

Сучасні стратегії альтернативних систем доставки інсуліну

I. O. Vlasenko ^{1.A-F}, L. L. Davtian ^{1.A,E,F}, V. V. Hladyshch ^{*2.E,F}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, ²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

цукровий діабет, пероральне введення ліків, інсуліни.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 3(138).
С. 262-269

*E-mail:
gladyshchvv@gmail.com

Визначають певні перепони для початку, використання або інтенсифікації інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет (ЦД). Неінвазивний терапевтичний підхід в інсулінотерапії має подолати ці бар'єри. Розроблення альтернативних способів доставки інсуліну – складне завдання фундаментальної медицини та фармації. Наявність перорального / назального інсуліну звільнить мільйони хворих на ЦД від щоденних підшкірних ін'єкцій інсуліну.

Мета роботи – дослідження новітніх розробок щодо альтернативних шляхів введення інсуліну, їхніх технологічних аспектів і досягнень клінічного застосування.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – останні результати наукових досліджень щодо неінвазивних систем доставлення інсуліну. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнювальний методи.

Результати. Нині розроблено «розумні» системи доставки інсуліну та технології доставки, що зменшують біль. Для цього здійснили дослідження численних матеріалів і технологій, включаючи наночастки, гідрогелі, ліпосоми, іонні рідини та спеціальні пристрої.

Розрізняють кілька альтернативних технологій доставки, що зменшують біль: пероральні, інгаляційні, інтраназальні, букальні, трансдермальні та пролонговані ін'єкційні інсуліни, частота застосування яких зменшена. Застосовують різні сучасні технологічні підходи, як-от хімічної модифікації інсуліну, мукоадгезійні системи, інгібітори протеази, підвищення абсорбції, системи доставлення часток.

Технології «розумної» доставки інсуліну ґрунтуються на різних стратегіях, матеріалах, шляхах синтезу та перетворення, що реагують на глюкозу, але використано спільний механізм вивільнення інсуліну за «дифузним типом». Інновації в хімії інсуліну та композиціях показують покращені клінічні результати від застосування.

Висновки. Інновації в галузі альтернативних шляхів введення інсуліну передбачають алгоритми для систем постійного моніторингу глюкози, глюкозочутливих полімерних матриць і біологічних структур з інсуліном. Впровадження неінвазивних систем сприятиме більш ранньому початку інсулінотерапії за рекомендаціями лікаря; це забезпечить кращий контроль глікемії та зменшить ризик ускладнень, що є основним навантаженням на систему охорони здоров'я. Застосування інсулінів з альтернативними системами доставлення може бути перспективним у профілактиці цукрового діабету 1 типу й інших захворювань.

Key words:

diabetes mellitus, oral drug administration, insulins.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25(3), 262-269

Modern strategies of alternative insulin delivery systems

I. O. Vlasenko, L. L. Davtian, V. V. Hladyshch

There are barriers to initiation, use or intensification of insulin therapy for patients with diabetes. A non-invasive therapeutic approach in insulin therapy should overcome these barriers. The development of alternative methods of insulin delivery is a complex task of fundamental medicine and pharmacy. The availability of oral / nasal insulin helps millions of people with diabetes avoid daily burden of subcutaneous insulin injections.

The aim of the work was to study the current state of the latest developments in alternative routes of insulin delivery, their technology, and clinical trials.

Materials and methods. The latest publications of scientific research on non-invasive insulin delivery systems were the study objects. Content analysis, bibliosemantic, analytical, summarizing analyzes were used.

Results. The smart insulin delivery systems and pain-reducing technologies have been developed over the years. For this, research was conducted on numerous materials and technologies, including nanoparticles, hydrogels, liposomes, ionic liquids or special devices.

Several alternative delivery technologies have been identified to reduce pain (pain-reducing technologies): oral, inhaled, intranasal, buccal, transdermal, and long-acting injectable insulins, but with low frequency of use. Various modern technological approaches are applying, namely, chemical modification of insulin; mucoadhesion system; protease inhibitors; increased absorption; particle delivery systems. Smart insulin delivery technologies are based on different strategies, materials, and glucose-responsive synthesis and conversion, but a common "diffuse-type" insulin release mechanism is used. Innovations in insulin chemistry and formulations have shown improved clinical outcomes when used.

Conclusions. Innovations in alternative insulin delivery systems include algorithms for continuous glucose monitoring systems, glucose-sensitive polymer matrices and biological structures with insulin. The introduction of non-invasive systems would contribute to an earlier start of insulin therapy on medical advice, ensuring better glycemic control and reducing the risk of complications, which are the main burden on the health care system. The use of insulin in the form of alternative delivery systems may also be promising in the prevention of type 1 diabetes and other diseases.

Цукровий діабет (ЦД) швидко стає епідемією XXI століття. За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation) (2021 р.), на ЦД хворіють 537 млн людей, що становить 10,5 % населення світу, в Україні поширеність ЦД становить 7,1 % [1].

Відкриття інсуліну 100 років потому революціонізувало лікування та прогноз для хворих на ЦД 1 типу [2]. Наукові досягнення та технологічний прогрес сприяли поліпшенню якості та терапевтичних властивостей інсуліну, і сьогодні інсулін використовують для лікування ЦД 1, і 2 типу [3–5].

Ранній початок інсулінотерапії за клінічними показаннями, а отже кращий глікемічний контроль сприяють зниженню ризику виникнення ускладнень у хворих [6]. Хоча доведено, що інсулінотерапія є ефективним методом лікування, її початок часто відкладають через різні фактори, зокрема через інвазивний спосіб введення. Переважно більшість видів інсулінів вводять ін'єкційно підшкірно.

У численних дослідженнях задокументовано відмову від інсулінотерапії або відтермінування її початку. Пацієнти, які вже використовують інсулін, іноді не бажають інтенсифікувати лікування. Так, 43 % пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2 типу, яким призначено інсулінотерапію, відмовилися від неї та згодом мали гірший глікемічний контроль. Літні люди та ті, хто отримував інші ліки від ЦД, рідше дотримуються рекомендації щодо інсулінотерапії [7]. За іншими даними, кожен четвертий пацієнт із ЦД 2 типу, якому інсулін клінічно показаний, не бажає починати інсулінотерапію, а кожний десятий хворий на ЦД 2 типу, що отримує інсулін, незадоволений його застосуванням, наголошуючи на його складності [8].

Дослідження показали затримку початку інсулінової терапії в багатьох осіб із неконтрольованим ЦД, що становить понад 2 роки [9]. Однак відомо, що відтермінування, зменшення або припинення використання інсуліну можуть призвести до неоптимального рівня глікемії та підвищення ризику виникнення ускладнень ЦД.

Бар'єри щодо початку, використання або інтенсифікації інсулінотерапії включають необхідність виконання маніпуляції (самостійно або іншою особою), втручання у спосіб життя пацієнтів, страх голок і самостійних ін'єкцій, біль від ін'єкції, ризику гіпоглікемії та збільшення маси тіла, стигматизація та нерозуміння оточення та суспільства [10]. Неінвазивний терапевтичний підхід щодо інсулінотерапії без побічних ефектів, спричинених частими підшкірними ін'єкціями, має подолати ці бар'єри [11].

Оскільки ЦД – сьомою за важливістю причина смерті в усьому світі [12], вирішення проблеми, що обмежує застосування пероральних та інших альтернативних систем доставлення інсуліну, є глобальним. Розроблення альтернативних способів доставки інсуліну – складне завдання фундаментальної медицини та фармації. Наявність перорального / назального інсуліну звільнить мільйони хворих на ЦД від щоденних підшкірних ін'єкцій інсуліну [13]. Крім того, зручність альтернативних способів доставлення інсуліну може сприяти своєчасному початку оптимального лікування та кращому комплаєнсу пацієнтів, що призведе до поліпшення контролю глюкози в крові та віддалених позитивних результатів.

Мета роботи

Дослідження новітніх розробок щодо альтернативних шляхів введення інсуліну, їхніх технологічних аспектів і досягнень клінічного застосування.

Вивчили останні публікації та результати наукових досліджень щодо новітніх розробок неінвазивних систем доставки інсуліну за допомогою ресурсів PubMed, Medline, Embase, Global Health тощо. Застосовували методи контент-аналізу, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнювальний. Дослідження не включало аналіз іншої важливої сфери доставки інсуліну, що постійного прогресує, зокрема спеціальні пристрої: помпи, нові струменеві інжектори, «розумні» ручки, на яких показано час і кількість введених доз, тощо.

Першу спробу доставити інсулін перорально здійснили незабаром після його відкриття майже 100 років тому, але встановлено, що такий спосіб введення робить його терапевтично неефективним. Втім, істотні переваги альтернативних способів доставки інсуліну сприяли постійному пошуку в цій галузі. До переваг неінвазивних способів доставлення належать економічна ефективність, комплаєнс пацієнта, безболісність, зручність і простота для самостійного застосування, а також те, що їх застосування не збільшить вагу, зменшить небезпеку гіпоглікемічних випадків, імунних реакцій [14–16].

Нині розроблено «розумні» системи доставки інсуліну (The Smart Insulin Delivery Systems) та технології доставки, що зменшують біль під час ін'єкції (Pain-Reducing Technologies). Для цього здійснили дослідження численних матеріалів і технологій, включаючи наночастки, гідрогелі, ліпосоми, іонні рідини та спеціальні пристрої [17].

З оглядів фахової літератури, що здійснені S. Cernea & I. Raz, N. K. Rege et al. [18,19], відомо: саме «розумними» системами доставки інсуліну, ймовірно, буде представлено наступне покоління інсулінотерапії. Ці глюкозосенситивні системи доставлення інсуліну реагують на глюкозу, доставляють його відповідно до ендогенного механізму зворотного зв'язку, що ідентифікує глюкозу.

Визначають кілька альтернативних технологій доставлення, що зменшують біль (Pain-Reducing Technologies): пероральні [20,21], інгаляційні [22,23], інтраназальні [24], букальні [25], трансдермальні (патчі, пластери) [21] та пролонговані ін'єкційні інсуліни, частота застосування яких зменшена (наприклад, один раз на 36 годин) [26]. Застосовують різні технологічні підходи, як-от хімічна модифікація інсуліну, мукоадгезивна система, інгібітори протеази, підвищення абсорбції, системи доставлення часток [27,28].

Основна проблема під час застосування пероральних та інших видів інсулінів полягає в подоланні бар'єрів для оптимальної біодоступності та фармакодинамічної варіабельності інсуліну при альтернативних методах доставлення. Через варіабельність абсорбції, що пов'язана з пероральним дозуванням, у комбінації з вузьким терапевтичним вікном дії може розвинути передозування, пов'язане з потенційно небезпечним для життя станом хворого – гіпоглікемією.

Крім того, із впровадженням нових фармакологічних і технологічних підходів до розроблення систем доставки інсулінів виникли потенційні недоліки, що необхідно усунути: імуногенність, біосумісність, дегра-

Таблиця 1. Бар'єри на шляху розроблення альтернативних систем доставки інсуліну

Фізичні бар'єри	Біохімічні бар'єри	Технологічні бар'єри
<ul style="list-style-type: none"> – електростатичні взаємодії; – тільки препарати з молекулярною масою <700 можуть пасивно дифундувати через шар епітелію, що вистилають шлунково-кишковий тракт (молекулярна маса інсуліну – 5800); – щільність клітин епітелію дає змогу проходити через них лише розчиненим речовинам із молекулярним радіусом <15 Å; – необхідність високої розчинності в воді та короткого часу утримання відомі як головні обмеження назального введення ліків. 	<ul style="list-style-type: none"> – при потрапленні в шлунок інсулін розщеплюється кислотними протеолітичними ферментами (пепсин, хімотрипсин, еластаза та карбоксипептидази); – через щільність клітин епітелію будь-який залишковий інсулін, що потрапляє в кишківник, не може належним чином всмоктуватися в кровотік. 	<ul style="list-style-type: none"> – чутливість інсуліну до pH, температури, кислот, основ та іонів важких металів. – Тому будь-які зміни у зовнішньому середовищі можуть спричинити модифікацію його тривимірної структури, а отже змінити його біологічну активність.

дація / очищення матеріалів для доставки, стабільність, точність дозування, відтворюваність, передбачуваність ефективності та безпека. Разом із тим нові рецептури інсуліну та системи доставлення мають бути економічно ефективними та доступними.

Аналіз наукової літератури показав наявність перепон на шляху розроблення альтернативних систем доставки інсуліну, які наведено в таблиці 1 [29–35].

Інновації альтернативних систем доставлення інсуліну включають прилади постійного моніторингу глюкози, глюкозочутливі полімерні матриці з інсуліном, біологічні структури, які ґрунтуються на механізмі взаємодії інсуліну з інсуліновими рецепторами, що може бути активований глюкозою у високих концентраціях. Інновації в хімії інсуліну та композиціях можуть покращити клінічні результати [36,37]. Технології «розумної» доставки інсуліну базуються на різних стратегіях, матеріалах і шляхах синтезу та перетворення, що реагують на глюкозу; при цьому застосовується загальний механізм вивільнення інсуліну за «дифузним типом» [38].

Глюкозочутливі системи доставлення інсуліну включають:

1) глюкозочутливі інсуліни: модифікація складу інсуліну (пролонгація додатковими радикалами) та створення супермолекули інсуліну, якій потрібен час на деградацію – вивільнення) [39];

2) глюкозочутливі частки: наногель, наночастки, наноструктури, міцели, мікросфери, мікрогелі [40,41] та хітозанові наноконплекси [42,43];

3) глюкозочутливі макроскопічні гідрогелі: гідрогель, мікроголки [33,38,44]. Чутливі до глюкози гідрогелі можуть бути носіями для доставки інсуліну, оскільки можуть забезпечити двофазний профіль вивільнення на основі рівня глюкози в крові. Ключовий елемент цих гідрогелів – сенсор глюкози, що може виявити концентрацію глюкози для визначення потреби в інсуліні [45]. Механічні властивості гідрогелів зазвичай регулюють залежно від ступеня полімерних ланцюгів. Зважаючи на біобезпеку, біодеструкцію та біосумісність полімерів, гідрогелі застосовують як матеріал для імплантів і пристроїв [46,47]. Гідрогель покращує кислотну стабільність системи та захищає інсулін від розпаду в шлунок [33]. Втім, є обмеження щодо гідрогелів, які слід подолати, аби поліпшити їхній потенціал. Так, необхідно покращити їхню хімічну стабільність, крім того, гідрогелі містять достатньо води, і це спричиняє певні ризики (може бути середовищем для бактерій). Зневоднення гідрогелів при тривалому застосуванні впливає на з'єднання між гідрогелями та вбудованими електронними пристроями, і це може призвести до припинення їх функціонування. Тому важливо розробити нову стратегію для розширення застосування гідрогелів [47];

4) глюкозочутливі пристрої: катетери, помпи (не були об'єктами дослідження).

Глюкозочутливі системи доставлення можуть бути доцільними і для застосування глюкагону (препарату для лікування гіпоглікемії) з метою запобігання гіпоглікемії. Для профілактики гіпоглікемії розробляють інсуліночутливу систему доставлення глюкагону – патч із мікроголками (MN-array patch), що підвищує рівень глюкози в крові [48,49].

На думку пацієнта, пероральна доставка – ідеальний метод введення інсуліну. Нині це перспективний напрям досліджень, і більшість робіт з оцінювання неінвазивних систем доставлення інсуліну сконцентровані на пероральному введенні [50,56]. Чимало лікарських засобів для перорального використання містять підсилювачі абсорбції, хоча наслідками може бути токсичність [21].

Пероральні інсуліни. Нещодавно повідомили про клінічний доказ концепції першого ультрадовгого перорального інсуліну, що показав ефективність і безпеку, подібну до ін'єкційного інсуліну гларгіну. Молекули розроблені так, щоб препарат мав ультрадовгостроковий фармакокінетичний профіль для мінімізації мінливості [51].

Інші дослідники розробили нову систему пероральної доставки інсуліну, що складається з шарів органічної структури та наночарів з інсуліном. Система резистентна до впливу рідин і ферментів травного тракту (*in vitro*), швидко реагує на підвищення глюкози в крові та негайно вимикається при нормалізації глюкози в крові, щоб запобігти передозуванню інсуліном [52]. Отже, такі глюкозочутливі системи доставлення перорального інсуліну, що полегшують терапію інсуліном, можуть замінити традиційні підшкірні ін'єкції.

Дуже цікавим є розроблення нанороботів і мікро-моторів, що діють у шлунку, для пероральної доставки інсуліну. Група вчених розробила пероральну капсулу лікарського засобу, що, досягаючи шлунка, вводить інсулін безпосередньо в його стінку завдяки мікроголкам, що входять у стінки органа та забезпечують стабільне вивільнення інсуліну. Вчені використали геометричні моделі панцира черепахи як первинні припущення щодо форми [53]. Застосували кутові кінематичні рівняння, щоб мінімізувати середній час самоорієнтації до стінки шлунка з кутом 36°, максимізуючи кутовий момент, необхідний для нахилу пристрою. В розробці реалізували принцип бажаної орієнтації. Гладкий аплікатор, який самоорієнтується (Self-Orienting Millimeter-Scale Applicator, SOMA) складається з міліконтейнерів, що містять інсулін. Інсулін вводиться в системний кровообіг, коли SOMA прикріплюється до тканин шлунка. Експерименти показали: рівень інсуліну в плазмі крові подібний до того,

що досягали зазвичай ін'єкціями інсуліну, і технологія безпечна для використання [54].

Однак голки, що використовують для доставки інсуліну в розробленому нанороботі SOMA, залишаються оголеними в шлунку. Це визначило проблему, що потребувала вирішення. Тому вчені розробили новий пристрій L-SOMA, в якому голки витягаються з тканини шлунка (всередину пристрою) відразу після ін'єкції інсуліну. Це більш безпечна модель наноробота. Експериментальні дослідження у тварин (свиней *in vivo*) показали гіпоглікемічну дію (виявляли гіпоглікемію) пристрою, що завантажений інсуліном [55].

Нині Food and Drug Administration (FDA) схвалено систему для перорального доставлення інсуліну в інсуліновій капсулі Oramed (ORMD-0801), що включає видоспецифічний інгібітор протеази, який захищає активні інгредієнти, а також потужний підсилювач абсорбції інсуліну, сприяючи його всмоктуванню через епітелій шлунка. Втім, система неспецифічна, її тривале застосування може пошкодити мембранний бар'єр шлунка і спричинити побічні ефекти.

Здійснили дослідження, де оцінювали безпеку, фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики перорального введення капсули ORMD-0801 порівняно з двома різними людськими рекомбінантними інсулінами. Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебоконтрольоване дослідження (фаза 1) показало безпечність пероральної інсулінової капсули [50]. В іншому плацебо-контрольованому дослідженні встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2 типу приймання ORMD-0801 стримувало підвищення нічної глікемії, цілодобової глікемії та HbA1C, не збільшивши ризик випадків гіпоглікемії порівняно з контрольною групою [56]. В іншому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу з поганим контролем, які отримували стандартну терапію, з середнім рівнем HbA1C >8 %, застосування капсул ORMD-0801 спричинило клінічно значуще зниження HbA1C без збільшення випадків гіпоглікемії та/або ваги. Схема прийому 8 мг один раз на день виявилася найефективнішою [57].

Вивчали інший пероральний інсулін Трегопіл (IN-105) – аналог інсуліну з ланцюгом поліетиленгліколю в положенні B29 та натрієвим капратом як підсилювачем абсорбції. Трегопіл швидко засвоюється, тому його приймають за 10–30 хв до їди. Головну кінцеву точку випробування на ранній фазі 3 в хворих на ЦД 2 типу, а саме зменшення HbA1C на 0,7 %, не досягнуто, хоча спостерігали значне поліпшення раннього постпрандiального контролю глюкози [58].

Пероральна форма інсуліну 338 (I338) – пролонгований базальний інсулін у формі таблетки з капратом натрію як підсилювачем абсорбції. Вивчили ефективність і безпеку інсуліну 338 порівняно з ін'єкційним інсуліном гларгін у пацієнтів із ЦД 2 типу [59]. Однак проєкт виробництва припинено, оскільки масштабне виробництво інсуліну 338 виявилось фінансово недоцільним.

Нині FDA схвалено іншу систему перорального доставлення інсуліну HDV-1 від Diasome, що розроблено на ліпосомах із печінковою спрямованістю. Проте вона має недоліки: нестабільна в шлунково-кишковому тракті, відбувається послаблення дії препарату при тривалому зберіганні, висока вартість виробництва [60,61].

Цікавим є дослідження щодо використання перорального інсуліну для профілактики ЦД 1 типу, враховуючи, що інсулін, який зазвичай є першою ціллю аутоімунної реакції в дітей, при розвитку ЦД 1 типу вважають перспективним кандидатом на антиген-специфічну імуномодуляцію для профілактики захворювання [62]. Здійснили клінічне дослідження, де кілька сотень дітей у всьому світі отримали пероральний інсулін у різних дозах і без побічних реакцій. У двох дослідженнях не змогли досягти профілактичного ефекту щодо запобігання виникненню ЦД 1 типу з 7,5 мг перорального інсуліну щодня в осіб із позитивними аутоантитілами до β -клітин, хоча затримку розвитку ЦД визначили в підгрупах [63]. У дослідженні з щоденним прийманням 67,5 мг перорального інсуліну спостерігали індукцію регуляторної імунної відповіді проти інсуліну, що може бути перспективним для наступних досліджень [64].

Трансдермальне доставлення інсуліну. В технології трансдермальної доставки інсуліну використовують різні прийоми для подолання бар'єрів доступності [65]. Застосовують ефективні хімічні підсилювачі абсорбції (як-от мембрано-проникні пептиди), що допомагають подолати шкірний бар'єр і забезпечити транспортування інгредієнтів. Також використовують електричні інструменти, що полегшують передачу інсуліну через шкіру за допомогою електричних взаємодій [66]. Крім електричного поля, механічна сила – ще одна альтернатива проникнення через шкіру для доставлення трансдермальних препаратів [67], а ультразвукове й струменеве введення є основними методами. Ультразвук може посилити проникнення шкіри шляхом гіпертермії або кавітаційного ефекту; при струменевої ін'єкції рідину вводять із високою швидкістю та силою, забезпечуючи проникнення через шкіру.

Новим альтернативним методом є трансдермальне доставлення інсуліну за допомогою мікроголок [68–70]. Мікрошвидкісні голки можуть безболісно подолати шкірний бар'єр для вивільнення препарату [71]. Мікроканали, що зроблені мікроголками, функціонують тимчасово для транспортування препаратів, але швидко відновлюються після видалення мікроголок. Це запобігає тривалому пошкодженню шкіри, що є основним побічним ефектом при трансдермальному доставленні препаратів [72].

Букальні форми доставлення інсуліну. Розробили букальний патч із мікроголками, що може успішно доставити 1 мг людського інсуліну в букальну частину порожнини рота. У результаті клінічного випробування на 100 здорових добровольцях встановлено, що тверде піднебіння є оптимальним місцем для застосування цього методу. Ця техніка безболісна, а отже може бути використана і в педіатрії [25].

Інгаляційний інсулін. Легені мають прямий зв'язок із кров'ю, тому цікавим є розроблення інгаляційної форми інсуліну (порошок). Хворий отримує інсулін, що розпилений інгалятором з інсуліновим картриджем. Втім, фармакодинамічні дослідження показують значну мінливість абсорбції інсуліну при інгаляційному способі введення, що може коливатися від 20 % до 55 % порівняно з таким при ін'єкційному шляху [73].

У 2006 році розроблено перший інгаляційний інсулін Exubera, який схвалено FDA для лікування ЦД 1 і 2 типів, але він не став поширеним через значний розмір інга-

лятора. Пацієнти не були задоволені занадто великим інгалятором, тому виробник зняв його з ринку в 2007 році. Ба більше, пізніше FDA була стурбована тим, що Exubera може спричинити проблеми з легенями, включаючи онкологічні захворювання [74].

У 2014 році FDA схвалила інгаляційний інсулін Afrezza для лікування ЦД 1 і 2 типів (інгалятор з інсуліном ультракороткої дії). Препарат має переваги (неінвазивний, інгалятор невеликого розміру, ультрашвидка дія) і недоліки (дорогий, не підлягає реімбурсації в більшості країн, спеціальна методика правильного вдихання, потребує введення додаткових доз). Порівнявши дію ін'єкційного інсуліну з інгаляційним, встановили їхню схожу ефективність у пацієнтів із ЦД 1 типу. Виявили також, що інгаляційний інсулін спричиняє менше збільшення маси тіла та меншу кількість гіпоглікемій, має зіставний вплив на рівень глюкози в крові. Не виявили суттєву різницю за частотою побічних подій [75].

FDA схвалила використання інсуліну в формі букального спрею (Insulin Buccal Spray) Oral-Lyn™. Порівняння денного профілю глюкози пацієнтів, які застосували Oral-Lyn™, з таким при застосуванні ін'єкційного людського інсуліну показало: Oral-Lyn™ діє так само, як і інсулін людини, але при терапії Oral-Lyn™ встановили кращі результати кінцевого тесту – зниження HbA1C [76].

Інтраназальний інсулін. Інтраназальний шлях забезпечує доставлення інсуліну до центральної нервової системи без системної абсорбції та побічних ефектів, що з ними пов'язані. Вважають, що інсулін вводиться, проходить уздовж назальних шляхів і швидко накопичується в спинномозковій рідині; це свідчить про ефективний транспорт до мозку. Отже, інтраназальне доставлення інсуліну – перспективний напрям для досліджень, оскільки ферментативна активність всередині носа низька, а це означає, що розчини інсуліну мають меншу ймовірність бути деактивованими [24].

Розробили інтраназальний гель, що використовують один раз на добу. Препарат є рідиною при низьких температурах, тому його можна легко вводити в носову порожнину. Потрапивши всередину носа, рідина нагрівається до температури тіла, а хімічний компонент у складі перетворюється на в'язкий липкий гель, даючи гелю змогу залишатися всередині носа визначений час для вивільнення інсуліну. Дослідження *in vivo* показало: гель з інсуліном знижує рівень глюкози в крові протягом 24 годин у разі модельованого ЦД при введенні через ніс [77].

Стратегії інтраназального нанодоставлення інсулінів використовують під час розроблення препаратів, що передбачають доставку речовин через центральну нервову систему до мозку [78]. Застосування неінвазивних інсулінів є актуальним у неврології. Так, у 2022 році опубліковано результати дослідження, яке показало: застосування інсуліну в формі інтраназального спрею може уповільнити виникнення когнітивних порушень, пов'язаних із віком. Припустили, що інтраназальне доставлення інсуліну сприяє потраплянню гормону безпосередньо в мозок і діє для модуляції передачі сигналів інсуліну в мозку. Дослідження щодо застосування інтраназального спрею протягом року в пацієнтів із хворобою Альцгеймера або з легкими когнітивними порушеннями не виявило жодних переваг. Однак у новому дослідженні припустили,

що лікування може бути ефективнішим щодо загального зменшення когнітивних порушень замість використання уже в стадії гострої деменції. Результат застосування інтраназального інсуліну показав, що ті учасники дослідження, які отримували препарат інтраназально, мали збільшення мозкового кровотоку, меншу резистентність до інсуліну, більшу швидкість ходьби, кращу вербальну пам'ять, краще виконували завдання [79].

Отже, аналіз сучасних альтернативних систем доставлення інсуліну показав їхній стрімкий розвиток щодо лікування та профілактики ЦД, але потребують вирішення чимало проблем, що пов'язані з перепонами на етапі технології та клінічного застосування цих розробок.

Висновки

1. Інновації в галузі альтернативних шляхів введення інсуліну передбачають алгоритми для систем постійного моніторингу глюкози, глюкозочутливих полімерних матриць і біологічних структур з інсуліном.

2. Впровадження неінвазивних систем сприятиме більш ранньому початку інсулінотерапії за рекомендаціями лікаря. Це забезпечить кращий контроль глікемії та зменшить ризик ускладнень, що є основним навантаженням на систему охорони здоров'я.

3. Застосування інсулінів з альтернативними системами доставлення може бути перспективним у профілактиці цукрового діабету 1 типу й інших захворювань.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні аналізу іншого напрямку альтернативного доставлення інсуліну: спеціальних пристроїв, pomp, нових струменевих інжекторів, «розумних» інсулінових ручок, на яких наведено час і кількість введених доз, тощо.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 02.04.2023

Відомості про авторів:

Власенко І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5530-4189](https://orcid.org/0000-0002-5530-4189)

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7827-2418](https://orcid.org/0000-0001-7827-2418)

Гладишев В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Information about the authors:

Vlasenko I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Davtian L. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- [1] International Diabetes Federation. (2021). *Diabetes Atlas*, (10th ed.). <https://www.diabetesatlas.org>
- [2] Banting, F. G. (1925). *Diabetes and insulin: Nobel lecture*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/lecture/>
- [3] Home, P. (2021). The evolution of insulin therapy. *Diabetes research and clinical practice*, 175, 108816. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108816>
- [4] Bhutta, Z. A., Salam, R. A., Gomber, A., Lewis-Watts, L., Narang, T., Mbanya, J. C., & Alleyne, G. (2021). A century past the discovery of insulin: global progress and challenges for type 1 diabetes among children and adolescents in low-income and middle-income countries. *Lancet*, 398(10313), 1837-1850. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02247-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02247-9)
- [5] Drucker, D. J. (2021). Transforming type 1 diabetes: the next wave of innovation. *Diabetologia*, 64(5), 1059-1065. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05396-5>
- [6] Wright, A., Burden, A. C., Paisey, R. B., Cull, C. A., Holman, R. R., & U.K. Prospective Diabetes Study Group (2002). Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes care*, 25(2), 330-336. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2.330>
- [7] Turchin, A., Hosomura, N., Zhang, H., Malmasi, S., & Shubina, M. (2020). Predictors and consequences of declining insulin therapy by individuals with type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 37(5), 814-821. <https://doi.org/10.1111/dme.14260>
- [8] Hendrickx, C., Halliday, J. A., Beeney, L. J., & Speight, J. (2019). *Diabetes and emotional health: a practical guide for healthcare professionals supporting adults with Type 1 and Type 2 diabetes*, (2nd ed.) London: Diabetes UK. https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2019-03/0506%20Diabetes%20UK%20Australian%20Handbook_P4_FINAL_1.pdf
- [9] Sood, A., & Panchagnula, R. (2001). Peroral route: an opportunity for protein and peptide drug delivery. *Chemical reviews*, 101(11), 3275-3303. <https://doi.org/10.1021/cr000700m>
- [10] Raghavendran, S., Inbaraj, L. R., & Norman, G. (2020). Reason for refusal of insulin therapy among type 2 diabetes mellitus patients in primary care clinic in Bangalore. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 854-858. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_973_19
- [11] Truong, T. H., Nguyen, T. T., Armor, B. L., & Farley, J. R. (2017). Errors in the Administration Technique of Insulin Pen Devices: A Result of Insufficient Education. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 8(2), 221-226. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0242-y>
- [12] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387(10027), 1513-1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- [13] Brayden, D. (2021). The Centenary of the Discovery of Insulin: An Update on the Quest for Oral Delivery. *Frontiers in Drug Delivery*, 1, 726675. <https://doi.org/10.3389/fddev.2021.726675>
- [14] Chatterjee, S., Bhushan Sharma, C., Lavie, C. J., Adhikari, A., Deedwania, P., & O'Keefe, J. H. (2020). Oral insulin: an update. *Minerva endocrinologica*, 45(1), 49-60. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.19.03055-4>
- [15] Chan, J., & Cheng-Lai, A. (2017). Inhaled Insulin: A Clinical and Historical Review. *Cardiology in review*, 25(3), 140-146. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000143>
- [16] Setji, T. L., Hong, B. D., & Feinglos, M. N. (2016). Technosphere insulin: inhaled prandial insulin. *Expert opinion on biological therapy*, 16(1), 111-117. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1121230>
- [17] Dovc, K., & Battelino, T. (2020). Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 49(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.10.009>
- [18] Cernea, S., & Raz, I. (2020). Insulin Therapy: Future Perspectives. *American journal of therapeutics*, 27(1), e121-e132. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001076>
- [19] Rege, N. K., Phillips, N. F. B., & Weiss, M. A. (2017). Development of glucose-responsive 'smart' insulin systems. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 24(4), 267-278. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000345>
- [20] Halberg, I. B., Lyby, K., Wassermann, K., Heise, T., Zijlstra, E., & Plum-Mörschel, L. (2019). Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(3), 179-188. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30372-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30372-3)
- [21] Easa, N., Alany, R. G., Carew, M., & Vangala, A. (2019). A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. *Drug discovery today*, 24(2), 440-451. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.010>
- [22] Seaquist, E. R., Blonde, L., McGill, J. B., Heller, S. R., Kendall, D. M., Bumpass, J. B., Pompilio, F. M., & Grant, M. L. (2020). Hypoglycaemia is reduced with use of inhaled Technosphere® Insulin relative to insulin aspart in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 37(5), 752-759. <https://doi.org/10.1111/dme.14202>
- [23] Nuffer, W., & Trujillo, J. (2016). The Role of Inhaled Insulin in the Management of Type 2 Diabetes. *Pharmacology & Pharmacy*, 07(04), 162-169. <https://doi.org/10.4236/pp.2016.74021>
- [24] Hallschmid M. (2021). Intranasal insulin. *Journal of neuroendocrinology*, 33(4), e12934. <https://doi.org/10.1111/jne.12934>
- [25] Caffarel-Salvador, E., Kim, S., Soares, V., Tian, R. Y., Stern, S. R., Minahan, D., Yona, R., Lu, X., Zakaria, F. R., Collins, J., Wainer, J., Wong, J., McManus, R., Tamang, S., McDonnell, S., Ishida, K., Hayward, A., Liu, X., Hubálek, F., Fels, J., ... Traverso, G. (2021). A microneedle platform for buccal macromolecule delivery. *Science advances*, 7(4), eabe2620. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe2620>
- [26] Rosenstock, J., Bajaj, H. S., Janež, A., Silver, R., Begtrup, K., Hansen, M. V., Jia, T., Goldenberg, R., & NN1436-4383 Investigators (2020). Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *The New England journal of medicine*, 383(22), 2107-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022474>
- [27] Shah, R. B., Patel, M., Maahs, D. M., & Shah, V. N. (2016). Insulin delivery methods: Past, present and future. *International journal of pharmaceutical investigation*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.176456>
- [28] Rasmussen, C. H., Røge, R. M., Ma, Z., Thomsen, M., Thorisdottir, R. L., Chen, J. W., Mosekilde, E., & Colding-Jørgensen, M. (2014). Insulin aspart pharmacokinetics: an assessment of its variability and underlying mechanisms. *European journal of pharmaceutical sciences*, 62, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.05.010>
- [29] Souto, E. B., Souto, S. B., Campos, J. R., Severino, P., Pashirova, T. N., Zakharova, L. Y., Silva, A. M., Durazzo, A., Lucarini, M., Izzo, A. A., & Santini, A. (2019). Nanoparticle Delivery Systems in the Treatment of Diabetes Complications. *Molecules*, 24(23), 4209. <https://doi.org/10.3390/molecules24234209>
- [30] Chen, Z., Han, S., Yang, X., Xu, L., Qi, H., Hao, G., Cao, J., Liang, Y., Ma, Q., Zhang, G., & Sun, Y. (2020). Overcoming Multiple Absorption Barrier for Insulin Oral Delivery Using Multifunctional Nanoparticles Based on Chitosan Derivatives and Hyaluronic Acid. *International journal of nanomedicine*, 15, 4877-4898. <https://doi.org/10.2147/IJN.S251627>
- [31] Ge, L., You, X., Zhang, Y., Huang, K., Lu, X., Ren, Y., Zhu, Y., Dhina, A., Wu, J., & Qian, H. (2017). Development of self-emulsifying nanoplateform as anti-diabetic sulfonylurea carrier for oral diabetes therapy. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 13(8), 931-945. <https://doi.org/10.1166/jbn.2017.2385>
- [32] Al Rubeaan, K., Rafiullah, M., & Jayavanth, S. (2016). Oral insulin delivery systems using chitosan-based formulation: a review. *Expert opinion on drug delivery*, 13(2), 223-237. <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1107543>
- [33] Li, L., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., Chen, H., Liu, Y., Huang, Q., Tong, Z., Yao, J., & Kong, X. (2016). A composite hydrogel system containing glucose-responsive nanocarriers for oral delivery of insulin. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 69, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.059>
- [34] Sun, Q., Zhang, Z., Zhang, R., Gao, R., & McClements, D. J. (2018). Development of Functional or Medical Foods for Oral Administration of Insulin for Diabetes Treatment: Gastroprotective Edible Microgels. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(19), 4820-4826. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00233>
- [35] Gedawy, A., Martinez, J., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2018). Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 70(2), 197-213. <https://doi.org/10.1111/jphp.12852>
- [36] Jarosinski, M. A., Dhayalan, B., Rege, N., Chatterjee, D., & Weiss, M. A. (2021). 'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia*, 64(5), 1016-1029. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05422-6>
- [37] Primavera, R., Bellotti, E., Di Mascolo, D., Di Francesco, M., Wang, J., Kevadiya, B. D., De Pascale, A., Thakor, A. S., & Decuzzi, P. (2021). Insulin Granule-Loaded MicroPlates for Modulating Blood Glucose Levels in Type-1 Diabetes. *ACS applied materials & interfaces*, 13(45), 53618-53629. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c16768>
- [38] Feyzioğlu-Demir, E., Üzümlü, Ö. B. & Akgöl, S. (2022). Swelling and diffusion behaviour of spherical morphological polymeric hydrogel membranes (SMPHMs) containing epoxy groups and their application as drug release systems. *Polymer Bulletin*, 79. <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04368-y>
- [39] Xie, H., Ma, X., Lin, W., Dong, S., Liu, Q., Chen, Y., & Gao, Q. (2021). Linear Dextrin as Potential Insulin Delivery System: Effect of Degree of Polymerization on the Physicochemical Properties of Linear Dex-

- trin-Insulin Inclusion Complexes. *Polymers*, 13(23), 4187. <https://doi.org/10.3390/polym13234187>
- [40] Li, C., Liu, X., Liu, Y., Huang, F., Wu, G., Liu, Y., Zhang, Z., Ding, Y., Lv, J., Ma, R., An, Y., & Shi, L., (2019). Glucose and H₂O₂ dual-sensitive nanogels for enhanced glucose-responsive insulin delivery. *Nanoscale*, 11(18), 9163-9175. <https://doi.org/10.1039/c9nr01554j>
- [41] Chai, Z., Dong, H., Sun, X., Fan, Y., Wang, Y., & Huang, F. (2020). Development of glucose oxidase-immobilized alginate nanoparticles for enhanced glucose-triggered insulin delivery in diabetic mice. *International journal of biological macromolecules*, 159, 640-647. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.097>
- [42] Mohammadpour, F., Hadizadeh, F., Tafaghodi, M., Sadri, K., Mohammadpour, A. H., Kalani, M. R., Gholami, L., Mahmoudi, A., & Chamani, J. (2019). Preparation, in vitro and in vivo evaluation of PLGA/Chitosan based nano-complex as a novel insulin delivery formulation. *International journal of pharmaceuticals*, 572, 118710. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118710>
- [43] Sarkar, S., Das, D., Dutta, P., Kalita, J., Wann, S. B., & Manna, P. (2020). Chitosan: A promising therapeutic agent and effective drug delivery system in managing diabetes mellitus. *Carbohydrate polymers*, 247, 116594. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116594>
- [44] Matsumoto, A., Tanaka, M., Matsumoto, H., Ochi, K., Moro-Oka, Y., Kuwata, H., Yamada, H., Shirakawa, I., Miyazawa, T., Ishii, H., Kataoka, K., Ogawa, Y., Miyahara, Y., & Suganami, T. (2017). Synthetic "smart gel" provides glucose-responsive insulin delivery in diabetic mice. *Science advances*, 3(11), eaaq0723. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaaq0723>
- [45] Mohanty, A. R., Ravikumar, A., & Peppas, N. A. (2022). Recent advances in glucose-responsive insulin delivery systems: novel hydrogels and future applications. *Regenerative biomaterials*, 9, rbac056. <https://doi.org/10.1093/rb/rbac056>
- [46] Farhoudi, N., Leu, H. Y., Laurentius, L. B., Magda, J. J., Solzbacher, F., & Reiche, C. F. (2020). Smart Hydrogel Micromechanical Resonators with Ultrasound Readout for Biomedical Sensing. *ACS sensors*, 5(7), 1882-1889. <https://doi.org/10.1021/acssensors.9b02180>
- [47] Song, J., Zhang, Y., Chan, S. Y., Du, Z., Yan, Y., Wang, T., Li, P., & Huang, W. (2021). Hydrogel-based flexible materials for diabetes diagnosis, treatment, and management. *Npj Flexible Electronics*, 5, 26. <https://doi.org/10.1038/s41528-021-00122-y>
- [48] Yu, J., Zhang, Y., Sun, W., Kahkoska, A. R., Wang, J., Buse, J. B., & Gu, Z. (2017). Insulin-Responsive Glucagon Delivery for Prevention of Hypoglycemia. *Small*, 13(19), 10.1002/sml.201603028. <https://doi.org/10.1002/sml.201603028>
- [49] Culebras, M., Barrett, A., Pishnamazi, M., Walker, G. M., & Collins, M. N. (2021). Wood-Derived Hydrogels as a Platform for Drug-Release Systems. *ACS sustainable chemistry & engineering*, 9(6), 2515-2522. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c08022>
- [50] Zhang, Y., Zhou, W., Shen, L., Lang, L., Huang, X., Sheng, H., Ning, G., & Wang, W. (2022). Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral Insulin Administration in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Phase 1 Trial. *Clinical pharmacology in drug development*, 11(5), 606-614. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1060>
- [51] Hubálek, F., Refsgaard, H. H. F., Gram-Nielsen, S., Madsen, P., Nishimura, E., Münzel, M., Brand, C. L., Stidsen, C. E., Claussen, C. H., Wulff, E. M., Pridal, L., Ribel, U., Kildegaard, J., Porsgaard, T., Johansson, E., Steensgaard, D. B., Hovgaard, L., Glendorf, T., Hansen, B. F., Jensen, M. K., ... Kjeldsen, T. (2020). Molecular engineering of safe and efficacious oral basal insulin. *Nature communications*, 11(1), 3746. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17487-9>
- [52] Benyettou, F., Kaddour, N., Prakasam, T., Das, G., Sharma, S. K., Thomas, S. A., Bekhti-Sari, F., Whelan, J., Alkhalifah, M. A., Khair, M., Traboulsi, H., Pasricha, R., Jagannathan, R., Mokhtari-Soulmane, N., Gándara, F., & Trabolsi, A. (2021). In vivo oral insulin delivery via covalent organic frameworks. *Chemical science*, 12(17), 6037-6047. <https://doi.org/10.1039/d0sc05328g>
- [53] Domokos, G., & Várkonyi, P. L. (2008). Geometry and self-righting of turtles. *Proceedings. Biological sciences*, 275(1630), 11-17. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1188>
- [54] Abramson, A., Caffarel-Salvador, E., Khang, M., Dellal, D., Silverstein, D., Gao, Y., Frederiksen, M. R., Vegge, A., Hubálek, F., Water, J. J., Friderichsen, A. V., Fels, J., Kirk, R. K., Cleveland, C., Collins, J., Tamang, S., Hayward, A., Landh, T., Buckley, S. T., Roxhed, N., ... Traverso, G. (2019). An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science*, 363(6427), 611-615. <https://doi.org/10.1126/science.aau2277>
- [55] Abramson, A., Frederiksen, M. R., Vegge, A., Jensen, B., Poulsen, M., Mouridsen, B., Jespersen, M. O., Kirk, R. K., Windum, J., Hubálek, F., Water, J. J., Fels, J., Gunnarsson, S. B., Bohr, A., Straarup, E. M., Ley, M. W. H., Lu, X., Wainer, J., Collins, J., Tamang, S., ... Traverso, G. (2022). Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors. *Nature biotechnology*, 40(1), 103-109. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01024-0>
- [56] Eldor, R., Neutel, J., Homer, K., & Kidron, M. (2021). Efficacy and safety of 28-day treatment with oral insulin (ORMD-0801) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(11), 2529-2538. <https://doi.org/10.1111/dom.14499>
- [57] Eldor, R., G. Fleming, A., Neutel, J., Homer, K. E., Kidron, M., & Rosenstock J. (2020). 105-LB: Evening Oral Insulin (ORMD-0801) Glycemic Effects in Uncontrolled T2DM Patients. *Diabetes*, 69(Supplement_1). <https://doi.org/10.2337/db20-105-lb>
- [58] Zijlstra, E., Heinemann, L., & Plum-Mörschel, L. (2014). Oral insulin reloaded: a structured approach. *Journal of diabetes science and technology*, 8(3), 458-465. <https://doi.org/10.1177/1932296814529988>
- [59] New Drug Approvals. (n.d.). OI 338. <https://newdrugapprovals.org/2021/01/25/oi-338/>
- [60] Lansdowne, L. E., & Campbell, M. (2021, April 28). A Step Closer to Orally-Delivered Insulin for Diabetes. *Technology Networks. Drug Delivery*. <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/a-step-closer-to-orally-delivered-insulin-for-diabetes-348218>
- [61] Aquestive. (2020). *Innovative Drug Delivery*. <https://aquestive.com/innovative-drug-delivery-pharmfilm/>
- [62] Harrison, L. C. (2021). The dark side of insulin: A primary autoantigen and instrument of self-destruction in type 1 diabetes. *Molecular metabolism*, 52, 101288. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101288>
- [63] Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group, Krischer, J. P., Schatz, D. A., Bundy, B., Skyler, J. S., & Greenbaum, C. J. (2017). Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(19), 1891-1902. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17070>
- [64] Bonifacio, E., Ziegler, A. G., Klingensmith, G., Schober, E., Bingley, P. J., Rottenkolber, M., Theil, A., Eugster, A., Puff, R., Peplow, C., Buettner, F., Lange, K., Hasford, J., Achenbach, P., & Pre-POINT Study Group (2015). Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA*, 313(15), 1541-1549. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2928>
- [65] Zhang, Y., Yu, J., Kahkoska, A. R., Wang, J., Buse, J. B., & Gu, Z. (2019). Advances in transdermal insulin delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 139, 51-70. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.006>
- [66] Vadlapatla, R., Wong, E. Y., & Gayakwad, S. G. (2017). Electronic drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 359-366. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.08.008>
- [67] Zhang, Y., Yu, J., Bombá, H. N., Zhu, Y., & Gu, Z. (2016). Mechanical Force-Triggered Drug Delivery. *Chemical reviews*, 116(19), 12536-12563. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00369>
- [68] Bhatnagar, S., Dave, K., & Venuganti, V. V. K. (2017). Microneedles in the clinic. *Journal of controlled release*, 260, 164-182. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.05.029>
- [69] Jin, X., Zhu, D. D., Chen, B. Z., Ashfaq, M., & Guo, X. D. (2018). Insulin delivery systems combined with microneedle technology. *Advanced drug delivery reviews*, 127, 119-137. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.03.011>
- [70] Rzhveskiy, A. S., Singh, T. R. R., Donnelly, R. F., & Anissimov, Y. G. (2018). Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. *Journal of controlled release*, 270, 184-202. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.048>
- [71] Larrañeta, E., McCrudden, M. T., Courtenay, A. J., & Donnelly, R. F. (2016). Microneedles: A New Frontier in Nanomedicine Delivery. *Pharmaceutical research*, 33(5), 1055-1073. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1885-5>
- [72] Prausnitz, M. R. (2017). Engineering Microneedle Patches for Vaccination and Drug Delivery to Skin. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 8, 177-200. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101514>
- [73] Gradel, A. K. J., Porsgaard, T., Lykkesfeldt, J., Seested, T., Gram-Nielsen, S., Kristensen, N. R., & Refsgaard, H. H. F. (2018). Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *Journal of diabetes research*, 2018, 1205121. <https://doi.org/10.1155/2018/1205121>
- [74] Barclay, L. (2006, February 9). Exubera Approved Despite Initial Lung Function Concerns. *Medscape*. <https://www.medscape.com/viewarticle/523294>
- [75] Khan, A. B., Ahmad, A., Ahmad, S., Gul, M., Iqbal, F., Ullah, H., Laiba, S., & Orakzai, U. K. (2022). Comparative Analysis of Inhaled Insulin With Other Types in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 14(4), e23731. <https://doi.org/10.7759/cureus.23731>
- [76] Annabestani, Z., Sharghi, S., Shahbazi, S., Monfared, S., Karimi, F., Taheri, E., Heshmat, R., & Larjani, B. (2010). Insulin buccal spray (Oral-Lyn) efficacy in type 1 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*, 9, 1-4.

- [77] Nazar, H., Caliceti, P., Carpenter, B., El-Mallah, A. I., Fatouros, D. G., Roldo, M., van der Merwe, S. M., & Tsibouklis, J. (2013). A once-a-day dosage form for the delivery of insulin through the nasal route: in vitro assessment and in vivo evaluation. *Biomaterials science*, 1(3), 306-314. <https://doi.org/10.1039/c2bm00132b>
- [78] Tashima, T. (2020). Shortcut Approaches to Substance Delivery into the Brain Based on Intranasal Administration Using Nanodelivery Strategies for Insulin. *Molecules*, 25(21), 5188. <https://doi.org/10.3390/molecules25215188>
- [79] Novak, V., Mantzoros, C. S., Novak, P., McGlinchey, R., Dai, W., Lioutas, V., Buss, S., Fortier, C. B., Khan, F., Aponte Becerra, L., & Ngo, L. H. (2022). MemAID: Memory advancement with intranasal insulin vs. placebo in type 2 diabetes and control participants: a randomized clinical trial. *Journal of neurology*, 269(9), 4817-4835. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11119-6>