



УДК 615.014.2

НАНОСИСТЕМЫ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

© М. И. ЯХКИНД, К. Р. ТАРАНЦЕВА

Пензенская государственная технологическая академия,
кафедра биотехнологии и техносферной безопасности
e-mail: yah@mail333.com; krtar@bk.ru

Яхкинд М. И., Таранцева К. Р. – Наносистемы для интраназальной доставки лекарств // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. 2012. № 29. С. 284–292. – Представлен анализ наносистем, предназначенных для интраназальной доставки лекарств, по лекарственным веществам и носителям. Полученную информацию можно использовать при выборе носителей для наносистем для неинвазивной доставки лекарств.

Ключевые слова: наносистемы, лекарства, носители, интраназальная доставка.

Yakhkind M. I., Tarantseva K. R. – Nanosystems for intranasal drug delivery // Izv. Penz. gos. pedagog. univ. im. V.G. Belinskogo. 2012. № 29. P. 284–292. – The analysis of nanosystems intended for intranasal delivery of drugs for medicinal substances and carriers was made. The obtained information can be used when choosing carriers for nanosystems of noninvasive drug delivery.

Keywords: nanosystems, drugs, carriers, intranasal delivery.

АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ

Доставка лекарств при помощи наносистем – перспективное направление в современной фармацевтике, в рамках которого возможно получение оригинальных препаратов известных субстанций, имеющих заметные преимущества перед традиционными.

Разработки по созданию лекарственных нанопрепаратов на основе липосом в мире были начаты в 1970-е годы. Позже для этих целей стали использовать и другие носители. К настоящему времени ряд нанопрепаратов уже разрешен к применению в разных странах, и на мировом рынке фармацевтической продукции присутствует около 30 таких препаратов [1, 2].

Эти наносистемы целесообразно применять для:

- активных веществ, нерастворимых или плохо растворимых в воде и физиологически приемлемых растворителях;

- активных веществ, плохо всасывающихся в организме, т.е. обладающих низкой биодоступностью (особенно для перорального, трансдермального введения);

- активных веществ, быстро выводимых из организма или быстро разлагающихся;

- препаратов, применяемых только парентерально, с целью замены на другие способы введения;

- сведения к минимуму побочного действия препаратов (например, раздражения слизистых оболочек, подавления микрофлоры кишечника, различных видов токсического действия);

- целевой доставки активных веществ в определенные клетки или системы организма (особенно в опухоли, мозг).

Следует отметить, что из известных и разрабатываемых в настоящее время нанопрепаратов наибольший интерес как для медицины, так и для исследователей, по всей видимости, представляют наносистемы, предназначенные для целевой доставки лекарств (противоопухолевые препараты, средства, действующие на центральную нервную систему и др.). Однако нанопрепараты используются и в других случаях.

По нашему мнению, одним из наиболее перспективных направлений применения нанопрепаратов является неинвазивная доставка лекарств, которую целесообразно использовать в первую очередь в следующих случаях:

- интраназальное, буккальное/сублингвальное введение препаратов, вводимых в настоящее время только парентерально: инсулин, цефалоспорины, пенициллины и другие;

- увеличение биодоступности препаратов для трансдермального введения: нестероидные и стероидные противовоспалительные средства, противогрибковые антибиотики и другие;

- увеличение биодоступности плохо всасывающихся препаратов для перорального введения: ванкомицин, канамицин, капреомицин, амфотерицин В, гризеофульвин, глибенкламид и другие.

В целом можно отметить, что при разработке наносистем исследовательские группы чаще всего используют подход, при котором определенные носители (обычно полученные данной группой, или не использовавшиеся ранее для этой цели) применяются для различных лекарств и различных способов введения.

Нами взят за основу противоположный подход, при котором различные известные, доступные носители используются для доставки определенных лекарств при заданных способах введения, с выбором наиболее подходящего для каждого случая носителя.

Для оценки того, какие носители используются в известных нанопрепаратах для неинвазивной доставки лекарств, нами начато составление обзоров наносистем для различных способов неинвазивной доставки, описанных в научной литературе и патентах. Данный обзор является первым из них и посвящен наносистемам для интраназальной доставки.

Пероральное введение, несомненно, является наиболее популярным способом неинвазивной доставки лекарств. Однако интраназальное введение имеет явное преимущество перед пероральным в том, что при интраназальном введении лекарства не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов, пищи, кислой среды в желудке, а также не подвергаются метаболизму при «первом проходе» через печень. Поэтому для лекарств, которые разлагаются при пероральном введении (особенно биологических макромолекул), интраназальное введение является наиболее перспективным. В связи с этим предложено достаточно большое количество наносистем для интраназальной доставки лекарств, которые ранее были рассмотрены в [3–9].

При интраназальной доставке препараты можно разделить на следующие группы:

- местного действия;
- системного применения (для всасывания в кровь);
- для целевой доставки в мозг (через проходящие в носу обонятельный и тройничный нервы);
- для действия на легкие, бронхи или дыхательную систему в целом.

Данный обзор охватывает нанопрепараты двух первых групп, нанопрепараты для целевой доставки в мозг будут рассмотрены в следующем обзоре. Нанопрепараты, предназначенные для действия на легкие, бронхи или дыхательную систему в целом также необходимо рассматривать отдельно.

Известные наносистемы для интраназальной доставки лекарств

В табл. 1 приведены обнаруженные при поиске в научной литературе и патентах наносистемы, предназначенные для интраназальной доставки лекарств. В ней они расположены по лекарственным веществам и их группам.

При анализе этой информации следует учитывать, что любую наносистему для доставки лекарств можно считать состоящей из двух частей – лекарственного вещества, обладающего определенным биологическим действием, и физиологически приемлемо-

го носителя, в котором находится это лекарственное вещество. В соответствии с этим возможно два типа систематизации нанопрепаратов – по лекарственным веществам и их группам или по носителям для их доставки. Далее будет произведен анализ наносистем, приведенных в табл. 1, по обоим этим вариантам.

Кроме того, в нескольких работах изучено прохождение зерен полистирола размером менее 1000 нм, покрытых различными веществами (инсулин, карбокальцитонин, энкефалин, иммуноглобулин А, иммуноглобулин G [68–71], поли-L-лизин, поллоксамин [72]), через назальную мукозу. Полистирол не разлагается в организме и поэтому его нельзя считать физиологически приемлемым носителем, но из него можно получать зерна определенного размера, которые удобны для таких исследований.

Лекарственные вещества и их группы, для которых известны наносистемы для интраназальной доставки

Из информации, представленной в табл. 1, следует, что при разработке наносистем для интраназальной доставки наибольшее внимание уделяется инсулину. Это понятно, поскольку многие миллионы людей во всем мире, страдающие сахарным диабетом, вынуждены регулярно делать инъекции этого препарата. На втором месте по числу работ стоит кальцитонин. Кроме них, описаны наносистемы для еще 4 белковых/пептидных веществ, из других биологических макромолекул присутствуют только гепарины, если не считать декстрана, используемого как модельное вещество. Все они разлагаются в желудочно-кишечном тракте и поэтому вводятся исключительно или преимущественно парентерально. В целом около двух третей рассмотренных работ посвящено нанопрепаратам этих биологических макромолекул.

Что касается низкомолекулярных лекарственных веществ для системного применения, то в табл. 1 их 12, они принадлежат к различным фармакологическим группам и группам химических веществ, и причины, по которым для них возникает потребность в разработке нанопрепаратов, могут быть разными. На основании этого можно сделать предположение, что в целом возможна разработка нанопрепаратов для интраназальной доставки самых разнообразных лекарственных веществ, для которых возникает такая потребность.

Лекарственных веществ, обладающих местным действием, в табл. 1 только 6 (все они низкомолекулярные), что можно объяснить тем, что обычные назальные формы этих лекарств чаще всего обладают вполне удовлетворительными свойствами.

Следует отметить, что из числа присутствующих в табл. 1 лекарств для кальцитонина и никотина в медицинской практике используются назальные формы, не являющиеся нанопрепаратами [6], которые имеют невысокую биодоступность и могут давать нежелательные побочные эффекты. Это показывает принципиальную возможность интраназальной доставки лекарственных веществ и способствует исследованиям по созданию соответствующих нанопрепаратов с более высокой биодоступностью и минимальным побочным действием.

Таблица 1

Наносистемы для интраназальной доставки лекарств

Препарат	Фармакологическая группа / действие	Носитель	Ссылки	Примечания
<i>Белки и пептиды для системного применения</i>				
Инсулин	Гормон, противо-диабетический	НЧ хитозана	[10-15]	
		НЧ хитозана низкомолекулярного	[16]	
		НЧ хитозана + альгината Na	[17]	
		НЧ хитозана + карбоксиметил- или сульфобутил-циклодекстрина	[18, 19]	
		НЧ хитозана с привитым ПЭГ	[20, 21]	
		НЧ хитозана с привитым полиметилметакрилатом	[22]	Также пероральное и внутривенное применение
		НЧ хитозана с привитой поли-γ-глутаминовой кислотой	[23]	Также буккальное применение
		НЧ N-ацетил-L-цистеинхитозана	[24]	
		НЧ N-триметилхитозана НЧ N-триметилхитозана с привитым ПЭГ	[14, 15, 25]	
		НЧ эфиров гиалуроновой кислоты	[26]	Также пероральное, внутривенное и др. применение
		НЧ поперечно-сшитого крахмала	[27]	
		НЧ полиакриловой кислоты с привитым полиметилметакрилатом	[22]	Также пероральное и внутривенное применение
		НЧ разветвленного полиглицерина с привитым циклодекстрином	[28]	
		НЧ ПВС с привитыми ПМК и боковыми трет-аминогруппами	[29, 30]	
		НЧ поли-3-акриламидо-фенилборной кислоты + поли-2-лактобионамидоэтилметакрилата	[31]	
		НЧ сополимера 3-акриламидо-фенилборной кислоты и N-малеилглюкозамина	[32]	
		Липосомы положительные со стеариламинном	[33,34]	Также пероральное и буккальное применение
		Липосомы отрицательные с дидецилфосфатом	[35]	Положительные результаты – при предварительной обработке назальной мукозы гликохололатом Na
Липосомы нейтральные с соевым стеринном или стерилглицозидом	[36]			
Липосомы с этанолом и пропиленгликолем (гибкие)	[37]	Также в геле		
Кальцитонин	Гормон, регулятор обмена кальция	НЧ хитозана с привитой поли-γ-глутаминовой кислотой	[23]	Также буккальное применение
		НЧ эфиров гиалуроновой кислоты	[26]	Также пероральное, внутривенное и др. применение

		Масляная наноэмульсия, покрытая хитозаном	[38]	
		Липосомы отрицательные с деоксихололатом Na и положительные с DC-холестерином (гибкие)	[39, 40]	
Лейпролид	Гонадотропин-рилизинг гормон, противоопухолевый	НЧ хитозан-тиогликолевой кислоты	[41]	
Гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор	Стимулятор гемопоэза	НЧ эфиров гиалуроновой кислоты	[26]	Также пероральное, внутривенное и др. применение
Интерлейкин-2	Иммуномодулятор	НЧ поперечно-сшитого мальтодекстрина, покрытые фосфолипидной оболочкой (SMBV™ KY)	[42]	
Гирудин-2	Антикоагулянт	Липосомы нейтральные	[43]	
Полисахариды для системного применения				
Гепарин	Антикоагулянт	НЧ РАМАМ	[44]	Также внутривенное, пероральное и трансдермальное применение
Гепарин низкомолекулярный	Антикоагулянт	НЧ полиэтиленimina	[45]	
Декстран	Модельное гидрофильное макромолекулярное вещество	НЧ хитозана	[46]	
Низкомолекулярные вещества для системного применения				
Фексофенадин	Антигистаминный	Липосомы отрицательные с дипальмитилфосфатидилглицерином Na, покрытые хитозаном	[47]	
Пропранолол	Гипотензивный, бета-адреноблокатор	Липосомы нейтральные / пролипосомы с сорбитом	[48]	
Нитрендипин	Гипотензивный, сосудорасширяющий	Наноэмульсия монокаприлата пропиленгликоля	[49]	
Эналаприлат	Гипотензивный, сосудорасширяющий	НЧ хитозана лактата	[50]	
Никотин	Лечение никотиновой зависимости	Липосомы нейтральные / пролипосомы с сорбитом	[51]	
Мелоксикам	НПВС	НЧ ПЭГ НЧ ПВП	[52]	
Эторикоксиб	НПВС	Липосомы без стероидов	[53]	
Ацикловир	Противовирусный	Липосомы нейтральные	[54]	В геле
Зидовудин	Противовирусный (ВИЧ)	НЧ ПМК НЧ ПМК + ПЭГ	[55]	
Дигидроартемизинин	Противомалярийный	Липосомы с этанолом и пропиленгликолем (гибкие)	[37]	
Доксорубин	Противоопухолевый	НЧ ПМК, также покрытые полоксамером	[56]	Использовался как флуоресцентный краситель
Мелатонин	Гормон (производное аминокислоты), снотворный	НЧ хитозана + лецитина	[57]	
Низкомолекулярные вещества для местного действия				
Азеластин	Антигистаминный	Липосомы без стероидов	[53,58]	Также глазное применение Также с будесонидом, флутиказоном

Дифенгидрамин (димедрол)	Антигистаминный	Липосомы положительные со стеариламином	[59]	
Лоратадин	Антигистаминный	Липосомы без стеринов	[58]	С будесонидом, флутиказоном
Цетиризин	Антигистаминный	Липосомы без стеринов	[60-62, 58]	Также глазное применение Также с будесонидом, флутиказоном
Йод (йод-повидон)	Антисептик	Липосомы нейтральные, также без стеринов	[63, 64]	Также в креме, мази, геле
Йод (йодид + йодат)	Антисептик	НЧ ПМГК НЧ поперечно-сшитых полисахаридов	[65]	Йодид + йодат образуют йод на назальной мукозе
Амфотерицин В	Противогрибковый	Липосомы нейтральные	[66]	AmBisome®, предназначенный для парентерального введения
Красители (для изучения проникновения)				
Карбоксифлуоресцеин	Флуоресцентный краситель	Липосомы нейтральные, положительные со стеариламином и отрицательные с дицетилфосфатом	[59]	
Родамин 6G	Флуоресцентный краситель	НЧ блок-сополимера ПМК и ПЭГ	[67]	
Родамин В	Флуоресцентный краситель	Липосомы с этанолом и пропиленгликолем (гибкие)	[37]	

Сокращения:

НЧ – наночастицы

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ПВС – поливиниловый спирт

ПМК – полимолочная кислота

РАМАМ – полиамидоамин-дендример

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ПВП – поливинилпирролидон

ПМГК – полимолочногликолевая кислота

Носители, используемые в наносистемах для интраназальной доставки лекарств

Согласно информации в табл. 1 в наносистемах для интраназальной доставки лекарств чаще всего используются носители двух групп.

Первую, самую распространенную группу носителей составляют разнообразные липосомы. Липосомы – искусственно получаемые сферические частицы (везикулы), которые образованы одним (моноламеллярные) или несколькими (мультиламеллярные) концентрическими замкнутыми липидными бислоями с внутренним водным объемом, изолированным от внешней среды.

Нейтральные липосомы изготавливают из подходящего фосфолипида (чаще всего используют фосфатидилхолин (лецитин), к которому обычно добавляют холестерин (или другие стеринны, также известны липосомы без стеринов). Липосомы с положительно заряженной поверхностью дополнительно содержат в липидной оболочке соединения с аминогруппами, липосомы с отрицательно заряженной поверхностью – соединения с анионными группами.

Моноламеллярные липосомы обычно имеют размер от 20 до 200 нм, но могут быть и более 1 мкм,

мультиламеллярные липосомы обычно имеют размер более 200 нм и могут достигать 10 мкм и больше. В обзорах этой серии рассматриваются только липосомы, имеющие наноразмеры.

Кроме того, используются пролипосомы – вещества (порошки), содержащие фосфолипиды, которые самопроизвольно образуют липосомы в водных средах.

Липосомы состоят из фармакологически приемлемых и доступных природных веществ, у них есть возможности модификации липидных оболочек включением в них разнообразных добавок, а также нанесением на них дополнительного покрытия. Кроме того, размеры липосом можно варьировать в достаточно широких пределах. Этим объясняется их популярность как носителей для доставки лекарств.

Липосомы следует считать жидкими носителями природного происхождения, к которым также относятся присутствующие в табл. 1 масляные наноэмульсии.

Вторая по распространенности группа носителей – это наночастицы на основе хитозана, его смесей с некоторыми другими полимерами, а также его производных. Хитозан – полисахарид, состоящий из

случайно расположенных остатков D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина. Его получают дезацетилированием хитина (поли-N-ацетил-D-глюкозамина), который является основным компонентом экзоскелета членистоногих и ряда других беспозвоночных, входит в состав клеточной стенки грибов и бактерий.

Хитозан безвреден для организма, вполне доступен, может давать смеси с рядом других полимеров для модификации его свойств. Большое количество свободных аминогрупп в нем способствует его связыванию с лекарствами кислого характера, а также дает возможности для его химической модификации. При определенных условиях хитозан и его смеси с некоторыми другими полимерами, а также его производные могут давать наночастицы. Кроме того, он обладает мукоадгезивными свойствами. Эти свойства делают его популярной основой для получения различных наночастиц, особенно предназначенных для различных видов мукозальной доставки, включая интраназальную. Кроме того, он используется для нанесения покрытий на липосомы и наноэмульсии.

Наночастицы на основе хитозана и его производных следует считать твердыми носителями природного происхождения (хотя когда для модификации хитозана или других полимеров природного происхождения используются синтетические полимеры, отнесение подобных наночастиц к носителям природного происхождения является условным). Из носителей, представленных в табл. 1, к ним также относятся наночастицы на основе других полисахаридов (эфир гиалуроновой кислоты, поперечно-сшитый крахмал и мальтодекстрин) и полимолочной (ПМК) или полимолочноглицоловой (ПМГК) кислоты.

Также в табл. 1 присутствуют носители на основе синтетических полимеров, которые, однако, используются в меньшей степени, чем природные. Из них чаще всего встречаются полиэтиленгликоль (ПЭГ) или поллоксамеры (блок-сополимеры ПЭГ и полипропиленгликоля), причем как для получения наночастиц, так и в качестве дополнительных – для получения блок-сополимеров или покрытий. Кроме них, в числе синтетических полимеров, применяемых для получения наночастиц – полиакрилаты, полиэтиленмин и РАМАМ (полиамидамин-дендример – макромолекула с симметричной древообразной с регулярными ветвлениями структурой), поливинилпирролидон (ПВП). Все это доступные или достаточно легко получаемые продукты.

Вместе с тем есть работы, где для получения наночастиц используют специальные синтетические полимеры, хотя их немного – всего 4 (разветвленный полиглицерин с привитым циклодекстрином; поливиниловый спирт (ПВС) с привитыми ПМК и (через мостик) боковыми трет-аминогруппами; поли-3-акриламидофенилборная кислота + поли-2-лактобионамидоэтилметакрилат; сополимер 3-акриламидофенилборной кислоты и N-малеилглюкозамина), и все они применяются при получении наносистем для интраназальной доставки инсулина.

В целом можно сделать вывод, что число доступных носителей достаточно велико, и при постановке задачи по созданию наносистемы для интраназальной доставки определенного лекарства можно делать выбор наиболее подходящих из них в соответствии со свойствами этого лекарства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени нанолекарства для назального применения, по всей видимости, не используются в медицинской практике [6], если не считать того, что липосомальный препарат амфотерицина В Амбизом (AmBisome®), предназначенный для парентерального введения, также можно использовать для лечения грибковых заболеваний носа [66].

Тем не менее, несомненно, существует потребность в разработке наносистем для интраназальной доставки лекарств, особенно биологических макромолекул, которые разлагаются в желудочно-кишечном тракте и поэтому применяются только или преимущественно парентерально, и работы в этом направлении ведут различные исследовательские группы. Обнаружено, что подобные наносистемы предложены для 20 лекарственных веществ для системного применения и 6 лекарственных веществ для местного действия. Носители, используемые при этом, в основном относятся к доступным или достаточно легко получаемым.

Полученную информацию можно использовать при выборе носителей для наносистем для интраназальной доставки определенных лекарств. Однако при этом следует учитывать, что носители, используемые для пероральной и других видов мукозальной доставки, а также для трансдермальной доставки, в принципе можно использовать и для интраназальной доставки (и наоборот). Главным и общим свойством таких носителей является способность наночастиц проходить через мукозу или кожу, или способствовать проникновению содержащихся в них лекарств в мукозу или кожу. Поэтому целесообразно составить обзоры известных наносистем для всех способов неинвазивной доставки лекарств и на основе этих обзоров составить базу данных таких наносистем и используемых при этом носителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bawa R. Nanoparticle-based therapeutics in humans: a survey // *Nanotechnol. Law Bus.* 2008. Vol. 5. P. 135–155.
2. Petkar K. C., Chavhan S. S., Agatonovik-Kustrin S., Sawant K. K. Nanostructured materials in drug and gene delivery: a review of the state of the art // *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst.* 2011. Vol. 28. P. 101–164.
3. Mainardes R. M., Cocenza Urban M. C., Cinto P. O., Chaud M. V., Evangelista R. C., Daflon Gremiao M. P. Liposomes and micro/nanoparticles as colloidal carriers for nasal drug delivery // *Curr. Drug Deliv.* 2006. Vol. 3. P. 275–285.
4. Illum L. Nanoparticulate systems for nasal delivery of drugs: A real improvement over simple systems? // *J. Pharm. Sci.* 2007. Vol. 96. P. 473–483.

5. Ozsoy Y., Gungor S., Cevher E. Nasal delivery of high molecular weight drugs // *Molecules*. 2009. Vol. 14. P. 3754–3779.
6. Ali J., Ali M., Baboota S., Sahni J. K., Ramassamy C., Dao L., Bhavna. Potential of nanoparticulate drug delivery systems by intranasal administration // *Curr. Pharm. Design*. 2010. Vol. 16. P. 1644–1653.
7. McDonough J., Dixon H., Ladika M. Nasal delivery of micro- and nano-encapsulated drugs // *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*. Ed.: Kulkarni V. S. Elsevier, 2010. P. 193–208.
8. Prego C., Goycoolea F. M. Nanostructures overcoming the nasal barrier: protein and peptide delivery strategies // *Nanostructured Biomaterials for Overcoming Biological Barriers*. Eds: Alonso M J., Csaba N. S.. Royal Society of Chemistry, 2012. P. 133–155.
9. Bali V., Singh S., Kumar A. Nanomedicines for nasal drug delivery // *Patenting Nanomedicines: Legal Aspects, Intellectual Property and Grant Opportunities*. Ed.: Souto E.B. Springer, 2012. P. 251–275.
10. Fernández-Urrusuno R., Calvo P., Remuñán-López C., Vila-Jato J. L., Alonso M. J. Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles // *Pharm. Res*. 1999. Vol. 16. P. 1576–1581.
11. Fernandez-Urrusuno R., Romani D., Calvo P., Vila-Jato J. L., Alonso M. J. Development of a freeze-dried formulation of insulin-loaded chitosan nanoparticles intended for nasal administration // *STP Pharma Sci*. 1999. Vol. 5. P. 429–436.
12. Vila A., Sánchez A., Tobío M., Calvo P., Alonso M. J. Design of biodegradable particles for protein delivery // *J. Control. Release*. 2002. Vol. 78. P. 15–24.
13. Dyer A. M., Hinchcliffe M., Watts P., Castile J., Jabbal-Gill I., Nankervis R., Smith A., Illum L. Nasal delivery of insulin using novel chitosan based formulations: a comparative study in two animal models between simple chitosan formulations and chitosan nanoparticles // *Pharm. Res*. 2002. Vol. 19. P. 998–1008.
14. Mao S., Germershaus O., Fischer D., Linn T., Schnepf R., Kissel T. Uptake and transport of PEG-graft-trimethyl-chitosan copolymer-insulin nanocomplexes by epithelial cells // *Pharm. Res*. 2005. Vol. 22. P. 2058–2068.
15. Mao S., Bakowsky U., Jintapattanakit A., Kissel T. Self-assembled polyelectrolyte nanocomplexes between chitosan derivatives and insulin // *J. Pharm. Sci*. 2006. Vol. 95. P. 1035–1048.
16. Janes K.A., Alonso M.J. Depolymerized chitosan nanoparticles for protein delivery: Preparation and characterization // *J. Appl. Polym. Sci*. 2003. Vol. 88. P. 2769–2776.
17. Goycoolea F. M., Lollo G., Remuñán-López C., Quaglia F., Alonso M. J. Chitosan-alginate blended nanoparticles as carriers for the transmucosal delivery of macromolecules // *Biomacromolecules*. 2009. Vol. 10. P. 1736–1743.
18. Заявка США 2008/220030, 2008. Nanoparticles comprising chitosan and cyclodextrin.
19. Teijeiro-Osorio D., Remuñán-López C., Alonso M. J. New generation of hybrid poly/oligosaccharide nanoparticles as carriers for the nasal delivery of macromolecules // *Biomacromolecules*. 2009. Vol. 10. P. 243–249.
20. Заявка США 2008/095810, 2008. Nanoparticles of chitosan and polyethyleneglycol as a system for the administration of biologically-active molecules.
21. Zhang X., Zhang H., Wu Z., Wang Z., Niu H., Li C. Nasal absorption enhancement of insulin using PEG-grafted chitosan nanoparticles // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2008. Vol. 68. P. 526–534.
22. Cui F., Qian F., Yin C. Preparation and characterization of mucoadhesive polymer-coated nanoparticles // *Int. J. Pharm*. 2006. Vol. 316. P. 154–161.
23. Патент США 7871990, 2011. Nanoparticles for protein drug delivery.
24. Wang X., Zheng C., Wu Z., Teng D., Zhang X., Wang Z., Li C. Chitosan-NAC nanoparticles as a vehicle for nasal absorption enhancement of insulin // *J. Biomed. Mater. Res. B*. 2009. Vol. 88. P. 150–161.
25. Jintapattanakit A., Peungvicha P., Sailasuta A., Kissel T., Junyaprasert V. B. Nasal absorption and local tissue reaction of insulin nanocomplexes of trimethyl chitosan derivatives in rats // *J. Pharm. Pharmacol*. 2010. Vol. 62. P. 583–591.
26. Патент США 6541035, 2003. Nanospheres comprising a biocompatible polysaccharide.
27. Jain A. K., Khar R. K., Ahmed F. J., Diwan P. V. Effective insulin delivery using starch nanoparticles as a potential trans-nasal mucoadhesive carrier // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2008. Vol. 69. P. 426–435.
28. Zhang X., Zhang X., Wu Z., Gao X., Shu S., Wang Z., Li C. β -Cyclodextrin grafting hyperbranched polyglycerols as carriers for nasal insulin delivery // *Carbohydr. Polym*. 2011. Vol. 84. P. 1419–1425.
29. Simon M., Wittmar M., Bakowsky U., Kissel T. Self-assembling nanocomplexes from insulin and water-soluble branched polyesters, poly[(vinyl-3-(diethylamino)propylcarbamate-co-(vinyl acetate)-co-(vinyl alcohol)]-graft-poly(L-lactic acid). P. a novel carrier for transmucosal delivery of peptides // *Bioconjugate Chem*. 2004. Vol. 15. P. 841–849.
30. Simon M., Wittmar M., Kissel T., Linn T. Insulin containing nanocomplexes formed by self-assembly from biodegradable amine-modified poly(vinyl alcohol)-graft-poly (L-lactide): bioavailability and nasal tolerability in rats // *Pharm. Res*. 2005. Vol. 22. P. 1879–1886.
31. Cheng C., Zhang X., Xiang J., Wang Y., Zheng C., Lu Z., Li C. Development of novel self-assembled poly (3-acrylamidophenylboronic acid)/poly(2-lactobionamidoethyl methacrylate) hybrid nanoparticles for improving nasal adsorption of insulin // *Soft Matter*. 2012. Vol. 8. P. 765–773.
32. Zhang X., Wang Y., Zheng C., Li C. Phenylboronic acid-functionalized glycopolymeric nanoparticles for biomacromolecules delivery across nasal respiratory // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2012.
33. Petkowicz J., Byra A., Szumiłto T. Hypoglycemic effect of liposome-entrapped insulin administered by various routes into normal rats // *Pol. J. Pharmacol. Pharm*. 1989. Vol. 41. P. 299–304.
34. Petkowicz J., Byra A., Szumiłto T. The hypoglycaemic response of diabetic rats to insulin-liposomes // *Acta Physiol. Pol*. 1990. Vol. 41. P. 97–103.
35. Maitani Y., Asano S., Takahashi S., Nakagaki M., Nagai T. Permeability of insulin entrapped in liposome through the nasal mucosa of rabbits // *Chem. Pharm. Bull*. 1992. Vol. 40. P. 1569–1572.

36. Muramatsu K., Maitani Y., Takayama K., Nagai T. The relationship between the rigidity of the liposomal membrane and the absorption of insulin after nasal administration of liposomes modified with an enhancer containing insulin in rabbits // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999. Vol. 25. P. 1099–1105.
37. Заявка США 2009/047234, 2009. Compositions for nasal delivery.
38. Prego C., Torres D., Alonso M. J. Chitosan nanocapsules: a new carrier for nasal peptide delivery // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2006. Vol. 16. P. 331–337.
39. Chen M., Deng Q., Li X. R., Liu Y. The hypocalcemia effect of salmon calcitonin ultra-flexible liposomes after intranasal administration in rats // *Acta Pharm. Sin.* 2007. Vol. 42. P. 681–686.
40. Chen M., Li X.-R., Zhou Y.-X., Yang K.-W., Chen X.-W., Deng Q., Liu Y., Ren L.-J. Improved absorption of salmon calcitonin by ultraflexible liposomes through intranasal delivery // *Peptides.* 2009. Vol. 30. P. 1288–1295.
41. Shahnaz G., Vetter A., Barthelmes J., Rahmat D., Laffleur F., Iqbal J., Perera G., Schlocker W., Dünnhaput S., Augustijns P., Bernkop-Schnürch A. Thiolated chitosan nanoparticles for the nasal administration of leuprolide: Bioavailability and pharmacokinetic characterization // *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 428. P. 164–170.
42. Elmir S., Casanova A., Betbeder D., Triebel F. A combination of interleukin-2 and 60 nm cationic supramolecular biovectors for the treatment of established tumours by subcutaneous or intranasal administration // *Eur. J. Canc.* 2001. Vol. 37. P. 1053–1060.
43. Zhang Y. J., Wang X. L., Wu J. M., Cheng M. X. Studies on preparation of recombinant hirudin-2 liposome and its pharmacokinetics by nasal delivery in rats // *China J. Chin. Mater. Med.* 2007. Vol. 32. P. 801–804.
44. Feng X., Cheng Y., Yang K., Zhang J., Wu Q., Xu T. Host-guest chemistry of dendrimer-drug complexes. 5. Insights into the design of formulations for noninvasive delivery of heparin revealed by isothermal titration calorimetry and NMR studies // *J. Phys. Chem. B.* 2010. Vol. 114. P. 11017–11026.
45. Yang T., Hussain A., Bai S., Khalil I. A., Harashima H., Ahsan F. Positively charged polyethylenimines enhance nasal absorption of the negatively charged drug, low molecular weight heparin // *J. Control. Release.* 2006. Vol. 115. P. 289–297.
46. Vllasaliu D., Exposito-Harris R., Heras A., Casettari L., Garnett M., Illum L., Stolnik S. Tight junction modulation by chitosan nanoparticles: Comparison with chitosan solution // *Int. J. Pharm.* 2010. Vol. 400. P. 183–193.
47. Qiang F., Shin H.-J., Lee B.-J., Han H.-K. Enhanced systemic exposure of fexofenadine via the intranasal administration of chitosan-coated liposome // *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 430. P. 161–166.
48. Ahn B.-N., Kim S.-K., Shim C.-K. Proliposomes as an intranasal dosage form for the sustained delivery of propranolol // *J. Control. Release.* 1995. Vol. 34. P. 203–210.
49. Jain R., Patravale V. B. Development and evaluation of nitrendipine nanoemulsion for intranasal delivery // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2009. Vol. 5. P. 62–68.
50. Nanda B., Murthy R. S. R. Preparation and characterization of chitosan lactate nanoparticles for the nasal delivery of enalaprilat // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2007. Vol. 3. P. 45–51.
51. Jung B. H., Chung B. C., Chung S.-J., Lee M.-H., Shim C.-K. Prolonged delivery of nicotine in rats via nasal administration of proliposomes // *J. Control. Release.* 2000. Vol. 66. P. 73–79.
52. Kürti L., Kukovecz Á., Kozma G., Ambrus R., Deli M. A., Szabó-Révész P. Study of the parameters influencing the co-grinding process for the production of meloxicam nanoparticles // *Powder Technol.* 2011. Vol. 212. P. 210–217.
53. Заявка США 2009/220583, 2009. Method and composition for treating inflammatory disorders.
54. Alsarra I. A., Hamed A. Y., Alanazi F. K. Acyclovir liposomes for intranasal systemic delivery: development and pharmacokinetics evaluation // *Drug Deliv.* 2008. Vol. 15. P. 313–321.
55. Mainardes R. M., Khalil N. M., Daflon Gremião M. P. Intranasal delivery of zidovudine by PLA and PLA-PEG blend nanoparticles // *Int. J. Pharm.* 2010. Vol. 395. P. 266–271.
56. Lai S. K., Suk J. S., Pace A., Wang Y.-Y., Yang M., Mert O., Chen J., Kim J., Hanes J. Drug carrier nanoparticles that penetrate human chronic rhinosinusitis mucus // *Biomaterials.* 2011. Vol. 32. P. 6285–6290.
57. Hafner A., Lovrić J., Voinovich D., Filipović-Grčić J. Melatonin-loaded lecithin/chitosan nanoparticles: Physicochemical characterization and permeability through Caco-2 cell monolayers // *Int. J. Pharm.* 2009. Vol. 381. P. 205–213.
58. Заявка США 2009/324699, 2009. Antihistamine- and corticosteroid-containing liposome composition and its use for the manufacture of medicament for treating rhinitis and related disorders.
59. Iwanaga K., Matsumoto S., Morimoto K., Kakemi M., Yamashita S., Kimura T. Usefulness of liposomes as an intranasal dosage formulation for topical drug application // *Biol. Pharm. Bull.* 2000. Vol. 23. P. 323–326.
60. Заявка США 2005/255154, 2005. Method and composition for treating rhinitis.
61. Заявка США 2007/026058, 2007. Method and composition for treating rhinitis.
62. Korsgren M., Andersson M., Larsson L., Aldén-Raboisson M., Greiff L. Onset of action of a topical antihistamine as assessed by histamine challenge-induced plasma exudation responses // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 96. P. 345–348.
63. Патент США 7297344, 2007. Preparations for the promotion of wound healing in the upper respiratory tract and/or ear.
64. Gluck U., Martin U., Bosse B., Reimer K., Mueller S. A clinical study on the tolerability of a liposomal povidone-iodine nasal spray: implications for further development // *ORL.* 2007. Vol. 69. P. 92–99.
65. Заявка США 2010/247656, 2010. Method for in situ generation of molecular iodine on mucus membranes using nanoparticles.
66. Piccaluga P. P., Ricci P., Martinelli G., Malagola M., Rondoni M., Visani G. Prompt resolution of nasal aspergillosis with intra-nasal instillation of liposomal amphotericin-B (Ambisome®) and granulocyte transfusions // *Leuk. Lymphoma.* 2004. Vol. 45. P. 637–638.

67. Vila A., Gill H., McCallion O., Alonso M. J. Transport of PLA-PEG particles across the nasal mucosa: effect of particle size and PEG coating density // *J. Control. Release*. 2004. Vol. 98. P. 231–244.
68. Cremaschi D., Porta C., Ghirardelli R. Different kinds of polypeptides and polypeptide-coated nanoparticles are accepted by the selective transcytosis shown in the rabbit nasal mucosa // *Biochim. Biophys. Acta*. 1999. Vol. 1416. P. 31–38.
69. Ghirardelli R., Bonasoro F., Porta C., Cremaschi D. Identification of particular epithelial areas and cells that transport polypeptide-coated nanoparticles in the nasal respiratory mucosa of the rabbit // *Biochim. Biophys. Acta*. 1999. Vol. 1416. P. 39–47.
70. Porta C., Dossena S., Rossi V., Pinza M., Cremaschi D. Rabbit nasal mucosa: nanospheres coated with polypeptides bound to specific anti-polypeptide IgG are better transported than nanospheres coated with polypeptides or IgG alone // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. Vol. 1466. P. 115–124.
71. Cremaschi D., Dossena S., Porta C., Rossi V., Pinza M. Further analysis of transcytosis of free polypeptides and polypeptide-coated nanobeads in rabbit nasal mucosa // *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 91. P. 211–217.
72. Brooking J., Davis S. S., Illum L. Transport of nanoparticles across the rat nasal mucosa // *J. Drug Target*. 2001. Vol. 9. P. 267–279.