

KAJIAN RUTE ALTERNATIF PEMBERIAN LIRAGLUTIDE DALAM PENANGANAN DIABETES DAN OBESITAS

Handika Immanuel^{*)}

¹Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

Email: h.immanuel@usd.ac.id

INTISARI

Liraglutide adalah sebuah obat peptida yang digunakan untuk menangani diabetes tipe 2 dan obesitas. Liraglutide diberikan secara injeksi subkutan setiap harinya. Rute injeksi subkutan dapat menyebabkan rasa sakit dan ketidaknyamanan bagi beberapa pasien. Oleh sebab itu, penting untuk meninjau keefektifan dan keamanan rute alternatif ini untuk memastikan bahwa pasien memiliki akses ke pilihan pengobatan yang paling tepat dan nyaman. Rute pemberian alternatif seperti oral dan subkutan yang diperlama pelepasan obatnya, serta topikal, mulai dikembangkan. Artikel review deskriptif ini dibuat dengan metode penelaahan pustaka menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan liraglutide yang diberikan melalui rute alternatif seperti oral dan topikal. Liraglutide yang diberikan melalui rute oral menggunakan teknologi enkapsulasi telah menunjukkan manfaat yang serupa dengan liraglutide yang diberikan melalui injeksi subkutan, ditandai dengan adanya penurunan kadar glukosa darah serta penurunan berat badan yang sebanding. Pemberian liraglutide yang telah dienkapsulasikan melalui injeksi subkutan juga telah diketahui dapat memberikan durasi efek farmakologis yang lebih panjang, sehingga meminimalkan frekuensi pemakaian liraglutide.

Kata kunci: Diabetes; GLP-1; Liraglutide; Obesitas; Sistem penghantaran obat

ABSTRACT

Liraglutide is a peptide drug which is used to treat type 2 diabetes and obesity. Liraglutide administered through subcutaneous injection, once daily. However, the injection route can cause discomfort and inconvenience for some patients. It is important to review the effectiveness and safety of these alternative routes to ensure that patients have access to the most appropriate and convenient treatment options. Alternative administration routes, such as oral, sustained-release subcutaneous injection and topical, are being developed. This review article was conducted using a literature review method. Several studies have been conducted to assess the efficacy and safety of liraglutide administered through different routes such as oral and topical. Liraglutide that is administered orally using encapsulation technology has shown similar efficacy to the subcutaneous injectable form, with comparable reductions in blood glucose levels and weight loss. Further formulation in subcutaneous injection has also been found to show promising results with longer pharmacologic effects duration, thus reducing the usage interval.

Keywords: Diabetes; Drug delivery system; GLP-1; Liraglutide; Obesity

*Corresponding author:

Nama : Handika Immanuel

Institusi : Universitas Sanata Dharma

Alamat institusi : Yogyakarta

PENDAHULUAN

Diabetes tipe dua adalah diabetes yang paling sering terjadi pada orang dewasa, dan mulai semakin meningkat angka kejadiannya pada anak-anak dan orang dewasa muda. Diketahui bahwa dari tahun 1990 sampai tahun 2019 terjadi lonjakan jumlah penderita diabetes tipe 2 berusia 15 sampai 39 tahun sebesar 56% (Larkin, 2023). Tubuh penderita pada diabetes tipe 2 mampu memproduksi insulin, namun jumlahnya tidak mencukupi atau adanya ketidakmampuan tubuh untuk memberikan respon terhadap insulin (dikenal juga sebagai resistensi insulin) yang mengakibatkan kadar gula di dalam darah meningkat. Seseorang tidak sadar akan penyakit diabetes yang dideritanya sampai timbulnya komplikasi (Federation, 2021).

Menurut WHO, jumlah penderita diabetes meningkat dari 108 juta jiwa pada tahun 1980 menjadi 422 juta jiwa pada tahun 2014. Diabetes dan penyakit ginjal yang disebabkan juga menjadi penyebab 2 juta kematian pada tahun 2019. Penyakit diabetes dan komplikasinya dapat ditunda atau dihindari dengan melakukan diet, aktivitas fisik, terapi obat, serta perawatan komplikasi yang telah terjadi (WHO, 2023). Terdapat korelasi yang signifikan antara obesitas dan diabetes tipe 2. Individu yang mengalami obesitas memiliki resiko 4.99 kali lebih besar terkena diabetes tipe 2 dibandingkan pada individu yang tidak mengalami obesitas (Abbas, 2021).

Peptida Glucagon-like-1 (GLP-1) endogen adalah hormon inkretin yang memiliki peranan penting dalam mempertahankan fungsi pankreas dan mengatur asupan kalori dengan cara menurunkan nafsu makan yang berakibat ter kendalinya bobot tubuh (Larsen, 2008). GLP-1 adalah hormon dalam usus yang disekresikan setelah masuknya makanan dan nutrien ke dalam tubuh. Peran utama GLP-1 adalah untuk menstimulasi insulin. Reseptor GLP-1 juga terletak pada organ selain pankreas seperti paru-paru, lambung, usus, ginjal, jantung dan otak yang juga memberikan manfaat lain seperti menurunkan resiko penyakit kardiovaskuler, merawat jantung setelah adanya kerusakan iskemik (Muscogiuri *et al.*, 2014). GLP-1 juga diketahui memiliki potensi 100 kali lebih besar dibandingkan dengan glukagon dalam menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Müller *et al.*, 2019).

Liraglutide adalah sebuah agonis reseptor GLP-1 yang penggunaannya telah disetujui oleh FDA untuk menangani diabetes tipe 2 pada tahun 2010 dan obesitas pada tahun 2014, dengan pemberian satu kali sehari secara injeksi (Lear *et al.*, 2019). Pemberian liraglutide pada pasien obesitas dapat menurunkan kadar HbA1c, bobot tubuh, massa lemak, dan lemak visceral secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan terapi liraglutide (Chen *et al.*, 2016). Pemberian liraglutide dengan dosis 3 mg selama 8 minggu disertai dengan diet rendah kalori dan olahraga pada subyek manusia berhasil menurunkan berat badan dan persentase kandungan lemak dalam tubuh. Diketahui juga liraglutide dapat meningkatkan sensitivitas insulin serta memelihara kesehatan pernafasan dan peredaran darah (Lundgren *et al.*, 2021).

Liraglutide diaplikasikan melalui rute injeksi subkutan yang rutin dilakukan setiap harinya dan seringkali menimbulkan ketidaknyamanan pada pengguna. Oleh sebab itu, diperlukan adanya inovasi dalam metode pemberian liraglutide yang tidak menimbulkan nyeri, serta diperlukan perubahan dalam teknologi formulasi yang memungkinkan sifat pelepasan yang diperlambat demi meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien (Wu *et al.*, 2016). Pemberian GLP-1 secara oral lebih disukai, namun bioavailabilitas yang rendah merupakan kendala utama sehingga diperlukan pengembangan lebih lanjut (Yin *et al.*, 2020) agar liraglutide dapat diberikan melalui rute oral.

Review ini dibuat dengan urgensi memberikan informasi terkini (*state of art*) mengenai pengembangan sistem penghantaran baru untuk liraglutide yang tidak hanya mengutamakan efektivitas, namun juga kenyamanan pasien pada saat penggunaan berupa alternatif dari bentuk injeksi harian, baik secara oral, subkutan lepas lambat atau topikal demi tercapainya tujuan terapi.

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini dilakukan melalui studi literatur dari berbagai artikel jurnal yang didapatkan melalui bantuan search engine Google, yang terdapat di NCBI, *PubMed* dan sumber lain yang

dilakukan pada bulan Januari – April 2023. Kata kunci yang digunakan oleh penulis adalah liraglutide, GLP-1, liposom, *drug delivery of liraglutide*, diabetes tipe 1, diabetes tipe 2. Kriteria inklusi dalam pencarian jurnal ilmiah untuk menulis artikel ini adalah jurnal ilmiah nasional dan internasional terindeks yang membahas mengenai liraglutide, sedangkan kriteria inklusinya adalah jurnal dan artikel penelitian yang tidak terindeks serta yang tidak membahas aplikasi teknologi farmasi terhadap liraglutide. Dari 30 jurnal ilmiah yang didapatkan, terdapat 19 jurnal ilmiah yang memenuhi kriteria.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi Diabetes

Diabetes dapat diklasifikasikan dalam beberapa kategori yaitu: i) diabetes tipe 1 yang diakibatkan oleh kerusakan sel beta pankreas, biasanya diakibatkan oleh kondisi autoimun yang menyebabkan penderita mengalami defisiensi insulin. Autoimun laten yang menyebabkan diabetes juga termasuk dalam kategori ini; ii) diabetes tipe 2 yang disebabkan oleh adanya penurunan sekresi insulin oleh sel beta secara progresif akibat resistensi insulin; iii) diabetes jenis lain yang disebabkan oleh kelainan genetik seperti sindrom diabetes pada bayi baru lahir atau anak-anak, radang pankreas atau dapat juga diinduksi oleh zat kimia (glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau reaksi setelah transplantasi organ), dan iv) diabetes gestasional yang dialami oleh ibu hamil pada trimester ketiga (American Diabetes Association, 2021).

Komplikasi Diabetes

Diabetes melitus merupakan penyakit dengan ciri utama berupa kondisi hiperglikemia kronis, yang jika dibiarkan dan tidak terkontrol dapat menyebabkan banyak komplikasi dalam tubuh, berakibat meningkatkan resiko mortalitas dan morbiditas. Komplikasi diabetes terbagi menjadi 2 jenis yaitu komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular adalah kerusakan pembuluh darah kecil yang terdapat pada retina, sistem saraf tepi dan ginjal. Secara makrovaskular, kerusakan yang terjadi adalah pada pembuluh arteri perifer, arteri koroner dan pembuluh darah otak (Mezil, 2021).

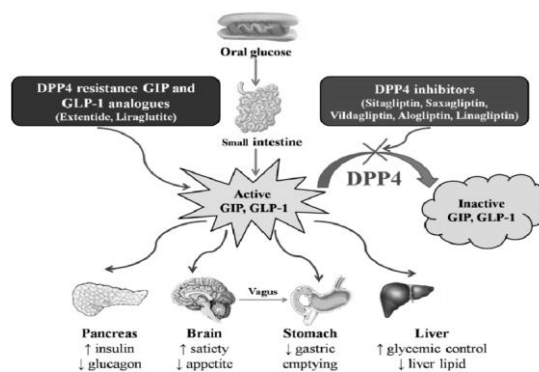
Terapi Farmakologis Diabetes

Pengobatan lini pertama yang diterima oleh pasien diabetes biasanya berupa terapi metformin disertai dengan adanya perubahan gaya hidup. Pengobatan lain seperti pemberian agonis reseptor *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), suatu inhibitor transporter glukosa, dengan atau tanpa metformin dapat diberikan untuk pasien yang beresiko tinggi mengalami penyakit jantung dan gangguan ginjal kronis. Pemberian insulin dilakukan ketika terjadi penurunan berat badan pada pasien atau adanya kondisi hiperglikemia yang menetap disertai dengan kadar A1C dalam darah yang sangat tinggi (American Diabetes Association, 2022).

Pengertian GLP-1, Liraglutide dan Mekanisme Aksinya

GLP-1 adalah hormon yang disekresikan oleh usus sebagai respon terhadap adanya makanan dalam saluran pencernaan. GLP-1 akan berinteraksi dengan reseptor GLP-1 yang banyak tereksresi pada berbagai jaringan termasuk pankreas, hati, otak dan saluran cerna. Respon GLP-1 adalah meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas dan aktivitasnya berbanding lurus dengan kadar glukosa. Mekanisme GLP-1 tersebut dapat mengontrol kadar gula darah pada pasien diabetes tipe 2. GLP-1 juga dapat menghambat sekresi glukagon dari sel alfa pankreas, sehingga menurunkan kadar glukosa secara lebih lanjut. GLP-1 diketahui memiliki efek penurunan kecepatan pengosongan lambung, sehingga menurunkan nafsu makan yang berujung pada penurunan berat badan ((Drucker, 2018).

Jumlah GLP-1 di dalam tubuh dikontrol oleh DPP-4 (Dipeptidil Peptidase-4). DPP-4 menyebabkan GLP-1 terdegradasi sehingga bioavailabilitas dan aktivitasnya di dalam tubuh menurun. Interaksi antara GLP-1 dan DPP-4 diketahui mempengaruhi fungsi metabolik dan perkembangan penyakit diabetes. Pemberian terapi inhibitor DPP-4 menyebabkan meningkatnya GLP-1 dalam tubuh sehingga gula darah menjadi terkontrol. Liraglutide adalah agonis reseptor GLP-1 yang digunakan sebagai salah satu terapi diabetes tipe 2. Tidak seperti GLP-1, liraglutide bersifat resisten terhadap degradasi akibat DPP-4, sehingga memiliki waktu sirkulasi yang lebih panjang dibandingkan dengan GLP-1 (Nauck, 2011). Mekanisme kerja GLP-1 dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram kaitan GLP-1 dengan DPP4. Keberadaan analog GLP-1 akan mengaktifkan aksi GLP-1, sedangkan DPP4 akan menghambat aksi GLP-1 (Janardhan and Sastry, 2014)

Pemakaian Liraglutide

Liraglutide digunakan satu kali setiap harinya dengan cara injeksi subkutan (Peterson and Pollom, 2010). Pemberian obat melalui rute injeksi subkutan dapat menimbulkan nyeri pada tempat penyuntikan, yang merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian obat biologis. Rasa nyeri ini dapat menjadi masalah bagi sebagian penggunanya (St Clair-Jones *et al.*, 2020). Fakta bahwa obat-obat protein dan peptida memiliki waktu paruh dalam plasma yang pendek membuat obat-obat peptida membutuhkan penggunaan yang berulang, yang dapat mengakibatkan berkurangnya tingkat kepatuhan pasien. Pemberian melalui rute oral merupakan alternatif yang menjanjikan namun terkendala oleh lingkungan saluran pencernaan yang tidak menguntungkan bagi obat peptida dan keberadaan lapisan pelindung epitel pada usus (Chen *et al.*, 2022). Peptida dengan ukuran besar seperti insulin, glukagon dan sekretin dalam cairan lambung dan usus manusia dapat dimetabolisme dengan cepat (Wang *et al.*, 2015). Adanya kendala tersebut mendorong banyak peneliti untuk membuat suatu cara pemberian yang nyaman dan efektif.

Perkembangan Sistem Penghantaran Liraglutide Saat Ini

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebagai upaya untuk pemberian liraglutide kepada pasien dengan tetap mempertimbangkan kenyamanan dan/atau frekuensi pemberian liraglutide dapat dilihat pada tabel I.

Nanopartikel Lipid

Sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel secara masif banyak diteliti untuk mengenkapsulasikan obat-obatan peptida yang ditujukan untuk pemakaian oral. NLC (*Nanostructured lipid carriers*) telah berhasil diformulasikan sebagai sistem penghantaran untuk liraglutide dan exenatide dengan persen efisiensi penyerapan sebesar 95,4 % untuk liraglutide dan sebesar 87,5% untuk exenatide (Shrestha *et al.*, 2018). NLC yang dihasilkan dalam penelitian tersebut bersifat responsif terhadap pH. NLC melepaskan peptida yang terenkapsulasi jika berada pada pH 6,8 di dalam usus sehingga obat peptida yang dienkapsulasi NLC dapat terhindar dari paparan pH asam selama berada di lambung.

Berdasarkan uji *in vitro*, NLC berhasil meningkatkan permeasi exenatide melewati membran satu lapis sel Caco-2 secara signifikan jika dibandingkan dengan exenatide yang tidak dienkapsulasi oleh NLC (Shrestha *et al.*, 2018). Terdapat kekurangan pada sistem NLC yaitu walaupun dapat terpermeasi melewati sel Caco-2, NLC tidak dapat menembus dan melewati jaringan epitel usus manusia dalam uji *ex vivo* karena NLC terperangkap pada membran mukosa yang melapisi dinding usus.

Tabel I. Jenis-jenis sistem penghantaran liraglutide yang telah dikembangkan beserta temuan yang didapatkan.

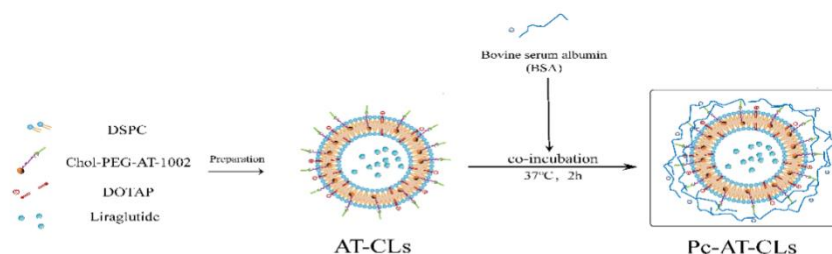
| No | Jenis Material/Sediaan | Rute | Hasil/temuan | Referensi |
|----|--|----------|---|---|
| 1 | Nanopartikel lipid | Per oral | Memiliki nilai efisiensi penyerapan sebesar 95,4%; Meningkatkan absorpsi liraglutide secara in-vitro | (Shrestha <i>et al.</i> , 2018) |
| 2 | Liposom | Subkutan | Melindungi liraglutide dari paparan pH asam di lambung Memperpanjang durasi efek pengontrolan kadar gula darah yaitu selama 192 jam. | (Zhang <i>et al.</i> , 2016) |
| 3 | Liposom | Per oral | Meningkatkan penetrasi liraglutide menembus mukosa usus. Meningkatkan bioavailabilitas oral liraglutide; | (Ding <i>et al.</i> , 2023) (Wang <i>et al.</i> , 2019); |
| 4 | Nanopartikel kitosan | Per oral | Retensi liraglutide di dalam saluran pencernaan meningkat hingga 12 jam; Memberikan profil <i>extended release</i> ; Menghindari degradasi liraglutide pada cairan lambung; Bersifat Mukoadhesif. | (Shi <i>et al.</i> , 2021); (Shamekhi <i>et al.</i> , 2018); (Ziebarth and Mainardes, 2023) |
| 5 | Nanopartikel Siklodekstrin | Per oral | Menunjukkan efek farmakologis yang setara dengan liraglutide yang diberikan secara subkutan | (Presas <i>et al.</i> , 2021) |
| 6 | Polimer PLGA (<i>Poly-lactic-co-glycolic-acid</i>) | Per-oral | Meningkatkan <i>cellular uptake</i> liraglutide, melindungi dari lisosom; Meningkatkan permeabilitas liraglutide melalui usus. | (Liang <i>et al.</i> , 2022); (Ismail <i>et al.</i> , 2019); (Wu <i>et al.</i> , 2022) |
| 7 | Polimer PLGA (<i>Poly-lactic-co-glycolic-acid</i>) | Subkutan | Mengurangi interval pemberian liraglutide menjadi satu kali penggunaan untuk 25 hari | (Icart <i>et al.</i> , 2019) |
| 8 | Nanokapsul | Per oral | Meningkatkan endositosis melalui jalur <i>clathrin-caveolin</i> melalui sel goblet pada usus | (Yin <i>et al.</i> , 2020); (Jin <i>et al.</i> , 2012); |
| 9 | <i>Injectable Hydrogel</i> | Subkutan | Melindungi liraglutide dari lisosom Mempertahankan efek farmakologis selama 1 minggu Menunjukkan efek <i>sustained release</i> selama 15 hari | (Xu <i>et al.</i> , 2018) (Chen <i>et al.</i> , 2016) (Rabiei <i>et al.</i> , 2021); |
| 10 | <i>Microneedle</i> | Topikal | Menunjukkan efek yang sebanding dengan liraglutide yang diberikan melalui rute injeksi Pemakaian harian menunjukkan penurunan berat badan pada tikus obesitas | (You <i>et al.</i> , 2023); (Juhng <i>et al.</i> , 2023) |

Liposom

Liposom adalah vesikel berbentuk bulat yang terdiri dari satu atau lebih lipid bilayer. Liposom banyak digunakan untuk menghantarkan obat ke tempat aksi obat di dalam tubuh (Akbarzadeh *et al.*, 2013). Enkapsulasi liraglutide menggunakan liposom dapat memperpanjang durasi efek penurunan kadar gula darah, seperti yang ditunjukkan oleh Lrg-MVLs (*liraglutide-loaded multivesicular liposomes*) yang berhasil dibuat oleh Zhang *et al.* (2016). Liposom yang mengenkapsulasi liraglutide tersebut berukuran 6.69 μM dan memiliki persen efisiensi penyerapan sebesar 82.23%. Hasil uji *in vivo* pada tikus menunjukkan bahwa Lrg-MVLs dapat memberikan efek

penurunan kadar glukosanya hingga mencapai satu minggu (192 jam) setelah pemberian secara subkutan.

Liposom juga dimanfaatkan sebagai penghantaran liraglutide melalui jalur pemberian oral. (Ding *et al.*, 2023) berhasil membuat sistem penghantaran liraglutide menggunakan liposom yang dilapisi dengan protein BSA (*Bovine Serum Albumin*) serta dikonjugasikan dengan peptida sintetik untuk meningkatkan penetrasi liposom terhadap membrane mukosa usus, sehingga meningkatkan absorpsinya melalui rute oral. Bentuk desain liposom tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Liposom Protein Corona (Ding *et al.*, 2023).

Nanopartikel Kitosan

Kitosan adalah material biopolimer yang memiliki muatan positif dan mampu berinteraksi dengan sel epitel usus. Kitosan telah digunakan secara luas dalam penelitian dan pengembangan sistem penghantaran obat secara oral (Wang *et al.*, 2019). Pemanfaatan kitosan sebagai pembawa (*carrier*) liraglutide dilaporkan dapat meningkatkan bioavailabilitas liraglutide sebesar 2,53 kali lipat dibandingkan dengan liraglutide tanpa enkapsulasi yang diberikan secara oral. Liraglutide yang terenkapsulasi dalam kitosan juga dapat bertahan/teretensi di dalam saluran pencernaan selama 12 jam, yang memungkinkan meningkatnya jumlah liraglutide yang terabsorpsi (Shi *et al.*, 2021). Kitosan yang digunakan juga dapat diberikan bahan penyalut berupa kalsium alginat untuk memberikan profil pelepasan obat yang diperlambat (Shamekhi *et al.*, 2018).

Liraglutide yang dienkapsulasi kitosan diketahui mampu terhindar dari degradasi akibat asam pada percobaan menggunakan cairan lambung dan usus buatan (Ziebarth and Mainardes, 2023) bersifat mukoadhesif, serta mampu membuka *tight junctions* yang berada di antara sel epitel usus, sehingga penyerapannya lebih baik dibandingkan dengan tablet dan serbuk konvensional. Kitosan bersifat sensitif terhadap pH. Stabilitas kitosan dipengaruhi oleh pH lingkungan sehingga kitosan dapat mengalami disintegrasi dan melepaskan senyawa yang dibawanya (Sung *et al.*, 2012).

Nanopartikel Siklodekstrin

Siklodekstrin adalah oligosakarida alami yang sering dimanfaatkan sebagai eksipien dalam formulasi obat dan memiliki profil toksikologis yang aman. Siklodekstrin dapat dimanfaatkan sebagai sistem penghantaran obat (O'Mahony *et al.*, 2012). Penjerapan molekul dengan siklodekstrin diketahui dapat meningkatkan *uptake* selulernya, contohnya bila diterapkan sebagai penjerap insulin (Presas *et al.*, 2021) dan *small interfering RNA* (siRNA) (O'Mahony *et al.*, 2012). (Presas *et al.*, 2021) mengembangkan sistem penghantaran obat berupa siklodekstrin yang dimodifikasi dengan penambahan gugus kation dan rantai lemak. Modifikasi tersebut menambahkan sifat amfifilik pada siklodekstrin sehingga dapat membentuk kompleks dengan liraglutide yang terenkapsulasi di dalamnya.

Pemberian liraglutide yang dienkapsulasi siklodekstrin secara oral diketahui memiliki efek penurunan gula darah yang sama kuat dibandingkan dengan efek penurunan gula darah yang didapatkan setelah pemberian liraglutide secara injeksi subkutan. Penelitian tersebut menggunakan PBS dan siklodekstrin tanpa liraglutide sebagai plasebo. Hasil menunjukkan bahwa pemberian PBS dan siklodekstrin tanpa liraglutide tidak menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah yang bermakna.

Polimer PLGA (*Poly-lactic-co-glycolic acid*)

Polimer PLGA adalah kopolimer dari asam polilaktat (PLA) dan poli asam glikolat (PGA). PLGA dapat diproses menjadi berbagai bentuk dan ukuran, sehingga dapat mengenkapsulasi molekul dalam berbagai ukuran. PLGA dapat larut dalam banyak jenis pelarut yang sering digunakan,

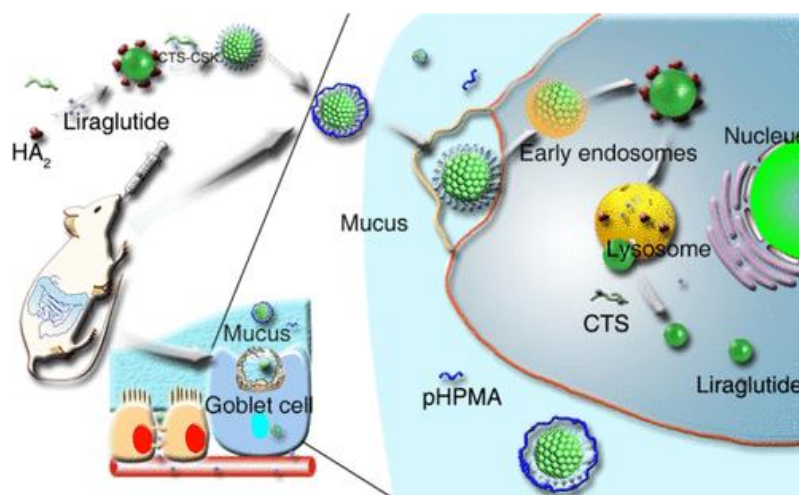
misalnya tetrahydrofuran, aseton dan etil asetat. PLGA mengalami biodegradasi di dalam air dengan adanya hidrolisis pada ikatan ester. Keberadaan gugus metil pada PLA mengakibatkan senyawa tersebut lebih hidrofobik dibandingkan dengan PGA, sehingga kopolimer PLGA menyerap lebih sedikit air dan terdegradasi dengan lambat (Hirenkumar and Steven, 2012). Liang *et al.*, (2022) berhasil membuat nanopartikel PLGA yang dapat terkikis secara perlahan (*self-ablating*) di dalam tubuh.

Nanopartikel PLGA tersebut dimodifikasi menggunakan fosfatidilkolin dan digunakan sebagai penghantar liraglutide yang diberikan melalui rute oral. Lapisan fosfatidilkolin berfungsi untuk melindungi bagian inti nanopartikel ketika berhadapan dengan lisosom setelah masuk ke dalam sel. Diketahui *cellular uptake* dari liraglutide yang terenkapsulasi PLGA lebih tinggi dibandingkan dengan liraglutide yang dienkapsulasi oleh nanopartikel lain. PLGA juga diketahui mampu meningkatkan permeabilitas liraglutide sebesar 1,5 kali lipat saat melintasi kultur sel Caco-2 dibandingkan dengan liraglutide dalam bentuk larutan tanpa terenkapsulasi pada uji *in vitro* (Ismail *et al.*, 2019). Nanopartikel PLGA yang mengenkapsulasi liraglutide dapat dimodifikasi dengan penambahan senyawa biologis, misalnya derivat kolesterol untuk memungkinkan nanopartikel PLGA liraglutide masuk menembus lapisan epitel usus secara transitosi, sehingga dapat meningkatkan absorpsi liraglutide yang diberikan secara oral (Wu *et al.*, 2022).

Liraglutide yang dienkapsulasi polimer PLGA juga dapat diformulasikan dalam bentuk emulsi ganda yang diberikan secara subkutan dengan ukuran partikel sekitar 30 – 50 μm . Emulsi ganda mikropartikel PLGA yang mengenkapsulasi liraglutide berhasil dibuat oleh (Icart *et al.*, 2019) dan diketahui mampu mengontrol kadar gula darah pasien diabetes selama 25 hari setelah satu kali pemberian obat secara subkutan. Hal ini dapat meminimalkan frekuensi penyuntikan pada pasien.

Nanokapsul

Yin *et al.* (2020) berhasil menemukan sebuah sistem penghantaran liraglutide berbentuk nanokapsul untuk pemberian secara oral. Nanokapsul yang dibuat terdiri dari bagian inti dan cangkang (*core-shell* atau disebut juga COS) menggunakan poli-N-(2-hidroksipropil) metakrilamid (pHPMA) sebagai cangkang dan menggunakan kompleks kitosan-liraglutide sebagai inti. Nanokapsul tersebut dikonjugasikan dengan CSK, sebuah rantai peptida yang terdiri dari susunan asam amino CSKSSDYQC (Sistein-Serin-Lisin-Serin-Serin-Asam aspartat-Tirosin-Glutamin-Sistein) serta hemagglutinin-2 (HA₂). CSK mampu meningkatkan endositosis melalui jalur *clathrin* dan *caveolin* oleh sel goblet yang terdapat pada usus (Jin *et al.*, 2012), sedangkan hemagglutinin-2 mampu mendestabilisasi membran lisosom dan memungkinkan nanokapsul untuk lepas dari lisosom (Xu *et al.*, 2018) sehingga menghindari terdegradasinya liraglutide oleh lisosom. Mekanisme pelepasan nanokapsul liraglutide dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme pelepasan liraglutide dari nanokapsul, keberadaan hemagglutinin-2 membuat nanokapsul terhindar dari degradasi oleh lisosom (Yin *et al.*, 2020)

Injectable Hydrogel

Hidrogelel dapat dimanfaatkan sebagai sistem penghantaran liraglutide karena memiliki sifat biodegradable dan sensitif terhadap suhu. Hidrogelel yang berhasil dibuat oleh (Chen *et al.*, 2016) dapat mempertahankan efek farmakologis liraglutide selama 1 minggu sejak waktu pemberian secara subkutan. Hidrogelel tersebut terbuat dari campuran PEG dengan polimer polyester dan dimanfaatkan sebagai sistem penghantaran liraglutide. Hidrogelel yang dihasilkan berbentuk larutan stabil ketika berada pada suhu ruang, namun akan berubah menjadi bentuk gel ketika masuk ke dalam tubuh akibat adanya kontak dengan suhu tubuh. Hidrogelel yang terbentuk di dalam tubuh akan melepaskan liraglutide secara perlahan seiring dengan terdegradasinya hidrogelel di dalam tubuh.

Microneedle

Salah satu penghantaran liraglutide yang sedang banyak dikembangkan adalah *microneedle*. *Microneedle* adalah jarum berukuran sangat kecil yang dapat menghantarkan obat ke dalam aliran darah dengan rasa sakit yang minimal. DMN (*Dissolving Microneedle*) merupakan sebuah alternatif yang menjanjikan untuk menggantikan pemberian liraglutide secara subkutan. (Rabiei *et al.*, 2021) menggabungkan keunggulan nanopartikel dengan DMN. Liraglutide terlebih dahulu dienkapsulasi dengan PLGA kemudian diaplikasikan menggunakan DMN. DMN akan larut di dalam kulit dan melepaskan obat yang terkandung. Penggunaan DMN sebagai penghantar liraglutide menunjukkan profil pelepasan liraglutide yang diperlambat, yaitu 15 hari.

Penelitian lain mengenai *microneedle* dilakukan oleh (You *et al.*, 2023). Jenis *microneedle* yang dibuat adalah *Egg microneedle* (EMN). EMN mampu mempertahankan obat di dalam *microneedle* dan secara perlahan-lahan melepaskan liraglutide, meniru peran albumin dalam telur ayam. Efek yang dihasilkan serupa dengan pemberian secara subkutan. (Juhng *et al.*, 2023) juga berhasil membuat *microneedle* dari asam hialuronat yang mengenkapsulasi liraglutide. Pemberian harian *microneedle* tersebut secara topikal diketahui mampu menurunkan berat badan pada tikus obesitas.

KESIMPULAN

Berdasarkan studi literatur, terdapat beberapa sistem penghantaran liraglutide yang menjanjikan, yaitu nanopartikel lipid, liposom, kitosan, PLGA, nanokapsul, hidrogelel dan *microneedle* yang dapat dikembangkan sebagai bentuk alternatif dari injeksi subkutan harian pada terapi liraglutide untuk menangani diabetes dan obesitas. Hasil penelitian yang telah ada diharapkan dapat digunakan sebagai dasar dalam mengembangkan setiap formula yang ada ke tahap selanjutnya dengan harapan dapat segera diaplikasikan pada kalangan masyarakat luas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih pada Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, tempat penulis berkarya, atas segala dorongan dan dukungan yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A., 2021. View of Meta Analysis of the Relationship of Obesity with Type 2 Diabetes Mellitus in Indonesia. STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan.
- Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S., Joo, S.W., Zarghami, N., Hanifehpour, Y., Samiei, M., Kouhi, M., Nejadi-Koshki, K., 2013. Liposome: Classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett.* <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>
- Chen, G., Kang, W., Li, W., Chen, S., Gao, Y., 2022. Oral delivery of protein and peptide drugs: From non-specific formulation approaches to intestinal cell targeting strategies. *Theranostics.* <https://doi.org/10.7150/thno.61747>
- Chen, Y., Luan, J., Shen, W., Lei, K., Yu, L., Ding, J., 2016. Injectable and Thermosensitive Hydrogel Containing Liraglutide as a Long-Acting Antidiabetic System. *ACS Appl Mater Interfaces.* <https://doi.org/10.1021/acsami.6b09415>

- Ding, R., Zhao, Z., He, J., Tao, Y., Zhang, H., Yuan, R., Sun, K., Shi, Y., 2023. Preparation, Drug Distribution, and In Vivo Evaluation of the Safety of Protein Corona Liposomes for Liraglutide Delivery. *Nanomaterials* 13. <https://doi.org/10.3390/nano13030540>
- Drucker, D.J., 2018. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 27, 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Federation, I.D., 2021. IDF Diabetes Atlas Tenth edition 2021 [WWW Document]. International Diabetes Federation.
- Hirenkumar, M., Steven, S., 2012. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers* (Basel). <https://doi.org/10.3390/polym3031377>
- Icart, L.P., Souza, F.G. de, Lima, L.M.T.R., 2019. Sustained release and pharmacologic evaluation of human glucagon-like peptide-1 and liraglutide from polymeric microparticles. *J Microencapsul* 36, 747–758. <https://doi.org/10.1080/02652048.2019.1677795>
- Ismail, R., Bocsik, A., Katona, G., Gróf, I., Deli, M.A., Csóka, I., 2019. Encapsulation in polymeric nanoparticles enhances the enzymatic stability and the permeability of the glp-1 analog, liraglutide, across a culture model of intestinal permeability. *Pharmaceutics* 11, 1–13. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110599>
- Janardhan, S., Sastry, G., 2014. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: A New Paradigm in Type 2 Diabetes Treatment. *Curr Drug Targets*. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140311102638>
- Jin, Y., Song, Y., Zhu, X., Zhou, D., Chen, C., Zhang, Z., Huang, Y., 2012. Goblet cell-targeting nanoparticles for oral insulin delivery and the influence of mucus on insulin transport. *Biomaterials* 33, 1573–1582. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.10.075>
- Juhng, S., Song, J., You, J., Park, J., Yang, H., Jang, M., Kang, G., Shin, J., Ko, H.W., Jung, H., 2023. Fabrication of liraglutide-encapsulated triple layer hyaluronic acid microneedles (TLMs) for the treatment of obesity. *Lab Chip*. <https://doi.org/10.1039/d2lc01084d>
- Larkin, H., 2023. More Adolescents and Young Adults Developing Type 2 Diabetes Around the World. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23553>
- Larsen, P.J., 2008. Mechanisms behind GLP-1 induced weight loss. *Br J Diabetes Vasc Dis* 8, S34–S41. <https://doi.org/10.1177/1474651408100525>
- Lear, S., Amso, Z., Shen, W., 2019. Engineering PEG-fatty acid stapled, long-acting peptide agonists for G protein-coupled receptors, in: *Methods in Enzymology*. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2019.02.008>
- Liang, Y., Ding, R., Wang, H., Liu, L., He, J., Tao, Y., Zhao, Z., Zhang, J., Wang, A., Sun, K., Li, Y., Shi, Y., 2022. Orally administered intelligent self-ablating nanoparticles: a new approach to improve drug cellular uptake and intestinal absorption. *Drug Deliv*. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.2023704>
- Lundgren, J.R., Janus, C., Jensen, S.B.K., Juhl, C.R., Olsen, L.M., Christensen, R.M., Svane, M.S., Bandholm, T., Bojsen-Møller, K.N., Blond, M.B., Jensen, J.-E.B., Stallknecht, B.M., Holst, J.J., Madsbad, S., Torekov, S.S., 2021. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028198>
- Mezil, S.A., 2021. Complication of Diabetes Mellitus. *Ann Rom Soc Cell Biol*.
- Müller, T.D., Finan, B., Bloom, S.R., D'Alessio, D., Drucker, D.J., Flatt, P.R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H.J., Habener, J.F., Holst, J.J., Langhans, W., Meier, J.J., Nauck, M.A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D.A., Schwartz, T.W., Seeley, R.J., Stemmer, K., Tang-Christensen, M., Woods, S.C., DiMarchi, R.D., Tschöp, M.H., 2019. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- Muscogiuri, G., Cignarelli, A., Giorgino, F., Prodrum, F., Santi, D., Tirabassi, G., Balercia, G., Modica, R., Faggiano, A., Colao, A., 2014. GLP-1: Benefits beyond pancreas. *J Endocrinol Invest*. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0137-y>

- Nauck, M.A., 2011. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: Properties, functions, and clinical implications. *American Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.002>
- O'Mahony, A.M., Godinho, B.M.D.C., Ogier, J., Devocelle, M., Darcy, R., Cryan, J.F., O'Driscoll, C.M., 2012. Click-modified cyclodextrins as nonviral vectors for neuronal siRNA delivery. *ACS Chem Neurosci*. <https://doi.org/10.1021/cn3000372>
- Peterson, G.E., Pollom, R.D., 2010. Liraglutide in clinical practice: Dosing, safety and efficacy. *Int J Clin Pract*. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02498.x>
- Presas, E., Tovar, S., Cuñarro, J., O'Shea, J.P., O'Driscoll, C.M., 2021. Pre-Clinical Evaluation of a Modified Cyclodextrin-Based Nanoparticle for Intestinal Delivery of Liraglutide. *J Pharm Sci*. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.058>
- Rabiei, M., Kashanian, S., Bahrami, G., Derakhshankhah, H., Barzegari, E., Samavati, S.S., McInnes, S.J.P., 2021. Dissolving microneedle-assisted long-acting Liraglutide delivery to control type 2 diabetes and obesity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 167, 106040. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106040>
- Shamekhi, F., Tamjid, E., Khajeh, K., 2018. Development of chitosan coated calcium-alginate nanocapsules for oral delivery of liraglutide to diabetic patients. *Int J Biol Macromol*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.078>
- Shi, Y., Yin, M., Song, Y., Wang, T., Guo, S., Zhang, X., Sun, K., Li, Y., 2021. Oral delivery of liraglutide-loaded Poly-N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide/chitosan nanoparticles: Preparation, characterization, and pharmacokinetics. *J Biomater Appl*. <https://doi.org/10.1177/0885328220947889>
- Shrestha, N., Bouttefeux, O., Vanvarenberg, K., Lundquist, P., Cunarro, J., Tovar, S., Khodus, G., Andersson, E., Keita, Å. V., Gonzalez Dieguez, C., Artursson, P., Pr eat, V., Beloqui, A., 2018. The stimulation of GLP-1 secretion and delivery of GLP-1 agonists: Via nanostructured lipid carriers. *Nanoscale*. <https://doi.org/10.1039/c7nr07736j>
- St Clair-Jones, A., Prignano, F., Goncalves, J., Paul, M., Sewerin, P., 2020. Understanding and Minimising Injection-Site Pain Following Subcutaneous Administration of Biologics: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00245-0>
- Sung, H.W., Sonaje, K., Liao, Z.X., Hsu, L.W., Chuang, E.Y., 2012. PH-responsive nanoparticles shelled with chitosan for oral delivery of insulin: From mechanism to therapeutic applications. *Acc Chem Res*. <https://doi.org/10.1021/ar200234q>
- Wang, J., Yadav, V., Smart, A.L., Tajiri, S., Basit, A.W., 2015. Toward oral delivery of biopharmaceuticals: An assessment of the gastrointestinal stability of 17 peptide drugs. *Mol Pharm*. <https://doi.org/10.1021/mp500809f>
- Wang, Xiaoying, Guo, Y., Qiu, L., Wang, Xiaying, Li, T., Han, L., Ouyang, H., Xu, W., Chu, K., 2019. Preparation and evaluation of carboxymethyl chitosan-rhein polymeric micelles with synergistic antitumor effect for oral delivery of paclitaxel. *Carbohydr Polym*. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.10.096>
- Wu, J., Williams, G.R., Branford-White, C., Li, H., Li, Y., Zhu, L.M., 2016. Liraglutide-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: Preparation and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.06.018>
- Wu, R., Wu, Z., Xing, L., Liu, X., Wu, L., Zhou, Z., Li, L., Huang, Y., 2022. Mimicking natural cholesterol assimilation to elevate the oral delivery of liraglutide for type II diabetes therapy. *Asian J Pharm Sci*. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2022.08.002>
- Xu, Y., Zheng, Y., Wu, L., Zhu, X., Zhang, Z., Huang, Y., 2018. Novel Solid Lipid Nanoparticle with Endosomal Escape Function for Oral Delivery of Insulin. *ACS Appl Mater Interfaces*. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b00507>
- Yin, M., Song, Y., Guo, S., Zhang, X., Sun, K., Li, Y., Li, Y., Shi, Y., 2020. Intelligent Escape System for the Oral Delivery of Liraglutide: A Perfect Match for Gastrointestinal Barriers. *Mol Pharm*. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01307>

- You, J., Juhng, S., Song, J., Park, J., Jang, M., Kang, G., Yang, H., Min, H.S., Shin, J., Lee, S., Ko, H.W., Jung, H., 2023. Egg Microneedle for Transdermal Delivery of Active Liraglutide. *Adv Healthc Mater.* <https://doi.org/10.1002/adhm.202202473>
- Zhang, L., Ding, L., Tang, C., Li, Y., Yang, L., 2016. Liraglutide-loaded multivesicular liposome as a sustained-delivery reduces blood glucose in SD rats with diabetes. *Drug Deliv.* <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1180723>
- Ziebarth, J., Mainardes, R.M., 2023. Preparation, characterization and in vitro evaluation of chitosan nanoparticles for the oral delivery of GLP-1 analog liraglutide. *J Therm Anal Calorim.* <https://doi.org/10.1007/s10973-022-11909-0>