



TFD-KFÇG
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU
www.tfd.org.tr/kfcg

e-Bülten
e-Bülten



TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2009-10 Ekim 2009

Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

Teknik Editör:

Doç. Dr. Zafer Güney
zguney@gazi.edu.tr

Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı
ahakici@yahoo.com

İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu
umitugurlu@gmail.com

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.

GELECEĞİN POLİMERLERİ: ÇEVRESEL FAKTÖRLERE DUYARLI AKILLI POLİMERLER

Araş. Gör. İpek Özcan, Prof. Dr. Özgen Özer

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD

Polimerler, en basit tanımı ile çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifade ile yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Polimerler genellikle çok sayıda tekrarlanan "mer" veya "monomer" denilen basit birimlerden oluşur. Bu monomerlerin en basiti "CH₂-CH₂ (Etilen)" dir. Tek bir polimer zincirinde binlerce ya da milyonlarca monomer bulunur. Polimer zincirini oluşturan monomerlerin özellikleri ve zincirlerin birbirleri ile olan etkileşimleri, polimer özelliklerinde belirleyici rol oynamaktadır. Genellikle polimer denince ilk akla organik polimerler gelmesine rağmen, inorganik polimerler de oldukça yaygındır. Polimer zincirleri doğrusal yani lineer olabildiği gibi dallanmış yapıda da olabilir, bu durumda ana zincirden yan dallar ayrılmaktadır. Yan dallar başka ana zincirlere bağlanıyorsa oluşan polimerlere çapraz bağlı polimerler denir ki, günümüzde kullanılan polimerlerin yarıya yakını çapraz bağlı yapıdadır. Çapraz bağlı polimerler hiç bir solventte çözünmezler ancak sıvıları emerek şişerler. Eğer çapraz bağlı polimerler su ortamında şişerse buna jel veya hidrojel adı verilir. Hidrojeller nötral, anyonik ve katyonik olarak sınıflandırılabilirler [1].

Selüloz, nişasta, jelatin, kolajen, kauçuk vb. doğal polimerler, sentetik polimerlerde olduğu gibi, basit tekrarlanan birimler içerirler. Doğal polimerlerin bazıları farklı yapıda değişik birimlerin bir araya gelmesiyle oluşurlar ve bunlar "biyopolimerler" olarak adlandırılırlar. Yaşamla ilgili birçok önemli faaliyetin yürütülmesinde rol alan, nükleik asitler (DNA, RNA) ve enzimler bu tür biyopolimerlere örnektir. Bu karmaşık yapıdaki, yüksek molekül ağırlıklı bileşikler çoğu zaman daha uygun bir sözcük olan "makromoleküller" olarak adlandırılmaktadır. Doğal polimerlerin geliştirilmesiyle elde edilen polimerlere yarı sentetik polimerler denir.

Yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin, yani makromoleküllerin varlığı ilk olarak 20'li yıllarda Hermann Staudinger tarafından öne sürülmüş ve geçen 80 sene içinde polimerler günlük yaşamımızın hemen her safhasında kullanılır hale gelmiştir. Bugün dünyada üretilen polimerlerin yaklaşık %30'u her sene inşaat mühendisliği ve yapı endüstrisinde kullanılmaktadır. Polimerlerin başlıca avantajları, hafif oluşları, korozyona karşı dayanıklı oluşları ve kolay işlenebilirlikleridir. Yapı malzemeleri olarak da polimerlerin çok büyük bir önemi vardır.

Eczacılıkta ise polimerler, özellikle kontrollü salım sağlayan preparatların hazırlanmasında kullanılmaktadır. Kullanılacak polimerlerin seçiminde preparatın kullanış yolu (oral, nazal, bukal, oküler, rektal, vajinal, enjeksiyon, transdermal), etkin maddenin cinsi, dozu ve kullanım süresi dikkate alınır [2, 3].

Sağlık ve mühendislik bilimlerinde klasik anlayış olan; kullanılan polimerlerin kullanım süresince mümkün olduğu kadar özelliklerini değiştirmemesi kavramı yavaş yavaş değişmekte, bunun yerine polimerlerin kullanım sırasında amaca uygun değişimlere uğramaları istenmektedir. Çevreden gelen uyarılara özelliklerini veya şeklini değiştirerek cevap veren polimerler "ortam şartları ile mücadele etmek" yerine "ortam şartlarına uyum göstermekte ve çevresel uyarılara cevap vermektedir". Örneğin mühendislikte, sahip oldukları üstün özellikleri nedeniyle polimerlerin akıllı malzeme olarak kullanılması üzerinde çok yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Nano ölçekte bir metal yay olarak göz önüne alınabilecek olan polimer zincirleri yaydan farklı olarak, sadece bir kuvvet etkisi ile değil çeşitli dış uyarılarla boyutlarını değiştirebilmektedir. Örneğin bu polimer zincirleri, ortam sıcaklığının çok az bir değişimi ile aniden ve çok büyük boyut değişikliği gösterebilmektedirler.

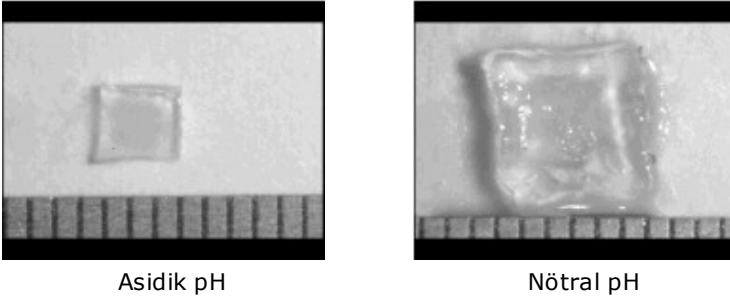
Son zamanlarda, sağlık alanında çevre faktörlerinden etkilenen polimerlerin hazırlanması ve özelliklerinin belirlenmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Özellikle ilacın yapısına, etki etmesi istenen bölgeye ve hatta etki süresine uygun yeni polimerler geliştirilmekte ve bu polimerler "tailor made", "intelligent polymers" ("terzi yapımı", "akıllı polimerler") veya "fonksiyonel polimerler" olarak adlandırılmaktadır [4]. Uyarılara hassas olan bu polimerler buldukları ortamın değişen şartlarına uygun cevap verirler. Örneğin, çevre faktörlerinden etkilenerek şişme özellikleri değişen hidrojeller

bu gruptandır. Kan pıhtısı da fibrinojen monomerinin, enzimlerin yol açtığı bir seri tepkimeyle polimerleşmesi sonucu oluşan tipik biyolojik jellerdendir. Midedeki epitel hücreleri son derece asidik olan mide özsuyundan jeller sayesinde korunurlar. Bu biyolojik sistemlerden yola çıkarak çeşitli polimerik jeller hazırlanmaya başlanmıştır. Bunlarla ilgili çeşitli çevre koşullarında (pH, sıcaklık, çözelti derişimi, çözücü, ışık, UV radyasyonu, elektrik alan değişimi, manyetik alan değişimi, toksinlerin varlığı) şişerek ya da büzüşerek tepki veren akıllı jeller üzerine yeni araştırmalar yapılmaktadır [5, 6]. Akıllı polimerlerin ortam koşulları ve duyarlılıkları açısından değerlendirilmeleri aşağıdaki başlıklar altında incelenecektir;

pH Etkisi:

Polimerler, zincirlerine takılı asit ve bazik özellikteki gruplarından dolayı iyonik yapı gösterirler. Uygun pH'ya sahip sulu ortamda, bağlı gruplarının iyonizasyonu sonucu elektrostatik itme oluşur ve jel su olarak şişer. En fazla kullanılan pH'ya hassas hidrojeller: poli(akrilik asit) (PAA), poli(metakrilik asit) (PMAA), poli(dietilaminoetilmetakrilat) (PDEAMA), poli(dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA) ve bunların kopolimerleridir [7].

İlaçları asidik haldeki mide ortamından korumak için akıllı jellerden yararlanır. Bu jel düşük pH'da (pH:1-2) büzüşmekte yani mideden etkilenmeden geçmekte, bağırsaklarda ise (pH>7) şişerek iyonize hale gelmektedir (Şekil 1). Böylece içerisindeki ilacı uygun koşullarda salmaktadır.



Şekil 1. Hidrojelin farklı ortam pH'larında değişiklik göstermesi

Bu tip hidrojeller protein salımı için çok uygun bulunmuştur. Özellikle şeker hastalığının tedavisinde kullanılan insülinle başarılı sonuçlar alınmıştır. Bunun için hazırlanan jel, insülin içeren bir rezervuar ve bunun etrafını çevreleyen PMAA – polietilen glikol (PEG) zardan oluşur. Bu kopolimer zarın içinde glukoz oksidaz enzimi hapsedilmiş durumdadır. Zar gözenekli bir yapıya sahiptir ve üzerinde açıklıklar (moleküler kapılar) vardır. Yüksek pH değerlerinde (örneğin normal vücut pH'ı 7,4) jel genişler ve kapılar kapanır. Kandaki şeker (glukoz) seviyesi yükseldiğinde zarda hapsedilmiş glukoz oksidaz enzimi glukoz ile reaksiyona girerek pH'ın 4'e düşmesine neden olur. Bu düşük pH'da jel büzüşerek kapılar açılır ve insülin salımı gerçekleşir.

Ayrıca, balon tedavisinde kalp damarları içine takılan stentlerin yüzeyine son yıllarda ilaç içeren jeller kaplanmakta ve jelin bu pH'da ilacı uzun bir sürede (6 ay) kalp damarına vermesi sağlanmaktadır.

Sıcaklığın Etkisi:

Buldukları ortamın sıcaklığının değişmesi hidrojellerin hacim-faz değişmelerine neden olur. Bu sıcaklıkta görülen hacim değişimi, polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojelin iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklığa duyarlı jeller genellikle akrilamit ve metakrilamit türevlerinden meydana gelir. Lineer ve çapraz bağlı ısıya duyarlı hidrojeller suyla tek bir faz oluştururlar. Düşük sıcaklıkta şişerler ve kritik bir sıcaklığın üzerinde ayrı bir faz oluşturmak için değişirler [8].

Üzerinde çalışılan en önemli polimerler; poli (N-izopropilakrilamit) (PNIPAM) ve poli(vinilmetileter) (PVME)'dir. Bu polimerlerin en önemli özellikleri diğer materyallerin aksine sıcaklık artışı ile büzüşmesidir. PNIPAM, 34°C civarında büzölmeye başlar ve sıcaklık belli bir değerin üstüne çıktığında faz ayrımı meydana gelir. Bu hacimsel faz geçişinin gerçekleştiği sınır sıcaklık değerine, en düşük kritik çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST) adı verilir. Bu sıcaklığın altında polimer zincirleri genişler ve polimer suda çözünürken, üstünde ise polimer çözünmez. Bu polimerlerin sıcaklık değişimlerine karşı gösterdikleri şişme ve büzüşme tepkileri geri dönüşümlüdür (Şekil 2).



Şekil 2. Hidrojelin sıcaklık değişimine göre farklılık göstermesi

Tıp alanındaki en önemli kullanım alanlarından biri de kontrollü ilaç salımıdır. Burada önemli olan, ilaçların gerekli organlara istenilen dozlarda ve belli sürede verilmesidir. Son yıllarda ilaçları sabit hızda salmak için polimerik yapılar kullanılmaktadır. Akıllı jeller, bu sistemlerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu jeller, vücut içindeki şartlara duyarlı olduklarından, ilacın salım hızını değiştirerek kandaki ilaç seviyesini uygun düzeyde tutabilecek özelliklere sahiptirler. Sıcaklığa duyarlı jellerin kullanımıyla, ilaç molekülleri jel örgüsünde hapsedilebilir ve sıcaklıktaki değişime uygun olarak ortama salınabilir. Örneğin; hidrofilik ilaç molekülleri, PNIPAM kullanıldığında 25 °C'de jel yapı içerisine dağılırlar. Bu ilaç yüklü jel vücut sıcaklığında büzülür ve ilaçla birlikte su jelden ayrılır. Hidrofobik ilaçlar ise LCTS'nin üzerinde jel yapısında hapsedilir ve LCTS'nin altındaki sıcaklıklarda da dış ortama salınırlar [9].

Yapılan çalışmalarda PNIPAM ve akrilik asitin değişik oranlarda karışımları ile molekül ağırlıkları 49000 ile 3 milyon arası olan pH-/sıcaklığa hassas termopolimerler oluşturulmuş ve bunlardan boncuklar hazırlanmıştır. Molekül ağırlığını değiştirerek boncukların fiziksel özelliklerinin, örneğin çözünme ve şişme davranışlarının değiştirilebileceği bildirilmiştir. Boncukların sıcaklık değişimine bağlı olarak iki antitrombik maddenin (heparin ve streptokinaz) salımını kontrol edebilme yeteneklerine sahip oldukları görülmüştür [10]. Ayrıca Serres ve arkadaşları, kalsitonin salımı için benzer tipteki hidrojellerle mikroboncuk şeklinde formülasyonlar hazırlanmışlar ve sıcaklığa hassas bu polimerler ile ilaç salımının kontrol edilebileceğini bulmuşlardır [11].

Son yıllarda akıllı polimerler kullanılarak göz ilaçlarının kontrollü salımının sağlanması konusunda da çalışmalar yapılmıştır [12, 13]. Akrilamit türevi polimerlerle hazırlanan formülasyonlar, ilaç salımında kullanılmakta olup, sıcaklığa duyarlı olmasının yanı sıra biyolojik dokulara yapışma ve kayma kuvvetlerine karşı hassas olabileme özelliklerine de sahiptir. Normal göz damlaları gözyaşı tarafından seyrelerek akar. Ancak bu formülasyonlar göze sıkıldığında, vücut sıcaklığı ile birlikte viskoz bir hale gelir ve kaymaya hassaslığından dolayı göz her kırılışında sıvı hale gelerek jelin bütün göze eşit bir şekilde dağılmasını sağlar. Böylelikle içerisine yüklenen ilacı uzun bir sürede, yavaş yavaş göze salar.

Ayrıca, "Jel el" diye geliştirilen bir sistem sıcaklık değişimi ile nesnelere tutmak amacıyla kullanılan bir tür mikro cımbız olup, sıcaklığa duyarlı akıllı polimerlerin kullanım alanı olarak ilgi çeken bir örnektir.

İyonik Gücün Etkisi:

İyonize olabilen grup (karboksilik asit veya amin) içeren hidrojeller iyonik güce duyarlıdır. Grupların iyonize olması sonucu ortaya çıkan elektrostatik itme, yapının genişlemesine ve suyun içeri difüzyonuna neden olur. Jelin iyon miktarındaki artış hidrofilik özelliğini etkileyerek jelin daha hızlı şişmesini ve en yüksek denge şişme değerine ulaşmasını sağlar [14].

Manyetik Alanın Etkisi:

Bu tür jeller, oluşturulan manyetik alanın etkisiyle şişip büzülebilen jellere dir. Bu jeller, koloidal haldeki manyetik parçacıkların, çapraz bağlı PNIPAM ve poli(vinil alkol) (PVA) hidrojellerin içine yerleştirilmesiyle oluşur. Jel manyetik alana girdiğinde ısınırken, manyetik alan kaldırıldığında soğuyarak başlangıç haline gelir [15].

Bu jeller, özellikle kontrollü ilaç salımı sağlamak için tasarlanmıştır. İlaç salımı için, manyetik alan sağlayan bir bobin kullanılır. Hastanın vücudundaki jel cihazın üzerine geldiğinde, cihazın düğmesine basılarak manyetik alan harekete geçirilir. Böylece ısınmanın etkisiyle şişen jel içinden ilaç salıverilir.

Elektiriksel Alanın Etkisi:

Elektro aktif polimerler olarak da adlandırılan bu polimerler, elektrik akımına karşı şekil ve boyutlarını değiştiren materyallerdir. Bu polimerler elektrik akımına kasılma ile cevap verirler ve hareket üreten yapay kas olarak kullanılırlar. Stanford Araştırma Enstitüsü'nde bu tip yeni materyallerin geliştirilmesi ve biyomedikal alanda uygulamaları konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Günümüzde elektiriksel uyarı ile renk değiştiren jellerin e-dergi ya da e-kitap yapımında kullanımı araştırılmaktadır. Bu polimerler kullanılarak ilaç salımı için tasarlanan jeller ise, gözenekli bir zar (membran) içinde hazırlanırlar ve elektrik akımına tabi tutulurlar. Akım orta değerlerde tutularak gözenek boyutu kontrol edilebilmektedir. Jel büzülürken, zardaki gözenekler zorunlu olarak genişleyerek sıvıların ve çözünmüş moleküllerin zardan geçişine izin verirler. Jel şiştiği zaman ise gözenekler tıkanır ve sonunda akış durur. Böylelikle hangi akım değerlerinde hangi moleküllerin zardan geçebileceğinin tayini mümkün olmaktadır. Özellikle bu tür sistemler, farklı boyuttaki molekülleri içeren karışımların ve seyreltik sulu çözeltilerde büyük moleküllerin ayrılmasında kullanılırlar [16].

Işık şiddeti ve radyasyon Etkisi:

Polimerler, ışık şiddeti ve radyasyon etkenlerine karşı da hızlı ve tersinir olarak, fiziksel özelliklerinde görünür değişiklikler ile cevap verirler. Işığın dalga boyuna göre "cis" ya da "trans" formlarını alırlar. Ana zincirde azobenzen kromofor grubu içeren polimerler de radyasyonun etkisiyle izomerlerine ayrışırlar. Böylece; çökme/çözünme, yüzey

özelliklerinde değişimler (örneğin suyla ıslatılabilirliğinde), boyut değiştirme (şişme veya büzülme) sonucunda ilacı salıverirler [17].

Antijen-antikor kompleksine bağlı değişimin etkisi:

Hidrofilik polimer yapıya, bir antijen ve onun antikoru graft edilirse, antijenin antikora bağlanması, polimer yapıda fazladan bir çapraz bağlanma sağlar. Etkin madde yüklenmiş ve yapısında antijen-antikor içeren polimer, aynı antijeni serbest olarak içeren bir çözelti ile temas ettiğinde, serbest antijen polimer yapıdaki antikora bağlı antijenle yer değiştirir. Sonuç olarak polimer yapının bağlarında değişim olur, polimer gevşer ve şişer. Böylece istenilen etkin madde salınabilir [18].

Özellikle son 10 yıldaki gelişmeler sayesinde nanoteknoloji, hem bilim hem de sağlık açısından 21. yüzyılın teknolojisi olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda nanoteknoloji ve akıllı polimerler bir araya getirilerek, nano boyutta ilaç taşıyıcı sistemler tasarlanmıştır. Kullanılan polimerlerin çevreye duyarlı olması sayesinde ilacın nanotaşıyıcıdan çıkış hızının arttırılabileceği, kontrollü ilaç salımı sağlanabileceği ve ilacın istenen doku veya organa hedeflendirilebileceği bulunmuştur [19]. Örneğin yapılan bir çalışmada, antineoplastik bir ilaç olan doksorubisin etkin maddesinin, pH değişikliği ile şişen lipit kaplı nanojel partiküllerinden daha hızlı şekilde çıkışı sağlanmıştır [20]. Lipaz ve üreaz enzimleri de P(NIPAM) nanojellerine hapsedilerek, yine partikülün şişme ve büzülme kabiliyeti ile enzimlerin partikülden dışarı çıkışları sağlanmıştır. Fransız bir grup araştırmacı (Centre National de la Recherche Scientifique) demir oksit ile modifiye edilmiş nanopartiküller ile peptit bazlı polimerlerin kombinasyonu sonucu, manyetik alana ve pH değişimlerine cevap veren nanopartikülleri geliştirmişlerdir. Ayrıca, akıllı polimerler kullanılarak hazırlanan nanopartiküllere kan dolaşımındaki spesifik proteinlerin emdirilmesi sonucu alyuvarları taklit eden nanopartiküllerin tasarlanması üzerine yapılan çalışmalar, gelecekte bu nanopartiküller ile kanser tedavisine yeni bir yaklaşım getirmesi bakımından oldukça önem taşımaktadır.

Akıllı materyaller halen gelişme aşamasında olup, gelecek yıllarda yapılan araştırmalarla 10-20 yıl içinde ticari uygulamaları ile karşımıza çıkmaları beklenmektedir. 2005 yılında Avustralya'da Wollongong Üniversitesi bünyesinde kurulan Intelligent Polymer Research Institute (IPRI) bu konuda pek çok araştırmaya ev sahipliği yapmaktadır. Alman araştırmacı bir grup da, akıllı polimerlerin cerrahi ameliyatlarda hastaya dikişsiz kapama imkanı sağlamak üzere kullanılması konusunda çalışmalar yapmaktadır. Ayrıca, akıllı polimerle hazırlanmış implant sistemlerin oda sıcaklığından vücut sıcaklığına geçerken ikinci bir operasyona gerek kalmadan kendi kendine yok olabileceği konusunda başarılı sonuçlar bulmuşlardır. Günümüzde, kontakt lens ve yapay organların yapımında da akıllı polimerlerden faydalanılmaktadır.

Yakın zamanda akıllı polimerler kullanılarak renk değiştiren jeller tasarlanmıştır. Bu jeller, değiştirilme süreleri geldiğinde ya da enfeksiyon olduğunda renk değiştiren yara bantları olarak kullanılmaktadır. Son kullanma tarihi geldiğinde renk değiştiren gıda ambalajları da ilgi çeken kullanım alanlarından. Günümüzde polimer kimyası ve genetik alanlardaki çalışmalar, kullanıcıların ihtiyaçlarına cevap verebilecek akıllı materyaller sentezlemek üzerine olmuştur [21]. Gelişen polimer teknolojisi ile, özellikle amaca uygun polimerler sentezlenmesi, bundan böyle polimer sınıflandırılmasının klasik sınıflandırmalardan farklı olacağını ve akıllı polimerler olarak bahsedilen bu polimerlerin, gelecek yıllarda klinikte başarılı sonuçlar getirebileceğini göstermektedir.

REFERANSLAR

1. Concise Polymeric Material Encyclopedia, edited by Joseph C. Salamone, CRC Press, (1998).
2. Kontrollü Salım Sistemleri, Editör Ayla Z.Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği yayını, İstanbul (2002).
3. Pillai O., Panchagnula R., "Polymers in drug delivery", Current Opinion in Chemical Biology, 5, 447-451 (2001).
4. Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H., "Hydrogels in pharmaceutical formulations" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50, 27-46 (2000).
5. Hoffman A.S., "Intelligent polymers" Polymeric Materials Encyclopedia, Ed: J.C. Salomone, Boca Raton F.L., CRC, 3282-3292 (1995).
6. Ramkissoon-Ganorkar C., Gutowska A., Liu F., Baudys M., Kim S.W., Polymer molecular weight alter properties of pH/temperature sensitive polymeric beads, Pharmaceutical Research, 16, 819-827 (1999).
7. Bell C.L., Peppas N.A., Biomedical membranes from hydrogels and interpolymer complexes", Advances in Polymer Science, 122, 126-172 (1995).
8. Smart polymers: Applications in Biotechnology and Biomedicine, CRC Press, Taylor & Francis Group, edited by Igor Galaev and Bo Mattiasson. 2nd ed. (2007).
9. Hoffman A.S., "Intelligent polymers" Controlled Drug Delivery Challenges and Strategies, Ed: K. Park, American Chemical Society, Washington, DC, 484-498 (1997).
10. Gutowska A., Bark J.S., Kwon I.C., Bae, Y.H., Cha Y., Kim S.W., "Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery". Journal of Controlled Release, 48, 141-148 (1997).
11. Serres A., Baudys M., Kim S.W., "Temperature and pH sensitive polymers for human calcitonin derivative", Pharmaceutical Research, 13, 196-201 (1996).
12. Ding, S., "Recent developments in ophthalmic drug delivery", "Pharmaceutical Science & Technology Today, 1, 328-335, (1998).
13. Barbu E., Verestiuc L., Nevell T.G., Tsibouklis J., Polymeric materials for ophthalmic drug delivery: trends and

perspectives, *Journal of Materials Chemistry*, 16, 3439–3443, (2006).

14. Dinçer S., Türk M., Pişkin E., “Intelligent polymers as nonviral vectors”, *Gene Therapy*, 12, 139–145 (2005).

15. Jie C., Guo-Xian Z., Guo-Hua Z., Preparation and characterization of Fe₃O₄ nanoparticles used in intelligent polymer gels and intelligent polymer gels driven by magnetic fields, 10, 35-40, (2008).

16. Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Dave A.M., Kumbar S.G., Rudzinski W.E., “Stimulus-responsive smart hydrogels as novel drug delivery systems”, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28, 957-974, (2002).

17. Okay O, Macroporous hydrogels from smart polymers, in B. Mattiason and I. Galaev, eds., *Smart Polymers: Application in Biotechnology and Biomedicine*, 2nd edition, pp. 269-299, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, (2007).

18. Miyata T., Asami N., Uragami T., “A reversibly antigen-responsive hydrogel”, *Nature*, 399, 766-769 (1999).

19. Özcan İ., “Kemiğe Hedeflemek İçin Sentezlenen Biyolojik Parçalanabilen Polimerler Kullanılarak Hazırlanan Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Tasarımı ve İn Vitro – İn Vivo Değerlendirilmesi”, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İzmir (2008).

20. HanWen S., LianYing Z., XinJun Z., ChunYan K., CunLan Z., SiDe Y., “Poly(PEGMA) magnetic nanogels: Preparation via photochemical method, characterization and application as drug carrier”, *Science in China Series B: Chemistry*, 52, 69-75, (2009).

21. Kopecek J., “Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20, 1-16, (2003).