

Kitosan Fiberlerinden İlaç Salımının QCM ile İncelenmesi

Neslihan NOHUT MAŞLAKCI*

ÖZET: Bu çalışmada, kitosan (Ch)/poli(metil metakrilat) (PMMA) (K1), kütlece % 0.3 ibuprofen (Ibu) içeren Ch/PMMA (K2) ve kütlece % 0.6 Ibu içeren Ch/PMMA (K3) elektrospun fiberleri elektro-eğirme tekniği ile ilk kez elde edilmiştir. K2 ve K3 fiber yüzeylerinden ibuprofenin denetimli salımı kuvars kristal mikrobaleans (QCM) sistemi ile incelenmiştir. QCM sonuçları, ultraviyole-görünür bölge (UV-Vis) absorpsiyon spektroskopisinin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Biyo-uyumlu fiberlerin morfolojik özellikleri taramalı elektron mikroskobu-enerji dağılım spektroskopisi (SEM-EDS) ile karakterize edilmiştir. İlaç salımına ait kinetik sonuçlardan en iyi ilaç salım mekanizmasının kütlece % 0.3 Ibu içeren Ch/PMMA çözeltisinden elde edilmiş olan K2 fiber yapısına ait olduğu ve bunun en ideal ilaç konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektro-eğirme, kitosan, fiber, ilaç salımı

Investigation of Drug Release from Chitosan Fibers by QCM

ABSTRACT: In this study, the electrospun fibers of chitosan (Ch)/poly (methyl methacrylate) (PMMA) (K1), Ch/PMMA (K2) containing 0.3 wt.% ibuprofen (Ibu) and Ch/PMMA (K3) containing 0.6 wt.% Ibu were obtained for the first time by electrospinning technique. The controlled release of ibuprofen from the K2 and K3 fiber surfaces was investigated by quartz crystal microbalance (QCM) system. The results of QCM were compared with the results of ultraviolet-visible (UV-Vis) absorption spectroscopy. The morphological characteristics of the biocompatible fibers were characterized by scanning electron microscopy with energy dispersive spectroscopy (SEM-EDS). It was observed that the best drug release mechanism from the drug release kinetics graphs was attributed to the K2 fiber structure obtained from the Ch/PMMA solution containing 0.3 wt.% Ibu and this was found to be the optimal drug concentration.

Keywords: Electrospinning, chitosan, fiber, drug release

Neslihan NOHUT MAŞLAKCI (Orcid ID: 0000-0003-1282-2477), Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Gelendost Meslek Yüksekokulu, Gıda İşletme Bölümü, 32900, Isparta/Türkiye

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Neslihan NOHUT MAŞLAKCI, e-mail: neslihanohut@sdu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 07.08.2018
Kabul tarihi / Accepted: 07.12.2018

GİRİŞ

Son yıllarda nanoteknolojinin hızlı gelişimi, fiber tabanlı ilaç salım sistemlerinin biyomedikal alanda giderek önem kazanmasını sağlamıştır. Buna bağlı olarak, fiber tabanlı ilaç salımı uygulamalarında istenilen özelliklere sahip bazı polimerlerin geliştirilmesine odaklanılmıştır (Karthikeyan ve ark., 2015).

Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlerde, ilaçlar çok uzun süreler boyunca sürekli ve kontrollü bir şekilde salınabilmektedir (Karthikeyan ve ark., 2015). İlaç salımı sistemlerinde seçilen materyalin biyolojik olarak parçalanabilir, biyo-uyumlu ve toksik olmaması gibi bazı önemli özelliklere sahip olması gerekmektedir. Özellikle kitosan biyolojik olarak parçalanabilen, biyo-uyumlu ve toksik olmayan doğal bir materyaldir (Abdul Amer ve ark., 2014). Bununla birlikte, poli(metil metakrilat) (PMMA), biyo-uyumluluğu ve mükemmel mekanik özellikleri nedeniyle en çok kullanılan biyomedikal malzemelerden biridir (Bettencourt ve Almeida, 2012). Fibroin nanofiberler, dokunmamış fiberler, mikroküreler ve filmler gibi çeşitli yapılarda kullanılan PMMA, kontrollü yayılımlar için iyi bir potansiyel matristir (Bettencourt ve Almeida, 2012; Bae ve ark., 2013; Shaked ve ark., 2015; Fattahi ve ark., 2017). Bununla birlikte, PMMA'nın çok yönlülüğü, nispeten manipülasyon kolaylığı ve düşük toksisiteye sahip olması nedeniyle kontrollü ilaç salımında taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde de bu polimerik malzeme ile ilgili yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir (Bettencourt ve Almeida, 2012; Bettencourt ve Almeida, 2015).

Bu çalışmada, kütlece farklı % değerlerine sahip hidrofobik ibuprofen (Ibu) içeren biyo-uyumlu kitosan fiberleri elde etmek için, PMMA destek polimer olarak seçilmiştir. İlaç yüklü K2 ve K3 fiberleri elektro-egirme tekniği ile kuvars kristal elektrot yüzeyinde biriktirilmiştir. Kütle hassasiyetine karşı oldukça duyarlı bir cihaz olan

kuvars kristal mikrobalsans (QCM), kristal yüzeyinde biriken nanogramdan çok daha küçük kütle değişikliklerini izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Arida ve Tabakha, 2007; Celik ve Uygun Oksuz, 2015; Nohut Maslakci ve ark., 2017). Hassas kaplamalar ile elektrotların modifikasyonu sayesinde QCM cihazları, arayüz ölçüm kabiliyetlerine bağlı olarak çevresel izleme, kimyasal ve biyokimyasal analizler için güvenilir sensörler olarak bilinmektedir. QCM; nanotüp, nanofiberler ve nano montajlı ince filmler gibi nano yapıları birçok malzemenin sensör duyarlılığını artırmaktadır (Arida ve Tabakha, 2007; Celik ve Uygun Oksuz, 2015; Nohut Maslakci ve ark., 2017). Ek olarak, QCM, gözenekli yapıya sahip olan materyallerin sensör özelliklerini geliştirmek için umut vaat eden bir yöntemdir.

Bu çalışmada QCM sistemi kullanılarak, ilaç yüklü fiber kaplı elektrot yüzeylerinden ilaç salımı, zamana bağlı olarak kütle-frekans değişimleri ile incelenmiştir. Fiber kaplı elektrot yüzeylerinin ilaç içeriği, reolojik davranışı açısından değerlendirilmiştir. İlaç salımı sonrası elde edilen QCM sonuçları ile UV-Vis spektroskopisi analiz sonuçları karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Materyal

Poli(metil metakrilat) (PMMA, Mw: 120.000 g mol⁻¹), kitosan (Mw: 1.10 x10⁶ g mol⁻¹ orta moleküler ağırlıkta, deasetilasyon derecesi: %75-85, Ch), ibuprofen sodyum tuzu (C₁₃H₁₇O₂Na, Ibu) ve diklorometan (CH₂Cl₂, DCM) Sigma-Aldrich' den satın alınmıştır. Sodyum klorür (NaCl) ve trifloroasetik asit (CF₃COOH, TFA) Merck firmasından temin edilmiştir. Deneylerde saf su kullanılmış olup, tüm kimyasallar analitik reaktif derecesine sahiptir.

Yöntem

Elektrospun Fiber Çözeltilerinin Hazırlanışı

Bu çalışmada, kütlece % 0.3 ve % 0.6 Ibu içeren biyo-uyumlu Ch fiberlerini elde etmek için, PMMA destek polimer olarak seçilmiştir. Kütlece % 40 PMMA, TFA/DCM (70/30 V/V) içerisinde tamamen çözünene kadar oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırılmıştır. Yine aynı şekilde, kütlece % 5 Ch, TFA/DCM (70/30 V/V) içerisinde homojen karışım elde edebilmek için bir gece boyunca karıştırılmıştır. PMMA ve Ch çözeltilerinden 1/1 hacim oranında alınarak homojen bir çözelti karışımı elde etmek için 72 saat oda koşullarında karıştırılmıştır.

Ayrıca, ilaç içeren çözeltiler sırası ile kütlece % 40 PMMA ve % 5 Ch'dan hazırlanan 1/1 hacim oranına sahip karışım içerisinde kütlece % 0.3 ve % 0.6 Ibu eklenerek 72 saat boyunca oda koşullarında karıştırılarak hazırlanmıştır. Fiber kaplı QCM elektrot yüzeylerinden ilaç salımı kütlece % 0.9'luk NaCl çözeltisinin sürekli geçmesi ile gerçekleştirilmiştir.

Elektro-Eğirme Sisteminin Kurulumu

Hazırlanan çözeltilerden fiber elde etmek için yatay kurulumlu bir elektro-eğirme sistemi kullanılmıştır. Elektro-eğirme deneyleri oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. PMMA çözeltisi, 0.3 mm'lik bir iç çapa sahip bir iğne ile donatılmış 2 mL'lik bir şırıngaya yerleştirilmiştir. Voltaj 15 kV ve akış hızı 10 μ L saat⁻¹ olarak optimize edilmiştir. İğne, 0-30 kV aralığında doğru akım (DC) gerilimleri üreten DC yüksek voltaj dönüştürücüsünün elektroduna bağlanmıştır. İğne ucundan 12 cm'lik uzaklıkta bulunan bir alüminyum folyo üzerine QCM

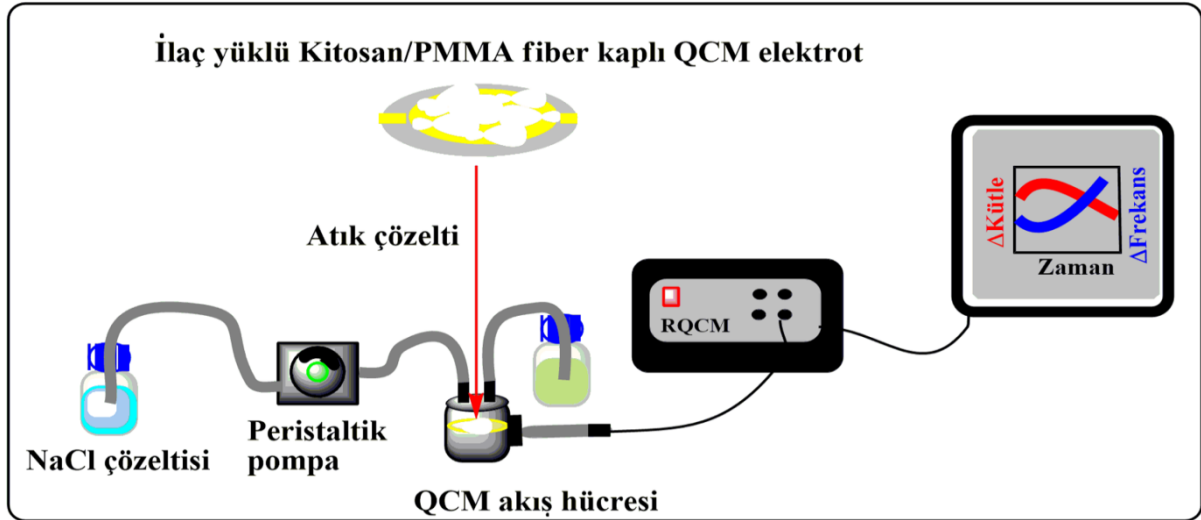
elektrotlar yerleştirilmiştir. Sürekli ve sabit miktarda bir çözelti sağlayabilmek için bir şırınga pompası (New Era Pump System Inc., ABD) kullanılmıştır. Yüksek voltaj uygulandığında iğneden üretilen polimer jetleri, topraklanmış toplayıcı üzerinde fiber membran olarak biriktirilmiştir. Son olarak, çözücünün uzaklaştırılması için fiber kaplı elektrotlar bir gece boyunca oda sıcaklığında kurutulmuştur. İlaç yüklü Ch/PMMA fiberleri elektro-eğirme tekniği ile QCM elektrot yüzeyinde biriktirilmiştir.

Nanofiberlerin Karakterizasyonu

K1, K2 ve K3 fiberlerin morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM, FEI Quanta FEG 250) kullanılarak incelenmiştir. Nanofiberlerin elementel analizi EDS (Bruker EDAX/EDS) ile gerçekleştirilmiştir. Örneklerin ilaç salımını incelemek için UV-Vis spektrum ölçümleri Perkin Elmer Lambda 20 UV-Vis spektroskopisi ile 1 cm yol uzunluğunda kuvars hücresi kullanılarak 300-900 nm arasında kütlece % 0.9'luk NaCl çözeltisi içerisinde alınmıştır.

Kuvars Kristal Mikrobalans (QCM)

QCM sensörler, her iki tarafı ince bir tabaka altın ile kaplanmış ve 5 MHz frekansta çalışan disk şeklinde, AT kesim piezoelektrik kuvars kristalinden oluşmaktadır. İlaç yüklü fiber kaplı QCM sensör elektrotların rezonans frekansları bir QCM dijital kontrol cihazı (MAXTEK RQCM, Research Quartz Crystal Microbalance Monitor) kullanılarak ölçülmüştür. Bu çalışmada kullanılan QCM sistemi Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. İlaç salımı için kullanılan QCM sisteminin şematik diyagramı

BULGULAR VE TARTIŞMA

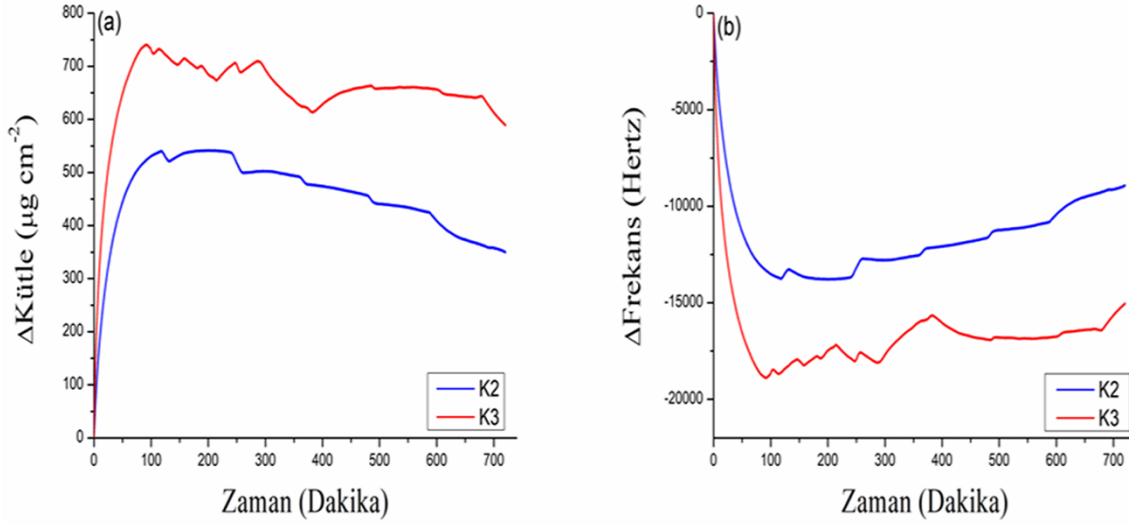
Kuvars Kristal Mikrobalsans (QCM) Sonuçları

K2 ve K3 elektrospun fiberlerinin içerdiği Ibu'nun kontrollü salım profilleri Şekil 2a-b'de gösterildiği gibi QCM sistemi kullanılarak incelenmiştir. Kütle-zaman grafiği eğrilerinde, kütledeki ilk hızlı artış, ilaç yüklü polimer fiberlerin şişmesinden kaynaklanmıştır (Celik ve Uygun Oksuz, 2015). İlaç salımı başladığında, zamana bağlı kütle azalmıştır. Tüm numunelerin kinetik çalışmaları QCM ölçümleri ile incelenmiştir. Bu amaçla, QCM sisteminden salımı gerçekleşen her bir fraksiyonel birikimli ilaç miktarı (M_t/M_∞), $t^{0.5}$ 'in bir fonksiyonu olarak çizilmiştir (Şekil 3). K2 ve K3 numunelerinden elde edilen ibuprofen salım mekanizmasının R^2 değerleri, $M_t/M_\infty < 0.6$ için hesaplanmış ve özellikle K2 için doğrusal bir sonuç elde edilmiştir. K2 ve K3 fiberlerinin R^2 değerleri sırasıyla 0.95587 ve 0.68406 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ayrıca UV-Vis kinetik analizinden elde edilen sonuçlar ile desteklenmiştir. Şekil 3'de verilen sonuçlara göre Ibu'nun salımı Eşitlik 1'de ifade edildiği gibi $0 < M_t/M_\infty < 0.6$ için Fickian difüzyon yasasına uymaktadır.

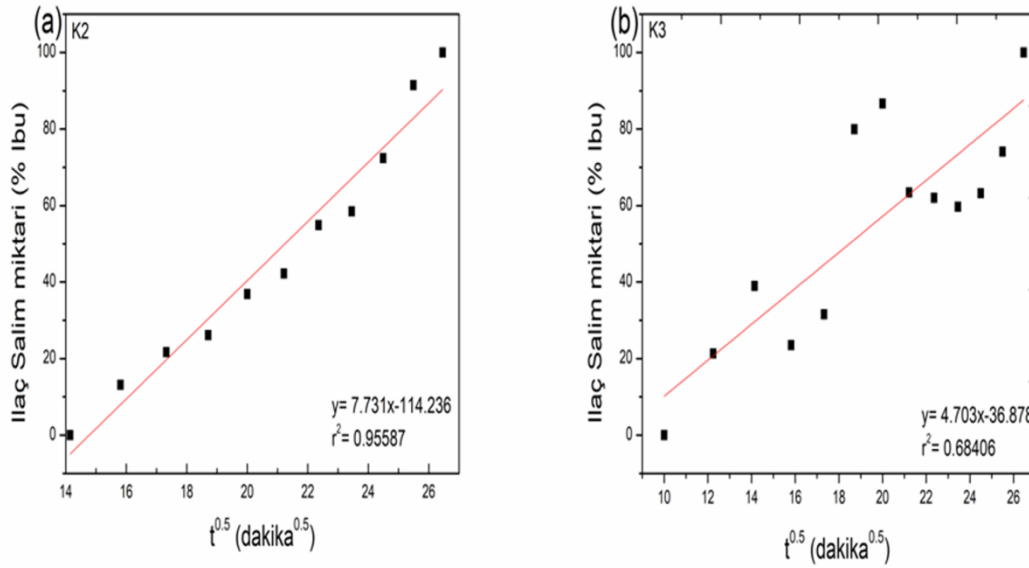
$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (1)$$

Burada M_t ve M_∞ , t zamanında ve sonsuz zamanda salımı olan ilacın kümülatif miktarlarını, k; polimer/ilâç sisteminin fiziksel özelliklerini ve ölçüm yönteminden gelen bazı fiziksel katkıları içeren ilacın hız sabitini ve n ise elde edilen ilâç salım mekanizmasını belirleyen salım üstelini göstermektedir (Verreck ve ark., 2003; Celik ve Uygun Oksuz, 2015; Sadri ve ark., 2016). $n = 0.5$ için salım mekanizması Fickian difüzyonu olarak tanımlanmıştır (Verreck ve ark., 2003; Celik ve Uygun Oksuz, 2015; Sadri ve ark., 2016). Bu çalışmada ilâç yüklü K2 fiberleri, K3 fiberlerinden daha etkili ve homojen ilâç salımı göstermiştir.

Polimer matrisler ilacın salım profilini etkilemektedir. Polimer matrisin deney ortamında şişmesi ve çözünürlüğü, ilacın da polimer matrisi içerisindeki çözünürlüğü ilâç salımını etkileyen önemli faktörlerdir (Tungprapa ve ark., 2007; Celik ve Uygun Oksuz, 2015). QCM sonuçları, K2 ve K3 fiberlerinde başlangıçtaki kütle artışının polimerin şişmesinden kaynaklandığı ve her iki ilâç konsantrasyonunda ilâç salımlarının benzer olduğunu göstermiştir (Şekil 2). Daha önce yapılan çalışmalar, ilâç salımında kullanılan kitosan içeren film ve fiber yapılarının ilâç taşıyıcı sistemlerde oldukça yararlı olduğunu göstermiştir (Wang ve ark., 2005).



Şekil 2. İlaç yüklü kitosan fiberlerinin zamana bağlı kütle (a) ve frekans (b) değişim grafiği

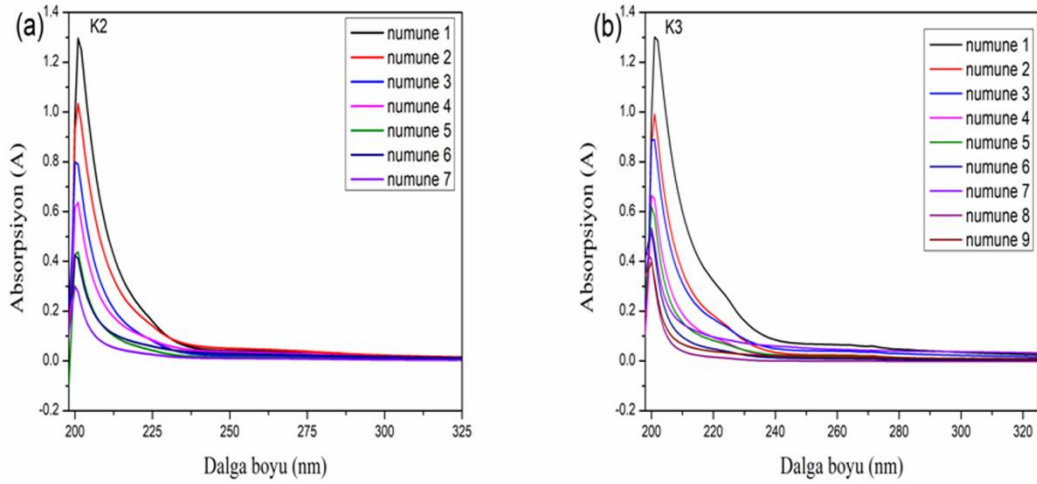


Şekil 3. (a) K2 ve (b) K3 fiberlerinin $t^{0.5}$ 'e karşı ibuprofen salım grafiği

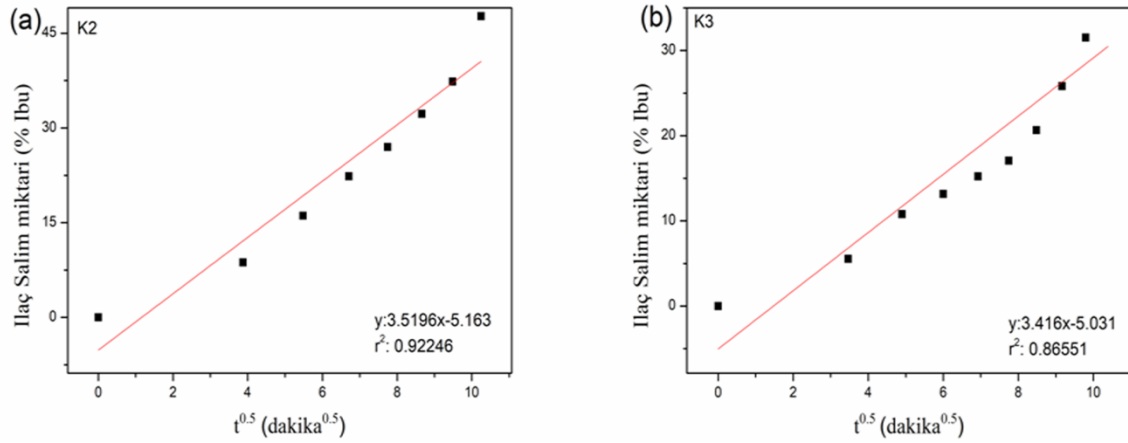
UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi

UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak farklı konsantrasyonlardaki Ibu'nun Ch/PMMA fiberleri içerisinde salımı incelenmiştir. UV-Vis ölçümleri için numuneler, belirli zaman aralıklarında QCM tarafından salınan ilaç çözeltilerinden alınmıştır. Ibu'nun karakteristik absorpsiyon bandı yaklaşık 225 nm'de gözlenmiştir. K2 ve K3 fiberlerinden

salımı gerçekleşen Ibu'nun UV-Vis absorpsiyon spektrumları Şekil 4'te, salınan ilacın miktarının $t^{0.5}$ 'e karşı grafiği ise Şekil 5'te verilmiştir. QCM ölçümlerinden elde edilen veriler UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi sonuçları ile doğrulanmıştır. Yapılan çalışmada, her iki örneğin QCM ölçümleri sırasında alınan atık çözeltiler içerisindeki ilaç miktarı artan zamana bağlı olarak azaldığı için absorpsiyon değerinin de düştüğü gözlenmiştir.



Şekil 4. (a) K2 ve (b) K3 ilaç yüklü fiberlerden salınan ilacın UV-Vis spektrumları

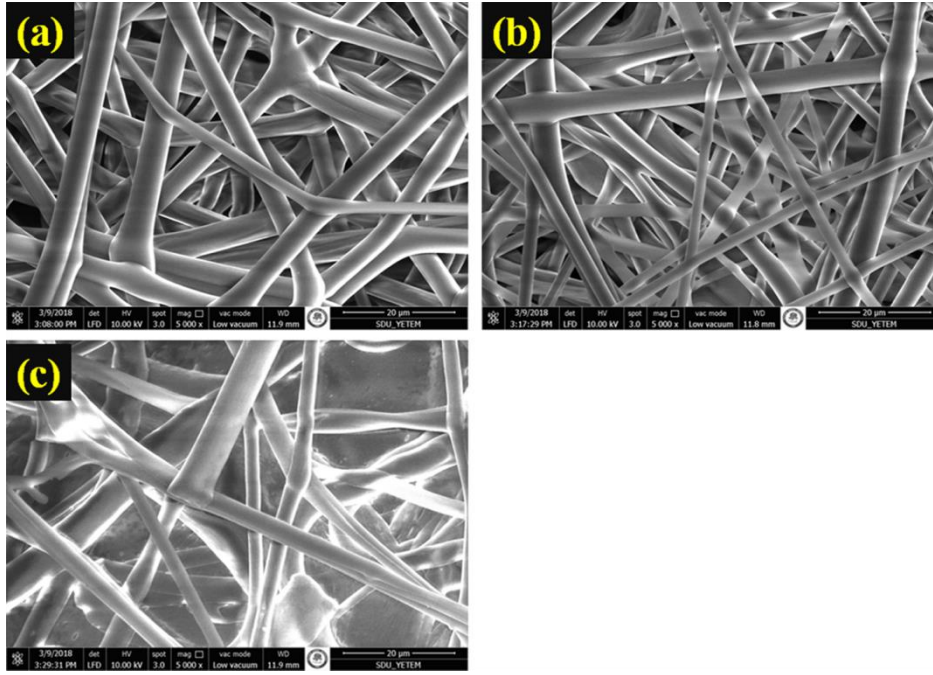


Şekil 5. K2 ve K3 ilaç yüklü fiberlerin $t^{0.5}$ e karşı UV-Vis spektrumundan elde edilen ilaç salım grafiği

Elektrospun nanofiberlerin SEM-EDS sonuçları

Elektrospun K1, K2 ve K3 fiberlerinin SEM görüntüleri Şekil 6'da verilmiştir. Tüm fiber numunelerin K1, K2 ve K3'ün SEM görüntülerine ait fiberlerin uzunlukları boyunca neredeyse düzgün çaplara ve boncuksuz yüzeylere sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 6a-c). Fiberlerin ortalama çapları Ch'nın ve PMMA'nın ortalama molekül ağırlığına, Ibu içeriğine bağlı olarak sırasıyla K1 fiber örneği için $4.00 \pm 0.95 \mu\text{m}$; K2 için $2.62 \pm 1.16 \mu\text{m}$ ve

K3 için $3.45 \pm 1.35 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir (Şekil 6). Bu değişiklik, liflerin hazırlandığı PMMA çözeltilerinin yük yoğunluğundaki azalmadan kaynaklanmaktadır (Dong ve ark., 2004; Feng ve ark., 2010; Qian ve ark., 2010; Sunar ve Haşçıçek, 2017). Çözeltinin viskozitesi, polimer jetleri tarafından taşınan yük yoğunluğu ve çözeltinin yüzey gerilimi gibi parametreler liflerin morfolojisini ve çap boyutunu etkileyen önemli faktörlerdir (Elsabee ve ark., 2012; Sunar ve Haşçıçek, 2017).



Şekil 6. K1 (a), K2 (b) ve K3 (c) polimer çözeltilerinden elde edilen fiberlerin SEM görüntüleri

Çizelge 1’de verilen EDS sonuçları, K1 fiberleri içerisinde Ibu’nun iyi bir şekilde katıldığını göstermektedir. Bütün fiber örneklerinin doğru bir şekilde temsil edilmesi için aynı örnekte en az üç farklı alanda EDS

analizi gerçekleştirilmiştir. Ibu içeren K2 ve K3 fiberlerin elementel analizinde kütlece % Na içeriği sırasıyla, % 0.28 ve % 0.55 olarak bulunmuştur.

Çizelge 1. Fiber örneklerinin kütlece % element içerikleri

Fiber Örnekler	Kütlece % element içeriği			
	C	N	O	Na
K1	69.87	4.27	25.86	-
K2	66.34	5.68	27.70	0.28
K3	64.56	4.52	30.37	0.55

SONUÇ

Bu çalışmada, ilaç yüklü Ch/PMMA fiberleri elektro-eğirme tekniği ile başarılı bir şekilde hazırlanmıştır. Ibu salımı, QCM sistemi ile kontrol edilmiştir. Kütlece % 0.3 Ibu yüklü Ch/PMMA (K2) fiberleri, kütlece % 0.6 Ibu yüklü Ch/PMMA (K3) fiberlerine kıyasla daha verimli salım profili göstermiştir. İlaç salımının kinetik çalışmaları aynı zamanda UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi sonuçları ile

doğrulanmıştır. İlaç salım deneylerinin kinetik değerlendirmesine bağlı olarak en iyi ilaç salım mekanizmasını K2 fiber yapısının verdiği gözlenmiş olup, K2’nin Ibu miktarı ideal ilaç konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak kütlece % 0.3 Ibu içeren biyo-bozunur Ch/PMMA fiber malzemesi çalışmalarda belirli zaman aralıklarında sabit kalabilmesi ilaç uygulama sürecini kısaltırken, ilaç etkinliğini ise arttırabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdul Amer ZJ, Kareem Ahmed J, Fahim Abbas S, 2014. Chitosan/PMMA Bioblend for Drug Release Applications. *International Journal of Engineering Technology*, 4: 318-324.
- Arida AI, Tabakha MMA, 2007. Encapsulation of Ketoprofen for Controlled Drug Release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66: 48-54.
- Bae HS, Haider A, Kamruzzaman Selim KM, Kang DY, Kim EJ, Kang IK, 2013. Fabrication of Highly porous PMMA Electrospun Fibers and Their Application in the Removal of Phenol and Iodine. *Journal of Polymer Research*, 20(158): 1-7.
- Bettencourt A, Almeida AJ, 2012. Poly(methyl methacrylate) Particulate Carriers in Drug Delivery. *Journal of Microencapsulation*, 29(4): 353-367.
- Bettencourt A, Almeida AJ, 2015. Poly(methyl methacrylate): Drug Delivery Applications. Taylor and Francis Vol: 11, pp. 1-15, London-UK.
- Celik G, Uygun Oksuz A, 2015. Controlled Release of Ibuprofen From Electrospun Biocompatible Nanofibers with *In Situ* QCM Measurements. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 52: 76-83.
- Dong H, Nyame V, Macdiarmid AG, Jones WE, 2004. Polyaniline/Poly(methyl methacrylate) Coaxial Fibers: The Fabrication and Effects of the Solution Properties on the Morphology of Electrospun Core Fibers. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 42: 3934-3942.
- Elsabee MZ, Naguib HF, Morsi RE, 2012. Chitosan Based Nanofibers, Review. *Materials Science and Engineering C*, 32: 1711-1726.
- Fattahi P, Dover, JT, Brown JL, 2017. 3D Near-Field Electrospinning of Biomaterial Microfibers with Potential for Blended Microfiber-Cell-Loaded Gel Composite Structures. *Advanced Healthcare Materials*, 6(1700456): 1-9.
- Feng C, Khulbe KC, Matsuura T, 2010. Recent Progress in the Preparation, Characterization, and Applications of Nanofibers and Nanofiber Membranes via Electrospinning/Interfacial Polymerization. *Journal of Applied Polymer Science*, 115: 756-776.
- Karthikeyan K, Sowjanya RS, Yugandhar ADV, Gopinath S, Korrapati PS, 2015. Design and Development of a Topical Dosage form for the Convenient Delivery of Electrospun Drug Loaded Nanofibers. *RSC Advances*, 5: 52420-52426.
- Nohut Maslakci N, Ulusoy S, Uygun Oksuz A. 2017. Investigation of The Effects of Plasma-Treated Chitosan Electrospun Fibers onto Biofilm Formation. *Sensors and Actuators B* 246: 887-895.
- Qian YF, Su Y, Li XQ, Wang HS, He, CH, 2010. Electrospinning of Polymethyl Methacrylate Nanofibres in Different Solvents. *Iranian Polymer Journal*, 19(2): 123-129.
- Sadri M, Mohammadi A, Hosseini H, 2016. Drug Release Rate and Kinetic Investigation of Composite Polymeric Nanofibers. *Nanomedicine Research Journal*, 1(2): 112-121.

- Shaked E, Shani Y, Zilberman, M, Scheinowitz M, 2015. Poly(methyl methacrylate) Particles for Local Drug Delivery Using Shock Wave Lithotripsy: In Vitro Proof of Concept Experiment. Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials, 103B: 1228-1237.
- Sunar BS, Hasçıçek C, 2017. Elektroğrilmiş Nanoliflerin İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak ve Doku Mühendisliğinde Kullanımı. Marmara Pharmaceutical Journal, 21(3): 425-435.
- Tungprapa S, Jangchud I, Suaphol P, 2007. Release Characteristics of Four Model Drugs from Drug-Loaded Electrospun Cellulose Acetate Fiber Mats. Polymer, 48: 5030-5041.
- Verreck G, Chun I, Rosenblatt J, Peeters J, van Dijck A, Mensch J, Noppe M, Brewster ME, 2003. Incorporation of Drugs in an Amorphous State into Electrospun Nanofibers Composed of A Water-Insoluble, Nonbiodegradable Polymer. Journal of Controlled Release, 92: 349-360.
- Wang Q, Du Y, Fan L, 2005. Properties of Chitosan/Poly(vinyl alcohol) Films for Drug-Controlled Release. Journal of Applied Polymer Science, 96: 808-813.