مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۱۲، اسفند ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

سیستم‌های دارورسانی جدید برای درمان بیماری‌های عصبی

مهدی تمجید: کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

فریبا محمودی: دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

آرش عبدالملکی: استادیار، گروه بیوانفورماتیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران (* نویسنده مسئول)
abdolmalekiarash1364@gmail.com

چکیده

داررسانی به مغز از طریق سد خونی–مغزی همچنان به‌عنوان یک چالش بزرگ در درمان بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی مطرح است. باوجود افزایش ابتلا به بیماری‌های عصبی همانند آلزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس و هانتینگتون هنوز انتقال موثر دارویی با مقادیر مناسب آن به دستگاه عصبی مرکزی با مشکلاتی مواجه است. از این رو بررسی داروها و سیستم‌های تحویل دارویی که می‌توانند از سد خونی–مغزی عبور کرده و بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی را به طور موثر درمان کنند اهمیت فراوانی دارد. سد خونی–مغزی سدی ویژه برای محافظت از سیستم عصبی مرکزی است. از لحاظ تئوری سد خونی–مغزی می‌تواند بیش از ۹۸ درصد داروهای کوچک مولکول و تقریباً ۱۰۰ درصد داروهای درشت مولکول را حذف کند و با کنترل دقیق مسیرهای خونی مغزی این مولکول‌ها، هموستاز سیستم عصبی را تنظیم کند. از این رو، توجه به ویژگی‌های ساختاری سد خونی–مغزی و نحوه انتقال بین سلولی و همچنین انتخاب دارو و سیستم دارورسانی مناسب جهت درمان هدفمند و سیستماتیک بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی حائز اهمیت است. در مطالعه مروری حاضر به بررسی سیستم‌های دارورسانی جدید برای درمان بیماری‌های عصبی پرداخته شده است. همچنین سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات و مهم‌ترین ساختارهای حامل نانوئی از جمله نانوذرات زیست‌پلیمری، نانولیپوزوم، دندریمرها و نانوذرات لیپیدی جامد مورد بررسی قرار گرفته است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه محقق اردبیلی

کلیدواژه‌ها

داررسانی،
بیماری‌های عصبی،
سد خونی–مغزی،
نانوحامل‌ها

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۱۰
تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۱۲/۰۱

شیوه استناد به این مقاله:

Tamajid M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A. New Drug Delivery Systems for the Treatment of Neurological Diseases. Razi J Med Sci. 2022;28(12):319-336.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

Razi Journal of Medical Sciences. 2022;28(12):319-336. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

New Drug Delivery Systems for the Treatment of Neurological Diseases

Mehdi Tamajid: Master, Department of Biology, Faculty of Science, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran
Fariba Mahmoudi: Associate Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran
Arash Abdolmaleki: Assistant Professor, Department of Bioinformatics, Faculty of Advanced Technologies, Mohaghegh Ardabili University, Namin, Iran (* Corresponding author) abdolmalekiarash1364@gmail.com

Abstract

The central nervous system includes the brain and spinal cord, which is the center of information processing and is the most vital part of the human body. Central nervous system disorders include a wide range of neurological diseases with short-term and long-term disabilities. Currently, treatments for central nervous system disorders include radiation therapy, chemotherapy, gene therapy, immunotherapy, and surgery, which have their advantages and limitations. Nanomedicine-based approaches offer a new treatment for central nervous system disorders. A variety of potential drugs have been discovered to treat several neurological disorders. However, their therapeutic success rate is limited despite the blood-brain barrier. Neurological diseases due to the presence of blood-brain barrier and blood-spinal barrier become a challenge for treatment. Indeed, drug delivery to the brain for the treatment of neurological disorders remains an important challenge. Among all biological barriers, the blood-brain barrier is a strong barrier to drug delivery to the brain. This barrier is a semi-permeable barrier against harmful chemicals as well as harmful substances in the bloodstream and is involved in regulating the entry of nutrients into the brain for its proper functioning. The blood-brain barrier is made up of astrocytes, endothelial cells, neurons, and the basement membrane. Drug design at the nanoscale has been extensively studied and is by far the most advanced technology in the field of nanoparticles. Due to the potential benefits of nanoparticles such as the possibility of changing properties such as solubility, drug release properties, diffusion, bioavailability and immunization, the use of these particles can lead to improved and developed appropriate prescription pathways, less toxicity and increased drug life cycle.

Drug delivery systems based on nanoscience and nanomedicine are relatively new and evolving. In this method, nanoscale materials are used as diagnostic tools or to deliver therapeutic agents to controlled locations in a controlled manner. Nanotechnology helps to treat chronic human diseases by sending accurate and targeted drugs. A number of drug delivery systems recently had successful results; however, there are still specific challenges that need to be addressed to equip these systems with advanced technology for successful drug delivery to target areas. Drugs with very low solubility have many problems, including limited bioavailability, lower diffusion capacity in the outer membrane, larger intravenous injections, and side effects. All of these limitations can be overcome by using nanotechnology methods in the drug delivery mechanism. Nanomaterials deliver drugs in two ways: indirectly and by themselves. In the first case, the drugs are mainly located in the internal hydrophobic cavity, and when the nanomaterials reach their desired location, due to the low content of drugs trapped in the hydrophobic environment, the desired amount of drug is released. In the latter case, however, the drugs intended for release are combined directly with the carrier nanomaterials for easy delivery. In this method, the release time is very important because the drug may not reach the desired location and separate from the carrier, thus

Keywords
Drug delivery,
Neurological diseases,
Blood-brain barrier,
Nanocarriers

Received: 02/10/2021
Published: 20/02/2022

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

reducing its activity and effectiveness.

Theranostic has been proposed as one of the newest approaches in nano that the operation of identification, treatment and tracking is done after simultaneous treatment. Therefore, tranostics can be considered as a suitable treatment strategy for personal medicine, pharmacogenomics and molecular imaging in order to find a way to develop new therapies and to use better molecular understanding to select more effective drugs. Finally, researchers believe that tranostics can monitor response to therapies and increase the safety and efficacy of the drug, prevent inappropriate treatment of patients, and ultimately reduce costs significantly.

Types of nanoparticles are involved in drug delivery to the central nervous system. There are countless biopolymer materials used in drug delivery systems. Polymer nanoparticles are made of biodegradable polymers as pharmaceutical carriers. In recent years, due to the high ability to release the drug gently, the possibility of loading large amounts of drugs and preventing the destruction of the drug has attracted much attention. In this system, drugs are either trapped or attached by covalent bonding to a polymer matrix. In addition, polymer nanoparticles are used to improve the surface quality, which can increase the efficiency of drug adsorption. Nanoliposomes are nanostructures that result from the self-assembly of lipid molecules in aqueous solution. Phospholipid lipid-friendly molecules come together in such a way that the head of their friend's water faces outwards and the tail of their water escapes inwards, forming a bilayer spherical membrane. This type of orientation makes it possible to load hydrophilic drugs in the nucleus, and hydrophobic drugs in the liposome shell. Dendrimers are spherical three-dimensional structures whose surface is easily activated by a controlled method. Drug loading in dendrimers occurs through simple confinement mechanisms, electrostatic interaction, and covalent bonding. Despite the use of polymers in drug delivery systems, dendrimers easily cross biological barriers due to their properties such as limited polydispersity and nanometer dimensions. Dendrimers can carry molecules by receptors on their surface or encapsulate them in cavities between branches. Solid lipid nanoparticles are colloidal structures that can be prepared by emulsification and reduced to submicrometers using mechanical forces. The average size of solid lipid nanoparticles is between 40 and 1000 nm. These structures have the ability to carry drugs and active substances in their lipid fraction, thus protecting the substance from environmental damage. As a result, this range of nanoparticles can be used to transport drugs and prolong their effectiveness.

The use of nanotechnology to increase drug delivery to the brain by crossing the blood-brain barrier without eliminating it can be promising in the treatment of neurological diseases. Producing nanoscale structures for the treatment of CNS diseases is a challenging task. In designing a nanoscale drug delivery system, the necessary conditions for adaptation to brain tissue such as biocompatibility, biodegradability, drug release biology, precise pharmacokinetics and pharmacodynamics, maximum therapeutic effects and minimum side effects must be considered. Recent advances in molecular cell biology and the effective development of new medical technologies demonstrate a fundamental understanding of CNS barriers, in particular the blood-brain barrier, which is one of the innate protective structures of the human brain against internal and external molecules, especially drugs. According to this study, nanotechnology-based drugs protect the nervous system and prevent the increase in the severity of diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, MS, HD and other neurological diseases.

Conflicts of interest: None
Funding: University of Mohaghegh Ardabili

Cite this article as:

Tamajid M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A. New Drug Delivery Systems for the Treatment of Neurological Diseases. Razi J Med Sci. 2022;28(12):319-336.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System-CNS) شامل مغز و نخاع است که مرکز پردازش اطلاعات بوده و حیاتی‌ترین قسمت بدن انسان نیز محسوب می‌شود (۱). اختلالات سیستم عصبی مرکزی طیف وسیعی از بیماری‌های عصبی با ناتوانی‌های کوتاه مدت و بلند مدت را شامل می‌شود در حال حاضر، روش‌های درمانی اختلالات سیستم عصبی مرکزی شامل پرتودرمانی، شیمی درمانی، ژن‌درمانی، ایمونوتراپی و جراحی است که هر استراتژی درمانی مزایا و محدودیت‌های خود را دارد. رویکردهای مبتنی بر نانوپزشکی روش درمانی جدیدی را برای درمان اختلالات سیستم عصبی مرکزی ارائه می‌دهد. انواع داروهای بالقوه برای درمان چندین اختلال عصبی کشف شده است. با این حال، میزان موفقیت درمانی آن‌ها با وجود سد خونی-مغزی Blood Brain (BBB) Barrier محدود شده است (۲-۴). بیماری آلزایمر و پارکینسون شایع‌ترین اختلالات عصبی هستند که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهند (۶، ۵). داروهای مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای بیماری آلزایمر شامل مهار کننده‌های کولین استراز همانند دونپزیل و ریواستیگمین و همچنین آنتاگونیست گیرنده - N) methyl-D-aspartate) (NMDA) است. با این حال، این داروها تأثیرات محدودی بر اختلال عصبی شدید دارند و قادر به جلوگیری از پیشرفت بیماری نیستند (۸، ۷). برای بیماری پارکینسون نیز فقط داروی سافینامید (safinamide) مورد تایید قرار گرفته است. اگرچه این دارو علائم حرکتی را بهبود می‌بخشد، اما آسیب‌های زمینه‌ای این بیماری را برطرف نمی‌کند (۹). موارد قابل توجه در زمینه تولید دارو، ساخت داروهایی در جهت توقف پیشرفت بیماری و رفع علائم و آسیب-شناسی پس از تشخیص بیماری است. توجه روزافزون به این موارد منجر به توسعه نسل جدیدی از رویکردهای درمانی شده است.

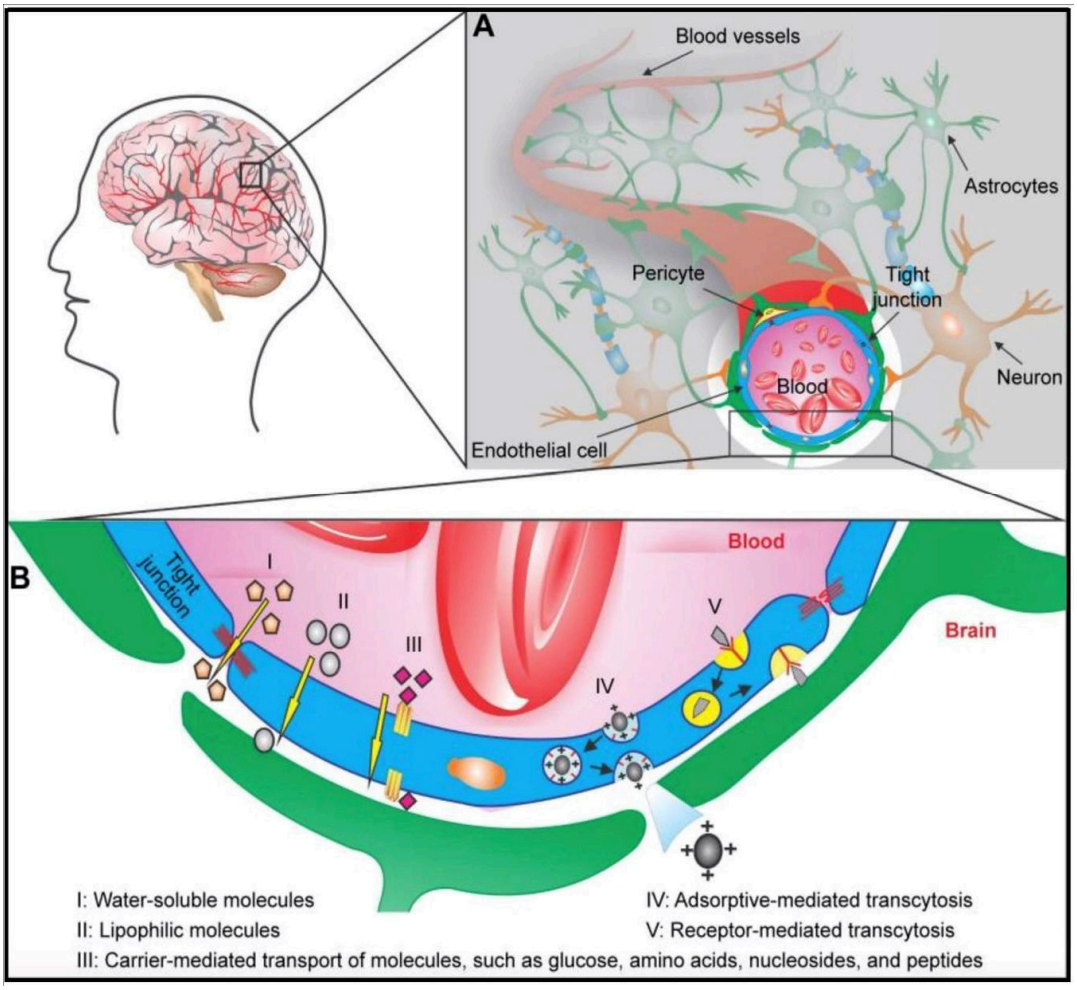
اختلالات نورودژنراتیو می‌تواند مهم‌ترین مسئله سلامت در قرن بیست و یکم باشد. در گذشته نه چندان دور علاقه فزاینده‌ای به گیاهان دارویی وجود داشت. گفته می‌شود که میوه‌ها و سبزیجات احتمال ابتلا به بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی را کاهش می‌دهند. از این رو، افرادی که میوه و سبزیجات بیشتری مصرف می‌کنند ممکن است کمتر در معرض خطر ابتلا به بیماری های خاص ناشی از اختلال عملکرد عصبی باشند (۱۱، ۱۰). در میان همه موانع بیولوژیکی، سد خونی-مغزی مانعی قوی برای انتقال دارو به مغز محسوب می‌شود. این مانع یک سد نیمه نفوذ پذیر در برابر مواد شیمیایی مضر و همچنین مواد مضر موجود در جریان خون است و در تنظیم ورود مواد مغذی به مغز برای عملکرد مناسب آن نقش دارد. سد خونی مغزی از آستروسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، نورون‌ها و غشای‌پایه تشکیل شده است (۱).

بیماری‌های عصبی به دلیل وجود سد خونی-مغزی و سد خونی-نخاعی در سراسر جهان به چالشی وحشتناک و تهدیدکننده تبدیل شده‌اند و به ندرت می‌توان به‌طور مستقیم با آنها مداخله کرد. در واقع، دارورسانی به مغز برای درمان اختلالات عصبی همچنان به عنوان یک چالش مهم باقی مانده است (۱۲-۱۴). با افزایش سن جمعیت جهان، اختلالات عصبی ۶/۳ درصد از بیماری‌های جهان را شامل می‌شود. این اختلالات موجب مشکلات عمده ناتوانی شده و نیازمند مداخلات پزشکی و مراقبت‌های طولانی مدت هستند (۱۵). مسیرهای مختلف انتقال مواد از سد خونی-مغزی به صورت شماتیک در شکل ۱ نشان داده شده است. این انتقالات از سمت مغز به خون و بالعکس صورت می‌گیرند (۱).

توسعه سیستم‌های انتقال دارویی هدفمند برای درمان بیماری‌های عصبی ضروری است. با گسترش فناوری نانو و نانوداروها در مطالعات مختلف روش‌های جدیدی با کمک تکنیک‌های نانو برای درمان هدفمند بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های عصبی گزارش شده است. این سیستم‌های انتقال دارویی هدفمند موجب افزایش کارایی و تاثیرگذاری داروها شده‌اند (۱۸-۱۶). علی‌رغم پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه درمان بیماری‌های عصبی، تعداد محدودی دارو برای اختلالات عصبی در دسترس است. به طور خاص، انتشار دارو به مغز یک مشکل عمده در درمان اختلالات عصبی به‌شمار می‌رود. به منظور غلبه بر این محدودیت‌ها، فناوری نانو می‌تواند بسیار مفید باشد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]



شکل ۱- مجاری عبور از سد خونی-مغزی موجود در دیواره رگ‌های خونی. A) سطح مقطع مویرگ مغزی و ساختار سد خونی-مغزی که دارای شبکه ای از پریسیت‌ها، نورون‌ها، آستروسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال است. B) روش‌های مختلف انتشار دارو از سد خونی-مغزی. مولکول‌های محلول در آب وارد سد خونی-مغزی می‌شوند (I)، مولکول‌های محلول در چربی روی سلول‌های اندوتلیال پراکنده می‌شوند(II)، انتقال با واسطه حامل برای انتقال مولکول‌های کوچک و پپتیدها (III)، بهبود روش ترانس سیتوز با واسطه جذب با کمک دارو (IV)، عبور مولکول‌های بزرگ‌تر از طریق ترانس سیتوز با واسطه گیرنده (۱).

(۱۹-۱۶). طی مطالعات صورت گرفته، سیستم‌های انتقال دارویی مختلفی براساس نوع بیماری عصبی توسعه پیدا کرده‌اند که در این مطالعه با توجه به اهمیت موضوع به بررسی انواع سیستم‌های دارورسانی جدید برای درمان بیماری‌های عصبی پرداخته شده است.

سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات

نانوپزشکی و سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانو علمی نسبتاً جدید و در حال توسعه است که در آن مواد در محدوده مقیاس نانو برای استفاده به عنوان ابزارهای تشخیصی و یا رساندن عوامل درمانی به محل‌های مورد نظر به صورت کنترل شده استفاده می‌شوند. فناوری نانو کمک فراوانی را در درمان بیماری‌های مزمن انسانی با تحویل دقیق داروها به صورت موضعی و هدفمند ارائه می‌دهد (۲۰). به تازگی، تحولات عظیمی در زمینه سیستم‌های دارورسانی برای تحویل عوامل درمانی یا ترکیبات فعال طبیعی بر اساس محل مورد نظر برای درمان بیماری‌های مختلف رخ داده است (۲۲، ۲۱). تعدادی از سیستم‌های دارورسانی اخیرا نتایج موفقیت‌آمیزی داشته‌اند، با این حال هنوز چالش‌های خاصی وجود دارد که باید برطرف شوند تا این سیستم‌ها به یک فناوری پیشرفته برای تحویل موفقیت‌آمیز داروها به محل‌های هدف موردنظر تبدیل شود. داروهایی که حلالیت بسیار کمی دارند دارای مسائل مختلف از جمله دسترسی زیستی محدود،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

ظرفیت انتشار کمتر در غشای خارجی، نیاز به مقدار بیشتری برای تزریق داخل وریدی و عوارض ناخواسته می‌باشند. همه این محدودیت‌ها را می‌توان با استفاده از روش‌های فناوری نانو در مکانیسم انتقال دارو برطرف کرد (۲۰). طراحی دارو در مقیاس نانو به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و تاکنون پیشرفته‌ترین فناوری در زمینه کاربرد نانوذرات است. با توجه به مزایای بالقوه نانوذرات ازجمله امکان تغییر خواص مانند حلالیت، مشخصات انتشار دارو، انتشار، قابلیت دسترسی زیستی و ایمنی‌زایی، استفاده از این ذرات می‌تواند منجر به بهبود و توسعه راه‌های تجویز مناسب، سمیت کمتر، عوارض جانبی کمتر، بهبود توزیع زیستی و افزایش چرخه عمر دارو شود (۲۳).

از دو طریق نانومواد کار دارورسانی را انجام می‌دهند: غیرمستقیم و خود تحویل. در حالت اول، داروها عمدتا در حفره داخلی آبگریزی گنجانده می‌شوند و هنگامی که نانومواد به محل هدف خود رسیدند، مقدار مورد نظر دارو به دلیل محتوای کم داروها که در محیط آبگریز محصور شده است، آزاد می‌شود (۲۴). ولی در حالت دوم، داروهای در نظر گرفته شده برای رهاسازی مستقیماً با نانومواد حامل برای تحویل آسان ترکیب می‌شوند. در این روش، زمان انتشار بسیار مهم است به این خاطر که ممکن است دارو به محل مورد نظر نرسد و از حامل جدا شود در نتیجه فعالیت و اثر بخشی آن کاهش یابد (۲۴). هدف‌گیری داروها یکی دیگر از جنبه‌های مهم است که از نانومواد یا نانوساختارها به عنوان سیستم‌های دارورسانی استفاده می‌کند و به دو دسته فعال و غیرفعال طبقه‌بندی می‌شود. در هدف-گیری فعال، گروه‌هایی مانند آنتی بادی‌ها و پپتیدها با سیستم انتقال دارو همراه می‌شوند تا آن‌ها را به ساختارهای گیرنده بیان شده در محل مورد نظر متصل کنند (۲۵). پیشرفته‌ترین رویکرد هدف‌گیری در دارورسانی هدف‌گیری فعال است که با اتصال مولکول‌های هدف گیرنده به سامانه‌های دارورسانی امکان‌پذیر شده است. در این روش می‌توان دارو را به‌صورت کاملا اختصاصی به بافت مورد درمان، اندامک‌های درون سلولی و یا مولکول‌های اختصاصی منتقل کرد. این روش بیشتر در درمان تومورهای اولیه‌ای که هنوز متاستاز نداده‌اند، مورد توجه است (۲۶). در هدف‌گیری غیرفعال، مجموعه حامل دارویی آماده شده از طریق جریان خون گردش می‌کند و تحت تأثیر خواصی مانند pH، دما، محل مولکولی و شکل به محل مورد نظر هدایت می شود. اهداف اصلی بدن گیرنده‌های غشای سلولی، اجزای چربی غشای سلولی و آنتی‌ژن‌ها یا پروتئین‌ها در سطح سلول است (۲۵). درواقع هدف‌گیری غیرفعال زمانی کارساز است که بافت مورد نظر ویژگی‌های فیزیولوژیکی منحصر به فردی نسبت به سایر بافت‌ها داشته باشد که براساس آن بتوان شرایطی را رقم زد که منجر به تجمع انتخابی دارو در بافت مورد نظر شد. نانوسیستم‌ها قادر به استفاده از ویژگی‌های ساختاری بافت تومور، برای هدف‌گیری غیرفعال هستند (۲۷). در حال حاضر، اکثر سیستم‌های دارورسانی با کمک فناوری نانو به سمت بیماری سرطان و درمان آن هدف‌گیری شده‌اند.

ترانوستیک (Theranostic) به عنوان یکی از جدیدترین نگرش‌ها در نانو مطرح شده است که عمل شناسایی، درمان و ردیابی پس از درمان همزمان صورت می‌پذیرد. بنابراین ترانوستیک را می‌توان نوعی راهبرد درمانی مناسبی برای پزشکی شخصی، فارماکوژنومیکس و تصویربرداری مولکولی دانست تا با این روش بتوان راهی در جهت توسعه درمان‌های نوین پدید آورد و با بهره از درک مولکولی بهتر، در انتخاب داروهای موثرتر بهتر عمل کرد. درنهایت، محققان بر این باورند که ترانوستیک می‌تواند در پاسخ به درمان‌ها نظارت داشته و ایمنی و درجه تاثیر دارو را افزایش دهد و از درمان های نابه‌جای بیماران جلوگیری کند و درنهایت منجر به کاهش بخش زیادی از هزینه‌های درمان در تمام نظام سلامت گردد (۲۸). از محدودیت‌های موجود در به‌کارگیری نانوذرات ایجاد ساختاری به‌نام کرونا در هنگام ورود نانوذرات به خون است که به علت وجود برهمکنش‌هایی غیراختصاصی بین پوشش نانوذرات و پروتئین‌هایی است که در جریان خون گردش می‌کنند. حذف نانوذرات از گردش خون توسط سیستم رتیکولواندوتلیال انجام می‌شود. رایج‌ترین روش‌هایی که برای فرار از سیستم رتیکولواندوتلیال به‌کار می‌روند، تشکیل نانوذره‌هایی با بار سطحی طبیعی، پوشاندن سطح نانوذرات با سورفاکتانت‌های هیدروفیل مختلف مانند پلی سوربات و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

Polyethylene glycol و استفاده از نانوذرات با اندازه کوچک‌تر از ۹۰ نانومتر است (۲۹). نانوذراتی با این ویژگی‌ها، پنهان شده نام دارند که توانایی گریز از سیستم رتیکولواندوتلیال را داشته و زمان طولانی‌تری را در خون گردش می‌کنند. نانوذرات باید زیست سازگار، زیست تخریب‌پذیر، غیرالتهابی و غیرایمونوژن باشند (۳۰).

انواع نانوذرات مورد استفاده در دارورسانی به دستگاه عصبی مرکزی

نانوذرات زیست پلیمری

مواد زیست‌پلیمری بی‌شماری وجود دارد که در سیستم‌های انتقال دارو استفاده می‌شود. نانوذرات پلیمری به عنوان حامل‌های دارویی از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر ساخته می‌شوند. در سال‌های اخیر به سبب توانایی بالا در رهاسازی ملایم دارو، امکان بارگذاری مقادیر بالای مواد دارویی و جلوگیری از تخریب دارو توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. در این سیستم داروها هم به صورت به دام افتاده و یا اتصال یافته توسط پیوند کووالانسی به ماتریس پلیمری بارگذاری می‌شوند. علاوه بر این نانوذرات پلیمری به منظور بهبود کیفیت سطح که می‌تواند باعث افزایش کارایی جذب دارویی شود نیز به‌کار برده می‌شوند. پلی اتیلن گلیکول‌های اصلاح شده به‌طور گسترده‌ای در نانوذرات پلیمری به منظور بهبود پخش زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳۱). نانوذرات زیست پلیمری در مقیاس بین ۶۰ تا ۲۰۰ نانومتر قرار دارند. و از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به پلی لاکتیک اسید Polylactic acid (PLA)، پلی گلیکولیک اسید Poly glycolic acid (PGA) و لاکتوگلیکولیک اسید Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) اشاره کرد. با توسعه انواع پلیمرهای مصنوعی و نیمه مصنوعی، پلیمرهای طبیعی مانند کیتوزان هم مورد استفاده قرار می‌گیرند. نانوذرات تولید شده با Polylactic Co-glycolic acid که داروهای ضد سل در آن قرار گرفته، برای تحویل دارو به مغز موش تجویز شد که میزان بالایی از دارو در مقایسه با حالت آزاد آن در مغز و پلاسمای حیوان تا ۹ روز باقی ماند (۳۲).

نانولیپوزوم

نانولیپوزوم‌ها، نانوساختارهایی هستند که به‌صورت خود به خود از کنار هم قرار گرفتن مولکول‌های لیپیدی، در محلول آبی حاصل می‌شوند. مولکول‌های چربی دوست فسفولیپید، به گونه‌ای در کنار هم قرار می‌گیرند که سر آب دوستشان به سمت خارج و دم آب گریزشان به سمت داخل بوده و در نتیجه یک غشای کروی دولایه تشکیل می‌دهند. این نوع جهت‌گیری امکان بارگیری داروهای آب‌دوست در هسته، و داروهای آب‌گریز را در بخش پوسته لیپوزوم‌ها ممکن می‌کند (۳۳). لیپوزوم‌ها در صنایع داروسازی و لوازم آرایشی برای حمل مولکول‌های متنوع مورد استفاده قرار می‌گیرند و از جمله سیستم‌های حامل مورد مطالعه برای دارورسانی می‌باشند. این نانومواد وزیکول‌هایی در مقیاس ۵۰ تا ۴۵۰ نانومتر هستند (۳۴). مشابهت ساختار غشای نانولیپوزوم‌ها با غشای سلولی، ترکیب دارو با آن‌ها را تسهیل می‌کند (۳۴). همچنین ثابت شده است که نانولیپوزوم‌ها ترکیبات درمانی را پایدارتر کرده و توزیع زیستی آن را بهبود می‌بخشند و سازگار با زیست محیط و تجزیه‌پذیر هستند. لیپوزوم‌ها به چهار نوع تقسیم می‌شوند: ۱- لیپوزوم‌های معمولی که از یک لایه چربی تشکیل شده است که می‌تواند کلسترول و فسفولیپیدهای آنیونی، کاتیونی یا خنثی را ایجاد کند. ۲- انواع پلی اتیلن گلیکول‌ها که برای دستیابی به تعادل استریک در سطح لیپوزوم گنجانده شده است. ۳- لیگاندها مانند آنتی‌بادی‌ها، کربوهیدرات‌ها و پپتیدها. و ۴- ترانوستیک که ادغام یافته از سه نوع لیپوزوم قبلی است و به طور کلی جهت هدف‌گیری، تصویربرداری و درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۵). امروزه از این نانوساختارها به عنوان حامل‌های دارویی و ژن و همچنین در مدل‌سازی غشاهای سلولی چه در حیوان و چه در انسان استفاده می‌شود. از جمله مزیت‌های دیگر این نانومواد می‌توان به کپسوله نمودن مقدار زیاد دارو، به حداقل رساندن عوارض جانبی ناخواسته، اثربخشی بالا و سمیت پایین اشاره کرد (۳۳).

دندریمرها

دندریمرها ساختارهای سه‌بعدی کروی شکلی هستند که سطح آن‌ها به راحتی با روش کنترل شده فعال می‌شود (۳۶). بارگذاری دارو در دندریمرها از طریق

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

مکانیسم‌های محصور سازی ساده، برهم کنش الکترواستاتیک و پیوند کووالانسی صورت می‌گیرد (۳۷). با وجود استفاده از پلیمرها در سیستم‌های دارورسانی، دندریمرها با توجه به ویژگی‌هایی از جمله چند پاشیدگی (Polydispersity) محدود و ابعادی در حد نانومتر به‌راحتی از سدهای بیولوژیکی عبور می‌کنند. دندریمرها می‌توانند مولکول‌ها را به وسیله گیرنده‌های موجود در سطح خود حمل و یا درون حفرات موجود در بین شاخه‌ها کپسوله کنند (۳۸). دندریمرهای محلول در آب قابلیت اتصال به مولکول‌های آب‌گریز با خواص ضدقارچی یا ضدباکتریایی را دارند. به همین جهت احتمال آزادسازی داروی متصل شده بر اثر تماس با محیط آبی بدن بیشتر از دندریمرهای نامحلول در آب است (۳۹).

نانوذرات لیپیدی جامد

نانوذرات لیپیدی جامد (Solid lipid nanoparticles) ساختارهایی کلوئیدی هستند که می‌توان آن‌ها را با کمک امولسیون‌سازی تهیه نمود و با استفاده از نیروهای مکانیکی به اندازه‌ی زیرمیکرومتر رساند. میانگین اندازه نانوذرات لیپیدی جامد بین ۴۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر است. این ساختارها توانایی حمل داروها و موادفعال را در بخش لیپیدی خود دارند به‌طوری‌که موجب محافظت ماده موردنظر از آسیب‌های محیطی می‌شود. در نتیجه این طیف از نانوذرات می‌توانند در حمل داروها و طولانی نمودن اثربخشی آن‌ها مورد استفاده قرار بگیرند (۴۰). نانوذرات لیپیدی جامد نانوحامل‌هایی هستند که به عنوان سیستم‌های دارویی کلوئیدی جایگزین مناسبی برای لیپوزوم‌ها، امولسیون-های لیپیدی و نانوذرات پلیمری هستند. با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد و قابلیت ترکیب داروها، نانوذرات لیپیدی جامد فرصتی برای تحویل و هدف‌گیری داروها ارائه می‌دهند (۴۱). دارورسانی توسط نانوذرات لیپیدی جامد به عوامل مختلفی مانند راه تجویز نمونه‌ها، نوع لیپید، ماده‌ی فعال مورد استفاده و همچنین تعامل بدن با ذرات بستگی دارد. یکی از آنزیم‌های مهم که در بدن بر این ساختارها تاثیر می-گذارد آنزیم لیپاز است (۴۲، ۴۰).

سیستم‌های دارورسانی جدید در درمان انواع بیماری‌های عصبی

بیماری آلزایمر

تجمع پپتید آمیلوئید β (Aβ) به شکل پلاک‌های آمیلوئید در مغز یک رویداد اولیه در بیماری آلزایمر است که به احتمال زیاد منجر به تخریب عصبی با اختلالات شناختی و عملکردی می‌شود. نقش پلاک‌های آمیلوئیدی در پیشرفت بیماری با مطالعات روی انواع ژنتیکی غیرمعمول که رسوب Aβ را افزایش یا کاهش می‌دهند تایید شده است. وجود این پلاک‌های آمیلوئید در اوایل بیماری احتمال پیشرفت بیماری از حالت اختلالات شناختی خفیف به حالت زوال عقلی را به شدت افزایش می‌دهد. مداخلات با هدف حذف پلاک‌های آمیلوئید باعث کاهش پیشرفت بالینی بیماری آلزایمر شده و از اهداف اصلی روش‌های درمانی پیشرفته این بیماری است (۴۳). دومین مشخصه نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر وجود گره‌های درون سلولی نوروفیبریلاری است که حاوی پروتئین‌های تائو فسفریله شده است. مطالعات بر روی مدل‌های مختلف بیماران نشان می‌دهند که Aβ باعث آسیب پروتئین تائو شده و با یک تعامل پیچیده و هم افزایی بین Aβ و پروتئین تائو که در مراحل بعدی بروز می‌کند، منجر به پیشرفت بیماری آلزایمر می‌شود (۴۴). خطر ابتلا به آلزایمر در سنین بالاتر برای افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، فشار خون بالا و دیابت بیشتر است. همچنین عوامل ژنتیکی، آسیب‌های سر، عفونت‌ها و عوامل محیطی نیز در بروز این بیماری نقش دارند (۴۶، ۴۵). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که شیوع آلزایمر با افزایش سن افزایش می‌یابد و بین ۵ تا ۱۰ درصد در افراد بالای ۶۵ سال ظاهر می‌شود و حدود ۲۰ تا ۵۰ درصد در افراد بالای ۸۵ سال دیده می‌شود (۴۷). در علوم زیست پزشکی، درمان موثر بیماری آلزایمر به صورت یک چالش جدی مطرح است. داروهای موجود در بازار فقط برای بهبود علائم آن به کار می‌روند. دو عامل اصلی وجود دارد که تحقیقات در رابطه با این بیماری را مختل می‌کند اول اینکه علت بیماری آلزایمر به طور کامل شناخته نشده است و دوم اینکه سد خونی مغزی اثر دارو و دارورسانی به مغز را محدود می‌کند (۴۵). تنها دو دسته داروهای تأیید شده برای درمان

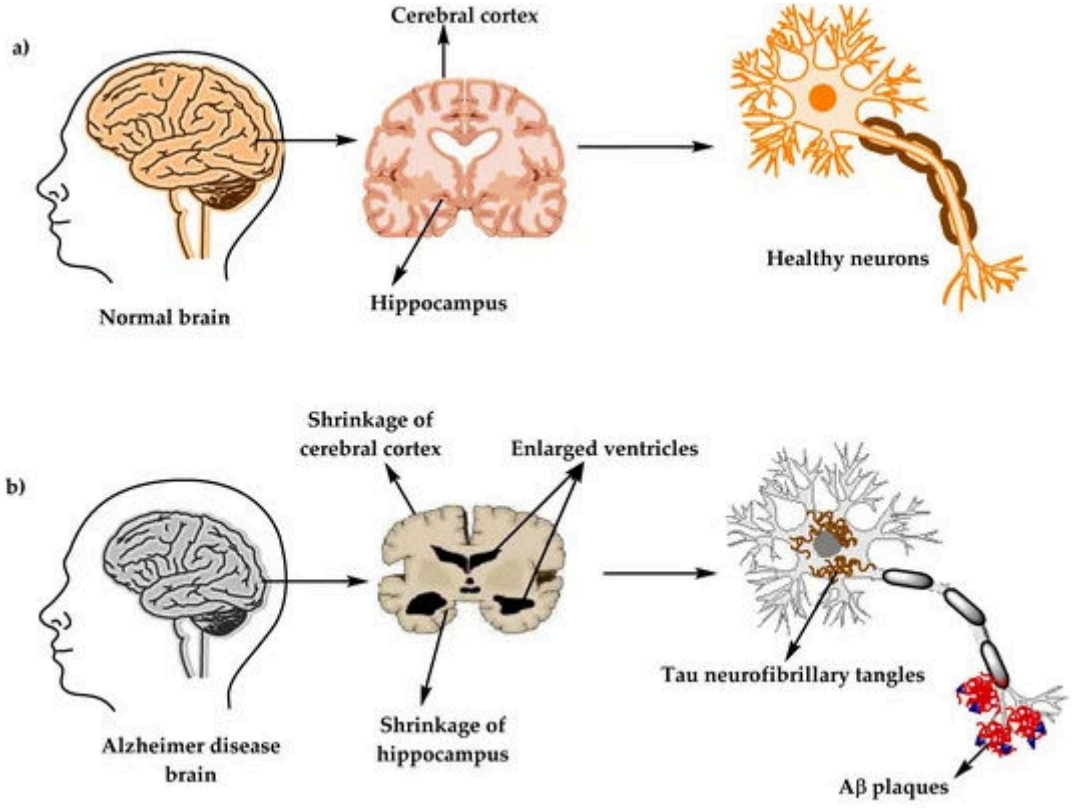
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

آلزایمر وجود دارد از جمله می‌توان به مهارکننده‌های آنزیم کولین استراز و آنتاگونیست‌های N-methyl d-aspartate (NMDA) اشاره کرد که فقط در بهبود علائم آلزایمر موثر هستند (۴۶).

درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی به عنوان یک راه حل درمانی موثر، ایمن و خلاقانه برای غلبه بر بیماری آلزایمر به دلیل ماهیت چند عاملی این بیماری و مراقبت ناکافی آن پیشنهاد می‌شود. پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو شرایطی را برای ارائه مدل‌های فعال دارورسانی برای رفع محدودیت‌های خاص ارائه می‌دهد. نانوساختارهای مهم مورد آزمایش در برابر بیماری آلزایمر شامل نانوذرات پلیمری، نانوذرات معدنی و نانوذرات لیپیدی می‌باشد. سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات روش‌های دارورسانی امیدوار کننده‌ای برای هدف قرار دادن چندین گروه درمانی با وجود محدودیت نفوذ دارو به آن‌ها هستند (۴۵). درمان های تعدیل کننده بیماری (DMT) با اثر بر روی چندین مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی پیشرفت بیماری آلزایمر را تغییر می‌دهند. این روش‌های درمانی بر بهبود عملکردهای شناختی و کاهش علائم اثر می‌گذارند. DMT ها، به‌صورت خوراکی تجویز می‌شوند و برای جلوگیری از آلزایمر یا کاهش پیشرفت آن در حال توسعه هستند. چندین DMT توسعه یافته و وارد آزمایشات بالینی شده است از جمله می‌توان به پپتید Aβ سنتز شده اشاره کرد. چندین روش ایمونوتراپی در چند دهه اخیر برای درمان آلزایمر به‌وجود آمده است از جمله CAD106، یک روش ایمونوتراپی Aβ فعال که باعث ایجاد آنتی بادی Aβ در مدل‌های حیوانی می‌شود و هنوز در آزمایشات بالینی قرار دارد. و یا CNP520 که یک مولکول کوچک است و بتاسکرتاز -۱ را مهار می‌کند و بنابراین تولید Aβ را مهار می‌کند. مشخص شد که CNP520 رسوب پلاک Aβ و سطوح Aβ در مغز و مایع مغزی نخاعی را در موش‌ها، سگ‌ها و بزرگسالان سالم تا سن ۶۰ سالگی کاهش می‌دهد و هنوز تحت آزمایشات بالینی قرار دارد (۴۶).

در سال‌های اخیر، سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانومواد در حال ظهور است. فناوری نانو یک زمینه تحقیقاتی سریع برای توسعه کاربردهای پزشکی است.



شکل ۲- ساختار فیزیولوژیکی مغز و نورون‌ها در (a) مغز سالم و (b) بیماری آلزایمر (۴۶)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

نانومواد به دلیل سمیت کم، پایداری فیزیکوشیمیایی، عملکرد دارویی موثر و نفوذپذیری بالا مورد توجه گسترده قرار گرفته‌اند. استفاده بالقوه از نانومواد در پزشکی را می توان ناشی از اندازه قابل مقایسه آن‌ها با اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و آنتی‌بادی‌ها دانست. خواص بیومیمتیک و کوانتومی ذاتی نانوذره‌ها همچنین توانایی حمل و جذب سایر مواد و تجزیه‌پذیری زیستی از جمله مواردی است که سبب شده نانومواد از قوی-ترین ابزارها در زمینه‌های پزشکی باشند. بنابراین نانوپزشکی به‌عنوان یک رویکرد امیدوار کننده برای بهبود سیستم‌های دارورسانی، تصویربرداری پزشکی، بازسازی بافت و سرعت مورد توجه قرار گرفته است. همچنین خطرات ناشی از استفاده از نانومواد نیز بسیار کمتر از روش‌های سنتی برای درمان بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی است (۴۷). از مزایای نانومواد می‌توان به پایداری بالا، زیست سازگاری، تجزیه‌پذیری زیستی، سمیت سلولی پایین، هدف‌گیری و کنترل آزادسازی دارو اشاره کرد. این خواص عالی، نانومواد را به گزینه مناسبی برای انتقال دارو در سراسر سد خونی-مغزی تبدیل کرده است. داروها می‌توانند توسط نانوحامل‌ها از طریق چندین سیستم دارورسانی متفاوت وارد مغز شوند. از جمله می‌توان به انتقال با واسطه حامل، مسیرهای دارورسانی شیمیایی و فعال، انتقال به واسطه گیرنده و اندوسیتوز، ورود از طریق قطع موقت سد خونی-مغزی و انتقال داخل بینی اشاره کرد. نانوذرات حاوی دارو را می‌توان با برقراری پیوند کووالانسی، کپسوله یا جذب کرد (۴۹، ۴۸). علاوه بر این، بسیاری از خواص نانومواد، مانند اندازه ذرات، ترکیب، آبگریزی، آب دوستی و بار سطحی می‌توانند بر ظرفیت حمل و نقل از سد خونی مغزی تأثیر بگذارند و فضای وسیعی را برای محققان در راستای توسعه استراتژی‌های امیدوارکننده تر مبتنی بر نانومواد فراهم کنند (۵۰-۵۲). یک مطالعه اخیر نشان داد که نانوذرات طلا با سطح اصلاح شده می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کرده و تجمع Aβ را مهار کنند. همچنین این ذرات میل اتصال قوی‌تری به Aβ داشته و توزیع زیستی مغزی بیشتر دارند، علاوه بر این، تأثیر مهاری قوی‌تری بر فیبریلاسیون Aβ در موش‌های مبتلا به آلزایمر نشان می‌دهند (۵۳). سایر نانوذرات معدنی نیز می‌توانند با اصلاح عملکرد سطحی به اثر مهاری خاصی بر روی تجمع Aβ دست یابند (۵۴، ۴۷). نانوذرات مغناطیسی نیز به طور گسترده‌ای در تشخیص و درمان بیماری‌های عصبی در نانوپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴۸). آن‌ها می‌توانند به‌طور دقیق در موقعیت ایده‌آل تحت شرایط میدان مغناطیسی خارجی جمع شوند، بنابراین برای تحویل هدفمند ژن‌ها و داروها بسیار مناسب هستند (۵۵). در میان مواد مغناطیسی، اکسید آهن به دلیل تجزیه‌پذیری زیستی، سازگاری زیستی و خواص سوپر پارامغناطیسی بیشترین کاربرد را در پزشکی دارد (۴۷). در حال حاضر بسیاری از مطالعات نانوذرات اکسید آهن را به عنوان یک استراتژی جدید برای تحویل دارو در بیماری آلزایمر گزارش کرده‌اند (۵۶).

یافتن مارکرهای جدید آلزایمر و تولید نانوداروهای پیشرفته برای هدف‌گیری این بیومارکرها جهت درمان این بیماری موثر خواهد بود. در مطالعات اخیر، از کیتوزان برای بهبود اثر داروهای ضدآلزایمر استفاده شده است. کیتوزان یک پلی‌ساکارید خطی زیست-سازگار است و خواص شیمیایی و زیستی منحصر به فرد آن مربوط به گروه‌های هیدروکسیل و آمین در فرمول مولکولی آن است. این ماده قابلیت تشکیل ژل، قابلیت جذب سطحی روی سطوح باردار منفی در محیط‌های اسیدی و توانایی سازگاری با خون، سلول و بافت را دارد، همچنین دارای اثرات ضدقارچی و ضدباکتریایی نیز است (۵۷). یک روش درمانی بالقوه برای درمان آلزایمر استفاده از siRNA هایی است که (BACE1) Beta-site APP Cleaving Enzyme 1 ها را مورد هدف قرار می‌دهند. در یکی از مطالعات انجام شده کپسوله کردن نانوذرات SLN با کمک کیتوزان، پتانسیل زتا و قابلیت چسبندگی سیستم انتقال دارویی را افزایش داد. همچنین این فرمولاسیون توانایی نفوذپذیری siRNA را در سلول‌های اپیتلیال بالا برده و انتقال داخل سلولی آن را افزایش داد. در مطالعات آینده این حامل‌ها می‌توانند به‌صورت هدفمند در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند (۵۸).

پارکینسون

بیماری پارکینسون به عنوان دومین اختلال شایع عصبی، با علائم حرکتی مانند برادی کینزی، رعشه در حالت استراحت، سفتی عضلات و بی ثباتی وضعیتی و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

همچنین علائم غیرحرکتی از جمله اختلال بویایی، اختلالات خواب، یبوست و دیس‌اتونومی مشخص می‌شود. علت این بیماری از بین رفتن سلول‌های عصبی در مناطق مختلف مغز است و ممکن است قبل یا بعد از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک رخ دهد (۵۹). تصور می‌شود که بیماری پارکینسون می‌تواند ناشی از پیری، عوامل ژنتیکی و محیطی باشد (۶۱، ۶۰). ژن یکی از عوامل مهم در بیماری پارکینسون است. به‌طوری‌که طبق مطالعات انجام شده ۲۳ ژن شامل ۱۰ ژن با الگوهای وراثت مغلوب و ۱۳ ژن با الگوهای وراثت غالب در بروز این بیماری نقش دارند (۶۳، ۶۲، ۵۹). از نظر پاتولوژی، از علائم برجسته پارکینسون تجمع رشته پروتئین α– سینوکلئین در داخل سلول‌های عصبی است (۶۴). اخیراً، چندین آزمایش ژنتیکی با بیماران مبتلا به پارکینسون انجام شده است. این مطالعات نشان داد که طیف جهش در جمعیت‌های مختلف، حتی در ژن‌های یکسان متفاوت است که بیانگر شواهدی از ناهمگونی ژنتیکی در بیماری پارکینسون به دلیل تفاوت‌های جغرافیایی و قومی در بین جمعیت‌های مورد مطالعه است (۶۱).

درمان‌های دارویی برای بهبود علائم حرکتی بیماری پارکینسون در درجه اول مبتنی بر دوپامین است. برای افراد جوان با لرزش شدید، داروهای آنتی کولینرژیک مفید هستند (۶۵). روش‌های درمانی کنونی بیماری پارکینسون تا حد زیادی بر تسکین علائم حرکتی با افزایش سطح دوپامین در سیستم عصبی مرکزی و یا تحریک گیرنده‌های دوپامین متمرکز است. موثرترین درمان برای این بیماری لوودوپا است اما این دارو نیز با جذب غیرقابل پیش‌بینی و متابولیسم وسیع محیطی می‌تواند منجر به اختلالات حرکتی شود (۶۶). سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر فناوری نانو راهی امیدوارکننده برای غلبه بر محدودیت‌های روش‌های درمانی متداول بیماری پارکینسون است. نانوذرات می‌توانند به عنوان وسیله انتقال دارو عمل کنند. به‌طوری‌که آن‌ها می‌توانند داروها را در برابر تخریب محافظت کنند، آزادسازی پایداری را برای داروها فراهم کنند، ورود به دستگاه عصبی مرکزی را تسهیل کنند و همچنین دارو را به سلول‌های مشخص برای هدف قرار دادن مسیرهای درون سلولی خاص تحویل دهند (۶۶).

تاکنون، نانوذرات از جهات مختلفی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند، از جمله می‌توان به استفاده جهت درمان‌های معمولی پارکینسون، فرار از سیستم ایمنی و تسهیل ورود به دستگاه عصبی مرکزی اشاره کرد (۶۶). همچنین سطوح نانوذرات با عناصر عملکردی برای افزایش نفوذ به سطوح مخاطی برای هدف قرار دادن انواع خاصی از سلول‌ها به عنوان مثال سلول‌های عصبی دوپامینرژیک یا فقط برای آزاد کردن داروی فعال در شرایط خاص اصلاح شده‌اند (۶۷). بنابراین، مزایای بالقوه نانومواد فراتر از خواص فارماکوکینتیک درمان‌های معمولی است و می‌تواند مسیرهای درون سلولی خاصی یا حتی ژن‌های مشخصی را مورد هدف قرار دهد (۶۸). اولین پژوهش درمورد نانوذرات برای بیماری پارکینسون جهت بهبود میزان انتشار دوپامین و سایر داروهای دوپامینرژیک مانند لوودوپا، آگونیست‌های دوپامین و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز B بود. اولین فرمولاسیون شامل قرار دادن لیپوزوم‌های حاوی دوپامین مستقیماً در جسم مخطط مدل موش مبتلا به پارکینسون بود. این لیپوزوم‌ها دوپامین را به مدت ۴۰ روز آزاد کردند و سطوح آن تا ۲۵ روز پس از قرارگیری افزایش یافت. همچنین به طور مشابه، فرمولاسیون لوودوپا قادر به دست‌یابی به سطوح پایدار از طریق تجویز محیطی لیپوزوم‌ها بود (۶۶). پیشرفت مطالعات منجر به تولید نانوسفر PLGA و PLA در سال ۲۰۱۲ شد که اجازه می‌داد یکبار در هفته لوودوپای زیر جلدی تجویز شود و در نتیجه سطح دوپامین پلاسما افزایش یافت که به مدت ۲۰ روز در موش‌های آسیب دیده با ۶-هیدروکسی‌دوپامین پایدار می‌ماند. این رویکرد نه تنها برادی کینزی را بهبود بخشید، بلکه دیسکینزی‌ها را نیز بهبود بخشید (۶۶). برای ممانعت از تجویز زیر جلدی، تحقیقات اخیر بر فرمولاسیون جدید داروهای ضد پارکینسون بر روی انتقال از بینی به مغز متمرکز شده است. در این مطالعه، نانوذرات PLGA حاوی لوودوپا جهت انتقال از بینی به مغز استفاده شد. این روش دارورسانی بهبود عملکرد حرکتی بیشتری را نشان داد به‌طوری که تاثیر آن حداقل یک هفته پس از تجویز ادامه یافت (۶۶). در چند سال گذشته، مطالعات همچنین سمیت سلولی عصبی کمتری را از نانوذرات در مقایسه با لوودوپای آزاد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

نشان می‌دهد (۶۹). نانوذرات پلیمری در مقایسه با لیپوزوم‌ها، در تحقیقات اخیر در رابطه با روش‌های درمانی جدید بیماری پارکینسون بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعات اخیر نانوذرات پلیمری انتشار پایدار و طولانی مدت و موفقیت‌آمیزی را نشان داده است (۷۱، ۷۰).

در مطالعه‌ای دیگر یک میکروسفر مبتنی بر PLGA که حاوی داروی روتیگوتین بود ۱۴ روز پایداری در سطح پلاسما داشته و منجر به کاهش دیسکینزی در موش‌های صحرایی آسیب دیده با ۶-هیدروکسی دوپامین شد (۷۲). میزان سمیت در هیچ یک از این مطالعات به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به اینکه میزان ایمنی را نمی‌توان فقط از ترکیب نانوذرات برآورد کرد. به‌همین دلیل میزان اثربخشی، ایمنی، توزیع زیستی و فارماکوکینتیک هر نانوذره باید قبل از مطالعات انسانی به‌طور کامل ارزیابی شود (۷۳). همچنین، از کیتوزان برای فرمولاسیون جدید داروهای ضد پارکینسون برای انتقال بینی به مغز استفاده شده است. در یک مطالعه، نانوذرات کیتوزان حاوی پرامی پکسول دی هیدروکلراید (P-CN) با استفاده از روش ژلاسیون یونی تهیه شد که هدف آن انتقال بینی به مغز دارو برای درمان پارکینسون بود. این نانوذرات اندازه و رهایش هدفمند مناسبی داشته، به طوری که انتشار آن‌ها در سراسر غشای مصنوعی و مخاط بینی گوسفند پس از ۲۴ ساعت به میزان قابل قبولی رسید. میکروسکوپ الکترونی عبوری ماهیت کروی ذرات را نشان داد. در مطالعات فارماکودینامیک، نتایج آزمایشات مقایسه‌ای نشانگر این بود که درمان با P-CN مشکلات حرکتی را در گروه مدل بهبود داده است و همچنین افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، همراه با افزایش سطح دوپامین در مغز مشاهده شد. بنابراین، بر اساس مطالعات برون‌تنی و درون‌تنی تجویز داخل بینی نانوذرات P-CN نسبت به سایر روش‌ها انتقال هدفمندتری را به مغز نشان داد (۷۴).

بیماری مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس Multiple Sclerosis (MS) یک بیماری خودایمنی تخریب‌کننده عصبی مربوط به سیستم عصبی مرکزی است و علت اصلی ناتوانی عصبی غیرترومایی در جوانان است. پیشرفت‌های چشمگیر در درمان بیماری MS، چشم انداز بلندمدت امیدوارکننده‌ای را برای درمان به‌وجود آورده است. بیماری MS با دو مشخصه پاتولوژیک مشخص می‌شود: ۱- التهاب همراه با دمیلینه شدن ۲- تکثیر آستروگلیا (گلیوز) و تخریب عصبی. آسیب بافتی در MS به سیستم عصبی مرکزی محدود می‌شود و در سیستم عصبی محیطی رخ نمی‌دهد. از نظر بالینی، MS می‌تواند دو مسیر عود کننده یا پیشرونده را دنبال کند. (۷۵).

در MS سلول‌های ایمنی غلاف میلین اطراف آکسون‌ها و الیگودندروسیت‌های تولیدکننده میلین را از بین می‌برند. این عمل منجر به علائم بالینی از جمله بی‌حسی، سوزن سوزن شدن، خستگی و در نهایت فلج می‌شود. بیماری مالتیپل اسکلروزیس عودکننده بهبودیابنده Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) با حمله‌هایی تحت عنوان عود یا تشدید بیماری همراه است که پس از آن دوره‌هایی از بهبود جزیی یا کامل پدیدار می‌شود. این نوع بیماری شایع‌ترین شکل MS است که در بیش از ۸۵ درصد بیماران تشخیص داده می‌شود. در MS پیشرونده اولیه Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS) نیز، علائم پس از شروع بیماری به سرعت شدیدتر می‌شوند. شناخته شده است که تخریب دستگاه عصبی مرکزی توسط سلول‌های T پیش التهابی، ماکروفاژها، میکروگلیاهای فعال شده و آستروسیت‌ها انجام می‌شود همچنین سلول‌های B نیز نقش دارند. آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای دستگاه عصبی مرکزی با تولید سایتوکاین‌های التهابی و عوامل عصبی به پیشرفت بیماری کمک می‌کنند (۷۶).

MS به‌عنوان یک مشکل جهانی در حال گسترش در جهان است. این بیماری در آمریکای شمالی، اروپای غربی و استرالیا شیوع بیشتری داشته است. (بیش از ۱۰۰ مورد در ۱۰۰۰۰ نفر جمعیت) و کمترین میزان شیوع آن در کشورهایی است که در اطراف خط استوا قرار دارند. توسعه درمان‌های موثر برای بیماران MS، موفقیت بزرگی است که امید به زندگی عاری از معلولیت را به‌طور چشمگیری افزایش داده است (۷۵). علائم MS با توجه به محل و شدت ضایعات رخ داده در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

داخل دستگاه عصبی مرکزی متفاوت است. ویژگی‌های بالینی MS عودکننده بهبودیابنده (RRMS) ممکن است در عرض چند ساعت تا چند روز به صورت حاد یا خفیف ظاهر شود. گاهی اوقات بهبود خود به خودی تدریجی در طی هفته‌ها تا ماه‌ها دنبال می‌شود. در مقابل MS پیش‌رونده اولیه با علائم آهسته پیش‌رونده از ابتدا مشخص می‌شود. علائم ممکن است در ابتدا شدید باشند یا بصورت مبهم شروع شوند، و ماه‌ها یا سال‌ها مشخص نباشند (۷۵). روش‌های درمانی فعلی بیشتر بر درمان حملات حاد، بهبود علائم و کاهش فعالیت‌های بیولوژیکی از طریق داروهای تعدیل کننده بیماری متمرکز شده است. داروهای تعدیل کننده بیماری، علائم MS را از طریق سرکوب یا تعدیل عملکرد سیستم ایمنی بهبود می‌بخشند. اینترفرون‌ها (Interferon) و گلاتیرامر استات (Glatiramer Acetate) اولین داروهای تأیید شده بیماری MS هستند. این داروها شدت عود بیماری MS را به میزان متوسطی کاهش می‌دهند و به‌صورت رایج تجویز می‌شوند (۷۵). مطالعات پیش بالینی در مورد بیماری خود ایمنی آنسفالومیلیت (Acute Disseminated Encephalomyelitis) در یک مدل حیوانی مبتلا به MS، اطلاعات زیادی را از مراحل مهم بیماری‌زایی بیماری‌های خود ایمنی دستگاه عصبی مرکزی، به ویژه نحوه گسترش اولیه سلول‌های ایمنی فعال در اندام‌های لنفاوی ثانویه، نفوذ متعاقب سلول‌های فعال شده به دستگاه عصبی مرکزی و ایجاد ضایعات التهابی در ماده سفید در دسترس قرار داد (۷۵). این مطالعات نشان داد که سلول‌های T نقش مهمی در آنسفالومیلیت خودایمنی آزمایشی ایفا می‌کنند. با این حال، آزمایشات بالینی با روش‌های درمانی صرفاً مبتنی بر سلول T در RMS بی‌تأثیر بودند (۷۵).

اوکرلیزومب (Ocrelizumab) در برابر عود و پیشرفت خاموش در بیماران RMS بسیار موثر است و ممانعت چشمگیری در گسترش ضایعات جدید ماده سفید تشخیص داده شده با MRI دارد. اوکرلیزومب به طور انتخابی سلول‌های B را که بیان‌کننده CD20 هستند، کاهش می‌دهد و ایمنی هومورال موجود و ظرفیت بازسازی سلول‌های B را حفظ می‌کند (۷۵). دالفامپریدین (Dalfampridine) با توجه به اثرات مثبت آن به‌عنوان یک داروی احتمالی برای اختلالات شناختی مرتبط با MS شناخته شده است (۷۷). استراتژی‌های توان‌بخشی شناختی و رفتاری به‌منظور افزایش توانایی فرد در پردازش و تفسیر اطلاعات و عملکرد در همه جنبه‌های زندگی خانوادگی و اجتماعی طراحی شده است. اگرچه تمرکز بر طراحی و آزمایش برنامه‌های توان‌بخشی شناختی برای مبتلایان به MS یک پدیده نسبتاً جدید است اما رشد مطالعات تحقیقی که به این موضوع می‌پردازند در دهه گذشته بسیار چشمگیر بوده است (۷۷). مواد بیولوژیکی به دلیل مزیت‌هایی که دارند به‌عنوان رویکردی برای آزادسازی کنترل شده داروها، پپتیدها و پروتئین‌ها در صنعت داروسازی مطرح هستند. تزریق‌های وریدی داروها دارای محدودیت‌هایی ازجمله دفع سریع از کلیه، نیمه عمرکوتاه و عوارض جانبی شدید می‌باشند درحالیکه سیستم‌های دارورسانی بیولوژیکی می‌توانند با تسهیل آزادسازی پایدار، انتقال دقیق دارو به سلول‌ها، اندام‌ها یا بافت‌های مورد نظر با بهبود پاسخ درمانی، به حداقل رساندن میزان نیاز دارو و همچنین کاهش واکنش‌های سیستمیک نامطلوب بر این مشکلات غلبه کنند (۷۶).

بهره‌گیری از راهبردهای مبتنی بر نانومواد زیستی برای درمان بیماری‌های خود ایمنی افزایش یافته است. زیرا این مواد به‌عنوان وسیله‌ای برای انتقال دارو و آنتی‌ژن به سلول‌ها و اندام‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که به‌کارگیری روش‌های درمانی که ایمنی را بدون نیاز به سرکوب سیستماتیک با استفاده از روش‌های آنتی‌ژن اختصاصی در MS تعدیل کند، امکان‌پذیر است. آزمایشات بالینی برای تایید مزیت‌های نانومواد در درمان MS مورد نیاز است. در آینده بهره‌گیری از ایمونوتراپی می‌تواند میزان شکست در روش‌های درمانی را کاهش دهد. به عنوان مثال، در بیماری MS، کلماستین فومارات (Fumarate Clemastine) که دارویی برای بهبود علائم رینیت آلرژیک و کهیر است در یک کارآزمایی بالینی دوسو کور (Double blind) نشان داد که می‌تواند موجب افزایش بازسازی میلین شود. به طور مشابه در موش‌های مبتلا به آنسفالومیلیت تجربی خودایمن (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)، کلماستین میزان میلین‌سازی را

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

تسریع کرد (۷۶). در پژوهش‌های گوناگون از فرمولاسیون‌های متفاوتی برای افزایش غلظت داروهای ضد MS تجویز شونده از مسیر بینی به مغز استفاده شده است. در یک مطالعه از نانوساختارهای مهندسی شده لیپیدی برای انتقال از راه بینی تریفلونومایـد (MNLC-TFM)و درمـان بیماری MS اسـتفاده شد. داده‌های تجربی نشانگر این بود که این فرمولاسیون بهینه شده دارای ویژگی‌های مناسبی از نظر انـدازه، پتانسـیل زتـا و احتباس دارویی است. انتقال از طریق بینی با فرمولاسیون جدید، باعـث رمیلیناسـیون (Remyelination) سـریع در مدل‌های حیوانی تحت درمان با کـوپریزون شد. از نظر مطالعات سم‌شناسی نیز این فرمولاسیون تاثیری بـر روی فاکتورهای کبدی نداشته و سمیت حاد دارویـی مشاهده نشد. از این‌رو می‌توان نتیجه گرفت که انتقال تریفلونوما از طریق بینی بـه مغز با استفاده از سیستم MNLC-TFM می‌توانـد به عنوان یک روش موثر و ایمن برای درمان اختلالات مغزی معرفی شود (۷۸). بر این اساس فرمولاسـیون جدید داروهای ضد MS بر پایه نانوذرات می‌تواند انتقال دارو را از راه بینی به مغز افزایش دهد.

بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون Huntington's Disease (HD) یک اختلال تخریب‌کننده عصبی تک ژنی و اوتوزوم غالب است که با گسترش اختلالات حرکتی، رفتاری و علائم شناختی منجر به ناتوانی و مرگ زودرس می‌شود. HD ناشی از تکرار گسترده سیتوزین، آدنین و گوانین در اگـزون ۱ ژن HTT است که منجر به سنتز یک شکل جهش یافته از پروتئین هانتینگتون می‌شود. آزمایشات ژنتیکی مربوطه امکان تشخیص بالینی و قطعی بیماری را فراهم می‌کند. با در دسترس بودن یک آزمایش بالینی می‌توان افرادی را که حامل جهش هستند و بیماری را ایجاد می‌کنند، شناسایی کرد (۷۹). علاوه بر توسعه درمان‌هایی که سعی در رفع نیازهای مراقبت نشده مانند بی‌علاقگی، افسردگی، رفتارهای وسواسی و اضطراب دارد، درمان‌های جدیدی که مسیرهای خاص HD را هدف قرار می‌دهند با هدف کند کردن پیشرفت بیماری در حال توسعه هستند. در میان این روش‌ها، روش‌های درمانی که موجب کاهش پروتئین HTT می‌شود، روش‌های امیدوارکننده‌ای محسوب می‌شود. اولین بررسی کلی در مورد روش‌های درمانی HD به‌این نتیجه رسید که تترابنازین (Tetrabenazine) تنها دارویی است که شواهدی برای درمان HD دارد (۷۹).

روش‌های درمانی در درجه اول بر روی رفع شایع‌ترین نشانه حرکتی که بیمار قادر به مهار آن نیست (کره) (Chorea) تمرکز کرده‌اند. کره ویژگی بالینی HD است که اکثر مطالعات درمانی برای رفع آن انجام شده است و تنها علامت HD است که برای آن درمانی رسمی وجود دارد. هیچ درمان تأیید شده‌ای برای سایر اختلالات حرکتی این بیماری وجود ندارد. پیشرفت‌ها در درک عوامل بیماری‌زایی HD منجر به استفاده از روش‌های مختلف با هدف کاهش سطح پروتئین HTT و اثرات بیولوژیکی آن شده است. به‌کارگیری بیومارکرهای مولکولی و تصویربرداری قوی‌تر و نمونه‌های بالینی دقیق‌تر برای آزمایش‌های بالینی بعدی در HD موثر است. انتظار می‌رود که نه تنها بیماران اولیه HD، بلکه یک جمعیت HD پرودرومال نیز در این کارآزمایی ها شرکت کنند (۷۹). بیماری هانتینگتون یک شرایط مناسب برای به‌کارگیری رویکردهای ژنتیکی در نظر گرفته می‌شود. زیرا یک بیماری تک‌ژنی با یک دوره نهفته طولانی و یک نوع جهش منفرد با اثرات سلولی ناشی از نوعی پروتئین می‌باشد. چندین دارو در این زمینه در حال توسعه هستند (۸۰). آزمایشاتی که برای درمان بیماری با کمک آنتی‌اکسیدان‌های کلاسیک صورت گرفته است، باوجود ارتباط ثابت نقـش استرس اکسیداتیو در این بیماری، نشانگر بی‌اثر بودن این داروها می‌باشد (۸۱). با توجه به این‌که هیچ روش درمانی دارویی برای HD وجود ندارد، درمان‌های تجربی برای علائم آن پیشنهاد شده است. گزارش شده است که برخی از آنتی‌اکسیدان‌ها، مانند رزمارنیک اسید، از سلول‌های عصبی در برابر بیماری‌های ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. در مدل‌های حیوانی HD، درمان با اسید رزمارینیک بارگذاری شده در SLN از مسیر داخل بینی می‌تواند به‌طور قابل توجهی کاهش وزن، راه رفتن و عدم هماهنگی حرکتی را در مـدل القـا شـده بهبود بخشد و همچنین می‌تواند استرس اکسیداتیو جسم مخطط ناشی از NP3 را بـه‌طور قابل توجهی کاهش دهد. دارورسانی از مسیر بینی همچنـین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

ازتوزیع و متابولیسم ناخواسته این دارو در قسمت‌های دیگر بدن جلوگیری می‌کند (۸۲). به‌نظر می‌رسد تحقیقات بیشتری برای یافتن ترکیبات دارویی موثر و فرمولاسیون‌های بر پایه نانوذرات برای درمان بیماری HDمورد نیاز است، که قابلیت انتقال از طریق بینی به مغز را داشته باشند.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بیان شده می‌توان به این نتیجه رسید که بهره‌گیری از نانوتکنولوژی در راستای افزایش دارورسانی به مغز با عبور از سد خونی-مغزی بدون تخریب آن می‌تواند در زمینه درمان بیماری‌های عصبی امیدبخش باشد (۸۳). تولید ساختارهایی در مقیاس نانو جهت درمان بیماری‌های CNS کاری چالش برانگیز است. زیرا در طراحی یک سیستم دارورسانی در ساختار و مقیاس نانو حتما باید شرایط لازم برای سازگاری با بافت مغزی همانند زیست سازگاری، زیست تجزیه‌پذیری، زیست‌شناسی انتشار دارو، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دقیق، حداکثر اثرات درمانی و حداقل عوارض جانبی مورد توجه قرار بگیرد. پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی سلولی مولکولی و گسترش موثر فناوری‌های نوین پزشکی، درک اساسی از موانع CNS با تأکید ویژه بر سد خونی-مغزی را نشان می‌دهند که بیانگر ساختارهای محافظتی ذاتی مغز انسان در برابر مولکول‌های داخلی و خارجی به ویژه داروها است. با توجه به مطالبی که مورد بررسی قرار گرفت داروهای ساخته شده برپایه نانوفناوری از سیستم عصبی محافظت کرده و یا حتی از افزایش شدت بیماری به ویژه در موارد مرتبط با بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون، MS، HD و سایر بیماری‌های عصبی جلوگیری می‌کند.

اگرچه دارورسانی با بهره‌گیری از نانوفناوری نسبت به سایر روش‌ها موفقیت‌آمیزتر و اثرات جانبی کمتری دارد. اما پیشنهاد می‌شود بنابر شواهد به دست آمده از نمونه‌های آزمایشگاهی که نشانگر دشوار بودن پیش‌بینی شرایط در داخل بدن است، سمیت نانوذرات بر بافت‌های مختلف بدن در محیط‌های بالینی و داخل بدن به‌طور کامل ارزیابی شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی اعلام می‌دارند.

References

1. Akhtar A, Andleeb A, Waris TS, Bazzar M, Moradi A-R, Awan NR, et al. Neurodegenerative diseases and effective drug delivery: A review of challenges and novel therapeutics. J Control Release. 2020;4(330):1152-67.
2. Hanif S, Muhammad P, Chesworth R, Rehman FU, Qian R-j, Zheng M, et al. Nanomedicine-based immunotherapy for central nervous system disorders. Acta Pharmacol Sin. 2020; 41(7): 936-53.
3. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of memantine on functional recovery of the sciatic nerve crush injury in rats. Turk Neurosurg. 2017; 27(4): 641-7.
4. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Rassouli MB. Neuroprotective effect of Lovastatin on motor deficit induced by sciatic nerve crush in the rat. Eur J Pharmacol. 2017; 812: 121-7.
5. Amiri H, Saeidi K, Borhani P, Manafirad A, Ghavami M, Zerbi V. Alzheimer's disease: pathophysiology and applications of magnetic nanoparticles as MRI theranostic agents. ACS Chem Neurosci. 2013; 4(11): 1417-29.
6. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3(1): 1-21.
7. Behrens S, Rattinger GB, Schwartz S, Matyi J, Sanders C, DeBerard MS, et al. Use of FDA approved medications for Alzheimer's disease in mild dementia is associated with reduced informal costs of care. Int Psychogeriatr. 2018; 30(10): 1499-507.
8. Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease. J Med Syst. 2011; 71(15): 2031-65.
9. Ellis JM, Fell MJ. Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. Bioorganic Med Chem Lett. 2017; 27(18): 4247-55.
10. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. Eur J Pharmacol. 2020; 85(882): 173-260.
11. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of Riluzole on functional recovery of locomotion in the rat sciatic nerve crush model. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017; 43(5): 691-9.
12. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. Nat Rev

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

Neurol. 2018; 14(3): 133-50.
13. Stockwell J, Abdi N, Lu X, Maheshwari O, Taghibiglou C. Novel central nervous system drug delivery systems. Chem Biol Drug Des. 2014; 83(5): 507-20.
14. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Use of stem cells in the regeneration of peripheral nerve injuries: an overview. Neurosci J. 2015; 3(1): 84-98.
15. Misra A, Ganesh S, Shahiwala A, Shah SP. Drug delivery to the central nervous system: a review. J Pharm Pharm Sci. 2003; 6(2): 252-73.
16. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know?. Adv Drug Deliv Rev. 2014; 71: 2-14.
17. Akhtari J, Abastabar M, Abediankenari S. Application of Nanocarriers in Immunogenicity against Diseases. J Mazandaran Univ Med Sci. 2015; 24(121): 431-45.
18. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. Br J Neurosurg. 2020; 10(16): 1-6.
19. Silva GA. Nanotechnology approaches for the regeneration and neuroprotection of the central nervous system. Surg Neurol. 2005; 63(4): 301-6.
20. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, del Pilar Rodriguez-Torres M, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. J Nanobiotechnology. 2018; 16(1):1-33.
21. Obeid MA, Al Qaraghuli MM, Alsaadi M, Alzahrani AR, Niwasabutra K, Ferro VA. Delivering natural products and biotherapeutics to improve drug efficacy. Ther Deliv. 2017; 8(11): 947-56.
22. Miele E, Spinelli GP, Miele E, Di Fabrizio E, Ferretti E, Tomao S, et al. Nanoparticle-based delivery of small interfering RNA: challenges for cancer therapy. Int J Nanomedicine. 2012; 4(7): 3637-56.
23. Mirza AZ, Siddiqui FA. Nanomedicine and drug delivery: a mini review. Int Nano Lett. 2014; 4(1): 94-9.
24. Lu H, Wang J, Wang T, Zhong J, Bao Y, Hao H. Recent progress on nanostructures for drug delivery applications. J Nanomater. 2016; 52(2016): 32-9.
25. Kumari A, Kumar V, Yadav S. Nanotechnology: a tool to enhance therapeutic values of natural plant products. Trends Med Res. 2012; 7(2): 34-42.
26. Rapoport N, Christensen D, Fain H, Barrows L, Gao Z. Ultrasound-triggered drug targeting of tumors in vitro and in vivo. Ultrasonics. 2004; 42(1-9): 943-50.
27. Hirsjarvi S, Passirani C, Benoit J-P. Passive and active tumour targeting with nanocarriers. Curr Drug Discov Technol. 2011; 8(3): 188-96.
28. Torabian P, Erfani Moghaddam V. Theranostics The science of using nanosystems in targeted therapy and concurrent imaging in diseases. Hakim Res J. 1395; 4(1): 3-12.[Persian]
29. Provenzale J, Silva G. Uses of nanoparticles for central nervous system imaging and therapy. AJNR Am J Neuroradiol. 2009; 30(7): 1293-301.
30. Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. Neurobiol Dis. 2010; 37(1): 48-57.
31. Faraji AH, Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery. Bioorg Med Chem. 2009;17(8): 2950-62.
32. Pandey R, Khuller G. Oral nanoparticle-based antituberculosis drug delivery to the brain in an experimental model. J Antimicrob Chemother. 2006; 57(6):1146-52.
33. Moghimipour E, Aghel N, Mahmoudabadi AZ, Ramezani Z, Handali S. Preparation and characterization of liposomes containing essential oil of Eucalyptus camaldulensis leaf. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2012; 7(3): 117-29.
34. Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. Int J Nanomedicine. 2015; 6(10): 975-98.
35. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. Front Pharmacol. 2015; 3(6): 286-90.
36. Kesharwani P, Xie L, Banerjee S, Mao G, Padhye S, Sarkar FH, et al. Hyaluronic acid-conjugated polyamidoamine dendrimers for targeted delivery of 3, 4-difluorobenzylidene curcumin to CD44 overexpressing pancreatic cancer cells. Colloids Surf B. 2015; 43(136): 413-23.
37. Tripathy S, Das MK. Dendrimers and their applications as novel drug delivery carriers. J Appl Pharm Sci. 2013; 3(09): 142-9.
38. Fréchet JM. Dendrimers and other dendritic macromolecules: From building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology. J Polym Sci A Polym Chem. 2003; 41(23): 3713-25.
39. Caminade A-M, Turrin C-O. Dendrimers for drug delivery. J Mater Chem B. 2014; 2(26): 4055-66.
40. Hosseini Zadeh S. An overview of the most important targeted drug delivery mechanisms and systems. J appl biol. 2016; 6 (21): 17-28. [Persian]
41. Mishra V, Bansal KK, Verma A, Yadav N, Thakur S, Sudhakar K, et al. Solid lipid nanoparticles: Emerging colloidal nano drug delivery systems. Pharmaceutics. 2018; 10(4): 191-8.
42. Lingayat VJ, Zarekar NS, Shendge RS. Solid lipid nanoparticles: a review. J Nanosci. 2017; 6(2): 67-72.
43. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. NEJM. 2021; 384(18): 1691-704.
44. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. Nat Neurosci. 2020; 23(10): 1183-93.
45. Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review. Eur J Med Chem. 2021; 19(113320): 27-80.
46. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. Molecules. 2020; 25(24): 5789-96.
47. Zeng H, Qi Y, Zhang Z, Liu C, Peng W, Zhang Y. Nanomaterials toward the treatment of Alzheimer's disease: Recent advances and future trends. Chin Chem Lett. 2021; 8(34): 15-25.
48. Poovaiah N, Davoudi Z, Peng H, Schlichtmann B, Mallapragada S, Narasimhan B, et al. Treatment of neurodegenerative disorders through the blood–brain barrier using nanocarriers. Nanoscale. 2018; 10(36): 16962-83.
49. Wong KH, Riaz MK, Xie Y, Zhang X, Liu Q, Chen H, et al. Review of current strategies for delivering Alzheimer's disease drugs across the blood-brain barrier. Int J Mol Sci. 2019; 20(2): 381-5.
50. Xie J, Shen Z, Anraku Y, Kataoka K, Chen X. Nanomaterial-based blood-brain-barrier (BBB) crossing strategies. Biomaterials. 2019; (16)224: 119491-5.
51. Hajipour MJ, Santoso MR, Rezaee F, Aghaverdi H, Mahmoudi M, Perry G. Advances in alzheimer's diagnosis and therapy: The implications of nanotechnology. Trends Biotechnol. 2017; 35(10): 937-53.
52. Rajpoot K. Nanotechnology-based Targeting of Neurodegenerative Disorders: A Promising Tool for Efficient Delivery of Neuromedicines. Curr Drug Targets. 2020; 21(8): 819-36.
53. Hou K, Zhao J, Wang H, Li B, Li K, Shi X, et al. Chiral gold nanoparticles enantioselectively rescue memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Nat Commun. 2020; 11(1): 1-11.
54. Han Q, Cai S, Yang L, Wang X, Qi C, Yang R, et al. Molybdenum disulfide nanoparticles as multifunctional inhibitors against Alzheimer's disease. ACS Appl Mater Interfaces. 2017; 9(25): 21116-23.
55. Li X, Wei J, Aifantis KE, Fan Y, Feng Q, Cui FZ, et al. Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications. J Biomed Mater Res A. 2016; 104(5): 1285-96.
56. Dilnawaz F, Sahoo SK. Therapeutic approaches of magnetic nanoparticles for the central nervous system. Drug Discov. 2015; 20(10): 1256-64.
57. Asadpour S, Shiran M, Akhtari J. Direct nasal delivery to the brain Nanopharmaceutical formulations for the treatment of neurological disorders: A review study. J Mazandaran Univ Med Sci. 2021; 31(195): 156-73.[Persian]
58. Rassu G, Soddu E, Posadino AM, Pintus G, Sarmento B, Giunchedi P, et al. Nose-to-brain delivery of BACE1 siRNA loaded in solid lipid nanoparticles for Alzheimer's therapy. Colloids Surf B. 2017; 20(152): 296-301.
59. Zhao Y, Qin L, Pan H, Liu Z, Jiang L, He Y, et al. The role of genetics in Parkinson's disease: a large cohort study in Chinese mainland population. Brain. 2020; 143(7): 2220-34.
60. Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's disease: an introspection of its journey towards precision medicine. Neurobiol Dis. 2020; 9(137): 104782.
61. Lim S-Y, Tan AH, Ahmad-Annuar A, Klein C, Tan LC, Rosales RL, et al. Parkinson's disease in the Western Pacific Region. Lancet Neurol. 2019; 18(9): 865-79.
62. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2020; 19(2): 170-8.
63. Quadri M, Mandemakers W, Grochowska MM, Masius R, Geut H, Fabrizio E, et al. LRP10 genetic variants in familial Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a genome-wide linkage and sequencing study. Lancet Neurol. 2018; 17(7): 597-608.
64. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of α-synuclein aggregates. Neuropathology. 2007; 27(5): 494-506.
65. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. Jama. 2020; 323(6): 548-60.
66. Baskin J, Jeon JE, Lewis SJ. Nanoparticles for drug delivery in Parkinson's disease. J Neurol. 2021; 268(5): 1981-94.
67. Khan AR, Yang X, Fu M, Zhai G. Recent progress of drug nanoformulations targeting to brain. J Control Release. 2018; 291: 37-64.
68. Farid-ul-Haq M, Haseeb MT, Hussain MA, Ashraf MU, Naeem-ul-Hassan M, Hussain SZ, et al. A smart drug delivery system based on Artemisia vulgaris hydrogel: Design, on-off switching, and real-time swelling, transit detection, and mechanistic studies. J Drug Deliv Sci Technol. 2020; 7(58): 1159-60.
69. Arisoy S, Sayiner O, Comoglu T, Onal D, Atalay O, Pehlivanoglu B. In vitro and in vivo evaluation of levodopa-loaded nanoparticles for nose to brain delivery. Pharm Dev Technol. 2020; 25(6): 735-47.
70. Tan JPK, Voo ZX, Lim S, Venkataraman S, Ng KM, Gao S, et al. Effective encapsulation of apomorphine into biodegradable polymeric nanoparticles through a reversible chemical bond for

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]

delivery across the blood–brain barrier. Nanomed Nanotechnol Biol Med. 2019; 4(17): 236-45.
71. Regnier-Delplace C, Du Boullay OT, Siepmann F, Martin-Vaca B, Degrave N, Demonchaux P, et al. PLGA microparticles with zero-order release of the labile anti-Parkinson drug apomorphine. Int J Pharm. 2013; 443(1-2): 68-79.
72. Wang A, Wang L, Sun K, Liu W, Sha C, Li Y. Preparation of rotigotine-loaded microspheres and their combination use with L-DOPA to modify dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. Pharm Res. 2012; 29(9): 2367-76.
73. Hua S, De Matos MB, Metselaar JM, Storm G. Current trends and challenges in the clinical translation of nanoparticulate nanomedicines: pathways for translational development and commercialization. Front Pharmacol. 2018; 3(9): 790-4.
74. Raj R, Wairkar S, Sridhar V, Gaud R. Pramipexole dihydrochloride loaded chitosan nanoparticles for nose to brain delivery: Development, characterization and in vivo anti-Parkinson activity. Int J Biol. 2018; 57(109): 27-35.
75. Hauser SL, Cree BA. Treatment of multiple sclerosis: a review. Am J Med. 2020; 5(67): 10-8.
76. Kwiatkowski AJ, Stewart JM, Cho JJ, Avram D, Keselowsky BG. Nano and microparticle emerging strategies for treatment of autoimmune diseases: multiple sclerosis and type 1 diabetes. Adv Healthc Mater. 2020; 9(11): 2000164.
77. DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2020; 16(6): 319-32.
78. Gadhave DG, Kokare CR. Nanostructured lipid carriers engineered for intranasal delivery of teriflunomide in multiple sclerosis: optimization and in vivo studies. Drug Dev Ind Pharm. 2019; 45(5): 839-51.
79. Dash D, Mestre TA. Therapeutic update on Huntington's Disease: Symptomatic treatments and emerging disease-modifying therapies. Neurotherapeutics. 2020; 14(9): 1-15.
80. Shannon KM. Recent advances in the treatment of Huntington's disease: Targeting DNA and RNA. CNS drugs. 2020; 34(3): 219-28.
81. Kumar A, Ratan RR. Oxidative stress and Huntington's disease: The good, the bad, and the ugly. J Huntingtons Dis. 2016; 5(3): 217-37.
82. Bhatt R, Singh D, Prakash A, Mishra N. Development, characterization and nasal delivery of rosmarinic acid-loaded solid lipid nanoparticles for the effective management of Huntington's disease. Drug Deliv. 2015; 22(7): 931-9.
83. AFJEH DE, Marivani M, Mehravi B, Karimzadeh F, Ashtari K. Development of Nanoparticles for Drug Delivery to the Brain. J Shefaye Khatam. 2017; 11(3): 55-80.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-17]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1400.28.12.29.5]