

## Studi Literatur Pengembangan Liposom Sebagai *Brain Targeting Drug Delivery System* (BTDDS)

Almirah Azis\*, Aulia Fikri Hidayat, Sani Ega Priani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*azisalmirah@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com, egapriani@gmail.com

**Abstract.** The development of methods to improve drug delivery used in life-threatening diseases such as cancer and viral infections is urgently needed today. One alternative to drug delivery to the brain is to use a transport system or carrier designed to target drugs to the central nervous system with a system of vesicles in delivery, one of which is liposomes. The use of liposomes as drug carriers to the central nervous system (CNS) has become one of the most researched strategies for improving the treatment of brain diseases. The purpose of this study is to find out how the formulation and characteristics of liposome-based drug carrier systems that can increase drug penetration through the blood-brain barrier (BBB) and find out how the effect of liposome carrier system development on the penetration of several drugs through BBB. The research methodology to be used is Systematic Literature Review (SLR). The inclusion criteria set in article screening include research articles related to the development of liposomes as brain-targeted drug carriers, research articles that have been published in the last 10 years (2014-2024), research articles that can be accessed (full text), and articles in English. The results showed that the formulation and characteristics of liposome-based drugs as drug delivery as a brain targeting drug delivery system (BTDDS) have a modified liposome membrane composition and the influence of the development of liposome carrier systems on the penetration of several drugs through BBB that liposomes can function as a new drug delivery system with low toxicity and good biocompatibility.

**Keywords:** *Brain Targeting Drug Delivery System, Liposome*

**Abstrak.** Pengembangan metode untuk meningkatkan pemberian obat yang digunakan dalam penyakit yang mengancam jiwa seperti kanker dan infeksi virus sangat dibutuhkan saat ini. Salah satu alternatif penghantaran obat ke otak adalah dengan menggunakan sistem transportasi atau pembawa yang dirancang untuk menargetkan obat ke sistem saraf pusat dengan sistem vesikel dalam persalinan, salah satunya liposom. Penggunaan liposom sebagai pembawa obat ke sistem saraf pusat (SSP) telah menjadi salah satu strategi yang paling banyak diteliti untuk meningkatkan pengobatan penyakit otak. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana formulasi dan karakteristik sistem pembawa obat berbasis liposom yang dapat meningkatkan penetrasi obat melalui sawar darah-otak (BBB) dan mengetahui bagaimana pengaruh pengembangan sistem pembawa liposom terhadap penetrasi beberapa obat melalui BBB. Metodologi penelitian yang akan digunakan adalah Systematic Literature Review (SLR). Kriteria inklusi yang ditetapkan dalam article screening meliputi artikel penelitian terkait pengembangan liposom sebagai pembawa obat target otak, artikel penelitian yang telah dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir (2014-2024), artikel penelitian yang dapat diakses (full text), dan artikel dalam bahasa Inggris. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi dan karakteristik obat berbasis liposom sebagai drug delivery sebagai brain targeting drug delivery system (BTDDS) memiliki komposisi membran liposom yang dimodifikasi dan pengaruh pengembangan liposome carrier system terhadap penetrasi beberapa obat melalui BBB sehingga liposom dapat berfungsi sebagai sistem penghantaran obat baru dengan toksisitas rendah dan biokompatibilitas yang baik.

**Kata Kunci:** *Brain Targeting Drug Delivery System, Liposom*

## A. Pendahuluan

Penggunaan liposom sebagai pembawa obat ke sistem syaraf pusat (SSP) telah menjadi salah satu strategi yang paling banyak diteliti untuk meningkatkan pengobatan penyakit otak (Khan et al., 2018). Sehingga saat ini, liposom banyak digunakan untuk mengirim obat menuju organ yang ditargetkan (Anwekar et al., 2011a).

Pada penelitian ini akan dilakukan kajian pustaka terkait pengembangan sistem pembawa obat berbasis liposom sebagai brain targeting drug delivery system. Dengan rumusan masalah yaitu bagaimana formulasi dan karakteristik sistem pembawa obat berbasis liposom yang dapat meningkatkan penetrasi obat melalui blood-brain barrier (BBB) dan bagaimana pengaruh pengembangan sistem pembawa liposom terhadap penetrasi beberapa obat melalui BBB. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui bagaimana formulasi dan karakteristik sistem pembawa obat berbasis liposom yang dapat meningkatkan penetrasi obat melalui blood-brain barrier (BBB) dan mengetahui bagaimana pengaruh pengembangan sistem pembawa liposom terhadap penetrasi beberapa obat melalui BBB. Melalui penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemanfaatan pengembangan sistem pembawa obat berbasis liposom sebagai brain targeting drug delivery system, serta memberikan informasi dan menambah pengetahuan bagi pembaca mengenai pengembangan sistem pembawa obat berbasis liposom sebagai brain targeting drug delivery system.

## B. Metodologi Penelitian

Metodologi penelitian yang akan digunakan adalah Systematic Literature Review (SLR). Studi literatur ini dilakukan dengan cara studi pustaka dari naskah-naskah yang telah dipublikasi berupa jurnal internasional sebagai sumber pustaka primer. Tahapan-tahapan yang akan dilakukan dalam studi literatur ini meliputi pencarian artikel, penyaringan dan pemilihan artikel, ekstraksi data, dan pelaporan hasil review artikel. Pencarian artikel mengacu pada sumber database bereputasi yaitu PubMed, Science Direct, MDPI, dan Elsevier. Pencarian artikel pada database tersebut dilakukan dengan menggunakan kata kunci pencarian berupa “Brain Targeting Drug Delivery”, “Liposome”, dan “Liposome for Brain Targeting”.

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

### Formulasi dan Karakteristik Sistem Pembawa Obat Berbasis Liposom Yang Dapat Meningkatkan Penetrasi Obat Melalui Blood-Brain Barrier (BBB)

Pada Tabel III.1. ditampilkan formulasi dan karakteristik sediaan liposom hasil studi literatur. Kajian ini meliputi pembawa/obat, komposisi membrane liposom, karakteristik, penyakit, dan target.

**Tabel 1.** Formulasi dan karakteristik liposom sebagai brain targeting drug delivery system (BTDDS)

Obat/Zat Aktif	Komposisi	Karakterisasi		Penyakit	Target	Referensi
		Membran Liposom	Ukuran Partikel			
DNA Plasmid IRES2-EGFP/hTERTC2 7 (pC 27)	PEGylated Liposom (PLs) dengan OX26 dan chlorotaxin	-	-	Glioma	Sel glioma	Yue et al., 2014

Paklitaksel	Liposom dengan RVG dan kolesterol kompleks	128,15 nm ± 1,63 nm	- 15,55 ± 0,78 mV	Glioma	Sel glioma	Xin et al., 2021
Rivastigmin	ESS liposom dengan DDAB, tween 80, dan PEG-DSPE	47,8 ± 4,94 nm	- 8 ± 0,2 mV	Alzheimer	Sel alzheimer	El-Helaly et al, 2017
miRNA oligonukleotida (Omi)	Liposom emas dengan modifikasi SNA dan ApoE	20 ± 1 nm	- 4,0 ± 2 mV	Glioblastoma	Sel glioblastoma	Ruiz et al., 2020
Doxorubicin dan vincristine	Liposom dengan modifikasi peptida T7 dan DA7R	95,87 ± 0,15 nm	-	Glioma	Sel glioma	Zhang et al., 2017
Osthole	Liposom dengan modifikasi transferrin osthole	104,28 ± 3,76 nm	- 6,95 ± ,56 mV	Alzheimer	Sel saraf otak	Kong et al., 2020
Donepezil hidroklorida dan α-tokoferol	Liposom kationik dengan modifikasi TPPB-14	103 ± 115 nm	+ 11,3 ± 27,3 mV	Alzheimer	Sel saraf mitokondria	Vasileva et al. , 2023
Apolipoprotein E mimetic tandem dimer peptide (ApoEdp)	PEGylated liposom di modifikasi dengan ApoEdp	76,1 ± 2,9 nm	- 0,16 ± 1,35 mV	-	-	Kato et al., 2022
Doxorubicin	Liposom dengan konjugasi	126,6 ± 5,62 nm	- 23,64 ± 1,49 mV	Glioblastoma	Sel glioblastoma	Stephen et al., 2016

	hyaluronic acid (HA)					
Docetaxel	Transfer liposom docetaxel dengan target teranostik dan dengan dots kuantum	182,5 ± 1,89	- 1,89 mV	Kanker otak	Reseptor transferrin	Sonali et al., 2016

Pada Tabel diatas tertera hasil formulasi dan karakteristik liposom. DNA Plasmid IRES2 EGFP/hTERTC27 (pC 27) (poin 1) merupakan penghantaran obat dengan komposisi PEGylated liposom (PLs) dengan OX26 dan chlorotaxin untuk terapi penyakit glioma dengan menargetkan sel glioma dan meningkatkan pengiriman gen pada glioma dengan menurunkan volume tumor ( $18,81 \pm 6,15$  mm<sup>3</sup>). Keberhasilan pengiriman gen ke otak merupakan tantangan besar karena kehadiran BBB. Dalam penelitian ini, digunakan liposom PEGylated sebagai pengiriman DNA plasmid yang bertujuan untuk membangun sistem pengiriman gen penargetan ganda (Yue et al. 2014).

Paclitaxel (PTX) (poin 2), sebagai obat antineoplastik alami berspektrum luas, direkomendasikan sebagai strategi lini pertama melawan berbagai jenis kanker. Namun, karena kelarutannya yang rendah, kemampuan penetrasi BBB yang buruk, dan beberapa efek samping, kemanjuran klinis PTX pada glioma terbatas. PTX diharapkan dapat mencapai efek anti tumor yang lebih baik agar mampu mencapai lokasi tumor glioma pada konsentrasi yang cukup. Hasil menunjukkan bahwa liposom yang dimodifikasi dengan rabies virus glycoprotein (RVG15) dan kolestrol kompleks menunjukkan hasil ukuran partikel sebesar  $128,15 \pm 1,63$  nm dan zeta potensial sebesar  $-15,55 \pm 0,78$  mV (Xin et al., 2021).

Rivastigmine hydrogen tartarate (RHT) (poin 3) merupakan penghambat asetilkolinesterase (AChE) yang memfasilitasi transmisi neurotransmisi kolinergik dengan menurunkan degradasi pelepasan asetilkolin (Ach) oleh neuron kolinergik yang utuh. RHT menghambat AChE dan butyrylcholinesterase (BChE), sehingga dapat mengoptimalkan fungsi kolinergik dan menghasilkan manfaat yang realistis secara klinis (Moretti et al., 2007). Liposom ESS menunjukkan hasil luar biasa terkait penelitian in vitro, ex vivo dan in vivo yang menunjukkan peningkatan empat kali lipat pada kadar obat plasma dan otak. Akibatnya, dispersi liposomal rivastigmine intranasal (IN) yang mengandung 0,02 rasio molar DDAB, 0,25 rasio molar Tween 80, dan 2 mol% PEG-DSPE adalah sistem penghantaran obat yang menjanjikan dalam pengobatan penyakit alzheimer yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut mengenai penyesuaian dosis baru, studi toksikologi, dan sebagainya (El-Helaly et al., 2017).

miRNA oligonukleotida (OMI) (poin 4) yang mengandung liposom (Liposome, Liposom-ApoE, dan Liposom-RVG) dengan ukuran partikel sebesar  $20 \pm 1$  nm dan zeta potensial sebesar  $-4,0 \pm 2$  mV di dialisis dengan tabung dialisis pur-a-lyzer<sup>TM</sup> maxi 50.000. Air (ddH<sub>2</sub>O) diganti setiap 30 menit dengan total periode 8 jam. Dalam penelitian ini, sintesis nanopartikel liposom emas baru yang ditargetkan pada otak yang secara efektif dapat mengantarkan molekul RNAi ke sel tumor GBM. Secara khusus, SNA-Liposom-ApoE meningkatkan internalisasi OMI ke dalam sel manusia GBM, menurunkan ekspresi miR-92b,

mengurangi viabilitas sel GBM, dan meningkatkan akumulasi nanopartikel ke dalam tumor tikus GBM intrakranial dimana GBM adalah salah satu jenis kanker paling mematikan dan jenis tumor otak primer kedua yang paling umum (Ruiz et al., 2020).

Doxorubicin (DOX) dan vinca alkaloid vincristine (VCR) (poin 5) adalah obat antitumor yang umum digunakan. Namun, kegunaan klinis terhambat oleh kardiotosisitas dan resistensi obat (Arnold et al., 2004). Ketika diberikan dengan DOX, VCR memberikan efek kardioprotektif pada toksisitas miosit jantung yang disebabkan oleh DOX, serta stres oksidatif kimia dan hipoksia (Takemura & Fujiwara, 2007). Dalam penelitian ini, kemanjuran T7/DA7R-LS dalam melintasi BBB/BTB dan pengiriman bersama DOX dan VCR dinilai secara *in vitro* atau *in vivo*. Selain itu, efisiensi penargetan *in vivo*, dan efek penekanan tumor sinergis dari liposom dievaluasi pada model tikus tumor C6 (Zhang et al., 2017).

Osthole (Ost) (poin 6) adalah turunan kumarin alami (7-metoksi-8-isopen-tenoksikumarin, Ost, C<sub>15</sub>O<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, 244.39 Da), telah diisolasi dari beberapa tanaman obat, seperti *Radix Angelicae pubescentis*, *Cnidium monnieri*, *Angelica pubescens*, dan *Peucedanum ostruthium*. Efek neuroprotektif dari liposom target yang dimodifikasi transferrin (Tf) dengan penggabungan ost diselidiki dalam penelitian ini. Tf dimodifikasi pada permukaan liposom yang ditargetkan untuk meningkatkan efisiensi transmisi BBB, dan osthole dikemas dalam membran lipid bilayer sebagai obat terapeutik. Karakteristik liposom, serapan seluler, kemampuan melintasi model BBB, farmakokinetik dalam plasma, kandungan obat di otak, dan peningkatannya pada model AD baik *in vitro* maupun *in vivo* diperiksa secara sistematis (Kong et al., 2020).

Objek pada penelitian ini adalah liposom kationik yang terdiri dari fosfatidilkolin kedelai (PC) dan kolesterol (Chol) dimodifikasi dengan surfaktan kationik yaitu tetradesiltrifenilfosfonium bromide (TPPB-14) untuk pemuatan ganda  $\alpha$ -tokoferol (10%) (TOC) dan donepezil hidroklorida (DNP) (poin 7). Ditemukan bahwa liposom stabil selama lebih dari 5 bulan pada suhu 4°C, setelah itu perubahan parameter DLS yang ditentukan (ukuran partikel, dan potensial zeta ( $\zeta$ )) diamati (Vasileva et al., 2023).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa peptida dimer tandem mimetik apolipoprotein E (ApoE) (ApoEdp) (poin 8) memiliki kemampuan penargetan otak yang efisien melalui permeabilitas monolayer sel endotel kapiler otak manusia dan akumulasi otak pada tikus. Hasil ini menunjukkan bahwa modifikasi lipid ApoEdp adalah pendekatan yang efektif untuk memberikan liposom PEGylated dengan kemampuan penargetan otak dan permeabilitas BBB (Kato et al., 2022).

Dalam penelitian ini yang diselidiki adalah potensi penerapan hyaluronic acid (HA) (poin 9) sebagai bagian penargetan yang terikat permukaan untuk terapi glioblastoma (GBM). Untuk melakukannya, liposom terkonjugasi HA dengan berat molekul tinggi (HALNPs) yang sebelumnya dioptimalkan untuk mempelajari jalur serapan dalam sel-sel kunci di otak termasuk astrosit primer, mikroglia, dan sel GBM manusia (Hayward SL, et.al, 2016 & Cho HJ, et.al, 2011). Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa enkapsulasi berbagai berat molekul dextran yang diberi tag FITC (10, 20, dan 70 kDa) sebagai obat model tidak mengubah ukuran HALNP. Terlihat dari desain dan karakterisasi nanopartikel, pada penelitian ini digunakan sistem nanocarrier HALNP untuk memeriksa laju serapan dan luasnya dalam GBM dan memeriksa sel glial yang sehat (Stephen et al., 2016).

Penelitian ini menggunakan DTX (N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl-paclitaxel) (poin 10) sebagai obat model yang merupakan turunan semi-sintetis dari keluarga agen antineoplastik takson dan telah ditemukan bahwa obat tersebut lebih efektif dari pada paklitaxel melawan kanker payudara, ovarium, paru-paru dan leher (Bissery et al., 1991).

Liposom kemudian dikarakterisasi berdasarkan ukuran dan distribusi ukurannya, morfologi permukaan, efisiensi enkapsulasi obat dan profil pelepasan obat. Selanjutnya, liposom diuji *in vivo* untuk teranostik otak setelah pemberian intravena (IV) untuk membuktikan efisiensi pengangkutan DTX dan QD melintasi BBB dan pengiriman yang ditargetkan ke otak (Sonali et al., 2016).

### **Pengaruh Pengembangan Sistem Pembawa Liposom Terhadap Penetrasi Beberapa Obat Melalui BBB**

Pada Tabel III.2. ditampilkan mengenai pengaruh pengembangan sistem pembawa liposom terhadap penetrasi beberapa obat melalui BBB

**Tabel 2.** Pengaruh pengembangan sistem pembawa obat berbasis liposom terhadap penetrasi beberapa obat melalui BBB

<b>Obat/Zat Aktif</b>	<b>Penyakit</b>	<b>Pengaruh/Dampak In vitro/in vivo</b>	<b>Referensi</b>
DNA Plasmid IRES2-EGFP/hTERTC27 (pC 27)	Glioma	Kompleks OX26/CTX-PL/pDNA menunjukkan bentuk subglobose, dan memiliki toksisitas yang sangat rendah Hasil <i>in vitro</i> juga menunjukkan bahwa OX26 memberi kemampuan transportasi melintasi BBB. Kompleks OX26/CTX-PL/pC27 menunjukkan peningkatan efek terapeutik pada sel C6. Selain itu, efek terapi penargetan ganda selanjutnya disesuaikan dengan berkurangnya volume tumor ( $18,81 \pm 6,15$ mm <sup>3</sup> ) dan perpanjangan waktu kelangsungan hidup rata-rata (46 hari) pada tikus yang mengandung glioma C6. Analisis imunohistokimia mengungkapkan efek terapeutik yang berasal dari peningkatan ekspresi hTERTC27 di lokasi tumor.	Yue et al., 2014
Paklitaksel	Glioma	Meningkatkan pengiriman bertarget pada glioma dengan menghambat pertumbuhan dan metastasis glioma	Xin et al., 2021
Rivastigmin	Alzheimer	Meningkatkan pengiriman melewati BBB dan ESS liposom menjaga rivastigmin di dalamnya ( $48 \pm 6,22\%$ )	El-Helaly et al., 2017
miRNA oligonukleotida (Omi)	Glioblastoma	Meningkatkan pengiriman sistemik pada tikus yang memiliki tumor glioblastoma	Ruiz et al., 2020
Doxorubicin dan vincristine	Glioma	Meningkatkan pengiriman obat otak dan kemanjuran pengobatan antiglioma	Zhang et al., 2017
Osthole	Alzheimer	Meningkatkan konsentrasi obat di seluruh sawar darah otak, meningkatkan akumulasi osthole di otak, meningkatkan efek osthole	Kong et al., 2020

pada pengentasan patologi terkait penyakit alzheimer

$\alpha$ -tokoferol donepezil hidroklorida	dan Alzheimer	Dapat mengurangi kerusakan memori dan mempengaruhi perkembangan Alzheimer pada tikus transgenik dengan lambatnya laju pembentukan plak A $\beta$	Vasileva et al., 2023
apolipoprotein E mimetic tandem dimer peptide (ApoEdp)	-	PEGylated liposom dengan ApoEdop efektif untuk kemampuan penargetan otak dan permeabilitas BBB	Kato et al., 2022
Doxorubicin	Glioblastoma	Dapat meningkatkan serapan preferensial, memfasilitasi penghindaran lisosom intraseluler, dan secara signifikan meningkatkan potensi kemoterapi dalam sel glioblastoma dengan menghindari serapan dalam sel astrosit dan mikroglia. Kemudian dapat menyebarkan penerapan HA secara luas untuk terapi GBM skala nano dan keganasan otak lainnya	Stephen et al., 2016
Docetaxel	Kanker otak	Menunjukkan pengiriman docetaxel jauh lebih tinggi bersama dengan QD ke jaringan otak karena efek penargetan dari liposom teranostik	Sonali et al., 2016

Liposom PEGylated (poin 1) yang dimodifikasi dengan OX26 dan CTX mampu secara signifikan meningkatkan transfeksi sel dan dapat meningkatkan pengangkutan DNA plasmid melintasi BBB, serta dapat menargetkan sel glioma otak secara *in vitro* dan *in vivo*, selain dari itu dapat menunjukkan sitotoksitas paling signifikan secara *in vitro* dan kemanjuran terapeutik di otak tikus yang mengandung glioma. Singkatnya, dibandingkan dengan penelitian yang ada, sistem penyampaian target ganda ini dirancang dengan fitur-fitur berikut, diantaranya adalah sistem ini memiliki toksisitas rendah dan biokompatibilitas yang baik, pemberian penargetan ganda meningkatkan ekspresi gen terapeutik di lokasi tumor dan meningkatkan pemanfaatan obat, pemberian intravena menghindari kerusakan yang disebabkan oleh injeksi lokal dan sesuai dengan arah pengembangan nanocarrier. Liposom PEGylated, penyampaian target ganda, terapi gen dan pemberian intravena digabungkan, dan dapat mencapai ke dalam pengobatan glioma (Yue et al., 2014).

Dalam penelitian ini (poin 2) mengembangkan sistem penghantaran obat liposom yang dimodifikasi RVG15 dengan sifat fisikokimia yang sangat baik dan mengevaluasi efek anti-glioma baik *in vitro* dan *in vivo* dengan membangun model glioma tikus ortotopik. Hasil menunjukkan bahwa kelompok yang diobati dengan PTX-CHO-RVG15-Lipo memiliki aktivitas anti-glioma terbaik, yang memperpanjang waktu kelangsungan hidup sedang hingga 50 hari jauh lebih lama dibandingkan kelompok lain yang diobati dengan saline (18,5 hari), PTX bebas (20 hari) dan PTX-CHO-Lipo (33,5 hari). Hasil tersebut menunjukkan bahwa waktu kelangsungan

hidup tikus yang mengandung glioma dapat diperpanjang secara efektif dengan PTX-CHO-RVG15-Lipo.

Hasil profil pelepasan *in vitro* (poin 3) yang menunjukkan profil pelepasan berkelanjutan RHT dari liposom ESS (-65% RHT setelah 8 jam) bersama dengan hasil permeabilitas *ex vivo* mendukung bukti laporan penundaan pelepasan RHT *in vivo* yang muncul di bentuk puncak kedua setelah 4 jam ESS RHT memuat liposom dalam pemberian. Liposom ESS menunjukkan hasil luar biasa terkait penelitian *in vitro*, *ex vivo*, dan *in vivo* yang menunjukkan peningkatan empat kali lipat pada kadar obat plasma dan otak. Akibatnya, dispersi liposomal rivastigmin IN yang mengandung 0,02 rasio molar DDAB, 0,25 rasio molar Tween 80, dan 2 mol% PEG-DSPE merupakan sistem penghantaran obat yang menjanjikan dalam pengobatan penyakit Alzheimer yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut mengenai penyesuaian dosis baru, studi toksikologi, dan sebagainya (El-Helaly *et al.*, 2017).

Terlepas dari potensi terapeutik dari terapi berbasis RNAi (poin 4), stabilitas dan efisiensi penyampaiannya yang buruk menunda penerjemahannya ke klinik. Nanopartikel yang peneliti kembangkan dan karakterisasi dalam penelitian ini terdiri dari SNA yang dienkapsulasi di dalam liposom terkonjugasi peptida ApoE atau RVG. Mereka mampu diinternalisasi secara efektif oleh sel-sel GBM dan menargetkan miRNA (miR-92b) yang sangat melimpah dalam sel-sel ini. Hasil penelitian mengusulkan konjugat nanopartikel baru untuk pengiriman terapi berbasis RNAi dan obat lain untuk tumor otak dan penyakit otak lainnya. Penelitian selanjutnya diharapkan harus menilai efek terapeutik dari menargetkan miRNA spesifik yang dideregulasi (yaitu, miR-92b) atau gen berlimpah lainnya (dengan siRNA) menggunakan SNA-Liposome-ApoE atau SNA-Liposome-RVG dalam model tikus GBM (Ruiz *et al.*, 2020).

Tujuan dari sistem penghantaran obat (poin 5) adalah untuk mencapai kemanjuran terapeutik yang optimal dengan profil keamanan yang dapat diterima selama aplikasi *in vivo*. Sehubungan dengan evaluasi keamanan, variasi berat badan tikus dipantau selama periode percobaan. Hasil menunjukkan lebih dari 15% penurunan berat badan ditemukan pada kelompok DOX bebas VCR bebas pada akhir periode percobaan. Penurunan berat badan pada kelompok obat bebas ini kemungkinan besar disebabkan oleh karakteristik yang tidak ditargetkan dan cachexia tumor. Berdasarkan kemampuan T7/DA7R-LS yang menargetkan glioma, penelitian ini telah memanfaatkan sepenuhnya efek sinergis DOX dan VCR dalam penekanan glioma, dan pembatasan toksisitasnya. Meskipun masih dalam tahap awal, penelitian ini menunjukkan jalan baru untuk pengobatan dan penyelidikan eksperimental glioma dan mendorong penelitian lebih lanjut mengenai penerapan liposom yang dimodifikasi ganda sebagai sistem pengiriman agen terapeutik yang efisien dalam kemoterapi glioma.

Dalam penelitian ini (poin 6), liposom osthole yang dimodifikasi transferin disiapkan dan dievaluasi sebagai pengobatan untuk Alzheimer, karena liposom tersebut berkontribusi terhadap kemampuan penargetan untuk meningkatkan permeabilitas osthole melintasi BBB. Selain itu, Tf-Ost-Lip melindungi sel APP-SH-SY5Y terhadap neurotoksisitas, melemahkan deposisi plak A $\beta$ , dan menghambat apoptosis, stres oksidatif, dan peradangan saraf pada tikus APP/PS-1. Sebagai kesimpulan, telah ditunjukkan bahwa Tf-Ost-Lip dapat meningkatkan efek anti-AD baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, yang dapat dikaitkan dengan hal-hal diantaranya adalah penambahan bahan hidrofilik mencegah penyerapan cepat oleh sistem retikuloendotelial, sehingga memperpanjang waktu sirkulasi darah obat, modifikasi Tf pada permukaan liposom dapat mendorong penetrasi obat ke dalam BBB melalui mekanisme endositosis dan dapat meningkatkan akumulasi obat di area lesi. Tf-Ost-Lip diyakini dapat menjadi strategi yang menjanjikan untuk pengobatan penyakit Alzheimer.

Pada pengobatan alzheimer (poin 7), untuk memperoleh pembawa lipid multitarget baru dengan memodifikasi liposom dengan tetradecyl triphenylphosfonium bromida dan pemuatan ganda substrat ( $\alpha$ -tokoferol dan donepezil hidroklorida) perlu pemberian intranasal yang telah dikembangkan. Hasil pada irisan otak tikus mengkonfirmasi penetrasi *nanocarrier* berlabel fluoresensi yang dimodifikasi ke dalam otak secara *in vivo*. Studi menggunakan tikus transgenik dengan model alzheimer menunjukkan bahwa pemberian liposom intranasal selama 21 hari mengurangi jumlah rata-rata plak A $\beta$  di korteks entorhinal dari  $5,86 \pm 0,46$  pada tikus pada kelompok kontrol menjadi  $3,72 \pm 0,25$  ( $p = 0,00013$ ) pada tikus yang diobati dengan liposom yang dimodifikasi, dan luasnya masing-masing dari  $0,12 \pm 0,01\%$  menjadi  $0,07 \pm 0,01\%$  ( $p = 0,0008$ ). Dengan demikian, pemberian liposom yang dimodifikasi secara intranasal memungkinkan untuk mengurangi gangguan memori dan mempengaruhi perkembangan alzheimer pada tikus transgenik dengan memperlambat laju pembentukan plak A $\beta$  (Vasileva et al., 2023).

Dalam studi ini (poin 8), ditemukan ApoEdp yang terakumulasi di otak lebih efisien dibandingkan peptida lainnya dengan melalui analisis komprehensif terhadap delapan peptida kuat yang menembus BBB yang dilaporkan sebelumnya. Peneliti mensintesis ApoEdp dengan distribusi berat molekul tunggal dan menemukan bahwa liposom PEGylated yang dimodifikasi ApoEdp dapat dibuat tanpa mempengaruhi ukuran liposom PEGylated dengan mencampurkannya dengan ApoEdp. Peneliti juga menemukan bahwa modifikasi ApoEdp dengan liposom PEGylated dapat menghasilkan akumulasi otak yang lebih tinggi dan lokalisasi parsial di otak di luar pembuluh darah otak menggunakan pembersihan jaringan. Temuan ini berharga untuk pengembangan dan analisis DDS yang ditargetkan pada otak menggunakan liposom. Di antara obat yang digunakan untuk penyakit SSP, glioma memerlukan formulasi DDS baru. ApoEdp adalah ligan penargetan glioma dan juga BBB.

Untuk menyelidiki potensi penggunaan asam hialuronat (HA) (poin 9) sebagai ligan penargetan untuk terapi GBM, pertama-tama peneliti merencanakan sistem *nanocarrier* terkonjugasi HA mengikuti protokol peneliti yang sebelumnya dioptimalkan. Nanopartikel liposom (LNP) dibuat dari konstituen biokompatibel PC, DPPE, dan kolesterol dengan rasio molar 3:1:1 dan diolah dengan 0,15% massa kolesterol fluoresen sebagai pelacak. LNP dihiasi permukaannya dengan HA dengan berat molekul tinggi (HALNPs) melalui pembentukan ikatan tengah yang difasilitasi EDC antara gugus karboksil HA dan amina primer dari kelompok kepala lipid DPPE. Validasi awal dari fungsionalisasi permukaan yang signifikan ditentukan oleh karakterisasi ukuran dan muatan. LNP memiliki diameter hidrodinamik  $95,0 \pm 0,7$  nm dengan indeks polidispersitas (PI) 0,032 dan ukurannya meningkat menjadi  $126,6 \pm 5,62$  nm dengan PI 0,157 setelah pengikatan silang dengan HA. Muatan partikel juga turun dari  $-5,74 \pm 2,24$  menjadi  $-23,64 \pm 1,49$  mV karena adanya kelebihan gugus asam karboksilat HA pada permukaan liposom. Dekorasi permukaan HA juga dikonfirmasi oleh analisis TEM yang secara visual menggambarkan peningkatan ukuran nanopartikel dan kekasaran permukaan. Mikroskop confocal pembesaran tinggi juga digunakan untuk menunjukkan sifat fluoresen dari HALNP karena pelacak fluoresen di lapisan ganda lipid. Alasan penggunaan HA dengan berat molekul tinggi (1,65 MDa) pada LNP adalah penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa HA dengan berat molekul tinggi bersifat anti-inflamasi dan memiliki afinitas pengikatan yang tinggi (Stephen et al., 2016).

Dalam penelitian ini (poin 10), peneliti mengembangkan liposom teranostik terkonjugasi transferin untuk pengiriman DTX dan QD yang ditargetkan ke dalam sel kanker otak. Peneliti mensintesis TPGS-COOH dari TPGS kemudian dikonjugasikan dengan transferin. Karakteristik TPGS-COOH dan konjugat (TPGS-Tf) dianalisis dengan spektrofotometer FTIR dan

spektrofotometer NMR.. Selain itu, peneliti melakukan penelitian *in vivo* untuk mengkonfirmasi potensi theranostic yang ditargetkan pada otak dari liposom yang ditargetkan pada reseptor transferin. Jika dibandingkan dengan formulasi Docel<sup>®</sup> yang dipasarkan dan liposom theranostic yang tidak ditargetkan, liposom theranostic yang ditargetkan pada reseptor transferin menunjukkan pengiriman DTX dan QD yang jauh lebih tinggi ke dalam jaringan otak karena efek penargetan dari liposom teranostik. Maksimum liposom non-target dan target bisa menjadi 4,41 dan 8,91 kali lebih efisien bila dibandingkan dengan Docel<sup>®</sup> setelah perawatan 2 jam (Sonali *et al.*, 2016).

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi literatur menunjukkan bahwa sudah banyak penelitian yang mengembangkan sediaan berbasis liposom sebagai penghantaran obat sebagai brain targeting drug delivery system (BTDDS) seperti pada penyakit glioma, glioblastoma, dan alzheimer. Obat-obat dari beberapa penyakit tersebut yaitu seperti obat paklitaksel, rivastigmin, vinkristin, dan doxorubicin dengan adanya liposom pembawaan/penghantaran obatnya dapat meningkat dengan kesimpulan hasil kajian sebagai berikut:

1. Formulasi dan karakteristik dari obat-obatan berbasis liposom sebagai penghantaran obat sebagai brain targeting drug delivery system (BTDDS) memiliki komposisi membran liposom yang di modifikasi.
2. Pengaruh pengembangan sistem pembawa liposom terhadap penetrasi beberapa obat melalui BBB bahwa liposom dapat berfungsi sebagai sistem penghantaran obat baru dengan toksisitas rendah, efektif, dan biokompatibilitas yang baik, serta dapat meningkatkan penetrasi BBB dalam penghantaran obat pada penyakit otak.

#### Acknowledge

Saya ucapkan terima kasih kepada bapak Aulia Fikri Hidayat, M.Si selaku dosen pembimbing utama, dan ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si selaku dosen pembimbing serta, serta seluruh pihak yang terkait yang telah membantu keberhasilan dalam menyusun penelitian ini.

#### Daftar Pustaka.

- Aijaz, S., Balda, M. S., & Matter, K. (2006). Tight Junctions: Molecular Architecture and Function. *In International Review of Cytology*, 248, 261–298. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(06\)48005-0](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(06)48005-0)
- Ajazuddin, & Saraf, S. (2010). Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*, 81(7), 680–689. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.05.001>
- Anwekar, H., Patel, S. S., & Singhai, A. (2011a). Liposom-sebagai Pembawa Obat. *Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS)*, 2(7), 945–951.
- Anwekar, H., Patel, S., & Singhai, A. K. (2011b). Liposome-as drug carriers. *Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS)*, 2(7), 945–951.
- Applegate, E. (2010). *The Sectional Anatomy Learning System* (3rd ed.). Jeane Olson.
- Budiarsa, I. K., Susilawathi, N. M., Yaputra, F., & Widyadharma, I. P. E. (2019). SAWAR OTAK. *Callosum Neurology*, 2(1), 14–18. <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i1.54>
- Citi, S. (1993). The molecular organization of tight junctions. *The Journal of Cell Biology*, 121(3), 485–489. <https://doi.org/10.1083/jcb.121.3.485>

- Crommelin, D. J. A., & Florence, A. T. (2013). Towards more effective advanced drug delivery systems1. *International Journal of Pharmaceutics*, *454*(1), 496–511. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.020>
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. In *Pharmaceutics* (Vol. 10, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
- Ganong, W. F. (2003). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (20th ed.). EGC.
- Garnett, M. C. (2001). Targeted drug conjugates: principles and progress. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *53*(2), 171–216. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00227-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00227-7)
- Itoh, M., Sasaki, H., Furuse, M., Ozaki, H., Kita, T., & Tsukita, S. (2001). Junctional adhesion molecule (JAM) binds to PAR-3. *The Journal of Cell Biology*, *154*(3), 491–498. <https://doi.org/10.1083/jcb.200103047>
- Jeon, M., Kim, G., Lee, W., Baek, S., Jung, H. N., & Im, H.-J. (2021). Development of theranostic dual-layered Au-liposome for effective tumor targeting and photothermal therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, *19*(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01010-3>
- Joseph, E., & Singhvi, G. (2019). Multifunctional nanocrystals for cancer therapy: A potential nanocarrier. In *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy* (pp. 91–116). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816505-8.00007-2>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.004>
- Kyle, S., & Saha, S. (2014). Nanotechnology for the Detection and Therapy of Stroke. *Advanced Healthcare Materials*, *3*(11), 1703–1720. <https://doi.org/10.1002/adhm.201400009>
- Laksitorini, M. D., Yathindranath, V., Xiong, W., Parkinson, F. E., Thliveris, J. A., & Miller, D. W. (2021). Impact of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling on ethanol-induced changes in brain endothelial cell permeability. *Journal of Neurochemistry*, *157*(4), 1118–1137. <https://doi.org/10.1111/jnc.15203>
- Lasch, J., Weissig, V., & Brandl, M. (2003). *Preparation of liposomes In Liposomes: A Practical Approach*. Oxford University Press.
- Lombardo, D., & Kiselev, M. A. (2022). Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application. *Pharmaceutics*, *14*(3), 543. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030543>
- Manish, G., & Vimukta, S. (2011). Targeted drug delivery system: A Review. *Research Journal of Chemical Sciences*, *1*(2), 135–138.
- Martín-Padura, I., Lostaglio, S., Schneemann, M., Williams, L., Romano, M., Fruscella, P., Panzeri, C., Stoppacciaro, A., Ruco, L., Villa, A., Simmons, D., & Dejana, E. (1998). Junctional Adhesion Molecule, a Novel Member of the Immunoglobulin Superfamily That

- Distributes at Intercellular Junctions and Modulates Monocyte Transmigration. *The Journal of Cell Biology*, 142(1), 117–127. <https://doi.org/10.1083/jcb.142.1.117>
- Nitta, T., Hata, M., Gotoh, S., Seo, Y., Sasaki, H., Hashimoto, N., Furuse, M., & Tsukita, S. (2003). Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *The Journal of Cell Biology*, 161(3), 653–660. <https://doi.org/10.1083/jcb.200302070>
- Noback, C. R., Strominger, N. L., Demarest, R. J., & Ruggiero, D. A. (2005). *The Human Nervous System*. Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-730-7>
- Oldendorf, W. H. (1977). The blood-brain barrier. *Experimental Eye Research*, 25, 177–190. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(77\)80016-X](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(77)80016-X)
- Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D., & Rao, S. S. C. (2020). ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *American Journal of Gastroenterology*, 115(2), 165–178. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>
- Sorby-Adams, A., Marcoionni, A., Dempsey, E., Woenig, J., & Turner, R. (2017). The Role of Neurogenic Inflammation in Blood-Brain Barrier Disruption and Development of Cerebral Oedema Following Acute Central Nervous System (CNS) Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1788. <https://doi.org/10.3390/ijms18081788>
- Szekalska, M., Puciłowska, A., Szymańska, E., Ciosek, P., & Winnicka, K. (2016). Alginate: Current Use and Future Perspectives in Pharmaceutical and Biomedical Applications. In *International Journal of Polymer Science* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/7697031>
- Turksen, K., & Troy, T.-C. (2004). Barriers built on claudins. *Journal of Cell Science*, 117(12), 2435–2447. <https://doi.org/10.1242/jcs.01235>
- Wang, G., Yang, Y., Yi, D., Yuan, L., Yin, P.-H., Ke, X., Jun-Jie, W., & Tao, M.-F. (2022). Eudragit S100 prepared pH-responsive liposomes-loaded betulinic acid against colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Liposome Research*, 32(3), 250–264. <https://doi.org/10.1080/08982104.2021.1999974>
- Winarti, L. (2015). Sistem Penghantaran Obat Tertarget Macam, Jenis-Jenis Sistem Penghantaran dan Aplikasinya. *Jurnal Kedokteran Gigi*, 10(2), 75–81.
- Xiang, B., & Cao, D.-Y. (2018). Preparation of Drug Liposomes by Thin-Film Hydration and Homogenization. In *Liposome-Based Drug Delivery Systems* (pp. 1–11). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-49231-4\\_2-1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-49231-4_2-1)
- Yadav, D., Sandeep, K., Pandey, D., & Dutta, R. K. (2017). Liposomes for Drug Delivery. *Journal of Biotechnology & Biomaterials*, 07(04). <https://doi.org/10.4172/2155-952x.1000276>
- Yue, P., He, L., Qiu, S., Li, Y., Liao, Y., Li, X., Xie, D., & Peng, Y. (2014). OX26/CTX-conjugated PEGylated liposome as a dual-targeting gene delivery system for brain glioma. *Molecular Cancer*, 13(1), 191. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-191>

Yuliana, U., Sri, A., Mahadewa, B., & Gde, T. (2013). Tinjauan Histologi Sawar Darah Otak. *E-Jurnal Medika Udayana*, 2(9), 1–21.

Zhang, H. (2017). *Thin-Film Hydration Followed by Extrusion Method for Liposome Preparation* (pp. 17–22). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5_2)

Zulham. (2005). *Sawar Darah Otak*. Fakultas Kedokteran USU.