Primjena lijekova u obliku biorazgradivih polimera u veterinarskoj medicini

Cerinski, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:407391

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Nikolina Cerinski

Primjena lijekova u obliku biorazgradivih polimera u veterinarskoj medicini

Diplomski rad

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Zavodu za farmakologiju i toksikologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Frane Božića.

Predstojnik zavoda:

prof. dr. sc. Frane Božić

Mentor:

prof. dr. sc. Frane Božić

Zahvale:

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Frani Božiću na uloženom vremenu, pomoći i stručnim savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem svim profesorima, asistentima, docentima i suradnicima na Fakultetu na prenesenom znanju i vještinama stečenim tijekom studiranja.

Najviše od svega želim zahvaliti roditeljima, Željkici i Miroslavu te bratu Viktoru, na pruženoj ljubavi, strpljenju, uloženom trudu te što su mi omogućili sve za vrijeme studiranja, trpili me, pomagali i bili velika podrška.

Zahvaljujem i svim prijateljima koji su bili uz mene tijekom studiranja, pomagali mi, učili samnom, veselili se i plakali te mi omogućili nezaboravne trenutke… i s kojima je sve bilo puno lakše, ljepše i bezbolnije.

Popis kratica

PLA (Poly(lactic acid) – poli(mliječna kiselina)

PLGA (Poly(lactic-co-glycolic acid) – poli(mliječna-ko-glikolna kiselina)

PCL (Polycaprolactone) – polikaprolakton

EVA (Etylene-vinyl acetate) - etilen vinilacetat

p(CPP-SA) (Poly[1,3-bis-(p-carboxy-phenoxy)propane-co-sebacide]) – (Poli [1,3-bis- (p-karboksi-fenoksi) propan-ko-sebacid])

p(FA-SA) (Poly(fumaric-co-sebacic)) – Poli(furarik-ko-sebacid))

POE (Poly(ortho ester)– poli(ortoesteri)

IVM (Ivermectin) – Ivermektin

GnRH (Gonadotropin releasing hormone) - gonadotrin-oslobađajući hormon

Popis slika

Slika 1. - Razvrstavanje nanočestica u veterinarskoj medicini

Slika 2.- Shematski prikaz površinske i unutrašnje erozije

Slika 3. - Koncentracije lijeka u krvi prilikom jednokratne aplikacije bolus injekcije, produženog oslobađanja i kontrolirano oslobađanje nultog-reda

Slika br. 4. – Elektromikrografski prikaz PLGA mikrosfera punjene ivermektinom

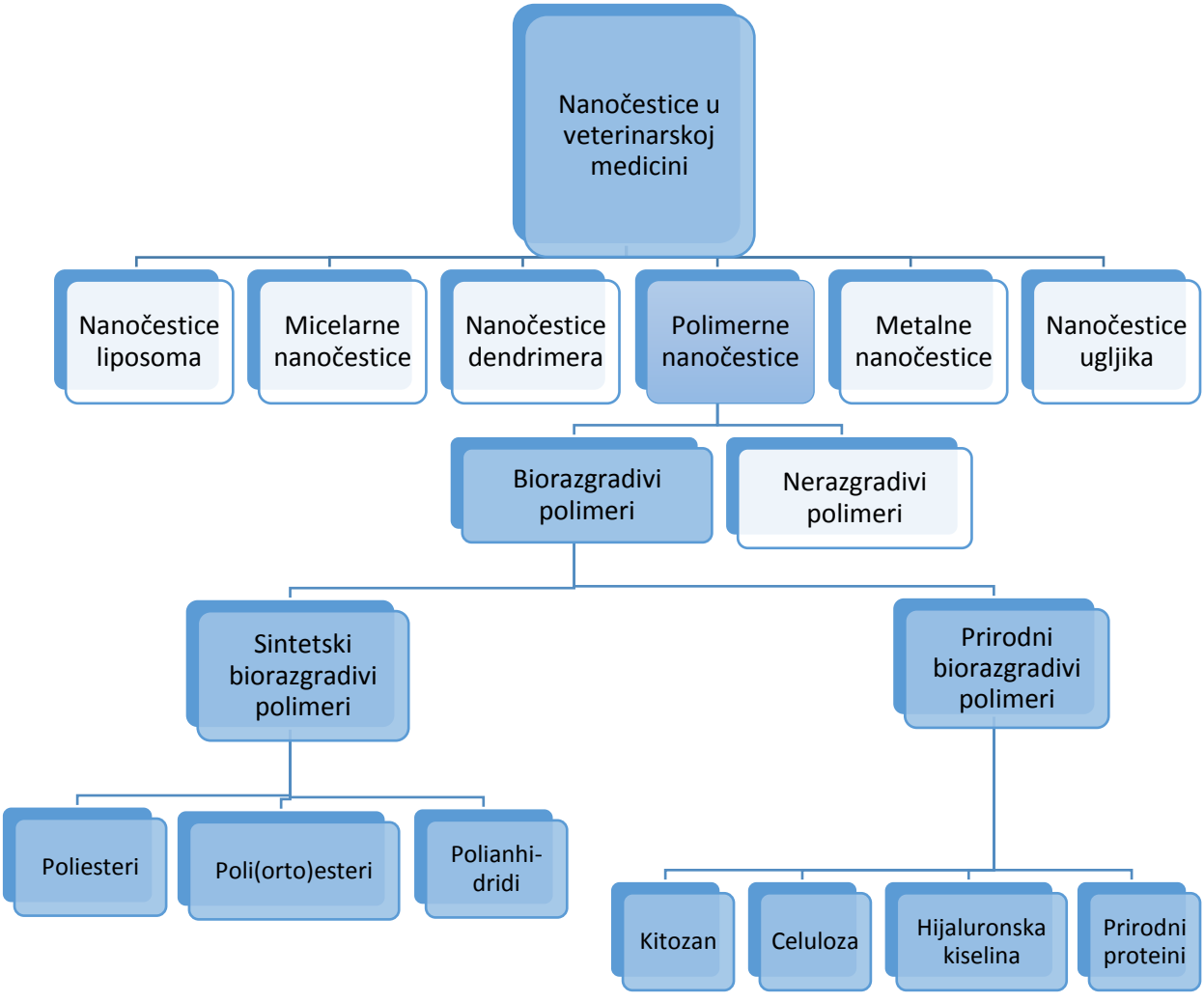
Slika br. 5. – Prikaz elektronskim mikroskopom: PLGA mikrosfere punjene enrofloksacinom različitog povečanja: A) 50000x, B)80000x C)150000x i D)180000x

Sadržaj:

1. Uvod 1
2. Pregled dosadašnjih istraživanja 3
2.1.Biorazgradivi polimeri 3
2.1.1. Poliesteri 6
2.1.3. Poli(ortoesteri) 8
2.1.2. Polianhidridi 9
2.1.4. Kitozan 10
2.2. Primjena biorazgradivih polimera u veterinarskoj medicini 11
2.2.1.Primjena biorazgradivih polimera u kontroli ektoparazita 13
2.2.2.Primjena hormona u obliku biorazgradivih polimera 16
2.2.3.Primjena biorazgradivih polimera u imunoprofilaksi 18
2.2.4.Primjena biorazgradivih polimera u antibiotskoj terapiji 20
2.2.5. Primjena biorazgradivih polimera u antimikotičkoj terapiji 24
3. Rasprava 25
4. Zaključci 31
5. Popis literature 32
6. Sažetak 36
7. Summary 37
8. Životopis 41

1.Uvod

U posljednjih 20 godina razvijeni su mnogi oblici sustava za dostavu lijekova, jedni od njih su i nanočestice. Različiti nanomaterijali koriste se za dijagnostiku bolesti, liječenje, dostavu lijekova, prehranu, uzgoj i reprodukciju životinja. U njih se ubrajaju: nanočestice liposoma, micelarne nanočestice, nanočestice dendrimera, polimerne nanočestice, metalne nanočestice i nanočestice ugljika (BAI i sur., 2018.). Na slici 1 prikazana je podijela nanočestica u veterinarskoj medicini.



Slika. 1. Razvrstavanje nanočestica u veterinarskoj medicini

Početak proučavanja biorazgradivih polimera počinje njihovom prvom kliničkom primjenom kao razgradivih i bioresorptivnih šavova 1974. (KAMALY i sur., 2016.). Biorazgradivi polimeri su sve češći predmet istraživanja u području veterinarske medicine. Imaju važnu ulogu u razvoju inovativnih farmaceutskih oblika kojima se postiže produženo djelovanje lijeka. Vrijeme otpuštanja lijeka često bi trebalo biti produženo na nekoliko dana do nekoliko mjeseci, a to se može postići pakiranjem lijekova u polimere kako bi se lijek kontinuirano otpuštao tijekom određenog vremena. Kod većine lijekova u veterinarskoj medicini glavnu ulogu u dostavi lijeka imaju nerazgradivi polimeri kao što su silikon, poliuretan i etilen vinilacetatni kopolimeri (EVA) koji su jeftini i biokompatibilni (BILHALVA i sur., 2017.).

U posljednjih nekoliko desetljeća razvoj biorazgradivih polimera značajno je uznapredovao te je došlo do snižavanja njihove cijene i povećane potražnje. Prednost ovih lijekova je sigurnost jer ne sadrže toksične tvari. Također, ne zahtijevaju uklanjanje po završetku terapije jer se razgrade na neškodljive spojeve koji se lako izlučuju iz organizma. Slijedom toga se smanjuje stres životinja koji inače nastaje prilikom fizičkog uklanjanja nerazgradivih oblika ljekovitih pripravaka po završetku terapije (WINZENBURG i sur., 2004.).

Različiti lijekovi mogu biti inkapsulirani ili pomiješani s biorazgradivim polimerskim nanočesticama. Takve nanočestice razvijene su za ciljanu dostavu hormona, gena, protuupalnih lijekova, antibiotika, lijekova protiv raka, čimbenika rasta, antigena, (CERBU i sur., 2021.) i antiparazitika (WINZENBURG i sur., 2004.). Također, omogućuju dostavu lijekova različite molekularne mase, poboljšanje bioraspoloživosti, održavanje učinka lijeka u određenim tkivima i organima, otapanje te stabilnost lijekova (CERBU i sur., 2021.).

Cilj ovoga diplomskoga rada je prikazati glavne biorazgradive polimere koji se rabe u području veterinarske medicine.

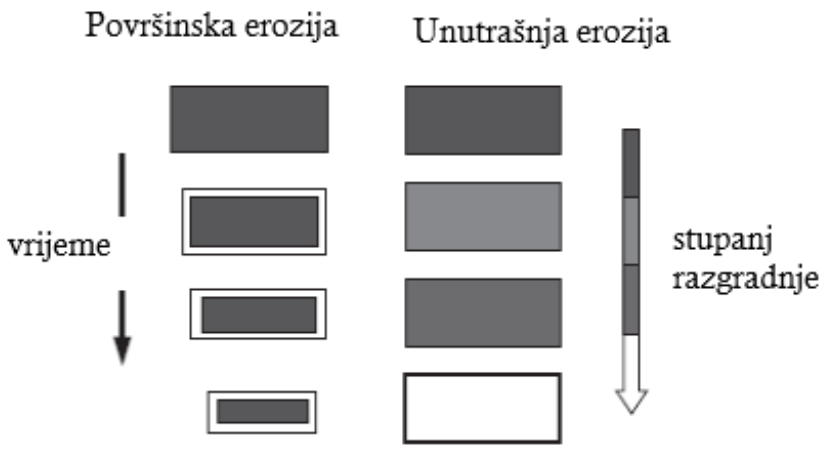
2.Pregled dosadašnjih istraživanja

2.1. Biorazgradivi polimeri

Biorazgradivi polimeri su organske makromolekule sastavljene od ponavljajućih jedinica lančane strukture, različitog sastava i svojstva, koje mogu razgraditi živi organizmi (CERBU i sur., 2021.). Možemo ih razvrstati na sintetske i prirodne. Najvažniji prirodni polimeri su polisaharidi, od kojih možemo izdvojiti kitozan, celulozu, hijaluronsku kiselinu i prirodne proteine (CERBU i sur., 2021.). Sintetski biorazgradivi polimeri koji se najčešće koriste u veterini su poliesteri u koje se ubrajaju: poli(mliječna kiselina) (PLA), poli(mliječna-ko-glikolna kiselina) (PLGA) i polikaprolakton (PCL). Osim poliestera, u skupinu biorazgradivih polimera ubrajamo i poliortoestere koji su otkriveni krajem sedamdesetih godina prošloga stoljeća te polianhidride koji su se počeli koristiti desetak godina nakon toga (WINZENBURG i sur., 2004.).

Zahvaljujući svojoj promijenjivosti, polimeri nanočestica pogodni su za specifičnu primjenu u biomedicini. Mnoge vrste takvih polimera razvijeni su kao sustavi za dostavu lijeka (CERBU i sur., 2021.). Upotreba biorazgradivih polimera u dostavi lijekova ističe se zbog biokompatibilnosti i razgradivosti tih čestica jer se razlažu na netoksične prirodne spojeve, kao što su voda i ugljični dioksid, koji se lako izlučuju iz organizma (KAMALY i sur., 2016.). Postoji nekoliko vrsta polimera koji se koriste u veterinarskoj medicini. Oni se razlikuju po kemijskoj strukturi, sintezi i biorazgradivosti. Najčešći primjeri biorazgradivih polimera su

PLGA i PLA, a najčešći primjer prirodnih biorazgradivih polisaharida je kitozan (BILHALVA i sur., 2016.).

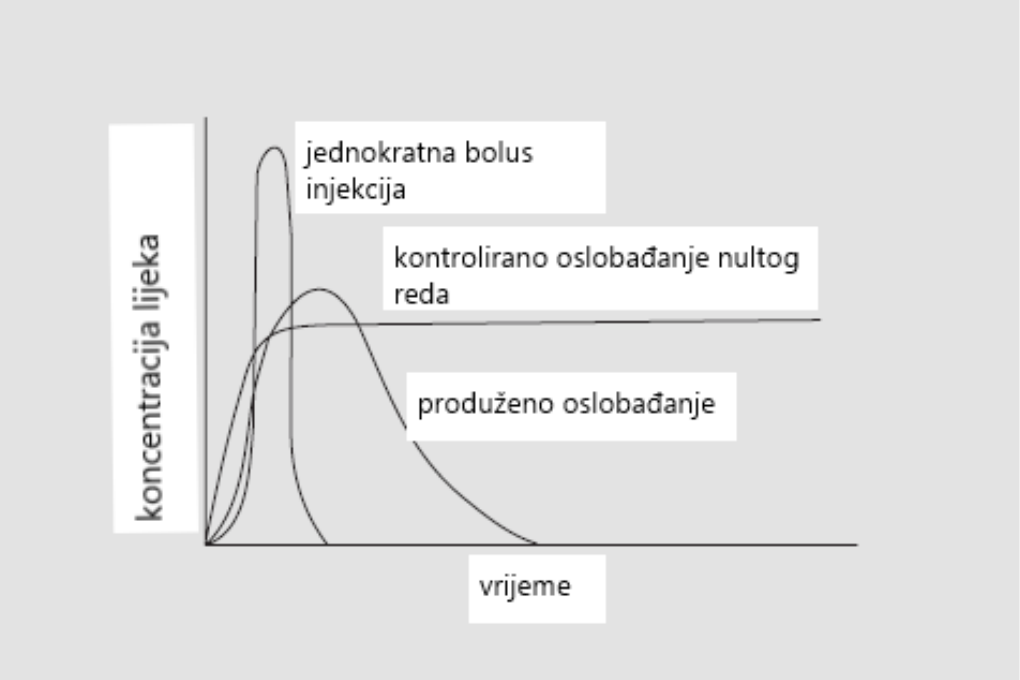


Slika 2. Shematski prikaz površinske i unutrašnje erozije (WINZENBURG i sur., 2004.)

Pojam razgradnje označava proces cijepanja polimernog lanca koji dovodi do smanjenja molekularne mase. Ona dovodi do erozije koju definiramo kao gubitak mase materijala nastalu zbog cijepanja polimernog lanca (WINZENBURG i sur., 2004.). Bitno je izdvojiti da je razgradnja kemijski proces, a erozija fizikalni fenomen ovisan o topivosti i difuziji. Ovisno o kemijskoj strukturi polimernog lanca, erozija može biti površinska ili unutarnja (KAMALY i sur., 2016.) (Slika 2.). Unutarnja ili homogena erozija, odvija se kroz cijeli presjek polimera jednoliko jer je prodiranje vode u unutrašnjost polimera brže od njegove razgradnje (WINZENBURG i sur., 2004.). Takva erozija nije predvidljiva kao površinska i ne zaštićuje lijek od okoliša što je ne čini optimalnim izborom za kontolirano otpuštanje lijeka (KAMALY i sur., 2016.). U tom slučaju matriks ne mijenja svoje dimenzije dok se potpuno ne razgradi, a može doći do pojave autoakceleracije, odnosno nakupljanja produkata razgradnje u matriksu koji

ubrzavanju njegovu razgradnju (LANGER, 1990). Kod površinske ili heterogene erozije razgradnja polimera je brža od ulaska vode u unutrašnjost te dolazi do polaganog smanjenja veličine polimera izvana prema unutra. Površinska erozija idealna je za mnoge vrste dostave lijeka jer se otpuštanje lijeka može kontrolirati te su lijekovi, koji su osjetljivi na vodu, zaštićeni zbog sporog ulaska vode u matriks (KAMALY i sur., 2016.). Većina polimera podliježe i jednom i drugom mehanizmu erozije. Ovisno o tome o kojoj se vrsti erozije radi, ovisit će mehanizam otpuštanja lijeka koji možemo podijeliti na difuziju, bubrenje i kontroliranu eroziju. Biorazgradivi polimeri mogu otpuštati lijek svim spomenutim mehanizmima, a najbrži mehanizam će dominirati (WINZENBURG i sur., 2004.).

Kako bi se postigla konstantna koncentracija lijeka u plazmi ili ciljnom tkivu, stupanj otpuštanja lijeka trebao bi biti isti stupnju eliminacije (CERBU i sur., 2021.). Slika 3 prikazuje koncentracije lijeka u krvi prilikom jednokratne aplikacije bolus injekcije, produženog oslobađanja i kontroliranoga oslobađanja nultoga reda. Prilikom jednokratne aplikacije bolusa dolazi do naglog porasta koncentracije lijeka u krvi i brze eliminacije (KIMURA i OGURA, 2000.). Terapijski raspon nalazi se između minimalne efektivne i maksimalne toksične koncentracije (KAMALY i sur., 2016.). Sve dok je koncentracija lijeka iznad minimalne terapijske koncentracije, dolazi do farmakološkog odgovora. U slučaju da koncentracija lijeka prijeđe maksimalnu toksičnu dozu, mogu se pojaviti štetni nuzučinci djelovanja lijeka (KIMURA i OGURA, 2000.). Farmakokinetski procesi razvrstavaju se na kinetiku prvog i nultog reda. Kinetika nultog reda dovodi do konstantne koncentracije lijeka u plazmi (nakon početnog pika) te je koncentracija lijeka optimalna, odnosno između minimalne efektive i maksimalne toksične koncentracije (KAMALY i sur., 2016.).



Slika 3. Koncentracije lijeka u krvi prilikom jednokratne aplikacije bolus injekcije, produženog oslobađanja i kontrolirano oslobađanje nultog-reda (KIMURA i OGURA, 2000.).

2.1.1. Poliesteri

Najpoznatiji i najčešće korišteni biorazgradivi polimeri su poliesteri, a u njih se ubrajaju PLA, PLGA i PCL. Ti materijali dostupni su u različitim sastavima i molekularnim masama što omogućuje kontrolu razgradnje polimera. Oni se sastoje od monomera povezanih esterskim vezama, a njihova razgradnja počinje ulaskom vode u polimer (WINZENBURG i sur., 2004.).

Zajednička karakteristika poliestera je hidrolitički osjetljiva skupina koja se nalazi u unutrašnjosti esterskog lanca. Ulaskom vode dolazi do pucanja esterskih veza te posljedične erozije. Stupanj hidrolize ovisi o molekularnoj masi, omjeru kopolimerizacije, kristalnosti i polidisperznosti. Svi ti faktori se koriste u kontroli otpuštanja lijeka. Na primjer, PCL koji je izrazito hidrofoban i kristalni poliester razgrađuje se sporije od PLGA koji je manje hidrofoban. Ovisno o navedenim različitostima polimera, njihova razgradnja može trajati nekoliko tjedana do nekoliko godina te omogućuje otpuštanje lijeka tijekom tog vremena. Otpuštanje lijeka kod polimera s poliesterskom bazom je teško kontrolirati jer takvi polimeri podliježu unutarnjoj eroziji koja mijenja unutarnji matriks. Posljedično tome lijek se otpušta bubrenjem, difuzijom i erozijom, što je teško predvidjeti (WINZENBURG i sur., 2004.).

Poli(mliječna-ko-glikolna kiselina) jedna je od najčešće korištenih biorazgradivih polimera u veterinarskoj medicini. Ona se koristi pri kemijskoj kastraciji pasa od 1 do 6 mjeseci (BILHALVA i sur., 2017.) te u kontroli parazita u kombinaciji s ivermektinom (MILLER i sur., 1998.). Iako PLGA predstavlja „zlatni standard“ biorazgradivih polimera (postoji više od 500 patenata), zbog njihove razgradnje može doći do povećane lokalne kiselosti te posljedične iritacije tkiva na mjestu primjene polimera, kao i do smanjene stabilnosti proteinskih lijekova (KAMALY i sur., 2016.). Pegilacija, odnosno ugradnja molekule polietilen glikola na površinu nanočestice, mogu je učiniti “nevidljivom” fagocitnim stanicama i produljiti joj poluživot (SEMETE i sur., 2010.).

Poli(mliječna kiselina) i njeni kopolimeri su alifatski poliesteri netoksični za ljude i okoliš te se mogu proizvesti iz obnovljivih izvora. Poli(D,L-mliječna kiselina) koristi se u obliku mikrosfera koje sadrže karboplatin kod terapije neoplastičnih bolesti u veterinarskoj medicini. Mikrosfere su korisne za lokalno davanje lijeka jer smanjuju šanse za ponovnu pojavu tumora te

smanjuju sistemske štetne učinke (BILHALVA i sur., 2017.). PLA se može koristiti u medicinskim implantatima u mnogim oblicima kao što su vijci, ploče, igle, šipke i mreža. U tijelu može trajati 6 mjeseci do 2 godine ovisno o vrsti korištene PLA. Koristi se kod mikrosfera koje sadrže estradiol kod konja te kod goveda u kombinaciji s progesteronom (BILHALVA i sur., 2017.).

Polikaprolakton se može razgraditi u organizmu za nekoliko mjeseci do nekoliko godina ovisno o molekularnoj masi, stupnju kristalnosti polimera i uvjetima razgradnje. PCL se korsti za kontrolu infestacije krpeljima u kombinaciji s metoprenom (BILHALVA i sur., 2017.) te u kombinaciji s progesteronom za kontrolu estrusa kod krava (WINZENBURG i sur., 2004.)

2.1.2. Poli(orto)esteri

S obzirom na to da se poliesteri razgrađuju dulje vrijeme, a nekad je potrebno da se lijek otpušta samo tijekom nekoliko dana ili tjedana, bilo je logično istražiti polimere koji bi se razgradili u kraćem vremenskom periodu. Krajem 1970-ih godina počeo je razvoj poli(orto)estera (POE) koji su razvrstani u 4 generacije (WINZENBURG i sur., 2004.). Poli(orto)esteri prve i druge generacije su čvrstog agregatskog stanja dok su POE treće i četvrte generacije polučvrsti materijali. Prednost POE je u tomu što omogućuju ugradnju aktivne tvari ili aditiva jednostavnim miješanjem te ne zahtijevaju otapala ili povišenu temperaturu. Brzina njihove razgradnje može se regulirati promjenom pH jer su veze ortoestera nestabilne u kiselini. Kod nižih pH vrijednosti hidroliza je brža dok se povećanjem pH usporava brzina hidrolize (WINZENBURG i sur., 2004.).

2.1.3. Polianhidridi

Polianhidridi su se počeli primjenjivati u dostavi lijekova početkom 1980-ih te se njihova upotreba sve više koristi u posljednjih nekoliko godina (WINZENBURG i sur., 2004.). Najbolje opisani polianhidridi su p(CPP-SA) (Poly[1,3-bis-(p-carboxy-phenoxy)propane-co-sebacide]) (poli [1,3-bis-(p-karboksi-fenoksi) propan-ko-sebacid]) i p(FA-SA) (poly(fumaric-co-sebacic) poli(fumarik-ko-sebacid)). Prednost tih polimera jest to što sadrže reaktivnu skupinu pogodnu za razgradnju te se razgrađuju vrlo brzo u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Tijekom razgradnje voda ne prodire u unutrašnjost polimera te se razgradnja i erozija odvijaju više na površini nego u unutrašnjosti. Njihovo otpuštanje lijeka temelji se samo na površinskoj eroziji što je usko povezano s dimenzijom uređaja te se ispod određene veličine to svojstvo gubi (WINZENBURG i sur., 2004.). S obzirom da površinski erodiraju, smanjuju izloženost inkapsuliranog antigena vlazi pružajući bolje mikrookruženje inkapsuliranim antigenima cjepiva (DETERMAN i sur., 2004.). Nanočestice polianhidrida zadržavaju strukturu i biološku aktivnost oslobođenih antigena cjepiva, a također imaju svojstva oponašanja patogenih mikroorganizma koje se sastoji u tomu da aktiviraju dendritične stanice i pojačavaju urođeni imunološki odgovor (CERBU i sur., 2021.).

2.1.4. Kitozan

Biorazgradivi polisaharidi mogu biti važni u primjeni lijekova. Jedan od glavnih biorazgradivih polisaharida koji se koriste u tu svrhu je kitozan. Kitozan je dobiven deacetilacijom hitina koji je široko rasprostranjen u prirodi, posebno kod životinja i gljivica. Kod životinja, hitin je prisutan u egzoskeletu insekata, pauka i rakova, dok je gljivični hitin komponenta stanične stijenke većine gljivica (BERMUDEZ i sur., 2013.). Deacetilacija hitina stvara ponavljajuće jedinice polimera, a stupanj deacetilacije povezan je s kristalnošću i brzinom razgradnje kitozana. Kitozan je izrazito netopiv u vodi, zbog svoje kristalne prirode te se prije upotrebe mora otopiti u razrijeđenoj otopini kiseline (KAMALY i sur., 2016.). Kitozan je obećavajući prirodni polimer koji, osim sposobnosti kontroliranoga otpuštanja lijeka, pokazuje apsorpcijska i bioadhezivna obilježja. Nudi nekoliko prednosti u odnosu na druge biorazgradive polimere, posebno kada je riječ o stabilnosti lijeka (BERMUDEZ i sur., 2013.). Zbog svoje hidrofobnosti i pozitivnog naboja idealan je za proizvodnju nanočestica i dostavu različitih vrsta molekula u sluznice (FRANK i sur., 2020.). Deoksiribonukleinska kiselina (DNK) i ribonukleinska kiselina (RNK), peptidi, proteini i lijekovi učinkovito se isporučuju iz kitozanskih nanočestica. S obzirom da je biokompatibilan, biorazgradiv i nije citotoksičan, jedan je od polimera koji najviše obećavaju za razvoj cijepiva ili parenteralno liječenje kod različitih vrsta sistemskih infekcija (BERMUDEZ i sur., 2013.).

Na primjer, Epakitin® (kalcij karbonat, kitozan) je veterinarsko medicinski proizvod koji sadrži kitozan, a koristi se kod kroničnog zatajenja bubrega pasa i mačaka. Smanjuje apsorpciju fosfora iz crijeva te smanjuje koncentraciju fosfora u serumu (VADEN, 2007.).

2.2. Primjena biorazgradivih polimera u veterinarskoj medicini

Primjena polimera koji imaju mogućnost kontroliranog otpuštanja lijeka koriste se u humanoj i veterinarskoj medicini zbog određenih prednosti u odnosu na konvencionalne uređaje za otpuštanje, kao što su smanjena toksičnost i poboljšana učinkovitost (BILHALVA i sur., 2016.).

U veterini je važno znati kojoj kategoriji životinja je namijenjen pojedini sustav oslobađanja lijeka, odnosno radi li se o kućnim ljubimcima ili farmskim životinjama (WINZENBURG i sur., 2004.). Naime, potonji autori navode da se na tržištu lijekova za životinje 70% odnosi na proizvode namijenjene stočarskoj proizvodnji dok se 30% odnosi na proizvode za kućne ljubimce.

U kućne ljubimce se ubrajaju psi, mačke i konji te u manjem broju slučajeva i egzotične životinje kao što su ptice, gmazovi i glodavci (WINZENBURG i sur., 2004.). Kod kućnih ljubimaca najčešće se radi o malom broju životinja te se one smatraju dijelom obitelji zbog čega vlasnici zahtijevaju bolju veterinarsku skrb. Kućnim ljubimcima je mnogo jednostavnije kontrolirati primjenu željenog proizvoda u pravo vrijeme. S obzirom da u većini slučajeva žive s vlasnicima u kući, lakše je pratiti tijek bolesti i liječenja te pravovremeno reagirati na moguće komplikacije slijedom primijenjenih pripravaka. Osim toga kućni ljubimci mogu prenijeti

određene bolesti na ljude. To su tzv. zoonoze – zarazne bolesti koje se sa životinja mogu prenijeti na čovjeka zbog čega je važno životinje zaštititi od parazita i patogenih mikroorganizama. Polimeri s kontroliranim otpuštanjem lijekova olakšavaju primjenu antiparazitika i drugih lijekova (BILHALVA i sur. 2017.). Također, kućnim ljubimcima je poželjno lijekove primijeniti na usta, a farmskim životinja parenteralno, u obliku injekcije (WINZENBURG i sur., 2004.).

U farmske životinje se ubrajaju goveda, ovce, koze, svinje, perad, ribe te ostale životinje čiji se proizvodi koriste za prehranu čovjeka. Za razliku od kućnih ljubimaca, kod farmskih životinja cijena lijeka treba biti što niža kako bi liječenje bilo isplativo s obzirom na tržišnu vrijednost životinje. Kako se svaki dolazak veterinara naplaćuje, biorazgradivi polimeri imaju prednost zbog jednokratne aplikacije. Nadalje, farmske životinje, odnosno njihovi proizvodi se koriste za prehranu ljudi, stoga karencija ima važnu ulogu u upotrebi lijekova kod navedenih životinja. Proizvođač obično raspolaže većim brojem životinja za razliku od kućnih ljubimaca te ih sve mora tretirati po unaprijed određenom protokolu određenim sredstvima. Zbog poteškoća u aplikaciji lijeka, može doći do izostanka liječenja nekih životinja što rezultira smanjenom produktivnošću, dobrobiti te shodno tome gubitku novaca (BILHALVA i sur., 2017.). Zdravlje životinja je bitno jer ako se ne liječe, životinje mogu prenijeti određene bolesti na čovjeka. Dobar je primjer parazit *Toxoplasma gondii*, koji može zaraziti goveda (i druge životinje) te ljude i kod njih uzrokovati sljepoću. Slijedom toga je važno dobro isplanirati kontrolu, tj. zaštitu od parazita, cijepljenje i liječenje. Ne manje je važno izabrati pravi polimer koji se koristi u točno određenom periodu te količinu lijeka koja se otpušta tijekom određenog vremena (BILHALVA i sur., 2017.).

Većina biorazgradivih polimera nije otrovna, ne nadražuju te se njihove komponente brzo izlučuju iz organizma (BILHALVA i sur., 2017.). Najčešće korišten polimer u veterinarskoj

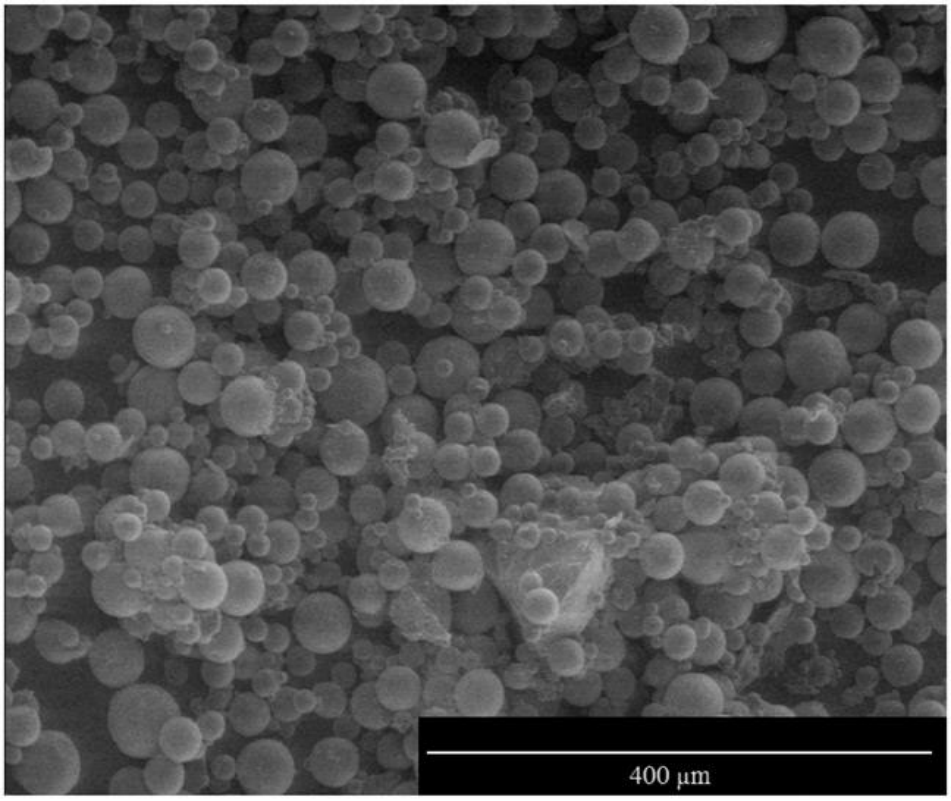
medicini je PLGA zbog dugog perioda otpuštanja aktivne tvari, biorazgradivosti te netoksičnosti. U proizvodnji cijepiva PLGA se koristi u kombinaciji s mnogim antigenima kod različitih vrsta životinja, kao na primjer miša, svinje i pasa. Polimeri za kontrolirano otpuštanje lijeka koriste se najčešće za dostavu peptida i bjelančevina zbog njihovog kratkog poluvijeka (WINZENBURG i sur., 2004.). Međutim, istražene su i druge vrste molekula u kombinaciji s biorazgradivim polimerima kako bi se povećala ekonomska isplativost upotrebe polimera u području veterinarske medicine, posebno kada je riječ o većim grupama životinja (BILHALVA i sur., 2017.).

2.2.1.Primjena biorazgradivih polimera u kontroli ektoparazita

U veterinarskoj medicini bitno je suzbijanje unutarnjih i vanjskih parazita kao što su oblići, buhe, muhe, krpelji i grinje zbog njihovog utjecaja na zdravlje i produktivnost životinja. Primjerice, infestacija mliječnih krava ektoparazitima dovodi do gubitka tjelesne težine i smanjene proizvodnje mlijeka. Ektoparaziti također uzrokuju kožne bolesti kod kućnih ljubimaca što utječe na njihovu dobrobit. U svrhu suzbijanja ektoparazita sve se više istražuje i ulaže u razvoj biorazgradivih sustava dostave lijeka (WINZENBURG i sur., 2004.).

Ivermektin je polusintetski makrociklički lakton koji učinkovito djeluje protiv ektoparazita (CAMARGO i sur., 2010.) te se može profilaktički davati psima protiv srčanog crva *Dirofilaria immitis* (GEARY, 2005.). Ima ograničeno djelovanje protiv metilja i oblića (SHOOP i sur.,1995.). Njegovom učestalom i neselektivnom primjenom može doći do izostanka

terapijskog djelovanja i pojave rezistencije (CAMAGARO i sur., 2010.). Ivermektin je vrlo učinkovit u izrazito niskim dozama te je idealan kandidat za isporuku lijeka u obliku biorazgradivih polimera (WINZENBURG i sur., 2004.). Tehnikom isparavanja otapala dobivene su mikrosfere koje sadrže ivermektin i PLGA, omjer kopolimera 50:50 i 90:10 te PLA matriks. Te tri formulacije testirane su na kozama, gdje se postigla terapijska doza ivermektina tijekom 10-12 tjedana kod PLGA, a čak i do 24 tjedna kod PLA matriksa mikrosfere (MILLER i sur., 1998.). Osim što djeluje na adulte, ivermektin djeluje inhibicijski na razvoj ličinki muha u stajskom gnoju tijekom 10 tjedana. Djelovanje 30% ivermektina u obliku mikrosfera za kontrolu krpelja kod goveda testirano je koristeći PLGA mikrosfere (pola 50:50 kopolimer i pola 65:35 kopolimer). Niti jedan napuhani krpelj nije nađen 4 tjedna od početka tretmana do 16-og tjedna studije. Također je eliminirana populacija krpelja na pašnjaku na kojem su boravile životinje te su tretirane životinje dobile prosječno 35 kilograma više od netretiranih (MILLER i sur.,1999.). Osim rijeđe primjene ovakvog oblika ivermektina (u pogledu režima doziranja), prednost je i to što se za isti učinak rabe manje količine lijeka za razliku od primjene u obliku intraruminalnih bolusa (WINZENBURG i sur., 2004.).



Slika br. 4. – Elektromikrografski prikaz PLGA mikrosfera ispunjenih ivermektinom (CAMARGO i sur., 2010.)

Drugi makrociklički lakton, moksidektin je ugrađen u PLGA mikrosfere te se koristi kao prevencija pojave srčanog crva kod pasa tijekom 6 (ProHeart 6) i 12 mjeseci (ProHeart 12) (WINZENBURG i sur., 2004.).

Još jedan primjer primjene makrocikličkog laktona u kombinaciji s PLGA je eprinomektin (Longrange®). Koristi se kod goveda u svrhu zaštite od parazita. Nakon jednokratne potkožne aplikacije, djeluje protiv oblića tijekom 150 dana. Eprinomektin postiže vršnu koncentraciju u plazmi nakon 3 dana, nakon čega slijedi razdoblje niže razine oslobađanja lijeka da bi opet postigao vršnu koncentraciju devedeset trećega dana. Na taj se način smanjuju

gubici u proizvodnji zbog parazita tijekom ljetne ispaše u određenim dijelovima svijeta (PRICHARD i GEARY, 2019.).

2.2.2.Primjena hormona u obliku biorazgradivih polimera

Primjena nanočestica omogućila je novi farmakološki pristup u kontroli reprodukcije, liječenju reproduktivnih poremećaja, otkrivanju estrusa i zamrzavanju sperme. Biorazgradive nanočestice koriste se za zaštitu i kontrolirano otpuštanje reproduktivnih hormona, uključujući steroide i gonadotropne hormone (CERBU i sur., 2021.). Kod kontrole reprodukcije životinja, biorazgradive polimere možemo koristiti s ciljem sinkronizacije estrusa, što se najčešće koristi kod farmskih životinja, ili kao kontracepciju, što je češći slučaj kod kućnih ljubimaca. (WINZENBURG i sur., 2004.). Ako ne uočimo estrus na vrijeme kod farmskih životinja, životinje neće biti oplođene u pravo vrijeme što uzrokuje vlasniku velike gubitke. Sinkronizacija estrusa i ovulacije kod velikih životinja je važna jer skraćuje vijeme i smanjuje rad za uočavanje estrusa te učinkovitije osjemenjivanje. Umjetnom oplodnjom svježim ili zamrznutim sjemenom poboljšava se genetska varijabilnost uzgoja, sprječavaju se zarazne bolesti koje se prenose prirodnom oplodnjom, sinkronizira se embriotransfer između davatelja i primatelja, kao i uzgoj životinja tijekom cijele godine (WINZENBURG i sur., 2004.).

Prije se silikon koristio kao baza za intravaginalne uređaje za dostavu progesterona u svrhu kontrole i sinkronizacije estrusa kod domaćih životinja. Kasnije se PCL pokazao kao pogodan materijal za tu svrhu. To su BUNT i sur. (1999a.) dokazali u svom radu, gdje je tijekom

7 dana korišten PCL uređaj s progesteronom na jednoj skupini krava i nerazgradivi silikonski uređaj (CIDR-B) na drugoj skupini krava. Oba su sadržavala 10% progesterona. Uređaj na bazi PCL-a postigao je sličnu koncentraciju progesterona u plazmi kao i CIDR-B.

U drugom istraživanju, BUNT i sur. (1999b.) su dokazali da se dodavanjem pomoćnih tvari kao što su laktoza, polietilen oksid i različiti tipovi ciklodekstrina može modificirati oslobađanje progesterona iz intravaginalnih uređaja. K tome, OGLE i sur. (1999.) su opisali povećanu koncentraciju progesterona u plazmi ovca u anestrusu koje su 14 dana bile tretirane PCL uređajem, u usporedbi s ovcama kod kojih je korišten CIDR-G uređaj.

FERNÁNDEZ-SERRANO i sur. (2017.) uspješno su sintetizirali kitozan-dekstran sulfat (CS-DS) nanočesticu koja sadrži analog gonadotrin-oslobađajućeg hormona (GnRH, engl. Gonadotropin releasing hormone) koji se koristi za poticanje ovulacije kod kunića. Rezultati su pokazali da prisutnost nanočstica CS-DS nije utjecala na pokretljivost, održivost i funkcionalnost membrane spermija, a integritet akrosoma bio je značajno veći u odnosu na kontrolnu skupinu. Navedena formulacija pokazala se kao potencijalni vaginalni nosač GnRH-a, čime se izbjegava intramuskularna primjena, a također može zaštititi hormon od razgradnje enzimima sjemene plazme.

PAMUNGKAS i sur. (2016.) u svom radu su pokazali da se intranazalnom primjenom (u obliku spreja) humanoga korionskoga gonadotropina (hCG) u obliku nanočestice s kitozanom može potaknuti ovulacija kod mliječnih goveda. Na taj način se spriječila razgradnja hCG u krvi, izbjegle su se višestruke injekcije za indukciju ovulacije i povećala reproduktivna svojstva.

Kod kućnih ljubimaca, biorazgradive polimere i hormone koristimo za kemijsku kastraciju. Pritom je PLGA najčešće korišteni polimer. Analog GnRH uspješno se koristi u

kombinaciji s PLGA polimerom za kemijsku kastraciju pasa tijekom 1-6 mjeseci (WINZENBURG i sur., 2004.). RAVIVARAPU i sur. (2000.) su uspoređivali otpuštanje leuprolid acetata iz polimernog implantata i učinkovitost lijeka u suzbijanju razine testosterona u serumu pasa tijekom najmanje 90 dana. Formulacija sa 6%-tnim leuprolid acetatom pokazala se najpovoljnija za upotrebu. Nju su usporedili s komercijalnim proizvodom LUPRON® Depot, ali nisu utvrdili značajne razlike u razini testosterona kod tih dvaju proizvoda. Dodatne pogodnosti koje nudi ovaj sustav su jednostavnost proizvodnje i primjene te niži troškovi.

2.2.3.Primjena biorazgradivih polimera u imunoprofilaksi

Danas je cijepljenje životinja najbolja prevencija zaraznih bolesti. Zarazne bolesti uzrokuju velike ekonomske gubitke i smanjuju produktivnost životinja pa je imunoprofilaksa u veterinarskoj medicini od višestruke koristi. Unatoč tomu, konvencionalna cjepiva nisu savršena. JORGE i DELLAGOSTIN (2017.) su opisali nedostatke konvencionalnih vakcina. Pritom su istaknuli da kod živih atenuiranih vakcina može doći do ponovnoga stjecanja virulencije vakcinalnih sojeva mikroorganizama i da postoji potreba za skladištenjem ovih cjepiva u hladnjaku. S druge strane, inaktivirane vakcine ne pružaju dugoročnu učinkovitu zaštitu zbog nemogućnosti umnažanja uzročnika (antigena) koji sadržavaju. Kod rekombinantnih vakcina postoji potreba za pomoćnim sredstvom, a RNA / DNA vakcine nisu stabilne.

Kako se patogeni organizmi i dalje pojavljuju i razvijaju, interes za ekonomičnim vakcinama koje učinkovito potiču imunološki odgovor sve je značajniji. Pritom su biorazgradive nanočestice idealan kandidat pri izradi novih cjepiva zbog svoje biokompatibilnosti, predvidljive

i kontrolirane razgradnje te raznolikog kemijskog sastava (CERBU i sur., 2021.). Njihove prednosti u odnosu na konvencionalne vakcine su: zaštita antigena od razgradnje, njegovo kontrolirano otpuštanje, modifikacija u smislu da djeluju na određene imunološke stanice, slične su veličine kao virusni antigen pa ih stanice koje prikazuju antigen učinkovitije prikazuju, koriste se kao nosač za antigen i pomoćne tvari te osiguravaju zajedničku dostavu na određeno mjesto i mogu smanjiti potrebnu dozu antigena i njegove nuspojave.

DHAKA i sur. (2017.) u svom radu su opisali upotrebu PLGA intranazalne nanovakcine protiv virusa influence A kod svinja. Rezultati su pokazali da je navedena nanovakcina potaknula proliferaciju limfocita specifičnih za virus te povećala količinu $CD4^+$ i $CD8\alpha\alpha^+$ pomoćničkih T-stanica i $CD8^+$ citotoksičnih T-stanica u perifernoj krvi. Također, cijepljene svinje imale su nižu koncentraciju virusnog antigena u presjeku pluća te 6 do 8 puta manje iscjetka iz nosa u usporedbi s kontrolnom skupinom.

ALKIE i sur. (2018.) su u svom istraživanju uspoređivali različite načine cijepljenja protiv virusa influence A (AIV) kod ptica i to potkožnom, intranazalnom i intraokularnom primjenom cjepiva. U prvom slučaju koristili su se PLGA nanočesticama, a u drugom kitozanom i PLGA. U slučaju intranazalne i intraokularne primjene uočene su povećane koncentracije IgG i IgA protutijela u očnom iscjetku te povećane koncentracije serumskih protutijela (IgG i IgM).

Još jedna primjena PLGA mikrosfera testirana je kod virusa encefalitisa konja. Navedene mikrosfere aplicirane su miševima te su skupine vakcinirane tim oblikom cijepiva imala bolju zaštitu od skupine koja nije primila inkapsulirani virus (WINZENBURG i sur. 2004.). Opisan je i jedan primjer bakterijske vakcine, gdje je bakterija *Salmonella enterica* inkapsulirana u PLGA matriks. Mikrosfere su davane kokošima zbog sprječavanja infekcije pilića pasivnim imuniteteom. Testirana formulacija bila je učinkovita u stimulaciji imunološkog sustava tijekom

9 mjeseci. Mikročestice kitozana za imunizaciju goveda protiv goveđeg herpes virusa 1 (engl. Bovine herpes virus 1, BHV-1) razvili su GUNBEYAZ i sur. (2010.). Vakcinacija primjenom cjepiva posredstvom sluznica osigurava lokalni sluznički i sistemski imunološki odgovor te zaštitu od razvijanja bolesti i njenog širenja.

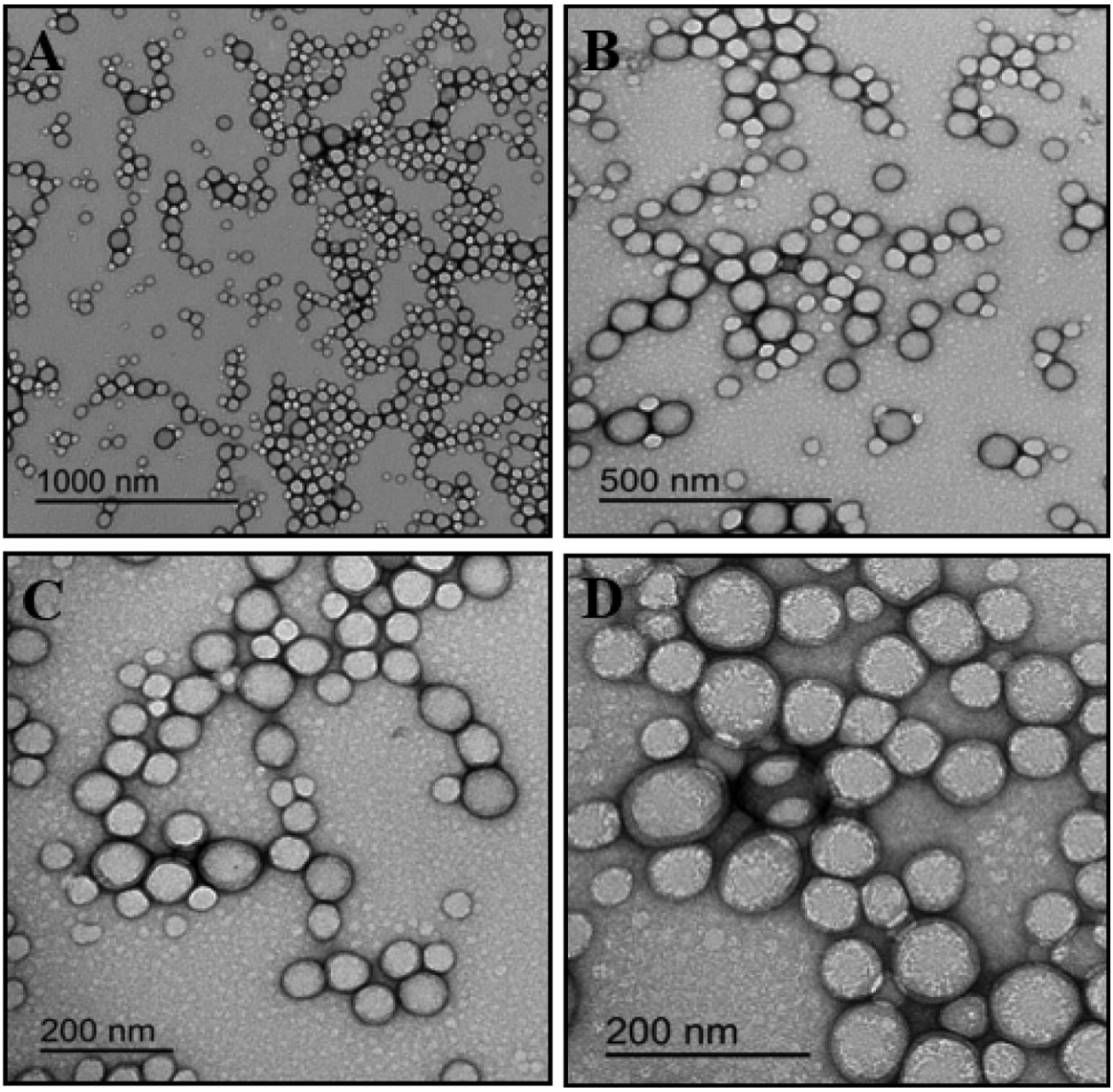
2.2.4.Primjena biorazgradivih polimera u antibiotskoj terapiji

Pojava bakterijske rezistencije na više lijekova postala je globalni izazov u liječenju infekcija u humanoj i veterinarskoj medicini (CERBU i sur., 2021.). Opsežna i neracionalna primjena antibiotika doprinosi razvoju sojeva bakterija koje postaju sposobne preživjeti ih i prilagoditi se te ne reagiraju na standardno antibiotsko liječenje (KUREK i sur., 2011.). Uzroci pojave rezistencije bakterija na antibiotike su različiti, uključujući smanjenu bioraspoloživost, pojačanu aktivnost pumpi na površini endotelnih i epitelnih stanica koje izbacuju lijekove izvan stanice, ekspresiju rezistentnih gena na površini bakterijske stanice, promjene propusnosti stanične stijenke, promjene na DNA te enzime koji su odgovorni za eliminaciju i razgradnju lijeka (YILMAZ i O¨ZCENGIZ, 2016.). Utvrđeno je da se neki antibiotici korišteni u veterinarskoj medicini, poput tetraciklina, fluorokinolona, makrolida i sulfonamida mogu naći u mulju i gnoju u koncentraciji između 1 i 136.000 g/kg suhe tvari, što može značajno pridonijeti razvoju i širenju rezistentnih sojeva bakterija (CERBU i sur., 2021.).

Potonji su autori utvrdili da postoji nekoliko prednosti nanočestica koje bi mogle doprinijeti smanjenju rezistencije na antibiotike, kao što su primjerice zaštita inkapsuliranog

sadržaja od bakterijske enzimatske rezistencije, ciljanje mjesta infekcije te davanje visokih doza, smanjen režim doziranja lijeka i istovremeno veća i konstantna koncentracija u plazmi.

U radu PAUDELA i sur. (2019.) opisana je biorazgradiva nanočestica koja sadrži enrofloksacin i PLGA matriks za oralnu primjenu kod svinja. Enrofloksacin je fluorokinolon treće generacije koji se primjenjuje kod različitih vrsta životinja u liječenju dišnih i probavnih infekcija (FITZGERALD i NEWQUIST, 2013.). Enrofloksacinom punjene nanočestice primjenjuju se u vodi za piće. Kako bi se smanjila kontaminacija okoliša tim antibiotikom tijekom napajanja svinja zbog rasipanja vode, preporučuju se automatske pojilice. Svejedno do kontaminacije ipak dolazi zbog prirodnog ponašanja svinja tijekom napajanja. Istraživanja su pokazala da je otpuštanje lijeka dvofazno, a 96% lijeka otpušteno je tijekom 4.2 dana. Enrofloksacinom napunjene nanočestice pokazale su dobro antimikrobno djelovanje protiv bakterija *Escherichia coli i Staphylococcus aureus*. Procjena citotoksičnosti provedena je usporedbom slobodnog i nano isporučenog lijeka na kulturi stanica epitela crijeva svinje IPEC-J2. Nanočestice lijeka slabije su toksično djelovale na stanice sisavaca nego slobodni lijek. Toksičnost slobodnog enrofloksacina uzrokovana je uglavnom stvaranjem reaktivnih kisikovih spojeva (ROS, engl. Reactive Oxygen Species). Uključivanje lijeka u PLGA matricu smanjilo je proizvodnju ROS-a. Ukratko, sintetizirana nanočestica s antibiotikom smanjila je urođenu staničnu toksičnost i istodobno zadržala antimikrobnu učinkovitost (PAUDEL i sur., 2019.).



Slika 5. Prikaz elektronskim mikroskopom: PLGA mikrosfere punjene enrofloksacinom različitog povećanja: A) 50000x, B)80000x C)150000x i D)180000x (PAUDEL i sur., 2019.)

Sljedeći primjer antibiotika s kontroliranim otpuštanjem je primjena amoksicilina u kombinaciji s hidroksipropil metilcelulozom kao biorazgradivim polimerom. Amoksicilin je β-laktamski antibiotik širokog spektra djelovanja u veterinarskoj i humanoj medicini. Koristi se za prevenciju i liječenje bakterijskih infekcija respiratornih i mokraćnih puteva te infekcije kože (VAN BOECKEL i sur., 2014.). Provedeno je istraživanje navedene formulacije amoksicilina na kozama te je postignuta terapijska doza za mnoge značajne bakterijske infekcije (kao što su neki sojevi stafilokoka i streptokoka) tijekom 6 dana. (HORWITZ i sur., 2010.).

Još jedan primjer upotrebe antibiotika u obliku mikrosfera je PLGA i klaritoromicin za liječenje osteomijelitisa kod pasa. Klaritromicin je makrolidni antibiotik koji se najčeše koristi kod infekcija gornjih dišnih puteva. GUPTA i sur. (1993.) su opisali formulaciju klaritromicina i PLGA za intramuskularnu primjenu kod pasa. U njihovoj *in vivo* studiji primjenjeno je 10 mg/kg toga lijeka intramuskularno u obliku suspenzije jednoj skupini životinja, a ista doza dana je drugoj skupini životinja u obliku PLA mikrosfera. Životinje koje su primile PLA mikrosfere pokazale su manju oteklinu tkiva na mjestu aplikacije, koja je trajala 12-24 sata, dok je druga skupina životinja pokazala jaču reakciju tkiva na mjestu aplikacije, koja je trajala 2-3 dana. U uzorcima krvi koji su uzeti kako bi se utvrdila koncentracija lijeka utvrđeno je da su obje skupine imale istovjetnu koncentraciju lijeka u iznosu od 21 pg/mL tijekom 4 dana (PAUDEL i sur., 2019.).

2.2.5. Primjena biorazgradivih polimera u antimikotičkoj terapiji

Liječenje antimikoticima je skupo i dugotrajno (razdoblja liječenja mogu se kretati od nekoliko tjedana do nekoliko godina), a toksičnost je također jedan od ozbiljnih problema uporabe antimikotika. S obzirom na visoku stopu pobola i pomora, kompleksnost liječenja te toksičnost lijeka, nanotehnologija je jedan od obećavajućih načina liječenja gljivičnih infekcija koji omogućuje ciljanu dostavu lijeka i može smanjiti njegovu toksičnost i troškove liječenja (KISCHKEL i sur., 2020.).

Najčešći polimeri koji se koriste u liječenju mikoza su alginat, kitozan i PLGA (SPADARI i sur., 2017.). Alginat je polimer koji se uglavnom nalazi u staničnoj stijenci algi vrste Phylum Phaeophyta, topiv je u vodi, a nanočestice na bazi alginate imaju biokompatibilne i mukoadhezivne značajke te nisu citotoksične (JAIN i BAR-SHALOM, 2014.).

Azoli su antimikotici koji inhibiraju gljivični enzim P-450 neophodan za sintezu ergosterola u staničnoj stijenci gljivica (FOY i TREPANIER, 2010.). U azole se ubrajaju ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol. Itrakonazol je djelotvoran kod blastomikoze, histoplazmoze, kokcidioze i kriptokokoze. Selektivniji je za citokrom P450 gljivica nego sisavaca (BRÖMEL i GREENE, 2012.). LING i sur. (2016.) su istraživali itrakonazol, gdje se kao nosač koristio kopolimer monometoksipoli(etilen glikol)-b-poli (mliječna kiselina) (mPEG-b-PLA) i utvrdili da su nastale nanočestice povećale kontinuirano oslobađanje lijeka, koji je inhibirao gljivične infekcije. Pritom su nanočestice itrakonazola uzrokovale vrlo blagu hemolizu i vensku iritaciju, što ukazuje na mnogo bolju biokompatibilnost od tržišnih formulacija itrakonazola s ciklodekstrinom.

2.2.6. Ostala primjena lijekova u obliku biorazgradivih polimera

Osim navedenih, razvijeni su još neki lijekovi u obliku biorazgradivih polimera. Jedan od primjera je vitamin B12. Mikročestice koje sadrže vitamin B12 koriste se za poboljšanje metabolizma proteina kod životinja. (WINZENBURG i sur., 2004.). Proizvod SMARTShot sastoji se od vitamina B12 kao hidroksikobalamina i PLGA polimera gdje se postiže postupno otpuštanje lijeka tijekom nekoliko mjeseci (BERMUDEZ i sur., 2013.). GRACE i LEWIS (1999.) razvili su formulaciju vitamina B12 i PLGA za prevenciju i liječenje nedostatka kobalta kod ovaca, janjadi i teladi, posebno kod ispaše s nedostatkom navedenog vitamina. Zaključili su da rast janjadi s nedostatkom kobalta poboljšava aplikacija mikročestica vitamina B12 (GRACE i LEWIS, 2003.). Također, utvrdili su da rast janjadi u stadima s nedostatkom kobalta poboljšava aplikacija navedene formulacije mikročestica PLGA, vitamina B12 i selena 4 tjedana prije parenja. Ovce su imale znatno veće koncentracije selena u serumu tijekom 300 dana nakon aplikacije lijeka, a njihova janjad od rođenja do odbića, dok su koncentracije vitamina B12 bile povećane tijekom 176 dana kod ovaca i 37 dana (nakon janjenja) kod njihove janjadi.

Metoklopramid je centralni antiemetik koji se koristi najčešće kod prevencije povraćanja uzrokovanog kemoterpijom ili kod parvoviroze te postoperativo kod ileusa. Ako postoji opstrukcija ili sumnja na nju, metoklopramid se ne bi trebao koristiti s obzirom da potiče žučanu i crijevnu pokretljivost (WILLARD, 2009.). S obzirom da lijek ima kratki poluvijek (3-4 sata), potrebno ga je učestalo primjenjivati (i do 4 puta dnevno) kako bi održavao efektvnu koncentraciju u plazmi (EL-SAYED i sur., 1995.). SCHWACH-ABDELLAOUI i sur. (2003.) opisali su primjenu metoklopramida i POE polimera u obliku potkožne injekcije produženog

dijelovanja. Održiva koncentracija metoklopramida u plazmi nakon takve primjene bila je do 30 sati.

Goserelin je sintetski analog GnRH koji se veže za receptore GnRH hipofize, gdje potiče kontinuirano (ne pulzatorno) lučenje luteinizirajućeg i folikul stimulirajućeg hormona, što dovodi do inhibicije sekrecije navedenih hormona zbog desenzibilizacije hipofize. Koristi se kod liječenja endometrioze, tumora prostate i mliječne žlijezde te kod potpomognute reprodukcije (COCKSHOTT, 2000.). Zoladex je implantant koji sadrži PLGA i goserelin acetat, a nakon potkožne aplikacije lijek se otpušta tijekom 28 dana (OKUMU i CLELAND, 2003.).

Opisana je i *ex vivo* studija upotrebe kitozana i inzulina u obliku bukalnog filma, koja je pokazala zadovoljavajuće rezultate, ali su potrebne daljnje *in vivo* studije (MORTAZAVIAN i sur., 2014.)

3. Rasprava

Različiti nanomaterijali rabe se za dijagnostiku bolesti, liječenje, dostavu lijekova, prehranu, uzgoj i reprodukciju životinja. Jedna od vrsta nanočestica su polimerne nanočestice koje mogu biti biorazgradive ili nerazgradive (BAI i sur., 2018.). Neki od lijekova koji se korsite za dostavu putem biorazgradivih polimernih nanočestica su: hormoni, geni, protuupalni lijekovi, antibiotici, lijekova protiv raka, čimbenici rasta, antigeni i antiparazitici (WINZENBURG i sur., 2004.; CERBU i sur., 2021.).

U veterinarskoj medicini glavnu ulogu u dostavi lijeka imaju nerazgradiivi polimeri jer su jeftiniji i biokompatibilniji (BILHALVA i sur., 2017.). U poslijednje vrijeme biorazgradivi polimeri imaju veći značaj u razvoju inovativnih farmacautskih oblika jer omogućuju ciljanu dostavu lijeka, na primjer u sluznice (FRANK i sur., 2020.) te kontinuirano otpuštanje lijeka tijekom određenog vremena. Još neke od prednosti biorazgradivih polimera su smanjena toksičnost i poboljšana učinkovitost (BILHALVA i sur., 2017.). Nadalje, ne sadrže toksične tvari te se nakon primjene razgrade na neškodljive spojeve, kao što su voda i ugljični dioksid, koji se lako izlučuju iz organizma. Također, ne zahtijevaju uklanjanje po završetku terapije te se time sprječava nastanak stresa kod životinja prilikom ponovne aplikacije lijeka (WINZENBURG i sur., 2004.) te omogućuju dostavu lijekova različite molekularne mase, poboljšanje bioraspoloživosti, održavanje učinka lijeka u određenim tkivima i organima, otapanje te stabilnost lijekova (CERBU i sur., 2021.).

Najčešće korišteni polietilen je PLGA zbog dugog perioda otpuštanja, biorazgradnje te netoksičnosti. On predstavlja „zlatni standard“ upotrebe biorazgradivih polimera u veterinarskoj

medicini. Pritom treba napomenuti da nakon njegove upotrebe može doći do iritacije tkiva na mjestu primjene te do smanjene stabilnosti proteinskih lijekova (KAMALY i sur., 2016.). PLA je polimer koji može jako dugo opstati u organizmu, 6 mjeseci do 2 godine ovisno o vrsti korištenoga PLA. Iako se najčešće koriste kao medicinski implatanti, upotrebljavaja se i za dostavu lijekova, kao na primjer karboplatina. Smanjuju šanse za ponovnu pojavu tumora te smanjuju sistemske štetne učinke (BILHALVA i sur., 2017.).

Za razliku od poliestera, poli(ortho)esteri razgrađuju se u kraćem vremenskom periodu. Njihova prednost je da omogućuju ugradnju aktivne tvari ili aditiva jednostavnim miješanjem te ne zahtijevaju potrebu za otapalima ili povišenom temperaturom (WINZENBURG i sur., 2004.). Polianhidriti su također polimeri čija se razgradnja odvija u kratkom vremenskom periodu, od nekoliko dana do nekoliko tjedana (WINZENBURG i sur., 2004.). Kitozan je obećavajući prirodni biorazgradivi polimer, koji posjeduje asorpcijska i bioadhezivna obilježja. Također je idealan za proizvodnju nanočestica i dostavu različitih vrsta molekula u sluznice (FRANK i sur., 2020.).

Ivermektin je idealan kandidat za primjenu putem biorazgradivih polimera jer se daje u niskom koncentracijama (WINZENBURG i sur., 2004.). Inkapsuliran u PLA mikrosfere dijeluje do 24 tjedana što je duplo duže od njegove primjene u kombinaciji s PLGA mikrosferama gdje terapijsko djelovanje traje 10-12 tjedana. Prednost jednokratne upotrebe antiparazitika te njihovo postupno otpuštanje doprinose boljoj dobrobiti životinja, jer se smanjuje stres prilikom ponovne aplikacije lijeka te se povećava produktivnost životinja (WINZENBURG i sur., 2004.). Tomu svjedoči činjenica da se smanjuju gubici u proizvodnji nastali zbog parazita tijekom tipične ljetne ispaše u određenim dijelovima svijeta (PRICHARD i GEARY, 2019.).

Peptidi i bjelančevine idealni su kandidati za dostavu biorazgradivim polimerima zbog njihovog kratkog poluživota (WINZENBURG i sur.,2004.). Zato se koriste i kod dostave spolnih hormona u svrhu liječenja reproduktivnih poremećaja, otkrivanja estrusa i zamrzavanja sperme (CERBU i sur., 2021.). Kod farmskih životinja koristimo ih u svrhu sinkronizacije estrusa, a kod kućnih ljubimaca kod kemijske kastracije. Od sintetskih biorazgradivih polimera koriste se PCL i PLGA, dok se od prirodnih biorazgradivih polimera najčešće koristi kitozan. S obzirom da kitozan pokazuje apsorpcijska i bioadhezivna svojstva, njegova upotreba u obliku intranazalnog spreja za dostavu hCG pokazala se vrlo učinkovitom jer se izbjegla višestruka manipulacija životinjama prilikom aplikacije lijeka, a istovremeno je postignuta ovulacija kod mliječnih goveda (PAMUNGKAS i sur., 2016.).

Polianhidridi su pogodni za primjenu cjepiva s obzirom da površinski erodiraju te time smanjuju izloženost inkapsuliranog antigena vlazi, pružajući bolje mikrookruženje inkapsuliranim antigenima cjepiva (DETERMAN i sur., 2004.). Štoviše, mogu oponašati patogene mikroorganizme te aktivirati dendritične stanice i time pojačavati urođeni imunološki odgovor (CERBU i sur., 2021.). Tomu svjedoči činjenica da je nakon upotrebe PLGA intranazalne nanovakcine protiv virusa influence A kod svinja potaknut stanični imunosni odgovor (DHAKA i sur., 2017.). Prednosti biorazgradivih polimera u odnosu na konvencionalne vakcine su: zaštita antigena od razgradnje, njegovo kontrolirano otpuštanje, modifikacija da djeluju na određene imunološke stanice, slične su veličine kao virusni antigen pa ih stanice koje prikazuju antigen učinkovitije prikazuju, koriste se kao nosač za antigen i pomoćne tvari te osiguravaju zajedničku dostavu na određeno mjesto i mogu smanjiti potrebnu dozu antigena i njegove nuspojave (CERBU i sur., 2021.).

Još jedna od prednosti upotrebe biorazgradivih polimera je ta što doprinosi smanjenju nastajanja bakterijske rezistencije. To se postiže zaštitom inkapsuliranog sadržaja od bakterijske enzimske rezistencije, ciljanjem mjesta infekcije te davanjem visokih doza, smanjenjem režima doziranja lijeka i istovremeno višom i stabilnijom koncentracijom u plazmi (CERBU i sur., 2021.). Osim toga, omogućuju ciljanu isporuku lijeka i smanjuju toksičnost i troškove liječenja antimikoticima (KISCHKEL i sur., 2020.) pa se koriste u liječenju gljivičnih infekcija.

Osim navedenih primjera dostave lijekova biorazgradivim polimerima, i drugi vrste lijekova mogu se dostavljati na taj način. Neki od primjera su vitamini, antiemetici (WINZENBURG i sur., 2004.), inzulin (MORTAZAVIAN i sur., 2014.) te Goserelin (OKUMU i CLELAND, 2003.).

4.Zaključci

1. Različiti nanomaterijali koriste se za dijagnostiku bolesti, liječenje, dostavu lijekova i/ili antigena, prehranu, uzgoj i reprodukciju životinja.
2. Biorazgradivi polimeri omogućuju ciljanu dostavu lijeka, na primjer u sluznice te kontinuirano otpuštanje lijeka tijekom određenog vremena.
3. Biorazgradivi polimeri ne sadrže toksične tvari te se nakon primjene razgrade na neškodljive spojeve, kao što su voda i ugljični dioksid, koji se lako izlučuju iz organizma.
4. Biorazgradivi polimeri ne zahtijevaju uklanjanje po završetku terapije te se time sprječava nastanak stresa kod životinja prilikom ponovne aplikacije lijeka.
5. Omogućuju dostavu lijekova različite molekularne mase, poboljšanje bioraspoloživosti, održavanje učinka lijeka u određenim tkivima i organima, otapanje te stabilnost lijekova.
6. Prednosti biorazgradivih polimera u odnosu na konvencionalne vakcine su: zaštita antigena od razgradnje, njegovo kontrolirano otpuštanje, modifikacija da djeluju na određene imunološke stanice, slične su veličine kao virusni antigen pa ih stanice koje prikazuju antigen učinkovitije prikazuju te osiguravaju dostavu na određeno mjesto i mogu smanjiti potrebnu dozu antigena i njegove nuspojave.
7. Biorazgradivi polimeri doprinose smanjenju nastajanja bakterijske rezistencije.

5.Popis literature

1. BAI, D.P., X. Y. LIN, Y. F. HUANG AND X. F. ZHANG (2018): Theranostics Aspects of Various Nanoparticles in Veterinary Medicine. Int. J. Mol. Sci. 19, 3299-3331.
2. BERMUDEZ, J. M., CID, A. G., RAMIREZ-RIGO, M. V., QUINTEROS, D., SIMONAZZI, A., SANCHEZ BRUNI, S., PALMA, S. (2013): Challenges and opportunities in polymer technology applied to veterinary medicine. J. vet. Pharmacol. Therap. 37, 105-124.
3. BILHALVA, F., A. SAMPAIO FINGER, I. ALVES PEREIRA, R. NUNES, M. CORRÊA, F. A. BURKERT DEL PINO (2017): Utilization of biodegradable polymers in veterinary science and routes of administration: a literature review. J. Appl. Anim. Res. 46, 643-649.
4. BRÖMEL, C., C.E. GREENE (2012): Histoplasmosis. U Greene C.E., ur: Infectious diseases of the dog and cat, ed 4, St Louis, Saunders
5. BUNT, C.R., M.J. RATHBONE, C. BURGGRAAF, C.R. OGLE, C.R. BURKE (1999a): Elevation of plasma progesterone levels in cattle using a poly(q-caprolactone) and cyclodextrin intravaginal insert containing progesterone. Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Boston, pp. 1172–1173
6. BUNT, C.R., V.G. WOODWARD, M.J. RATHBONE, C. BURGGRAAF, C.R. OGLE, C.R. BURKE, K. PICKERING (1999b): A poly (q-caprolactone) bovine intravaginal insert for the delivery of progesterone, Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Boston, pp. 70– 71.
7. CAMARGO, J.A., A. SAPIN, D. DALOZ, P. MAINCENT (2010) Ivermectin-loaded microparticles for parenteral sustained release: *In vitro* characterization and effect of some formulation variables. J. Microencapsul., 27, 609-617.
8. CERBU, C., M. KAH, J.C. WHITE, C.E. ASTETE, C.M. SABLIOV (2021): Fate of Biodegradable Engineered Nanoparticles Used in Veterinary Medicine as Delivery Systems from a One Health Perspective. Molecules, 26, 523-542.
9. COCKSHOTT, I.D. (2000): Clinical pharmacokinetics of goserelin. Clin. Pharmacokinet. 39, 27–48.

10. DETERMAN, A.S., B.G. TREWYN, V.S. LIN, M .NILSEN-HAMILTON, B. NARASIMHAN (2004): Encapsulation, stabilization, and release of BSA-FITC from polyanhydride microspheres. J. Control. Release 100, 97–109.
11. DHAKAL, S., J. GOODMAN, K. BONDRA, Y.S. LAKSHMANAPPA, J. HIREMATH, D. SHYU, K. OUYANG, K. KANG, S. KRAKOWKA, M.J. WANNEMUEHLER, C. WON LEE, B. NARASIMHAN, G.J. RENUKARADHYA (2017): Polyanhydride nanovaccine against swine influenza virus in pigs. Vaccine 35, 1124-1131.
12. EL-SAYED, Y.M., E.M. NIAZY, S.H. KHIDR (1995): In vivo evaluation of sustained release microspheres of metoclopramide hydrochloride in beagle dogs. Int. J. Pharm. 123, 113-118.
13. FERNÁNDEZ-SERRANO, P., L. CASARES-CRESPO, M. P. VIUDES-DE-CASTRO (2017): Chitosan–dextran sulphate nanoparticles for GnRH release in rabbit insemination extenders. Reprod. Domest. Anim. 52, 72–74.
14. FITZGERALD, K. T., K. L. NEWQUIST (2013): In Small Animal Toxicology, 3rd ed.; Peterson, M. E., Talcott, P. A., Eds.; W.B. Saunders: St. Louis, MO, Chapter 20, pp 229−249.
15. FOY, D.S., L.A. TREPANIER (2010): Antifungal treatment of small animal veterinary patients. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 40,1171-1188.
16. GEARY, T.G. (2005): Ivermectin 20 years on: Maturation of a wonder drug. Trends Parasitol. 21, 530-532.
17. GRACE, N.D., D.H. LEWIS (1999): An evaluation of the efficacy of injectable microencapsulated vitamin B12 in increasing and maintaining the serum and liver vitamin B12 concentrations of lambs. N. Z. Vet. J. 47, 3–7.
18. GRACE, N.D., S.O. KNOWLES, D.M. WEST (2006): Dose-response effects of long-acting injectable vitamin B12 plus selenium (Se) on the vitamin B12 and Se status of ewes and their lambs. N. Z. Vet. J. 54, 67–72.
19. GRACE, N.D., S.O. KNOWLES, G.R. SINCLAIR, J. LEE (2003): Growth response to increasing doses of microencapsulated vitamin B12 and related changes in tissue vitamin B12 concentrations in cobalt-deficient lambs. N. Z. Vet. J. 51, 89–92.

20. GUNBEYAZ, M., A. FARAJI, A. OZKUL, N. PURALI, S. SENEL (2010): Chitosan based delivery systems for mucosal immunization against bovine herpesvirus 1 (BHV-1). Eur. J. Pharm. Sci. 41, 531–545.
21. GUPTA, P.H., H. JOHNSON, C. ALLEXON (1993): In vitro and in vivo evaluation of clarithromycin/poly (lactic acid) microspheres for intramuscular drug delivery. J. Control. Release. 26, 229–238.
22. HORWITZ, E., L. KAGAN, N. AVNI-MAGEN, D. DARYI, I. GATI, A. HOFFMAN, M. FRIEDMAN, E. LAVY (2010): A novel subcutaneous controlled-release amoxicillin degradable implant for extended-interval administration in veterinary medicine., J. vet. Pharmacol. Therap. 34, 494–498.
23. JAIN, D., D. BAR-SHALOM (2014). Alginate drug delivery systems: Application in context of pharmaceutical and biomedical research. Drug Dev. Ind. Pharm. 40, 1576–1584.
24. JORGE, S., O.A. DELLAGOSTIN (2017): The development of veterinary vaccines: A review of traditional methods and modern biotechnology approaches. Biotechnol. Res. Innov. 1, 6–13.
25. KAMALY, N., B. YAMEEN, J. WU, I. O. C. FAROKHZAD (2016): Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release. Chem. Rev. 116, 2602-2663.
26. KIMURA, H., Y. OGURA (2000): Biodegradable polymers for ocular drug delivery. Ophthalmologica. 215, 143-155.
27. KISCHKEL, B., S.A. ROSSI, S.R. SANTOS JUNIOR, J.D. NOSANCHUK, L.R. TRAVASSOS, C.P. TABORDA (2020): Therapies and Vaccines Based on Nanoparticles for the Treatment of Systemic Fungal Infections. Front. Cell. Infect. Microbiol. 10, 1-25.
28. KUREK, A., A.M. GRUDNIAK, A. KRACZKIEWICZ-DOWJAT, K.I. WOLSKA (2011): New antibacterial therapeutics and strategies. Pol. J. Microbiol. 60, 3-12.
29. LANGER, L. (1990): New methods of drug delivery. Science 249**,** 1527–1533.
30. LING, X., Z. HUANG, J. WANG, J. XIE, M. FENG, Y. CHEN, F. ABBAS, J. TU, J. I. WU, C. SU (2016): Development of an itraconazole encapsulated polymeric nanoparticle platform for effective antifungal therapy. J. Mater. Chem. B. 4, 1787-1796.

31. MILLER, A.J., D.D. OEHLER, M.J. POUND (1998). Delivery of ivermectin by injectable microspheres. J. Econ. Entomol. 91, 655–659.
32. MILLER J. A., R.B. DAVEY, D.D. OEHLER (1999): Control of cattle fever ticks using injectable microspheres containing ivermectin, Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Boston, pp. 1166– 1167.
33. MORTAZAVIAN, E., F. A. DORKOOSH, M. RAFIEE-TEHRANI (2014): Design, characterization and ex vivo evaluation of chitosan film integrating of insulin nanoparticles composed of thiolated chitosan derivative for buccal delivery of insulin. Drug Dev. Ind. Pharm. 40, 691–698.
34. OGLE, C.R., M.J. RATHBONE, J.F. SMITH, C. BUNT, S. BURGGRAAF, K. PICKERING (1999): Development of an injection moldable, biodegradable intravaginal insert technology. Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 26, 66– 67.
35. OKUMU, F.W., J.L. CLELAND (2003): Implants and Injectables. In Modified-Release Drug Delivery Technology. Eds Rathbone, M.J., Hadgraft, J. & Roberts, M.S., pp. 633–637. Marcel Dekker, New York
36. PAMUNGKAS, F.A., R.S.G. SIANTURI, E. WINA, D.A. KUSUMANINGRUM (2016): Chitosan nanoparticle of hCG (Human Chorionic Gonadotrophin) hormone in increasing induction of dairy cattle ovulation. Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner 21, 34-40.
37. PAUDEL, S., C. CERBU, C.E. ASTETE, S.M. LOUIE, C. SABLIOV, D.F. RODRIGUES (2019): Enrofloxacin-Impregnated PLGA Nanocarriers for Efficient Therapeutics and Diminished Generation of Reactive Oxygen Species. ACS Appl. Nano Mater. 2, 5035−5043
38. PRICHARD, R.K., T.G. GEARY (2019): Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. Int. J. Parasitol. 10, 69–83.
39. RAVIVARAPU, H.B., K.L. MOYER, R.L. DUNN (2000): Sustained activity and release of leuprolide acetate from an in situ forming polymeric implant. AAPS PharmSciTech 1, 1-8.

40. SCHWACH-ABDELLAOUI, K., M. MOREAU, M. SCHNEIDER, B. BOISRAM, R. GURNY (2002): Controlled delivery of metoclopramide using an injectable semi-solid poly(ortho ester) for veterinary application, Int. J. Pharm. 248, 31– 37.
41. SEMETE, B., L. I. J. BOOYSEN, L. KALOMBO, J. D. VENTER, L. KATATA, B. RAMALAPA (2010): In vivo uptake and acute immune response to orally administered chitosan and PEG coated PLGA nanoparticles. Toxicol. Appl. Pharmacol. 249, 158–165.
42. SHOOP, W.L., D.A. OSTLIND, S.P. ROHRER, G. MICKLE, H.W. HAINES, B.F. MICHAEL, M.H. FISHER (1995): Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: *In vivo* drug efficacy and *in vitro* receptor binding. Int. J. Parasitol. 25, 923-927.
43. SPADARI, C., C. DE, L.B. LOPES, K. ISHIDA, K. (2017): Potential use of alginate-based carriers as antifungal delivery system. Front. Microbiol. 8, 1-11.
44. VADEN SHELLY, L. (2007): Management of Chronic Kidney Disease, Western Veterinary Conference 2007, North Carolina State University, College of Veterinary Medicine, Raleigh, NC, USA
45. VAN BOECKEL, T.P., S. GANDRA, A. ASHOK, Q. CAUDRON, B.T. GRENFELL, S.A. LEVIN, R. LAXMINAYARAN (2014): Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. Lancet Infect. Dis. 14, 742–750.
46. WILLARD, M. D. (2009): Disorders of intestinal tract. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), Small animal internal medicine, 4th edn (pp. 440–475). St. Louis: Elsevier Mosby
47. WINZENBURG, G., C. SCHMIDT, C.S. FUCHS, T. KISSEL (2004): Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. Adv. Drug Deliver. Rev. 56, 1453-1466.
48. YILMAZ, C., G. ÖCENGIZ (2016): Antibiotics: pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. Biochem. Pharmacol. 133, 43-62.

6.Sažetak

Primjena lijekova u obliku biorazgradivih polimera
u veterinarskoj medicine

Nanočestice se sve češće koriste u veterinarskoj medicini za dijagnostiku bolesti, liječenje, dostavu lijekova, imunizaciju, prehranu, uzgoj i reprodukciju životinja. U njih se ubrajaju: nanočestice liposoma, micelarne nanočestice, nanočestice dendrimera, polimerne nanočestice, metalne nanočestice i nanočestice ugljika. Polimerne nanočestice mogu biti biorazgradive ili nerazgradive, a biorarazgradivi polimeri razvrstavaju se na sintetske i prirodne. Najčešći prirodni biorazgradivi polimeri su poliesteri, poli(orto)esteri i polianhidridi, a najčeće korišten prirodni biorazgradivi polimer je kitozan. S obzirom da se lijek otpušta bubrenjem, difuzijom i erozijom, otpuštanje lijeka kod poliestera je teško kontrolirati. Poli(orto)esteri se razgrađuju u kraćem vremenskom periodu od poliestera, a dijele se na POE prve i druge generacije. Njihova prednost je što omogućuju ugradnju aktivne tvari ili aditiva jednostavnim miješanjem, ne zahtijevaju potrebu za otapalima ili povišenom temperaturom te se brzina njihove razgradnje može regulirati promjenom pH. Polianhidridi se razgrađuju vrlo brzo u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Idealni su kandidati za upotrebu kod cijepljenja jer površinski erodiraju te smanjuju izloženost inkapsuliranog antigena vlazi pružajući bolje mikrookruženje inkapsuliranim antigenima cjepiva te pojačavaju urođeni imunološki odgovor. Kitozan je prirodni biorazgradivi polimer koji se dobiva iz hitina koji je široko rasprostranjen u prirodi, posebno kod životinja i gljivica. Obećavajući je polimer koji, osim sposobnosti kontroliranoga otpuštanja lijeka, pokazuje apsorpcijska i bioadhezivna obilježja. Zbog svoj hidrofobnog

karaktera i pozitivnog naboja idealan je za proizvodnju nanočestica i dostavu različitih vrsta molekula u sluznice. Jedan je od polimera koji najviše obećavaju za razvoj cjepiva ili parenteralno liječenje kod različitih vrsta sistemskih infekcija.

Ključne riječi: nanočestice, liposomi, biorazgradivi polimeri, veterinarska medicina

7. Summary

Application of the drugs in the form of biodegradable polymers in veterinary medicine

Nanoparticle are often used in veterinary medicine for diagnostic, therapy, drug delivery, alimentation, farming and reproduction of animals. They are divided into liposomes nanoparticles, micellar nanoparticles, dendrimer nanoparticles, polymeric nanoparticles, metallic nanoparticles and carbon nanoparticles. Also, they are divided into biodegradable and nondegradable nanoparticles.

The most often used biodegradable polymers are polyesters, poly(ortho)esters and polyanhydrides. In addition, the most often used natural biodegradable poylemers is chitosan. Some exaples of polyesters are PLA, PLGA and PCL. Additionally, they release active supstance by swelling, difusion and erosion, so their drug release is hard to control. Poly(ortho)esters are degraded in shorter time period than polyesters, and they are divided into the POE first and the second generations. Their advantage is that they allow incorporation of therapeutic agents or additive by simple mixing, so they do not require solvents or elevated temperature. Also, their degradation rate can be modulated by pH. Polyanhidrids can be degradated in few days or weeks. In additon they erode superficially which minimalize exposere of encapsulated antigens to the moisture, they are ideal for vaccine production. Also they stimulate innate immune response. Chitosan is an natural polymer made by chitin which is

highly widespread in environment, especially in animals and fungi. It is a promising polymer because of absorption and bioadhesive properties.and it also has hydrophobic characteristics and positive charge, which makes him ideal for the production of nanoparticles and the delivery of different types of molecules to the mucosa.

Key words: nanoparticles, liposomes , biodegradable polymers, veterinary medicine

8.Životopis

Zovem se Nikolina Cerinski i rođena sam u Zagrebu 20.10.1995. Tu sam završila osnovnu Kralja Tomislava i I. Gimnaziju. 2014. godine sam upisala Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu te sam istovremeno upisala francuski jezik u Francuskoj alijansi u Zagrebu, koju i dalje pohađam . 2018. godine položila sam Delf B1. Tijekom studiranja radila sam nekoliko studentskih poslova te sam volontirala na Klinici za zarazne bolesti Veterinarskog fakulteta. Stručnu praksu odradila sam u veterinarskoj ambulanti „Buba“ u Zagrebu. Trenutno radim kao student u firmi koja se bavi farmakovigilancom.