

Santral Sinir Sistemi Hastalıklarının Tedavisinde Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Yeri

Nanoparticulate Drug Delivery Systems in the Treatment Central Nervous System Diseases: Review

Sema ARISOY,^a
Özgün SAYINER,^a
Tansel ÇOMOĞLU^a

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.04.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 16.06.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tansel ÇOMOĞLU
Ankara Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
comoglu@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET Santral sinir sistemi (SSS), sinir sisteminin en büyük bölümünü teşkil etmekte ve kranial boşluktaki beyin ve spinal boşluktaki omurilikten oluşmaktadır. Hayati fonksiyonlara sahip bu sistemin hastalıklarında organizmanın işlevlerinde önemli sorunlarla karşılaşmaktadır. SSS hastalıklarının tedavisinde hâlâ yeterli etkinlikte ilaç bulunmamasının nedeni tedavide kullanılan etken maddelerin birçoğunun SSS'ne ulaşmamasıdır. İlaç tedavisindeki başarı düşüklüğünün bir nedeni de SSS hastalıklarının tedavisi için kullanılan birçok molekülün kan beyin bariyerini geçme özelliğine sahip olmamasıdır. Son yıllarda nanoteknoloji alanındaki yenilikler kan beyin bariyerini geçebilecek özellikte nano boyutlarda taşıyıcı ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine ve istenen organ ya da dokuya hedeflendirilebilmelerine olanak sağlamıştır. Özellikle biyoparçalanır polimerlerle hazırlanmış nanopartiküllerle başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu sistemlerin vücutta immün reaksiyon oluşturmaması için optimum özelliklere sahip olmaları veya uygun verilmiş yolunun tercih edilmesi gerekmektedir. SSS hastalıklarından olan Parkinson hastalığı, Alzheimer, beyin kanserleri, nöropatik ağrı ve multipl skleroz gibi hastalıkların tedavisinde nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılmasıyla konvansiyonel tedaviye göre daha umut veren sonuçlar alınmaktadır. Bu çalışmada, SSS hastalıklarında kullanılan nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerden, uygulama yollarından, SSS'ne uygulanacak nanopartiküler sistemlerin taşınması gereken özelliklerden, SSS hastalıkları ile bu hastalıklarda kullanılan nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistem örneklerinden söz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kan-beyin bariyeri; nanopartiküller; santral sinir sistemi hastalıkları; bağışıklık sistemi

ABSTRACT The central nervous system (CNS) is the largest part of the nervous system and consists of the spinal cord in the cranial cavity and the spinal cord. This system with vital functions has major problems in the functioning of the organism in its diseases. There is still no effective drug in the treatment of CNS disorders is why most of the active ingredients used in treatment are unable to reach the central nervous system. One reason for the poor success of drug treatment is that many molecules used for the treatment of CNS disorders do not have the ability to cross the blood-brain barrier. In recent years, innovations in nanotechnology have made it possible to overcome the blood-brain barrier and to develop carrier drug delivery systems in nanosized form and to target the desired organ or tissue. Successful results were obtained with nanoparticulate system (NP)s prepared with biodegradable polymers specifically. NP systems are used because of their ability to cross blood-brain barrier in the treatment of CNS diseases. However, these systems also need to have optimal properties or have an appropriate route of administration to prevent an immune reaction. NP systems have been used in the treatment of CNS diseases and superiority over conventional treatment has been observed. In particular, there are promising studies in the treatment of diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, brain cancer, neuropathic pain and multiple sclerosis. In this review, nanoparticulate drug delivery systems used in CNS diseases, properties of NP systems to be administered to the CNS from various routes, CNS diseases and examples of nanoparticulate drug delivery systems used in these diseases are mentioned.

Keywords: Blood-brain barrier; nanoparticles; central nervous system diseases; immune system

Beyin ve omurilikten oluşan, sinir sisteminin en büyük bölümünü teşkil eden ve periferik sinir sistemi ile birlikte davranış kontrolünde temel göreve sahip sisteme “Santral Sinir Sistemi (SSS)” denmektedir. Hayati öneme sahip bu sistemin pek çok hastalığı için tam bir tedavi sözü konusu değildir. Bu hastalıkların tedavisindeki engellerden biri yeterli etkinlikte ilaç olmaması değil, etken maddelerin hastalıklı bölgeye ulaşamamasıdır. Bu konudaki en büyük engel sistemin kendi dengesini oluşturan ve dış etkenlerden kendini korumak için özelleşmiş bariyer yapısıdır. Etken maddelerin beyne ulaşması için bu bariyeri aşması gerekmektedir. Ancak, SSS hastalıklarının tedavisi için kullanılan birçok molekül bu özelliğe sahip değildir ve tedavideki bu zorluğu yenebilmek için geçmişten günümüze kadar birçok yöntem geliştirilmiştir.

Bu çalışmada, SSS hastalıklarından, ilaç tedavisindeki başarıyı kısıtlayıcı faktörlerden ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistem örneklerinden ve uygulama yollarından söz edilmesi amaçlanmıştır.

SANTRAL SINİR SİSTEMİ VE HASTALIKLARI

Canlıların iç ve dış dünyayı algılamasını sağlayan, bilgi elde eden ve elde edilen bilgiyi işleyen, içerisindeki hücre ağları sayesinde oluşturduğu sinyallerin vücudun gerekli kısımlarına iletilmesini sağlayan, organların, kasların aktivitelerini düzenleyen sisteme “sinir sistemi” denmektedir. Yaptıkları fonksiyonlar itibarıyla sinir sistemini santral ve periferik olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür.

SSS'nin en önemli organı beyindir. Ayrıca, beyincik, omurilik soğanı ve omurilik SSS'yi oluşturan diğer organlarıdır. Bu sistem duyguları algılama, algıları birleştirme ve bütünleme ve hareketi sağlama gibi temel özelliklere sahiptir. Birçok nedenden dolayı çeşitli sinir sistemi hastalıkları meydana gelmektedir. SSS'nin en sık karşılaşılan hastalıkları; Parkinson hastalığı, Alzheimer, beyin tümörleri, felç, epilepsi, depresyon, menenjit, nöropatik ağrı ve şizofrenidir.

Günümüzde yaşam süresinin uzaması nedeni ile artan sıklığı ve ölümcül sonuçları ile nörolojik hastalıkların sosyal hayata etkisi oldukça fazladır. Dünyadaki ölüm nedenlerinin %12'si gibi önemli bir bölümünü bu hastalıklar oluşturmaktadır. Bu hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaç etken maddelerini inceleyen araştırmacılar, tedavide geçerli olabilecek bir protokole ulaşamamışlardır. Buna bağlı olarak amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer, Parkinson hastalığı, Prion hastalığı ve beyin tümörleri gibi hastalıkların henüz belirli bir tedavisi bulunmamaktadır.¹

SSS hastalıklarının tedavisinde hâlâ yeterli etkinlikte ilaç bulunamaması, hastalığın tedavisi için geliştirilmiş moleküllerin bir çoğunun SSS'ye yeterince ulaşamamasından kaynaklanmaktadır.² Modern ilaç geliştirme çalışmaları etken madde/lerin beyne direkt enjekte edilmesi ile etkinliğinin değerlendirilmesi üzerine kurulmuştur. Ancak, geliştirilen bu ilaçlar çeşitli veriliş yolları ile organizmaya verildiğinde pek çoğu kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçememektedir. Suda çözünen maddelerin kandan SSS'ye geçişini ve serebral parankime penetrasyonunu kısıtlayan KBB'dir. Bu nedenle çoğu hastalığın tedavisinde kullanılan etken maddeler düşük molekül ağırlığına sahip olsalar bile etki etmesi gereken beyin bölgesine ulaşamamaktadır. Bilinen etken maddelerin sadece %1'i KBB'yi geçerek etkisini gösterirken, diğerleri bu bariyeri aşamamaktadır.² Etken madde/lerin membranlara penetrasyonunun düşük olması sonucunda da beklenen terapötik etkinlik sağlanmamaktadır.³

Burada, ilaçlardan beklenen terapötik etkinin sağlanamamasında kısıtlayıcı rolü olan KBB'nin ve bağışıklık sisteminin oluşturduğu engelin biraz daha ayrıntılı açıklanması amaçlanmıştır.

KAN BEYİN BARIYERİ (KBB)

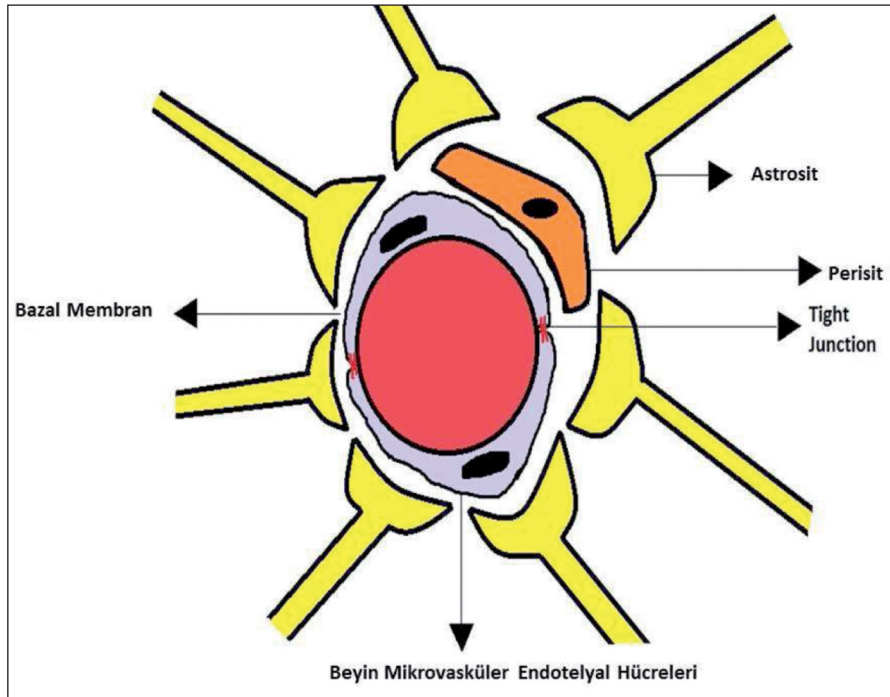
İnsan beyni, kan dolaşımından gelebilecek potansiyel zararlı maddelere karşı nöronal yapıyı ve SSS'nin rutin işleyişini korumak amacıyla KBB adı verilen kısıtlayıcı yapıya sahiptir. KBB periferik sirkülasyon ve SSS arasındaki en önemli aracıdır. İyon dengesini düzenleme, besin aktarımını gerçekleştir-

tirme ve olası zararlı moleküllere karşı bariyer oluşturmada görevlidir.³ KBB temel ve birincil olarak birbirlerine “tight junctions” (sıkı kavşaklar) proteinleri adı verilen sıkı bağlantılarla bağlanmış, özelleşmiş beyin endotel hücrelerinden oluşmaktadır.⁴ Bu kesintisiz hücre yapıları, beyin dokusuna özgü yapılar olan perisitler ve uç kısımlarından bariyer yapısına tutunmuş astrositlerle desteklenmekte, bazal membran da bariyer yapısına mekanik destek sağlamaktadır.⁵ Bu yapı Şekil 1’de görülmektedir. Beynin kılcal damar yapısı periferdeki damarlanmadan farklıdır ve bu durum ilaçların geçişini kısıtlamaktadır. Örneğin; beyin dokusunda yer alan kılcal damarlarda endotel hücrelere madde geçişini sağlayan boşluklar yok denecek kadar azdır, pinositik aktivite daha kısıtlıdır; ayrıca endotel hücreler arasında yer alan sıkı kavşaklar hücreler arası yüksek bir elektriksel direnç oluşturarak paraselüler madde geçişini de kısıtlamaktadır.⁴⁻⁶ Bu özelleşmiş sistemler KBB’nin fiziksel bariyerini oluşturmaktadır.

Enzim sistemleri de KBB’nin oluşumunda rol oynayarak enzimatik bariyeri oluşturmaktadır. Bu bariyer kandan beyne geçmek isteyen yabancı ve

toksik maddeleri enzimatik olarak degrades ederek durdurmaktadır. Bu anlamda en iyi bilinen örnek levodopa (L-Dopa)’nın KBB’yi geçişinde karşılaşılan enzim bariyeridir. Endotel hücresinde bol miktarda bulunan aminoasit dekarboksilaz ve monoamin oksidaz enzimleri L-Dopa’nın hızla metabolitlerine dönüşmesine neden olmaktadır. Bu nedenle Parkinson tedavisinde L-Dopa ile birlikte karboksilaz inhibitörleri de verilmektedir.^{7,8}

KBB’de bulunan endojen taşıyıcılar KBB’yi oluşturan beyin kapiller endotel hücrelerinin luminal ve abluminal membranlarında yer almaktadır. KBB yapısında bulunan taşıyıcı sistemler genel olarak; taşıyıcı aracılı transport sistemleri, reseptör aracılı transport sistemleri, adsorpsiyon aracılı transport sistemleri ve aktif effluks transport sistemleri adı altında dört grupta toplanabilmektedir.^{5,9} Bu sistemlerden taşıyıcı aracılı transport sistemleri ve aktif effluks transport sistemleri, kan ve beyin arasında küçük moleküllerin (glukoz ve aminoasit gibi moleküller ve metabolik ürünleri) taşınmasından sorumlu iken reseptör aracılı transport sistemleri ve adsorpsiyon aracılı transport sistemleri kandaki bazı büyük endojen moleküllerin



ŞEKİL 1: Kan beyin bariyerinin yapısı.

beyne girişinden sorumludur. Taşıyıcı aracılı transport sistemleri kandan beyne çift yönlü taşıma gerçekleştirirken, aktif effluks transport sistemleri genellikle effluks pompa şeklinde çalışarak beyindeki ilaç molekülleri ya da endojen molekülleri kana vermektedir.^{5,7,9} Bu sistemler KBB'nin transport bariyerini oluşturmaktadır. Endotelial hücreler ve elementler kan kökenli lökositlerin beyne geçişini denetlemektedir, bu denetim de immüno-lojik bariyer olarak adlandırılmaktadır.

KBB olarak adlandırılan bu bariyerler, SSS'nin normal fonksiyonunun devamını sağlayan temel difüzyon mekanizmasıdır. Bu bariyer seçici, dinamik bir filtre görevi görerek hidrofik maddelerin SSS'ye geçişini engellemektedir.^{2,4,10}

Yirminci yy'da çoğunlukla küçük moleküllerin KBB'yi geçebildiği fikri benimsenmiştir. Bu nedenle SSS hastalıklarının tedavisi için daha çok küçük molekül ağırlıklı maddeler üzerinde çalışılmıştır. Ancak, bilimsel gelişmeler sonucunda küçük moleküllerin birçoğunun da KBB'yi geçemediği saptanmıştır. Yirmi birinci yy'da küçük moleküllerin yerini peptitler, rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar ve antisens ilaçlar gibi büyük moleküller almıştır. Bu büyük moleküller KBB'yi geçemez. Dolayısıyla SSS hastalıklarının tedavisinde bu etken maddelerin taşıyıcı bir sistem olmaksızın tek olarak kullanılmaları beklenen terapötik etkiyi sağlayamamaktadır. Bu güçlü bariyeri geçebilme yetenekleri nedeni ile kolloidal partiküller SSS hastalıklarının tedavi ve tanısında önemli rol oynamaktadırlar.² Peptit, protein gibi makromoleküllerin ve suda çözünürlüğü az olan maddelerin KBB'den geçebilmesini sağlayacak kolloidal sistemlerden biri de polimerik nanopartikül (NP)'lerdir. NP'ler etken maddeyi hem kimyasal degradasyondan koruyup hem de çeşitli mekanizmalar aracılığı ile KBB'yi aşarak beyin dokusuna ulaştırabilmektedir.^{11,12}

BAĞIŞIKLIK SİSTEM ENGELİ

Bağışıklık sistemi ikiye ayrılarak incelenebilmektedir. Bunlar; doğal bağışıklık (doğal direnç; özgül olmayan yanıt) ve edinsel bağışıklıktır (kazanılmış ya da özgül yanıt). Doğal bağışıklık; makrofajlar,

nötrofiller, dentritik hücreler ve doğal öldürücü (killer) hücreler gibi hücreler elementler ile sitokinler, kemokinler gibi çözülmüş moleküller, C-reaktif protein gibi akut faz proteinleri ve kompleman sisteminden oluşmaktadır. Bu bağışıklık etkene özgünlük göstermekte ve vücutta yabancı olarak algılanan uyarı sonrası dakikalar içerisinde oluşmaktadır. Bu sistemin savunma prensibi ilkindir ve fagositoz temeline dayanmaktadır. Yabancı maddeler ve partiküller fagositoz için özelleşmiş hücreler tarafından sindirilmekte ve degrade olmaktadır. Uyarıya özgün olarak gelişen ve gelişmesi için günler süren hazırlık süresi gerektiren edinsel bağışıklık ise yapı taşı olarak B ve T-lenfositlerini kullanmaktadır.¹³

Bağışıklık sistemiyle etkileşim NP'lerin tasarımında iyi değerlendirilmelidir. Partiküller kan dolaşımına katıldığında immün sistemle üç temel etkileşime girme ihtimalleri söz konusudur.

1. Partiküller bağışıklık sisteminin savunma mekanizmasını aktive ederek yıkıma uğramakta ve vücuttan hızla elimine edilmektedirler.

2. Bağışıklık sistemine toksik etkileri bulunabilen ve patolojik değişikliklere sebep olabilmektedirler.

3. Herhangi bir bağışıklık sistem elemanını uyarmamakta ve böylece vücutta beklenen etkinliği gösterebilmektedirler.¹⁴

İlaç ve gen taşıyan NP'ler kan dolaşımına girdiklerinde hücre, protein ve çözülmüş maddelerden oluşan biyolojik bir sıvıyla karşılaşmaktadırlar. Bu sıvı içerisine enjekte edilmiş NP'lerin yüzeyine büyüklük, şekil ve yüzey özelliklerinin sonucu olarak afinite gösteren proteinler adsorbe olmakta ya da bağlanmaktadır. Partiküller üzerinde oluşmuş bu protein tabakası "korona" olarak adlandırılmakta ve partiküllerin dağılma ve sirkülasyonda kalma zamanını etkilemektedir. Partikül ya da bakterilerin fagositoza uğrayabilmesi için belirli proteinlerle kaplanması gerekmektedir, bu proteinler opsonin proteinleri olarak adlandırılmaktadır. Antikorlar ve kompleman sistem elemanları opsonin proteinleridir ve bu elemanlar sayesinde makrofajlar NP'leri tanımaktadır.¹⁵⁻¹⁷

NP'lerin etrafını sarmış olan korona tabakası materyalin vücut içerisindeki son çapı ve final fayda/zarar etkilerini belirlemektedir. Korona tabakası immün sistem tarafından tanınmanın yanı sıra, NP'lerin birikimi ve dokulara dağılımını etkileyecek hidrodinamik (HD) çap adı verilen yeni bir çap kazanmasını sağlamaktadır. HD çap, NP'nin çapından oldukça büyüktür. Böbreklerden filtrasyon hızında HD çap oldukça önemlidir, HD ne kadar büyük olursa filtrasyon hızı o kadar düşmekte ve NP'nin kanda kalış süresi uzamaktadır. HD <5 nm olan NP'ler ekstraselüler alanla ekstraselüler alan arasında konsantrasyon dengesine hızlı bir şekilde ulaşmaktadır, daha büyük çapa sahip NP'ler damar dokusunu daha yavaş geçeceği için daha uzun süre sirkülasyonda kalabilmektedir.¹⁸

NP'lerin etrafını kompleman sistem elemanlarının çevrelemesi ile pasif ve aktif bağışıklık sistemleri harekete geçmektedir. Kompleman sistem, bağışıklık sisteminin uyarıcısı ve tamamlayıcısı rolündedir. Doğal immün sistemin humoral kolunun önemli parametresi olan kompleman sistemi, herhangi bir uyarı sonrası aktive olan ve uyarıcının yıkımına yol açacak inflamatuvar yanıtı harekete geçiren "plazma proteinleri örgütü" şeklinde değerlendirilebilmektedir. Kompleman sistemle uyarlama sonrasında vücutta sitokinler salgılamakta, böylece doğal immün yanıt güçlü bir şekilde ve her yönden verilerek, sistem elemanları farklı yollardan aynı anda açığa çıkmaya başlamaktadır. T ve B-hücreleri de bu sırada aktive olmuşlardır. Böyle güçlü bir immün yanıt bazı durumlarda aşırı duyarlılık ve anafilaksi gibi advers etkilere sebep olabilmektedir.^{19,20}

İmmün sistem hücrelerinin içerisine alındıktan sonra NP'ler imflazom adı verilen ve inflamatuvar yanıtı başlatan sitoplazmik multiproteinleri aktive edebilmektedir. Bu kompleksler inflamatuvar sitokin prokürsörlerin proteolizini hızlandırmakta ve inflamatuvar yanıtı oluşturacak gerekli biyoaktif mediyatörlerin salgılanmasını sağlamaktadır. Bundan sonra makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından gerekli enzimler salgınamaya başlanmaktadır.¹⁹

NP'ler yüksek kimyasal ve biyolojik dayanıklılık sağlamak, hem hidrofil hem de lipofil etken maddeleri taşıyabilmek ve farklı yollarla vücuda

verilebilmek gibi özellikleri nedeni ile tercih edilmektedir. Ancak, koloidal partiküller uygulandıktan sonra immün sistem ile etkileşimlerine bağlı olarak biyolojik ve fizikokimyasal bazı değişimler geçirmektedirler. Yani NP'ler biyolojik sıvılarda opsonizasyona uğrayarak sirkülasyondan uzaklaştırılmaktadır. İntravenöz (IV) uygulama sonrası opsonizasyonun hızla gerçekleşmesi NP'nin farmakokinetik parametrelerini etkilemekte, ayrıca KBB'yi geçebilme ihtimalini yok edebilmektedir. Bu nedenle NP'nin immün sistemle etkileşim derecesi incelenmelidir. Hidrofilik ve küçük NP'ler bu prosesten daha kolay kaçabilmekte ve yeterli süre sistemde kalabilmektedir. NP'lerin opsonizasyondan korunabilmesi için yüzey özellikleri değiştirilebilmektedir. Ayrıca, polietilen glikol (PEG) veya polioksietilen, polipropilen gibi surfaktanlar ile yüzey modifikasyonu sağlanmış NP'ler de sistemde kalabilmektedir. NP'lerin partikül büyüklüğünün 80 nm'den küçük olması eliminasyondan korunması için önemlidir.

NP'lerin şekil, boyut, yük, hidrofobik ya da hidrofilik oluşları gibi fizikokimyasal özellikleri immün sistem ile etkileşimlerini farklılaştırmaktadır. Özellikle yüzey elektriksel yükleri immün sistem yanıtlarını belirleme açısından bize önemli ipuçları vermektedir.

Partiküllerin yüzey elektriksel yükleri

Pozitif yüklü NP'ler negatif yüklü ya da nötral olanlardan daha toksiktir. Hücre plazma membranı yapısındaki fosfolipitler nedeni ile negatif yüklüdür, bu sebeple pozitif yüklü NP'ler membrana daha etkili bağlanmaktadır. NP'ler hücre içerisine endositoz yolu ile alınarak endozomların içerisinde lizozomlara doğru taşınmaktadır. Bu sırada pozitif yüklü NP'ler endozomların asidizasyonunu azaltarak endozom-lizozom transferini geciktirmektedirler. Pozitif yüklü NP'ler plazma membranına güçlü bir şekilde bağlanarak yapısını bozabilmektedir. Ayrıca güçlü mitokondriyal, lizozomal hasara ve otofagositoza sebep olabilmektedir. DNA'nın da negatif yüklü olması nedeni ile genetik materyale hasar verebilmektedirler. Dokulardaki bu negatif yüklülüğe olan afinitesi hedeflendirmede işe yarayabileceğinden optimum bir pozitif yüke sahip

NP'lerin formüle edilmesi gerekmektedir.¹² Yüze-yine DNA adsorblanmış katyonik poli(D,L-laktik-ko-glikolik) (PLG) partiküllerin antijen sunan hücrelere iletimi geliştirdiği ve DNA antijenine göre daha güçlü sitotoksik T-lenfosit cevap oluş-turduğu gözlenmiştir.¹⁸

NP'lerin yüzey özellikleri, immün sistemden kaçmasına ya da kolayca tanınmasına sebep olabilmektedir. NP'nin yüzey özellikleri immün sistemin vereceği tepkinin yolağını dahi değiştirebilmektedir. Katyonik yüzeye sahip veya katyonik ligant-larla bağlı NP'ler elektrostatik olarak biyolojik membranlarla etkileşmektedirler. Bu durum hücre-sel hasara, bu da hemoliz, platelet aktivasyonu ve agregasyona neden olmaktadır.¹⁸

Partiküllerin hidrofobik/hidrofilik OLUŞU

Hidrofobik NP'ler retikulo endotelial sistem (RES) hücreleri tarafından dolaşımda daha kolay tanın-maktadır. Yapılan çalışmalarda hidrofobik karakterli NP'lerin dolaşım sisteminde makrofajlar tarafından daha hızlı elimine edilip etkisiz hâle getirildiği görülmüştür. Bu nedenle NP yüzeyini hid-rofilik PEG ile kaplayarak 'hayalet nanopartiküller' tasarlanmıştır. Bu NP'ler artan hidrofilite nedeni ile PEG ile konjuge edilmemiş olanlara oranla daha fazla sirkülasyonda kalabilmiş ve KBB'yi geçebil-miştir.²¹

Partiküllerin boyutu ve şekli

Korunmayan yüzeyli küçük partiküllerde (100-200 nm) partikül boyutu, yüzey yükü ve polimer kap-lamanın konformasyonu mononükleer fagositik sistem ile atılmasında önemli faktörlerdir ve man-tar konfigürasyonunda hidrofilik polimer ile kaplı partiküller karaciğerde Kupffer hücreleri tarafın-dan, daha büyük partiküller dalakta makrofajlar ta-rafından atılmaktadır. Fırça konfigürasyonunda hidrofilik polimer kaplama partikülleri immün sis-tem tarafından tanınmadan korumasına rağmen, partikül büyüklüğü 300 nm'nin üzerine çıktığında polimer konformasyonundan bağımsız bir şekilde koruma faktörü ortadan kalkmaktadır.¹⁸ Aynı yüzey uygun yüzey özelliklerine ve formülasyona sahip olmasına rağmen 500 nm'den büyük NP'ler makrofajlar tarafından daha çabuk tutulmaktadır.

Özellikle virüs-boyutlu (20-200 nm arasında boyut) NP'ler makrofajlar tarafından hızlı ve etkili bir şe-kilde tutulmaktadır.

Boyutlarına bağlı olarak partiküller pinositoz ve fagositoz gibi çeşitli yollarla antijen sunan hücrelerin içine alınmaktadır. Makrofajlar aynı tür NP'leri içlerine almak için farklı yollar kullanabil-mektedirler. Yapılan çalışmalar küçük partikülle-rin (20-200 nm) büyük partiküllere oranla daha güçlü immün yanıt verdiğini göstermiştir. Örneğin; yapılan bu çalışmada, 40-50 nm polistiren parti-küllerin 500 nm'den büyük aynı tip partiküllerden daha potent CD4+ ve CD8+ T-hücresi yanıtı ver-diği görülmüştür.¹⁸

Partikülün elastik özellikleri

Doku yenileme için kullanılan yamaların elastik özellikleri daha önceki çalışmalarda sıklıkla değ-erlendirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışma-larda, NP sistemlerin elastik özelliklerinin özellikle NP'nin boyutu ile birlikte sirkülasyonda kalış sü-resini etkilediğini yani immün sistem tarafından ta-nınma özelliklerini değiştirdiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, büyüklükleri 200 nm civa-rında ve elastik değerleri 0,225-30.000 kPa arasında değişen nanojeller hazırlanmıştır. Nanojellerin boyut, şekil ve yükleri sabit tutulduğunda yumu-şak olanların sert olanlara göre sirkülasyonda daha fazla kaldığı ve immün sistem tarafından daha az tanındığı gözlenmiştir.²²

NANOPARTİKÜLER TAŞIYICI SİSTEMLERİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Fizyolojik pH'da, noniyonize ve düşük molekül ağırlıklı lipofilik etken maddeler SSS'ye penetre ol-maktadır. Ancak, yağda çözünürlüğü zayıf olan, hidrojen bağı yapan fonksiyonel gruplara sahip küçük moleküller ve peptit, protein gibi suda çö-zünen etken maddelerin SSS'ye taşınması için çe-şitli taşıma stratejileri geliştirilmiştir.^{23,24} KBB'yi aşmanın bir yolu da etken madde taşıyıcı olarak NP'lerin kullanılmasıdır.² Kullanılan NP'lerin or-talama partikül büyüklükleri 1-100 nm'dir. Etken madde polimer içine hapsedilmekte veya yüzeye

adsorbe ettirilmektedir. İlave olarak, NP/etken madde formülasyonu bir yüzey etken madde ile kaplanmaktadır. NP'ler de lipozomlar gibi IV uygulamayı takiben kandan hızla uzaklaştırılmaktadır (5 dk içinde %90'ından fazlası). 40-80 nm partikül büyüklüğüne sahip lipozomlar KBB'yi geçemezken daha fazla partikül büyüklüğüne sahip NP'ler KBB'yi geçebilmektedir. NP'lerin farmakolojik bu etkisi bu yapıların formülasyonu ile ilgilidir. Nanopartiküler taşıyıcı sistem içerisinde verilen bir etken maddenin KBB'yi geçişini artık etken maddenin fizikokimyasal özellikleri değil, NP'nin fizikokimyasal ve biomimetik özellikleri belirlemektedir. Bu özellik etken maddeye herhangi bir modifikasyon yapılması gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır.

NP'ler yüksek kimyasal ve biyolojik dayanıklılık sağlamak, hem hidrofil hem de lipofil etken maddeleri taşıyabilmek ve farklı yollarla vücuda verilebilmek gibi özellikleri nedeni ile tercih edilmektedir. Ayrıca yüzey modifikasyonu ile hedeflendirme yapılabilmektedir.

NP'lerin KBB'yi geçiş mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak NP'lerin verilmiş sonrasında sistemik dolaşımdan ayrılarak adsorpsiyon aracılı transport ve reseptör aracılı transport ile KBB'yi aştığı düşünülmektedir. NP'lerin endojen taşıyıcılarla taşınabilmesi için yüzeyleri kaplanmalı veya antijenler, antikorlar ve reseptör ligandları ile modifiye edilmeli ve/veya uygun fizikokimyasal özelliklere sahip olmalıdır.^{9,12,19} Ayrıca KBB'yi geçmesi istenen NP'ler uzun süre sistemik sirkülasyonda kalabilmeli, RES'den kaçabilecek yüzey modifikasyonlarına sahip olmalı, toksik olmamalı, biyoparçalanır ve biyo uyumlu olmalı, inflamasyon yaratmamalı ve immün sistemi uyarmamalıdır.¹⁹

KBB'yi aşmak için geliştirilen ilk yöntemler NP'leri optimum fizikokimyasal özellikte (yük, boyut, şekil) tasarlamaya yöneliktir. Yapılan bir çalışmada, 20 nm boyutunda altın NP'lerin IV olarak verildikten sonra retinaya ulaşabildiği gözlenmiştir. Ayrıca, pozitif yüklü NP'lerin dokulara adsorbe olabileceği özelliği nedeni ile KBB'yi geçebildiği kanıtlanmıştır. NP'lerin KBB'yi geçebilmesi için sahip

olması gereken optimum bir şekil özelliği bulunmamaktadır.

KBB'yi aşmak için geliştirilen diğer yöntemler NP'nin yüzeyini sürfaktanlarla veya PEG gibi bir polimer ile kaplama usulünü esas almıştır. Çalışmalarda polisorbitat 80 veya PEG ile kaplanan NP'lerin KBB'yi aşarak nöronal dokulara ulaşabildiği gösterilmiştir.¹² Son yıllarda en çok ilgi gören strateji, bariyerin normal fonksiyonunu bozmadan, beyne bilinen yollardan ulaşabilen ve KBB ile moleküler olarak etkileşebilen NP'ler ile SSS'ye ulaşma stratejisidir.⁹ NP'lerin yüzeyi insülin, transferrin, apolipoprotein E, α 2-makroglobulin gibi moleküllerle kaplandığında bu molekülleri tanıyan reseptörler aracılığı ile SSS'ye ulaşabilmektedir. Ayrıca, monoklonal antikorlar (OX26, 8D3 ve R17217) bariyerdeki transferin reseptörüne bağlanarak beyne geçebilmektedir. Bu antikorların en önemli özelliği kandaki transferinin geçişini engellemeyecek şekilde başka bir epitop ile reseptöre bağlanmasıdır. Ayrıca bazı monoklonal antikor [monoclonal antibodies (MAb)]'lar insülin reseptörlerine direkt bağlanmakta ve beyne etken maddenin ulaşmasını sağlayabilmektedir.^{5,9,17,25}

SSS hastalıklarının sıklıkla karşılaşılanlarının açıklanması son yıllarda bu hastalıkların tedavisinde kullanılan nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistem örneklerini ve mekanizmalarını anlamayı kolaylaştırabileceği için şimdi, SSS'nin bazı hastalıklarından ve bu hastalıklarda NP ile tedaviden söz edilecektir.

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı, insan vücudunun hareketle ilgili mekanizmalarını etkileyen, hastalarda bradikinezi, rijidite, titreme ve postüral dengesizlik gibi günlük hayatı aksatacak ciddi semptomlar ile karakterize edilen dejeneratif bir SSS hastalığıdır.²⁶ Parkinson hastalığı hareket kontrol yeteneğinin kaybı, substantia nigrada; spesifik olarak da "pars kompakta"da dopaminerjik ve nöromelanin içeren nöronların kaybı, kalan hücrelerin içinde Lewy cisimciği olarak adlandırılan inklüzyon cisimciklerinin saptanması ile karakterize edilmektedir.¹⁰ Parkinson hastalığının dünya çapında 5 milyon in-

sanı etkilediği ve bu durumun önümüzdeki 10 yıl içerisinde önemli derecede artacağı tahmin edilmektedir.

Parkinson hastalığının tedavisinde güncel yöntemler daha çok kaybedilen dopaminin yerine konma işlemlerini kapsamakta, bu işlemler sinir hücrelerinde meydana gelen kayıpları önlemeksizin sadece semptomları azaltmaya yönelik tedavi seçenekleri sunmaktadır.²⁷ Parkinson hastalığının tedavisine yönelik olarak kullanılan güncel ilaç grupları; temel olarak L-Dopa ve bunun yanı sıra kateşol-O-metil transferaz inhibitörleri (COMT-I) (tolkapon,-Tasmar[®], entacapon-Comtan[®]), dopamin reseptör agonistleri (piramipeksol-Mirapex[®], ropinirol-Requip[®]), monoamino oksidaz-B inhibitörleri (MAO-B) (selejinil-Eldepryl[®] ve rasajilin Azilect[®]), antikolinergik ajanlar ve amantadini kapsamaktadır.^{28,29}

Artan prevalansa rağmen Parkinson hastalığının erken dönem tedavisi için onaylanmış ilaçlar son 10 yıl içerisinde çok az değişmiştir. Bununla birlikte yan etkilerin ve motor komplikasyonların ortaya çıkışının geciktirilmesi veya azaltılması amacıyla, ilaç taşınması, dozlama ve kombinasyon tedavilerinin kullanılmasında gelişmeler olmuştur. Mevcut tedavilerde dopaminerjik sistem üzerinde odaklanmaya devam edilmektedir. Bu çalışmalar arasında dopaminerjik olmayan tedavilerden adenozin reseptör antagonistleri (istradefilin, preladenant), metabotropik glutamat reseptör 5 antagonistleri (mavoglurant, dipraglurant) gibi ilaçlar yer almaktadır ve bunların yanında nörotrofik faktörler ve gen tedavileri çalışmaları da sürdürülmektedir.⁸

Parkinson hastalığının tedavisinde güncel olarak kullanılan ilaçlar arasında L-Dopa, diğer ilaçlara kıyasla özellikle erken dönem motor semptomların düzeltilmesi ve terapötik etkinlik bakımından 40 yılı aşkın bir süredir en etkin terapötik ajan olarak altın bir standart sunmaktadır.^{10,30} Dopamin tek başına kan KBB'yi geçemediğinden bir ön ilaç olan L-Dopa tasarlanmıştır. L-Dopa KBB'yi geçme özelliğine sahiptir ve dopa dekarboksilaz enzimi tarafından vücutta dopamine dönüştürülmektedir.^{26,31} Ancak, L-Dopa %30 gibi

düşük bir oral biyoyararlanıma sahiptir ve KBB'yi geçebilse bile periferik bölgelerdeki aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimi tarafından degrade olmaktadır.^{26,31} Bu durum hastalara hedef doku için gerekenden daha yüksek dozda ilaç yüklenmesine neden olmakta, ayrıca hasta olmayan periferik dokular da L-Dopa ve dopaminin etkilerine maruz kalmaktadır. Karbidopa, L-Dopa'nın periferdeki kullanımını azaltmak ve beyne ulaşan miktarını arttırmak için kullanılmaktadır, fakat tamamen başarıya ulaşamamaktadır. L-Dopa kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkilerden biri de L-Dopa'nın uzun süreli tedavilerinde ortaya çıkan istemsiz hareketler (diskineziler)'dir.³¹ L-Dopa ile tedaviye başladıktan kısa süre sonra (üç ile beş yıl) diskinezi ve on/off fenomenini içeren motor dalgalanmaların görülmesi etken maddenin etkinliğini sınırlandırmıştır.^{8,29,32} Kısa etki süresine sahip konvansiyonel preparatların aksine, reseptörlerin sürekli bir şekilde uyarılmasını sağlayan kontrollü salım sistemleri, L-Dopa kaynaklı diskinezilerin azaltılması açısından etkin bir yöntem olarak düşünülebilmektedir.^{26,30,31}

Nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler, içerisine yüklenen etken maddeyi dış ortamdan izole ederek enzimatik degradasyondan korunmasını sağlamaktadır, bu avantajdan Parkinson hastalığı tedavisinde L-Dopa'nın istenen bölgeye hedeflenmesini sağlayarak periferik dokular üzerindeki yan etkilerinin azaltılması ve beyne istenen dozda ulaşması amacıyla yararlanılabilmektedir.

Parkinson hastalığının tedavisine yönelik olarak daha çok laktoferrinle konjuge edilmiş NP'lerle çalışılmıştır.^{33,34} Bu amaçla, L-Dopa içeren lipit NP formülasyonları geliştirilmiş ve yapılan in vitro çalışmalar sonucu kontrollü ilaç salımı gözlenerek L-Dopa'nın terapötik etkinliğinde artış saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, araştırmacılar L-Dopa'nın indüklediği diskinezilerin önüne geçebilmek amacıyla sürekli salım yapan L-Dopa metil ester benzerazid yüklü PLGA NP'lerin etkinliğini ratlarda incelemişler ve NP formülasyonlarının diskinezileri azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir.³⁵ Literatürde yer alan diğer bazı çalışmalarda, L-Dopa'nın partiküler ilaç şekillerinin hazırlanmasıyla

etken maddenin degradesyonunun engellendiği ve böylece terapötik etkinliğinin arttığı gözlenmiştir.^{33,36,37}

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer, belirtileri giderilebilen fakat tedavisi olmayan nörodejeneratif bir hastalıktır. Karakteristik olarak bunama, öğrenim ve hafıza kaybı, davranışsal ve idrak kabiliyetinde değişiklikler ile tanımlanabilmektedir. Patolojik göstergeleri ise β -amiloid ($A\beta$) plakaları ile nörofibril yumaklardır. $A\beta$ peptidi 39-42 aa içermekte ve daha büyük amiloid prekürsör proteinin aşırı çalışmasından dolayı oluşmaktadır. Bu $A\beta$ depoları çözünmemekte ve bu nedenle birikerek nöronlar üzerinde yok edici etkilere ve aşırı oksidatif strese neden olmaktadır. Bu $A\beta$ birikmesi Alzheimer'ın sebebi olarak görülmektedir.³⁸ Güncel gelişmeler çinko ve bakır gibi metal iyonlarının $A\beta$ agregasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. $A\beta$, histidin kalıntılarının aracılık ettiği, çinko ve bakıra selektif yüksek ve düşük afiniteli bağlama bölgeleri bulundurmaktadır. Bu nedenle, metal iyonların indüklediği $A\beta_{40}$ agregasyonu nörotoksiktir ve metal disregülasyonu Alzheimer için terapötik bir hedef olabilmektedir.³⁹

Alzheimer'ı tedavi edebilecek ilaçlar piyasada mevcut olmasına rağmen yararlı etkileri sınırlıdır. Günümüzde Alzheimer semptomlarını azalttığı bilinen tek ilaç grubu asetilkolin esteraz inhibitörleridir. Asetilkolin esteraz inhibitörleri (takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin) Alzheimer'da orta-ileri derecede bunamanın kontrol altına alınması için kullanılmakta, fakat hastalardaki etkinlikleri bir süre sonra azalmaya veya kaybolmaya başlamaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvarların, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanımları Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmamasına rağmen farelerde β -amiloid yükünü azalttığı görülmüş, fakat sınırlı etkinliğin KBB'in effluks mekanizmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.³

Clioquinol (CQ) ve 8-hidroksi kinolin türevi (PBTZ) gibi metal şelatlayıcı ajanlar, metal iyonları ile indüklenmiş $A\beta$ agregasyonunu inhibe edebil-

mektedir, fakat bu şelatlayıcı ajanlarının çoğu KBB'yi geçememekte veya toksik $A\beta$ plakaları ile ilişkili metal iyonlarını normal biyolojik sistem içinde bulunanlardan ayırt edememektedir. Bu güçlüklerin aşılabilmesi için yan etkileri azaltan hem amiloid bağlayıcı hem metal iyonu şelatlayıcı bölümler içeren çift fonksiyonlu moleküller tasarlanmıştır, fakat Alzheimer hastalığında terapötik profillerin geliştiğini gösteren herhangi bir bulgu mevcut değildir. Bu nedenle yapılan bir çalışmada araştırmacılar, metal iyonu şelatlayıcı ajanların etkinliğini artırmak ve toksik etkilerini azaltmak amacıyla kontrollü salım yapan yeni bir sistem geliştirilmesi gerektiği düşünmüşlerdir.³⁹ Bu amaca uygun nanomateryaller arasında yer alan mezopöz silika nanopartiküller (MSN), sıcaklık ve pH'ya dayanıklı oluşları ve çeşitli yapılarla yüzeylerinin fonksiyonelize edilebilme kolaylığı sayesinde mükemmel ilaç taşıyıcılar olarak nitelendirilebilmektedirler. MSN'den ilaçların kontrollü salımı için MSN porlarını kapatacak bir kapak ve pH, UV ışığı veya enzim gibi bir kapak açıcı aktivatöre ihtiyaç duyulmuştur. $A\beta$ plakalarını çevreleyen yüksek miktardaki H_2O_2 , metal şelatlayıcı ajanların spesifik olarak salınabilmesini sağlamak için redoks reaksiyonların aktivatörü olarak kullanılabileceği görülmüş ve negatif yüklenmiş altın NP'ler $A\beta$ fibrilasyonunu inhibe ettiğinden β -D-glukoz ile modifiye edilmiş altın NP'ler MSN'lere nano boyutta kapak olarak seçilmiştir. Arilboronik ester redoksa hassas olduğundan H_2O_2 varlığında altın nanopartiküller MSN yüzeyinden ayrılarak şelatlayıcı ajanların MSN porlarından çıkışı sağlanmıştır. MSN-CQ-AuNP'lerin Cu tarafından indüklenmiş $A\beta_{40}$ agregasyonunu baskıladığı ve PC12 hücrelerini hücre membranı bozulması, mikrotübüler bozukluklar ve $A\beta_{40}$ -Cu komplekslerinin indüklediği apoptozdan koruduğu görülmüştür. En önemlisi ise CQ'ün seçici olmayan etkisinin, MSN-CQ-AuNP'lerden CQ'nun kontrollü salımı ile aşılabildiği gözlemlenmiştir.³⁹

MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz (MS), nöronların demiyelinizasyonu ve akabinde ölümü ile karakterize edilen iler-

leyerek seyreden bir otoimmün inflamatuvar bozukluktur. Lenfositlerin SSS içine girişi otoimmün ve inflamatuvar reaksiyonlara neden olmakta ve lenfositler seçici olarak miyelin üretimini sağlayan oligodendrositleri yok ederek demiyelinizasyon olayına aracılık etmektedir.³⁸

Çoğu MS tedavisi, hayvanlarda MS modeli olarak kullanılan deneysel otoimmün ensefalomyelit [experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)] üzerine geliştirilmiştir. Bu modelde hastalığı ilerleten temel mekanizma miyeline karşı verilen inflamatuvar tepkidir. MS ve EAE'yi benzer kılan akut lezyonun histolojisidir, bu da inflamatuvar hücrelerin (çoğunlukla T-hücreleri ve makrofajlar) post kapiller venüller etrafında toplanması ile gösterilebilmektedir. İki hastalıkta da demiyelinizasyon, aktive olmuş makrofajların miyelini fagositoz ile yapıdan ayırmasına bağlı olduğundan bağışıklık tepkisinin benzer olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle EAE modeli MS patofizyolojisinde önemli bir modeldir.¹⁵

MS hastalığının ilerleyişini yavaşlatan birçok yeni ilaç piyasada iken, glukokortikoid (GC) uygulanması 30 yıldır akut nöbetler ve optik nevriti engellemek için altın standart olarak kalmıştır. Klinik çalışmaların yanı sıra farelerde yapılan çalışmalar, MS'nin patofizyolojik özelliklerini taşıyan EAE'nin analizi için önemli katkılarda bulunmuştur. Bu çalışmalar konvansiyonel GC tedavisinin hedefinin T-hücreleri olduğunu ve verilen yanıtın sitokin üretimi, apoptoz indüklenmesi ve modifiye edilmiş migrasyon olduğunu göstermiştir. PEG ile edilmiş lipozomların yapısına katılan GC, lipozomların mieloid hücre kompartımına yönlendirilmesini, bu da makrofaj ve monositlerin antiinflamatuvar bir fenotipine polarize olmasını sağlamıştır. GC'nin taşınma yöntemini değiştirmek çalışma mekanizmalarının değişmesini ve buna bağlı olarak da hayvan modeli olan otoimmün hastalıkların tedavisinde lipozomal GC kullanımını sağlamıştır. Bununla birlikte, antiinflamatuvar aktivite gösteren ve fare modelinde azalmış yan etkili fosfolipit ve polimer bazlı nanoyapılı taşıyıcı sistemler GC için alternatif taşıyıcı sistemler olarak hazırlanmışlardır.⁴⁰

BEYİN KANSERİ

Beyin metastazı, başka bir yerde oluşan birincil tümörün asıl yerinden beyine yer değiştirmesi ile oluşan tümörlerdir. Ayrıca, ikincil beyin tümörü veya metastatik beyin tümörü olarak da bilinmektedir. Beyine metastaz yapan birincil tümörlerin başında akciğer, meme, melanoma, renal ve kolorektal tümörler gelmektedir. Beyin metastazları, beyinde en sık teşhis edilen neoplazmlardır ve diğer birincil malign beyin tümörlerinden 10 kat daha fazla görülmektedirler. Metastaz görülen kanser hastalarının %10'unda semptomatik beyin metastazı saptanmıştır. Hastalarda beyin metastazı baş ağrısı, hafıza kaybı ve genel bir hâlsizlik ile kendini göstermektedir. Tümörün yerine bağlı olarak nörolojik disfonksiyonlara ataksi, nöbetler, duyu veya motor fonksiyon kaybı, kranial nöropati, görüş veya konuşmada değişiklik ve/veya kavramada azalma da eklenebilmektedir.¹⁶

Genel olarak ekstrakraniyal metastazların tedavisinde başarılı olan sistemik kemo ve moleküler antikanser terapiler KBB ve kan tümör bariyeri [blood tumor barrier (KTB)] ni yeterli konsantrasyonlarda geçemedikleri için beyin metastazı tedavisinde etkisizdir. Belirtiler, steroidler ve anti-epileptik ilaçlarla düzenlenebilmektedir. Deksa-metazon gibi kortikosteroidler beyindeki şişkinliği ve belirtileri azaltmak için kullanılmaktadır. KBB veya KTB'yi geçebilen veya geçirgenliği artıran ve terapötik etki gösteren sistemik tedaviler geliştirilmektedir.¹⁶

Yapılan bir çalışmada, triple negatif meme kanserinde beyin metastazı tedavisi için antimitotik ilaç olan dosetaksel içeren KBB'yi geçen amfililik bir polimer-lipit nanopartikül sistemi geliştirilmiştir. DTX-NP beyin mikrodamarlarından beyindeki mikrometastaz bölgelerine akümüle olmuştur. IV olarak tatbik edilen DTX-NP klinik olan kullanılan taksotere formülasyonuna göre dosetakselin kandaki sirkülasyon süresini 5,5 katı kadar ve tümörlü beyinde AUC₀₋₂₄'sini beş katı kadar artırmıştır. Bu sonuçlar, dosetakselin nanopartiküller vasıtasıyla beyne başarılı bir şekilde iletililebileceğini göstermiştir. Taksoterinin eşit dozu ile karşılaştırıldığında DTX-NP formülasyonu ile

tedavide önemli organlarda histolojik değişiklikler tetiklenmeden tümör büyümesinin 11 katı kadar azaldığı ve tümörlü farelerin %94'ünde yaşam süresinin uzadığı saptanmıştır.⁴¹

NÖROPATİK AĞRI

SSS'de lezyonların varlığı sonucu oluşan ağrı "nöropatik ağrı" şeklinde tanımlanmaktadır. Dejeneratif omurilik hastalıkları, diyabet, herpes zoster, AIDS, ameliyat, inme ve travma gibi çeşitli faktörler lezyona neden olacak ve hücrelerde fiziksel hasar duyuşal iletim akışında değişikliklere neden olarak nöropatik ağrı oluşturacaktır. Nöropatik ağrı belirtileri pozitif ve negatif belirtiler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Pozitif belirtiler periferik sinirlerde, negatif belirtiler ise aksonal hasar ve nöron kaybından dolayı meydana gelmektedir.⁴²

Opium tedavisi ilk seçenek olmakla birlikte, tedavi için FDA tarafından onaylanmış az ve sınırlı sayıda SSS bileşeni mevcuttur. Duloksetin, gabapentin, lidokain ve pregabalın gibi kullanılan çoğu bileşenin depresyon, epilepsi vb. gibi endikasyonlarda da kullanımı mevcuttur.⁴²

Nöropatik ağrının patogeneğinde, astrositlerin reaktif hâle dönüşümü ve Ras/Raf/MEK/ERK yolunun önemli bir rolü bulunmaktadır. Ras grubu, GTPazların en büyük üyelerinden biridir ve sitoplazmik membranın iç yüzeyinde yer almaktadır. Ras ailesinin üyeleri pek çok reseptörün sinyal iletiminde rol almakta ve hormonlar, büyüme faktörleri, diferansiyasyon faktörleri ve tümör promotör maddeler bu sinyal yolunu kullanmaktadırlar.^{43,44} Zoledronik asit (ZOL), bu ikinci yolağın güçlü bir inhibitörüdür, ancak nörolojik hastalıklarda etkinliği neredeyse sadece kemik ile sınırlı olan biyolojik dağılımı nedeni ile çok azdır. Yapılan çalışmada, kemik bölgelerinde zoledronik asit birikimini artırabilen nanoteknolojik cihazlar geliştirilmiştir. ZOL içeren PEG ile lipozomların (LipoZOL) nöropatik ağrı hayvan modeline etkileri değerlendirilmiştir. Yaralanma sonrasında iki ve dördüncü günlerde iki IV uygulamanın (10 µg ZOL, ya serbest ya da lipozom içine yüklenmiş olarak), sinir yaralanmasından sonra üç ve yedinci günlerde mekanik aşırı duyarlılığı belirgin bir şe-

kilde azalttığı, serbest zoledronik asidin ise mekanik eşikte önemli bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir. ZOL'un SSS'ye iletilmesi, floresanla işaretlenmiş lipozomların biyolojik dağılımı ile teyit edilmiş, normal ve nöropatik hayvanların her iki grubunda lipozomların karaciğer ve böbrekte biriktiği; sadece nöropatik hayvanlarda 30 dk ve 1 saat içinde beyinde ve omurilikte fluoresans artışı meydana geldiği gözlenmiştir. Bu veriler, ZOL'un değiştirilmiş KBB'yi geçebilen bir dağıtım sistemi kullanılarak nöropatik ağrı tedavisinde yeni bir fırsat olabileceğini göstermektedir.¹³

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE NANOPARTİKÜLER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM ÖRNEKLERİ

BEYNE LOKAL UYGULAMA

Bu uygulama ilacın kateter aracılığıyla doğrudan infüzyonu veya ilaç bulunduran polimer matriks formunda bir "jel wafer"ın implantasyonu şeklinde yapılmaktadır fakat nöroameliyat ve özel ekipman gerektirmektedir ve yüksek seviyede invazivdir. Günümüzde sadece karmustin yüklü biyobozunur polimer olan "Gliadel Wafer" klinik kullanım için onaylıdır ve etkisini polimer iki-üç hafta içinde degrade olur iken, kemoterapötik etken maddeyi doğrudan beyne salmak şeklinde göstermektedir. Klinik deneyler "Gliadel wafer" ların yaşam süresini artırdığını ve ileri seviye gliomaların semptomlarını radyoterapi ve ameliyattan daha etkin bir şekilde kontrol ettiğini göstermiştir.⁴⁵

Beyne ilaç uygulanması için denenen yöntemlerden biri de kraniyotomidir. Bu yöntem kafa bölgesinde bir delik açma ve etken maddeleri bu yol aracılığı ile beyne ulaştırma esasına dayanmaktadır.⁴⁶ Kraniyotomide ilaç intraserebroventriküler veya intraserebral enjeksiyon ile uygulanmakta ve ardından etken maddenin beyin bölgesine ulaşması beklenmektedir. Yapılan bir çalışmada, polimerik materyalle hazırlanan mikroküreler enjeksiyon ile intraserebral bölgeye uygulanmış ve etken maddenin beyne ulaştığı gözlenmiştir. Ancak her iki yöntem de olası yan etki, uygulama zorluğu ve düşük etkinlik nedeni ile tercih edilmemektedir.⁴⁷

KONVEKSİYON İLE GELİŞTİRİLMİŞ TAŞIMA

Konveksiyonla geliştirilmiş dağıtım [convectin enhanced delivery (CED)], lokal bölgesel bir şekilde beyin içine doğrudan ilaç infüzyonu sağlayan yeni bir ilaç uygulama yöntemidir. Dağıtım, beyne pozitif infüzyon basıncı üreten harici ilaç, infüzyon pompalarına bağlı olan implante edilmiş kateterler vasıtasıyla sağlanmaktadır. İnterstisyel sıvının beyin normal fizyolojik akışının güçlendirilmesi ve korunması için pozitif basınç sonucunda konveksiyon süreci başlamakta ve interstisyel boşluk boyunca artan akış taşınmak istenen maddenin taşıyıcısı olarak işlev görmektedir.⁴⁸

Yakın zamandaki klinik çalışmalar CED'in güvenli ve uygulanabilir olduğunu, ancak gliyoblastoma multiforme de sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmediğini göstermiştir. Bunun nedeni büyük olasılıkla kateter yerleştirilmesi gibi birden fazla teknik faktörden kaynaklanmaktadır, ancak daha önemlisi çoğu uyuşturucu etken maddenin beyindeki yarı ömrü kısadır ve infüzyon durduktan hemen sonra metabolize olmaktadır. Terapötik ajanların polimerik nanoparçacıklar veya lipozomlar gibi nanotaşıyıcılar içine yüklenmesi, bu ajanları taşıyıcıdan salınana kadar transport ve metabolizma ile temizlenmekten koruyabilmektedir. Polimer nanoparçacıkları ve lipozomlar, infüzyon sona erdikten sonra günler ile haftalarca sürekli ilaç bırakma potansiyeli sunan CED ile uygulanabilmektedir. Bununla birlikte polimer nanoparçacıkları, lipozomlara nazaran ajarlardan sürekli salımın daha kolay kontrol edilmesine ve sentetik polimer kimyasında izin verilen tasarımda daha çok yönlülüğe izin vermektedir.⁴⁹

Yapılan bir çalışmada, CED sonrası polimer beyin penetrating nanoparticle: beyin penetre edici nanopartikül [brain penetrating nanoparticle (BPNP)] dağılımı üzerinde bir tümör kütlesi varlığı araştırılmıştır. BPNP'lerin intratümöral infüzyonunun, tümör varlığına rağmen normal beyindeki gibi benzer bir hacim dağılımı ürettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, BPNP'lerin hem tümör infüzyonu alanında anizotropik dağılım gösterdiği hem de RG2 ve U87 tümörlerinde tümöre sınırlı giriş sergilediği gözlenmiştir ve homojen dağılım ve tümör kütle-

sine tam olarak girilebilmesi için yeni stratejilere duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.⁴⁹

İNTRANAZAL UYGULAMA

SSS'ye nanopartiküler sistemlerin verilisindeki alternatif uygulama yollarından biri de intranasal uygulamadır. Nazal bölgeden hızlı absorpsiyon sağlanabilmesi ve etken maddenin sistemik dolaşıma katılmaması sayesinde ilk geçiş etkisinden kurtulabilmesi bu verilme yolunun en önemli avantajlarından. Nazal verilimin daha güvenli olması ve travmatik olmaması birçok etken maddenin parenteral verilimine alternatif olarak sunulmaktadır. NP'ler intranasal verilme sonrasında koku bölgesinden SSS'ye direkt geçebilmekte ve KBB'yi aşmak zorunda kalmamaktadır. Nazal bölgede olfaktor ve trigeminal sinir sistemleri beyin parankimasına doğrudan bağlantısı olan ve bize geçiş yolu sunan sistemlerdir.⁵⁰ Bu sistemler mukozal tabakanın arkasında olfaktor ve respiratuar epitel tabakanın hemen ardından başlamakta ve dışarıdan verilecek etken maddeler veya NP'ler için bir geçiş yolu sunmaktadır.^{23,50} Etken maddenin veya NP'nin nazal kavitede bulunan koku bölgesinden SSS'ye ya da beyin parankimasına geçişinin sağlanabilmesi için nazal koku epitelyumunu ve kullanacağı yolağa bağlı olarak araknoid membranı çevrelemiş subaraknoid boşluğu geçmesi gerekmektedir.

Bu doğrultuda üç yolak kullanılabilir;

Transselüler yolak; reseptör aracılı endositoz, sıvı faz endositozu ve pasif difüzyonu içermektedir.

Paraselüler yolak; destekleyici hücrelerin ve koku nöronlarının arasındaki sıkı bağlardan geçiş gerekmektedir ve daha çok lipit özelliği bulunan etken maddelerin kullandığı yoldur.

Koku nöronları aracılığı ile geçiş; bu yolda etken madde koku nöronlarının aksonal bölgesinden endositoz veya pinositoz mekanizması ile alınmaktadır ve koku soğanına kadar taşınmaktadır.

Nazal yoldan beyne ilaç hedeflenmesi için en çok kullanılan mekanizma reseptör aracılı endositozdur.⁵⁰ Ancak, nazal uygulamanın etkinliği üzerinde başta uygulanan bölgenin anatomik ve fizyolojik özellikleri, etken madde ve/veya formülasyon ile ilgili faktörler, patolojik nedenler olmak

üzere birçok etken bulunmaktadır.²⁴ Epitelyal hücrelerin bütünsel yapısının yanı sıra nazal uygulamayı zorlaştıran en önemli faktörlerden biri de mukus tabakası ve mukosilyer klerens mekanizmasıdır. Bu klerens mekanizması nedeni ile etken madde veya NP'lerin bölgede kalabilmeleri mümkün olmamaktadır. Mukoadezyon dışarıdan verilen madde ile nazal bölgenin epitelyal hücrelerini de içine alabilecek şekilde mukus tabakası ile yüzeyler arasında etkileşimin olmasıdır.²⁰ Mukoadezyon sayesinde NP'ler mukozal yüzeyde daha uzun süre kalabilmektedir, böylece nazal absorpsiyon ve beyne geçiş daha hızlı olmaktadır. İntranazal uygulamadan sonra NP'lerin bölgede kalış süresini uzatmak için lektin ve buğday tohumu aglutinini gibi mukoadezif maddeler kullanılmaktadır.⁵¹

Araştırmacılar, L-Dopa içeren kitozan NP'lerin intranazal verilmesi için termo-reversible pluronik jel formülasyonu geliştirmişler ve yapılan in vivo çalışmalar sonucu beyindeki ilaç miktarında önemli ölçüde bir artış gözlemiştirler.³¹ Ancak, jelin sahip olduğu viskozite nedeni ile nazal mukozada NP'lerin kalış süresi artsa da viskozite mukozal geçişte bir engel teşkil etmiştir. Kondrasheva ve ark., poli laktik-ko-glikolik asit (PLGA) NP'lerin taşıyıcı sistemler olarak kullanıldığı ve rat modellerinde ilacın etkinliğini artırır iken motor fonksiyonların düzenlenmesini sağlayan yeni bir sistem geliştirmişlerdir, ancak bu sistemde nazal mukozada kalış süresini artıracak ve dreneja karşı NP'lerin mukozaya tutunmasını sağlayacak mukoadezif sistemler kullanılmamıştır.³⁷ Benzer bir sistem Gambaryan ve ark. tarafından da denenmiştir. İntranazal yolla ilaç salımındaki temel kısıtlama nazal drenaj ile NP'lerin yeterli oranda absorbe olamadan dışarı atılmalarıdır.³⁶ Bu durumun önüne geçmek amacıyla Wen ve ark., Parkinson hastalığının tedavisine yönelik olarak PEG-PLGA NP'ler hazırlamışlar ve nazal absorpsiyonu iyileştirmek amacıyla dış yüzeyini lektin türevi odorrana lektin (OL) ile modifiye etmişlerdir.⁵² Parkinson hastalığına sahip ratlarda yapılan in vivo incelemelerde, OL modifikasyonu ile NP'lerin beyne geçişinin ve terapötik etkinliğinin arttığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise PEG-PLGA NP'lerinin nazal absorpsiyonunu artırmak amacıyla yüzeylerine yine bir

lektin türevi olan BTA konjugasyonu yapılmış, ve NP'lerin beyne geçişinde iki kat bir artış gözlenmiştir.⁵³

İNTRAVENÖZ UYGULAMA

Etken madde ve NP'ler IV veya sistemik enjeksiyonla vücuda verildiğinde KBB'yi transvasküler yoluyla kullanarak aşmaktadır. Vasküler yolak kraniyotomiye oranla daha etkili ve güvenlidir. İnsan beyinde toplam uzunlukları 400 mili bulan 100 milyar damar bulunmaktadır. Etken madde ve NP'lerin, KBB'nin vasküler bariyerini aşması durumunda, damarlanma sistemi aracılığı ile beyin dokusundaki her bölgeye ulaşabildiği düşünülmektedir. Ancak, KBB herhangi bir hedeflendirme sistemi olmaksızın nadiren aşılabilir. ⁴⁶

Etken maddenin nanopartiküler formülasyonu IV verildiğinde KBB'yi geçebilmesi iki etkenle ilişkilidir;

Etken madde NP'ler ile belirli bir bölgeye hedeflendirildiğinde lokal olarak KBB'deki konsantrasyon gradyanı etken maddenin sistemik verilmesinden daha yüksek olacaktır. Böylelikle etken maddenin pasif difüzyonu artacaktır.

NP'ler yüklendikleri etken madde ile birlikte SSS'ye hareket etmeleri sayesinde etken maddeyi transselüler olarak taşıyabilmektedir.

Çalışmalar NP'lerin yüzey modifikasyonu yapılarak IV uygulandıklarında reseptör aracılı transport ile kandan beyne geçebildiğini kanıtlamıştır.²⁵

NP'lerin sistemik sirkülasyondan ayrılarak KBB'yi aşma özelliklerini geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Polibutil-siyanoakrilat [poly butyl cyanoacrylate (PBCA)] kullanılarak hazırlanan NP'ler polisorbata 80 ile kaplandıktan sonra IV olarak farelere verilmiştir. Polisorbata 80 ile kaplanmış NP'ler KBB'yi geçmiştir, ancak kaplama yapılmamış NP'lerin kan dolaşımından beyne geçiş yapamadıkları gözlenmiştir. Bir çalışmada, PBCA-NP'leri hazırlanarak 12 farklı sürfaktanla kaplanmış ve formülasyonlarının KBB'yi geçiş özellikleri değerlendirilmiştir. Maksimum geçiş polisorbata 80 ile kaplanmış NP'ler göstermiştir.¹⁹ Çoğu bileşenin SSS'ye girişi engellenmesine rağmen, hedef molekül veya taşıyıcıları KBB'den geçebilen bir mater-

yal bile birleştirerek başarılı bir transport gerçekleştirmek mümkün olmaktadır.⁴² İnsan serum albumini NP'lerine transferrin (Tf) veya anti-Tf reseptör MAb'ının (OX26 veya R17217) kovalan olarak bağlanmasıyla hazırlanan formülasyonların KBB'yi geçişi çalışmalarda değerlendirilmiştir. KBB'yi geçemeyen model etken madde yüklenmiş NP'lerin yüzeyi OX26 veya R17217 MAb'ları ile modifiye edilmiştir. Yüzey modifikasyonu yapılmış ve yapılmamış NP'ler IV olarak farelere uygulanmıştır. Sonuç olarak modifiye NP'lerin KBB'yi geçme etkinliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁹ İnsülin reseptörleri de hedeflendirme için kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, insülinin kendisi veya antiinsülin reseptör MAb(29B4)'ı insan serum albumini NP'lerine kovalan olarak bağlanmıştır. KBB'yi geçemeyen model etken madde bu NP'lere yüklenmiş ve farelere IV olarak verilen bu formülasyonun etkinliği değerlendirilmiştir. Her iki formülasyon benzer derecede etkinlik göstermiştir, ancak MAb'nin kullanımı insülinin kullanımından güvenlik açısından daha uygun bulunmuştur.

NP'lerin KBB'yi aşabilmeleri için sistemik sirkülasyonda yeterince kalmaları gerekmektedir. Bu nedenle yüzeyi PEG ile modifiye edilmiş NP'ler formüle edilmiştir. NP'ler PEG ile modifiye edildiğinde RES'den kaçabilecekleri optimum yüzey yüküne sahiptir. Hazırlanan NP'ler RES elemanları tarafından tanınmadığı için PEG ile modifiye edilmemiş NP'lere oranla kan dolaşımında daha fazla kalabilmiştir. Ancak, yalnızca sürfaktan veya PEG ile modifiye edilerek hedeflendirilen NP'lerin beyin ve periferlere zararlı olabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.⁵⁴

SONUÇ

SSS, dış ve iç çevresinden gelen uyarıları algılayarak canlının yaşamını devam ettirmesi için gerekli hayati fonksiyonları yerine getiren nörolojik ağlardan oluşan bir sistemdir. SSS bu hayati fonksiyonlarını yerine getirme yeteneği nedeni ile korunaklı bir bölümde bulunmaktadır. Sistemik dolaşımdan gelecek endojen molekülleri kendi ihtiyacını kar-

şılacak şekilde alabilecek ve bu sisteme yabancı ve toksik molekülleri uzak tutan özelleşmiş bariyerlerle korunmuştur. Vasküler, fiziksel, enzimatik ve immünolojik temelleri olan bu bariyer KBB olarak adlandırılmıştır.

SSS hastalıklarının hayati fonksiyonları etkilemesi nedeni ile kişinin yaşamını sürdürebilmesi açısından tedaviyi mecbur kılmaktadır. Ancak, KBB korunaklı yapısı nedeni ile tedavi için verilecek etken maddelerin bu sisteme iletilmesindeki en büyük engeldir. Bu sebeple NP'ler KBB bariyerini aşabilme yetenekleri veya etken maddenin geçişini artırmaları nedeni ile bu hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Özellikle biyoparçalanır polimerlerle hazırlanmış NP'lerle iyi sonuçlar elde edilmiştir. Boyutları 1-100 nm arasında olan bu etken madde taşıyıcı sistemler bariyerleri geçişte ve etken maddenin fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesinde büyük etkinlik göstermektedir. Bu nano boyutlu taşıyıcıların KBB'yi aşmada kullanılmalarının en önemli nedeni yüzeylerinin fonksiyonel hâle getirilerek KBB'ye hedeflendirilebilmeleri ve etken madde geçişinin hızlanmasını sağlamalarıdır.

Parkinson hastalığı, Alzheimer, beyin kanserleri, nöropatik ağrılar ve MS gibi bütünüyle tedavisi mümkün olmayan hastalıkların sağaltımında NP sistemler KBB'yi aşabilme özellikleri nedeni ile kullanılmaktadır.

Ancak NP'ler vücuda verildiğinde karşılaştığı savunma mekanizması bu sistemlerle tedaviyi güçleştirmektedir. Bu sebeple farklı veriliş yolları denererek ve NP'nin özellikleri optimize edilerek tedavide en etkin yöntemler araştırılmıştır. Bu çalışmada, NP ile tedavi ve karşılaşılan sorunlar geniş bir şekilde ele alınarak en etkin tedavi seçeneklerinin oluşturulması için bilim dünyasına ışık tutulmaya çalışılmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Bu çalışmaya adı geçen yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Masserini M. Nanoparticles for brain drug delivery. *ISRN Biochem* 2013;2013:238428.
2. Çetin M, Çapan Y. Brain drug targeting. *J Fac Pharm* 2004;33(4):287-305.
3. Desai BS, Monahan AJ, Carvey PM, Hende B. Blood-brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for drug therapy. *Cell Transplant* 2007;16(3):285-99.
4. Comoglu T, Arisoy S, Akkus ZB. Nanocarriers for effective brain drug delivery. *Curr Top Med Chem* 2017;17(13):1490-506.
5. Abbott NJ. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(3):437-49.
6. Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(11):1959-72.
7. Yilmaz N. [Physiopathology of blood-brain barrier]. *Van Tıp Dergisi* 2006;13(1):25-7.
8. Yigit G, Aricioglu F. Pharmacological treatment approach for Parkinson's diseases in today and the future. *J Marmara Univ Inst Health Sci* 2015;5(4):265-73.
9. Doğan SS, Çaban S, Çapan Y. [Brain drug targeting strategies]. *Hacettepe Üniv Ecz Fak Derg* 2013;33(2):231-50.
10. Leyva-Gómez G, Cortés H, Magaña JJ, Leyva-García N, Quintanar-Guerrero D, Florán B. Nanoparticle technology for treatment of Parkinson's disease: the role of surface phenomena in reaching the brain. *Drug Discov Today* 2015;20(7):824-37.
11. Voigt N, Henrich-Noack P, Kockentiedt S, Hintz W, Tomas J, Sabel BA. Surfactants, not size or zeta-potential influence blood-brain barrier passage of polymeric nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;87(1):19-29.
12. Jo DH, Kim JH, Lee TG, Kim JH. Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomedicine* 2015;11(7):1603-11.
13. Caraglia M, Luongo L, Salzano G, Zappavigna S, Marra M, Guida F, et al. Stealth liposomes encapsulating zoledronic acid: a new opportunity to treat neuropathic pain. *Mol Pharm* 2013;10(3):1111-8.
14. DiNunzio JC, Williams RO. CNS disorders--current treatment options and the prospects for advanced therapies. *Drug Dev Ind Pharm* 2008;34(11):1141-67.
15. Ballerini C, Baldi G, Aldinucci A, Maggi P. Nanomaterial applications in multiple sclerosis inflamed brain. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015;10(1):1-13.
16. Murrell DH, Perera F, Chambers AF, Foster PJ. Chapter 17. Brain metastasis: basic biology, clinical management, and insight from experimental model systems. *Introduction to Cancer Metastasis*. 1st ed. United States: Academic Press; 2017. p.317-33.
17. Re F, Gregori M, Masserini M. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Nanomedicine* 2012;8 Suppl 1:S51-8.
18. Dobrovolskaia MA, Germolec DR, Weaver JL. Evaluation of nanoparticle immunotoxicity. *Nat Nanotechnol* 2009;4(7):411-4.
19. Cupaioli FA, Zucca FA, Boraschi D, Zecca L. Engineered nanoparticles. How brain friendly is this new guest? *Prog Neurobiol* 2014;119-120:20-38.
20. Sosnik A, das Neves J, Sarmento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: a review. *Prog Polymer Sci* 2014;39(12):2030-75.
21. Peracchia MT, Vauthier C, Desmaële D, Gulik A, Dedieu JC, Demoy M, et al. Pegylated nanoparticles from a novel methoxypolyethylene glycol cyanoacrylate-hexadecyl cyanoacrylate amphiphilic copolymer. *Pharm Res* 1998;15(4):550-6.
22. Anselmo AC, Zhang M, Kumar S, Vogus DR, Menegatti S, Helgeson ME, et al. Elasticity of nanoparticles influences their blood circulation, phagocytosis, endocytosis, and targeting. *ACS Nano* 2015;9(3):3169-77.
23. Illum L. Nasal drug delivery--possibilities, problems and solutions. *J Control Release* 2003;87(1-3):187-98.
24. Özsoy Y. [Administration of drug via nasal route]. *J Fac Pharm* 2007;36(4):267-83.
25. Wohlfart S, Gelperina S, Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *J Control Release* 2012;161(2):264-73.
26. Garbayo E, Ansorena E, Blanco-Prieto MJ. Drug development in Parkinson's disease: from emerging molecules to innovative drug delivery systems. *Maturitas* 2013;76(3):272-8.
27. Kakkar AK, Dahiya N. Management of Parkinson's disease: current and future pharmacotherapy. *Eur J Pharmacol* 2015;750:74-81.
28. Rezak M. Current pharmacotherapeutic treatment options in Parkinson's disease. *Dis Mon* 2007;53(4):214-22.
29. Hurtig HI. Problems with current pharmacologic treatment of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997;144(1):10-6.
30. Kura AU, Hussein Al Ali SH, Hussein MZ, Fakurazi S, Arulseelan P. Development of a controlled-release anti-parkinsonian nanodelivery system using levodopa as the active agent. *Int J Nanomedicine* 2013;8:1103-10.
31. Sharma S, Lohan S, Murthy RS. Formulation and characterization of intranasal mucoadhesive nanoparticulates and thermo-reversible gel of levodopa for brain delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2014;40(7):869-78.
32. Cakmur R. [Parkinson disease and medicinal treatment]. *Klinik Gelişim* 2011;53-8.
33. Hu K, Shi Y, Jiang W, Han J, Huang S, Jiang X. Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease. *Int J Pharm* 2011;415(1-2):273-83.
34. Ravani L, Sarpietro MG, Esposito E, Di Stefano A, Sozio P, Calcagno M, et al. Lipid nanocarriers containing a levodopa prodrug with potential antiparkinsonian activity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2015;48:294-300.
35. Yang X, Zheng R, Cai Y, Liao M, Yuan W, Liu Z. Controlled-release levodopa methyl ester/benserazide-loaded nanoparticles ameliorate levodopa-induced dyskinesia in rats. *Int J Nanomedicine* 2012;7:2077-86.
36. Gambaryan P, Kondrasheva I, Severin E, Guseva A, Kamensky A. Increasing the efficiency of Parkinson's disease treatment using a poly(lactic-co-glycolic acid)(PLGA) based L-DOPA delivery system. *Exp Neurobiol* 2014;23(3):246-52.
37. Kondrasheva IG, Antipova TA, Barsegyan GG, Gambaryan PY, Guseva AA, Kamensky AA. Efficacy and safety of nasal administration of "na-no-L-DOPA" based on PLGA nanoparticles. *Engineering* 2013;4(10):27-9.
38. Kanwar JR, Sun X, Punj V, Sriramoju B, Mohan RR, Zhou SF, et al. Nanoparticles in the treatment and diagnosis of neurological disorders: untamed dragon with fire power to heal. *Nanomedicine* 2012;8(4):399-414.
39. Yang L, Yin T, Liu Y, Sun J, Zhou Y, Liu J. Gold nanoparticle-capped mesoporous silica-based H2O2-responsive controlled release system for Alzheimer's disease treatment. *Acta Biomater* 2016;46:177-90.
40. Montes-Cobos E, Ring S, Fischer HJ, Heck J, Strauß J, Schwaninger M, et al. Targeted delivery of glucocorticoids to macrophages in a mouse model of multiple sclerosis using inorganic-organic hybrid nanoparticles. *J Control Release* 2017;245:157-69.
41. He C, Cai P, Li J, Zhang T, Lin L, Abbasi AZ, et al. Blood-brain barrier-penetrating amphiphilic polymer nanoparticles deliver docetaxel for the treatment of brain metastases of triple negative breast cancer. *J Control Release* 2017;246:98-109.

42. DiNunzio JC, Williams RO. CNS disorders--current treatment options and the prospects for advanced therapies. *Drug Dev Ind Pharm* 2008;34(11):1141-67.
43. Saydam G. Hematolojik Malignitelerde Sinyal İletim Sistemleri.
44. Doğan AL, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Derg* 2004;35:34-42.
45. Koo YE, Reddy GR, Bhojani M, Schneider R, Philbert MA, Rehemtulla A, et al. Brain cancer diagnosis and therapy with nanoplat-forms. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58(14):1556-77.
46. Pardridge WM. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. *Mol Interv* 2003;3(2):90-105.
47. Karanth H, Murthy RSR. Nanotechnology in brain targeting. *Int J Pharm Sci Nanotechnol* 2008;1(1):9-34.
48. Schwab M. *Encyclopedia of Cancer*. 2nd ed. Heidelberg, Berlin: Springer; 2008. p.3235.
49. Saucier-Sawyer JK, Seo YE, Gaudin A, Quijano E, Song E, Sawyer AJ, et al. Distribution of polymer nanoparticles by convection-enhanced delivery to brain tumors. *J Control Release* 2016;232:103-12.
50. Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. *Int J Pharm* 2009;379(1):146-57.
51. Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;71(3):505-18.
52. Wen Z, Yan Z, Hu K, Pang Z, Cheng X, Guo L, et al. Odorranalectin-conjugated nanoparticles: preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on Parkinson's disease following intranasal administration. *J Control Release* 2011;151(2):131-8.
53. Gao X, Tao W, Lu W, Zhang Q, Zhang Y, Jiang X, et al. Lectin-conjugated PEG-PLA nanoparticles: preparation and brain delivery after intranasal administration. *Biomaterials* 2006;27(18):3482-90.
54. Moghimi SM, Andersen AJ, Hashemi SH, Lettiero B, Ahmadvand D, Hunter AC, et al. Complement activation cascade triggered by PEG-PL engineered nanomedicines and carbon nanotubes: the challenges ahead. *J Control Release* 2010;146(2):175-81.