



KATI LİPİT NANOPARTİKÜLLER VE BEYNE ÖZGÜ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK UYGULAMALARI

SOLID LIPID NANOPARTICLES AND APPLICATIONS AS BRAIN SPECIFIC DRUG DELIVERY SYSTEMS

Mahmut Ozan TOKSOY^{1,*} , Fahriye Figen TIRNAKSIZ² 

¹Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son 20 yılda nanoteknolojik gelişmeler ile birlikte ilaç moleküllerinin beyne hedeflenmesine yönelik çalışmalarda artış gözlenmektedir. Beyin, kan dolaşımından kendine özgü bir bariyer ile ayrılmıştır. Kan-beyin bariyeri olarak adlandırılan bu yapı astrosit, perisit, endotel hücreleri ve bunlar arasında bulunan sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. Moleküllerin beyne geçişini engelleyen enzimatik aktivitenin yanında, beyin sistemik dolaşımdan kan-beyin bariyeri ile ayrılması, terapötik moleküllerinin beyne geçişini olumsuz etkilemektedir. Bu yüzden merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında tedavi zorlaşmakta, terapötik etki azalmakta veya gözlenmemektedir. Bu durumu anlamak ve olası sorunları giderebilmek için beynin ve kan-beyin bariyerinin yapısı bilinmeli, ilaç moleküllerinin geçiş mekanizmaları aydınlatılmalıdır. Beyne hedeflemede ilaç taşıyıcı sistemlerin önemi günden güne artmaktadır. Üretilen sistemler arasında katı lipit nanopartiküllerin kolay üretimi, biyo-uyumluluğu, biyo-bozunabilirliği açısından diğer sistemlere göre avantajları bulunmaktadır. Bu derlemede, kan beyin bariyerinden bahsedilmesi, beyne ilaç hedefleme yöntemlerinin açıklanması ve beyne ilaç moleküllerinin hedeflenmesinde katı lipit nanopartiküllerle yapılan çalışmalardan söz edilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: İlaç moleküllerinin beyne hedeflenmesinde kan-beyin bariyeri en büyük engeldir. Bu engeli aşabilmek amacıyla geliştirilen sistemlerden biri de katı lipit nanopartiküller olmuş, sayısız çalışmalarla etkinliği kanıtlanmıştır. Hedefleme ile merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında ilaçların etkinliğinin artırılabilceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Beyne hedefleme, ilaç taşıyıcı sistemler, kan-beyin bariyeri, katı lipit nanopartiküller

ABSTRACT

Objective: In the last 20 years, with the nanotechnological developments, there has been an increase in studies aimed at targeting drug molecules to the brain. The brain is separated from bloodstream by a unique

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mahmut Ozan Toksoy
e-posta / e-mail: mahmutozantoksoy@gmail.com, Tel. / Phone: +905300972714

barrier. This structure, called the blood-brain barrier, which consists of astrocytes, pericytes, endothelial cells and tight junctions between them. Apart from the enzymatic activity that prevents the passage of molecules to the brain, the separation of the brain from the systemic blood circulation by the blood-brain barrier negatively affects the passage of therapeutic molecules. The structure of the brain and the blood-brain barrier must be known and the penetration mechanisms of drug molecules to the brain must be elucidated. In this review, we aimed to mention the blood-brain barrier and drug targeting methods to the brain. Also, importance of the solid lipid nanoparticles in targeting drug molecules to the brain will be emphasized.

Result and Discussion: *Blood-brain barrier is the biggest obstacle in targeting drug molecules to the brain. One of the systems developed to overcome this obstacle is solid lipid nanoparticles. It has been observed that the effectiveness of drugs in central nervous system disorders can be increased by targeting.*

Keywords: *Blood-brain barrier, drug delivery systems, solid lipid nanoparticles, targeting to the brain*

GİRİŞ

Nanoteknolojik gelişmeler, eczacılık alanında ilaçların kontrollü salımı ve istenen bölgeye hedeflendirilmesi açısından son yıllarda büyük gelişmeler göstermiştir. Tedavide başlıca amaçlardan biri olan hedefleme ile ilaç molekülünün etkinliği artırılmakta, istenen bölgeye erişildiği için olası yan etkiler azalmakta ve daha etkin tedavi sağlanmaktadır [1].

Dünya ilaç pazarına bakıldığında, merkezi sinir sistemi hastalıkları için üretilen ilaçlarda 2019 yılı itibarı ile 86 milyar dolarlık harcama gözlenmiştir. Bu durum 2020’ de Covid-19 pandemisi nedeniyle azalsa da, 2021’ de 101 milyar dolar, 2022’ de ise 131 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir [2].

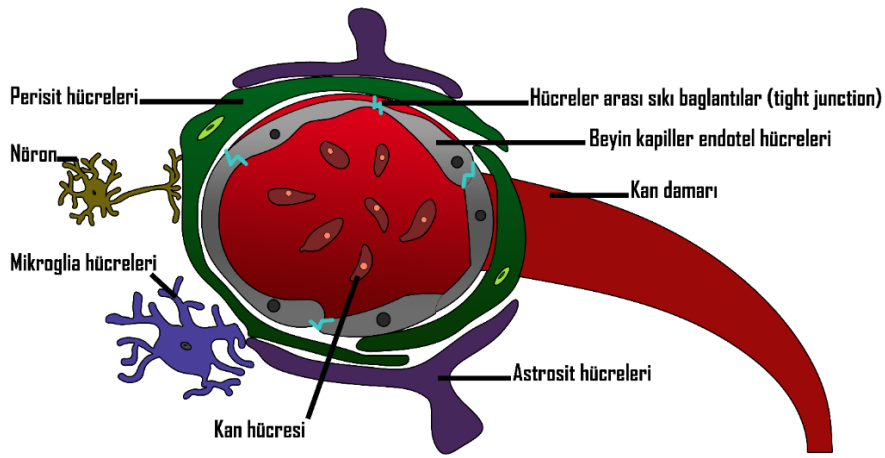
Merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında ilaç moleküllerinin beyne geçişi büyük önem arz eder. Ancak bu durum, kan-beyin bariyerinden ötürü oldukça zordur. Bu bariyerin yapısından ve anatomik özelliklerinden dolayı ilaç moleküllerinin beyne geçişi büyük çoğunlukla engellenmektedir. Bu engeli aşabilmek adına birçok çalışma yapılmış ve farklı özelliklerde ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir [3]. Beyinde terapötik doza ulaşabilmek adına geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemlerinin bir takım özellikleri olması gerekmektedir. Bu özelliklerden bazıları yüksek ilaç yükleme kapasitesi ile küçük partikül büyüklüğüne sahip stabil ve biyo-uyumlu olmalarıdır.

Katı lipit nanopartiküller, lipozom, emülsiyon ve polimerik nanopartiküllere alternatif olarak geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemlerden biridir. Katı yağın emülsiyondaki sıvı yağa göre avantajı, kontrollü salım sağlayabilmesidir. Ayrıca katı yağdan ötürü sistemin stabilitesi yüksektir. Katı lipit nanopartiküllerin boyutu 10-1000 nm arasında değişiklik gösterir. Yapılarında bulunan maddeler biyo-uyumlu ve biyo-bozunabilir [4]. Kısaca katı lipit nanopartiküller, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmak ve istenilen bölgeye hedeflendirilmek açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır. Bu derlemede beynin yapısından, kan-beyin bariyerinden ve beyne ilaç hedeflenmesinde kullanılan yöntemlerden bahsedilmiş; katı lipit nanopartiküllerin üretim yöntemleri ve beyne hedeflendirilmesi hakkında bilgiler verilmiştir.

Kan-Beyin Bariyeri

Beyin, vücut fonksiyonlarını ve faaliyetlerini kontrol eden organdır. Vücuttan izole halde bulunan beyin, sistemik kan dolaşımından bir bariyer ile ayrılmıştır. Kan-beyin bariyeri olarak adlandırılan bu yapı, birçok molekülün sistemik dolaşımdan beyne geçişini engellemektedir. İstenmeyen kimyasallar yanında terapötik maddelerin de geçişi oldukça zordur. Bu sebeple merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında tedavi zorlaşmaktadır [5].

Sistemik kan dolaşımı ile beyin arasındaki bu bariyeri oluşturan hücreler, vücutta bulunan diğer hücrelerden farklı olarak aralarında boşluk olmayacak şekilde çok sıkı dizilmişlerdir. Bu hücreler astrosit, perisit, endotel hücrelerinden ve bu hücreler arasında bulunan sıkı bağlardan oluşmaktadır [6].



Şekil 1. Kan-beyin bariyerinin şematik gösterimi

Kan-beyin bariyerinin, hidrofilik ilaç moleküllerinin beyne geçişini büyük oranda engellediği bilinmektedir. Lipofilik ilaçlarda ise bu durum farklıdır. Uygun molekül ağırlığına (<500 dalton) sahip, uygun partiyon katsayısına ($\log P = 2 - 2,5$) sahip, hidrojen bağ sayısı 8 – 10 arasında olan lipofilik moleküllerin beyne geçişi kolaydır. Bu olay, Lipinski' nin 5 kuralı ile açıklanmaktadır [7].

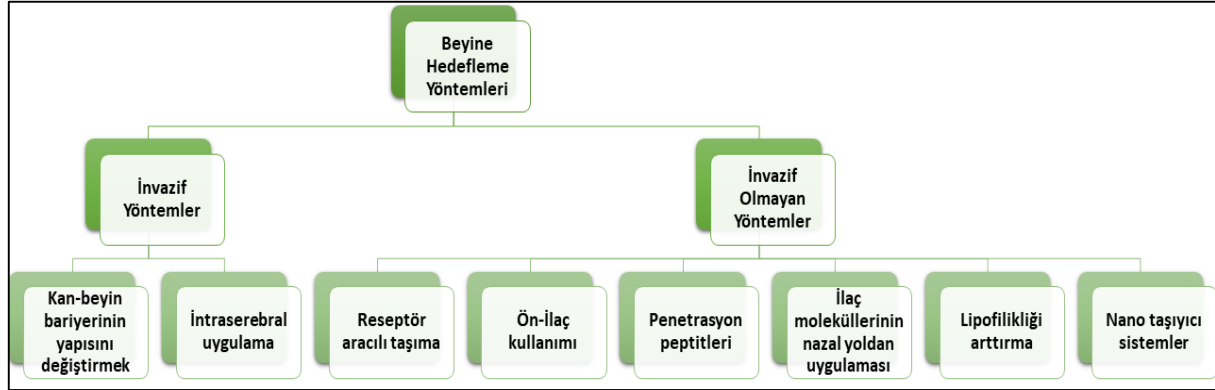
Kan-beyin bariyerinde bulunan hücrelerde iyonik permeabiliteyi etkileyen transendotel elektrik direncinin $1000-5000 \Omega \text{ cm}^2$, vücudun diğer bölgelerinde bulunan hücrelerde ise $10 \Omega \text{ cm}^2$ olduğu bilinmektedir [8]. Yaklaşık 500 katlık bu fark, ilaç moleküllerinin beyne geçişini neredeyse imkânsız hale getirmektedir [9].

Kan-beyin bariyerinde farklı enzimler ve taşıyıcı proteinler de bulunmaktadır. Bunlardan bazıları adenilat siklaz, guanilat siklaz, kateşol-o-metil transferaz, P-glikoprotein ve monoamin oksidazdır. Bu enzimler de beyne geçmeye çalışan birçok molekülü engellemektedir [10].

Beyne Hedefleme Yöntemleri

İlaç moleküllerinin sistemik dolaşımdan beyne geçebilmesi pasif difüzyon ve aktif taşıma ile olmaktadır. Küçük molekül boyutu ve yüksek lipofilite gösteren ilaç moleküllerinin difüzyonu kolaydır. Bununla beraber lipofilik özellikte olan moleküller, sistemik dolaşımdan perifer dokulara doğru geçme

eğilimi gösterirler. İlaç moleküllerinin yağıdaki çözünürlükleri, boyutları, üç boyutlu yapıları, beyne geçişinde etkili olan faktörlerdendir [11]. Hidrofilik moleküller ise hücreler arası boşluklardan geçerek beyne ulaşırlar. Ancak kan-beyin bariyerinden ötürü hücreler arası boşluktan geçiş zordur. Burada aktif taşıma devreye girer. Hidrofilik ilaç molekülleri, kan-beyin bariyeri yapısında bulunan insülin, transferrin, melanotransferrin, nikotik asetilkolin gibi reseptörler aracılığı ile beyne taşınabilmektedir. Ayrıca kan-beyin bariyerinde yer alan ve glukoz, amino asit gibi esansiyel bileşiklerin beyne taşınmasında görev alan taşıyıcılar da aktif taşımada rol oynar [3].



Şekil 2. Beyne hedefleme yöntemleri

İnvazif yöntemler, cerrahi uygulamalar, beyne giden arterlere doğrudan enjeksiyon yapılmasına ve kan-beyin bariyerinin geri dönüşümlü bozulmasına dayanmaktadır. Ancak bu uygulama, terapötik moleküllerin yanında, istenmeyen toksik moleküllerin de beyne geçişini arttırabileceğinden risklidir. İnvazif olmayan yöntemler ise terapötik molekülün bir taşıyıcı sistem içinde, moleküle veya molekülü içeren taşıyıcı sisteme eklenen bir yapı ile veya molekülün, biyolojik bir yolak vasıtasıyla beyne hedeflendirilmesine dayanır. İnvazif olmayan yöntemler, daha güvenilir olmakla birlikte daha fazla tercih edilmektedir [12].

Kan-beyin bariyerinin yapısını değiştirmek

Bu yöntemde hiperosmolar özellikte bir madde, karotis artere enjekte edilir ve endotel hücrelerden dışarı yönde sıvı çıkışının olması sağlanır. Bu sayede yapıları geçici olarak bozulan hücrelerin, ilaç moleküllerine geçirgenliği arttırılır [13].

Başka bir yol ise mikro kabarcık yöntemidir. Bu yöntemde hücreler arası sıkı bağlantılar, geri dönüşümlü olacak şekilde etkisizleştirilir ve ilaç moleküllerinin geçişi, oluşan bu boşluklardan sağlanmış olur [14].

Her iki yöntem de incelendiğinde, kan-beyin bariyer yapısının değiştirilmesinden kaynaklanabilecek risklerin çok fazla olduğu görülmektedir. İlaç moleküllerinin beyne geçişinin sağlanmasının yanında toksik maddeler, kimyasallar, plazma proteinleri ve bazı zararlı

mikroorganizmaların da geçişi gerçekleşebilmekte ve kalıcı hasar verme riskinde artış olabilmektedir [15].

Intraserebral uygulama

Bu yöntem, beyne ya da beyin omurilik sıvısına doğrudan ilaç uygulanması ile kan-beyin bariyerinin aşılmasına dayanan uygulamadır. Bu yöntemde kanama, iltihap, ödem, nörotoksisite gibi riskler bulunmaktadır [16].

Reseptör aracılı taşıma

Kan-beyin bariyerinde transferrin, leptin gibi peptitlere özgü bir takım reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler, ilgili molekülleri bağlar ve moleküllerin beyne geçişine yardım eder. Bu aşamada beyne geçen madde miktarı, reseptörün taşıma kapasitesi ile doğru orantılıdır [17].

Ön ilaç kullanımı

Farmakolojik olarak aktif olmayan veya çok az aktif olup, uygulandıktan sonra vücutta aktif hale dönüşen ilaç molekülleridir. Bu uygulama ile ilaç moleküllerinin permeabilitesi arttırılmakta, çözünürlükleri değiştirilmekte ve böylece kan-beyin bariyerinin aşılması sağlanmaktadır [18].

Penetrasyon peptitleri

Penetratin, transportan gibi pozitif yüklü peptitler aynı zamanda hücre delici peptitler olarak da adlandırılmaktadır. Hücrelerin negatif yüklü olması sebebiyle bu peptitler, hedef hücreler ile etkileşime girip bu hücreleri delmekte ve oluşan boşluklardan ilaç molekülleri beyne geçmektedir. Ancak kan dolaşımında bulunan bir takım zararlı maddeler, bileşikler ve kimyasallar da aynı yoldan beyne geçip kalıcı hasara yol açabilmektedir [19].

İlaç moleküllerinin nazal yoldan uygulanması

İnvazif olmayan bir yöntem olan ilaç moleküllerinin nazal uygulanması, son yıllarda gittikçe popüler olmaktadır. Özellikle merkezi sinir sistemi etkili ilaç formülasyonları nazal yoldan uygulandığında biyoyararlanımlarında artışı olmakta ve hastalığın tedavisi sağlanmaktadır [20].

Burun vestibüler, respiratori ve trigeminal bölgelerden oluşmaktadır. Nazal yoldan uygulanan ilaç molekülü, respiratori bölgeden ve yine bu bölgede bulunan damarlanmanın en fazla olduğu olfaktori bölgeden kan dolaşımına veya doğrudan beyne geçebilmektedir. Burada aşılması gereken engel, ilaç moleküllerinin burunda kalış süreleridir [21].

Lipofilikliğin arttırılması

Hücrelerin lipit yapısı göz önünde bulundurularak hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemlerin lipofilikliği, ilaç moleküllerinin beyne geçişinde önemli rol oynamaktadır. Öte yandan artan lipofilikliğe bağlı ilaç moleküllerinin permeabilitesinin artmasının yanında, oksidatif metabolizmanın da artışı ve buna bağlı karaciğer ilk geçiş etkisinde artış gözlenmektedir. Bu yüzden biyoyararlanım artışı sağlamak amacı ile yapılan lipofilikleştirme işleminde, karaciğer ilk geçiş etkisinden kurtulmak zorunludur [22].

Nano boyutlu taşıyıcı sistemler

Son yıllarda sıklıkla kullanılan hedefleme yöntemlerinden biri de nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılmasıdır. Genellikle doğal ve biyo-bozunabilir polimerler kullanılarak hazırlanan nanopartiküllerin boyutları 10-1000 nm arasında değişmektedir. Nano ilaç taşıyıcı sistemlere yüklenen ya da bağlanan ilaç moleküllerinin endositoz ya da transitoz geçiş ile beyne hedeflenmesi mümkündür. Bu sistemler arasında lipozomlar, dendrimerler, nanojeller, miseller, polimerik nanopartiküller ve katı lipit nanopartiküller bulunmaktadır [23].

İlaç moleküllerinin beyne hedeflendirilmesinde kullanılan yöntemlere ait çalışmalardan bazıları Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Beyne hedeflemede kullanılan etkin maddeler ve veriliş yollarından bazıları

Etkin Madde	Taşıyıcı Sistem	Veriliş Yolu	Kaynak
Karboplatin	İntraserebral implant	İntrakranial	[24]
Karmustin	İntraserevral uygulama	İntratumör	[25]
Ketoprofen	Ön ilaç	İntrajuguler	[26]
Naproksen	Ön ilaç	Oral	[27]
Sobetrom	Ön ilaç	İntraperitoneal	[28]
Estradiol	Nanopartikül	Oral	[29]
Temozolomid	Nanopartikül	İntravenöz	[30]
Kuersetin	Lipozom	İntranazal	[31]
Dosetaksel	Katı lipit nanopartikül	İntranazal	[32]
Risperidon	Nanoemülsiyon	İntranazal	[33]
Zidovudin	Isıya duyarlı jel	İntranazal	[34]

Katı Lipit Nanopartiküller

Katı lipit nanopartiküller, emülsiyon ve lipozomlara alternatif olarak üretilmişlerdir. Yapılarında, oda sıcaklığı ve vücut sıcaklığında katı halde bulunan yağ/lar bulunmaktadır. Parenteral, oral, nazal veya topikal olarak uygulanabilmektedir. Katı lipit nanopartiküllerin düşük sistemik toksisite göstermeleri, kontrollü salım yapabilmeleri, biyo-bozunur ve biyo-uyumlu olmaları, hem hidrofilik hem lipofilik etkin maddelerin yüklenebilmesi, etki istenen yere hedeflendirilebilmeleri gibi avantajları bulunmaktadır. Kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerden biri olan katı lipit nanopartiküllerin boyutu 10-1000 nm arasında değişiklik göstermektedir [35].

Son yıllarda yeni nesil katı lipit nanopartiküller geliştirilmiş olup nano lipit taşıyıcı sistemler (NLC) ve lipit-ilaç konjugatları (LDC) olarak adlandırılmaktadırlar. Bu sistemler katı ve sıvı lipitlerin karışımından oluşmaktadır. Katı lipit nanopartiküllerin özelliklerinin yanında daha yüksek oranlarda etkin madde yükleme kapasitesine sahiptirler [36]. Farklı yöntemlerle üretilebilirler.

Emülsifikasyon-çözücü uçurma yöntemi

Organik çözücüde lipit çözündürülür ve yüzey etkin maddenin sulu çözeltisi ile karıştırılır. Organik fazın buharlaştırılmasından sonra katı lipit nanopartiküller elde edilir. Bu yöntemde ısı kullanılmadığından ısıdan etkilenebilen etkin maddelerin stabilitesi korunur [37].

Çifte emülsiyon yöntemi

Etkin madde ve yüzey etkin madde su fazında çözündürülür. Bu karışım katı yağı içeren organik faza eklenir. Böylece su/yağ (S/Y) tipi emülsiyon elde edilir. Bu emülsiyon başka bir sulu faza eklenerek su/yağ/su (S/Y/S) tipi emülsiyon oluşturulur. Organik faz buharlaştırılır ve katı lipit nanopartiküller elde edilir. Genellikle hidrofilitik karakterdeki etkin maddelerle çalışılırken bu yöntem uygundur [38].

Çözücü enjeksiyon yöntemi

Yağ fazı, su ile karışabilen bir çözücüde çözündürülür. Karışım lipitin erime derecesinin üzerinde ısıtılır. Bir iğne yardımı ile su fazına damla damla eklenir. Lipit damlalar katılaşır ve nano boyutta tanecikler elde edilir [39].

Yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi

Bu yöntem sıcak homojenizasyon ve soğuk homojenizasyon olmak üzere 2' ye ayrılır. Sıcak homojenizasyonda lipitler erime derecesinin üzerinde ısıtılır. Bu eriyikte etkin madde çözündürülür. Bu faz, yağ fazı olarak adlandırılır. Yüzey etkin maddenin sulu çözeltisi, su fazı olarak adlandırılır ve yağ fazı ile aynı sıcaklığa getirilir. İki faz birbiri ile karıştırılır ve yağ/su (Y/S) tipi bir emülsiyon oluşur. Bu emülsiyon yüksek basınçta dar bir alandan geçirilir. Bu işlem, istenen partikül büyüklüğü elde edilene kadar tekrarlanır. Yağ damlacıklarının boyutları küçülür ve katılaşarak katı lipit nanopartiküller elde edilir [40]. Soğuk homojenizasyon tekniği, sıcak homojenizasyon tekniğiyle benzer olup, hazırlanan sıcak haldeki Y/S tipindeki emülsiyonun hızlıca soğutulduğu bir tekniktir. Uygun bir öğütücü yardımı ile toz hale getirilir ve partikül boyutu küçültülür [41].

Mikroemülsiyon yöntemi

Katı yağ eritilir ve etkin madde bu faza eklenir. Yüzey etkin madde ekli sulu çözelti, erimiş yağ ile aynı sıcaklığa getirilir. İki faz aynı sıcaklıkta birbiri ile karıştırılır ve sıcak mikroemülsiyon elde edilir. Sistem soğumaya bırakılır ve yağ damlacıkları katılaşarak katı lipit nanopartiküller meydana gelir [42].

Farklı yöntemlerle üretilen katı lipit nanopartiküle ait çalışmalardan bazıları, Tablo 2' de özetlenmiştir.

Beyne Hedeflemede Katı Lipit Nanopartiküllerin Kullanımı

Katı lipit nanopartiküllere hidrofilitik ve lipofilitik etkin maddelerin yüklenebilmesi ve bu sistemlerin beyne hedeflendirilebilmesi, merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Özellikle konvansiyonel preparatların istenen terapötik etkiyi gösterememesi ve terapötik

dozun beyinde yeterli miktarda sağlanamaması sebebiyle katı lipit nanopartiküllerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılması, bu problemlerin giderilmesini sağlamaktadır.

Tablo 2. Farklı yöntemlerle üretilen katı lipit nanopartikül formülasyonları

Etkin Madde	Üretim Yöntemi	Partikül Boyutu (nm)	Amaç	Kaynak
Diklofenak Sodyum	Emülsifikasyon-Çözücü Uçurma	217,3 – 298,4	Suda çözünen bir etkin maddeyi katı lipit nanopartiküllere yüklemek.	[43]
İnsülin	Çifte Emülsiyon	320 – 360	İnsülinin oral absorpsiyonunu arttırmak.	[44]
İdebendon	Çözücü Enjeksiyon	161,7 – 310,3	Beyne hedefleme, optik nöropatik görme bozukluğu tedavisi.	[45]
Tamoksifen	Yüksek Basıncılı Homojenizasyon	66,2 – 142,7	Oral uygulamaya bağlı antitümör etkinliği gözlemek.	[46]
Triptolid	Mikroemülsiyon	147 – 173	Çözünürlük ve toksisite problemini ortadan kaldırmak.	[47]
Siklosporin-A	Mikroemülsiyon	250 – 290	Barsaklardan emilimi arttırmak.	[48]

Jose ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [49], beyin tümörlerinde etkili olan resveratrol etkin maddesinin katı lipit nanopartiküllere yüklendiği bir formülasyon hazırlanmıştır. Bu formülasyonda yağ olarak Compritol 888 ATO, yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde olarak polivinil alkol ve tween 80 kullanılmıştır. Katı lipit nanopartiküller çözücü uçurma, yüksek basınçta homojenizasyon ve ultrasonikasyon teknikleri bir arada kullanılarak hazırlanmış ve 248,3 nm boyutunda resveratrol yüklü katı lipit partiküller elde edilmiştir. İntraperitoneal enjeksiyon yolu ile farelere uygulanan formülasyonlar sonucunda, katı lipitlere yüklü resveratrolün, serbest haldeki resveratrole göre beyne geçişinin yaklaşık 6 kat daha fazla olduğu kanıtlanmıştır.

Graverini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [50], diterpenoid bir madde olan andrografolit yüklü katı lipit nanopartiküller hazırlanmıştır. Yağ olarak Compritol 888 ATO, yüzey etkin madde olarak Brij 78 kullanılmıştır. Katı lipit nanopartiküller hazırlanırken çözücü uçurma yöntemi modifiye edilerek kullanılmış ve 278 nm boyutunda andrografolit yüklü katı lipit partiküller elde edilmiştir. İntravenöz enjeksiyonla farelere verilen andrografolit yüklü katı lipit nanopartiküllerin, serbest andrografolite göre 3 kat daha fazla beyne geçtiği saptanmıştır.

Akbaba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [51], siRNA yüklü katı lipit nanopartiküllerin, halka yapıda ve 9 aminoasitten oluşan bir peptit olan iRGD (Sırası: CRGDKGPDC) ile konjugatı, beyin tümöründe kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Radyasyon ile birlikte uygulanan katı lipit nanopartiküllerin, tümör tarafından alındığı belirlenmiş ve hedefleme gerçekleştirilmiştir.

Youssef ve arkadaşları [52], migren tedavisinde kullanılmak üzere nazal yoldan uygulanacak almotriptan malat yüklü katı lipit nanopartikül hazırlamışlardır. Çifte emülsiyon ve çözücü uçurma yöntemlerinin birlikte kullanılmasıyla 207,9 nm boyutunda katı lipit nanopartiküller elde edilmiştir. Mukoadesif bir jel sistemine eklenerek nazal uygulanan almotriptan malat yüklü katı lipit nanopartiküllerin, intravenöz uygulanan serbest almotriptan malata göre 3 kat, katı lipit nanopartikül

içermeyip jel sistemine yüklenen almotriptan malata göre yaklaşık 4,5 kat daha fazla beyinde bulunduğu gözlenmiştir.

Singh ve arkadaşları [53], laktoferin konjuge dosetaksel katı lipit nanopartikülleri, emülsifikasyon ve çözücü uçurma yöntemi ile hazırlamışlardır. Katı lipit nanopartiküller hazırlanırken yağ olarak gliseril monostearat ve stearik asit, yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde olarak da soya lesitini ve Tween 80 kullanılmıştır. 121 nm boyutunda laktoferin konjuge dosetaksel yüklü katı lipit nanopartiküller elde edilmiştir. Farelere intravenöz uygulanarak piyasa preparatı ile kıyaslanmış ve beyne hedeflenmesi gerçekleştirilmiştir.

Dal Magro ve arkadaşları [54], apolipoprotein-e konjuge katı lipit nanopartikül formülasyonu hazırlamışlardır. Katı lipit nanopartiküller hazırlanırken mikroemülsiyon yöntemi kullanılmış olup yağ olarak Dynasan 116, yüzey etkin madde olarak Epikuron 200 kullanılmış ve radyoaktif olarak işaretlenmiştir. İntraperitoneal, intravenöz ve intratrakeal olarak farelere enjekte edilen bu formülasyonlar incelenmiş ve intravenöz ve intratrakeal uygulanan formülasyonların beyne hedeflenmesi gerçekleşmiştir.

Fatouh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [55], agomelatin yüklü katı lipit nanopartiküller emülsifikasyon/çözücü uçurma tekniğiyle hazırlanmıştır. Yağ olarak Gelucire 43/01, gliseril tripalmitat, gliseril tristearat, stearik asit, Precirol ve Geleol denenmiştir. Yüzey etkin madde olarak polivinil alkol kullanılmıştır. Tam faktöriyel tasarım kullanılarak belirlenen katı lipit nanopartikül formülasyonunda yağ olarak gliseril tripalmitat kullanılmasına karar verilmiş, 253,6 nm boyutunda katı lipit nanopartiküller elde edilmiştir. Piyasa preparatı ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda, nazal uygulanan katı lipit nanopartiküllerin beyne geçtiği belirlenmiş ve agomelatin etkin maddesinin beyindeki miktarı, piyasa preparatına göre yaklaşık 4 kat daha fazla bulunmuştur.

Hady ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [56], nazal yoldan uygulanarak beyne hedeflemek üzere levofloksasin ve doksisisiklin yüklü katı lipit nanopartiküller hazırlanmıştır. Box-Behnken deney tasarımı kullanılarak hazırlanan katı lipit nanopartiküllerde yağ olarak Compritol 888 ATO ve stearik asit karışımı ile yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde olarak da Span 60 ve Pluronic F127 kullanılmıştır. Sıcak homojenizasyon ve ultrasonikasyon yöntemlerinin birlikte kullanılmasıyla 14,46-53,32 nm boyutlarında katı lipit nanopartiküller elde edilmiştir. Levofloksasin ve doksisisiklinin bir jel içindeki formülasyonu ile hazırlanan katı lipit nanopartikül formülasyonları nazal uygulanarak kıyaslanmış ve katı lipit nanopartiküllerin yaklaşık 2 kat daha fazla beyne geçtiği belirlenmiştir.

Etkin madde yüklü katı lipit nanopartiküllerin beyne hedeflenmesi amacıyla yapılan çalışmalardan bazıları da Tablo 3' de verilmiştir.

Tablo 3. İlaç moleküllerinin beyne hedeflenmesi amacıyla hazırlanan katı lipid nanopartiküller

Etkin Madde	Hazırlama Yöntemi	Partikül Boyutu (nm)	Uygulama Yolu	Kaynak
Buspiron	Çözücü Uçurma	218,6 ± 9,18	İntravenöz, İntranazal	[57]
Floksirüdin	Yüksek Basıncılı Homojenizasyon, Ultrasonikasyon	76	İntravenöz	[58]
Pralidoksim klorür	Çifte Emülsiyon	80 ± 4	İntravenöz	[59]
Kamptotesin	Yüksek Basıncılı Homojenizasyon	196,8 ± 21,3	İntravenöz	[60]
Kriptolepin	Çözücü Uçurma	152,4 ± 16,3	İntraperitoneal	[61]
Narkotin	Mikroemülsiyon	80,5 ± 8,9	İntravenöz	[62]
RizatRIPTAN	Çözücü Uçurma	145 – 298	İntranazal	[63]

SONUÇ VE TARTIŞMA

Merkezi sinir sistemi hastalıklarının çoğunun tedavisi olmamakla birlikte amaç, hastanın yaşamını iyileştirmeye yöneliktir. Son yıllarda merkezi sinir sistemi hastalıklarının ilaç pazar payı gittikçe artış göstermekte olup, araştırmacılar bu alana yoğunlaşmıştır. Merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında ilaç moleküllerinin beyne hedeflenmesi, kan-beyin bariyerinden ötürü zor bir süreçtir. Bu derlemede kan-beyin bariyerinin yapısı aydınlatılmaya çalışılmış, beyne ilaç hedefleme yöntemleri açıklanmış, katı lipid nanopartiküllerin önemi belirtilmiştir. Her bir yaklaşım önemlidir ve kendi avantajları/dezavantajları bulunmaktadır. Katı lipid nanopartiküller kolay üretilibilmeleri, etki istenen bölgeye hedeflendirilebilmeleri, biyo-uyumlu ve biyo-bozunur olmalarından dolayı büyük ilgi görmektedir. Bu avantajları, ilaç molekülünden kaynaklanan çözünürlük ve permeabilite problemlerini ortadan kaldırmakla birlikte, merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında kullanımını, konvansiyonel ilaçlara göre özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında ön plana çıkarmaktadır. Bunun yanında yüksek stabilite ve üretimde kolaylık açısından ilaç şirketleri için bulunmaz bir fırsattır. Bu sonuçlar incelendiğinde katı lipid nanopartiküllerin beyne hedeflemede ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmaları, kan-beyin bariyerinin aşılması ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde hastalara faydalı olacaktır.

Araştırmacılar, çalışmalarında ex-vivo ve hücre kültürü deneylerine ek olarak in-vivo testler de yapmalı, katı lipid nanopartiküllerin beyne geçiş etkinliğindeki artışı kanıtlamalıdır. Bu çalışmalar tamamlandığında, hazırlanacak katı lipid nanopartikül formülasyonlarının ilaç pazarında yer almaları muhtemeldir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: *M.O.T., F.F.T.*; Tasarım: -; Denetim: *M.O.T., F.F.T.*; Kaynaklar: -; Malzemeler: -; Veri toplama ve/veya işleme: -; Analiz ve/veya yorumlama: *M.O.T., F.F.T.*; Literatür taraması: *M.O.T., F.F.T.*; Makalenin yazılması: *M.O.T., F.F.T.*; Kritik inceleme: *M.O.T., F.F.T.*; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Agrawal, M., Saraf, S., Saraf, S., Dubey, S. K., Puri, A., Patel, R. J., Alexander, A. (2020). Recent strategies and advances in the fabrication of nano lipid carriers and their application towards brain targeting. *Journal of Controlled Release*, 321, 372-415.
2. Nature Biopharma Dealmakers Web site. (2020). Retrieved December 30, 2020, from <https://www.nature.com/articles/d43747-020-01119-8>.
3. Khan, A. R., Yang, X., Fu, M., Zhai, G. (2018). Recent progress of drug nanoformulations targeting to brain. *Journal of Controlled Release*, 291, 37-64.
4. Mehnert, W., Mäder, K. (2012). Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 83-101.
5. Barnabas, W. (2019). Drug targeting strategies into the brain for treating neurological diseases. *Journal of Neuroscience Methods*, 311, 133-146.
6. Blasi, P., Giovagnoli, S., Schoubben, A., Ricci, M., Rossi, C. (2007). Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6), 454-477.
7. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23, 3-25.
8. Lo, E. H., Singhal, A. B., Torchilin, V. P., Abbott, N. J. (2001). Drug delivery to damaged brain. *Brain Research Reviews*. 38, 140-148.
9. Maherally, Z., Fillmore, H. L., Tan, S. L., Tan, S. F., Jassam, S. A., Quack, F. I., Pilkington, G. J. (2018). Real-time acquisition of transendothelial electrical resistance in an all-human, in vitro, 3-dimensional, blood-brain barrier model exemplifies tight-junction integrity. *FASEB Journal*, 32(1), 168-182.
10. Ghersi-Egea, J. F., Leninger-Muller, B., Suleman, G., Siest, G., Minn, A. (1994). Localization of drug-metabolizing enzyme activities to blood-brain interfaces and circumventricular organs. *Journal of Neurochemistry*, 62(3), 1089-1096.
11. Pardridge, W. M. (2002). Drug and gene delivery to the brain: the vascular route. *Neuron*, 36(4), 555-558.

12. Doğan, S., Çaban, S., Çapan, Y. (2013). Beyine İlaç Hedeflendirme Stratejileri. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 2, 231-250.
13. Kroll, R. A., Neuwelt, E. A. (1998). Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. *Journal of Neurosurgery*, 42(5), 1083-1099.
14. Choi, J. J., Feshitan, J. A., Baseri, B., Wang, S., Tung, Y. S., Borden, M. A., Konofagou, E. E. (2009). Microbubble-size dependence of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in mice in vivo. *Transactions on Biomedical Engineering*, 57(1), 145-154.
15. Bodor, N., Buchwald, P. (2003). Brain-targeted drug delivery. *American Journal of Drug Delivery*, 1(1), 13-26.
16. Harbaugh, R. E., Saunders, R. L., Reeder, R. F. (1988). Use of implantable pumps for central nervous system drug infusions to treat neurological disease. *Journal of Neurosurgery*, 23(6), 693-698.
17. Chan, K. Y., Jang, M. J., Yoo, B. B., Greenbaum, A., Ravi, N., Wu, W. L., Gradinaru, V. (2017). Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. *Nature Neuroscience*, 20(8), 1172-1179.
18. Li, Y., Zhou, Y., Jiang, J., Wang, X., Fu, Y., Gong, T., Zhang, Z. (2015). Mechanism of brain targeting by dexibuprofen prodrugs modified with ethanolamine-related structures. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(12), 1985-1994.
19. Stalmans, S., Bracke, N., Wynendaele, E., Gevaert, B., Peremans, K., Burvenich, C., De Spiegeleer, B. (2015). Cell-Penetrating Peptides Selectively Cross the Blood-Brain Barrier In Vivo. *PLOS One*, 10(10), e0139652.
20. Pardeshi, C. V., Belgamwar, V. S. (2013). Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(7), 957-972.
21. Gänger, S., Schindowski, K. (2018). Tailoring formulations for intranasal nose-to-brain delivery: A review on architecture, physico-chemical characteristics and mucociliary clearance of the nasal olfactory mucosa. *Journal of Pharmaceutics*, 10(3), 116.
22. Lewis, D. F., Dickins, M. (2002). Substrate SARs in human P450s. *Drug Discovery Today*, 7(17), 918-925.
23. Gao, H. (2016). Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(4), 268-286.
24. Olivi, A., Ewend, M. G., Utsuki, T., Tyler, B., Domb, A. J., Brat, D. J., Brem, H. (1996). Interstitial delivery of carboplatin via biodegradable polymers is effective against experimental glioma in the rat. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 39, 90-96.
25. Westphal, M., Hilt, D. C., Bortey, E., Delavault, P., Olivares, R., Warnke, P. C., Ram, Z. (2003). A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncology*, 5(2), 79-88.
26. Gynther, M., Jalkanen, A., Lehtonen, M., Forsberg, M., Laine, K., Ropponen, J., Rautio, J. (2010). Brain uptake of ketoprofen-lysine prodrug in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 399(1-2), 121-128.

27. Sheha, M. (2012). Pharmacokinetic and ulcerogenic studies of naproxen prodrugs designed for specific brain delivery. *Archives of Pharmacal Research*, 35(3), 523-530.
28. Meinig, J. M., Ferrara, S. J., Banerji, T., Banerji, T., Sanford-Crane, H. S., Bourdette, D., Scanlan, T. S. (2017). Targeting fatty-acid amide hydrolase with prodrugs for CNS-selective therapy. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(11), 2468-2476.
29. Mittal, G., Carswell, H., Brett, R., Currie, S., Kumar, M. R. (2011). Development and evaluation of polymer nanoparticles for oral delivery of estradiol to rat brain in a model of Alzheimer's pathology. *Journal of Controlled Release*, 150(2), 220-228.
30. Tian, X. H., Lin, X. N., Wei, F., Feng, W., Huang, Z. C., Wang, P., Diao, Y. (2011). Enhanced brain targeting of temozolomide in polysorbate-80 coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 445.
31. Priprem, A., Watanatorn, J., Sutthiparinyanont, S., Phachonpai, W., Muchimapura, S. (2008). Anxiety and cognitive effects of quercetin liposomes in rats. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 4(1), 70-78.
32. Singh, I., Swami, R., Pooja, D., Jeengar, M. K., Khan, W., Sistla, R. (2016). Lactoferrin bioconjugated solid lipid nanoparticles: a new drug delivery system for potential brain targeting. *Journal of Drug Targeting*, 24(3), 212-223.
33. Kumar, M., Misra, A., Babbar, A. K., Mishra, A. K., Mishra, P., Pathak, K. (2008). Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *International Journal of Pharmaceutics*, 358(1-2), 285-291.
34. Ved, P. M., Kim, K. (2011). Poly (ethylene oxide/propylene oxide) copolymer thermo-reversible gelling system for the enhancement of intranasal zidovudine delivery to the brain. *International Journal of Pharmaceutics*, 411(1-2), 1-9.
35. Kaur, I. P., Bhandari, R., Bhandari, S., Kakkar, V. (2008). Potential of solid lipid nanoparticles in brain targeting. *Journal of Controlled Release*, 127(2), 97-109.
36. Gastaldi, L., Battaglia, L., Peira, E., Chirio, D., Muntoni, E., Solazzi, I., Dosio, F. (2014). Solid lipid nanoparticles as vehicles of drugs to the brain: current state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87(3), 433-444.
37. Pooja, D., Tunki, L., Kulhari, H., Reddy, B. B., Sistla, R. (2016). Optimization of solid lipid nanoparticles prepared by a single emulsification-solvent evaporation method. *Data in Brief*, 6, 15-19.
38. Gallarate, M., Trotta, M., Battaglia, L., Chirio, D. (2009). Preparation of solid lipid nanoparticles from W/O/W emulsions: preliminary studies on insulin encapsulation. *Journal of Microencapsulation*, 26(5), 394-402.
39. Kaushik, M., Mohan, G., Shukla, T. P., Upadhyay, N., Mathur, A., Cherian, B. (2012). Formulation development and evaluation of solid lipid nanoparticles of aceclofenac using solvent injection method. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(4), 97-100.
40. Silva, A. C., Gonzalez-Mira, E., Garcia, M. L., Egea, M. A., Fonseca, J., Silva, R., Ferreira, D. (2011). Preparation, characterization and biocompatibility studies on risperidone-loaded solid lipid nanoparticles (SLN): high pressure homogenization versus ultrasound. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, 86(1), 158-165.

41. Karami, M. A., Zadeh, B. S. M., Koochak, M., Moghimipur, E. (2016). Superoxide dismutase-loaded solid lipid nanoparticles prepared by cold homogenization method: characterization and permeation study through burned rat skin. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 11, e33968.
42. Cavalli, R., Gasco, M. R., Chetoni, P., Burgalassi, S., Saettone, M. F. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin. *International Journal of Pharmaceutics*, 238(1-2), 241-245.
43. Liu, D., Jiang, S., Shen, H., Qin, S., Liu, J., Zhang, Q., Xu, Q. (2011). Diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles prepared by emulsion/solvent evaporation method. *Journal of Nanoparticle Research*, 13(6), 2375-2386.
44. Sarmiento, B., Martins, S., Ferreira, D., Souto, E. B. (2007). Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 2(4), 743.
45. Stancampiano, A. H. S., Acquaviva, R., Campisi, A., Vanella, L., Ventura, C. A., Puglisi, G., Pignatello, R. (2006). Technological and biological characterization of idebenone-loaded solid lipid nanoparticles prepared by a modified solvent injection technique. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2(3-4), 253-270.
46. Al Hajj, N. A., Abdullah, R., Ibrahim, S., Bustamam, A. (2008). Tamoxifen drug loading solid lipid nanoparticles prepared by hot high pressure homogenization techniques. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 3(3), 219-24.
47. Mei, Z., Chen, H., Weng, T., Yang, Y., Yang, X. (2003). Solid lipid nanoparticle and microemulsion for topical delivery of triptolide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56(2), 189-196.
48. Ugazio, E., Cavalli, R., Gasco, M. R. (2002). Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles (SLN). *International Journal of Pharmaceutics*, 241(2), 341-344.
49. Jose, S., Anju, S. S., Cinu, T. A., Aleykutty, N. A., Thomas, S., Souto, E. B. (2014). In vivo pharmacokinetics and biodistribution of resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for brain delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 474(1-2), 6-13.
50. Graverini, G., Piazzini, V., Landucci, E., Pantano, D., Nardiello, P., Casamenti, F., Bergonzi, M. C. (2018). Solid lipid nanoparticles for delivery of andrographolide across the blood-brain barrier: in vitro and in vivo evaluation. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, 161, 302-313.
51. Erel-Akbaba, G., Carvalho, L. A., Tian, T., Zinter, M., Akbaba, H., Obeid, P. J., Tannous, B. A. (2019). Radiation-Induced Targeted Nanoparticle-Based Gene Delivery for Brain Tumor Therapy. *American Chemical Society Nano*, 13(4), 4028-4040.
52. Abou Youssef, N. A. H., Kassem, A. A., Farid, R. M., Ismail, F. A., Magda Abd Elsamea, E. M., Boraie, N. A. (2018). A novel nasal almotriptan loaded solid lipid nanoparticles in mucoadhesive in situ gel formulation for brain targeting: preparation, characterization and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 609-624.
53. Singh, I., Swami, R., Pooja, D., Jeengar, M. K., Khan, W., Sistla, R. (2016). Lactoferrin bioconjugated solid lipid nanoparticles: a new drug delivery system for potential brain targeting. *Journal of Drug Targeting*, 24(3), 212-223.

54. Dal Magro, R., Ornaghi, F., Cambianica, I., Beretta, S., Re, F., Musicanti, C., Sancini, G. (2017). ApoE-modified solid lipid nanoparticles: A feasible strategy to cross the blood-brain barrier. *Journal of Controlled Release*, 249, 103-110.
55. Fatouh, A. M., Elshafeey, A. H., Abdelbary, A. (2017). Intranasal agomelatine solid lipid nanoparticles to enhance brain delivery: formulation, optimization and in vivo pharmacokinetics. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 1815-1825.
56. Hady, M. A., Sayed, O. M., Akl, M. A. (2020). Brain uptake and accumulation of new levofloxacin-doxycycline combination through the use of solid lipid nanoparticles: Formulation; Optimization and in-vivo evaluation. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 193(2020):111076, 1-12.
57. Mohd, Y., Iti, C., Ameenuzzafar, Z., Madhu V., Noorulla, K. M., Abdurazak, J. T., Nabil, K. A., Misbahu, J. H., Dinesh P., Wondesen, G. G., Debesa, D. D., Sara, U. V. S., Nitin, K. (2020). Buspirone loaded solid lipid nanoparticles for amplification of nose to brain efficacy: Formulation development, optimization by Box-Behnken design, in-vitro characterization and in-vivo biological evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61(2021), 1-13.
58. Jian-Xin, W., Xun, S., Zhi-Rong, Z. (2002). Enhanced brain targeting by synthesis of 3',5'-dioctanoyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine and incorporation into solid lipid nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54(3), 285-290.
59. Daina, N. B., Tatiana, N. P., Irina, V. Z., Evgenia, A. B., Zukhra, M. S., Ildar Kh. R., Vasily, M. B., Konstantin, A. P., Eliana, B. S. (2020). Surface modification of pralidoxime chloride-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced brain reactivation of organophosphorus-inhibited AChE: Pharmacokinetics in rat. *Toxicology*, 444, 152578.
60. Shi C. Y., Li F. L., Ying C., Jia, B. Z., Bing, W. L., Chang Z. Y. (1999). Body distribution in mice of intravenously injected camptothecin solid lipid nanoparticles and targeting effect on brain. *Journal of Controlled Release*, 59(3), 299-307.
61. Priscilla, K. M., Nana O. A., Paulina, A., Nana, K. K. B., Newman, O. (2021). Solid-lipid nanoparticle formulation improves antiseizure action of cryptolepine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111354,
62. Jitender, M., Ravi, S. P., Vikas, J., Om, P. K., Ramesh, C., Anju, K. (2013). Poly (ethylene)-glycol conjugated solid lipid nanoparticles of noscapine improve biological half-life, brain delivery and efficacy in glioblastoma cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9(4), 492-503.
63. Anjita, S., Roshni, U., Pallavi, P., Suman, R. (2015). Preparation and Characterization of Rizatriptan Benzoate Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Brain Targeting. *Materials Today: Proceedings*, 2(9), 4521-4543.