

**НАНОСТРУКТУРНЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА****Редько Мария Александровна**

студент, Российский Новый Университет, РФ, г. Москва

В настоящее время ни один лекарственный препарат на фармацевтическом рынке не может остановить или обратить вспять прогрессирование болезни Альцгеймера (БА) и ее лечение по-прежнему остается сложнейшей задачей. Проблема доставки лекарственных молекул в мозг при дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), включая и болезнь Альцгеймера относится к наиболее трудной и требует серьезных научных исследований. Известно, что при заболеваниях ЦНС терапевтический препарат должен быть локализован в головном мозге для его эффективного действия. Поскольку мозг является наиболее важным органом, у него есть своя система безопасности и защиты – гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который играет жизненно важную роль не только защиты, но и поддержания гомеостаза в мозге [1, 2].

Нейропрепараты могут быть доставлены в мозг путем местной инъекции в область мозга, через катетер или прямое введение лекарств после инвазивных операций. Местный инвазивный способ доставки лекарственного средства является очень эффективным при лечении животных, но в клинических условиях при лечении реальных пациентов-людей (с различной физиологией) не работает из-за быстрого разложения и выведения препарата. Интраназальный путь доставки лекарств является многообещающим, позволяя лекарству напрямую достигать мозга, минуя гематоэнцефалический барьер [1]. Данный метод представляет наиболее подходящий неинвазивный терапевтический путь для лечения неврологических заболеваний. К сожалению, и здесь есть некоторые ограничения, связанные с физиологическими механизмами самоочищения полости носа, которые ухудшают доставку лекарственных препаратов в мозг, снижают биодоступность препаратов. С целью преодоления этих механизмов и для обеспечения адекватной биодоступности готовые лекарственные формы должны включать в себя эффективную систему транспорта активных веществ и иметь свои физико-химические параметры.

Существует реальная потребность в эффективной системе доставки нейропрепаратов в мозг, которая могла бы транспортировать лекарственное средство (ЛС) к «месту назначения». Среди различных современных терапевтических стратегий, главная стратегия лежит в области наномедицины, благодаря которой лекарственные средства могут быть сконструированы таким образом, чтобы проникать через ГЭБ, распространяться в тканях головного мозга, воздействовать на конкретные клетки или сигнальные системы, и выступать в качестве средств, улучшающих состояния при нейродегенеративных заболеваниях.

Для оптимизации назальной системы доставки в качестве подходов были исследованы несколько различных методов, согласно которым [3,4], активные вещества транспортировались с использованием наносистем на основе экзосом, фитосом, наноземульсий, нанотрубок, дендримеров, полимерных наночастиц, а также наносистем на основе липидов – наноземульсий и наноструктурированных липидных носителей (НЛН) (рисунок), которые образуют гидрогель непосредственно в носовой полости *in situ*, облегчая транспорт препарата непосредственно в мозг, сводя к минимуму побочные эффекты и максимизируя терапевтический эффект [5,6,7].

Неорганические наночастицы включают широкий спектр веществ, включая золото, серебро, алюминий, диоксид кремния и другие. Они исключительно стабильны по сравнению с

органическими материалами. Молекулы лекарственного средства могут быть технически легко прикреплены к поверхности металлических наночастиц благодаря их плотным структурам, имеющим большую площадь поверхности, которая позволяет загрузку значительных концентраций лекарственного препарата. Кроме того, металлические наночастицы используются в системах адресной доставки лекарств при заболеваниях ЦНС благодаря их простоте синтеза и небольшого количества побочных эффектов. Однако, металлические наночастицы трудно разлагаются *in vivo*, и это ограничивает их клиническое применение [4].

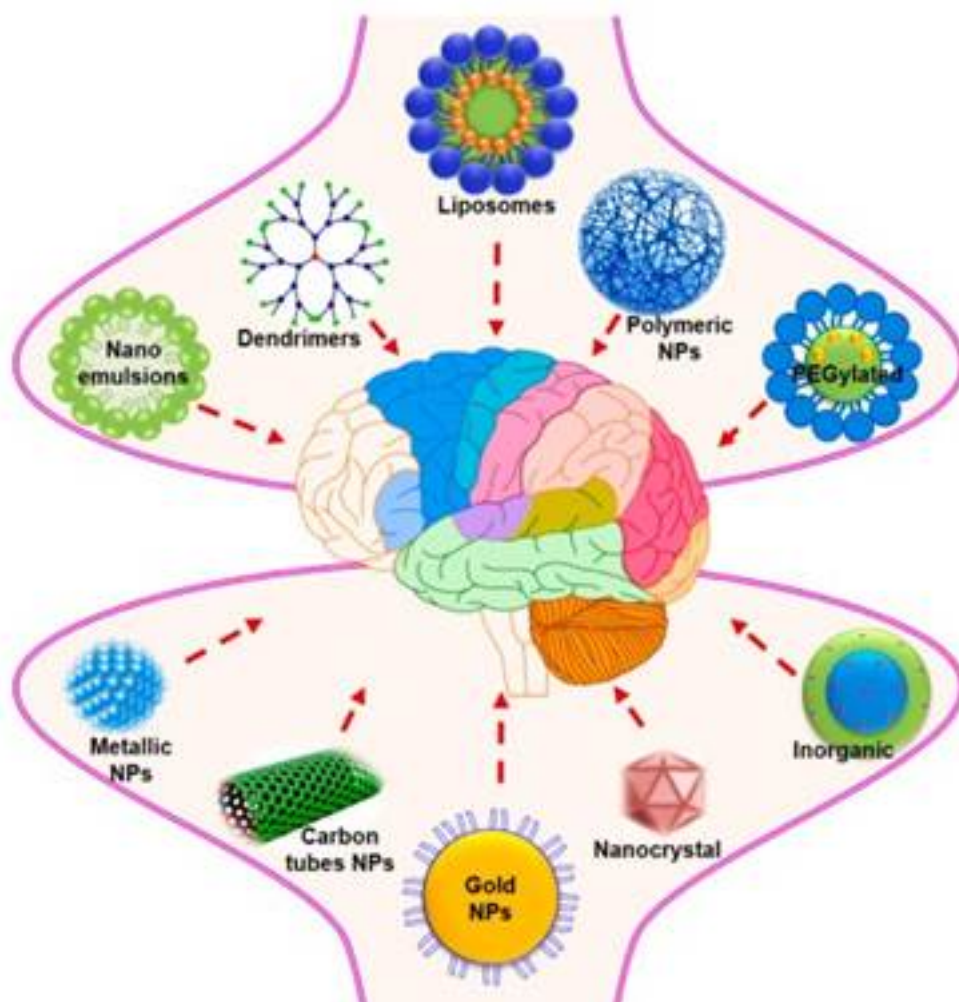


Рисунок. «Наноносители» для эффективной назальной доставки лекарств в мозг при лечении болезни Альцгеймера [7]

Контролируемая доставка и высвобождение активного действующего вещества может быть достигнута с использованием различных липидных наносистем (ЛНС), которые наиболее часто используются в качестве метода для улучшения доставки в мозг. Поскольку эти системы являются амфифильными, они могут доставлять как гидрофобные, так и гидрофильные нейроактивные молекулы. Системы биосовместимых липидных частиц изготавливаются с использованием биоразлагаемых липидов, которые делают их более биосовместимыми с меньшей вероятностью токсичности.

Установлено, что положительно заряженные липидные носители эффективнее доставляются в мозг, чем нейтральные или анионно-заряженные липидные носители, поскольку они легко притягиваются анионными эндотелиальными клетками головного мозга посредством абсорбционно-опосредованного транспорта. Назальный эпителий обладает отрицательным зарядом, и, следовательно, катионно-заряженные липидные наноносители могут

демонстрировать лучшее взаимодействие и биоадгезию при интраназальной доставке [6, 8].

Углеродные нанотрубки (УНТ) представляют собой неорганические материалы, изготовленные из листовых графитовых трубок нано размеров. Недавно было обнаружено, что многослойные углеродные нанотрубки (МУНТ) оказывают нейропротекторное действие путем модуляции жизненно важных нейротрофических факторов при доставке через интраназальный путь. Электропроводящие МУНТ обладают высоким потенциалом для адресной доставки в различные области мозга. Применение углеродных нанотрубок связаны с несколькими серьезными токсическими явлениями, такими как клеточная, респираторная, печеночная, кожная, подкожная токсичность, токсичность для центральной нервной системы, почек, сердечно-сосудистой системы и глаз. В случае токсичности для ЦНС взаимодействие УНТ с клетками головного мозга приводит к высвобождению различных медиаторов (химических веществ) из микроглии и астроцитов, что может привести к апоптозу, воспалению и окислительному стрессу в головном мозге [1].

Твердые наносистемы на основе липидов (ТЛНС) диаметром 50-1000 нм получают с липидным ядром, находящимся в твердом состоянии как при комнатной, так и при физиологической температуре [6].

ТЛНС обеспечивают высокую степень «загрузки» гидрофобных лекарственных средств с контролируемым профилем высвобождения. В настоящее время эта наносистема проявила себя как эффективная транспортная система доставки активных фармацевтических молекул через ГЭБ к определенным целевым участкам мозга и со сниженной токсичностью.

В исследованиях [9] в наносистему иммобилизовали гидробромид галантамина, высвобождение которого *in vitro* составило >90% в течение 24 ч. Система ТЛНС с загруженным лекарственным препаратом показала значительную способность к восстановлению памяти у грызунов с когнитивными расстройствами типа БА. Донепезил одобрен для лечения деменции при БА и в настоящее время доступен в форме таблеток и трансдермального пластыря в США.

Доклинические исследования показали, что назальные препараты с наноструктурированными липидными носителями с донепезилом обладают большим потенциалом, большей биодоступностью действующего вещества, используемого для лечения БА.

Наноразмерные эмульсии (НЭ) привлекательные платформы для успешной транспортировки нейроактивных молекул через ГЭБ [1,9]. Исследования *in vivo* наноэмульсий, содержащих мемантин и донепезил проводили на крысах, с индуцированной болезнью Альцгеймера, которым вводили эти лекарственные препараты внутривенно, интраназально и перорально. Аналитические данные продемонстрировали, что интраназальное введение приводило к максимальному усвоению препаратов клетками мозга по сравнению с другими путями введения. Так, интраназальная доставка мемантина, включенного в наноэмульсию позволила обойти ГЭБ, и успешно доставить мемантин к клеткам мозга. Обогащенная гидрохлоридом донепезила наноэмульсия системы масло/вода (м/в) по результатам сцинтиграммы показала максимальную клеточную абсорбцию донепезила гидрохлорида клетками головного мозга [9].

Некоторые интраназальные лекарственные нанопрепараты для лечения болезни Альцгеймера находятся на разных этапах клинических испытаний.

Интраназальный путь введения имеет большой потенциал в качестве альтернативного пути введения при лечении болезни Альцгеймера, поскольку он обладает многочисленными преимуществами по сравнению с традиционными способами введения.

Среди различных технологических стратегий наносистемы на основе липидов, в частности наноструктурированные липидные носители, показали себя наиболее многообещающими в качестве эффективных систем для обеспечения доступа лекарств к мозгу через полость носа.

Однако, применение наноструктурных интраназальных лекарственных средств нуждается в проведении дальнейших клинических испытаний, и выявлении побочных эффектов и осложнений.

Список литературы:

1. Rajput, A. Nasal delivery of neurotherapeutics via nanocarriers: Facets, aspects, and prospects / A. Rajput, P. Pingale, V. Dhapte-Pawar // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-12.
2. New advances in brain-targeting nano-drug delivery systems for Alzheimer's disease / Q. Ouyang [et al] // *Journal of Drug Targeting*. – 2021. – Vol. 30. – P. 1-21.
3. Exploring the potential of intranasal drug delivery systems in the management of hypertension / R. Hassan [et al] // *RPS Pharmacy and Pharmacology Reports*. – 2023. – Vol. 2. – P. 1-18.
4. Drug delivery methods based on nanotechnology for the treatment of Alzheimer's disease / S. Parvee [et al] // *International Journal of Novel Research and Development*. – 2023. – Vol. 8. – P. 493-499.
5. Pharmacotechnical Development of a Nasal Drug Delivery Composite Nanosystem Intended for Alzheimer's Disease Treatment / T. Adnet [et al] // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1-17.
6. Solid Lipid Nanoparticles (SLNs): An Advanced Drug Delivery System Targeting Brain through BBB / R. Taliyan [et al] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13. – P. 1-36.
7. Nanotechnology-based drug delivery for central nervous system disorders / T. T. Nguyen [et al] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 143. – P. 1-13.
8. Posterity of nanoscience as lipid nanosystems for Alzheimer's disease regression / S. Naser // *Materials Today Bio*. – 2023. – Vol. 21. – P. 1-26.
9. Poudel, P. Recent Advances in the Treatment of Alzheimer's Disease Using Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems / P. Poudel, S. Park // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – P. 1-38.