

REVIEW ARTICLE: EFEK KITOSAN TERHADAP KONTROL PELEPASAN OBAT

Diah Permata Sari, Marline Abdassah

Program Studi Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Bandung
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
(022) 779 6200
Dprmtsari@yahoo.com

ABSTRAK

Formulasi yang dimodifikasi memberikan cara yang cukup efektif untuk mengatasi masalah bioavailabilitas dan menghasilkan profil waktu konsentrasi darah dan obat-obatan yang memiliki keterbatasan tertentu. Kontrol pelepasan obat dimaksudkan untuk obat-obatan yang larut dalam air dan juga termasuk bentuk obat-obatan yang cepat larut sehingga penyerapan yang terjadi tidak eksklusif di saluran pencernaan (GI). Ada banyak polimer yang dapat digunakan untuk kontrol pelepasan obat dan membutuhkan pertimbangan fisiologis dan fisikokimia. Kitosan adalah salah satu polimer yang dapat digunakan atau dikembangkan dengan menggunakan biopolymer lainnya dengan tujuan mengembangkan kegunaan biopolymer sebagai bahan yang dapat menjadi penghantaran obat. Artikel ini bertujuan untuk melihat efek pelepasan kitosan terhadap berbagai bentuk sediaan obat.

Kata kunci : Kontrol pelepasan obat, Polimer, kitosan.

ABSTRACT

The modified formulation provides an effective way to overcome the problem of bioavailability and blood concentration to produce time profile and drugs has certain limitations. Controlling the release of drugs intended for drugs that dissolve in water and also includes drug forms that dissolves rapidly for absorption to occur is not exclusive gastrointestinal di saluran (GI). There are many polymers that can be used to control the release of drugs and requires consideration of physiological and physico-chemical. Chitosan is a polymer that can be used or developed using another biopolymer with the aim of developing a biopolymer utility as a material that may be penghantaran medicine. This article aims to analyze the effect of chitosan on the release of drug dosage forms.

Keywords : *Controlled release drugs, polymers, chitosan*

Pendahuluan

Pengembangan sistem penghantaran obat yang banyak diminati adalah sistem *controlled release* atau suatu pelepasan terkontrol oleh suatu obat. Pelepasan terkontrol ditujukan untuk memperbaiki terapi obat. (Ronald A. et al., 2011) Dalam pembuatan sediaan lepas terkontrol, polimer memiliki peran penting, eksipien yang berperan dalam sediaan dengan sistem terkontrol (*controlled release system*) adalah polimer. Polimer merupakan suatu rangkaian atom yang memiliki bentuk panjang dan dihasilkan dari beberapa rangkaian molekul lain yang disebut monomer. Pada sistem *controlled release* polimer berfungsi sebagai *matrix* maupun lapisan film yang memiliki fungsi sesuai dengan tujuan formulasi sediaan. (John W, et al., 2005).

Salah satu polimer alami yang dapat digunakan adalah kitosan, kitosan merupakan polimer alami atau biasa disebut biopolymer yang berasal dari chitin, kitosan memiliki sifat *biodegradable*, *biokompaktibel* dan juga memiliki aktivitas antimikroba. Sehingga

penggunaan kitosan banyak dilirik oleh dunia medis, karena memiliki sifat-sifat yang cukup menguntungkan. (Yang, et al., 2008) (Bhattarai, et al., 2010)

Tulisan ini akan membahas kitosan sebagai polimer pelepasan terkontrol dan pengembangan kitosan dengan mengkombinasikan antara satu polimer atau lebih untuk kontrol pelepasan obat.

Metode

Metode penulisan review yang digunakan yaitu studi pustaka dengan teknik menganalisis isi dari pustaka yang berkaitan dengan kitosan sebagai pelepasan terkontrol. Pencarian fakta yang mendukung data yang ditulis dan bahan untuk referensi penyusun mengambil bahan dari berbagai jurnal.

Pembahasan

Dalam pembuatan sediaan lepas terkontrol yang mempengaruhi pelepasan adalah polimer *matrix* yang digunakan untuk memodifikasi sediaan.

Kitosan merupakan biopolimer alami yang banyak tersebar dan banyak digunakan untuk aplikasi pada pelepasan terkontrol obat,

sifat kitosan sangat diperhitungkan untuk mendapatkan hasil yang diinginkan. Meskipun memiliki kelebihan kitosan juga memiliki kekurangan yaitu pada karakteristik, kitosan memiliki tingkat kerapuhan yang kurang baik dan memiliki kelarutan yang rendah. (Hou et al., 2010) (Chen, et al., 2011)

Efek Pelepasan Kitosan-Graft-Poly (2-Hydroxyethyl Methacrylate-Co-Itaconic Acid)

Pengembangan ini ditujukan untuk meningkatkan kelarutan obat seperti yang telah dijelaskan diatas bahwa kitosan memiliki kelarutan yang rendah sehingga dilakukan graft-poly untuk memperbaiki kelarutannya dengan harapan dapat menjadi pengiriman obat yang menjanjikan.

Kitosan-graft-poly atau penggabungan kitosan dengan menggunakan polimer lain sebagai conjugate dengan menggunakan tramadol hydrochloride (TRM), 5-fluorouracil (FU), paracetamol (PCM) dan vanlafaxine hydrochloride (VNF) sebagai model obat dan dengan melakukan berbagai parameter pengujian untuk mendapatkan hasil yang akurat. Tramadol merupakan obat

analgesic opioid yang digunakan pada anesthesia intra-operatively, Kitosan-graft-poly (HEMA-co-IA) kemudian akan di siapkan untuk pembuatan Tramadol tablet dan kemudian dilakukan beberapa parameter uji, uji *in vitro* disolusi obat dengan menggunakan 2 cairan simulasi yaitu simulated gastric fluid (pH 1,2) dan simulated intestinal fluid (pH 7,2) yang akan menentukan keberhasilan pelepasan terkendali dari formulasi yang dikembangkan. Dari hasil uji *in vitro* dinyatakan bahwa disolusi obat mengalami pelepasan yang lebih besar pada simulated intestinal fluid (SIF) dibandingkan pada simulated gastric fluid (SGF), hal ini disebabkan oleh matrik yang berkembang pada pH SIF, tetapi kitosan-graft-poly (HEMA-co-IA) pada SIF mampu melepaskan hingga 80-85% pada menit ke 30, sedangkan untuk SGF kitosan-graft-poly menit pertama melepaskan 10% dan membutuhkan waktu 120 menit untuk mencapai 70%, dan pada obat graft-kopolimer-carriers pada menit ke 120 pelepasan mencapai 60%. TRM memiliki

kelarutan yang baik sehingga dengan peningkatan IA (Itaconic Acid) dapat meningkatkan laju pelepasan obat dengan menggunakan polimer yang sesuai, artinya dengan meningkatkan IA pada polimer akan mendapatkan hasil pelepasan yang lebih baik dengan adanya ikatan H yang terbentuk. Pelepasan 4 model obat pada SIF dan SGF dapat disimpulkan dengan VNF lebih besar dari TRM lebih besar dari FU lebih besar dari PCM. Tingkat pelepasan yang cukup tinggi yang dihasilkan oleh model obat VNF dan TRM dikarenakan memiliki kelarutan yang baik pada medium air. Sedangkan untuk obat PCM yang menghasilkan pelepasan lebih rendah dikarenakan interkasi yang dihasilkan oleh obat dan matriks yang digunakan dan juga kelarutan obat yang rendah pada medium air. (Subramanian, et al., 2012)

Efek Pelepasan Kitosan-Karagenan Hydrogel Terhadap Natrium Diklofenak

Hydrogel adalah pembentukan jaringan tiga dimensi yang terbentuk dari polimer hidrofilik yang memiliki kemampuan membengkak dalam larutan tanpa mengalami pelepasan. (Omidian, et al., 2010)

Pengembangan kitosan dengan mensintesis carboxymethyl chitosan/carrageenan (mCM-ChitoCar) dengan metode *in situ* ditujukan untuk pembentukan hydrogel dan menggunakan sodium diklofenak sebagai model obat. Sodium diklofenak merupakan obat anti-inflammatory dengan $t_{1/2}$ 1-2 jam. Modifikasi pelepasan sodium diklofenak hanya dapat dilakukan pada sediaan oral. (Sweetman, et al., 2009). Pengembangan smart hydrogel ditujukan agar mampu menjadi pembawa obat yang memiliki target khusus dari saluran gastrointestinal dan dikhususkan untuk pembawa obat dengan kadar molekul yang rendah. (S. C. Chen et al., 2004)

Pelepasan obat dilakukan dengan metode *in vitro* dan menggunakan 2 cairan simulasi biologis tubuh yaitu cairan lambung (pH 1,2) dan cairan usus (pH 7,4), hasil yang di dapatkan sesuai dengan yang di harapkan, dimana hydrogel tidak membengkak pada pH 1,2 dan kandungan obat yang dilepaskan rendah pada media asam. Sodium diklofenak memiliki sifat sukar larut dan juga

dipengaruhi oleh nilai karboksilat yang terkandung dalam obat dengan nilai pKa 4 hal ini menunjukkan bahwa pelepasan sodium diklofenak pada simulasi cairan lambung rendah. (Mahdavinia, et al., 2015)

Efek Pelepasan Mikrokapsul Plga/Hydroxyapatite/Kitosan Dengan Teknologi Supercritical Emulsion Extraction

Supercritical Emulsion Extraction (SEE) adalah teknologi yang dikembangkan dalam perancangan suatu sediaan obat, SEE memiliki sistem kerja yang efektif. Pengembangan yang dilakukan pada penelitian ini adalah mengkonjugasi kitosan dan Poli-Laktat-Co-Glikol (chi-PLGA) sebagai tujuan pelepasan terkendali (controlled release) dengan menggunakan 2 model obat yaitu Teriparatide (THA) dan Gentamicin sulfate (GEN). THA adalah obat terapi penanganan osteoporosis atau kerapuhan tulang pada pasien usia lanjut, pada dosis 20-40 mg/hari THA sudah mampu memberikan efek terapi yang diinginkan, THA dapat meningkatkan hormon paratiroid yang mampu memperbaiki volume tulang.

Hormon paratiroid berperan dalam meningkatkan kalsium untuk beradaptasi dengan lingkungannya, (Hodsman et al., 2005) (Aspenberg et al., 2010) (Bukata, et al., 2010) (Coppola, et al., 2015) terapi gentamicine sulfate ditujukan untuk penanganan osteoritis atau suatu infeksi sistemik yang terjadi pada tulang. (Virto, et al., 2007)

Pengembangan ini dilakukan untuk mendapatkan obat dengan pelepasan terkendali agar dapat meningkatkan kenyamanan pasien, sehingga pasien tidak memerlukan injeksi subkutan setiap hari dan akan mengurangi efek samping yang merugikan. (Hoyer, et al., 2010) (Morley, 2005) Salah satu solusi yang dapat dilakukan adalah dengan memodifikasi pelepasan obat dengan mengkonjugasi obat menggunakan polimer yang dapat membantu pelepasan obat. Pengembangan pada THA telah banyak dilakukan seperti bentuk sediaan microchip, implant multipulse subkutan, sistem patch microneedle dan juga pengembangan pada biopolimer implant. (Cosman et al., 2010)

(Proos, et al., 2008) (Liu, Pettway, et al., 2007) (Daddona, et al., 2011)

Poly-lactic-co-glikolic (PLGA) adalah biopolimer yang memiliki sifat biodegradable dan biokompatibel sehingga menjadi biopolimer yang banyak digunakan. Menurut Food and Drug Administration (FDA) PLGA memiliki tingkat keamanan yang baik sehingga dapat digunakan sebagai biomaterial medis atau penggunaan klinis. Penggunaan PLGA (65:35) sebagai kontrol pelepasan obat telah dilakukan dengan membuat injeksi yang dapat diberikan 3 hari sekali, pelepasan dapat dilakukan selama 19 hari dengan konsentrasi yang didapatkan adalah 5-100 nm (hampir 10 nm) pada suhu ruangan 37°C. Pengujian ini juga dikuatkan dengan hasil uji in vivo bahwa setelah pemberian injeksi intra articular 3 hari/injeksi dan penggunaan PLGA 15 hari/injeksi dan untuk mendapatkan hasil yang akurat dilakukan pengujian selama 5 minggu, efek yang dihasilkan adalah terjadi perubahan penekanan pada papain osteoritis, dengan mekanisme penurunan pada GAG dan Kol II dan terjadi peningkatan

Kol III pada tulang rawan hewan uji. (Eswaramoorthy et al., 2012)

Persiapan pembuatan mikrokapsul dengan menggunakan metode SEE, hal yang pertama dilakukan adalah dengan membuat emulsi PLGA dan Hydroxyapatite nanopartikel (HA). Bahan yang digunakan untuk fase minyak yaitu PLGA, Ethyl acetate (EA), Hydroxyapatite nanoparticles (HA). Fase minyak yang telah di sonikasi EA 80 g ditambahkan dengan larutan Tween80 (0,6% b/b) kemudian di sonikasi kembali, polivinil alkohol digunakan sebagai fase air. Suspensi yang dihasilkan (PLGA/HA) disalut dengan kitosan dengan melewati beberapa tahap pembuatan yaitu ultrasentrifugasi, inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C, kemudian dilakukan sentrifugasi kembali dan pencucian dengan air murni, perlakuan ini dilakukan secara berulang hingga didapatkan mikrokapsul (chi-PLGA). Preparasi pemuatan mikropartikel chi-PLGA kedalam obat THA dan GEN, kemudian dilakukan perendaman dengan asam klorida (pH 3,4) kemudian dilanjutkan dengan penambahan NaOH pada

pemuatan obat agar polimer dapat terhidrolisis dengan baik. Selanjutnya akan dilakukan pengujian pada kedua obat dengan menggunakan metode yang berbeda, GEN di uji dengan metode spektrofotometri pada 332 nm dan THA di uji dengan menggunakan metode HPLC UV-vis. Pengujian selanjutnya untuk menentukan keberhasilan mikrokapsul sebagai obat pelepasan terkendali yaitu dengan uji in vitro. Pada formula PLGA/GEN pada hari pertama (hari ke-2) pelepasan obat mencapai 30%, kemudian pada hari-hari selanjutnya pelepasan disusul dengan 4% dan bertahan selama 10 hari bahkan sampai pada hari ke 20. Sedangkan pada mikrokapsul gentamicine yang telah disalut dengan chi-PLGA (chi-PLGA/GEN) pada hari pertama (hari ke-3) pelepasan hanya mencapai 10% dan pada hari-hari berikutnya pelepasan lebih diperlambat 2% hingga mencapai hari ke-25, bahkan setelah 25 hari total GEN (chi-PLGA/GEN) hanya mencapai 50%. Selanjutnya pada hari ke-30 pelepasan obat mencapai 70%.^[24] Lamanya pelepasan pada GEN (chi-PLGA/GEN) karena adanya

senyawa HA pada formula, karena HA memiliki kemampuan yang dapat menunda pelepasan obat, terjadinya respon antagonis antara produk PLGA dan komponen anorganik HA.^[1] Kehadiran kitosan pada (chi-PLGA/GEN) dapat mencegah terjadinya kebocoran "burst effect". Hasil uji in vitro pada obat THA dari mikrokapsul PLGA/HA pelepasan yang dihasilkan pada hari ke-2 mencapai 19% kemudian selama 18 hari pelepasan yang dihasilkan setiap harinya adalah 3%. Mikroferes yang terbentuk mampu mengurangi kebocoran atau "burst effect". Sedangkan pada chi-PLGA/HA/THA bahwa pada 2 hari pertama pelepasan obat 10% kemudian pada hari selanjutnya hingga hari ke-20 pelepasan obat semakin diperlambat yaitu 1,3%. Model obat GEN dan THA juga di formulasikan kedalam mikrokapsul PLGA/HA secara bersamaan, hal ini untuk melihat apakah secara timbal balik mempengaruhi pelepasan obatnya. Pelepasan GEN sama dengan pelepasan yang terjadi pada PLGA/GEN dan chi-PLGA/GEN. Sedangkan pada profil

pelepasan PLGA/HA/THA/GEN diilustrasikan bahwa pelepasan THA jauh lebih meningkat karena adanya GEN yang di sintesis bersamaan kedalam mikrokapsul. THA dan GEN menghasilkan kelarutan yang berbeda yaitu GEN 50 mg/ml vs THA 0,4 mg/ml. Obat yang memiliki kelarutan rendah pada air difusi yang dipercepat dapat mempercepat pelepasan obat, peningkatan porositas mikrokapsul diakibatkan koenkapsulasi molekul. (Della Porta et al., 2016)

Efek Pelepasan Kitosan Sebagai Antimikroba Dan Aplikasinya Sebagai Pembalut Luka

Kitosan sangat mudah di modifikasi karena kitosan memiliki 3 reaktif yaitu amine primer dan 2 hidroksil primer maupun sekunder. (Sangram K. Samal, et al., 2014) Kitosan merupakan polisakarida yang mengandung N-asetil glukosamin dan d-glukosamin. Penggunaan kitosan mendapatkan banyak keuntungan selain memiliki sifat biodegradable, biokompatible, antibakteri, kitosan juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan mukoadesif. (Samal et al.,

2012) (Samal et al., 2014) aktivitas antibakteri yang dimiliki kitosan dapat meningkat pada kondisi asam, hal ini dapat terjadi ketika anionik bakteri tidak dapat menembus komponen gugus amino kitosan. (Martins et al., 2014) Kitosan juga memiliki keterbatasan dalam kelarutannya, sehingga untuk mengatasi keterbatasan kitosan banyak pengembangan yang dilakukan seperti pengembangan sebagai antibakteri dan antijamur, modifikasi kitosan dengan mengkonjugat asilasi, alkil dan karboksimetil. (Ma et al., 2008) Dan yang terakhir adalah konjugasi kitosan dan antibakteri (sulfonamide) akan sangat meningkatkan aktivitas antibakteri. (Samal et al., 2012) (Samal et al., 2014) Sulfonamide merupakan derivat obat-obatan dengan efek terapi pada bakteriostatik atau sebagai bakterisida selain itu turunan sulfonamide memiliki kemampuan pengobatan pada infeksi bakteri dan memiliki aktivitas antioksidan yang mampu digunakan sebagai agen kemoterapi. (Gomes & Gomes, 2005) Turunan kitosan-sulfonamide baru di evaluasi sebagai aplikasi

pengobatan pada luka bakar. Dengan mengkombinasikan kitosan-sulfonamide aktivitas antibakteri meningkat dan dapat memperbaiki jaringan yang rusak dan mencegah dari infeksi bakteri.

Luka merupakan rusaknya jaringan epitel kulit yang di akibatkan oleh berbagai faktor, faktor yang paling umum biasanya adalah luka bakar, trauma atau akibat terpotong benda tajam. Bahan pembalut luka harus memiliki kesesuaian jaringan dan bersifat ideal seperti dapat digunakan pada daerah yang lembab, resiko akan terjadinya infeksi dapat di cegah. Bahan pembalut luka yang memiliki aktivitas antimikroba sangat diinginkan dalam aplikasi medis. (Sudheesh Kumar et al., 2012) (Mallick et al., 2012) Selain memiliki kemampuan antimikroba, bahan pembalut luka yang di inginkan dapat meregenerasi jaringan epitel yang rusak dan dapat menghentikan pendarahan (hemostatis).^[3] Kitosan menjadi salah satu pilihan karena kandungan kitosan (N-asetil Glukosinamin) yang mampu memperbaiki jaringan epitel dengan cepat dan memiliki

tingkat aktivitas yang tinggi dalam menghambat pertumbuhan bakteri. (Xie, Liu, & Chen, 2007)

Turunan kitosan-sulfonamide (sintesis kitosan-sulfametoxidiazine, kitosan-sulfadiazine, kitosan-sulfadimetoksin, kitosan-sulfametoxazol, kitosan-sulfamerazine, kitosan-sulfisoksazol) pada pengujian in vitro biodegradable dengan menggunakan larutan buffer phosphate saline pH 7,4 dengan kandungan lysozyme kemudian diinkubasi selama 7 hari pada suhu 37°C, hasil menunjukkan bahwa biodegradasi kitosan rendah hanya mencapai 38,19% pada hari ke-7 dibandingkan dengan biodegradasi turunan kitosan kecuali pada derivate kitosan : sulfadimetoksin, berbeda dengan biodegradasi turunan kitosan : sulfisoksazol dimana pada ke-7 biodegradasinya mencapai 52,89%. Hasil biodegradasi kitosan adalah d-glukosamin dan glikosamin dimana bila terjadi kontak dengan lysozyme selaput yang dihasil dapat berupa racun. (Baran, Tuzlakoglu, Mano, & Reis., 2012)

Evaluasi aktivitas antimikroba dengan menggunakan berbagai jenis bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Ampicilin digunakan sebagai pembanding (kontrol positif) dengan turunan senyawa yang digunakan. Hasil uji antimikroba menyatakan bahwa kitosan bekerja sebagai pengontrol pada turunan sulfonamide, hambatan yang dihasilkan turunan kitosan lebih baik dibandingkan dengan kitosan, tetapi hambatan yang dihasilkan kontrol positif (ampicilin) jauh lebih baik dibandingkan turunan kitosan, hal ini disebabkan oleh komponen glukosamin kitosan dihilangkan dengan adanya turunan sulfonamida yang tersintesis dengan kitosan. Penghambatan yang dihasilkan dengan menggunakan *S.aureus* ATCC 25922 oleh turunan kitosan-sulfadiazin, dengan penghambatan pada MIC 1,25 mg/ml dan MBC 2,5 mg/ml, dan penghambatan pada bakteri *E.Coli* yang dihasilkan turunan kitosan-sulfadiazin dengan nilai MIC 0,03 mg/ml dan nilai MBC 0,15 mg/ml, sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa turunan

kitosan-sulfadiazin lebih baik di bandingkan dengan kitosan, hal ini juga di dukung oleh penelitian sebelumnya yang telah dilakukan menyatakan bahwa inhibisi dietil metil kitosan terhadap bakteri *E.coli* lebih baik dibandingkan penghambatan yang dihasilkan kitosan. (Avadi et al., 2004) Peneliti lain juga memperkuat dugaan tersebut bahwa inhibisi bakteri nilai MIC dan MBC turunan kitosan-*asylthiourea* menunjukkan nilai yang lebih baik daripada nilai MIC dan MBC kitosan murni. (Zhong et al., 2008) ^[36]

Pengujian secara *in vivo* dilakukan pada hewan percobaan dengan menggunakan tikus putih sebagai model hewan. Pada bagian bawah perut tikus dibuat luka bakar dengan menggunakan paparan tekanan uap yang tinggi, kemudian akan terbentuk edema atau pembengkakan dan kemudian akan terjadi eschar pada kulit tikus, dalam waktu 2 hari perut tikus mengalami kematian sel pada jaringan kulit (nekrosis), mengalami luka terbuka yang mungkin sulit untuk di sembuhkan, setelah terbentuk luka pada perut tikus, tikus akan diberikan perlakuan dengan

menggunakan kontrol positif (pembeding), kitosan, kitosan-sulfadiazin, selaput/lembaran dari masing-masing bahan akan di tempelkan pada perut bawah tikus dan diamati mulai hari ke 8, 11 dan hari ke-14. Tikus yang diberikan perlakuan kitosan-sulfadiazin pada evaluasi setiap 8, 11, 14 hari, luka bakar pada tikus semakin membaik, mengecil dan menunjukkan adanya pertumbuhan sel-sel baru dibandingkan dengan perlakuan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan kitosan murni. Penyembuhan luka bakar pada tikus ditandai dengan bagian atas dermis retikuler pada perut bawah tikus eschar yang mulai mengering dan jaringan-jaringan fibro vascular mulai terlihat, lapisan-lapisan epidermis tipis mulai tumbuh dan peradangan (infiltrasi inflamasi) mulai berkurang. (Dragostin et al., 2016)

Daftar Pustaka

- Aspenberg, P., Genant, H. K., Johansson, T., Nino, A. J., See, K., Krohn, K., ... Lakshmanan, M. C. (2010). Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: A prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(2), 404–414.
- Avadi, M. R., Sadeghi, A. M. M., Tahzibi, A., Bayati, K., Pouladzadeh, M., Zohuriaan-Mehr, M. J., & Rafiee-Tehrani, M. (2004). Diethylmethyl chitosan as an antimicrobial agent: Synthesis, characterization and antibacterial effects. *European Polymer Journal*, 40(7), 1355–1361.
- Baran, E. T., Tuzlakoglu, K., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2012). Enzymatic degradation behavior and cytocompatibility of silk fibroin-starch-chitosan conjugate membranes. *Materials Science and Engineering C*, 32(6), 1314–1322.
- Bhattarai, N., Gunn, J., & Zhang, M. (2010). Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(1), 83–99.
- Bukata, S. V., & Puzas, J. E. (2010). Orthopedic uses of teriparatide. *Current Osteoporosis Reports*, 8(1), 28–33.
- Chen, C., Cai, G., Zhang, H., Jiang, H., & Wang, L. (2011). Chitosan-poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) graft copolymers: Synthesis, self-assembly, and drug release behavior. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 96 A(1), 116–124.
- Chen, S. C., Wu, Y. C., Mi, F. L., Lin, Y. H., Yu, L. C., & Sung, H. W. (2004). A novel pH-sensitive hydrogel composed of N,O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 96(2), 285–300.
- Coppola, C., Del Buono, A., & Maffulli, N. (2015). Teriparatide in Fracture Non-Unions. *Translational Medicine @ UniSa*, 12(8), 47–53.
- Cosman, F., Lane, N. E., Bolognese, M. A.,

- Zanchetta, J. R., Garcia-Hernandez, P. A., Sees, K., ... Daddona, P. E. (2010). Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(1), 151–158.
- Daddona, P. E., Matriano, J. A., Mandema, J., & Maa, Y. F. (2011). Parathyroid hormone (1-34)-coated microneedle patch system: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment of osteoporosis. *Pharmaceutical Research*, 28(1), 159–165.
- Della Porta, G., Campardelli, R., Cricchio, V., Oliva, F., Maffulli, N., & Reverchon, E. (2016). Injectable PLGA/Hydroxyapatite/Chitosan Microcapsules Produced by Supercritical Emulsion Extraction Technology: An In Vitro Study on Teriparatide/Gentamicin Controlled Release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(7), 2164–2172.
- Dragostin, O. M., Samal, S. K., Dash, M., Lupascu, F., Pânzariu, A., Tuchilus, C., ... Profire, L. (2016). New antimicrobial chitosan derivatives for wound dressing applications. *Carbohydrate Polymers*, 141, 28–40.
- Eswaramoorthy, R., Chang, C. C., Wu, S. C., Wang, G. J., Chang, J. K., & Ho, M. L. (2012). Sustained release of PTH(1-34) from PLGA microspheres suppresses osteoarthritis progression in rats. *Acta Biomaterialia*, 8(6), 2254–2262.
- Gomes, J. R. B., & Gomes, P. (2005). Gas-phase acidity of sulfonamides: Implications for reactivity and prodrug design. *Tetrahedron*, 61(10), 2705–2712.
- Hodsman, A. B., Bauer, D. C., Dempster, D. W., Dian, L., Hanley, D. A., Harris, S. T., ... Chui, K. Y. (2005). Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Reviews*, 26(5), 688–703.
- Hou, Z., Han, J., Zhan, C., Zhou, C., Hu, Q., & Zhang, Q. (2010). Synthesis and evaluation of N-succinyl-chitosan nanoparticles toward local hydroxycamptothecin delivery. *Carbohydrate Polymers*, 81(4), 765–768.
- Hoyer, H., Perera, G., & Bernkop-Schnürch, A. (2010). Noninvasive delivery systems for peptides and proteins in osteoporosis therapy: a retrospective. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(1), 31–44.
- John W, Stanitski and Jurs, Peter C. (2005). "Chemistry The Molecular Science. Second Edition". United States: Thomson Learning, Inc.
- Liu, X., Pettway, G. J., McCauley, L. K., & Ma, P. X. (2007). Pulsatile release of parathyroid hormone from an implantable delivery system. *Biomaterials*, 28(28), 4124–4131.
- Ma, G., Yang, D., Zhou, Y., Xiao, M., Kennedy, J. F., & Nie, J. (2008). Preparation and characterization of water-soluble N-alkylated chitosan. *Carbohydrate Polymers*, 74(1), 121–126.
- Mahdavinia, G. R., Etemadi, H., & Soleymani, F. (2015). Magnetic/pH-responsive beads based on carbonylmethyl chitosan and κ -carrageenan and controlled drug release. *Carbohydrate Polymers*, 128, 112–121.
- Mallick, S., Sharma, S., Banerjee, M., Ghosh, S. S., Chattopadhyay, A., & Paul, A.

- (2012). Iodine-stabilized Cu nanoparticle chitosan composite for antibacterial applications. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 4(3), 1313–1323.
- Martins, A. F., Facchi, S. P., Follmann, H. D. M., Pereira, A. G. B., Rubira, A. F., & Muniz, E. C. (2014). Antimicrobial activity of chitosan derivatives containing N-quaternized moieties in its backbone: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(11), 20800–20832.
- Morley, P. (2005). Delivery of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Deliv*, 2(6), 993–1002.
- Omidian, H., Park, K., Kandalam, U., & Rocca, J. G. (2010). Swelling and Mechanical Properties of Modified HEMA-based Superporous Hydrogels. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 25(5), 483–497.
- Proos, E. R., Prescott, J. H., & Staples, M. A. (2008). Long-term stability and in vitro release of hPTH(1-34) from a multi-reservoir array. *Pharmaceutical Research*, 25(6), 1387–1395.
- Ronald A. Sieel and Michael J. Rathbone. (2011). Overview of controlled release mechanism. In *Fundamentals and Application of Controlled Release Drug Delivery*. Springer.
- Samal, S. K., Dash, M., Chiellini, F., Wang, X., Chiellini, E., Declercq, H. A., & Kaplan, D. L. (2014). Silk/chitosan biohybrid hydrogels and scaffolds via green technology. *RSC Adv.*, 4(96), 53547–53556.
- Samal, S. K., Dash, M., Declercq, H. A., Gheysens, T., Dendooven, J., Voort, P. Van Der, ... Kaplan, D. L. (2014). Enzymatic mineralization of silk scaffolds. *Macromolecular Bioscience*, 14(7), 991–1003.
- Samal, S. K., Dash, M., Van Vlierberghe, S., Kaplan, D. L., Chiellini, E., van Blitterswijk, C., ... Dubruel, P. (2012). Cationic polymers and their therapeutic potential. *Chemical Society Reviews*, 41(21), 7147.
- Subramanian, K. gounder, & Vijayakumar, V. (2012). Synthesis and evaluation of chitosan-graft-poly (2-hydroxyethyl methacrylate-co-itaconic acid) as a drug carrier for controlled release of tramadol hydrochloride. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(3), 263–271.
- Sudheesh Kumar, P. T., Lakshmanan, V. K., Anilkumar, T. V., Ramya, C., Reshmi, P., Unnikrishnan, A. G., Jayakumar, R. (2012). Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 4(5), 2618–2629.
- Sweetman, S et al. (2009). “Martindale 36th”. The Pharmaceutical, Press, London., 44, 282,1105
- Virto, M. R., Elorza, B., Torrado, S., Elorza, M. de L. A., & Frutos, G. (2007). Improvement of gentamicin poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) microspheres for treatment of osteomyelitis induced by orthopedic procedures. *Biomaterials*, 28(5), 877–885.
- Xie, Y., Liu, X., & Chen, Q. (2007). Synthesis and characterization of water-soluble chitosan derivate and its antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers*, 69(1), 142–147.
- Yang, J. M., Yang, S. J., Lin, H. T., Wu, T. H., & Chen, H. J. (2008). Chitosan

containing PU/Poly(NIPAAm) thermosensitive membrane for wound dressing. *Materials Science and Engineering C*, 28(1), 150–156.

Zhong, Z., Xing, R., Liu, S., Wang, L., Cai, S., & Li, P. (2008). Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbohydrate Research*, 343(3), 566–570.