

Review

Review Artikel: Liposom Sebagai Sistem Penghantar Obat Epilepsi Melalui Jalur Intranasal

Alhara Yuwanda^{1*}

^{1*} Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Global Jakarta, Indonesia

*Correspondence e-mail: alhara@jgu.ac.id

Abstract

About 80% of the total number of people with epilepsy worldwide are found in developing countries. Modifying drug compounds, the efforts that have been made are modifying dosage forms and drug delivery systems. This effort is inseparable from the role of pharmacy which utilizes science and technology to overcome the limitations of several dosage forms and drug delivery systems. One of the drug delivery systems is through inhalation technology. Inhalation technology can be combined with liposome technology to increase bioavailability and fast onset time. Liposome are a technology composed of a bilayer layer of phosphatidylcholine with a size of 25nm-2.5 μ m. In addition, phosphatidylcholine is also an effective pulmonary surfactant to enhance the drug absorption process. There have also been many comprehensive reviews on developing liposome for inhalation technology. Current antiepileptic drugs have low partition coefficient and low bioavailability. Antiepileptic drugs with liposome technology are expected to be an alternatif noninvasive treatment through the inhalation route.

Keywords: Liposome, Drug delivery systems for inhalation, nebulization.

Abstrak

Sekitar 80% dari total penderita epilepsi di seluruh dunia ditemukan di negara-negara berkembang. Upaya yang banyak dilakukan adalah memodifikasi senyawa obat, bentuk sediaan, dan sistem penghantaran obat. Upaya ini tidak terlepas dari peran farmasi yang memanfaatkan ilmu sains dan teknologi untuk mengatasi keterbatasan pada beberapa bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat. Salah satu sistem penghantaran obat yang digunakan adalah melalui teknologi inhalasi. Teknologi inhalasi dapat dikombinasikan dengan teknologi liposom untuk meningkatkan bioavailabilitas dan waktu onset yang cepat. Liposom adalah teknologi yang terdiri dari lapisan bilayer fosfatidilkolin dengan ukuran antara 25 nm hingga 2,5 μ m. Selain itu, fosfatidilkolin juga merupakan surfaktan paru yang efektif dalam meningkatkan proses absorpsi obat. Sudah banyak review komprehensif yang dilakukan untuk mengembangkan liposom dalam konteks teknologi inhalasi. Obat antiepilepsi saat ini memiliki koefisien partisi dan bioavailabilitas yang rendah. Oleh karena itu, penggunaan obat anti-epilepsi dengan teknologi liposom melalui jalur inhalasi diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan non-invasif.

Kata Kunci: Liposom, Sistem Penghantar Obat Inhalasi, Nebulasi.

Received: 15 August 2023, Revised: 2 October 2023, Accepted: 6 October 2023, Published: 11 November 2023

Citation: A. Yuwanda, "Review Artikel: Liposom Sebagai Sistem Penghantar Obat Epilepsi Melalui Jalur Intranasal," J. Pharm. Halal Stud., vol. 1, no. 1, pp. 1–3, 2023. <https://doi.org/10.70608/gr88kz85>



© 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

1. PENDAHULUAN

Menurut penelitian dari *World Health Organization* (WHO), ditemukan sekitar 50 juta orang di seluruh dunia menderita penyakit dalam system saraf pusat [1]. Sekitar 80% dari total penderita penyakit sistem saraf pusat di seluruh dunia ditemukan di negara berkembang [2]. Untuk penderita system saraf pusat di Indonesia, prevalensi penderita epilepsi Indonesia berkisar antara 0,5 – 4% dengan rata-rata prevalensi epilepsi 8,2 per 1.000. Sistem saraf pusat (SSP) atau *Central Nervous System* (CNS) adalah bagian dari sistem saraf yang mengintegrasikan informasi yang diterima dan mengkoordinasikan kegiatan ke seluruh bagian tubuh. Organ yang bertanggung jawab dalam sistem saraf pusat adalah otak yang terdapat di dalam rongga tengkorak, tepatnya di depan sumsum tulang belakang, dan diselubungi oleh selaput. Selaput ini memiliki fungsi utama untuk melindungi otak dengan cara meregulasi setiap molekul obat yang masuk ke dalam otak. Selaput ini disebut Blood brain barrier (BBB) atau sawar darah otak. Inhalasi dan nebulisasi salah satu merupakan jalur non invasive menuju otak [3], [4].

Secara umum terdapat faktor yang mempengaruhi masuknya obat dari darah ke otak, yaitu kelarutan obat dalam lemak, ikatan obat dengan plasma protein, dan ionisasi obat. Penghantaran pada sawar darah otak telah dikembangkan untuk meningkatkan fungsi strategis dari obat yang ditujukan untuk pengobatan yang memiliki target pada CNS. Sistem yang dikembangkan tersebut berprinsip pada tiga klasifikasi yaitu teknik invasif (contoh *intracerebral implants, intraventricular infusion*), teknik non-invasif (contoh *prodrugs, liposom*), dan *miscellaneous techniques* (contoh *intranasal delivery, iontophoretic delivery*) [5].

Teknologi non-invasif merupakan pilihan yang tepat karena tidak menimbulkan rasa sakit dan meningkatkan tingkat kepatuhan minum obat pada pasien. Penggunaan dan perkembangan teknologi nanopartikel menjadi pilihan. Pendekatan ini memanfaatkan nanoteknologi yang menggunakan metode pengurangan ukuran sehingga menghasilkan berbagai jenis ukuran nanopartikel dengan sifat fisikokimia dan biologis yang unik. Selain itu, sistem nanopartikel dapat membantu dalam mengurangi toksisitas, meningkatkan pelepasan, meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati, serta formulasi obat yang lebih baik. Salah satu sediaan nano dengan jalur inhalasi menuju otak adalah teknologi liposom.

2. METODE PENELITIAN

Data yang digunakan dalam penulisan review artikel ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka, baik yang berasal dari pustaka primer maupun sekunder. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrumen pencarian pustaka berbasis online seperti NCBI-PubMed, Google Scholar, Scencedirect, Researchgate, Elsevier dan Spinger. Kata kunci

yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan “*Liposome for CNS*”, “*CNS Liposome systemic*”, “*Liposome and CNS Route*” dan “*alternatif drugs for CNS*”. Pustaka yang telah didapat kemudian disusun sesuai dengan kerangka, data obat dengan aktivitas untuk CNS disusun dalam bentuk tabel, serta penulisan review artikel dilakukan sesuai dengan format yang diberikan. Dari hasil studi literatur, diperoleh beberapa jurnal yang memuat informasi mengenai teknologi liposom dan formulasi yang akan ditampilkan pada Tabel 1.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil studi literatur, diperoleh beberapa jurnal yang memuat informasi mengenai teknologi liposom dan formulasi yang akan ditampilkan pada Tabel 1. Penggunaan liposom memberikan beberapa keuntungan [5]–[7]. Liposom dapat meningkatkan kelarutan dan memiliki biokompatibilitas yang tinggi. Pembuatan liposom yang relatif mudah dalam pembuatannya. Liposom dapat digunakan sebagai pembawa bahan obat yang bersifat hidrofilik, amfifilik, atau lipofilik. Selain itu, terdapat modulasi yang sederhana dari karakteristik farmakokinetiknya hanya dengan mengganti komposisi bilayer. Liposom juga dapat digunakan untuk sistem penghantaran tertarget sebagai berikut:

1. LIPOSOM ATP

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh membuktikan bahwa liposom Adenosin trifosfat (ATP) untuk penghantaran obat yang efektif di seluruh sawar darah otak [8]. Adenosin pada otak berfungsi melindungi otak dengan menekan aktivitas saraf dan meningkatkan aliran darah pada otot. Ligasi konvensi dari makromolekul seperti peptida, antibodi, dan RNA aptamers adalah metode yang efektif untuk penargetan reseptor liposom, yang memungkinkan penetrasi kedalam sawar darah otak dan secara khusus ke lokasi penyakit. Penelitian lain yang telah membuktikan sistem penghantaran berbasis liposom yang terdiri dari liposom fusogenik yang membungkus unsur-unsur responsif ATP liposom. Liposom fusogenik memiliki kompleks protein-DNA kompleks yang mengandung DNA responsif ATP dengan doxorubicin (DOX) dan dapat melepaskan DOX melalui perubahan konformasi dari dupleks ke kompleks aptamer / ATP dengan adanya ATP. Hasilnya menunjukkan enkapsulasi mampu melindungi ATP dari degradasi oleh ektonukleotidase dan liposom ATP aktif terhadap iskemia otak [9].

Tabel 1 Aplikasi Liposom Pada Berbagai Jenis Obat Dengan Target SSP

No.	Senyawa Kimia Obat	Fungsi	Referensi
1	Liposom ATP	Melindungi otak dengan menekan aktivitas saraf dan meningkatkan aliran darah pada otot	[8], [9]
2	Liposom Calpain	Iskemia otak	[10]
3	Liposom Boron	Deliveri sel glioma otak	[11]
4	Liposom Carboksifluoresen	antibodi	[12]
5	Cytidine diphosphocholine (CDP-Choline)	Iskemia otak dan efek neuroprotektif	[13] [14]
6	Liposom Temozolomide	pengiriman obat ke system saraf pusat	[15]
7	liposom Cisplastin	pengiriman obat ke system saraf pusat	[16]
8	Liposom Evan Blue	efek neuroprotektif	[17], [18]
9	Liposom Aktinium	Terapi tumor otak	[19]–[21]
10	Liposom Gaba	Teknologi Pembawa	[22]
11	Liposom Kurkumin	Efek antikonvulsan	[6]
12	Liposom Nimodipin	Efek antikonvulsan	[21]
13	Liposom Fenitoin	Antiepilepsi	[23]–[25]
14	Liposom Tokoferol	memperpanjang durasi pelepasan anestesi	[26]–[31]
15	Liposom Transferin	terapi theranostik otak	[15]

2. LIPOSOM BORON

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan bahwa terapi neutron boron (BNCT) pada tikus diiradiasi 30 jam setelah injeksi kedua dalam sinar neutron termal untuk berbagai jangka waktu [11]. Ukuran tumor dipantau setiap hari selama 72 hari. Keberhasilan pengobatan kanker oleh boronneutron-capture therapy (BNCT) dengan boron-10. Penelitian lain juga menunjukkan keberhasilan teknologi liposom boron dalam mengobati Glioma ganas. Penyakit ini adalah kanker otak yang paling umum dan mematikan. Sistem pengiriman liposom terbukti efektif untuk mengatasi hambatan anatomis untuk meningkatkan efisiensi pengiriman BNCT ke sel glioma otak. [8].

3. LIPOSOM CALPAIN

Liposom Calpain inhibitor mungkin menjadi obat ampuh untuk iskemia otak depan. Iskemia adalah kondisi kekurangan suplai darah ke jaringan atau organ tubuh [10], [32]. Iskemia timbul oleh adanya permasalahan pada pembuluh darah. Iskemia juga dapat diartikan sebagai anemia lokal yang umumnya terjadi pada area tubuh tertentu saja, misalnya jantung, usus, dan otak. Kurangnya absorpsi dalam menembus sawar darah otak menjadi kurangnya efek ALLNal meskipun berat molekulnya kecil (Mr. 383) dan bioavailabilitas yang rendah dalam lemak mungkin terkait dua faktor [33]. Pertama, berat molekulnya mendekati memiliki rentang berat molekul 400–600 untuk batas menembus BBB. Kedua, dengan ikatan konjugasi ALLNal dengan liposom, ALLNal dapat dipertahankan konsentrasi yang lebih tinggi di otak daripada ALLNal tanpa enkapsulasi. Dengan ikatan konjugasi liposom, pemberian calpain yang diberikan melalui rute vena, bukan dari transventrikular atau transkisternal [10].

4. LIPOSOM KARBOKSIFLUORESEN

Penelitian sebelumnya berhasil membuktikan bahwa liposom pada reseptor antibodi monoklonal yang diinternalisasi oleh endositosis yang dimediasi reseptor anion karboksifluoresen [34], [35]. Enkapsulasi senyawa dalam transporter liposom meningkatkan bioavailabilitas dan waktu onset. Dalam penelitian tersebut, kombinasi antara asam lemak dan ligan yang merupakan fosfolipid menghasilkan bentuk misel dan liposom sebagai pembawa. Nilai ketebalan dari susunan liposom diamati untuk menghasilkan penetrasi yang lebih baik [36]–[38]. Modifikasi liposom juga dilakukan dengan variasi campuran berbeda derajat keasaman. Eksperimen dengan karakterisasi fotofisik dari sel-sel endotel otak tikus membuktikan nilai penyerapan liposom yang dimodifikasi oleh liposom berbeda signifikan dibandingkan sebelum di enkapsulasi [39], [40].

5. LIPOSOM CDP-CHOLINE

Penelitian yang dilakukan oleh sebelumnya berhasil menggunakan Citicholine yang memberikan efek

neuroprotektif pada kasus pencegahan beberapa penyakit pada sistem saraf [13]. Penelitian pada modifikasi pada sediaan citicholine dengan tujuan peningkatan penetrasi menuju reseptor target dengan pengamatan menggunakan metode transfer *chemical exchange saturation transfer* (CEST) MRI [14], [41], [42]. Pengamatan terhadap deteksi dua sinyal CEST yang melekat pada +1 dan +2 ppm, masing-masing dihubungkan dengan gugus hidroksil dan amina proton. Untuk memfasilitasi pengiriman obat menuju, citicholine di enkapsulasi liposom (CDPC-lipo) dan diuji sifat partikel dan sifat CEST MRI. Liposom citicholine memberikan penetrasi obat yang lebih baik pada reseptor otak yang mengalami iskemia. Nilai CEST MRI terdeteksi pada daerah tersebut pada 2 ppm. Data tersebut menunjukkan peningkatan penghantaran obat enkapsulasi menuju sistem saraf pusat dengan target *cell adhesion molecule* (VCAM)-1. Penelitian lain juga Cytidine-5V –di-phosphocholine (CDP-choline, Citicoline, Somazina) digunakan secara klinis (rute I.V) untuk pengobatan. CDP-choline liposom secara signifikan meningkatkan serapan otak atas obat dalam model iskemia serebral [43]. Liposom diformulasikan sebagai DPPC, DPPS, kolesterol, gangliosida GM1; 7/4/7 / 1,57 rasio molar atau 35,8 / 20,4 / 35,8 / 8,0% mol. Molekul dari Lipo-CDP kolin secara signifikan ($P < 0,01$) mampu mengurangi penyumbatan di pembuluh otak sebesar 62% dibandingkan dengan dosis setara CDP-choline tanpa enkapsulasi sebesar 26% setelah 1 jam setelah diuji. Formulasi liposom meningkatkan tingkat kelangsungan hidup tikus yang mengalami iskemia dan reperfusi sekitar 66%, dibandingkan dengan CDPC tanpa enkapsulasi [14].

6. LIPOSOM TEMOZOLOMIDE

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan *Convection-enhanced delivery* (CED) untuk pengiriman obat langsung ke dalam sistem saraf pusat/ *central nervous system* (CNS) [44]. Metode ini mengamati peningkatan konsentrasi obat dalam untuk tumor otak. Tantangan utamanya obat dapat melewati sawar darah otak menuju lokasi tumor. Enkapsulasi temozolide dengan liposom menggunakan bahan dasar *Di-palmitoyl-phosphatidyl-choline* (DPPC). Pengamatan dilakukan pada uji *in vivo* menggunakan hewan tikus yang dibuat tumor U87. Liposom temozolomide menunjukkan peningkatan penetrasi obat menuju sel tumor U87. Nilai penjerapan liposom temozolomid berada pada 87% membentuk ikatan kompleks. Hasil dari pengujian liposom TMZ dengan dosis liposom tersebut adalah 8,7 mg per mL dapat mengurangi tumor secara signifikan dibandingkan dengan obat tanpa enkapsulasi [44].

7. LIPOSOM CISPLASTIN

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan Metode tentang peningkatan penetrasi penargetan tumor glioma pada otak [16]. Dalam penelitian ini,

cisplatin yang di enkapsulasi liposom ditambahkan transferin untuk menyelidiki karakteristik penargetan glioma di otak. Metode tentang bagaimana meningkatkan penargetan berurutan glioma setelah melewati obat melalui sawar darah-otak. Berdasarkan pengamatan antiproliferasi enkapsulasi liposom meningkatkan pertumbuhan sel glioma C6 dibandingkan obat tanpa enkapsulasi dengan nilai IC50 sebesar 26.66 and 135.07 $\mu\text{g/mL}$ dengan waktu penetrasi yang lebih singkat. Dari data enkapsulasi liposom terbukti efektif untuk penetrasi obat melewati sawar darah otak [16].

8. LIPOSOM EVAN-BLUE (EB)

Penelitian yang dilakukan oleh Roller et al. (2015) berhasil membuktikan terapi utama untuk glioma. Enkapsulasi EB dengan liposom diuji untuk keamanan *in vitro* dan *in vivo*. Uji dilakukan pada model tikus Fischer 344 dengan perlakuan penanaman sel glioma tipe 3RT1RT2A. Hasil dari penelitian enkapsulasi lip-EB disuntikan melalui pembuluh vena melalui ekor tikus. Hasil dari luas tumor $0,89 \pm 0,05$, rasio perimeter adalah $0,94 \pm 0,04$, Manders R adalah $0,51 \pm 0,08$, dan M1 adalah $0,97 \pm 0,06$. Liposom enkapsulasi EB dapat mengurangi jaringan tumor glioma, dan berbeda signifikan dengan yang tidak dienkapsulasi [17]. Penelitian lain juga menunjukkan liposom termosensitif dan hipertermia tidak hanya berkontribusi pada mereduksi tumor tetapi juga membantu meningkatkan konsentrasi obat kemoterapi ke dalam tumor menginvasi zona dengan hipertermia lokal ringan 41°C [18].

9. LIPOSOM INTEGRIN

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan penelitian tentang menuju target glioblastoma untuk tumor pada sistem saraf pusat [45]. Obat memiliki tantangan menuju target sel karena harus melawati sawar darah otak. Liposom berbahan dasar kombinasi Dyne PE, Dyne PC, DPPC. Obat yang dienkapsulasi adalah Aktinium-225. Dari hasil riset menunjukkan bahwa enkapsulasi liposom meningkatkan daya permeabilitas ke pembuluh darah glioblastoma. Berdasarkan hasil ini, selain efek anti-tumor langsung, $^{225}\text{Ac-IA-TLs}$ berpotensi digunakan untuk meningkatkan permeabilitas BBB dan BTB untuk pengiriman efektif terapi anti-tumor yang diberikan secara sistemik [45].

10. LIPOSOME GABA

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan penelitian tentang Liposom sebagai teknologi pembawa menuju sistem saraf pusat. Zat yang dienkapsulasi adalah *Gamma-amino butyric Acid* (GABA) adalah penghambat senyawa neurotransmitter di otak. Uji dilakukan pengamatan 2 hari injeksi dengan perlakuan *intracerebroventricularly* (ICV) pada tikus galur wistar. Hasil ini menunjukkan bahwa GABA dengan enkapsulasi liposom untuk efek kronis GABA di daerah sistem saraf pusat [22].

Parameter yang diamati adalah perubahan tekanan arteri, denyut jantung dan nilai aktivitas saraf simpatik ginjal. Hasilnya GABA dengan enkapsulasi dengan liposom menunjukkan nilai penetrasi lebih baik dibandingkan yang tidak dengan enkapsulasi. bahan dasar liposom yang digunakan adalah *L-a-distearoyl-phosphatidylcholine* (DSPC), Kolesterol dan *distearoyl-phosphatidylethanolamine-polyethylene glycol 2000* (DSPE-PEG2000) [22].

11. LIPOSOM KURKUMIN

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan efek antikonvulsan yang menjanjikan dari kurkumin. Alasan formulasi liposom karena senyawa ini memiliki ketersediaan hayati yang rendah merupakan penghalang utama terhadap tindakan farmakologisnya. Kurkumin liposom yang terperangkap dalam dosis 25 dan 50mg/kg menunjukkan peningkatan yang signifikan pada ambang kejut saat ini dan latensi untuk kejang mioklonik dan umum pada tes ICES dan kejang yang diinduksi PTZ. Kurkumin yang mengandung liposomal memiliki aktivitas antikonvulsan terhadap status epilepsi pada tikus [6].

12. NIMODIPIN LIPOPSOME

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan Nimodipin telah terbukti memiliki aksi penghambatan pada epilepsi dan kerusakan otak pada uji coba hewan. Aktivitas antikonvulsan mungkin diuji oleh model pilocarpine. Pemberian NMD-Lipo pada dosis 0,1, 1, dan 10 mg / kg tidak menyebabkan toksisitas pada hewan. Selanjutnya, NMD-Lipo mencegah pemasangan 100% dari kejang yang diinduksi oleh pilocarpine dan mencegah kematian 100% dari tikus yang diobati dengan pilocarpine. Data ini menunjukkan bahwa NMD-Lipo memiliki aktivitas antikonvulsan yang secara signifikan lebih unggul daripada NMD tanpa enkapsulasi [21].

13. LIPOSOM FENITOIN

Penelitian yang dilakukan oleh sebelumnya berhasil membuktikan penelitian Fenitoin yang dienkapsulasi dengan liposom meningkatkan stabilisasi molekul dengan bahan dasar poli-vinil alkohol (PVA). Jenis liposom yang dibentuk lapisan tipis multilayer. Data penelitian sebelumnya menunjukkan Fenitoin yang dienkapsulasi liposom memiliki laju pelepasan yang lebih baik dari Fenitoin non-liposom [23]. Penelitian Mori et al. (1995) berhasil membuktikan liposom Fenitoin intravena pada tikus model yang dibuat kejang dengan induksi *di-butyryl-cAMP* dan *ethylene-diamine-tetra-acetic acid* ke dalam amygdala (AM). Dosis efektif 40 mg / kg dapat meningkatkan efek antikonvulsan pada hewan uji [23], [25].

14. LIPOSOM TOKOFEROL

Penelitian yang dilakukan sebelumnya berhasil membuktikan formulasi tokoferol dengan liposom dengan bahan utama fosfatidilkolin telur / kolesterol / α - tokoferol (4: 3: 0,07% mol) dengan penambahan dapar dengan pH 7,4 mampu meningkatkan penghantaran ripovacaine [28], [29]. Enkapsulasi liposom ripovacaine dalam liposom gradien ion secara signifikan memperpanjang durasi pelepasan anestesi, menunjukkan efek anestesi jangka panjang selama prosedur bedah dan selama periode pasca operasi [26], [27], [30], [31].

15. LIPOSOM TRANSFERIN

Penelitian ini ditujukan untuk penghantaran Dopamine menuju otak melewati sawar darah otak untuk penyakit Parkinson. Trasferin liposom yang mengandung dopamine dibuat dengan teknik dehidrasi-rehidrasi dari fosfatidilkolin berbahan dasar soya. Efisiensi enkapsulasi dari liposom lebih dari 35%, indeks polidispersitas nya 0,2 dan nilai zeta potensial (+7,5mV). Hasil pengujian *in vivo* dari sistem ini menunjukkan peningkatan permeabilitas dibandingkan yang tidak di enkapsulasi. [15].

4. KESIMPULAN

Teknologi pembuatan liposom dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat melalui sistem saraf pusat. Dalam bidang penelitian memberikan gambaran potensi formulasi liposom melalui sediaan alternatif non-invasif menuju otak.

Daftar Pustaka

- [1] M. Lindenberg, S. Kopp, and J. B. Dressman, "Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 58, no. 2, pp. 265–278, 2004, doi: 10.1016/j.ejpb.2004.03.001.
- [2] I. Megiddo, A. Colson, D. Chisholm, T. Dua, A. Nandi, and R. Laxminarayan, "Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model," *Epilepsia*, 2016, doi: 10.1111/epi.13294.
- [3] M. Moreira and M. Sarraguça, "How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century," *Int J Pharm*, vol. 590, no. September, p. 119905, 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119905.
- [4] F. Laffleur and V. Keckeis, "Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed?," *Int J Pharm*, vol. 590, no. September, 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119912.
- [5] D. Cipolla and H. Chan, "Liposomal formulations for inhalation," pp. 1047–1072, 2013.
- [6] N. B. Agarwal, S. Jain, D. Nagpal, N. K. Agarwal, P. K. Mediratta, and K. K. Sharma, "Liposomal formulation of curcumin attenuates seizures in different experimental models of epilepsy in mice," *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 27, no. 2, pp. 169–172, 2013, doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.01002.x.
- [7] X. Zhou *et al.*, "Modulation of Mononuclear Phagocyte Inflammatory Response by Liposome-Encapsulated Voltage Gated Sodium Channel Inhibitor Ameliorates Myocardial Ischemia / Reperfusion Injury in Rats," vol. 8, no. 9, pp. 1–13, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0074390.
- [8] Y. S. Choi *et al.*, "Enhanced cell survival of pH-sensitive bioenergetic nucleotide nanoparticles in energy/oxygen-depleted cells and their intranasal delivery for reduced brain infarction," *Acta Biomater*, vol. 41, pp. 147–160, 2016, doi: 10.1016/j.actbio.2016.05.037.
- [9] L. F. Gamarra, "Getting into the brain : liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood – brain barrier," pp. 5381–5414, 2016.
- [10] M. Yokota, "Calpain inhibitor entrapped in liposome rescues ischemic neuronal damage," pp. 8–14, 1999.
- [11] C. A. Maitz *et al.*, "Validation and Comparison of the Therapeutic Efficacy of Boron Neutron Capture Therapy Mediated By Boron-Rich Liposomes in Multiple Murine Tumor Models," *Transl Oncol*, vol. 10, no. 4, pp. 686–692, 2017, doi: 10.1016/j.tranon.2017.05.003.
- [12] S. Draffehn, J. Eichhorst, B. Wiesner, and M. U. Kumke, "Insight into the Modification of Polymeric Micellar and Liposomal Nanocarriers by Fluorescein-labeled Lipids and Uptake Mediating Lipopeptides," 2016, doi: 10.1021/acs.langmuir.6b01487.
- [13] H. Liu *et al.*, "Label-free CEST MRI detection of citicoline-liposome drug delivery in ischemic stroke," *Theranostics*, vol. 6, no. 10, pp. 1588–1600, 2016, doi: 10.7150/thno.15492.
- [14] M. Fresta and G. Puglisi, "Journal of pharmaceutics Biological effects of CDP-choline loaded long circulating liposomes on rat cerebral post-ischemic reperfusion," vol. 134, pp. 89–97, 1996.
- [15] A. Lopalco, A. Cutrignelli, N. Denora, A. Lopodota, M. Franco, and V. Laquintana, "Transferrin functionalized liposomes loading dopamine HCl: Development and permeability studies across an *In vitro* model of human blood-brain barrier," *Nanomaterials*, vol. 8, no. 3, 2018, doi: 10.3390/nano8030178.
- [16] Q. Lv *et al.*, "Characteristics of sequential targeting of brain glioma for transferrin-modified cisplatin liposome," *Int J Pharm*, vol. 444, no. 1–2, pp. 1–9, 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.025.
- [17] B. T. Roller, J. M. Munson, B. Brahma, P. J. Santangelo, S. B. Pai, and R. V. Bellamkonda, "Evans blue nanocarriers visually demarcate margins of invasive gliomas," *Drug Deliv Transl Res*, vol. 5, no.

- 2, pp. 116–124, 2015, doi: 10.1007/s13346-013-0139-x.
- [18] K. Kakinumat, R. Tanaka, H. Takahashi, and Y. Sekihara, “Drug delivery to the brain using thermosensitive liposome and local hyperthermia,” vol. 12, no. 1, pp. 157–165, 1996.
- [19] S. Sofou, B. J. Kappel, J. S. Jaggi, M. R. McDevitt, D. A. Scheinberg, and G. Sgouros, “Enhanced retention of the α -particle-emitting daughters of actinium-225 by liposome carriers,” *Bioconjug Chem*, vol. 18, no. 6, pp. 2061–2067, 2007, doi: 10.1021/bc070075t.
- [20] G. Henriksen, B. W. Schoultz, T. E. Michaelsen, S. Bruland, and R. H. Larsen, “Sterically stabilized liposomes as a carrier for α -emitting radium and actinium radionuclides,” *Nucl Med Biol*, vol. 31, no. 4, pp. 441–449, 2004, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2003.11.004.
- [21] L. C. G. e. A. I. Moreno, I. M. F. Cavalcanti, P. Satyal, N. S. Santos-Magalhães, H. M. L. Rolim, and R. M. Freitas, “Acute toxicity and anticonvulsant activity of liposomes containing nimodipine on pilocarpine-induced seizures in mice,” *Neurosci Lett*, vol. 585, pp. 38–42, 2015, doi: 10.1016/j.neulet.2014.11.025.
- [22] G. C. Vaz *et al.*, “CARDIOVASCULAR AND BEHAVIORAL EFFECTS PRODUCED BY ADMINISTRATION OF LIPOSOME-ENTRAPPED GABA INTO THE RAT CENTRAL NERVOUS SYSTEM,” vol. 285, pp. 60–69, 2015, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.10.067.
- [23] K. Zasada *et al.*, “Colloids and Surfaces B: Biointerfaces ‘ One-component ’ ultrathin multilayer films based on poly (vinyl alcohol) as stabilizing coating for phenytoin-loaded liposomes,” vol. 135, pp. 133–142, 2015.
- [24] Y. Mohammad, R. N. Prentice, B. J. Boyd, and S. B. Rizwan, “Comparison of cubosomes and hexosomes for the delivery of phenytoin to the brain,” *J Colloid Interface Sci*, vol. 605, pp. 146–154, 2022, doi: 10.1016/j.jcis.2021.07.070.
- [25] N. Mori, A. Kurokouchi, K. Osonoe, H. Saitoh, K. Ariga, and K. Suzuki, “Liposome-entrapped phenytoin locally suppresses amygdaloid epileptogenic focus created by db-cAMP / EDTA in rats,” vol. 703, pp. 184–190, 1995.
- [26] P. J. Quinn, “The effect of tocopherol on the structure and permeability of phosphatidylcholine liposomes,” *Journal of Controlled Release*, vol. 160, no. 2, pp. 158–163, 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2011.12.029.
- [27] Y. Qu, J. Tang, L. Liu, L. L. Song, S. Chen, and Y. Gao, “ α -Tocopherol liposome loaded chitosan hydrogel to suppress oxidative stress injury in cardiomyocytes,” *Int J Biol Macromol*, vol. 125, pp. 1192–1202, 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.092.
- [28] A. Poudel, G. Gachumi, K. M. Wasan, Z. D. Bashi, A. El Aneed, and I. Badea, “Development and characterization of liposomal formulations containing phytosterols extracted from canola oil deodorizer distillate along with tocopherols as food additives,” *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 4, 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11040185.
- [29] G. Neunert, P. Górnaś, K. Dwiecki, A. Siger, and K. Polewski, “Synergistic and antagonistic effects between alpha-tocopherol and phenolic acids in liposome system: spectroscopic study,” *European Food Research and Technology*, vol. 241, no. 6, pp. 749–757, 2015, doi: 10.1007/s00217-015-2500-4.
- [30] V. Ravula, Y. L. Lo, Y. T. Wu, C. W. Chang, S. V. Patri, and L. F. Wang, “Arginine-tocopherol bioconjugated lipid vesicles for selective pTRAIL delivery and subsequent apoptosis induction in glioblastoma cells,” *Materials Science and Engineering C*, vol. 126, no. May, p. 112189, 2021, doi: 10.1016/j.msec.2021.112189.
- [31] F. Nacka, M. Cansell, P. Méléard, and N. Combe, “Incorporation of α -tocopherol in marine lipid-based liposomes: In vitro and in vivo studies,” *Lipids*, vol. 36, no. 12, pp. 1313–1320, 2001, doi: 10.1007/s11745-001-0846-x.
- [32] A. K. Chakrabarti, S. Dasgupta, R. H. Gadsden, E. L. Hogan, and N. L. Banik, “Regulation of brain m calpain Ca²⁺ sensitivity by mixtures of membrane lipids: Activation at intracellular Ca²⁺ Level,” *J Neurosci Res*, vol. 44, no. 4, pp. 374–380, 1996, doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960515)44:4<374::AID-JNR9>3.0.CO;2-9.
- [33] L. M. Yu, Y. S. Zhu, C. Z. Xu, L. L. Zhou, Z. X. Xue, and Z. Z. Cai, “High calpain-1 expression predicts a poor clinical outcome and contributes to tumor progression in pancreatic cancer patients,” *Clinical and Translational Oncology*, vol. 21, no. 7, pp. 924–932, 2019, doi: 10.1007/s12094-018-02006-6.
- [34] J. Sforzi, G. Ferrauto, S. Aime, and S. Geninatti Crich, “A Simple and Fast Assay Based on Carboxyfluorescein-Loaded Liposome for Quantitative DNA Detection,” *ACS Omega*, vol. 5, no. 4, pp. 1764–1772, 2020, doi: 10.1021/acsomega.9b01457.
- [35] J. N. Weinstein, R. Blumenthal, and R. D. Klausner, “[38] Carboxyfluorescein Leakage Assay for Lipoprotein-Liposome Interaction,” *Methods Enzymol*, vol. 128, no. C, pp. 657–668, 1986, doi: 10.1016/0076-6879(86)28098-2.
- [36] Y. Shimoyama *et al.*, “Effects of application method on skin penetration of carboxyfluorescein incorporated in liposomes,” *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, vol. 58, no. 3, pp. 429–431, 2010, doi: 10.1248/cpb.58.429.
- [37] M. Badran, K. Shalaby, and A. Al-Omrani, “Influence of the flexible liposomes on the skin deposition of a hydrophilic model drug, carboxyfluorescein: Dependency on their composition,” *The Scientific World Journal*, vol. 2012, pp. 1–10, 2012, doi: 10.1100/2012/134876.
- [38] R. F. Chen and J. R. Knutson, “Mechanism of fluorescence concentration quenching of

- carboxyfluorescein in liposomes: Energy transfer to nonfluorescent dimers,” *Anal Biochem*, vol. 172, no. 1, pp. 61–77, 1988, doi: 10.1016/0003-2697(88)90412-5.
- [39] K. Hashizaki, H. Taguchi, H. Sakai, M. Abe, Y. Saito, and N. Ogawa, “Carboxyfluorescein leakage from poly(ethylene glycol)-grafted liposomes induced by the interaction with serum,” *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, vol. 54, no. 1, pp. 80–84, 2006, doi: 10.1248/cpb.54.80.
- [40] P. Hinow, A. Radunskaya, I. Tucker, and L. Yang, “Kinetics of bile salt binding to liposomes revealed by carboxyfluorescein release and mathematical modeling,” *J Liposome Res*, vol. 22, no. 3, pp. 237–244, 2012, doi: 10.3109/08982104.2012.675338.
- [41] R. Muralikrishna, J. F. Hatcher, and K. Tureyen, “CDP-choline liposomes provide significant reduction in infarction over free CDP-choline in stroke,” vol. 1058, pp. 193–197, 2005, doi: 10.1016/j.brainres.2005.07.067.
- [42] M. Fresta, G. Puglisi, A. M. Panico, S. Di Marco, and G. Mazzone, “Cdp-choline entrapment and release from multilamellar and reverse-phase evaporation liposomes,” *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 19, no. 5, pp. 559–585, 1993, doi: 10.3109/03639049309062967.
- [43] S. Duan *et al.*, “*in vivo* antimalarial activity and pharmacokinetics of artemisinic acid-choline derivative liposomes in rodents,” *Parasitology*, vol. 147, no. 1, pp. 58–64, 2020, doi: 10.1017/S0031182019001306.
- [44] C. Y. Lin, R. J. Li, C. Y. Huang, K. C. Wei, and P. Y. Chen, “Controlled release of liposome-encapsulated temozolomide for brain tumour treatment by convection-enhanced delivery,” *J Drug Target*, vol. 26, no. 4, pp. 325–332, 2018, doi: 10.1080/1061186X.2017.1379526.
- [45] A. Sattiraju *et al.*, “Alpha particle enhanced blood brain/tumor barrier permeabilization in glioblastomas using integrin alpha-v beta-3-targeted liposomes,” *Mol Cancer Ther*, vol. 16, no. 10, pp. 2191–2200, 2017, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0907.