

کاربرد فناوری نانو در انتقال دارو از راه بینی به مغز در درمان آلزایمر: مروری بر پیشرفت های اخیر، فرصت ها و چالش ها

طاهره نوایی دیوا^{۱*}، مائده رضاپور^۲

^۱گروه شیمی، واحد سوادکوه، دانشگاه آزاد اسلامی، سوادکوه، ایران.

^۲گروه شیمی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.

چکیده: بیماری آلزایمر یکی از شایع ترین اختلالات نورودژنراتیو است که درمان مؤثر آن به دلیل وجود سد خونی-مغزی، چالش های قابل توجهی دارد. مسیر بینی به مغز به عنوان یک راه نوین و غیر تهاجمی، امکان عبور مستقیم دارو از طریق اپی تلیوم بینی به سیستم عصبی مرکزی را فراهم می سازد. در این راستا، نانوفرمولاسیون های دارویی به ویژه با ویژگی های هوشمند و هدفمند، نقش بسزایی در بهبود انتقال دارو ایفا می کنند. پلیمرهای کاتیونی نظیر کیتوزان، نانوذرات پلیمری، نانوذله ها، لیپوزوم ها و نانوذرات لیپیدی جامد از جمله سامانه های موفق برای این مسیر هستند. اصلاح سطح نانوذرات با لیگاندهایی مانند آپوترانسفرین و لاکتوفرین، امکان هدف گیری نورون های خاص را افزایش می دهد. همچنین نانوحامل های پاسخگو به pH، آنزیم یا دما، رهایش کنترل شده و اختصاصی دارو در محیط پاتولوژیک مغز را ممکن می سازند. این سامانه ها در تحویل داروهای ضد آمیلوئید، مهارکننده های کیناز، آنتی اکسیدان ها، فاکتورهای نوروتروفیک و siRNA مؤثر بوده اند. آزمون های سمیت، نفوذپذیری، رهایش، فارماکوکینتیک و آزمون های رفتاری، اثربخشی این فرمولاسیون ها را در مدل های آلزایمر تأیید کرده اند. در کنار این پیشرفت ها، چالش هایی نظیر پایداری فرمولاسیون، تفاوت مدل های حیوانی با انسان، و پاک سازی سریع مخاطی باقی مانده است. با این حال، تلفیق نانوفناوری با مدل های ارگان-روی-چیپ و هوش مصنوعی، افق های نوینی برای درمان هدفمند و ایمن آلزایمر از مسیر بینی به مغز می گشاید.

واژگان کلیدی: نانوفناوری، بیماری آلزایمر، نانوفرمولاسیون های دارویی، سد خونی-مغزی، نانوذرات فلزی.

Tahereh.Navai@iau.ac.ir

خاص خود، ابزار بسیار قدرتمندی برای افزایش کارایی و ایمنی درمان فراهم می کنند. مهم ترین ویژگی های آن ها عبارتند از:

- اندازه ی بسیار کوچک که امکان عبور از سدهای فیزیولوژیکی بدن از جمله سد خونی-مغزی و جذب بهتر توسط سلول ها از طریق اندوسیتوز را فراهم می کند [۱].

۱- مقدمه

نانو به معنای یک میلیارد است و در علوم، به مقیاسی اشاره دارد که ابعاد آن در حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر باشد. یک نانومتر برابر با یک میلیارد متر (10^{-9} متر) است. نانومواد، به ویژه در قالب نانوفرمولاسیون های دارویی، به دلیل ویژگی های فیزیکوشیمیایی

- سطح ویژه بالا که افزایش ظرفیت بارگیری دارو و امکان اتصال آسان تر لیگاندها یا عوامل هدفمندکننده را به همراه دارد [۲].

- قابلیت اصلاح سطح که شامل افزودن گروه‌های هدفمندکننده [مثل آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها، لیگاندها] و کنترل رفتار زیستی [نظیر دفع از سیستم ایمنی یا زمان ماندگاری در خون] می‌شود [۳].

- قابلیت پاسخ‌دهی به محرک‌ها که موجب پاسخ به pH، دما، آنزیم‌ها، یا میدان مغناطیسی برای آزادسازی دارو و امکان طراحی سامانه‌های هوشمند برای رهایش کنترل‌شونده می‌شود [۴].

- پتانسیل بارگذاری داروهای آب‌گریز و ناپایدار که امکان حمل داروهایی با حلالیت پایین یا نیمه‌عمر کوتاه و افزایش پایداری شیمیایی دارو را به همراه دارد [۵].

- کاهش عوارض جانبی سیستمیک یعنی با هدف‌گیری اختصاصی، دارو فقط در ناحیه مورد نظر آزاد می‌شود و کاهش سمیت و اثرات خارج از هدف را هم به دنبال دارد [۶].

یکی از چالش‌های بزرگ درمان بیماری‌های عصبی، سد خونی- مغزی است. نانوذرات به واسطه اندازه کوچک و سطح قابل اصلاح‌شان، توانایی عبور از این سد را دارند و می‌توانند دارو را مستقیم به بافت مغز برسانند [۱]. داروهای بسیاری با مشکل حلالیت پایین یا پایداری ضعیف مواجه‌اند. نانوفرمولاسیون‌ها با افزایش حلالیت، پایداری و زمان ماند در گردش خون، اثربخشی درمان را افزایش می‌دهند [۲]. از طریق اتصال لیگاندهای اختصاصی به سطح نانوذرات، می‌توان دارو را فقط به سلول‌های درگیر [مثل نورون‌های آسیب‌دیده] رساند و از آسیب به بافت‌های سالم جلوگیری کرد [۶]. نانوذرات می‌توانند به صورت هوشمند طراحی شوند تا در پاسخ به محرک‌هایی مثل pH پایین یا آنزیم‌های خاص در محیط آسیب‌دیده فعال شده و دارو را آزاد کنند [۳].

۲- بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل و یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده و غیرقابل برگشت است که با کاهش

تدریجی حافظه، اختلال در عملکردهای شناختی، تغییرات رفتاری و ناتوانی عملکردی همراه است [۷].

از منظر پاتولوژیک، این بیماری با دو ویژگی اصلی شناخته می‌شود:

۱. تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا ($A\beta$) در فضای خارج سلولی
۲. درهم‌تنیدگی‌های نوروفیبریلاری^۱ حاصل از فسفریلاسیون غیرطبیعی پروتئین تائو^۲ درون نورون‌ها [۸].

ایجاد این ساختارهای غیرطبیعی منجر به مرگ سلول‌های عصبی، کاهش سیناپس‌ها و کوچک شدن حجم مغز به‌ویژه در ناحیه هیپوکامپ و قشر پیشانی می‌شود [۹]. از نظر بالینی، آلزایمر ابتدا با اختلال در حافظه کوتاه‌مدت شروع می‌شود و به‌مرور زمان با کاهش عملکرد اجرایی، اختلال در زبان، قضاوت و جهت‌یابی فضایی همراه می‌شود [۱۰]. همچنین، آلزایمر معمولاً در سنین بالاتر از ۶۵ سال آغاز می‌شود و شیوع آن با افزایش سن رشد چشمگیری دارد، به‌طوری‌که طبق آمار جهانی، بیش از ۵۵ میلیون نفر در سراسر جهان به نوعی از دمانس مبتلا هستند که عمده آن‌ها به آلزایمر مربوط می‌شود [۱۱]. این بیماری به‌عنوان هفتمین علت مرگ‌ومیر جهانی شناخته می‌شود. این بیماری تأثیرات قابل‌توجهی بر سیستم‌های بهداشتی و اقتصادی دارد [۱۲]. با افزایش جمعیت سالمندان، انتظار می‌رود که تعداد مبتلایان به آلزایمر تا سال ۲۰۶۰ به حدود ۱۴ میلیون نفر در ایالات متحده برسد [۱۳].

۳- نحوه انتقال داروی آلزایمر در بدن

برای درمان بیماری آلزایمر، داروها از مسیرهای مختلفی وارد بدن می‌شوند تا به مغز برسند و اثر درمانی خود را اعمال کنند (جدول ۱). انتخاب مسیر دارورسانی به نوع دارو، هدف درمانی، و میزان عبور از سد خونی-مغزی بستگی دارد.

۴- مسیر بینی به مغز: راهکاری نوین در درمان آلزایمر

^۱ Neurofibrillary Tangles

^۲ Tau

جدول ۱. انواع نحوه انتقال داروی آلزایمر در بدن.

مسیر دارورسانی	توضیحات و مزایا
خوراکی	رایج‌ترین روش؛ شامل قرص و کپسول. جذب از دستگاه گوارش و عبور از کبد. برخی داروها مثل دونپزیل از این مسیر استفاده می‌کنند.
تزریقی	جذب سریع و فراهمی زیستی بالا. مناسب برای داروهایی که باید سریع وارد جریان خون شوند.
ترانس‌درمال (پوستی)	استفاده از چسب‌های دارویی؛ جذب آهسته و پیوسته. برای داروهایی مثل ریواستیگمین کاربرد دارد.
بینی (داخل بینی)	مسیر نوین و غیرتهاجمی؛ امکان عبور مستقیم از مخاط بینی به مغز و دور زدن سد خونی-مغزی. مناسب برای نانوفورمولاسیون‌ها.
زیرزبانی و باکال	جذب سریع از مخاط دهان؛ بدون عبور از کبد. مناسب برای داروهای اضطرابی یا با فراهمی زیستی پایین.

درمان‌های فعلی فقط می‌توانند روند بیماری را کند کنند یا علائم را مدیریت کنند، اما درمان قطعی هنوز وجود ندارد [۱۳]. در آلزایمر، فرآیندهایی مانند تجمع پروتئین آمیلوئید بتا و تاو، التهاب عصبی، و استرس اکسیداتیو نقش دارند که درمان را پیچیده‌تر می‌کند [۱۴]. بسیاری از داروها قادر به عبور از سد خونی-مغزی نیستند و این یک مانع بزرگ در درمان مؤثر آلزایمر است [۱۲]. تشخیص معمولاً در مراحل متوسط یا شدید صورت می‌گیرد که باعث کاهش اثربخشی درمان می‌شود [۱۳]. داروهای Lecanemab و Donanemab از جمله جدیدترین آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که برای درمان بیماری آلزایمر طراحی شده‌اند. این داروها با هدف کاهش تجمع پروتئین آمیلوئید بتا ($A\beta$) در مغز عمل می‌کنند و اثربخشی آن‌ها تنها در مراحل اولیه بیماری اثبات شده است [۱۵]. از جمله یک مطالعه بالینی فاز^۱ برای داروی Lecanemab و مطالعه بالینی دیگر^۲ برای Donanemab، نشان داده‌اند که این داروها تنها در بیماران با اختلال شناختی خفیف^۳ یا زوال عقل خفیف مؤثر هستند. در مطالعه‌ی Donanemab مشخص شد که پاسخ درمانی بیشتر در

افراد با سطح پایین‌تری از پروتئین تاو دیده می‌شود، که به مراحل اولیه بیماری اشاره دارد [۱۶ و ۱۷]. هر دو دارو با عوارضی از جمله ادم^۴ و خونریزی یا رسوب هموسیدرین^۵ همراه هستند که می‌توانند منجر به سردرد، گیجی، تهوع و حتی تشنج شوند. در مطالعات کلینیکی، حدود ۱۲ تا ۲۵ درصد از بیماران تحت درمان با این داروها، درجاتی از ARIA را تجربه کرده‌اند [۱۸]. در سال ۲۰۲۳، قیمت سالانه داروی Lecanemab حدود ۲۶،۵۰۰ دلار آمریکا تعیین شد که با احتساب هزینه‌های آزمایش‌های تصویربرداری و پیگیری پزشکی می‌تواند به بیش از ۴۰،۰۰۰ دلار در سال برسد. سازمان‌هایی مانند موسسه بررسی بالینی و اقتصادی^۶ اعلام کرده‌اند که این قیمت فراتر از آستانه مقرون‌به‌صرفه بودن برای بسیاری از کشورهاست [۱۹]. داروهای سنتی مانند دونپزیل، ریواستیگمین و Galantamine تنها بر علائم شناختی مانند حافظه و تمرکز تأثیر دارند، اما تأثیری بر روند پیشرفت بیماری یا علت‌های اصلی مانند تجمع آمیلوئید و پروتئین تاو ندارند [۲۰].

این داروها اغلب با عوارضی مانند تهوع، اسهال، سرگیجه، بی‌اشتهایی و بی‌خوابی همراه هستند که باعث می‌شود بسیاری از بیماران درمان را ادامه ندهند [۲۱]. بسیاری از ترکیبات دارویی توانایی عبور مؤثر از سد خونی-مغزی را ندارند، در نتیجه دارو به مقدار کافی به بافت مغز نمی‌رسد و اثربخشی درمان کاهش می‌یابد [۲۲]. برای حفظ اثربخشی داروها، بیماران باید به‌طور مداوم آن‌ها را مصرف کنند؛ قطع دارو اغلب منجر به بازگشت سریع علائم می‌شود [۲۳]. درصد قابل‌توجهی از بیماران به درمان‌های سنتی پاسخ نمی‌دهند یا پاسخ‌شان بسیار محدود و کوتاه‌مدت است [۲۴]. یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، عبور مؤثر داروها از سد خونی-مغزی است. این سد فیزیولوژیکی بسیار انتخاب‌گر، مانع از ورود بیش از ۹۸ درصد از داروهای سیستمیک به بافت مغز می‌شود [۲۲].

مسیر بینی به مغز یک راهکار نوین و غیرتهاجمی برای انتقال مستقیم داروها از حفره بینی به سیستم عصبی مرکزی است. این

^۴ARIA-E (edema)

^۵ARIA-H (microhemorrhages)

^۶ Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

^۱ Clarity-AD

^۲ Trailblazer-alz 2

^۳ Mild Cognitive Impairment (MCI)

مسیر از طریق دو شبکه عصبی عمده عمل می‌کند [۲۳]: عصب بویایی و عصب سه‌قلو

دور زدن سد خونی-مغزی و افزایش دسترسی دارو به مغز [۲۴]، شروع سریع‌تر اثر دارو به دلیل عبور مستقیم به مغز [۲۵]، کاهش دوز مصرفی و کاهش عوارض جانبی سیستمیک و امکان استفاده در بیماران مبتلا به اختلال بلع یا مراحل پیشرفته بیماری از مزایای کلیدی این مسیر دارورسانی هستند [۲۶].

در سال‌های اخیر، ترکیب این مسیر با فناوری‌های نانو مانند نانوذرات پلیمری، لیپوزوم‌ها، نانوامولسیون‌ها و ژل‌های بینی باعث شده تا پایداری، جذب و رهایش هدفمند داروها در مغز به شکل چشمگیری افزایش یابد [۲۷].

۵- نانوفرمولاسیون‌های دارویی در درمان بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین اختلالات نورودژنراتیو است که با کاهش پیشرونده‌ی توانایی شناختی، حافظه و عملکرد اجرایی همراه است. در حال حاضر درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و داروهای موجود تنها به تسکین علائم کمک می‌کنند. مواعی مانند سد خونی-مغزی، نیمه‌عمر پایین داروها، سمیت سیستمیک و نبود هدف‌گیری اختصاصی از جمله چالش‌های اصلی درمان این بیماری هستند. در این راستا، نانوفرمولاسیون‌های دارویی توانسته‌اند راهکارهای نوینی ارائه دهند که هم به بهبود اثربخشی دارو منجر می‌شوند و هم عوارض جانبی را کاهش می‌دهند [۲۸].

۵-۱- نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری، ذراتی در مقیاس نانو هستند که از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار ساخته می‌شوند و به‌عنوان حامل‌های دارویی جهت افزایش هدفمندی، پایداری و نفوذ داروها به بافت‌های خاص از جمله مغز استفاده می‌گردند. نانوذرات پلیمری با ساختار شبکه‌ای می‌توانند دارو را به‌صورت تدریجی و در مدت زمان معین آزاد کنند. این ویژگی برای درمان بیماری‌های مزمنی مانند آلزایمر بسیار مهم است. برخی از نانوذرات پلیمری با ویژگی‌های سطحی خاص مثل پلی‌سوربات-

۸۰ یا پوشش با لیگاند‌های هدف‌گیرنده می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کرده و به نواحی هدف در مغز برسند. داروهایی که در فرم نانویی فرموله می‌شوند، به‌دلیل هدف‌گیری اختصاصی، کمتر در بافت‌های غیر هدف توزیع می‌شوند که این مسئله به کاهش عوارض جانبی کمک می‌کند. نانوذرات پلیمری از تخریب سریع دارو جلوگیری کرده و امکان حمل ترکیبات ناپایدار را فراهم می‌سازند [۳۲-۲۹].

نانوذرات پلیمری در درمان آلزایمر به سه صورت زیر می‌توانند عمل کنند:

- حمل مهارکننده‌های آنزیم کولین‌استراز، داروهایی مانند دونپزیل و ریواستیگمین در فرم نانوذراتی اثربخشی بالاتری از خود نشان داده‌اند، زیرا سریع‌تر و بیشتر به مغز منتقل می‌شوند [۳۳].

- دارورسانی ژن‌ها یا siRNA برای مهار مسیرهای پاتولوژیک. استفاده از نانوذرات برای انتقال siRNA علیه ژن‌هایی که در تجمع پروتئین‌های آمیلوئید نقش دارند، یکی از استراتژی‌های جدید در درمان آلزایمر است [۳۴].

- استفاده از نانوذرات برای کاهش التهاب مغزی. برخی نانوذرات پلیمری حامل داروهای ضدالتهابی مانند کورکومین یا رسوراترول توانسته‌اند اثرات حفاظتی نورونی در مدل‌های حیوانی از آلزایمر نشان دهند [۳۵].

در این راستا برخی از نانوذرات پلیمری بصورت موفق در مطالعات آلزایمر عمل کردند. به عنوان مثال از نانوذرات پلی لاکتیک-کوالیکولیک اسید (PLGA) می‌توان نام برد. این ترکیب یکی از پرکاربردترین نانوحامل‌ها در درمان آلزایمر است که قابلیت بارگیری داروهای آب‌دوست و چربی‌دوست را دارد و از سد خونی-مغزی عبور می‌کند [۵]. همچنین نانوذرات کیتوزان به دلیل بار مثبت، با مخاط بینی و نورون‌های بویایی بهتر تعامل می‌کند و برای مسیر بینی به مغز بسیار مناسب است [۳۶].

۵-۲- لیپوزوم‌ها و نانولیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها و زیکول‌های کروی شکلی هستند که از یک یا چند لایه فسفولیپیدی (دو لایه لیپیدی مشابه غشای سلولی) تشکیل شده‌اند و می‌توانند داروهای آب‌دوست را در فضای آبی مرکزی و

داروهای چربی‌دوست را در لایه لیپیدی خود جای دهند[۳۷]. نانولیپوزوم‌ها زیرمجموعه‌ای از لیپوزوم‌ها هستند که اندازه آن‌ها در مقیاس نانومتری است و قابلیت نفوذپذیری، پایداری و دسترسی زیستی بالاتری نسبت به لیپوزوم‌های بزرگ‌تر دارند[۳۸].

کاربردهای درمانی این دسته از مواد در آلزایمر گزارش شده است. به عنوان مثال لیپوزوم‌ها می‌توانند داروهای مانند کورکومین یا دونپزیل را بارگذاری کنند که اثربخشی بالایی در مهار تجمع آمیلوئید بتا دارند[۳۹]. همچنین نانولیپوزوم‌های اصلاح شده (مثلاً با پلی‌اتیلن گلیکول یا لیگاندهای خاص) برای انتقال مستقیم به مغز از راه بینی استفاده شده‌اند. نانولیپوزوم‌ها با کاهش تخریب پیش از دسترس دارو در گردش خون و جلوگیری از متابولیسم کبدی، باعث افزایش دسترسی دارو به بافت مغز می‌شوند[۴۰]. در مطالعات حیوانی، نانولیپوزوم حاوی کورکامین باعث کاهش رسوبات آمیلوئید و بهبود حافظه در مدل آلزایمر شده است[۴۱]. ترکیب لیپوزوم حاوی ریواستیگمین نیز باعث بهبود عملکرد شناختی در مدل حیوانی آلزایمر و کاهش سمیت نسبت به داروی آزاد شده است[۴۲].

۵-۳- نانوبلورها

نانوبلورها ذرات بلوری خالص از مواد دارویی هستند که اندازه آن‌ها معمولاً کمتر از ۵۰۰ نانومتر است. برخلاف سایر نانوحامل‌ها، نانوبلورها از داروی خالص تشکیل شده‌اند و معمولاً با سورفکتانت‌ها پایدار می‌شوند[۴۳]. از ویژگی‌های کلیدی آن‌ها می‌توان به افزایش چشمگیر در انحلال‌پذیری داروهای بسیار آب‌گریز، افزایش سطح تماس با غشاهای زیستی افزایش جذب و قابلیت استفاده در سیستم‌های بینی به مغز اشاره کرد[۴۴]. نانوبلورهای ساخته شده از کورکومین و کوئرستین باعث افزایش نفوذپذیری دارو به مغز و کاهش استرس اکسیداتیو و تجمع بتا آمیلوئید شده‌اند[۴۵].

۵-۴- نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی شامل ذرات فلزی یا اکسید فلزات (مانند نقره، طلا، اکسید روی و اکسید آهن) هستند که خواص نوری،

شیمیایی و الکترونی خاصی در ابعاد نانو نشان می‌دهند[۴۶]. ویژگی‌های کلیدی این نانوذرات شامل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی، قابلیت مهار تجمع پروتئین‌های پاتولوژیک مانند آمیلوئید بتا و امکان استفاده به‌عنوان نانوحامل برای داروها یا RNA می‌باشد[۴۷]. در این راستا نانوذرات طلا باعث کاهش التهاب و جذب هدفمند به پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود. همچنین، نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی در تصویربرداری مغز و دارورسانی هم‌زمان استفاده شده‌اند[۴۸].

۵-۵- نانوزل‌ها

نانوزل‌ها شبکه‌های پلیمری آبدوستی هستند که توانایی جذب و نگهداری مقدار زیادی آب یا مایعات زیستی را دارند، در حالی که ابعاد آن‌ها در محدوده نانومتر باقی می‌ماند[۴۹]. قابلیت بارگذاری ترکیبات دارویی حساس مانند پپتیدها و RNA، عبور آسان از سد خونی-مغزی با اصلاح سطح و امکان رهایش کنترل‌شونده و پاسخ‌گو به pH یا آنزیم‌ها از ویژگی‌های آن‌ها می‌باشد[۵۰]. نانوزل‌های حامل مهارکننده‌های β -secretase یا مولکول‌های آنتی‌اکسیدان می‌توانند کاهش تخریب نورونی و افزایش حافظه را در مدل‌های حیوانی نشان دهند[۵۱].

۵-۶- نانوفرمولاسیون‌های حاوی مواد فعال زیستی و نوتروپیک‌ها^۱

مواد زیستی نظیر کورکومین، رزوراترول، کوئرستین و اپیگالوکاتچین گالات از منابع طبیعی (گیاهان، چای سبز، زردچوبه، انگور و غیره) به دست می‌آیند و اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد آمیلوئید دارند. این ترکیبات معمولاً دارای حلالیت پایین در آب، پایداری ضعیف و عبور کم از سد خونی-مغزی هستند که کارایی آن‌ها را در فرم آزاد محدود می‌کند[۴۴]. ترکیب این مواد با نانوفرمولاسیون‌ها مثل لیپوزوم، نانوزل و نانوبلور موجب افزایش پایداری، زیست‌فراهمی و هدایت هدفمند آن‌ها به مغز می‌شود[۵۲]. به عنوان مثال کورکومین لیپوزومی باعث کاهش قابل توجه رسوب آمیلوئید در مدل حیوانی شده است[۵۳].

^۱ Nootropics

رزوراترول در نانوبلورها منجر به افزایش نفوذ به مغز و حفاظت از نورون ها می شود [۲۷].

نوتروپیک ها ترکیباتی هستند که عملکرد شناختی، حافظه، توجه و عملکرد عصبی را بهبود می دهند. Huperzine A (مهارکننده کولین استراز)، Citicoline (پیش ماده فسفولیپیدهای مغزی) و Piracetam و Aniracetam (تعدیل کننده گیرنده های گلوتامات) جزو این دسته از ترکیبات محسوب می شوند.

بسیاری از نوتروپیک ها دارای نیمه عمر کوتاه، پایداری پایین و عبور ضعیف از خونی-مغزی هستند. نانوفرمولاسیون این ترکیبات سبب رهایش کنترل شونده و جلوگیری از تخریب زودرس، افزایش نفوذ از سد خونی-مغزی و هدایت اختصاصی به نورون ها با اصلاح سطح نانوحامل ها می شود [۵۴]. به عنوان مثال Huperzine A در نانومولسیون باعث افزایش جذب بینی- به-مغز و بهبود شناخت شده است [۵۵]. همچنین Citicoline نانولیپوزومی به بهبود حافظه در مدل های آلزایمر موش کمک کرده است [۵۶].

۵-۷- نانومولسیون ها

نانومولسیون ها سیستم های کلوئیدی دو فاز (روغن در آب یا آب در روغن) هستند که اندازه قطرات آن ها معمولاً بین ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر است و با کمک سورفکتانت ها پایدار می مانند [۵۷]. از ویژگی و مزایای این ترکیبات می توان به افزایش انحلال پذیری داروهای آب گریز، رهایش سریع تر و جذب بهتر در مخاط بینی و زیست سازگاری بالا و تولید آسان اشاره کرد [۵۸]. به عنوان نمونه، نانومولسیون های بارگذاری شده با دونیزیل یا ریواستیگمین برای تجویز از راه بینی توانسته اند نفوذ دارو به مغز را افزایش دهند [۵۹].

۵-۸- میسل ها

میسل ها تجمعات کروی خودآرا از آمفی فیلک ها (مولکول هایی با دو بخش آبدوست و آب گریز) هستند که معمولاً اندازه ای بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند [۶۰]. از ویژگی های این مواد می توان به افزایش پایداری و زیست فراهمی داروهای غیر محلول در آب، توانایی نفوذ از سد خونی-مغزی با اصلاح سطحی و رهایش

آهسته و هدفمند نام برد [۶۱]. در این حیطه، میسل های پلیمری حاوی گالاتامین یا کورکومین، توانسته اند رهایش هدفمند دارو به نورون ها و کاهش التهاب عصبی را فراهم کنند [۶۲].

۵-۹- دندریمرها

دندریمرها پلیمرهای شاخه دار سه بعدی هستند که ساختاری متقارن دارند و هسته، شاخه و سطح عملکردی مشخصی دارند. اندازه آن ها معمولاً بین ۱ تا ۱۰ نانومتر است [۶۳]. از ویژگی های بارز این ترکیبات می توان به قابلیت بارگذاری همزمان چند دارو یا ژن، عبور مؤثر از سد خونی-مغزی با اصلاح سطح و رهایش کنترل شونده و کاهش سمیت نام برد [۶۴]. در این راستا، دندریمرهای نسل چهارم (G4) حاوی Memantine یا siRNA علیه β -amyloid در مدل های حیوانی باعث کاهش تجمع پلاک ها و بهبود شناخت شده اند [۶۵].

۶- طراحی و بهینه سازی نانوفرمولاسیون های دارویی برای انتقال بینی-به-مغز

فرمولاسیون های نانودارویی برای تحویل مستقیم از بینی به مغز نیازمند طراحی دقیق از نظر ویژگی های فیزیکی-شیمیایی، زیست سازگاری و پایداری دارو هستند. خواص حیاتی از جمله اندازه ذره، بار سطحی، نوع حامل، قابلیت چسبندگی مخاطی و قابلیت عبور از لایه اپی تلیال بینی به عنوان فاکتورهای کلیدی در بهینه سازی این سامانه ها محسوب می شوند [۶۶]. برای کارایی بالای جذب از مسیر بینی، اندازه ذرات باید در بازه ۲۰۰-۵۰ نانومتر باشد. ذرات کوچکتر از ۵۰ نانومتر تمایل بیشتری به عبور از سد اپی تلیال و ورود به نورون های بویایی دارند، در حالی که ذرات بزرگتر به دلیل افزایش مدت زمان تماس با مخاط بینی از طریق چسبندگی مخاطی، جذب بهتری را ارائه می دهند [۶۷]. ذرات با بار مثبت به دلیل برهم کنش الکترواستاتیک قوی با مخاط بینی (که دارای بار منفی است) بهبود چسبندگی مخاطی و افزایش جذب از طریق مسیر ترانس سلولار را نشان می دهند [۶۸]. پلیمرهایی نظیر کیتوزان که دارای بار مثبت هستند، می توانند سدهای مخاطی را باز کنند و انتقال دارو را تسهیل کنند [۶۶]. استفاده از نانوفرمولاسیون های هوشمند که در پاسخ به تغییرات

محیط بینی (pH ۵/۵-۶/۵)، آنزیم‌های اختصاصی یا دمای بدن دارو را آزاد می‌کنند، رویکرد مؤثری برای دستیابی به دارورسانی کنترل‌شده و هدفمند در مغز محسوب می‌شود [۶۹]. نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی جامد، نانومولسیون‌ها و نانوذرات کیتوزانی از جمله سیستم‌های موفق در طراحی دارورسانی بینی-به-مغز هستند [۶۷]. سطح نانوذرات می‌تواند با لیگاندهایی مثل آپوترانسفرین، لاکتوفرین یا پپتیدهای هدفمند برای گیرنده‌های نورونی اصلاح شود تا اختصاصی‌سازی بیشتر در انتقال دارو به مغز حاصل گردد [۶۶].

۷- نانوحامل‌های هوشمند و هدفمند پاسخگو به آنزیم، pH و دما

نانوحامل‌های هوشمند قادرند در پاسخ به محیط آسیب‌دیده نورونی یا شرایط خاص ناحیه هدف مانند pH پایین، آنزیم‌های خاص یا افزایش دما، دارو را به صورت کنترل‌شده آزاد کنند. این سامانه‌ها می‌توانند به افزایش انتخاب‌پذیری و کاهش سمیت خارج هدف کمک کنند. مکانیسم آنها شامل تخریب پوشش حامل در پاسخ به فعالیت آنزیم‌های خاص (مانند MMPs در مناطق التهابی مغز) یا تغییر pH در محیط آمیلوئیدی و فعال شدن سامانه رهایش است. کاربرد این دسته از نانومواد شامل رهایش داروهای ضد آمیلوئید، آنتی‌اکسیدان‌ها و فاکتورهای نوروتروفیک است. از مزایای استفاده از این ترکیبات می‌توان به افزایش هدف‌گیری اختصاصی، کاهش عوارض جانبی سیستمیک و بهبود عبور خونی-مغزی اشاره کرد [۷۰-۷۲].

۸- نقش نانوفرمولاسیون‌ها در هدف‌گیری پاتوفیزیولوژی آلزایمر و تحقق اهداف درمانی

بیماری آلزایمر با مجموعه‌ای از مکانیسم‌های پاتولوژیک پیچیده مانند تجمع پپتید آمیلوئید-بتا (Aβ)، فسفریلاسیون غیرطبیعی پروتئین Tau، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و کاهش انتقال‌دهنده‌های عصبی همراه است [۹]. این مکانیسم‌ها نه تنها منجر به اختلالات شناختی می‌شوند، بلکه فرآیند درمان را نیز پیچیده می‌سازند. طراحی نانوفرمولاسیون‌های هدفمند، رویکردی نوین برای غلبه بر این چالش‌ها محسوب می‌شود. در این راستا

تحقیقات زیادی انجام شده است که در ادامه به برخی از آنها اشاره می‌شود. از نانوذرات پلیمری یا لیپوزوم‌های اصلاح‌شده برای تحویل داروهای مانند کورکومین و پپتیدهای ضد Aβ استفاده شده است. همچنین، اتصال لیگاندهایی مانند ApoE یا Transferrin برای هدف‌گیری اختصاصی نورون‌ها و عبور از سد خونی-مغزی استفاده شده است. از طرف دیگر، از پوشش کیتوزان برای بهبود نفوذ از مخاط بینی و تحویل مستقیم به مغز استفاده شده است [۷۳]. طراحی نانوحامل‌های حاوی مهارکننده‌های کیناز (مانند GSK-3β inhibitors) نیز گزارش شده است. استفاده از نانوفرمولاسیون‌های حاوی siRNA یا آنتی‌بادی ضد-Tau برای مداخله در سطح مولکولی نیز گزارش شده است [۷۴]. همچنین گزارش‌هایی بر مبنای بارگذاری آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر EGCG، رزوراترول و کوآنزیم Q10 در لیپوزوم‌ها یا SLNs جهت حفاظت از نورون‌ها در برابر ROS به ثبت رسیده است. فرمولاسیون ترکیبی با عوامل ضدالتهاب مانند NSAIDs در نانوذرات بینی نیز انجام شده است [۷۵ و ۷۶]. نانوذرات بارگذاری‌شده با مهارکننده‌های AChE (مثل دونپزیل، Galantamine) برای افزایش سطح ACh در مغز استفاده شده است. همچنین مسیر تحویل بینی به مغز برای عبور سریع و موضعی به قشر مغز و هیپوکامپ بررسی شده است. تحویل فاکتورهای رشد عصبی مانند NGF و BDNF با نانوذرات پپتیدی یا پلی‌ساکاریدی جهت تحریک مسیرهای بازسازی نورونی انجام شده است. همچنین طراحی سامانه‌های تحویل نانوذرات حساس به محرک (pH، آنزیم، دما) برای رهایش هوشمند انجام شده است [۵۰].

۹- ارزیابی‌های پیش‌بالینی و آزمایشگاهی نانوفرمولاسیون‌های بینی-به-مغز در درمان آلزایمر

برای بررسی اثربخشی و ایمنی نانوفرمولاسیون‌های دارویی طراحی شده جهت مسیر بینی-به-مغز، مطالعات پیش‌بالینی و آزمایشگاهی ضروری هستند. این ارزیابی‌ها شامل طیف وسیعی از مطالعات فارماکوکینتیکی، سم‌شناسی، اثربخشی رفتاری و آزمون‌های سلولی می‌شوند [۶۷].

۹-۱- مطالعات آزمایشگاهی^۱

در مرحله اول، ارزیابی سمیت سلولی، قابلیت عبور از لایه سلولی اپی تلیوم بینی (مدل های سلولی RPMI 2650 یا Calu-3)، آزمون های رهائش کنترل شده و پایداری فرمولاسیون انجام می شود [۶۹]. همچنین آزمون های شبیه سازی عبور از سد خونی - مغزی با استفاده از مدل های سلولی BBB (مانند HBMEC) برای پیش بینی توانایی عبور نانوفرمولاسیون ها از سدهای طبیعی انجام می شود [۶۶].

۹-۲- مطالعات پیش بالینی^۲

ارزیابی در مدل های حیوانی (معمولاً موش یا رت) از طریق تجویز بینی انجام شده و سپس توزیع دارو در مغز با روش هایی مانند HPLC یا تصویربرداری فلورسانس بررسی می شود [۶۷]. علاوه بر این، آزمون های رفتاری^۳ برای ارزیابی بهبود حافظه و یادگیری در مدل های آلزایمر انجام می گیرد [۲۸].

پارامترهایی مانند بیوانسجامی^۴ مدت زمان ماندگاری در مخاط بینی و پارامترهای فارماکوکینتیک^۵ نیز اندازه گیری می شوند تا کارایی فرمولاسیون ها در انتقال موثر به مغز تعیین گردد [۶۹].

۱۰- چالش ها و آینده پژوهی مسیر بینی - به - مغز در درمان آلزایمر با نانوفرمولاسیون های دارویی

با وجود پیشرفت های چشمگیر در طراحی نانوفرمولاسیون های هوشمند برای تحویل دارو از مسیر بینی به مغز، هنوز چالش های متعددی در مسیر انتقال این فناوری به کاربرد بالینی وجود دارد. از جمله مهم ترین چالش ها می توان به وجود سدهای آنزیمی، ترشح مداوم مخاط و حرکات مژک های اپی تلیوم بینی منجر به پاک سازی سریع نانوفرمولاسیون ها شده و اثربخشی را محدود می کند. طراحی فرمولاسیون های با چسبندگی مخاطی بالا یا

استفاده از سیستم های انسدادکننده مسیر (مثل نانوذلهای ترموپلاستیک) می تواند این موانع را کاهش دهد [۶۶ و ۶۷]. علیرغم استفاده از لیگاندهای هدفمند، چالش در دقت تحویل به نورون های مشخص و مغز به خصوص در مدل های انسانی هنوز وجود دارد. بهینه سازی سطحی نانوذرات با مولکول های هدفمند بیشتر یا استفاده از نانوحامل های چندمنظوره پیشنهاد شده است [۶۹]. ساختار مسیر بینی به مغز در مدل های حیوانی با انسان تفاوت دارد، به همین دلیل پیش بینی کارایی در انسان ها همچنان نیازمند مدل سازی های دقیق تر مطالعات آزمایشگاهی و مطالعات پیش بالینی است [۶۸]. مسائل مربوط به پایداری نانوفرمولاسیون ها در طول تولید، ذخیره سازی و حفظ خواص عملکردی در شرایط واقعی چالشی جدی است که نیازمند استانداردسازی دقیق و مطالعات طولانی مدت است [۲۸]. با پیشرفت در نانوفناوری و مهندسی مواد، نسل های آینده نانوفرمولاسیون های بینی به مغز احتمالاً شامل سیستم های چندپاسخگو، قابلیت کنترل از راه دور (مانند سیستم های مگنتیک یا اولتراسوند فعال شونده) و تلفیق با فناوری های تشخیص زودهنگام خواهد بود. همچنین توسعه مدل های پیشرفته ارگان روی چیپ بینی - مغز می تواند ارزیابی های دقیق تر و شبیه سازی های انسانی را تسهیل کند [۶۹].

۱۱- نوآوری ها و روندهای آینده در مسیر بینی به مغز برای درمان آلزایمر

تحویل دارو از مسیر بینی به مغز در سال های اخیر با ظهور نسل های جدید نانوفرمولاسیون های هوشمند، گام های نوآورانه ای را تجربه کرده است. هدف این نوآوری ها، افزایش دقت دارورسانی، بهبود کارایی، کاهش دوز دارو و افزایش ایمنی درمانی است [۶۹].

۱۱-۱- سامانه های نانوحامل چندپاسخگو^۷

طراحی نانوحامل هایی که به چندین محرک مانند pH، آنزیم های اختصاصی مغز، دمای موضعی یا حتی میدان های مغناطیسی پاسخ می دهند، امکان دارورسانی هدفمندتر و کنترل شده تری را فراهم

¹ In vitro

² MTT assay

³ In vivo

⁴ Morris water maze, Y-maze

⁵ bioadhesion

⁶ Cmax, Tmax, AUC

⁷ Multi-stimuli responsive carriers

می‌سازد. این رویکرد می‌تواند رهایش دارو را تنها در محیط‌های پاتولوژیک مغز (مانند پلاک‌های آمیلوئید) فعال کند [۲۸].

۱۱-۲- نانوفرمولاسیون‌های بیونیک و زیست‌الهام گرفته^۱

نانوذرات پوشیده شده با غشای سلول‌های عصبی، گلبول‌های قرمز یا وزیکول‌های خارج سلولی با هدف افزایش زیست‌سازگاری، ماندگاری در گردش خون و عبور آسان از سد‌های زیستی، جزو رویکردهای آینده‌نگر محسوب می‌شوند [۶۷].

۱۱-۳- نانوفرمولاسیون‌های هوشمند تلفیق شده با سیستم‌های تشخیصی^۲

ترکیب نانوفرمولاسیون‌ها با عوامل تصویربرداری^۳ جهت ردیابی زمان واقعی مسیر دارو و ارزیابی اثربخشی آن یکی دیگر از روندهای رو به رشد در این حوزه است [۶۹].

۱۱-۴- توسعه مدل‌های ارگان-روی-چیپ بینی-مغز

ساخت پلتفرم‌های میکروفلوئیدی پیشرفته برای شبیه‌سازی دقیق مسیر بینی به مغز در شرایط انسانی، می‌تواند پیش‌بینی‌های بالینی را تسریع کرده و جایگزین مناسبی برای مدل‌های حیوانی باشد [۶۶].

۱۱-۵- استفاده از هوش مصنوعی در طراحی فرمولاسیون

کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین و هوش مصنوعی در بهینه‌سازی سریع فرمولاسیون‌ها، پیش‌بینی رفتار فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک و شناسایی ترکیبات موثر آینده، یکی از محورهای اصلی تحقیقات آینده خواهد بود [۲۸].

۱۲- نتیجه گیری

بیماری آلزایمر، به‌عنوان شایع‌ترین اختلال نورودژنراتیو مرتبط با افزایش سن، از نظر پاتوفیزیولوژیکی با تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا، درهم‌تنیدگی‌های تائو، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی مزمن شناخته می‌شود؛ فرآیندهایی که منجر به تخریب پیشرونده نورون‌ها، افت عملکرد شناختی و در نهایت زوال شدید عملکرد مغزی می‌شوند. علی‌رغم شناخت نسبتاً دقیق مکانیسم‌های مولکولی بیماری، رویکردهای درمانی رایج هنوز فاقد اثربخشی قاطع در متوقف ساختن یا معکوس کردن پیشرفت آن هستند، که عمدتاً به دلیل نفوذ ضعیف داروها از سد خونی-مغزی و سمیت سیستمیک آن‌ها است. در این میان، استفاده از نانوفرمولاسیون‌های دارویی با طراحی مهندسی‌شده، فرصتی منحصر به فرد برای رهایش هدفمند، کنترل‌شده و پایدار داروها در مغز فراهم کرده است. نانوسامانه‌هایی نظیر نانوذرات پلیمری، لیپوزوم‌ها، نانوکپسول‌ها و دندیرم‌ها، نه تنها قابلیت عبور از موانع بیولوژیکی را دارند، بلکه با سطح عملکرد بالا و امکان اصلاح سطحی می‌توانند دارورسانی اختصاصی به نواحی آسیب‌دیده عصبی را تسهیل کنند. به‌ویژه، استفاده از حامل‌های پاسخ‌گو به pH، آنزیم یا دما سبب بهینه‌سازی آزادسازی دارو در شرایط میکروبیولوژیکی خاص مغز شده و به کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی کمک کرده است. مسیر انتقال بینی به مغز نیز به‌عنوان یک رویکرد غیرتهاجمی و مستقیم برای عبور از سد خونی-مغزی، به‌ویژه در ترکیب با نانوحامل‌ها، بسیار نویدبخش بوده است. این مسیر از طریق شبکه عصبی بویایی و عصب سه‌قلو، امکان انتقال سریع داروها به مغز را فراهم کرده و در مطالعات پیش‌بالینی، اثرات بهبودی قابل‌توجهی در عملکرد حافظه، کاهش آمیلوئید و افزایش طول عمر نورون‌ها به اثبات رسیده است. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی همچون کنترل دقیق فارماکوکینتیک، ایمنی درازمدت نانوحامل‌ها، و استانداردسازی فرایندهای تولید صنعتی همچنان وجود دارند. از این‌رو، آینده این حوزه وابسته به تحقیقات بین‌رشته‌ای عمیق‌تر در حوزه شیمی دارویی، نانو فناوری، علوم اعصاب و مهندسی زیستی است. در نهایت، می‌توان گفت که نانوفرمولاسیون‌های دارویی طراحی‌شده برای مسیر بینی به مغز، نمایانگر آینده‌ای نویدبخش برای درمان مؤثر، اختصاصی و ایمن بیماری آلزایمر هستند.

¹ Bioinspired Nanocarriers

² Theranostics

³ MRI, PET, fluorescence

13. Alzheimer's Association, *Alzheimers Dement.*, 20, 700–789 (2024).
14. X. Chen, S. Jiang, R. Wang et al., *J. Alzheimers Dis.*, 94, S173–S186 (2023).
15. H. Wang, J. Pan, M. Zhang, Z. Tan, *Front. Pharmacol.*, 16, 1599048 (2025).
16. J. Sims, J. Zimmer, C. Evans, M. Lu, H. Wang et al., *JAMA*, 330, 567–580 (2023).
17. R. Tarawneh, V. Pankratz, *Alzheimers Res. Ther.*, 16, 37 (2024).
18. J.R. Sims, J.A. Zimmer, C.D. Evans, M. Lu, P.A. Ardayfio, J.D. Sparks et al., *J. Alzheimers Dis. Rep.*, 7, 15–23 (2023).
19. Institute for Clinical and Economic Review, *Lecanemab for Alzheimer's disease: effectiveness and value* (2023). Available from: <https://www.icer.org>
20. J. Birks, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD005593 (2006).
21. M.W. Jann, *Clin. Ther.*, 26, 1380–1392 [2004].
22. W.M. Pardridge, *NeuroRx*, 2, 3–14 (2005).
23. J.J. Lochhead, R.G. Thorne, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64, 614–628 (2012).
24. A. Pires, A. Fortuna, G. Alves, A. Falcão, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 12, 288–311 (2009).
25. R.G. Thorne, W.H. Frey, *Clin. Pharmacokinet.*, 40, 907–946 (2001).
26. S.V. Dhuria, L.R. Hanson, W.H. Frey, *J. Pharm. Sci.*, 99, 1654–1673 (2010).
27. A. Bonaccorso, T. Musumeci, M.F. Serapide, R. Pellitteri, C. Carbone, *Pharmaceutics*, 13, 1170 (2021).

آینده‌ای که نیازمند تداوم پژوهش‌های بنیادی، ارزیابی‌های پیش بالینی گسترده و توسعه مسیرهای بالینی است.

مراجع

1. M. Vohra, M. Amir, A. Sharma et al., *Health Sci. Rev.*, 6, 100075 (2023).
2. A. Ahmadi, M. Salehpour, Z. Saadati, *Chem. NanoChem. J.*, 3(11), (2024). [Persian].
3. P.-D. Ly, K.-N. Ly, H.-L. Phan et al., *Front. Nanotechnol.*, 6, 1456939 (2024).
4. M. Karimi, A. Ghasemi, P.S. Zangabad et al., *Chem. Soc. Rev.*, 45, 1457–1501 (2016).
5. L. Del Amo, A. Cano, M. Ettcheto et al., *Appl. Sci.*, 11, 4305 (2021).
6. A. Sonwani, A. Pathak, K. Jain et al., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 98, 105855 (2024).
7. S. Asadpour, M. Shiran, J. Akhtari et al., *J. Mazandaran Univ. Med. Sci.*, 31, 156–173 (2021) [Persian].
8. J. Zhang, G. Kong, J. Yang, L. Pang, X. Li, *Eur. J. Med. Res.*, 30, 625 (2025).
9. E. Akyuz, A. Arulsamy, F.S. Aslan, B. Sarisözen, M.F. Shaikh, *Mol. Neurobiol.*, 62, 1631–1674 (2025).
10. I. Gómez-Soria, C. Ferreira, B. Oliván Blazquez et al., *PLoS ONE*, 16, e0261313 (2021).
11. World Health Organization, *Dementia Fact Sheet*, Geneva, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (2021).
12. A. Alexander, S. Saraf et al., *Neural Regen. Res.*, 13, 2102–2104 (2018).

43. J.U. Junghanns, R.H. Müller, *Int. J. Nanomedicine*, 3, 295–309 (2008).
44. K. Patel, A. Patil, M. Mehta, V. Gota, P. Vavia, *Nanomedicine*, 9, 259–271 (2014).
45. N.B. Shelke et al., *Int. J. Pharm. Sci.*, 2(8), Article ID: IJPS/240208119 (2024).
46. L. Rizzello, P.P. Pompa, *Chem. Soc. Rev.*, 43, 1501–1518 (2014).
47. P. Anand, A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman, B.B. Aggarwal, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 11, 627–642 (2012).
48. R. Kumar, A. Kulkarni, D.K. Nagesha, S. Sridhar, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 6, 602–617 (2020).
49. J. Kousalová, T. Etrych, *Physiol. Res.*, 67(Suppl. 2), S305–S317 (2018).
50. A. Vashist, G. Perez Alvarez, V. Andion Camargo et al., *Biomater. Sci.*, 12(23), 6006–6018 (2024).
51. S. Ribarič, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(3), 1102 (2021).
52. C. Dende, P.P. Mehta, V. Venkatasubramanian, R. Govindarajan, *Front. Aging Neurosci.*, 9, 72 (2017).
53. S. Mourtas, A.N. Lazar, P. Gkeka et al., *J. Alzheimers Dis.*, 20, 411–422 (2011).
54. A. Rajput, A. Jain, P. Mishra, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 46, 427–439 (2020).
55. Z. Yang, Y. Zhang, L. Wang et al., *Int. J. Pharm.*, 455, 110–116 (2013).
56. L. Zhang, Y. Zheng, A.H. Chow et al., *CNS Neurosci. Ther.*, 24, 117–124 (2018).
28. N. Dong, P. Ali-Khiavi, M. Nourizadeh, S. Ghasemi, A. R. Jafari, *Neurol. Sci.*, 46, 1489–1507 (2025).
29. Y. Wu, S.S. Moonshi, H.T. Ta, *ACS Appl. Bio Mater.*, 8, 4416–4431 (2025).
30. N. Rabiee, S. Ahmadi, R. Afshari et al., *Adv. Ther.*, 4, 2000076 (2021).
31. L. Liu, H. He, B. Du, Y. He, *RSC Adv.*, 15, 4031–4078 (2025).
32. W. Zhang, A. Mehta, Z. Tong et al., *Adv. Sci.*, 8, 2003937 (2021).
33. M. Kömür, H.T. Kıyan, A.A. Öztürk, *Sci. Rep.*, 15, 13184 (2025).
34. H.J. Shin et al., *Mol. Neurodegener.*, 19, 25 (2024).
35. J. Pei, C.P. Palanisamy, P.M. Natarajan et al., *Ageing Res. Rev.*, 99, 102393 (2024).
36. H. Omidian, E.J. Gill, S.D. Chowdhury, L.X. Cubeddu, *Pharmaceutics*, 16, 746 (2024).
37. P. Liu, G. Chen, J. Zhang, *Molecules*, 27, 1372 (2022).
38. Y. Baek, E.W. Jeong, H.G. Lee, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 224, 113205 (2023).
39. A. Ghasemi, M. Atanasova, S. Doytchinova et al., *Biomolecules*, 10(9), 1323 (2020).
40. A. Thakur et al., in *Application of Nanocarriers in Brain Delivery of Therapeutics*, Springer, pp. 141–185 (2024).
41. L. Ordóñez-Gutiérrez, F. Wandosell et al., *Front. Synaptic Neurosci.*, 12, 20 (2020).
42. M.F. Ismail, A.N. Elmeshad, N.A. Salem, *Int. J. Nanomed.*, 8, 393–406 (2013).

72. H. Jang, S. Lee, M. Kim et al., J. Nanobiotechnology, 23, 105 (2025).
73. A. Yousfan, N. Rubio, A.H. Natouf et al., RSC Adv., 10, 28992–29009 (2020).
74. A. Borreca, V. Latina, Front. Aging Neurosci., 12, 272 (2020).
75. C.-Y. Cheng, L. Barro, S.-T. Tsai et al., Int. J. Mol. Sci., 22, 3037 (2021).
76. G. Xu, C. Ma, H. Chu et al., Int. J. Nanomed., 20, 3825–3842 (2025).
57. F. Shakeel, S. Shafiq, N. Haq, AAPS PharmSciTech, 15, 456–464 (2014).
58. M. Jaiswal, R. Dudhe, P.K. Sharma, 3 Biotech, 5(2), 123–127 (2015).
59. B.M. Shah et al., Drug Deliv., 22(7), 918–930 (2015).
60. Y. Kwon, Drug Deliv., 10, 165–172 (2003).
61. S. Perumal, R. Atchudan, W. Lee, Polymers, 14(12), 2510 (2022).
62. M. Jiang et al., Front. Bioeng. Biotechnol., 10, 919189 (2022).
63. D.A. Tomalia, L.A. Reyna, S. Svenson, Chem. Rev., 105, 1157–1171 (2005).
64. R.M. Kannan, E. Nance, S. Kannan, D.A. Tomalia, J. Intern. Med., 276, 579–617 (2012).
65. H.J. Shin et al., Mol. Neurodegener., 19, 25 (2024).
66. M. Ghezelsolfloo, A. Dehghani, S. Ghasemi, Chem. NanoChem. J., 1, 54–68 (2022). [Persian]
67. A. Furquan, A. Hafeez, M. A. Rahman, J. Nanoparticle Res., 25, 233 (2023)
68. S. Kushwaha, N. Kushwaha, A. Paswan, Lett. in Appl. NanoBioSci., 13(1), 16 (2024).
69. T.-T.-L. Nguyen, V.-A. Duong, Pharmaceutics, 18(5), 615 (2025).
70. G. Nagel, A. Sousa-Herves, S. Wedepohl, M. Calderón, Theranostics, 10, 91–108 (2020).
71. M. Karimi, P.S. Zangabad, A. Ghasemi et al., ACS Appl. Mater. Interfaces, 8, 21107–21133 (2016).



Application of nanotechnology in drug delivery from the nose to the brain in the treatment of Alzheimer's: A review of recent developments, opportunities and challenges

Tahereh Navaie Diva^{1*}, Maedeh Rezapour²

¹Department of Chemistry, Sava.C., Islamic Azad University, Savadkooh, Iran.

²Department of Chemistry, Am.C., Islamic Azad University, Amol, Iran.

Abstract: Alzheimer's disease is one of the most prevalent neurodegenerative disorders, with effective treatment facing significant challenges due to the blood–brain barrier. The nose-to-brain route offers a novel, non-invasive pathway enabling direct drug transport across the nasal epithelium into the central nervous system. In this context, smart and targeted pharmaceutical nanocarriers play a pivotal role in enhancing drug delivery efficiency. Cationic polymers such as chitosan, polymeric nanoparticles, nanogels, liposomes, and solid lipid nanoparticles are among the successful systems utilized in this approach. Surface functionalization of nanoparticles with ligands like apotransferrin and lactoferrin enhances specific neuronal targeting. Stimuli-responsive nanocarriers—reactive to pH, enzymes, or temperature—facilitate controlled and site-specific drug release within the pathological brain environment. These systems have proven effective in delivering anti-amyloid drugs, kinase inhibitors, antioxidants, neurotrophic factors, and siRNA. Toxicity, permeability, release kinetics, pharmacokinetics, and behavioral assays have validated their therapeutic potential in Alzheimer's models. Nevertheless, formulation stability, inter-species translational gaps, and rapid mucosal clearance remain significant obstacles. Integration of nanotechnology with organ-on-a-chip platforms and artificial intelligence opens new horizons for safer and more precise nose-to-brain therapies targeting Alzheimer's disease.

Keywords: Nanotechnology, Alzheimer's disease, Pharmaceutical nanoformulations, Blood-brain barrier, Metal nanoparticles.