

SMART INSULIN PATCH: INOVASI SISTEM PENGHANTARAN INSULIN TRANSDERMAL

Astri Sulastri, Patihul Husni

Progam Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang KM. 21 Jatinangor 45363
Email: astri13007@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Sebagian besar pasien diabetes diresepkan insulin dengan alasan karena tubuh mereka tidak mampu memproduksi insulin (diabetes tipe 1) atau insulin yang dihasilkan tidak sensitif (diabetes tipe 2). Masalah pada terapi insulin timbul akibat injeksi berulang dan pengambilan sampel darah yang mengakibatkan rasa sakit serta timbul trauma atau kerusakan pada kulit sehingga sulit untuk mencapai rejimen pengobatan yang optimal. Kepatuhan terhadap rejimen pengobatan cenderung lebih tinggi jika prosedurnya sederhana dan tidak menimbulkan rasa sakit. Olehkarena itu, diperlukan alternatif strategi pengobatan untuk pasien diabetes melitus agar tercapai pengobatan yang optimal. Berdasarkan studi literatur dari data primer yang diperoleh dari berbagai terbitan jurnal dan artikel internasional yang relevan dengan kasus di atas maka sata ini sedang dikembangkan *smart insulin patch* sebagai alternatif strategi pengobatan pada pasien diabetes tipe 1 maupun tipe 2 dengan menerapkan teknologi *microneedle* untuk meningkatkan penghantaran insulin transdermal dan mengoptimalkan efek terapi. Teknologi *microneedle* menjadi pilihan dalam meningkatkan kontrol glikemik karena prosedurnya sederhana, tidak menimbulkan rasa sakit dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap rejimen pengobatan.

Kata kunci: diabetes melitus, *microneedle*, *smart insulin patch*

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels. Most diabetics are prescribed insulin because their bodies are not capable of producing insulin (type 1 diabetes) or insulin-generated insensitivity (type 2 diabetes). Problems associated with insulin therapy are arise from repeated daily injections and blood sampling resulting in pain and trauma to the skin making it difficult to achieve optimal treatment regimens. Adherence to treatment regimens is higher if the procedure is simple and painless. Therefore an alternative treatment strategy is needed for diabetes mellitus patients to achieve optimal treatment. Based on a literature study of primary data obtained from various international journal and article releases relevant to the above case it has developed a smart insulin patch as an alternative treatment strategy in patients with type 1 and type 2 diabetes by applying microneedle technology to improve transdermal insulin delivery and optimize therapeutic effects. Microneedle technology is a feasible option to improve glycemic control because the procedure is simple, painless and can improve patient compliance with treatment regimens.

Key words: diabetes mellitus, *microneedle*, *smart insulin patch*

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Peningkatan jumlah penderita diabetes secara dramatik menjadi tantangan di bidang kesehatan secara global (Hu, *et al.*, 2016). *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dalam *National Diabetes Statistics Report* (2017), melaporkan bahwa pada tahun 2015, sekitar 30.3 juta populasi dari semua usia di US menderita penyakit diabetes. Persentase penderita diabetes meningkat dengan bertambahnya usia, 25.2% diantaranya berusia 65 tahun ke atas. Sekitar 5% dari populasi penderita diabetes tergolong ke dalam diabetes tipe 1 (CDC, 2017).

Sebagian besar pasien diabetes diresepkan insulin, dengan alasan karena tubuh mereka tidak mampu memproduksi insulin (diabetes tipe 1) atau insulin yang dihasilkan tidak sensitif (diabetes tipe 2). Sekarang, telah ditemukan sistem penghantaran insulin seperti *insulin pumps*, analog insulin *short-acting* dan *long-acting*, serta transplantasi islet Langerhans atau keseluruhan pankreas, tetapi penyakit DM tetap menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan (Hultstrom, *et al.*, 2014).

Masalah terkait terapi insulin timbul akibat injeksi berulang setiap hari

dan pengambilan sampel darah yang mengakibatkan rasa sakit serta timbul trauma atau kerusakan pada kulit sehingga sulit untuk mencapai rejimen pengobatan yang optimal. Diketahui bahwa mayoritas pasien diabetes tidak percaya diri untuk mengendalikan penyakitnya tersebut dan 1 dari 5 anak penderita diabetes melakukan injeksi yang tidak sesuai (Koryrkowski, *et al.*, 2005). Setiap empat orang pasien diabetes yang diterapi dengan insulin, mengalami kecemasan akibat *self injection* (Koryrkowski, *et al.*, 2005; Owens, *et al* 2003).

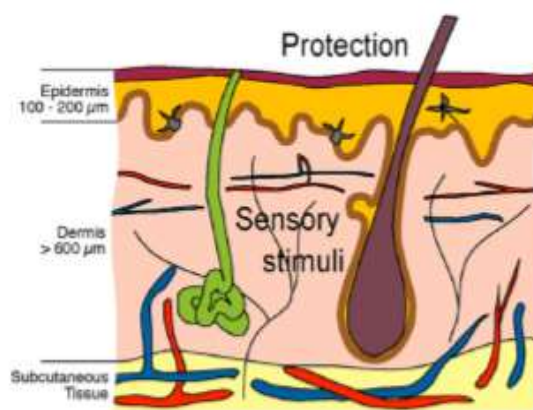
Rute pemberian insulin secara injeksi dinilai lebih tepat karena pemberian secara oral menghasilkan bioavailabilitas yang buruk diakibatkan oleh absorpsi yang buruk dan mudah terdegradasi di saluran gastrointestinal. Sebagai protein, insulin tidak mudah mengalami permeasi ke dalam kulit tanpa strategi yang tepat. Olehkarena itu, digunakan alternatif injeksi subkutan yang menunjukkan kontrol glikemik yang baik dan menurunkan risiko komplikasi pada pasien diabetes (Hultstrom, *et al.*, 2014).

Kepatuhan terhadap rejimen pengobatan cenderung lebih tinggi jika prosedurnya sederhana dan tidak menimbulkan rasa sakit (Korytkowski, *et al.*, 2003). Administrasi insulin melalui gastrointestinal dan nasal sejauh ini tidak berhasil, tetapi inhaler insulin baru saja

dikembangkan dan disetujui (White, *et al.*, 2005). Namun, karena insulin adalah faktor pertumbuhan yang poten, ada kekhawatiran bahwa deposisi insulin intra-alveolar dapat mengganggu fungsi paru, (Woods, *et al.*, 2005; Mandal, 2005). Olehkarena itu, rute lain lebih disukai, yang tidak membahayakan, mengutamakan kenyamanan dan kesehatan pasien diabetes di masa depan.

Pengantaran Obat Secara Transdermal

Kulit memiliki dua fungsi utama yaitu: sebagai barier fisik dan penerima stimulus eksternal seperti nyeri.



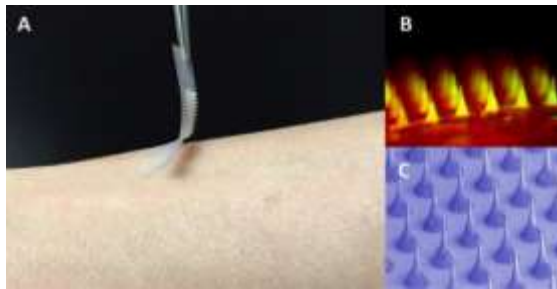
Gambar 1. Skema Ilustrasi Bagian Kulit (Hultstrom, *et al.*, 2014)

Tiga bagian utama pada kulit terdiri dari, epidermis, demis dan hipodermis atau jaringan subkutan. Bagian terluar yaitu epidermis, memiliki ketebalan 100 µm, terdiri dari stratum korneum dan sel mati yang secara kontinu akan digantikan oleh

sel baru. Pada bagian dermis, memiliki ketebalan lebih dari 1000 µm, terdiri dari pembuluh darah, kelenjar keringat, folikel rambut dan saraf. Bagian jaringan subkutan merupakan lapisan dari jaringan adiposa tempat penyimpanan energi dan insulasi termal (Hultstrom, *et al.*, 2014).

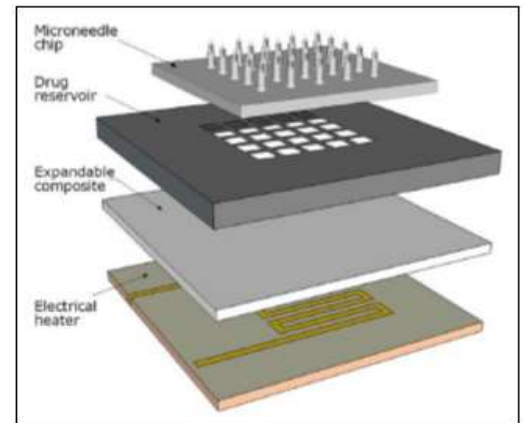
Pengantaran obat secara transdermal melibatkan transport obat melalui kulit. Diperlukan sifat fisikokimia yang optimal supaya obat dapat dihantarkan secara transdermal. Obat yang bersifat hidrofobik akan secara mudah berdifusi melewati kulit. Pengantaran obat secara transdermal memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien, *sustained release*, menghindari iritasi asam lambung dan presistemik *first pass effect*. Hanya beberapa produk obat dengan karakteristik optimum yang berhasil dihantarkan melalui kulit. Masalah yang mungkin timbul dari pengantaran obat secara transdermal adalah transpor obat yang buruk, tetapi dapat diperbaiki dengan pengembangan jarum ukuran mikro yang dapat menghantarkan obat melalui stratum korneum tanpa rasa sakit (Ita, 2015; Bariya, *et al.*, 2011).

Smart Insulin Patch: teknologi microneedle



Gambar 2. (A) *Smart insulin patch* yang dikembangkan oleh peneliti UNC/NC State, (B) Gambar jarak dekat dari fluoresensi *microneedle patch* dengan insulin yang berwarna hijau, (C) Gambar *Scanning Electronic Microscopy* dari *smart insulin patch* (UNC Health Care, 2015)

Bagian terluar kulit yaitu stratum korneum memiliki barier penghalang yang sulit dilewati oleh insulin. Tetapi, inovasi jarum berskala mikro (*microneedle*) merupakan pendekatan teknologi yang dapat digunakan untuk meningkatkan permeasi melewati stratum korneum dan menghantarkan obat tanpa perlu diinjeksikan. *Microneedle* dirancang untuk penetrasi ke dalam lapisan dermis dari kulit, tanpa menyentuh dan menstimulasi saraf kulit. Peneliti dari UNC/NC State Biomedical Engineering Departement telah mengembangkan insulin berbasis *patch* melalui teknologi *microneedle* seperti yang dapat dilihat pada gambar 2 (Hultstrom, *et al.*, 2014).



Gambar 3. Skema *Micro-Electro-Mechanical System* (MEMS) (Hultstrom, *et al.*, 2014)

Pengembangan sebuah alat dengan jarum berskala kecil berbasis *patch* yang berpotensi untuk menghantarkan peptida dan protein dapat dicapai dengan teknik yang dikenal sebagai *Micro-Electro-Mechanical System* (MEMS), yaitu teknologi *microfabrication* yang mengintegrasikan elemen mekanis dengan sensor, aktuator dan elektronika pada substrat silikon yang memungkinkan produksi sistem lengkap dalam bentuk *chip* yang dapat mengendalikan terapi insulin (Kim, *et al.*, 2006; Roxhed, *et al.*, 2006; Roxhed, *et al.*, 2007; Roxhed, *et al.*, 2008).

Microneedle terbagi menjadi *solid* dan *hollow* kanula dengan panjang sekitar 50-900 μm dan diameter eksternal tidak lebih dari 300 μm . *Microneedle* diproduksi dalam bentuk *patch* untuk penghantaran obat secara transdermal yang memberikan respon cepat akibat dari disrupsi stratum korneum oleh jarum yang berukuran mikron. *Microneedle* dirancang untuk

penetrasi melalui epidermis dengan kedalaman 79-200 μm . Desain jarum yang tipis dan pendek tidak menyebabkan penetrasi hingga mencapai saraf dan aplikasinya tidak menimbulkan rasa nyeri. Bila dibandingkan dengan metode penghantaran transdermal lainnya, *microneedle* lebih mampu meningkatkan transpor obat melewati kulit (Bariya, 2011).

Berdasarkan hasil penelitian Martanto *et al* (2004) melaporkan bahwa *microneedle* dapat meningkatkan permeabilitas kulit terhadap insulin sehingga secara cepat dan stabil dapat menurunkan kadar glukosa. *Solid metal microneedle* mampu meningkatkan penghantaran insulin transdermal dan secara *in vivo* menurunkan kadar glukosa hingga 80% pada tikus diabetes.

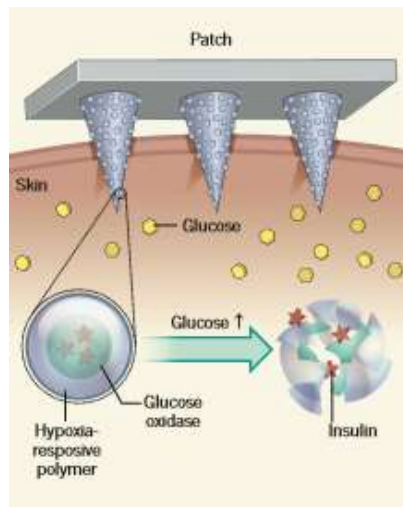
Smart insulin patch merupakan hasil pengembangan dari teknologi *microneedle* yang dibuat dalam bentuk *hollow*, *solid* dan *dissolving*. Cheung *et al* (2014) menggunakan *hollow microneedle* yang terbuat dari *stainless steel* untuk menghantarkan insulin melalui pori-pori kulit. *Hollow microneedle* ini dapat digunakan untuk menghantarkan makromolekul seperti protein. Sedangkan pada awal penelitian dari *microneedle*, penghantaran obat melalui kulit dilakukan dengan menggunakan *solid microneedle* yang dibuat dari silikon dan

diformulasikan ke dalam bentuk *patch* untuk menembus kulit dan menghindari efek penghalang dari startum korenum.

Berdasarkan penelitian Ling dan Chen (2013) telah dibuat *dissolving microneedle patch* yang terbuat dari pati dan gelatin untuk penghantaran insulin transdermal yang cepat dan efisien. *Microneedle* larut secara sempurna setelah 5 menit insersi ke dalam kulit, kemudian secara cepat akan melepaskan insulin yang dienkapsulasi. Selain pati dan gelatin, *dissolving microneedle* dapat terbuat dari polisakarida larut air seperti dekstrosa, dekstran dan kondroitin sulfat.

Insulin yang dienkapsulasi dengan polimer pati/gelatin di dalam *dissolving microneedle* dapat di simpan pada suhu 25 atau 37°C selama 1 bulan dengan konsentrasi insulin yang tersisa lebih dari 90%. Sedangkan, bila insulin yang terdapat dalam *dissolving microneedle* disimpan pada suhu 4°C selama 1 bulan maka konsentrasi insulin yang tersisa menjadi $92 \pm 13.9\%$ (Ling and Chen, 2013; Fukushima, *et al.*, 2010).

Mekanisme Penghantaran Obat *Smart Insulin Patch*



Gambar 4 Mekanisme kerja *smart insulin patch* (Kovacs & Barabasi, 2015)

Yu *et al* (2015) telah mengembangkan *smart insulin patch* dengan bentuk kotak berukuran 6 mm, terdiri dari 121 jarum dengan tinggi jarum 600 μm . Setiap jarum mengandung nanopartikel yang terdiri dari insulin, enzim *glucose oxidase* dan dikelilingi oleh polimer yang akan hancur dalam keadaan hipoksia. Pada sistem ini, *glucose oxidase* berperan sebagai sensor glukosa dan polimer merupakan aktuator untuk pelepasan insulin.

Ketika *patch* ditempelkan ada bagian kulit abdominal, bagian jarum akan terendam oleh cairan interstisial di bagian bawah kulit. Saat kadar glukosa darah meningkat maka aktivitas enzim glukosa oksidase akan meningkat sehingga menciptakan lingkungan hipoksia

terlokalisir di dalam nanopartikel. Keadaan tersebut memicu pemecahan nanopartikel sehingga terjadi pelepasan insulin, seperti terlihat pada Gambar 4.

Penelitian yang dilakukan oleh Yu *et al* (2015) memastikan bahwa *patch* yang mereka buat dapat melepaskan insulin dengan cara yang cerdas dan responsif terhadap glukosa dengan kinetika yang dapat dimodifikasi dengan mengubah konsentrasi enzim glukosa oksidase dalam *microneedle*. Percobaan secara *in vivo* pada tikus, menunjukkan hasil yang baik dimana *patch* dapat mengatur kadar glukosa darah secara efektif. Ketika hewan diberikan glukosa berlebih, *patch* merespon seperti yang diharapkan yaitu melepaskan insulin dan menurunkan kadar glukosa menjadi normal. Setelah tercapai kadar glukosa yang normal, *patch* berhenti melepaskan insulin sehingga meminimalkan potensi komplikasi akibat glukosa yang terlalu rendah.

Penelitian *in vivo* insulin *patch* pada tikus yang diinduksi diabetes telah dilakukan oleh Martanto, *et al* (2004), hasilnya menunjukkan bahwa insulin *patch* yang ditempelkan selama 10 detik berhasil menurunkan glukosa lebih besar dari pada insulin *patch* yang ditempelkan selama 10 menit dan 4 jam. Waktu penempelan insulin *patch* yang lama menyebabkan penurunan penghantaran insulin ke dalam kulit diakibatkan oleh

penutupan lubang pada kulit yang dibuat oleh *microneedle* karena reaksi yang tidak diinginkan seperti agregasi insulin.

Penempelan insulin *patch* secara berulang (5 kali) menghasilkan tingkat penurunan kadar glukosa darah yang rendah. Hal tersebut dapat diakibatkan oleh kerusakan lokal pada kulit karena insersi berulang sehingga mempengaruhi serapan kapiler di kulit (Martanto, *et al.*, 2004).

Kelebihan *microneedle*

Kelebihan dari teknologi *microneedle* adalah: (1) dapat digunakan untuk molekul berukuran besar, (2) tidak menimbulkan rasa sakit, (3) menghindari *first-pass metabolism*, (4) efek lokal yang lebih cepat dibandingkan dengan jarum hipodermik, (5) tidak menimbulkan rasa takut karena menggunakan jarum, (6) mudah digunakan, (7) menurunkan penetrasi mikroba dibandingkan dengan jarum hipodermik, (8) dapat ditargetkan pada area yang spesifik, (9) meningkatkan efikasi obat sehingga memungkinkan untuk penurunan dosis, (10) tolerabilitas yang baik tanpa eritema atau edema jangka panjang, (12) laju penghantaran obat terkontrol dengan baik dan lebih efektif (Bariya, 2011).

Kekurangan *microneedle*

Kekurangan dari teknologi *microneedle* adalah: (1) akurasi dosis lebih rendah bila dibandingkan dengan jarum hipodermik, (2) pemakaian harus lebih hati-hati untuk menghindari “*bouncing off*” partikel obat pada permukaan kulit, (3) ketebalan stratum korneum setiap individu berbeda sehingga kemampuan penetrasi bervariasi, (4) pengaruh lingkungan eksternal seperti kelembaban kulit berpengaruh terhadap penghantaran obat, (5) injeksi berulang dapat mengakibatkan kerusakan pembuluh darah, (6) bagian tip dari *microneedle* mungkin tertinggal di kulit ketika *patch* dilepaskan (Bariya, 2011).

Simpulan

Smart insulin patch merupakan alternatif strategi pengobatan pada pasien diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2 dengan menerapkan teknologi *microneedles* untuk meningkatkan penghantaran insulin transdermal dan mengoptimalkan efek terapi. Secara paralel dengan menghindari injeksi berulang, rasa takut akibat penggunaan jarum dan hambatan sosial lain yang berhubungan dengan *self injection*, penggunaan *microneedle* untuk terapi insulin lebih sederhana dan tidak menimbulkan rasa sakit. Jika prosedur terapi yang diberikan

sederhana dan tidak menimbulkan rasa sakit maka kepatuhan pasien terhadap rejimen terapi cenderung meningkat. Inovasi teknologi *microneedle* menjadi pilihan dalam meningkatkan kontrol glikemik karena mengutamakan kenyamanan dalam manajemen diabetes dan menurunkan risiko komplikasi diabetes jangka panjang.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Allah SWT yang atas rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan *review* artikel ini. Terima kasih juga penulis ucapkan pada dosen pembimbing Bapak Patihul Husni, M.Si., Apt yang telah memberikan dukungan serta bimbingan dalam penyusunan *review* artikel ini dan kepada kedua orang tua, sahabat, teman – teman yang telah memberi dukungan untuk penulisan *review* artikel ini.

Daftar Pustaka

- Bariya, H.B., M.C. Gohel, T.A. Mehta and O.P. Sharma. 2011. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 64: 11-29.
- Cheung, K., T. Han and D. B. Das. 2014. Effect of Force of Microneedle Insertion on the Permeability of Insulin in Skin. *J. Diabetes Sci. Technol*. 8: 444–452.
- CDC. 2017. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. *National Diabetes Statistics report*: 1-20.
- Fukushima, K., T. Yamazaki, R. Hesagawa, Y. Ito, N. Sugioka and K. Takada. 2010. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of insulin dissolving microneedles in dogs. *Diabetes Technol Ther*. 12(6): 465-74.
- Hu, Xiuli., J. YU, C. Qian, Y. Lu, A.R. Kahkoska, Z. Xie, *et al*. 2016. H₂O₂- Responsive Vesicles Intergrated with Transcutaneous Patches for Glucose-Mediated Insulin Delivery. *ACS Nano*: A-H.
- Hultstrom, M., N. Roxhe and L. Nordquist. 2014. Intradermal insulin delivery: a promising future for diabetes management. *Journal of diabetes science and technology*. 8(3): 453-457.
- Ita, Kevin. 2015. Transdermal delivery of drugs with microneedles-potential and challenges. *Pharmaceutics*. 7: 90-105.
- Kim S., S. Shetty, D. Price and S. Bhansali. 2006. Skin penetration of silicon dioxide microneedle arrays. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*.1:4088-4091.
- Korytkowski M., D. Bell, C. Jacobsen and R. Suwannasari. 2003. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 25(11):2836-2848.
- Korytkowski M., L. Niskanen and T. Asakura. 2005. FlexPen: addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery. *Clin Ther*. 27(suppl B):S89-S100.
- Kovacs, I.A. & A.Barabasi. 2015. A smart insulin patch. *Nature*. (524): 39-40.
- Ling, M.H. and Chen, M.C. 2013. Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient

- transdermal delivery of insulin to diabetic rats. *Acta Biomater.* 9(11): 8952-61.
- Mandal, T.K. 2005. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* 62(13):1359-1364.
- Martanto W., S.P. Davis, N.R. Holiday, J. Wang, H.S. Gill and M.R. Prausnitz. 2004. Transdermal delivery of insulin using microneedles in vivo. *Pharm Res.* 21(6):947-952.
- Owens D.R., B. Zinman and G. Bolli. 2003. Alternative routes of insulin delivery. *Diabet Med.* 20(11):886-898.
- Roxhed N., B. Samel, L. Nordquist, P. Griss and G. Stemme. 2006. *Compact, seamless integration of active dosing and actuation with microneedles for transdermal drug delivery.* Istanbul, Turkey: IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems.
- Roxhed, N. 2007. *A Fully Integrated Microneedle-based Transdermal Drug Delivery System.* Stockholm, Sweden: Microsystem Technology Laboratory, School of Electrical Engineering, Royal Institute of Technology.
- Roxhed N., B. Samel, L. Nordquist, P. Griss and G. Stemme. 2008. Painless drug delivery through microneedle-based transdermal patches featuring active infusion. *IEEE Trans Biomed Eng.* 55:1063-1071.
- UNC Health Care. 2015. Smart insulin patch could replace painful injection for diabetes. Available at <http://news.unchealthcare.org/news/2015/june/smart-insulin-patch-could-replace-painful-injections-for-diabetes> (verified 15 November 2017).
- White, S., D.B. Bennett, S. Cheu, *et al.* 2005. EXUBERA: pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. *Diabetes Technol Ther.* 7(6):896-906.
- Woods, T.C., B. Zhang, F. Mercogliano and S.M. Dinh. 2005. Response of the lung to pulmonary insulin dosing in the rat model and effects of changes in formulation. *Diabetes Technol Ther.* 7(3):516-524.
- Yu, J., Y. Zhang, Y. Ye, R. DiSanto, W. Sun, D. Ranson, *et al.* 2015. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *PNAS.* 112(27): 8260-8265.