

# KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Menemşe Gümüşderelioğlu\*  
Dilek İmren\*\*

Uzun zamandır, vücudun belirli bölgelerine ilacı bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerinin düşü kurulmasına karşın, ancak son yıllarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi mümkün oldu. Kısa zaman içerisinde bu yeni ilaç salım sistemleri, kardiyoloji, oftalmoloji, endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji dahil olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili oldu.

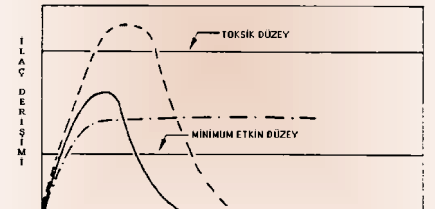
rak hızla azaldığı dikkati çekiyor. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlı. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilir.

İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağ) bağlandığı ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda artırılabilir ve yeni tedaviler mümkün olur.

Kontrollü ilaç salımının yararları şunlar: 1) tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması, 2) salımın belirli bir hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı yan etkilerin azaltılması, 3) gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi,

4) önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu geliştirecek şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi, 5) kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılması. Ancak, yine de bu tür sistemler geliştirilirken aşağıdaki noktalar gözönünde bulundurulmalıdır: ilacı taşıyan (solan) malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi ya da hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı.

Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinin büyük bir hızla gelişimi, yalnızca sundukları avantajlara bağlanmama-



İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi.

ilaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklinde; ve bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektiriyorlar. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren grafik incelendiğinde ilaç alımını takiben kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kala-

li. Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun süren araştırma ve geliştirme faaliyetlerini gerektirir. Bu nedenle, ilaç firmaları araştırmalarını, yeni ilaç geliştirmek yerine, var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltilir. Bunun için de kontrollu salım formülasyonları geliştirmektedirler. Bu alanda üretilen ilk ticari ürün, Spansules® olarak adlandırılmıştır. 1950'li yılların başında geliştirilen bu ürün oral yolla alınan ilaçların etki süresini uzatmak için tasarlanmış olup çözünebilir kaplama materyaline sahip küçük kürelerden oluşuyor. Çeşitli kalınlıklarda kaplamalar kullanılarak ilacın çözünme süresi değiştirilebiliyor. Böyle formülasyonlar “geciktirilmiş salım ürünleri” olarak adlandırılıyorlar.

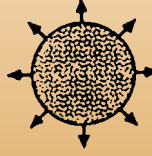
İlaçların polimer ya da lipid sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunuyor: 1) ilaçların sistemden difüzyonu, 2) bir kimyasal ya da enzimatik reaksiyonla sistemin bozunmasını takiben ilaç salımı ya da ilaç molekülünün sistemden kopması, 3) sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi, 4) fizyolojik bir gereksinime cevap olarak ilaç salımının gerçekleşmesi. Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonu da mümkün.

## Difüzyon-kontrollu Sistemler

Rezervuar ya da zar-kontrollu olarak adlandırılan ilaç salım cihazları, ilacın ince bir polimerik zar (membran) ile çevrelediği bir çekirdek görünümündeler. İlaç salımı, zardan difüzyonla (yayıma, sızma) gerçekleşir. Bu tür sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcut. Ocusert® adıyla bilinen ürün, glokom hastalığının (körlüğe neden olan bir göz hastalığı) tedavisinde kullanılmak üzere pilokarpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibaret-



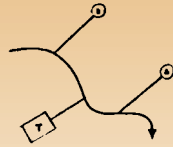
İlacın polimer zardan difüzlendiği rezervuar sistem.



İlacın polimer içerisinde dağıtıldığı ya da çözüldüğü matris sistem.



Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem.



Polimer ilaç konjugatları (eğri, polimer zincirini; D, ilacı; T ise vücut içerisindeki hedefi gösterir)

Çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler (küçük noktalar ilacı, oklar ise ilacın salım yönünü göstermektedir)

tir. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert, uzun süreli olarak sabit hızda pilokarpin salar. Rahim içerisine yerleştirilen Progestasert® ve kolun üst kısmına yerleştirilen Norplant® isimli cihazlar da doğum kontrol ilaçlarının salımını gerçekleştirirler. Norplant® herbiri 20x2 mm boyutundaki 6 adet silikon tüpten oluşur. Bu tüplerin içerisinde gebeliği önleyici levonorgestrel isimli bir hormon bulunur. Sistem, 5 yıldan daha uzun bir sürede difüzyon yoluyla hormonu salmakta ve etkin bir biçimde kullanılmakta.

Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra, deri üzerine yapıştırılarak da başarılı bir şekilde kullanılırlar. İkinci kullanım “transdermal (deri geçişli) sistem” olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır.

Monolitik cihazlardaysa ilaç, bir polimer kalıp içerisinde dağıtılmış ya da çözülmüştür ve salım yine difüzyonla gerçekleşir. Transdermal sistemler, monolitik cihaz formunda da hazırlanabilir.

## Su Geçiş-kontrollu Sistemler

İlaç salım hızının suyun cihaz içerisine girişi ile kontrol edildiği sistemler “su geçiş-kontrollu sistemler” olarak adlandırılır. Bu tür cihazlar, ozmotik yada şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilirler. Ozmotik cihazda, ilaç, lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır. Sistemi çevreleyen yarıgeçirgen zar suyun içeri girişine izin verir, ancak ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su, ilacın yarattığı ozmoz nedeniyle sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ilacı dışarı pompalar.

Şişebilen cihazlardaysa ilaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip, hid-

rofilik (suyu seven) bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak, böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su matrisi şişirir ve böylelikle ilaç kolaylıkla polimerden dışarı salınır.

Şu ana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur. Bunlardan ilki Osmet® olarak bilinen, yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda ve 0.6 cm çapında bir kapsül şeklinde olup, hayvan dokusuna yerleştirilerek, seçilen bir ilacı kontrollu hızlarda salar. Oros® olarak adlandırılan ikinci tip cihaz ise ağızdan kullanımlar için düşünülmüş. Cihaz, ilacı bir tablet içerisine sıkıştırıp, yarıgeçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerle bir çıkış deliği açarak hazırlanmıştır.

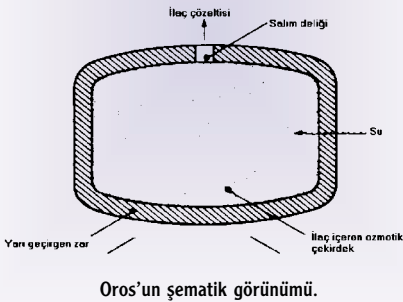
Çok sayıda şişebilen sistem geliştirilmesine karşın, yalnızca Geomatrix® adıyla bilinen ürün piyasaya sürülmüş bulunuyor. Bu cihazda ilaç, şişebilen bir polimerde dağıtılmış ve tablet haline sıkıştırılmış durumda. Cihazın iki kenarıysa suyu-geçirmeyen bir polimerle kaplanmış bulunuyor. Bu kaplama, matrisin şişmesini azaltarak salım hızını düzenliyor.

## Kimyasal-kontrollu Sistemler

Kimyasal-kontrollu ilaç salım sistemlerinin bir türünde; ilaç, polimer zincirine kovalent yolla bağlanmıştır. Bu cihaz, deri altına yerleştirilerek ya da damar içine enjeksiyonla vücudun belirli bölgesine hedeflenerek kullanılır. İlaç salımı, kovalent bağların kimyasal ya da enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşir. İlaçların suda çözünebilir polimerlere kimyasal olarak bağlanması, ilaçlara “dokuya hedefleme” ve “bağışıklık eksikliğinin azaltılması” gibi yeni özellikler sağlar. Örneğin, adenozin deaminaz (ADA) ve asparajinaz gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinler poli(etilen glikol)'e bağlanarak hem biyolojik yarı ömürleri uzatılmış, hem de bağışıklık eksiklikleri azaltılmıştır. Bu cihazlar akut lösemi ve ADA eksikliği ile ilgili bağışıklık sistemi hastalıkları için yeni tedaviler sunar. Polimerik ilaç konjugatlarının herhangi bir hastalıklı dokuya (örneğin tümör) hedeflendiği

uygulamalarda, ilaçlar böbrek tarafından parçalanıp yok edilebilen suda çözünebilir, biyoyumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır ve hedefe ulaşıldığında zincirden kopar. Bu yaklaşım çok sayıda kanser kemoterapisinde kullanılmış bulunuyor ve “pasif hedefleme” olarak adlandırılıyor. İlaçların belirli dokulara aktif olarak hedeflenmesi, polimerik ilaç konjugatının dokudaki hücre-yüzey almaçları tarafından tanınacak bir molekülle (antikör, karbonhidrat gibi) birleştirilmesiyle sağlanır. Klinik çalışmaları sürdürülen bu yaklaşımın zorluğu, spesifik hedefleme moleküllerinin bulunmasında.

Vücut içerisinde bozunarak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı “biyobozunan sistemler”, rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler; en büyük fark ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir, ya da salım bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan uzaklaşır. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışı.



Oros'ın şematik görünümü.

İlacın biyobozunur polimer zarla çevrildiği sistemler gebeliği önleyici hormonların salımında kullanılmakta. Capronor olarak bilinen en gelişmiş cihaz, biyobozunur poli(e-kaprolakton) kapsül içerisinde levonorgestrel kontraseptik (gebelik önleyici) steroidini içeriyor. Cihaz, sabit hızlarda 1 yıl süreyle levonorgestrel salımını sağlamak için tasarlanmış bulunuyor ve 3 yılda tamamıyla bozunuyor.

İlacın biyobozunur matris içerisinde dağıtıldığı sistemlerde, taşıyıcı olarak poli(orto ester)ler ve polianhidritler kullanılıyor. Polianhidrit matrisler, “carmustine” (BCNU) gibi beyin kanserini tedavi edici kemoterapik ilaçların

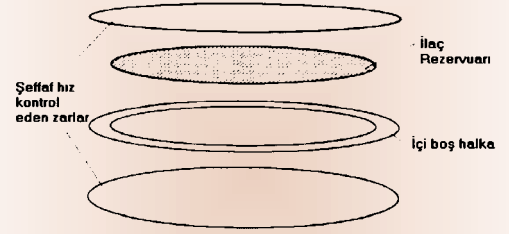
bölgesel salımı için kullanılmış bulunuyor. Uygulama sırasında cerrah mümkün olduğunca tümörü alıyor ve tümör bölgesine 8 adet küçük polimer-ilaç sistemi yerleştiriyor. İlaç, kalan tümör hücrelerini öldürmek için 1 ay boyunca polimerden salınıyor. İlaç lokal olarak uygulandığından, kemoterapiden kaynaklanan yan etkiler en düşük düzeyde tutulmuş oluyor. Klinik denemeler, 2 yıl sonunda bu yolla tedavi edilen hastaların % 31'inin, edilmeyenlerin ise % 6'sının yaşadığını göstermiş bulunuyor. Bu tedavinin, beyin kanserinde kullanımı FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından 1996 yılında onaylanmıştır.

Poli(orto ester) sistemler de kanser kemoterapisi ve doğum kontrolü amaçlı olarak denenmiştir ve ürünler piyasaya sunulmak üzere geliştirilmektedir.

## Ayarlanabilen Sistemler

Ayarlanmış sistemler, dışarıdan ayarlanan ve kendi kendine-ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mekanik pompalar dışarıdan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanlarıdır. Bu pompalar rezervuar bir sistemden (depodan) bir sonda yardımıyla ilacı vücuda dağıtırlar. Pompalar vücut dışında taşınabilir ya da vücudun uygun bir bölgesine yerleştirilebilir. Şeker hastalarında, kandaki glukoz seviyesine göre insülin salımını kontrol eden sistemler en önemli uygulamadır. Dışarıdan ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanısıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ultrason, biyobozunabilir polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür.

Kendi kendine-ayarlanabilen sistemlerse “substrat-duyarlı” ya da “çevre-duyarlı” olarak tasarlanabilirler. Substrat-duyarlı sistemler, belirli bir dış moleküle karşı cevap olarak bir ilacın salımını başlatabilen salım sistemleridir. Bu sistemin bir örneği uyuşturucu bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir ve normalde ilaç salmayan, ancak mor-



Ocuser'in şematik görünümü.

fine maruz kaldığında bir narkotik ajan olan naltrexone'u salan, vücuda yerleştirilebilen bir sistemdir.

Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler. Sistem tasarımı “akıllı polimerler” olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirir. Poli(N-izopropil akrilamid) bazlı sıcaklık-duyarlı polimerler sentezlenerek ilaç salım sistemlerindeki kullanılabilirlikleri araştırılmış bulunuyor. Sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği gösterilmiş durumda. pH-duyarlı polimerlerse mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmakta. Mide pH'ında (pH<2.0) büzüşen jeller, bağırsaklarda (pH>7.0) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamadaysa, düşük pH'da şişebilen polimerlerden kötü tatlı ilaçların salımı gerçekleştirilmiş bulunuyor. Ağzın nötral pH'ında (pH=7.0) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz. Midenin asidik ortamında pH düşer ve ilaç salınır.

## İlaç Salım Yolları

Bilim adamları ilaçların vücudun belirli bölgelerine salımı konusunda da araştırmalar yapıyorlar.

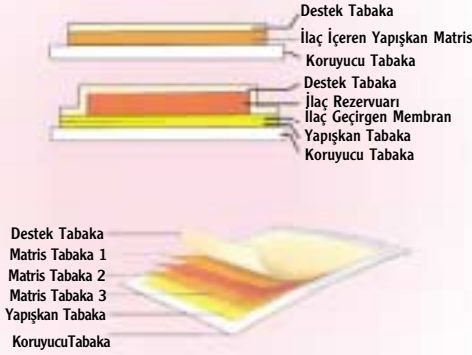
Transdermal yolla salım: Deri çoğu ilaçlar için geçirgen değildir. Ancak küçük lipofilik (yağ dostu) ilaçlar düşük hızlarda deriden geçebilirler. Transdermal uygulama, özellikle ağız yoluyla alındığında karaciğer tarafından yok edilen ilaçların salımına olanak sağlar. Sigara bağımlılığının tedavisinde kullanılan nikotin salan transdermal sistemlerin 12 haftalık kullanım süresi sonunda kişilerin sigarayı bırakmasında etkili olduğu görülmüştür. Transdermal ilaç taşıma sistemleri, tedavi etkisinin fazla oluşu, güvenlik ve hastaların uyumu açısından diğer sistemlere göre avantajlı. Bu yüzden kontrollü ilaç sa-

lim sistemleri ile ilgili piyasaya sürülen ilaçların çoğu transdermal ilaç taşıma sistemleri.

Oral yolla salım: Küçük moleküllerin oral yolla verilmesi, ilaç salımı için en sık kullanılan yöntem. Mide pH'ında çözünmeyen, ancak ince bağırsağın daha yüksek pH'ında çözünen emülsiyonlar, süspansiyonlar ya da kaplamalar gibi ilaç katkı kompleksleri geliştirilmiş bulunuyor. Ancak, protein ve peptid ilaçlar gibi büyük molekülü yapıların ağız yoluyla salımı henüz çözülmemiş bir problem. Bu tür ilaçlar genelde enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Ağızdan kullanımın daha cazip ve uygun bir yol olacağına bilinmesine karşın çeşitli güçlükler söz konusu. En önemli sorun, proteinlerin midedeki gastrik enzimler ve ince bağırsaktaki pankreatik enzimler tarafından sindirilmesi. Uygun çözümler, ilaçların mide ve ince bağırsaktaki sindirimini engelleyecek ve sindirim enzimlerinin çok az olduğu kalın bağırsakta (kolon) salımını sağlayacak taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi. Bu tür taşıyıcı sistemlerin yalnızca pH-duyarlı hidrojellerden hazırlanması yeterli değil; çünkü ince ve kalın bağırsağın pH'ları yaklaşık aynı (ince bağırsak pH'ı=4.8-8.2, kalın bağırsak pH'ı=7-8). Önerilen yöntem, yalnızca kalın bağırsakta mevcut mikrobiyal enzimler yardımıyla parçalanarak ilacı salacak polimerik taşıyıcıların hazırlanması. Bu çözüm, yalnızca protein ve peptid ilaçlar için değil, ülseratif kolit gibi kalın bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan düşük molekül ağırlıklı ilaçların salımı için de yararlı ve "kolon-spesifik ilaç salımı" olarak adlandırılıyor. Başta dekstran olmak üzere çeşitli doğal polimerler ve bazı sentetik polimerlerle hazırlanan bu tür sistemlerin kullanılabilirliği halen araştırılıyor.

Ayrıca, etkin ilaç salımı için ilacın mide-bağırsak sisteminde kalış süresini uzatmak üzere bağırsak mukozasına yapışmasını sağlayacak "yapıştırıcı polimerlerin" kullanıldığı sistemler de geliştirilmekte.

Akciğerlere salım: Astım gibi solunumla ilgili hastalıkların tedavisinde akciğere yerel salım gerçekleştirilmektedir. Akciğerlerin alveol içeren kısmı, geniş yüzey alanı, ince doku tabakası ve sınırlı miktarda proteolitik (protein parçalayıcı) enzim içermesi gibi avantajları nedeniyle ilaç salımı için son derece uy-

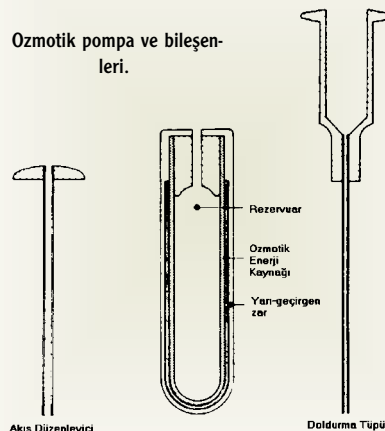


Çeşitli transdermal ilaç salım sistemlerinin kesit yapıları.

gun bir bölge. Günümüzde kullanılan akciğer salım sistemlerinin çoğu ilacı sıvı formda salar ve çevresel açıdan tehlikeli kloroflorokarbon (CFC) taşıyıcılarla birlikte kullanılır. Ayrıca, tekrarlanabilir şekilde ve etkili salım sağlayamazlar. Genelde ilacın % 10'undan azı akciğere ulaşır ve ilaçların birkaç saatte bir alınması gereklidir. Bu problemleri çözmeye yönelik olarak geliştirilen yeni ilaç salım sistemleri CFC taşıyıcılar içermez ve önceden programlanmış nefes alma hız ve hacim değerine uygun olarak sıvı ilaç formülasyonlarını çok küçük deliklerden (2.5 mikron çapında) kontrollu biçimde salarlar.

Diğer yollardan salım: Gebelikten korunma için vajinal yolla ilaç salan sistemler geliştirilmiş. Genelde bu sistemler 6 ay kullanılır ve 1 haftalık dönemlerle çıkartılır. Son yıllarda vajinaya dolaysız olarak antikor salan polimerik salım cihazları tasarlanmış ve bu cihazlar hamileliğin yanı sıra, cinsel yolla iletilen hastalıklara karşı da koruma sağlamış bulunuyor.

Göz de sürekli salım için uygun bir bölgedir. Bunun bir örneği, glokom tedavisi için 1 hafta süreyle yavaş bir şekilde pilocarpine adlı ilacı salan etilen-



vinil asetat kopolimerinden oluşan Ocusert® isimli kontrollu salım cihazı.

Burun, büyük moleküllerin salımı için önemli. Biyoadeziv kitosan mikroküreler kullanılarak çeşitli ilaçların burunda kalış süreleri uzatılmış. Buna ek olarak pozitif yüklü kitosan, burun epitel hücreleriyle etkileşip burun mukozasındaki sıkı bağları geçici bir süre için zayıflatarak ilaç geçirgenliğini artırmış bulunuyor. Bu yaklaşım insülin salımı için klinik deneme sürecinde.

Beyine ilaç salımı, sıkı bağlantılarla bir araya gelen endotel hücrelerin oluşturduğu "kan beyin bariyeri" nedeniyle oldukça zor. Bu bariyeri geçebilen birkaç peptid ve besin dışında yalnızca düşük molekül ağırlıklı, yağda çözünebilen ilaçların salımı gerçekleştirilebilir.

## Kontrollu İlaç Salım Teknolojisinin Geleceği

İlaç salımı disiplinlerarası bir alan. Malzeme bilimcileri, mühendisler, biyologlar ve eczacılar konuyla ilgili kavramları geliştirip, bunları klinik uygulamaya dönüştürmektedirler. Önümüzdeki 10 ila 20 yıl içerisinde bu makale kapsamında tartışılan yeni ilaç sistemlerinin klinik olarak uygulanması konusuna hız verilecektir.

İmmünoloji ve insan genomuyla ilgili ilerlemeler, belirli bölgelere ilaç salımını gerçekleştirebilecek hedefleme moleküllerinin türlerini aydınlatacak. Bileşim kimyasındaki ilerlemeler yeni biyomateryallerin geliştirilmesinde kullanılacak. Mikroelektronik ve nanoteknolojideki ilerlemeler, kan dolaşımına karışık kimyasal ve fiziksel işlevleri gerçekleştirecek çok küçük robotların yapılmasını sağlayacak. Bağırsak, akciğer ve deri gibi vücudun farklı girişlerinden iletim mekanizmalarının anlaşılması, yeni ilaç salım stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacak.

\* Prof Dr. Hacettepe Üniv., Kimya Mühendisliği ve Biyomühendislik Anabilim Dalları  
\*\* Araştırma Görevlisi

Kaynaklar  
Gümüşderelioğlu, M., "Biyomateryal", Ders Notları, Hacettepe Üniversitesi, 2000.  
Heller, J., Drug delivery systems. In Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine, B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons (eds.), Academic Press, USA, pp. 346-355, 1996.  
Langer, R., "Drug Delivery and Targeting", Nature, 392, 5-10, 1998.  
Peppas, N.A., P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, "Hydrogels in Pharmaceutical Formulations", Eur. J. Pharm. and Biopharm. 50, 27-46, 2000.