

Sıcaklık Duyarlı Hidrojellerin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı

Thermosensitive Hydrogels for Controlled Drug Delivery

^{ID} Sema ARISOY^a, ^{ID} Betül DORTUNÇ^b

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

^bMarmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Hidrojeller, hidrofilik homopolimer veya kopolimer ağlardan oluşan, su ve biyolojik sıvıları tutarak şişen yapılardır. Önemli özelliklerinden biri, şişme öncesi ve sonrası şekillerini koruyabilmeleridir. Hidrojeller uyarıya duyarlılıklarına göre klasik ve uyarıya duyarlı olarak ikiye ayrılırlar. Uyarıya duyarlı, diğer bir deyişle akıllı hidrojeller pH, sıcaklık ya da diğer çevresel uyarılara tepki verirken; klasik hidrojeller bu değişikliklerden etkilenmezler. Sıcaklığa duyarlılık gösteren hidrojeller ile toksik olmayan yapıları, kolay formülasyonları, fizyolojik ortamlarda şişme özellikleri, sıcaklık değişimiyle çözelti-jel geçişinin geri dönüşlü olması gibi cazip özellikleri nedeniyle kontrollü salım sağlamak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Sıcaklık duyarlılığı gösteren polimerler, belirli bir sıcaklığın altında ve üstünde oluşlarına göre şişme ve büzülme davranışı gösterirler. Düşük kritik çözücü sıcaklığı olarak adlandırılan bu sıcaklık, ilacın hidrojelden geciktirilmiş, lokal ya da uzatılmış salımı için geliştirilen formülasyonlarda en önemli parametredir. İlaçlar hidrojeller içerisine hapsedildiğinde kontrollü salınabilir veya bölgeye hedeflendirilebilir. Böylelikle etken maddelerin yan etkileri azaltılıp etkinlikleri artırılabilir. Kitozan, poli (organofosfazen), poloksamer, pluronik gibi polimerler sıcaklık duyarlı kontrollü salım formülasyonlarında kullanılmaktadır. Bu polimerlerden bazıları kendiliğinden sıcaklık duyarlılığına sahipken bazıları çeşitli modifikasyonlarla sıcaklık duyarlılığı kazanmıştır. Bu çalışmada, antikanser, antiinflamatuvar/analjezik ve antimikrobiyal ilaçların, proteinlerin, doku yenilenmesi için kullanılan faktörlerin ve hücrelerin sıcaklık duyarlı hidrojellerden kontrollü salımları ve hedeflendirilmeleri için geliştirilen formülasyonlardan bahsedilerek, gelecek vadeden uygulamalar ele alınmıştır.

ABSTRACT Hydrogels are hydrophilic homopolymer or copolymer networks, which are swollen absorbing water and biological fluids. One of the important features is that they can preserve their shape before and after swelling. Hydrogels are divided into two groups according to their sensitivities. Stimuli-sensitive, ie, intelligent hydrogels react to pH, temperature or other environmental stimuli, while conventional hydrogels are unaffected by these changes. Many studies have been conducted to provide controlled release with temperature responsive hydrogels due to their attractive properties such as non-toxic structures, easy formulations, swelling properties in physiological environment and the reversibility of the solution-gel transition with temperature change. Temperature-sensitive polymers exhibit swelling and shrinkage behavior in relation to being above or below a certain temperature. This temperature, called low critical solution temperature, is the most important parameter in the formulations developed for delayed, local or extended release of the drug from the hydrogel. Polymers such as Chitosan, poly (organophosphazene), poloxamer, pluronic are used in temperature sensitive controlled release formulations. These polymers could be used directly or after some modifications to get thermoresponsibility. In this review, promising applications of controlled release of anticancer, anti-inflammatory/analgesic, antimicrobial drugs, proteins and factors used for tissue regeneration from temperature-sensitive hydrogels are discussed.

Anahtar Kelimeler: Sıcaklık duyarlı hidrojeller; kontrollü salım; ilaç uygulamaları

Keywords: Temperature sensitive hydrogels; controlled release; drug applications

SICAKLIK DUYARLI HİDROJELLERE GENEL BAKIŞ

Hidrojeller; çapraz bağlı polimerlerden oluşan üç boyutlu, gözenekli bir yapıya sahiptir.¹ Yüksek su tutma kapasitesi ve toksik olmayan yapıları nedeniyle doku mühendisliğinde ve bölgesel ilaç hedeflendirmede

yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrojeller, klasik ve uyarıya duyarlı olarak ikiye ayrılır. Uyarı duyarlı, diğer bir deyişle akıllı hidrojellerin şişme dengeleri pH, sıcaklık, elektriksel ortam ya da diğer çevresel uyarılar ile hızla değişebilmektedir. Akıllı hidrojeller bu niteliklerine göre sıcaklık duyarlı, pH duyarlı,

Correspondence: Sema ARISOY

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

E-mail: semaarisoy@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 18 Jul 2019

Received in revised form: 02 Oct 2019

Accepted: 07 Oct 2019

Available online: 21 Oct 2019

2630-5569 / Copyright © 2020 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/>).

elektiriksel uyarılara duyarlı olarak sınıflandırılmaktadır.² Hidrojel temelli ilaç salım sistemleri, oral, rektal, oküler, epidermal, subkütan olarak kullanılmaktadır.³ Bu sistemler mikropartikül, nanopartikül, tablet, kaplama ve film gibi birçok fiziksel şekilde formüle edilmektedir.³⁻⁵

Kontrollü salım sistemleri bir etken maddenin bir sistem içinden istenilen sürede, belirlenmiş bir hızda ve gereken miktarda salınacak şekilde tasarımının yapıldığı bir ilaç taşıma sistemidir. İlaçlar, vücuda kontrollü salım yapan bir sistem içinde verildiğinde istenen kan konsantrasyonu istenilen süre boyunca sağlanmaktadır. Ayrıca, konvansiyonel kullanımda görülen sistemik toksik etkiler azalmaktadır.⁶ İlaç salım kinetiğinin belirli bir devamlılığının olması başarılı bir uygulamanın kilit noktasıdır. Sıcaklık duyarlı hidrojellerin sıcaklığa has davranışları ilaç salımını kontrol etmek için kullanılmaktadır.⁷

Çevreye duyarlı hidrojeller sıcaklık, pH, enzim, manyetik alan, iyonik kuvvet vb. dış etkilere verdikleri tepki ile ilaç salımını gerçekleştirmektedir. Çevredeki küçük değişikliklere göre hidrojeller geri dönüşlü hacim değişikliği ya da çözelti-jel faz değişikliğine uğramaktadır.^{1-3,7} Bu değişimler hidrojelin içeriğini salmasında önemli rol oynamaktadır. Sıcaklık duyarlı hidrojellerle literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlar, kritik bir sıcaklıkta çözelti-jel arası faz değişimi göstermektedir. Böylece içindeki molekülleri sıkışma ya da şişme davranışı ile serbest bırakırlar. Kullanımının bu kadar yaygın olmasının en önemli sebebi, şekil değişiminin geri dönüşlü olmasıdır.

Polimerik jellerin veya polimer çözeltilerinin sıcaklığa duyarlılığı, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimlerin sıcaklığa duyarlılığı ile ilgilidir. Düşük sıcaklıklarda hidrofobik polimer zincirlerinin etrafındaki su molekülleri arasında güçlü hidrojen bağları kurulur. Bu hidrojen bağlarının etkileşimi karışımın serbest enerjisini büyük miktarda azalttığından, polimer zincirleri düşük sıcaklıklarda su içinde çözünür veya şişerler. Daha yüksek sıcaklıklarda ise hidrojen bağları zayıflar ve hidrofobik etkileşimler artar, böylece çöker veya büzülürler.⁸

Lineer polimerler için çözünme-çökme, çapraz bağlı hidrojeller için şişme-büzülme geçişinin gerçekleştiği sıcaklık düşük kritik çözücü sıcaklığı

[lower critical solution temperature (LCST)] olarak adlandırılır. LCST veya hacimsel faz geçiş sıcaklığı “volume phase transition temperature (VPTT)” olarak kısaltılmıştır.^{1-3,7,8}

Ortam sıcaklığı polimerin LCST değerini aştığında, zincirlerde bağlanmış olarak bulunan suyu kaybeder. Polimer zincirler arasındaki hidrofobik etkileşim daha baskın olur ve ani bir büzülme gözlenir.⁷ Sonuç olarak, bir polimerin solüsyon ve jel dönüşü ısıtılma ve soğutulma işlemlerinde kritik sıcaklığın altında ve üstünde oluşuna göre gerçekleşir.

SICAKLIĞA DUYARLI HİDROJELLERİN KONTROLLÜ SALIM SİSTEMİ UYGULAMALARI

ANTİKANSER İLAÇ TAŞIYICI HİDROJEL SİSTEMLER

Lokal kontrollü salım yapan sistemler kanser tedavisinde etkin tedavi yöntemleri olarak değerlendirilmektedirler. Bu yöntem, daha iyi hedefleme ve uzatılmış salım özellikleri açısından bilinen tedavilere göre üstünlük göstermektedir. Sıcaklık duyarlı hidrojeller bu uygulamalar için uygun taşıyıcılardır.⁹ Yeni geliştirilen bu taşıma sistemleri hücrelerin kontrolsüz veya bozuk bir şekilde çoğalarak sebep oldukları hiperproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan antikanser ilaçların yüksek toksisitesini azaltmak için geliştirilmişlerdir.¹⁰

Ruel-Gariépy ve ark.nın çalışmasında, poliol di-bazik zıt yüklü bir tuz olan β -gliserofosfatla nötralize edilen kitozan solüsyonu kullanılmıştır, sıcaklık duyarlı bu sisteme cerrahi müdahale sonrası kanserli dokunun tekrar ortaya çıkmasını engellemek için paklitaksel yüklenmiştir.¹¹ Paklitaksel; geniş antikanser etkisi olan, özellikle göğüs ve rahim kanserinde kullanılan eski bir ilaçtır. Paklitaksel salımı için hazırlanan bu hidrojel oda sıcaklığında sıvı olup; vücut sıcaklığında jelleşmekte, yani in-situ jelleşebilmekte, böylece lokal salım yapabilmektedir. Enjeksiyon öncesinde uzun süre dışarıda bırakılmasına rağmen hidrojelin iğne ile uygulanması sırasında hiçbir akışkanlık sorunu görülmemiştir. Bu çalışmada geliştirilen formülasyon ile paklitakselin yüksek lokal konsantrasyona ulaşması sağlanmış ve intravenöz (IV) verilen ilacın sistemik advers etkileri önlenmiştir. Paklitakselin salımı difüzyon kontrollü olup, for-

mülasyona yüklenmiş total ilaç konsantrasyonuna bağlıdır, 64 mg/mL ile 6,4 mg/mL yükleme yapılan iki formülasyonun salım profilleri karşılaştırılmış ve daha fazla ilaç taşıyan hidrojelin patlama dozunun (burst release) daha düşük olduğu, günlük ve toplam salımın da daha az olduğu görülmüştür. İlaç salımı 30 güne kadar uzatılmıştır ki bu uzatılmış salım yapan formüller için yeterli bir süredir. Paklitaksel yüklü hidrojellerin antitümöral aktivitesini ölçmek için EMT-6 mürin memeli karsinoma hücreleri subkütan olarak Balb/c farelerine enjekte edilmiştir. Çalışmalarda geliştirilen hidrojel sistemin, 4 kere IV olarak verilen paklitaksel ile aynı terapötik etkiyi gösterdiği görülmüştür, üstelik daha az toksik etki ortaya çıkmıştır. Hidrojelle tedavi edilen farelerin ilk 7 gün kilolarında bir değişim olmamıştır, ancak IV tedavi edilen farelerin kilo azalması göze çarpmıştır. Bu da toksik etkiyi engellediğinin bir göstergesidir.

Hidrojeller anjiyogenezi baskılayan ilaçların kontrollü salımı için de taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar besin/oksijen desteğini keserek tümör hücrelerinin çoğalmasını kontrol etmektedir. Cho ve ark.nın araştırmalarında, anjiyogenik inhibitör olan 2-metoksiöstradiol sıcaklık duyarlı poli (organofosfazen) içine yüklenmiştir.¹² Östrojenin antikanser etkili metabolitlerinden olan 2-metoksiöstradiolün suda çözünürlüğünün düşük olması nedeni ile biyoyararlanımı düşüktür. Bu metabolit hidrojele yüklenerek kontrollü salım sağlanmıştır. Hidrojelden başlangıç salım konsantrasyonu düşük olmasına rağmen düzenli salımın neticesinde belirli bir inhibisyon etkisi görülmüştür. Hazırlanan hidrojelin enjektabl uygulamada kullanılabilirliği viskozimetre kullanılarak kanıtlanmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle işaretlenmiş ve göğüste oluşmuş (MDA-MB-231) tümör modelinin hacmi kontrol edilerek yapılan çalışmalarda, 2-metoksiöstradiolün çok düşük konsantrasyonun (15 mg/kg) antitümör ve antianjiyogenik aktivitesinin orijinal formülasyona göre arttığı görülmüştür. Poli (organofosfazen) içeren sistemlerin lipofilik ilaçların enjektabl formunun lokal uygulanması için umut vadettiği gösterilmiştir.

Yu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, polietilen glikol (PEG) ilaçlar fizyolojik ortamda kendiliğinden jelleşebilen ve sulu ortamda biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerle formüle edilmiştir. Böylece,

geciktirilmiş salım yapabilen ve enjektabl uygulanan bir taşıyıcı sistem geliştirilmiştir.¹³ Bunun için sıcaklığa duyarlı poli laktik-ko-glikolik asit (PLGA)/PEG/PLGA üçlü blok kopolimer hidrojeli tasarlanmıştır. Bu kopolimer sıcaklığa bağlı çözelti-jel dönüşümü göstermektedir. Hidrofobik bir ilaç olan kampotekin seçilmiş ve PEG'lenerek çözünürlüğü 150 mg/mL'nin üzerine çıkarılmıştır. Kampotekin DNA topoizomeraz-1'i DNA'ya zarar veren bir ajana dönüştürerek hücreleri öldüren geleneksel bir Çin ilacıdır. PEG'lenme sonucu kampotekinin sadece çözünürlüğü değil, fizyolojik ortamda oldukça kırılabilir olan yapısındaki aktif lakton zincirlerinin dayanıklılığının da arttığı görülmüştür. Hazırlanan modifiye etken madde polimerik hidrojelin içine hapsedilmiştir. Çalışmalar sonucunda, hidrojelden ilaç salımının 1 ay boyunca devam ettiği görülmüştür. İlaç salım mekanizması ise ilk başta difüzyon kontrollü iken, sonraki zamanlarda difüzyon kontrolü ve polimer parçalanması salımda ortak rol oynamışlardır. Farelerin koltuk altlarına S-180 (sarkoma-180) hücreleri enjekte edilerek kanser dokusu oluşturulmuştur. Bu farelerle yapılan in vivo antitümör testinde, hidrojelden salınan PEG'lenmiş ilacın etkinliği kanıtlanmıştır. Ancak, sarkomanın bulunduğu vücut bölgesinin değişmesi ilaç etkinliğini de değiştirmiştir. Bu çalışma PEG'lenmiş bir ilacın hidrojelin kritik jelleşme sıcaklığını artırdığını ve enjeksiyona hazır hidrojel çözeltisinin viskozitesini artırdığını da kanıtlamıştır. Çalışmada, sıcaklık duyarlı hidrojeller ile PEG'lenmiş ilaç şekillerinin birlikte kullanılmasının sağlayacağı en dikkat çekici faydalar; ilacın bölgesel olarak uygulanabilmesi, çok uzun süreli salım yapabilmesi ve salınan PEG'lenmiş ilacın vücutta çok uzun zaman sirkülasyonda kalabilmesidir.

Purushotham ve ark., multimodal kanser tedavisinde kullanılmak üzere içine ilaç hapsedilmiş ve polimerlerle kaplanmış manyetik nanopartikül geliştirmişlerdir.¹⁴ Etken madde olarak kanser kemo-terapisinde kullanılan doksorubisin seçilmiştir. Doksorubisin antrasiklin türevi bir antibiyotiktir ve diğer tüm antrasiklinler gibi DNA içine interkalasyon yapar. Çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılır; bunların arasında hematolojik kanserler, çeşitli karsinoma tipleri ve yumuşak doku sarkomaları sayılabilir. Çalışmada, manyetik nanopartiküllerin sıcaklık

yükseltme yetenekleri ve kontrollü ilaç salımı gibi özellikleri incelenmiştir. Manyetik (Fe_3O_4)-poli-n-(izopropilakrilamit) bileşimlerinden oluşan manyetik nanopartiküller, manyetik akışkan sıvı varlığında n-(izopropilakrilamit) zincirlerinin çekirdek-kabuk şeklinde polimerizasyonu ile sentez edilmiştir. Bu yöntem, ters birlikte çöktürme metodu olarak bilinmektedir. Çekirdek çapı 13 nm olan bu çekirdek-kabuk şeklindeki nanopartiküller doksorubisin ile doldurulmuştur. Ve elde edilen sıcaklık duyarlı kompozit nanopartiküller doksorubisin salımı için kullanılmıştır. Manyetik kompozit nanopartiküllerin manyetik özellikleri hidrojelde kaplandıktan sonra değişmemiştir. Farklı dalga boylarında manyetik alana maruz bırakılan ve ağırlığının %4,15'i kadar doksorubisin içeren kompozit nanopartiküllerde sıcaklık artışı ile ilaç salımı gerçekleşmiştir. İlaç salım profili çalışması sonucu LCST'nin üstündeki sıcaklıklarda doksorubisin salımınının 29 saat içinde %78,1'e ulaştığı görülmüştür. Doksorubisin dolu kompozit nanopartiküllerin mükemmel sıcaklık duyarlılığına sahip olduğu saptanmıştır. İlaç salımı, sıcaklığın LCST'nin altına ve üstüne çıkartılması ile kontrol edilebilmektedir. Bu nedenle, açık/kapalı ilaç salımı için kompozit nanopartiküller gelecek vadetmektedir. Ancak, kompozit nanopartiküllerin dehidrate olması hâlinde ilaç salımının kontrolünün zarar görme riski vardır. *In vitro* deneylerin sonucu, partiküllerin sıcaklık yükseltme yeteneği ilacın partiküller içindeki miktarına bağlıdır. Tasarlanan sistemin sıcaklığa ve manyetik alana olan çifte hassasiyeti nedeniyle ilaç hedeflendirilmesinde ümit vadetmektedir. Geliştirilen bu nanopartiküllerin, multimodal kanser tedavisi için kullanımının uygunluğu bu çalışma ile kanıtlanmıştır.

Bir başka çalışmada, PEG, poli (propilen glikol) (PPG) ve poli (politetrahidrofuran karbonat) (PTHF karbonat) içeren bir sıcaklık duyarlı poli (karbonat üretan) hidrojel sistemi üretilmiş ve karakterize edilmiştir. PTHF karbonatın formülasyona ilavesi ile LCST kontrol edilebilmiş ve hidrojin kritik jelleşme konsantrasyonu önemli ölçüde azaltılmıştır. Hazırlanan hidrojel, HepG2, L02 ve HEK293T hücrelerinde yapılan toksisite çalışmalarında düşük toksisite göstermiştir. *In vitro* etken madde salım çalışmaları için hidrojelere doksorubisin yüklenmiş ve zamana

karşı ilaç salım profili izlenmiştir. Hepatoselüler karinosomalı fare modeli kullanılarak yapılan *in vivo* çalışmalar, doksorubisin yüklü poli (PEG/PPG/PTHF karbonat üretan) hidrojelinin, *in vivo* antitümör performansı gösterdiği ve test edilen modelde tümör büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği ortaya konulmuştur.¹⁵

Pankreas kanseri, 5 yıllık genel sağkalım oranı %6'nın altında olan en ölümcül ve acı verici insan malignitelerinden biridir. Konvansiyonel antikanser tedavisi, tatmin edici olmayan sonuç ve spesifik olmayan biyolojik dağılım göstererek klinikte ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Diğer kanserler ile karşılaştırıldığında, pankreas kanseri, karakteristik hipovaskülarite ve geniş bir desmoplastik reaksiyona sahiptir, bu nedenle kan dolaşımı yoluyla tümörün içine yeterli ilaç birikimi elde etmek zorlaşmaktadır. Tümör bölgesine veya tümör rezeksiyon boşluğuna antikanser ajanların lokalize uygulanması normal dokulardaki toksisiteyi en aza indirirken, hedefe yönelik ilaç salımı sağlayabildiğinden üstün bir yol olabilir. Bu amaçla Kun ve ark. gemisitabin ve sisplatin içeren bölgesel salım yapabilen sıcaklık duyarlı kopolimerler kullanılarak ilaç salım sistemi hazırlamışlardır. Bu sıcaklık duyarlı hidrojel biyolojik olarak parçalanabilen poli (D, L-laktit)-PEG-pol (D, L-laktit) amfifilik triblok kopolimerden yapılmıştır. Oda sıcaklığında etken maddeler ve miseller ayrı ayrı bulunurken, vücut sıcaklığına maruz kaldıklarında çapraz bağlı miseller hâlini almaktadır. Böylece salım hem bölgesel hem de kontrollü bir şekilde kontrol edilmektedir. Son olarak, ikili ilaç dağıtım sisteminin *in vivo* antitümör etkinliği, farelerde pankreas kanseri ksenograft modelinde değerlendirilerek etkinliği kanıtlanmıştır.¹⁶

Son yıllarda, sıcaklık duyarlı polimerlerin nano boyutlu hâli olan nanojel sistemler geliştirilmiştir. Nano sistemler hedef bölgelerde spesifik salım sağlamaları, ilaçları dış ortamdan koruyabilmeleri, sürekli bir ilaç salımı sağlamaları, düşük toksisite, düşük advers etki ve yüksek biyouyumluluk nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır. Doğrusal polimerlere kıyasla, nanojeller biyolojik materyallerle konjugasyon için daha geniş yüzeye sahip olması, sulu ortamlarda daha fazla dağılabilmesi ve stabil kalabilmesi, çap-

raz bağlı üç boyutlu ağ yapıları içine daha büyük miktarda su ve aktif biyolojik materyal tutma kabiliyeti nedeniyle yeni ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmelerinde kullanılmaktadır. Bardajee ve ark. doksorubisinin kontrollü salımını sağlamak üzere sodyum aljinat ile modifiye edilmiş grafin oksit ve N-izopropilakrilamid nojel sistemi geliştirmişlerdir. Nanojellerin atomik elektron mikroskobu, taramalı elektron mikroskobu, yükleme etkinliği, salım profili, LCST değeri değerlendirilmiştir. Etken madde yükleme etkinliği %81 gibi yüksek bir orandır. LCST enjektabl hidrojel formülasyonları için sıklıkla tercih edilen 32°C olarak ayarlanmıştır. 37°C derece ve 42°C'de pH 7,4 tamponunda etken madde salım çalışması yapılarak salımın sıcaklık kontrollü olduğu görülmüştür. Tümör mikroçevresi vücut sıcaklığından daha yüksek ısılarda olacağından, bu sıcaklık bağımlılığı sorun teşkil etmemektedir. Hella hücrelerinde yapılan canlılık testi ile formülasyonun yeterli antikanser etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır.¹⁷

PROTEİN TAŞIYICI HİDROJEL SİSTEMLER

Modern farmasötik teknolojide biyoteknolojik ilaç formülasyonlarının geliştirilmesinde büyük zorluklar vardır. Sıcaklığa duyarlılığı olan hidrojellerin bu ilaçların salımı için yapılacak formülasyonlarda kullanılması çok ilgi çeken bir konudur.⁹

Proteinler ve oligonükleotitler hassas ve yüksek molekül ağırlığına sahip moleküllerdir. Bu nedenle formülasyonun hazırlanması sırasında kolayca denatüre olabilir veya parçalanabilirler. Ayrıca, taşıyıcı sistemden salımları verimsiz olabilmektedir. Ancak, bu hassas molekülleri sıcaklık duyarlı hidrojelere yüklemek çok kolaydır. Biyoteknolojik ilaçlar LCST değerinin altındaki bir sıcaklıkta kuru polimerlerin protein çözeltisi içinde şişmesi sağlanarak hidrojin içine kolayca yüklenebilmektedir. Üstelik bu işlem sırasındaki koşullar biyoteknolojik ilaçlara zarar vermezler. Bu proses, ürünlerin salımının istenen düzeyde olmasını da garanti etmektedir. Proteinlerin vücuttaki ilaç salımları, ya difüzyon kontrollü olarak ya da LCST değerinin üzerinde hidrojin göstereceği büzülme davranışıyla birlikte gerçekleşmektedir.¹⁰

Proteinlerin hidrojele yüklenmeleri ve bu 3 boyutlu ağ yapıdan salım profilleri, ilacın büyüklüğüne ve hidrojin por çapına bağlıdır. Yapılan çalışma-

larda, hidrojele etken madde yükleme oranının hidrojeldeki çapraz bağ sayısı ile ters lineer ilişki içinde olduğu görülmüştür, çapraz bağ sayısı arttıkça yüklenilen ilaç miktarı azalmaktadır.⁹

Morishita ve ark., Pluronik F127 jelini kullanarak insülinin bukkal salımı için bir çalışma tasarlamışlardır.¹⁸ Bukkal bölge, yani ağız içi mukozasını kapsayan oral kavite, proteinlerin ve peptidlerin uygulanması için uygun bir bölgedir. Hastalar da oral uygulamalara kolaylıkla uyunc sağlayabilmektedir. Bu bölgenin tek dezavantajı, az sıvı içeriği nedeni ile proteinlerin küçük bir miktarının çözünebilmesidir. Ayrıca, oral kavitede ilacın geçişi kalın keratinleşmiş geçiş yüzeyinden olacağından zor olabilmektedir. Bu dezavantajın önüne geçmek için oleik asit ve dokosahekzanoik asit gibi doymamış yağ asitleri içeren sıcaklık duyarlı Pluronik F217 hidrojel sisteme insülin yüklenmiştir. Daha önceki çalışmalarda oleik asit (18:1), eikosapentanoik asit (20:5) veya dokosahekzanoik asit (22:6) içeren jellerin intestinal bölgeye uygulanması ile yapılan hayvan çalışmalarında insülin formülasyonlarının hipoglisemik etkileri incelenmiştir. Doymamış yağ asitlerinin protein ve peptidlerin emilimini artırdığı gözlenmiştir. Bu çalışma, insülinin de böyle bir formülasyonla yüksek miktarda absorbe edilebileceği umudunu vermiştir. İnsülin, pankreasta üretilen ve şekerin hücrelere girip kandaki konsantrasyonun azalmasını ve hücrelerin enerji kazanmasını sağlayan bir hormondur. Tip 2 ve Tip 1 diyabette kan şekerinin ayarlanmasında kullanılır. Çalışmada, Pluronik F127 hidrojel ile doymamış yağ asitleri ve insülin formüle edilerek bukkal uygulama için ilaç dağıtım sistemi oluşturulmuştur. İlacın hidrojelden salımı difüzyon kontrollü gerçekleşmiştir. Daha önceki çalışmalardan faydalanarak pluronik %20-35 oranlarında kullanılmıştır. Çalışma sonucunda miktarın %20 olması durumunda maksimum aktivite görüldüğü anlaşılmıştır. İn vitro dissolüsyon testinde salınan insülin miktarının in vivo uygulamalar için uygun ve daha önceki çalışmalarla uyumlu olduğu bulunmuştur. İnsülin dozu 25 IU/kg olan formülasyonlarla farelerde yapılan deneylerde devamlı ve istenen düzeyde hipoglisemik etki görülmüştür. Oleik asit kullanılarak hazırlanan formülasyonlarda hızlı salım ve en yüksek farmakolojik etkinlik gözlenmiştir, kan glukoz düzeyi (%15,9±7,9) azalmıştır.

Dokosaheksanoik asit ile hazırlanan formülasyonlar uzun süre ve az miktarda insülin salmış, böylece uzatılmış salım sağlanmıştır. Çalışma sonucu doymamış yağ asitleri ile hazırlanan hidrojel formülasyonların hepsinde etkinlik gözlenmiştir. Formülasyonların bukkal insülin ve protein uygulamaları için uygun oldukları gösterilmiştir.

Wu ve ark., N-[(2-hidroksi-3-trime-tilamon yum) propil] kitozan klorit (HTCC) ve PEG'yi; a-b-gliserofosfat (a-b-GP)'ın az bir miktarı ile basit karıştırma yöntemi ile karıştırmış ve yeni bir sıcaklık duyarlı hidrojel oluşturmuşlardır.¹⁹ HTCC'nin PEG ve GP ile formülasyonu sonrası daha esnek ve sıcaklığa daha iyi yanıt veren bir hidrojel meydana gelmiştir. Jelleşme süresi en uygun olan formülasyon PEG 4000 ile hazırlanabilmiştir. Elde edilen formülasyon oda sıcaklığı ve altındaki sıcaklıklarda çözelti hâlinde iken, sıcaklık 37°C'ye ulaştığında birkaç dk içinde jelleşmiştir. Bu yeni formülasyon nazal ilaç uygulaması için denenmiştir. Nazal boşluğa ilaç uygulanması sayesinde ilaç hidrojelden ayrılıp doğrudan kana geçer ve oral uygulamalarda da olduğu gibi enterohepatik döngüye girmez. Nazal boşlukta hücre içi proteolitik enzim aktivitesi de düşük miktardadır. Ayrıca, sıvı hâldeki hidrojel kolayca nazal mukozaya uygulanabilir, çözelti damlatılabilir ya da sprey şeklinde formüle edilebilir.²⁰ Nazal mukozaya çözeltilin uygulanmasından sonra, vücut sıcaklığına gelen bu hidrojel çözeltilinin viskozitesi artar ve mukosilyer klirensin azalmasıyla birlikte düşük bir hızla ilacı salmaya başlar. Böylece uzatılmış insülin salımı sağlanabilmiştir. Hazırlanan formülasyonun in vitro salım profili ve in vivo hipoglisemik etkinliği araştırılmıştır. İnsülinin kümülatif salımı in vitro değerlendirilmiştir. Uzatılmış salım yaptığı gözlenen hidrojin PEG miktarının değiştirilmesine rağmen aynı sürede aynı miktarda salım yaptığı gözlenmiştir. Yaklaşık 40 saat sonrasında içeriğinin %50'sinin boşaldığı görülmüştür. İnsülinin ilk salımı çok düşüktür ve zaman ilerledikçe salınan insülin miktarı giderek azalmaktadır. Bunun sebebi olarak, insülin miktarının hidrojel yüzeyinde absorplanması ya da hidrojin içindeki boşluklarla dağılmasıdır. Salımın difüzyon kontrollü olması nedeni ile bir süre sonra hidrojin etrafında insülince doygun bir tabaka oluşmakta ve bu andan sonra hidrojelden etken madde salımı yavaşlamakta-

dır. Hidrojel parçalanana kadar ya da tekrar şişene kadar düşük hızla salıma devam eder. İnsülin fluoresin izotiyosiyanat ile işaretlenmiş ve formülasyon içinde farelerin nazal boşluğuna uygulanmıştır. Daha sonra eş odaklı lazerli tarama mikroskobu ile insülinin absorpsiyonu izlenmiştir. Ayrıca, hidrojin sitotoksitesi ve nazal uygulamadan sonra ortaya çıkacak hipoglisemik etkinliği de araştırılmıştır. Sonuç olarak, uygulamadan 4-5 saat sonra kandaki glukoz konsantrasyonunun %50 azaldığı ve hiçbir toksik etkinin ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Böylece nazal boşlukta uzatılmış salım yapabilen yeni bir formülasyon geliştirilmiş ve kronik kullanımlar için uygunluğu gösterilmiştir. HTCC-PEG-GP formülasyonuna sahip sıcaklık duyarlı hidrojin hidrofilik makro moleküllerin nazal uygulamalarında kullanılabilmesi görülmüştür. Böylelikle oral kullanıma göre absorpsiyonlarının artırılabilmesi de gözlenmiştir.

Wang ve ark., 32°C sol-jel geçişi yapabilen sıcaklık duyarlı PLGA-PEG-PLGA hidrojel sistemine model antijen olan ovalbümün yükleyerek bu sistemin intramusküler aşı olarak kullanılabilirliğini test etmişlerdir. İn vitro salım testinde, geliştirilen sistemin ovalbümün salımının kontrollü olduğu gözlenmiştir. Canlı floresan görüntüleme sistemi ile 50-200 mg/mL konsantrasyonunda PLGA-PEG-PLGA çözeltileri, in vivo ortamda antijeni kontrollü bir şekilde salmıştır. Bu nedenle bu sistemin antijen deposu olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. İmmünize edilmiş farelere uygulanan bu depo aşı sistemi, farelerin dalaklarında antijen kullanılabilirliğini artırmıştır. İntramusküler immünizasyon sonuçları, 50-200 mg/mL konsantrasyonundaki PLGA-PEG-PLGA formülasyonlarının hepsi, belirgin şekilde daha güçlü antijene özgü immünglobulin-G immün cevabını artırdığını göstermiştir. Ek olarak, 200 mg/mL PLGA-PEG-PLGA formülasyonu, hem Th1 hem de Th2 sitokinlerin salgılanmasını önemli ölçüde artırmıştır. İn vitro splenosit proliferasyon testinden, 50-200 mg/mL PLGA-PEG-PLGA formülasyonlarının tümü, yüksek splenosit aktivasyonu başlatmıştır. Bu sonuçlar, termo-duyarlı ve enjekte edilebilir PLGA-PEG-PLGA hidrojellerinin (özellikle 200 mg/mL PLGA-PEG-PLGA bazlı hidrojel), intramusküler aşılama sistemi olarak umut verici olduğunu göstermektedir.²¹

ANALJEZİK VE ANTIİNFLAMATUAR İLAÇ TAŞIYICI HİDROJEL SİSTEMLER

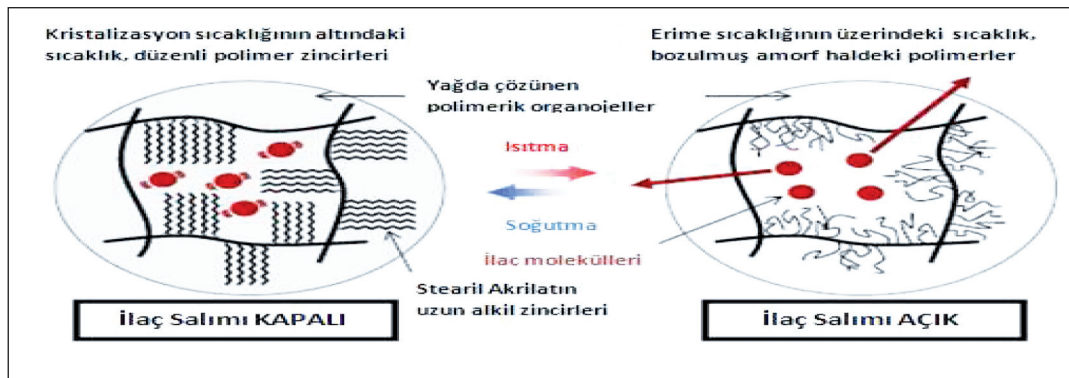
Antiinflamatuvar ve analjezik ilaçların uzatılmış salım sağlayan ilaç sistemleriyle vücuda verilmesi ağrı tedavisi için sık olarak tercih edilen bir yöntemdir. Çünkü bu sistemler ortaya çıkabilecek sistemik toksik etkiyi azaltmaktadır ve ağrı tedavisinde daha başarılı sonuçlar elde etmeyi sağlamıştır.¹⁰

Tokuyama ve Kato tarafından yapılan bir çalışmada, kontrollü ilaç salımı için sıcaklık duyarlı polimerik organojeller sentez edilmiştir. Oleil alkol varlığında stearil akrilatın bir çapraz bağlayıcı olan etilen glikol dimetakrilat ilavesiyle kopolimerizasyonu sağlanmış ve bu sisteme lipofilik bir ilaç olan indometazin yüklenmiştir.⁴ İndometazin nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçtır, vücutta ağrı ve iltihabı gidermek için kullanılır. Organojeller; suda çözünmeyen, ancak şişen ve çeşitli tiplerde liyotropik sıvı kristaller meydana getiren ampifilik lipidlerden meydana gelen sistemlerdir. Organojellerin en önemli özelliği, lipofilik ilaçların çok yüksek miktarlarının uzun süreli salımlarını yapabmesidir. Yağda şişebilen stearil akrilat organojellerine yağlı ortamda lipofilik ilaçlar kolayca yüklenebilmektedir. İn vitro salım çalışmaları için yaklaşık olarak 1 g ağırlığında silindirik şekilde 6x3,5 mm boyutlarında organojel hazırlanmıştır ve fosfat tamponu tuzu ile hazırlanmış sulu bir çözelti içine yerleştirilmiştir. Açık/kapalı salım için tasarlanan bu sistem başarılı olmuş ve in vitro sıcaklık 36°C'de iken, ilaç organojelin içinde hapsolmuş ve 38°C üzerindeki sıcaklıkta salım gerçekleşmiştir. Hidrojel 36°C'de plastik gibi sert olup, dış çeperi çok sağlam bir şekilde dururken, 38°C üzerinde transparan bir görünüm kazanmıştır,

yani şişmiştir. İn vitro deneylerde sıcaklık 38°C'de 24 saat sabit tutulmuş ve indometazinin toplam %11'i salınmış, 24 saat boyunca 40°C sıcaklıkta bekletilmesi sonrasında sonuç %53 olarak bulunmuştur. Salım 36°C-40°C arasında sıcaklığa bağlı iken, 40°C'nin üzerinde sıcaklıktan etkilenmediği gözlenmiştir.

İlacın salımı hidrojelden difüzyon kontrollü olmaktadır. Kristalizasyon sıcaklığının altında hidrojeldeki düzenli stearil akrilat zincirleri indometazinin difüzyonla salımını engellerken, sıcaklık erime sıcaklığının üzerine çıktığında zincirin şekilsizleşmesi sonucu indometazin hidrojelden salınmaya başlamıştır (Şekil 1). Bu organojelde erime sıcaklığı 37,6°C, kristalizasyon sıcaklığı 37,2°C olarak ayarlanabilmiştir. Böylelikle inflamasyon tedavisi için gelecek vadede bir formülasyon hazırlanmıştır.

Park ve Yong bir çalışmada, antiinflamatuvar ilaçların rektal uygulamaları için klasik supozituarlara alternatif olarak sıcaklık duyarlı hidrojel tasarlamışlardır.²² Klasik supozituarlar hasta kullanımı açısından zor olmasının yanı sıra, istenen ilaç salımını da sağlayamamaktadırlar. Poloksamer, sodyum klorür ve diklofenak sodyumla hazırlanan formülasyonun uygulama kolaylığının hasta uyuncunu artıracığı düşünülmektedir, çünkü uygulama sırasında sıvı olan bu preparat vücut sıcaklığında hızla jel hâline dönmektedir. İn vitro salım çalışmaları sonucu ilacın kandaki başlangıç konsantrasyonu diğer yarı katı supozituarlara göre belirgin oranda yüksek çıkmıştır. Daha önceki çalışmalarda sodyum klorürle hazırlanan poloksamer çözeltilerinin vücut sıcaklığında biyoadeziv jellere dönüştüğü ve poloksamerin biyoadezyon gücü ve dayanıklılığının kontrol edilebildiği rapor edilmiş-



ŞEKİL 1: Sıcaklığın değişimi ile şekil değiştiren polimer zincirlerinin ilaç salımındaki rolü.⁴

tir. Bu formülasyonda Poloksamer 407 ve Poloksamer 188 birlikte kullanılmıştır. Poloksamer 188'in formülasyonda bulunması ilacın salımını geciktirmiştir, sodyum klorür ise ilacın salım profilinde belirgin bir değişiklik yapmamıştır. İn vitro çalışmalarda, hidrojelin LCTS'si $33,1 \pm 0,5^\circ\text{C}$ olarak tespit edilmiştir. Biyoadezyon gücü $61,8 \pm 7,5 \times 10^2 \text{ kgm}^{-1} \text{ s}^{-2}/\text{cm}^2$ 'dir. Bu değerler formülasyonun rektal uygulamalar için uygun olduğunu göstermektedir. Salım mekanizması analiz edildiğinde, ilacın zamana bağlı olarak difüze olduğu görülmüştür. İn vivo çalışmalarda, poloksamer jellerinden salınan diklofenak sodyumun hızlı absorbe edildiği görülmüş, böylece Tmaks'a daha çabuk ulaşılmıştır. Rektal dokuda herhangi bir morfolojik hasar oluşmamıştır. Sonuçlar, poloksamer jel ve sodyum klorürle hazırlanan formülasyonun diklofenak sodyumun rektal salımı için daha etkili ve daha güvenilir bir sistem olduğunu göstermiştir.

Bir asetil veya propil baş içeren poli (ϵ -kaprolakton-ko-laktit)-b-PEG-b-poli (ϵ -kaprolakton-ko-laktit) (PCLA-PEG-PCLA)den oluşan, enjekte edilebilir ve sıcaklığa duyarlı hidrojellere selekoksib yüklenerek lokal ilaç salımı gerçekleştirilmiştir. Formülasyon sıçanlara deri altından enjekte edildikten sonra 8 hafta süreyle kan örnekleri alınmıştır. Selekoksibin kandaki yarı ömrü 5 saattir. Geliştirilen formülasyonla etken madde 10 günden daha fazla sürede teşhis edilmiştir. Formülasyona yüklenen etken madde miktarı 10 mg/mL'den 50 mg/mL'ye çıkarıldığında kanda bulunma süresi 28 günden 56 güne uzamıştır. Enjekte edilen hidrojel hacminin artması da kanda kalış süresini 3 haftadan 8 haftaya uzatmıştır. Selekoksib kanda yüksek oranda bulunduğu yüksek toksisiteye neden olmaktadır, uzatılmış salım yapan ve enjektabl olarak uygulanabilen bu formülasyon sayesinde osteoartrit tedavisinde kullanılan bu etken madde toksik etki göstermeden tedavi edici dozda uzun süre kanda bulunabilecektir.⁵

DOKU YENİLENMESİNDE HİDROJEL SİSTEMLER

Doku yenilenmesi uygulamaları biyomedikal alanda geniş bir ilgi uyandırmıştır. Fonksiyonel dokuların iyileştirilmesi için büyüme faktörleri ve ilaçlar gibi birçok biyoaktif bileşimin uygun zamanda ve uygun yolla uygulanması gerekmektedir.²³ Dağıtım sistemi etken maddeyi ve büyüme faktörlerini uygulanacakları bölgedeki yıkıcı şartlardan korumalı ve kontrollü salım

yapmalıdır. Sıcaklık duyarlılığı gösteren hidrojeller bu uygulamalar için uygun adaylardır. Bazı doku yenilenmesi uygulamaları için biyoaktif moleküller yetersiz kalmaktadır, daha etkili bir doku yenilenmesi için hücreler ve kök hücreler gereklidir. Sonuç olarak, sıcaklık duyarlı hidrojeller hem etken maddeleri hem de hücreleri taşımak için kullanılmaktadır.^{9,23,24}

Anjiyogenez doku yenilenmesinde önemli bir faktördür, bu sayede yenilenen dokunun oksijen/besin ihtiyacı karşılanır. Oh ve ark., Pluronik F127'yi taşıyıcı olarak kullanarak vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)]'nü iskemik kalp dokusuna uygulamışlardır.²⁵ VEGF yüklenmiş çekirdek/kabul nanopartikülleri oluşturulup uygun sıcaklık duyarlılığı kazandırılmıştır. VEGF bir yağ olan lesitin içine hapsedilmiştir. Bu nanopartiküller Pluronik F127 çözeltisi ile karıştırılmıştır. Böylelikle formülasyona miyokard dokusuna uygun elastikiyet kazandırılmış ve jelleşme sıcaklığı 30°C civarına ayarlanmıştır. Jel içine hapsedilen nanopartikül iskemik bölgede yer değiştirmeden durabilmektedir. Anjiyogenezin sağlıklı bir şekilde sağlanabilmesi için etken maddenin sistemden uzatılmış salımla serbest bırakılması sağlanmıştır. Hazırlanan formülasyon 42 gün sonunda içine hapsedilen miktarın %80'ini difüzyonla salmıştır. Farelere subkut miyokard infarktüsü modeli oluşturulmuştur. İn vivo çalışmalarda, iskemik kalp dokusuna sahip farelere hem geliştirilen jel formülasyonu hem de sadece nanopartiküller uygulanmıştır. Çalışma sonrasında jel formülasyonunun uygulandığı farelerin kalp fonksiyonlarındaki düzelmenin daha iyi olduğu görülmüştür. İki formülasyon arasında damarlanma oluşumunda fark olmamasına rağmen, sıcaklığa duyarlı formülasyonun uzatılmış salım yapabildiği ve bölgeye daha iyi lokalize olabildiği görülmüştür. Kalp fonksiyonlarını izlemek için P-V kateteri kullanılmış, böylece ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak output ölçülebilmıştır. Hazırlanan bu formülasyonun enjektabl olarak bölgeye uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Bu çalışma ile doku yenilenmesinde sıcaklığa duyarlı nanopartiküllerin etken maddelerin hedeflendirilmesi için kullanılabilirliği görülmüştür.

Wang ve ark. insülin benzeri büyüme faktörü 1 [insulin-like growth factor 1 (IGF-1)]'lerin salımı ve mezenkimal stromal hücrelerin hedeflendirilmesi için

hızlı jelleşen, yüksek esnekliğe sahip, enjekte edilebilen hidrojel geliştirilmişlerdir.²⁶ Hidrojeller yüksek su içerikleri ve dokuya benzeyen özellikleri nedeniyle in vitro ve in vivo birçok dokunun hazırlanmasında destek maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Tip 1 kollajen, kondroitin sülfat ve N-izopropilakrilamid, akrilik asit, N-akriloksisüksinimit ve bir makromolekül olan poli (trimetilen karbonat)-hidroksietil metakrilattan oluşan sıcaklığa duyarlı, biyolojik olarak parçalanabilen hidrojel üretilmiştir. Hidrojel kopolimeri vücut sıcaklığında (37°C) parçalanmadan önce jelleşebilmektedir ve parçalanma sonrasında vücut sıcaklığında çözünebilmektedir. Hidrojel bileşikleri oda sıcaklığı civarında LCST değerine sahiptir. Bu hidrojel 4°C’de iğne ile kolaylıkla enjekte edilebilmiş ve 37,5°C’de 6 sn içinde yüksek esnekliğe sahip jel formuna dönüşmüştür. Hidrojel bileşikleri iyi oksijen geçirgenliği göstermiştir. İçindeki ve ortamdaki oksijen basıncı ölçümler sonrasında aynı bulunmuştur. Salım kinetiğinin kondroitin sülfat oranı değiştirilerek kontrol edilebileceği görülmüştür. Kondroitin sülfatın eser miktarda artışı IGF-1’in salımının belirgin olarak uzamasını sağlamıştır. Salım 2 hafta boyunca sürmüştür ve bu süre içinde IGF-1 formülasyon içinde stabil kalabilmiştir. Salım kinetiğinin hidrojellerin su tutma kapasitesi, degradasyonu ve IGF-1 ile etkileşimi tarafından kontrol edildiği belirlenmiştir. MSC’ler hidrojellerle kaplanmış ve 7 gün sonrasında hücrelerin büyüdüğü gözlenmiştir. IGF-1 yüklemesi ile MSC’lerin büyümesi belirgin olarak hızlanmıştır. IGF-1’li ve IGF-1’siz hidrojellerde MSC’lerin çok yönlü farklılaşma yeteneklerini koruduğu gözlenmiştir. Bu enjektabl ve hızlı jelleşen hidrojellerin kardiyovasküler doku mühendisliği uygulamalarında hücre ve büyüme faktörü taşıyıcısı olarak çok iyi etki sağlayabileceği görülmüştür.

ANTİMİKROBİYAL İLAÇ TAŞIYICI HİDROJEL SİSTEMLER

Damarlanması az olan dokularda ortaya çıkan derin enfeksiyonların profilaksisi ve tedavileri için gerekli bölgesel ilaç düzeyine sistemik antibiyotik uygulamaları ile ulaşılamamaktadır. Bu nedenle antimikrobiyal ajanların lokal ve kontrollü salımları tercih edilmektedir. Sıcaklık duyarlı hidrojel sistemler mukoadeziv özellikleri, uzatılmış salım sağlayabilmeleri ve dokuyla uyumlulukları sayesinde enfeksiyonların

tedavi ve profilaksisinde başarılı sonuçlar göstermiştir.^{27,28}

Özellikle ameliyat sonrası enfeksiyon riski olan bölgelerde biyoparçalanabilir poloksamer ile ilaç hedeflendirilmesi tekrar bir cerrahi müdahale ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Vankomisin, metisiline dirençli (beta-laktama dirençli) stafilokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde ve stafilokok enfeksiyonların profilaktik tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Veyries ve ark.nın yaptığı çalışmada, Poloksamer 407’nin ağırlıkça %25’ini oluşturduğu bir formülasyon hazırlanmış ve bu formülasyona vankomisin yüklenmiştir.²⁹ Poloksamerin oda sıcaklığında sıvı olması ve vücut sıcaklığında jelleşmesi formülasyonun en önemli başlangıç noktasıdır. İn vitro testler neticesinde ilaç salımının $2,1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ gibi düşük bir difüzyon katsayısına sahip olduğu gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmada, implante edilmiş doku içine enjekte edilen 40 mg doz yüklü formülasyonun sağladığı ilk lokal konsantrasyonun 10.000 mg/L olduğu ve 24 saat boyunca bu değeri koruduğu gözlenmiştir. Yüz yirmi saat sonra bu değer 10 mg/L’ye inmiştir. İzlenen 8 gün boyunca düşük ama antibakteriyel etkinliği yadsınamayacak bu değer korunmuştur. Prostetik ameliyatlar sonrası lokal enfeksiyonların profilaktik tedavisi için Poloksamer 407 ile hazırlanan, vankomisini stabil bir şekilde koruyan, kontrollü salım profili istenen düzeyde olan, sıçanlarda iyi tolere edilebilen ve uygulama kolaylığı olan bu formülasyon gelecek vadedilmektedir.

Chang ve ark., vajinal kandidalar için daha etkili tedaviler geliştirmek amacıyla klotrimazol taşıyan mukoadeziv, sıcaklık duyarlı jeller formüle etmişlerdir.³⁰ Klotrimazol genital bölgede görülen mantar enfeksiyonları için kullanılan antifungal bir ajandır. Bu jeller Poloksamer 407, 188 ve polikarbofil ile hazırlanmıştır. Çalışmalar sonrası Poloksamer 188 ve polikarbofilin mukoadezivliği artırdığı, ancak jellerin sıvı hâlinin şırınga edilebilirliğini zorlaştırdığı görülmüştür. Şırınga edilebilirlik ve mukoadezivlik formülasyonda istenen önemli parametrelerdir, bu iki istenen parametreyi dengeli bir şekilde sağlayan Poloksamer 407/Poloksamer 188/polikarbofil (15/15/0,2 ya da 15/20/0,2) içeren jeller hazırlanmış ve üzerinde çalışılmıştır. Poloksamer 188’i %15 oranında içeren formüllerin daha yüksek derecede

(32°C) jele dönüştüğü ve daha esnek olduğu görülmüştür. Her iki formülün 35°C’de jel olması vajinal uygulama için yeterli görülmüştür. İn vitro deneylerde bu formüllerin uzatılmış salım yaptığı, difüzyon kontrollü olarak ilacı serbest bıraktıkları kanıtlanmıştır. Formüllerin dişi fareler üzerinde antifungal etkinliği vajinal bölgede üremiş *Candida albicans*’a karşı test edilmiştir. On günlük kullanımın ardından *C. albicans*’ın c.f.u. oranının başlangıca göre 10⁴ kat azaldığı görülmüştür. İn vitro olarak 8 saatte içeriğinin %60’ını saldıgı kanıtlanan bu formüllerin in vivo etkinliğinin daha uzun olduğu görülmüştür. Formülasyonlar vajinal mukozanın morfolojisine zarar vermemiş, kapladıkları alanın altında epitelyal hücrelerin yaşamasına olanak tanımışlardır. Bu sonuçlar, formülasyonların vajinal kandidiyazis tedavisinde düşük dozda etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilceğini göstermiştir.

SONUÇ

Sıcaklık duyarlı hidrojeller, kontrollü ilaç salım sistemleri arasında önemli bir yere sahiptir. Toksik olmayan yapısı, biyolojik olarak parçalanabilmesi, mukoadesiv özellikleri, partiküler veya monolitik hâlde hazırlanabilmesi, kolay formülasyonu ve uygulanışı sebebiyle birçok ilacın kontrollü salımı için formüle edilmiştir. Oda sıcaklığında sıvı hâlde oluşları şırınga yardımı ile ya da püskürterek uygulanabilmelerini sağlamış, bu da farklı dozaj şekillerinde formüle edilerek klinikte tatbik edilebilmelerine imkân tanımıştır.

Antikanser ilaç hedeflendirmesinde lokal uygulanabilirliği ve sistemik olarak yüksek toksik etkisi olan bu ilaçların yan etkilerini azaltması nedeniyle hidrojeller klinik açıdan gelecek vadetmektedir. Özellikle doku yenilenmesinde sadece gerekli hücre ve ilaçların bölgeye uygulanması değil, yüksek su tutma kapasitesi ve biyolojik olarak uyumlu olması nedeniyle doku destek maddesi olarak da kullanılmıştır.

Protein temelli ilaçların sadece salımı değil formülasyonları da büyük bir sorundur. Sıcaklık duyarlı hidrojellerin üretim koşulları proteinlere zarar vermemektedir. Ayrıca, istenen uzatılmış salımı gösteren formülasyonların subkütan uygulanması sonucu dokuyu tahrip etmemesi klinik açıdan çok önemlidir ve uygulanabilirliği artırmıştır. Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar uzun süreli ağrı tedavisinde yüksek toksik etkilere neden olmaktadır, ayrıca bu ilaçların supozitivar şekillerinin uygulanışı hasta uyuncu ve ilaç aktivitesi için yetersiz kalmaktadır. Bunların sıcaklık duyarlı hidrojellerle formülasyonu toksik etki, uyuncu, aktivite gibi sorunları ortadan kaldıracaktır. Antimikrobiyal ilaçlar sistemik dolaşımına uç perifer noktalara ulaşmamaktadır. Sıcaklık duyarlı hidrojellerle formüle edilip bu bölgelere kolaylıkla enjekte edilebilmişlerdir. Böylece klinikte bu ilaçların yüksek doz kullanımları nedeniyle ortaya çıkan toksik etkiler önlenebilecektir.

Sonuç olarak; sıcaklık duyarlı hidrojeller, kontrollü salımı sağlanan ilaçlar ve geliştirilen yeni formülasyonları ile geleceğin güvenli ve etkin ilaç şekillerinin büyük bir adaydır.

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

- Jeong B, Kim SW, Bae YH. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:154-62. [Crossref]
- Samchenko Y, Ulberg Z, Korotych O. Multi-purpose smart hydrogel systems. *Adv Colloid Interface Sci.* 2011;168(1-2):247-62. [Crossref] [PubMed]
- Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;50(1):27-46. [Crossref] [PubMed]
- Tokuyama H, Kato Y. Preparation of thermosensitive polymeric organogels and their drug release behaviors. *European Polymer Journal.* 2010;46(2):277-82. [Crossref]
- van Midwoud PM, Sandker M, Hennink WE, de Leede LGJ, Chan A, Weinans H. In vivo pharmacokinetics of celecoxib loaded end-capped PCLA-PEG-PCLA thermogels in rats after subcutaneous administration. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;131:170-7. [Crossref] [PubMed]
- Ganji F, Vasheghani FE. Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iranian Polymer Journal.* 2009;18(1):63-88.
- Lin CC, Metters AT. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(12-13):1379-408. [Crossref] [PubMed]
- Ozturk V, Okay O. Temperature sensitive poly (N-t-butylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels: synthesis and swelling behavior. *Polymer.* 2002;43(18):5017-26. [Crossref]
- Li Z, Guan J. Thermosensitive hydrogels for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8(8):991-1007. [Crossref] [PubMed]
- Grassi G, Farra R, Caliceti P, Guarnieri G, Salmaso S, Carezza M, et al. Potential therapeutic applications. *Am J Drug Delivery.* 2005;3:239-51. [Crossref]
- Ruel-Gariépy E, Shive M, Bichara A, Berrada M, Le Garrec D, Chenite A, et al. A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;57(1):53-63. [Crossref] [PubMed]
- Cho JK, Hong KY, Park JW, Yang HK, Song SC. Injectable delivery system of 2-methoxyestradiol for breast cancer therapy using biodegradable thermosensitive poly (organophosphazene) hydrogel. *J Drug Target.* 2011;19(4):270-80. [Crossref] [PubMed]
- Yu L, Chang GT, Zhang H, Ding JD. Injectable block copolymer hydrogels for sustained release of a PEGylated drug. *Int J Pharm.* 2008;348(1-2):95-106. [Crossref] [PubMed]
- Purushotham S, Ramanujan RV. Thermoresponsive magnetic composite nanomaterials for multimodal cancer therapy. *Acta Biomater.* 2010;6(2):502-10. [Crossref] [PubMed]
- Chan BQY, Cheng H, Liow SS, Dou Q, Wu YL, Loh X, et al. Poly (carbonate urethane)-based thermogels with enhanced drug release efficacy for chemotherapeutic applications. *Polymers (Basel).* 2018;10(1):89. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Shi K, Xue B, Jia Y, Yuan L, Han R, Yang F, et al. Sustained co-delivery of gemcitabine and cis-platinum via biodegradable thermosensitive hydrogel for synergistic combination therapy of pancreatic cancer. *Nano Research.* 2019;12(6):1389-99. [Crossref]
- Bardajee GR, Hooshyar Z. A novel thermosensitive nanogel composing of poly(N-isopropylacrylamide) grafted onto alginate-modified graphene oxide for hydrophilic anticancer drug delivery. *Journal of the Iranian Chemical Society.* 2018;15(1):121-9. [Crossref]
- Morishita M, Barichello JM, Takayama K, Chiba Y, Tokiwa S, Nagai T. Pluronic F-127 gels incorporating highly purified unsaturated fatty acids for buccal delivery of insulin. *Int J Pharm.* 2001;212(2):289-93. [Crossref] [PubMed]
- Wu J, Wei W, Wang LY, Su ZG, Ma GH. A thermosensitive hydrogel based on quaternized chitosan and poly (ethylene glycol) for nasal drug delivery system. *Biomaterials.* 2007;28(13):2220-32. [Crossref] [PubMed]
- Wang Q, Zuo Z, Cheung CKC, Leung SSY. Updates on thermosensitive hydrogel for nasal, ocular and cutaneous delivery. *Int J Pharm.* 2019;559:86-101. [Crossref] [PubMed]
- Wang X, Zhang Y, Xue W, Wang H, Qiu X, Liu Z. Thermo-sensitive hydrogel PLGA-PEG-PLGA as a vaccine delivery system for intramuscular immunization. *J Biomater Appl.* 2017;31(6):923-932. [Crossref] [PubMed]
- Park YJ, Yong CS, Kim HM, Rhee JD, Oh YK, Kim CK, et al. Effect of sodium chloride on the release, absorption and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel. *Int J Pharm.* 2003;263(1-2):105-11. [Crossref] [PubMed]
- Niu H, Li X, Li H, Fan Z, Ma J, Guan J. Thermosensitive, fast gelling, photoluminescent, highly flexible, and degradable hydrogels for stem cell delivery. *Acta Biomater.* 2019;83:96-108. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhang Y, Yu JK, Ren K, Zuo J, Ding J, Chen X. Thermosensitive hydrogels as scaffolds for cartilage tissue engineering. *Biomacromolecules.* 2019;20(4):1478-92. [Crossref] [PubMed]
- Oh KS, Song JY, Yoon SJ, Park Y, Kim D, Yuk SH. Temperature-induced gel formation of core/shell nanoparticles for the regeneration of ischemic heart. *J Control Release.* 2010;146(2):207-11. [Crossref] [PubMed]
- Wang F, Li Z, Khan M, Tamama K, Kuppusamy P, Wagner WR, et al. Injectable, rapid gelling and highly flexible hydrogel composites as growth factor and cell carriers. *Acta Biomater.* 2010;6(6):1978-91. [Crossref] [PubMed]
- Liang J, Peng X, Zhou X, Zou J, Cheng L. Emerging Applications of Drug Delivery Systems in Oral Infectious Diseases Prevention and Treatment. *Molecules* 2020;25(3):516. [Crossref] [PubMed]
- Liu X, Gan H, Hu C, Sun W, Zhu X, Meng Z, et al. Silver sulfadiazine nanosuspension-loaded thermosensitive hydrogel as a topical antibacterial agent. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:289-300. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Veyries ML, Couarraze G, Geiger S, Agnely F, Massias L, Kunzli B, et al. Controlled release of vancomycin from poloxamer 407 gels. *Int J Pharm.* 1999;192(2):183-93. [Crossref] [PubMed]
- Chang JY, Oh Y-K, Kong HS, Kim EJ, Jang DD, Nam KT, et al. Prolonged antifungal effects of clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis. *J Control Release.* 2002;82(1):39-50. [Crossref]