

İlaç Salımı Yapabilen Nanolifli Tekstil Yüzeyleri

Yrd. Doc. Dr. Ciğdem Akduman¹, Prof. Dr. E. Perrin Akçakoca Kumbasar² ve Prof. Dr. Işık Özgüney³

¹Pamukkale Üniversitesi, Denizli Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Tekstil Teknolojisi, 20100, Denizli, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Tekstil Mühendisliği Bölümü, 35100, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, 35100, İzmir, Türkiye

perrin.akcakoca@ege.edu.tr

ÖZET

Bu çalışmada ilaç salımı yapabilen elektrolif çekim yöntemi ile elde edilmiş nanolif esaslı medikal tekstil yüzeylerin geliştirilmesi ve karakterize edilmesi hakkında bilgi verilecektir. Gömme, koaksiyel ve emülsiyon elektrolif çekim gibi yöntemler ile ilaç yüklü nanolifler elde edilebilmektedir. Bu teknikler uygun ilaç salım kinetiğinin elde edilmesinde kullanılabilir. Elektrolif çekim yöntemi ile hazırlanan ilaç yüklü nanolif çalışmalarında desorpsiyon mekanizmasına göre ilacın tamamen salımını sağlamak mümkün olabilmektedir. Bunun yanında salım hızı ilaç yükleme metoduna, nano gözenekliliğe ve desorpsiyon entalpisini etkileyen polimer içeriğine ve molekül ağırlığına bağlı olmaktadır. Özellikle bu parametreler değiştirilerek, salım süresi kontrol edilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Elektrolif çekim yöntemi, nanolifler, ilaç salımı, medikal tekstiller.

ABSTRACT

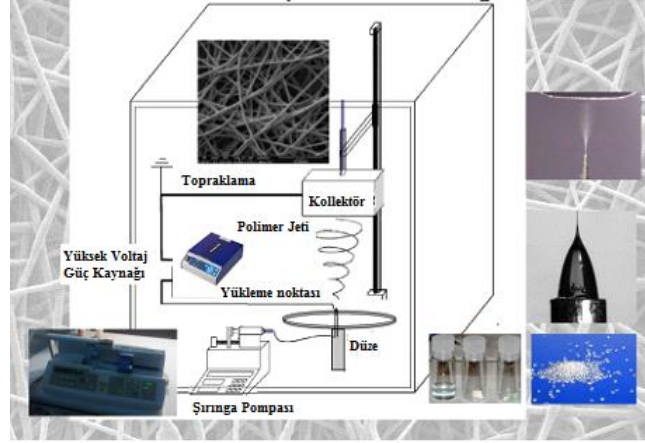
In this study development and characterization of drug releasing nanofiber based medical textile materials produced by electrospinning method will be given. Embedding, co-axial and emulsion electrospinning methods could be used to produce drug loaded nanofibers. These methods could be used to obtain desired drug release kinetics. In the study of electrospun drug loaded nanofibers it is possible to achieve complete release of the drug by desorption mechanism. Beside this, drug release rate depends on drug loading method, nano pores and molecular weight and polymer content which affects the desorption enthalpy. Particularly drug release could be controlled by changing these parameters.

Keywords: Electrospinning, nanofibers, drug release, medical textiles

ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ VE NANOLİFLER

Son yıllardaki medikal tekstil uygulamalarındaki önemli gelişmelerden birisi nanolifli yüzeylerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirleridir [1,2]. Bu kapsamda elektrolif çekim yöntemi ile biyolojik olarak uyumlu polimerler kullanılarak etkin madde salımı yapan nanolifli yüzeylerin geliştirilmesi ve geliştirilen nanolifli malzemelerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilmesi üzerine yapılan araştırmalar önem taşımaktadır.

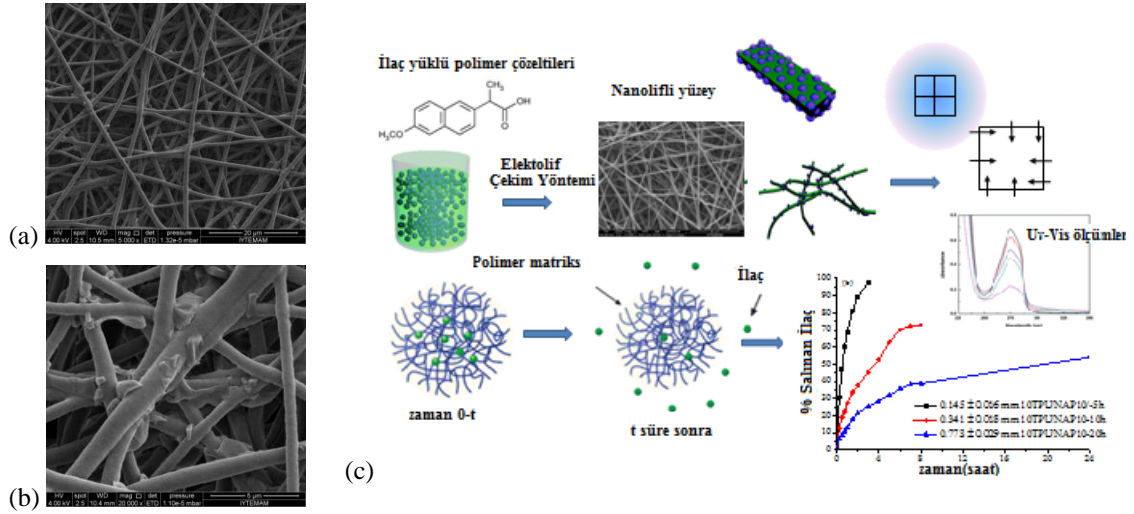
Geleneksel yöntemlerle üretilen tekstil liflerine göre avantaj olarak değerlendirilen nanoliflerin en önemli özellikleri arasında çok büyük yüzey alanı, yüksek gözeneklilik ve yüzey kimyasının esnekliği sayılabilmektedir. Nanoliflerin eldesi için en kolay ve çok yönlü olanı elektrolif çekim yöntemidir (Şekil 1). Elektrolif çekim yönteminde, polimer çözeltisi ya da polimer eriyiği yüksek bir potansiyel gerilime maruz bırakılmakta ve polimerlerin elektriksel olarak yüklenmesi sağlanmaktadır. İnce bir düzeden çıkan polimer çözeltisi jeli, düzenin karşısına yerleştirilmiş olan ters yük ile yüklenen hedefe doğru gitmektedir. Bu akım sırasında çözgen buharlaşmakta (veya eriyikten elektrolif çekimi uygulanıyorsa katılaşmaya başlamakta), polimer jeli çok ince lifler halinde saçılmakta ve bu sayede nano seviyede çapa sahip lifler elde edilebilmektedir [2-5].



Şekil 1. Elektrolif çekim yöntemi düzenegi

ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ELDE EDİLEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

İlaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmektir. Bu temel amaca son yıllarda hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini de arttırmak eklenmiştir. İlaç dozunu ve yan etkilerini azaltma, doz aralığını uzatma, hatta ilacı doğrudan hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir.



Şekil 2. a) ve b) İlaç yüklü nanoliflerin SEM görüntüleri, c) İlaç yüklü nanoliflerin karakterizasyonları

Matriks tipi ilaç taşıyıcı sistemlerde, ilaç polimer matrisi içerisinde düzgün bir şekilde dağıtılmaktadır. Bu matriksten ilacın salınması ise matriks içerisinde çözünen maddenin difüzyonu ile sağlanmaktadır. İlaç taşıyıcı nanoliflerin (Şekil 2a-b) üretiminde genellikle elektrolif çekim öncesinde ilaç ve taşıyıcı polimerler karıştırılmaktadır (Şekil 2c). Karışımın çekiminden elde edilen nano liflerin özellikleri, ilaç ve taşıyıcı polimer arasındaki etkileşime bağlı olmaktadır. Elektrolif çekim yöntemi ile üretilmiş nanolif esaslı ilaç taşıyıcı sistemlerde,

- ilaçların sadece nano lif yüzeyine tutunduğu nanolif taşıyıcılar,
- ilaçların polimerin içine çekirdek olarak yerleştirildiği nanolif sistemleri ve
- kompozit nanolif yapıları ilaç taşıyıcı sistemleri elde etmek mümkündür [6].

İlaç yükleme metotları

Gömme, koaksiyel ve emülsiyon elektrolif çekim gibi yöntemler ile ilaç yüklü lifler elde edilebilmektedir. Bu teknikler uygun ilaç salım kinetiğinin elde edilmesinde kullanılabilir. Salım hızı ilaç yükleme metoduna, nano gözenekliliğe ve desorpsiyon entalpisini etkileyen polimer içeriğine ve molekül ağırlığına bağlı olmaktadır [7].

a) Gömme Yöntemi

Bu yöntemde ilaç içeren polimer çözeltisi direk olarak elektrolif çekim yöntemine göre çekilerek ilaç yüklü lifler elde edilmektedir. Bu yöntem ile tek adımda kolayca ilaç yüklü lifler oluşturabildiği için, yapılan güncel çalışmalarda antibiyotiklerin, ağrı kesicilerin [8-13] ve vitaminlerin [14] içerisinde olduğu birçok küçük moleküllü ilaçların yüklenmesinde bu yöntemin kullanıldığı görülmektedir. Elde edilen liflerin içerisine gömülen ilaçların salımı sadece difüzyon ile ya da difüzyon ve malzemenin degradasyonu ile gerçekleşmektedir [7].

b) Koaksiyel Yöntemi

İlacın iç katmana (kora) konulması ve etrafının kabuk ile kaplanmasından dolayı bu sistemlerde ilaç salım ortamından kabuk ile izole edilmiş durumdadır. Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen kor-kabuk ve boşluk yapıları daha büyük moleküllü ilaç içeren taşıyıcı sistemler için daha uygun olmaktadır. Bovin serum albumin (BSA), sitokrom C, liyozom, proteinaz K gibi ilaçların bu şekilde başarı ile yüklendiğine dair çalışmalar mevcuttur [15-24]. Salım hızı tamamen kabuk malzemesinin parçalanma hızına bağlı olmaktadır.

c) Emülsiyon Yöntemi

Emülsiyonlar genellikle polimerlerin organik bir çözgen içerisinde çözülmesi ile elde edilen yağ fazını ve mikron veya mikrondan daha küçük ilaç veya proteinlerin çözülmesi su fazını içermektedirler. Elektrolif çekim yöntemi sırasında elektriksel kuvvet altında, polimer çözeltisinin yağ fazı ve su fazından oluşan emülsiyon uzatılmaktadır. Emülsiyon elektrolif çekim yöntemi sadece tek bir iğneye ihtiyaç duymaktadır [25].

İlaç yüklü nanolifler ile yapılan çalışmalar

Doğal [7, 26-28] ve sentetik (biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanamayan) [8, 10-12 29-30] polimerler ve bunların karışımları gibi birçok taşıyıcı malzeme elektrolif çekim yönteminde kullanılabilir. Antikanser ilaçları [10, 31-32] ve antibiyotikler [30, 33], proteinler [16, 22, 24, 34], vitaminler [14] gibi etken maddeler de elektrolif çekim yönteminde incelenmiştir. İlaç salım karakteristikleri, ilacın difüzyonu ve taşıyıcı polimerin zamanla parçalanması ile belirlenmektedir. Farklı elektrolif çekim yöntemi teknikleri kullanılarak ilacın lif içerisindeki dağılımı kontrol edilebilmekte, bu da ilaç salım kinetiklerinin iyileştirilmesine olanak vermektedir. Bu bölümde elektrolif çekim yöntemi ile geliştirilen ilaç salım sistemlerine örnekler verilecektir.

Bilinen elektrolif çekimi ile üretilmiş ilk ilaç taşıyıcı sistem olan Kenawy ve arkadaşlarının tetrasiklin hidroklorür etken maddesini kullandıkları çalışmada nanolifli taşıyıcı matris polietilen-ko-vinilasetat (PEVA), poli(laktik asit) (PLA) ve bunların (50:50) karışımlarından oluşturulmuştur. Salım profilleri ticari bir ilaç taşıyıcı sistem olan Actisite ile karşılaştırılmıştır [8]. Çalışma sonucu elektrolif çekimi yapılmış PEVA liflerinin, 50/50 PLA/PEVA veya PLA liflerinden daha fazla salım yaptığı görülmüştür.

Verreck ve arkadaşları elektrolif çekim yöntemi ile elde edilmiş biyolojik olarak parçalanmayan ilaç yüklü sistemlerin topikal uygulamalarda ve yara iyileştirici malzemelerde kullanılabilirliklerini araştırmışlardır. Çalışmalarının öncelikli amacı suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar için taşıyıcı sistem olarak elektrolif çekim yöntemi ile hazırlanmış nanolifli sistemlerin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi olmuştur. Itrakonazol ve ketanserin model ilaç olarak seçilirken, biyolojik olarak parçalanamayan segmentli bir poliüretan (PU) polimer olarak seçilmiştir. Elde edilen nanolifli membranlar, nanoliflerin morfolojisi ve ilaç içeriğine bağlı olarak farklı hızlarda ve profillerde salım

göstermişlerdir [29]. Verreck ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında suda çözünür bir polimer kullanarak elektrolif çekim yöntemi ile suda çözünürlüğü zayıf itrakonazol yükleyerek ilacın disolüsyon hızını değiştirmeyi amaçlamışlardır. Etanol/metilen klorür (40/60 w/w) içerisinde %12'lik (w/w) karışım konsantrasyonu olacak şekilde hazırlanan itrakonazol/hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) (%20 w/w ve %40 w/w oranlarında) çözeltileri elektrolif çekim yöntemi ile çekilmişlerdir. Elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen numuneler ilaç polimer oranına bağlı olarak zamanla tamamen çözülmüşlerdir [35].

Kim ve arkadaşları hidrofilik antibiyotik bir ilaç olan mefoksitin'i (sefoksitin sodyum) elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen poli(laktik-ko-glikolit) (PLGA) içerisine başarılı bir şekilde yerleştirmişlerdir ve elde ettikleri yüzeylerden mefoksitin'in kontrollü salım yapmasını sağlamışlardır. Elde ettikleri liflerin morfolojisinin ve yoğunluklarının ilaç konsantrasyonuna bağlı olduğunu görmüşlerdir. Elektrolif çekimi yapılarak elde edilen dokulardan ilaç salım davranışı ve staphylococcus aureus kültürleri üzerindeki antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir [30].

Bir diğer çalışmada Zeng ve arkadaşları ilacın, ilaç/polimer/çözgen sistemi içerisinde kombine edilebilirliğinin ve çözünürlüğünün etkisini incelemek için poli(l-laktik)asit (PLLA) kullanarak elektrolif çekim yöntemi ile lif çekimi yapmış ve ilacı polimer sistemi içerisine kapsüllemişlerdir. İlacın ani salımının kombine edilebilir ilaç ve polimer sistemleri kullanılarak engellenebileceğini ve sistemin PLLA'nın degradasyonuna bağlı olarak protenaz K varlığında neredeyse sıfırıncı dereceden salım özelliği gösterdiğini görmüşlerdir [10].

Taepaiboon ve arkadaşları çalışmalarında elektrolif çekim yöntemi ile elde ettikleri nanoliflerin transdermal ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Sodyum salisilat (suda kolayca çözünebilir), diklofenak sodyum (suda çok az çözünür) naproksen (NAP) ve indometazin (her ikisinde suda çözünmez) olmak üzere suda farklı çözünürlüğe sahip dört tip nonsteroidal antienflamatuar ilacı model ilaç olarak seçmişlerdir. İlaç yüklü elektrolif çekimi yapılmış PVA yüzeylerinin morfolojik görüntülerinin model ilaçların moleküler ağırlığına ve yapılarına bağlı olduğunu görmüşlerdir. İlaçların artan molekül ağırlıkları ile salım hızı ve salınan ilaç miktarında düşüş gözlenmiştir [11].

Tungprapa ve arkadaşları selüloz asetat (CA; Mw=30 000 Da; asetilasyon derecesi 2.4) kullanarak dört farklı ilaç içeren ultra ince lif yüzeyleri elde etmişlerdir. Naproksen (NAP), indometazin (IND), ibuprofen (IBU) ve sulindac (SUL) içeren %16 w/v CA çözeltisini 2:1 v/v aseton/N,N-dimetilasetamid (DMAc) içerisinde hazırlamışlardır. Yüklenen ilaç miktarı CA miktarının %20'si olarak alınmıştır. Elde edilen lif yüzeyleri üzerinde herhangi bir kalıntı ya da ilaç agregatlarına rastlamamışlar, bu sonucun da ilaçların liflerin içerisinde iyi bir şekilde kapsüllendiğini gösterdiğini belirtmişlerdir [12].

Kenawy ve arkadaşlarının biyolojik olarak parçalanabilen poli(vinil alkol) (PVA) ve nonsteroidal antienflamatuar bir ilaç olan ketoprofen kullandıkları çalışmalarında kısmen ve tamamen hidrolize olmuş PVA ile ilaç taşıyıcı sistemler geliştirmişlerdir. Ayrıca PVA'nın metanol gibi alkoller kullanılarak sudaki parçalanması engellenerek stabilize edilebileceğini belirtmişlerdir (Kenawy et al, 2007). Kenawy ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olan polikaprolaktan (PCL) ve biyolojik olarak parçalanmayan poliüretan (PU) veya bunların karışımları, model ilaç olarak ise ketoprofen kullanılmıştır. Polikaprolaktan, poliüretan ve karışımlarından elde edilen yüzeylerden yapılan salım özellikleri birbirine benzediğini ancak poliüretanlı karışımlardan elde edilen yüzeylerin mekanik özellikleri geliştirdiğini belirtmişlerdir [35].

Ngawhirunpat ve arkadaşları transdermal ilaç taşıyıcı sistemler için meloksikam (MX) yüklü PVA nanolifli yüzeylerin kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. PVA (%10 w/v) çözeltisine eklenen MX miktarı polimer miktarının %2,5, %5, %10 ve %20'si olarak ayarlanmıştır. Elektrolif çekimi ile elde edilen yüzeylerin kopma mukavemetleri filmlerden daha düşük olmasına rağmen kopma anındaki uzamaları altı kat daha fazla olmuştur [33].

Wang ve arkadaşları birden fazla ilaç için kontrollü salım sisteminin geliştirilmesi üzerine çalışmışlardır. Sistem kor(öz)-kabuk yapısında kitosan nanopartikülleri/PCL kompoziti şeklindedir. Model madde olarak rodamin B ve naproksen seçilmiş ve sırasıyla kor ve kabuk bölgelerine başarılı bir şekilde yerleştirilmiştir [24].

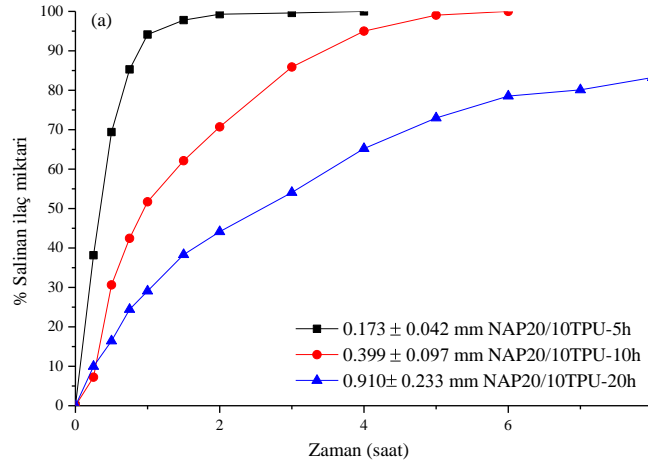
Metil ester, etil ester ve izopropil ester naproksen ilaçları yüklenen selüloz asetat (CA) lifleri Wu ve arkadaşları tarafından aseton/N,N-dimetilasetamid(DMAc)/ etanol (4:1:1, v/v/v) çözgenleri kullanılarak elektrolif çekim yöntemine göre elde edilmişlerdir. İlaç salım çalışmaları ilacın salım hızının 6 gün boyunca sabit şekilde devam ettiğini göstermiştir [36].

Meng et al., Fenbufen (FBF) yüklü poli(d,l-laktik-ko-glikolit) (PLGA) ve PLGA/jelatin nanolifli dokuları elektrolif çekim yöntemi ile elde etmiştir. Jelatin içeriğinin, lif yönlenmesinin çapraz bağlanma süresinin ve tampon çözeltinin pH değerinin FBF salım özelliklerine etkisini incelemiştir[37].

Salisilik asit (SA) ve polietilen glikol (PEG) karışımı öz ve polilaktik asit (PLA) kabuk kullanan Nguyen ve arkadaşları gözenekli öz/kabuk yapılı kompozit nanoliflerin üretimi ve karakterizasyonunu iki kapılar uçlu elektrolif çekim sistemi kullanarak gerçekleştirmiştir [38].

Yan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada emülsiyon elektrolif çekimi yöntemi ile Rodamin B'yi ve Bovin Serum Albumini (BSA), nanolifler ile başarılı bir şekilde birleştirilmiştir. Poli(l-laktik-ko-kaprolakton) (PLLACL), Rodamin B, Span-80, BSA, metilen diklorür ve distile su ile emülsiyon hazırlanmıştır. Beş tip nanolif elektrolif çekim yöntemi ile üretilmiştir. En kontrollü ilaç salım performansını emülsiyon yöntemi ile elde edilen kompozit nanolifli yüzeylerden elde etmişlerdir[39].

Akduman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilaç salım hızının nanolifli yüzeylerin kalınlıkları ile değiştiğini göstermişlerdir (Şekil 3). Hazırladıkları naproksen yüklü TPU yüzeylerinin kalınlıkları arttıkça naproksen salım hızı yavaşlamıştır [40].



Şekil 3. (■) 5 saat, (●) 10 saat, (▲) 20 saat biriktirilen- %20 NAP yüklü %10 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafiği 0-8 saat aralığı.

SONUÇ

Etkin madde taşıyıcı olarak elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen nanolifler birçok avantaj ortaya koymaktadır. Etkin madde yüklemesi oldukça kolaydır ve uygulanan yüksek voltajın etkin madde aktivitesine önemli bir etkisi olmamaktadır. Hacimli malzemelerle kıyaslandığında, geniş özgül yüzey alanı ile kısa difüzyon yolu sayesinde çok daha yüksek salım oranları sağlanabilmektedir [7]. Etkin maddelerin ve polimerlerin hidrofilik-hidrofobik özellikleri, çözünürlükleri, etkin madde-polimer geçimliliği, yardımcı maddeler ve enzim varlığı gibi birçok parametre değiştirilerek ilaçların salım özelliklerinde iyileştirmeler sağlanabilmektedir. Bu kapsamda nanolifli ilaç taşıyıcı sistemlerin topikal medikal tekstil uygulamalarında kullanım alanı bulacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Ramakrishna, S, Fujihara, K, Teo, W, Lim, T and Ma, Z, (Eds.), An Introduction to Electrospinning and Nanofibers, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 2005, 396p.

- [2] Andrady, A L, Science and Ttechnology of Polymer Nanofibers. John Wiley & Sons, New Jersey, 2008, 403p.
- [3] Doshi, J and Reneker, D H, *Journal of Electrostatic*, 1995, **35**, 151-160 pp.
- [4] Stanger J, Tucker N and Staiger M, (Eds.), Nanomaterials, Rapra Review Report, Smithers Rapra Technology, 2005, **16:10**, 218p.
- [5] Teo W E and Ramakrishna S, *Nanotechnology*, 2006, **17**, 89-106 pp.
- [6] Zhang Y, Lim CT, Ramakrishna S and Huang M Z, *Journal Of Materials Science: Materials In Medicine*, 2005, **16**, 933-946pp.
- [7] Wang, B, Wang Y, Yin, T and Yu, Q, *Chemical Engineering Communications*, 2010, **197(10)**, 1315-1338 pp.
- [8] Kenawy, E R., Bowlin, G L, Mansfield, K, Layman, J., Simpson, D, G., Sanders, E. H. and Wnek, G.E., *Journal of Controlled Release*, 2002, **81**, 57–64 pp.
- [9] Zeng, J, Xu X, Chen X, Liang Q, Bian X., Yang L and Jing, X, *Journal of Contorolled Release*, 2003, **92 (3)**, 227-231 pp.
- [10] Zeng, J, Yang, L, Liang, Q, Zhang, X, Guan, H, Xu, X, Chen, X and Jing, X, *Journal of Controlled Release*, 2005, **105**, 43–51 pp.
- [11] Taepaiboon, P, Rungsardthong, U and Supaphol P, *Nanotechnology*, 2006, **17**, 2317-2329 pp.
- [12] Tungprapa, S, Jangchud, I and Supaphol, P, *Polymer*, 2007, **48(17)**, 5030-5041pp.
- [13] Pornsopone, V, Supaphol, P, Rangkupan, R and Tantayanon, S *Journal of Polymer Research*, 2007, **14(1)**, 53-59pp.
- [14] Taepaiboon, P, Rungsardthong, U and Supaphol, P, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, **67(2)**, 387-397pp.
- [15] Xu, X L, Chen, X. S, Ma, P A, Wang, X R and Jing, X B, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, **70**, 165-170 pp.
- [16] Maretschek, S, Greiner, A and Kissel, T, 2008, **127(2)**, 180-187pp.
- [17] Huang, Z M, Zhang, Y Z., Kotaki, M and Ramakrishna, S, *Composites Science and Technology*, 2003, **63**, 2223-2253 pp.
- [18] Chew, S Y, Wen, Y, Dzenis, Y and Leong, K W, *Current Pharmaceutical Design*, 2006, **12(36)**, 4751–4770 pp.
- [19] Nie, H, Soh, B W, Fu, Y C and Wang, C H *Biotechnology and Bioengineering*, 2008, **99(1)**, 223-234pp.
- [20] Yang, Y, Li, X, Qi, M, Zhou, . and Weng, J, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, **69(1)**, 106-116pp.
- [21] Qi, H. X, Hu, P, Xu, J and Wang, A J, *Biomacromolecules*, 2006, **7**, 2327–2330 pp.
- [22] Jiang, H. L, Hu, Y. Q, Zhao, P. C, Li, Y and Zhu, K JJ. *Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2006, **79**, 50–57 pp.
- [23] Li, X, Zhang, H, Li, H, Tang, G, Zhao, Y and Yuan, X, *Polymer Degradation and Stability*, 2008, **93(3)**, 618-626pp.
- [24] Wang, Y, Wang, B, Qiao, W and Yin,T, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, **99**, 4805-4811pp.

- [25] Yan, S, Xiaoqiang, L, Shuiping, L, Xiumei, M, Ramakrishna, S. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2009. **73(2)**, 376-381.
- [26] Lee, K. Y, Jeong, L, Kang, Y. O, Lee, S J and Park, W H, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, **61(12)**, 1020-1032pp.
- [27] Bonino, C A, Krebs, M. D, Saquing, C D, Jeong, S. I, Shearer, K. L, Alsberg, E. and Khan, S. A, *Carbohydrate Polymers*, 2011, **85(1)**, 111-119pp.
- [28] Yu, C C, Chang, J J, Lee, Y H, Lin, Y C, Wu, M. H, Yang, M C and Chien, C T, *Materials Letters*, 2013, **93**, 133-136pp.
- [29] Verreck, G, Chun, I, Rosenblatt, J, Peeters, J, Dijkstra, A. V, Mensch, J, Noppe, M. and Brewster, M E, *Journal of Controlled Release*, 2003, **92**, 349-360 pp.
- [30] Kim, K, Luu, Y K, Chang, C, Fang, D, Hsiao, B S, Chu, B and Hadjiargyrou, M, *Journal of Controlled Release*, 2004, **98**, 47- 56 pp.
- [31] Yan, E, Fan, Y, Sun, Z, Gao, J, Hao, X, Pei, S, Wang, C, Sun, L. and Zhang, D, *Materials Science and Engineering, C*, 2014, **41**, 217-223pp.
- [32] Toshkova, R, Manolova, N, Gardeva, E, Ignatova, M, Yossifova, L, Rashkov, I and Alexandrov, M, *International journal of pharmaceutics*, 2010, **400(1)**, 221-233pp.
- [33] Ngawhirunpat, T, Opanasopit, P, Rojanarata, T and Akkaramongkolporn, P, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2009, **14**, 70-79 pp.
- [34] Ji, W, Yang, F, Van den Beucken, J J, Bian, Z, Fan, M, Chen, Z. and Jansen, J A, *Acta Biomaterialia*, 2010, **6(11)**, 4199-4207pp.
- [35] Verreck, G, Chun, I, Peeters, J, Rosenblatt, J and Brewster, M.E, *Pharmaceutical Research*, 2003, **20(5)**, 810-817pp.
- [35] Kenawy, E. R, Abdel-Hay, F I, El-Newehy, M H and Wnek, G E, *Materials Chemistry and Physics*, 2009, **113**, 296-302 pp36
- [36] Wu, X. M, Branford-White, C J, Zhu, L. M, Chatterton, N. P, Yu, D G *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2010, **21(8)**, 2403-2411.
- [37] Meng, Z. X, Zheng, W, Li L. and Zheng Y. F, *Materials Chemistry and Physics*, 2011, **125**, 606-611 pp
- [38] Nguyen, T T T, Ghosh, C, Hwang, S G, Chanunpanich, N and Park, J S, *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, **439(1)**, 296-306pp.
- [39] Yan, S, Xiaoqiang, L, Shuiping, L, Xiumei, M, & Ramakrishna, S *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2009, **73(2)**, 376-381.
- [40] Akduman, C, Elektrolif Çekim Yöntemi ile Elde Edilen ve İlaç Salımı Yapabilen Tekstil Yüzeylerinin Geliştirilmesi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2015