

pH'ya Duyarlı Hidrojeller ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Uygulamaları

Hasan BASAN*, Dilek İMREN**, Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU**°

pH'ya Duyarlı Hidrojeller ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Uygulamaları

Özet : Hidrojeller, ağırlıkça %20'den fazla su içeren üç-boyutlu polimerik örgü yapısındaki maddeler olarak tanımlanırlar. Çevreye duyarlı hidrojeller, içinde buldukları sıvının pH'sı, iyonik gücü veya ortam sıcaklığındaki değişimlere; şişme davranışları, örgü yapılı, geçirgenlikleri veya mekanik dayanıklılıklarında meydana gelen büyük değişimlerle cevap verirler. pH'ya duyarlı şişme davranışı gösteren hidrojeller iyonik ağ yapılarından oluşurlar. Bu iyonik ağlar, polimer zincirine takılı asidik veya bazik gruplar içerirler. pH'ya duyarlı şişme, çözelti ortamının pH'ına bağlı olarak ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılabilir. pH'ya duyarlı hidrojeller, mide-barsak kanalı (MB) boyunca meydana gelen pH değişimlerine uygun olarak, bu sistemin belirli bölgelerine ilaç salımında veya fizyolojik bir uyarının pH'da değişim oluşturduğu ve böylece ilacın salındığı daha karmaşık sistemlerde kullanım potansiyeline sahiptirler.

Anahtar kelimeler : pH'ya duyarlı hidrojeller; ilaç salımı; bölgeye özgü ilaç salımı; mide-barsak kanalı

Received : 6.11.2000

Revised : 27.4.2001

Accepted : 27.4.2001

pH-Sensitive Hydrogels and Applications in Controlled Drug Delivery

Summary : Hydrogels are defined as three-dimensional polymeric networks containing a considerable amount of water, e.g., more than 20%. Environmentally-sensitive hydrogels exhibit dramatic changes in their swelling behavior, network structure, permeability or mechanical strength in response to changes in the pH or ionic strength of the surrounding fluid, or temperature. Hydrogels exhibiting pH-dependent swelling behavior can be swollen from ionic networks. These ionic networks contain either acidic or basic pendant groups. pH-sensitive swelling can be exploited in the development of drug delivery systems, which would release the drug in response to the pH of the surrounding solution. pH-sensitive hydrogels have a potential use in the site-specific delivery of drugs to specific regions of the gastrointestinal (GI) tract due to pH variations throughout the GI tract, and for more complex systems where a physiological stimuli results in a change in pH and release of drug.

Keywords : pH-sensitive hydrogels; drug delivery; site-specific drug delivery; GI tract.

I. Hidrojeller

Hidrojeller, çok miktarda su veya biyolojik sıvıları absorplayabilen, üç-boyutlu, hidrofilik, polimerik ağ şeklindeki yapılardır^{1,2}. Bir ya da daha çok sayıda monomerin polimerizasyon reaksiyonu ile hazırlanırlar ve ana zincirler arasında kimyasal veya fiziksel çapraz-bağların varlığı nedeniyle çözünmezler.

Hidrojeller, özellikle tıp ve eczacılık alanında çok sayıda kullanıma sahiptirler^{3,4}. Diğer sentetik biyomateryallere nazaran canlı dokulara daha fazla benzemektedirler. Bu durum, hidrojellerin yüksek su içeriğinden ve yumuşak yapısından kaynaklanmaktadır. Hidrojeller yüksek biyouyumlulukları nedeniyle; kontakt lens, biyosensörler için membran, yapay deri materyali ve ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadırlar³⁻⁶.

* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Bölümü, 06330, Ankara, TÜRKİYE.

** Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 06532, Beytepe, Ankara, TÜRKİYE.

° Correspondence

a) Sınıflandırma

Hidrojeller, hazırlama yöntemi, iyonik yük veya fiziksel yapılarına bağlı olarak sınıflandırılabilirler. Hazırlama yöntemine göre homopolimer, kopolimer, çoklu polimer ve IPN (interpenetrating network ≡ bir-biri içine girmiş ağ yapılar) hidrojeller olmak üzere 4 tür hidrojel mevcuttur⁷. Homopolimer hidrojeller, tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşurlar. Kopolimer hidrojeller ise iki komonomerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar, ancak monomerlerden biri hidrofilik yapıda olmalıdır. Çoklu polimer hidrojeller, iki ya da daha fazla sayıda komonomerin reaksiyonuyla oluşurlar. IPN hidrojeller ise çapraz-bağlı iki polimerik ağ yapının fiziksel olarak birleşmesiyle hazırlanmaktadır.

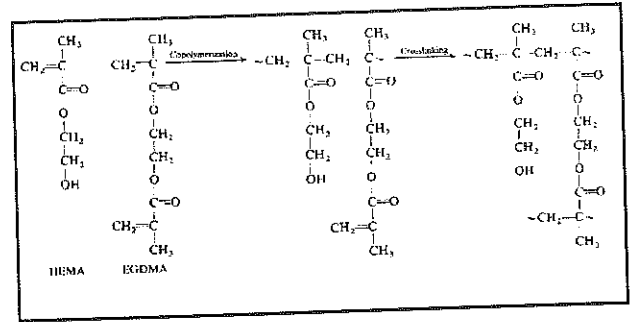
Hidrojeller iyonik yüklerine göre nötral (yüksüz), anyonik (negatif yüklü), kationik (pozitif yüklü) veya amfolitik (her iki yüke de sahip) hidrojeller olarak sınıflandırılabilirler.

Fiziksel yapılarına göre 3 tür hidrojel mevcuttur: Amorf hidrojeller, yarı-kristalin hidrojeller ve hidrojen-bağlı hidrojeller.

Hidrojeller, dış ortam koşullarına bağlı olarak da değişen şişme davranışları gösterebilirler. Bu polimerler, "fizyolojik-duyarlı hidrojeller" olarak adlandırılırlar⁸. pH, sıcaklık, iyonik güç ve elektromanyetik radyasyon, fizyolojik-duyarlı (ya da çevreye-duyarlı) hidrojellerin şişme davranışını etkileyen faktörlerden birkaçıdır.

b) Monomerler ve Sentez

Hidrojeller radyasyonla veya kimyasal reaksiyonla çapraz bağlanarak hazırlanabilirler. Radyasyon reaksiyonları, elektron demeti, δ -ışınları, X-ışınları veya UV-ışınıyla gerçekleşir. Kimyasal çapraz bağlanma ise en az bir difonksiyonel, küçük molekül ağırlıklı çapraz-bağlayıcı ajanın varlığında meydana gelir. Bu ajan iki uzun polimer zincirini fonksiyonel grupları üzerinden bağlar. Örnek olarak hidroksietil metakrilat (HEMA) monomerinin, etilenglikol dimetakrilat (EGDMA) molekülü ile çapraz bağlanma reaksiyonu Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kimyasal çapraz bağlanma ile poli (hidroksietil metakrilat) (PHEMA) hidrojelinin sentezi.

Hidrojel sentezinde kullanılan monomerlerin seçimiyle sonuç yapının özellikleri kontrol edilebilir². Tablo 1'de farmasötik uygulamalarda yer alan sentetik hidrojellerin sentezinde sıkça kullanılan monomerler verilmiştir.

Tablo 1. Farmasötik uygulamalardaki sentetik hidrojellerin sentezinde kullanılan monomerler

Monomerin Kısaltması	Monomer
HEMA	Hidroksietil metakrilat
HEEMA	Hidroksietoksietil metakrilat
HDEEMA	Hidroksidietoksietil metakrilat
MEMA	Metoksietil metakrilat
MEEMA	Metoksietoksietil metakrilat
MDEEMA	Metoksidietoksietil metakrilat
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
NVP	N-vinil-2-pirolidon
NIPAAm	N-izopropil akrilamid
Vac	Vinil asetat
AA	Akrilik asit
MAA	Metakrilik asit
HPMA	N-(2-hidroksipropil) metakrilat
EG	Etilen glikol
PEGA	Polietilenglikol (PEG) akrilat
PEGMA	PEG metakrilat
PEGDA	PEG diakrilat
PEGDMA	PEG dimetakrilat

c) Hidrojellerin Şişmesi

Kuru haldeki hidrofilik jel sulu ortama yerleştirildiğinde, polimer zincirleri, termodinamik uyusabilirliklerine (Hildebrand çözünürlük parametresi,

δ , ile karakterize edilir) bağı olarak çözücü (su) molekülleriyle etkileşir. Böylece örgü yapı genişler, yani şişme gerçekleşir⁹.

Şişmiş durumdaki polimerin hacim kesri ($v_{2,S}$), birbirine komşu iki çapraz bağı nokta arasındaki polimer zincirinin molekül ağırlığı (M_c) ve gözenek boyutu (ϵ) hidrojel ağ yapısını karakterize etmek için kullanılan en önemli parametrelerdir^{2,10}. Bu parametreler birbirine bağı olup, "denge şişme teorisi" veya "kauçuk elastiklik teorisi" temel alınarak teorik ve deneysel yöntemlerle tayin edilebilirler^{11,12}. İlaç salım sistemlerinde kullanılacak hidrojel yapıların uygunluğu ve performansı da önemli ölçüde bu parametrelere, yani hidrojel ağ yapısı özelliklerine bağıdır¹³.

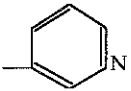
II. pH'ya duyarlı Hidrojeller

pH'ya duyarlı hidrojel, pH değişimiyle jelin özelliklerinin değiştiği ve pH'ya bağı şişme davranışının gözlemlendiği iyonik ağ yapılarıdır. Bu iyonik ağ şeklindeki yapılar, zincirlerine takılı hem asidik, hem de bazik gruplar içerirler¹⁴. Uygun pH ve iyonik güce sahip sulu ortamda asılı (pendant) gruplar iyonlaşabilir ve jelde sabit elektriksel yük oluştururlar. Elektrostatik itme kuvvetlerinin sonucu olarak ağ yapısı çözücü girişi artar¹⁵.

a) pH'ya duyarlı Hidrojel Sentezinde Kullanılan Monomerler

pH'ya duyarlı hidrojel, çapraz bağlarında veya polimer ana zincirinde iyonik veya iyonlaşabilen bir ya da daha fazla sayıda monomer içerirler. Kopolimerleşme nötral, hidrofilik veya hidrofobik monomerlerle gerçekleşebilir. İstenilen özellikteki hidrojel; monomer ve çapraz-bağlayıcı tipi ve miktarı değiştirilerek elde edilebilir. Tablo II'de pH'ya duyarlı hidrojel hazırlanmasında kullanılan monomerler listelenmiştir. Monomerler; sülfonik asitler ve kuaterner amonyum tuzları gibi güçlü asit ve bazlar veya karboksilik asit ve primer aminler gibi zayıf asidik ve bazik gruplar içerirler¹⁶.

Tablo 2. pH'ya duyarlı hidrojel hazırlanmasında kullanılan monomerler

Tür	Monomer	pH'ya duyarlı grup
Asidik	Akrilik asit	-COOH
	Metakrilik asit	
	Sodyum stirensülfonat	$-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$
Bazik	Sülfoksietil metakrilat	$-\text{SO}_3^- \text{H}^+$
	Aminoetil metakrilat	$-\text{NH}_2$
	N,N-dimetilaminoetil metakrilat	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	N,N-dietilaminoetil metakrilat	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	Vinilpidrin	

b) pH'ya duyarlı Hidrojel Sentezi

pH'ya duyarlı hidrojel hazırlanmasında kullanılan yöntemler aşağıda kısaca açıklanmıştır.

Çapraz bağlanma/kopolimerizasyon: Bu tür sentez iki yolla gerçekleşebilir. İlkinde, doğrudan monomer yapının uygun çapraz bağlayıcı ajan varlığındaki çapraz bağlanma reaksiyonuyla hidrojel sentezlenir. İkincisinde; bütün monomerler ve çapraz bağlayıcı ajan uygun bir çözücüde çözünür. Bir başlatıcı, genelde serbest radikal başlatıcı, eklenir ve polimerleşme; sıcaklığın yükseltilmesi veya UV ışık uygulanmasıyla sağlanan başlatıcı bozunma reaksiyonuyla başlatılır. Polimerleşme sonrası dönüşmeyen monomerlerin uzaklaştırılması için hidrojel yıkanır. Poli(HEMA-AA) hidrojel hazırlanmasında bu şekilde hazırlanan hidrojel örnek olarak gösterilebilir. HEMA, AA monomerleri ve çapraz bağlayıcı EGDMA, serbest radikal başlatıcı azo (bisizobutironitril) varlığında reaksiyona girerek çapraz bağlanma ve kopolimerizasyon gerçekleşir¹⁷.

Doğrusal polimerlerin çapraz bağlanması: Hidrojeller, reaktif gruplar içeren doğrusal polimerlerin bifonksiyonel çapraz bağlama ajanı ile çapraz bağlanmasıyla da hazırlanabilirler¹⁸.

IPN hidrojel: Bir IPN, birbiriyle fiziksel olarak karışmış iki çapraz-bağı ağdan oluşur. Böyle bir yapı,

örneğin poli(vinil alkol) ve poli(akrilik asit)'den oluşmuştur. Daha sonra bu yapı, akrilik asit, çapraz bağlayıcı ve başlatıcıdan oluşan karışım içerisine bırakılır ve sonuçta poli(vinil alkol-akrilik asit)'den oluşan pH'ya duyarlı IPN hazırlanır¹⁹.

Polielektrolit kompleksler: pH'ya duyarlı hidrojeller, iyonik kuvvetlerin birarada tuttuğu anyonik ve katyonik polimerlerden oluşabilirler. Bir pH'ya duyarlı jel, iyonlardan birini fazlaca kullanarak hazırlanır. Poli(vinilbenzil trimetilamonyumklorür) ve sodyum poli(stiren sülfonat)'dan oluşan bir polielektrolit kompleksin (Ioplex 101) biyotıp uygulamalarında kullanılabilirliği incelenmiştir¹⁶. Polielektrolit kompleksler ve diğer pH'ya duyarlı hidrojeller arasındaki en önemli fark; iyonik güç arttığında jeldeki iyonik kuvvetlerin kopmasından dolayı polielektrolit kompleksin şişme derecesinin artması ve sonuçta jelin çözünmesidir. Diğer pH'ya duyarlı hidrojellerin şişme derecesi iyonik güç arttıkça azalır.

Nötral hidrojellerin hidrolizi: Nötr hidrojellerdeki ester, amid ve nitril gibi grupların hidroliziyle, polimerik ana zincirde farklı iyonlaşma dereceleri ortaya çıkabilir. Bu şekilde bir pH'ya duyarlı hidrojel poli(akrilonitril)'in kısmi hidroliziyle hazırlanmıştır ve yapıda asidik gruplar oluşmuştur. Bu tür hidrojeller, diğerlerine göre çok yüksek su içeriği ve yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptirler¹⁶.

c) Denge Şişme Davranışı

Anyonik hidrojeller, dış ortamdaki pH değişiminin sonucu olarak dengedeki şişme davranışı ve dinamiğinde ani veya dereceli değişiklikler gösteren karboksilik veya sülfonik asit gibi asılı gruplar içerirler. Bu jellerde ortam pH'sı iyonlaşabilen grupların pK_a değerinin üzerinde olduğunda iyonlaşma gerçekleşir^{14,20-22}. İyonlaşma derecesi arttıkça, sabit yük miktarı artar, böylece zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvveti de artar. Bu durum ağ yapının hidrofilitesinin ve şişme oranının artmasıyla sonuçlanır.

Amin gibi asılı katyonik grupları içeren hidrojellerde ise durum anyonik hidrojellerin tam tersidir. Bu ya-

pılar, iyonlaşabilen grupların pK_b değerinin altındaki pH'larda iyonlaşırlar^{14,20-22}. Böylece, düşük pH'ya sahip ortamda iyonlaşma artarak, elektrostatik itme kuvvetleri artar ve hidrojel daha hidrofilikleşerek şişme derecesi artar.

Polielektrolit jellerin şişmesi ise şişirme ortamının iyonik gücünden önemli derecede etkilenir. İyonik gücün artışıyla, jeldeki iyon konsantrasyonu Donnan dengesini sağlamak üzere artar²⁰⁻²². Jel-karşı iyon etkileşiminin artması ve ozmotik şişme kuvvetlerindeki azalma sonucu şişme kuvveti azalır.

İyonlaşabilen jellerin şişme davranışını tanımlamak üzere pekçok çalışma yapılmıştır, ancak, zincir boyunca oluşan elektrostatik etkileşimler ve jellerin yüksek derecede şişmesinden dolayı, şişmenin matematiksel olarak modellenmesi çok zordur. Geliştirilen modeller, Flory ve Rehner tarafından nötr jeller için ileri sürülen "denge şişme teorisi"nin modifiye edilmiş halleridir²³. Brannon-Peppas ve Peppas tarafından geliştirilen model "denge şişmesine üç temel katkı" temeline dayanır²⁰. Bu katkılar, karışma, elastik serbest enerjisi ve iyonik etkileşimlerden kaynaklanır. Araştırmacılar bu model yardımıyla, ortamın iyonik gücü ve pH'sının fonksiyonu olarak, farklı pK_a değerlerine sahip jellerin şişme davranışını tahmin edebilmişlerdir. Diğer bazı araştırma grupları ise "Donnan teorisi"ni temel alan modeller türetmişlerdir²¹. Bu teori, jel içerisindeki ve ortamdaki iyonların ozmotik basınçları arasındaki fark nedeniyle oluşan şişmeyi açıklar ve biraz daha basittir. Ricka ve Tanaka, poli(akrilamid-ko-akrilik asit) ağının şişmesini tanımlamak üzere Donnan teorisini kullanmışlardır. Araştırmacılar, teorisinin yalnızca tek değerlikli iyonlar için geçerli olduğunu göstermişlerdir²¹.

d) Şişmeyi Etkileyen Faktörler

pH'ya duyarlı jellerin şişme davranışını etkileyen temel faktörler, jel özelliklerinden kaynaklanan faktörler ve şişirme ortamına bağlı faktörler olmak üzere iki grupta toplanabilirler. Bu faktörlerin denge şişme derecesine olan etkileri Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo 3. pH'ya duyarlı jellerin şişmesini etkileyen faktörler

	Faktör	Etkisi
Jel özellikleri	İyonlaşabilen monomerin yükü	Asidik: $pH \uparrow \Rightarrow$ iyonlaşma \uparrow Bazik: $pH \uparrow \Rightarrow$ iyonlaşma \downarrow
	İyonik monomerin pKa'sı	$pK_a \uparrow \Rightarrow pH \uparrow$ pH iyonlaşma profili yüksek pH'a kayar.
	İyonlaşma derecesi	İyonlaşma $\uparrow \Rightarrow$ Şişme \uparrow
	İyonlaşabilen monomerin konsantrasyonu	Konsantrasyon $\uparrow \Rightarrow$ İyonize haldeki şişme \uparrow
	Çapraz bağ yoğunluğu	Yoğunluk $\uparrow \Rightarrow$ Şişme \downarrow
	Polimer ana zincirinin hidrofilisitesi/hidrofobisitesi	Hidrofilisite $\uparrow \Rightarrow$ Şişme \uparrow
Şişme Çözeltisi	pH	Asidik: $pH \uparrow \Rightarrow$ Şişme \uparrow Bazik: $pH \uparrow \Rightarrow$ Şişme \downarrow
	İyonik güç	İyonik güç $\uparrow \Rightarrow$ Jelin içindeki ozmotik basınç $\uparrow \Rightarrow$ Şişme \downarrow (polielektrolit komplekslerin dışında)
	Koilyon	Genellikle değişim yok
	Karşiiyon	Türe bağlı olarak etkiler
	Karşiiyon Değerliği	Değerlik $\uparrow \Rightarrow$ Şişme \downarrow

pH'ya duyarlı jellerin şişme dinamiği pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Katchalsky tarafından yapılan ilk çalışmada; şişirme ortamının pH'sı ayarlanarak poli(metakrilik asit) (PMAA) jelinin tersinir olarak genişip/büzülmesi incelenmiştir¹⁴. Ohmine ve Tanaka da şişirme ortamının iyonik gücündeki ani değişikliğe cevap olarak iyonik ağın büzüştüğünü göstermişlerdir²⁴. Khare ve Peppas, PHEMA ile PMAA veya poli(akrilik asit) (PAA)'nın şişmesini incelemişler ve bu jellerde şişme kinetiğinin pH ve iyonik güce bağlı olduğunu göstermişlerdir²².

e) Yeni Geliştirilen pH'ya Duyarlı Hidrojeller

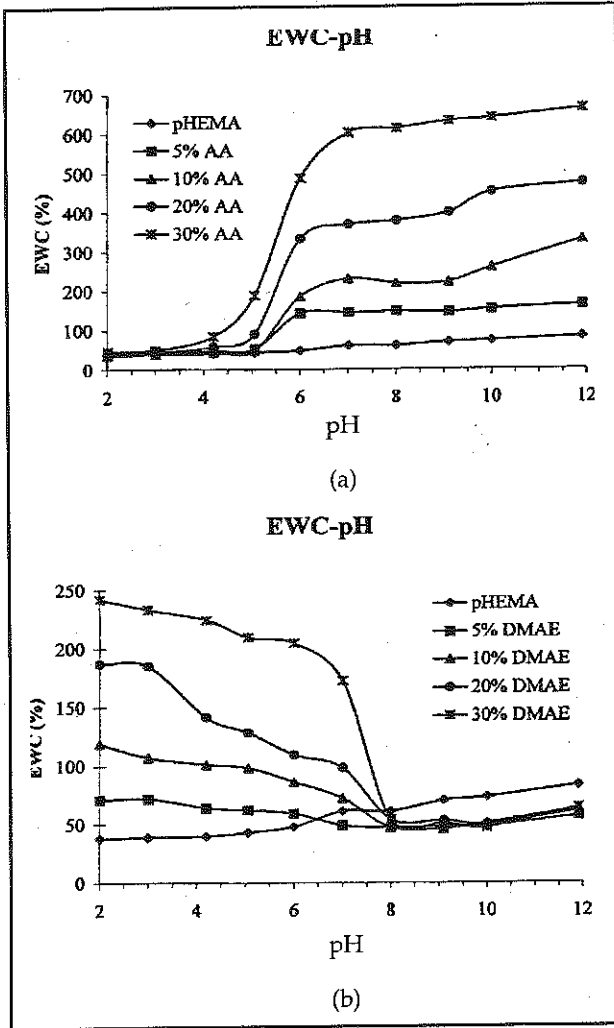
Chen ve Hoffman tarafından hem sıcaklık, hem de pH'ya duyarlı bir polimer sentezlenmiştir²⁵. Bu polimer, sıcaklığa duyarlı poli(N-izopropilakrilamid)'in yan zincirlerine pH'ya duyarlı PAA ana zincirini takarak hazırlanan bir graft kopolimerdir. Vakkalanka ve grubu tarafından sentezlenen benzeri bir yapı da N-izopropil akrilamid'in metakrilik asit ile oluşturduğu az çapraz-bağlı bir kopolimerdir. Bu ko-

polimer kan akımındaki küçük pH ve sıcaklık değişimlerine duyarlı olacak değişik bileşimlerde sentezlenmiş ve streptokinaz ve heparin gibi antitrombik ajanları kan pıhtısının oluştuğu bölgede salmak amacıyla kullanılmışlardır²⁶.

Peppas ve grubu tarafından poli(akrilamid-ko-akrilik asit) yapısındaki pH'ya duyarlı hidrojeller sentezlenmiş ve pH 2-9 aralığındaki şişme davranışları incelenmiştir. Kopolimerler düşük pH'ya sahip tamponlarda düşük şişme değerlerine sahipken, yüksek pH'larda son derece yüksek şişme göstermişlerdir².

Bir diğer pH'ya duyarlı poliakrilik hidrojel, hidrofilik ve iyonlaşmayan bir monomer olan etoksitrieten glikol monometakrilatdan sentezlenmiştir²⁷. pH 6.5-7.0 aralığında şişme değerinde keskin bir artış gösteren bu polimer kontrollü ilaç salım sistemleri için uygun bir aday olarak önerilmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından sürdürülen çalışmalarda yukarıda adı geçen monomerin metil metakrilat monomeri ile kopolimerleri sentezlenmiş ve bu yapıların da pH'ya duyarlı oldukları gösterilmiştir²⁸.

Kiremitçi-Gümüşdereliolu ve grubu tarafından PHEMA bazlı anyonik ve katyonik pH'ya duyarlı hidrojeller sentezlenmiştir¹⁷. Bu amaçla komonomer olarak değişik oranlarda AA ve dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA) kullanılmıştır. AA içeren hidrojeller pH'sı 6'nun üzerindeki ortamlarda % 700'lere (kuru ağırlık temelinde) varan denge şişme değerine ulaşırlar. Şekil 2a'da görüldüğü gibi bu hidrojellerde pH 5-6 arasında faz geçişi meydana gelir. Zayıf bir asit olan AA, faz geçişinin üzerindeki pH'larda iyonize olur ve iyonlaşmış durumda negatif elektriksel yük taşır. Bütün polimerik ağ yapısında aynı yük hakim olduğundan, bu yüklerin birbirini itmesi sonucu, ağ yapının bağları esner ve açılan gözeneklere su difüzenerek yapı aşım derecede şişer.



Şekil 2. pH'ya duyarlı PHEMA hidrojellerin şişme davranışı a) AA içeren PHEMA hidrojeller; b) DMAEMA içeren PHEMA hidrojeller.

Komonomer (yani AA) oranındaki artışa bağlı olarak iyonize olan grup miktarı, dolayısıyla yük yoğunluğunun artması sonucu şişme değerlerinde de artış meydana gelir. P(HEMA-DMAEMA) hidrojellerde ise çözelti pH'sının artmasıyla denge su içeriği değerlerinde (EWC) düşüş gözlenir (Şekil 2b) ve yaklaşık pH 7.5 civarında faz geçişi meydana gelir. DMAEMA içeren yapılar zayıf bazik karaktere sahip olduklarından AA'li yapıların tersine faz geçişinin altındaki pH değerlerinde iyonlaşırlar ve iyonlaşmış durumlarında pozitif elektriksel yük taşırlar. Pozitif yüklü grupların birbirini itmesi sonucu açılan gözeneklere su difüzenir ve bu da şişme değerlerinde artışa neden olur. Film yada küresel partikül formunda hazırlanan PHEMA bazlı kopolimerlerin plazma proteinleri ve çeşitli mikroorganizmalar ile etkileşimleri incelenerek biyotıp uygulamalarında kullanılabilirlikleri tartışılmıştır^{29,30,31}.

Allcock ve grubu tarafından geliştirilen bir diğer pH'ya duyarlı hidrojel ise inorganik bir polimer olarak son yıllarda gündeme gelen ve biyotıp uygulamaları için gelecek vaat eden polifosfazem temelli bir polimerdir³².

Mun ve arkadaşları, vinil eter bazlı monomerlerin radyasyon kopolimerizasyonu ile hem sıcaklık, hem de pH'ya duyarlı amfifilik hidrojelleri sentezlemişlerdir³³.

III. pH'ya duyarlı Hidrojellerin İlaç Salım Sistemlerindeki Kullanımı

pH'ya duyarlı hidrojeller kontrollü ilaç salım sistemleri için son derece uygun yapılar olup, özellikle oral ilaç salım sistemlerinde yaygın kullanıma sahiptirler.

Oral ilaç salım sistemleri

Oral yolla ilaç alımı farmasötik uygulamalarda en çok kullanılan ilaç alım şekli olup, ilaç salımı ağız boşluğunda ya da mide-barsak kanalında gerçekleşir.

Mide-barsak kanalı ilaç verilmiş şeklinin kolaylığı ve sistemik absorpsiyon için gerekli yüzey alanının ge-

nişliği nedeniyle ilaç salımındaki en popüler yoldur. Aynı zamanda oldukça karmaşık bir yol olup, değişik yaklaşımları gerektirmektedir.

Ağız boşluğunda ilaç salımı, dişeti hastalıkları, mantar, virüs enfeksiyonları ve ağız boşluğu kanserlerinin lokal tedavisinde büyük bir öneme sahiptir. Tedavinin lokal olarak gerçekleştirilebilmesi için ilaç yüklü hidrojel müközaya uzun süreli yapışması istenir. Bu amaçla, 1980'lerin başlarında çeşitli biyoadeziv hidrojeller geliştirilmiş olup, bazıları halen piyasada mevcuttur. Örneğin Nagai ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir biyoadeziv tablet Aftach® ticari ismiyle satılmaktadır³⁴. Bu ürün, hidrokspopril selüloz ve poli(akrilik asit)'den oluşan yapışkan tabaka ve laktoz'dan oluşan destek tabaka içerir.

Siegel ve arkadaşları tarafından geliştirilen poli(metil metakrilat-ko-N,N-dietilaminoetil metakrilat) hidrojel düşük pH'larda şişebilme özelliğine sahiptir ve kötü tada sahip ilaçların oral salımında kullanılmıştır. Ağız nötral pH'ında jel, düşük şişme derecesine sahiptir ve jele yüklenen ilaç salınmaz, midenin asidik ortamında ise pH düşer ve ilaç salınır³⁵.

pH'ya duyarlı hidrojeller, mide için zararlı ilaçların barsakta salınması amacıyla da kullanılmaktadır. N-izopropilakrilamid, akrilik asit ve vinil uç grubuna sahip polidimetilsiloksan'dan oluşan jeller hem pH ve hem de sıcaklığa duyarlı şişme davranışı göstermişlerdir³⁶. İn-vitro salım çalışmaları, şiddetli mide tahrişine neden olan indometazin'in model ilaç olarak kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. pH 1.4 ve 37°C sıcaklıkta, 24 saat süresince hemen hemen hiç ilaç salınmazken, pH 7.4 ve 37°C sıcaklıkta ilacın % 90'ından fazlasının 5 saat içerisinde salındığı görülmüştür.

Basan tarafından yapılan bir çalışmada anti-inflamatuvar etkili olan diklofenak sodyum'un (DFNa), HEMA-AA ve HEMA-DMAEMA bazlı pH'ya duyarlı hidrojellerden salımı in-vitro koşullarda incelenmiştir. AA içeren jeller midenin düşük pH'ında yüklenen ilacın % 5'inden daha azını salarken, barsak ortamında ilacın yaklaşık % 97.5'ini

salmışlardır. DMAEMA içeren jeller ise bunun tam tersi bir davranış göstermişlerdir³⁷.

Patel ve Amiji, mide ülserine neden olan *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisi için bir antibiyotik salım sistemi geliştirmişlerdir³⁸. Midenin asidik ortamında antibiyotik salımının gerçekleştirilmesi için kationik pH'ya duyarlı hidrojeller kullanılmıştır. Bu hidrojeller, kitosan-poli(etilen oksit) (PEO) IPN yapısından oluşmuştur. Amoksilin ve metronidazole adlı antibiyotikler bu hidrojele yüklenmişler ve yapay mide ve barsak ortamlarında salım çalışmaları yapılmıştır. Yapay mide ortamında, 2 saat süresince amoksilinin % 65'den, metronidazol'un da % 59'dan fazlasının salındığı görülmüştür. Amiji ve arkadaşlarının geliştirdiği bir diğer hidrojel ise enzimatik olarak parçalanabilen jelatin-PEO yarı-IPN yapısıdır. pH'ya duyarlı bu jelin oral ilaç salımında kullanılması amaçlanmıştır³⁹. Jelatindeki bazik amino asit gruplarının iyonlaşması sonucu hidrojel midenin asidik pH'ında şişmektedir, ayrıca, hidrojel, pepsin ve pankreatin gibi proteolitik enzimler tarafından parçalanmaktadır.

Mide-barsak kanalına ilaç salımında, ilacın tamamının salımı için yeterli süreyi sağlamak amacıyla, ilaç salım sisteminin, etki (lokal etkili ilaç için) veya absorpsiyon bölgesinde (sistemik etkili ilaç için) tutulması istenir. Bu amaç doğrultusunda, MB bölgesine yapışacak biyoadeziv polimerler geliştirilmiştir. Nötral, asidik ve bazik polimerlerin biyoadeziv özellikleri Park ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve anyonik hidrojellerin en iyi biyoadeziv özelliğe sahip olduğu bulunmuştur⁴⁰. Böylece, ilaçların midedeki kalış süresinin uzatılması için anyonik hidrojellerin mukoadesiv olarak kullanımı önerilmiştir. Akrilik asit bazlı bir mukoadesivin (polikarbofil) bu özelliğinin artan çapraz-bağ miktarıyla azaldığı bulunmuştur³⁶. Poli(akrilik asit-ko-akrilamid) hidrojellerin muközaya yapışabilirliğinin, yüksek yük yoğunluğu ve polimer zincirlerinin esnekliği ile kolaylaştığı, çapraz-bağ miktarındaki artışla ise azaldığı gösterilmiştir.

Shalaby ve Park tarafından albuminle çapraz bağlanmış poli(1-vinil-2-pirolidon) bazlı hidrojeller ha-

zırlanmıştır⁴¹. Albumin çapraz bağlar midede pepsin varlığında bozunmaya uğrar, bunun sonucunda jelin şişme derecesi artar, midede kalış süresi uzar ve ilaç salınır.

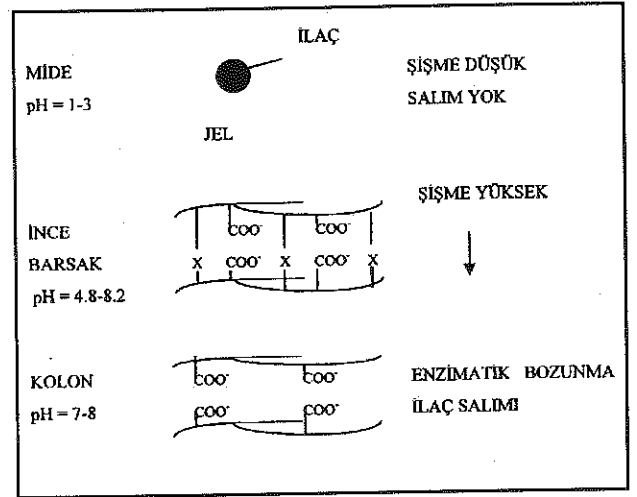
Birçok araştırma grubu tarafından çeşitli insülin salım sistemleri geliştirilmiştir. Ishihara ve grubu^{42,43}, bir bazik poliamin hidrojel membran ile glukoz-oksidad tutuklanmış bir membrandan oluşan glukoz-duyarlı membran sistemi hazırlamışlardır. Bazik membran çapraz-bağlı N,N-dietilaminoetil metakrilat ve 2-hidroksi propil metakrilatdan oluşmuştur ve insülin yüküdür. Glukoz-oksidad tutuklanmış membranla temas halinde olan glukozun konsantrasyonu arttıkça, glukoz membrana doğru difüzyon olur, glukoz-oksidad tarafından glukonik asite dönüştürülür ve böylece pH düşer. Düşük pH'da, jeldeki bazik gruplar iyonlaşır ve jelin şişme derecesi artar, böylelikle jele yüklenmiş insülin salınır. Membranın şişmesinin tersinir olduğu ve pH'daki değişime karşı çok hassas olduğu görülmüştür. İnsülini midenin asidik ortamından korumak ve ince barsaklarda salımını gerçekleştirmek üzere Lowman ve grubu tarafından polietilen glikol yan zincirleri içeren çapraz-bağlı PMAA hidrojel geliştirilmiştir⁴⁴. Sağlıklı ve diyabetik sıçanlar kullanılarak yürütülen in-vivo oral ilaç uygulama çalışmalarında, insülin içeren poli(metakrilik asit-etilen glikol) P(MAA-EG) mikrokürelerin hipoglisemik etkilere bağlı olarak insülin saldıkları görülmüştür. Bu hayvanlarda kan glukoz seviyesinin, mide-barsak kanalındaki insülin absorpsiyonuna bağlı olarak 8 saatten uzun sürede önemli miktarda azaldığı saptanmıştır.

Kolona özgü ilaç salımı

Salımı istenilen ilacın kolona gelinceye kadar hidrojel içerisinde muhafaza edildiği ve ilacın tamamına yakınının kolonda salındığı sistemler de pH'ya duyarlı hidrojellerden hazırlanır. Bu tür ilaç salımı özellikle Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve kanser gibi kolon hastalıklarının lokal tedavisinde büyük ilgi görmektedir. Kolon-spesifik ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerik yapının midedeki enzimlerden etkilenmemesi gerekir. Bu nedenle yapı, mide ve ince barsakta kararlı olmalı, fakat, kolonda bozunarak

ilacı salmalıdır. Kolondaki mikroorganizma konsantrasyonu ince barsak ve midedekinden 5 kat daha yüksektir ve kolonda salım mikrobiyal enzim aktivitesinin etkisiyle gerçekleşir⁴⁵.

Protein ve peptid ilaçlar, kolona özgü ilaç salımı için uygun adaylar olup, özellikle son yıllarda konu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır⁴⁶⁻⁴⁸. Protein ve peptid ilaçların en yaygın kullanımı enjeksiyon şeklindedir. Oral kullanımın daha cazip ve uygun bir yol olacağı bilinmesine rağmen çeşitli güçlükler mevcuttur. En önemli sorun, proteinlerin midedeki gastrik enzimler ve ince barsaktaki pankreatik enzimler tarafından sindirilmesidir. Uygun çözüm, ilaçların mide ve ince barsaktaki sindirimini engelleyecek ve sindirim enzimlerinin çok az olduğu kolonda salımını sağlayacak taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesidir. Bu tür taşıyıcı sistemlerin yalnızca pH'ya duyarlı hidrojellerden hazırlanması yeterli değildir, çünkü ince barsak ve kolonun pH'sı yaklaşık aynıdır.



Şekil 3. Biyobozunur ve pH'ya duyarlı hidrojellerin kolona özgü oral ilaç salımındaki kullanımı. X: Çapraz-bağlardaki azoaromatik gruplar

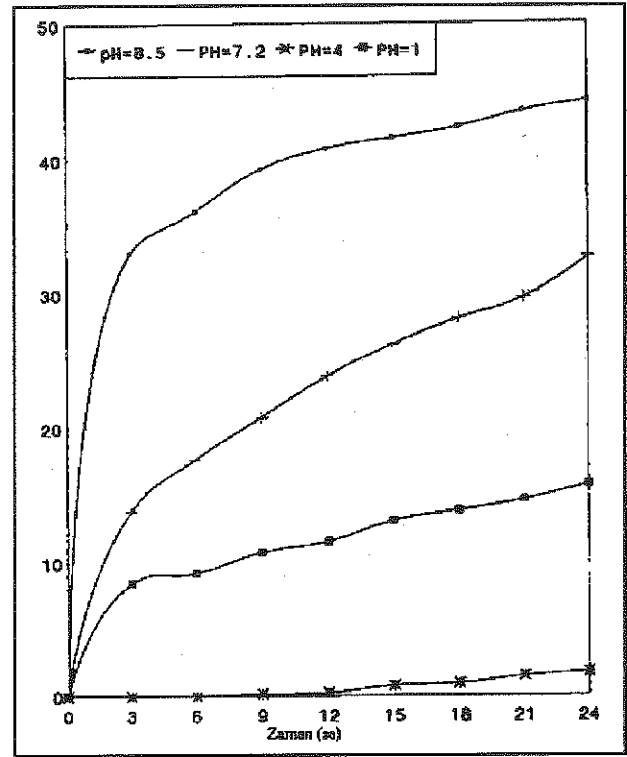
Önerilen yöntem, yalnızca kolonda mevcut mikrobiyal enzimler, yani glikozidazlar veya azoredüktazlar yardımıyla parçalanarak ilacı salacak polimerik taşıyıcıların hazırlanmasıdır. Kısacası hem pH'ya duyarlı, ve hem de biyobozunur hidrojellerin sentezi gereklidir. Brønsted ve Kopecek tarafından

asidik komonomerler ve enzimatik yolla bozulan azoaromatik çapraz bağlar içeren yeni hidrojel sentezlenmiştir^{17,49}. Miderin düşük pH'sında jelin denge şişme derecesi düşüktür ve böylece ilaç midedeki enzimlerden korunur. MB sistemi boyunca artan pH'ya bağlı olarak hidrojin şişme derecesi artar. Hidrojeldeki çapraz-bağların enzimatik bozunması jelin şişme derecesine bağlıdır. Kolonda jel azoredüktaz enzimleriyle çapraz-bağların bozunabileceği bir şişme derecesine ulaşır ve daha sonra jel bozularak ilacın salımı gerçekleşir. Şekil 3'de yukarıda açıklanan olaylar şematik olarak gösterilmiştir.

Önerilen çözüm yalnızca protein ve peptid ilaçlar için değil, ülseratif kolit gibi kolon hastalıklarının tedavisinde kullanılan düşük molekül ağırlıklı ilaçların salımı için de yararlı olacaktır.

Rodriquez ve dig.⁵⁰ barsak hastalıklarının lokal tedavisinde yeni uygulamaya konan ondansetron ve budesonid isimli iki ilacın kolona özgü salımı için yeni bir pH'ya duyarlı sistem geliştirmişlerdir. Bu sistem, ilaç yüklü selüloz asetat butirat mikrokürelerin enterik polimerle (Eudragit S) kaplanması sonucu hazırlanmıştır.

Bozunabilir ester veya amid bağlarına sahip yeni bir akrilik polimer sistem, 5-amino salisilik asitin (5-ASA) kolona özgü salımı için geliştirilmiştir⁵¹. İlaç içeren monomerlerin, metakriloloksietil 5-aminosalisilat (MOES) ve N-metakrilolamidoetil 5-amino salisilamid (MAES), HEMA ve MAA ile kopolimerizasyonu sonucu hazırlanan hidrojelardan 5-ASA salımı, 37°C'da zamana ve pH'ya bağlı olarak incelenmiştir. Şekil 4'de poli(MOES-MAA) hidrojel için elde edilen salım profillerine yer verilmiştir. pH 8.5'da 24 saatlik süre sonunda ilacın % 44.23'ü salınırken, pH 1'de yalnızca % 12.5'u salınmıştır.



Şekil 4. Poli(MOES-MAA) hidrojelden 5-ASA salım profili (sıcaklık = 37°C). Ordinatadaki değerler % salım değerleridir.

IV. SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yukarıda açıklananların dışında çok sayıda pH'ya duyarlı hidrojel geliştirilmiş ve kolona özgü ilaç salımında kullanımları araştırılmıştır. Bu sistemler, kimyasal veya fiziksel çapraz-bağlı polisakaritler, örneğin dekstran, inulin, pektin, guar gum veya azo çapraz-bağlı PAA'den oluşmuştur⁵²⁻⁵⁸. Dekstran, AA ve N-t-butilakrilamidden hazırlanan pH'ya duyarlı hidrojin şişme derecesinin akrilik asit miktarına bağlı olduğu ve dekstranaz varlığında hidrojin enzimatik bozunmasının da artan asit miktarıyla azaldığı gösterilmiştir⁵⁸.

Hidrojellerin pH'ya duyarlı şişme davranışını düzenlemek üzere, karboksilat içeren dekstran hidrojel hazırlanmıştır. Örneğin, Chiu ve grubu, dekstran hidrojel 4-nitro-fenil kloroformat ile aktive etmiş ve ardından 4-amino-bütirik asit konjugasyonu, son olarak da 1, 10 diaminodekan ile çapraz bağlanma sonucu kolona özgü protein/peptid ilaç salımını ger-

çektirecek bir yapıya ulaşmışlardır⁵⁹. Kim ve grubu ise maleik asit içeren dekstran hidrojel UV radyasyonu kullanarak sentezlemişlerdir⁶⁰. Hidrojel pH 7'de en yüksek şişme değerine sahip olup, bunu asidik ve ardından bazik pH'lar izlemiştir. pH 10'nun üzerinde hidrojel bozunmuştur.

Risbud ve grubu tarafından sentezlenen pH'ya duyarlı kitosan-poli(vinil piroolidon) hidrojeller ise yarı-IPN yapıda olup, antibiyotiklerin salımı amacıyla kullanulabilirlikleri araştırılmıştır⁶¹.

pH'ya duyarlılığının başka bir çevresel duyarlılık (örneğin sıcaklık) ile birleştirilmesiyle sentezlenen "hibrid akıllı polimerler" üzerinde de yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Chiu ve grubu tarafından sentezlenen akrilamid bazlı sıcaklığa ve pH'ya duyarlı hidrojel disülfid çapraz bağları içermektedir⁶². Glukoza ve pH'ya duyarlı P(HEMA-DMAEMA) hidrojellerin insülin salımındaki kullanımları in vivo koşullarda araştırılmıştır⁶³. Bu sistemler yalnızca ilaç salımında değil, teşhis amacıyla, ayırma işlemlerinde, hücre kültürlerinde ve biyoreaksiyonlarda kullanım açısından da gelecek vaat etmektedirler.

Sonuç olarak, şimdiye kadar sentezlenen pek çok hidrojinin pH'ya duyarlılığı, bozunabilirlikleri ile birleştirildiğinde kolona özgü ilaç salımı için uygun oldukları söylenebilir, ancak sistemlerin optimize edilmesi için halen çalışmalar sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Peppas NA, Mikos AG. Preparation methods and structure of hydrogels, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, 1, 1-27, 1986.
2. Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations, *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, 50, 27-46, 2000.
3. Ratner BD, Hoffman AS. Synthetic hydrogels for biomedical applications, ACS Symposium Series. American Chemical Society, 31, 1-36, 1976.
4. Peppas NA, Langer R. New challenges in biomaterials, *Science*, 263, 1715-1720, 1994.
5. Park K. Controlled release: Challenges and strategies, *Am. Chem. Society*, 1997.
6. Peppas NA. Hydrogels and drug delivery, *Curr. Opin. Coll. Int. Sci.*, 2, 531-537, 1997.
7. Heller J. In: Drug delivery systems. In: *Biomaterials Science, An Introduction to Materials in Medicine*, Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE (eds.), Academic Press, USA, pp. 346-355, 1996.
8. Peppas NA. Physiologically responsive gels, *J. Bioact. Compat. Polym.*, 6, 241-246, 1991.
9. Fred W, Billmeyer JR (ed.), *Textbook of Polymer Science*, John Wiley (Sons, Singapore, pp 151-154, 1984.
10. Ende MT, Mikos AG. Diffusion-controlled delivery of proteins from hydrogels and other hydrophilic systems, In *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders LM, Hendren RW (ed.), Plenum Press, Tokyo, pp 139-165, 1997.
11. Peppas NA, Merrill EW. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels as swollen elastic networks, *J. Appl. Polym. Sci.*, 21, 1763-1770, 1977.
12. Canal T, Peppas NA. Correlation between mesh size and equilibrium degree of swelling of polymeric network, *J. Biomed. Mater. Res.*, 23, 1183-1193, 1989.
13. Narasimhan B, Peppas NA. Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier, *J. Pharm. Sci.*, 86, 297-304, 1997.
14. Katchalsky A, Michaeli I. Polyelectrolyte gels in salt solution, *J. Polym. Sci.*, 15, 69-86, 1955.
15. Yu E, Kramarenko A, Khoklov AR. Collapse of polyelectrolyte macromolecules revisited, *Macromolecules*, 30, 3383-3388, 1997.
16. Brondsted H, Kopecek J. pH-sensitive hydrogels: characteristics and potential in drug delivery. In: *Polyelectrolyte gels*, Harland R, Prudhomme R, (eds.), ACS Symp. Series, 480, 285-304, 1992.
17. Kiremitçi-Gümüşdereliöglü M, Structural characterization of pH-sensitive acrylic hydrogels prepared for controlled release of drugs, *FABAD J. Pharma. Sci.*, 24, 75-81, 1999.
18. Brondsted H, Kopecek J. Hydrogels for site-specific oral drug delivery: synthesis and characterization, *Biomaterials*, 12, 584-592, 1991.
19. Gudeman LF, Peppas NA. Preparation and characterization of pH-sensitive IPN of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid), *J. Appl. Poly. Sci.*, 55, 919-928, 1995.
20. Brannnon L, Peppas NA. Equilibrium swelling behavior of pH-sensitive hydrogels, *Chem. Eng. Sci.*, 46, 715-722, 1991.
21. Ricka J, Tanaka . Swelling of ionic gels: quantitative performance of the Donnan theory, *Macromolecules*, 17, 2916-2921, 1984.
22. Khare AR, Peppas NA, Swelling/deswelling of anionic copolymer gels, *Biomaterials*, 16, 559-567, 1995.
23. Flory PJ, Rehner J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks. II. Swelling, *J. Chem. Phys.*, 11, 521-526, 1943.
24. Ohmine I, Tanaka . Salt effects on the phase transition of ionic gels. *J. Chem. Phys.* 77, 5725-5729, 1992.
25. Chen G, Hoffman AS. Graft copolymers that exhibit

- temperature-induced phase transitions over a wide range of pH, *Nature*, 373, 49-52, 1995.
26. Vakkalanka SK, Brazel CS, Peppas NA, Temperature and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase, *J. Biomed. Mater. Sci. Polym. Ed.*, 8, 119-129, 1996.
 27. Vazquez B, Gurruchaga M, Goni I., Narvarte E, and San Roman J. A pH-sensitive hydrogel based on poly(ethoxytriethyleneglycol monomethacrylate), *Polymer*, 36, 3327-3333, 1995.
 28. Vazquez B, Gurruchaga M, Goni I, San Roman J. pH-sensitive hydrogels based on non-ionic acrylic copolymers, *Biomaterials*, 187, 521-526, 1997.
 29. Kiremitçi M, Gök E, Ateş S. Protein adsorption behavior of ionogenic poly(HEMA) membranes: a fluorescence study, *J. Biomat. Sci. Poly. Edn.*, 6, 5, 425-434, 1994.
 30. Kiremitçi M, Gök E, Ateş S. Protein adsorption on functional hydrophilic polymer beads: role of structural properties and medium conditions, *Reactive Polymers*, 24, 41-48, 1994.
 31. Kiremitçi-Gümüşderelioğlu M, Peşmen A. Microbial adhesion to ionogenic pHEMA, PU and PP, *Biomaterials*, 17, 443-449, 1996.
 32. Allcock HR, and Archel MA. Synthesis and characterization of pH-sensitive poly(organo-phosphazene) hydrogels, *Biomaterials*, 17, 2295-2302, 1996.
 33. Mun GA, Nurkeeva ZS, Ermukhambetova BB, Nam IK, Kan VA, Kudaibergenov SE. Thermo and pH-sensitive amphiphilic gels of copolymers of vinyl ether of ethylene glycol, *Polymers for Advanced Technologies*, 10, 141-145, 1999.
 34. Nagai T, Machida Y, Suzuki Y, Ikura H. *U.S. Patent No.* 4226848. 1980.
 35. Siegel RA, Falamarzian M, Firestone BA, Moxley BC. pH-controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogels, *J. Control. Rel.*, 8, 179-182, 1988.
 36. Dong LC, Hoffman AS. Controlled enteric release of macromolecules from pH-sensitive, macroporous heterogels, *Proc. Int. Symp. Controlled release Bioact. Mater.*, 17, 325-326, 1990.
 37. Basan H, pH-duyarlı monolitik sistemlerden DFNa'un kontrollü salını, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Temmuz 1998.
 38. Patel VR, Amiji MM. Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach, *Pharm. Res.*, 13, 588-593, 1996.
 39. Amiji M, Taylor R, Ly MK, Goreham J. Gelatin-poly(ethylene oxide) semi-interpenetrating polymer network with pH-sensitive swelling and enzyme-degradable properties for oral drug delivery, *Ind. Pharm.*, 23, 575-582, 1997.
 40. Park K, Chung HS, Robinson JR. In: *Recent Advances in Drug Delivery Systems*; Anderson JM, Kim SW (ed.), Plenum Press, New York, pp. 163-183, 1984.
 41. Shalaby WSW, Park K., Biochemical and mechanical characterization of enzyme-digestible hydrogels, *Pharm. Res.*, 7, 816-823, 1990.
 42. Ishihara K, Kobayashi M, Ishimaru N, Shinohara I. Glucose induced permeation control of insulin through a complex membrane consisting of immobilized glucose oxidase and a poly(amine), *Polym. J.*, 16, 625-631, 1984.
 43. Ishihara K, Matsui K. Glucose-responsive insulin release from a polymer capsule, *J. Polym. Sci., polym. Lett. Ed.*, 24, 413-417, 1986.
 44. Lowman AM, Morishita M, Kajita M, Nagai T, Peppas NA. Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels, *J. Pharm. Sci.*, 88, 933-937, 1999.
 45. Yeh PY, Kopeckova P, Kopecek J. Biodegradable and pH-sensitive hydrogels: synthesis by crosslinking of N,N-dimethylacrylamide copolymer precursors, *J. Poly. Sci: Part A: Poly. Chem.*, 32, 1627-1637, 1994.
 46. Hennink WE, Franssen, van Dijk-Wolthuis WNE, Talsma H. Dextran hydrogels for the controlled release of proteins, *J. Control. Rel.*, 48, 107-114, 1997.
 47. Hennink WE, Talsma H, Borchert JCH, De Smedt SC, Demeester J. Controlled release of proteins from dextran hydrogels, *J. Control. Rel.*, 39, 47-55, 1996.
 48. Coevreur P, Puisieux F. Nano- and microparticles for the delivery of polypeptides and proteins, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 10, 141-162, 1993.
 49. Brondsted H and Kopecek J. Hydrogels for site-specific drug delivery to the colon: in vitro and in vivo degradation, *Pharma. Res.*, 9, 1540-1545, 1992.
 50. Rodriguez M, Vila-Jato JL, Torres D. Design of a new multiparticulate system for potential site-specific and controlled drug delivery to the colonic region, *J. Control. Rel.*, 55, 67-77, 1998.
 51. Davaran S, Hanaee J, Khosravi A. Release of 5-amino salicylic acid from acrylic type polymeric prodrugs designed for colon-specific drug delivery, *J. Control. Rel.*, 58, 279-287, 1999.
 52. Brondsted H, Hovgaard L, Simonsen L. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. II. Synthesis and characterization, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 42, 85-89, 1996.
 53. Vervoort L, Van den Mooter G, Augustijns P, Busson R, Toppet S, Kinget R. Inulin hydrogels as carriers for colonic drug targeting. I. Synthesis and characterization of methacrylated inulin and hydrogel formation, *Pharm. Res.*, 14, 1730-1737, 1997.
 54. Vervoort L, Rombout P, Van den Mooter G, Augustijns P, Kinget R. Inulin hydrogels. II. In vitro degradation study, *Int. J. Pharm.*, 172, 137-145, 1998.
 55. Munjeri O, Collett JH, Fell JT. Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the

- role of chitosan in modifying drug release, *J. Control. Rel.*, 46, 273-278, 1997.
56. Gliko-Kabir L, Yagen B, Penhasi A, Rubinstein A. Low swelling , crosslinked guar and its potential use as colon-specific drug carrier, *Pharm. Res.*, 15, 1019-1025, 1998.
 57. Kakoulides EP, Smart JD, Tsibouklis J. Azocross-linked poly(acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: in vitro degradation and preliminary ex vivo bioadhesion studies, *J. Control. Rel.*, 54, 95-109, 1998.
 58. Chiu H.-C, Wu A.-T, Lin Y.-F, Synthesis and characterization of acrylic acid-containing dextran hydrogels, *Polymer*, 42, 1471-1479, 2001.
 59. Chiu H-C, Hsiue G-H, Lee Y-P, Huang L-W, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 10, 591-602, 1999.
 60. Kim S-H, Won C-Y, Chu CC, Synthesis and characterization of dextran-maleic acid based hydrogel, *J. Biomedical Materials Research*, 46, 160-170, 1999.
 61. Risbud MV, Hardikar AA, Bhat SV, Bhonde RR. pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery, *J. Control. Rel.*, 68, 23-30, 2000.
 62. Chiu H.-C, Wang C.-H, Synthesis of temperature/pH-sensitive hydrogels containing disulfide linkages as cross-links and their characterization, *Polymer Journal*, 32, 574-582, 2000.
 63. Traitel T, Cohen Y, Kost J, Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated in vivo conditions, *Biomaterials*, 21, 1679-1687, 2000.