

## ARTIKEL REVIEW: APLIKASI KITOSAN DALAM BIDANG FARMASETIK

**Citra Ayu Akmarina, Sriwidodo**

Departemen Farmasetika  
Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran  
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor  
Telp./Fax. (022) 779 6200  
[citraayu96@gmail.com](mailto:citraayu96@gmail.com)

### ABSTRAK

Kitosan merupakan hasil derivat dari kitin, yang banyak ditemukan dalam invertebrata seperti *Crustacea* sp dan kutikula serangga. Kitosan merupakan biopolimer yang unik dan memiliki sifat yang luar biasa, yaitu tidak toksik, mudah ditemukan, biodegradasi dan biokompabilitasnya baik, serta dapat meningkatkan bioavailabilitas dari sediaan obat. Oleh karena itu, kitosan memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan aktif atau eksipien dalam bidang farmasi. Saat ini penelitian, mengenai kitosan di bidang farmasetik terus berkembang dengan pesat. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan, telah mengaplikasikan kitosan sebagai bahan tambahan (eksipien) dalam sediaan farmasi dalam bentuk tablet, hidrogel, nanopartikel dan mikropartikel. Umumnya penambahan kitosan ini digunakan sebagai penghantar dan pelindung obat, sehingga obat tidak mudah terdegradasi karena kondisi lingkungan pada tubuh pasien serta dapat bekerja secara spesifik pada target kerja obat.

**Kata kunci:** kitosan, farmasetik, sediaan, obat

### ABSTRACT

*Chitosan is derived from chitin, which is found in invertebrates such as Crustacean sp and insect cuticle. Chitosan is a biopolymer that is unique and has extraordinary properties, that is non-toxic, easy to find, biodegradation and biocompatibility's well, and can to increase the bioavailability of drug. Therefore, chitosan has the potential to be developed as active ingredients or excipients in pharmaceutical preparations. Current research, the chitosan in pharmaceuticals preparations continues to grow rapidly. The few studies that have been done, has been applying chitosan as excipients in pharmaceutical preparations in the form of tablets, hydrogels, nanoparticles and microparticles. Generally, the addition of chitosan was used as a delivery and protective drugs, then drugs are not easily to degraded due to environmental conditions in the patient's body and drugs can work specifically to the target.*

**Keywords:** chitosan, pharmaceuticals, preparations, drugs

### PENDAHULUAN

Selama beberapa tahun terakhir ini, upaya dalam membuat suatu produk dari bahan sintesis kimia mulai digantikan oleh bahan atau komponen yang bersumber dari

alam. Terlebih lagi, sumber yang memiliki kekayaan polimer alami, seperti gelatin, kolagen, alginat, pati, kitin dan selulosa. Hal ini sangat menarik karena dapat

menurunkan ketergantungan manusia terhadap pembuatan produk yang bersumber dari bahan bakar fosil, sehingga dapat meningkatkan dampak yang positif terhadap lingkungan (1).

Kitosan merupakan hasil derivat dari kitin, yang didapatkan dalam invertebrata seperti *Crustacea* sp dan kutikula serangga, beberapa jamur, alga hijau dan ragi (2). Kitosan merupakan biopolimer yang unik dan memiliki sifat yang luar biasa, baik dalam hal biodegradasi dan biokompabilitas. Sifat yang luar biasa dalam kitosan dapat dikarenakan adanya amina primer yang cukup panjang (3). Selain itu, kitosan memiliki fungsi hidrofobik nonionik maupun kationik hidrofilik. Kitosan didegradasi dalam tubuh dengan reaksi antara kitonase dan lisozim. Keunggulan yang dimiliki kitosan ini menjadi salah satu faktor yang menarik untuk diaplikasikan dalam bidang biomedis dan farmasi (4).

Kitosan memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan aktif atau

eksipien dalam bidang farmasi. Sebagai bahan aktif, kitosan dapat dimanfaatkan dalam pembuatan sediaan farmasi yang bertujuan untuk mencegah atau mengobati suatu penyakit, karena diketahui kitosan memiliki sifat antibakteri (5). Selain itu, kitosan dapat dimanfaatkan untuk membantu dalam sistem penghantaran obat dan dapat mengendalikan laju pelepasan obat, sehingga kerja obat dapat lebih maksimal (6).

Tujuan dari penulisan artikel *review* ini yaitu untuk memberikan beberapa informasi penggunaan kitosan dalam bidang farmasetik yang diformulasikan dalam sediaan tablet, hidrogel, mikropartikel ataupun nanopartikel yang sudah diteliti.

## METODE

Metode yang dilakukan dalam *review* artikel yang dibuat yaitu dengan mengambil beberapa referensi berupa buku, jurnal ilmiah dan artikel ilmiah yang berkaitan dengan aplikasi kitosan dalam bidang farmasetik. Pengumpulan data dari berbagai jurnal di unduh melalui *Journal*

of of Microencapsulation, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, International Journal of Pharmaceutics ataupun situs web lain yang mempublikasikan secara internasional artikel atau jurnal ilmiah dengan kata kunci “*tablet of chitosan / hydrogel of chitosan/ nano-microparticle chitosan*”. Selain dari jurnal/ rtikel ilmiah internasional, pengambilan data juga diambil dari jurnal/artikel ilmiah berbahasa Indonesia dengan kata kunci “aplikasi kitosan di bidang farmasi”.

Kriteria inklusi untuk me-review artikel ini yaitu buku, artikel dan jurnal ilmiah yang dipublikasikan maksimal 10 tahun terakhir (tahun 2006 – 2016) dan memuat tema aplikasi kitosan di bidang farmasetik. Sedangkan untuk kriteria eksklusi dalam me-review artikel ini yatu buku, artikel, jurnal yang membahas aplikasi kitosan bukan di bidang kesehatan.

## HASIL

Berbagai formulasi kitosan dalam beberapa tipe sediaan farmasi dengan berbagai metode dan obat dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Sediaan farmasi yang mengandung kitosan dengan berbagai metode untuk berbagai obat**

| Tipe sediaan | Metode preparasi     | Obat                                                          |
|--------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|
| Tablet       | Pengeringan semprot  | Propanolol hidroklorida (7),<br>Famotidine (8), Quercetin (9) |
|              |                      |                                                               |
| Hidrogel     | Komplekasi elektron  | Teofilin (10)                                                 |
| Nanopartikel | Emulsifikasi spontan | Tacrine (11)                                                  |
|              | Pengeringan semprot  | Cyclosporine A (12)                                           |
|              | Gelasi ionik         | Isoniazid (INH) (13),<br>Rifampicin(RIF) (13)                 |
|              |                      |                                                               |

|                      | Kompleksasi polielektrolit | Insulin (14)              |
|----------------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>Mikropartikel</b> | <i>Cross-linking</i>       | 5-Flurouracil (5-FU) (15) |
|                      | Pengeringan semprot        | Minoksidil sulfat (16)    |

## PEMBAHASAN

### SEDIAAN TABLET

Tablet merupakan salah satu jenis sediaan farmasi yang banyak beredar di pasaran. Tablet yang baik harus memenuhi persyaratan seperti secara fisik stabil, menjamin kehomogenan zat aktif dan eksipien, mudah dibuat, mudah digunakan dan reproduksibel. Dalam pembuatan sediaan tablet diperlukan bahan tambahan guna mempertinggi kualitas tablet. Bahan tambahan (eksipien) yang berpengaruh pada pelepasan zat aktif antara lain pengikat, pelincir dan penghancur. Zat pengikat ditambahkan agar tablet memenuhi friabilitas yang baik sehingga tablet tidak mudah hancur ketika didistribusikan. Zat pelincir ditambahkan dengan konsentrasi tidak yang terlalu besar, karena akan membuat tablet bersifat hidrofobik dan tablet sulit dihancurkan sehingga pelepasan zat aktif terhambat.

Sedangkan, zat penghancur ditambahkan agar tablet cepat hancur, biasanya dengan mekanisme penyerapan cairan sehingga tablet mengembang dan hancur (17) .

### Kitosan sebagai zat eksipien

Pembuatan tablet menggunakan metode kempa langsung lebih disukai dibandingkan dengan pembuatan tablet dengan metode granulasi, karena tidak memerlukan pembentukan granul terlebih dahulu. Namun, dalam kempa langsung dibutuhkan zat aktif beserta eksipien yang memiliki laju alir yang baik, sehingga mudah untuk di kempa. Dalam penelitian Chinta *et al*, 2009, dibuat eksipien dari campuran kitosan dan gelatin terhidrolisis. Zat aktif yang digunakan dalam penelitian yaitu propranolol hidroklorida. Formulasi yang dibuat menggunakan variasi konsentrasi kitosan dan laktosa. Setelah larutan kitosan-laktosa terbentuk, selanjutnya larutan ini disemprotkan ke

dalam racikan obat dengan metode penyemprotan kering pada kecepatan 1.4 mL/menit. Hasil granul dievaluasi, hasilnya menunjukkan bahwa eksipien semprot-kering kitosan-laktosa dapat meningkatkan laju alir, tingkat kompresibilitas yang baik bagi tablet (7).

Terdapat juga penelitian yang dilakukan oleh Anraku *et al*, 2015, yang membuktikan bahwa tablet famotidine yang mengandung kitosan-sulfobutil eter  $\beta$ -cyclodextrin mampu mengontrol pelepasan obat, pelepasan obat pada pH asam dan basa dilakukan secara perlahan dibandingkan dengan tablet famotidine biasa (8).

#### **Mikropartikel kitosan yang dimampatkan menjadi tablet**

Penelitian yang dilakukan oleh Caddeo *et al*, 2014, menunjukkan bahwa kitosan dalam sediaan mikropartikel dapat meningkatkan efektivitas kerja tablet. Zat aktif yang digunakan dalam penelitian adalah quercetin (Que). Obat ini memiliki efektivitas yang kurang baik bila diberikan secara oral karena stabilitasnya mudah

terganggu (18). Maka dari itu, dilakukan penelitian dengan pembuatan mikropartikel kitosan/xanthan gum untuk meningkatkan bioavailabilitas dan mengoptimalkan kerja obat dalam usus.

Mikropartikel kitosan/xanthan gum yang terbentuk dimampatkan menjadi tablet kemudian disalut menggunakan Eudragit agar tidak mudah terdegradasi dalam pH asam. Hasilnya menunjukkan terdapat mikropartikel halus dalam usus sekitar 5mm yang mengandung quercetin, dan tablet mikropartikel ini memiliki kestabilan yang baik pada pH asam ataupun pH basa, pelepasan obatnya pun terkontrol dengan baik sehingga obat bekerja pada target yang semestinya (usus). Pelepasan obat dari tablet polimer ini mengikuti prinsip difusi non-Fickian (9).

#### **HIDROGEL KOMPLEKS XANTHAN-KITOSAN DENGAN TEOFILIN**

Teofilin merupakan obat bronkдилator untuk penyakit paru-paru kronik. Teofilin akan membantu untuk merelaksasikan bronkiolus dan otot paru-paru. Namun,

terkadang jumlah teofilin yang dilepaskan ke paru-paru tidak sesuai dengan dosis, karena memiliki bioavailabilitas yang rendah sehingga efek farmakokinetiknya lambat untuk dicapai (19). Maka dalam penelitian Popa *et al*, 2009, dibuatlah hidrogel teofilin yang dikemas bersama kompleks xanthan-kitosan. Kompleks xanthan-kitosan dibentuk melalui kompleksasi ionik antara 2 polisakarida yang memiliki muatan berbeda. Hasil studi *in vivo* menunjukkan bahwa kompleks xanthan-kitosan mampu meningkatkan bioavailabilitas teofilin dibandingkan dengan teofilin tanpa kompleks xanthan-kitosan. Selain itu, kompleks xanthan-kitosan mampu mengontrol pelepasan obat melalui rute oral pada penyakit paru-paru kronik (10).

#### **SEDIAAN NANOPARTIKEL**

Sediaan nanopartikel merupakan hasil dari pembaharuan dalam bidang bioteknologi. Sediaan nanopartikel akan membantu meningkatkan efektivitas kerja obat, terutama yang diberikan secara oral. Pemberian obat secara oral memiliki

tingkat bioavailabilitas yang rendah karena stabilitas obat yang mudah sekali terpengaruh oleh keadaan pH, enzim dan degradasi mikroba. Oleh karena itu, pembentukan polimer nanopartikel dibutuhkan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat, terutama dalam melindungi obat dari degradasi dalam saluran pencernaan (6). Selain itu, sediaan nanopartikel dapat mengontrol pelepasan obat dan dapat bekerja spesifik terhadap target obat (20).

#### **Penghantar obat Anti-Alzheimer**

Alzheimer merupakan penyakit yang berdasarkan adanya gangguan pada fungsi syaraf. Tacrine merupakan obat dalam membantu penyakit Alzheimer dengan menghambat asetilkolinesterase. Tacrine juga mampu menghambat kanal ion kalium, sehingga dapat memperpanjang durasi aksi yang kemudian meningkatkan pelepasan asetilkolin dari saraf kolinergik (11). Sediaan nanopartikel tacrine-kitosan dibuat dengan cara emulsifikasi spontan. Emulsifikasi spontan merupakan proses pembuatan emulsi tanpa

adanya suplai energi dari luar ketika dua cairan saling bercampur dengan tegangan permukaan yang rendah (21).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wilson *et al*, 2010, dibuktikan bahwa pelepasan obat dengan pemberian nanopartikel tacrine-kitosan lebih lambat dibandingkan dengan pemberian takrine saja. Selain itu, penambahan *polysorbate* 80 pada nanopartikel tacrine-kitosan dapat juga mengurangi pelepasan obat. Sehingga, nanopartikel tacrine-kitosan yang ditambahkan *polysorbate* 80 memiliki potensi dalam pengobatan Alzheimer dengan memperpanjang durasi kerja obat tacrine dan meningkatkan biavaibilitas obat di otak (11).

### **Penghantar obat mata**

Cyclosporine A (CsA) merupakan obat tetes mata yang cukup banyak digunakan. CsA tidak dapat diformulasikan bersama dengan air karena bersifat hidrofobik sehingga memiliki kelarutan yang kurang dalam air (22). Kelemahan utama dari sediaan tetes mata yaitu pelepasan obat yang cepat dan jumlah yang

diterima oleh mata tidak sesuai dosis karena adanya drainase dan omset air mata yang tinggi (23).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Basaran, 2013, CsA dapat diformulasikan ke dalam nanopartikel kitosan kationik dengan metode pengeringan semprot. Metode ini berdasarkan prinsip pengeringan partikel dengan menggunakan uap panas (24). Dalam pembuatan nanopartikel ini, dilakukan variasi kitosan berdasarkan berat molekul. Pengujian ini dilakukan terhadap domba secara *in vivo*. Setelah diberi perlakuan selama 72 jam, maka dilakukan uji profil CsA dalam sampel. Hasil akhir menunjukkan bahwa perlakuan sampel dengan nanopartikel kitosan-CsA masih mengandung obat CsA dalam kornea dan permukaan konjungtiva sampel, hal ini mengindikasikan adanya peningkatan penetrasi dan durasi kerja CsA yang lebih panjang (12).

## Penghantar obat Anti-Tuberkulosis (TB)

Tuberkulosis merupakan penyakit dimana terdapat bakteri basil yaitu *Mycobacterium tuberculosis* di dalam paru. Penyebaran penyakit ini biasanya melalui udara. Obat anti-tuberkulosis yang sudah beredar saat ini memiliki kelemahan, seperti harga yang mahal, durasi pengobatan yang lama dan efek samping yang menyertainya (25). Beberapa tahun terakhir ini telah diupayakan pembuatan obat anti-tuberkulosis berupa sediaan nanopartikel sehingga obat akan langsung menuju paru-paru melalui rute *pulmonary* (26). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Garg, 2015, kitosan digunakan sebagai pembawa obat anti-tuberkulosis (rifampisin dan isoniazid). Pemilihan kitosan dikarenakan, kitosan memiliki biodegradasi dan *biocompatible* yang baik, juga merupakan polimer kationik yang tidak toksik dimana mukoadesifnya serta permeabilitas membrannya pun baik (13).

Proses formulasi nanopartikel obat anti-tuberkulosis dengan kitosan dibuat

menggunakan teknik gelasi ionik. Prinsip dari teknik ini berdasarkan adanya interaksi elektrostatik antara grup amina kitosan dan grup muatan negatif tripolifosfat (TPP) (24). Larutan TPP ditambahkan ke dalam larutan kitosan yang mengandung isoniazid dan rifampisin dengan konsentrasi yang berbeda. Setelah nanopartikel obat anti-tuberkulosis dengan kitosan terbentuk, dibuat sediaan inhalasinya dengan metode pengeringan semprot dengan menambahkan mannitol (1% m/v) dan leucin (0.25% m/v). Pengujian dilakukan secara *in vivo* terhadap mencit betina. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa formulasi nanopartikel obat anti-tuberkulosis dengan kitosan tidak toksik dan aktivitasnya lebih tinggi dalam mereduksi *Mycobacterium tuberculosis* dibandingkan obat anti-tuberkulosis tanpa kitosan. Sehingga dipastikan bahwa nanopartikel kitosan merupakan penghantar obat anti-tuberkulosis yang baik untuk pengobatan tuberkulosis karena membuat obat kerjanya spesifik pada jaringan paru-paru (13).



### **Penghantar Insulin**

Penelitian yang dilakukan oleh Hecq, 2015, membandingkan antara nanopartikel kitosan-insulin dengan nanopartikel derivat kitosan-insulin. Formulasi pembuatan nanopartikel ini menggunakan prinsip interaksi elektrostatik antara TPP yang bermuatan negatif dengan kitosan yang merupakan polimer bermuatan positif. Dengan adanya penambahan kitosan pada insulin, sediaan nanopartikel memiliki stabilitas yang tinggi dalam sistem penghantaran obat karena, insulin menjadi lebih stabil dalam menghadapi perubahan pH yang terjadi pada saluran pencernaan dan meningkatkan mukoadesif. Setelah dibandingkan antara nanopartikel kitosan-insulin dengan nanopartikel derivat kitosan-insulin, nanopartikel derivat kitosan-insulin memiliki efektivitas yang lebih tinggi. Hal ini bisa dikarenakan kelarutan derivat kitosan lebih tinggi karena adanya gugus amonium kuarterner. Formulasi yang paling baik, ditunjukkan dari formulasi dengan konsentrasi derivat kitosan sebesar 33%. Formulasi ini

menunjukkan nilai *Z-average*  $142 \pm 10$  nm, zeta potensial  $29 \pm 1$  mV, efikasi enkapsulasi  $52 \pm 3\%$  dan pelepasan insulin terjadi selama 210 menit (14).

### **SEDIAAN MIKROPARTIKEL**

Sediaan mikropartikel umumnya dapat meningkatkan stabilitas obat, mudah digunakan dan dapat mengantarkan obat sesuai target kerja obat (27). Pemilihan kitosan sebagai bahan utama dalam pembuatan mikropartikel, karena kitosan tidak toksik, memiliki biodegradasi dan mukoadesif yang baik (28).

### **Penghantar obat kanker kolon**

Mikrokapsul Kitosan/Natrium Alginat dengan 5-Fluorourasil (5-FU) dibuat untuk mengobati penyakit kanker kolon. Penghantar obat kolon diperlukan untuk menghindari degradasi obat karena adanya aktivitas enzim epitel, durasi kerja lebih lama di dalam lumen serta meningkatkan absorpsi obat dalam jaringan target. Selain itu, ketika 5-fluorouracil langsung bekerja pada target (usus) maka toksisitas sistemik dan dosis

yang diberikan pada pasien pun dapat direduksi (15).

Mikrokapsul Kitosan/Natrium Alginat dengan 5-Fluorourasil (5-FU) dibuat dengan teknik *cross-linking* dengan penambahan kalsium klorida (4%). Beberapa uji dilakukan untuk melihat stabilitas dari mikrokapsul yang dibuat, seperti uji dengan mikroskop dan fotografi untuk melihat bentuk dan sifat permukaan dari partikel, uji untuk melihat pelepasan 5-fluorouracil dari obat dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 266nm. Pengujian dilakukan secara *in vitro* terhadap kolon domba. Hasil penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa 5-fluorouracil tetap utuh dan mengalami pelepasan obat yang minimal di usus kecil dan lambung, sehingga efek samping dari obat dapat dikurangi (15).

### **Penghantar obat topikal**

Minoksidil sulfat merupakan obat yang ditujukan untuk mengatasi kebotakan. Obat jenis ini telah beredar di pasaran dalam bentuk hidrogel atau larutan etanol

(Rogaine ®). Namun, sediaan ini memiliki kelemahan diantaranya zat aktif (minoksidil sulfat) tidak dapat masuk ke dalam folikel rambut dan pelepasan obat yang tidak terkontrol sehingga pemakaian hidrogel ini dilakukan sebanyak dua kali sehari oleh pasien untuk memastikan efek farmakologi (16).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gelfuso *et al*, 2011, pembuatan mikropartikel kitosan-minoksidil sulfat dibuat menggunakan metode pengeringan semprot. Mikropartikel dapat berpenetrasi ke dalam lapisan kulit melalui rute transfolikular. Obat yang berbentuk mikropartikel dengan ukuran sekitar 1µm – 5µm dapat menyebrangi kulit dengan melalui folikel kulit dan mengantarkan obat sesuai dengan target. Tujuan dari pembuatan mikropartikel kitosan-minoksidil sulfat ini untuk mengetahui kemampuan pelepasan obat dan mengaplikasikannya terhadap salah satu penyakit kulit yaitu kebotakan. Ukuran mikropartikel kitosan-minoksidil sulfat yang terbentuk sebesar 3 µm berbentuk

bulat, dengan ukuran sebesar ini maka pengantaran minoksidil sulfat ke dalam folikel rambut dapat tercapai. Mikropartikel yang dibuat menunjukkan adanya pertahanan pelepasan obat hingga tiga kali lipat dibandingkan dengan pemberian obat biasa (bukan dalam bentuk mikropartikel). Sehingga dapat dikatakan mikropartikel ini berpotensi untuk meningkatkan terapi obat minoksidil sulfat secara topikal (16).

## SIMPULAN

Kitosan memiliki potensi yang baik dalam mendukung pembuatan sediaan obat, baik dalam bentuk tablet, hidrogel, mikropartikel maupun nanaopartikel. Hal ini dikarenakan kitosan tidak toksik serta memiliki biodegradasi, bioavailabilitas, biokompatibilitas yang baik. Sehingga obat dapat bekerja lebih efektif dan maksimal sesuai indikasinya.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Allah SWT karena telah memberikan nikmat iman,

kesehatan dan kekuatan kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan *review* artikel ini.

Kemudian, ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada Bapak Sriwidodo, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing, karena telah memberikan arahan dan dorongan kepada penulis hingga *review* artikel ini selesai.

Ucapan terima kasih juga penulis ucapkan kepada keluarga dan kerabat karena telah memberi motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan *review* artikel ini.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Liu X, Ma L, Mao Z, Gao C. Chitosan-based biomaterials for tissue repair and regeneration, Chitosan for biomaterials II. Heidelberg: Springer Berlin; 2011.
2. Aranaz I, Harris R, Heras A. Chitosan amphiphilic derivatives. Chemistry and applications. Current Chemical Biology. 2010;14(3):08-30.

3. Croisie F, Christine J. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *European Polymer Journal*. 2012.
4. Cattaneo MV. Topical delivery systems based on polysaccharide microspheres. In: *Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products*. New York 2005.
5. Shrestha A, Michael R, Hamblin, Anil K. Photoactivated rose bengal functionalized chitosan nanoparticles produce antibacterial/biofilm activity and stabilize dentin-collagen. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2014;10:491-501.
6. Mundargi R, Babu VR, Rangaswamy V. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives. *Journal of Controlled Release*. 2008;125:193-209.
7. Chinta D, Richard AG, Sarala P, Natalie P, Levon AB, Tarun KM. Spray-Dried Chitosan as a Direct Compression Tableting Excipient. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009;35:43-8.
8. Anraku M, Ayumu H, Daisuke I, James DP, Kanet U, Fumitoshi H. Slow-release of famotidine from tablets consisting of chitosan/ sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin composites. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;487:142-7.
9. Caddeo C, Amparo N, Octavio DS, Matilde MS, Anna MF, Maria M. Chitosan-xanthan gum microparticle-based oral tablet for colon-targeted and sustained delivery of quercetin. *Journal of Microencapsulation*. 2014:1-6.
10. Popa N, Ovidiu N, Lenuta P, Catalina EL, Marcel IP. Hydrogels based on chitosan-xanthan for controlled release of theophylline. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2010;21:1241-8.
11. Wilson B, Malay KS, Kumaraswamy S, Sampath K, Muthu R, Bhojraj S. Chitosan nanoparticles as a new delivery system for the anti-Alzheimer drug tacrine. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2010;6:144-52.
12. Basaran E, Evrim Y, Murat SB, Gulay B, Yasemin Y. Chitosan nanoparticles for ocular delivery of cyclosporine A. *Journal of Microencapsulation*. 2013:1-9.
13. Garg T, Goutam R, Amit KG. Inhalable chitosan nanoparticles as antitubercular drug carriers for an effective treatment of tuberculosis. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2015:1-5.
14. Hecq J, Siepmann F, Siepmann J, Amighi K, Goole J. Development and evaluation of chitosan and chitosan derivative nanoparticles containing insulin for oral administration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015:1-8.
15. Shabbeer S, Shaheeda, KV Ramanamurthy. Formulation and evaluation of chitosan sodium alginate microcapsules of 5-fluorouracil for colorectal cancer. *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*. 2012;2(1):7-19.
16. Gelfuso G, Tai's G, Patri'cia SS, Lui's AP, Renata VL. Chitosan microparticles for sustaining the topical delivery of minoxidil sulphate. *Journal of Microencapsulation*. 2011;28(7):650-8.
17. Aini R, Ratih DS, Intan SO. Profil Disolusi Terbanding, Penetapan Kadar, dan Kualitas Fisik Tablet Atorvastatin Inovator, Generik Bernama Dagang, dan Generik. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2015;5(2):90-7.
18. Xu Q, Tanaka Y, Czernuszka JT. Encapsulation and release of a hydrophobic drug from hydroxyapatite coated liposomes. *Biomaterials*. 2007;28:2687-94.
19. Bauer L. *Applied clinical pharmacokinetics*. 2nd, editor. New York: Mc Graw-Hill Medical; 2008.
20. Jain SK GY, Jain A, Saxena AR, Khare P, Jain A. Mannosylated gelatin nanoparticles bearing an anti-HIV drug didanosine for sitespecific delivery. *Nanomedicine*. 2008;4:41-8.
21. Fernando L, Véronique S, Jérôme B. *Emulsion Science: Basic Principles*.

- New York: Springer Science & Business Media; 2007.
22. Shen J, Deng Y, Jin X, Ping Q, Su Z, Li L. Thiolated nanostructured lipid carriers as a potential ocular drug delivery system for cyclosporine A: Improving in vivo ocular distribution. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;402:248-53.
  23. Basaran E, Demirel M, Sirmagül B, Yazan Y. Polymeric cyclosporine-A nanoparticles for ocular application. *Journal Biomed Nanotechnol*. 2011;5:714-23.
  24. Jayakumar R, Prabakaran M, Muzzarelli RAA. Chitosan for Biomaterials I. New York: Springer; 2011.
  25. Kaur M, Garg T, Narang RK. A review of emerging trends in the treatment of tuberculosis *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2014;44(2):478-84.
  26. Saraogi G, Sharma B, Joshi B, Gupta P, Gupta UD, Jain NK, Agrawal GP Mannosylated gelatin nanoparticles bearing isoniazid for effective management of tuberculosis. *Journal of Drug Targeting*. 2011;19:219-27.
  27. Intra J, Salem K. Rational design, fabrication, characterization and in vitro testing of biodegradable microparticles that generate targeted and sustained transgene expression in HepG2 liver cells. *Journal of Drug Targeting*. 2010.
  28. Li X, XiangYe K, Shuai S, XiuLing Z, Gang G, YuQuan W, et al. Preparation of alginate coated chitosan microparticles for vaccine delivery. *BMC Biotechnol*. 2008.