

Review Artikel : Rute Pemberian Terbaik dari Sistem Penghantaran Obat Menuju Sistem Syaraf Pusat dari Berbagai Rute Pemberian

Andi Permana¹, Alisya Nabila Agustin², Intan Nurlaili Izzah³, Nisa Nur Azizah⁴, Selviani Eka Suci⁵, Tita Ruhdiana⁶, Nia Yuniarsih⁷

Universitas Buana Perjuangan Karawang, Jawa Barat^{1,2,3,4,5,6,7}

Email : ¹fm19.andipermana@mhs.ubpkarawang.ac.id , ²fm19.alisyaagustin@mhs.ubpkarawang.ac.id, ³fm19.intanizzah@mhs.ubpkarawang.ac.id, ⁴fm19.nisaazizah@mhs.ubpkarawang.ac.id, ⁵fm19.selvianisuci@mhs.ubpkarawang.ac.id, ⁶fm19.titaruhdiana@mhs.ubpkarawang.ac.id, ⁷nia.yuniarsih@ubpkarawang.ac.id

ABSTRACT

The development of methods to improve drug delivery for use in life-threatening diseases such as cancer and viral infections is urgently needed. Some drugs that have a drug delivery system to the central nervous system are mostly into active targeted delivery. The central nervous system is related to the human nervous system which is a complex, highly specialized and interconnected network of nerves. The functions of the nervous system include: coordinating, interpreting and controlling the interaction between the individual and the surrounding environment. The purpose of this review article is to find out the best route of drug administration from several routes of administration to get the best injection route, but the optimal route for delivery to the brain may depend on the underlying disease being treated.

Keywords: drug delivery, central nervous system, route of administration

ABSTRAK

Pengembangan metode untuk memperbaiki penghantaran obat yang digunakan pada penyakit-penyakit yang membahayakan jiwa seperti kanker dan infeksi virus sangat dibutuhkan saat ini. Beberapa obat yang memiliki sistem penghantaran obat ke sistem saraf pusat merupakan sebagian besar masuk kedalam penghantar tertarget aktif. Susunan saraf pusat berkaitan dengan sistem saraf manusia yang merupakan suatu jaringan saraf yang kompleks, sangat khusus dan saling berhubungan satu dengan yang lain. Fungsi sistem saraf antara lain : mengkoordinasi, menafsirkan dan mengontrol interaksi antara individu dengan lingkungan sekitarnya. Tujuan dari review artikel ini yaitu untuk mengetahui rute pemberian obat terbaik dari beberapa rute pemberian didapatkan rute injeksi paling baik, tetapi rute optimal untuk pengiriman ke otak mungkin tergantung mungkin bahwa rute optimal untuk pengiriman ke otak mungkin tergantung pada penyakit yang mendasari sedang ditangani.

Kata kunci: penghantaran obat, sistem saraf pusat, rute pemberian

PENDAHULUAN

Pengembangan metode untuk memperbaiki penghantaran obat yang digunakan pada penyakit-penyakit yang membahayakan jiwa seperti kanker dan infeksi virus sangat dibutuhkan saat ini. Selektifitas dalam pengobatan sangatlah dibutuhkan. Hal tersebut merupakan tantangan bagi industri farmasi untuk mengembangkan sistem penghantaran tertarget yang memiliki fungsi spesifik pada target aksi tertentu. Tujuan utama pengembangan sistem penghantaran tertarget adalah untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ, sehingga akan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ non target (Gamett, 2001). Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan. Konsep sistem penghantaran obat tertarget mulai dikembangkan pada awal abad 20 ketika Paul Erlich menemukan konsep “magic bullet” yang menekankan pada penghantaran obat yang ditujukan pada target spesifik. Kebanyakan sistem penghantaran obat bersifat tertarget pasif, sehingga untuk mengkonversi menjadi sistem penghantaran tertarget aktif, sistem penghantaran obat dibuat lebih pintar melalui penggabungan dengan ligan yang dapat dikenali oleh reseptor pada target sel^[1]. Keuntungan sistem penghantaran tertarget selain dapat mengurangi toksisitas dengan mengurangi efek samping yang ditimbulkan, juga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mereduksi biaya pemeliharaan kesehatan (Jain, 2001).

Konsep sistem penghantaran obat tertarget, Sistem penghantaran obat tertarget dapat dibedakan menjadi 2, yaitu sistem tertarget aktif dan tertarget pasif. Sistem penghantaran tertarget pasif bertujuan meningkatkan konsentrasi obat pada tempat aksi melalui pengurangan interaksi yang tidak spesifik dengan mendesain sifat fisika-kimia sistem penghantaran yang digunakan, meliputi: ukuran, muatan permukaan, hidrofobisitas permukaan, sensitivitas pada pemicu, dan aktivitas permukaan sehingga dapat mengatasi barrier anatomi, seluler, dan subseluler dalam penghantaran obat. Contoh sistem penghantaran

jenis ini yaitu: liposom, mikro/nanopartikel, misel, dan konjugat polimer. Sebaliknya sistem penghantaran tertarget aktif merupakan sistem penghantaran tertarget pasif yang dibuat lebih spesifik dengan penambahan “homing device” yaitu suatu ligan yang dapat dikenali oleh suatu reseptor spesifik kemudian berinteraksi dengan reseptor tersebut yang bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat yang diinginkan (Redmond, 2018) (Jufri, 2004).

Sistem penghantaran tertarget pasif. Desain sistem penghantaran obat yang baik dan berhasil digunakan dalam terapi harus memperhatikan barrier yang harus dilalui oleh obat sehingga sampai pada tempat aksi. Selain itu pemahaman tentang sifat unik tertentu dari target sel dan jaringan juga perlu dipertimbangkan agar dapat mendesain sistem penghantaran yang dapat mengakumulasi obat pada target aksi (Manish, 2011). Terdapat 3 pertimbangan utama untuk membentuk sistem penghantaran yang stabil, yaitu (1) sistem tersebut harus memiliki stabilitas fisikakimia yang cukup sehingga obat tidak terdisosiasi atau terdekomposisi dari sistem penghantarnya sebelum mencapai tempat aksi, (2) setelah sampai pada target aksi, sistem penghantar harus melepaskan obat dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek terapi, (3) sistem penghantar yang digunakan (carrier) harus terdegradasi dan dapat dieliminasi dari tubuh untuk menghindari toksisitas jangka panjang atau imunogenisitas. Sifat fisikakimia sistem penghantaran obat berperan penting pada aktivitas in vivo, antara lain berat molekul, ukuran, hidrofobisitas permukaan, muatan permukaan, dan sensitivitas pada trigger (Oerlemans et al., 2010).

Sistem penghantaran tertarget aktif. Sistem penghantaran tertarget ini dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu target ke organ, target ke sel, dan target subseluler^[9]. Sistem penghantaran yang ditargetkan di organ dimaksudkan agar obat terdeposit dalam organ tersebut dengan memanfaatkan karakter unik yang dimiliki suatu organ. Sebagai contoh liver yang memiliki sifat jaringan mudah ditembus oleh makromolekul atau mikropartikel, sehingga jaringan lain tidak terpengaruh oleh obat yang diberikan karena adanya ikatan ketat “tight junction”. Sistem penghantaran yang targetnya

ke sel dilengkapi dengan material pentarget yang dapat dikenali dan berikatan dengan antigen komplementer dan reseptor yang ada di permukaan sel. Sedangkan sistem penghantaran subseluler menghantarkan obat pada tempat spesifik di dalam sel. Sebagai contoh penghantaran gen ke nukleus suatu sel (Kavyani et al., 2014) (National cancer institute, 2012).

Beberapa obat yang memiliki sistem penghantaran obat ke sistem saraf pusat merupakan sebagian besar masuk kedalam penghantar tertarget aktif. Susunan saraf pusat berkaitan dengan sistem saraf manusia yang merupakan suatu jaringan saraf yang kompleks, sangat khusus dan saling berhubungan satu dengan yang lain. Fungsi sistem saraf antara lain : mengkoordinasi, menafsirkan dan mengontrol interaksi antara individu dengan lingkungan sekitarnya. Stimulan sistem saraf pusat (SSP) adalah obat yang dapat merangsang serebrum meduladan sumsum tulang belakang. Stimulasi daerah korteks otak-depan oleh se-nyawa stimulan (Zhang et al., 2019). SSP akan meningkatkan kewaspadaan, pengurangan kelelahan pikiran dan semangat bertambah. Contoh senyawa stimulan SSP yaitu kafein dan amfetamin Sistem saraf dapat dibagi menjadi sistem saraf pusat atau sentral dan sistem saraf tepi (SST) (Zhoung et al., 2017).. Pada sistem syaraf pusat, rangsang seperti sakit, panas, rasa, cahaya, dan suara mula-mula diterima oleh reseptor, kemudian dilanjutkan ke otak dan sumsum tulang belakang. Rasa sakit disebabkan oleh perangsangan rasa sakit di otak besar. Sedangkan analgetik narkotik menekan reaksi emosional yang ditimbulkan rasa sakit tersebut. Sistem syaraf pusat dapat ditekan seluruhnya oleh penekan saraf pusat yang tidak spesifik, misalnya sedatif hipnotik. Obat yang dapat merangsang SSP disebut analeptika (Manish et al., 2011). Obat-obat yang bekerja terhadap susunan saraf pusat berdasarkan efek farmakodinamikanya dibagi atas dua golongan besar yaitu: merangsang atau menstimulasi yang secara langsung maupun tidak langsung merangsang aktivitas otak, sumsum tulang belakang beserta syarafnya. menghambat atau mendepresi, yang secara langsung maupun tidak langsung memblokir proses-proses tertentu pada aktivitas otak, sumsum tulang belakang dan saraf-sarafnya. Obat yang bekerja pada susunan saraf pusat memperlihatkan efek yang sangat

luas (merangsang atau menghambat secara spesifik atau secara umum). Kelompok obat memperlihatkan selektifitas yang jelas misalnya analgesik antipiretik khusus mempengaruhi pusat pengatur suhu pusat nyeri tanpa pengaruh jelas (Jufri et al., 2004) (Manish et al., 2011).

METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan review artikel adalah metode study pustaka, yaitu metode yang berisi teori-teori yang relevan dengan masalah yang berkaitan dengan penelitian. Data yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu data sekunder yang diperoleh dari data base google scholar dan Pubmed. Adapun kata kunci yang dicari dalam penelitian ini adalah penghantaran obat, sistem saraf pusat, rute pemberian yang paling baik. Dalam penelitian ini, dilakukan pencarian jurnal penelitian yang dipublikasikan di internet dalam jangka waktu 10 tahun terakhir dari tahun 2012-2022.

HASIL

Rute Oral

Kemoterapi oral memiliki keuntungan untuk menghindari rasa sakit dan kontaminasi yang sering di sebabkan oleh suntikan dan memungkinkan pasien minum obat mereka dirumah, mendukung kualitas hidup mereka. Sayangnya sebagian besar terapi anti kanker yang di berikan secara oral gagal mencapai daerah patologis intraserebral karena dua penghalang biologis utama, penghalang epitel usus (IEB) dan BBB, yang terletak antara usus dan otak. IEB adalah penghalang fising penting terhadap patogen dan racun di saluran pencernaan sedangkan di BBB melindungi otak dari zat yang berbahaya dalam aliran darah (Miao et al., 2021).

Sistem penghantaran obat oral nonivasif dari usus ke otak dan mekanisme kerjanya. Komposisi struktur system penghantaran prodrug seperti yang di usulkan (prodrug NPs). Setelah pemberian oral, NPs prodrug melewati IEB melalui sel usus, dan kemudian menjalani endositosis oleh residen in situ. NPs prodrug

yang menumpang kemudian di angkut ke sistem peredaran darah melalui sistem limfatik, melintasi BBB, akhirnya menebus tumor otak untuk antikanker (Miao et al., 2021).

Model tikus dengan glioma yang dibuat secara ortotopik yang dibuat menggunakan garis sel astrocytoma murine (ALTS1C1) digunakan untuk mengevaluasi kemanjuran terapeutik dari sistem pengirim prodrug yang dimediasi (Wang et al., 2012). Untuk menilai apakah prodrug ini dapat di terapkan pada model hewan yang secara ortotopik dihasilkan dari garis sel glioma isogenik murine lain yang secara substansial lebih agresif dari pada garis sel ALTS1C1, studi in vivo serupa dilakukan (Chao et al., 2020). Untuk menentukan apakah sistem prodrug seperti yang di usulkan dapat berfungsi sebagai platform pengiriman usus ke otak, obat anti kanker yang ke dua, doxorubicin (DOX), secara kimia yang terkonjugasi pada glukon dengan 2,2y-dithi olehanol dan di evaluasi dalam model hewan ALTS1C1- glioma. Kemanjuran kemoterapi DOX terhadap glioma dilaporkan terbatas karena transportasi nya yang buruk melintas BBB (Miaou, 2021).

Rute Intranasal

Sistem saraf pusat (SSP) adalah komponen penting dari tubuh manusia yang terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang. Banyak penyakit, termasuk penyakit Parkinson, skizofrenia, dan depresi, berhubungan dengan disfungsi pada SSP.

Penelitian dilakukan pada 104 dewasa selama kurang lebih 4 tahun, dan hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam memori setelah pemberian insulin dosis 20 UI.

Sementara mekanisme yang pasti mendasari intranasal pengiriman obat ke SSP tidak sepenuhnya dipahami.

Dalam studi ini, 10 senyawa permeable rendah termasuk substrat pengangkut obat fluks ef dan dua senyawa permeable tinggi diberikan kepada tikus secara intravena atau intranasal. Profil konsentrasi waktu dalam plasma dan otak diukur.

Pemberian obat-obatan dengan cara inhalasi harus memperhatikan beberapa hal seperti efektifitas obat dan Teknik inhalasi. Rute

melalui hidung telah dieksplorasi selama beberapa decade untuk pengiriman obat yang tidak dapat diberikan melalui rute oral tetapi setelah mendapatkan daya Tarik dan potensi pengiriman langsung neuroterapi ke otak dengan menghindari sirkulasi darah, sehingga mengurangi paparan sistemik dan klirens hati/ginjal.

Rute Injeksi

1. Pemberian intravena

Setelah pemberian intravena (IV), insulin harus mengarahkan BBB untuk memasuki SSP seperti insulin endogen. BBB adalah jaringan sel yang secara ketat mengatur pengangkutan substrat masuk dan keluar dari otak. Hambatan ini mencegah insulin menyebar secara bebas dan dengan demikian membutuhkan sistem transportasi yang utuh (Rhea et al., 2018). Tidak ada perubahan dalam kecepatan transpor insulin melintasi BBB dengan hilangnya reseptor insulin, menunjukkan transportasi insulin dapat terjadi independen dari reseptor insulin (Rhea et al., 2018).

Tarif untuk transportasi insulin BBB dipengaruhi oleh berbagai faktor. Seperti tidak ada efek verapamil (penghambat P-glikoprotein) dan leptin pada Ki insulin. Kurangnya efek verapamil dan leptin menunjukkan bahwa glikoprotein P dan transporter leptin, masing-masing, tidak terlibat dalam transportasi BBB insulin. Dengan 100 mg/kg pretreatment intraperitoneal aluminium, insulin Ki berkurang lebih dari 70% (Banks et al., 2012; May et al., 2016). Kurangnya efek estrogen pada transportasi insulin BBB juga telah diamati (May et al., 2016). Tidak hanya insulin memiliki efek biologis dalam SSP, tetapi insulin juga memiliki beberapa efek pada sel-sel endotel otak (Bank et al., 2012).

2. Pemberian Intracerebroventrikular

Injeksi intracerebroventrikular (ICV) memanfaatkan pengiriman insulin langsung ke CSF untuk distribusi insulin di seluruh CSF kranial. Sebagian besar zat setelah injeksi ICV memasuki aliran darah dengan reabsorpsi CSF dan beberapa memiliki efflux yang dipercepat karena transporter otak ke darah. Berbeda dengan transportasi jenuhnya dalam arah darah ke otak, insulin

tidak memiliki komponen jenuh untuk transportasi otak ke darah (Rhea et al., 2018).

3. Pemberian intratekal

Pengiriman intratekal terdiri dari pemberian agen terapeutik larut langsung ke dalam SPP baik dengan secara intacerebroventrikular (ICV) dengan memberikan obat langsung ke vertikel serebral melalui manual kompresi port yang ditanamkan secara operasi di bawah kulit kepala atau injeksi intratekal-lumbal (ITL) dengan mengirimkan langsung ke dalam CSF dengan menusuk membran sekitarnya dari sumsum tulang belakang (Rhea et al., 2018).

Konsentrasi biologis aktif diperkirakan 8 ng/mL pada tikus, yang 40 kali lebih besar dari kadar CSF manusia dengan berat badan normal. Sehubungan dengan pengiriman substrat seperti leptin, rute administrasi IT dapat dengan cepat mencapai tingkat terapeutik dan tahan lama. pengiriman IT telah cukup berhasil dalam pengangkutan enzim seperti terapi untuk penyakit penyimpanan lisosom (Calias et al., 2012 & Xu et al., 2011). Pengiriman trastuzumab ke SSP pada pasien dengan karsinomatosis meningeal dari kanker payudara (Hofer et al., 2012 & Mego et al., 2011), pengiriman antisense untuk atrofi otot tulang belakang tipe 1 (Aragon-Gawinska et al., 2018), dan pengiriman siklodekstrin untuk penyakit Niemann Pick (Calias, 2017). Protein besar ini, tidak seperti lipid kecil molekul terlarut, tidak masuk ke dalam darah melalui difusi transeluler dan jadi "terjebak" di ruang CSF dan akhirnya bisa sampai ke CSF kranial (Rhea et al., 2018).

PEMBAHASAN

Efektivitas terapi penyakit otak terbatas karena adanya blood-brain-barrier (BBB) dan blood-brain-tumor barrier (BTB) dan heterogenitas seluler/genetik serta lingkungan mikro tumor immunosupresif. Pleomorfisme seluler yang terkait dengan penyakit otak memberikan tantangan terapeutik, bahkan ketika penghantaran obat tercapai di jaringan target (Katherin et al., 2020).

Strategi

Kategori utama strategi terapi untuk mengatasi sawar darah-otak dan tumor darah-otak penghalang:

1. Penargetan pasif melalui gangguan darah-otak penghalang di situs glioblastoma

GBM dikaitkan dengan mikrovaskular patologi yang mengakibatkan kebocoran pembuluh darah tumor abnormal, yang mengganggu BBB pada inti tumor dan memungkinkan penetrasi molekul hingga 20 nm hingga 100 nm (Wadajkar et al., 2017). Penargetan pasif molekul mengambil keuntungan dari setidaknya sebagian terganggu BBB dalam bagian padat dan meningkatkan GBM, namun infiltrasi sel tumor di pinggiran tetap diasingkan di belakang BBB (Vogelbaum, 2018).

Tinjauan uji klinis fase 0 yang melakukan penilaian berbasis jaringan setelah pemberian obat secara sistemik menunjukkan bahwa tingkat akumulasi obat dalam bervariasi secara substansial dengan distribusi obat lebih lambat di area yang tidak meningkat (Vogelbaum et al., 2020).

2. Penargetan aktif melalui dimediasi reseptor

Penargetan nanoterapi aktif melibatkan pengambilan keuntungan dari reseptor permukaan sel secara istimewa diekspresikan pada sel tumor GBM. Sebuah molekul target spesifik dan sistem pengiriman kemudian harus dirancang. Beberapa target telah dicoba dalam studi praklinis, termasuk reseptor transferin, protein terkait reseptor lipoprotein dengan hasil yang menjanjikan (Nduom et al., 2015)

3. Penargetan biologis otak melalui imunoterapi

Salah satu fungsi BBB adalah membantu menjaga lingkungan kekebalan tubuh yang terbatas di SPP dan telah diketahui dengan baik bahwa glioma menghasilkan tumor immunosupresif lingkungan mikro dengan sifat immunosupresif dari SSP dan kurangnya mutasi dasar untuk

menargetkan membatasi kemanjuran akan vaksin di glioblastoma (Nduom et al., 2015).

Pertimbangan lain termasuk kebutuhan untuk pemberian steroid yang sering pada populasi ini, yang dapat menonaktifkan respon imun yang diinduksi (Valerie et al., 2018). Meskipun demikian, berbagai jenis imunoterapi sistemik telah dikembangkan untuk glioblastoma dan mengandalkan kemampuan elemen seluler dan humoral dari sistem kekebalan tubuh secara efektif melewati BBB (Katherine et al., 2020).

KESIMPULAN

Pemberian rute paling baik yaitu melalui rute injeksi, tetapi rute optimal pengiriman ke otak mungkin tergantung rute optimal untuk pengiriman ke otak tergantung pada penyakit yang mendasari sedang ditangani.

DAFTAR PUSTAKA

Banks, W.A., Owen, J.B., Erickson, M.A., 2012. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol. Ther.* 136, 82–93.

Calias, P., 2017. 2-Hydroxypropyl-Beta-cyclodextrins and the blood-brain barrier: Considerations for Niemann-pick disease type C1. *Curr. Pharm. Des.* 23, 6231–6238.

Calias, P., et al., 2012. CNS penetration of intrathecal-lumbar idursulfase in the monkey, dog and mouse: implications for neurological outcomes of lysosomal storage disorder. *PLoS One* 7, e30341.

Dana H, Chalbatani GM, Mahmoodzadeh H, Karimloo R, Rezaiean O, Moradzadeh A, et al. Molecular Mechanisms and Biological Functions of siRNA. *Int J Biomed Sci.* 2017, 13(2):48–57.

De Los Angeles A, Pho N, Redmond Jr DE. Generating Human Organs via Interspecies Chimera Formation: Advances and Barriers. *Yale J Biol Med.* 2018, 91(3):33–42.

Garnett, M., Targeted Drug Conjugates: Principles and Progress, *Adv. Drug. Del. rev.*, 2001, 53:171-216.

Hofer, S., et al., 2012. Intrathecal trastuzumab: dose matters. *Acta Oncol.* 51, 955–956.

Iwasaki, S., Yamamoto, S., Sano, N., Tohyama, K., Kosugi, Y., Furuta, A., Hamada, T., Igari, T., Fujioka, Y., Hirabayashi, H., & Amano, N. (2019). Direct drug delivery of low-permeable compound to the central nervous system via intranasal administration in rats and monkeys. *Pharmaceutical research*, 36(5), 76. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2613-8>.

Jain, M., D., K., K., Targeted Drug Delivery for Cancer, *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2005, Vol 4 no 4.

Jufri, M., Arah dan Perkembangan Liposomes Drugs Delivery Systems, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2004, Vol 1 No 2, hal 59-68.

Kavyani S, Amjad-Iranagh S, Modarress H. Aqueous poly(amidoamine) dendrimer G3 and G4 generations with several interior cores at pHs 5 and 7: a molecular dynamics simulation study. *J Phys Chem B.* 2014, 118(12):57–66.

Manish, G., Vimukta, S., Targeted Drug Delivery System: Review, *Research Journal of Chemical Sciences*, 2011, Vol 1(2)

May, A.A., et al., 2016. CCK increases the transport of insulin into the brain. *Physiol. Behav.* 165, 392–397.

Mego, M., et al., 2011. Intrathecal administration of trastuzumab with cytarabine and methotrexate in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Breast* 20, 478–480.

Miao, Y. B., Chen, K. H., Chen, C. T., Mi, F. L., Lin, Y. J., Chang, Y., Chiang, C. S., Wang, J. T., Lin, K. J., & Sung, H. W. (2021). A noninvasive gut-to-brain oral drug delivery system for treating brain tumors. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 33(34), e2100701. <https://doi.org/10.1002/adma.202100701>.

National Cancer Institute, Clinical Trials of FDA-Approved Drugs for Targeted Therapies, 2012.

Nduom Edjah K, Weller M, Heimberger Amy B. Immunosuppressive mechanisms in

glioblastoma: *Neuro Oncol* 2015;17(suppl 7):vii9–14.

Oerlemans, C., Bult, W., Bos, M., S., G., Nijssen, J., F., W., Hennink, W., E., Polymeric Micelles in Anticancer Therapy; Targeting, Imaging, and Triggered Release, *Pharm.Res.*, 2010, 27(12):2569-2584.

Rhea, E.M., Rask-Madsen, C., Banks, W.A., 2018. Insulin transport across the blood-brain barrier can occur independently of the insulin receptor. *J. Physiol.* 596, 4753–4765.

S. C. Wang, J. H. Hong, C. Hsueh, C. S. Chiang, *Lab. Invest.* 2012, 92, 151.

Vogelbaum Michael A, Krivosheya D, BorgheiRazavi H, et al. Phase 0 and window of opportunity clinical trial design in neuro-oncology: an overview. *NeuroOncol* 2020;(June):1–12.

Vogelbaum Michael A. Targeted therapies for brain tumors: will they ever deliver? *Clin Cancer Res* 2018;24(16):3790–1.

Wadajkar Aniket S, Dancy Jimena G, Hersh David S, et al. Tumor-targeted nanotherapeutics: overcoming treatment barriers for glioblastoma. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2017;9(4):e1439.

Xu, S., et al., 2011. Large-volume intrathecal enzyme delivery increases survival of a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol. Ther.* 19, 1842–1848.

Y. Chao, C. Liang, H. Tao, Y. Du, D. Wu, Z. Dong, Q. Jin, G. Chen, J. Xu, Q. Chen, C. Wang, J. Chen, Z. Liu, *Sci. Adv.* 2020, 6, eaaz4204.

Zhang Y, Lai BS, Juhas M. Recent Advances in Aptamer Discovery and Applications. *Molecules.* 2019, 24(5):941.

Zhou J, Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2017, 16(3):181–202.