

Kajian Formulasi dan Bioavailabilitas Penghantaran Insulin Liposom Oral

Salsha Mahreja Risbaya Darmawan & Ratih Aryani & Mentari Luthfika Dewi
*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Bandung, Indonesia*

email: salshadarmawan32@gmail.com, ratih_aryani@ymail.com mentariluthfikadewi19@gmail.com

ABSTRACT: Insulin is a protein hormone used for diabetes mellitus' therapy. The problem of administering the insulin through the oral route is due to a large molecular size of the insulin because insulin and it will be degraded by enzymes in the gastrointestinal tract. The object of this study was to examine the formula and the release of liposomal system and to determine the bioavailability of insulin in the oral route with the liposomal delivery system. The study was carried out using a systematic literature review method by collecting data in the form of scientific research that had been conducted and published. The result of this study revealed that a good insulin liposome formulation can be achieved by using phosphatidylcholine and cholesterol in the ratio (7:3). The release of insulin into the systemic pathway occurred when the lipids in liposomes were completely inserted in the biological membrane, then the insulin moved to the extracellular space. The bioavailability of oral liposome insulin was not better when compared with insulin administration through the subcutaneous route because the C_{max} and T_{max} values produced by subcutaneous administration were, respectively, higher with values of $82.1 \pm 3\mu\text{IU/ml}$ and $1.0 \pm 0.0/\text{h}$ compared to the administration of insulin through the oral route was $35.4 \pm 2.8\mu\text{IU/ml}$ and $8.0 \pm 0.0/\text{h}$.

Keywords: Insulin, Oral, Liposomes, Formulation, Bioavailability.

ABSTRAK: Insulin merupakan hormon protein yang digunakan untuk terapi penyakit diabetes melitus. Permasalahan pemberian insulin melalui rute oral dikarenakan insulin memiliki ukuran molekul yang besar serta insulin akan terdegradasi oleh enzim pada jalur gastrointestinal. Tujuan dari penelitian ini untuk mengkaji formula dan pelepasan sistem liposom serta mengetahui bioavailabilitas insulin pada rute oral dengan sistem penghantaran liposom. Penyusunan dilakukan dengan metode systematic literature review yang dilakukan dengan pengumpulan data pustaka berupa penelitian ilmiah yang sudah dilakukan dan dipublikasikan. Hasil dari kajian ini adalah formulasi liposom insulin yang yang baik dapat dicapai dengan penggunaan fosfatidilkolin dan kolesterol pada ratio (7:3). Pelepasan insulin menuju jalur sistemik terjadi ketika lipid pada liposom tersisipkan dengan sempurna pada membran biologis kemudian insulin berpindah ke ruang ekstraseluler. Bioavailabilitas insulin liposom oral tidak lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian insulin melalui rute subkutan karena nilai C_{max} dan T_{max} berturut-turut yang dihasilkan pada pemberian subkutan lebih besar dengan nilai $82,1 \pm 3\mu\text{IU/ml}$ dan $1,0 \pm 0.0/\text{h}$ dibandingkan dengan pemberian melalui rute oral adalah $35,4 \pm 2,8\mu\text{IU/ml}$ dan $8,0 \pm 0,0/\text{h}$.

Kata Kunci: Insulin, Oral, Liposom, Formulasi, Bioavailabilitas

1 PENDAHULUAN

Insulin merupakan hormon protein yang digunakan untuk terapi penyakit diabetes melitus tipe 1 namun dalam beberapa kasus digunakan untuk diabetes melitus tipe 2 (Suyono, 2011). Untuk mempercepat efek terapi, insulin biasa diberikan melalui rute pemberian subkutan. Namun pemberian insulin melalui rute subkutan yang dilakukan minimal 2 kali dalam sehari dapat menyebabkan rasa tidak nyaman, sakit, reaksi alergi, hiperinsulinemia, lipodistrofi di sekitar tempat injeksi hingga gagal kontrol glikemik (Lin *et al.*, 2007). Kekurangan dalam pemberian insulin melalui rute subkutan membuat para peneliti tergerak untuk mengembangkan pemilihan rute penggunaan pada insulin, salah satunya adalah

melalui rute oral. Rute oral sendiri memiliki beberapa keunggulan seperti mudah untuk digunakan, kepatuhan pasien lebih tinggi, dan biaya produksi yang rendah (Wang, 2013).

Insulin memiliki beberapa masalah jika pemberiannya dilakukan dengan menggunakan rute oral. Insulin terdiri dari dari 51 asam amino yang terbagi dalam dua rantai serta terdapat jembatan disulfida yang menjadi penghubung. Insulin memiliki nilai bobot molekul 5808 g/mol harus dapat menembus sel mukosa usus yang memiliki ukuran sangat kecil yaitu $7-15 \text{ \AA}$ (Alai *et al.*, 2015). Permasalahan lain jika insulin diberikan melalui rute oral, insulin akan lebih dahulu terdegradasi oleh enzim di saluran cerna sebelum diabsorpsi (Alai *et al.*, 2015). Degradasi insulin yang disebabkan oleh enzim protease di

lambung diakibatkan karena enzim protease memiliki peranan dalam pemecahan protein yang juga bekerja menghidrolisis sehingga terjadi pemecahan ikatan peptida pada molekul protein menjadi oligopeptida. Hal tersebut berdampak terhadap bioavailabilitas insulin yang rendah (Kurnia, 2010).

Permasalahan tersebut dapat teratasi karena sudah terdapat sistem penghantaran obat yang biasa dikenal dengan *novel drug delivery system* (NDDS). Salah satu model dari *novel drug delivery system* (NDDS) yang sudah banyak dilakukan percobaan adalah liposom (Mehdi, 2015). Liposom merupakan sistem penghantaran obat yang sudah digunakan pada berbagai macam rute berbeda seperti intravaskular, oral, pulmonari dan okular (Dai *et al.*, 2006). Liposom konvensional memiliki struktur bilayer tunggal maupun multi vesikuler yang penyusunnya terdiri dari fosfolipid dan kolesterol serta memiliki sifat yang menyerupai membran biologis pada tubuh. Terdapat beberapa kelebihan pada liposom seperti dapat menggabungkan zat aktif berdasarkan senyawa hidrofobik dan hidrofilik, memiliki biokompatibilitas yang baik, dapat meningkatkan indeks terapi, toksisitas yang rendah, hingga meningkatkan stabilitas obat dalam sistem enkapsulasi (Pornpattananangkul *et al.* 2010). Liposom sudah menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam penghantaran insulin secara oral (Niu *et al.*, 2011). Dengan karakteristik dari struktur liposom yang terdiri dari beberapa lapisan membran yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik, liposom dapat digunakan sebagai pembawa banyak bahan aktif seperti asam nukleat, agen kemoterapi dan protein (Koning *et al.*, 2006). Hal tersebut menegaskan bahwa liposom dapat bekerja sebagai suatu sistem agen pembawa bagi insulin oral.

Berdasarkan hasil pemaparan di atas tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji bagaimana formula dan karakterisasi sistem penghantaran liposom untuk insulin oral berdasarkan jenis serta konsentrasi fosfolipid dan kolesterol yang digunakan, mengkaji mengenai pelepasan insulin oral dengan menggunakan sistem penghantaran liposom, dan mengkaji mengenai bioavailabilitas insulin dengan sistem penghantaran liposom dalam pemberian rute oral.

2 METODOLOGI

Penyusunan tugas akhir dilakukan dengan metode *systematic literature review*. Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data pustaka berupa penelitian ilmiah yang sudah dilakukan dan dipublikasikan. Pencarian data diakses melalui situs penyedia jurnal online Internasional yang bereputasi seperti Google Scholar, Science Direct (Elsivier), Pubmed, Taylor&Francis. Pencarian pustaka dilakukan dengan menggunakan beberapa kata kunci meliputi *Novel Drug Delivery System* (NDDS), *liposome*, *liposome for insulin oral*, *insulin oral*, *formulation liposomes oral*, *bioavailability insulin oral liposomes*. Untuk tahapan penyaringan dan penyortiran artikel dapat dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi, berupa:

1. Research artikel dengan bahasan utama formulasi liposom
2. Research artikel dengan bahasan utama “insulin oral” dan mengandung data bioavailabilitas insulin oral
3. Diakses dari database bereputasi
4. Terindeks scopus Q1-Q4
5. Artikel dapat diakses penuh

Dan kriteria eksklusi berupa:

1. Data merupakan hasil *review* artikel
2. Artikel dengan bahasan utama formulasi liposom untuk kosmetik dan tujuan penghantaran selain zat aktif obat
3. Artikel dan jurnal tidak terindeks scopus

Jurnal-jurnal yang sudah terkumpul serta sudah melalui tahap penyaringan dan penyortiran, kemudian dianalisis data-data yang diperoleh. Hasil pengumpulan data kemudian disusun untuk menjawab rumusan masalah, sehingga diperoleh hasil yang dapat mengidentifikasi mengenai formulasi, sistem pelepasan liposom dari insulin serta bioavailabilitas insulin liposom oral.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Formulasi dan karakterisasi sistem penghantaran liposom untuk insulin

Pengembangan formulasi insulin dengan menggunakan sistem penghantaran liposom secara oral memiliki tujuan agar memperkecil ukuran insulin, juga melindungi insulin dari degradasi enzim protease yang berada pada lambung (Alai *et al.*, 2015). Formulasi liposom dilakukan dengan mempertimbangkan penggunaan komposisi fosfolipid dan kolesterol serta metode pembuatan

yang digunakan. Pemilihan metode yang digunakan haruslah sesuai dengan tujuan yang diinginkan karena metode pembuatan akan mempengaruhi jumlah bilayer, ukuran, hingga permeabilitas membran dari vesikel (Lee, 2014). Beberapa metode pembuatan yang diaplikasikan pada penelitian insulin oral, tertera pada Tabel 3.1

Berdasarkan Tabel 3.1 diketahui metode *lipid film* adalah salah satu metode yang digunakan dalam pembuatan liposom. Pembuatan dengan metode *lipid film* dilakukan dengan terlebih dahulu mencampurkan bahan dengan pelarut yang sesuai. Dalam jurnal percobaan dikatakan bahwa pelarut yang digunakan adalah kloroform karena sifat kloroform adalah semi polar sehingga dapat melarutkan fosfolipid dan kolesterol dengan baik. Tahapan dilanjutkan dengan pengeringan untuk memisahkan campuran bahan (insulin, fosfatidilkolin, dan kolesterol) dari pelarut organik menggunakan *rotary evaporator*. Pengeringan dilakukan hingga lipid terdeposit yang ditandai dengan terbentuknya lapis tipis, kemudian larutan dapat ditambahkan untuk menghidrasi lapisan tipis. Selanjutnya dilakukan proses sonikasi. Sonikasi bekerja dengan cara memanfaatkan gelombang ultrasonik yang memiliki energi sehingga dapat memecah liposom berukuran besar menjadi ukuran yang lebih kecil (Sashi et al., 2012). Metode pembuatan liposom dengan *lipid film hydration* akan menghasilkan vesikel multilamellar (Babazadeh et al., 2018). Metode ini

terbilang mudah dan sederhana karena dapat dibuat dengan menggunakan peralatan yang terdapat pada laboratorium. Metode ini memiliki kekurangan karena rendahnya kemampuan enkapsulasi serta sulitnya mendapatkan liposom berukuran nano (Monteiro et al., 2014).

Metode lain yang digunakan dalam pembuatan liposom berdasarkan Tabel 3.1 adalah metode *Reversed phase evaporation*. Metode *Reversed phase evaporation* memiliki prinsip ketika lipid yang dilarutkan dalam pelarut organik kemudian dicampurkan ke dalam fase air berupa bahan aktif dan dapat fosfat hingga terbentuk emulsi (Rahman et al., 2011). Metode ini digunakan dengan tujuan agar menghasilkan vesikel unilamellar (Rahman et al., 2011). Campuran fosfolipid, kolesterol dan fase air berupa insulin terlebih dahulu dilarutkan dalam pelarut eter kemudian disonikasi hingga terbentuk emulsi *water in oil*. Campuran bahan kemudian dievaporasi untuk menghilangkan pelarut dengan menggunakan *rotary evaporator* dan menghasilkan lipid berbentuk gel kental. Ditambahkan larutan dapat fosfat untuk menghidrasi lipid yang terbentuk. Dapat fosfat ditambahkan hingga terbentuk dispersi yang homogen. Efisiensi enkapsulasi yang dihasilkan jika menggunakan metode ini adalah sebesar 2% - 68%. Namun terdapat kelemahan dalam pembuatan liposom menggunakan metode *Reversed phase evaporation* yaitu dikarenakan

Tabel 1. polimer yang digunakan, ratio perbandingan polimer serta karakterisasi dari liposom

Formula	Polimer	Ratio	Metode Pembuatan	Insulin	Ukuran Partikel (nm)	%EE (%)	Referensi
A	Diioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DOPE), dioleoyl3-trimethylammonium-propane (DOTAP), cholesterol (CH)	2: 1,5: 2	<i>Lipid film hydration</i>	Insulin dari pankreas sapi 2 mg/ml	188,2 ± 5,7	50,3	Se-Jin et al., 2011
B	Soybean phosphatidylcholine (SPC): Cholesterol	4,7: 1	<i>Reversed phase evaporation</i>	Insulin 1,0 mL	~ 150	35- 42	Xingwang et al., 2013

C	Dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC): Kolesterol	7 : 3	<i>film hydration</i>	Insulin dari pankreas sapi 1,0 mL	100–200	70	Vellore <i>et al.</i> , 2010
D	Soybean Phosphatidylcholin (SPC): Ergosterol (kolesterol)	4: 1	<i>Reversed phase evaporation</i>	Rekombinan human insulin 4 mg/ mL	157,1 ± 0,4	55	Meng <i>et al.</i> , 2015
E	1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC): Kolesterol	1:1	<i>film hydration</i>	Insulin (Humilin-NR) 40 IU/ mL	1.180 ± 20	61	Zelihagul <i>et al.</i> , 2004

prosedur sonikasi dilakukan pada kecepatan yang tinggi, sehingga menghasilkan panas yang akan berdampak terhadap rusaknya molekul yang tidak tahan panas (Monteiro *et al.*, 2014).

Berdasarkan 5 pustaka jurnal yang didapatkan, terdapat 2 metode yang digunakan dalam pembuatan insulin liposom oral yaitu *lipid film hydration* dan metode *Reversed phase evaporation*. Metode *lipid film hydration* dan *reversed phase evaporation* merupakan dua metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan sistem liposom (Yang *et al.*, 2012).

Selain metode pembuatan, faktor lain yang mempengaruhi liposom yaitu komposisi fosfolipid dan kolesterol dalam formulasi liposom. Fosfolipid merupakan penyusun utama dalam pembuatan liposom sehingga berperan sangat penting (Khan, 2013). Permasalahan mengenai sifat pada liposom dapat diatasi dengan adanya penggunaan bahan lain berupa kolesterol yang juga merupakan penyusun lain dalam sistem liposom. Kolesterol dapat mempengaruhi pembentukan liposom yang bekerja dengan cara menempati celah-celah antar fosfolipid sehingga akan memperbaiki sifat dari fosfolipid (Sashi *et al.*, 2012).

Metode lain dalam penentuan perbandingan ratio yang baik untuk pembuatan liposom dapat dilakukan dengan melihat karakterisasi dari liposom. Karakterisasi liposom dapat dilihat berdasarkan beberapa parameter seperti ukuran partikel dan nilai %EE (*Entrapment Efficiency*). Karakterisasi fisik pada liposom juga sekaligus berperan sebagai parameter ketika dilakukannya *quality control* untuk mengetahui apakah liposom layak untuk digunakan atau tidak. Ratio

perbandingan yang baik dapat dilihat pada formula C dengan perbandingan fosfolipid berupa dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) : kolesterol yaitu 7:3. didapatkan hasil berupa karakterisasi liposom yang tercantum pada tabel 3.1.

Ukuran partikel sangat berpengaruh terhadap kadar insulin dalam darah karena semakin kecil ukuran liposom yang mengandung insulin, maka liposom akan lebih mudah berpenetrasi melewati membran dalam tubuh (Barry *et al.*, 2008). Dengan penggunaan formula berupa dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) : kolesterol, pada ratio 7:3 diketahui ukuran partikel yang dihasilkan adalah 100- 200 nm. Hal ini sesuai dengan pernyataan Crommmelin, 2003 bahwa liposom yang biasa digunakan dalam sistem penghantaran obat yaitu berada pada rentang 80-200 nm. Dengan ukuran 100-200 nm, liposom termasuk ke dalam jenis *multi lamellar vesicle* (MLV) dengan rentang ukuran 100 nm-1000 nm.

Adapun karaterisasi lain dari liposom yaitu nilai %EE (*entrapment efficiency*) yang merupakan nilai sejumlah bahan aktif yang terjepap dalam liposom. Efisiensi penjerapan dapat menjadi tolak ukur bahwa semakin besar persen dari efisiensi penjerapan, semakin besar konsentrasi obat yang terjepap di dalam liposom maka semakin besar kadar obat yang dihantarkan ke dalam tubuh (Prajapati *et al.* 2011). Nilai %EE (*Entrapment Efficiency*) pada formula C yaitu sebesar 70%. Nilai tersebut menunjukkan bahwa 70% dari 100% insulin yang terjepap pada liposom.

Berdasarkan pemaparan di atas, diketahui ratio perbandingan antara dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) : kolesterol yang memiliki karakterisasi

yang baik berada pada perbandingan ratio 7:3. Formula tersebut menghasilkan nilai ukuran partikel dan %EE yang baik.

Pelepasan sistem liposom insulin oral

Agar penghantaran insulin sampai hingga sistemik karena dapat terhindar oleh permasalahan dalam tubuh salah satunya degradasi enzim, diperlukan sistem penghantaran insulin yang baik. Maka dibuatlah sistem penghantaran liposom insulin oral. Pada penghantaran insulin oral dengan sistem liposom hingga sampai menuju sirkulasi sistemik, terdapat beberapa proses. Proses didahului melalui fusi sempurna membran lipid pada liposom dengan membran sel. Fusi merupakan interaksi liposom dan membran yang berjarak dekat sehingga terjadi penyatuan sempurna lipid yang berada pada liposom terhadap membran sel plasma. Hal tersebut dapat terjadi karena bagian penyusun lipid pada membran biologis diantaranya adalah fosfolipid. Salah satu sifat yang dimiliki oleh liposom yaitu memiliki kesamaan dengan membrane biologi akibat membran dwilapis yang terdiri dari bagian hidrofobik dan hidrofilik (Kaminski, 2016). Bagian hidrofobik pada liposom akan saling bersatu dengan bagian hidrofobik pada membran plasma, begitupun bagian hidrofilik. Ketika liposom sudah tersisipkan maka insulin akan berpindah ke ruang ekstraseluler. Ruang ekstraseluler merupakan ruang yang berisikan cairan yang berada di luar sel, salah satunya adalah darah (Saputra, 2013). Insulin yang lepas dan berada pada ruang ekstraseluler kemudian diambil oleh sel melalui transport paraseluler (Akbarzadeh, dkk., 2013).

Hasil pemaparan di atas menjelaskan mengenai pelepasan insulin ke dalam jalur sistemik yang didahului dengan interaksi antara liposom dengan membran sel. Pemecahan liposom akan diinduksi oleh adanya perubahan suhu sehingga insulin keluar menuju ruang ekstraseluler yang kemudian diambil oleh sel.

Bioavailabilitas liposom untuk insulin dalam pemberian rute oral

Insulin oral dengan sistem penghantaran liposom diharapkan terbebas dari degradasi enzim sehingga kadar obat dalam darah tinggi dan berdampak terhadap efek farmakologi yang dihasilkan. Untuk melihat ketersediaan hayati liposom insulin dalam tubuh penelitian dilakukan oleh Niu *et al* pada tahun 2012 dengan subjek

berupa tikus jantan yang memiliki bobot berkisar antara 18-20 gram yang dibesarkan pada ruangan terkontrol. Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode *in vivo*. Penelitian dilakukan dengan tujuan untuk melihat aktifitas insulin liposom dapat meningkatkan bioavailabilitas, pemberian insulin liposom diberikan kepada hewan uji dengan menggunakan pembanding berupa insulin injeksi yang diberikan melalui rute subkutan. Data yang diperoleh merupakan data profil farmakokinetika dari hasil pengujian. Parameter farmakokinetika dapat diartikan sebagai besaran dalam pengukuran suatu obat ataupun metabolit aktif dalam sampel baik berupa darah atau urin (Shargel dan Yu, 2005). Parameter farmakokinetik berupa Tmax dan Cmax untuk kadar insulin seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. parameter farmakokinetik kadar insulin oral dalam tubuh

Nilai	Insulin Pembanding (s.c)	Insulin Liposom (Oral)
Dosis (IU/kgBb)	2	20
Cmax (μ IU/ml)	82,1 \pm 3	35,4 \pm 2,8
Tmax (h)	1,0 \pm 0,0	8,0 \pm 0,0
Referensi	Niu <i>et al.</i> , 2012	Niu <i>et al.</i> , 2012

Berdasarkan data yang tersaji pada Tabel, nilai konsentrasi maksimum insulin yang diberikan melalui rute subkutan memiliki nilai lebih besar dengan nilai Cmax 82,1 \pm 3 μ IU/ml jika dibandingkan dengan insulin liposom yang diberikan melalui rute oral dengan nilai Cmax 35,4 \pm 2,8 μ IU/ml. Nilai Cmax merupakan nilai yang menyatakan konsentrasi maksimum yang dicapai oleh bahan aktif dalam plasma. Dengan dosis insulin pembanding yang lebih kecil yaitu 2 IU/kg, rute subkutan menghasilkan ketersediaan insulin yang lebih baik dibandingkan dengan insulin liposom dengan dosis lebih besar yaitu 20

IU/kg pada rute pemberian oral.

Parameter lain yaitu nilai Tmax yang menunjukkan hasil bahwa absorpsi insulin dengan rute pemberian subkutan memiliki waktu yang lebih cepat yaitu 1 jam sedangkan insulin liposom mencapai waktu konsentrasi puncak pada waktu 8 jam (Niu *et al.*, 2012). Berdasarkan data hasil pengujian tampaknya menunjukkan bahwa ketersediaan insulin dalam tubuh masih unggul jika insulin diberikan melalui rute subkutan. Hal ini menunjukkan bahwa kerja liposom dengan mengenkapsulasi insulin dapat dipertimbangkan untuk menjaga kestabilan insulin dari kemungkinan degradasi pada jalur gastrointestinal dengan beberapa modifikasi agar dapat meningkatkan bioavailabilitas.

4 KESIMPULAN

Hasil analisa melalui *study literatur review* dengan menggunakan sembilan jurnal yang diperoleh melalui situs penyedia jurnal yang bereputasi diketahui bahwa

Formulasi liposom insulin yang yang baik dapat dicapai dengan penggunaan fosfatidilkolin dan kolesterol pada ratio (7:3).

Pelepasan insulin liposom oral terjadi ketika lipid pada liposom menyatu terhadap membran plasma. Bagian hidrofobik pada liposom akan saling bersatu dengan bagian hidrofobik pada membran plasma, begitupun bagian hidrofilik. Ketika liposom sudah tersisipkan maka insulin akan berpindah ke ruang ekstraseluler

Bioavailabilitas insulin liposom oral tidak lebih baik jika dibandingkan dengan pemerian insulin melalui rute subkutan karena nilai Cmax dan Tmax berturut-turut yang dihasilkan pada pemberian subkutan lebih besar dengan nilai $82,1 \pm 3\mu\text{IU/ml}$ dan $1,0 \pm 0,0/h$ dibandingkan dengan pemerian melalui rute oral adalah $35,4 \pm 2,8\mu\text{IU/ml}$ dan $8,0 \pm 0,0/h$

ACKNOWLEDGE

Puja serta puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "KAJIAN FORMULASI DAN BIOAVAILABILITAS PENGHANTARAN INSULIN LIPOSOM ORAL". Tak lupa penulis mengucapkan berterima kasih banyak untuk

semua pihak yang terlibat selama penelitian ini. Kepada kedua orang tua, juga dosen pembimbing Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm selaku dosen pembimbing utama dan Ibu apt. Mentari Luthfika Dewi, M.Farm selaku dosen pembimbing serta. Teman-teman yang tidak habisnya memberikan semangat dan motivasi. Penulis sadar betul bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dikarenakan keterbatasan ilmu dan pengalaman yang dimiliki. Oleh karena ini saran dan kritik yang membangun akan penulis terima dengan sepenuh hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, et al. (2013). *Liposome: classification, preparation, and applications*. Nanoscale Res Lett.
- Alai, D. H., Arnold, S., and Sherris, M. (2015). *Modelling cause-of-death mortality and the impact of cause-elimination*. Annals of
- Cui, M., Wu, W., Hovgaard, L., Lu, Y., Chen, D., & Qi, J. (2015). *Liposomes containing cholesterol analogues of botanical origin as drug delivery systems to enhance the oral absorption of insulin*. International journal of pharmaceutics, 489(1-2), 277-284.
- Dai, C., Wang, B., Zhao, H., Li, B., Wang, J. (2006). *Preparation and characterization of liposomes-in-alginate (LIA) for protein delivery system*. Colloids and Surfaces B:Biointerfaces.
- Degim, Z., Ünal, N., Eşsiz, D., & Abbasoglu, U. (2004). *The effect of various liposome formulations on insulin penetration across Caco-2 cell monolayer*. Life sciences
- Hidayat, M., Kurnia, D., Sujatno, M., Sutadipura, N., & Setiawan, S. (2010). *Perbandingan Kandungan Makronutrisi dan Isoflavon dari Kedelai Detam 1 dan Wilis Serta Potensinya dalam Menurunkan Berat Badan*. Bionatura
- Khan, J., Alexander, A., Ajazuddin, Saraf, S., Saraf, S. (2013). *Review Recent advances and future prospects of phyto-phospholipid complexation technique for improving pharmacokinetic profile of plant actives*. Journal of Controlled Release. Elsevier, Science Direct.
- Koning, G. A., Schiffelers, R. M., Wauben, M. H., Kok, R. J., Mastrobattista, E., Molema,

- G., & Storm, G. (2006). *Targeting of angiogenic endothelial cells at sites of inflammation by dexamethasone phosphate-containing RGD peptide liposomes inhibits experimental arthritis*. *Arthritis and Rheumatism*.
- Laouini, C. Jaafar-Maalej, I. Limayem-Blouza, S. Sfar, C. Charcosset, and H. Fessi. (2012). *Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art*. *Journal of Colloid Science and Biotechnology*. American Scientific Publishers.
- Li, H. 2003. *Polyethylene glycol-coated liposomes for oral delivery of recombinant human epidermal growth factor*. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Mohanraj, V. J., Barnes, T. J., & Prestidge, C. A. (2010). *Silica nanoparticle coated liposomes: a new type of hybrid nanocapsule for proteins*. *International Journal of Pharmaceutics*, 392(1-2), 285-293.
- Mozafari, M. R. (2005). *Liposomes: an overview of manufacturing techniques*. *Cellular and Molecular Biology Lett*.
- Niu, M., Lu, Y., Hovgaard, L., Guan, P., Tan, Y., Lian, R., Wu, W. (2012). *Hypoglycemic activity and oral bioavailability of insulin-loaded liposomes containing bile salts in rats: the effect of cholate type, particle size and administered dose*. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*
- Niu, Y., Wang, X., Chai, S., Chen, Z., An, X., & Shen, W. (2012). *Effects of Curcumin Concentration and Temperature on the Spectroscopic Properties of Liposomal Curcumin*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*
- Park, S. J., Choi, S. G., Davaa, E., & Park, J. S. (2011). *Encapsulation enhancement and stabilization of insulin in cationic liposomes*. *International journal of pharmaceutics*, 415(1-2), 267-272.
- Sashi, Kant., Satinder., Kumar., Bharat, Prashar. (2012). *A Complete Review On : Liposomes*. *International Research Journal of Pharmacy*
- Shagholani, Hamiidreza, Ghoreishi, Sayed Mehdi, and Mousazadeh, Mohamad. (2015). *Improvement of interaction between PVA and chitosan via magnetite nanoparticles for drug deliveri application*. *International Journal of Biological Macromolecules*.
- Shargel L, Andrew B, dan Yu C. (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (5th ed)*. London: Practice-Hall International.
- Suyono,S., (2011). *Patofisiologi Diabetes Melitus dalam buku Penatalaksanaan Diabetes Terpadu sebagai Panduan Penatalaksanaan Diabetes Melitus bagi dokter maupun edukator diabetes*. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Zhang, X., Qi, J., Lu, Y., He, W., Li, X., & Wu, W. (2014). *Biotinylated liposomes as potential carriers for the oral delivery of insulin*. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*.
- R Fathan Said, Darma Gita Cahya Eka, Kodir Reza Abdul. (2021). *Formulasi sediaan Cuka Buah Kopi Menggunakan Ragi (Saccharomyces cerevisiae) dan Bakteri (Acetobacter aceti)*. *jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 38-45.