

# Strategi Modifikasi Permukaan dalam Penghantaran Oral Biofarmasetika: Inovasi untuk Meningkatkan Bioavailabilitas Insulin dan Vaksin

Faddila Fitriani<sup>1</sup>, Amarylisce Magnifizia Cesare Ganz<sup>2</sup>, Luisa Septia Rahayu<sup>3</sup>, Tasya Dewi Istiqomah<sup>4</sup>

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jawa Tengah, Indonesia

## ARTICLE HISTORY

Received: 27 July 2025

Revised: 05 August 2025

Accepted: 20 August 2025

\*corresponding author

Email:

[faddila.fitriani@mhs.unsoed.ac.id](mailto:faddila.fitriani@mhs.unsoed.ac.id)

[amarylisce.ganz@mhs.unsoed.ac.id](mailto:amarylisce.ganz@mhs.unsoed.ac.id)

[luisa.rahayu@mhs.unsoed.ac.id](mailto:luisa.rahayu@mhs.unsoed.ac.id)

[tasya.istiqomah@mhs.unsoed.ac.id](mailto:tasya.istiqomah@mhs.unsoed.ac.id)

## ABSTRAK

Obat biofarmasetika adalah produk obat yang diproduksi atau disintesis dari sumber biologis seperti insulin, vaksin, dan makromolekul lain yang memiliki keterbatasan dalam penghantaran oral. Narrative review ini bertujuan mengevaluasi strategi aktivasi permukaan pada sistem penghantaran obat biofarmasetika oral untuk meningkatkan bioavailabilitas dengan mengatasi rintangan biologis di saluran pencernaan. Hasil review menunjukkan bahwa modifikasi permukaan nanopartikel menggunakan ligan penarget spesifik, pelapisan mucoadhesive, polimer responsif pH, dan teknologi biomimetik efektif meningkatkan stabilitas, pelepasan terkendali, penyerapan intestinal pada insulin, dan respons imun vaksin oral. Kesimpulannya, aktivasi permukaan merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk pengembangan formulasi insulin dan vaksin yang lebih efektif dan aman dengan bioavailabilitas dan efikasi klinis yang optimal.

**Keywords:** Aktivasi permukaan, biofarmasetika, bioavailabilitas oral, nanopartikel, penghantaran oral.

Copyright@author



## PENDAHULUAN

Obat biofarmasetika merupakan produk terapeutik yang diproduksi atau diisolasi dari sistem biologis mencakup protein terapeutik, peptida, antibodi monoklonal, vaksin, dan asam nukleat. Berbeda dengan obat konvensional berbasis molekul kecil, biofarmasetika memiliki struktur makromolekul kompleks dengan berat molekul tinggi (umumnya >1000 Da) yang sangat sensitif terhadap perubahan lingkungan fisikokimia (Rahmi et al., 2025). Menurut data industri farmasi global, biofarmasetika saat ini menyumbang lebih dari 30% dari total penjualan obat resep dan diproyeksikan akan terus meningkat seiring dengan berkembangnya terapi biologis untuk berbagai penyakit kronis dan kondisi yang sebelumnya tidak dapat diobati (Walsh, 2018). Pengantaran obat secara oral tetap menjadi rute pemberian yang paling disukai dalam praktik klinis karena menawarkan berbagai keunggulan yaitu kenyamanan administrasi, kepatuhan pasien yang tinggi, menghindari rasa sakit dari injeksi, eliminasi risiko kontaminasi mikroba dari jarum suntik, serta biaya produksi dan distribusi yang lebih rendah dibandingkan sediaan parenteral. Selain itu, rute oral memberikan potensi kepada pasien untuk melakukan pengobatan mandiri (self-administration) tanpa bantuan tenaga kesehatan di mana sangat krusial untuk terapi jangka panjang penyakit kronis seperti diabetes melitus (Anselmo et al., 2019).

Namun, pengembangan formulasi oral untuk biofarmasetika menghadapi tantangan fundamental yang signifikan. Data menunjukkan bahwa bioavailabilitas oral protein terapeutik seperti insulin umumnya sangat rendah, berkisar kurang dari 1-2% dibandingkan dengan pemberian parenteral, sementara untuk antibodi monoklonal dapat mencapai kurang dari 0,1% (Moroz et al., 2016). Rendahnya bioavailabilitas ini disebabkan oleh beberapa hambatan biologis di saluran gastrointestinal berupa: (1) degradasi enzimatis

ekstensif oleh pepsin di lambung (pH 1-3) dan enzim proteolitik pankreas seperti tripsin, kimotripsin, elastase, dan carboxypeptidase di usus halus yang dapat menghidrolisis ikatan peptida; (2) ketidakstabilan pada kondisi pH asam lambung yang dapat menyebabkan denaturasi dan agregasi struktur tersier protein; (3) permeabilitas yang sangat rendah melalui lapisan mukus intestinal yang tebal (150-450  $\mu\text{m}$ ) yang berfungsi sebagai barier fisikokimia; serta (4) keterbatasan transpor melintasi epitel usus akibat tight junctions yang ketat (pori  $<15 \text{ \AA}$ ), ketiadaan transporter aktif untuk makromolekul, dan efflux oleh P-glycoprotein (P-gp) (Lundquist & Artursson, 2016).

Insulin sebagai salah satu protein terapeutik yang paling krusial untuk penatalaksanaan diabetes melitus, secara konvensional diberikan melalui injeksi subkutan multiple setiap hari. Menurut Magliano et al., (2021) dalam International Diabetes Federation, terdapat sekitar 537 juta orang dewasa dengan diabetes di seluruh dunia dan diproyeksikan akan mencapai 783 juta pada tahun 2045. Pemberian insulin secara injeksi menimbulkan berbagai permasalahan seperti ketidaknyamanan, rasa sakit, risiko infeksi, lipodistrofi, hipoglikemia akibat absorpsi yang tidak teratur, serta penurunan kualitas hidup pasien dalam jangka panjang yang berdampak pada kepatuhan terapi (Li et al., 2023). Studi menunjukkan bahwa hingga 60% pasien diabetes tidak patuh terhadap regimen injeksi insulin yang diresepkan sehingga berkontribusi terhadap kontrol glikemik yang buruk dan meningkatkan komplikasi jangka panjang (Davies et al., 2013). Selain itu, vaksin oral menghadapi tantangan serupa dengan insulin di mana antigen protein harus tetap stabil di saluran cerna dan mampu menembus barier mukosa untuk mencapai jaringan limfoid terkait usus (gut-associated lymphoid tissue/GALT) seperti Peyer's patches sehingga dapat menginduksi respons imun yang memadai secara sistemik (IgG serum) maupun mukosa (secretory IgA/sIgA) (He et al., 2025). Meskipun vaksin oral menawarkan keunggulan berupa kemudahan administrasi massal, eliminasi kebutuhan tenaga medis untuk pemberian, penghapusan limbah medis berbahaya (jarum suntik), dan potensi induksi imunitas mukosa di tempat masuknya patogen (terutama untuk penyakit yang ditransmisikan melalui mukosa seperti influenza, COVID-19, dan diare infeksius), efektivitasnya sering terbatas oleh degradasi antigen proteolitik dan uptake yang tidak efisien oleh sel M dan antigen-presenting cells (APCs) di GALT. Vaksinasi oral yang ideal harus mampu menginduksi respons imun protektif yang kuat tanpa menyebabkan toleransi oral atau inflamasi intestinal yang berlebihan (Azizi et al., 2010).

Upaya mengatasi hambatan-hambatan yang terjadi menggunakan strategi nanoteknologi dengan fokus pada aktivasi dan modifikasi permukaan sistem penghantaran obat (drug delivery system) telah menjadi area penelitian yang berkembang pesat dalam dekade terakhir. Aktivasi permukaan mengacu pada modifikasi fisikokimia pada permukaan nanokarier untuk meningkatkan fungsi spesifik seperti stabilitas terhadap degradasi enzimatik, kemampuan penetrasi mukus, interaksi dengan sel target, dan transpor transepitel melalui mekanisme endositosis atau transcytosis (Beloqui et al., 2016). Pendekatan ini mencakup berbagai metode, antara lain: (1) konjugasi ligan penarget spesifik (seperti lektin, peptida, antibodi, atau vitamin) yang dapat berikatan dengan reseptor permukaan sel untuk memfasilitasi receptor-mediated transcytosis; (2) pelapisan dengan polimer mucoadhesive (seperti kitosan, tiomer) atau mucus-penetrating (seperti polietilen glikol/PEG) untuk meningkatkan retensi dan difusi melalui mukus; (3) modifikasi muatan permukaan (kationisasi) untuk meningkatkan interaksi elektrostatis dengan mukosa bermuatan negatif dan membuka tight junctions secara reversibel; serta (4) pengembangan sistem responsif terhadap stimulus lingkungan seperti pH, enzim, atau redoks untuk memicu pelepasan obat pada lokasi target di usus halus (Zhang et al., 2022).

Urgensi pengembangan strategi aktivasi permukaan pada biofarmasetika oral semakin tinggi mengingat prevalensi penyakit kronis seperti diabetes terus meningkat secara global, sementara kepatuhan terapi injeksi jangka panjang tetap menjadi masalah signifikan dalam manajemen klinis. Hal ini sesuai dalam konteks vaksinasi massal untuk pencegahan penyakit infeksi. Pada situasi pandemi seperti COVID-19, vaksin oral yang efektif dapat meningkatkan cakupan imunisasi terutama di daerah dengan keterbatasan akses layanan kesehatan dan cold chain yang tidak memadai (Amin & Boateng, 2022). Perkembangan terkini menunjukkan berbagai inovasi menjanjikan seperti penggunaan nanopartikel biomimetik yang meniru mekanisme transportasi alami virus untuk penetrasi mukosa (Cui et al., 2023), sistem core-shell dengan pelepasan terkendali berbasis pH untuk proteksi di lambung dan pelepasan di usus (Taylan et al., 2025), platform koaservat polisakarida untuk vaksin vektor viral (Li et al., 2025), serta emulsi Pickering yang distabilkan dengan nanopartikel adjuvan untuk meningkatkan imunogenisitas (Xie et al., 2025).

Oleh karena itu, narrative review ini bertujuan untuk mengevaluasi secara komprehensif berbagai strategi aktivasi permukaan terkini pada sistem penghantaran biofarmasetika oral terutama insulin dan vaksin, serta menganalisis mekanisme kerja, efektivitas dalam meningkatkan bioavailabilitas dan respons biologis, serta potensi aplikasi klinis. Review ini diharapkan dapat memberikan wawasan mendalam terkait perkembangan teknologi aktivasi permukaan dan peluangnya dalam menghasilkan formulasi oral yang lebih

efektif, aman, dan dapat diterapkan secara luas untuk terapi protein dan vaksinasi sehingga berpotensi meningkatkan kualitas hidup pasien dan cakupan imunisasi secara global.

## METODE

Penelitian narrative review ini dilaksanakan dengan mengumpulkan artikel-artikel ilmiah berkualitas yang dipublikasikan dalam 13 tahun terakhir selama 2 bulan dan didapatkan dari database pencarian jurnal yang bereputasi dan terpercaya seperti Pubmed, Science Direct, Google search engine, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan seperti: “surface activation oral delivery”, “surface modification”, “oral delivery”, “surface activation vaccine oral delivery”, “oral vaccine”, “oral insuline”, atau menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan judul.

## HASIL DAN DISKUSI

Tantangan utama dalam sistem penghantaran obat secara oral, khususnya insulin dan vaksin berupa degradasi cepat di saluran gastrointestinal (GI) dan permeasi yang sangat terbatas melewati mukosa usus. Berdasarkan penelusuran artikel ilmiah terkini, aktivasi permukaan pada sistem penghantaran obat biofarmasetika telah menunjukkan potensi signifikan dalam meningkatkan bioavailabilitas oral. Berbagai metode aktivasi yang diaplikasikan pada nanopartikel dan sistem penghantaran lainnya mampu melindungi obat dari degradasi serta meningkatkan interaksi dengan mukosa usus sehingga memperbaiki profil pelepasan dan penyerapan obat di lokasi target. Beberapa bahan aktif dan teknik modifikasi permukaan yang efektif dan efisien untuk insulin dan vaksin telah dikaji dan disajikan secara rinci pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Pengoptimalan sifat permukaan Nanopartikel (NPs) dapat dijadikan salah satu modifikasi untuk memperpanjang waktu tinggal dan membantu dalam meningkatkan permeasinya, muatannya berinteraksi secara selektif dengan mukus dan sel epitel usus. Seperti artikel Mukhopadhyay *et al.*, (2013) yang menggunakan Kitosan (Chitosan) sebagai agen aktivasi permukaannya melalui mekanisme muatan positif akan memicu bioadesi pada mukus negatif dan membuka ikatan ketat (*tight junctions*) antar sel. Pelonggaran *tight conjunctuions* akan membuka jalur paraseluler (transpor antar sel) yang umumnya akan tertutup bagi molekul besar seperti protein. Dengan dibukanya jalur ini, permeabilitasnya dapat ditingkatkan secara signifikan yang menjadi kunci untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Sama halnya dengan penelitian yang telah dilaporkan oleh Rasjava *et al.*, (2025) dengan penggunaan agen aktivasi permukaan berupa inulin terasetilasi dengan mekanisme rekayasa kimia untuk menghasilkan muatan permukaan positif yang kuat sehingga mendorong bioadesi dan endositas. Hasil dari kedua artikel juga menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah secara signifikan pada tikus dan mencit diabetes. Penggunaan nanokarier berupa kitosan dan inulin terasetilasi secara efektif memanfaatkan adanya interaksi elektrostatis untuk meningkatkan bioadesi yang secara langsung berhubungan dengan waktu tinggal yang lebih lama di tempat absorpsi.

Pendekatan aktivasi permukaan nanopartikel banyak berfokus pada pemasangan ligan spesifik untuk memicu pengambilan dan transport melintasi epitel usus melalui jalur transitosi yang dimediasi reseptor. Dalam artikel Zhu *et al.*, (2016) melaporkan penggunaan transferrin (Tf) sebagai ligan penarget, berfungsi berikatan dengan reseptor Tf dan secara efektif mengalihkan mekanisme internalisasi NPs dari makropinositosis menuju *clathrin-mediated endocytosis*. Mekanisme serupa juga ditemukan pada penelitian De Marchi *et al.*, (2022) yang memanfaatkan imunoglobulin G (IgG) untuk berinteraksi dengan reseptor Fc neonatal (FcRn) sehingga meningkatkan proses transpor transepitelial pada model *in vitro*. Selain itu, Zhang *et al.*, (2015) menggunakan peptida penarget sel Goblet untuk meningkatkan bioadesi dan penyerapan aktif pada sel Goblet di usus. Secara keseluruhan, strategi penargetan berbasis reseptor ini terbukti mampu memodulasi respons seluler terhadap NPs; misalnya, pelapisan Tf menghasilkan perubahan signifikan pada jalur internalisasi yang berkaitan dengan peningkatan bioavailabilitas oral pada model hewan (Zhu *et al.*, 2016). Sementara itu, penargetan FcRn oleh IgG memberikan keuntungan tambahan berupa perlindungan struktur insulin dan peningkatan efisiensi transport melintasi penghalang usus (De Marchi *et al.*, 2022).

Selain berfungsi untuk meningkatkan efisiensi transpor melintasi epitel usus, aktivasi permukaan nanopartikel juga dapat dirancang untuk memberikan keuntungan terapeutik tambahan melalui penggunaan material pelapis yang bersifat bioaktif. Pendekatan ini diilustrasikan dengan oleh Li *et al.*, (2023) yang mengembangkan sistem nanopartikel dengan lapisan berupa susunan heliks Nateglinide (NG). Struktur heliks NG ini tidak hanya berperan sebagai pelindung fisik bagi inti nanopartikel, tetapi juga bertindak sebagai agen terapeutik yang dilepaskan secara terkontrol selama proses penghantaran. Melalui strategi ini, NG mampu memberikan efek sinergis terhadap aksi insulin dengan mengatur homeostasis glukosa melalui mekanisme farmakologisnya sendiri. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi efek insulin dan NG yang dihantarkan secara oral dapat mempertahankan kadar glukosa darah mencit diabetes tetap dalam rentang normoglikemik, sekaligus menurunkan derajat resistensi insulin. Temuan ini menegaskan bahwa aktivasi

permukaan berbasis ligan bioaktif tidak hanya mengoptimalkan transport dan stabilitas obat, tetapi juga mampu meningkatkan profil terapeutik keseluruhan melalui aksi kombinatorial yang terprogram.

Aktivasi permukaan menggunakan polimer yang responsif terhadap stimulus lingkungan menjadi salah satu strategi yang menjanjikan untuk mengatasi tantangan utama dalam penghantaran insulin oral, yaitu degradasi enzimatis dan kondisi ekstrem di saluran gastrointestinal (GI). Pendekatan ini dirancang untuk menjaga stabilitas insulin selama transit di lambung dan menunda pelepasannya hingga nanopartikel mencapai usus halus, lokasi di mana kondisi pH lebih mendukung proses penyerapan. Artikel oleh Guha *et al.*, (2016) mengkaji secara mendalam terkait konsep ini dengan memanfaatkan polimer PMV yang sensitif terhadap perubahan pH sebagai komponen aktivasi permukaan pada sistem Nanopartikel Silika Mesopori (MSN). Dalam desain tersebut, MSN berbentuk silinder berfungsi sebagai wadah utama untuk menampung insulin, sementara lapisan polimer responsif pH berperan sebagai “gerbang” yang membuka atau menutup sesuai kondisi lingkungan. Ketika berada di lingkungan lambung yang sangat asam, polimer tetap stabil dan mencegah pelepasan.

Pengembangan sistem penghantaran insulin oral mengalami kemajuan signifikan melalui berbagai pendekatan aktivasi permukaan nanopartikel. Zhang *et al.*, (2015) mendemonstrasikan strategi penargetan aktif dengan mengkonjugasikan peptide CSKSSDYQC pada *trimethyl chitosan* (TMC) untuk menargetkan sel goblet di epitel usus. Sistem nanopartikel kompleks polielektrolit dengan inti misel (*dodecylamine-graft-y-polyglutamic acid*) yang dilapisi TMC-CSK ini berhasil meningkatkan stabilitas dan penyerapan insulin, menghasilkan bioavailabilitas farmakologis relatif sebesar 7,05%. Pendekatan penargetan spesifik ini memfasilitasi internalisasi seluler melalui mekanisme yang dimediasi reseptor sehingga meningkatkan transpor insulin melintasi sawar epitel usus.

Strategi berbeda dikembangkan oleh Zhang *et al.*, (2022) yang memanfaatkan sistem responsif pH menggunakan nanohidrogel O-carboxymethyl chitosan (OCMC) dan sodium alginate (SA). Pembentukan nanohidrogel melalui interaksi ionik dan kovalen yang distabilkan dengan ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) menghasilkan sistem yang mampu melindungi insulin dari degradasi di lingkungan asam lambung (pH 1,2) dan melepaskannya secara terkontrol di lingkungan usus (pH 7,4). Sistem ini menunjukkan peningkatan penyerapan insulin melintasi monolayer sel Caco-2 secara *in vitro* dan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada tikus diabetes, dengan efek hipoglikemik bertahan lebih dari 12 jam. Modifikasi muatan permukaan nanopartikel juga terbukti memainkan peran krusial dalam meningkatkan permeabilitas intestinal. Wang *et al.*, (2017) melaporkan bahwa nanopartikel kitosan dengan muatan permukaan positif (CMCS/CS-NPs(+)) menunjukkan peningkatan permeabilitas yang signifikan pada segmen jejunum tikus dibandingkan dengan nanopartikel bermuatan negatif. Nanopartikel bermuatan positif menghasilkan konsentrasi insulin plasma yang jauh lebih tinggi melalui mekanisme pembukaan *tight junctions* (TJs) antar sel epitel sehingga memfasilitasi transpor paraselular insulin.

Pengembangan sistem *core-shell* dengan pelapisan fungsional memberikan perlindungan tambahan terhadap degradasi enzimatis. Taylan *et al.*, (2025) mengembangkan *aerogel core-shell* dengan melapisi nanopartikel kitosan menggunakan alginat (CS NPs@AG Aerogel), menghasilkan efisiensi enkapsulasi tinggi mencapai 90,8%. Sistem ini menunjukkan stabilitas termal dan penyimpanan insulin yang meningkat secara signifikan, dengan profil pelepasan yang memberikan perlindungan efisien terhadap kondisi lambung dan pelepasan optimal dalam kondisi usus. Studi *in vivo* pada tikus diabetes menunjukkan penurunan glukosa darah hingga 58,1%, membuktikan potensi besar sistem ini untuk penghantaran insulin oral. Pendekatan biomimetik menawarkan strategi inovatif dengan meniru struktur biologis alami. Cui *et al.*, (2023) mengembangkan nanopartikel peniru kapsid virus (*virus-mimicking nanoparticles*) dengan dua varian: *biologic-shell* NPs menggunakan protein streptavidin dan *polymeric-shell* NPs menggunakan *amphiphilic copolymer*. Kedua jenis nanopartikel menunjukkan kemampuan penetrasi mukosa yang ditingkatkan, tetapi *biologic-shell* NPs menunjukkan stabilitas enzimatis yang lebih baik dan bioavailabilitas oral insulin yang lebih tinggi, mencapai  $12,38 \pm 1,02\%$  pada tikus. Strategi biomimetik ini memanfaatkan mekanisme transportasi alami yang digunakan virus untuk menembus barier biologis.

Modifikasi permukaan hidrofilik menggunakan polietilen glikol (PEG) juga terbukti efektif untuk meningkatkan penetrasi mukus. Martínez-López *et al.*, (2021) mendemonstrasikan bahwa nanopartikel berbasis polimer/lipid yang dimodifikasi dengan PEG (*mucus-permeating nanoparticles*) menunjukkan penetrasi yang lebih baik melalui lapisan mukus dan meningkatkan bioavailabilitas insulin. Pemberian oral insulin yang dienkapsulasi dalam nanopartikel PEGylated secara signifikan mengurangi akumulasi lemak dan stres oksidatif pada model *C. elegans* diabetik, serta meningkatkan masa hidup nematoda tersebut. PEGylasi berfungsi menetralkan interaksi non-spesifik dengan mukus sehingga memfasilitasi difusi nanopartikel menuju epitel usus.

Secara keseluruhan, berbagai strategi aktivasi permukaan ini menunjukkan bahwa modifikasi yang tepat pada permukaan nanopartikel dapat secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas insulin oral melalui peningkatan stabilitas terhadap degradasi enzimatik, penetrasi mukus yang lebih baik, penargetan seluler yang spesifik, dan transpor transepitel yang efisien. Kombinasi pendekatan-pendekatan ini membuka peluang pengembangan formulasi insulin oral yang lebih efektif sebagai alternatif terhadap injeksi subkutan.

Tabel 1. Bahan aktif yang mampu mengaktivasi permukaan obat biofarmasetika Insulin

| Bahan Aktif         | Metode Aktivasi<br><i>Surface</i>                                                                                                                             | Sistem<br>penghantaran                                                                         | Hasil utama                                                                                                                                                                                                                                    | Referensi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Insulin</b>      | Swarakit (Ionic Assembly) Kitosan (polimer kationik) dengan Insulin (protein anionik).                                                                        | Ionik Self-antara (polimer dengan protein)                                                     | Nanopartikel Kitosan ( <i>Chitosan Nanoparticles</i> )                                                                                                                                                                                         | Nanopartikel menunjukkan ukuran partikel dalam kisaran 200-550 nm. Efisiensi enkapsulasi insulin yang tinggi (92.6±3.2g%). Kitosan memberikan perlindungan pada insulin dari lingkungan asam lambung. Pemberian oral nanopartikel ini menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes secara signifikan dan dalam waktu yang lama. | Mukhopadhyay <i>et al.</i> , 2013 |
| <b>Insulin oral</b> | Ion Ca <sup>2+</sup> memicu pembentukan nanofiber helikal NG melalui ikatan ionik dan interaksi hidrofobik.                                                   | Memicu pembentukan nanofiber helikal nateglinide (NG).                                         | Microgel alginat berkalsium dilapisi nanofiber helikal nateglinide (NG).                                                                                                                                                                       | InsAlgNG meningkatkan penyerapan insulin oral, menurunkan gula darah, dan melindungi fungsi organ dengan toksisitas rendah serta biokompatibilitas tinggi.                                                                                                                                                                            | Li <i>et al.</i> , 2023           |
| <b>Insulin oral</b> | Ion Zn <sup>2+</sup> membentuk kompleks kitosan–fenilalanin–IgG untuk <i>passivasi</i> nanopartikel.                                                          | membentuk kompleks kitosan-fenilalanin-IgG untuk <i>passivasi</i> nanopartikel.                | Nanopartikel alginat/dextran sulfat berlapis kitosan dengan IgG (NPC-Zn100-Ab200).                                                                                                                                                             | Nanopartikel ber-IgG meningkatkan penyerapan dan pelepasan insulin tanpa toksisitas, berpotensi sebagai sistem penghantaran oral yang aman dan efektif.                                                                                                                                                                               | De Marchi <i>et al.</i> , 2022    |
| <b>Insulin</b>      | Mesoporous Nanoparticles (MSN-PMV)                                                                                                                            | Silica                                                                                         | Pelapisan Responsif pH ( <i>pH-Responsive Coating</i> )                                                                                                                                                                                        | MSN-PMV insulin secara oral terbukti menghasilkan respons farmakodinamik yang positif, ditandai dengan tercapainya efek penurunan glukosa darah (hipoglikemik).                                                                                                                                                                       | Guha <i>et al.</i> , 2016         |
| <b>Insulin</b>      | Mengembangkan nanocarrier berbasis biopolimer menggunakan asetilasi inulin (InAc) untuk meningkatkan stabilitas struktural dan bioavailabilitas oral insulin. | Nanopartikel Asetilasi Inulin (InAc-Ins NPs)                                                   | Nanopartikel inulin terasetilasi (InAc) berhasil melindungi stabilitas struktur insulin dari degradasi enzimatik dan memberikan efek penurunan gula darah yang signifikan dengan bioavailabilitas relatif 42,8% dibandingkan insulin subkutan. | Rasjava <i>et al.</i> , 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |
| <b>Insulin</b>      | <i>Self-assembly</i> satu langkah ( <i>Single-step nanoprecipitation</i> ). Transferrin ditangkap secara fisik pada                                           | satu langkah ( <i>Single-step nanoprecipitation</i> ). Transferrin ditangkap secara fisik pada | Nanopartikel Polimer Poly(ester amide) (PEA) dan campuran PLGA-PEA.                                                                                                                                                                            | Platform nanopartikel polimer yang memuat insulin di dalam dan transferrin di permukaan berhasil meningkatkan penyerapan obat melalui transitisos                                                                                                                                                                                     | Zhu <i>et al.</i> , 2016          |

|                     |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                             |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                     | permukaan NP melalui afinitas polimer.                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                 | reseptor dan menghasilkan efek hipoglikemik yang signifikan pada tikus diabetes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |
| <b>Insulin</b>      | Konjugasi kimia polimer Trimethyl Chitosan (TMC) dengan peptida penarget sel goblet (CSKSSDYQC).                                                                                                          | Nanopartikel kompleks polielektrolit dengan inti misel (Dodecylamine-graft- $\gamma$ -polyglutamic acid) yang dilapisi TMC-CSK. | Sistem nanopartikel inti-cangkang yang menargetkan sel goblet usus melalui peptida CSK berhasil meningkatkan stabilitas dan penyerapan insulin, menghasilkan bioavailabilitas farmakologis relatif sebesar 7,05%.                                                                                                                                                                                                                                 | Zhang <i>et al.</i> , 2015  |
| <b>Insulin</b>      | Reaksi Sensitif pH dan Interaksi Ionik: Pembentukan nanohydrogel melalui interaksi ionik dan kovalen antara OCMC (karboksil) dan SA (karboksil) yang distabilkan dengan ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). | Nanohidrogel O-carboxymethyl chitosan (OCMC) dan Sodium Alginate (SA).                                                          | Nanohidrogel menunjukkan stabilitas luar biasa di lingkungan lambung (pH 1.2) dan pelepasan terkontrol di lingkungan usus (pH 7.4). NHG berhasil meningkatkan penyerapan insulin melintasi monolayer sel Caco-2 <i>in vitro</i> . Pemberian oral pada tikus diabetes menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan.                                                                                                                   | Zhang <i>et al.</i> , 2022  |
| <b>Insulin oral</b> | Aktivasi/Modifikasi Muatan Permukaan ( <i>Surface Charge Modification</i> ) menggunakan Kitosan Carboxymethylated (CMCS) untuk mendapatkan muatan permukaan positif atau negatif.                         | Nanopartikel Kitosan ( <i>Chitosan Nanoparticles</i> - CMCS/CS NPs)                                                             | Nanopartikel dengan muatan permukaan positif (CMCS/CS-NPs(+)) menunjukkan peningkatan permeabilitas yang signifikan pada segmen jejunum tikus dan konsentrasi insulin plasma yang jauh lebih tinggi daripada yang bermuatan negatif. Hal ini dikonfirmasi terjadi melalui pembukaan celah ketat (TJs).                                                                                                                                            | Wang <i>et al.</i> , 2017   |
| <b>Insulin</b>      | Pelapisan ( <i>Coating</i> ) menggunakan Alginat (AG) pada permukaan nanopartikel kitosan (CS).                                                                                                           | <i>Aerogel Core-Shell</i> (CS NPs@AG <i>Aerogel</i> )                                                                           | <i>Aerogel Core-Shell</i> yang dimuat insulin memiliki efisiensi enkapsulasi tinggi (90.8%). Stabilitas termal dan penyimpanan insulin meningkat secara signifikan. Pelepasan insulin menunjukkan perlindungan yang efisien terhadap kondisi lambung dan pelepasan yang optimal dalam kondisi usus. Studi <i>in vivo</i> pada tikus diabetes menunjukkan penurunan glukosa darah hingga 58.1 membuktikan potensi untuk penghantaran insulin oral. | Taylan <i>et al.</i> , 2025 |
| <b>Insulin</b>      | Modifikasi Biomimetik ( <i>Virus-Capsid Mimicking</i> ): Pelapisan Biologis                                                                                                                               | Nanopartikel Peniru Kapsid Virus ( <i>Virus-Mimicking Nanoparticles</i> )                                                       | Kedua jenis nanopartikel menunjukkan kemampuan penetrasi mukosa yang ditingkatkan. <i>Biologic-Shell</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cui <i>et al.</i> , 2023    |

|                |                                                                                                                                         |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                | menggunakan protein Streptavidin dan pelapisan polimer menggunakan <i>Amphiphilic Copolymer</i>                                         | ( <i>Biologic-Shell</i> NPs dan <i>Polymeric-Shell</i> NPs).                                                | NPs menunjukkan stabilitas enzimatis yang lebih baik dan bioavailabilitas oral insulin yang lebih tinggi (mencapai $12.38 \pm 1.02\%$ pada tikus) dibandingkan <i>Polymeric-Shell</i> NPs.                                                                                                                                                                         |                                     |
| <b>Insulin</b> | Modifikasi Permukaan Hidrofilik (PEGylation) menggunakan Polietilen Glikol (PEG) untuk menetralkan interaksi non-spesifik dengan mukus. | Nanopartikel Penembus Mukosa ( <i>Mucus-Permeating Nanoparticles</i> ) (berbasis polimer/lipid dengan PEG). | Nanopartikel menunjukkan penetrasi yang lebih baik melalui lapisan mukus <i>C. elegans</i> dan bioavailabilitas insulin dalam nematoda. Pemberian oral insulin yang dienkapsulasi dalam nanopartikel secara signifikan mengurangi akumulasi lemak dan stres oksidatif pada <i>C. elegans</i> diabetik, serta meningkatkan masa hidup (lifespan) nematoda tersebut. | Martínez-López <i>et al.</i> , 2021 |

Selain insulin, produk biofarmasetika lain yang penting untuk kehidupan manusia yaitu vaksin. Seperti halnya insulin, vaksin memiliki tantangan besar akibat rintangan biologis di saluran pencernaan (gastrointestinal/GI) (Rahmi *et al.*, 2025). Studi yang dilakukan oleh He *et al.* (2025) mengembangkan sistem penghantaran vaksin oral baru berbasis nanoteknologi dengan memodifikasi *Dendritic Fibrous Nano-Silica* (DFNS) menggunakan polisakarida *Cistanche deserticola* (CDP) untuk mengatasi tantangan degradasi antigen di saluran cerna. Peneliti merancang partikel CDP-DFNS ini untuk memanfaatkan struktur pori dendritik DFNS yang besar sebagai reservoir antigen, sementara fungsionalisasi CDP bertindak sebagai adjuvan alami dan pelindung mukosa. Mekanisme utama yang terungkap adalah kemampuan partikel ini untuk membuka *tight junctions* antar sel epitel usus secara sementara tanpa merusak integritas jaringan, sehingga meningkatkan permeabilitas paraselular dan transportasi antigen ke jaringan limfoid. Evaluasi *in vivo* menunjukkan bahwa formulasi ini secara signifikan meningkatkan aktivasi sel dendritik dan memicu respons imun sistemik (IgG) serta mukosa (IgA) yang kuat, membuktikan bahwa sinergi antara nanokarier anorganik dan polisakarida bioaktif dapat menjadi strategi efektif untuk vaksinasi oral.

Pada penelitian yang dilakukan Xie *et al.*, (2025), melakukan pengembangan sistem penghantaran vaksin oral inovatif berbasis emulsi *pickering* yang distabilkan oleh nanopartikel PLGA bermuatan R848 (agonis TLR7/8). Hal ini bertujuan untuk mengatasi hambatan degradasi asam lambung dan toleransi imun. Tantangan utama vaksin oral adalah menjaga stabilitas antigen di saluran cerna dan memicu respons imun yang kuat sehingga peneliti merancang formulasi R848-PLGA-NP@PE-OVA di mana nanopartikel berfungsi ganda sebagai penstabil fisik emulsi sekaligus adjuvan untuk mengaktifkan *Antigen-Presenting Cells* (APCs). Uji *in vivo* pada mencit menunjukkan bahwa sistem ini tidak hanya melindungi antigen dari degradasi enzimatis, tetapi juga secara signifikan meningkatkan aktivasi sel dendritik, sel T (CD4+ dan CD8+), serta sel NK yang berujung pada peningkatan tajam level IgG serum dan IgA fekal dibandingkan kelompok kontrol. Temuan ini membuktikan bahwa platform emulsi Pickering berbasis PLGA mampu secara efektif menginduksi kekebalan seluler dan humoral secara simultan untuk aplikasi vaksin oral.

Pendekatan berbeda diterapkan oleh Li *et al.* (2025) yang merekayasa platform penghantaran oral berbasis koaservat (disebut THT) melalui perakitan diri elektrostatis antara *hyaluronic acid* (HA) dan *trimethyl chitosan* (TC) untuk membungkus vaksin vektor adenovirus (Ad5-nCoV). Formulasi koaservat ini dirancang untuk melindungi vektor virus dari lingkungan asam lambung dan enzim proteolitik, sekaligus meningkatkan pengambilan antigen oleh sel penyaji antigen (APC) melalui sifat mukoadhesif TC. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vaksinasi oral menggunakan THT mampu menginduksi titer antibodi penetralisir dan IgG sistemik yang setara dengan rute intramuskular, namun dengan keunggulan unik berupa pembentukan sIgA mukosa usus yang kuat serta sel T memori residen jaringan TRM di paru-paru melalui mekanisme *gut-lung axis*. Strategi ini terbukti memberikan perlindungan signifikan terhadap tantangan virus

SARS-CoV-2 hidup pada mucin, menegaskan potensi platform koaservat polisakarida dalam menghasilkan kekebalan mukosa dan sistemik secara simultan untuk melawan patogen pernapasan. Studi yang dilakukan oleh Amin dan Boateng (2022) dalam literturnya, melakukan modifikasi permukaan nanopartikel kitosan dengan menggunakan natrium alginat (ALG) dan polietilen glikol (PEG) untuk mengoptimalkan pengantaran vaksin oral. Penelitian ini bertujuan melindungi antigen ovalbumin dari lingkungan asam lambung dengan membungkusnya dalam nanokarier berlapis polimer tersebut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa lapisan ALG lebih unggul daripada PEG, karena mampu menjaga stabilitas partikel di cairan lambung, melepaskan protein secara perlahan, serta meningkatkan daya lekat (mukoadhesi) pada dinding saluran cerna secara signifikan.

Penelitian yang dilakukan oleh De *et al.*, (2024) menghadirkan pendekatan baru dalam pengembangan vaksin oral berbasis *bacterium-like particles* (BLPs) yang dilapisi membran lipid untuk meningkatkan efektivitas imunisasi subunit. Salah satu kendala utama vaksin oral adalah mudahnya antigen terdegradasi oleh asam lambung dan enzim pencernaan. Untuk mengatasi hal ini, peneliti menerapkan strategi *surface activation* dengan melapisi permukaan BLPs menggunakan campuran lipid DOPA dan kolesterol, menghasilkan partikel berlapis ganda yang disebut LM@COB17. Lapisan lipid tersebut tidak hanya berperan sebagai pelindung fisik terhadap degradasi, tetapi juga membantu memperkuat interaksi antara antigen dan sel Peyer's patches di usus halus yang berperan penting dalam memicu respon imun mukosal. Uji *in vivo* pada tikus menunjukkan bahwa pemberian vaksin LM@COB17 secara oral mampu memberikan perlindungan hingga 100% hanya dengan satu dosis, disertai peningkatan ekspresi gen yang berkaitan dengan penyerapan antigen di jaringan usus. Menariknya, partikel ini juga terbukti aman dan tidak menimbulkan toksisitas pada jaringan utama, menegaskan bahwa pelapisan lipid melalui *surface activation* tidak hanya meningkatkan stabilitas dan efektivitas imun, tetapi juga memberikan keamanan biologis yang baik untuk aplikasi lebih lanjut.

Ma *et al.*, (2014) mengusulkan pendekatan berbeda dengan pengembangan vaksin oral berbasis nanopartikel polimer PLGA yang dilapisi dengan lapisan tipis fosfolipid untuk meningkatkan efisiensi penghantaran antigen. Melalui teknik membran *emulsification*, peneliti berhasil menghasilkan partikel PLGA-lipid berukuran seragam sekitar 200–400 nm. Lapisan fosfolipid ini berfungsi sebagai agen *surface activation* yang tidak hanya melindungi antigen dari degradasi di saluran pencernaan, tetapi juga membantu proses pengenalan dan transpor oleh sel M (*microfold cells*) yang terdapat pada Peyer's patches di usus halus. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa partikel PLGA-lipid memiliki afinitas lebih tinggi terhadap sel M dibandingkan nanopartikel PLGA tanpa pelapis, serta mampu meningkatkan perpindahan antigen melintasi model epitel usus manusia (Caco-2/Raji B co-culture). Temuan ini diperkuat oleh hasil *in vivo* pada tikus BALB/c yang menunjukkan peningkatan bermakna kadar antibodi IgA mukosal dan IgG serum setelah pemberian oral.

Pendekatan berbeda juga diterapkan oleh Saraf *et al.*, (2020) yang memperkenalkan rancangan sistem penghantaran vaksin berlapis untuk imunisasi oral terhadap Hepatitis B dengan menggabungkan pendekatan polimerik dan adjuvan alami. Sistem ini disusun dari nanopartikel kitosan yang dilapisi dengan alginat, kemudian permukaannya diaktivasi melalui penambatan lipopolisakarida (LPS) menggunakan teknik *layer-by-layer*. LPS berperan ganda, baik sebagai ligan permukaan yang memperkuat interaksi dengan sel imun mukosal, maupun sebagai adjuvan imunostimulator yang menstimulasi respon imun tipe Th1 dan mengaktifkan limfosit T sitotoksik. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa nanopartikel LPS-HB-ACNPs memiliki ukuran rata-rata sekitar 605 nm, bentuk sferis yang seragam, serta stabilitas tinggi pada berbagai kondisi penyimpanan. Melalui uji *in vivo* pada tikus, sistem ini terbukti mampu meningkatkan produksi antibodi IgA mukosal dan IgG serum secara signifikan, sekaligus memberikan perlindungan yang baik terhadap degradasi antigen di lingkungan asam lambung.

Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Zhong *et al.*, (2019) memperluas penerapan konsep *surface activation* ke bidang terapi antivirus melalui pengembangan nanopartikel selenium (SeNPs) yang difungsionalisasi untuk meningkatkan efektivitas obat oseltamivir terhadap infeksi Enterovirus 71 (EV71). Dalam penelitian ini, SeNPs dimodifikasi dengan ligan biologis untuk meningkatkan kestabilan dispersi, memperkuat penyerapan oleh sel inang, serta menghasilkan efek sinergistik antara SeNPs dan oseltamivir. Uji pada model sel astrositoma manusia menunjukkan bahwa fungsionalisasi permukaan SeNPs secara signifikan menekan replikasi virus dibandingkan penggunaan oseltamivir tunggal, dengan tingkat toksisitas seluler yang rendah.

Tabel 2. Bahan aktif yang mampu mengaktivasi permukaan obat biofarmasetika vaksin

| Bahan Aktif                                                  | Metode Aktivasi<br><i>Surface</i>                                                                                                                   | Sistem<br>penghantaran                                                                                                     | Hasil utama                                                                                                                                                                                                                                                   | Referensi                  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Bovine Serum Albumin (BSA)</b>                            | Permukaan nanopartikel dimodifikasi gugus amino (DFNS-NH <sub>2</sub> ) lalu dikonjugasikan dengan polisakarida <i>Cistanche deserticola</i> (CDP). | <i>Dendritic Fibrous Nano-silica</i> (DFNS) yang difungsionalisasi polisakarida CDP                                        | Modifikasi permukaan nanopartikel silika dengan polisakarida tanaman melindungi antigen dari degradasi enzim pencernaan sekaligus memfasilitasi transpor antigen melewati epitel usus untuk memicu respons imun sistemik dan mukosa yang kuat.                | He <i>et al.</i> , 2025    |
| <b>Ovalbumin (OVA)</b>                                       | Stabilisasi Antarmuka Pickering ( <i>Pickering Interface Stabilization</i> )                                                                        | R848-PLGA-NP@PE-OVA                                                                                                        | Struktur partikel padat pada <i>Pickering emulsion</i> melindungi antigen dari degradasi gastrointestinal dan meningkatkan penyerapannya oleh sel dendritik hingga 3x lipat, memicu aktivasi sel imun & respons antibodi mukosa dan sistemik yang signifikan. | Xie <i>et al.</i> , 2025   |
| <b>Ad5-nCoV (Vaksin vektor Adenovirus untuk COVID-19)</b>    | Koaservasi Kompleks ( <i>Electrostatic Self-assembly</i> )                                                                                          | THT Coacervates (Nanopartikel dengan struktur <i>core-shell</i> (inti virus, dilapisi polimer))                            | Melindungi vaksin dari asam lambung, meningkatkan sifat mukoadhesif (menempel di usus), dan memfasilitasi <i>uptake</i> oleh sel imun untuk memicu respon antibodi sistemik (IgG) dan mukosa (IgA) yang kuat.                                                 | Li <i>et al.</i> , 2025    |
| <b>Ovalbumin (OVA)</b>                                       | <i>Layer-by-layer</i> : Nanopartikel kitosan memuat protein yang didispersikan dalam larutan ALG atau PEG membentuk lapisan pelindung di permukaan. | Gelasi ionotropik ( <i>ionotropic gelation</i> ) dengan <i>sodium tripolyphosphate</i> (TPP) sebagai <i>cross-linker</i> . | Pelapisan nanopartikel dengan natrium alginat secara signifikan meningkatkan stabilitas pencernaan dan daya lekat mukosa, sekaligus mencapai efisiensi enkapsulasi antigen 81% tanpa merusak struktur proteinnya.                                             | Amin & Boateng, 2022       |
| <b>Multi-epitope antigen Clostridium perfringens (COB17)</b> | <i>Lipid membrane self-assembly</i> (DOPA/cholesterol) pada permukaan <i>Bacterium-Like Particles</i> (BLPs).                                       | BLPs dengan lapisan lipid (LM@COB17) untuk <i>oral vaccine delivery</i> .                                                  | Melindungi antigen dari degradasi GI, meningkatkan penyerapan pada <i>Peyer's patches</i> , memberikan perlindungan imun 100% setelah satu dosis oral.                                                                                                        | De <i>et al.</i> , 2024    |
| <b>Ovalbumin (OVA)</b>                                       | Lapisan fosfolipid ( <i>hydrogenated phosphatidylcholin</i> ) di atas inti PLGA nanopartikel.                                                       | PLGA-lipid <i>nanoparticles</i> (Lipid NPs) untuk <i>oral vaccine</i> .                                                    | Stabil terhadap GI tract, afinitas tinggi terhadap <i>M-cells</i> di usus, meningkatkan respon imun mukosa dan humoral.                                                                                                                                       | Ma <i>et al.</i> , 2014    |
| <b>Hepatitis B surface antigen (HBsAg)</b>                   | Coating berlapis: chitosan → alginate → LPS <i>anchoring</i> via PAH linker.                                                                        | <i>Alginate coated chitosan</i> NPs dengan LPS adjuvant untuk <i>oral mucosal immunization</i> .                           | Melindungi antigen di lingkungan asam GI, meningkatkan produksi IgA mukosal dan IgG sistemik.                                                                                                                                                                 | Saraf <i>et al.</i> , 2020 |

|                                                     |                                                                                     |                                                          |                                                                                            |                            |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Oseltamivir + Selenium nanoparticles (SeNPs)</b> | Fungsionalisasi permukaan SeNPs dengan agen biologis ( <i>functional ligands</i> ). | Selenium nanoparticles sebagai <i>carrier</i> antiviral. | Meningkatkan aktivitas anti-enterovirus 71 (EV71) dan efek sinergistik dengan oseltamivir. | Zhong <i>et al.</i> , 2019 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|

## KESIMPULAN

Modifikasi permukaan merupakan strategi penting dalam meningkatkan efektivitas penghantaran oral biofarmasetika seperti insulin dan vaksin. Berbagai teknik termasuk pelapisan mucoadhesive, penambahan ligan penarget, penggunaan polimer responsif pH, dan teknologi biomimetik terbukti mampu melindungi molekul aktif dari degradasi di saluran cerna, meningkatkan penyerapan melalui mukosa usus, serta memperkuat respon imun pada insulin dan vaksin oral. Narrative review ini meninjau berbagai strategi aktivasi permukaan terkini mencakup mekanisme kerja, efektivitas, dan potensi aplikasinya dalam terapi klinis. Secara keseluruhan, modifikasi permukaan menawarkan solusi inovatif untuk mewujudkan sistem penghantaran oral yang lebih stabil, aman, dan efisien, sekaligus berpotensi meningkatkan kualitas hidup pasien dan memperluas cakupan imunisasi global.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing atas bimbingan, masukan, dan arahan selama proses penyusunan narrative article “Strategi Modifikasi Permukaan dalam Penghantaran Oral Biofarmasetika: Inovasi untuk Meningkatkan Bioavailabilitas Insulin dan Vaksin”. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh penulis yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pemikiran sehingga artikel ini dapat terselesaikan.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa data dalam publikasi artikel ini bebas dari konflik kepentingan dengan pihak-pihak terkait.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amin, M. K., & Boateng, J. S. (2022). Enhancing Stability and Mucoadhesive Properties of Chitosan Nanoparticles by Surface Modification with Sodium Alginate and Polyethylene Glycol for Potential Oral Mucosa Vaccine Delivery. *Marine Drugs*, 20(3), 156. <https://doi.org/10.3390/md20030156>
- Anselmo, A. C., Gokarn, Y., & Mitragotri, S. (2019). Non-invasive delivery strategies for biologics. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 18(1), 19–40. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.183>
- Azizi, A., Kumar, A., Diaz-Mitoma, F., & Mestecky, J. (2010). Enhancing oral vaccine potency by targeting intestinal M cells. *PLoS Pathogens*, 6(11), e1001147. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001147>
- Beloqui, A., Solinis, M. Á., Rodríguez-Gascón, A., Almeida, A. J., & Préat, V. (2016). Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 12(1), 143–161. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.09.004>
- Cui, Z., Cui, S., Qin, L., An, Y., Zhang, X., Guan, J., Wong, T. W., & Mao, S. (2023). Comparison of virus-capsid mimicking biologic-shell based versus polymeric-shell nanoparticles for enhanced oral insulin delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(5), 100848. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100848>
- Davies, M. J., Gagliardino, J. J., Gray, L. J., Khunti, K., Mohan, V., & Hughes, R. (2013). Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 30(5), 512–524. <https://doi.org/10.1111/dme.12128>
- De Marchi, J. G. B., Cé, R., Onzi, G., Alves, A. C. S., Santarém, N., Cordeiro da Silva, A., Pohlmann, A. R., Guterres, S. S., & Ribeiro, A. J. (2022). IgG functionalized polymeric nanoparticles for oral insulin administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 622, 121829. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121829>
- De, X., Gao, M., Jia, Z., Ren, H., Liu, R., Zhou, X., Guo, J., Wang, J., Yu, Q., Qu, N., Wang, F., & Ge, J. (2024). A novel oral vaccine delivery system for enhancing stability and immune protection: Bacterium-like particle with functional coating. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1481514. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1481514>

- Guha, A., Biswas, N., Bhattacharjee, K., Sahoo, N., & Kuotsu, K. (2016). pH responsive cylindrical MSN for oral delivery of insulin-design, fabrication and evaluation. *Drug Delivery*, 23(9), 3552–3561. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1209796>
- He, J., Zhu, T., Yu, L., Mao, N., Lu, X., Shi, X., Deng, X., Yang, Y., & Wang, D. (2025). A based Cistanche deserticola polysaccharide functional-nanoparticle delivery system for effective oral vaccine to facilitate both systemic and mucosal immunity through enhancing oral delivery. *Materials Today Bio*, 32, 101939. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101939>
- Li, S., Huo, S., Zheng, W., Wu, S., Chen, Y., Zhang, Z., Wang, B., Zhao, Z., Huo, N., Xu, J., Liu, T., Long, J., Song, X., Zhang, J., Dan, J., Zhang, M., & Hou, L. (2025). Gut-initiated mucosal and systemic immunity against SARS-CoV-2 via an oral hyaluronic acid/chitosan vaccine coacervate. *Journal of Controlled Release*, 388, 114376. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114376>
- Li, Y., Chen, L., Xu, Y., Li, S., Yan, H., Chen, T., Hua, Z., Wu, D., Zhao, R., & Hu, J. (2023). Helical-Like Assembly of Nateglinide as Coating for Oral Delivery of Insulin and Their Synergistic Prevention of Diabetes Mellitus. *Advanced Science*, 10(29), 2301879. <https://doi.org/10.1002/advs.202301879>
- Lundquist, P., & Artursson, P. (2016). Oral absorption of peptides and nanoparticles across the human intestine: Opportunities, limitations and studies in human tissues. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 106(Pt B), 256–276. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.07.007>
- Ma, T., Wang, L., Yang, T., Ma, G., & Wang, S. (2014). Homogeneous PLGA-lipid nanoparticle as a promising oral vaccine delivery system for ovalbumin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(3), 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.03.002>
- Magliano, D. J., Boyko, E. J., & IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. (2021). *IDF DIABETES ATLAS* (10th ed.). International Diabetes Federation. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
- Martínez-López, A. L., González-Navarro, C. J., Aranaz, P., Vizmanos, J. L., & Irache, J. M. (2021). In vivo testing of mucus-permeating nanoparticles for oral insulin delivery using *Caenorhabditis elegans* as a model under hyperglycemic conditions. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 11(4), 989–1002. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.020>
- Moroz, E., Matoori, S., & Leroux, J.-C. (2016). Oral delivery of macromolecular drugs: Where we are after almost 100years of attempts. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.010>
- Mukhopadhyay, P., Sarkar, K., Chakraborty, M., Bhattacharya, S., Mishra, R., & Kundu, P. P. (2013). Oral insulin delivery by self-assembled chitosan nanoparticles: In vitro and in vivo studies in diabetic animal model. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*, 33(1), 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.09.001>
- Rahmi, S., Harahap, N. D., & Tarigan, R. S. P. B. (2025). *Sistem Penghantaran Obat Baru (New Drug Delivery System)*. Nuansa Fajar Cemerlang. <https://repository.nuansafajarcemerlang.com/media/publications/593530-sistem-penghantaran-obat-baru-new-drug-d-9256d5dc.pdf>
- Rasjava, A. R., Kurniati, N. F., & Hertadi, R. (2025). Engineered acetylated inulin nanoparticles for enhanced oral insulin delivery: Sustained release, structural stability, and in vivo efficacy. *RSC Advances*, 15(32), 26216–26228. <https://doi.org/10.1039/d5ra03627e>
- Saraf, S., Jain, S., Sahoo, R. N., & Mallick, S. (2020). Lipopolysaccharide derived alginate coated Hepatitis B antigen loaded chitosan nanoparticles for oral mucosal immunization. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154, 466–476. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.124>
- Taylan, G. O., Illanes-Bordomás, C., Guven, O., Erkan, E., Erünsal, S. Ç., Oztop, M. H., & García-González, C. A. (2025). Core-shell aerogel design for enhanced oral insulin delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 669, 125038. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125038>
- Walsh, G. (2018). Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nature Biotechnology*, 36(12), 1136–1145. <https://doi.org/10.1038/nbt.4305>
- Wang, J., Kong, M., Zhou, Z., Yan, D., Yu, X., Cheng, X., Feng, C., Liu, Y., & Chen, X. (2017). Mechanism of surface charge triggered intestinal epithelial tight junction opening upon chitosan nanoparticles for insulin oral delivery. *Carbohydrate Polymers*, 157, 596–602. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.10.021>
- Xie, J., Li, X., Funk, G. A., Song, S. J., Shah, U., Ahlquist, C. S., & Kim, H. (2025). Immunostimulatory Pickering emulsion for oral vaccine delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 681, 125890. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125890>
- Zhang, H., Gu, Z., Li, W., Guo, L., Wang, L., Guo, L., Ma, S., Han, B., & Chang, J. (2022). pH-sensitive O-carboxymethyl chitosan/sodium alginate nanohydrogel for enhanced oral delivery of insulin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 223, 433–445. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.274>

doi:

- Zhang, P., Xu, Y., Zhu, X., & Huang, Y. (2015). Goblet cell targeting nanoparticle containing drug-loaded micelle cores for oral delivery of insulin. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 993–1005. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.078>
- Zhong, J., Xia, Y., Hua, L., Liu, X., Xiao, M., Xu, T., Zhu, B., & Cao, H. (2019). Functionalized selenium nanoparticles enhance the anti-EV71 activity of oseltamivir in human astrocytoma cell model. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 3485–3491. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1640716>
- Zhu, X., Wu, J., Shan, W., Tao, W., Zhao, L., Lim, J.-M., D’Ortenzio, M., Karnik, R., Huang, Y., Shi, J., & Farokhzad, O. C. (2016). Polymeric Nanoparticles Amenable to Simultaneous Installation of Exterior Targeting and Interior Therapeutic Proteins. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 55(10), 3309–3312. <https://doi.org/10.1002/anie.201509183>