

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-117-127>
УДК 615.3



Обзорная статья / Review article

Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг (обзор)

Н. Н. Порфирьева¹, И. И. Семина², Р. И. Мустафин^{1,2*}, В. В. Хуторянский^{1,3**}

¹ Институт фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16

² Центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Толстого, д. 6

³ Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO box 224, Reading RG66AD, United Kingdom

*Контактное лицо: Мустафин Руслан Ибрагимович. E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

**Контактное лицо: Хуторянский Виталий Викторович. E-mail: v.khutoryanskiy@reading.ac.uk

ORCID: Н. Н. Порфирьева – <https://orcid.org/0000-0002-7110-2093>; И. И. Семина – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>; Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>;
В. В. Хуторянский – <https://orcid.org/0000-0002-7221-2630>.

Статья поступила: 01.10.2021

Статья принята в печать: 12.11.2021

Статья опубликована: 25.11.2021

Резюме

Введение. Интраназальная доставка лекарственных средств напрямую из носа в мозг является одним из многообещающих направлений для лечения заболеваний головного мозга, включающих нейродегенеративные расстройства, инсульт, опухоли головного мозга и т. д.

Текст. Доставка лекарства через нос имеет ряд преимуществ, среди которых быстрое наступление фармакологического эффекта, возможность обхода гематоэнцефалического барьера, снижение вероятности возникновения побочных эффектов, а также быстрый и неинвазивный способ введения. Однако существенными недостатками данного пути является сравнительно быстрое вымывание с поверхности слизистой оболочки, плохое проникновение лекарства через слизистую носа, мукоцилиарный клиренс и действие протеолитических ферментов. В настоящее время для преодоления вышеуказанных ограничений используются различные направления, среди которых следует отметить разработку систем доставки из носа в мозг, представляющих собой мукоадгезивные, мукус-проникающие и гелеобразующие системы, способствующие удерживанию или проникновению лекарств через слизистую оболочку. При этом значительную роль при конструировании такого рода систем занимают высокомолекулярные соединения. В частности, мукоадгезивные системы могут быть получены из катионных и анионных полимеров. Недавние исследования также показали проявление мукоадгезивных свойств у интерполиэлектролитных комплексов. Увеличение мукоадгезивных свойств полимеров при конструировании систем доставки лекарств может быть также достигнуто путем присоединения к ним различных функциональных групп, таких как тиолы, малеимиды, акрилаты, метакрилаты, катехолы и т. д. Мукус-проникающие системы могут быть получены путем ПЭГилирования наночастиц, а также функционализацией с помощью некоторых поли-(2-оксазолинов), поливинилового спирта и др., что было показано на других слизистых оболочках организма. Наконец, увеличение проникновения возможно достичь путем использования муколитических средств в комбинации с неионогенными поверхностно-активными веществами. Другим подходом для увеличения эффективности доставки лекарств из носа в мозг является использование гелеобразующих систем. В частности, актуальным является гелеобразование *in situ*. Данный вид гелей на первом этапе представляет собой раствор, в дальнейшем в ответ на химическое и физическое воздействие происходит фазовый переход, сопровождающийся образованием геля. В зависимости от внешней стимуляции фазового перехода различают термо-, pH-, ионообратимые и другие системы, показавшие свою эффективность для доставки в мозг путем интраназального введения.

Заключение. Эффективная интраназальная доставка лекарственных средств и терапевтических агентов в мозг может быть достигнута путем использования мукоадгезивных, мукус-проникающих и гелеобразующих систем и/или их комбинаций.

Ключевые слова: системы доставки лекарств, интраназальное введение, доставка из носа в мозг

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. Н. Порфирьева собрала и обработала материалы, написала драфт статьи. И. И. Семина, Р. И. Мустафин и В. В. Хуторянский участвовали в редактировании и анализе материалов, рецензировании и корректировке драфта манускрипта. Манускрипт был написан при участии всех соавторов. Все вышеуказанные авторы согласовали итоговую версию манускрипта.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 20-65-46007).

Для цитирования: Порфирьева Н. Н., Семина И. И., Мустафин Р. И. Хуторянский В. В. Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(4):117–127. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-117-127>

Intranasal Administration as a Route to Deliver Drugs to the Brain (Review)

Natalia N. Porfirjeva¹, Irina I. Semina², Rouslan I. Moustafine^{1,2*}, Vitaliy V. Khutoryanskiy^{1,3**}

¹ Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 16, Fatykha Amir Khan str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420126, Russia

² Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, 6, Tolstoy str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

³ Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO box 224, Reading RG66AD, United Kingdom

*Corresponding author: Rouslan I. Moustafine. E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

**Corresponding author: Vitaliy V. Khutoryanskiy. E-mail: v.khutoryanskiy@reading.ac.uk

ORCID: Natalia N. Porfirjeva – <https://orcid.org/0000-0002-7110-2093>; Irina I. Semina – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>; Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>;
Vitaliy V. Khutoryanskiy – <https://orcid.org/0000-0002-7221-2630>.

Received: 01.10.2021

Revised: 12.11.2021

Published: 25.11.2021

© Порфирьева Н. Н., Семина И. И., Мустафин Р. И. Хуторянский В. В., 2021

© Porfirjeva N. N., Semina I. I., Moustafine R. I. Khutoryanskiy V. V., 2021

Abstract

Introduction. Intranasal drug delivery from nose-to-brain is one of the promising approaches for the treatment of brain diseases including neurodegenerative diseases, stroke, brain tumors, etc.

Text. Delivery of drugs through the nose has a number of advantages, including the rapid onset of a pharmacological effect, the ability to bypass the blood-brain barrier, avoidance of some side effects and fast and non-invasive route of administration. However, the significant disadvantages of this route are rapid elimination of the drug from the surface of the mucosal membrane, poor penetration of the drug through the nasal mucosa, mucociliary clearance and effects of proteolytic enzymes. Currently, to overcome the above limitations, various approaches are used, including the development of delivery systems from nose-to-brain, which are mucoadhesive, mucus-penetrating and gel-forming systems that facilitate the retention or penetration of drugs through the mucosal membranes. At the same time, high-molecular weight compounds play a significant role in the design of these systems. In particular, mucoadhesive systems can be prepared from cationic and anionic polymers. Recent studies have also shown that interpolyelectrolyte complexes also exhibit mucoadhesive properties. An improvement in mucoadhesive properties of polymers can also be achieved by conjugating various functional groups such as thiols, maleimides, acrylates, methacrylates, catechols, etc. Mucus-penetrating systems can be prepared by PEGylation of nanoparticles, as well as functionalization with some poly(2-oxazolines), polyvinyl alcohol, etc. The mucus-penetrating ability of these polymers has been shown in other mucosal membranes in the body. Finally, increased penetration can be achieved by using mucolytic agents in combination with non-ionic surfactants. Another approach to increase the efficiency of drug delivery from nose-to-brain is the use of *in situ* gelling systems. Initially, this type of formulation exists as a solution; then a phase transition to gel is observed in response to chemical and physical effects. Depending on the external stimulation of the phase transition, thermo-, pH-, ion-reversible and other systems are known. These systems have shown effectiveness for delivery to the brain by intranasal administration.

Conclusion. Effective intranasal delivery of drugs and therapeutic agents to the brain can be achieved by using mucoadhesive, mucus-penetrating, gelling systems and/or their combinations.

Keywords: drug delivery systems, intranasal administration, nose-to-brain delivery

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Natalia N. Porfiryeva analysed literature and prepared manuscript draft. Irina I. Semina, Rouslan I. Moustafine and Vitaliy V. Khutoryanskiy edited and reviewed the manuscript draft. The manuscript was written with participation of all co-authors. All of the authors agreed on the final version of the manuscript.

Acknowledgment. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (RSF) in the framework of research project № 20-65-46007 (to N.N.P., I.I.S., V.V.K. and R.I.M.).

For citation: Porfiryeva N.N., Semina I.I., Moustafine R.I. Khutoryanskiy V.V. Intranasal administration as a route to deliver drugs to the brain. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration.* 2021;10(4):117–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-117-127>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальным направлением в медицине и фармации является интраназальная доставка лекарственных средств напрямую из носа в мозг. Обширный интерес к данному пути введения связан с его преимуществами, среди которых высокий уровень всасывания в системный кровоток, быстрое наступление фармакологического эффекта, высокая биодоступность, отсутствие «эффекта первого прохождения» через печеночный барьер; и большая распространенность заболеваний мозга, регистрируемых у населения. В частности, по данным Национального института неврологических расстройств и инсульта только в ряду нейродегенеративных заболеваний отмечается около 600 типов неврологических расстройств [1, 2], большинство из которых не поддаются полному излечению [3]. Основной причиной развития данного рода патологий является постепенная и необратимая гибель нервных клеток в центральной нервной системе (ЦНС), что ведет к когнитивным и двигательным нарушениям. Наиболее известными и распространенными заболеваниями из данной группы являются болезни Альцгеймера [4], Паркинсона [5],

Гентингтона [6] и Ниманна – Пика [7]. Фармакотерапия при этом направлена на симптоматическое лечение и ключевое значение имеет их ранняя диагностика.

Помимо нейродегенеративных расстройств, когнитивные нарушения могут быть обусловлены патологическими процессами, связанными с заболеваниями сосудов головного мозга [8, 9], и данный вид патологий играет ключевую роль при развитии инсульта [10]. Патогенез заболеваний сосудов головного мозга до конца не изучен [11, 12], что объясняется ограниченной возможности визуализации происходящих процессов.

Злокачественные опухоли мозга также относятся к распространенным заболеваниям ЦНС и занимают второе место по смертности от онкологии у детей [13]. Несмотря на значительные успехи терапии этих заболеваний, включающей в себя прием лекарственных средств, лучевую терапию, стереотаксическую радиохимию и хирургическое лечение, прогноз остается, к сожалению, неутешительным.

Лекарственная терапия во многом ограничена ввиду наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), представляющего собой высокоорганизованную ге-

терогенную систему, которая контролирует перенос различных веществ из крови в мозг [14, 15]. ГЭБ состоит из плотно закрытых цереброваскулярных эндотелиальных клеток, перицитов и отростков астроцитов [16], каждый из которых, выполняя свои функции, формирует надежный барьер от проникновения различных ксенобиотиков. В поддержании гомеостаза мозга также участвует и гемато-ликворный барьер, ограничивающий ЦНС от кровеносного русла. Таким образом, благодаря работе гематоэнцефалического и гемато-ликворного барьеров обеспечивается защита ЦНС не только от проникновения патогенов, но и лекарственных средств [17].

Однако в последнее десятилетие внимание ученых все больше привлекает возможность обойти ГЭБ с помощью простого и неинвазивного способа – использования интраназального пути введения лекарственных средств.

Строение и физиологические особенности носовой полости

Наличие уникальных преимуществ интраназального пути введения для доставки лекарственных средств связано с анатомическим строением носовой полости. Полость носа разделена на две половины с помощью перегородки, которые образуют преддверие, дыхательную и обонятельную части [18], при этом общая площадь носовой полости составляет около 160 см² [19]. Спереди носовая полость представлена ноздрями, а сзади с помощью хоан (внутренние носовые отверстия) связывается с носовой частью глотки. Преддверие носа расположено под хрящевой частью носа и имеет небольшую площадь поверхности, покрытую плоским эпителием, который является про-

должением эпителиального покрова кожи (рисунок 1). В данной части также имеются потовые железы и реснички, которые фильтруют и очищают вдыхаемый воздух. Небольшая площадь поверхности в совокупности с низкой проницаемостью делает эту область менее привлекательной для доставки лекарственных средств [20, 21].

Дыхательная часть носовой полости покрыта слизистой оболочкой, состоящей из реснитчатого эпителия и соединительной ткани. В данной области имеются базальные, бокаловидные, нереснитчатые и мерцательные столбчатые клетки; последние два типа клеток имеют микроворсинки, а бокаловидные клетки продуцируют муцин, умеренно увлажняющий эпителий [20, 22] (рисунок 2).

Боковая стенка носовой полости имеет носовые раковины: нижнюю, среднюю и верхнюю, которые ограничивают соответствующие носовые ходы [23]. Эта часть имеет наибольшую площадь поверхности, обогащенную кровеносными сосудами, что делает ее наиболее благоприятным местом для абсорбции и системного действия лекарственных средств [24, 25]. Более того, данная область иннервируется первой (глазной) и второй (верхнечелюстной) ветвью тройничного нерва, начинающейся от моста ствола головного мозга. Она и может быть использована для доставки лекарственных средств в ЦНС [1, 26]. Обонятельная часть носовой полости находится выше средней носовой раковины и содержит обонятельные, поддерживающие и базальные клетки. Последний тип клеток выполняет функцию поддержания и восстановления слизистой оболочки в данной области. Поддерживающие клетки содержат микроворсинки, обеспечивающие сенсорную стимуляцию слизистой оболочки, и выполняют функцию механической

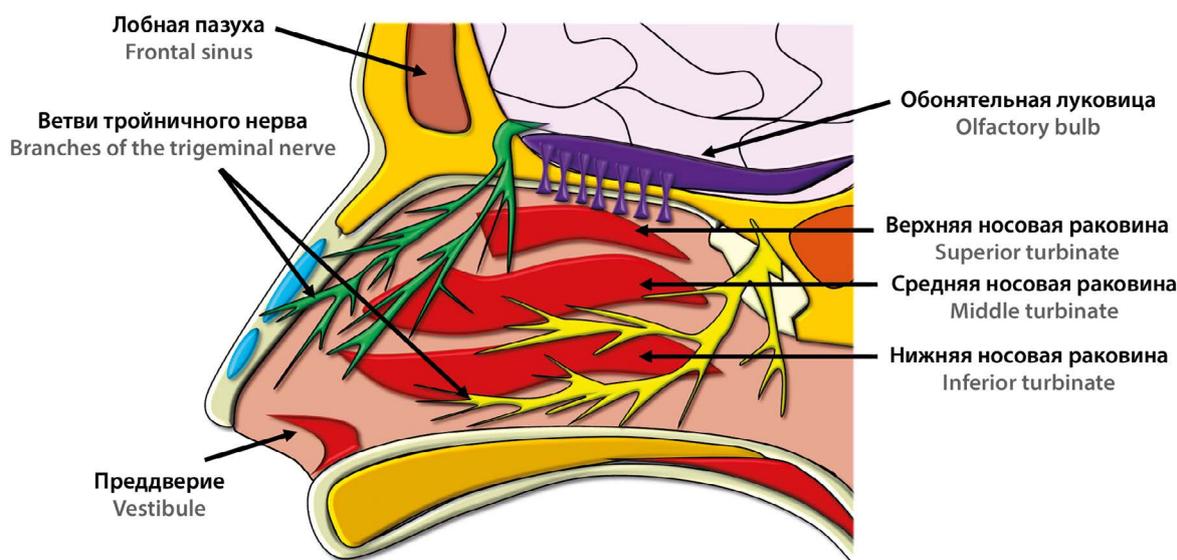


Рисунок 1. Схема сагиттального разреза полости носа

Figure 1. Schematic section of the nasal cavity

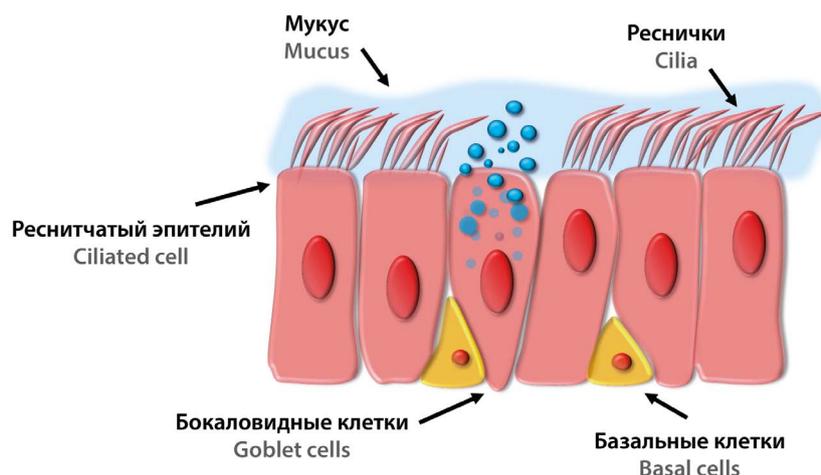


Рисунок 2. Схема реснитчатого эпителия полости носа

Figure 2. Schematic of the ciliary epithelium of the nasal cavity

поддержки эпителиальных клеток путем окружения нейронов обонятельных рецепторов [18, 27–29]. Обонятельные нервные пути являются основным центром доставки лекарственных средств в ЦНС, при этом наибольшая концентрация вводимых интраназально лекарственных средств наблюдается непосредственно в обонятельных луковицах [30]. Несомненно, важнейшей составляющей носовой полости, обеспечивающей местную защиту слизистой оболочки органов дыхания от различных внешних воздействий и попадания экзогенных веществ, включая лекарственные средства, является наличие мукоцилиарной системы или мукоцилиарного клиренса [31]. Мукоцилиарная система состоит из реснитчатого эпителия, перилициарного слоя секрета, увлажняющего поверхность и облегчающего колебательные движения (биение) ресничек, и непосредственно слизи (мукуса) [32]. Биение ресничек происходит в перилициарном слое и состоит из трех фаз: эффективный удар, при котором реснички выпрямляются и погружаются в слизь; далее следует продвижение слизи вперед, проталкивая при этом и экзогенные вещества и, в конечном итоге, – возвращение в фазу покоя, при котором ресничка лежит параллельно поверхности в направлении потока слизи [33]. Особую роль в функционировании мукоцилиарной системы играет как частота биения ресничек, так и их координированная работа [34]. Любая дисфункция в работе мукоцилиарного клиренса может привести к хроническим респираторным заболеваниям [32]. Ввиду наличия мукоцилиарного клиренса сокращается время нахождения лекарственных средств в носовой полости; в этой связи многообещающим направлением при конструировании систем доставки лекарств из носа в мозг становится использование вспомогательных веществ, обладающих вязкостью, усиливающих проницаемость слизистой оболочки или повышающих мукоадгезию [35].

Использование носовой полости для введения лекарственных средств

Интраназальный путь введения традиционно используется для местного лечения симптомов ринита. С этой целью широко применяются препараты различных фармакологических групп, включающих деконгестанты (сосудосуживающие), антигистаминные, противовирусные, антибактериальные и другие лекарственные средства.

При этом в истории медицины имеется достаточно примеров практического применения интраназального введения с целью проявления системного действия, в частности использование нюхательного табака, различных ароматических агентов, лечебных паровых ванн, газов и запрещенных наркотиков, таких как кокаин [29, 36].

В последнее же десятилетие интраназальный путь все чаще рассматривается как альтернативный способ введения лекарственных средств и терапевтических агентов в ЦНС [37] благодаря возможности обхода ГЭБ, обилию кровеносных сосудов, значительной области абсорбции лекарственных средств, уменьшению системных побочных эффектов, отсутствию эффекта первого прохождения через печень и наличию обонятельных нейронов. Более того, к настоящему времени накоплен значительный опыт использования различных лекарственных средств для целенаправленного воздействия на ЦНС [38]. Например, результаты, полученные при интраназальном введении крысам противопаркинсонического средства леводопы, продемонстрировали его быстрое и полное всасывание в системный кровоток, что открывает широкие возможности для лечения болезни Паркинсона [39]. Результаты исследований при внутривенном и интраназальном введении противозпи-

лептического препарата – «Карбамазепин» – показали относительно схожие фармакокинетические профили, что подтверждает их быстрое достижение системного кровотока [40]. Имеются публикации об интраназальном введении анальгезирующих препаратов, в которых указывается перспективность использования данного пути в качестве альтернативного способа при невозможности проведения внутривенного введения [41].

Накоплен опыт интраназального введения различных белков, пептидов, гормонов и вакцин [42–44]. В частности, были проведены клинические испытания интраназального введения окситоцина для улучшения социального поведения у пациентов с нервными расстройствами [44, 45]. На фармацевтическом рынке имеется интраназальный спрей Syntocinon® (Novartis), представляющий собой раствор с содержанием окситоцина [46]. Показана перспективность интраназального введения инсулина для доставки в мозг при неврологических заболеваниях, ввиду положительного влияния на энергетический гомеостаз, способности к нейропротекции и возможности избежать периферических метаболических эффектов [47–50]. Результаты интраназального введения кроликам нейропептида гексарелина, стимулирующего выработку эндогенного соматотропина, продемонстрировали его прямой перенос из носа в мозг [51]. В виде назального спрея, под торговым наименованием Minirin® (SanofiAventis), производится раствор с содержанием десмопрессина (средства для лечения несахарного диабета), который показал наибольшую скорость абсорбции (около 3–5 %) по сравнению с сублингвальным и пероральным путями его введения [46]. Мощные гуморальные и клеточные иммунные ответы наблюдались как при внутримышечном, так и при интраназальном введении мышам вакцины против гриппа H7N9 [52].

Таким образом, интраназальное введение показало свою эффективность в качестве быстрого и неинвазивного способа и в настоящее время активно исследуется для доставки различных лекарственных средств и терапевтических агентов не только в качестве местной терапии, но и для целенаправленного воздействия на ЦНС.

Системы доставки из носа в мозг

Доставка лекарственных средств через нос, несомненно, является одним из многообещающих подходов для улучшения фармакотерапии заболеваний мозга [53]. Однако, несмотря на ряд преимуществ, интраназальный путь введения имеет свои недостатки для доставки лекарств и терапевтических агентов, среди которых быстрое их вымывание с поверхности слизистой оболочки, постоянная продукция секретов, действие протеолитических ферментов, наличие мукоцилиарного клиренса, относительно небольшой

объем для введения лекарства и короткое время удерживания для его всасывания [54]. В этой связи особое внимание уделяется разработке систем доставки из носа в мозг, представляющих собой мукоадгезивные, мукус-проникающие и гелеобразующие системы, способствующих удерживанию или проникновению лекарств через слизистую оболочку. При этом значительную роль при конструировании такого рода систем занимают высокомолекулярные соединения. Наиболее часто используемыми высокомолекулярными соединениями для получения систем доставки лекарств являются полимеры природного (хитозан [55, 56], крахмал [57], микрокристаллическая целлюлоза [58], гиалуроновая кислота [59], декстран [60], альбумин [61], желатин [62]) и синтетического происхождения (полиэфиры, такие как полигликолевая, полимолочная кислота [63] и ее сополимеры, полиангидриды [64], полиэтиленгликоль [65], поликапролактон [66] и др.). Преимуществами природных полимеров является их низкая токсичность и способность к разложению. В отличие от них, при использовании полимеров синтетической природы отмечается возможность регулирования их механических свойств и кинетики распадаемости, что делает их выбор более предпочтительным [66–68].

Мукоадгезивные системы

Мукоадгезивные системы способствуют удерживанию лекарства на слизистой ткани, зачастую путем химических взаимодействий между системой и слизистой оболочкой. Макромолекулы, используемые в мукоадгезии, содержат многочисленные функциональные группы, а также являются гидрофильными [69, 70]. Характерными свойствами полимеров, представляющих интерес для получения мукоадгезивных систем, является наличие либо заряженных групп, либо групп способных к образованию водородных связей, а также высокой молекулярной массы [71, 72].

Известно, что муцины представляют собой гликопротеины, состоящие из белковой цепи с привитыми звеньями олигосахаридов, имеют отрицательный заряд ввиду наличия ионизированных карбоксильных групп и сульфатов сложных эфиров [71]. В этой связи актуальным является использование полимеров катионной природы, которые способны взаимодействовать с отрицательно заряженными цепями, присутствующими в муцинах. Распространенным катионным полисахаридом, обладающим уникальными свойствами, таким как низкая токсичность, биоразлагаемость, мукоадгезивность является хитозан. Данный линейный полимер нерастворим в воде, однако в его химической структуре имеются функциональные группы, которые могут быть использованы для различных химических модификаций [73]. Многообещающим направлением для доставки в мозг является

получение микро- и наночастиц на основе хитозана, что способствует прохождению лекарств и терапевтических агентов через слизистую оболочку носа и обеспечивает защиту от действия протеолитических ферментов [74]. В частности, для доставки в мозг методом ионного гелеобразования были получены наночастицы хитозана с включенным лекарством – прамипексолом, применяющимся для лечения болезни Паркинсона. В экспериментах *ex vivo* было показано, что через 24 часа через слизистую носа козы из наночастиц с хитозаном диффундирует около 83 % лекарственного вещества. В экспериментах с определением содержания уровня дофамина в гомогенате головного мозга крыс было обнаружено наибольшее содержание уровня дофамина при интраназальном введении прамипексола в составе наночастиц с хитозаном по сравнению с интраназальным введением раствора прамипексола и пероральном приемом таблеток [75].

Лекарственное средство с нейролептической активностью «Рisperидон», используемое при лечении шизофрении, было загружено в наночастицы с хитозаном, полученные методом ионного гелеобразования, и исследована их перспективность при интраназальной доставке в мозг. В результате эффективность мукоадгезии наночастиц с хитозаном составила 72,1 %, данный показатель с загруженным рisperидоном был 68,9 %. Последующие исследования *in vivo* также показали увеличение эффективности доставки лекарства в мозг при его интраназальном введении в составе наночастиц с хитозаном по сравнению с контрольными образцами [76].

Примерами катионных синтетических полимеров, проявляющих мукоадгезивные свойства, являются высокомолекулярные соединения метакрилатной структуры с третично-амино и четвертично-аммониевыми функциональными группами [77].

Мукоадгезивные свойства также проявляют и анионные полимеры, при определенных кислых значениях pH, ввиду возможного связывания протонированных карбоксильных групп водородными связями с муцином [78].

Недавние исследования также показали проявление мукоадгезивных свойств интерполиэлектролитных комплексов, образованных путем взаимодействия химических комплементарных поликатионов и полианионов, для интраназальной доставки лекарственных средств в мозг, эффективность которых доказана в экспериментах на изолированной слизистой ткани носа овец и на поведенческой модели «катаlepsия» у крыс [79].

Увеличение мукоадгезивных свойств полимеров при конструировании систем доставки лекарств может быть также достигнуто путем конъюгирования к ним различных функциональных групп, таких как тиолы, малеимиды, акрилаты метакрилаты, катехолы

и т. д. [80]. В частности, возможно получение тиомеров, которые образуются с помощью присоединения молекул тиольных групп к полимерам. Тиомеры проявляют улучшенные мукоадгезивные характеристики в результате образования ковалентных связей с муцином [81]. Например, были проведены исследования назального введения геля на основе поликарбофилцистеин/глутатион для доставки гормона роста человека. Результаты исследования проницаемости на свежесрезанной ткани носа крупного рогатого скота продемонстрировали трехкратное увеличение показателя при использовании геля поликарбофилцистеин/глутатион по сравнению с контролем – поликарбофилом. Результаты фармакокинетических исследований на крысах показали максимальную концентрацию в плазме гормона роста при интраназальном введении модифицированного геля поликарбофилцистеин/глутатион ($114,8 \pm 6,3$ мМЕ/мл) по сравнению с поликарбофилом ($10,3 \pm 3,7$ мМЕ/мл) и физиологическим раствором ($17,5 \pm 2,9$ мМЕ/мл), при этом время наступления максимальной концентрации для всех образцов было одинаково [82].

Аналогично тиомерам ковалентные связи с муцинами способны образовывать акрилаты, метакрилаты, малеимиды, катехолы и некоторые другие группы [80]. Имеются исследования о проведении химической модификации катионного терполимера Eudragit® EPO путем акрилоилирования. В результате на изолированной слизистой ткани носа овец наблюдалось удерживание около $3,19 \pm 1,40$ % Eudragit® EPO, что связано с его катионной природой, и $6,34 \pm 1,01$ % и $10,89 \pm 3,48$ % акрилоилированного производного терполимера, благодаря введению акрилоильных групп [83]. Функциональные группы – малеимиды, характеризуются высокой реакционной способностью и селективностью к цистеину, что нашло подтверждение в исследованиях по конструированию малеимид-содержащих наногелей [84], липосом [85] и наночастиц [86].

Таким образом, использование мукоадгезивных полимеров и улучшение их мукоадгезивных характеристик являются одним из перспективных путей конструирования систем для интраназальной доставки лекарственных средств и терапевтических агентов.

Мукус-проникающие системы

Эффективность доставки интраназальных систем может быть достигнута с помощью улучшения проникновения лекарств через назальную слизь – мукус. Несомненно, одним из наиболее часто используемых подходов является получение микро- и наночастиц, покрытых полиэтиленгликолем (ПЭГ). ПЭГ характеризуется биосовместимостью, антигенностью, отсутствием токсичности и инертностью к слизистой ткани. Данный полимер образует «опуш-

ку» на частицах, которая способствует проникновению и обеспечивает защиту от действия протеолитических ферментов [65]. Например, нами была проведена химическая модификация полианиона марки Eudragit® L100-55 с помощью процесса ПЭГилирования. Затем с участием модифицированного полианиона были получены поликомплексы Eudragit® EPO/ПЭГилированный L100-55 в виде наночастиц с последующим включением модельного лекарственного средства – галоперидола. На изображениях, полученных с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, наблюдалась «опушка» из ПЭГа в образце Eudragit® EPO/ПЭГилированный L100-55 по сравнению с Eudragit® EPO/L100-55. Более того, исследование мукоадгезии на изолированной слизистой ткани носа овец показали более быстрое смывание поликомплексных наночастиц с участием ПЭГилированного аниона с поверхности слизистой ткани. Фармакологические исследования на крысах продемонстрировали более раннее наступление эффекта «каталепсии» при интраназальном введении поликомплексных наночастиц Eudragit® EPO/ПЭГилированный L100-55/галоперидол по сравнению с Eudragit® EPO/L100-55/галоперидол и раствором галоперидола. Время нахождения в состоянии каталепсии на 10-й минуте эксперимента составило 178 ± 5 сек при введении наночастиц Eudragit® EPO/ПЭГилированный L100-55/галоперидол и 59 ± 49 сек при использовании Eudragit® EPO/L100-55/галоперидол. Полученные результаты, по всей вероятности, связаны с более быстрым проникновением поликомплексных наночастиц EPO/ПЭГилированный L100-55/галоперидол через мукус благодаря наличию «опушки» из ПЭГ [79] (рисунок 3).

Фармакокинетические исследования при интраназальном введении ПЭГилированных наночастиц полилактида с включенным лекарственным средством с противовирусной активностью зидовудином показали увеличение биодоступности вдвое по сравнению с непэгилированными наночастицами полилактида с зидовудином [87]. Интраназальное введение ПЭГилированного трансформирующего фактора роста (TGF- α) продемонстрировало увеличение пролиферации нервных клеток в поврежденном мозге и улучшение поведенческого ответа у экспериментальных животных [88].

Многообещающей альтернативой для облегчения проникновения систем доставки лекарств через мукус, аналогично ПЭГ, является функционализация частиц с помощью поли(2-оксазолинов), поливинилового спирта, и других, что было показано на разных слизистых оболочках организма [89].

Для улучшения всасывания гидрофильных соединений через носовую полость возможно также использование муколитических средств в комбинации с неионогенными поверхностно-активными веществами (ПАВ). Например, композиции на основе N-ацетил-1-цистеина и полиоксиэтилен лаурилового эфира показали увеличение биодоступности при интраназальном введении [90].

Мукус-проникающие системы представляют собой значительный интерес в интраназальной доставке лекарственных средств, поскольку способны преодолеть такие ограничительные барьеры для использования, как наличие протеолитических ферментов, мукоцилиарного клиренса и плохой проницаемости гидрофильных соединений, и перспективность их использования уже продемонстрирована в исследованиях на животных.

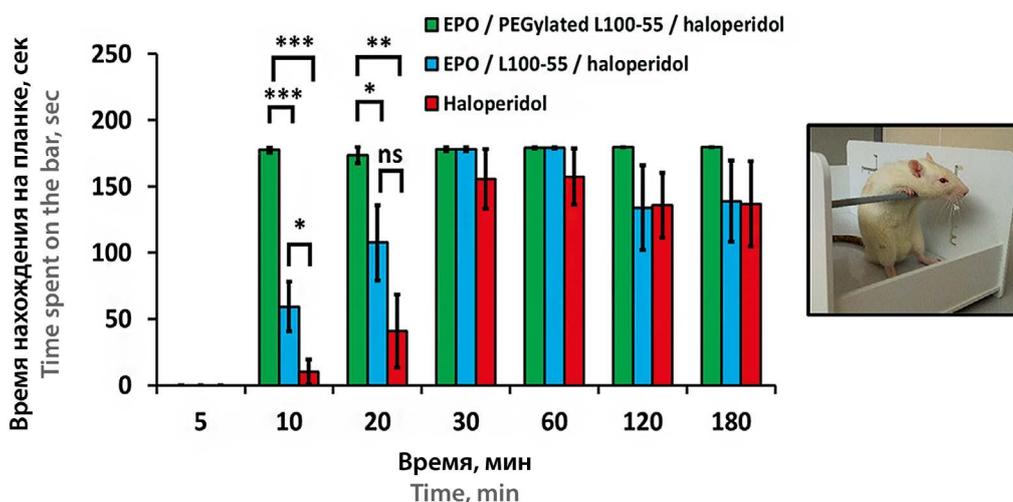


Рисунок 3. Тест на каталепсию у крыс, вызванную интраназальным введением галоперидола, EPO/L100-55/галоперидол и EPO/ПЭГилированный L100-55/галоперидол ($n = 6$, $P < 0,05$). Перепечатано из [79] с разрешения Elsevier

Figure 3. Catalepsy test in rats by intranasal administration of haloperidol, EPO/L100-55/haloperidol and EPO/PEGylated L100-55/haloperidol ($n = 6$, $P < 0.05$). Reprinted from [79] with permission from Elsevier

Гелеобразующие системы

Особую роль в конструировании интраназальных систем доставки лекарств отводится гелеобразующим системам ввиду высокой эффективности, облегчению всасывания, поддержке постоянной концентрации лекарства, медленному и непрерывному его высвобождению, и увеличению времени удерживания на слизистой оболочке носовой полости [91]. Одним из актуальных подходов при этом является использование гелеобразования *in situ*, реагирующего на раздражители. Данный вид гелей на первом этапе представляет собой раствор, в котором в дальнейшем в ответ на воздействие pH, термические или ионные изменения, электрический сигнал или свет происходит фазовый переход от золя к гелю [92]. В зависимости от химического или физического воздействия для стимуляции фазового перехода различают термо-, pH-, ионообратимые и другие системы.

Термообратимые системы представляют значительный интерес для интраназальной доставки и представлены полимерами как природного (хитозан, этил(гидроксиэтил)целлюлоза), так и синтетического происхождения (полоксамер). Важным аспектом при этом является диапазон используемой температуры, который варьируется от 25 до 37 °C, при других значениях возможно раннее или позднее гелеобразование [93]. В частности, для образования такого рода систем возможно использование хитозана. Термообратимые биогели на основе хитозан/глицерофосфат и хитозан/глицерофосфат/ПЭГ были конструированы для интраназальной доставки антидепрессанта – доксепина. В результате композиции продемонстрировали увеличение высвобождения лекарства в слизистой носа до 8 часов, хорошую мукоадгезию и увеличение времени активности на антидепрессивной модели «поведенческое отчаяние» у мышей [94]. Среди полимеров синтетического происхождения широкое распространение получили полоксамеры, представляющие собой триблок-сополимеры, состоящие из центрального более гидрофобного блока полипропиленгликоля и более гидрофильных блоков полиэтиленгликоля [95]. Анионные и катионные липидные наноструктурированные липидные носители, с включенным в состав противопаркинсоническим средством ропиниролом гидрохлоридом на основе *in situ* геля с участием полоксамера 407, были исследованы для интраназальной доставки лекарства в головной мозг [96]. Время высвобождения ропинирола гидрохлорида из *in situ* гелей составило 8 часов, при этом концентрация высвободившегося лекарства для катионных липидных наноструктурированных носителей составила 89,4 %, для анионных – 100 %. При использовании анионных и катионных липидных наноструктурированных носителей и раствора лекарства в буфере наблюдалось уменьшение времени высвобождения (6 и 2 часа соответственно). Результаты исследования токсичности показали умеренное воспаление сли-

зистой носа при использовании катионных липидных наноструктурированных носителей и необратимое воспаление при введении анионных, в то время как данный эффект отсутствовал у образцов с гелевым составом. Фармакокинетические исследования на крысах продемонстрировали сохранение концентрации ропинирола гидрохлорида в головном мозге при интраназальном введении раствора в течение одного часа, в то время как при использовании катионных и анионных липидных наноструктурированных носителей *in situ* гелей данный показатель увеличен до 6 часов. Время достижения максимальной концентрации в мозге при внутривенном введении лекарства составило 7 минут, при интраназальном – 8 минут. Однако в случае интраназального введения катионных и анионных липидных наноструктурированных носителей *in situ* гелей отмечается его сокращение до 3 и 4 минут соответственно.

К ионообратимым системам относится геллан, представляющий собой анионный полисахарид. Возможное конструирование гелей *in situ* с участием геллана связано с фазовым переходом в присутствии ионов Ca^{2+} , имеющимся в большом количестве в физиологических жидкостях, в частности, в носовой полости. Так, имеются данные об использовании геллана для получения геля *in situ* для интраназальной доставки скополамина как средства для профилактики «морской болезни». Полученный гель является биосовместимым, а исследования на крысах показали снижение эффекта «укачивания» по сравнению с пероральным и подкожным введением [97].

Среди pH-обратимых систем значительную роль занимает сетчатый полимер, представляющий редкосшитую полиакриловую кислоту, под названием карбопол (Carbopol®). С использованием карбопола *in situ* был получен ниосомальный гель *in situ* для интраназальной доставки в мозг лекарственного средства с анксиолитической активностью буспирона. В результате при использовании ниосомального геля наблюдалось увеличение проницаемости буспирона через слизистую носа овцы по сравнению с простой гелевой композицией с буспироном, и составило 83,49 и 60 % соответственно [98].

Несомненно, перспективным подходом является также комбинации представленных выше полимеров, в частности получение *in situ* геля на основе карбопола или комбинации – полоксамер/циклодекстрин/хитозан для конструирования эффективных композиций для интраназальной доставки напрямую из носа в головной мозг [99, 100].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврологические расстройства являются одними из наиболее распространенных заболеваний, регистрируемых у населения. При этом терапия заболеваний мозга ограничена ввиду наличия ГЭБ. Одним из путей повышения эффективности фармакотера-

пии является использование интраназального способа введения, устанавливающего прямую связь между внешней средой и ЦНС, благодаря особенностям строения носовой полости. В этой связи многообещающим направлением в терапии неврологических расстройств является разработка интраназальных систем доставки лекарств. При этом эффективность доставки лекарственных средств и терапевтических агентов в головной мозг может быть достигнута путем использования мукоадгезивных, мукус-проникающих и гелеобразующих систем и/или путем их комбинаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crowe T. P., Greenlee M. H. W., Kanthasamy A. G., Hsu W. H. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences*. 2018;195:44–52. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.025.
- Brown R. C., Lockwood A. H., Sonawane B. R. Neurodegenerative Diseases: An Overview of Environmental Risk Factors. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(9):1250–1256. DOI: 10.1289/ehp.7567.
- Patel A., Surti N., Mahajan A. Intranasal drug delivery: Novel delivery route for effective management of neurological disorders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;52:130–137. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.04.017.
- Nguyen T. T., Nguyen T. T. D., Nguyen T. K. O., Vo T. K., Vo V. G. Advances in developing therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111623. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111623.
- Tolosa E., Garrido A., Scholz S.W., Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2021;20(5):385–397. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
- Wright G. E. B., Black H. F., Collins J. A., Gall-Duncan T., Caron N. S., Pearson C. E., Hayden M. R. Interrupting sequence variants and age of onset in Huntington's disease: clinical implications and emerging therapies. *The Lancet Neurology*. 2020;19(11):930–939. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30343-4.
- Schuchman E. H., Desnick R. J. Types A and B Niemann-Pick disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1–2):27–33. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.008.
- Deramecourt V., Slade J. Y., Oakley A. E., Perry R. H., Ince P. G., Maura C.-A., Kalaria R. N. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012;78(14):1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
- O'Brien J. T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J. V., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P. B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S. T. Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology*. 2003;2(2):89–98. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00305-3.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *International Journal of Stroke*. 2016;11(1):6–18. DOI: 10.1177/1747493015607485.
- Wardlaw J. M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- Seyfried T. N., Kiebish M. A., Marsh J., Shelton L. M., Huisentruyt L. C., Mukherjee P. Metabolic management of brain cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 2011;1807(6):577–594. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.08.009.
- Han L., Jiang C. Evolution of blood–brain barrier in brain diseases and related systemic nanoscale brain-targeting drug delivery strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(8):2306–2325. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.11.023.
- Abbott N. J., Patabendige A. A. K., Dolman D. E. M., Yusof S. R., Begley D. J. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 2010;37(1):13–25. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
- Lee C. S., Leong K.W. Advances in microphysiological blood-brain barrier (BBB) models towards drug delivery. *Current Opinion in Biotechnology*. 2020;66:78–87. DOI: 10.1016/j.copbio.2020.06.009.
- Sharma G., Sharma A. R., Lee S.-S., Bhattacharya M., Nam J.-S., Chakraborty C. Advances in nanocarriers enabled brain targeted drug delivery across blood brain barrier. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;559:360–372. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.056
- Costa C. P., Moreira J. N., Sousa Lobo J. M., Silva A. C. Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(4):925–940. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.012.
- Lochhead J. J., Thorne R. G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64(7):614–628. DOI: 10.1016/j.addr.2011.11.002.
- Misra A., Kher G. Drug Delivery Systems from Nose to Brain. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(12):2355–2379. DOI: 10.2174/138920112803341752.
- Costa C., Moreira J. N., Amaral M. H., Sousa Lobo J. M., Silva A. C. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. *Journal of Controlled Release*. 2019;295:187–200. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.12.049.
- Arora P., Sharma S., Garg S. Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discovery Today*. 2002;7(18):967–975. DOI: 10.1016/S1359-6446(02)02452-2.
- Grassin-Delyle S., Buenestado A., Naline E., Faisy C., Blouquit-Laye S., Couderc L.-J., Le Guen M., Fischler M., Devillier P. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration. *Pharmacology & Therapeutics*. 2012;134(3):366–379. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.003.
- Watelet J. B., Van Cauwenberge P. Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. *Allergy*. 1999;54(s57):14–25. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1999.tb04402.x.
- Erdő F., Bors L.A., Farkas D., Bajza Á., Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Research Bulletin*. 2018;143:155–170. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009.
- Mittal D., Ali A., Md S., Baboota S., Sahni J. K., Ali J. Insights into direct nose to brain delivery: current status and future perspective. *Drug Delivery*. 2014;21(2):75–86. DOI: 10.3109/10717544.2013.838713.
- Gänger S., Schindowski K. Tailoring Formulations for Intranasal Nose-to-Brain Delivery: A Review on Architecture, Physico-Chemical Characteristics and Mucociliary Clearance of the Nasal Olfactory Mucosa. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):116. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030116.
- Bourganis V., Kammona O., Alexopoulos A., Kiparissides C. Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;128:337–362. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.05.009.
- Ugwoke M. I., Verbeke N., Kinget R. The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2001;53(1):3–21. DOI: 10.1211/0022357011775145.
- Dhuria S. V., Hanson L. R., Frey W. H. Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99(4):1654–1673. DOI: 10.1002/jps.21924.
- Inoue D., Tanaka A., Kimura S., Kiriyama A., Katsumi H., Yamamoto A., Ogawara K.-I., Kimura T., Higaki K., Yutani R., Sakane T., Furubayashi T. The relationship between in vivo nasal drug clearance and in vitro nasal mucociliary clearance: Application to the

- prediction of nasal drug absorption. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;117:21–26. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.01.032.
32. Mall M. A. Role of Cilia, Mucus, and Airway Surface Liquid in Mucociliary Dysfunction: Lessons from Mouse Models. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2008;21(1):13–24. DOI: 10.1089/jamp.2007.0659.
33. Lansley A. B. Mucociliary clearance and drug delivery via the respiratory tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1993;11:299–327. DOI: 10.1016/0169-409X(93)90014-U.
34. Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2008;163(1–3):202–207. DOI: 10.1016/j.resp.2008.05.010.
35. Alsarra I. A., Hamed A. Y., Alanazi F. K., El Maghraby G. M. Vesicular Systems for Intranasal Drug Delivery. In: *Drug Delivery to the Central Nervous System*. Totowa: Humana Press; 2009. P. 175–203. DOI: 10.1007/978-1-60761-529-3_8.
36. Zarshenas M. M., Zargaran A., Müller J., Mohagheghzadeh A. Nasal Drug Delivery in Traditional Persian Medicine. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2013;8(3):144–148. DOI: 10.17795/jjnpp-9990.
37. Chan A. S., Cheung M., Sze S. L., Leung W. W., Shi D. An Herbal Nasal Drop Enhanced Frontal and Anterior Cingulate Cortex Activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011:543648–543656. DOI: 10.1093/ecam/nep198.
38. Al-Ghananeem A. M., Traboulsi A. A., Dittert L. W., Hussain A. A. Targeted brain delivery of 17 β -estradiol via nasally administered water soluble prodrugs. *AAPS PharmSciTech*. 2002;3(1):40–47. DOI: 10.1208/pt030105.
39. Kao H. D., Traboulsi A., Itoh S., Dittert L., Hussain A. Enhancement of the systemic and CNS specific delivery of L-dopa by the nasal administration of its water soluble prodrugs. *Pharmaceutical Research*. 2000;17(8):978–984. DOI: 10.1023/A:1007583422634.
40. Serralheiro A., Alves G., Fortuna A., Falcão A. Intranasal administration of carbamazepine to mice: A direct delivery pathway for brain targeting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;60:32–39. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.04.019.
41. Sin B., Wiafe J., Ciaramella C., Valdez L., Motov S. M. The use of intranasal analgesia for acute pain control in the emergency department: A literature review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(2):310–318. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.11.043.
42. Agrawal M., Saraf S., Saraf S., Antimisias S. G., Chougule M. B., Shoyele S. A., Alexander A. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *Journal of Controlled Release*. 2018;281:139–177. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.05.011.
43. Costantino H. R., Illum L., Brandt G., Johnson P. H., Quay S. C. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;337(1–2):1–24. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.03.025.
44. Keech B., Crowe S., Hocking D. R. Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;87:9–19. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2017.09.022.
45. Oppong-Damoah A., Zaman R. U., D'Souza M. J., Murnane K. S. Nanoparticle encapsulation increases the brain penetrance and duration of action of intranasal oxytocin. *Hormones and Behavior*. 2019;108:20–29. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2018.12.011.
46. Ozsoy Y., Gungor S., Cevher E. Nasal Delivery of High Molecular Weight Drugs. *Molecules*. 2009;14(9):3754–3779. DOI: 10.3390/molecules14093754.
47. Rhea E. M., Salameh T. S., Banks W. A. Routes for the delivery of insulin to the central nervous system: A comparative review. *Experimental Neurology*. 2019;313:10–15. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.11.007.
48. Craft S. Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*. 2012;69(1):29–38. DOI: 10.1001/archneurol.2011.233.
49. Simon K. U., Neto E. W., dos Santos Tramontin N., Canteiro P. B., da Costa Pereira B., Zaccaron R. P., Silveira P. C. L., Muller A. P. Intranasal insulin treatment modulates the neurotropic, inflammatory, and oxidant mechanisms in the cortex and hippocampus in a low-grade inflammation model. *Peptides*. 2020;123:170175. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170175.
50. Salameh T. S., Bullock K. M., Hujoel I. A., Niehoff M. L., Wolden-Hanson T., Kim J., Morley J. E., Farr S. A., Banks W. A. Central Nervous System Delivery of Intranasal Insulin: Mechanisms of Uptake and Effects on Cognition. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;47(3):715–728. DOI: 10.3233/JAD-150307.
51. Yu H., Kim K. Direct nose-to-brain transfer of a growth hormone releasing neuropeptide, hexarelin after intranasal administration to rabbits. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;378(1–2):73–79. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.05.057.
52. Ren Z., Zhao Y., Liu J., Ji X., Meng L., Wang T., Sun W., Zhang K., Sang X., Yu Z., Li Y., Feng N., Wang H., Yang D., Yang Z., Ma Y., Gao Y., Xia X. Intramuscular and intranasal immunization with an H7N9 influenza virus-like particle vaccine protects mice against lethal influenza virus challenge. *International Immunopharmacology*. 2018;58:109–116. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.12.020.
53. Bahadur S., Pathak K. Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2012;9(1):19–31. DOI: 10.1517/17425247.2012.636801.
54. Pires A., Fortuna A., Alves G., Falcão A. Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for? *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2009;12(3):288–311. DOI: 10.18433/J3NC79.
55. Tian B., Liu Y., Liu J. Chitosan-based nanoscale and non-nanoscale delivery systems for anticancer drugs: A review. *European Polymer Journal*. 2021;154:110533. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2021.110533.
56. Pacheco C., Sousa F., Sarmiento B. Chitosan-based nanomedicine for brain delivery: Where are we heading? *Reactive and Functional Polymers*. 2020;146:104430. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104430.
57. García-González C. A., Uy J. J., Alnaief M., Smirnova I. Preparation of tailor-made starch-based aerogel microspheres by the emulsion-gelation method. *Carbohydrate Polymers*. 2012;88(4):1378–1386. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.02.023.
58. Kundu D., Banerjee T. Development of microcrystalline cellulose based hydrogels for the in vitro delivery of Cephalexin. *Heliyon*. 2020;6(1):e03027. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e03027.
59. Vasvani S., Kulkarni P., Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;151:1012–1029. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066.
60. Varshosaz J. Dextran conjugates in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2012;9(5):509–523. DOI: 10.1517/17425247.2012.673580.
61. Lei C., Liu X.-R., Chen Q.-B., Li Y., Zhou J.-L., Zhou L.-Y., Zou T. Hyaluronic acid and albumin based nanoparticles for drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2021;331:416–433. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.01.033.
62. Jahanban-Esfahlan R., Derakhshankhah H., Haghshenas B., Masoumi B., Abbasian M., Jaymand M. A bio-inspired magnetic natural hydrogel containing gelatin and alginate as a drug delivery system for cancer chemotherapy. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;156:438–445. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.074.
63. Liu S., Qin S., He M., Zhou D., Qin Q., Wang H. Current applications of poly(lactic acid) composites in tissue engineering and drug delivery. *Composites Part B: Engineering*. 2020;199:108238. DOI: 10.1016/j.compositesb.2020.108238.
64. Kipper M. J., Shen E., Determan A., Narasimhan B. Design of an injectable system based on bioerodible poly(anhydride) microspheres for sustained drug delivery. *Biomaterials*. 2002;23(22):4405–4412. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00181-3.
65. Porfiryeva N. N., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. PEGylated Systems in Pharmaceutics. *Polymer Science, Series C*. 2020;61:62–74. DOI: 10.1134/S181123822001004X.
66. Wei X., Gong C., Gou M., Fu S., Guo Q., Shi S., Luo F., Guo G., Qiu L., Qian Z. Biodegradable poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) copolymers as drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;381(1):1–18. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.07.033.
67. Molavi F., Barzegar-Jalali M., Hamishehkar H. Polyester based polymeric nano and microparticles for pharmaceutical purposes:

- A review on formulation approaches. *Journal of Controlled Release*. 2020;320:265–282. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.01.028.
68. Gunatillake P., Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *European Cells and Materials*. 2003;5:1–16 DOI: 10.22203/eCM.v005a01.
 69. Bruschi M. L., de Souza Ferreira S. B., Bassi da Silva J. Mucoadhesive and mucus-penetrating polymers for drug delivery. In: *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*. Cambridge: Academic Press; 2020. P. 77–141.
 70. Smart J. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57(11):1556–1568. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.001.
 71. Khutoryanskiy V. V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. *Macromolecular Bioscience*. 2011;11(6):748–764. DOI: 10.1002/mabi.201000388.
 72. Peppas N. A., Buri P. A. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *Journal of Controlled Release*. 1985;2:257–275. DOI: 10.1016/0168-3659(85)90050-1.
 73. Zhao D., Yu S., Sun B., Gao Sh., Guo S., Zhao K. Biomedical Applications of Chitosan and Its Derivative Nanoparticles. *Polymers*. 2018;10(4):462. DOI: 10.3390/polym10040462.
 74. Sahin A., Yoyen-Ermis D., Caban-Toktas S., Horzum U., Aktas Y., Couvreur P., Esendagli G., Capan Y. Evaluation of brain-targeted chitosan nanoparticles through blood–brain barrier cerebral microvessel endothelial cells. *Journal of Microencapsulation*. 2017;34(7):659–666. DOI: 10.1080/02652048.2017.1375039.
 75. 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. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;109:27–35. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.056.
 76. Rukmangathen R., Yallamalli I. M., Yalavarthi P. R. Formulation and biopharmaceutical evaluation of risperidone-loaded chitosan nanoparticles for intranasal delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2019;45:1342–1350. DOI: 10.1080/03639045.2019.1619759.
 77. Keely S., Rullay A., Wilson C., Carmichael A., Carrington S., Corfield A., Haddleton D. M., Brayden D. R. In Vitro and ex Vivo Intestinal Tissue Models to Measure Mucoadhesion of Poly (Methacrylate) and N-Trimethylated Chitosan Polymers. *Pharmaceutical Research*. 2005;22:38–39. DOI: 10.1007/s11095-004-9007-1.
 78. Patel M. M., Smart J. D., Nevell T. G., Ewen R. J., Eaton P. J., Tsiouklis J. Mucin/Poly(acrylic acid) Interactions: A Spectroscopic Investigation of Mucoadhesion. *Biomacromolecules*. 2003;4:1184–1190. DOI: 10.1021/bm034028p.
 79. Porfiryeva N. N., Semina I. I., Salakhov I. A., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. Mucoadhesive and mucus-penetrating interpolyelectrolyte complexes for nose-to-brain drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2021;37:102432. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102432.
 80. Brannigan R. P., Khutoryanskiy V. V. Progress and Current Trends in the Synthesis of Novel Polymers with Enhanced Mucoadhesive Properties. *Macromolecular Bioscience*. 2019;19(10):1900194. DOI: 10.1002/mabi.201900194.
 81. Bernkop-Schnürch A. Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57:1569–1582. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.002.
 82. Leitner V. M., Guggi D., Bernkop-Schnürch A. Thiomers in noninvasive polypeptide delivery: In vitro and in vivo characterization of a polycarbophil-cysteine/glutathione gel formulation for human growth hormone. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004;93(7):1682–1691. DOI: 10.1002/jps.20069.
 83. Porfiryeva N. N., Nasibullin S. F., Abdullina S. G., Tukhbatullina I. K., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. Acrylated Eudragit® E PO as a novel polymeric excipient with enhanced mucoadhesive properties for application in nasal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;562:241–248. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.027.
 84. Tonglairoom P., Brannigan R. P., Opanasopit P., Khutoryanskiy V. V. Maleimide-bearing nanogels as novel mucoadhesive materials for drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*. 2016;4(40):6581–6587. DOI: 10.1039/C6TB02124G.
 85. Kaldybekov D. B., Tonglairoom P., Opanasopit P., Khutoryanskiy V. V. Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;111:83–90. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.09.039.
 86. Kaldybekov D. B., Filippov S. K., Radulescu A., Khutoryanskiy V. V. Maleimide-functionalised PLGA-PEG nanoparticles as mucoadhesive carriers for intravesical drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;143:24–34. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.08.007.
 87. Mainardes R. M., Khalil N. M., Gremião M. P. D. Intranasal delivery of zidovudine by PLA and PLA–PEG blend nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;395:266–271. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.05.020.
 88. Guerra-Crespo M., Sistos A., Gleason D., Fallon J. H. Intranasal Administration of PEGylated Transforming Growth Factor- α Improves Behavioral Deficits in a Chronic Stroke Model. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2010;19:3–9. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.09.005.
 89. Khutoryanskiy V. V. Beyond PEGylation: Alternative surface-modification of nanoparticles with mucus-inert biomaterials. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;124:140–149. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.015.
 90. Matsuyama T., Morita T., Horikiri Y., Yamahara H., Yoshino H. Enhancement of nasal absorption of large molecular weight compounds by combination of mucolytic agent and nonionic surfactant. *Journal of Controlled Release*. 2006;110(2):347–352. DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.09.047.
 91. Agrawal M., Saraf Sh., Saraf S., Dubey S. K., Puri A., Gupta U., Kesharwani P., Ravichandiran V., Kumar P., Naidu V. G. M., Murty U. S., Ajazuddin, Alexander A. Stimuli-responsive In situ gelling system for nose-to-brain drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2020;327:235–265. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.044.
 92. Karavasili C., Fatouros D. G. Smart materials: in situ gel-forming systems for nasal delivery. *Drug Discovery Today*. 2016;21(1):157–166. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.10.016.
 93. Attwood D., Collett J., Tait C. The micellar properties of the poly(oxyethylene) – poly(oxypropylene) copolymer Pluronic F127 in water and electrolyte solution. *International Journal of Pharmaceutics*. 1985;26:25–33. DOI: 10.1016/0378-5173(85)90197-8.
 94. Naik A., Nair H. Formulation and Evaluation of Thermosensitive Biogels for Nose to Brain Delivery of Doxepin. *BioMed Research International*. 2014;2014:847547. DOI: 10.1155/2014/847547.
 95. Singh R. M., Kumar A., Pathak K. Mucoadhesive in situ nasal gelling drug delivery systems for modulated drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013;10:115–130. DOI: 10.1517/17425247.2013.746659.
 96. Gabal Y. M., Kamel A. O., Sannour O. A., Elshafee A. H. Effect of surface charge on the brain delivery of nanostructured lipid carriers in situ gels via the nasal route. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;473(1–2):442–457. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.025.
 97. Cao S., Zhang Q., Jiang X. Preparation of ion-activated in situ gel systems of scopolamine hydrobromide and evaluation of its antimuscarinic efficacy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2007;28(4):584–590. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00540.x.
 98. Mathure D., Madan J. R., Gujar K. N., Tupsamundre A., Ranpise H. A., Dua K. Formulation and Evaluation of Niosomal in situ Nasal Gel of a Serotonin Receptor Agonist, Buspirone Hydrochloride for the Brain Delivery via Intranasal Route. *Pharmaceutical Nanotechnology*. 2018;6(1):69–78. DOI: 10.2174/221173850666180130105919.
 99. Rathnam G., Narayanan N., Ilavarasan R. Carbopol-Based Gels for Nasal Delivery of Progesterone. *AAPS PharmSciTech*. 2008;9(4):1078–1082. DOI: 10.1208/s12249-008-9144-7.
 100. Cho H.-J., Balakrishnan P., Park E.-K., Song K.-W., Hong S.-S., Jang T.-Y., Kim K.-S., Chung S.-J., Shim C.-K., Kim D.-D. Poloxamer/Cyclodextrin/Chitosan-Based Thermoreversible Gel for Intranasal Delivery of Fexofenadine Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100(2):681–691. DOI: 10.1002/jps.22314.