

REVIEW ARTIKEL: APLIKASI NANOPARTIKEL PADA FORMULASI SEDIAAN INSULIN ORAL

Aulia N. A. Putri, Eli Halimah

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

putriassyifa30@gmail.com

diserahkan 08/06/2021, diterima 15/02/2022

ABSTRAK

Insulin merupakan hormon yang berperan penting dalam terapi diabetes melitus. Secara umum, insulin yang digunakan diberikan secara subkutan menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien dan berbagai efek samping lainnya. Berbagai penelitian kemudian mengembangkan sediaan insulin oral sebagai solusi dari permasalahan tersebut. Namun, pada praktiknya penghantaran insulin secara oral terhambat dengan karakter insulin yang mudah terdegradasi di saluran gastrointestinal. Oleh karena itu, penelitian lainnya menemukan solusi lain dengan mengaplikasikan sistem pembawa nano sebagai pembawa insulin. *Review* artikel ini bertujuan untuk membahas berbagai formulasi sediaan insulin dengan sistem pembawa nano. Sumber data yang digunakan untuk dijadikan referensi pada *review* artikel ini terdiri dari 25 jurnal internasional. Dari *review* artikel ini didapatkan bahwa sistem pembawa nano memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai sistem penghantaran insulin oral. Beberapa formulasi insulin oral dengan karakteristik nanopartikel yang baik yaitu pada sistem pembawa nano berbasis PLGA-lipid-PEG, TMC-PLGA, Ch-PLGA, Ch-PSS-PGA, CMCD-g-Ch, TMC- β -cyclodextrin, dan SNEDDS berbasis Ch-TGA.

Kata kunci: Nanopartikel, insulin oral, formulasi

ABSTRACT

Insulin is a hormone that plays an important role in the treatment of diabetes mellitus. Generally, the used of insulin therapy is given subcutaneously, causing discomfort or inconveniences to the patient and various other side effects. Various studies have developed oral insulin preparations as a solution to this problem. However practically, oral insulin administration is hampered by the character of insulin which is easily degraded in the gastrointestinal tract. Therefore, another study found another solution by applying a nano-carrier system as an insulin carrier. This review article aims to discuss the formulation of insulin preparations with nano-carrier systems. The data sources used as references in this article review consist of 25 international journals. From the review of this article, it was found that the nano-carrier system has good potential to be further developed as an oral insulin delivery system. Several oral insulin formulations with good nanoparticle characteristics are nano-carrier systems based on PLGA-lipid-PEG, TMC-PLGA, Ch-PLGA, Ch-PSS-PGA, CMCD-g-Ch, TMC- β -cyclodextrin, and Ch-TGA-based SNEDDS.

Keywords: Nanoparticle, oral insulin, formulation

PENDAHULUAN

Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel berskala nano yang berkisar pada rentang ukuran 1 hingga 100 nm (Lee *et al*, 2015). Kini berbagai macam nanopartikel telah banyak diusulkan pemanfaatannya sebagai *nanomedicine*, yaitu penerapan teknologi nanopartikel untuk diagnostik dan terapi, khususnya dalam sistem penghantaran obat (Barhoum & Makhoul, 2018).

Beberapa obat mengalami masalah dalam penghantarannya dalam sistem biologis yang berakibat pada tingkat kemanjuran terapeutik obat tersebut. Kemanjuran terapeutik suatu obat secara signifikan dirusak karena inkompatibilitas dan struktur kimia spesifik obat (Pathak & Thassu, 2009). Penggunaan nanopartikel dapat menghindari beberapa kendala dalam sistem penghantaran obat karena ukurannya yang sangat kecil, berpotensi untuk melintasi berbagai penghalang biologis dalam tubuh sehingga memungkinkan akses ke berbagai kompartemen seluler termasuk nukleus (Bhatia, 2016). Penggunaan nanopartikel dalam sistem penghantaran obat juga dapat menurunkan toksisitas dan efek samping obat, serta meningkatkan efektivitas pengobatan (Schafer *et al*, 1992).

Insulin merupakan hormon yang diproduksi di pankreas dan disekresikan oleh sel beta pulau Langerhans sebagai respon dari peningkatan glukosa darah dalam tubuh (Strachan & Frier, 2013). Hormon ini terdiri atas susunan rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (Sarmiento *et al*, 2007). Insulin berperan penting dalam terapi diabetes melitus (DM). Pada penderita DM, insulin diproduksi dalam jumlah yang sedikit, atau bahkan terjadi resistensi insulin sehingga tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (Alai *et al*, 2015). Pada umumnya terapi insulin diberikan secara subkutan.

Namun, pemberian secara subkutan ternyata menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien dan terdapat efek samping lain yang dapat terjadi seperti hipoglikemia, edema/bengkak, alergi, dan potensi kejadian infeksi pada lokasi injeksi. Berbagai penelitian kemudian dilakukan terhadap rute noninvasif lainnya, salah satunya pemberian secara oral. Pemberian insulin secara oral dinilai dapat lebih efektif dengan kepatuhan pasien yang lebih baik dan risiko hipoglikemik yang dihasilkan lebih rendah (Han *et al*, 2012; Mukhopadhyay *et al*, 2012; T. W. Wong, 2010).

Pemberian obat secara oral memiliki berbagai rintangan karena saluran gastrointestinal tersusun atas berbagai *barrier* yang dirancang selain untuk penyerapan nutrisi dan makanan, juga dirancang untuk melawan bakteri dan patogen (Walker & Owen, 1990). Saluran gastrointestinal terdiri atas berbagai organ yang memiliki pH yang bervariasi yang dapat menginduksi berbagai reaksi seperti reaksi hidrolisis terhadap obat protein (Sood & Panchagnula, 2001). Sebagian besar obat protein juga mudah terdegradasi oleh enzim proteolitik yang berada pada lambung dan lumen usus, khususnya insulin yang dapat terdegradasi oleh enzim pepsin, kimotripsin, dan karboksipeptidase (Bernkop-Schnürch, 1998; Schilling & Mitra, 1991).

Kendala lainnya dalam sistem penghantaran insulin secara oral yaitu lapisan epitel pada usus. Mekanisme penyerapan obat pada epitel usus umumnya terjadi secara difusi pasif dan terbatas pada obat-obatan lipofilik dengan berat molekul < 700 Da (Andrews *et al*, 2000). Berat molekul obat berbanding terbalik dengan permeabilitas lapisan epitel usus. Oleh karena itu, obat protein yang umumnya memiliki berat molekul > 3000 Da akan sulit dalam melintasi epitel usus (Goldberg & Gomez-Orellana, 2003; Sood & Panchagnula, 2001).

Pada studi yang dilakukan oleh Wong *et al* (2017) menunjukkan bahwa nanopartikel dinilai berpotensi dalam pengiriman insulin secara oral. Potensi tersebut ditinjau berdasarkan struktur dan fisiologis insulin serta efisiensi nanopartikel sebagai *carrier*. Efisiensi nanopartikel dapat dinilai berdasarkan pertimbangan sifat polimer, muatan permukaan, ukuran, morfologi, indeks polidispersitas, dan lain-lain. Penggunaan nanopartikel sebagai pembawa (*nanocarrier*) dapat meningkatkan ketersediaan hayati sediaan insulin oral (C. Y. Wong *et al*, 2017).

Hal tersebut dikarenakan teknologi nanopartikel dapat melindungi insulin dari degradasi kimiawi dan enzimatis yang mungkin terjadi di lambung dan usus, serta mampu meningkatkan penyerapan insulin di usus halus. Namun, kemampuan nanopartikel dalam melintasi epitel usus tergantung pada pemilihan polimer yang digunakan sebagai pembawa insulin. Dalam formulasinya perlu diperhatikan sifat fisiko-kimia nanopartikel pembawa (*nanocarrier*) guna meningkatkan penyerapan insulin dalam saluran GI (M.-C. Chen *et al*, 2011).

Oleh karena itu, tulisan ini bertujuan untuk membahas formulasi sediaan insulin oral menggunakan berbagai jenis nanopartikel sebagai pembawa insulin. Tulisan ini diharapkan dapat menjadi gambaran atau solusi dalam pemberian insulin yang lebih nyaman dan mengatasi ketersediaan hayati insulin secara oral.

METODE

Pencarian Studi Pustaka

Metode yang digunakan dalam menyusun artikel tinjauan ini yaitu dengan melakukan studi kepustakaan terhadap beberapa jurnal pada database PubMed. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian data antara lain "*nanoparticle*", "*nanoparticles drug*

delivery system", "*oral insulin delivery*", dan "*formulation*" dengan menggunakan kata operasi AND untuk menggabungkan kata pencarian.

Seleksi Studi

Pemilihan artikel berdasar pada kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi tersebut antara lain artikel berupa riset original, dengan rentang tahun publikasi pada 2011-2021, indeks internasional, dan artikel yang membahas tentang formulasi sediaan insulin oral menggunakan teknologi nanopartikel dengan jenis polimer tertentu yang disertai dengan preparasi, karakterisasi, studi *in vitro*, dan studi *in vivo*-nya. Kriteria eksklusi yaitu artikel yang berupa tinjauan atau studi pustaka.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penghantaran obat merupakan suatu sistem transportasi agen terapeutik melalui proses farmakokinetika yang sesuai untuk mencapai keberhasilan terapi (Allen, 2004). Berikut ini disajikan formula sediaan insulin oral dengan berbagai jenis *nanocarrier* yang tercantum pada Tabel 1. *Nanocarrier* merupakan nanopartikel koloid yang dimanfaatkan dalam sistem penghantaran obat untuk memudahkan obat mencapai lokasi target di dalam tubuh (S. Wang *et al*, 2012). *Nanocarrier* mampu meningkatkan aktivitas dengan memodifikasi sifat fisiko-kimia seperti permukaan partikel (T. Sun *et al*, 2014). Nanopartikel terdiri atas berbagai macam struktur yang dapat digunakan sebagai molekul pembawa obat, protein, enzim, atau zat lainnya (Baskar *et al*, 2018; Verma *et al*, 2013). Dalam sistem *nanocarrier*, pemuatan obat dilakukan dengan cara konjugasi melalui ikatan kovalen, enkapsulasi, dan interaksi elektrostatis (Puri *et al*, 2013; Verma *et al*, 2012, 2013).

Tabel 1. Jenis Nanocarrier, Metode Preparasi, Karakterisasi, & Hasil dari Berbagai Formula Sediaan Insulin Oral

Nanocarrier	Metode Preparasi	Karakterisasi Formula				Referensi
		UP (nm) (spesifikasi: 50-300 nm)	PDI (spesifikasi: <0,5)	ZP (mV) (spesifikasi: < -30 mV & > 30 mV)	EP (%) (spesifikasi: >80%.)	
<i>Poly(lactide-co-glycolic acid)</i> (PLGA)	Evaporasi pelarut emulsi ganda	183 ± 13	0,094	-5,0 ± 0,3	93 ± 1	(Reix <i>et al</i> , 2012)
<i>Poly(lactide-co-glycolic acid)</i> (PLGA) terkonjugasi L-Valine	Evaporasi pelarut emulsi ganda	213 ± 1,9	-	-14,4 ± 2,1	52,02 ± 1,5	(Jain <i>et al</i> , 2015)
<i>Poly(lactide-co-glycolic acid)</i> (PLGA)-lipid-PEG	Evaporasi pelarut emulsi ganda	176 ± 5,8	-	31,1 ± 0,1	92,3 ± 2,6	(Yu <i>et al</i> , 2015)
<i>N-trimethyl Chitosan Chloride-Poly(lactide-co-glycolic acid)</i> (TMC-PLGA)	Evaporasi pelarut emulsi ganda	247,6 ± 7,2	0,242 ± 0,074	45,2 ± 4,6	47,0 ± 2,9	(Sheng <i>et al</i> , 2015)
<i>Poly(lactide-co-glycolic acid)</i> (PLGA) dalam Eudragit®	Emulsi difusi pelarut, Organic Spray-Drying	213	-	-32,6 ± 2,1	94,6	(Sun <i>et al</i> , 2015)
Kitosan - <i>Poly(lactide-co-glycolic acid)</i> (Ch-PLGA)	Evaporasi pelarut emulsi ganda	134,4 ± 15	-	43,1 ± 0,3	52,76 ± 3,48	(Zhang <i>et al</i> , 2012)
Kitosan – <i>Polystyrene sulfonate</i> – <i>Polyglutamic acid</i> (Ch-PSS-PGA)	Gelasi ionotropik	210 ± 2,8	0,250 ± 0,01	18,1 ± 0,14	85,9 ± 0,28	(Urimi <i>et al</i> , 2019)
Kitosan (Ch)-Zein / Karboksimetilasi rantai pendek amilosa (Z-CSA/Ch)	<i>Antisolvent co-precipitation</i>	311,32 ± 6,98	0,227 ± 0,01	43,77 ± 1,36	89,6 ± 0,9	(Ji <i>et al</i> , 2019)
Karboksimetil β-siklodekstrin - Kitosan (CMCD-g-Ch)	Gelasi ionik	218	-	-	57 ± 1,38	(Song <i>et al</i> , 2018)
Kompleks fosfolipid (PC)	Liofilisasi pelarut dengan anhidrat	27,3 ± 1,25	<0,5	-	91 ± 2,2	(Hu <i>et al</i> , 2019)
Silika (SiNP)	Homogenisasi geser tinggi	289,6 ± 28,24	0,251 ± 0,081	-25,0 ± 0,1	71,7%	(Andreani <i>et al</i> , 2014)

Nanocarrier	Metode Preparasi	Karakterisasi Formula				Referensi
		UP (nm) (spesifikasi: 50-300 nm)	PDI (spesifikasi: <0,5)	ZP (mV) (spesifikasi: < -30 mV & > 30 mV)	EP (%) (spesifikasi: >80%.)	
<i>PEGylated PLGA (PPC) Concanavalin A</i>	Evaporasi pelarut emulsi ganda yang dimodifikasi	196,3 ± 4,5	0,15 ± 0,04	-25,6 ± 1,68	44,6 ± 3,5%	(Sharma <i>et al</i> , 2015)
<i>Self-nanoemulsifying (SNEDDS) berbasis kitosan-asam tioglikolat konjugat (Ch-TGA)</i>	Emulsifikasi	118,6	0,067	-	95,14 ± 2,96	(Sakloetsakun <i>et al</i> , 2013)
Kitosan-Dz13Scr Oligonukleotida	Koaservasi	159,3	0,331	-1,08	91,73	(C. Y. Wong <i>et al</i> , 2020)
Kitosan-Natrium Tripolifosfat (<i>Cross-linked</i>)	Koaservasi kompleks	313 ± 3	0,3 ± 0,06	42 ± 2	69	(Diop <i>et al</i> , 2015)
Alginat-Kitosan	Homogenasi Tekanan Tinggi	488	0,396	-45,97 ± 0,15	47,3	(Qi <i>et al</i> , 2012)
PEG-PLGA	Evaporasi pelarut emulsi ganda	243,30 ± 7,63	0,232 ± 0,020	-40,40 ± 0,77	50,94	(Boushra <i>et al</i> , 2019)
<i>PEGylated poly(lactide-co-glycolic acid) (PLGA) maleimide mediated (MAL-PEG-PLGA)</i>	Evaporasi pelarut emulsi ganda	189,6 ± 13,3	0,169 ± 0,07	-34,0 ± 7,39	29,10 ± 2,59	(Liu <i>et al</i> , 2013)
Trimetilkitosan dengan polimer kationik β -cyclodextrin	Pregelasi ionotropik dimodifikasi	150,82 ± 21	0,362 ± 0,036	-	93,2 ± 4,1	(Mansourpour <i>et al</i> , 2015)
Alginat-Dekstran sulfat (ADS)	Emulsifikasi	313,2 ± 2,8	0,3	-30,6 ± 0,8	72,4 ± 3,3	(Lopes <i>et al</i> , 2016)
<i>Poly(lactide-co-glycolic acid) (PLGA)</i>	Evaporasi pelarut emulsi ganda	246,8	-	-16,7 ± 3,2	78,35	(Yang <i>et al</i> , 2012)
<i>Zein-PEG (Polyethylene glycol) coated</i>	Desolvasi	263 ± 19	0,15 ± 0,05	-38,9 ± 2,3	84,8 ± 3	(Reboredo <i>et al</i> , 2021)
<i>Poly(lactide-co-glycolic acid) (PLGA)-Hidroksipropil metilselulosa ftalat (HP55)</i>	Evaporasi pelarut emulsi ganda dimodifikasi	181,9 ± 19,0	0,093 ± 0,031	-	94,25 ± 1,24	(Wu <i>et al</i> , 2012)

Nanocarrier	Metode Preparasi	Karakterisasi Formula				Referensi
		UP (nm) (spesifikasi: 50-300 nm)	PDI (spesifikasi: <0,5)	ZP (mV) (spesifikasi: < -30 mV & > 30 mV)	EP (%) (spesifikasi: >80%.)	
Kitosan	Gelasi ionik	110 ± 1,8	-	46,7	73,68 ± 2,36	(Li <i>et al</i> , 2017)
Poli(ε-kaprolakton) (PCL)	Emulsi ganda	796 ± 10,5	0,49 ± 0,06	-29 ± 2,7	90,6 ± 1,6	(de Araújo <i>et al</i> , 2013)

Keterangan : UP/Ukuran partikel, PDI/Indeks polidispersitas, ZP/potensial zeta, dan EP/Efisiensi penjeratan

Dalam memilih *nanocarrier* perlu diperhatikan beberapa hal yaitu lokasi target obat, jenis obat, hambatan fisiologis baik dalam aspek biofarmasetik dan farmakokinetik, stabilitas, dan kelarutan carrier. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan meminimalisir efek samping yang mungkin terjadi (Chamundeeswari *et al*, 2019).

Pada Tabel 1. Jenis polimer PLGA paling banyak digunakan sebagai *nanocarrier*. Pada intinya mekanisme polimer sebagai *nano carrier* yaitu suatu obat dikondisikan terlarut atau terdispersi di inti polimer atau molekul obat dimuat di dalam matriks polimer tersebut. PLGA merupakan salah satu polyester alifatik yang bersifat biokompatibel dan *biodegradable*. PLGA telah disetujui FDA dan menjadi polimer yang paling banyak digunakan dalam aplikasi penghantaran obat. Polimer ini bersifat unggul karena kemampuannya untuk menghasilkan ukuran partikel sesuai dengan yang diinginkan (Joshi *et al*, 2015; McCall & Sirianni, 2013). Penggunaan PLGA sebagai sistem penghantaran berskala nano memberikan pelepasan jangka panjang dari agen terapeutik yang dienkapsulasi (He *et al*, 2012).

Karakterisasi nanopartikel perlu dilakukan untuk menjamin stabilitas dan kualitas agar mampu menghasilkan formula yang aman dan efektif sebagai sistem penghantaran obat. Beberapa parameter seperti ukuran partikel,

indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjeratan merupakan parameter penting dalam karakterisasi nanopartikel. Parameter-parameter tersebut mampu mempengaruhi ketersediaan hayati, profil pelepasan, dan biodistribusi obat (Andonova & Peneva, 2018; MuÈller *et al*, 2000).

Nanopartikel dengan ukuran antara 50 hingga 300 nm mempunyai efektivitas penyerapan yang lebih baik karena pada ukuran tersebut, partikel lebih disukai oleh enterosit dan sel M dibandingkan dengan partikel yang berukuran lebih besar (Banerjee *et al*, 2016; Caldorera-Moore *et al*, 2010; Desai *et al*, 1997; He *et al*, 2012). Selain ukuran, parameter lain yaitu indeks polidispersitas (PDI) berfungsi untuk memberikan gambaran terkait tingkat keseragaman distribusi ukuran partikel pada suatu sistem *nanocarrier* (Danaei *et al*, 2018). Nilai PDI berkisar antara 0,0 yang berarti sampel memiliki ukuran partikel yang homogen hingga 1,0 yang berarti sampel bersifat sangat tidak homogen. Dalam sistem penghantaran obat menggunakan nanopartikel berbasis lipid dan polimer nilai yang dapat diterima berada di bawah 0,3 (M. Chen *et al*, 2011; Putri *et al*, 2017). Potensial zeta (ZP) merupakan potensial elektrostatis yang berkaitan dengan muatan permukaan suatu nanopartikel. Potensial zeta yang baik berada pada rentang nilai kurang dari -30 mV dan lebih dari +30 mV. Membran seluler tubuh sebagian besar bermuatan negatif, oleh karena itu karakterisasi potensial zeta dapat berfungsi untuk

melihat kecenderungan partikel dalam menembus membran sel (Clogston & Patri, 2011). Efisiensi penjeratan yang besar yaitu melebihi 80% mampu mengurangi jumlah nanopartikel yang dibutuhkan dalam penghantaran obat. Jika dilihat dari Tabel 1. Formula yang memenuhi kriteria karakterisasi yang baik untuk sistem penghantaran obat yaitu pada *nanocarrier* berbasis PLGA-lipid-PEG, TMC-PLGA, Ch-PLGA, Ch-PSS-PGA, CMCD-g-Ch, TMC- β -cyclodextrin, dan SNEDDS berbasis Ch-TGA. Beberapa hasil karakterisasi *nanocarrier* lainnya tidak memenuhi kriteria nanopartikel yang baik dalam sistem penghantaran obat, karena ukurannya yang terlalu besar, PDI yang melebihi 0,3, dan/atau potensial zeta yang bermuatan negatif.

Pada sistem *nanocarrier* dapat dilakukan proses fungsionalisasi untuk mengontrol interaksi antara *nanocarrier* dengan sistem biologis selama proses farmakokinetik dan kapasitas penargetan obat. Fungsionalisasi merupakan proses penambahan suatu gugus fungsi ke permukaan *carrier* (Chou *et al*, 2011). Beberapa fungsionalisasi yang sering digunakan antara lain penggunaan ligan contohnya biomolekul, surfaktan, dendrim, polimer, dan lain-lain (Moyano & Rotello, 2011).

Berbeda halnya dengan fungsionalisasi dengan polimer dalam pelapisan nanopartikel, fungsionalisasi ini memberikan karakteristik makromolekul pada sistem tersebut sehingga menjadikannya spesifik target (Yavuz *et al*, 2009). Pada studi formulasi nanopartikel sediaan insulin oral oleh Yu *et al* (2015), digunakan *hybrid nanocarriers* PLGA-lipid-PEG. *Hybrid nanocarriers* merupakan sistem pembawa nano yang mengombinasikan 2 atau lebih *nanocarrier* baik organik maupun anorganik (Chamundeeswari *et al*, 2019).

SIMPULAN

Nanocarrier memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan lebih lanjut dalam sistem penghantaran insulin oral karena kemampuannya dalam melindungi insulin yang rentan terhadap degradasi enzim saluran gastrointestinal. Beberapa formula yang memenuhi kriteria karakterisasi nanopartikel yang baik untuk sistem penghantaran insulin oral yaitu pada *nanocarrier* berbasis PLGA-lipid-PEG, TMC-PLGA, Ch-PLGA, Ch-PSS-PGA, CMCD-g-Ch, TMC- β -cyclodextrin, dan SNEDDS berbasis Ch-TGA. Pada formula berbasis *nanocarrier* lainnya perlu dilakukan studi lebih lanjut agar karakterisasi yang dihasilkan lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tim penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Prof. Apt. Rizky Abdulah, S.Si, Ph.D selaku dosen pengampu mata kuliah Metodologi Riset dan Biostatistik yang telah membimbing penulis dalam menyelesaikan artikel ini

DAFTAR PUSTAKA

- Alai, M. S., Lin, W. J., & Pingale, S. S. (2015). Application of polymeric nanoparticles and micelles in insulin oral delivery. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(3), 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.01.007>.
- Allen, T. M. (2004). Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science*, 303(5665), 1818–1822. <https://doi.org/10.1126/science.1095833>.
- Andonova, V., & Peneva, P. (2018). Characterization Methods for Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC). *Current Pharmaceutical Design*, 23(43), 6630–6642. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171115105721>.

- Andreani, T., Souza, A. L. R. de, Kiill, C. P., Lorenzón, E. N., Fanguero, J. F., Calpena, A. C., Chaud, M. V., Garcia, M. L., Gremião, M. P. D., Silva, A. M., & Souto, E. B. (2014). Preparation and characterization of PEG-coated silica nanoparticles for oral insulin delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1–2), 627–635. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.049>.
- Andrews, C. W., Bennett, L., & Yu, L. X. (2000). Predicting Human Oral Bioavailability of a Compound: Development of a Novel Quantitative Structure-Bioavailability Relationship. *Pharmaceutical Research*, 17(6), 639–644.
- Banerjee, A., Qi, J., Gogoi, R., Wong, J., & Mitragotri, S. (2016). Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 238, 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.051>.
- Barhoum, A., & Makhlof, A. S. H. (2018). *Fundamentals of Nanoparticles*. Elsevier Inc.
- Baskar, G., Garrick, B. G., Lalitha, K., & Chamundeeswari, M. (2018). Gold nanoparticle mediated delivery of fungal asparaginase against cancer cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.02.007>.
- Bernkop-Schnürch, A. (1998). The use of inhibitory agents to overcome the enzymatic barrier to perorally administered therapeutic peptides and proteins. *Journal of Controlled Release*, 52(1–2), 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(97\)00204-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(97)00204-6).
- Bhatia, S. (2016). *Natural Polymer Drug Delivery Systems*. Springer International Publishing.
- Boushra, M., Tous, S., Fetih, G., Xue, H.-Y., & Wong, H.-L. (2019). Development of bi-polymer lipid hybrid nanocarrier (BLN) to improve the entrapment and stability of insulin for efficient oral delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 632–641. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.007>.
- Caldorera-Moore, M., Guimard, N., Shi, L., & Roy, K. (2010). Designer nanoparticles: Incorporating size, shape and triggered release into nanoscale drug carriers. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(4), 479–495. <https://doi.org/10.1517/17425240903579971>.
- Chamundeeswari, M., Jeslin, J., & Verma, M. L. (2019). Nanocarriers for drug delivery applications. *Environmental Chemistry Letters*, 17(2), 849–865. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00841-1>.
- Chen, M., Liu, X., & Fahr, A. (2011). Skin penetration and deposition of carboxyfluorescein and temoporfin from different lipid vesicular systems: In vitro study with finite and infinite dosage application. *International Journal of Pharmaceutics*, 408(1–2), 223–234. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.006>.
- Chen, M.-C., Sonaje, K., Chen, K.-J., & Sung, H.-W. (2011). A review of the prospects for polymeric nanoparticle platforms in oral insulin delivery. *Biomaterials*, 32(36), 9826–9838. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.087>.
- Chou, L. Y. T., Ming, K., & Chan, W. C. W. (2011). Strategies for the intracellular delivery of nanoparticles. *Chem. Soc. Rev.*, 40(1), 233–245. <https://doi.org/10.1039/C0CS00003E>.
- Clogston, J. D., & Patri, A. K. (2011). Zeta Potential Measurement. In S. E. McNeil (Ed.), *Characterization of Nanoparticles*

- Intended for Drug Delivery (Vol. 697, pp. 63–70). *Humana Press*. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-198-1_6.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. (2018). Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, 10(2), 57. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>.
- de Araújo, T. M., Teixeira, Z., Barbosa-Sampaio, H. C., Rezende, L. F., Boschero, A. C., Durán, N., & Höehr, N. F. (2013). Insulin-Loaded Poly(ϵ -Caprolactone) Nanoparticles: Efficient, Sustained and Safe Insulin Delivery System. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 9(6), 1098–1106. <https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1607>.
- Desai, M. P., Labhasetwar, V., Walter, E., Levy, R. J., & Amidon, G. L. (1997). The Mechanism of Uptake of Biodegradable Microparticles in Caco-2 Cells is Size Dependent. *Pharmaceutical Research*, 14(11), 1568–1573.
- Diop, M., Auberval, N., Viciglio, A., Langlois, A., Bietiger, W., Mura, C., Peronet, C., Bekel, A., Julien David, D., Zhao, M., Pinget, M., Jeandidier, N., Vauthier, C., Marchioni, E., Frere, Y., & Sigrist, S. (2015). Design, characterisation, and bioefficiency of insulin–chitosan nanoparticles after stabilisation by freeze-drying or cross-linking. *International Journal of Pharmaceutics*, 491(1–2), 402–408. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.065>.
- Goldberg, M., & Gomez-Orellana, I. (2003). Challenges for the oral delivery of macromolecules. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(4), 289–295. <https://doi.org/10.1038/nrd1067>
- Han, L., Zhao, Y., Yin, L., Li, R., Liang, Y., Huang, H., Pan, S., Wu, C., & Feng, M. (2012). Insulin-Loaded pH-Sensitive Hyaluronic Acid Nanoparticles Enhance Transcellular Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 13(3), 836–845. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9807-2>.
- He, C., Yin, L., Tang, C., & Yin, C. (2012). Size-dependent absorption mechanism of polymeric nanoparticles for oral delivery of protein drugs. *Biomaterials*, 33(33), 8569–8578. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.07.063>.
- Hu, X.-B., Tang, T.-T., Li, Y.-J., Wu, J.-Y., Wang, J.-M., Liu, X.-Y., & Xiang, D.-X. (2019). Phospholipid complex based nanoemulsion system for oral insulin delivery: Preparation, in vitro, and in vivo evaluations. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 14, 3055–3067. <https://doi.org/10.2147/IJN.S198108>.
- Jain, A., & Jain, S. K. (2015). L-Valine appended PLGA nanoparticles for oral insulin delivery. *Acta Diabetologica*, 52(4), 663–676. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0714-3>.
- Ji, N., Hong, Y., Gu, Z., Cheng, L., Li, Z., & Li, C. (2019). Chitosan coating of zein-carboxymethylated short-chain amylose nanocomposites improves oral bioavailability of insulin in vitro and in vivo. *Journal of Controlled Release*, 313, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.006>.
- Joshi, M. D., Patravale, V., & Prabhu, R. (2015). Polymeric nanoparticles for targeted treatment in oncology: Current insights. *International Journal of Nanomedicine*, 1001. <https://doi.org/10.2147/IJN.S56932>

- Lee, B. K., Yun, Y. H., & Park, K. (2015). Smart nanoparticles for drug delivery: Boundaries and opportunities. *Chemical Engineering Science*, 125, 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2014.06.042>.
- Li, L., Yang, L., Li, M., & Zhang, L. (2017). A cell-penetrating peptide mediated chitosan nanocarriers for improving intestinal insulin delivery. *Carbohydrate Polymers*, 174, 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.06.061>.
- Liu, Y., Zhao, Y., Wang, L., Ma, C., Zhao, K., & Feng, N. (2013). Preparation and characterization of tetrandrine-phospholipid complex loaded lipid nanocapsules as potential oral carriers. *International Journal of Nanomedicine*, 4169. <https://doi.org/10.2147/IJN.S50557>.
- Lopes, M., Shrestha, N., Correia, A., Shahbazi, M.-A., Sarmiento, B., Hirvonen, J., Veiga, F., Seica, R., Ribeiro, A., & Santos, H. A. (2016). Dual chitosan/albumin-coated alginate/dextran sulfate nanoparticles for enhanced oral delivery of insulin. *Journal of Controlled Release*, 232, 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.04.012>.
- Mansourpour, M., Mahjub, R., Amini, M., Ostad, S. N., Shamsa, E. S., Rafiee- Tehrani, M., & Dorkoosh, F. A. (2015). Development of Acid-Resistant Alginate/Trimethyl Chitosan Nanoparticles Containing Cationic β -Cyclodextrin Polymers for Insulin Oral Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 16(4), 952–962. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0282-9>.
- McCall, R. L., & Sirianni, R. W. (2013). PLGA Nanoparticles Formed by Single- or Double-emulsion with Vitamin E-TPGS. *Journal of Visualized Experiments*, 82, 51015. <https://doi.org/10.3791/51015>.
- Moyano, D. F., & Rotello, V. M. (2011). Nano Meets Biology: Structure and Function at the Nanoparticle Interface. *Langmuir*, 27(17), 10376–10385. <https://doi.org/10.1021/la2004535>.
- MuÈller, R. H., MaÈder, K., & Gohla, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery $\pm$ a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 17.
- Mukhopadhyay, P., Mishra, R., Rana, D., & Kundu, P. P. (2012). Strategies for effective oral insulin delivery with modified chitosan nanoparticles: A review. *Progress in Polymer Science*, 37(11), 1457–1475. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.04.004>.
- Pathak, Y., & Thassu, D. (2009). *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. Informa Healthcare.
- Puri, M., Barrow, C. J., & Verma, M. L. (2013). Enzyme immobilization on nanomaterials for biofuel production. *Trends in Biotechnology*, 31(4), 215–216. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.002>.
- Putri, D. C. A., Dwiasuti, R., Marchaban, M., & Nugroho, A. K. (2017). OPTIMIZATION OF MIXING TEMPERATURE AND SONICATION DURATION IN LIPOSOME PREPARATION. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 14(2), 79–85. <https://doi.org/10.24071/jpsc.142728>.
- Qi, J., Wu, W., Xiaoyang Li, Yunchang Xie, Xi Zhang, Shunwen Hu, Ying Xu, & Lu, Y. (2012). Nanoemulsions coated with alginate/chitosan as oral insulin delivery systems: Preparation, characterization, and hypoglycemic effect in rats. *International Journal of Nanomedicine*, 23. <https://doi.org/10.2147/IJN.S38507>.

- Reboredo, C., González-Navarro, C. J., Martínez-López, A. L., Martínez-Ohárriz, C., Sarmiento, B., & Irache, J. M. (2021). Zein-Based Nanoparticles as Oral Carriers for Insulin Delivery. *Pharmaceutics*, 14(1), 39. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010039>.
- Sakloetsakun, D., Dünnhaupt, S., Barthelmes, J., Perera, G., & Bernkop-Schnürch, A. (2013). Combining two technologies: Multifunctional polymers and self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral insulin administration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 61, 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.08.002>.
- Sarmiento, B., Ribeiro, A., Veiga, F., Sampaio, P., Neufeld, R., & Ferreira, D. (2007). Alginate/Chitosan Nanoparticles are Effective for Oral Insulin Delivery. *Pharmaceutical Research*, 24(12), 2198–2206. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9367-4>.
- Schafer, V., Briesen, H. von, Andreesen, R., Steffan, A.-M., Royer, C., Troster, S., Kreuter, J., & Waigmann, H. R. (1992). Phagocytosis of Nanoparticles by Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Macrophages: A possibility for Antiviral Drug Targeting. *Pharmaceutical Research*, 9(4), 541–546.
- Schilling, R. J., & Mitra, A. K. (1991). Degradation of Insulin by Trypsin and Alpha-Chymotrypsin. *Pharmaceutical Research*, 8(6), 721–727.
- Sharma, R., Gupta, U., Garg, N. K., Tyagi, R. K., & Jain, N. K. (2015). Surface engineered and ligand anchored nanobioconjugate: An effective therapeutic approach for oral insulin delivery in experimental diabetic rats. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 127, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.01.035>.
- Sheng, J., Han, L., Qin, J., Ru, G., Li, R., Wu, L., Cui, D., Yang, P., He, Y., & Wang, J. (2015). N -Trimethyl Chitosan Chloride-Coated PLGA Nanoparticles Overcoming Multiple Barriers to Oral Insulin Absorption. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7(28), 15430–15441. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b03555>.
- Song, M., Wang, H., Chen, K., Zhang, S., Yu, L., Elshazly, E. H., Ke, L., & Gong, R. (2018). Oral insulin delivery by carboxymethyl- β -cyclodextrin-grafted chitosan nanoparticles for improving diabetic treatment. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(sup3), S774–S782. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1511575>.
- Sood, A., & Panchagnula, R. (2001). Peroral Route: An Opportunity for Protein and Peptide Drug Delivery. *Chemical Reviews*, 101(11), 3275–3304. <https://doi.org/10.1021/cr000700m>.
- Strachan, M. W. J., & Frier, B. M. (2013). *Insulin Therapy: A Pocket Guide*. Springer-Verlag.
- Sun, S., Yamamoto, H., Kawashima, Y., Cui, F., Yan, P., & Liang, N. (2015). PH-sensitive poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle composite microcapsules for oral delivery of insulin. *International Journal of Nanomedicine*, 3489. <https://doi.org/10.2147/IJN.S81715>.
- Sun, T., Zhang, Y. S., Pang, B., Hyun, D. C., Yang, M., & Xia, Y. (2014). Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/anie.201403036>.
- Urimi, D., Agrawal, A. K., Kushwah, V., & Jain, S. (2019). Polyglutamic Acid

- Functionalization of Chitosan Nanoparticles Enhances the Therapeutic Efficacy of Insulin Following Oral Administration. *AAPS PharmSciTech*, 20(3), 131. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1330-2>.
- Verma, M. L., Barrow, C. J., Kennedy, J. F., & Puri, M. (2012). Immobilization of β -d-galactosidase from *Kluyveromyces lactis* on functionalized silicon dioxide nanoparticles: Characterization and lactose hydrolysis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 50(2), 432–437. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2011.12.029>.
- Verma, M. L., Barrow, C. J., & Puri, M. (2013). Nanobiotechnology as a novel paradigm for enzyme immobilisation and stabilisation with potential applications in biodiesel production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97(1), 23–39. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4535-9>.
- Walker, R. I., & Owen, R. L. (1990). Intestinal Barriers to Bacteria and their Toxins. *Annual Review of Medicine*, 41, 393–400.
- Wang, S., Sun, Zhu, Du, Liu, & Qian, W.-Y. (2012). PH-sensitive strontium carbonate nanoparticles as new anticancer vehicles for controlled etoposide release. *International Journal of Nanomedicine*, 5781. <https://doi.org/10.2147/IJN.S34773>.
- Wong, C. Y., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2017). Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *Journal of Controlled Release*, 264, 247–275. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.003>.
- Wong, C. Y., Martinez, J., Zhao, J., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2020). Development of orally administered insulin-loaded polymeric-oligonucleotide nanoparticles: Statistical optimization and physicochemical characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(8), 1238–1252. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1788061>.
- Wong, T. W. (2010). Design of oral insulin delivery systems. *Journal of Drug Targeting*, 18(2), 79–92. <https://doi.org/10.3109/10611860903302815>.
- Wu, Z. M., Ling, L., Zhou, L. Y., Guo, X. D., Jiang, W., Qian, Y., Luo, K. Q., & Zhang, L. J. (2012). Novel preparation of PLGA/HP55 nanoparticles for oral insulin delivery. *Nanoscale Research Letters*, 7(1), 299. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-299>.
- Yang, J., Sun, H., & Song, C. (2012). Preparation, characterization and in vivo evaluation of pH-sensitive oral insulin-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(4), 358–364. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01546.x>.
- Yavuz, M. S., Cheng, Y., Chen, J., Cobley, C. M., Zhang, Q., Rycenga, M., Xie, J., Kim, C., Song, K. H., Schwartz, A. G., Wang, L. V., & Xia, Y. (2009). Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. *Nature Materials*, 8(12), 935–939. <https://doi.org/10.1038/nmat2564>.
- Yu, F., Li, Y., Liu, C. S., Chen, Q., Wang, G. H., Guo, W., Wu, X. E., Li, D. H., Wu, W. D., & Chen, X. D. (2015). Enteric-coated capsules filled with mono-disperse micro-particles containing PLGA-lipid-PEG nanoparticles for oral delivery of insulin. *International Journal of Pharmaceutics*, 484(1–2), 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.02.055>.
- Zhang, X., Sun, M., Zheng, A., Cao, D., Bi,

Y., & Sun, J. (2012). Preparation and characterization of insulin-loaded bioadhesive PLGA nanoparticles for oral administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(5), 632–638. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.01.002>.