Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Design and Evaluation of Some Transmucosal Drug Delivery Systems

A Thesis

Presented to the Graduate School
Faculty of Pharmacy - Alexandria University
In partial fulfillment of the
Requirements for the degree

Of

Doctor of Philosophy

In

Pharmaceutics

By

Nancy Abdel Hamid Magdy Abou Youssef
M.D. Pharm.Sci., University of Alexandria, 2011

2016

P.U.A. Library
Library C
Faculty of : Ph.D.H
Serial No : 206
Classification : 615.1

الملخص العربي

يعد مجال دراسة توصيل الدواء عبرالأغشية المخاطية من الطرق المبتكرة أو البديلة للطرق التقليدية مثل التناول عن طريق الفم أو الحقن و هذا المجال يشغل الكثير من الباحثين في الفترة الأخيرة.

يعتبر الغشاء الأنفي من أكثر الأغشية المخاطية توردا و نفاذية للعقار مما يضمن سرعة امتصاصه و من ثم سرعة مفعوله. من المزايا الأخرى لتناول العقار عبر الغشاء الأنفي مقارنة بالتعاطي عن طريق الفم ، تقليص فترة تعطيل امتصاص الدواء، تجنب كل من الأيض الأولي في الكبد و التلف بفعل العصارات المعوية في المعدة. بالإضافة إلى عدم قسوة طريقة التعاطي مقارنة بالحقن ، و قدرة المريض على تناول العقار بنفسه مع التمتع بالراحة و من ثم الإلتزام بالجرعات و نجاح الخطة العلاجية.

يعتبر توصيل العقار المؤثر على الجهاز العصبي المركزي من تجويف الأنف إلى المخ بشكل مباشر من المزايا الفريدة للتناول عبر الأنف؛ مما أحدث ثورة في هذا المجال و ذلك حيث أن بعض هذه العقارات غير قادرة على الوصول للمخ بالتركيز الكافي لإحداث التأثير المرجو منه. في حين أن توجيه هذا النوع من العقارات للمخ بشكل مباشر يضمن تقليل نسبة سمية الدواء مقارنة بطرق التعاطي التقليدية، بدون إحداث آثار جانبية أو ضارة لباقي الجسم.

يعد تهديف العقار للمخ من خلال الأنف هو البوابة المباشرة الوحيدة بين المخ و البيئة الخارجية ، مع ميزة عدم التأثر بعامل حاجز النفاذية من الدم للمخ ؛ مما يؤدي بدوره إلى تمتع هذه الطريقة بالفعالية بدون إحداث ألم و السرعة في إحداث التأثير المرجو منه، و بالتالي يمكن استخدامه كطريقة لتناول أدوية علاج الجهاز العصبي المركزي في الحالات التي تتطلب الإغاثة السريعة.

وقع الاختيار في هذه الدراسة على عقار مالات الألموتريبتان (ALM) و الذي يقوم بعمله عن طريق التأثير على الجهاز العصبي المركزي و المعالج لداء الشقيقة (الصداع النصفي)، كواحد من عقارات مجموعة التريبتانات و الذي يوصف في علاج الحالات الحادة من الصداع النصفي و ليس للوقاية منه.

داء الشقيقة يعد من الاضطرابات المتكررة بالأعصاب و الأوعية الدموية و من أهم أعراضه الألم الشدشي بالرأس و المصحوب بالنفور من التعرض للضوء و الرغبة في التقيء و القيء و لذا يعتبر تناول العلاج بالفم غير مناسب و غير فعال ؛ بما يجعل اختيارنا لتهديف عقار مالات الألموتريبتان نحو المخ مباشرة منطقيا و ذلك لتوفير سهولة التعاطي و سرعة الوصول للمخ بدون إحداث أية آثار جانبية.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تصميم صياغة و طريقة وصول فعالة و آمنة لتهديف عقار مالات الألموتريبتان للمخ بشكل مباشر و بتركيز فعال مع ضمان حبس العقار بالأنف لفترة كافية لتحقيق امتصاصه أيضا عبر الأغشية المخاطية للأنف.

بالإضافة إلى اختبار الصياغة المثلى من حيث كفاءة التهديف للمخ من خلال الأنف وقياس مستوى الأمان الذي توفره هذه الصياغة بالتجربة على حيوانات التجارب.

و قد تم تقسيم العمل في هذه الرسالة إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول بعنوان " تحضير و تقييم الجزيئات النانونية الحجم ذات القاعدة الدهنية لعقار مالات الألموتريبتان لإطلاقه عبر الأنف "

يهدف هذا الباب إلى تحضير و تقييم و تحسين الجزيئات النانونية الحجم ذات القاعدة الدهنية لعقار مالات الألموتريبتان. تم اختيار الصياغة المثلى لتحسينها من ضمن الصياغات التي تم تحضيرها بناءا على أعلى قدرة على حبس العقار بداخلها ، بالإضافة إلى أقل حجم للجزيئات النانونية الحجم.

تم تحضير الجزيئات النانونية الحجم ذات القاعدة الدهنية بطريقة الاستحلاب الثنائي (ماء/زيت/ماء) المعقوب بتبخير المذيب و هي الطريقة المستخدمة عادة لحبس العقارات القابلة للذوبان في الماء في القواعد الدهنية للجزيئات النانونية الحجم.

تم اختيار الصياغة المثلى ذات النسبة المئوية الأعلى لانحباس العقار بها بناءا على دراسات مبدئية لأربعة صياغات تحتوي على القواعد الدهنية الآتية: الكومبريتول ، البريسيرول ، جليسيريل الاستيارات الأحادية و حمض الاستياريك ، من خلال تعيين لحجم الجزيئات و دراسة الطبيعة البللورية للدهون المختلفة باستخدام الماسح السعري التفاضلي. و قد أسفرت النتائج عن تميز الصياغاتان المحتويتان على كل من البريسيرول وجليسيريل الاستيارات الأحادية و من ثم متابعة و استكمال الدراسات الأخرى عليهما مثل: كمية الدهون المستخدمة (٢٠٠، ٢٥٠، ٣٠٠ مجم) ، نوع المثبت الخارجي المستخدم (الجليكول المتعدد الفينيلي (PVA) ، بولوكسامر(Plx١٨٨))، و تركيزه (٠.٥ ، ١، ٢% وزن/حجم).

و قد اتضح من النتائج أن زيادة كمية الدهون إلى حد معين ، أدى إلى زيادة ملحوظة في النسبة المئوية لكفاءة انحباس العقار ، بينما قلت هذه النسبة بعد هذا الحد مع زيادة في حجم الجزيئات ، بينما أدى استخدام PVA كمثبت خارجي إلى تكوين جزيئات أصغر في الحجممقارنة باستخدام Plx ١٨٨. كما أدت زيادة نسبة تركيز PVA إلى ١% إلى تحسين النسبة المئوية لكفاءة انحباس العقار ، بينما أدت زيادة تركيزه إلى ٢% إلى تقليل النسبة المئوية لكفاءة انحباس العقار.

يمكن تلخيص الطريقة المثلى لتحضير الجزيئات النانونية الحجم في استخدام ٢٥٠مجم من الدهونPrأوGMS مع استخدام1٪PVA كمثبت خارجي،,و الذي أدى إلى نسبة مئوية لكفاءة انحباس العقارتتراوح بين ٣٤.٣٧٪ إلى ٥٠.٨٪ وحجم قطر الجزيئات النانونية الحجم يتراوح بين ٢٩٠ نانومتر في حالة GMS و ٢٠٨ نانومترفي حالة استخدام Pr.

تم إجراء مزيد من التقييم عن طريق قياس مدى ثبات الصياغة المختارة من خلال قياس جهد الزيتا،و شكل الجزيئات النانونية الحجم باستخدام المجهر الالكتروني الناقل،ومعدل إنطلاق العقار في المختبرفي وسط يحاكي السائل الأنفي بدرجة حموضة ٦.٥.

وقد تم انتقاء صياغة الجزيئات النانونية صلبة الدهون المحتوية على (Pr-SLN) التى حققت أعلى نسبة مئوية لكفاءة انحباس العقار وصلت إلى 51٪،حجم قطر مناسب للكريات ٢٠٨ نانومتر،معامل انتشار متعدد بقيمة ٠.٤، و معلق ثابت بجهد زيتا يساوي ٢٤.٥- ميلليفولت،شكل الجسيمات بدا كرويا تحت المجهر ، و معدل انطلاق العقار ظهر بشكل مرحلي حيث انطلق العقاربنسبة مئوية

كبيرة في النصف ساعة الأولى وصلت إلى ٤٧٪ ، تلاهاإنطلاق بطيء ممتد وصل إلى ٩٣٪ في خمسة ساعات. وعلى الارجح أن الانطلاق السريع للعقار في النصف ساعة الأولى هو نتيجة العقار الغير منحبس بالجزيئات المحضرة و الذي يمثل نسبة مئوية 51٪ثم تلاها انتشار العقار من خلال SLN نفسها.

يعد هذا الانطلاق السريع الأولي للعقار ضروريا لعلاج آلام الصداع النصفي الحاد بسرعة،بينما يحافظ الانطلاق البطيءبعد ذلك على ثبات مستوى جرعةالتحميل في الدم.

تعد طريقةالتجفيف أساسية للحصول على صياغةجافة و ثابتة. و بناءا عليه فقد تم تقييم كل من طريقة التجفيف بالتجميد والتجفيف في الهواء من خلال المقارنة بين حجم الجزيئات النانونية ،معامل الانتشار المتعدد وجهد الزيتا لمعلق الSLN،والمساحيق التي تم حلها بعد التجفيف بكل من الطريقتين. و دلت النتائج على عدم وجود فرق واضح في تحليل حجم الجزيئات النانونية من كل من معلقSLNو الجزيئات النانونية SLN الناتجة بعد التجفيف بالهواء،و قد لوحظ انخفاضا في جهد الزيتا،ولكن مع عدم وجود تأثيرعلى ثبات الصياغة،مشيرإلى وجود بعض العوامل الأخرى، غير جهد الزيتا، التي أثرت في ثبات الصياغة. و من المتوقع أن وجود PVA الذائب في الوسط الخارجي هو السبب في هذا الثبات. و قد تم اختيارتجفيف الهواء كطريقة لتجفيف الصياغات المحضرة في هذه الدراسة،و ذلك لأنها طريقة بسيطة وسهلة،واقتصادية ،بدون الحاجة لإضافة المزيد من السواغات مثل مضادات التجمد التي لابد من استخدامها في طريقة التجفيف بالتجميد،وذلك حيث أن الجرعات الأنفية تعد من الجرعات المنخفضة و التي يتم تنقيطها في الأنف بكميات قليلة جدا.

الفصل الثاني بعنوان" التحضير والتقييم المعملى لهلام الجزيئات النانونية الحجم ذات القاعدة الدهنية لعقار مالات الألموتريبتان و المحضرة من البلمرات المتأثرة بالحرارة لإطلاقه عبر الأنف"

يعتبر البلمرالمستجيب للمؤثرات الخارجية ، والذي يتم تعاطيه من خلال الأنف ، من أحد نظم التوصيل التي تتكون صياغاتها من بلمرات تكون على شكل سائل ،وبمجرد التنقيط في تجويف الأنف تتحول إلى هلام ؛ مما يسهل تعاطيها في التجويف الأنفي و يضمن دقة الجرعات،ثم يتحول إلى مادة هلامية،فيتيح الفرصة لامتصاص الدواء بالقدر الكافي،ويحسن التوافرالبيولوجي له.

يجب أن يتحول البلمرالمستجيب للحرارة إلى هلام بشكل مباشربعد التنقيط في تجويف الأنف أي في درجة حرارة أقل من ٣٤ درجة مئوية.

هذاالفصل يهدف إلى تحضير صياغة البلمر المتأثر بالحرارة و تعليق الصياغة المنتقاة من الجزيئات النانونية الحجم صلبة الدهون المحتوية على(Pr-SLN) و عقار مالات الألموتريبتان بهذا الهلام.

أجريت الدراسات الأولية لاختيارتركيزمناسب من البلمرالمستجيب للحرارة، بولوكسامر ٤٠٧ (Plx407) (١٦٪، ١٨٪، ٢٠٪ وزن/حجم) ،للتأكد من ضمان التحول الفوري إلى هلام في درجة

حرارة دون ٣٤ درجة مئوية. و بعد الكشف عن درجة الحرارة التي يتحول عندها البلمر إلى هلام ، بطريقة التفتيش البصري، تم اختيار تركيز١٨٪وزن/حجم من PLX 407و الذي تحول إلى هلام عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية.

و قد تناول البحث المزيد من التعديل لصياغة بلمرPlx407 المستجيب للحرارة بدمجه مع واحد من البلمرات ذات القابلية للالتصاق على الأغشية المخاطية: "الكربوبولC974P بتركيز ٪0.5-0.1 وزن/حجم ،ألجينات الصوديوم بتركيز 1%-0.2 وزن/حجم ،و كربوكسي ميثيل السليلوز بتركيز 1%-0.2 وزن/حجم ،لقدرتهم على خفض درجة الحرارة المطلوبة للتحول إلى هلام وكذلك تعزيز الالتصاق على الأغشية المخاطية.

و قد تضمن المزيد من التقييم لهذه الصياغات خلط الصياغة المحتوية على ١٨٪ Plx407 مع الكربوبول(F_1-F_4)،أو مع ألجينات الصوديوم (G_5-G_1)أو أيضا مع كربوكسي ميثيل السليلوز (C_1-C_5)وتم تحضير صياغة للمراقبة و التي تحتوي فقط على ١٨٪ Plx407(F_0)،و شملت الدراسات قياس درجة الحرارة المطلوبة للتحول إلى هلام ، الزمن اللازم لهذا التحول ،درجة الحموضة،اللزوجة ،قوة الهلام ،قوة الالتصاق على الأغشية المخاطية و معدل انطلاق العقار في المختبر.

وكشفت النتائج عن اختيارالصياغات التالية: F_2 والتي تحتوي على خليط من Plx407 18٪، و الكربوبول0.2٪، و الصياغة C_4 والتي تحتوي على خليط منPlx407٪18مع0.75%كربوكسي ميثيل السليلوز و كذلك الصياغة G_5٪والتي تحتوي على خليط من Plx407٪18مع١% من ألجينات الصوديوم. و قد أكدت النتائج التحول السريع إلى هلام خلال ثوان معدودة و عند درجة حرارة ٣٠ درجة مئوية مع الاحتفاظ بدرجة لزوجة كافية عند درجة حرارة ٢٤ درجة مئوية لضمان سهولة التنقيط في الأنف و دقة الجرعات،وأفضل درجة حموضة تتراوح ٢.٥-٦.٤،وبالتالي فإن الصياغة خالية من الآثارالضارة المرتبطة بدرجة الحموضة. و كانت قوة الهلام كافية داخل النطاق المطلوب (٢٥ -٥٠ ثانية)،وبالتالي فالهلام لا يتآكل بسرعة وفي نفس الوقت لا يؤذي الغشاءالمخاطي للأنف،وقد استمرت القدرة على الالتصاق بالأغشية المخاطية لعدة ساعات.

تمت دراسة معدل انطلاق العقار من الجزيئات النانونية الحجم في القاعدة الدهنية Pr- SLN، بعد اضافتها لصياغات البلمرات المستجيبة للحرارة و التي سبق اختيارها F_2،G_5،C_4،و كذلك F_0،وأظهرت النتائج انطلاق العقار من الصياغة F_0 بشكل بطيء حيث انطلق ٢٠٪ من العقار في أول ٣٠ دقيقة. أما الصياغةF_2 فقد شهدت اختلافا طفيفا لهذاالتأثير،بينما أنطلق العقار من الصياغة C_5 بمعدل شديد البطء وغيرمقبول،و من ثمتمتجاهلهذه الصياغة.وأظهرت صياغة C_4 إنطلاق ٣٠٪ من العقار في ال ٣٠ دقيقة الأولى،مع انطلاق سريع في الدقائق الأولى، تلاها انطلاق بطيء بشكل مقبول.

وهكذا تعرضت كل من الصياغاتF_2 وC_4 إلى مزيد من الدراسات لاختبار مدى ثباتها،في ظل ظروف التخزين الفعلية (حالة التبريد، ٤°م) لفترات زمنية ١ و ٢ و ٣ أشهر،و لقد تم الاحتكام في التقييم على أساس قياس درجة الحرارة المطلوبة للتحول إلى هلام ،تحليل حجم الجزيئات النانونية

الحجم ،وقياس جهد الزيت او معدل انطلاق العقارو مقارنة نتائج هذه الاختبارات بالصياغات الحديثة التحضيرللكشف عن أي تغييرات.

تم الكشف عن تغييرفي درجة الحرارة المطلوبة للتحول إلى هلام للصياغة F_2،حيث لم يتكون الهلام حتى٤٠ درجة مئوية،وربما يرجع ذلك إلى وجود تفاعل بين الكربوبول و البولوكسامر.

يمكن تلخيص نتائج هذاالفصل في اختيار الصياغة C_4 و التي تحتوي على ١٨% من بولوكسامر ، و0.75٪من كربوكسي ميثيل السليلوز لتعليق الجزيئات النانونية الحجم في القاعدة الدهنية Pr- SLN المحملة بعقار مالات الألموتريبتان و ذلك لتهديفها من الأنف للمخ و استكمال الدراسة عليها للتحقق من كفاءة هذا التهديف.

الفصل الثالث بعنوان" تقييم صياغة مالات ألموتريبتان النانوية الحجم في القاعدة الدهنية الصلبة ، المعلقة في البلمر المتأثرة بالحرارة ؛لتهديفه من الأنف للمخ من خلال تجريبه على حيوانات التجارب"

يهدف الفصل الثالث إلى مقارنة مدى دخول عقار مالات الألموتريبتان للمخ بعد تناول كل من الصياغة المحسنة النانوية الحجم في القاعدة الدهنية الصلبة المعلقة في البلمر المستجيب للحرارة (ALM loaded Pr-SLN in C_4 *in situ* gel- **NF**)و عقار مالات الألموتريبتان الحر المعلق في نفس البلمر المستجيب للحرارة(free ALM in C_4 *in situ*gel- **ND**) بعد تناوله عن طريق الأنف،من خلال دراسات التوزيع الحيوي لعقار مالات الألموتريبتان في الدم والمخ و قد أجريت التجارب على إناث فئران سبراغ داولي.

إعتمد تصميم الدراسةعلى ثلاث مجموعات رئيسيةهي:

حقن محلول عقار مالات الألموتريبتان بالوريد (i.v) ،

تنقيط الصياغة **ND** بالأنف (i.n) و

المجموعة الأخيرة شملت تنقيط الصياغة **NF** بالأنف

وقد تم قياس تركيزألموتريبتان في السوائل البيولوجية (البلازما و مستخلص المخ) للفئران باستخدام طريقة الفلوري ميتري التي تتميزبالدقة العالية والسهولة و ذلك بعد استخلاص عقار الألموتريبتان باستخدام خلات الإيثيل. تعتمد طريقة قياس تركيز الألموتريبتان على استغلال الوميض الطبيعي للعقار في محلول مائي حمضي عند طول موجي ٣٦٠ نانومتربعد الإثارةعند طول موجي٢٧٠ نانومتر،مع بعض التعديلات.

تضمنت النتائج الآتي:المنحنيات التي تربط بين تركيز العقار بالوقت للصياغات المختلفة،و التي تم إعطائها بالحقن الوريدي أو من خلال الأنف في كل من البلازما والمخ وحساب المعاملات الدوائية المختلفة مثل نسبة العقار في المخ إلى نسبته بالدم، T_{max}، C_{max}، AUC، وعمر النصف الحيوي $T_{1/2}$. وأسفرت النتائج عن تفوق صياغة NF مقارنة بكل ND و الحقن الوريدي كما يلي:

- أظهرتناول صياغةNF زمن T_{max} يعادل 0.17 ساعة (١٠ دقائق) بالمخ و هو الأقصرمقارنة بنصف ساعة في حالة الصياغة المعطاه بالحقن الوريدي وساعتين في حالة صياغة ND.

- كانت نسبة العقار في المخ إلى نسبته بالدم في جميع النقاط أعلى في حالة تناول صياغة NF مقارنة بالمجموعتين الأخرتين فقد كانت هذه النسبة بعد ١٠ دقائق في حالة الصياغة NF٠.٨٩، ٠.١٩ في حالة الصياغة ND و ٠.٣١ في حالة الحقن الوريدي.

- إن المساحة تحت المنحنى AUC في المخ كانت ٠.٠٩± ٧.٨٧ (ميكروغرام / مل) * ساعة في حالةNF،و 0.03 ± 6.25 في حالة ND و٠.٠٤± ٣.٣٢ في حالة الحقن الوريدي.

- درجة التركيز القصوى C_{max} في المخ0.04 ± 2.41 ميكروغرام / مل في حالة NF وهوما يقرب من ضعف ما كان في ND 0.02 ±١.٤٣ ميكروغرام / مل، بينما كانت القيمة 0.02 ± 1.23 ميكروغرام / مل في حالة الحقن الوريدي.

يتم تفسيرالنتائج المذكورة أعلاه،بأن التناول عن طريق الأنف، يتبعه تفضيل التركيز في المخ،مع تجاوزحاجز بين الدم و المخ بسبب العلاقة الفريدة بين الأنف والجهازالعصبي المركزي،على طول الأعصاب الشمية.

وبمقارنة مدى اختراق الدواء للمخ من الصياغتين (ALM loaded Pr-SLN in C_4 *in situ* gel- **NF**) و (free ALM in C_4 *in situ*gel- **ND**)عن طريق حساب المؤشرات المختلفة لاستهداف المخ: معامل التهديف للدواء DTI،و النسبة المئوية لكفاءة تهديف الدواءDTE٪،والنسبة المئوية للانتقال المباشرDTP٪.

و قد كان معامل التهديف للدواء DTI >١،في الصيغ الأنفية :NF(٠.٠٨± ٣.٣٦) ،ND(٠.٠٤ ±٢.٥٥) ،مما يؤكد وجود طريق مباشر بين الأنف والمخ.

كانت قيمة كل من النسبة المئوية لكفاءة تهديف الدواءDTE٪٣٣٥.٦٨٪ و ٧٠.٢١٪ في حالة NF، بينما كانت255.1٪ و ٦٠.٨٪ في حالة ND على التوالي. مما يؤكد أن صياغة NF زيادة ملحوظة في كل النسب ،ولكن لايوجد فرق كبيربين كلا من الصياغتين الأنفيتين ،في كفاءة استهدافهما للمخ.

دخول الدواء بشكل أكبر بكثيرللمخ في حالة التعاطي بالأنف من صياغة NF يفسر الانتقال الخاص بصياغة ALM SLN من الأنف إلى المخ،ويفسرهذا التحسن في نقل الدواء للمخ عند ماتم تحضيرها في شكل جزيئات نانونية الحجم متناهية الصغر،بوجود طريق مباشرلنقل NP_S إلى الحزمة الشمية عبرالعصب الشمي. وهذا يشيرإلى الآلية التي يتم بها نقل الدواء إلى الخلايا التاجية والخلايا العصبية الأخرى في المخ.

تم تقييم سلامة استخدام كل من نظم التوصيل ND وNF،بعد تنقيطها على الغشاءالمخاطي للأنف،و من ثم تم فحص بعض المؤشرات الحيوية (LDH،TP،ALP وIgE) بعد الغسيل الأنفي للفئران، بالإضافة إلى فحص الأنسجة المخاطية الأنفية للفئران المعالجة،مع كل الصياغات الأنفية،و مجموعة الفئران السلبية للمقارنة (٠.٩٪ محلول ملحي) والمجموعةالايجابية (BAC, 0.2%w/v) أسفرت النتائج على ارتفاع درجة الأمان لصياغة الجزيئات النانونية الحجم لNF أكثرمن حالة ND ولكن ليس هناك فرق كبيربينهما من وجهة درجة السمية. وكانت الآثارالسامة التي تم قياسها كميا

(المؤشرات الحيوية) لكل من الصيغ الأنفية (NF وND) تختلف اختلافا كبيرا عن المجموعة الايجابية (BAC, 0.2%w/v)،مما يشيرإلى أنها آمنة تماما لو تم استخدامها في أنسجة الأنف.

يتلخص هذا العمل في تصميم صياغة Pr-SLN $_{ALM}$ الذي تم تعليقه في صياغة C_4 للهلام،فقد تم تحضير منتج من SLN الذي يستهدف على وجه التحديد المستقبلات في المنطقة الشمية وتحضير صياغة عندها القدرة على الالتصاق بالأغشية المخاطية للأنف، و من ثم إطالة فترة تواجد عقار الألموتريبتان بالتجويف الأنفي وتعزيزامتصاصه واستهدافه إ لى المخ باستخدام نظام آمن و فعال و الذي يحقق بداية انطلاق سريعة مقارنة بالحقن عن طريق الوريد. إن النتائج التى تم التوصل إليها تشج على إجراء المزيد من التجارب السريرية للنظم المحسنة التي تم تحضيرها كما تشجع أيضا البحوث المستقبلية في هذا المجال.