری هستند که توسط یک سورفکتانت پایدار شده‌اند. همچنین می‌توان نانوسوسپانسیون‌ها را به صورت یک سیستم دو فاز شامل ذرات داروی خالص پراکنده شده در یک حامل آبی تعریف کرد، به طوری که اندازه ذرات معلق در آن، کم‌تر از یک میکرومتر باشد. سایز ذرات کریستالی در نانوسوسپانسیون‌ها با استراتژی بالا به پایین (top-down) یا پایین به بالا (bottom-up) (۵۲،۵۱) کاهش یافته، که به نوبه خود منجر به افزایش میزان حلالیت آن‌ها شده و به موجب آن، فراهمی زیستی نیز بهبود می‌یابد (۵۴،۵۳).

در مطالعه‌ای که در سال 2013 توسط Jawahar و همکاران انجام شد، نانوسوسپانسیون الانزایین با هدف افزایش فراهمی زیستی دارو تهیه شد. روش تهیه به صورت انتشار حلال همراه با تکنیک سونیکاسیون بود. این نانوسوسپانسیون از جنبه‌های مختلف همچون توزیع اندازه ذره، شاخص پراکندگی ذرات، پتانسیل زتا و مطالعات تبلور (DSC)، پروفایل رهایش برون‌تنی و مطالعات فارماکوکینتیک مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از انجام آنالیزهای لازم، اندازه متوسط ذرات 122/2 نانومتر گزارش شد. حلالیت اشباع نمونه نانوسوسپانسیون و داروی خالص نیز به ترتیب $2851/3 \pm 6/3 \mu\text{g/ml}$ و $251/3 \pm 6/1 \mu\text{g/ml}$ گزارش شد. در مقایسه صورت گرفته برای رهایش تجمعی در این آزمایش، نانوسوسپانسیون در 45 دقیقه، 83/54 درصد

دارورسانی از راه 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 ... است. غیرتهاجمی بودن این روش استفاده از آن را برای بیماران راحت‌تر می‌کند. 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 منحصربه‌فرد مغز با محیط خارجی از طریق اعصاب بویایی و تری‌ژمینال مورد توجه است و از سال‌ها قبل در بسالین 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. به دنبال تجویز داخل بینی، داروها در معرض مخاط بینی قرار می‌گیرند و در مسیر داخل سلولی توسط عصب‌های بویایی و تری‌ژمینال انتقال می‌یابند. مسیرهای اصلی حمل داخل سلولی از طریق حفره بینی، مسیرهای عصبی بویایی و تری‌ژمینال است. در این میان اپیتلیال بویایی محتمل‌ترین محل برای انتقال مستقیم بینی به مغز است. این سلول‌ها عمدتاً از

رهایش نشان داد، این عدد برای داروی خالص، 22/91 درصد و برای نانوسوسپانسیون فریزدرای شده، 92/67 درصد بود. نتایج مطالعات فارماکوکینتیک بر روی موش صحرایی، برای تجویز خوراکی نانوسوسپانسیون های الانزاپین نسبت به سوسپانسیون الانزاپین، دو برابر افزایش فراهمی زیستی را نشان داد. در انتهای این مطالعه، نانوسوسپانسیون های الانزاپین به عنوان رویکردی امیدبخش به منظور افزایش فراهمی زیستی با توجه به روش تهیه ساده و کاربرد همه جانبه معرفی شده اند (54). نانوسوسپانسیون های این دارو با روش رسوب ضدحلال هم در مطالعه دیگری ساخته شده اند. اندازه ذرات آن حدود 223 نانومتر، شاخص پراکندگی 0/105 و پتانسیل زتا 17/9 میلی ولت بود. از این سوسپانسیون قرص های باز شونده دهانی ساخته شد و سرعت باز شدن آن ها در دو شکل لیوفیلیزه و فرایند الکترواسپری مورد بررسی قرار گرفت (55).

وزیکول های پولاکسومر با پایه فسفولیپیدی

Salama و همکاران در سال 2012 مطالعه ای را با هدف رسانش الانزاپین از راه بینی به مغز به انجام دادند. در این مطالعه مقایسه ای، وزیکول های جدید نانوکیوب بر پایه فسفولیپید توسعه داده شد و الانزاپین در این حامل ها کپسوله گردید. وزیکول های نانوکیوب از طریق یکپارچه سازی کوپلیمر 188-407 poloxamer در دولایه لیپیدی تهیه شدند. اثر نسبت مولی فسفولیپید به پولوکسامر بر خواص فیزیکوشیمیایی وزیکول های نانوکیوب مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین رفتار درون تنی و هدف گیری مغز نیز در مدل موش صحرایی بررسی شد. تصاویر گرفته شده با TEM نشان داد که وزیکول ها قبل از افزودن پولوکسامر، حالت کروی دارند، در حالی پس از افزودن این جزء به شکل مربع در می آیند. این حالت فقط در مورد نسبت مولی فسفولیپید 5 به 1 پولوکسامر صادق نبود و در این حالت وزیکول ها پس از افزودن پولوکسامر، به حالت کروی

باقی ماندند. قطر متوسط وزیکول ها در این تحقیق در دامنه 363-645 نانومتر اندازه گیری شد و همه وزیکول ها الاستیک بودند. نتایج این تحقیق بیانگر کارایی بیش تر وزیکول های نانوکیوب الانزاپین رسانش شده به مغز از راه بینی با کارایی هدفمندسازی داروی 100 درصد و فراهمی زیستی 37/9 درصد، نسبت به وزیکول های لیپوزومی با کارایی هدفمندسازی دارو 80 درصد و فراهمی زیستی 14/9 درصد بود (56).

نانوامولسیون

نانوامولسیون ها پراکندگی های روغن در آب (O/W) یا آب در روغن (W/O) هستند که از دو مایع غیرقابل حل در یکدیگر تشکیل و با استفاده از یک سورفکتانت مناسب پایدار شده اند. در نانوامولسیون ها، میانگین اندازه قطر قطرات، معمولاً کم تر از 500 نانومتر می باشد. نانوامولسیون ها به صورت اشکال دارویی مختلف همچون مایع، کرم، اسپری، ژل، آئروسول و فوم وجود دارند و همچنین توانایی تجویز از راه های مختلف مانند تجویز موضعی، خوراکی، داخل رگی، ریوی و داخل چشمی را دارا می باشند (57).

مطالعه ای با هدف بهینه سازی رسانش بینی الانزاپین برپایه نانوامولسیون در سال 2008 انجام شد. در این مطالعه نانوامولسیون و نانوامولسیون مخاط چسب الانزاپین با روش تیتراسیون آب تهیه و از جنبه ویژگی های تکنیکال و الکتروکینتیک مشخصه یابی شدند. توزیع زیستی نانوامولسیون و محلول الانزاپین در مغز و خون موش صحرایی آزمایش شد و به دنبال آن تجویز از راه بینی و تزریقی با استفاده از روش نشاندار شده با تکنیسیم 99 (99mTc-labeled) برای فرمولاسیون های الانزاپین مورد بررسی قرار گرفت. نسبت برداشت مغز/خون فرمولاسیون های مختلف در 30 دقیقه برای محلول الانزاپین از راه بینی 0/45، نانوامولسیون الانزاپین از راه بینی 0/88، نانوامولسیون مخاط چسب الانزاپین با تجویز از راه بینی 0/80 و برای نانوامولسیون الانزاپین تزریقی

0/04 گزارش شد. کارایی هدفگیری دارو به مغز برای نانوامولسیون‌های مخاط چسب الانزاپین نسبت به دیگر فرمولاسیون‌ها بیش تر گزارش شد. این مطالعه، نانوامولسیون‌های مخاط چسب برای رسانش الانزاپین به مغز را به عنوان روشی کارآمد برای کاهش دوز و افزایش اثر درمانی معرفی کرده است (58).

Shailaja و همکاران در مطالعه‌ای با هدف بهبود انتقال دارو به مغز، داروی الانزاپین را به صورت نانوامولسیون توسعه دادند. نانوامولسیون الانزاپین توسط روش اولتراسونیکاسیون ساخته شد و با روش آماری باکس-بنکن بهینه سازی گردید. متغیرهای فرمولاسیون، روغن و سورفکتانت و متغیرهای فرآیند، زمان اولتراسونیکاسیون بود. اندازه ذره‌ای، PDI و پتانسیل زتا مورد بررسی قرار گرفت. مشخصه‌یابی از لحاظ مورفولوژی با TEM و میزان رهاسازی دارو نیز با HPLC مورد آزمون واقع شد. مطالعات پایداری نیز برای یک دوره 3 ماهه در دمای 4 و 25 درجه سانتی گراد انجام گرفت و پایداری آن مشخص شد. نانوامولسیون بهینه شده دارای میانگین اندازه 65/1 تا 74/21 نانومتر و بار سطحی آن نیز در دامنه 18/9 - 25/23 mv بود. در مدت زمان 24 ساعت میانگین مقدار دارو آزاد شده از فرمولاسیون بهینه نیز 91/91 درصد گزارش شد. این نانوفرمولاسیون نوین به عنوان حاملی بالقوه برای رسانش الانزاپین به مغز معرفی شد (59).

تحقیقات دیگری هم در زمینه ساخت نانوامولسیون‌های الانزاپین انجام شده که در آن از روش‌های دیگری مانند روش تیتراسیون آب استفاده شده است. جهت مخاط چسبی در ساختار آن‌ها از پلیمرهایی مانند کیتوزان استفاده شده و در برخی موارد از روش بهینه‌سازی باکس بنکن کمک گرفته شده است. در مجموع نانوامولسیون‌ها اکثرا جهت تجویز از راه بینی و استفاده از خاصیت مخاط چسبی تهیه شده و سمیت موكوسی نداشته و باعث افزایش اثربخشی دارو در محل اثر شده است (60).

نانوذرات لیپیدی جامد

نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs)، ذرات متشکل از لیپیدهای جامد با میانگین اندازه 50 تا 1000 نانومتر می‌باشند که در سال 1991 به عنوان جایگزینی برای سامانه‌های کلونیدی رسانشی مرسوم همچون امولسیون‌ها، لیپوزوم‌ها و میکرو/نانوذرات پلیمری معرفی شدند. با جایگزینی لیپید مایع (روغن) قطرات امولسیون توسط یک لیپید جامد، می‌توان SLN ها را از امولسیون‌های تزریقی تفکیک کرد. همچنین برخلاف امولسیون‌های تزریقی که معمولاً توسط لستین پایدار می‌شوند؛ نانوذرات لیپیدی جامد می‌توانند با دیگر سورفکتانت‌ها یا پلیمرها و یا مخلوطی از آن‌ها نیز به پایداری برسند. به عنوان مزیتی متفاوت برای SLN ها در مقایسه با نانوذرات پلیمری نیز می‌توان گفت که نانوذرات لیپیدی جامد را می‌توان همچون امولسیون‌های روغن در آب (O/W) تزریقی، به وسیله هموژناسیون فشار بالا تولید کرد. به‌طورکلی، نانوذرات لیپیدی جامد، ترکیبی از مزایای سامانه‌های مرسوم بوده، اما نقایص بسیار کم‌تری دارند (61).

در سال 2007، Vivek و همکاران، مطالعه‌ای بر روی قرارگیری داروی الانزاپین در نانوذرات لیپیدی جامد انجام دادند. اجزاء استفاده شده برای تهیه این سامانه دارورسانی، گلیسرول مونواستئاریت glyceryl monostearate، glyceryl tristearate (GTS)، Precirol ATO 5، Witepsol E85، poloxamer 407 و فسفاتیدیل کولین سویا به عنوان پایدارکننده بود. نانوذرات لیپیدی جامد با استفاده از روش امولسیون سازی مذاب و هموژناسیون فشار بالا (hot melt emulsification highpressure homogenization technique) تهیه شدند. مشخصه‌یابی نانوذرات تولید شده از لحاظ اندازه ذره، پتانسیل زتا، DSC، تفرق پرتو ایکس پودری (pXRD: powder X-ray diffraction) انجام شد. نانوذرات لیپیدی جامد تولید شده حاصل از روش هموژناسیون، میانگین اندازه حدود 190 نانومتر داشتند.

نانوذرات تولید شده با چهار لیپید مختلف، از نظر میزان بارگیری دارو مقایسه شده و به ترتیب SLN های تولید شده با گلیسرل تری استئاریت <SLN های تولید شده از پرسیرول ATO5 <SLN های تولید شده از ویتسول E85 <SLN های تولید شده از گلیسرول مونواستئاریت بود. اندازه گیری های انجام شده برای سنجش میزان آلودگی سطح نانوذرات نیز همانند ترتیب میزان بارگیری دارو، به ترتیب SLN های تولید شده با گلیسرل تری استئاریت <SLN های تولید شده از پرسیرول ATO5 <SLN های تولید شده از ویتسول E85 <SLN های تولید شده از گلیسرول مونواستئاریت بود. رهايش پیوسته و پایدار الانزایم از نانوذرات لیپیدی جامد تا 48 ساعت در بافر فسفات با pH: 7/4 مشاهده شد (62).

در مطالعه دیگری توسط Iqbal و همکاران در سال 2017، از این نانوذرات برای توسعه یک فرمولاسیون تراپوستی از الانزایم استفاده شد. البته در این مطالعه نانوامولسیون و NLC هم ساخته شد و با SLN مقایسه شدند که اثربخشی نمونه آخر از بقیه بهتر بود. مطالعات نفوذ پوستی و رهايش در محیط برون تنی نیز انجام شد و نتایج مطالعات پایداری نشان داد که ماندگاری بسیار بالایی دارد. در مجموع این تحقیق نشان داد که می توان با قرار دادن این نانوساختارها در پتچ های پوستی یک سامانه آهسته رهش از الانزایم تهیه کرد (63).

نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری (PNPs)، نانوذراتی هستند با اندازه متوسط بین 10 تا 1000 نانومتر، که از پلیمرهای زیست سازگار و زیست تخریب پذیر منشا می گیرند. دارو می تواند در این ماتریکس نانوذره ای حل شده، کپسوله گردد و یا به این نانوذرات متصل شود. بسته به روش تهیه نانوذرات پلیمری، نانوکره ها یا نانو کپسول ها شکل می گیرند. نانو کپسول ها، سامانه هایی هستند که در آن ها، دارو به یک حفره خاص احاطه شده توسط یک غشای پلیمری عرضه می شود در حالی که نانوسفرها،

سامانه های ماتریکسی هستند که در آن ها، دارو به صورت فیزیکی و یک شکل، پراکنده می گردد. نانوذرات پلیمری به سرعت در حال پیشرفت بوده و مطمئناً در آینده نقش مهمی در شاخه های علمی مختلف همچون پزشکی، بیوتکنولوژی، سنسورها، الکترونیک، فوتونیک و غیره ایفا می کنند. این نانوذرات دارای کاربرد گسترده در دارورسانی بوده و دارای مزایایی همچون سهولت ساخت و ایمنی بالا می باشند (64).

Joseph و همکاران در سال 2018، در یک مطالعه، الانزایم را در نانوذرات پلیمری کپسوله کردند. هدف از این مطالعه، بررسی اثر کپسوله سازی داروهای ضد روان پریشی بر کاهش عوارض جانبی بود. این سامانه نانوذرات پلیمری با پلیمر پلی کاپرولاکتون که مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا نیز می باشد و با روش نانوپرسیپیتیشن ساخته شد. در ساخت این سامانه از طراحی فاکتوریل با رویکرد DoE بهره گیری شد. فرمولاسیوهای ساخته شده از لحاظ اندازه ذره ای و بارگیری دارو مورد بررسی قرار گرفتند. سطح فرمولاسیون بهینه انتخاب شده، توسط سورفکتانت پلی سوربات 80 اصلاح شد که به افزایش کارایی هدف گیری مغز با نانوذرات توسعه یافته از راه اندوستوز منجر شد. نتایج بررسی های برون تنی اندازه نانوذرات را در حدود $73/28 \pm 2/14 \text{ nm}$ با پتانسیل زتای بالا $-32/46 \pm 1/15 \text{ mV}$ نشان داد. میزان بارگیری دارو، بسیار بالا و در حدود $(78/77 \pm 2/83)$ درصد بود. مطالعات برون تنی رهايش دارو، میزان رهايش بالا در مدت زمان 60 ساعت را برای فرمولاسیون نانوذره ای بهینه حاوی دارو نشان داد. نتایج پایانی این آزمایش، سامانه نانوذره ای پلیمری حاوی دارو را به عنوان سامانه ای بسیار امیدبخش و دارای اثرات خارق العاده در کاهش عوارض جانبی داروهای ضد روان پریشی معرفی کرد (65).

Seju و همکاران در سال 2011، مطالعه ای با هدف رسانش بینی الانزایم به مغز و رسیدن به رهايش پایدار به انجام رساندند. به این منظور نانوذرات PLGA

(poly lactic-co-glycolic acid) به روش نانوپرسپیتیشن تهیه شد. همچنین مطالعات مشخصه یابی مختلف همچون اندازه ذره‌ای، پتاسیل زتا، میزان بارگیری دارو، کالریمتری، و پراش پرتو ایکس XRD نیز بر روی نانوذرات حامل دارو انجام شد. اندازه متوسط نانوذرات $91/2 \pm 5/2$ nm و میزان کارایی بارگیری دارو نیز $68/91 \pm 2/311$ درصد گزارش شد. اندازه گیری‌های ره‌ایش دارو، $43/26 \pm 0/156$ درصد ره‌اسازی دارو را بعد از 120 ساعت را نشان داد. بررسی‌های انتشار برون‌تنی از طریق موکوس بینی گوسفند نیز $13/21 \pm 1/59$ درصد انتشار دارو از نانوذرات را در 210 دقیقه نشان داد. همچنین مطالعات هیستوپاتولوژیکی موکوس بینی گوسفند هیچ نشانی از عوارض جانبی نانوذرات حاوی الانزایم نداشت. مطالعات فارماکو کینتیک درون تنی به ترتیب $10/86$ و $6/35$ برابر برداشت بیش تر از نانوذرات رسانش شده از راه داخل بینی نسبت به محلول الانزایم رسانش شده از راه رگی نشان داد. نتایج این تحقیق به طور واضح، بیانگر کارایی انتقال مستقیم الانزایم به مغز از راه بینی با نانوذرات PLGA بود و این سامانه به عنوان افزایش دهنده غلظت دارو در مغز و بهبوددهنده درمان اختلالات سیستم عصبی مرکزی معرفی شد (36).

نانوذرات ایمپرینت شده مولکولی

ایمپرینت مولکولی در سال‌های اخیر در حال رشد بوده و حتی بخش‌های مکمل از مولکول‌های ویژه با ساختارهای پلیمری بسیار متقاطع ساخته شده‌اند. این مولکول‌ها به عنوان الگو عمل کرده و پس از حذف مولکول، حفره ویژه ایجاد شده درون ماتریکس پلیمری جامد شکل می‌گیرد. این پلیمرها دارای حافظه می‌باشند و قادر به متصل شدن دوباره به مولکول‌های الگو می‌باشند. مولکول‌های ایمپرینت شده مولکولی (MIPs) یکی از امیدبخش‌ترین حوزه‌های علمی در آینده می‌باشد (66). جعفری و همکاران در سال 2016 نانوذرات ایمپرینت شده مولکولی الانزایم را با استفاده از متا

اکریلیک اسید MA، به عنوان مونومر، اتیلن گلیکول دی متا اکریلیت به عنوان کراس لینکر، و 2,2-azobis (AIBN) (2-isobutyronitrile) به عنوان آغازگر در 36 نسبت متفاوت ساختند. نانوذرات از جهات مختلف با Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) و thermal gravimetric analysis (TGA) و میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) و غیره مورد آنالیز قرار گرفتند و ساخت نانوذرات مورد اثبات قرار گرفت. پروفایل ره‌ایش در حالت بیشینه 95 درصد ره‌ایش را بعد از 288 ساعت برای نانوذرات ایمپرینت شده مولکولی نشان داد. در پایان این مطالعه، نانوذرات ایمپرینت شده مولکولی به عنوان سامانه دارورسانی قابل قبول با توانایی ره‌ایش کنترل شده الانزایم با قابلیت نگهداری حافظه الگو معرفی گردید. همچنین نیاز به انجام مطالعات بیشتر سم شناسی و استفاده از راه‌های تجویز دیگر، همچون تجویز موضعی نیز پیشنهاد شد (67).

نیوزوم‌ها

نیوزوم‌ها اولین بار توسط L'Oreal در سال 1975 ارائه شدند. این نانوحامل‌ها در ابتدا به عنوان سامانه‌های دارورسانی ضدسرطانی مطرح بودند. نیوزوم‌ها دارای ساختار هسته - پوسته بوده و توانایی انتقال هر دو نوع داروی آب دوست و آبگریز را دارا می‌باشند. داروهای آبگریز عموماً در ساختار پوسته یا لایه لیپیدی وارد می‌شوند، در حالی که هسته آبدوست آن‌ها جایگاه خوبی برای حمل داروهای آب دوست می‌باشد. نیوزوم‌ها به طور معمول از یک بخش کلسترول و یک بخش سورفکتانت غیر یونی تشکیل می‌گردند و حامل‌های خوبی در دارورسانی بر ضد سرطان، بیماری‌های قارچی و ویروسی و غیره می‌باشند (68). در مطالعه‌ای که در سال 2020 توسط Khallaf و همکاران به انجام رسید، نیوزوم‌های حاوی الانزایم با سطح اصلاح شده با هدف تجویز به مغز از راه بینی ساخته شد. تهیه نیوزوم‌ها با ترکیب اسپن‌های مختلف (40، 60، 20 و 80) با کلسترول

ساخته شدند. مشخصه یابی NLC های ساخته شده از جنبه های مختلف انجام پذیرفت. اندازه متوسط نانوذرات ساخته شده در فرمولاسیون بهینه $227/0 \pm 6/3$ nm با شاخص پراکندگی 0/460 بود. کارایی کپسولاسیون نیز برای این فرمولاسیون 87/25 درصد گزارش شد. همچنین در مطالعات ex-vivo پس از 210 دقیقه، درصد داروی انتشار یافته 84/03 درصد مشاهده شد. این مطالعه، کارایی بسیار بالایی را برای استفاده از سامانه NLC الانزایین در رسانش بینی به مغز در درمان بیماری اسکیزوفرنی بیان می کند (71).

ترانسفروزوم ها

ترانسفروزوم یک وزیکول مصنوعی است که طراحی شده که شبیه به یک وزیکول سلول باشد و برای رسانش داروها و مواد ژنتیکی به سلول استفاده می گردد. این نانوذرات حداقل از یک فسفولیپید طبیعی همچون فسفاتیدیل کولین (PC) و یک عامل نرم کننده (سورفکتانت زیست سازگار) ساخته شده و متمایل به تشکیل خود به خودی وزیکول می باشند (72).

Salama و همکاران در سال 2012 با هدف بررسی ارتباط بین الاستیسیته وزیکول و میزان رسانش بینی دارو به مغز، ترانسفروزوم های الانزایین را توسعه دادند. در این مطالعه از فسفاتیدیل کولین (PC) به عنوان ماتریکس لیپیدی و از سدیم داکسی کولیت (SDC)، اسپن 60، کروموفور EL (Cremophor® EL)، بریج 58 (Brij® 58) و بریج 72 به عنوان سورفکتانت استفاده شد. تاثیر نوع سورفکتانت و نسبت فسفاتیدیل کولین به سورفکتانت بر روی مورفولوژی وزیکول، الاستیسیته غشا، اندازه، میزان بارگیری دارو و میزان رهایش برون تنی دارو بررسی شد. ترانسفروزوم های ساخته شده، دارای شکل کروی بوده و اندازه ای در حدود 310 تا 885 نانومتر داشتند. میزان قرارگیری دارو در نانوذرات نیز $75/59 \pm 1/08$ درصد تا $55/17 \pm 6/11$ درصد گزارش شد. در پایان این تحقیق، میزان الاستیسیته و تغییر شکل پذیری

به نسبت های 1:1، 1:2، 1:3 و 1:4 با روش هیدراتاسیون لایه نازک صورت پذیرفت. سپس وزیکول های ساخته شده، با کیتوزان پوشش داده شدند. ویژگی های هدفمندسازی فرمولاسیون بهینه به مغز، بر روی موش صحرایی سنجیده شد. همچنین، پایداری و پارامترهای فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون ها نیز بررسی گردید. اندازه ذره ای نیوزوم های ساخته شده در محدوده $201/3 \pm 2/4$ nm تا 1446 ± 9 nm گزارش شد و کارایی کپسوله سازی نیز بیش از 90 درصد برآورد گردید. نیوزوم های ساخته شده در این مطالعه، کارایی 2/46 برابری در مقدار داروی انتشار یافته از موکوس بینی و همچنین رهایش طولانی تر نسبت به محلول داروی الانزایین نشان داد. این در حالی بود که نیوزوم های پوشش داده شده با کیتوزان، افزایش 3 برابری در مقدار داروی رسانش شده به مغز نسبت به محلول الانزایین نشان دادند. با این تفاسیر، به عنوان نتیجه این آزمایش، استفاده از نیوزوم های حاوی داروی الانزایین پوشش داده شده با کیتوزان با تجویز از راه بینی به مغز، به عنوان سامانه ای کارآمد در رسانش الانزایین معرفی گردید (69).

حامل های لیپیدی نانوساختار (NLC)

حامل های لیپیدی نانوساختار (NLC)، گونه جدیدی از نانوذرات لیپیدی هستند که از لیپیدهای جامد و مایع تشکیل شده اند و از مزایای زیادی همچون بهبود توانایی بارگیری دارو و ویژگی های رهایشی خوبی بهره می برند. این نانوذرات به منظور رفع کاستی های نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs) توسعه یافته اند (70).

Kaur و همکاران در سال 2021، به منظور رسانش بینی الانزایین به مغز، حامل های لیپیدی نانوساختار (NLC) را توسعه دادند. در این مطالعه، نانوذرات با روش تزریق حلال با استفاده از ایزوپروپیل الکل به عنوان حلال، اسید استئاریک به عنوان لیپید جامد، اسید اولئیک به عنوان لیپید مایع، کیتوزان به عنوان عامل پوشش دهنده و Poloxamer 407 به عنوان سورفکتانت،

به عنوان سامانه‌های رسانش آلانزاپین مورد استفاده محققین قرار گرفته و هرکدام به واسطه ویژگی‌های خاص خود که مرتبط با ماهیت این نانوسامانه‌ها می‌باشد، نتایج مختلفی نشان داده‌اند. همچنین راه‌های تجویز متعددی برای رسانش آلانزاپین به محل هدف مورد بررسی قرار گرفته‌اند که از میان آن‌ها، تجویز از راه بینی نتایج امیدبخش‌تری را نشان داده است. برآیند نتایج به دست آمده از این تحقیقات، بیانگر کارایی عالی نانوسامانه‌های رسانش آلانزاپین بوده و تقریباً همه مقالات بررسی شده در این مقاله مروری، بر استفاده از نانوسامانه‌ها در رسانش آلانزاپین تاکید ورزیده‌اند. در پایان، به نظر می‌رسد که نانوذرات پلیمری با تجویز از راه بینی با نشان دادن ویژگی‌های متنوع، فقدان سد خونی - مغزی در مسیر الفاکتوری (olfactory)، سادگی و مقرون به صرفه بودن نسبت به دیگر سامانه‌های دارورسانی آلانزاپین، آینده روشن‌تری را برای رسانش این دارو ترسیم می‌کنند. با این وجود، به تحقیقات همه جانبه بیش‌تری در این زمینه نیاز می‌باشد.

نانوذرات، به عنوان یک عامل بسیار تاثیرگذار در میزان داروی رسانش شده به مغز از راه بینی گزارش شد (73). آلانزاپین به عنوان دارویی بسیار موثر بر درمان اختلالات روانپزشکی، به‌ویژه اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی، شناخته می‌شود. این دارو به علت انحلال‌پذیری اندک در آب، فراهمی زیستی نامناسبی داشته، که به نوبه خود کارایی آن را کاهش داده است. این درحالی است که دارورسانی به سیستم عصبی مرکزی به دلیل حساسیت بسیار بالا با مشکلات زیادی رو به رو بوده که در رأس آن‌ها گذر از سد خونی - مغزی وجود دارد. در دهه‌های اخیر، با افزایش روزافزون تمرکز بر به‌کارگیری فناوری نانو در سامانه‌های دارورسانی و معرفی سامانه‌های نوین رسانشی با کارایی و قابلیت‌های بیش‌تر و ویژگی‌های انحلال‌پذیری مطلوب، افق‌های جدیدی در این حوزه علمی گشوده شده که نوید بخش آینده‌ای روشن در این زمینه می‌باشد. نانوسپانسیون‌ها، نانوامولسیون‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد، و زیکول‌های فسفولیپیدی نانومتری، نانوذرات پلیمری و غیره، همگی

References

- Cockerham WC. Sociology of mental disorder. 10thed. New York: Taylor & Francis; 2016.
- Flint J, Munafò M. Schizophrenia: genesis of a complex disease. *Nature* 2014; 511(7510): 412-413.
- Salehpour S, Masoodzadeh A, Khalilian AR, Setareh J. EEG data as a predictor index of efficacy of clozapine therapy in resistant schizophrenia J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(105): 2-7 (Persian).
- Naghan PA, Setareh J. Sleep and cognition in schizophrenia. *Journal of Sleep Sciences* 2017; 2(3-4): 89-94.
- Nagai N, Watanabe K. [Olanzapine]. *Nihon rinsho Nippon Rinsho Jpn J Clin Med* 2013; 71(4): 666-672.
- Andressen KW, Manfra O, Brevik CH, Ulsund AH, Vanhoenacker P, Levy FO, et al. The atypical antipsychotics clozapine and olanzapine promote down-regulation and display functional selectivity at human 5-HT₇ receptors. *Br J Pharmacol* 2015; 172(15): 3846-3860.
- Seyedabadi M, Gharghabi M, Gurevich EV, Gurevich VV. Receptor-arrestin interactions: The GPCR perspective. *Biomolecules* 2021; 11(2): 218.
- Seyedabadi M, Ghahremani MH, Albert PR. Biased signaling of G protein coupled receptors (GPCRs): Molecular determinants of GPCR/transducer selectivity and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2019; 200: 148-178.

9. Seyedabadi M, Rahimian R, Ghia JE. The role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in inflammatory bowel disease: involvement of different cellular pathways. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22(2): 161-176.
10. Seyedabadi M, Ostad SN, Albert PR, Dehpour AR, Rahimian R, Ghazi-Khansari M, et al. Ser/Thr residues at $\alpha 3/\beta 5$ loop of Gas are important in morphine-induced adenylyl cyclase sensitization but not mitogen-activated protein kinase phosphorylation. *FEBS J* 2012; 279(4): 650-660.
11. Esmaeeli A, Ebrahimi F, Tanha K, Assadi M, Seyedabadi M. Low-dose angiotensin AT1 receptor β -arrestin-biased ligand, TRV027, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Pharmacol Rep* 2020; 72(6): 1676-1684.
12. Esmaeeli A, Keshavarz Z, Dehdar F, Assadi M, Seyedabadi M. The effects of carvedilol, metoprolol and propranolol on cisplatin-induced kidney injury. *Drug Chem Toxicol* 2020; 1-7.
13. Seyedabadi M, Ghahremani MH, Albert PR. Biased signaling of G protein coupled receptors (GPCRs): Molecular determinants of GPCR/transducer selectivity and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2019; 200: 148-178.
14. Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261(2): 150-154.
15. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(3): 177-193.
16. Kumar M, Misra A, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Mucoadhesive nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting. *J Drug Target* 2008; 16(10): 806-814.
17. Meftah AM, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz JT. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgrad Med* 2020; 132(1): 80-90.
18. Khorassani F, Saad M. Intravenous Olanzapine for the Management of Agitation: Review of the Literature. *Ann Pharmacother* 2019; 53(8): 853-859.
19. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2020; 269: 154-184.
20. Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, Wang Y, Wu P, Schreyer C, et al. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176(6): 449-456.
21. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev* 2018; 70(2): 197-245.
22. Veale D, Miles S, Smallcombe N, Ghezai H, Goldacre B, Hodsoll J. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 317.
23. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 242-249.
24. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first-

- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 757-777.
25. Esmaeeli A, Ebrahimi F, Tanha K, Assadi M, Seyedabadi M. Low-dose angiotensin AT1 receptor β -arrestin-biased ligand, TRV027, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Pharmacol Rep* 2020; 72(6): 1676-1684.
 26. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf* 2017; 40(9): 771-781.
 27. Meftah AM, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz JT. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgrad Med* 2020; 132(1): 80-90.
 28. Setareh J, Hadinezhad P, Moosazadeh M, Masoudzadeh A, Mousavi M, Ahmadi O. Changes in the Indicators of Metabolic Syndrome in Hospitalized Psychiatric Patients. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 28(165): 109-118 (Persian).
 29. Baltzley S, Mohammad A, Malkawi AH, Al-Ghananeem AM. Intranasal Drug Delivery of Olanzapine-Loaded Chitosan Nanoparticles. *AAPS Pharm Sci Tech* 2014; 15(6): 1598-1602.
 30. Cho H-W, Baek S-H, Lee B-J, Jin H-E. Orodispersible Polymer Films with the Poorly Water-Soluble Drug, Olanzapine: Hot-Melt Pneumatic Extrusion for Single-Process 3D Printing. *Pharmaceutics* 2020; 12(8): 692.
 31. Pontes-Neto JG, Fontes DAF, de Lyra MAM, de Brito M dos RM, Chaves LL, Rolim-Neto PJ, et al. Evaluation of antioxidant potencial of novel CaAl and NiAl layered double hydroxides loaded with olanzapine. *Life Sci* 2018; 207: 246-252.
 32. Seju U, Kumar A, Sawant KK. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater* 2011; 7(12): 4169-4176.
 33. Hadinezhad P, Setareh J, Moosazadeh M. Investigating the Factors Affecting the Length of Stay of Patients Admitted To Psychiatry Hospital at North of Iran. *Iranian J Health Sci* 2019; 7(4): 19-25.
 34. Setareh J, Allameh Y, Mohseni Moalemkolaei N, Bagheri M. Prevalence of Discharge against Medical Advice in Psychiatric Patients and Associated Factors. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 28(166): 226-230 (Persian).
 35. Tang W, Fan W, Lau J, Deng L, Shen Z, Chen X. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. *Chem Soc Rev* 2019; 48(11): 2967-3014.
 36. Seju U, Kumar A, Sawant KK. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater* 2011; 7(12): 4169-4176.
 37. Ramezani V, Vatanara A, Seyedabadi M, Nabi Meibodi M, Fanaei H. Application of cyclodextrins in antibody microparticles: potentials for antibody protection in spray drying. *Drug Dev Ind Pharm* 2017; 43(7): 1103-1111.
 38. Ramezani V, Vatanara A, Najafabadi AR, Shokrgozar MA, Khabiri A, Seyedabadi M. A comparative study on the physicochemical and biological stability of IgG1 and monoclonal antibodies during spray drying process. *DARU* 2014; 22(1): 31.
 39. Allen TM, Cullis PR. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science* 2004; 303(5665): 1818-1822.

40. Jawahar N, Nainar Meyyanathan S, Senthil V, Gowthamarajan K, Elango K. Studies on physico-chemical and pharmacokinetic properties of olanzapine through nanosuspension. *J. Pharm Sci Res* 2013; 5(10): 196-202.
41. 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. *Current clinical pharmacology* 2018; 13(3): 173-82.
42. Ventola CL. Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. *P T* 2017; 42(12): 742-755.
43. Sainz V, Connot J, Matos AI, Peres C, Zupancic E, Moura L, et al. Regulatory aspects on nanomedicines. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468(3): 504-510.
44. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res* 2016; 33(10): 2373-2387.
45. Assadi M, Afrasiabi K, Nabipour I, Seyedabadi M. Nanotechnology and nuclear medicine; research and preclinical applications. *Hell J Nucl Med* 2011; 14(2): 149-159.
46. Akhtari J, Rezayat SM, Teymouri M, Alavizadeh SH, Gheybi F, Badiie A, et al. Targeting, bio distributive and tumor growth inhibiting characterization of anti-HER2 affibody coupling to liposomal doxorubicin using BALB/c mice bearing TUBO tumors. *Int J Pharm* 2016; 505(1-2): 89-95.
47. Kelidari HR, Saeedi M, Hajheydari Z, Akbari J, Morteza-Semnani K, Akhtari J, et al. Spironolactone loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind, prospective trial. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016; 146: 47-53.
48. Bourganis V, Kammona O, Alexopoulos A, Kiparissides C. Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm* 2018; 128: 337-362.
49. Wang Z, Xiong G, Tsang WC, Schätzlein AG, Uchegbu IF. Nose-to-Brain Delivery. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370(3): 593-601.
50. Assadpour S, Shiran MR, Akhtari J. Nose-to brain direct delivery of nanodrug formulations in treatment of neurological disorders: A review study. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021; 31(195): 156-173 (Persian).
51. Ahmadi Tehrani A, Omranpoor MM, Vatanara A, Seyedabadi M, Ramezani V. Formation of nanosuspensions in bottom-up approach: theories and optimization. *DARU* 2019; 27(1): 451-473.
52. Verma S, Gokhale R, Burgess DJ. A comparative study of top-down and bottom-up approaches for the preparation of micro/nanosuspensions. *Int J Pharm* 2009; 380(1-2): 216-222.
53. Lakshmi P, Kumar GA. Nanosuspension technology: A review. *Int J Pharm Sci* 2010; 2(4): 35-40.
54. Jawahar N, Nainar Meyyanathan S, Senthil V, Gowthamarajan K, Elango K. Studies on physico-chemical and pharmacokinetic properties of olanzapine through nanosuspension. *J Pharm Sci Res* 2013; 5(10): 196-202.
55. Anup N, Thakkar S, Misra M. Formulation of olanzapine nanosuspension based orally disintegrating tablets (ODT); comparative evaluation of lyophilization and electrospraying process as solidification techniques. *Adv Powder Technol* 2018; 29(8): 1913-1924.

56. Salama HA, Mahmoud AA, Kamel AO, Hady MA, Awad GAS. Phospholipid based colloidal poloxamer-nanocubic vesicles for brain targeting via the nasal route. *Colloids surf B: Biointerfaces* 2012; 100: 146-154.
57. Singh Y, Meher JG, Raval K, Khan FA, Chaurasia M, Jain NK, et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *J Control Release* 2017; 252: 28-49.
58. Kumar M, Misra A, Mishra AK, Mishra PP, Pathak K. Mucoadhesive nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting. *J Drug Target* 2008; 16(10): 806-814.
59. Shailaja M, Diwan PV, Ramakrishn S, Ramesh G, Reddy KH, Rao YM. Development of olanzapine Nano-emulsion for enhanced brain delivery. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2012; 5(1): 1648-1659.
60. Kumar M, Misra A, Pathak K. Formulation and characterization of nanoemulsion of olanzapine for intranasal delivery. *PDA J Pharm Sci Technol* 2009; 63(6): 501-511.
61. Müller RH, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery-a review of the state of the art *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50(1): 161-177.
62. Vivek K, Reddy H, Murthy RSR. Investigations of the effect of the lipid matrix on drug entrapment, in vitro release, and physical stability of olanzapine-loaded solid lipid nanoparticles. *AAPS Pharm Sci Tech* 2007; 8(4): 16-24.
63. Iqbal N, Vitorino C, Taylor KMG. How can lipid nanocarriers improve transdermal delivery of olanzapine? *Pharm Dev Technol* 2017; 22(4): 587-596.
64. Nagavarma BVN, Yadav HKS, Ayaz A, Vasudha LS, Shivakumar HG. Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles-a review. *Asian J Pharm Clin Res* 2012; 5(3): 16-23.
65. Joseph E, Reddi S, Rinwa V, Balwani G, Saha R. DoE based Olanzapine loaded poly-caprolactone nanoparticles decreases extrapyramidal effects in rodent model. *Int J Pharm* 2018; 541(1-2): 198-205.
66. Sener G, Uzun L, Say R, Denizli A. Use of molecular imprinted nanoparticles as biorecognition element on surface plasmon resonance sensor. *Sens Actuators B Chem* 2011; 160(1): 791-799.
67. Jafary Omid N, Morovati H, Amini M, Dehpour A-R, Partoazar A, Rafiee-Tehrani M, et al. Development of Molecularly Imprinted Olanzapine Nano-particles: In Vitro Characterization and In Vivo Evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech* 2016; 17(6): 1457-1467.
68. Osanloo M, Assadpour S, Mehravaran A, Abastabar M, Akhtari J. Niosome-loaded antifungal drugs as an effective nanocarrier system: A mini review *Curr Med Mycol* 2018; 4(4): 31-36.
69. Khallaf RA, Aboud HM, Sayed OM. Surface modified niosomes of olanzapine for brain targeting via nasal route; preparation, optimization, and in vivo evaluation. *J Liposome Res* 2020; 30(2): 163-173.
70. Hu F-Q, Jiang S-P, Du Y-Z, Yuan H, Ye Y-Q, Zeng S. Preparation and characteristics of monostearin nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm* 2006; 314(1): 83-89.
71. Kaur S, Nautiyal U, Chawla PA, Chawla V. Nanostructured Lipid Carriers for Intranasal Administration of Olanzapine in the management of Schizophrenia. *Curr Mol Pharmacol* 2021; 14(3): 439-447.

72. Patel R, Singh SK, Singh S, Sheth NR, Gendle R. Development and characterization of curcumin loaded transfersome for transdermal delivery. J Pharm Sci Res 2009; 1(4): 71.
73. Salama HA, Mahmoud AA, Kamel AO, Abdel Hady M, Awad GAS. Brain delivery of olanzapine by intranasal administration of transfersomal vesicles. Liposome Res 2012; 22(4): 336-345.