Transport lijekova iz nosne šupljine u mozak

Jug, Mario; Bećirević-Laćan, Mira

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2007, 63, 649 - 658**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:914327

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Transport lijekova iz nosne šupljine u mozak

MARIO JUG I MIRA BEĆIREVIĆ-LAĆAN
Zavod za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

UVOD

Dostava lijeka u središnji živčani sustav ograničen je postojanjem krvno-moždane barijere koja utječe na transport lijekova iz sistemske cirkulacije u cerebrospinalnu tekućinu i/ili parenhim mozga (1). Krvno-moždana barijera djeluje kao fiziološka i metabolička prepreka između središnjeg živčanog sustava i periferije. Njena primarna uloga je u održavanju homeostaze centralnog živčanog sustava, čime omogućuje optimalne uvjete za odvijanje neuralnih funkcija. Čvrste veze među stanicama endotela moždanih kapilara, kao i odsustvo fenestra (otvori normalno prisutni u endotelu krvnih žila u ostalim dijelovima tijela) ograničavaju difuziju različitih nutrijenata, metabolita, peptida, hormona, neurotransmitera te mnogih lijekova (2). Svojstvo vezanja na proteine plazme, izražena hidrofilnost te visoka molekulska masa su parametri koji ograničavaju prolazak lijeka kroz krvno-moždanu barijeru. Iako male, lipofilne molekule lako prolaze kroz krvno-moždanu barijeru, različiti transportni sustavi, kao što je P-glikoprotein uklanjaju te lijekove iz središnjeg živčanog sustava te tako ograničavaju njihov terapijski učinak. Taj problem je naročito izražen kod analgetika, epileptika i citostatika (1,2). Zbog toga je često potrebno primijeniti relativno visoke doze lijekova kako bi se postigla terapijski učinkovita koncentracija lijeka u središnjem živčanom sustavu, što doprinosi povećanoj učestalosti nuspojava. Osim toga, veliki broj lijekova s učinkom na središnji živčani sustav (antimigrenici, antiepileptici, antiparkinsonici, anksiolitici, hipnotici i sedativi te neki antidepresivi) su izrazito aktivne molekule, tj. djeluju već u vrlo niskim dozama. Peroralna primjena ovih lijekova je često povezana s velikim brojem nuspojava uslijed neselektivne distribucije u tijelu te brzom metaboličkom razgradnjom lijeka tijekom prvog prolaska kroz jetru. Selektivnom dostavom lijeka u središnji živčani sustav mogla bi se smanjiti primijenjena doza lijeka te izbjeći njegovo neželjeno djelovanje.

Jedan od mogućih pristupa kojime bi se mogla poboljšati dostava lijeka u središnji živčani sustav je u povećanju permeabilnosti krvnomoždane barijere. Intraarterijska infuzija hiperosmolarne otopine manitola može uzrokovati akutnu dehidraciju endotelnih stanica kapilara. Uslijed promjene obujma stanica uzrokovanog dehidracijom dolazi do otvaranja čvrstih međustaničnih spojeva, što doprinosi povećanoj propusnosti krvno-moždane barijere. Ova metoda pokazala se učinkovitom u povećanju terapijske učinkovitosti

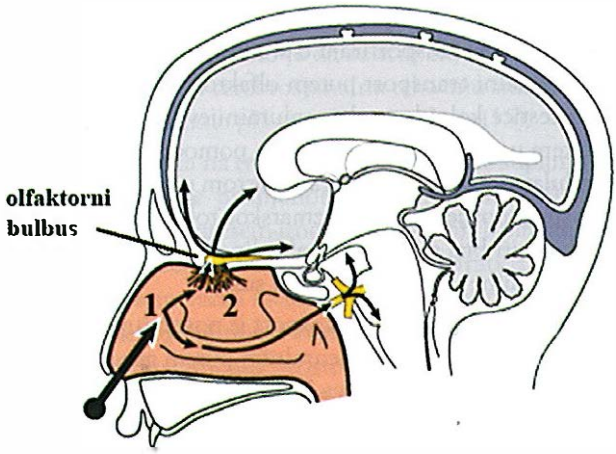
karboplatina i etopozida u liječenju nekih tipova intrakranijalnih tumora (1). Glavno ograničenje ove metode je u njenoj invazivnosti, jer uzrokuje neselektivno povećanje propusnosti krvnomoždane barijere što može dovesti do ozbiljnih nuspojava uslijed poremećaja homeostaze u središnjem živčanom sustavu.

Krvnomoždana barijera može se zaobići i intratekalnom primjenom lijeka u subarahnoidni prostor koji okružuje leđnu moždinu. Lijek se primjenjuje u obliku injekcije ili infuzije, a dostupni su i različiti uređaji za precizno doziranje lijekova koji se ugrađuju kirurškim putem (Medtronic®). Ovaj put primjene lijekova koristi se najčešće za primjenu analgetika u liječenju akutne boli, zatim u terapiji meningitisa, spastičnosti te primjeni citostatika. Lijek se primjenjuje u obliku sterilne otopine bez konzervansa. Ovim načinom lijek se primjenjuje izravno u cerebrospinalnu tekućinu čime se uspješno zaobilazi krvno-moždana barijera te se postiže terapijski učinak sa značajno nižim dozama lijeka nego kod oralne ili intravenske primjene. No ovaj način primjene lijeka je također invazivan te postoji velika opasnost od infekcije i upale te razvoja različitih neuroloških smetnji, pa čak i paralize (3). Stoga postoji izražena potreba za razvojem neinvazivne i sigurne metode primjene lijeka kojom bi se mogao ostvariti izravan transport lijeka u središnji živčani sustav, a da se pri tome izbjegne metabolička razgradnja lijeka u gastrointestinalnom traktu, čime bi se omogućila i primjena lijekova peptidne strukture. Novija znanstvena istraživanja upućuju da bi rješenje tih problema moglo biti u nazalnoj primjeni lijekova (4).

Putovi transporta lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav

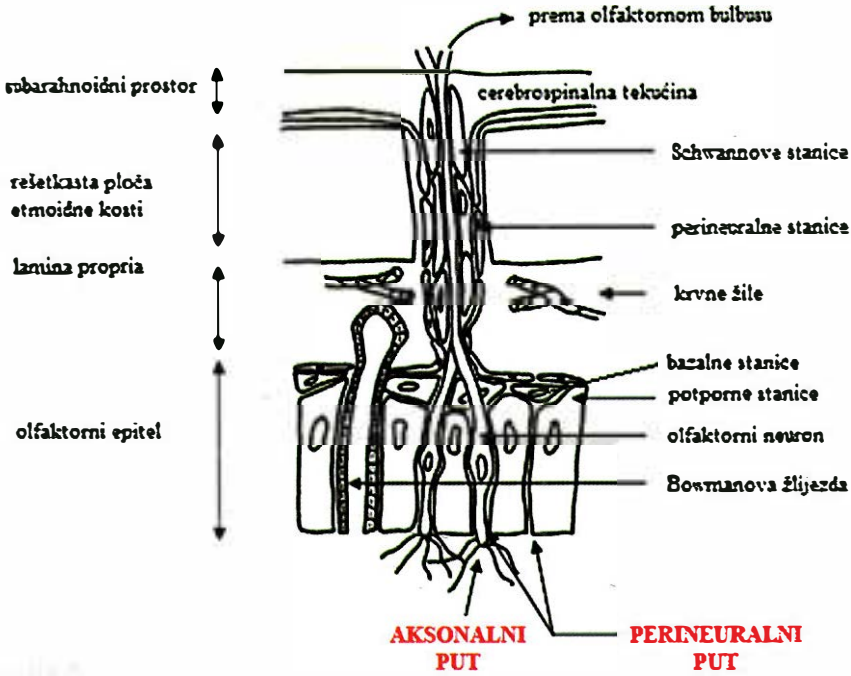
Mnogobrojna ispitivanja na animalnim modelima dokazuju da neki lijekovi nakon nazalne primjene izravno ulaze u središnji živčani sustav te se postižu više koncentracije lijeka u cerebrospinalnoj tekućini i olfaktornom bulbusu nego nakon intravenske primjene. U nekim slučajevima, zabilježen je transport molekule lijeka i do parenhima mozga. Taj popis obuhvaća cefaleksin, sulfonamide, kokain, zidovudin, neke antihistaminike, dihidroergotamin, različite lokalne anestetike, propranolol, različite alkilne estere L-dope, dopamin, benzilekognin, sumatriptan i naratriptan, melatonin, estradiol i progesteron te morfin (4, 5). Također, izravan transport iz nosne šupljine u središnji živčani sustav dokazan je i za različite polipeptide, kao što su angiotesin II, kolecistokinin, inzulin, faktor rasta sličan inzulinu, beta-interferon, čimbenik rasta živčanih stanica i sl. (6). Sluznica nosne šupljine je dobro prokrvljena i relativno permeabilna, a nazalnom apsorpcijom lijeka izbjegava se razgradnja molekule lijeka u gastrointestinalnom sustavu i jetri. To je neinvazivan način primjene koji omogućuje samostalnu primjenu lijeka bez stručne asistencije, čime se ostvaruje dobra suradljivost pacijenta u provođenju terapije (4,5).

Nakon nazalne primjene, lijek koji nije enzimatski razgrađen ili uklonjen iz nosne šupljine mukocilijarnim sustavom čišćenja, prolazi nazalnu membranu i brzo se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Apsorpcija u sistemsku cirkulaciju odvija se uglavnom u respiratornom području sluznice nosa, koje je dobro prokrvljeno (slika 1). Bioraspoloživost lipofilnih lijekova nakon nazalne primjene je uglavnom potpuna. Nakon apsorpcije u sistemsku cirkulaciju, lijek se zavisno o svojim karakteristikama transportira kroz krvno-



Slika 1. Putovi izravnog transporta lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav: 1. apsorpcija sistemskim putem; 2. asporpcija putem olfaktorne sluznice (5).

moždanu barijeru ili podliježe eliminaciji. Za lipofilne molekule niske molekulske mase, transport kroz krvno-moždanu barijeru odvija se procesom pasivne difuzije, dok se neke makromolekule kao što su inzulin, transferin i albumin transportiraju specifičnim transportnim mehanizmima (4,5).



Slika 2. Putovi izravnog transporta lijeka putem olfaktorne sluznice (5)

Poznato je da različiti neurotropni virusi ulaze u receptorske stanice olfaktorne sluznice nosne šupljine te se transportiraju u središnji živčani sustav putem olfaktornog živca (slika 1 i 2). Aksonalni transport putem olfaktornog živca dokazan je i za različite markere, kao što su čestice koloidnog zlata, aluminijev laktat te peroksidaza hrena, pri čemu se ulazak markera u stanicu neurona odvija pomoću endocitoze ili pinocitoze te se transportira intracelularnim aksonalnim transportom u olfaktorni bulbus (4). Smatra se da je aksonalni transport posljedica citoplazmatskog toka. Takav transport je vrlo spor te se njime ne može objasniti brzi transport malih lipofilnih molekula (7, 8) te nekih proteina (9, 10) iz nosne šupljine u središnji živčani sustav.

Novija istraživanja ukazuju da se brz transport iz nosne šupljine može pripisati apsorpciji putem olfaktorne sluznice, tzv. perineuralnim putem apsorpcije (4, 5). Perineuralni put apsorpcije uključuje transport lijekova kroz međustanične veze između olfaktornih neurona i potpornih stanica ili transport kroz međustanične veze između potpornih stanica i Bowmanovih žlijezda do bazalne membrane. Nakon prolaska kroz bazalnu membranu, lijek ulazi u laminu propriu, odakle se transportira prema središnjem živčanom sustavu kroz perineuralni prostor koji okružuje njušni živac na mjestu prolaska kroz otvore na etmoidnoj kosti. Transport lipofilnih lijekova do bazalne membrane odvija se kroz epitelne stanice (transcelularno) do submukoze odakle se ovi lijekovi transportiraju do perineuralnog prostora. Perineuralni transport lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav osim njušnog živca uključuje i živce koji se nalaze u blizini nosne šupljine, kao što je trigeminalni živac (4, 10).

Lijek koji se putem olfaktorne sluznice apsorbirao do razine lamine propriae može se transportirati u središnji živčani sustav i putem limfnog sustava sve do cervikalnih limfnih čvorova (10).

Čimbenici koji utječu na apsorpciju lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav

Fizikalno-kemijska svojstva molekule lijeka značajno utječu na brzinu i opseg transporta lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav. Ispitivanja nazalne bioraspoloživosti niza sulfonamida i lokalnih anestetika pokazala su da je brzina apsorpcije, kao i koncentracija lijeka u cerebrospinalnoj tekućini u korelaciji s lipofilnosti molekule lijeka (11, 12). Pri tome, koncentracije lijeka u cerebrospinalnoj tekućini bile su značajno više nego nakon intravenske primjene. Nazalna primjena dopamina rezultira značajno višim koncentracijama lijeka u olfaktornom bulbusu i u cerebrospinalnoj tekućini u usporedbi s intravenskom primjenom (13). Nepromijenjeni dopamin se transportira olfaktornim putem do olfaktornog bulbusa kroz 30 minuta nakon primjene, a iz olfaktornog bulbusa transportira se u više moždane strukture. Nazalnom primjenom je sistemska apsorpcija dopamina značajno smanjena, a time se smanjuje i neželjeno djelovanje dopamina na perifernim organima.

Smatra se da je upravo transport molekula iz nosne šupljine u više moždane strukture odgovoran za brzi razvoj psihičke ovisnosti o kokainu (14). Isti učinak opažen je kod pušača cigareta, koji razvijaju težu ovisnost o nikotinu u usporedbi s onima koji duhan uživaju žvakanjem.

Važan čimbenik koji utječe na transport lijekova iz nosne šupljine u središnji živčani sustav je ionizacija molekule. Dokazano je da se stupanj apsorpcije lijeka u sistemsku cirkulaciju, kao i transport lijeka u cerebrospinalnu tekućinu smanjuje s porastom udjela ioniziranih molekula lijeka zavisno o pH-vrijednosti sustava (15).

Utjecaj molekulske mase lijeka na transport lijeka iz nosne šupljine u cerebrospinalnu tekućinu kod štakora, ispitan je primjenom dekstrina različitih molekulskih masa (4400-40500 Da) obilježenih fluorescin-izocijanidom (16). Ispitivanja su pokazala da se lijekovi molekulske mase do 20000 Da, mogu transportirati iz nosne šupljine do cerebrospinalne tekućine, a koncentracija lijeka u cerebrospinalnoj tekućini je obrnuto proporcionalna njegovoj molekulskoj masi. Transport molekula visoke molekulske mase ograničen je veličinom međustaničnih prostora olfaktorne sluznice. Koncentracije visokomolekulskih markera u središnjem živčanom sustavu nakon nazalne primjene su značajno niže nego kod lijekova niske molekulske mase (0.01-0.1% primijenjene doze).

Ispitivanja pokazuju da se radioaktivno obilježeni inzulin nazalnom primjenom brzo transportira u olfaktorni bulbus (tijekom 10 min), dok intravenskom primjenom ne dolazi do značajnog transporta radioaktivno obilježenog inzulina u središnji živčani sustav (9).

Nazalna primjena različitih peptida ima veliki potencijal u liječenju različitih neurodegenerativnih bolesti. Dokazano je da nazalna primjena faktora rasta sličnog inzulinu rezultira značajnim smanjenjem obujma oštećenja moždanog tkiva te poboljšanjem neuroloških funkcija nakon moždanog inzulta u štakora (17). Nazalno primijenjeni faktor rasta transportira se ekstracelularnim putem kroz olfaktorni i trigeminalni živac, pri čemu zaobilazi krvno moždanu barijeru te brzo ostvaruje biološke učinke u mozgu i kralježničkoj moždini (10). Istim putem transportira se i beta-interferon (18), citokin s izraženim imunomodulacijskim djelovanjem. Autori smatraju da bi mogućnost selektivne dostave beta interferona u središnji živčani sustav mogla značajno unaprijediti terapiju multiple skleroze.

Izravan transport lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav ljudi

Transport lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav najviše se ispituje na animalnim modelima i to najčešće na štakorima (19). Olfaktorni epitel u glodavaca zauzima relativno veliki udio površine sluznice nosa (oko 50%) te se stoga rezultati ispitivanja dobiveni na animalnim modelima ne mogu direktno preslikati na čovjeka, kod kojeg olfaktorno područje zauzima samo 3-5% površine nazalne sluznice. Pri ispitivanju transporta lijeka iz nosne šupljine u cerebrospinalnu tekućinu i/ili tkivo mozga u ljudi, nije moguće odrediti brzinu transporta te koncentracije lijeka u tkivu, već se prate farmakodinamski učinci lijeka na središnji živčani sustav.

U brojnim kliničkim ispitivanjima, istražen je učinak različitih polipeptida, kao što su adenokortikotropin (20), inzulin (21) te kolecistokinin-8 (22), na kognitivne sposobnosti pacijenata. Polipeptidi su primijenjeni nazalno te intravenski kao kontrola. Rezultati ukazuju da je učinak polipeptida na kognitivne sposobnosti ispitanika izraženiji

nazalnom primjenom u odnosu na intravensku primjenu, što ukazuje na izravan transport ispitivanih peptida iz nosne šupljine u središnji živčani sustav i u ljudskom organizmu (19).

Melanokortin, vazopresin i inzulin primijenjeni nazalno, ljudima se brzo transportiraju u cerebrospinalnu tekućinu, gdje njihova koncentracija ostaje značajno povišena u odnosu na fiziološku razinu tijekom 80 minuta, a vrijednosti koncentracije peptida značajno se razlikuju od skupine pacijenata koji su primili placebo (23). Pri tome, nije došlo do promjene koncentracije peptida u plazmi, a nazalna primjena inzulina nije utjecala na razinu glukoze u plazmi. Ovi podaci upućuju na postojanje izravnog transporta peptida iz nosne šupljine u središnji živčani sustav ljudi, pri čemu se zaobilazi sistemska cirkulacija.

Učinkovitost nazalne primjene lidokaina na terapiju migrene s aurom ispitana je u dvostruko-slijepom, križnom ispitivanju koje je uključivalo 81 bolesnika (24). Smatra se da je mjesto djelovanja lidokaina sfenopalatalni ganglij u središnjem živčanom sustavu, koji ima ključnu ulogu u razvoju simptoma migrene. Rezultati ispitivanja su pokazali da nazalna primjena lidokaina rezultira brzim prestankom simptoma migrene u 55% pacijenata, što neposredno ukazuje na klinički značajan transport lijeka u središnji živčani sustav.

Lindhardt i sur. (25) pratili su učinak nazalno primijenjenog diazepama na oblik elektroencefalograma i plazmatsku koncentraciju lijeka u dvostruko-slijepom, križnom ispitivanju koji je uključivao 8 dobrovoljaca. Diazepam je primijenjen nazalno kao otopina (doze 4 i 7 mg) te intravenski kao kontrola (doza 5 mg). Promjene na elektroencefalogramu ukazuju da je nazalnom primjenom diazepama moguće ostvariti transport klinički učinkovite doze lijeka u središnji živčani sustav, te se ova primjena može koristiti u tretmanu akutnog napada epilepsije.

Merkus i suradnici (26) pratili su koncentraciju melatonina (lipofilna molekula, M_w 232) i hidroksikobalamina (hidrofilna molekula, M_w 1346) u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini nakon nazalne i intravenske primjene ovih lijekova ljudima. Nazalna primjena melatonina i cijanokobalamina rezultira brzom apsorpcijom lijekova u sistemsku cirkulaciju i cerebrospinalnu tekućinu. S obzirom na postignute koncentracije lijekova u cerebrospinalnoj tekućini nazalnom i intravenskom primjenom, autori zaključuju da nema dokaza o izravnom transportu melatonina i cijanokobalamina iz nosne šupljine u središnji živčani sustav. No valja napomenuti da je studija uključivala relativno mali broj pacijenata. Bez obzira na način primjene, koncentracije melatonina i hidroksikobalamina u cerebrospinalnoj tekućini bile su podjednake.

Smjernice daljnjeg istraživanja – problemi i moguća rješenja

Iako dosadašnja istraživanja upućuju na veliki potencijal nazalne primjene s ciljem izravne apsorpcije lijeka u središnji živčani sustav, prije uvođenja ovog načina primjene lijeka u kliničku praksu potrebno je razviti prikladan aplikator koji će osigurati odlaganje lijeka na olfaktorno područje nosne šupljine. Ispituje se učinkovitost različitih uređaja kao što su Optinose®, DirectHaler®, ViaNase® itd. Poznato je da učinkovitost aplikacije

određuje položaj glave pacijenata i brzina udisaja. Različiti parametri vezani uz ljekoviti oblik, odnosno aplikator, kao što su veličina raspršenih čestica/kapi lijeka, brzina raspršivanja, smjer mlaza i sl. također značajno utječu na mjesto odlaganja lijeka u nosnoj šupljini (6).

Osim toga, valja voditi računa i o različitim fiziološkim čimbenicima koji utječu na nazalnu bioraspoloživost lijeka. Respiratorno i olfaktorno područje nosne šupljine prekriveno je slojem sluzi debljine oko 5 μm. Sloj sluzi prekriva tkivo sluznice te joj pruža fizičku i enzimsku zaštitu od nepovoljnih čimbenika iz okoline, održava njenu vlažnost te djeluje kao adheziv koji sprječava ulazak alergena, bakterija, virusa i/ili toksina u niže dijelove dišnog sustava. Takve tvari ostaju pričvršćene na površini ili se otapaju u sloju sluzi te se djelovanjem cilija epitelnih stanica transportiraju prema nazofaringsu i dalje u gastrointestinalni trakt. Ovaj mehanizam naziva se mukocilijarni klirens (27).

Dosadašnja istraživanja izravnog transporta lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav provodila su se nazalnom primjenom otopine lijeka. Dokazano je da poluvijek eliminacije nazalno primijenjene otopine lijeka iznosi 15–20 minuta (28). Time je ograničeno vrijeme za apsorpciju lijeka na olfaktornoj sluznici nosne šupljine, a koncentracije lijeka u središnjem živčanom sustavu su relativno niske. Primjenom mukoadhezivnih polimera koji usporavaju brzinu mukocilijarnog klirensa uslijed interakcija sa sluznicom povećava se vrijeme kontakta i apsorpcije lijeka, a time i bioraspoloživost nazalno primijenjenog lijeka.

Ispitivanjem na zdravim dobrovoljcima dokazano je da mukoadhezivni polimeri, kao što su različiti derivati pektina i kitozana produžavaju vrijeme zadržavanja lijeka na olfakornoj sluznici nosne šupljine, a time doprinose većoj bioraspoloživosti lijeka (29). Osim toga, neki mukoadhezivni polimeri, kao što su derivati akrilne kiseline i kitozana uzrokuju otvaranje čvrstih međustaničnih spojeva u sluznici nosne šupljine, čime utječu na njenu permeabilnost omogućujući paracelularni put apsorpcije lijeka. Paracelularni put apsorpcije je značajan za povećanje bioraspoloživosti lijekova visoke molekulske mase, kao što su polipeptidi i proteini.

Utjecaj različitih promotora apsorpcije na izravan transport lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav do sada nije sustavno ispitivan. Žučne soli, tenzidi i ciklodekstrini mijenjaju propusnost sluznice te bi time mogli doprinijeti većoj bioraspoloživosti lijeka u središnjem živčanom sustavu. Poželjno je da povećanje permeabilnosti sluznice bude reverzibilno uz minimalnu iritaciju tkiva. Jedan od načina kojim se to može postići je sinteza tzv. funkcionalnih polimera, koji bi produžili vrijeme zadržavanja lijeka na olfaktornom području sluznice nosa, povećali ugodnost primjene te istodobno djelovali kao promotori apsorpcije.

Terapijski nanosustavi, kao što se liposomi, micele, nanočestice i nanogelovi mogli bi značajno poboljšati transport lijeka iz nosne šupljine u središnji živčani sustav. Zbog svoje veličine, terapijski nanosustavi relativno lako prolaze kroz nazalnu sluznicu štiteći uklopljeni lijek od razgradnje. Pri tome je moguće osigurati produženo oslobađanje lijeka čime se smanjuje učestalost doziranja. Oblaganjem površine terapijskih nanosustava polimerima ili surfaktantima te vezanjem različitih liganada na površinu moguće je utjecati na

selektivnu dostavu lijeka u središnji živčani sustav te smanjiti njegovu eliminaciju (30). Time bi se povećao značaj ovog puta primjene lijeka u liječenju bolesti središnjeg živčanog sustava.

ZAKLJUČAK

Dosadašnje spoznaje upućuju na postojanje izravnog transporta lijeka nosne šupljine u središnji živčani sustav čovjeka. Prednosti nazalne primjene lijeka su jednostavnost aplikacije, brzi početak djelovanja lijeka te mogućnost primjene lijekova polipeptidne i proteinske strukture. No za kritičku prosudbu terapeutske vrijednosti ovog puta primjene lijeka potrebna su dodatna klinička istraživanja koja bi uključivala veći broj ispitanika. Također, potrebno je vrednovati utjecaj nazalne primjene suvremenih ljekovitih oblika (mikročestice, terapijski nanosustavi) na bioraspoloživost lijeka u središnjem živčanom sustavu. S obzirom na aktualnost teme i sve veći broj istraživačkih skupina koje se bave ovom problematikom, mogu se očekivati nova otkrića koja bi mogla rezultirati uvođenjem novih ljekovitih oblika za nazalnu primjenu, s ciljem unaprjeđenja terapije bolesti vezanih uz središnji živčani sustav.

Nose to brain drug delivery

by **Mario Jug i Mira Bećirević-Laćan**

Summary

The presence of the blood-brain barrier poses a huge challenge to effective delivery of therapeutics to the central nervous system. Therefore, many diseases of the central nervous systems, such as Alzheimer's or Parkinson's disease, multiple sclerosis and brain tumors cannot be successfully treated. In recent years, interest has been expressed in using the nasal route for delivering drugs to the brain, exploiting the olfactory pathway. Numerous studies in animal models have reported evidence of nose to brain delivery of many different drugs, including neuropeptides. The factors affecting the rate and extent of drug transport to the brain are molecular weight, lipophilicity and ionization of the drug. Studies in man have mostly compared the pharmacological effects of nasally and parenterally applied drugs. The results have confirmed the likely existence of a direct nose to brain pathway in humans, but demonstration of the clinical feasibility of nose to brain drug delivery is still doubtful. There is an increasing need for a nasal drug delivery system that would improve the efficiency of the direct nose to brain pathway. Novel approaches capable to combine active targeting of a formulation to the olfactory region with mucoadhesive characteristics and controlled drug release will probably enhance the therapeutic use of this pathway.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb)

Literatura – References

1. *P. P. Wang, J. Frazier i H. Brem*, Adv. Drug Del. Rev. **54** (2002) 987–1013.
2. *A. M. Wolka, J. D. Huber i T. P. Davis*, Adv. Drug Del. Rev. **55** (2003) 987–1006.
3. *J. A. Turner, J. M. Sears i J. D. Loeser*, Clin. J. Pain **23** (2007) 180–195.
4. *S. Mathison, R. Nagilla i U. B. Kompella*, J. Drug Targeting **5** (1998) 415–441.
5. *L. Illum*, J. Pharm. Pharmacol. **56** (2004) 3–17.
6. *D. S. Dhanda, W. H. Frey, D. Leopold i U. B. Kompella*, Drug Del. Tech. **5** (2005) 64–72.
7. *T. Sakane, M. Azikuzi, M. Yoshida, S. Yamashita, T. Nadai, M. Hashida i H. Sezaki*, J. Pharm. Pharmacol. **43** (1991) 449–451.
8. *H. H. S.Chow, Z. Chen i G. T. Matsuura*, J. Pharm. Sci. **88** (1999) 754–758.
9. *S. Gizurarson, T. Thorvaldsson, P. Sigurdsson i E. Gunnarson*, Int. J. Pharm. **146** (1997) 135–141.
10. *R. G. Thorne, G. J. Pronk, V. Padmanabhan i W. H. Frey*, Neuroscience **127** (2004) 481–496.
11. *T. Sakane, M. Azikuzi, S. Yamashita, T. Nadai, M. Hashida i H. Sezaki*, Chem. Pharm. Bull. **43** (1991) 449–451.
12. *J. K. Chou i M. D. Donovan*, Int. J. Pharm. **168** (1998) 137–145.
13. *M. Dahlin, B. Jansson i E. Bjork*, Eur. J. Pharm. Sci. **14** (2001) 75–80.
14. *A. N. Samaha i T. E. Robinson*, Trends Pharm. Sci. **26** (2005) 82–87.
15. *T. Sakane, M. Azikuzi, M. Yoshida, S. Yamashita, M. Hashida, H. Sezaki i T. Nadai*, J. Pharm. Pharmacol. **46** (1994) 378–379.
16. *T. Sakane, M. Azikuzi, Y. Taki, S. Yamashita, H. Sezaki i T. Nadai*, J. Pharm. Pharmacol. **47** (1995)379–381.
17. *X. F. Liu, J. R. Fawcett, R. G. Thorne, T. A. DeFor i W. H. Frey*, J. Neurol. Sci. **187** (2001) 91–97.
18. *T. M. Ross, P. M. Martinez, J. C. Renner, L. R. Hanson i W. H. Frey*, J. Neuroimunol. **151** (2004) 66–77.
19. *L. Illum*, Eur. J. Pharm. Sci. **11** (2000) 1–18.
20. *R. Smolnik, M. Molle, H. L. Fehm i J. Born*, Neuroendocrinology **70** (1999) 63–72.
21. *W. Kern, J. Born, H. Schrieber i H. L. Fehm*, Diabetes, **48** (1999) 557–563.
22. *R. Pietrowsky, L. Claassen, H. Frercks, H. L. Fehm i J. Born*, Neuropsychobiology **43** (2001) 254–259.
23. *J. Born, T. Lange, W. Kern, G. P. McGregor, U. Bickel i H. L. Fehm*, Nature Neurosci. **6** (2002) 514–516.
24. *M. Maizels, B. Scott, W. Cohen i W. Chen*, J. A. M. A. **276** (1996) 319–321.
25. *I. Lindhardt, S. Gizurarson, S. B. Stefansson, D. R. Olafsson i E. Bechgaard*, Br. J. Clin. Pharmacol. **52** (2001) 521–527.
26. *P. Mercus, H. J. Guchelaar, A. Bosch i F. W. H. M. Merkus*, Neurology, **60** (2003) 1669–1671.

27. M. I. Ugwoke, R. U. Agu, N. Verbeke i R. Kinget, Adv. Drug Del. Rev. **57** (2005) 1640–1665.

28. B. Illum, J. Control. Relcase. **87** (2003) 187–198.

29. S. Charlton, N. S. Jones, S. S. Davis i L. Illum, Eur. J. Pharm. Sci. **30** (2007) 295–302.

30. J. Alonso, Biomed. Pharmacoter. **58** (2004) 168–172.

Primljeno 13. srpnja 2007.