

Biyopolimerler ve Akıllı Polimerlere Genel Bakış, Akıllı Polimerlerin Biyomedikal Alandaki Uygulamaları: Geleneksel Derleme

Overview of Biopolymers and Smart Polymers, Applications of Smart Polymers in Biomedical Field: Traditional Review

 Meryem KAPLAN^{a,b},  Sema ÇALIŞ^a

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bSüleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Isparta, TÜRKİYE

ÖZET Polimerler, çok sayıda monomerin bir araya gelmesi sonucu oluşan makromoleküllerdir. Zaman içerisinde, biyomalzeme olarak kullanılan polimerlerin insan vücudu ile olan etkileşimleri göz önüne alınarak yeni polimerler sentezlenmiş ve bu sayede polimerlere ilişkin uygulama alanları oldukça genişlemiştir. Sağlık alanında kullanılan polimerik sistemlerin çoğunluğu için biyoyoumluluk ve biyoparçalanma, öncelikli 2 özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun yıllar boyunca araştırılan, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan polimerlerin, biyomedikal uygulamalarda kullanımı oldukça yaygınlaşmaktadır. Polimerlerin alt grubu olan “uyarana duyarlı polimerler” ise günümüz polimer uygulama ve araştırmalarının en popüler konularından birini oluşturmaktadır. Bu polimer grubunu diğer polimerlerden ayıran en önemli özelliği, uyarılara duyarlı polimerlerin elektrik ve manyetik alan, sıcaklık, pH ve ışık gibi çevresel uyarılara cevap verebilmesidir. Bu kapsamda, “akıllı” olarak da adlandırılan polimerlerin, insan vücuduna, çeşitli yollardan uygulanması sonucu fizyolojik koşullar ya da dışarıdan uygulanan ek bir uyarı sebebiyle fizikokimyasal özelliklerinde değişimler meydana getirdiği gözlenmektedir. Bu derlemede, başta eczacılık olmak üzere, sağlık alanında farklı uygulamalar için kullanılan polimerler hakkında bilgiler verilmektedir. Ayrıca, ilaç taşıma, gen taşıma, doku mühendisliği, yara iyileşmesi de dâhil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalarda akıllı polimerlerin kullanımı ayrıntılı bir biçimde incelenmektedir.

ABSTRACT Polymers are macromolecules formed by the combination of a large number of monomers. In the course of time, new polymers have been synthesized considering the interactions of polymers used as biomaterials with the human body, and thus their area of application is quite enlarged. Biocompatibility and biodegradation for the majority of polymeric systems used in the field of health are the two most sought-after features. Polymers, which have been researched for many years and approved by the American Food and Drug Administration, are widely used in biomedical applications. “Stimuli-responsive polymers”, a sub group of polymers, are one of the most popular topics of today’s polymer applications. The most important feature that distinguishes this group of polymers from other polymers is that polymers sensitive to stimuli can respond to environmental stimuli such as electric and magnetic fields, temperature, pH, and light. In this context, polymers that also called “smart” are applied to the human body in various ways, and changes in their physicochemical properties occur due to physiological conditions or an additional external stimulus. This review provides information on polymers used in many biomedical fields, especially in the field of pharmacy. In addition, the use of smart polymers in various biomedical applications such as drug transport, gene transport, tissue engineering, wound healing has been thoroughly studied.

Anahtar Kelimeler: Polimerler; biyopolimerler; uyarana duyarlı polimerler; biyomedikal araştırma; ilaç dağıtım sistemleri

Keywords: Polymers; biopolymers; stimuli responsive polymers; biomedical research; drug delivery systems

Son yıllarda ekonomik ve teknolojik gelişmeler sayesinde ortalama yaşam süresindeki artış, yeni tedavi stratejileri ve tıbbi cihazların geliştirilmesine yönelik artan bir talebe neden olmuştur.^{1,2} Bu cihaz veya tedavi stratejilerinin temeli biyomalzemelere

dayanmaktadır.³ Biyomalzemeler multidisipliner bir alan olup, modern çağda insan sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirmede vazgeçilmez bir unsur hâline gelmiştir.⁴ Günümüzde, biyomalzeme sınıflarından biyomedikal alanında en çok tercih

Correspondence: Sema ÇALIŞ

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: scalis@hacettepe.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 26 Mar 2021

Received in revised form: 28 Apr 2021

Accepted: 30 Apr 2021

Available online: 11 May 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

edilen malzeme polimerlerdir.⁵ Teknolojik gelişmelerin artışına bağlı olarak biyomedikal alanda yapılan son araştırmalar, yeni polimerik malzemelerin geliştirilmesi ve bu polimerlerin özelliklerinin farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere modifikasyonu üzerine odaklanmaktadır.^{3,6} Biyopolimerlerin yaygın olarak kullanıldığı ve araştırıldığı alanlar:

- Sütürler
- Topikal doku yapıştırıcıları
- Vasküler greftler gibi kardiyovasküler cihazlar
- Yapay kornea ve kontakt lens gibi optik cihazlar
- Rekonstrüktif ve ortopedik implantlar
- Diş protezleri ve diğer diş restoratif malzemeleri
- Medikal alanda kullanılan tek kullanımlık ekipmanlar (kan torbaları, şırıngalar)
- Biyoaktif membranlar (kontrollü salım sistemleri ve yapay hücreler)
- Oksijenatörler gibi ekstrakorporeal (vücut dışında kalan) uygulamalardaki membranlardır.⁷

İlaç ve tıbbi cihazların üretiminde kullanılan polimerlerin sahip olması gereken özelliklerin (biyouyumluluk, biyoparçalanabilirlik vb.) belirlenmesinde, insan vücudu ile polimerler arasındaki etkileşimler kilit rol oynamaktadır.⁸ Biyopolimerlerin en önemli özelliği biyolojik olarak parçalanabilmeleridir.^{2,9} Biyoparçalanma, bir malzemenin doğası gereği parçalanma işlemini tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Tıbbi amaçla kullanılan biyomalzemeler söz konusu olduğunda, biyolojik parçalanma, maddenin fizyolojik ortamda kademeli olarak parçalanmasına neden olan biyolojik süreçlere odaklanmaktadır. Parçalanma terimi, genellikle olumsuz ya da istenmeyen bir

durum olarak algılanmaktadır ancak bazı malzemeler için ise özellikle vücut içinde belirli bir zaman aralığında kademeli olarak parçalanabilme durumu, günümüz biyomedikal uygulamalarında öncelikli olarak aranan bir özelliktir.¹⁰

Fonksiyonel malzemeler; yapay organlar, tıbbi cihazlar, doku mühendisliği için hazırlanan iskeleler ve ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Fonksiyonel malzemelerden uyarana duyarlı (akıllı) polimerler, birçok biyomedikal uygulama için önemli bir platform oluşturmaktadır.¹¹ Scopus veri tabanı verileri incelendiğinde, 1990'lı yılların başında "akıllı polimerler" konusunda yayımlanan ilk makalelerden günümüze kadar 6.000'den fazla bilimsel çalışma ve 500'den fazla derlemenin yayımlanmış olması konunun önemini açıkça göstermektedir.¹ Özellikle 20-30 yıl süresince biyomedikal alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde, akıllı polimerlerin öne çıkan bir kavram olduğu anlaşılmaktadır. Bu durumun nedeni, akıllı polimerlerin dış uyaranlara ve bulunduğu mikro çevreye duyarlılık göstermesi olarak açıklanabilir. Akıllı polimerler, dış uyaranlara yanıt olarak molekül ağırlığı, kristalizasyon derecesi, konfigürasyon, konformasyon gibi fizyokimyasal özelliklerini değiştirmektedir.³ Bu özellikler, akıllı polimerlerin ilaç taşıyıcı sistem, biyosensörler, gen taşıyıcı sistemler ve doku mühendisliği gibi pek çok alanda kullanılmalarını mümkün kılmaktadır.¹²

Akıllı polimerler, eczacılık alanında oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu polimerler, ilaçları taşıyıcı sistemler içerisinde dayanıklı, biyolojik olarak aktif bir formda taşımak ve ilaçların spesifik olarak hedef doku, organ veya hücrelerde kontrollü bir şekilde salımını sağlamak amacıyla kullanılabilir (Tablo 1).

TABLO 1: Dünya pazarındaki akıllı polimerik ilaç taşıyıcı sistemler.

Ticari ürün	Etkin madde	Polimer	İlaç salım mekanizması	Referans
Cytoryn™	İnterlökin-2	PLGA-PEG-PLGA %23 (a/a) (Regel®)	Sıcaklık artışı	35
OncoGel®	Paklitaksel	Regel®	Sıcaklık artışı	36
Azasite®	Azitromisin	Poloksamer 407	Sıcaklık artışı	38
Pilopine HS®	Pilokarpin hidroklorür	Karbopol® 940	pH değişimi	60
Virgan®	Gansiklovir	Karbopol® 974	pH değişimi	38

PLGA: Poli(laktit-ko-glikolik asit); PEG: Polietilen oksit.

Akıllı polimerlerle hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemlerinin en büyük üstünlükleri, doz sıklığının azaltılması, tek doz ilaç uygulamasını takiben istenilen terapötik konsantrasyonun sağlanması ve sürdürülmesi, sisteme enkapsüle edilen ilacın uzun bir süre boyunca salımı, sağlıklı dokularda gözlenen yan etkilerin azaltılması ve ilaçların fizyolojik koşullara dayanıklılığının artırılması olarak sıralanabilmektedir.¹³

Akıllı polimerler, hedefleme için de uygun biyomalzemelerdir. Günümüzde, akıllı polimerlerin yoğun olarak araştırıldığı bir alan da ilaçların kanserli dokulara, daha spesifik olarak kanserli hücrelere hedeflendirilmesidir. Akıllı polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılması sayesinde, vücudun sağlıklı doku ve organlarında herhangi bir yan etkiye neden olmadan, kanserli bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde edilmesi amaçlanmaktadır. Akıllı sistemleri veya cihazları üretmek için çevredeki uyaranlara cevap verebilen biyoduyarlı polimerler anahtar role sahiptir.⁸

Bu derlemede; biyopolimerlerin özellikleri, seçim kriterleri, ilaç taşıyıcı sistemler başta olmak üzere çeşitli biyomedikal alanlardaki kullanımlarına ilişkin genel bilgiler verilmekte, özellikle akıllı polimerlerin günümüzde sık kullanılan çeşitlerinden bahsedilip, bu polimerlerin biyomedikal alanda uygulamalarına ilişkin literatür örneklerine değinilmektedir.

BIYOPOLİMERLERİN BİYOMEDİKAL ALANDA UYGULANMASI

Biyoparçalanır ve biyoyumlu polimerler, ilaçların hedef bölgeye taşınması ve kontrollü ilaç salımını sağlamak için sıklıkla ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir. ^{14,15} Biyopolimerler ayrıca tıbbi cihaz endüstrisinde geçici protez, doku mühendisliğinde 3 boyutlu poröz yapıya iskele, yara tedavisinde sütür, zımba teli, klips, yapıştırıcı ve cerrahi yama şeklinde, ortopedide ise pin (kemik sabitleyici iğneler), çubuk, vida, raptiye ve yapay ligament olarak sıklıkla kullanılmaktadır. ^{15,16}

İmplant, doku mühendisliği gibi uygulamaların artmasıyla birlikte, polimerlerin vücut dokuları ile olan etkileşimi artmıştır. Dolayısıyla, biyopolimer seçiminde ana kriter, biyomalzeme ile hücre düzeyinde

meydana gelen etkileşimlerin değeri olmuştur. Her polimer için molekül ağırlığı, fiziksel ve kimyasal bağlarının sayısı ve türü farklıdır. Bu nedenle, biyopolimerlerin her biri farklı fizikokimyasal özellikler göstermektedir. ¹⁷ Bu durum, biyopolimerlerin çeşitli biyomedikal alanlarda farklı amaçlarla kullanılabilmesine ilişkin bir gösterge niteliğindedir. ⁹ Biyomedikal uygulamalarda kullanılacak polimerlerin sahip olması gereken özellikler:

1. Biyoyumluluk
2. Biyoparçalanma ürünlerinin toksik olmaması
3. Düşük antijenisite
4. Yüksek biyoaktivite
5. Uygun gözeneklilik
6. Komplike şekillere işlenebilirlik
7. Mekanik kuvvetini istenilen süre boyunca koruyabilme

8. Hücre büyümesi ve çoğalmayı destekleme yeteneği (örneğin doku mühendisliği uygulamalarında). ^{9,17}

Bu alanda yaygın kullanılan sentetik biyoparçalanır polimerler; poli(glikolik asit), poli(laktik asit), poli(laktit-ko-glikolik asit) (PLGA), polidioksanon, polikaprolakton, poliortoester, poliüretanlar, polikarbonatlar, polifosfazenler, polifosfoesterler, poliamitlerdir. ¹⁸

Doku mühendisliği ve ilaç salımı gibi bazı uygulamalarda kullanılan biyoparçalanabilen implante edilebilir polimerler; kalıcı ve kronik bir bağışık yanıttan kaçınma, implantın vücuttaki etki süresi olduğu zaman ameliyat ile uzaklaştırmaya gerek kalmaması gibi üstünlüklere sahipken, polimerin uzun dönem dayanıklı kalmasına ihtiyaç duyulan durumlarda (örneğin diş implantları), biyoparçalanırlık tercih edilmeyen bir özellik olarak karşımıza çıkabilmektedir. ^{10,17,19}

Kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan biyoparçalanır polimerlerin etkinliği, parçalanma davranışına bağlı gerçekleşen ilaç salım kinetiğine dayanmaktadır. Biyoparçalanır polimerlerin kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımı ile etkin maddenin vücuttaki etkisi, tedaviden sonra cihazı çıkarmaya gerek kalmadan uzatılmaktadır. ¹⁵

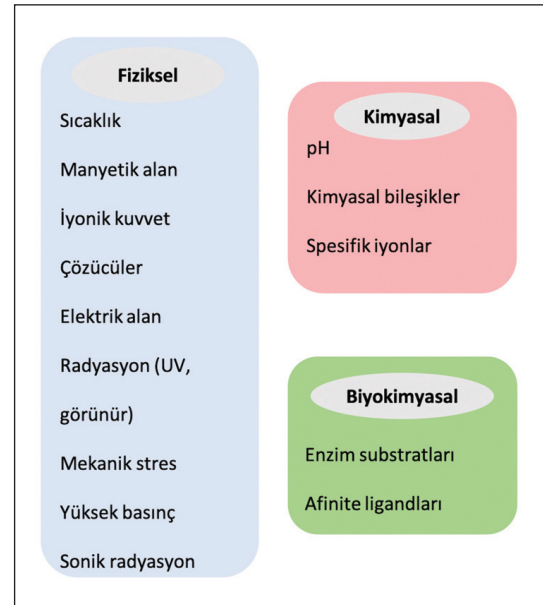
AKILLI POLİMERLER VE BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANIMLARI

Akıllı polimerler, buldukları ortamın değişen şartlarına cevap verebilme özelliğine sahiptir.² Bilimsel literatür incelendiğinde, akıllı polimerlerin, uyarana duyarlı polimerler veya çevreye duyarlı polimerler gibi farklı isimlerde kullanıldığı görülmektedir.^{1,2}

Bu polimerler, insan vücudunda spesifik yanıtları oluşturmak ve istenen fonksiyonları yerine getirmek amacıyla kullanılabilir. Akıllı biyomalzemeleri uyarmak için kullanılacak çeşitli uyarılar, insanın sahip olduğu fizyolojik yapıya göre fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak sınıflandırılmaktadır.⁸ Akıllı polimerler; sıcaklık, pH, elektrik veya manyetik alan, ışık yoğunluğu, biyolojik moleküller gibi tek bir uyarana veya çoklu uyarılara karşı makroskobik yanıtlar vermektedir. Bu yanıtlar, polimer zincirlerinin fiziksel durumuna (zincirin doğru, dallı ya da çapraz bağlı olması, monomerlerin dizilişi: blok, aşı vb.) bağlı olarak polimerde şişme, çökme veya jel-çözelti geçişi şeklinde olabilmektedir.²⁰ Bu polimerlerin en önemli özelliklerinden birisi, yapılarını sadece makroskobik olarak değiştirebilmeleri değil, aynı zamanda bu değişimin geri dönüşlü olması ve dış uyarana uzaklaştırıldığında polimerik sistemin başlangıçtaki durumuna geri dönebilmesidir.¹

Akıllı polimerler için farklı kaynaklarda çok farklı sınıflamalar mevcuttur.^{2,20-22} Örneğin bu polimerleri fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal olarak 3 farklı çevresel uyarana göre sınıflandıran kaynaklar olduğu gibi polimerlerin işlevselliğine ve uyarana göre; pH, sıcaklık ve uyarana (ışık, elektrik ve manyetik alan) duyarlı olacak şekilde 3 sınıfa ayıran kaynaklar da mevcuttur (Şekil 1).^{2,21} Bu ana 2 sınıflandırmanın yanında, iletken (conductive) polimerler, inflamasyona duyarlı polimerler, polimerik hidrojeller, 2 ve daha fazla uyarana duyarlı polimerler, şekil hafızalı polimerler, kendini iyileştiren (self-healing) polimerler, mukoadesif polimerler, biyoadesif polimerler gibi farklı akıllı polimer türleri de bulunmaktadır.^{3,20}

Şekil 1’de açıklanan uyarana türleri, akıllı polimerlerin kullanım alanlarının ne kadar geniş ve kap-



ŞEKİL 1: Akıllı polimerlerin sınıflandırılmasında rol alan çevresel uyarana türleri.²¹

samlı olabileceğini göstermektedir. Bu derlemede, özellikle biyomedikal alanda sıklıkla kullanılan akıllı polimer türlerine değinilecektir. Biyomedikal alanda sıklıkla tercih edilen polimerler, uyarana türleri dikate alınarak Şekil 2’de gösterilmektedir.¹¹

Akıllı polimerlerin en cazip özellikleri, çok yönlülükleri ve uyarana karşı ayarlanabilir hassasiyete sahip olmaları iken, bu polimerlerin en önemli sakıncası, uyarana karşı verdikleri yavaş tepki süresidir.¹³ Akıllı polimerler; ilaç taşıma, hastalıkların teşhisi, doku mühendisliği ve rejeneratif biyotıp gibi pek çok farklı biyomedikal alanda kullanılmaktadır.⁸ Ayrıca kanser teşhisi ve tedavisi için yeni tıbbi cihazların üretiminde de anahtar rol oynamaktadır.²⁰ Biyomedikal uygulamalar kapsamında, özellikle eczacılık bilimi için önemli bir role sahip olan ilaç taşıyıcı sistemlerde akıllı polimerlerin kullanımı giderek artmaktadır. Akıllı polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerin hastalıkların teşhis ve tedavisi amacıyla kullanımının bazı üstünlük ve sakıncaları Tablo 2’de yer almaktadır.¹³

Fiziksel Uyarana Duyarlı Polimerler

Sıcaklığa duyarlı polimerler

Sıcaklığa duyarlı polimerler, fiziksel uyarana duyarlı polimer sınıfının bir alt grubudur.²¹ Sıcaklıkta mey-

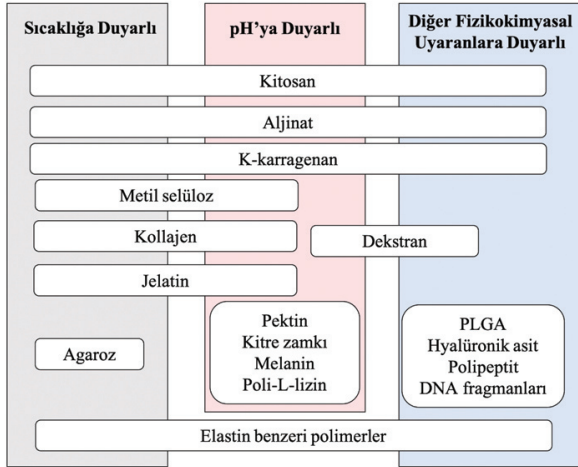
dana gelen değişikliklere tepki olarak çözünürlüklerinde ani bir değişim meydana gelmektedir.¹³ Bu polimerlerle hazırlanan sulu çözeltiler, sıcaklık değişimindeki küçük bir artış sonrasında hacim faz geçişi göstermekte, belirli bir sıcaklığın üzerinde çözelti formundan jel formuna dönüşmektedir.^{3,23} Dolayısıyla bu polimerler kullanılarak geliştirilen formülasyonlar, oda sıcaklığında (20-25°C) sıvı hâlde iken uygu-

lama bölgesi (35-37°C) ile temas ettiklerinde sıcaklıktaki artış nedeniyle jelasyona uğramaktadır.²²

Sıcaklığa duyarlı polimerler, sıcaklık yükseltildiğinde tek fazlı durumdan 2 fazlı duruma veya aksine 2 fazlı durumdan tek fazlı duruma geçiş davranışlarına bağlı olarak en düşük kritik çözelti sıcaklığı [lower critical solution temperature (LCST)] veya üst kritik çözelti sıcaklığı [upper critical solution temperature (UCST)] polimerleri olarak 2 alt sınıfa ayrılmaktadır. LCST polimerleri negatif sıcaklığa duyarlı polimerler, UCST polimerleri ise pozitif sıcaklığa duyarlı polimerler olarak da adlandırılmaktadır.^{3,12,20} LCST ve UCST, polimer ve çözücünün, tamamen karışabilir olduğu, alt ve üst kritik sıcaklık noktalarıdır (Şekil 3).^{12,20} LCST'nin altındaki sıcaklıklarda polimer çözeltisi berrak ve homojen bir formda iken, LCST'nin üzerindeki sıcaklıklarda çözelti bulanık forma dönüşmektedir.^{20,23,24}

Sıcaklığa duyarlı polimerler; polimerzom, misel, hidrojel, mikro ve nanopartikül, film üretimi, iç içe geçmiş ağı yapılar (interpenetrating network) şeklinde farklı alanlarda kullanılmaktadır (Tablo 3).²³

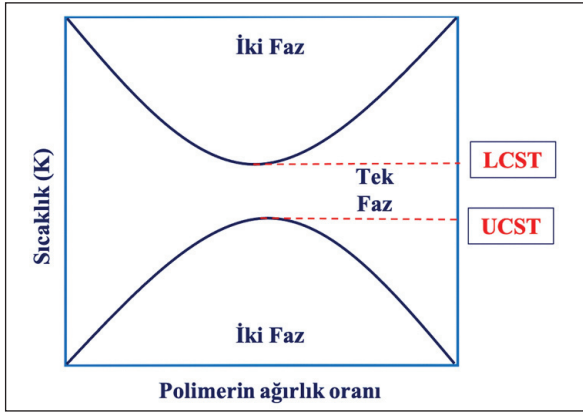
1960'lı yıllarda poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) polimerinin 32°C'de bir sol-jel geçişine



ŞEKİL 2: Günümüzde biyomedikal uygulamalar için araştırılmakta olan biyopolimerlerin çevresel uyaran türlerine göre sınıflandırılması.¹¹
PLGA: Poli(laktit-ko-glikolik asit).

TABLO 2: Akıllı polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerin üstünlük ve sakıncaları.¹³

Uyaran	Üstünlük	Sakınca
Sıcaklık	<ul style="list-style-type: none"> ■ Etkin maddelerin polimerik yapıya kolayca yüklenebilmesi ■ Formüle edilirken toksik organik çözücülerin kullanılmaması ■ Hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçların taşınabilmesi ■ Azaltılmış sistemik yan etkiye sahip olmaları ■ Bölgeye özgü ilaç hedeflendirmesi ve sürekli salım özelliğinin sağlanması 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Polimerik sistemin yeterince biyoyumlu olmaması ■ Isıya dayanıksız ilaçların sıcaklığa bağlı olarak dayanıklılık problemi göstermesi ■ Jelin düşük mekanik direnci sebebiyle ani ilaç salımı (burst effect)
pH	<ul style="list-style-type: none"> ■ Isıya dayanıksız ilaçlar için uygunluk ■ Düşük mekanik kuvvet özelliği 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Toksikiteye ilişkin verilerin yetersiz olması
Işık	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tetikleyici mekanizmanın kolay kontrolü ■ Kullanılan polimerler; suda çözünür, biyoyumlu ve biyoparçalanır 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Jelin düşük mekanik dirence sahip olması ■ Taşıyıcı sisteme kovalent olmayan bağlarla bağlı kromoforların sistemden sızma durumu ■ Polimerik hidrojel için ışık uyarısına karşı yavaş yanıt vermesi
Elektrik alan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Elektrik akımındaki değişikliklerle ritmik (pulsatif) salım 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cerrahi implantasyon gerekliliği ■ Harici uyaran uygulaması için ek ekipman gerekliliği ■ Elektrik akımının büyüklüğünü optimize etmede zorluk
Ultrason	<ul style="list-style-type: none"> ■ Proteinlerin kontrollü salımı 	<ul style="list-style-type: none"> ■ İlaç salımını kontrol etmek için özel ekipman gerekliliği ■ Biyoparçalanmayan ilaç taşıyıcı sistemlerin vücuttan uzaklaştırılması için cerrahi implantasyon gerekliliği
Mekanik stres	<ul style="list-style-type: none"> ■ İlaç salımı yapan sistemlerde kullanılabilirlik 	<ul style="list-style-type: none"> ■ İlaç salım profilini kontrol etmede zorluk



ŞEKİL 3: Sıcaklığa duyarlı polimerler için LCST ve UCST'nin şematik olarak gösterimi.²⁴

LCST: Düşük kritik çözelti sıcaklığı; UCST: Üst kritik çözelti sıcaklığı.

TABLO 3: Biyomedikal uygulamalar için LCST veya UCST davranışına sahip polimer örnekleri.²³

Polimer	Sulu çözeltisindeki faz geçiş sıcaklığı
LCST davranışı gösteren	
■ Poli (N-izopropilakrilamid)	30-34 °C
■ Poli (N, N-dietilakrilamid)	32-34 °C
■ Poli (metilvinil eter)	37 °C
■ Poli (N-vinilkaprolaktam)	30-50 °C
■ Poli (etilenoksit) blok kopolimeri	
■ Poli (propilen oksit)	20-85 °C
UCST davranışı gösteren	
■ Poliakrilamid ve poli (akrilik asit) geçişimli ağ yapısı (interpenetrating network)	25 °C

LCST: Düşük kritik çözelti sıcaklığı; UCST: Üst kritik çözelti sıcaklığı.

maruz kaldığı keşfedildikten sonra sıcaklığa duyarlı polimerlerin biyomedikal uygulamalarda kullanımı geniş ölçüde araştırılmaya başlanmıştır.^{8,25,26} Bu polimerlerin çoğu LCST tipidir. LCST polimerleri ilaç taşıyıcı sistemlerde, dokuya hedeflenecek ilaçla birlikte çözeltisi hâlinde kullanılmakta ve uygulama bölgesinde jel formuna dönüşerek ilacın kontrollü salımını sağlamaktadır. Taşıyıcı sistem LCST değerinin altında şişmiş hâlde bulunurken, ortam sıcaklığı LCST'nin üzerine çıktığında (örneğin insan vücuduna uygulama, 37°C), polimerik taşıyıcı çözünmez hâle gelmekte ve yüklü ilacın salımını sağlayacak şekilde küçülmektedir.⁸

Sıcaklığa duyarlı polimerlerin biyomedikal alandaki uygulamaları

Göz, nazal membranlar, gastrointestinal sistem organları, anüs ve vajinada bulunan mukozal yüzeyler, sıcaklığa ve/veya pH'ye duyarlı polimerler için potansiyel hedeflerdir.²¹

Sıcaklığa duyarlı polimerlerin hücre kültürü çalışmalarında kullanımı, yenilikçi bir yaklaşımdır.^{27,28} Örneğin sıcaklığa duyarlı bir polimer olan PNIPAM polimeri, polistiren doku kültürü kaplarında kovalent bağlarla hareketsiz kılınmış hücre tabakalarının sıcaklık değişimi ile kaptan ayrılmasını ve pasajlanmasını sağlamaktadır. Böylece, tripsin gibi günümüzde yaygın olarak kullanılan proteolitik enzimlerin kullanımına gerek kalmamaktadır.²⁷

Bir diğer sıcaklığa duyarlı polimer metil selülozdur. Bu polimer, LCST davranışı göstermekte ve suda çözünebilmektedir.^{11,27} Metil selüloz, belli bir sıcaklığın üzerinde sol-jel geçişine uğrayan akıllı hidrojeller oluşturmaktadır.¹¹ Akıllı hidrojeller, pH veya sıcaklık değişimi gibi çevresel bir uyarana maruz kaldığında reolojik özelliklerini geri dönüşümlü olarak değiştirmektedir.²⁹ Metil selüloz hidrojelinin oluşumunda etkili olan sol-jel geçiş mekanizması ayrıntılı şekilde incelendiğinde; formülasyonların düşük sıcaklıklarda sol yani çözelti hâlinde bulunduğu, fizyolojik sıcaklıkta (37°C) jel oluşturma potansiyeline sahip olduğu gözlenmektedir. Metil selülozun bu özelliğinden faydalanarak doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamaları için hidrojellerin geliştirilmesi araştırılmaktadır.¹¹ Sıcaklığa duyarlı bir polimer grubu olan Pluroniklerin® (BASF, Almanya) [polietilen oksit-polipropilen oksit-polietilen oksit (PEG-PPG-PEG) kopolimeri] ilaç taşıyıcı sistem olarak uygulamaları mevcuttur.³⁰ Örneğin mide kanserinin peritoneal metastazını baskılamak için Bae ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, Pluronik® F-127 (BASF, Kore) kopolimeri kullanılarak dosetaksel yüklü bir hidrojel geliştirilmiştir.³¹ Pluroniklerin® önemli özelliklerinden birisi vücut sıcaklığında çözelti formundan jel formuna geçiş özelliği sergilemesidir.³² Bu durum sayesinde, Pluroniklerin® enjekte edilebilir implantların bileşiminde yer alması üzerine araştırmalar yapılmaktadır.^{33,34}

Sıcaklığa duyarlı polimerler kullanılarak, dünya pazarına çıkmış ruhsatlı ürünler bulunmaktadır. Bun-

lara bir örnek olarak, PLGA-PEG-PLGA kopolimeri içinde hapsedilmiş interlökin-2 maddesi bulunan ve parenteral yolla uygulanan Cytoryn™ (Macromed, Utah, ABD) isimli ilaç verilebilir.²² Cytoryn®, kanser immünoterapisi için tümör çevresine enjekte edilebilir bir depo formülasyondur.³⁵ Benzer şekilde, aynı firma tarafından geliştirilen ReGel® (Macromed, Utah, ABD), fosfat tampon çözeltisi içinde bulunan PLGA-PEG-PLGA %23 (a/a) kopolimerini içeren bir diğer örnektir. Oncogel® (Macromed, Utah ABD), 6 mg/g ReGel® konsantrasyonunda paklitaksel içeren ve tümörlü dokuya enjekte edilen bir preparattır.³⁶ Preparat, paklitakselin sistemik toksisitesini önlemek amacıyla tümörlü dokuya lokal olarak enjekte edilen, kontrollü salım sağlayan bir depo formülasyon şeklindedir.³⁷ Enjeksiyon öncesinde jel oluşturma sıcaklığının altında bulunan PLGA-PEG-PLGA kopolimeri, enjeksiyon sonrasında vücut sıcaklığı ile birlikte jelleşmekte ve bu sayede ilacın 6 hafta boyunca kontrollü salımı sağlanabilmektedir.³⁶

Sıcaklığa duyarlı polimerler yukarıda bahsedilen uygulamalarının yanı sıra doku mühendisliğinde; hücre büyümesini ve çoğalmasını sağlayan substratlarda ve yapı iskelesine *in situ* enjekte edilebilir jel olarak kullanılmaktadır.¹² Azasite® (InSite Vision, Alameda, CA, ABD) (azitromisin oftalmik çözeltisi), Poloksamer 407 polimerleri ile azitromisinin *in situ* jelleşebilen formülasyonudur.³⁸ Azasite®, bakteriyel konjonktivit tedavisi amacıyla topikal olarak göze uygulanmaktadır.³⁵ İlaç salımı, preparatın göze uygulanmasını takiben sıcaklık artışı ile birlikte oluşan jel tarafından kontrol edilmektedir.³⁸

Şekil hafızalı polimerler

Şekil hafızalı polimerlerin pH, kimyasal madde ve ışık gibi pek çok uyarana karşı duyarlılığı olabildiği gibi bu polimerlerin genelde bir diğer uyarıcı olan sıcaklığa karşı da duyarlı oldukları gözlemlenmiştir.³⁹ Sıcaklık artışı ile bu polimerin içerisinde mevcut olan çapraz bağlar kopmakta ve polimer şekil değiştirmektedir.^{40,41} Şekil hafızalı polimerlerin bu özelliğinden faydalanılarak, minimal girişimsel özellikte cerrahi tıbbi cihazlar hazırlanabilmekte ve bu materyaller, istenen vücut bölgesine yerleştirildikten sonra sıcaklıkla birlikte genişleyecek şekilde sıkıştırılmış bir formda bulunabilmektedir.²⁰

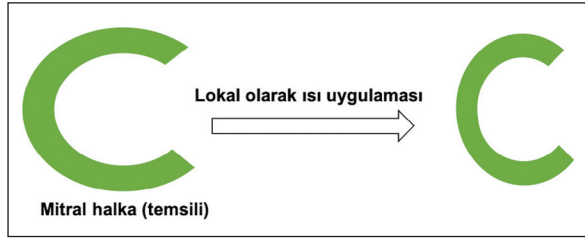
Tang ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, kadınlarda doğum kontrolü amaçlı şekil hafızalı polimerler ile hazırlanan implantlar, bir kateter yardımı ile fallop tüpüne yerleştirilmektedir.⁴¹ İmplant, uygulama sonrasında, vücut sıcaklığında şekil değiştirerek yumurtanın yumurtalıktan uterusu göçünü engelleyen bir tıkaç görevi görmektedir.^{42,43}

Bazı üreteral stentler, şekil hafızalı polimerlerin tıbbi cihaz olarak kullanımına örnek teşkil etmektedir. Bu yapıdaki stentlerin, abdominal (karın bölgesi) tümörü olan hastalarda üreteri açık tutmak için faydalı olabileceği düşünülmektedir.^{39,43} Şekil hafızalı polimerler kullanılarak üreteral stentler, idrar yolunun açık tutulmasını ve idrarın kolayca mesane hareketini sağlamaktadır.³⁹ Bu amaçla Neffe ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, poli[(ε-kaprolakton)-ko-glikolit]-dimetakrilat polimeri kullanılarak üreteral stent, *in vitro* koşullarda, idrar yolunu taklit eden cam bir sistemin içine yerleştirilmiş ve stentin sıcaklık artışına karşı verdiği yanıtlar incelenmiştir.⁴⁴ Oda sıcaklığında, geçici konumda (sıcaklık değişimi ile kalıcı konumunu alacak) olan stentin, sistem sıcaklığının 50°C'ye yükseltilmesi ile birlikte şekil değiştirmesi beklenmektedir.^{43,44} Stent gövdesinde bulunan kapalı konumdaki dallanmalar mesane içinde açılarak çapa benzeri bir görünüme kavuşacak, sonrasında stent, üreter içinde sabit olarak konumlanacaktır.⁴⁴

Kardiyak stentlerde olduğu gibi üreteral stentlere de ilaç yükleme işlemi yapılabilmektedir. Dolayısıyla, ilaç yüklü şekil hafızalı polimerik sistemler, kontrollü ilaç salımı alanlarındaki uygulamalar için büyük umut vadetmektedir.⁴³

Tıbbi cihazlarda, diğer bir şekil hafızalı polimer uygulaması, kalp kapakçığı onarımında kullanılan implante edilebilir yapay halkalardır.³³ Bu halkalar, cerrahi bir işlem ile mitral kapak boşluğuna yerleştirilmektedir. Ameliyat sonrası implant, lokal olarak ısıtılarak halkanın çapı aşamalı olarak azaltılmakta, böylece cihazın kardiyak fonksiyon üzerinde ani bir etkisi olmamaktadır (Şekil 4).^{33,39}

Genel cerrahi uygulamalarında, doku rejenerasyonuna izin vermek ve yara izlerinin oluşmasını önlemek için yaraların uygun şekilde kapatılması gerekmektedir. Poli(alkil siyanoakrilatlar)'ın cerrahi uygulamalarda tutkal gibi kullanılması bazı durum-

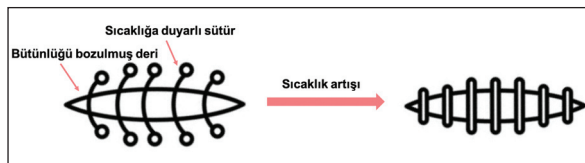


ŞEKİL 4: Şekil hafızalı polimer kullanılarak üretilen mitral halkanın ısı uygulaması ile şekil değiştirmesinin şematik gösterimi.

larda yararlı olabilirken, standart yara kapatma prosedüründe, çok sayıda dikiş ve cerrahi düğümle yaranın kenarlarını birleştirmek gerekmektedir. Dolayısıyla, günümüzde cerrahi işlemlerde, doku yapıştırıcılarından ziyade sütürler tercih edilmektedir. Sütür ipliği, eğer biyoparçalanmayan bir polimerden üretilmişse doku iyileşmesinden sonra, sütürün 2. bir prosedürle çıkarılması gerekmektedir.⁴³

Sütürlere yeni bir yaklaşım örneği, biyolojik olarak parçalanabilir şekil hafızalı polimerik malzemelerinin geliştirilmesidir.⁴³ Lendien ve Langer tarafından yapılan bir çalışmada, oligo (ϵ -kaprolakton) diol (düşük erime sıcaklığına sahip) ve oligo (p-dioksanon) diol (yüksek erime sıcaklığına sahip) bazlı parçalanabilir şekil hafızalı bir kopolimer geliştirilmiştir.⁴⁵ Bu kopolimer 40°C'lik bir camsı geçiş sıcaklığına (camsı geçiş sıcaklığı: Bir polimerin camsı, kırılğan hâlden kauçuk benzeri yumuşak forma dönüşmeye başladığı sıcaklık) sahiptir.⁴⁶ Geliştirilen sütür, yara oluşturulmuş sıçan derisine gevşek bir şekilde uygulanmış ve camsı geçiş sıcaklığına yakın olan fizyolojik sıcaklıkta sütür büzülerek küçülmüştür. Sonuçta, şekil hafızasının "akıllı" bir cerrahi sütür oluşturmak için fizyolojik koşullar altında aktive edilebileceği gösterilmiştir (Şekil 5).³⁹

Günümüzde, sıcaklığa duyarlı biyoparçalanır bir polimer olan polikaprolakton, yukarıda bahsi geçen sütürlerde kullanımının yanı sıra, ilaç taşınması ve



ŞEKİL 5: Optimum iyileşme için kesilmiş doku parçalarını birleştirmek amaçlı, ısındığında küçülen biyoparçalanır şekil hafızalı polimerik sütürün şematik gösterimi.

özellikle kemik dokusunun rejenerasyonu için geliştirilen implantlarda kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmıştır. Zira, rejeneratif tıp için araştırılan polikaprolakton yapıları, biyouyumluluk, biyoparçalanırılık, kişiye özel 3 boyutlu şekillerde üretilme, vücut ağırlığına dayanabilecek mekanik özellikte olma ve desteklenecek/yenilenecek doğal dokuyu taklit edebilme özelliklerine sahiptir.⁴⁷

Manyetik alana duyarlı polimerler

Manyetik nanopartiküller, biyomimetik uyarıcılar (aktüatörler), sensörler, yapay kaslar, membranlar ve ilaç taşıyıcı sistemler, hipertermi tedavileri, manyetik ayırma, immünoanaliz, hücre etiketleme (cell labeling) ve manyetik rezonans görüntüleme sistemi ile tanı koyma yönteminin geliştirilmesinde kullanılmaktadır.^{2,20} Hipertermik tedavi, hücrede apoptoz da dâhil olmak üzere, sıcaklıkla uyarılan bir dizi metabolik olayı indükleyerek, tümör hücrelerini yok etmek amacıyla hücrelerin 40-45°C'lik bir sıcaklığa ısıtılmasıdır. Manyetik nanopartiküller kullanılarak hedefe özgü ısıtma sağlanabildiği için, sağlıklı dokular üzerinde yan etki riski azalmaktadır. Bu uygulamayı kullanmanın en önemli sebebi, tümör hücrelerinin sıcaklığa sağlıklı hücrelerden daha fazla duyarlı olmasıdır. Tümör dokusu asidik mikro çevreye sahiptir. Tümör dokularında yeni oluşan kan damarları az gelişmekte, dolayısıyla hücrelerde beslenme ve oksijen yetersizliği meydana gelmektedir. Bu durum da tümör hücrelerini sıcaklığa duyarlı hâle getirmektedir.⁴⁸

Manyetik rezonans görüntüleme, 4 nm'den daha küçük boyutlardaki demir oksit nanopartikülleri karaciğer hastalıklarının teşhisi amacıyla kullanılmaktadır.⁸ *In situ* manyetik rezonans görüntüleme amacıyla sıklıkla PNIPAM tercih edilmektedir.²²

Manyetik nanopartiküller aracılığı ile manyetik ayırma işlemi ise teşhis amaçlı numune hazırlamada kullanılan çok yönlü bir tekniktir. Bu tür bir uygulamada, hastalık yapıcı faktörün (örneğin bakteriler, virüsler, parazitler, kanser hücreleri) ham örnekten (doku, organ, biyolojik sıvı) ayrılmasını sağlamak için harici bir manyetik alan uygulanmaktadır. Hedef madde ya intrinsik olarak manyetik alana duyarlı ol-

malı ya da işlem öncesinde manyetik partiküllerle işaretleme olmalıdır.⁴⁹

Manyetik alan uygulamalarına bir diğer örnek, vücut dışından kontrol edilebilen ilaç taşıyıcı sistemlerdir.^{50,51} Manyetik hedeflemenin temeli, manyetik mikro ve nanopartiküllerin harici bir manyetik alan kaynağına çekilmesine dayanmaktadır. Manyetik alana duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerde esas olarak; manyetit, kobalt, ferrit ve karbonil demir gibi biyouyumlu, toksik ve immünojenik olmayan manyetik ilaç taşıyıcıları kullanılmaktadır.² Fiziksel uyarı olarak manyetik alan kullanıldığı zaman, polimerik matristen ilaç salım hızı ve oranı harici olarak (vücut dışından) kontrol edilebilmektedir.²²

Işığa duyarlı polimerler

Işık, fiziksel temas veya herhangi bir mekanik aparat olmadan uzaktan kontrole izin veren, uygulaması kolay uyaranlardan birisidir. Işığa duyarlı polimerler, UV ışık veya görünür ışığa duyarlı polimerler olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Görünür ışığa duyarlı polimerlerin kullanımı güvenli ve ucuzdur. Bu polimerler kolay elde edilebilir ve manipüle edilebilir olduğu için günümüzde UV ışığa oranla daha fazla tercih edilmektedir.²

Işığa duyarlı bir polimer, ışık maruziyeti ile birlikte faz geçişine uğramaktadır. Bu polimerler suda çözünür, biyouyumlu ve biyoparçalanabilir özelliktedir.⁵² Bu özellikleri sayesinde mühendislik ve biyomedikal uygulama alanında yaygın olarak araştırılmaktadır.^{53,54} Işığa duyarlı polimerler, ilaç salımını tetikleme yetenekleri nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemlerin bileşiminde de yer almaktadır. Işığa duyarlı ilaç taşıyıcılarına örnek olarak azobenzen, stilben ve trifenilmetan gibi polimerler verilebilmektedir.²

Işıklı polimerleşebilen sistemler genellikle enjeksiyon yoluyla vücutta istenilen bölgeye implant şeklinde yerleştirilmektedir. Işık uygulaması sonrası, fizyolojik sıcaklıkta, hızlı bir şekilde polimerizasyon oluşumu ile sistem aktif hâle geçmekte ve ilacın uzun bir süre boyunca kontrollü salımı sağlanmaktadır. Örneğin fotopolimerize edilebilir biyoparçalanır bir hidrojel oluşturan Poloksamer 407'nin; antineoplastikler, lokal anestezipler, hormonlar, antiyogenez inhibitörleri, antikolarlar, nörotransmitterler

ve psikoaktif ilaçları taşımak amacıyla kullanımı araştırılmaktadır.²²

KİMYASAL UYARANA DUYARLI POLİMERLER

pH'ye Duyarlı Polimerler

pH'deki değişime yanıt veren, pozitif veya negatif yüklü, iyonize edilebilir fonksiyonel gruplar içeren polimerler, pH'ye duyarlı polimerler olarak adlandırılmaktadır. Bu polimerler, çevresel pH'deki küçük değişiklikleri algılamak konusunda benzersiz bir yeteneğe sahiptir. pH değişimi ile polimerlerin; boyut, şekil, hidrofobiklik, parçalanma hızı ve hacimsel geçiş (volumetric transition) gibi fiziksel özelliklerinde değişimler meydana gelmektedir.²² Bu değişimlerin tetiklenme mekanizması, yapılarında asidik (karboksilik veya sülfonik) veya bazik gruplar (amino tuzları) içeren bu polimerlerin, pH değişimi sonucu proton alması veya vermesi ile gerçekleşmektedir.^{2,13}

En yaygın kullanılan, pH'ye duyarlı polimerler hidrojellerdir. Sıcaklığa duyarlı polimer başlığında da belirtildiği gibi polimerik hidrojeller bir çözücü varlığında şişebilir ve içinde yüksek miktarlarda çözücü tutabilirler. Bu özel davranış, sıcaklık tarafından kontrol edilmektedir. Sıcaklığa duyarlı hidrojellere ek olarak, pH'ye duyarlı hidrojeller de vardır. Bu malzemeler, jel yapısına pozitif veya negatif iyonize olabilen aktif gruplar ilave edilerek elde edilebilmektedir.⁵⁵ Bu bağlamda, asit fonksiyonel gruplara sahip olan polimerler polianyon olarak adlandırılırken, bazik fonksiyonel gruplara sahip polimerler polikasyon olarak adlandırılmaktadır.² Anyonik pH duyarlı polimerlerin çoğu poliakrilik asit (PAA) Carbopol® (Lubrizol, Ohio ABD) veya türevlerine dayanmaktadır.³⁶ pH'ye duyarlı PAA gibi biyoparçalanmayan sentetik polimerlerin yanı sıra, yine pH'ye duyarlı biyoparçalanır hidrojellerin geliştirilmesinde doğal kaynaklı polielektrolitler, özellikle polisakkaridler kullanılmaktadır. Bu biyopolimerlerin; biyouyumlu, biyoparçalanır olmaları ve hücre dışı matriks (ekstraselüler sıvı) ortamına benzerlikleri nedeniyle, doku mühendisliği de dâhil olmak üzere pek çok biyomedikal alanda kullanımı araştırılmaktadır.⁵³ Bu polimerlerin biyomedikal alanda kullanımında, özellikle ilaç taşıyıcı sistemler, gen taşıma veya glikoz sensörleri ön plana çıkmaktadır.^{13,56,57}

İnsan vücudunda organ, doku ve hücresele düzeyleerde, çok asidik pH'lerden fizyolojik pH değereine kadar uzanan geniş bir skala mevcuttur.⁵⁸ Bu pH çeşitliliğine dayanarak, vücudun farklı bölümlerine uygun pH duyarlılığına sahip nanotaşıyıcı sistemler tasarlanabilmektedir.^{58,59} Örneğin vajina pH'si asidik olduğu için mukoadesif polimerler vajinal ilaç taşınmasında önerilen bir polimer grubudur.²¹

İlaç taşıyıcı sistemler için kullanılan pH'ye duyarlı polimerlere ilişkin ruhsatlı ürünler mevcuttur. Pilopine HS® (Alcon, Cenevre, İsviçre), glokom tedavisinde kullanılan FDA onaylı *in situ*, yani uygulama bölgesinde jelleşen bir ilaçtır. Etkin madde olarak pilokarpin hidroklorür, polimer olarak sentetik ve yüksek moleküler ağırlıklı çapraz bağlı bir polimer olan Karbopol® 940 (anyonik pH duyarlı bir polimer) içermektedir. İlaç, göze uygulandığında oküler yüzeyin pH'si (oküler yüzey pH'si: 7,1) sebebiyle jelleşip viskozitesi artmakta ve polimere yüklü olan etkin madde uzun süreli salınabilmektedir.⁶⁰ Bu sayede, çeşitli uygulama yollarına göre nispeten zor bir uygulama olan oküler jel uygulamasının sıklığı azaltılmakta, hasta uyuncu artırılmaktadır.

Virgan® (Laboratoires Théa, Clermont-Ferrand, Fransa), pH duyarlı bir polimer olan Karbopol® 974 ile gansiklovir maddesinin *in situ* jelleşebilen oküler bir preparat hâline getirilmesi ile üretilmiş günümüzde kullanılan ruhsatlı bir üründür.³⁸ Ayrıca, pH'ye duyarlı polimerlerin kanser tedavisinde nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılması da araştırılmaktadır.^{61,62} Polimerik nanopartiküller dokulara etkili bir şekilde nüfuz etmekte, bu sayede kanserli dokular gibi patolojik değişikliklere uğramış belirli hedef bölgelerine ilaç taşınması sağlanabilmektedir. pH duyarlı nanopartiküller sistem içinde enkapsüle hâlde olan ilaç, mikro çevre pH'si farklı olan dokuya kadar bütünlüğü korunmuş olarak taşınmakta ve pH değişimi ile birlikte polimer parçalanarak ilaç salımı sağlanmaktadır.⁵⁸ Sağlıklı dokulara (pH 7,4) kıyasla, tümör dokularında pH değerinde önemli bir düşüş gözlenmesine bağlı olarak, kanser ilaçlarını hedeflemek için pH'ye duyarlı hidrojeller araştırılmaktadır.^{63,64} Bu hidrojellere örnek olarak, Zhao ve ark.nın PEG-PPG-PEG kopolimeri ve kitosan jeli ile yaptıkları bir çalışmada, antikanser özellikteki paklitaksel ve doksorubisin etkin maddeleri polimerlere enkapsüle edilmiştir.⁶⁴ Hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemle gerçekleştirilen *in vitro* ve *in vivo* deneyler sonucunda, ilaçların tümörlü doku pH'sinde (pH 6,8) fizyolojik pH'ye (pH 7,4) kıyasla daha hızlı salındığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan da anlaşılacağı üzere, akıllı polimerler kullanılarak hazırlanan sistemler ile yüksek toksisite riskine sahip etkin maddelerin büyük bir kısmının hedef bölgede salımının sağlanması ile sağlıklı dokulardaki yan etki riskinin azaltılması amaçlanmaktadır.¹³ Garbern ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, kalp krizine bağlı iskemiye uğramış kalp kasının asidik mikro çevre oluşturması dikkate alınarak pH ve sıcaklığa duyarlı (çift duyarlı) bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir.⁶⁵ Yapılan çalışmada, iskemi modeli oluşturulmuş deney hayvanlarına, poli(N-izopropilakrilamid-ko-propilakrilasit-ko-butilakrilat) polimerine fibroblast büyüme faktörü enkapsüle edilerek hazırlanan ilaç taşıyıcı sistem uygulanmıştır. Çalışmada tercih edilen polimerin pH ve sıcaklığa duyarlı olmasından kaynaklı başlangıçta sıvı formda olan preparat, iskemik dokuda ilaç salımı yapan bir jelle dönüşerek, bölgesel ilaç salımı sağlamış ve iskemik dokuda anjiyogenezini artırmıştır.

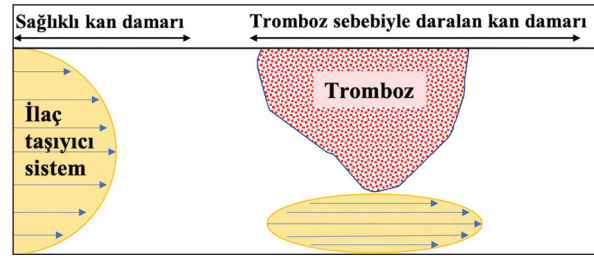
pH'ye duyarlı taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler, hedef bölgenin pH'sine uygun olarak seçilmenin yanı sıra, etkin madde özellikleri de dikkate alınarak seçilebilmektedir. Örneğin asidik ortamda parçalanarak etkin maddeleri (proton pompası inhibitörleri vb.) taşımak için, -COOH grupları içeren polianyonlar uygun birer taşıyıcı olabilmektedir. Bu polimerler, ilacın mide pH'sinde parçalanmasını önlemeye yardımcı olacak şekilde daha az çözünmekte iken, alkali özelliğe sahip olan bağırsağa ulaştıklarında parçalanarak enkapsüle olan ilacın salınmasını sağlamaktadırlar.⁸ pH'ye duyarlı hidrojellerin önemli bir araştırma alanı, asidik pH'ye dayanıksız ilaçları mide ortamından korumaktır, bu sayede terapötik molekülün mide sıvılarına temas etmesi veya midede etkin maddenin salınması önlenmektedir. Örneğin insülinin oral yoldan uygulanmasını takiben midede proteolitik enzimlerle parçalanmadan korunmasını sağlayan sistemler üzerinde çalışılmaktadır. pH duyarlı poli(metakrilik asit-g-etilen glikol) hidrojeller kullanılarak asidik ortamda (midede) moleküller arası kompleksler oluşmakta ve bağırsak ortamında jelin şişmesi ile birlikte insülin salınmaktadır.⁵³

pH'ye duyarlı polimerlerle yapılan bir diğer çalışmada, Herber ve ark., mide-bağırsak iskemisini teşhis etmek için mide içindeki karbondioksit gazının saptanmasına yönelik pH'ye duyarlı hidrojelden faydalanarak bir pH sensörü tasarlamışlardır.⁶⁶ Hidroksietil metakrilat ve dimetilaminoetil metakrilat esaslı bu akıllı hidrojel, bikarbonat çözeltisi içine eklenerek, basınç sensörü ile birlikte gözenekli bir gövde içine yerleştirilmiştir. Karbondioksitin bikarbonat çözeltisi ile reaksiyonuna bağlı oluşan pH azalması, hidrojin şişmesine neden olmaktadır. Şişen hidrojin hacmi, gözenekli gövde tarafından kısıtlanmakta, oluşan basınç artışı sensörler ile algılanarak iskemi teşhisi yapılabilmektedir.³³

Son zamanlarda pH'ye duyarlı polimerler, gen taşıma ve gen terapisi üzerine yapılan araştırmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.^{67,68} DNA'nın taşıyıcı aracısız bir hücreye taşınması, DNA moleküllerinin negatif yüke sahip ve fizyolojik koşullarda büyük boyutlu olmasından dolayı zordur. Bu nedenle, yükü dengelemek ve DNA'yı nanopartiküllere enkapsüle etmek için pH'ye duyarlı pozitif yüklü polimerler kullanılmaktadır.² Viral olmayan gen iletimi için katyonik polimerleri kullanmak akılcı bir yaklaşımdır. Bu polimerler, elektrostatik etkileşim yoluyla negatif yüklü nükleotitlerle kolayca kompleks oluşturabilmektedir. Örneğin poli(etilenimin), gen iletimi için kullanılabilir bir polikasyon olarak araştırılmaktadır.⁸

Çoğu durumda, uyarana duyarlı polimerlerin kullanımı, ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı için uygun görünse de özellikle fizyolojik uyarılara cevap verebilen sıcaklık ve pH'ye duyarlı polimerler bazı durumlarda tercih edilmemelidir. Örneğin bu tip polimerlerle hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemler, kan damarlarının daralma veya tıkanma bölgesinde kayma geriliminin (birim alanda eksene paralel uygulanan kuvvet) normal kan damarlarından önemli ölçüde daha yüksek olması sebebiyle ilaçların hedeflenen bölgeye ulaşmadan salımını tetikleyebilmektedir (Şekil 6).⁸

Hem sıcaklık hem de pH'ye karşı duyarlılık, literatürde çifte duyarlılık olarak geçmektedir.⁶⁹ pH ve sıcaklığa duyarlı akıllı polimerlere bir örnek kollajendir. Ramadass ve ark. tarafından yapılan bir ça-



ŞEKİL 6: Kan damarında daralma kaynaklı kayma geriliminin artması durumunun şematik gösterimi (modifiye form).⁸

alışmada; kollajenin, mesalamin etkin maddesi ile birlikte *in situ* rektal jel şeklinde uygulanmasını takiben rektum pH ve sıcaklığı ile birlikte formülasyonun jelleşip ilaç salımı yapması sağlanmıştır.⁷⁰ Ayrıca, kollajenin yara iyileşmesi ve kıkırdak doku mühendisliğinde kullanımına ilişkin araştırmalar mevcuttur.^{22,71}

BİYOKİMYASAL UYARANA DUYARLI POLİMERLER

Uyarana duyarlı biyopolimerler, insan vücuduna uygulandığı zaman, çeşitli biyolojik moleküller içeren fizyolojik bir ortama maruz kalmaktadır.⁸ Maruz kalınan fizyolojik durumlara göre polimerler; enzime duyarlı, glukozaya duyarlı ve antijene duyarlı polimerler olarak sınıflandırılmaktadır.¹³

Enzime Duyarlı Polimerler

Substratların özgünlüğü ve seçiciliği nedeniyle enzimler, canlı organizmalardaki hemen hemen tüm fizyolojik aktiviteleri kontrol etmek amaçlı ve polimerlerin özelliklerini değiştirmek için tetikleyici olarak kullanılmaktadır.

Enzimleri uyararak kullanmanın üstünlükleri:

1. Yüksek katalitik verimlilik
2. Enzimlerin vücutta üretilmesi sebebiyle doğal biyouyumluluk
3. Hedeflenen enzimlerin vücutta doğal olarak bulunması, dolayısıyla harici bir uyarana gerekmemesi
4. Hedeflenen enzim, patolojik koşullarda anormal ekspresyona ulaşacağı için uygun şekilde tasarlanmış enzime duyarlı sistem tarafından kolaylıkla tanımlanabilmesi.⁸

Glukoza duyarlı polimerler

Glukoza duyarlı polimerler, diyabetik komplikasyonları en aza indiren ve etkin maddeyi kontrollü bir şekilde salabilen, endojen insülin salgılanmasını taklit etme yeteneğine sahip malzemelerdir.¹³ Literatürde, bu polimerlerin kullanımına ilişkin pek çok araştırma bulunmaktadır. + Konu kapsamında, klinik açıdan uygulanabilirliği yüksek olan yama tipi bir sistem incelenecektir. Yu ve ark.nın bu konuya ilişkin yaptığı bir çalışmada, insülin yüklü nanopartikül içeren mikroignelerden oluşan bir yama geliştirmiştir.⁷³ Yama, deri altı cilt hücreleri arasındaki interstisyel sıvıya ağrısız bir şekilde nüfuz edebilmektedir. Her bir iğnedeki nanopartiküller, glukozu glukonik aside dönüştüren insülin ile birlikte, glukozu algılayan glukoz oksidaz enzimini içermektedir. Bu moleküller, hipoksiye duyarlı 2-nitroimidazol ile konjuge edilmiş hyalüronik asit polimeriyle çevrilidir. Kandaki glukoz seviyesinin yükselmesine yanıt olarak glukoz oksidaz aktivitesi artmakta, bu durum düşük oksijenli bir ortam oluşturmaktadır. Nanopartiküllerin bileşiminde yer alan hipoksiye duyarlı polimer, düşük oksijenli ortamda parçalanmakta ve sonuçta insülinin salımı tetiklenmektedir. Bu çalışma ve daha pek çok ilaç taşıyıcı sistemin hazırlanmasında kullanılan glukoz duyarlı polimerlere örnek olarak; konkanavalin A, dekstran ve konkanavalinin metakrilat türevleri, N-(2-(dimetilamino) etil)-metakrilamid, N, N (dime-tilakrilamid) verilebilmektedir.¹³

SONUÇ

Bu derlemede, akıllı polimerlerin çok yönlü özelliklerinden dolayı başta eczacılık alanı olmak üzere biyomedikal alandaki kullanımı araştırılmıştır. Hem araştırma aşamasında olan hem de dünya pazarına ticari ürün olarak çıkartılmış çok sayıda akıllı polimer

örneğine değinilmiştir. Bu durum, rutinde kalıplaşmış kullanım alanlarına sahip bazı polimerlerin yeni keşfedilen özellikleri sayesinde çok farklı işlevlerde ve amaçlarla daha da etkin kullanılabileceğini göstermektedir. Spesifik olarak incelenen “eczacılık ve ilaç hedeflendirmesi” alanındaki örneklerde de görüldüğü gibi polimerlerin uzun süre güncelliğini yitirmeyecek malzemeler olarak önemi anlaşılmaktadır.

Akıllı polimerlerin tasarım ve uygulamalarında ilerleme sağlamak için farklı disiplinlerden bilim insanlarının bir araya gelmesi gerekliliği açıktır. Günümüzde, temel bilimlerde ve ileri teknolojilerdeki gelişmeler, mevcut akıllı polimerlere ek olarak, yeni akıllı polimerlerin üretilmesi ayrıca yeni moleküllere ilişkin sentez, analiz ve mühendislik yöntemlerinin geliştirilmesi, mevcut teşhis ve tedavi stratejilerini önemli ölçüde etkileyecektir. Tüm bu gelişmelerin sonucu olarak, yakın gelecekte piyasada daha fazla biyoduyarlı akıllı sistemlerin yer alması öngörülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Peponi L, Arrieta MP, Mujica-Garcia A, López D. Smart polymers. In: Jasso-Gastinel CF, Kenny JM, eds. Modification of Polymer Properties. 1st ed. New York: William Andrew; 2017. p.131-54. [Crossref]
2. Pattanashetti NA, Heggannavar GB, Karidurganavar MY. Smart biopolymers and their biomedical applications. Procedia Manuf. 2017;12:263-79. [Crossref]
3. Deb PK, Kokaz SF, Abed SN, Paradkar A, Tekade RK. Pharmaceutical and biomedical applications of polymers. In: Tekade RK, ed. Basic Fundamentals of Drug Delivery. 1st ed. Cambridge: Academic Press; 2019. p.203-67. [Crossref]

4. He W, Benson R. Polymeric biomaterials. In: Kutz M, ed. Applied Plastics Engineering Handbook. 2nd ed. New York: William Andrew; 2017. p.145-64. [Crossref]
5. Song R, Murphy M, Li C, Ting K, Soo C, Zheng Z. Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3117-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Çelen N, Bilensoy E, Çaliş S. Siklodekstrinler ve biyomedikal alandaki uygulamaları [Cyclodextrins and their applications in biomedical field]. HJPHARM. 2016;36(1):50-69. [Link]
7. Dhandayuthapani B, Kumar DS. Biomaterials for biomedical applications. In: Francis R, Kumar DS, eds. Biomedical Applications of Polymeric Materials and Composites. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 2017. p.20-39. [Crossref]
8. Zang J, Jiang X, Wen X, Xu Q, Zeng H, Zhao Y, et al. Bio-responsive smart polymers and biomedical applications. JPhys Materials. 2019;2(3):032004. [Crossref]
9. Yadav P, Yadav H, Shah VG, Shah G, Dhaka G. Biomedical biopolymers, their origin and evolution in biomedical sciences: a systematic review. J Clin Diagn Res. 2015;9(9):ZE21-5. [PubMed]
10. Tamariz E, Rios- Ramírez A. Biodegradation of medical purpose polymeric materials and their impact on biocompatibility. In: Chamy R, Rosenkranz F, eds. Biodegradation: Life of Science. 1st ed. Rijeka: Intech; 2013. p.1-29.
11. Altomare L, Bonetti L, Campiglio CE, De Nardo L, Draghi L, Tana F, et al. Biopolymer-based strategies in the design of smart medical devices and artificial organs. Int J Artif Organs. 2018;41(6):337-59. [PubMed]
12. Ward MA, Georgiou TK. Thermoresponsive polymers for biomedical applications. Polymers. 2011;3(3):1215-42. [Crossref]
13. James HP, John R, Alex A, Anoop KR. Smart polymers for the controlled delivery of drugs- a concise overview. Acta Pharm Sin B. 2014;4(2):120-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Tunçay M, Çaliş S. Biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler [Biodegradable synthetic and natural polymers]. FABAD J Pharm Sci. 1999;24:109-23. [Link]
15. Enginerr C, Parikh J, Raval A. Review on hydrolytic degradation behavior of biodegradable polymers from controlled drug delivery system. Trends Biomater Artif Organs. 2011; 25(2):79-85. [Link]
16. Joshi JR, Patel RP. Role of biodegradable polymers in drug delivery. Int J Curr Pharm Res. 2012;4(4):74-81. [Link]
17. Zhang Z, Ortiz O, Goyal R, Kohn J. Biodegradable polymers. In: Modjarrad K, Ebnesajjad S, eds. Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices. 1st ed. New York: William Andrew; 2014. p.303-35. [Link]
18. Kunduru KR, Basu A, Domb AJ. Biodegradable polymers: medical applications. In: Mark HF, ed. Encyclopedia of Polymer Science and Technology. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 2004. p.263-85. [Link]
19. Sayin B, Caliş S, Atilla B, Marangoz S, Hincal AA. Implantation of vancomycin microspheres in blend with human/rabbit bone grafts to infected bone defects. J Microencapsul. 2006; 23(5):553-66. [Crossref] [PubMed]
20. Aguilar MR, Román S. Introduction to smart polymers and their applications. In: Aguilar MR, Román S, eds. Smart Polymers and Their Applications. 2nd ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2019. p.1-11. [Crossref] [PMC]
21. Hoffman AS. Stimuli-responsive polymers: biomedical applications and challenges for clinical translation. Adv Drug Deliv Rev. 2013; 65(1):10-6. [Crossref] [PubMed]
22. Singh B, Khurana RK, Garg B, Saini S, Kaur R. Stimuli-responsive systems with diverse drug delivery and biomedical applications: recent updates and mechanistic pathways. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2017;34(3):209-55. [Crossref] [PubMed]
23. Ganhi A, Paul A, Sen SO, Sen KK. Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications. Asian J Pharm Sci. 2015;10(2):99-107. [Crossref]
24. Clark EA, Lipson JEG. LCST and UCST behavior in polymer solutions and blends. Polymer. 2012;53(2):536-45. [Crossref]
25. Ashraf S, Park HK, Park H, Lee SH. Snapshot of phase transition in thermoresponsive hydrogel PNIPAM: Role in drug delivery and tissue engineering. Macromol Res. 2016; 24(4): 297-304. [Crossref]
26. Sangöl E, Ekizoğlu M, Pehlivan SB, Bodur E, Sağıroğlu M, Çaliş S. A thermosensitive gel loaded with an enzyme and an antibiotic drug for the treatment of periprosthetic joint infection. J Drug Deliv Sci Technol. 2018;43:423-9. [Crossref]
27. Altomare L, Cochis A, Carletta A, Rimondini L, Farè S. Thermo-responsive methylcellulose hydrogels as temporary substrate for cell sheet biofabrication. J Mater Sci Mater Med. 2016;27(5):95. [Crossref] [PubMed]
28. Li T, Huang F, Diaz-Dussan D, Zhao J, Srinivas S, Narain R, et al. Preparation and characterization of thermoresponsive PEG-based injectable hydrogels and their application for 3D cell culture. Biomacromolecules. 2020; 21(3):1254-63. [Crossref] [PubMed]
29. Contessi N, Altomare L, Filipponi A, Farè S. Thermo-responsive properties of methylcellulose hydrogels for cell sheet engineering. Materials Letters. 2017;207:157-60. [Crossref]
30. Bodratti AM, Alexandridis P. Formulation of poloxamers for drug delivery. J Funct Biomater. 2018;9(1):11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Bae WK, Park MS, Lee JH, Hwang JE, Shim HJ, Cho SH, et al. Docetaxel-loaded thermoresponsive conjugated linoleic acid-incorporated poloxamer hydrogel for the suppression of peritoneal metastasis of gastric cancer. Biomaterials. 2013;34(4):1433-41. [Crossref] [PubMed]
32. Bilensoy E, Cırpanlı Y, Şen M, Doğan AL, Çaliş S. Thermosensitive mucoadhesive gel formulation loaded with 5-Fu: cyclodextrin complex for HPV-induced cervical cancer. J Incl Phenom Macrocycl Chem. 2007;57(1): 363-70. [Crossref]
33. Gómez-Mascaraque LG, Palao-Suay R, Vázquez B. The use of smart polymers in medical devices for minimally invasive surgery, diagnosis, and other applications. In: Aguilar MR, Román S, eds. Smart Polymers and Their Applications. 2nd ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2019. p.481-531. [Crossref]
34. Maazouz Y, Montufar EB, Malbert J, Espanol M, Ginebra MP. Self-hardening and thermoresponsive alpha tricalcium phosphate/pluronic pastes. Acta Biomater. 2017;49:563-74. [Crossref] [PubMed]
35. Jain D, Kumar V, Singh S, Mullertz A, Bar-Shalom D. Newer trends in in situ gelling systems for controlled ocular drug delivery. J Anal Pharm Res. 2016;2(3):00022. [Crossref]
36. Al-Tahami K, Singh J. Smart polymer based delivery systems for peptides and proteins. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2007;1(1):65-71. [Crossref] [PubMed]
37. Elstad NL, Fowers KD. OncoGel (ReGel/paclitaxel)--clinical applications for a novel paclitaxel delivery system. Adv Drug Deliv Rev. 2009;61(10):785-94. [Crossref] [PubMed]
38. Wu Y, Liu Y, Li X, Kebebe D, Zhang B, Ren J, et al. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. Asian J Pharm Sci. 2019;14(1):1-15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Behl M, Lendlein A. Shape-memory polymers. Materials Today. 2007;10(4):20-8. [Crossref]
40. Xue L, Dai S, Li Z. Synthesis and characterization of elastic star shape-memory polymers as self-expandable drug-eluting stents. J Mater Chem. 2012;22(15):7403-11. [Crossref]
41. Tang S, Zhang CY, Huang MN, Luo YF, Liang ZQ. Fallopian tube occlusion with a shape memory polymer device: evaluation in a rabbit model. Contraception. 2013;87(2):235-41. [Crossref] [PubMed]
42. Lendlein A, Behl M, Hiebl B, Wischke C. Shape-memory polymers as a technology platform for biomedical applications. Expert Rev Med Devices. 2010;7(3):357-79. [Crossref] [PubMed]

43. Zhao W, Liu L, Zhang F, Leng J, Liu Y. Shape memory polymers and their composites in biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;97:864-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Neffe AT, Hanh BD, Steuer S, Lendlein A. Polymer networks combining controlled drug release, biodegradation, and shape memory capability. *Adv Mater*. 2009;21(32-33):3394-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Lendlein A, Langer R. Biodegradable, elastic shape-memory polymers for potential biomedical applications. *Science*. 2002;296(5573):1673-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Patrone PN, Dienstfrey A, Browning AR, Tucker S, Christensen S. Uncertainty quantification in molecular dynamics studies of the glass transition temperature. *Polymer*. 2016; 87:246-59. [[Link](#)]
47. Br nler R, Hild M, Aibibu D, Cherif C. Fiber-based hybrid structures as scaffolds and implants for regenerative medicine. In: Koncar V, ed. *Smart Textiles and Their Applications*. 1st ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2016. p.241-56. [[Crossref](#)]
48. Jose J, Kumar R, Harilal S, Mathew GE, Parambi DGT, Prabhu A, et al. Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(16):19214-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Leong SS, Yeap SP, Lim J. Working principle and application of magnetic separation for biomedical diagnostic at high-and low-field gradients. *Interface Focus*. 2016;6(6):20160048. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Yang HY, Li Y, Lee DS. Multifunctional and stimuli-responsive magnetic nanoparticle-based delivery systems for biomedical applications. *Advanced Therapeutics*. 2018;1(2): 1800011. [[Crossref](#)]
51. Mody VV, Cox A, Shah S, Singh A, Bevins W, Parihar H. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Appl Nanosci*. 2014;4(4):385-92. [[Crossref](#)]
52. Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;53(3):321-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Mano JF. Stimuli-responsive polymeric systems for biomedical applications. *Adv Eng Mater*. 2008;10(6):515-27. [[Crossref](#)]
54. Hu X, Zhang Y, Xie Z, Jing X, Bellotti A, Gu Z. Stimuli-responsive polymersomes for biomedical applications. *Biomacromolecules*. 2017; 18(3):649-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Peponi L, Navarro-Baena I, Kenny JM. Shape memory polymers: properties, synthesis and applications. In: Aguilar MR, Román S, eds. *Smart Polymers and Their Applications*. 1st ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2014. p.204-36. [[Crossref](#)]
56. Park IK, Singha K, Arote RB, Choi YJ, Kim WJ, Cho CS. pH-responsive polymers as gene carriers. *Macromol Rapid Commun*. 2010;31(13):1122-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Zhao L, Wang L, Zhang Y, Xiao S, Bi F, Zhao J, et al. Glucose oxidase-based glucose-sensitive drug delivery for diabetes treatment. *Polymers*. 2017;9(7):255. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Ratemi E. pH-responsive polymers for drug delivery applications. In: Makhoulf ASH, Abu-Thabit NY, eds. *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications*. Volume 1. 1st ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2018. p.121-41. [[Crossref](#)]
59. Lu Y, Aimetti AA, Langer R, Gu Z. Bioresponsive materials. *Nat Rev Mater*. 2016;2(1):1-17. [[Crossref](#)]
60. Kurniawansyah IS, Rahmi F, Sopyan I. pH triggered in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. *Int J Drug Deliv Technol*. 2018;8(1):1-5. [[Crossref](#)]
61. Huh KM, Kang HC, Lee YJ, Bae YH. pH-sensitive polymers for drug delivery. *Macromol Res*. 2012;20(3):224-33. [[Crossref](#)]
62. Liu J, Huang Y, Kumar A, Tan A, Jin S, Mozhi A, et al. pH-sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy. *Biotechnol Adv*. 2014;32(4):693-710. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Ye Y, Hu X. A pH-sensitive injectable nanoparticle composite hydrogel for anticancer drug delivery. *J Nanomater*. 2016;2016. [[Crossref](#)]
64. Zhao L, Zhu L, Liu F, Liu C, Shan-Dan, Wang Q, et al. pH triggered injectable amphiphilic hydrogel containing doxorubicin and paclitaxel. *Int J Pharm*. 2011;410(1-2):83-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Garbern JC, Minami E, Stayton PS, Murry CE. Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium. *Biomaterials*. 2011;32(9):2407-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Herber S, Olthuis W, Bergveld P, van den Berg A. Exploitation of a pH-sensitive hydrogel disk for CO₂ detection. *Sens Actuators B Chem*. 2004;103(1-2):284-9. [[Crossref](#)]
67. Olden BR, Cheng E, Cheng Y, Pun SH. Identifying key barriers in cationic polymer gene delivery to human T cells. *Biomater Sci*. 2019;7(3):789-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. Sun X, Dong S, Li X, Yu K, Sun F, Lee RJ, et al. Delivery of siRNA using folate receptor-targeted pH-sensitive polymeric nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *Nanomedicine*. 2019;20:102017. [[PubMed](#)]
69. Peng J, Qi T, Liao J, Chu B, Yang Q, Li W, et al. Controlled release of cisplatin on pH-thermal dual responsive nanogels. *Biomaterials*. 2013;34(34):8726-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Ramadass SK, Perumal S, Jabaris SL, Madhan B. Preparation and evaluation of mesalamine collagen in situ rectal gel: a novel therapeutic approach for treating ulcerative colitis. *Eur J Pharm Sci*. 2013;48(1-2):104-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Sheehy EJ, Cunniffe GM, O'Brien FJ. Collagen-based biomaterials for tissue regeneration and repair. In: Barbosa MA, Martins MCL, eds. *Peptides and Proteins as Biomaterials for Tissue Regeneration and Repair*. 1st ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2018. p.127-50. [[Crossref](#)]
72. Veisheh O, Langer R. Diabetes: A smart insulin patch. *Nature*. 2015;524(7563):39-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Yu J, Zhang Y, Ye Y, DiSanto R, Sun W, Ranson D, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(27):8260-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]