

Povrchově upravené nanonosiče pro dodávání z nosu do mozku: od bioadheze k cílení [Fabio Sonvico](#) , 1, 2, \* [Adryana Clementino](#) , 1, 2 [Francesca Buttini](#) , 1, 2 [Gaia Colombo](#) , 3 [Silvia Pescina](#) , 2 [Silvia Stanisçuaski Guterres](#) , 4, 5 [Adriana Raffin Pohlmann](#) , 4, 5 a [Sara Nicoli](#) 1, 2 [Informace o autorovi](#) [Poznámky k článku](#) [Informace o autorských právech a licenci](#) [Zřeknutí se odpovědnosti](#)

Tento článek byl [citován](#) jinými články v PMC.

[Jít do:](#)

## Abstraktní

V oblasti nosního podávání léků patří mezi nejzajímavější aplikace dodání z nosu do mozku, které se přímo zaměřuje na centrální nervový systém a obchází hematoencefalickou bariéru. Mezi jeho výhody patří snížení dávky a přímá distribuce silných léků v mozku, což v konečném důsledku snižuje systémové vedlejší účinky. Nedávno nazální podávání inzulínu ukázalo slibné výsledky v klinických studiích léčby Alzheimerovy choroby. Nanomedicíny by mohly dále přispět k tomu, aby se dodávka z nosu do mozku stala realitou. Aníž by byla ignorována potřeba zařízení umožňujících ukládání formulace v horní části nosu, povrchová modifikace nanomedicinů se jeví jako klíčová strategie pro optimalizaci dodávky léku z nosní dutiny do mozku. V tomto přehledu je dodávka nanomedicíny založená na částicovém inženýrství využívajícím povrchové elektrostatické náboje,

**Klíčová slova:** dodání z nosu do mozku, nanočástice, farmaceutická nanotechnologie, mukoadheze, částice pronikající hlenem, cílení, poruchy CNS, neurodegenerativní onemocnění, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba

[Jít do:](#)

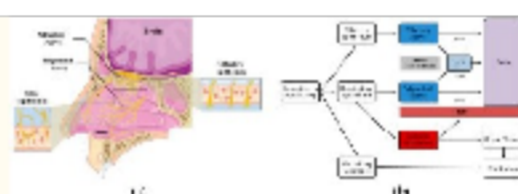
## 1. Farmaceutické nanotechnologie pro dodávání z nosu do mozku

Mezi nekonvenčními způsoby podávání léčiva se nosní dodávce bezpochyby dostává menší pozornosti ve srovnání s jinými cestami, jako jsou plicní a transdermální. Nosní podávání léků je tradičně spojováno s léčbou menších lokálních onemocnění, jako je výtok z nosu, ucpaný nos, infekce nosu a alergická nebo chronická rhinosinusitida [ 1]. Mezi výhody nazálního podávání však patří snadné podávání, neinvazivita, dobrá přijatelnost pro pacienta, rychlý nástup účinku, relativně velký a propustný absorpční povrch, snížená enzymatická aktivita a vyhýbání se jaternímu metabolismu prvního průchodu. Proto se na trhu zvyšuje počet produktů využívajících nos k systémovému dodávání malých a velkých molekul (včetně peptidů, proteinů a vakcín). Aplikace přejít od kouře zastavení (nikotin, Nicotrol ® NS, Pfizer, New York City, NY, USA), aby očkování proti chřipce (živá oslabená vakcína proti chřipce, FluMist ® čtyřvalentní, Astra Zeneca, Wilmington, DE, USA), od zvládnání bolesti (fentanyl , Intstanyl ® , Takeda, Japonsko a Pecfent / Lazanda ®, Archimedes Pharma Ltd., Reading, Velká Británie; butorfanol tartrát sprej, Mylan Inc., Canonsburg, PA, USA), aby postmenopauzální osteoporózy (lososí kalcitonin, Fortical ® , Upsher-Smith, Maple Grove, MN, USA), z léčení migrény (zolmitriptanu, Zomig ® , AstraZeneca, Cambridge , UK, sumatriptan, Imigran, GSK, Brentford, Velká Británie a Onzetra ™ Xsail ™, Avanir Pharmaceuticals, Aliso Viejo, CA, USA), které jsou endometriózy (nafarelin, Synarel ® , Pfizer, New York, NY, USA) nebo prostaty rakovina (buserelin, Suprecur ® , Sanofi-Aventis, Paříž, Francie) [ 2 ].

Zdá se však, že to nejlepší teprve přijde, protože nosní dutina nabízí jedinečnou příležitost pro dodávání farmaceuticky účinných látek (API) do centrálního nervového systému (CNS). Vzhledem k rostoucímu výskytu mozkových onemocnění a neurologických poruch souvisejících se stárnutím populace je dosažení účinného podávání léků do mozku prioritou moderních farmaceutických věd. Dodávání léků do mozku je však náročné, protože CNS je chráněn hematoencefalickou bariérou (BBB) a hematoencefalickou bariérou (BCSFB), dvěma strukturami zajišťujícími selektivní mozkovou propustnost pro cirkulující molekuly. Tyto fyzikální, metabolické a transportně regulované bariéry značně omezují počet API, které jsou schopné vstoupit do CNS v terapeutických koncentracích [ 3]. Bylo navrženo několik přístupů ke

zlepšení dodávky mozku napříč BBB [ 3 , 4 ], včetně nanočásticových nosičů léčiv zaměřených na transportéry vyjádřené na BBB [ 5 , 6 , 7 ]. Bohužel procento injekčně podané dávky léku, které se dostává do mozku i při cílení na BBB nebo při strategiích zvyšujících permeaci, je pod 5%, obvykle méně než 1%, přičemž zbývajících 95–99% léku je mimo cíl a je potenciálně zodpovědné za systémové vedlejší efekty. Dále v případě nanonosičů musí být pečlivě hodnocena chronická toxicita pro CNS a imunogenicita polymerů, povrchově aktivních látek a dalších složek, zejména s ohledem na obecně dlouhou dobu léčby [ 8 ].

Stále více důkazů naznačuje, že intranazální podávání léků umožňuje malým i velkým molekulám obejít BBB přes nervy nosní dutiny, tj. Čichové a trigeminální nervy. Zejména čichové „neuroepitel“ je jedinou oblastí CNS, která není chráněna BBB, a tedy v kontaktu s vnějším prostředím. V důsledku toho se jedná o jedinečný přístupový port do mozku [ 9 ]. Navíc se zdá, že trigeminální nerv se významně podílí na dodávání určitých látek z nosu do mozku (N2B), zejména do zadní oblasti mozku [ 10 , 11 ]. Po nasálním podání se tedy léky mohou dostat do CNS třemi hlavními cestami: (A) čichový nerv, který inervuje čichový epitel nosu a končí v čichové baňce; (B) trigeminální nerv, který inervuje respirační a (v menší míře) čichový epitel prostřednictvím svých oftalmických a maxilárních větví končících v mozkovém kmeni a čichové baňce; a (C) vaskulární dráha. Mezi nimi čichové a trigeminální nervové dráhy zajišťují dodávku mozku buď pomalým intracelulárním axonálním transportem (hodiny nebo dokonce dny) nebo rychlým perineurálním paracelulárním transportem (minuty) ze submukózního prostoru do kompromisu mozkomíšního moku (CSF) [ 12 , 13 ]. Cévní dráha poskytuje sekundární, nepřímý mechanismus dodávání, přičemž lék je nejprve absorbován do systémového oběhu a následně vstupuje do mozku křížením BBB [ 14 ]. **Obrázek 1** nastiňuje nosní inervaci a tři cesty nazálního dodání zaměřené na mozek.



**Obrázek 1**

( a ) Nosní inervace; ( b ) Cesty dodávání léčiva z nosu do mozku (N2B) (upravené z [ 15 , 16 ] se svolením).

Proto bylo navrženo nazální podávání pro léčbu různých stavů CNS, jako je migréna [ 17 ], poruchy spánku [ 18 ], virové infekce [ 19 ], mozkové nádory [ 20 , 21 ], roztroušená skleróza (MS) [ 22 ], schizofrenie [ 23 ], Parkinsonova choroba (PD) [ 24 ], Alzheimerova choroba (AD) [ 25 ] a dokonce i obezita [ 26 ]. Potenciální omezení mohou vzniknout z malého objemu nosní dutiny (což omezuje množství formulace, kterou lze podat), špatného ukládání olfaktorické oblasti z konvenčních nosních zařízení, krátké doby zdržení, nízké biologické dostupnosti hydrofilních a / nebo velkých molekul, podráždění sliznice a nedostatek validovaných translačních zvířecích modelů [ 27 ]. To vše může negativně ovlivnit transport z nosu do mozku, a to až do té míry, že někteří autoři v polovině 20. let zpochybňovali, že N2B lze u lidí úspěšně využít [ 28 , 29 ].

Od té doby byla vyvinuta nosní zařízení umožňující ukládání nosní formulace v oblasti čichu nosu: atomizér ViaNase (Kurve Technologies, Mill Creek, WA, USA), tlakové zařízení Precision Olfactory (Impel Neuropharma, Seattle, WA, USA), a systémy pro výdech tekutin a prášků (OptiNose, Yardley, PA, USA) jsou v současné době k dispozici pro vývoj nových léčivých přípravků [ 30 ].

Preklinické studie na zvířatech stále častěji používají specifické indexy ke kvantifikaci účinnosti dodávky do mozku po nasálním podání, jako je účinnost cílení léku z nosu do mozku (DTE, rovnice (1)) a procento přímého transportu (DTP, rovnice (2) ) [ 31 ]. První index vyjadřuje expozici mozku léčivu po nazálním podání ve srovnání s expozicí získanou systémovým (intravenózním) podáním:

$$DTE = \left( \frac{A_{UC_{Brain}}}{A_{UC_{Blood}}} \right) \cdot \left( \frac{A_{UC_{Brain}}}{A_{UC_{Blood}}} \right) \cdot 100$$

(1)

kde AUC mozek a AUC krev jsou plocha pod koncentračními křivkami léčiva v mozku a v oběhu (krev, plazma nebo sérum) po intranazálním (IN) a intravenózním (IV) podání. Hodnoty DTE se pohybují od 0 do  $+\infty$ : hodnoty nad 100% naznačují účinnější cílení mozku po IN než po IV podání.

Index procenta přímého transportu odhaduje zlomek dávky IN, která se dostane do mozku přímým transportem z nosu do mozku, ve srovnání s celkovým množstvím léčiva, které se dostane do mozku po intranasálním podání:

$$DTP = \frac{B_{IN}}{B \times B_{IN}} \cdot 100$$

(2)

kde  $B_{IN}$  je mozková AUC po intranasálním podání a  $B \times$  je zlomek stejné AUC, což odpovídá léku, který prošel BBB ze systémového oběhu.  $B \times$  lze vypočítat podle rovnice (3):

$$B \times = \frac{P_{IN}}{P_{IV}} \cdot P_{IN}$$

(3)

kde  $P_{IN}$  a  $P_{IV}$  jsou AUC v krvi po intranazálním a intravenózním podání. Pozitivní hodnoty DTP až do 100% naznačují příspěvek přímých cest nosu k mozku na hladiny léku v mozku, zatímco DTP rovný 0 (nebo dokonce negativní) naznačuje, že lék přednostně vstupuje do mozku prostřednictvím systémové cirkulace po IV podání. Tyto kvantitativní předklinické farmakokinetické údaje (PK) spojené s farmakodynamickými údaji (PD) umožňují vytvářet pokročilé translační modely PK a PK-PD pro predikci koncentrací CNS u lidí [ 32 ].

Souběžně byly u lidí provedeny některé klinické studie nosního podávání léků pro cílení na mozek, včetně inzulínu pro Alzheimerovu chorobu [ 33 , 34 ], oxytocinu pro autismus [ 35 ], schizofrenie a velké depresivní poruchy [ 36 ] a davunetidu. pro mírné kognitivní poruchy [ 37 , 38 ] a progresivní supranukleární obrnu [ 39 ]. Tyto studie dokazují, že farmaceutické společnosti skutečně berou v úvahu dodávku N2B jako slibný klinický přístup [ 40 ].

Navzdory pokrokům v oboru vyžaduje dodávka léčiv vykazujících nepříznivé fyzikálně-chemické a biofarmaceutické vlastnosti, jako je rychlá chemická nebo enzymatická degradace, špatná rozpustnost ve vodě, nízká permeabilita a nízká účinnost, formulaci schopnou zvýšit transport léčiva do mozku, aniž by narušení struktury a fyziologie nosního epitelu.

Farmaceutické nanotechnologie mohou být strategické pro formulaci a dodávku N2B těchto látek, včetně peptidů a proteinů. Ve skutečnosti mohou nanosizované (1–1 000 nm) systémy pro dodávání léčiv:

- Chraňte zapouzdřené léčivo před biologickou a / nebo chemickou degradací
- Zvyšte rozpustnost léčiva ve vodě
- Zvyšte dobu zdržení v místě absorpce
- Podporujte pronikání sliznic a / nebo buněčnou internalizaci
- Řiďte kinetiku uvolňování zapouzdřeného léčiva
- Dosáhněte cíleného podávání léku povrchovou modifikací se specifickými ligandy
- Snižte distribuci léků na necílová místa a minimalizujte jeho systémové vedlejší účinky.

Všechny tyto vlastnosti jsou žádoucí pro efektivní dodávku N2B a představují zásadní problémy při účinné aplikaci léků, které by samy o sobě (tj. Bez nosiče) nedosahovaly koncentrací CNS vedoucích k farmakologickému účinku. Proto byl studován téměř jakýkoli farmaceutický nanonosič pro přenos z nosu do mozku, včetně nanokrystalů [ 41 , 42 ], micel [ 43 , 44 ], liposomů [ 45 ], pevných lipidových nanočástic (SLN) [ 46 , 47 ], nanostrukturovaných lipidové nosiče (NLC) [ 48 , 49 ], polymerní

nanočástice [ 50 , 51 , 52 ], albuminové nanočástice [ 53 ], želatinové nanočástice [ 53 ], dendrimery [ 54 ], nanočástice mezoporézního oxidu křemičitého [ 55 ], nanoemulze [ 56 ].

Výzkumná činnost v této oblasti byla rozsáhle přezkoumána v nedávných publikacích o použití nanonosičů pro dodávku N2B, které pokrývají jak obecná [ 57 , 58 , 59 , 60 , 61 ] tak specifická onemocnění [ 62 , 63 ] nebo témata související s nosičem [ 64 , 65 , 66 ]. Cílem tohoto přehledu není poskytnout vyčerpávající zprávu o nasálním použití nanoystemů k přímému dodávání léků do mozku. Naopak reviduje a kriticky hodnotí některá fakta a čísla o hlavních strategiích designu nanočástic (NP) pro porodu z nosu do mozku. Tento přehled se zejména zaměří na fyzikálně-chemické vlastnosti nanočástic a jejich povrchovou modifikaci pomocí mukoadhezivních, penetrace zvyšujících nebo cílených skupin, schopných ovlivňovat a podporovat dodávání léčiva do mozku.

[Jít do:](#)

## 2. Vliv fyzikálně-chemických vlastností na dodávání nosu do mozku nanočásticemi

Mnoho článků popisuje lepší dodání do mozku po nasálním podání nanoenkapsulovaných léků ve srovnání s volnými lékovými formulacemi. Několik studií však zkoumá mechanismus, kterým nanočástice zvyšují transport léků do mozku. Lze zobrazit různé scénáře; nejjednodušší znamená, že nanonosiče interagují s vrstvou hlenu a uvolňují léčivo v hlenu nebo na rozhraní sliz-epiteliální buňka. Z „nejnáročnějšího“ scénáře vyplývá, že samotné nanočástice s obsahem léčiva procházejí slizniční bariérou, jsou přijímány neurony a translokovány podél nervových axonů (trigeminální a čichové), aby se dostaly do mozku, kde se léčivo uvolňuje. Možnost mezi dvěma popsány zahrnuje vychytávání nanočástic do nasálního respiračního epitelu a / nebo čichovým neuroepitelem, kde se uvolní užitečné zatížení drog. Poté volná droga difunduje perineurálním prostorem do CNS. Je jasné, že osud nanočástic závisí na jejich vlastních fyzikálně-chemických vlastnostech. Obecně složení, tvar, velikost, povrchový náboj a povrchová hydrofobicita / hydrofilnost ovlivňují interakci nanonosiče s biologickým prostředím. Při dodávce N2B tyto vlastnosti ovlivňují interakci s hlenem, absorpci epiteliálními a neuroepiteliálními buňkami, translokaci do mozku difúzí podél axonů a kinetiku uvolňování léčiva. V této souvislosti je objasnění úlohy fyzikálně-chemických vlastností nanočástic zásadní pro konstrukci účinných a bezpečných nosičů léčiv. Je jasné, že osud nanočástic závisí na jejich vlastních fyzikálně-chemických vlastnostech. Obecně složení, tvar, velikost, povrchový náboj a povrchová hydrofobicita / hydrofilnost ovlivňují interakci nanonosiče s biologickým prostředím. Při dodávce N2B tyto vlastnosti ovlivňují interakci s hlenem, absorpci epiteliálními a neuroepiteliálními buňkami, translokaci do mozku difúzí podél axonů a kinetiku uvolňování léčiva. V této souvislosti je objasnění úlohy fyzikálně-chemických vlastností nanočástic zásadní pro konstrukci účinných a bezpečných nosičů léčiv. Je jasné, že osud nanočástic závisí na jejich vlastních fyzikálně-chemických vlastnostech. Obecně složení, tvar, velikost, povrchový náboj a povrchová hydrofobicita / hydrofilnost ovlivňují interakci nanonosiče s biologickým prostředím. Při dodávce N2B tyto vlastnosti ovlivňují interakci s hlenem, absorpci epiteliálními a neuroepiteliálními buňkami, translokaci do mozku difúzí podél axonů a kinetiku uvolňování léčiva. V této souvislosti je objasnění úlohy fyzikálně-chemických vlastností nanočástic zásadní pro konstrukci účinných a bezpečných nosičů léčiv. Při dodávce N2B tyto vlastnosti ovlivňují interakci s hlenem, absorpci epiteliálními a neuroepiteliálními buňkami, translokaci do mozku difúzí podél axonů a kinetiku uvolňování léčiva. V této souvislosti je objasnění úlohy fyzikálně-chemických vlastností nanočástic zásadní pro konstrukci účinných a bezpečných nosičů léčiv.

Za účelem objasnění role NP charakteristik, jako je velikost částic, povrchový náboj, hydrofobicita na jejich osudu, někteří autoři studovali transport buď in vitro napříč monovrstvy čichových buněk, ex vivo přes vyříznutou nosní sliznici nebo in vivo s modely hlodavců .

V nedávném článku Gartzandia et al. [ 67 ] srovnávali propustnost nanočástic s různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi napříč monovrstvy primárních buněk kryší čichové sliznice. Do nanočástic byla vložena fluorescenční sonda (DiR; 1-1'-dioktadecyl-3,3,3', 3'-tetranethylindotikarbocyanin), aby bylo možné je sledovat, po prokázání, že nedošlo k uvolnění sondy v transportním pufru. Významné rozdíly v nanočástic permeace byly pozorovány v závislosti na materiálu, částice se z: nanostrukturálních nosiče lipidů (NLCS) pronikly do vyššího rozsahu ve srovnání s poly (lactic-ko-glykolová kyselina) (PLGA) nanočástice se stejným potenciálem zeta ( $-23$  mV). Změna povrchového potenciálu NLC z negativního na pozitivní chitosanovým potahem zvýšila transcelulární transport téměř trojnásobně ve srovnání s nepotaženými NLC. A konečně povrchová funkcionalizace pomocí peptidů pronikajících buňkami (zejména Tat) dále zvýšila transport nanočástic. I když lze úlohu chitosanu vysvětlit s ohledem na elektrostatickou interakci s negativně nabitými buňkami, odlišná pozorovaná účinnost si zaslouží další zkoumání, než ji připsat složení nanočástic, tj. Polymer versus lipid. Studované částice měly skutečně různé velikosti (přibližně 100 nm pro NLC a 220 nm pro PLGA nanočástice) a pro jejich přípravu byly použity různé povrchově aktivní látky, jmenovitě: polysorbát 80 a poloxamer pro NLC (části PEG byly nalezeny na povrchu NP) a poly (vinylalkohol) (PVA) pro nanočástice PLGA. To mohlo přispět k pozorované rozdílné penetraci, s ohledem na účinek PEG na penetraci do hlenu (viz také [Sekce 4.1](#)) a mukoadhezivní vlastnosti částic potažených PVA. Uvádí se, že tyto látky interagují s hlenovými složkami vodíkovou vazbou a / nebo hydrofobními interakcemi [ 68 ].

Musumeci a spolupracovníci [ 69 ] připravil PLGA, PLA a chitosanové nanočástice s použitím polysorbátu 80 (Tween 80) jako povrchově aktivní látky a rhodaminu jako fluorescenční sondy. Zjistili vyšší absorpci v čichových obalových buňkách (extrahovaných z čichových cibulí kryších mláďat) pro PLGA NP (132 nm,  $-15,8$  mV) ve srovnání s chitosanem (bez povrchově aktivní látky, 181 nm,  $+34$  mV) a PLA (152 nm,  $-30$  mV) nanočástice. Autoři vysvětlili vyšší absorpci nanočástic PLGA s ohledem na nižší absolutní povrchový náboj, ale k tomuto výsledku mohla přispět také přítomnost PEG skupin na povrchu částic PLGA a PLA. Je však obtížné porovnat údaje ze dvou dříve citovaných studií, protože byly použity různé buňky. Je známo, že typ a fyziologický stav buňky velmi ovlivňují její chování s ohledem na absorpci nanočástic [ 70 ].

Mistry a kol. [ 71 ] zvolil složitější bariéru, tj. vyříznutý čichový epitel prasete namontovaný na difuzních buňkách Franzova typu, pro srovnání chování karboxylátem modifikovaných fluorescenčních polystyrenových nanočástic o rozměrech 20, 100 a 200 nm ( $\zeta$  potenciál: přibližně  $-42$  mV) s povrchově modifikovanými nanočásticemi získanými potažením chitosanem (48, 163 nebo 276 nm;  $\zeta$  potenciál přibližně  $+30$  mV) nebo polysorbátem 80 ( $\zeta$  potenciál přibližně  $-21$  mV). Žádná z testovaných částic nepřekročila nosní epitel po 90 minutách, ale částice potažené polysorbátem 80 (PEGylované) pronikly hlouběji do tkáně ve srovnání s nepotaženými a chitosanem potaženými nanočásticemi. Na druhé straně byl počet částic přítomných na povrchu epitelu vyšší v případě částic potažených chitosanem a histologické obrazy naznačovaly lokalizaci uvnitř vrstvy hlenu.

Stejně nanočástice byly také hodnoceny in vivo na myším modelu [ 72 ]. Množství 15  $\mu$ L formulace obsahující jeden typ NP, tj. 105 nm polystyrenové nanočástice ( $-42$  V), 163 a 276 nm chitosanem potažený NP ( $\zeta$  potenciál  $+30$  a  $+23$  mV, v uvedeném pořadí), nebo 107 a 180 nm polysorbát 80 potažený NP ( $\zeta$  potenciál  $-21$ ,  $-24$  mV) byly aplikovány denně po dobu 3 dnů. Všechny nanočástice byly do určité míry transportovány přes sliznici (jak čichovou, tak respirační) transcelulárním způsobem. Přítomnost potahu polysorbátu 80 nezlepšila absorpci tkáně ve srovnání s nepotaženými částicemi, navzdory nárokovaným vlastnostem PEG pronikajícím do hlenu. Autoři vysvětlili tyto výsledky s ohledem na to, že řetězce PEG nebyly kovalentně navázány na částice a že k získání relevantního efektu pronikajícího hlenem je nutná přesná délka a hustota řetězců PEG [ 73 ], [ 74 ]. Byl zjištěn významný rozdíl mezi NP a potaženými polysorbátem 80 o velikosti 107 a 180 nm a nižší akumulované množství měřené pro větší částice bylo přičítáno jejich pomalejší difúzi přes síť hlenu. Částice potažené chitosanem byly zadržovány

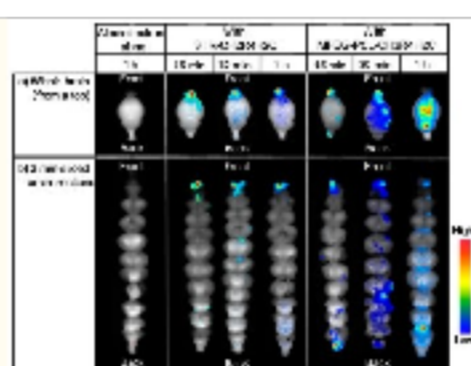
hlavně uvnitř hleny a ve tkáni byla zjištěna nižší množství ve srovnání s nepotaženými a polysorbátem 80 potaženými nanočásticemi. Navzdory dlouhé době aplikace (4 dny) nebyly nanočástice v čichové baňce nikdy nalezeny, bez ohledu na jejich velikost a povrchové vlastnosti.

Ahmad [ 75 ] studovali stálost a nanoemulze vyrobené s Labrafac® WL1349 / Labrafac® CC (firmy Gattefossé, Saint-Priest, Francie) a Solutol®HS15 (BASF, Mumbai, Indie) v nosní dutině potkanů od 0,5 do 16 hodin po aplikaci 100 ul formulace. Zejména byly srovnávány nanoemulze s kapičkami 80, 200, 500 a 900 nm (NE80, NE200, NE500 a NE900). Kapičky byly sledovány sondami reagujícími na prostředí poskytujícími fluorescenční signál, když byly rozptýleny v nanonosné matrici, která byla poté rychle zastavena po uvolnění. Bylo zjištěno, že čím menší je velikost kapiček, tím vyšší je retenční čas v nosní dutině. Ještě delší retence dosažená u pozitivně nabitých nanodropletů potažených chitosanem (velikost 108 nm) byla přičítána elektrostatické interakci s hlenem a negativně nabitými epiteliálními membránami. Další studie byly prováděny s NE80, NE900 nepotaženými nanoemulzemi a 108 nm chitosanem potaženou nanoemulzí. Po 1 hodině od nazální instilace bylo v nosní sliznici přítomno velké množství kapiček nanoemulze, přičemž nejvyšší signál byl dán nanoemulzí potaženou chitosanem, po níž následovaly nepotahované nanoemulze NE80 a NE900. V trigeminálním nervu byla translokace závislá na velikosti s NE80 > Chitosan potažený > NE900. Rovněž byla hodnocena akumulace v mozku (a zejména v čichové baňce): velmi málo kapiček nanoemulze vstoupilo do mozku po 1 hodině a bylo viditelné pouze v případě částic malé velikosti (NE80 a 108 nm, potažené chitosanem), ve shodě s výsledky in vivo získanými Mistry [ V trigeminálním nervu byla translokace závislá na velikosti s NE80 > Chitosan potažený > NE900. Rovněž byla hodnocena akumulace v mozku (a zejména v čichové baňce): velmi málo kapiček nanoemulze vstoupilo do mozku po 1 hodině a bylo viditelné pouze v případě částic malé velikosti (NE80 a 108 nm, potažené chitosanem), ve shodě s výsledky in vivo získanými Mistry [ V trigeminálním nervu byla translokace závislá na velikosti s NE80 > Chitosan potažený > NE900. Rovněž byla hodnocena akumulace v mozku (a zejména v čichové baňce): velmi málo kapiček nanoemulze vstoupilo do mozku po 1 hodině a bylo viditelné pouze v případě částic malé velikosti (NE80 a 108 nm, potažené chitosanem), ve shodě s výsledky in vivo získanými Mistry [72 ].

Naproti tomu nedávný článek uváděl významnou mozkovou akumulaci nanočástic PLGA po nazálním podání krysám. Autoři připravili rhodaminem naplněné nanočástice PLGA (povrchově aktivní látka: polysorbát 80, velikost 118 nm,  $\zeta$  potenciál  $-26$  mV) a nanočástice chitosan-PLGA (213 nm,  $+69$  mV) a analyzovali distribuci fluorescence v mozku po 8, 24 nebo 48 hodin od intranazálního podání. Výsledky prokázaly, že jak kladně, tak záporně nabitě částice dosáhly mozku a byly lokalizovány hlavně v cytosolu nervových buněk. Odlišnou lokalizaci (kaudální versus rostrální oblast) lze získat úpravou povrchového náboje. Rovněž byla popsána distribuce částic v závislosti na době po aplikaci, s pomalejší absorpcí mozku pro kladně nabitě částice, což bylo připisováno interakcím hleny a nanočástic v nosní dutině a různým drahám z nosu do mozku. Autoři předpokládali, že pomalejší translokace pozitivních částic využívala intra-neuronální dráhu (trigeminální nerv), zatímco extra-neuronální dráha, spoléhající se na transport hromadného toku, byla zodpovědná za rychlý transport záporně nabitých částic. Přes zajímavé výsledky tuto hypotézu nepodporoval žádný experimentální důkaz, s výjimkou odlišného načasování vzhledu mozku, a nebylo možné vyloučit zapojení různých (systémových) cest. spoléhat se na hromadný transport, byl zodpovědný za rychlý transport záporně nabitých částic. Přes zajímavé výsledky tuto hypotézu nepodporoval žádný experimentální důkaz, s výjimkou odlišného načasování vzhledu mozku, a nebylo možné vyloučit zapojení různých (systémových) cest. spoléhat se na hromadný transport, byl zodpovědný za rychlý transport záporně nabitých částic. Přes zajímavé výsledky tuto hypotézu nepodporoval žádný experimentální důkaz, s výjimkou odlišného načasování vzhledu mozku, a nebylo možné vyloučit zapojení různých (systémových) cest.

Vztah mezi distribucí mozku a vlastnostmi nanonosiče popsal také Kanazawa et al. [ 76 ] použitím nosičů na bázi peptidů. Oligopeptid bohatý na arginin (navržený tak, aby měl adhezivitu a propustnost) byl

konjugován buď s hydrofobní částí (kyselina stearová), nebo s hydrofilním (blokový kopolymer PEG – PCL), aby se získaly dvě stabilní micelární formulace. Komplex Alexa-dextran ( M W10 000 Da) byla použita jako fluorescenční sonda k hodnocení biodistribuce. Stearát-peptid a PEG-PCL-peptidové micely měřily velikost 100 a 50 nm a měly  $\zeta$  potenciál +20, respektive +15 mV. Po intranazální aplikaci u potkanů určili oba nosiči mnohem vyšší absorpci nosní sliznicí a mozkiem ve srovnání se samotným Alexa-dextranem. Hydrofobní stearát – peptid stanovil významně vyšší fluorescenci v nosním epitelu ve srovnání s hydrofilním PEG – PCL – peptidem, ale nižší fluorescenci v trigeminálním nervu. Navíc při analýze intracerebrálního distribučního vzorce Alexy (**Obrázek 2**) jako funkci času po intranasálním podání lze ocenit významný rozdíl mezi těmito dvěma nosiči: hydrofobní stearát – peptid vykazoval po 15 minutách, 30 minutách a 1 hodině silnou fluorescenci v předním mozku a žádný transport zadní mozek byl prokázán. Naproti tomu po podání PEG-PCL-peptidu bylo patrné šíření fluorescence po 30 minutách a 1 hodině, což naznačuje distribuci Alexa v celém mozku. Tento výsledek společně s vyšší fluorescencí trigeminu naznačuje, že nanonosiče PEG – PCL – peptidu pronikly přes nosní sliznici a transportovaly sondu jak do čichového bulbu (předního mozku), tak do zadního mozku přes čichové a trigeminální nervy.



**Obrázek 2**

Dynamika Alexa-dextranu v mozkové tkáni po nasálním podání hydrofobních (STR – CH2R4H2C) a hydrofilních (MPEG – PCL – CH2R4H2C) povrchových nanonosičů v: ( a ) celém mozku a ( b ) 2 mm řezech v mozkových řezech (přetištěno se svolením) z [ 76 ]).

Gabal a kol. [ 77] vyhodnotil dopad na dodávku N2B povrchového náboje nanočástic přípravou aniontových a kationtových NLC, které mají velmi podobné velikosti (175 nm, respektive 160 nm) a opačné hodnoty  $\zeta$  potenciálu (–34, +34 mV). Částice obsahovaly stejné množství léčiva (ropinirol HCl, účinnost enkapsulace EE% 53, respektive 50%) a vykazovaly velmi podobnou kinetiku uvolňování in vitro. Tyto nanočástice byly dispergovány v termosenzitivním gelu vyrobeném z poloxamerů (407 a 188) a hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) a intranazálně podávány albínským krysám. Zvířata byla usmrcena 3 až 360 minut po intranasální aplikaci a pro výpočet farmakokinetických parametrů byly měřeny hladiny léčiva v plazmě a mozku. Celkově nebyl žádný významný rozdíl mezi negativními a pozitivními nanočásticemi, a oba fungovaly mnohem lépe než lékové řešení. Skutečný příspěvek nanonosiče však není jasný, protože zlepšená biologická dostupnost se objevuje hlavně v důsledku zvýšené doby zdržení vyplývající z přítomnosti gelu a / nebo látky zvyšující penetraci (deoxykolát sodný) ve formulaci nanočástic. Autoři skutečně porovnali také toxicitu aniontových NLC, kationtových NLC a stejných nanonosičů dispergovaných v gelu po denních 10 ul aplikacích po dobu 14 dnů u potkanů. Výsledky zdůraznily nejvyšší toxicitu pro kationtové NLC, následované aniontovými NLC, zatímco u zvířat ošetřených gely naplněnými kationtovými nebo aniontovými částicemi nebyly zjištěny žádné histopatologické změny. Autoři přisuzovali toto zjištění přímému ochrannému mechanismu poloxameru 188 proti oxidačnímu stresu a zánětu. Za skutečné důvody pozorované snížené toxicity však lze považovat bránění difuzi nanočástic gelovou sítí a následnou omezenou interakci mezi nanočásticemi a epitelem.

Potenciální toxicita nanočástic pro nosní sliznici a také pro struktury CNS je kritickým bodem, který je třeba vzít v úvahu při aplikacích z nosu na mozek. Ve shodě s výše uvedenými výsledky popsali také další autoři vyšší toxicitu pozitivně nabitých nanočástic: nanočástice potažené chitosanem aplikované v

citrátovém pufru s pH 6,0 měly poškozující účinek závislý na velikosti na vyříznutém čichovém epitelu prasat: nanočástice 20 nm způsobily podstatnou tkáň poškození ve srovnání s nanočásticemi 100 a 200 nm [ 71]. Tento účinek lze částečně připsat pufru, ale také vysoké relativní povrchové ploše v kombinaci s přítomností pozitivního povrchového náboje. Je však třeba zmínit, že studie toxicity na zvířecích modelech prokázaly značnou bezpečnost nanočástic vyrobených nebo potažených chitosanem [ 78 ]. To naznačuje, že in vivo přítomnost silnější vrstvy hlenu může snížit toxické účinky nanočástic, pravděpodobně snížením interakce mezi nanočásticemi a epitelem.

Rozsáhlá nanotoxikologická literatura prokázala schopnost znečišťujících látek a kovových nanočástic dosáhnout parenchymu mozku po instilaci nebo inhalaci nosu a v některých případech vyvolat toxické účinky v CNS [ 79 , 80 , 81 ]. Pečlivý výběr použitých pomocných látek je tedy povinný a rychlá a účinná biodegradace v absorpční tkáni se jeví jako nejlepší strategie, jak zabránit nežádoucí akumulaci a potenciální toxicitě CNS inovativních nanonosičů.

Jít do:

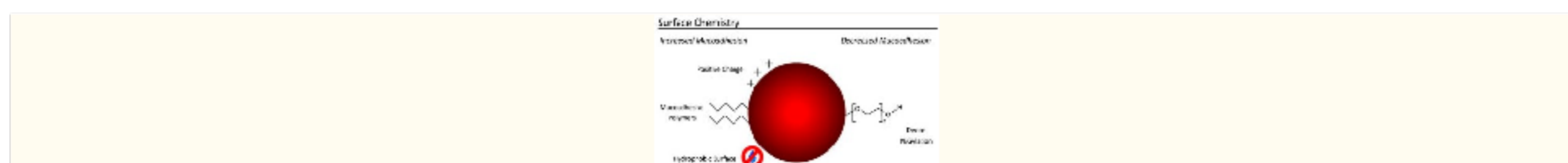
### 3. Mukoadhezivní nanočástice

Mukociliární clearance je hlavním fyziologickým faktorem, který významně ovlivňuje nosní podávání léků a transport N2B. Tento ochranný mechanismus dýchacího přístroje účinně a rychle eliminuje škodlivé látky, částice a mikroorganismy zachycené ve vrstvě hlenu (10–15  $\mu\text{m}$  silné) po příjmu vzduchem (clearance t 1/2 20 min u lidí). Tento systém však výrazně omezuje dobu zdržení látek podávaných uvnitř nosní dutiny. V důsledku toho tradiční nosní formulace využívají excipienty schopné zvyšovat viskozitu a / nebo poskytovat bioadhezi, jako jsou hydrofilní polymery, k potlačování mukociliární clearance, prodloužení doby zdržení formulace, zlepšení systémové biologické dostupnosti a snížení variability nazální absorpce [ 82]. Hlen lemující nosní epitel je vylučován pohárkovými buňkami epitelu a hlavně submukózními žlázami přítomnými v lamina propria. Skládá se z přibližně 90–95% vody, 2–5% mucinů (bílkovin), 1% solí a různého množství buněčných produktů a zbytků, jako je DNA, albumin, imunoglobuliny, lysozym, laktoferin a lipidy [ 73 , 83]. Za vlastnosti hlenu jsou odpovědné zejména vysoce glykosylované muciny (10–40 MDa). Díky své molekulové hmotnosti, hydrataci a zapletení poskytují tyto glykoproteiny nosní sekreci typickou viskozitu a pružnost (nenewtonský tixotropní gel). Muciny navíc obsahují vysoké hladiny zbytků kyseliny sialové a síranů, které polymerním řetězcům poskytují čistý negativní náboj, což přispívá k rigiditě jejich sítí [ 73]. V případě polymerních pomocných látek byla mukoadheze popsána jako celá řada událostí, které společně vedly ke skutečné adhezi: hydratace polymerních řetězců, intimní kontakt s hlenem, difúze a zapletení s mucinovými vlákny, dynamické vytváření a narušení labilních vazeb, jako je jako disulfidové můstky, elektrostatické přitažlivé síly, hydrofobní interakce, vodíkové a van der Waalsovy vazby [ 84 ]. Několik přírodních (gumy, algináty, škrob a želatina), polosyntetických (deriváty celulózy, jako je methyl-, hydroxylpropyl-, hydroxypropylmethyl- a karboxymethylcelulóza) a plně syntetických polymerů (polyakryláty, polymethakryláty, krospondon) bylo použito ke zlepšení nosní podávání léků [ 83]. Pokud jde o transport N2B, bylo například prokázáno, že chitosan a pektiny s nízkou molekulovou hmotností prodlužují dobu pobytu nosních formulací v čichové oblasti u lidí [ 85 ]. Hyaluronát sodný zlepšil dodávání hydrofilní modelové sloučeniny s vysokou molekulovou hmotností (4 kDa dextran značený fluoresceinem) do mozku po nasálním podání krysám [ 86 ].

Jsou-li tyto polymery hlavními složkami nebo povrchovými modifikátory nanonosičů, základní adhezní mechanismy se nemění, ale vysoký poměr povrchu k objemu nosiče se promítá do rozsáhlého rozhraní pro stabilnější a delší interakce s hlenem ve srovnání s většími struktur. Kromě toho velikost pod 500 nm umožňuje nanočásticím vtlačit neviskózní vodné póry do zapletené mucinové sítě, což dále zvyšuje interakci s hlenem na molekulární úrovni. A konečně, pozitivní a hydrofobní povrchy mohou přispět k maximalizaci adheze nanočástic k hlenu na základě elektrostatické přitažlivosti a hydrofobních interakcí se záporně nabitými a hydrofobními doménami mucinu [ 84]. Některé povrchové úpravy však snižují



mukoadhezi a tuto vlastnost využívají nanonosiče pronikající hlenem, jak je popsáno v následující části tohoto přehledu ([Obrázek 3](#)).



[Obrázek 3](#)

Povrchová chemie nanočástic ovlivňujících mukoadhezi (upraveno se svolením [ [84](#) ]).

Z výše uvedených důvodů byly mukoadhezivní nanonosiče rozsáhle studovány pro dodávání léčiv pomocí N2B.

V roce 2000 navrhli Betbeder a spolupracovníci nanočástice Biovector™ pro nosní dodávku morfinu využívající přímou cestu mezi čichovou sliznicí a CNS. Nanonosiče byly kationtové nanočástice na bázi maltodextrinu obklopené fosfolipidovou dvojrůstvou (průměrná velikost  $60 \pm 15$  nm). Prodloužili morfinovou antinociceptivní aktivitu při současném podávání s opioidem u myši ve srovnání s roztokem morfinu. Je zajímavé, že výsledek nebyl replikován, když byl morfin podáván s látkou zvyšující penetraci, jako je deoxycholát sodný. Navzdory tomu, že morfin ve skutečnosti nebyl nanoenkapsulován, nanočástice skutečně zlepšily jeho transport z nosu na mozek, zatímco hladiny v krvi nebyly významně ovlivněny. To bylo pravděpodobně způsobeno interakcí pozitivních nanočástic s vrstvou nosního hlenu, [87](#) ].

Další přístup navrhla skupina Silvie Guterresové a Adriany Pohlmannové, kteří vyvinuli polyfunkční nano-kapsle funkcionalizované amfifilním metakrylovým kopolymerem jako mukoadhezivní systém pro N2B dodávku olanzapinu, atypického antipsychotika [ [88](#) ]. Nanokapsle vykazovaly hodnoty velikosti a povrchového náboje závislé na pH v rozmezí od 324,3 do 235,2 nm a od +55 do +22,7 mV. Interakce nanokapsle - mucin byla prokázána na základě zvětšení velikosti částic a snížení koncentrace nanočástic pozorované pomocí Nanoparticle Tracking Analysis (NTA). Mukoadheze polymeru byla testována z hlediska maximální síly, práce adheze a prodloužení doby zdržení nanokapslí s obsahem olanzapinu na nosní sliznici prasat. In vivo studie na potkanech potvrdily 1,55krát vyšší akumulaci olanzapinu v mozku po nazálním podání mukoadhezivních nanočástic ve srovnání s roztokem léčiva použitým jako kontrola. Dále amfifilní metakrylové kopolymerem funkcionalizované poly ( $\epsilon$ -kaprolakton) nanokapsle naplněné olanzapinem překonaly kontroly (roztok léčiva a prázdné nanokapsle) také v pre-pulzním modelu inhibice symptomů kognitivního poškození typických pro schizofrenii. Zajímavé je, že autoři poznamenali, že akumulace mozku byla vyšší než akumulace uváděná v literatuře pro nanočástice PLGA s obsahem olanzapinu a toto zlepšení přisuzovali kationtovému mukoadhezivnímu potahu nanokapslí [ [88](#) ].

Bez ohledu na možnosti, které nabízejí nové syntetické polymery, patřily polysacharidy mezi nejoblíbenější materiály používané k výrobě mukoadhezivních nanonosičů. Ve skutečnosti jsou polysacharidy ideální pro výrobu nanočástic pro nosní podání nejen kvůli jejich mukoadhezivním vlastnostem, ale také kvůli jejich jedinečným vlastnostem, jako je biomimetické rozpoznávání sliznic, biokompatibilita a biologická rozložitelnost a snadnost chemické modifikace s cílovými skupinami. V tomto ohledu lze polysacharidy začlenit do farmaceutických nanonosičů třemi způsoby: absorpcí do předem vytvořených nanočástic, kopolymerací nebo kovalentním roubováním vedoucím k povrchové modifikaci nebo přímou výrobou nanočástic na bázi polysacharidů [ [89](#) ]. Například albuminové nanočástice získané koacervací a tepelným zesíťováním byly připraveny v přítomnosti derivátů p-cyklohextrinu za účelem vývoje inovativního nosního systému pro dodávání léčiva pro lék proti Alzheimerově chorobě tacrin. Zahrnutí derivátů  $\beta$ -cyklohextrinu ovlivnilo množství léčiva a modulovalo mukoadhezivitu nanočástic. Nakonec pronikání takrinu přes nosní sliznici ovcí z nanočástic naplněných takrinem modifikovaných derivátů  $\beta$ -cyklohextrinu vzrostlo ve srovnání s nemodifikovanými

albuminovými nanočásticemi, ale byla nižší než ta získaná roztokem léčiva. To lze vysvětlit s ohledem na prodloužené uvolňování takrinu pozorované v případě nanočástic [ 90 ].

Byly navrženy povrchově upravené nanostrukturované lipidové nosiče potažené gumou Delonix regia (DRG – NLC) jako přírodním mukoadhezivním polymerem pro N2B dodávku ondansetronu (OND), centrálně aktivního léčiva používaného k léčbě nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií. OND mukoadhezivní formulaci byl vyroben vysokotlakou homogenizací za použití glycerolmonostearát a Capryol ® 90 jako pevných a kapalných lipidů, zatímco sojový lecitin a poloxamer 188 byly použity jako stabilizátory. Nanostrukturní lipidové nosiče byly následně potaženy disperzí OND zatížených nanočástic v 0,75% ( hmotnost / objem) Vodný roztok DRG. Optimální formulace nanočástic vykazovala průměrnou velikost 92 nm, negativní povrchový náboj a přijatelnou účinnost zapouzdření. Mukoadheze byla hodnocena in vitro stanovením vazebné účinnosti (%) DRG-NLC k mucinu (72%). In vivo studie na potkanech prokázaly účinnost cílení na mozek (DTE) 506% a přímé procento transportu (DTP) 97% pro intranasální podání OND-naplňené DRG-NLC oproti IV podání komerční OND injekce (Emeset ®) jako kontrola. Navzdory pozoruhodným výsledkům postrádala tato studie nosní kontrolu (bez mukoadhezivní formulace) a neobjasnila dopad přítomnosti volné gumy a neenkapsulovaného léčiva, jakož i zpracování nanočástic (lyofilizace) na in vivo mozková distribuce získaná po DRG – NLC nazálním podání [ 91 ].

Alginátové nanočástice byly vyrobeny pro dodávku N2B venlafaxinu, inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu, používaného k depresi. Alginátové nanočástice byly připraveny ionotropní gelací s ionty vápníku a následným zesítním s polykací, konkrétně s nízkomolekulárním chitosan glutamátem. Optimalizované nanočástice vykazovaly průměrnou velikost mírně pod 175 nm a pozitivní povrchový náboj, s vysokou účinností zapouzdření a náplní léčiva téměř 27%. Mukoadheze nebyla studována přímo, ale ex vivo permeace přes prasečí nosní sliznici během 24 hodin byla dvakrát vyšší u nanočástic s obsahem venlafaxinu ve srovnání s roztokem léčiva. Test nuceného plavání a test pohybové aktivity byly použity jako testy chování k posouzení účinnosti nasálního podávání antidepresivní nanoformulace pomocí dvou kontrol: (1) roztok léčiva podávaný intranasálně a (2) suspenze léčiva získaná drcením komerčních tablet podávané orálně. Formulace alginátových nanočástic fungovala lépe než obě kontroly u depresivních zvířat, i když parametry šplhání a imobility nebyly obnoveny na úroveň naivních zvířat. Je třeba také poznamenat, že vzhledem k relativně vysokému objemu suspenze nanočástic podaných intranasálně (100 ul) nelze vyloučit možnou inhalaci nebo polykání části této nanoformulace. To by nakonec poskytlo matoucí účinky na konečné výsledky. V každém případě, Farmakokinetické studie prováděné s použitím injekce venlafaxinu IV jako reference a roztoku venlafaxinu IN jako kontroly ukázaly snížené hladiny v krvi a zvýšenou koncentraci mozku pro antidepresivum formulované v nanočásticích alginátu. Konkrétně DTE a DTP vypočítané pro nanonosič s obsahem venlafaxinu byly 426%, respektive 76%. Možnými mechanismy vysvětlujícími farmakokinetické údaje je zvýšení absorpce v důsledku snížené nazální mukociliární clearance, zvýšené prostupnosti sliznicí a modulace efluxních transportérů P-gp [ DTE a DTP vypočítané pro nanonosič s obsahem venlafaxinu byly 426%, respektive 76%. Možnými mechanismy vysvětlujícími farmakokinetické údaje je zvýšení absorpce v důsledku snížené nazální mukociliární clearance, zvýšené prostupnosti sliznicí a modulace efluxních transportérů P-gp [ DTE a DTP vypočítané pro nanonosič s obsahem venlafaxinu byly 426%, respektive 76%. Možnými mechanismy vysvětlujícími farmakokinetické údaje je zvýšení absorpce v důsledku snížené nazální mukociliární clearance, zvýšené prostupnosti sliznicí a modulace efluxních transportérů P-gp [ 92 ]. Je však pozoruhodné, že nanočástice zvýšily hodnotu DTP pouze ze 63% na 76% ve srovnání s nosním roztokem a že významný příspěvek ke zvýšení DTE pocházel z BBB křížení léčiva po systémové absorpci. To není neočekávané, protože toto antidepresivum je již prodáváno jako tablety s okamžitým a kontrolovaným uvolňováním a prochází BBB. Skutečné zlepšení nabízené dodávkou N2B by tedy spočívalo hlavně ve snížení systémových vedlejších účinků.

Z polysacharidů byl chitosan prokázán jako velmi slibný a univerzální materiál pro dodávání N2B. Je to kopolymer glukosaminu a N- acetylglukosaminu a získává se deacetylací chitinu. Chitosan je nejen biokompatibilní, biologicky odbouratelný, mukoadhezivní a pozitivně nabitý při mírně kyselém pH nosu, ale je také účinným činidlem zvyšujícím permeaci schopným přechodně otevírat těsné spoje mezi epiteliálními buňkami v tkáních sliznice [ 78 , 93 ]. Je zajímavé, že bylo prokázáno, že tato vlastnost je zachována, když se chitosan používá jako hlavní složka nebo prostředek pro povrchovou úpravu nanonosičů [ 84 , 94 ].

Wang a spolupracovníci naložili estradiol do nanočástic chitosanu produkovaných ionotropní gelací pro nasální podávání u Alzheimerovy choroby. Chitosanové nanočástice byly získány pomocí tripolyfosfátových aniontů (TPP) a chitosanu s Mw 50 000 Da, s velikostí částic přibližně 270 nm a kladným povrchovým nábojem (+25 mV). Účinnost zapouzdření byla přibližně 60% (koncentrace estradiolu 1,9 mg / ml). Menší (pod 100 nm) nebo větší (500 nm) nanočástice bylo možné získat s chitosanem 6000 Da, respektive 200 000 Da, ale byly považovány za nevhodné pro zamýšlenou aplikaci. Studie in vivo na potkanech ukázaly DTE 320% a DTP 68% na základě měření koncentrace estradiolu v mozkomíšním moku (CSF) po IN nebo IV podání chitosanových nanočástic s obsahem estradiolu. Výsledky byly vysvětleny schopností chitosanových nanočástic vázat muciny a zvyšovat paracelulární transport [ 95]. V těchto experimentech však byla nosní dutina izolována z respiračního a gastrointestinálního traktu, což je chirurgická praxe, která snižuje pravděpodobnost narušení absorpce z jiných orgánů, ale také mění retenční čas, a tedy absorpci z nosní sliznice. Kromě toho se neočekává, že by paracelulární transport významně ovlivňoval slizniční permeaci vysoce lipofilních sloučenin, jako je estradiol.

Podobné chitosanové nanočástice získané ionotropní gelací pomocí TPP navrhlo několik autorů pro dodávku velmi odlišných léků N2B , tj. Rivastigmin [ 96 ] a thymochinon [ 97 ] pro Alzheimerovu chorobu, bromokriptin [ 98 ], ropinirol [ 99 ], rasagilin [ 100 ]. a pramipexol [ 101 ] pro Parkinsonovu chorobu a tapentadol pro léčbu chronické bolesti [ 102 ]. Navzdory rozdílným fyzikálně-chemickým charakteristikám studovaných léků výsledky sdílely nápadné podobnosti.

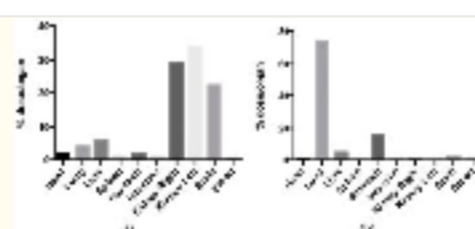
Chitosan představuje žádoucí vlastnosti, ale také některá omezení; například je nerozpustný při fyziologickém pH a je kladně nabitý pouze v kyselých podmínkách. Tyto vlastnosti mohou potenciálně narušovat bioadhezi. Několik autorů se proto rozhodlo pracovat s nanonosiči založenými na derivátech chitosanu. Například trimethylchitosan (TMC) je ve vodě rozpustný, trvale kladně nabitý derivát chitosanu a byl použit k zapouzdření analgetického neurotransmiteru leucin-enkefalin (Leu-Enk) ionotropní gelací. Nanočástice TMC byly schopny zvýšit 35krát permeabilitu peptidu přes nosní sliznici prasat a po nasálním podání způsobily významné zvýšení antinociceptivního účinku u myši (testy na svracení vyvolané horkou deskou a kyselinou octovou) [ 103]. Thiolovaný chitosan může zvýšit mukoadhezi tvorbou kovalentních vazeb, konkrétně disulfidových můstků, mezi jeho thiolovými skupinami a hlenovými glykoproteiny [ 104 ]. Cyklobenzaprin (CB) a tizanidin (TZ), dvě centrálně působící léky na uvolnění svalů používané k léčbě bolesti, byly vloženy do thiolovaných chitosanových nanočástic získaných gelováním alginátem sodným. Thiolované nanočástice vykazovaly zvýšenou permeaci a sníženou toxicitu v buněčném modelu RPMI2650 lidského nosního epitelu, zvýšenou absorpci mozdem a významně zvýšily antinociceptivní aktivitu obou léčiv ve srovnání s netiolovanými nanočásticemi podávanými nazálně [ 105 , 106]. V jiné studii, ve které byl antidepresivum selegilin HCl zapouzdřen v thiolovaných chitosanových nanočásticích (215 nm, EE% 70), autoři tvrdili zlepšené protizánětlivé a neuroprotektivní účinky pro samotný thiolovaný polysacharid. V experimentech in vivo u potkanů vyvolaných depresí byly thiolované nanočástice lepší než kontrolní nanočástice chitosanu, pokud byly podávány ve stejné dávce (10 mg / kg). Rozdíl ve farmakodynamických účincích však nebyly významné ve srovnání s kontrolami, když byla podaná dávka snížena na polovinu (5 mg / kg) [ 107]. V dalším výzkumu Di Gioia a spolupracovníci hodnotili schopnost nanočástic vyrobených z jiného derivátu

chitosanu dodávat dopamin do striata. Glykol chitosan, ve vodě rozpustný derivát chitosanu, byl použit k výrobě nanočástic ionotropní gelací s TPP spolu se sulfobutylether-p-cykloextrinem ke zlepšení obsahu dopaminu. Při intranazálním podání v jedné dávce ananočástice nezměnily hladiny v mozku neurotransmiteru, zatímco opakované intranasální podání významně zvýšilo hladiny dopaminu v ipsilaterálním striatu [ 108 ].

Stojí za zmínku, že téměř ve všech těchto studiích nanonosiče zlepšily účinnost léků, které již vykazovaly příznivý transport N2B, pokud byly podávány nazálně ve formě konvenčních kapalných formulací, jako jsou roztoky.

Jiné formulační přístupy používají chitosan jako povrchový modifikátor nanonosičů vyrobených z jiných materiálů. Ve vodě rozpustný antipsychotický chlorpromazin HCl byl vložen do chitosanem roubovaných nanočástic PLGA pro nazální léčbu schizofrenie s cílem poskytnout mozkové cílení a trvalé uvolňování léku, snížit dávku a frekvenci podávání a snížit vedlejší účinky. Nanočástice PLGA byly připraveny kombinovanou metodou vlastní montáže – nanoprecipitace v přítomnosti dextran-sulfátu, po které následovalo roubování chitosanu na povrch nanočástic PLGA. Vybraná formulace, charakterizovaná průměrnou velikostí 464 nm a 37% účinností enkapsulace, vykazovala dobrou mukoadhezi na nosní sliznici ovcí a vedla k přibližně 9% permeaci chlorpromazinu po dobu 4 hodin, [109 ]. Pro nazální podávání ghrelinu byly navrženy liposomy potažené derivátem chitosanu. Ghrelin je centrálně působící peptidový hormon schopný stimulovat příjem potravy. Z tohoto důvodu je potenciálním kandidátem na léčivo pro léčbu kachexie, tj. Plýtvání patologickým syndromem spojeným s některými chronickými chorobami, jako je rakovina, srdce nebo selhání ledvin. Ghrelinem nabité liposomy byly připraveny technikou rehydratace lipidového filmu - extruze s následným potažením N- ([2-hydroxy-3-trimethylamonium] propyl) chitosanchlorid. Výsledné liposomy potažené chitosanem vázaly mucin efektivněji než nepotažené aniontové liposomy (63% oproti 40%) a zlepšily permeaci přes buněčnou jednovrstvou Calu-3 použitou jako model epiteliální bariéry horních cest dýchacích (10,8% oproti 3,6% nepotažených liposomů versus 0% volného peptidu) [ 110 ].

Nakonec Clementino a spolupracovníci vyvinuli hybridní chitosan-lipidové nanokapsle pro dodávku simvastatinu v N2B. Statiny byly navrženy jako potenciální neuroprotektivní léky z důvodu jejich pleiotropních účinků, tj. Protizánětlivých, antioxidačních a imunomodulačních [ 111 , 112 ]. Nanokapsle se získaly samostatným sestavením směsi fosfolipidů a kapalných lipidů přidáných do vodného roztoku chitosanu. Získané nanokapsle měly nejen malou velikost částic (200 nm), pozitivní povrchový náboj a vysokou účinnost zapouzdření, ale také se ukázalo, že jsou účinně biodegradovány enzymy přítomnými v nosních sekretech, jako je lysozym. Biodegradace může zajistit účinnější uvolňování zapouzdřeného léčiva po uložení na nosní sliznici. 99mPotkanům byly intranazálně podány nanokapsle naplněné simvastatinem naplněné Tva a porovnány se statinem značeným 99m Tc v suspenzi. Studie gama scintigrafie prokázaly významně vyšší akumulaci izotopu v mozku (nad 20% podané radioaktivity) podávaného s nanokapslemi (Obrázek 4) [ 113 ].



**Obrázek 4**

Frakce celkové radioaktivity získaná na orgán 90 minut po nasálním podání krysám ( **A** ) nanočástic obsahujících simvastatinem naplněných 99m Tc; ( **B** ) 99m Tc-značených simvastatin suspenze [ 113 ].

Nedávno několik vědců navrhlo zahrnutí různých nanoformulací (mikro / nanoemulze, lipidové nebo polymerní nanočástice) do mukoadhezivních gelů (xantanová guma, chitosan) [ 114 , 115 ] nebo gelových systémů in situ získaných pomocí termosenzitivních (poloxamery 407) [ 116 ], citlivé na pH (Carbopol

934) [ 117 ] a citlivé na ionty (gellanová guma) [ 118 , 119] polymery. I když je přístup zdánlivě přitažlivý (kombinace zapouzdření / ochrany nanočástic s viskózním vehikulem k prodloužení doby pobytu v nose), viskozita gelové matrice může bránit migraci nanočástic, vést ke špatné interakci s nosním epitelem a uvolňování léčiva dolů. Nadřazenost tohoto přístupu nad konvenčnějšími formulacemi je navíc sporná.

Stručně řečeno, mukoadhezivní nanočástice patří mezi nejvíce prozkoumávané platformy pro dodávání léčiv N2B. Dostupné údaje obecně prokazují nadřazenost mukoadhezivních nanoformulací nad kapalnými formulacemi léčiva podávanými nazálně a / nebo intravenózně, a to i přes jen několik studií přímo srovnávajících mukoadhezivní nanonosiče s potenciálně konkurenčními formulacemi, jako jsou kapalné nebo dokonce pevné dávkové formy obsahující mukoadhezivní pomocné látky nebo látky zvyšující permeaci. .

Podrobnější experimentální podrobnosti týkající se mukoadhezivních nanonosičů uvedené v této části naleznete v [stůl 1](#).

## stůl 1

Mukoadhezivní nanonosiče studovaly dodávku z nosu do mozku.

Nanonosič	Lék	aplikace	Velikost (nm)	PDI	ζ-potenciál (mV)	EE (%)	DL (%)	Biodistribuce	D
Methakryl-PCL Ncps	Olanzapin	Schizofrenie	254,9 ± 12,1	0,030	+22,0 ± 1,2	99,0	-	HPLC-UV	
β CD albumin NP	Takrin	INZERÁT	189,3 ± 10,0	0,228	-10,2 ± 0,6	-	12.5	-	
<i>Delonix regia</i> guma NLC	Ondansetron	Nevolnost	92,3 ± 13,0	0,360	-11,5 ± 2,3	39.5	5.6	HPLC-UV	50
Alginátové NP	Venlafaxin	Deprese	173,7 ± 2,5	0,391	+37,4 ± 1,7	81.3	26.7	CFM	42
Chitosanové NP	Estradiol	INZERÁT	269,3 ± 31,6	-	+ 25,4 ± 0,7	64.7	1.9	HPLC-Fluo	32
Chitosanové NP	Rivastigmin	INZERÁT	185,4 ± 8,4	0,391	+38,4 ± 2,8	85.3	43.4	CFM	35
Chitosanové NP	Thymochinon	INZERÁT	172,4 ± 7,4	0,130	+30,3 ± 2,2	63.3	31.2	γ scintigrafie	33
Chitosanové NP	Bromokriptin	PD	161,3 ± 4,7	0,440	+40,3 ± 2,7	84.2	37.8	γ scintigrafie	63
Chitosanové NP	Ropinirol	PD	173,7 ± 2,3	0,390	+32,7 ± 1,5	69.6	13.8	γ scintigrafie	
Chitosanové NP	Rasagilin	PD	151,1 ± 10,3	0,380	-	96,4	-	HPLC-UV	32
Chitosanové NP	Pramipexol	PD	292,5 ± 8,8	0,292	+14,0 ± 2,9	93.3	-	-	
Chitosanové NP	Tapentadol	Chronická bolest	201,2 ± 1,5	0,201	+49,3 ± 1,2	63.5	17.2	HPLC-UV	32
Trimethylchitosanové NP	Leu-Enk	Chronická bolest	443,0 ± 23,0	0,317	+15,0 ± 2,0	78,3	14.0	-	
Thiolované chitosanové NP	Tizanidin	Svalová bolest	276,2 ± 13,9	-	+18,3 ± 1,4	75.6	-	γ scintigrafie	8
Thiolované chitosanové NP	Cyklobenzaprin	Svalová bolest	272,1 ± 11,5	-	+20,9 ± 1,7	70.4	5.4	γ scintigrafie	2
Thiolované chitosanové NP	Selegilin	Deprese	215,0 ± 34,7	0,214	+17,1	70,0	-	-	

Nanonosič	Lék	aplikace	Velikost (nm)	PDI	ζ-potenciál (mV)	EE (%)	DL (%)	Biodistribuce	D
GC SBE β CD NP	Dopamin	PD	372,0 ± 81,0	0,260	+9,3 ± 1,3	54.5	-	FM	
Chitosan-PLGA NP	Chlorpromazin	Schizofrenie	463,9 ± 12,0	0,187	+21 ± 2	36.7	4.6	-	
Liposomy potažené chitosanem	Ghrelín	Kachexie	194,0 ± 6,1	0,198	+6,0 ± 0,4	56.1	-	-	
Lecitin / chitosanové NP	Simvastatin	INZERÁT	204,5 ± 15,4	0,098	+48,4 ± 4,1	98,5	-	γ scintigrafie	

[Otevřít v samostatném okně](#)

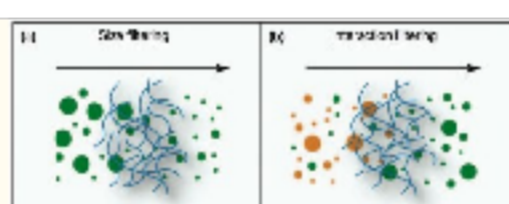
Zkratky: AD, Alzheimerova choroba; CFM, konfokální fluorescenční mikroskopie; EE, účinnost zapouzdření; GC SBE p CD NP, glykolchitosan sulfobutylether-p-cyklodextrin nanočástice; Leu-Enk, leucin-enkefalin; FM, fluorescenční mikroskopie; NCL, nanostrukturované lipidové nosiče; PCL Ncps, poly (ε-kaprolakton) nanokapsle; PD, Parkinsonova choroba.

[Jít do:](#)

#### 4. Kromě bioadheze: nanorosiče, které pronikají hlenem a zlepšují jeho průnik

##### 4.1. Nanonosiče pronikající hlenem

Populární mukoadhezivní přístup byl nedávno zpochybněn důkazy o mnoha bariérových vlastnostech poskytovaných vrstvou hlenu. Hlen působí jako dynamická semipermeabilní bariéra prostřednictvím dvou hlavních synergických mechanismů: filtrování interakcí a filtrování velikosti ([Obrázek 5](#)) [ 120 ].



[Obrázek 5](#)

Hlavní mechanismy zabraňující difúzi částic hlenem: ( a ) Filtrování velikosti, pomocí kterého mohou procházet pouze částice menší než póry sítě sítě mucinových vláken, zatímco větší objekty jsou blokovány; ( b ) Filtrování interakcí, když se chování částic liší podle jejich povrchových vlastností: oranžové částice silně interagující se složkami hlenového gelu jsou zachyceny, zatímco zelené částice vykazující slabé interakce mohou procházet (reprodukováno se svolením od [ 121 ] ).

K filtrování interakcí dochází u molekul, supramolekulárních struktur a částic bez ohledu na jejich velikost. Tento jev omezuje difúzi hlenem prostřednictvím přímých nescifických interakcí, jako je elektrostatická, vodíková a hydrofobní vazba s glykosylovanými a neglykosylovanými oblastmi mucinů a také s lipidovými složkami hlenu. Tyto interakce byly prokázány pro nabitě a / nebo hydrofilní molekuly, peptidy a proteiny a lipofilní léky [ 121 ].

Hlen je hustá molekulární síť s charakteristickým roztečí ok, která brání difúzi větších částic skrz ni. Různí autoři uvádějí, že tento rozteč ok se pohybuje od 20 do 200–500 nm [ 120 , 122 ].

Proto se předpokládá, že použití dostatečně malých nanonosičů potažených polymery, jako je poly (ethylen) glykol (PEG), které minimalizují interakce s muciny, může zvýšit difuzivitu hlenu a upřednostňovat blízký kontakt s podkladovým epitelem. Je zajímavé, že od roku 2004 skupina Maria José Alonso pozorovala, že když byly krysám intranazálně aplikovány fluorescenčně značené PEG – PLA

nanočástice, přítomnost PEG, malá velikost (175 nm) a vysoká hustota PEG povlaku byly ve prospěch částic akumulace v nosní sliznici [ 123 ]. Později, s použitím více sledování částic, skupina na John Hopkins University prokázáno, že 100 a 200 nm částic potažených nízkou M WPEG (2 nebo 5 kDa) při vysoké hustotě byly schopny rychle proniknout do lidského dýchacího [ 124 ] a hleny chronické rhinosinuitidy [ 125 ] a navrhly nanočástice PEG – PLGA pronikající hlenem [ 126 , 127 ]. Tyto výsledky však nebyly replikovány v následujících experimentech, ve kterých PEG potažené magnetické nanočástice, navzdory jejich nízké adhezi k hlenovým složkám, nepronikly nativním respiračním hlenem ani při aplikaci magnetického pole [ 128 ].

Ve dvou různých studiích, diazepam a midazolam, dvě benzodiazepiny používají pro léčbu status epilepticus , byly zapouzdřeny v PLGA nanočástice potaženy poloxamerů 407 (Pluronic ® F127), blok kopolymer povrchově aktivní dříve hlášeny pro zvýšení hleny pronikání nanočástic [ 125 ]. V obou případech byla optimální velikost částic nižší než 200 nm, měly negativní povrchový potenciál ( $\zeta$  potenciál mezi -15 a -30 mV) a vykazovaly kontrolovanou kinetiku permeace léčiva přes ovčí nosní sliznici, přímý transport mozku (DTP kolem 60% ) a vynikající účinnost cílení na mozek ve srovnání s lékovým roztokem po nasálním podání krysám (235–260% vs. 125–160% DTE) [ 51 , 129 ]. Autoři netvrdili ani nestudovali penetraci hleny nanočástic, ale charakteristiky nanonosičů odpovídaly charakteristikám nosičů pronikajících hlenem.

Nedávno Sekerdag a spolupracovníci navrhli lipidové / PEG – PLGA nanočástice jako nosiče kyseliny farnesylthiosalicylové (FTA) pronikající hlenem pro neinvazivní léčbu glioblastomu z nosu do mozku. Po nazálním podání nanočástice významně snížily objem nádoru vyvolaného implantací buněk RG2 do mozku krysy (55% snížení pomocí MRI analýzy). Získaný protinádorový účinek byl srovnatelný s účinkem získaným se stejnými nanočásticemi podávanými intravenózně. Studie biodistribuce prokázaly, že procento dávky léčiva dosahující do mozku bylo 0,04% injikované dávky normalizované na hmotnost tkáně (ID / g) pro oba způsoby podání, ale při nazálním podání byl významně snížen dávkový podíl akumulovaný v játrech a slezině , což naznačuje vyšší bezpečnost léčby nosu [130 ].

Stojí za povšimnutí, že v některých případech byly jako mukoadhezivní nosiče použity nanočástice potažené PEG [ 131 ], ale je to kvůli jemnému doladění velikosti částic a vlastností potahu, které jsou nutné k získání částic schopných proklouznout přes vrstvu hleny [ 132 ]. PEG povlak byl navíc spojen se sníženou interakcí s epiteliálními buňkami a následnou sníženou absorpcí ze stejného důvodu penetrace hlenem, tj. Sníženou interakcí s proteiny a biomolekulami [ 133 , 134 ]. Je zřejmé, že částice pronikající hlenem do nosu do mozku vyžadují důkladnější studie k prokázání důkazu konceptu, pokud jde o lepší cílení CNS ve srovnání s jinými přístupy založenými na povrchové modifikaci.

#### 4.2. Nanonosiče zvyšující penetraci

Alternativně k „tajným“ částicím pronikajícím hlenem vyvinuli někteří autoři částice, jejichž složky mohou působit jako látky zvyšující penetraci. Ve skutečnosti se klasifikace často překrývají (například chitosan působí jak jako mukoadhezivní činidlo, tak jako zesilovač penetrace), ale pro účely tohoto přehledu se za částice zlepšující penetraci považují částice vyrobené ze složek, často povrchově aktivních látek, o nichž se tvrdí, že umožňují změny bariérové vlastnosti nosní sliznice.

Zolmitriptan a sumatriptan, dva selektivní agonisty serotoninu v použití pro léčení akutní migrény, byly zapouzdřeny do micel složených z PEG 400, benzylalkohol, vitamin E TPGS, Pluronic ® F127, a Trascutol P ® . K solubilizaci a zvýšení absorpce léčiv nosní sliznicí byl použit zejména Trascutol P® , tj. Diethylenglykolmonoethylether, a vitamin E TPGS [ 135 ]. Micely, jejichž velikost byla menší než 25 nm, významně zvýšily dodávání triptanu do mozku (až o 3–7% podané dávky) ve srovnání s IN nebo IV podáním roztoku léčiva a nevykazovaly lokální toxicitu ani po delší době nazální podání ve srovnání s kontrolami (28 dní) [ 136, 137 ].

Nanokubické váčky nabité olanzapinem, získané začleněním povrchově aktivního triblokového kopolymeru poloxamer 188 (jedná se o hydrofobní polypropylenoxidový blok uzavřený hydrofilními polyethylenoxidovými částmi) do fosfatidylcholinových dvojvrstev, byly porovnány s odpovídajícími liposomy ve studiích biodistribuce u potkanů po nasálním podání. Nanokubické vezikuly (velikost 363 nm, PDI 0,088, EE% 67) zlepšily absolutní biologickou dostupnost (37,9% vs. 14,9%) a DTE (100% vs. 80%) ve srovnání s kontrolní lipozomální formulací. Zlepšení bylo přičítáno přítomnosti poloxamerů ve formulaci, které váčkům poskytly jak vyšší pružnost, tak vlastnosti zvyšující penetraci [ 138 ]. V této studii, která jako jedna z mála pomocí LC – MS / MS kvantifikovala léčivo ve studiích biodistribuce, nebyl nosní nosič nanonosiče lepší než IV kontrola při dodávání léčiva do mozku, jak dokazuje hodnota DTE. Podobně, v práci Albdelrahmana a spolupracovníků, byla pružnost spanlastics nanovesicles nárokováným mechanismem zlepšujícím dodávání N2B antipsychotického léku risperidonu. Vezikuly Spanlastics, vyrobené vstříkáním ethanolového roztoku Span 60 a risperidonu do vodného roztoku PVA (velikost 103 nm, PDI 0,34, EE% 64), vykazovaly relativně vysokou newtonovskou viskozitu, zlepšenou permeaci ex vivo nosní ovčí sliznicí a zlepšený mozek akumulace léčiva ve srovnání s nezapouzdřeným léčivem (DTE 469% oproti 217%). Ta však vedla k vyššímu DTP (55% oproti 79%), 139 ].

Želatinové nanostrukturované lipidové nosiče byly použity pro dodávání neurotrofického faktoru z nosu do mozku, tj. Základního růstového faktoru fibroblastů (bFGF), navrženého k ochraně dopaminergních neuronů při Parkinsonově nemoci. Želatinové nanočástice byly připraveny emulzí voda ve vodě v přítomnosti poloxameru 188 a fosfolipidů, zesíťením glycerinaldehydem a následným lyofilizací. Nosní podávání želatinové NLC významně zvýšilo exogenní bFGF v čichovém bulbu a striatu bez ovlivnění integrity nosní sliznice. Povrchově modifikované nanonosiče překonaly kontrolní želatinové nanočástice také ve studiích s hemiparkinsonskými krysami, což vyvolalo funkční zotavení po IN, ale ne po IV podání. 140 ]. Tvrdilo se, že polysorbát 80 (Tween 80) má podobné účinky u SLN s obsahem kyseliny rozmarinové a je vyroben z glycerylmonostearátu (GMS) a hydrogenovaného sójového fosfatidylcholinu. Tyto částice byly navrženy tak, aby zvládly příznaky Huntingtonovy choroby. Polysorbát 80 potažený SLN zlepšil abnormality chování a vyrovnal oxidační stres u potkanů léčených kyselinou 3-nitropropionovou ve větší míře ve srovnání s kyselinou rozmarinovou podávanou intranazálně nebo stejnými nanočásticemi injikovanými intravenózně [ 141 ].

Mastné kyseliny byly tradičně označovány jako látky podporující absorpci při nosním podání [ 142 ]. Nedávno byl zolmitriptan formulován v novasomech, tj. Strukturách obohacených nanovesikulárními mastnými kyselinami. Optimalizované novasomes formulované s kombinací rozpětí ® 80, cholesterol, a kyselina stearová, ukázala zvýšené akumulaci v mozku ( C max 1,27% ID / g) s přímým dopravní procentech 99,2% ve srovnání s intravenózní roztok léčiva. Účinky byly přičítány možnému narušení nosní membrány a schopnosti těchto vezikul „protlačit se“ čichovým otvorem epitelu [ 143 ]. Skutečný příspěvek tohoto posledního mechanismu k dodání z nosu do mozku zdaleka není podporován podstatnými údaji prokazujícími nárokovanou schopnost přenosu elastických vezikul přes nosní sliznici. Podobně okluzivní účinek, který tvrdí jiní autoři pro nazálně dodávaný alprazolam SLN, se jeví jako velmi nepravděpodobný [ 144 ].

Obecně platí, že recenzované studie nanonosičů zvyšujících penetraci postrádají klíčovou kontrolu představovanou podáváním konvenční formulace stejného léčiva obsahujícího samotný zesilovač penetrace. Pouze při prokázání lepšího přenosu z nosu na mozek nad touto kontrolou by mohlo být plně zaručeno použití nanonosičů.

Podrobnější experimentální podrobnosti týkající se nanonosičů, které pronikají hlenem a zvyšují penetraci, jsou uvedeny v této části [Tabulka 2](#).



**Tabulka 2**

Nanočástice pronikající hlenem a zvyšující penetraci byly studovány na dodávání z nosu do mozku.

Nanonosič	Lék	aplikace	Velikost (nm)	PDI	ζ-potenciál (mV)	EE (%)	DL (%)	Biodistribuce	DTE	DT
Pluronic® F127 PLGA NP	Diazepam	Epilepsie	183.2	<0,200	<-15	87.8	-	γ scintigrafie	258,0	61,
Pluronic® F127 PLGA NP	Midazolam	Epilepsie	164,0 ± 4,5	0,099	-16,6 ± 2,5	87,4	5.3	γ scintigrafie	234,7	-
Lipidové / PEG-PLGA NP	FTA	Glioblastom	164,3 ± 10,3	0,192	-12,0 ± 1,3	97,7	3.5	HPLC-MS	-	-
Micely TPGS	Zolmitriptan	Migréna	24,2 ± 0,7	0,064	-	-	-	γ scintigrafie	-	-
Micely TPGS	Sumatriptan	Migréna	23,1 ± 0,4	0,046	-	-	-	γ scintigrafie	-	-
Poloxamer 188 kubosomů	Olanzapin	Schizofrenie	363,0 ± 31,8	0,088	-	67.3	-	HPLC-MS / MS	100	-
Spanlasty	Risperidon	Schizofrenie	103,4	0,341	-45,92	63,9	-	HPLC-MS / MS	468,9	55.
Želatinová NLC	bFGF	PD	172,0 ± 1,3	0,105	-27,6 ± 1,1	86,7	4.6	Western blot	-	-
Polysorbát 80 SLN	Kyselina rosmarinová	HD	149,2 ± 18,2	0,290	-38,27	61,9	-	HPLC-UV	-	-
Novasomes	Zolmitriptan	Migréna	149,9 ± 10,9	0,477	-55,6 ± 1,0	92,9	-	γ scintigrafie	-	99.

[Otevřít v samostatném okně](#)

Zkratky: bFGF, základní růstový faktor fibroblastů; EE, účinnost zapouzdření; FTA, kyselina farnesylthiosalicylová; HD, Huntingtonova choroba; NLC, nanostrukturované lipidové nosiče; PD, Parkinsonova choroba; SLN, pevné lipidové nanočástice.

[Jít do:](#)

## 5. Cílení na nosní epitel pro optimalizaci porodu z nosu do mozku

Jedním z nejzajímavějších aspektů farmaceutické nanotechnologie je bezpochyby takzvané „aktivní“ cílení nanočástic, tj. Rozpoznání nemocných buněk nebo tkání povrchovými ligandy schopnými specificky interagovat s receptory a / nebo jinými biomolekulami přítomnými na biologickém cíli . Specifické dodávání dávky terapeutického léčiva do místa jeho působení, vyhýbání se vedlejším účinkům a optimalizace účinnosti, bylo od úsvitu moderních farmaceutických věd [Grail Quest] farmakoterapie [ 145 ].

Jak bylo zdůrazněno ve vynikajícím článku Alexandra Florencie, existuje in vivo několik překážek (často podceňovaných nebo ignorovaných vědci) pro cílené nanonosiče (agregace nanonosičů, předčasné uvolňování léku z nosiče, absorpce retikuloendoteliálním systémem, dodávka mimo cíl, degradace ) a dosud bránily úspěšnému převodu cíleného přístupu při podávání léků do klinického prostředí [ 146 ].

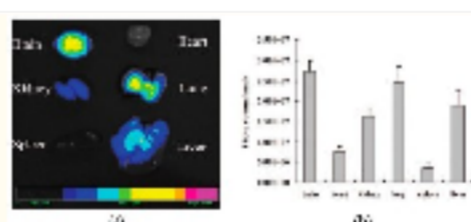
Co se týče dodávky z nosu do mozku, zajímavě není přístup zaměřen na dodávku samotných částic do konkrétní buňky nebo receptoru v CNS, ale na jejich interakci s buňkami nosní oblasti, která bude upřednostňovat translokace nosiče do mozku, tj. čichový epitel. Bylo navrženo několik povrchových ligandů a dvěma nejvíce studovanými strategiemi byly lektiny a peptidy pronikající buňkami pro cílené nanonosiče.

## 5.1. Lektinem modifikované nanonosiče

Lektiny jsou proteiny nebo glykoproteiny extrahované z rostlin, schopné rozpoznat a vázat se s vysokou specificitou glykanových polí glykosylovaných lipidů a proteinů přítomných na povrchu různých buněčných typů. Z tohoto důvodu byly od roku 1988 navrženy jako cílené ligandy pro systémy pro dodávání léčiv, původně k dosažení zvýšení absorpce v gastrointestinálním traktu [ 147 ]. Potenciál lektinů pro dodání z nosu do mozku byl kvalitativně a kvantitativně prokázán ve dvou klíčových dílech Broadwella a Balina [ 148 ] a Thorne et al. [ 149 ]. Tyto práce ukázaly, že aglutinin z pšeničných klíčků - konjugát křenové peroxidázy (62 kDa) může vázat buněčný povrch čichových sensorických buněk, podstoupit adsorpční endocytózu a anterográdní axonální transport a nakonec se akumulovat v čichové baňce v koncentracích (140 nM) více než stokrát vyšší než u získaného intravenózním podáním stejného konjugátu a 700krát vyšší než u dosaženého enzymem nekonjugovaným s WGA. Ve skutečnosti se WGA získaná z *Triticum vulgare* specificky váže na hojně zbytky N- acetyl- D- glukosaminu a kyseliny sialové v nosních strukturách. V důsledku toho bylo WGA nejvíce prozkoumávaným cílovým ligandem pro nanonosiče pro dodávání z nosu do mozku.

WGA bylo konjugováno s PEG – PLA nanočásticemi, aby se získaly nanočástice cílené na 85–90 nm naplněné fluorescenčním barvivem 6-kumarinem. Nanočástice cílené na WGA podávané intranasálně zlepšily jak koncentraci fluorescenčního barviva v krvi (1,4násobně), tak v mozku (dvojnásobně) ve srovnání s necílenými nanočásticemi PEG – PLA, bez znatelné ciliotoxicity v nose [ 150 ]. Další studie, ve kterých byly PEG – PLA konjugované s WGA radioaktivně značeny pomocí <sup>125</sup>I, odhalily, že po nasálním podání krysám byly nanočástice rychle (5–30 min) transportovány do CNS extracelulární cestou podél čichových a zejména trigeminálních nervů , zatímco se zdá, že mozkomíšní mok přispívá k procesu méně [ 151 ].

Stejná skupina z Fudan University v Šanghaji (PR Čína) zapouzdřila vasoaktivní intestinální peptid (VIP), neuroprotektivní peptid potenciálně užitečný u několika neurodegenerativních poruch, včetně AD, do nanočástic PEG – PLA konjugovaných s WGA. Ve studiích biodistribuce po nasálním podání myším bylo v CNS nalezeno 30–50% radioaktivně značeného VIP a konjugace nanočástic WGA zlepšila cílení na mozek (5,66–7,71násobné zvýšení) ve srovnání s necílenými PLA nanočásticemi (3,57–4,74– násobné zvýšení) a ovládejte VIP řešení. Kromě toho v in vivo modelu cholinergního poškození zlepšil WGA-NP s obsahem VIP prostorovou paměť krys při nižších dávkách ve srovnání s necílenými nanočásticemi (12,5 oproti 25 µg / kg) [ 152 ]. V další práci byly nanočástice PEG – PLA zaměřené na WGA načteny kvantovými tečkami, jejichž cílem bylo vyvinout specifická činidla pro zobrazování mozku pro onemocnění CNS. Opět byla prokázána kapacita cílení na mozek WGA s relativní intenzitou fluorescence zjištěnou tři hodiny po nazálním podání u myši (40 mg / kg, 5 ul každé nosní dírky), která byla hodnocena následovně: mozek ≥ plíce > játra > ledviny > srdce > slezina (Obrázek 6) [ 153 ].



Obrázek 6

Distribuce nanočástic naplněných kvantovými tečkami s aglutininem z pšeničných klíčků (WGA) v různých orgánech, 3 hodiny po intranasálním podání: ( a ) optický obraz ( b ) kvantifikace luminiscenčních signálů (upraveno se souhlasem [ 153 ]. Copyright 2008 American Chemical Společnost).

Nanočástice PEG – PLA nebo PEG – PLGA byly konjugovány s jinými lektiny, jako je lektin *Solanum tuberosum* (STL), aglutinin I z *Ulex europeus* (UEA I) a odorranalectin (OL). První se váže

na N- acetylglukosamin [ 154 ] a zbývající dva se váží na L-fukózu, která je z velké části přítomna v čichovém epitelu [ 155 , 156 ]. Nanočástice PEG – PLGA funkcionalizované STL, naplněné haloperidolem, byly podány intranazálně a zvýšily koncentrace léčiva v mozku 1,5–3krát ve srovnání s nefunkčními částicemi a jinými způsoby podání [ 157 ].

Protože imunogenicita je jedním z hlavních problémů lektinů a odorranalektin (OL) je nejmenší peptid s aktivitou podobnou lektinu, byla tato molekula identifikována jako potenciální cílový ligand se sníženou imunogenicitou. Nanočástice PEG – PLG konjugované s OL byly naplněny urokortinem, peptidem, který obnovuje nigrostriální funkci u PD. Studie in vivo u hemiparkinsonských potkanů prokázaly zlepšení symptomů dopaminergní léze nanočásticemi konjugovanými s OL ve srovnání s kontrolou. Ukázalo se, že to souviselo s částečným, ale neúplným zotavením hladin monoaminových neurotransmiterů [ 158 ].

Nicméně lektiny stále čelí kritice související s jejich potenciální toxicitou a imunogenicitou. Je povinné provádět toxikologické hodnocení nosiče zaměřeného na lektin, a to systémově i lokálně [ 159 ].

## 5.2. Peptidy pronikající buňkami jako povrchové ligandy pro cílené nanonosiče

Buněčné penetrační peptidy (CPP) jsou krátké kationtové sekvence aminokyselin, schopné procházet buněčnými membránami a translokovat se do intracelulárního prostoru podle „modelu“ představovaného HIV transaktivátorem transkripčního (Tat) proteinu [ 160 ]. Ukázalo se, že CPP nejsou specifické pro buněčný typ a jsou schopné translokovat různé náklady (malé molekuly, proteiny, nukleové kyseliny, nanonosiče) přes různé biologické bariéry, jako je střevní stěna, BBB, kůže [ 161 ].

Tyto vlastnosti činí CPP atraktivní jako ligandy pro dodávání nanonosičů z nosu do mozku. Ve studii provedené Gartziandí zlepšila konjugace CPP (Tat nebo Penetratin) na povrch polymerních a lipidových nanočástic jejich schopnost překonat in vitro model monovrstvy čichových buněk primárních potkanů [ 67 ]. V jiné studii bylo zjištěno, že nanočástice PEG – PLA funkcionalizované nízkomolekulárním protaminem se hromadí v 16HBE14 - lidských bronchiálních epitelálních buňkách ve větší míře než nemodifikované částice. Po naplnění fluorescenčním barvivem kumarin-6 a nasálním podání krysám zvýšili fluorescenci v různých mozkových strukturách více než dvojnásobně ve srovnání s nemodifikovanými částicemi [ 162 ]. V podobném experimentu se micely získané pomocí Tat konjugované s amfifilními blokovými kopolymery methoxypoly (ethylenglykol) -poly (  $\epsilon$  -kaprolakton) (mPEG-PCL) a naplněné kumarinem nahromadily více než původní micely v buňkách gliomu krys C6 a potkanech nesoucích intrakraniální nádory C6. V posledně uvedeném experimentu in vivo nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi micelami v distribuci fluorescence v mozku 1 hodinu po nasálním podání. Avšak po 4 hodinách se fluorescenční signál u nemodifikovaných micel snížil, zatímco u zvířat léčených mPEG-PCL micelami konjugovanými s Tat se zvýšil. To bylo pravděpodobně způsobeno jejich větší schopností pronikat intracelulárně [ 163 ]. V následujících pracích stejná skupina z Tokijské univerzity farmacie a biologických věd naplnila výše uvedené micely kamptothecinem k léčbě mozkových nádorů a malou interferující RNA (siRNA) k potlačení genů zapojených do poruch CNS. Kamptotecinem naplněné micely Tat-mPEG-PCL vykazovaly vyšší cytotoxický účinek na gliómové buňky C6 potkana in vitro ve srovnání s micelami, které nebyly modifikovány CPP. Ještě zajímavější je, že po nazálním podání prodloužili přežití potkanů nesoucích intrakraniální gliom C6 ve srovnání s kontrolními micelami a roztokem léčiva (1,2 mg / kg, jednou denně po dobu jednoho týdne) [ 164 ]. V případě siRNA byla nukleová kyselina kondenzována s Tat-mPEG-PCL za získání polyplexů 50–100 nm. Studie distribuce mozku po nazálním podání, provedené po naplnění micel Alexa-dextranem 10 kDa jako modelu siRNA, prokázaly zvýšení akumulace v mozku ve srovnání s kontrolami (IV Tat-mPEG – PCL micely nebo IN mPEG – PCL micely ). To bylo výsledkem prostupu micely podporované Tat na nosní sliznici a zvýšené absorpce v čichových a trigeminálních nervech [ 165 ].

I přes translokační schopnosti mají CPP určité nevýhody, jako je sekvestrace v endosomech, omezená intracelulární lokalizace a nedostatek účinného transportu do cytoplazmy [ 160 ]. Tyto nevýhody podnítily vývoj různých přístupů k doručování.

Například skupina Paola Giunchediho z University of Sassari navrhla systém pro dodávání léčiv pro N2B dodávku komplexu mezi peptidem o 29 aminokyselinách odvozeným od glykoproteinu vztekliny (RVG) a siRNA interferující s expresí BACE1. . Tato  $\beta$  sekretáza je zodpovědná za zpracování prekursorového proteinu amyloidu v  $\beta$  amyloidním peptidu, hlavní složce extracelulárních plaků, které jsou charakteristickým znakem AD. Komplex RVG – siRNA byl vložen do SLN potaženého chitosanem; předběžné experimenty ukázaly, že RVG – siRNA zapouzdřená v SLN, zvláště pokud je potažená, překračuje monovrstvu buněk Caco-2 efektivněji než nahý komplex. Tím pádem, mukoadhezivní nanonosič chrání komplex RVG – siRNA a pomáhá mu překonat slizniční bariéru umožňující interakci peptidu pronikajícího do buněk RVG s receptory acetylcholinu umístěnými v zakončení trojklaného nervu a čichové bulbě. Tento přístup musí být ještě ověřen experimenty in vivo [166 ].

### 5.3. Další přístupy k cílení

Několik dalších ligandů může být potenciálně použitelných ke zvýšení dodávky z nosu do mozku. Tato část poskytuje několik příkladů nejzajímavějších alternativ k lektinům a peptidům pronikajícím do buněk.

Jeden z prvních přístupů k cílenému podávání léku, který se také navrhuje pro jiné způsoby podávání, používá virové vektory. Frenken a Solomon si vybrali vláknité bakteriofágy jako vektory pro nazální podávání anti- $\beta$  amyloidových (Ap) protilátek, určených ke sledování amyloidních plaků u žijících pacientů s AD. Bakteriofág f88 byl geneticky upraven tak, aby kódoval protein III na svém povrchu. Tento protein je jednořetězcová protilátka odvozená z variabilních úseků lehkého a těžkého řetězce anti-Ap IgM 508 protilátky. Po třech denních nasálních podáních vláknitého bakteriofágového vektoru byly amyloidní plaky úspěšně zacíleny a vizualizovány pomocí fluorescenčně značených antifágových protilátek v čichové baňce a oblasti hipokampu transgenních myší nesoucích dvojitou mutaci v proteinu prekursoru amyloidu (APP). Průchod nosní bariérou byl přičítán lineární struktuře fága, jehož penetrační vlastnosti již byly prokázány. Nedostatečné šíření do dalších částí mozku naznačovalo transport přes čichové neurony. Ukázalo se, že vektor je inertní a netoxický, nicméně spouštěč mechanismů imunitní obrany, jako je aktivace buněk zachycujících mikroglie, může být jednou z možných nevýhod [167 ]. Zajímavé je, že tento přístup je předmětem podané patentové přihlášky [ 168 ].

Laktoferrin (Lf), přírodní kationtový glykoprotein vázající se na železo z rodiny transferinů, byl použit jako cílový ligand nanonosičů, protože receptory Lf jsou vysoce exprimovány na povrchu respiračních epiteliálních buněk, stejně jako na neuronech a mozkových endoteliálních buňkách [ 169 , 170 ]. Z tohoto důvodu byly vyvinuty nanočástice PEG – PCL modifikované laktoferinem, které umožňují dodávku do mozku po intranazálním podání neuroprotektivního NAP peptidu, fragmentu neuroprotektivního proteinu závislého na aktivitě. Nanočástice byly připraveny pomocí techniky odpařování emulze / rozpouštědla s následnou konjugací s thiolovaným Lf. Nanočástice zaměřené na Lf zvýšily akumulaci mozku více než dvojnásobně ve srovnání s nemodifikovanými nanočásticemi. Kromě toho vykazovaly zlepšené neuroprotektivní účinky v modelu AD, tj. Myším intracerebroventrikulárně podávaným společně s kyselinou ibotenovou a  $\beta$ -amyloidem 1–40, jak ukazují experimenty s chováním, jako je úkol Morrisova vodního bludiště. Souviselo to se zlepšením zhoršené cholinergní neurotransmise snížením aktivity acetylcholinesterázy a sníženým vyčerpáním cholin acetyltransferázy [ 171 ]. Stejná strategie cílení byla úspěšně přijata pro nanočástice PEG – PLGA s obsahem rotigotinu pro léčbu PD [ 172 ] a pro nanočástice mPEG – PLA zapouzdřující  $\alpha$ -asaron. Tato sloučenina se získává z byliny tradiční čínské medicíny *Acorus tatarinowii* Schott, která byla nedávno navržena pro léčbu epilepsie [ 173 ].

Nanočástice PEG – PLA naplněné analgetickým peptidem  $\alpha$ -cobrotoxinem byly modifikovány protilátkami OX26 na cílové receptory transferinu v BBB. Výsledky ukázaly, že dodávání peptidu značeného fluorescein isothiokyanátem do mozku bylo zvýšeno intranasálním dodáním nanočástic ve srovnání s intramuskulárním podáním a že toto zvýšení bylo výraznější v případě nanočástic zaměřených na protilátky. Roztok peptidu stěží pronikl do mozku. Přestože autoři tento výsledek přisuzovali schopnosti nanočástic překročit BBB, hypotetický mechanismus transportu, tj. Intaktní nanočástice procházející nosní dýchací sliznicí, vstupující do kapilár a nakonec procházející BBB, nebyl podporován žádnými experimentálními důkazy [ 174 ].

A konečně, v zajímavém přístupu ze skupiny Rodneyho Ho z Washingtonské univerzity (USA) byly liposomy cílené pomocí liginu zaměřeného na integrin Arg – Gly – Asp (RGD) spojeny se zařízením pro dodávání stlačeného čichového léku (POD) k zlepšit podávání analgetického opioidu fentanylu z nosu do mozku. RGD může zvýšit vazbu a zvýšit propustnost přes epiteliálních buněk exprimujících alfa V  $\beta$  3 integriny. Tudiž liposomy s obsahem fentanylu integrující palmitoylovaný peptid byly použity k prodloužení doby zdržení a zvýšení absorpce opioidu nasálního podání. Intranazální dodávací zařízení POD je nové zařízení umožňující přednostní ukládání aerosolizované formulace v čichové oblasti. Pokusy prokázaly, že liposomy konjugované s RGD vydrží aerosolizaci zařízením POD bez změny velikosti, narušení fosfolipidové dvojvrstvy nebo poškození vlastností cílení. Je zajímavé, že když byly liposomy podávány krysám pomocí zařízení POD, byly plazmatické koncentrace fentanylu i koncentrace měřené v mozku 5 minut po podání nižší než koncentrace získané pomocí volného fentanylu (i když ne významně odlišné). Když však byl měřen analgetický účinek, [175 ]. Rozhodnutí použít u malých zvířat zařízení optimalizované pro ukládání v lidské nosní dutině je sporné. Vhodnější by byl větší zvířecí model, jako jsou ovce.

Další podrobnosti o cílených nanonosičích pro dodávání z nosu do mozku jsou uvedeny v [Tabulka 3](#).

**Tabulka 3**

Cílené nanonosiče studovaly dodávku z nosu do mozku.

Nanonosič	Lék	aplikace	Velikost (nm)	PDI	$\zeta$ -potenciál (mV)	EE (%)	DL (%)	Biodistribuce	DTE	DTP
WGA PEG-PLA NP	VIP	INZERÁT	100–120	-	-	70.1	1.4	Radioaktivní značení ( <sup>125</sup> I)	-	-
WGA PEG-PLA NP	Kvantové tečky	Zobrazování mozku	95,3 ± 41,0	-	-22,7 ± 1,2	-	-	Světélkování	-	-
NPN STL PEG-PLGA	Haloperidol	Schizofrenie	132 ± 20	0,174	-14,4 ± 0,1	73.2	0,85	HPLC	-	-
OL PEG-PLGA NP	Urocortin	PD	114,8 ± 5,6	0,193	-	75,5	0,14	Fluorescenční zobrazování	-	-
Tat mPEG-PCL Micelles	Kamptotecin	Gliom	88,5 ± 20,2	-	10,4 ± 2,8	62.5	-	-	-	-
Tat mPEG-PCL Micelles	siRNA	Poruchy CNS	51.0	-	11.3	-	-	Fluorescenční zobrazování	-	-
RVG SLN Chitosan	siRNA	INZERÁT	358,4 ± 25,9	0,028	+10,5 ± 0,8	75,5	0,14	-	-	-
Laktoferin PEG-PCL NP	ZDŘÍMNUTÍ	INZERÁT	88,4 ± 7,8	0,220	-23,6 ± 1,0	47,61	0,62	Fluorescenční zobrazování	-	-

Nanonosič	Lék	aplikace	Velikost (nm)	PDI	ζ-potenciál (mV)	EE (%)	DL (%)	Biodistribuce	DTE	DTP
Laktoferin PEG-PCL NP	Rotigotin	PD	122,0 ± 19,3	0,194	-21,3 ± 2,2	92.6	~ 7	Fluorescenční zobrazování	-	-
Laktoferin PEG-PCL NP	α-asaron	Epilepsie	360,1 ± 3,7	0,165	-21,8 ± 1,0	86.3	7.3	UPLC-MS	261–734	> 80
mAb OX26 PEG-PLA NP	α-kobrotoxin	Bolest	96,2 ± 6,3	0,112	-33,4 ± 1,2	82.1	-	Fluorescenční analýza	-	-
RGD liposomy	Fentanyl	Bolest	96,5 ± 6,1	-	-	~ 80	1.4	HPLC-MS	-	-

[Otevřít v samostatném okně](#)

Zkratky: AD, Alzheimerova choroba; EE, účinnost zapouzdření; NAP, NAPVSIPQ peptid; OL, Odorranalectin; STL, *Solanum tuberosum* Lectin; PD, Parkinsonova choroba; RVG, glykoprotein rabiesviru; VIP, vazoaktivní intestinální peptid.

[Jít do:](#)

## 6. Budoucí perspektivy dodávky nosu nosu nositeli

Dodávka z nosu do mozku je fascinující vědecké téma. Ve snaze dosáhnout neinvazivní, efektivní, bezpečné a potenciálně rušivé inovace v léčbě poruch CNS a onemocnění mozku se aplikace nanonosičů jeví jako přínos s několika výhodami, ale také několika riziky, která je třeba řešit již brzy ve vývoji léčivých přípravků. Navzdory slibným výsledkům s několika léky, různými materiály a cílenými přístupy není podle našich nejlepších znalostí farmaceutická společnost aktivně vyvíjena ani jedna a žádná technologie nebyla přenesena z laboratoře do klinické fáze. Za nedostatkem úspěchů v translačním výzkumu nanomedicín stojí různé důvody, mezi nimiž je zvětšení rozsahu výroby a výzvy v oblasti bezpečnosti a kvality týkající se těchto nebiologických komplexních léčivých přípravků. Další důvody je třeba určit v některých nedostacích vědeckých studií, které v několika případech zdůraznily potenciál přístupu a přehlédly slabá místa nebo chyběly náležité kontroly, aby prokázaly skutečnou převahu nad „konvenčními“ formulacemi. Kromě toho jsou často vybrané léky již do určité míry schopné překonat BBB a / nebo vyvolat farmakologické účinky na CNS. V takových případech může nanoenkapsulace pouze zlepšit výkon. Nanomedicíny, zejména v případě kritické aplikace, jako je léčba stavů CNS, nejsou vyžadovány Další důvody je třeba určit v některých nedostacích vědeckých studií, které v několika případech zdůraznily potenciál přístupu a přehlédly slabá místa nebo chyběly náležité kontroly, aby prokázaly skutečnou převahu nad „konvenčními“ formulacemi. Kromě toho jsou často vybrané léky již do určité míry schopné překonat BBB a / nebo vyvolat farmakologické účinky na CNS. V takových případech může nanoenkapsulace pouze zlepšit výkon. Nanomedicíny, zejména v případě kritické aplikace, jako je léčba stavů CNS, nejsou vyžadovány Další důvody je třeba určit v některých nedostacích vědeckých studií, které v několika případech zdůraznily potenciál přístupu a přehlédly slabá místa nebo chyběly náležité kontroly, aby prokázaly skutečnou převahu nad „konvenčními“ formulacemi. Kromě toho jsou často vybrané léky již do určité míry schopné překonat BBB a / nebo vyvolat farmakologické účinky na CNS. V takových případech může nanoenkapsulace pouze zlepšit výkon. Nanomedicíny, zejména v případě kritické aplikace, jako je léčba stavů CNS, nejsou vyžadovány často jsou vybrané léky již do určité míry schopné překonat BBB a / nebo vyvolat farmakologické účinky na CNS. V takových případech může nanoenkapsulace pouze zlepšit výkon. Nanomedicíny, zejména v případě kritické aplikace, jako je léčba stavů CNS, nejsou vyžadovány často jsou vybrané léky již do určité míry schopné překonat BBB a / nebo vyvolat farmakologické účinky na CNS. V takových případech může nanoenkapsulace pouze zlepšit

výkon. Nanomedicíny, zejména v případě kritické aplikace, jako je léčba stavů CNS, nejsou vyžadovány zlepšit, ale umožnit terapie, které by nebyly možné bez použití nanoenkapsulace [ 111 ].

Z těchto důvodů by plánování budoucích protokolů výzkumu nosu k mozku u nanonosičů drog mělo vzít v úvahu následující body, aby se prokázala nadřazenost navržených nanomedicin a poskytly údaje nezbytné pro další vývoj léčivého přípravku:

- Vyberte silný lék s nepříznivými fyzikálně-chemickými vlastnostmi pro N2B;
- Navrhněte částice s biokompatibilními, biologicky odbouratelnými, obecně uznávanými jako bezpečné materiály (GRAS);
- Přijměte robustní, ověřenou a rozšiřitelnou metodu výroby;
- Určete uvolňování léčiva z nanonosičů v biorelevantních podmínkách;
- Zavést včas model bezpečnosti a biologické rozložitelnosti nanonosiče;
- Je-li to možné / vhodné, přijměte částice o velikosti 100–400 nm, protože u menších je větší pravděpodobnost, že se dostanou do CNS s následnými obavami souvisejícími s nanotoxikologií těchto materiálů;
- Pokud je to možné, vyvinout bioanalytické metody schopné detekovat drogu namísto fluorescenčních nebo radioaktivních značek ve studiích biodistribuce;
- Vyvinout metody umožňující sledovat částice ve tkáních za účelem rozlišení biodistribuce volných léčiv a nanomateriálů;
- Proveďte in vivo experimenty prokrvující orgány před pitvou, aby se vyloučila kontaminace krve analytickou kvantifikací;
- Stanovte farmakokinetiku volného a nanoenkapsulovaného léčiva pomocí více a relevantních kontrol (IV a IN podávané roztoky nebo formulace včetně pomocných látek podporujících absorpci);
- Určete relevantní parametry, jako je účinnost cílení na léky (DTE) a procento přímého transportu (DTP);
- Vytvořit terapeutický důkaz konceptu prostřednictvím farmakodynamických studií na modelu onemocnění co nejblíže lidskému stavu;
- Zkombinujte data PK a PD, abyste kriticky předpověděli proveditelnost léčby, pokud jde o dávku léku, množství podávané formulace, dávkování atd .;
- Vyberte vhodnou formulaci pro preklinický / klinický vývoj.

Závěrem lze říci, že porod z nosu do mozku se vyvinul ze série zajímavých pozorování skepticky pohlížených do slibné, i když náročné oblasti výzkumu. Nanomedicíny se jeví jako stěžejní nástroj umožňující přísun silných léků do mozku, které nejsou schopny překonat BBB, a pokud budou použity jako takové, naplní potenciál prokázaný v mnoha dosud provedených vědeckých studiích.

[Jít do:](#)

### Poděkování

Fabio Sonvico, Adriana Raffin Pohlmann a Silvia Stanisçuaski Guterres by chtěly ocenit brazilskou vládu jako příjemce grantů CNPq v programech „Ciências sem Fronteiras“ (BOLSA PESQUISADOR VISITANTE ESPECIAL — PVE 401196 / 2014-3) a „Produtividade em Pesquisa .

[Jít do:](#)

## Autorské příspěvky

Recenze vytvořili Fabio Sonvico, Sara Nicoli a Adryana Clementino; Gaia Colombo, Adryana Clementino, Francesca Buttini, Silvia Pescina, Silvia Stanisçuaski Guterres a Adriana Raffin Pohlmann přispěly k bibliografickému výzkumu a výběru příslušných článků, které budou zahrnuty do recenze; Gaia Colombo a Silvia Pescina přispěly k revizi angličtiny a korekturám; Příspěvek napsali Fabio Sonvico, Sara Nicoli a Adryana Clementino.

[Jít do:](#)

## Střet zájmů

Autoři neprohlašují žádný střet zájmů.

[Jít do:](#)

## Reference

1. Pozzoli M., Rogueda P., Zhu B., Smith T., Young PM, Traini D., Sonvico F. Suchý prášek nosní podávání léků: Výzvy, příležitosti a studie komerčního zařízení a formulace Teijin Puvlizer Rhinocort. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2016; 42 : 1660–1668. doi: 10.3109 / 03639045.2016.1160110. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
2. Pires A., Fortuna A., Alves G., Falcão A. Intranasální podávání léků: Jak, proč a na co? *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2009; 12 : 288–311. doi: 10,18433 / J3NC79. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
3. Chen Y., Liu L. Moderní metody dodávky léků přes hematoencefalickou bariéru. *Adv. Droga. Rev.* 2012; 64 : 640–665. doi: 10.1016 / j.addr.2011.11.010. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Gabathuler R. Přístupy k transportu terapeutických léků přes hematoencefalickou bariéru k léčbě mozkových onemocnění. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37 : 48–57. doi: 10.1016 / j.nbd.2009.07.028. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
5. Garcia-Garcia E., Gil S., Andrieux K., Desmaële D., Nicolas V., Taran F., Georjin D., Andreux JP, Roux F., Couvreur P. Relevantní model in vitro pro krysí hodnocení translokace hematoencefalické bariéry nanočástic. *Buňka. Mol. Life Sci.* 2005; 62 : 1400–1408. doi: 10,1007 / s00018-005-5094-3. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Alam MI, Beg S., Samad A., Baboota S., Kohli K., Ali J., Ahuja A., Akbar M. Strategie pro účinné dodávání léků do mozku. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010; 40 : 385–403. doi: 10.1016 / j.ejps.2010.05.003. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
7. Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnologické pokroky v dodávce terapeutik CNS. *Adv. Droga. Rev.* 2012; 64 : 686–700. doi: 10.1016 / j.addr.2011.10.007. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Costantino L., Boraschi D. Existuje klinická budoucnost pro polymerní nanočástice jako látky dodávající léky zaměřené na mozek? *Drug Discov. Dnes.* 2012; 17 : 367–378. doi: 10.1016 / j.drudis.2011.10.028. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
9. Pardeshi CV, Belgamwar VS Přímé dodávání léku z nosu do mozku prostřednictvím integrovaných nervových drah obcházejících hematoencefalickou bariéru: Vynikající platforma pro



cílení mozku. Znalecký posudek. Droga. 2013; 10 : 957–972. doi: 10.1517 / 17425247.2013.790887. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

10. Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V., Frey WH Dodávání inzulínu podobného růstového faktoru-I do mozku a míchy potkana po čichových a trigeminálních cestách po intranazálním podání. Neurovědy. 2004; 127 : 481–496. doi: 10.1016 / j.neuroscience.2004.05.029. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

11. Chapman CD, Frey WH, Craft S., Danielyan L., Hallschmid M., Benedict C. Intranasální léčba dysfunkce centrálního nervového systému u lidí. Pharm. Res. 2013; 30 : 2475–2484. doi: 10,1007 / s11095-012-0915-1. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

12. Illum L. Transport léků z nosní dutiny do centrálního nervového systému. Eur. J. Pharm. Sci. 2000; 11 : 1–18. doi: 10.1016 / S0928-0987 (00) 00087-7. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

13. Ying W. Nos může pomoci mozku: Intranazální podávání léků pro léčbu neurologických onemocnění. Budoucí Neurol. 2008; 3 : 1–4. doi: 10,2217 / 14796708.3.1.1. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

14. Dhuria SV Intranasální dodávka do centrálního nervového systému: Mechanismy a experimentální úvahy. J. Pharm. Sci. 2010; 99 : 1654–1673. doi: 10,1002 / jps.21924. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

15. Samaridou E., Alonso MJ Dodávání peptidu z nosu do mozku - potenciál nanotechnologie. Bioorg. Med. Chem. 2018 doi: 10.1016 / j.bmc.2017.11.001. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

16. Comfort C., Garrastazu G., Pozzoli M., Sonvico F. Příležitosti a výzvy pro nazální podávání nanoemulzí. Curr. Horní. Med. Chem. 2015; 15 : 356–368. doi: 10,2174 / 1568026615666150108144655. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

17. Cady R. Nový intranazální dechový systém pro podávání sumatriptanu: Přehled technologie a klinické aplikace zkoumaného produktu AVP-825 při léčbě migrény. Znalecký posudek. Droga. 2015; 12 : 1565–1577. doi: 10.1517 / 17425247.2015.1060959. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

18. Yamada K., Hasegawa M., Kametani S., Ito S. Dodání nosu do mozku TS-002, analog prostaglandinu D2. J. Drug Target. 2007; 15 : 59–66. doi: 10.1080 / 10611860601029496. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

19. Colombo G., Lorenzini L., Zironi E., Galligioni V., Sonvico F., Sonvico F., Balducci AG, Balducci AG, Pagliuca G., Giuliani A. a kol. Distribuce ribavirinu v mozku po intranazálním podání. Antivir. Res. 2011; 92 : 408–414. doi: 10.1016 / j.antiviral.2011.09.012. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

20. Van Woensel M., Wauthoz N., Rosière R., Amighi K., Mathieu V., Lefranc F., Van Gool SW, De Vleeschouwer S. Formulace pro intranazální podání farmakologických látek pro boj s onemocněním mozku: nová příležitost řešit GBM? Rakoviny. 2013; 5 : 1020–1048. doi: 10,3390 / rakoviny5031020. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

21. Peterson A., Bansal A., Hofman F., Chen TC, Zada G. Systematický přehled inhalované intranasální léčby novotvarů centrálního nervového systému: objevující se terapeutická možnost. *J. Neurooncol.* 2014; 116 : 437–446. doi: 10,1007 / s11060-013-1346-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. Duchi S., Ovadia H., Touitou E. Nosní podávání léků jako nová neinvazivní strategie pro efektivní léčbu roztroušené sklerózy. *J. Neuroimmunol.* 2013; 258 : 32–40. doi: 10.1016 / j.jneuroim.2013.02.013. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
23. Kulkarni JA, Avachat AM Farmakodynamické a farmakokinetické zkoumání cyklodextrinem zprostředkovaného asenapin maleátu in situ nazálního gelu pro zlepšení biologické dostupnosti. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2017; 43 : 234–245. doi: 10.1080 / 03639045.2016.1236808. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
24. Aly AE-E., Waszczak BL Dodávání intranazálního genu pro léčbu Parkinsonovy choroby: Překonání hematoencefalické bariéry. *Znalecký posudek. Droga.* 2015; 12 : 1923–1941. doi: 10.1517 / 17425247.2015.1069815. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
25. Sood S., Jain K., Gowthamarajan K. Intranazální terapeutické strategie pro zvládání Alzheimerovy choroby. *J. Drug Target.* 2014; 22 : 279–294. doi: 10,3109 / 1061186X.2013,876644. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
26. Yuan D., Yi X., Zhao Y., Poon C.-D., Bullock KM, Hansen KM, Salameh TS, Farr SA, Banks WA, Kabanov AV Intranasální podání N-terminálně modifikovaného leptin-pluronového konjugátu pro léčba obezity. *J. Control. Uvolnění.* 2017; 263 : 172–184. doi: 10.1016 / j.jconrel.2017.03.029. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
27. Arora P., Sharma S., Garg S. Problémy s permeabilitou při nosním podávání léků. *Drug Discov. Dnes.* 2002; 7 : 967–975. doi: 10.1016 / S1359-6446 (02) 02452-2. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
28. Merkus FWHM, van den Berg MP Může nosní podávání léků obejít bariéru krevního mozku? *Drugs R & D.* 2007; 8 : 133–144. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
29. Illum L. Je realitou transport drog z nosu do mozku u člověka? *J. Pharm. Pharmacol.* 2004; 56 : 3–17. doi: 10.1211 / 0022357022539. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
30. Djupesland PG Nosní aplikační zařízení: Vlastnosti a výkon v klinické perspektivě - přehled. *Droga. Transl. Res.* 2012; 3 : 42–62. doi: 10,1007 / s13346-012-0108-9. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
31. Kozlovskaya L., Stepensky D. Kvantitativní analýza dodávky léčiva do mozku nasální cestou. *J. Control. Uvolnění.* 2014; 189 : 133–140. doi: 10.1016 / j.jconrel.2014.06.053. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
32. Ruigrok MJR, de Lange ECM Emerging Insights for Translační farmakokinetické a farmakokineticko-farmakodynamické studie: Směrem k predikci přenosu nosu k mozku u lidí. *AAPS J.* 2015; 17 : 493–505. doi: 10,1208 / s12248-015-9724-x. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
33. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B., Fishel MA, Plymate SR, Breitner JCS, DeGroot W. a kol. Intranazální inzulin zlepšuje poznávání a moduluje beta-

amyloid na počátku AD. *Neurologie*. 2008; 70 : 440–448. doi: 10.1212 / 01.WNL.0000265401.62434.36. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

34. Craft S., Claxton A., Baker LD, Hanson AJ, Cholerton B., Trittschuh EH, Dahl D., Caulder E., Neth B., Montine TJ a kol. Účinky běžného a dlouhodobě působícího inzulínu na poznávání a biomarkery Alzheimerovy choroby: Pilotní klinická studie. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 57 : 1325–1334. doi: 10,3233 / JAD-161256. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

35. Quintana DS, Westlye LT, Hope S., Nærland T., Elvsåshagen T., Dørum E., Rustan Ø., Valstad M., Rezvaya L., Lishaugen H., et al. Sociálně kognitivní účinky závislé na dávce intranazálního oxytocinu dodávaného s novým zařízením poháněným dechem u dospělých s poruchou autistického spektra: Randomizovaná placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená zkřížená studie. *Transl. Psychiatrie*. 2017; 7 : e1136. doi: 10.1038 / tp.2017.103. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

36. Macdonald K., Feifel D. Pomoc při dodávání oxytocinu: Úvahy o vývoji terapeutik pro mozkové poruchy na bázi oxytocinu. *Přední. Neurosci.* 2013; 7 : 35. doi: 10,3389 / fnins.2013.00035. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

37. Gozes I., Morimoto BH, Tiong J., Fox A., Sutherland K., Dangoor D., Holser-Cochav M., Vered K., Newton P., Aisen PS a kol. NAP: Výzkum a vývoj peptidu odvozeného od neuroprotektivního proteinu závislého na aktivitě (ADNP) *CNS Drug Rev.* 2005; 11 : 353–368. doi: 10.1111 / j.1527-3458.2005.tb00053.x. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

38. Morimoto BH, Schmechel D., Hirman J., Blackwell A., Keith J., Gold M. Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie se vzestupnou dávkou k hodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a účinků na poznání AL-108 po 12 týdnech intranazálního podání u subjektů s mírnou kognitivní poruchou. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2013; 35 : 325–336. doi: 10,1159 / 000348347. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

39. Boxer AL, Lang AE, Grossman M., Knopman DS, Miller BL, Schneider LS, Doody RS, Lees A., Golbe LI, Williams DR a kol. AL-108-231 Vyšetřovatelé Davunetide u pacientů s progresivní supranukleární obrnou: Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 2/3. *Lancet Neurol.* 2014; 13 : 676–685. doi: 10,1016 / S1474-4422 (14) 70088-2. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

40. Landis MS, Boyden T., Pegg S. Dodávání léků z nosu do CNS: Kam teď směřujeme a kam míříme? Průmyslová perspektiva. *Ther. Deliv.* 2012; 3 : 195–208. doi: 10,4155 / tde.11.149. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

41. Kürti L., Gáspár R., Márki Á., Kápolna E., Bocsik A., Veszelka S., Bartos C., Ambrus R., Vastag M., Deli MA a kol. In vitro a in vivo charakterizace nanočástic meloxicamu určených pro nazální podání. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 50 : 86–92. doi: 10.1016 / j.ejps.2013.03.012. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

42. Bartos C., Ambrus R., Sipos P., Budai-Szűcs M., Csányi E., Gáspár R., Márki Á., Seres AB, Sztojkov-Ivanov A., Horváth T., et al. Studium intranazálních formulací na bázi hyaluronátu sodného obsahujících částice meloxicamu v mikro- nebo nanosované formě. *Int. J. Pharm.* 2015; 491 : 198–207. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2015.06.046. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

43. Abdelbary GA, Tadros MI Cílení mozku na olanzapin prostřednictvím intranazálního dodání smíšených nanomicelárních nosičů difunkčního blokového kopolymeru jádro-plášť: charakterizace in vitro, odhad nosní toxicity ex vivo a studie biodistribuce in vivo. *Int. J. Pharm.* 2013; 452 : 300–310. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2013.04.084. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
44. Nour SA, Abdelmalak NS, Naguib MJ, Rashed HM, Ibrahim AB Intranazální mozkové cílené klonazepamové polymerní micely pro okamžitou kontrolu status epilepticus: Optimalizace in vitro, stanovení cytotoxicity ex vivo, biodistribuce in vivo a farmakodynamické studie. *Droga.* 2016; 23 : 3681–3695. doi: 10.1080 / 10717544.2016.1223216. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
45. Arumugam K., Subramanian GS, Mallayasamy SR, Averineni RK, Reddy MS, Udupa N. Studie liposomů rivastigminu pro dodávání do mozku intranazální cestou. *Acta Pharm.* 2008; 58 : 287–297. doi: 10.2478 / v10007-008-0014-3. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
46. Gupta S., Kesarla R., Chotai N., Misra A., Omri A. Systematický přístup k formulaci a optimalizaci nanočástic pevných lipidů efavirenzu vysokotlakou homogenizací s využitím návrhu experimentů pro cílení mozku a zvýšenou biologickou dostupnost. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017 : 1–18. doi: 10.1155 / 2017/5984014. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
47. Fatouh AM, Elshafeey AH, Abdelbary A. Intranazální agomelatinové tuhé lipidové nanočástice ke zvýšení dodávky do mozku: Formulace, optimalizace a farmakokinetika in vivo. *Drug Des. Dev. Ther.* 2017; 11 : 1815–1825. doi: 10,2147 / DDDT.S102500. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
48. Alam T., Pandit J., Vohora D., Aqil M., Ali A., Sultana Y. Optimalizace nanostrukturovaných lipidových nosičů lamotriginu pro dodávání do mozku: charakterizace in vitro a účinnost in vivo při epilepsii. *Znalecký posudek. Droga.* 2014; 12 : 181–194. doi: 10.1517 / 17425247.2014.945416. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
49. Khan A., Imam SS, Aqil M., Ahad A., Sultana Y., Ali A., Khan K. Cílení mozku na temozolomid intranasální cestou pomocí nanočástic na bázi lipidů: Farmakokinetické a scintigrafické analýzy mozku. *Mol. Pharm.* 2016; 13 : 3773–3782. doi: 10,1021 / acs.molpharmaceut.6b00586. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
50. Kubek MJ, Domb AJ, Veronesi MC Útlum vyvolaných záchvatů intranazálním dodáním nanočástic nabitých neuropeptidy. *Neuroterapeutika.* 2009; 6 : 359–371. doi: 10.1016 / j.nurt.2009.02.001. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
51. Sharma D., Sharma RK, Sharma N., Gabrani R., Sharma SK, Ali J., Dang S. Nose-to-Brain Delivery of PLGA-Diazepam Nanoparticles. *AAPS PharmSciTech.* 2015; 16 : 1108–1121. doi: 10.1208 / s12249-015-0294-0. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
52. Ahmad N., Ahmad I., Umar S., Iqbal Z., Samim M., Ahmad FJ PNIPAM nanočástice pro cílený a zvýšený přísun kurkuminoidů z nosu do mozku: UPLC / ESI-Q-ToF-MS / MS - farmakokinetika a farmakodynamické hodnocení založené na modelu mozkové ischemie. *Droga.* 2016; 23 : 2095–2114. doi: 10.3109 / 10717544.2014.941076. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
53. Wong LR, Ho PC Role sérového albuminu jako nanočásticového nosiče pro dodávání R-flurbiprofenu z nosu do mozku: Důsledky pro léčbu Alzheimerovy choroby. *J.*

Pharm. Pharmacol. 2018; 70 : 59–69. doi: 10,1111 / jphp.12836. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

54. Win-Shwe T.-T., Sone H., Kurokawa Y., Zeng Y., Zeng Q., Nitta H., Hirano S. Účinky dendrimerů PAMAM v myším mozku po jediné intranazální instilaci. *Toxicol. Lett.* 2014; 228 : 207–215. doi: 10.1016 / j.toxlet.2014.04.020. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

55. Lungare S., Hallam K., Badhan RKS Fytochemicky nanosené mezoporézní nanočástice oxidu křemičitého pro čichové dodání léčiva z nosu do mozku. *Int. J. Pharm.* 2016; 513 : 280–293. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2016.09.042. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

56. Mahajan HS, Mahajan MS, Nerkar PP, Agrawal A. Intranazální systém pro dodávání léčiv na bázi nanoemulze sachinavir mesylátu pro cílení na mozek. *Droga.* 2014; 21 : 148–154. doi: 10,3109 / 10717544.2013.838014. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

57. Mistry A., Stolnik S., Illum L. Nanočástice pro přímé dodání léků z nosu do mozku. *Int. J. Pharm.* 2009; 379 : 146–157. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2009.06.019. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

58. Kozlovskaya L., Stepensky D. Kvantitativní analýza přísunu léků a modelových sloučenin zaměřených na mozek pomocí nanododávacích systémů. *J. Control. Uvolnění.* 2013; 171 : 17–23. doi: 10.1016 / j.jconrel.2013.06.028. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

59. Md S., Mustafa G., Baboota S., Ali J. Nanoneurotherapeutics approach intended for direct nose to brain delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015; 41 : 1922–1934. doi: 10.3109 / 03639045.2015.1052081. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

60. Pires PC, Santos AO Nanosystémy při dodávání léčiv z nosu do mozku - přehled neklinických studií zaměřených na mozek. *J. Control. Uvolnění.* 2018; 270 : 89–100. doi: 10.1016 / j.jconrel.2017.11.047. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

61. Feng Y., He H., Li F., Lu Y., Qi J., Wu W. Aktualizace role nanovehicles při podávání léků z nosu do mozku. *Drug Discov. Dnes.* 2018 doi: 10.1016 / j.drudis.2018.01.005. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

62. Kulkarni AD, Vanjari YH, Sancheti KH, Belgamwar VS, Surana SJ, Pardeshi CV Nanotechnologie zprostředkovaná aplikace nosu do mozku pro Parkinsonovu chorobu: mini recenze. *J. Drug Target.* 2015; 23 : 775–788. doi: 10.3109 / 1061186X.2015.1020809. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

63. Fonseca-Santos B., Gremião MPD, Chorilli M. Systémy dodávání léčiv na bázi nanotechnologií pro léčbu Alzheimerovy choroby. *Int. J. Nanomed.* 2015; 10 : 4981–5003. doi: 10,2147 / IJN.S87148. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

64. Marianecchi C., Rinaldi F., Hanieh PN, Paolino D., Marzio LD, Carafa M. Dodávka nosu do mozku: nové trendy v „měkkých“ nanonosičích na bázi amfifilu. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 : 5225–5232. doi: 10,2174 / 1381612821666150923095958. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

65. Kanazawa T. Mozkový transport malých interferujících ribonukleových kyselin a léčiv intranasálním podáním s polymerními micelami velikosti nano. *Med. Zařízení.* 2015; 8 : 57–64. doi: 10,2147 / MDER.S70856. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

66. Selvaraj K., Gowthamarajan K., Karri VVSR Přehled nosních drah mozku: Přehled potenciálu nanostrukturovaných lipidových nosičů v zacílení nosu na mozek. *Artif. Buňky Nanomed. Biotechnol.* 2017; 7 : 1–8. doi: 10.1080 / 21691401.2017.1420073. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
67. Gartzandia O., Egusquiaguirre SP, Bianco J., Pedraz JL, Igartua M., Hernandez RM, Pr at V., Beloqui A. Transport nanočástic přes monovrstvy čichových buněk in vitro. *Int. J. Pharm.* 2016; 499 : 81–89. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2015.12.046. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
68. Yang M., Lai SK, Yu T., Wang Y.-Y., Happe C., Zhong W., Zhang M., Anonuevo A., Fridley C., Hung A., et al. Penetrace nanočástic lidského cervikovaginálního hlenu: Účinek polyvinylalkoholu. *J. Control. Uvolnění.* 2014; 192 : 202–208. doi: 10.1016 / j.jconrel.2014.07.045. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
69. Musumeci T., Pellitteri R., Spatuzza M., Puglisi G. Dodávka nosem do mozku: Hodnocení polymerních nanočástic na absorpci čichových obalů. *J. Pharm. Sci.* 2014; 103 : 628–635. doi: 10,1002 / jps.23836. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
70. Murali K., Kenesei K., Li Y., Demeter K., K rnyei Z., Madarász E. P rjem a bioreaktivita polystyrenových nanočástic je ovlivněn povrchovými úpravami, stárnutím a adsorpci LPS: Studie nervov  tk n  in vitro buňky. *Nanom řitko.* 2015; 7 : 4199–4210. doi: 10,1039 / C4NR06849A. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
71. Mistry A., Stolnik S., Illum L. Dodávka nosu do mozku: Vyšetřování transportu nanočástic s různými povrchovými charakteristikami a velikostmi ve vyřiznut m prasečím  ichov m epitelu. *Mol. Pharm.* 2015; 12 : 2755–2766. doi: 10,1021 / acs.molpharmaceut.5b00088. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
72. Mistry A., Glud SZ, Kjems J., Randel J., Howard KA, Stolnik S., Illum L. Vliv fyzik ln -chemických vlastností na přechod intranasálních nanočástic do myšího čichového epitelu. *J. Drug Target.* 2009; 17 : 543–552. doi: 10.1080 / 10611860903055470. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
73. Lai SK, Wang Y.-Y., Hanes J. Nanočástice pronikající hlenem pro dodávání léčiv a genů do tk n  sliznice. *Adv. Droga. Rev.* 2009; 61 : 158–171. doi: 10.1016 / j.addr.2008.11.002. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
74. Xu Q., Ensign LM, Boylan NJ, Schön A., Gong X., Yang J.-C., Lamb NW, Cai S., Yu T., Freire E. a kol. Dopad povrchov  hustoty polyethylenglykolu (PEG) na transport biologicky rozložitelných nanočástic v hlenu ex vivo a distribuce in vivo. *ACS Nano.* 2015; 9 : 9217–9227. doi: 10,1021 / acsnano.5b03876. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
75. Ahmad E., Feng Y., Qi J., Fan W., Ma Y., He H., Xia F., Dong X., Zhao W., Lu Y., et al. Důkazy o dodávání nanoemulzí z nosu do mozku: Náklad, ale ne vozidla. *Nanom řitko.* 2017; 9 : 1174–1183. doi: 10.1039 / C6NR07581A. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Kanazawa T., Kaneko M., Niide T., Akiyama F., Kakizaki S., Ibaraki H., Shiraishi S., Takashima Y., Suzuki T., Seta Y. Enhancement of nose-to-brain delivery of hydrofilní makromolekuly se stearátem nebo polyethylenglykolem modifikovan m peptidem bohat m na arginin. *Int. J.*

Pharm. 2017; 530 : 195–200. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2017.07.077. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

77. Gabal YM, Kamel AO, Sammour OA, Elshafeey AH Vliv povrchového náboje na dodávání nanostrukturovaných lipidových nosičů in situ gelů do mozku nasální cestou. Int. J. Pharm. 2014; 473 : 442–457. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2014.07.025. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

78. Casettari L., Illum L. Chitosan v nosních aplikačních systémech pro terapeutické léky. J. Control. Uvolnění. 2014; 190 : 189–200. doi: 10.1016 / j.jconrel.2014.05.003. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

79. Lucchini RG, Dorman DC, Elder A., Veronesi B. Neurologické dopady vdechování znečišťujících látek a spojení nos-mozek. NeuroToxicologie. 2012; 33 : 838–841. doi: 10.1016 / j.neuro.2011.12.001. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

80. Karmakar A., Zhang Q., Zhang Y. Neurotoxita nanoměřítkových materiálů. J. Food Drug Anal. 2014; 22 : 147–160. doi: 10.1016 / j.jfda.2014.01.012. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

81. Simkó M., Mattsson MO Rizika z náhodného vystavení účinkům umělých nanočástic a neurologických účinků na zdraví: kritický přehled. Část. Fiber Toxicol. 2010; 7 : 42. doi: 10,1186 / 1743-8977-7-42. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

82. Martin E., Schipper NGM, Coos Verhoef J., Merkus FWHM Nosní mukociliární clearance jako faktor při nosním podávání léčiva. Adv. Droga. Rev. 1998; 29 : 13–38. doi: 10,1016 / S0169-409X (97) 00059-8. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

83. Ugwoke MI, Agu RU, Verbeke N., Kinget R. Nosní mukoadhezivní podávání léků: Pozadí, aplikace, trendy a budoucí perspektivy. Adv. Droga. Rev. 2005; 57 : 1640–1665. doi: 10.1016 / j.addr.2005.07.009. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

84. Sosnik A., das Neves J., Sarmento B. Mukoadhezivní polymery v designu systémů pro dodávání nano-léčiv pro podávání neparenterálními cestami: Přehled. Prog. Polym. Sci. 2014; 39 : 2030–2075. doi: 10.1016 / j.progpolymsci.2014.07.010. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

85. Charlton S., Jones NS, Davis SS, Illum L. Distribuce a odstraňování bioadhezivních formulací z čichové oblasti u člověka: Účinek polymerního typu a nosního aplikačního zařízení. Eur. J. Pharm. Sci. 2007; 30 : 295–302. doi: 10.1016 / j.ejps.2006.11.018. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

86. Horvát S., Fehér A., Wolburg H., Sipos P., Veszelka S., Tóth A., Kis L., Kurunczi A., Balogh G., Kürti L., et al. Hyaluronát sodný jako mukoadhezivní složka v nosní formulaci zvyšuje dodávání molekul do mozkové tkáně. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009; 72 : 252–259. doi: 10.1016 / j.ejpb.2008.10.009. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

87. Betbeder D., Spérandio S., Latapie JP, de Nadai J., Etienne A., Zajac JM, Francés B. Biovektorové nanočástice zlepšují antinociceptivní účinnost nosního morfinu. Pharm. Res. 2000; 17 : 743–748. doi: 10,1023 / A: 1007594602449. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

88. Fonseca FN, Betti AH, Carvalho FC, Gremião MPD, Dimer FA, Guterres SS, Tebaldi ML, Rates SMK, Pohlmann AR Mukoadhezivní amfifilní methakrylový kopolymerem funkcionalizovaný poly ( $\epsilon$ -kaprolakton) nanokapsle pro dodávání olanzapinu z nosu do mozku . J. Biomed. Nanotechnol. 2014; 11 : 1472–1481. doi: 10.1166 / jbn.2015.2078. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
89. Lemarchand C., Gref R., Couvreur P. Nanočástice zdobené polysacharidy. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004; 58 : 327–341. doi: 10.1016 / j.ejpb.2004.02.016. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
90. Luppi B., Bigucci F., Corace G., Delucca A., Cerchiara T., Sorrenti M., Catenacci L., Di Pietra AM, Zecchi V. Albuminové nanočástice nesoucí cyklodextriny pro nazální dodávání léku proti Alzheimerově chorobě takrin. Eur. J. Pharm. Sci. 2011; 44 : 559–565. doi: 10.1016 / j.ejps.2011.10.002. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
91. Devkar TB, Tekade AR, Khandelwal KR Povrchově upravené nanostrukturované lipidové nosiče pro efektivní dodávání ondansetronu HCl z nosu do mozku pomocí gumy Delonix regia jako přírodního mukoadhezivního polymeru. Koloidy Surf. B Biorozhraní. 2014; 122 : 143–150. doi: 10.1016 / j.colsurfb.2014.06.037. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
92. Haque S., Md S., Fazil M., Kumar M., Sahni JK, Ali J., Baboota S. Venlafaxin naplnil chitosanové NP pro cílení na mozek: Farmakokinetické a farmakodynamické hodnocení. Sacharidy. Polym. 2012; 89 : 72–79. doi: 10.1016 / j.carbpol.2012.02.051. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
93. Deli MA Potenciální použití modulátorů s těsným spojením k reverzibilnímu otevření membránových bariér a zlepšení dodávky léčiva. Biochim. Biophys. Acta. 2009; 1788 : 892–910. doi: 10.1016 / j.bbamem.2008.09.016. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
94. Vllasaliu D., Exposito-Harris R., Heras A., Casettari L., Garnett M., Illum L., Stolnik S. Těsná křížovatková modulace nanočásticemi chitosanu: Porovnání s roztokem chitosanu. Int. J. Pharm. 2010; 400 : 183–193. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2010.08.020. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
95. Wang X., He H., Leng W., Tang X. Hodnocení mozkového cílení pro nasální dodávání estradiolu metodou mikrodialýzy. Int. J. Pharm. 2006; 317 : 40–46. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2006.02.055. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
96. Fazil M., Md S., Haque S., Kumar M., Baboota S., Sahni JK, Ali J. Vývoj a hodnocení chitosanových nanočástic obsahujících rivastigmin pro cílení na mozek. Eur. J. Pharm. Sci. 2012; 47 : 6–15. doi: 10.1016 / j.ejps.2012.04.013. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
97. Alam S., Khan ZI, Mustafa G., Kumar M., Islam F., Bhatnagar A., Ahmad FJ Vývoj a hodnocení chitosanových nanočástic zapouzdřených thymochinonem pro cílení z nosu na mozek: Farmakocintigrafická studie. Int. J. Nanomed. 2012; 7 : 5705–5718. doi: 10.2147 / IJN.S35329. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
98. Md S., Khan RA, Mustafa G., Chuttani K., Baboota S., Sahni JK, Ali J. Bromokriptinem naplněné chitosanové nanočástice určené k přímému dodání z nosu do mozku: Farmakodynamická,



farmakokinetická a scintigrafická studie na myším modelu. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 48 : 393–405. doi: 10.1016 / j.ejps.2012.12.007. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

99. Jafarieh O., Md S., Ali M., Baboota S., Sahni JK, Kumari B., Bhatnagar A., Ali J. Design, charakterizace a hodnocení intranasálního podávání mukoadhezivních nanočástic s obsahem ropinirolu pro cílení na mozek . *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015; 41 : 1674–1681. doi: 10.3109 / 03639045.2014.991400. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

100. Mittal D., Md S., Hasan Q., Fazil M., Ali A., Baboota S., Ali J. Brain zaměřený na nanočásticový systém podávání léčiva rasagilinu intranasální cestou. *Droga.* 2014; 23 : 130–139. doi: 10,3109 / 10717544.2014.907372. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

101. Raj R., Wairkar S., Sridhar V., Gaud R. Pramipexol dihydrochlorid naplnil chitosanové nanočástice pro dodávání z nosu do mozku: vývoj, charakterizace a antiparkinsonská aktivita in vivo. *Int. J. Biol. Makromol.* 2017; 109 : 27–35. doi: 10.1016 / j.ijbiomac.2017.12.056. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

102. Javia A., Thakkar H. Intranazální podávání nanočástic chitosanu s obsahem tapentadol hydrochloridu: Formulace, charakterizace a její hodnocení in vivo. *J. Microencapsul.* 2017; 34 : 644–658. doi: 10.1080 / 02652048.2017.1375038. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

103. Kumar M., Pandey RS, Patra KC, Jain SK, Soni ML, Dangi JS, Madan J. Hodnocení neuropeptidem nanesených nanočástic trimethylchitosanu pro dodávání z nosu do mozku. *Int. J. Biol. Makromol.* 2013; 61 : 189–195. doi: 10.1016 / j.ijbiomac.2013.06.041. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

104. Shahnaz G., Vetter A., Barthelmes J., Rahmat D., Laffleur F., Iqbal J., Perera G., Schlocker W., Dünnhaupt S., Augustijns P., et al. Thiolované chitosanové nanočástice pro nazální podávání leuprolidu: Biologická dostupnost a farmakokinetická charakterizace. *Int. J. Pharm.* 2012; 428 : 164–170. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2012.02.044. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

105. Patel D., Naik S., Misra A. Vylepšený transnazální transport a absorpce thiolovaných chitosanových nanočástic chitosanu s obsahem tizanidinu HCl pro zmírnění bolesti. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101 : 690–706. doi: 10,1002 / jps.22780. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

106. Patel D., Naik S., Chuttani K., Mathur R., Mishra AK, Misra A. Intranazální dodání thiolovaných chitosanových nanočástic s obsahem cyklobenzaprin hydrochloridu pro úlevu od bolesti. *J. Drug Target.* 2013; 21 : 759–769. doi: 10,3109 / 1061186X.2013.818676. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

107. Singh D., Rashid M., Hallan SS, Mehra NK, Prakash A., Mishra N. Farmakologické hodnocení nazálního podávání thiolovaných chitosanových nanočástic obsahujících selegilin-hydrochlorid pro léčbu deprese. *Artif. Buňky Nanomed. Biotechnol.* 2016; 44 : 865–877. doi: 10,3109 / 21691401.2014.998824. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

108. Di Gioia S., Trapani A., Mandracchia D., De Giglio E., Cometa S., Mangini V., Arnesano F., Belgiovine G., Castellani S., Pace L. a kol. Intranazální dodávání dopaminu do striatu pomocí nanočástic na bázi glykol chitosan / sulfobutylether-p-cyklodextrin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 94 : 180–193. doi: 10.1016 / j.ejpb.2015.05.019. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

109. Chalikwar SS, Mene BS, Pardeshi CV, Belgamwar VS, Surana SJ Self-Assembled, Chitosan Grafted PLGA Nanoparticles for Intranasal Delivery: Design, Development and Ex Vivo Characterization. *Polym. Plast. Technol. Eng.* 2013; 52 : 368–380. doi: 10.1080 / 03602559.2012.751999. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
110. Salade L., Wauthoz N., Deleu M., Vermeersch M., De Vriese C., Amighi K., Goole J. Vývoj potažených liposomů obsahujících ghrelin pro dodávání z nosu do mozku pro léčbu kachexie. *Int. J. Nanomed.* 2017; 12 : 8531–8543. doi: 10,2147 / IJN.S147650. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
111. Romana B., Batger M., Prestidge C., Colombo G., Sonvico F. Expanding the Therapeutic Potential of Statins by Means of Nanotechnology Enabled Drug Delivery Systems. *Curr. Horní. Med. Chem.* 2014; 14 : 1182–1193. doi: 10,2174 / 1568026614666140329232252. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
112. Sonvico F., Zimetti F., Pohlmann AR, Guterres SS Dodávání léků do mozku: Jak lze na klinice používat statiky v nano-zapouzdřeném stavu? *Ther. Deliv.* 2017; 8 : 625–631. doi: 10.4155 / tde-2017-0044. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
113. Clementino A., Batger M., Garrastazu G., Pozzoli M., Del Favero E., Rondelli V., Gutfilen B., Barboza T., Sukkar MB, Souza SAL a kol. Nosní dodání nanoenkapsulovaných statinů - přístup k porodu do mozku. *Int. J. Nanomed.* 2016; 11 : 6575–6590. doi: 10,2147 / IJN.S119033. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
114. Kumar M., Misra A., Babbar AK, Mishra AK, Mishra P., Pathak K. Intranasální nanoemulze na bázi systému zaměřeného na dodávání léčiva risperidonu. *Int. J. Pharm.* 2008; 358 : 285–291. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2008.03.029. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
115. Samia O., Hanan R., Kamal ET Carbamazepin mukoadhezivní nanoemulgel (MNEG) jako systém pro cílení na mozek prostřednictvím čichové sliznice. *Droga.* 2012; 19 : 58–67. doi: 10.3109 / 10717544.2011.644349. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
116. Perez AP, Mundiña-Weilenmann C., Romero EL, Morilla MJ Zvýšená mozková radioaktivita intranazálními P značenými siRNA dendriplexy uvnitř in situ tvořících mukoadhezivních gelů. *Int. J. Nanomed.* 2012; 7 : 1373–1385. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
117. Jain DS, Bajaj AN, Athawale RB, Shikhande SS, Pandey A., Goel PN, Gude RP, Patil S., Raut P. Termosenzitivní nanodisperze na bázi PLA pro cílení nádoru na mozek intranasální cestou. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016; 63 : 411–421. doi: 10.1016 / j.msec.2016.03.015. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
118. Wavikar PR, Vavia PR Rivastigminem nabité in situ gelující nanostrukturované lipidové nosiče pro dodávání z nosu do mozku. *J. Liposome Res.* 2015; 25 : 141–149. doi: 10.3109 / 08982104.2014.954129. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
119. Hao J., Zhao J., Zhang S., Tong T., Zhuang Q., Jin K., Chen W., Tang H. Výroba iontově citlivého gelu in situ naplněného nanosuspencemi resveratrolu určenými pro přímý nos - dodávka do mozku. *Koloidy Surf. B Biorozhraní.* 2016; 147 : 376–386. doi: 10.1016 / j.colsurfb.2016.08.011. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

120. Sigurdsson HH, Kirch J., Lehr C.-M. Hlen jako bariéra pro lipofilní léky. *Int. J. Pharm.* 2013; 453 : 56–64. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2013.05.040. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
121. Lieleg O., Ribbeck K. Biologické hydrogely jako selektivní difúzní bariéry. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 : 543–551. doi: 10.1016 / j.tcb.2011.06.002. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
122. Kužel RA Bariérové vlastnosti hleny. *Adv. Droga. Rev.* 2009; 61 : 75–85. doi: 10.1016 / j.addr.2008.09.008. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
123. Vila A., Gill H., McCallion O., Alonso MJ Transport PLA-PEG částic přes nosní sliznici: Účinek velikosti částic a hustoty PEG potahu. *J. Control. Uvolnění.* 2004; 98 : 231–244. doi: 10.1016 / j.jconrel.2004.04.026. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
124. Schuster BS, Suk JS, Woodworth GF, Hanes J. Difúze nanočástic v respiračním hleny z lidí bez plicních onemocnění. *Biomateriály.* 2013; 34 : 3439–3446. doi: 10.1016 / j.biomaterials.2013.01.064. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
125. Lai SK, Suk JS, Pace A., Wang Y.-Y., Yang M., Mert O., Chen J., Kim J., Hanes J. Drug carrier nanočástice, které pronikají do lidského hleny rhinosinusitidy. *Biomateriály.* 2011; 32 : 6285–6290. doi: 10.1016 / j.biomaterials.2011.05.008. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
126. Mert O., Lai SK, Ensign L., Yang M., Wang Y.-Y., Wood J., Hanes J. NANOMEDICINE. *J. Control. Uvolnění.* 2012; 157 : 455–460. doi: 10.1016 / j.jconrel.2011.08.032. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
127. Xu Q., Boylan NJ, Cai S., Miao B., Patel H., Hanes J. Škálovatelná metoda produkce biologicky rozložitelných nanočástic, které rychle pronikají lidským hlenem. *J. Control. Uvolnění.* 2013; 170 : 279–286. doi: 10.1016 / j.jconrel.2013.05.035. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
128. Kirch J., Schneider A., Abou B., Hopf A., Schaefer UF, Schneider M., Schall C., Wagner C., Lehr C.-M. Optická pinzeta odhaluje vztah mezi mikrostrukturou a penetrací nanočástic do plicního hleny. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 : 18355–18360. doi: 10.1073 / pnas.1214066109. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
129. Sharma D., Sharma RK, Bhatnagar A., Nishad DK, Singh T., Gabrani R., Sharma SK, Ali J., Dang S. Nose to Brain Delivery of Midazolam Loaded PLGA Nanoparticles: In Vitro and In Vivo Investigations . *Curr. Droga.* 2016; 13 : 557–564. doi: 10.2174 / 1567201812666150507120124. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
130. Sekerdag E., Lüle S., Bozdağ Pehlivan S., Öztürk N., Kara A., Kaffashi A., Vural I., Işıkay I., Yavuz B., Oguz KK a kol. Potenciální neinvazivní léčba glioblastomem: Hybridní nanočástice inkorporované kyselinou farnesylthiosalicylovou z nosu do mozku. *J. Control. Uvolnění.* 2017; 261 : 187–198. doi: 10.1016 / j.jconrel.2017.06.032. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
131. Zhang Q.-Z., Zha L.-S., Zhang Y., Jiang W.-M., Lu W., Shi Z.-Q., Jiang X.-G., Fu S.-K . Účinnost cílení na mozek po nasálně aplikovaných MPEG-PLA nanočásticích u potkanů. *J.*

Drug Target. 2006; 14 : 281–290. doi: 10.1080 / 10611860600721051. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

132. Wang Y.-Y., Lai SK, Suk JS, Pace A., Cone R., Hanes J. Řešení paradoxu mukoadhezivní PEG při konstrukci nanočástic, které „proklouznou“ bariérou lidského hlenu. *Angew. Chem.* 2008; 47 : 9726–9729. doi: 10,1002 / anie.200803526. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

133. Behrens I., Pena AIV, Alonso MJ, Kissel T. Srovnávací studie absorpce bioadhezivních a nebioadhezivních nanočástic v lidských intestinálních buněčných liniích a potkanech: Účinek hlenu na adsorpci a transport částic. *Pharm. Res.* 2002; 19 : 1185–1193. doi: 10,1023 / A: 1019854327540. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

134. Salmaso S., Caliceti P. Stealth vlastnosti pro zlepšení terapeutické účinnosti nanonosičů drog. *J. Drug Deliv.* 2013; 2013 : 1–19. doi: 10.1155 / 2013/374252. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

135. Guo Y., Luo J., Tan S., Otieno BO, Zhang Z. Aplikace vitamínu E TPGS při podávání léků. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 49 : 175–186. doi: 10.1016 / j.ejps.2013.02.006. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

136. Jain R., Nabar S., Dandekar P., Patravale V. Micelární nanonosiče: Potenciální dodávání zolmitriptanu z nosu do mozku jako nová léčba migrény. *Pharm. Res.* 2010; 27 : 655–664. doi: 10,1007 / s11095-009-0041-x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

137. Jain R., Nabar S., Dandekar P., Hassan P., Aswal V., Talmon Y., Shet T., Borde L., Ray K., Patravale V. Formulation and Evaluation of new micellar nanocarrier for nasal dodání sumatriptanu. *Nanomedicína.* 2010; 5 : 575–587. doi: 10,2217 / nnm.10,28. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

138. Salama HA, Mahmoud AA, Kamel AO, Abdel Hady M., Awad GAS Koloidní poloxamer-nanokubické vezikuly založené na fosfolipidu pro cílení mozku nasální cestou. *Koloidy Surf. B Biorozhraní.* 2012; 100 : 146–154. doi: 10.1016 / j.colsurfb.2012.05.010. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

139. Abdelrahman FE, Elsayed I., Gad MK, Elshafeey AH, Mohamed MI Optimalizace povrchu odezvy, Ex vivo a In vivo výzkum nosních spanlastik pro zvýšení biologické dostupnosti a cílení risperidonu na mozek. *Int. J. Pharm.* 2017; 530 : 1–11. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2017.07.050. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

140. Zhao Y.-Z., Li X., Lu C.-T., Lin M., Chen L.-J., Xiang Q., Zhang M., Jin RR, Jiang X., Shen X.- T. a kol. Želatinové nanostrukturované lipidové nosiče zprostředkované intranasálním dodáním základního fibroblastového růstového faktoru zvyšuje funkční zotavení u hemiparkinsonských potkanů. *Nanomedicína.* 2014; 10 : 755–764. doi: 10.1016 / j.nano.2013.10.009. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

141. Bhatt R., Singh D., Prakash A., Mishra N. Vývoj, charakterizace a nasální dodávka pevných lipidových nanočástic nabitých kyselinou rosmarinovou pro efektivní zvládnání Huntingtonovy choroby. *Droga.* 2015; 22 : 931–939. doi: 10.3109 / 10717544.2014.880860. [ [PubMed](#) ]  
[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

142. Illum L. Nosní podávání léků - možnosti, problémy a řešení. *J. Control. Uvolnění*. 2003; 87 : 187–198. doi: 10.1016 / S0168-3659 (02) 00363-2. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
143. Abd-Elal RMA, Shamma RN, Rashed HM, Bendas ER Transnasální zolmitriptan novosomy: Příprava in vitro, optimalizace a hodnocení účinnosti cílení na mozek in vivo. *Droga*. 2016; 23 : 3374–3386. doi: 10.1080 / 10717544.2016.1183721. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
144. Singh AP, Saraf SK, Saraf SA SLN přístup pro dodávání alprazolamu z nosu do mozku. *Droga. Transl. Res.* 2012; 2 : 498–507. doi: 10,1007 / s13346-012-0110-2. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
145. Mehra NK, Mishra V., Jain NK Receptorové cílení terapeutik. *Ther. Deliv.* 2013; 4 : 369–394. doi: 10,4155 / tde.13.6. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
146. Ruenraroengsak P., Cook JM, Florence AT Nanosystémové cílení na léky: Tváří v tvář složité realitě. *J. Control. Uvolnění*. 2010; 141 : 265–276. doi: 10.1016 / j.jconrel.2009.10.032. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
147. Bies C., Lehr C.-M., Woodley JF Lektinem zprostředkované cílení na léky: Historie a aplikace. *Adv. Droga. Rev.* 2004; 56 : 425–435. doi: 10.1016 / j.addr.2003.10.030. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
148. Broadwell RD, Balin BJ Endocytické a exocytické dráhy procesu sekrece neuronů a transsynaptický přenos aglutinin-křenové peroxidázy in vivo z pšeničných klíčků. *J. Comp. Neurol.* 1985; 242 : 632–650. doi: 10,1002 / k.902420410. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
149. Thorne RG, Emory CR, Ala TA, Frey WH Kvantitativní analýza čichové dráhy pro dodávání léčiva do mozku. *Brain Res.* 1995; 692 : 278–282. doi: 10,1016 / 0006-8993 (95) 00637-6. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
150. Gao X., Tao W., Lu W., Zhang Q., Zhang Y., Jiang X., Fu S. Lektinem konjugované PEG-PLA nanočástice: Příprava a dodání do mozku po intranasálním podání. *Biomateriály*. 2006; 27 : 3482–3490. doi: 10.1016 / j.biomaterials.2006.01.038. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
151. Liu Q., Shen Y., Chen J., Gao X., Feng C., Wang L., Zhang Q., Jiang X. Transportní cesty nos-mozek z PEG-PLA nanočástic konjugovaných s aglutininem z pšeničných klíčků. *Pharm. Res.* 2012; 29 : 546–558. doi: 10,1007 / s11095-011-0641-0. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
152. Gao X., Wu B., Zhang Q., Chen J., Zhu J., Zhang W., Rong Z., Chen H., Jiang X. Dodání vazoaktivního intestinálního peptidu do mozku vylepšené nanočásticemi konjugovanými s pšenicí zárodečný aglutinin po intranasálním podání. *J. Control. Uvolnění*. 2007; 121 : 156–167. doi: 10.1016 / j.jconrel.2007.05.026. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
153. Gao X., Chen J., Chen J., Wu B., Chen H., Jiang X. Kvantové tečky nesoucí nanočástice funkcionalizované lektinem jako platforma pro zobrazování mozku in Vivo. *Biokonjug. Chem.* 2008; 19 : 2189–2195. doi: 10,1021 / bc8002698. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
154. Chen J., Zhang C., Liu Q., Shao X., Feng C., Shen Y., Zhang Q., Jiang X. Nanočástice PLGA konjugované se solem tuberosumlektinem pro dodávání z nosu do mozku: In vivo a in vitro

- hodnocení. *J. Drug Target.* 2011; 20 : 174–184. doi: 10,3109 / 1061186X.2011.622396. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
155. Gao X., Chen J., Tao W., Zhu J., Zhang Q., Chen H., Jiang X. Nanočástice nesoucí I UEA pro dodávání do mozku po intranasálním podání. *Int. J. Pharm.* 2007; 340 : 207–215. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2007.03.039. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
156. Wen Z., Yan Z., He R., Pang Z., Guo L., Qian Y., Jiang X., Fang L. Cílenost mozku a studie toxicity nanočástic konjugovaných s odorranalectinem po intranasálním podání. *Droga.* 2011; 18 : 555–561. doi: 10,3109 / 10717544.2011.596583. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
157. Piazza J., Hoare T., Molinaro L., Terpstra K., Bhandari J., Selvaganapathy PR, Gupta B., Mishra RK Haloperidolem nabitý intranasálně podávaný poly (ethylenglykol) –block-poly ( D , L ) Nanočástice kyseliny mléčné a ko- glykolové (PEG – PLGA) pro léčbu schizofrenie. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014; 87 : 30–39. doi: 10.1016 / j.ejpb.2014.02.007. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
158. Wen Z., Yan Z., Hu K., Pang Z., Cheng X., Guo L., Zhang Q., Jiang X., Fang L., Lai R. Odorranalectin-conjugated nanoparticles: Preparation, brain delivery a farmakodynamická studie Parkinsonovy nemoci po intranasálním podání. *J. Control. Uvolnění.* 2011; 151 : 131–138. doi: 10.1016 / j.jconrel.2011.02.022. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
159. Liu Q., Shao X., Chen J., Shen Y., Feng C., Gao X., Zhao Y., Li J., Zhang Q., Jiang X. In vivo toxicita a imunogenicita aglutininu z pšeničných klíčků konjugované poly (ethylenglykol) -poly (kyselina mléčná) nanočástice pro intranasální dodávání do mozku. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011; 251 : 79–84. doi: 10.1016 / j.taap.2010.12.003. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
160. Fonseca SB, Pereira MP, Kelley SO Nedávné pokroky v použití peptidů pronikajících buňkami pro lékařské a biologické aplikace. *Adv. Droga. Rev.* 2009; 61 : 953–964. doi: 10.1016 / j.addr.2009.06.001. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
161. Lin T., Liu E., He H., Shin MC, Moon C., Yang VC, Huang Y. Dodávka makromolekul z nosu do mozku zprostředkovaná peptidy pronikajícími do buněk. *Acta Pharm. Hřích. B.* 2016; 6 : 352–358. doi: 10.1016 / j.apsb.2016.04.001. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
162. Xia H., Gao X., Gu G., Liu Z., Zeng N., Hu Q., Song Q., Yao L., Pang Z., Jiang X., et al. Nízkomolekulární nanočástice funkcionalizované protaminem pro dodávání léčiv do mozku po intranasálním podání. *Biomateriály.* 2011; 32 : 9888–9898. doi: 10.1016 / j.biomaterials.2011.09.004. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
163. Kanazawa T., Taki H., Tanaka K., Takashima Y., Okada H. Blokované kopolymerní micely modifikované peptidem modifikované peptidy podporují přímé dodávání do mozku prostřednictvím intranasálního podávání. *Pharm. Res.* 2011; 28 : 2130–2139. doi: 10,1007 / s11095-011-0440-7. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
164. Taki H., Kanazawa T., Akiyama F., Takashima Y., Okada H. Intranasální dodávka kamptothecinem nabitých nanomůnek modifikovaných Tat pro léčbu intrakraniálních nádorů mozku. *Léčiva.* 2012; 5 : 1092–1102. doi: 10,3390 / ph5101092. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

165. Kanazawa T., Akiyama F., Kakizaki S., Takashima Y., Seta Y. Dodávka siRNA do mozku pomocí kombinace přenosu z nosu do mozku a nano-micel modifikovaných peptidem modifikovaným peptidem. *Biomateriály*. 2013; 34 : 9220–9226. doi: 10.1016 / j.biomaterials.2013.08.036. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
166. Rassa G., Soddu E., Posadino AM, Pintus G., Sarmento B., Giunchedi P., Gavini E. Dodání siRNA BACE1 z nosu do mozku nanosené v pevných lipidových nanočásticích pro léčbu Alzheimerovy choroby. *Koloidy Surf. B Biorozhraní*. 2017; 152 : 296–301. doi: 10.1016 / j.colsurfb.2017.01.031. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
167. Frenkel D., Solomon B. Filamentózní fág jako vektorem zprostředkovaný přísun protilátky do mozku. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 : 5675–5679. doi: 10,1073 / pnas.072027199. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
168. Janda KJ Dodávání aktivních proteinů do centrálního nervového systému pomocí fágových vektorů. EP 1898701 A1. Evropský patent. 2008 19. března;
169. Suzuki YA, Lopez V., Lönnnerdal B. Savčí laktoferinové receptory: Struktura a funkce. *Buňka. Mol. Life Sci*. 2005; 62 : 2560–2575. doi: 10,1007 / s00018-005-5371-1. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
170. Elfinger M., Maucksch C., Rudolph C. Charakterizace laktoferinu jako směrovacího ligandu pro dodávání nevirálního genu do epitelálních buněk dýchacích cest. *Biomateriály*. 2007; 28 : 3448–3455. doi: 10.1016 / j.biomaterials.2007.04.011. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
171. Liu Z., Jiang M., Kang T., Miao D., Gu G., Song Q., Yao L., Hu Q., Tu Y., Pang Z. a kol. Laktoferinem modifikované PEG-co-PCL nanočástice pro lepší dodávání NAP peptidu do mozku po intranasálním podání. *Biomateriály*. 2013; 34 : 3870–3881. doi: 10.1016 / j.biomaterials.2013.02.003. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
172. Bi CC, Wang AP, Chu YC, Liu S., Mu HJ, Liu WH, Wu ZM, Sun KX, Li YX Intranazální dodávání rotigotinu do mozku s laktoferinem modifikovanými PEG-PLGA nanočásticemi pro léčbu Parkinsonovy choroby. *Int. J. Nanomed*. 2016; 11 : 6547–6559. doi: 10,2147 / IJN.S120939. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
173. Pan L., Zhou J., Ju F., Zhu H. Intranazální dodávání a-asaronu do mozku s laktoferinem modifikovanými mPEG-PLA nanočásticemi připravenými membránovou emulgací premixu. *Droga. Transl. Res*. 2018; 8 : 83–96. doi: 10,1007 / s13346-017-0438-8. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
174. Liu L., Zhang X., Li W., Sun H., Lou Y., Zhang X., Li F. Nanočástice modifikované  $\alpha$ -cobrotoxinem naplněnými protilátkami receptoru transferinu umožňují dodávku léčiva přes hematoencefalickou bariéru intranazální podání. *J. Nanopart. Res*. 2013; 15 : 2059. doi: 10,1007 / s11051-013-2059-6. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
175. Hoekman JD, Srivastava P., Ho RJY Aerosol-stabilní peptidem potažené liposomové nanočástice: Studie proof-of-concept s opioidním fentanylem při zvyšování analgetických účinků a snižování plazmatické expozice léčivu. *J. Pharm. Sci*. 2014; 103 : 2231–2239. doi: 10,1002 / jps.24022. [ [Článek zdarma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
-

Články z Pharmaceutics zde poskytujeme s laskavým svolením **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**