

Uloga biorazgradivih polimera u dostavi lijekova

Prić Hadžiselimović, Mirta

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:755007>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Mirta Prlić Hadžiselimović

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Mirta Prlić Hadžiselimović

Predala je izrađen završni rad dana: 1. rujna 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

doc. dr. sc. Vesna Očelić Bulatović, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Mirela Leskovic, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred
povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 6. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Mirta Prlić Hadžiselimović

Uloga biorazgradivih polimera u dostavi lijekova

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: doc. dr. sc. Vesna Očelić Bulatović

Članovi ispitnog povjerenstva:

doc. dr. sc. Vesna Očelić Bulatović

izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić

prof. dr. sc. Mirela Leskovic

prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko (zamjena)

Zagreb, rujan 2023.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Vesni Ocelić Bulatović na predloženoj temi, uloženom vremenu, razumijevanju i stručnim savjetima prilikom izrađivanje ovog završnog rada.

Velika hvala mojoj obitelji koja mi je pružila iznimnu podršku i razumijevanje tijekom cjelokupnog obrazovanja.

Također hvala mojim kolegama i kolegicama za svu pruženu pomoć i podršku prilikom zajedničkog studiranja

SAŽETAK

Razvoj tehnologije doprinosi otkrivanju novih metoda, materijala, sustava za praćenje te sintezi novih spojeva. U novije doba, stavlja se naglasak na očuvanje okoliša smanjenjem kemijskog otpada i toksičnih nusprodukata. Razvoj raznih biorazgradivih polimernih materijala, ne samo da podržava ekološki nego se razvija paralelno s njom. Biorazgradivi polimeri su materijali koji se prirodno razgrađuju u okolišu, ali ne uvijek jednako brzo ili u jednakim uvjetima. Biorazgradnja se odvija uz pomoć mikroorganizama i enzima. Postoji više podjela biorazgradivih polimera, npr. prema kemijskom sastavu, primjeni, načinu dobivanja i preradi, ali najvažnija je podjela s obzirom na podrijetlo gdje razlikujemo prirodne (npr. škrob) i sintetske (npr. polilaktid) biorazgradive polimere. Njihova primjena je od sve većeg značaja zbog održive prirode i boljeg utjecaja na okoliš, ako se pravilno zbrinjavaju. Biorazgradivi polimerni materijali imaju raznovrsnu primjenu, npr. u medicinskoj industriji, farmaceutskoj industriji, poljoprivredi, tekstilnoj industriji, kod pakiranja ambalaža, itd.

Ovaj rad se bazira na karakteristikama (struktura, dobivanje, svojstva) biorazgradivih polimera, njihovoj ulozi u modernom sustavu dostave lijekova te primjeni u izradi hidrogelova.

Ključne riječi: biorazgradnja, biorazgradivi polimeri, škrob, sustav dostave lijekova, hidrogelovi

ABSTRACT

The development of technology contributes to the discovery of new methods, materials, monitoring systems and the synthesis of new compounds. In recent times, emphasis has been placed on preserving the environment by reducing chemical waste and toxic by-products. The development of various biopolymer materials not only supports ecology but also develops along with it. Biodegradable polymers are materials that break down naturally in the environment, but not always at the same speed or under the same conditions. Biodegradation takes place with the help of microorganisms and enzymes. There are several divisions of biopolymers, e.g., according to chemical composition, application, method of obtaining and processing, but the most important division is based on origin, where we distinguish between natural (e.g., starch) and synthetic (e.g., polylactide) biodegradable polymers. Their application is of increasing importance due to their sustainable nature and better impact on the environment, if they are properly disposed of. Biodegradable polymer materials have a variety of applications, for example, in the medical industry, pharmaceutical industry, agriculture, textile industry, packaging, etc.

This work is based on the characteristics (structure, preparation, properties) of biodegradable polymers, their role in the modern drug delivery system and their application in the production of hydrogels.

Key words: biodegradation, biodegradable polymers, starch, drug delivery system, hydrogels

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. BIORAZGRADIVI POLIMERI	2
2.1. Definicija biorazgradivih polimera.....	2
2.2. Biorazgradnja.....	2
2.2.1. Aerobna i anaerobna biorazgradnja.....	3
2.2.2. Faktori koji utječu na biorazgradnju.....	4
2.3. Klasifikacija biorazgradivih polimera.....	5
2.3.1. Prirodni biorazgradivi polimeri.....	7
2.3.1.1. Biorazgradivi polimeri dobiveni izravno iz biomase.....	8
2.3.1.2. Biorazgradivi polimeri dobiveni izravno iz prirode ili genetski modificiranih organizama.....	16
2.3.2. Sintetski biorazgradivi polimeri.....	19
2.3.2.1. Alifatski poliesteri.....	19
2.3.2.2. Poli(vinil-alkohol) i poli(vinil-acetat).....	21
2.4. Primjena biorazgradivih polimera.....	22
3. BIORAZGRADIVI POLIMERI U DOSTAVI LIJEKOVA	26
3.1. Evolucija.....	26
3.2. Nosači lijekova.....	28
3.3. Prednosti biorazgradivih polimera u dostavi lijekova.....	31
4. HIDROGELOVI U DOSTAVI LIJEKOVA	32
4.1. Dobivanje i svojstva hidrogelova.....	32
4.2. Hidrogelovi na bazi polisaharida.....	35
4.2.1. Hidrogelovi na bazi škroba.....	36
5. RASPRAVA	38
6. ZAKLJUČAK	39
7. POPIS SIMBOLA	40
8. LITERATURA	41
ŽIVOTOPIS	45

1. UVOD

Razvoj polimernih materijala omogućio je napredak u raznim područjima tehnologije i gospodarstva. Sintetski polimeri nisu pogodni, u smislu ekološkog razmatranja, uslijed niza nedostataka poput nemogućnosti zadovoljavajuće razgradnje u okolišu. U cilju rješavanja ekoloških nedostataka, provode se unaprjeđenja već poboljšanih svojstva polimernih materijala, koji su od velikog značaja u svakodnevici. Posljednjih godina stavlja se sve veći naglasak na biorazgradive polimerne materijale, ekološki prihvatljive polimerne materijale dobivene iz prirodnih, obnovljivih izvora. Dobivanje iz prirodnih izvora omogućava im razgradnju u kontroliranim uvjetima i u prirodi (okolišu). Evolucija biorazgradivih polimera se zasniva na principu očuvanja okoliša i dobrobiti živih bića uslijed razvijanja ekološki prihvatljivih i netoksičnih materijala. Biorazgradivi polimeri su važni zbog svojih značajnih svojstva poput biorazgradivosti, biokompatibilnosti te netoksičnosti. Biorazgradnja je mogućnost polimernog materijala da se razgradi upotrebom različitih bakterija, gljiva, tj. mikroorganizama i enzima u okolišu. Razgradnja ovisi o više faktora poput temperature, prisutnosti odgovarajućih mikroorganizama, vlage, svjetlosti i vremena. Biokompatibilnost biorazgradivih polimernih materijala nam govori kako materijal nije štetan za živu okolinu i može izazvati biološki odgovor u tijelu u skladu sa željenom primjenom. Njihove specijalne karakteristike otvaraju vrata za široku i kontroliranu primjenu. Primjena biorazgradivih polimera došla je na svakodnevnu razinu i to u transportu, medicini (dostava lijekova, genetska terapije), farmaceutskoj industriji, prehrambenoj industriji, poljoprivredi, agronomiji te pakiranju ambalaža. Danas je od velikog značaja primjena biorazgradivih polimera u sustavu dostave lijekova uz preciznu tehnologiju što omogućuje kontrolirano i sigurno otpuštanje lijeka na ciljano mjesto unutar organizma. Hidrogelovi imaju sve veću ulogu nosača lijekova uslijed mogućnosti adsorpcije i različitim metodama pripreme. Hidrogelovi pripremljeni iz sintetskih polimera nisu ekološki prihvatljivi zato se kombiniraju s biorazgradivi polimerima, ponajviše polisaharidima kao što je škrob koji je netoksičan, biokompatibilan, pristupačan i niske cijene. U ovom radu su opisani hidrogelovi na bazi škroba, koji u kombinaciji sa sintetskim biorazgradivim polimerom poput polilaktidne kiseline (PLA), pružaju sigurniji i bolji sustav ciljanog otpuštanja lijekova.

2. BIORAZGRADIVI POLIMERI

2.1. Definicija biorazgradivih polimera

Riječ polimer dolazi iz grčkog jezika (*poly-* i *-mer*) što znači mnogo dijelova [1]. Polimeri su zajedničko ime za prirodne i sintetske kemijske tvari koje se sastoje od ponavljajućih jedinica (*mer*) međusobno povezanih tvoreći monomere, koji se potom povezuju kovalentnim vezama i daju makromolekule procesom polimerizacije [2]. S obzirom da se sastoje od velikog broja monomera, polimeri imaju velike molekulske mase koje se s vremenom smanjuju uslijed procesa razgradnje [1]. Različite i broj monomernih jedinica rezultira velikim brojem vrsta i svojstva polimera. Polimeri su do određene granice razgradivi, ali njihovi nusprodukti nisu pogodni u ekološkom razmatranju za razliku od biorazgradivih polimera, koji imaju sposobnost brze razgradnje i stvaranja netoksičnih, ekološki prihvatljivih nusprodukata [3]. Biorazgradivi polimeri su vrsta prirodnih polimernih materijala koji nastaju unutar živog organizma, tj. dobivaju se unutar bioloških sustava. Cijeli proces njihovog nastajanja, temelji se na biorazgradnji pomoću mikroorganizama i enzima koji omogućavaju da već netoksični biorazgradivi polimeri daju biokompatibilne produkte i netoksične nusprodukte koji se izlučuju prirodnim putem [4].

2.2. Biorazgradnja

Biorazgradnja je heterogeni proces prirodnog razlaganja materijala na jednostavnije komponente procesom biološke katalize, što je vrlo važno za održavanje ekološke ravnoteže. Biorazgradnja se odvija djelovanjem mikroorganizama (bioloških agensa) poput gljiva, bakterija i algi. Ovisno o vrsti materijala i ekološkim uvjetima kojima su oni izloženi poput tla, vode, odlagališta otpada i komposta, imamo različite mikroorganizme i različite brzine razgradnje. Mikroorganizmi proizvode enzime koji koriste osnovne strukturne jedinice materijala kao izvor energije uz dodatak ugljika, kisika, fosfora, magnezija i ostalih tvari potrebnih za njihov razvoj i rast [5]. Također, na njihov rast utječu i faktori kao što su temperatura, dostupnost kisika, pH vrijednost i redoks potencijal. Djelovanje mikroorganizama na polimere možemo opisati pomoću 2 pristupa:

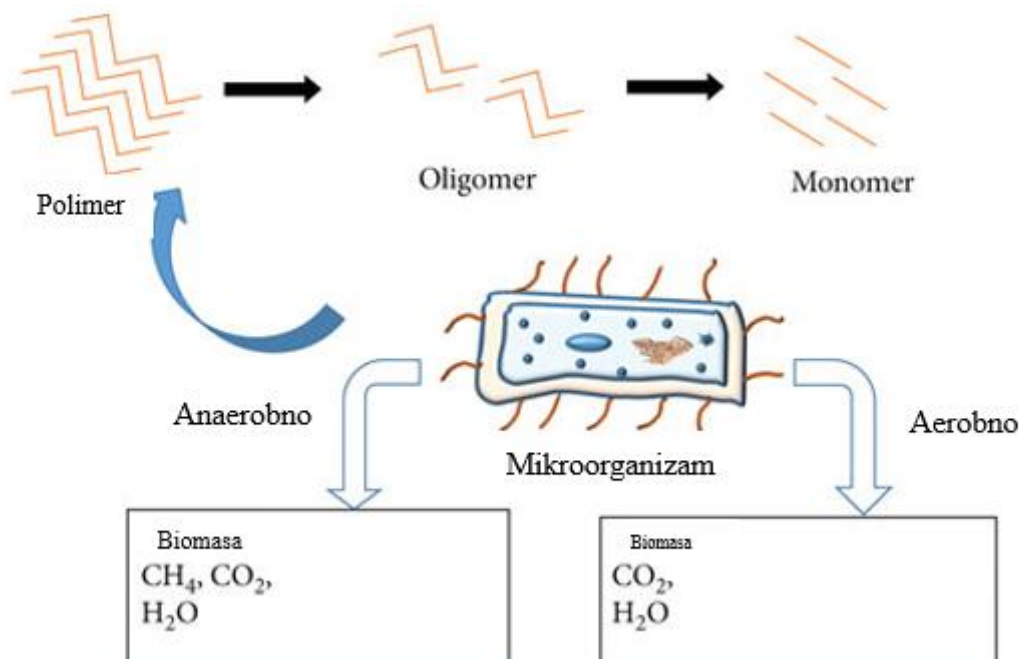
- 1) direktno djelovanje: razgradnja plastike koja se koristi kao hranjiva komponenta potrebna za rast mikroorganizma.
- 2) indirektno djelovanje: utjecaj metaboličkih produkata mikroorganizama [6]

2.2.1. Aerobna i anaerobna biorazgradnja

S obzirom na prisutnost kisika, biorazgradnja se može podijeliti na dva mehanizma : aerobni i anaerobni (Slika 1.). Aerobna biorazgradnja se odvija u prisutnosti kisika te mikroorganizmi potpuno razgrađuju organske tvari na nusproizvode kao što su voda i ugljikov dioksid. Postoje četiri stupnja aerobne biorazgradnje:

- 1) Biodeterioracija – neželjena promjena u svojstvima materijala (fizikalnim i kemijskim) uslijed biološkog djelovanja živih organizama [7].
- 2) Biofragmentacija – proces rasta populacije mikroorganizama koji proizvode enzime za razgradnju polimera [8]
- 3) Asimilacija – materijal se razgradio do molekulske mase koju mikroorganizmi mogu probaviti, tj. apsorbirati [9].
- 4) Mineralizacija – pretvorba organske u anorgansku komponentu [10].

Anaerobna biorazgradnja se odvija bez prisutnosti kisika. Radi se o sporijem procesu koji kao rezultat ima proizvodnju ugljičnog dioksida i metana. Od velikog je značaja za okoliš i ekonomsku politiku zbog zbrinjavanje krutog i tekućeg otpada što smanjuje emisiju stakleničkih plinova te povećava proizvodnju gnojiva [11].



Slika 1. Shematski prikaz biorazgradnje polimera u aerobnim i anaerobnim uvjetima [12]

2.2.2. Faktori koji utječu na biorazgradnju

Na učinkovitost i stupanj biorazgradnje utječe nekoliko faktora na koje se sve više obraća pozornost:

a) Struktura i morfologija polimera :

Prirodni polimeri se razgrađuju hidrolizom praćenom oksidacijom. Lanci sintetskih polimera s većim udjelom amorfne faze, tj. manje su podložni kristalizaciji, rezultiraju bržom razgradnjom. Isto tako sintetski polimeri koji imaju heteroatome u svojoj strukturi, imaju mogućnost biorazgradnje. Polimerni lanac mora biti dovoljno fleksibilan kako bi se mogao vezati na aktivno mjesto enzima. Budući da se većina enzimskih katalitičkih reakcija odvija u vodenom mediju, hidrofilna/hidrofobna svojstva polimera utječu na biorazgradnju. Vodeći se time, polimer s prisutnim i hidrofobnim i hidrofilnim dijelovima, povećava učinkovitost biorazgradnje.

b) Radijacija i kemijsko tretiranje :

Prirodni polimeri su biorazgradivi, ali kemijsko modificiranje može utjecati na učinkovitost biorazgradnje. Procesom fotolize i zračenja pomoću UV i gama zraka, nastaju radikali i/ili ioni koji cijepaju polimerne lance i omogućavaju umrežavanje pomoću odgovarajućih kemijskih i fizikalnih sredstva. Fotorazgradnja i kemijska razgradnja mogu dovesti do smanjenja molekulske mase do određene točke kod koje se može nastaviti napad mikroorganizama.

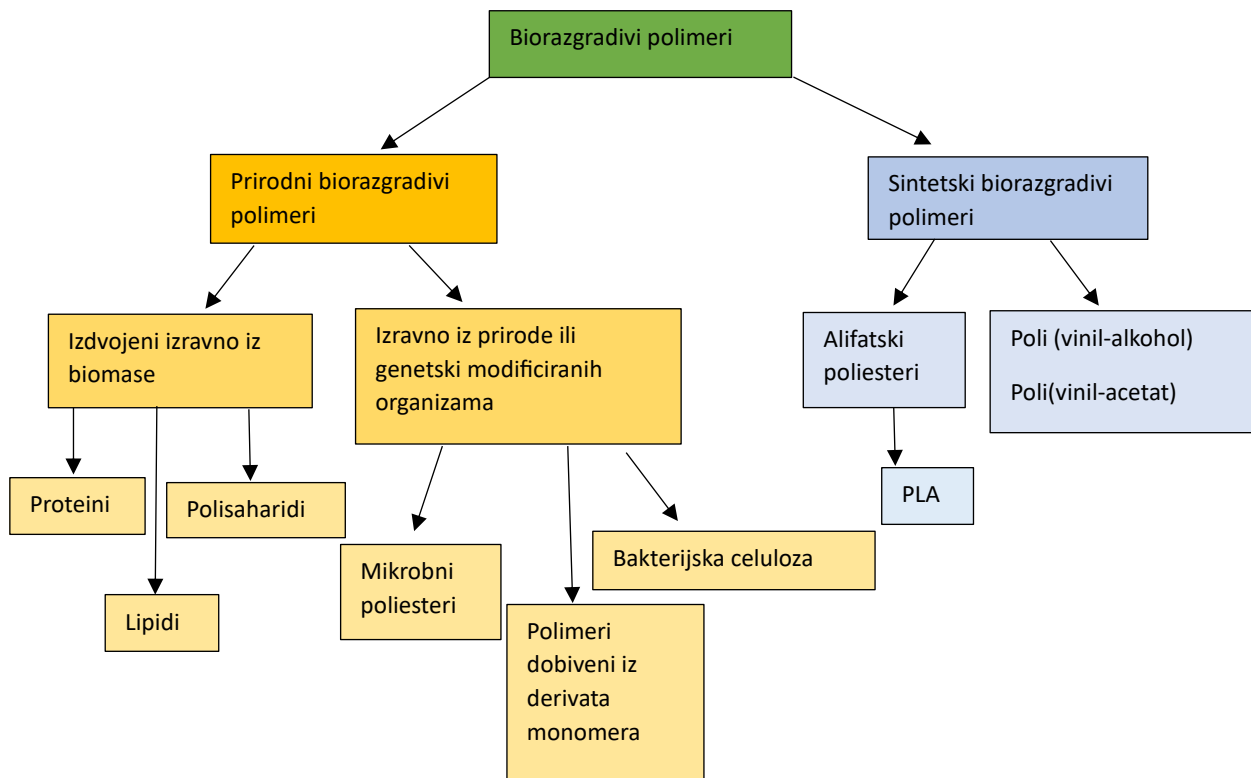
c) Molekulska masa :

Utjecaj molekulske mase polimera se može odraziti preko djelovanja dvije vrste enzima koje proizvode mikroorganizmi: egzoenzimi (razgrađuju polimere prema unutra, od terminalnih krajeva) i endoenzimi (razgrađuju polimere nasumično uzduž lanca). Prilikom djelovanja egzoenzima očekujemo veliki utjecaj molekulske mase na biorazgradnju dok kod djelovanja endoenzima očekujemo relativno mali utjecaj molekulske mase na biorazgradnju [13]. Sintetski polimeri, osim polivinil alkohola (PVA), nisu razgradivi kod molekulskih masa većih od 1000.

Također, svojstvo topljivosti u vodi ne rezultira uvijek učinkovitom biorazgradnjom [10].

2.3. Klasifikacija biorazgradivih polimera

Biorazgradivi polimeri se mogu klasificirati u više kategorija ovisno o njihovom kemijskom sastavu, podrijetlu, načinu dobivanja i prerade, ekonomskom značaju i primjeni. Glavna i važna podjela biorazgradivih polimera je prema podrijetlu na: prirodne biorazgradive polimere i sintetske biorazgradive polimere. Dok su prirodni polimeri dobiveni iz prirodnih izvora koji se uglavnom nalaze u sastavu živih bića, sintetski biorazgradivi polimeri se dobivaju iz obnovljivih izvora poput nafte (Slika 2.).



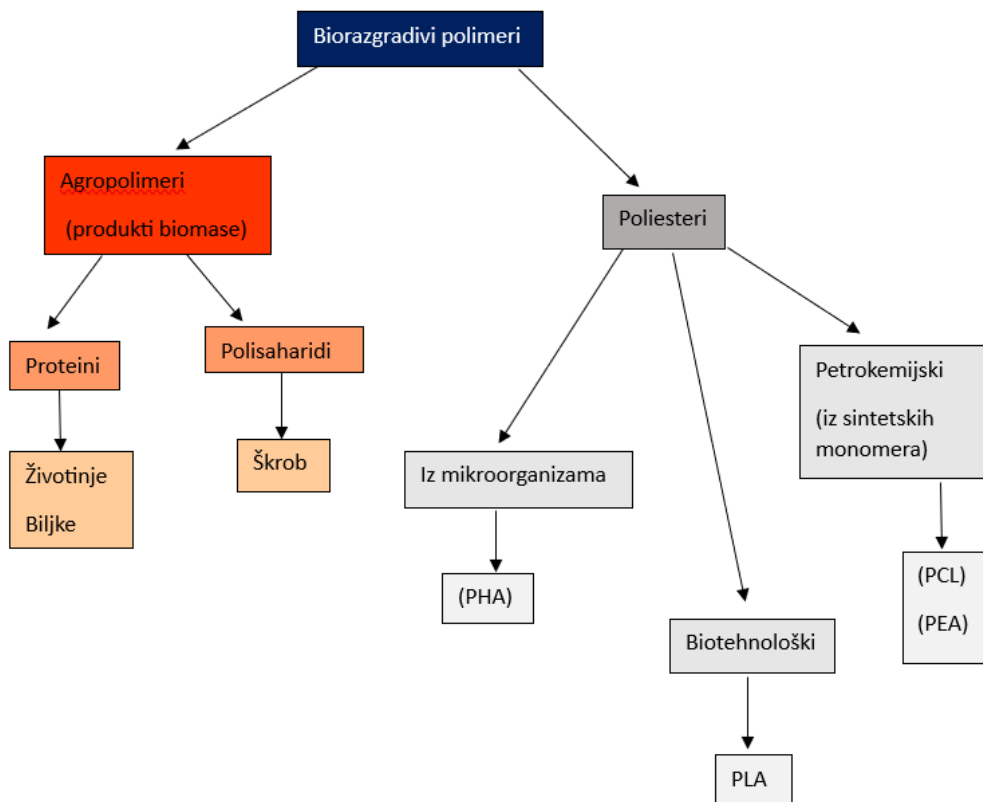
Slika 2. Shematski prikaz klasifikacije biorazgradivih polimera prema podrijetlu [13]

Prirodni i sintetski biorazgradivi polimeri imaju široki spektar svojstva te im njihova razlika u svojstvima pruža niz prednosti, ali i nedostataka (Tablica 1.).

Tablica 1. Prednosti i nedostaci biorazgradivih polimera [14]

Biorazgradivi polimeri	Prednosti	Nedostaci
Prirodni biorazgradivi polimeri	-obnovljivi -potpuno biorazgradivi -biokompatibilni -netoksični	-manje stabilni -velika površinska napetost -kompleksna struktura
Sintetski biorazgradivi polimeri	-biokompatibilni -bolja mehanička svojstva -kemijska stabilnost	-toksični -ne/djelomično biorazgradivi -skup način proizvodnje

Prema mogućnosti razgradnje dijelimo potpuno i djelomično biorazgradive polimere. Prirodni polimeri su skoro uvijek potpuno razgradivi, a sintetski ili mješavina prirodnih i sintetskih polimera su djelomično razgradivi. Iz ekonomskom i ekološkog pogleda, od sve većeg su značaja prirodni polimeri poput škroba, celuloze i hitina zbog svoje niske cijene, biorazgradivosti i obnovljivosti. Fizikalno ili kemijsko modificiranje takvih polimera pridonosi poboljšanju stabilnosti i fizikalnih svojstva materijala. Proizvodnja sintetski polimera poput poli(etilena) (PE) ili poli(etilentereftalata) (PET) iz obnovljivih izvora je od sve veće važnosti makar nisu biorazgradivi [13]. Prema načinu sinteze, polimere dijelimo na agropolimere i poliestere (Slika 3.). Agropolimeri su dobiveni iz biomase i njih karakterizira prisutnost glikozidne veze, dok se biorazgradivi poliesteri dobivaju djelovanjem mikroorganizama (poli(hidroksi-alkanoati)) ili sintetskim putem kao što su petrokemijski (iz sintetskih monomera) i biotehnoški (iz bio-derivata monomera) [3]. Biorazgradivi poliesteri, koji pripadaju plastici, se mogu razlagati zahvaljujući njihovim esterskim (hidrolizabilnim) vezama.



Slika 3. Shematski prikaz klasifikacije biorazgradivih polimera prema načinu sinteze [3]

2.3.1. Prirodni biorazgradivi polimeri

Prirodni polimeri nastaju u prirodi tijekom procesa rasta i razvoja organizama. Njihovo dobivanje podrazumijeva enzimsku katalizu, polimerizacijske reakcije (rast polimernog lanca) aktivnih monomera koji se formiraju unutar stanice tijekom složenih metaboličkih procesa [13]. Vrlo su raznovrsni s obzirom na podrijetlo i sastav (Slika 4.). Mogući izvori su :

- a) Biljke – riža, pšenica, krumpir, banana, kukuruz...
- b) Životinje – govedo, morske spužve, ribe, jastog, škampi...
- c) Mikoorganizmi – alge, gljive, bakterije...
- d) Poljoprivredni otpad [14]

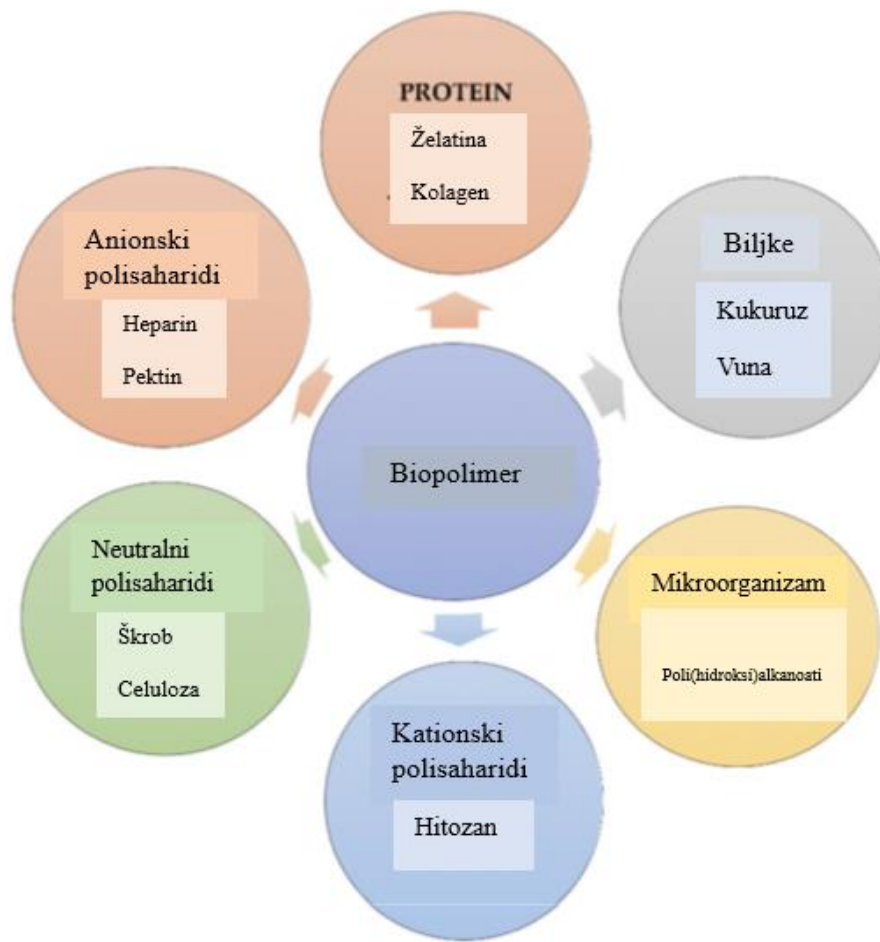
Također, važna podjela prirodnih polimera je i prema načinu dobivanja:

- 1.) Izravno iz biomase
- 2.) Izravno i prirode ili genetski modificiranih organizama

S obzirom na vrstu ponavljajućih jedinica (monomera) unutar lanca polimera imamo nekoliko glavnih skupina:

- 1.) Polisaharidi – škrob, celuloza, hitin, pektin,...
- 2.) Lignin
- 3.) Proteini – kolagen, elastin,...
- 4.) Mikrobni poliesteri – polihidroksialkanoati (PHA)
- 5.) Nukleinske kiseline

Prirodni polimeri se modificiraju ili im se dodaju aditivi za regulaciju i poboljšanje svojstva i time su pogodni za dobivanje prirodnih polimernih materijala. Na njihova svojstva ovise o strukturi, tj. duljini lanca, granjanju lanca i intermolekulskim vezama. Tako se stupanj kristaličnosti, koji utječe na fizikalna svojstva polimera, smanjuje povećanjem granjanja, a raste povećanje duljine lanca [15].



Slika 4. Shematski prikaz izvora prirodnih polimera[14]

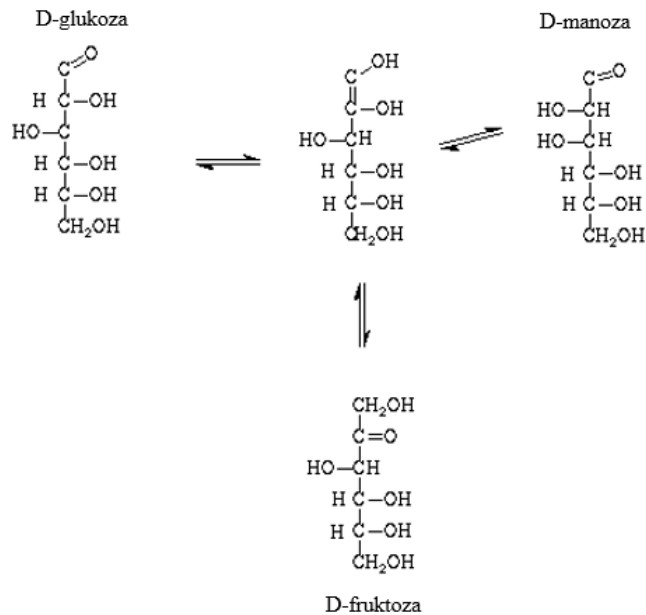
2.3.1.1. Biorazgradivi polimeri dobiveni izravno iz biomase

Mnoga istraživanja su provedena na temelju prirodnih polimera koji rješavaju ekološke probleme kao i probleme prekomjernog iskorištavanja fosilnih goriva. Primarno su bili korišteni u sastavu prehrane, ali njihov razvoj je doveo do proizvodnje biorazgradivih materijala. Najpoznatiji su škrob, celuloza i sojin protein.

- **POLISAHARIDI**

Polisaharidi su spojevi koji se sastoje od velikog broja monosaharida formule $(CH_2O)_n$. Ugljikovi atomi čine kostur molekule. Monosaharidi se međusobno povezuju glikozidnom vezom (α ili β najčešće na pozicijama 1,4) i time tvore niz vrlo raznolikih i biološki važnih spojeva. Primjer monosaharida su glukoza, galaktoza, fruktoza i gliceraldehid (Slika 5.). Spajanjem monosaharida dobivamo spojeve od disaharida, npr. saharoza i maltoza, do složenijih spojeva poput škroba i celuloze [16]. Mogu biti građeni od jedne (iste) vrste

monosaharida, npr. homopolisaharidi kao što su škrob, celuloza i pektin. Isto tako mogu se sastojati i od više različitih vrsta monosaharida, heteropolisaharidi, kao što je heparin. Važni predstavnici ove skupine su škrob, celuloza i glikogen [17].



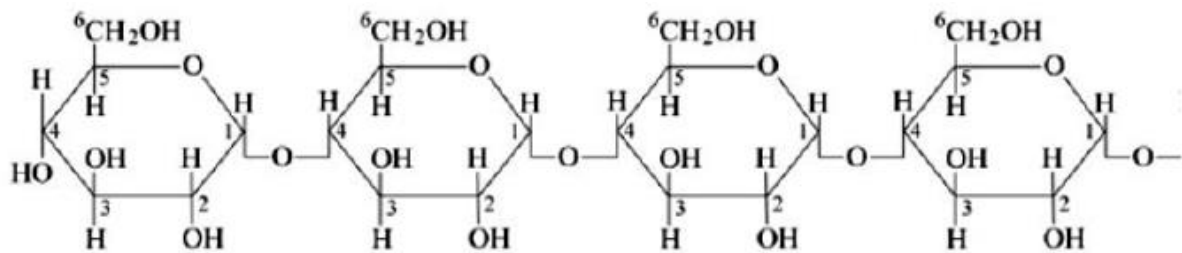
Slika 5. Shematski prikaz Fischerovih projekcijskih formula monosaharida [18].

Zastupljeni su u svim živim organizmima kao gradivna ili rezervna energetska jedinica. Prirodni polisaharidi su postali glavni predmet interesa u sustavu dostave lijekova kao i u biomedicinskom području. Njihovom modifikacijom dobivaju se materijali pogodni kao nosači u kontroliranom sustavu dostave lijekova.

Škrob

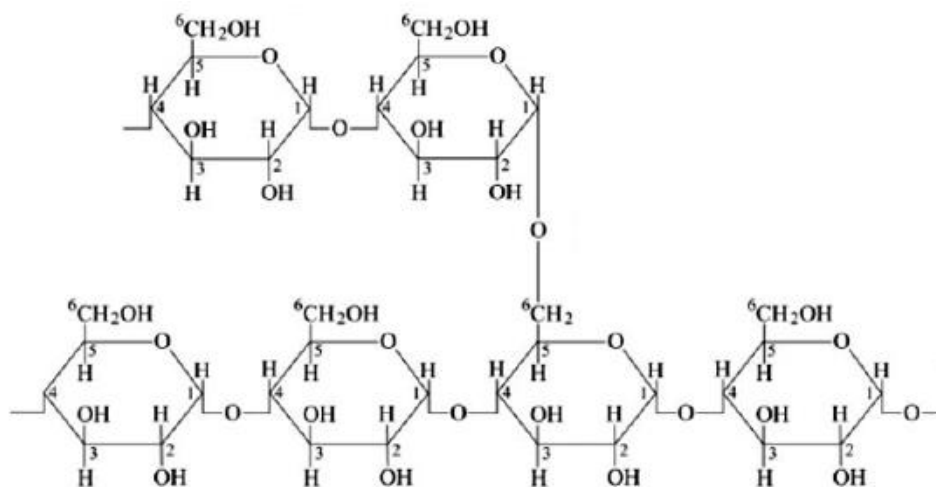
Škrob je polisaharid koji biljke poput krumpira, kukuruza i riže stvaraju procesom fotosinteze te njegovim razgrađivanjem i ponovnim nakupljanjem se stabilizira stvarajući granule i koristi za pohranjivanje energije. Od velikog je značaja za primjenu u biorazgradivim materijalima zbog svoje niske cijene, velike pristupačnosti i zato što se dobiva iz obnovljivih izvora. Ima ograničenu primjenu u industriji zbog ograničenih svojstva, ali modificiranjem (fizikalnim, kemijskim ili enzimskim postupcima) ta svojstva se mogu znatno poboljšati, npr. dobivanje termoplastičnog škroba (TPS). Škrob je homopolisaharid građen od jedinica D-glukoze (D-glukopiranoze) opće formule $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ međusobno povezanih α – vezama. S obzirom da se škrob nalazi u prirodi u obliku granula, ovisno o vrsti α – veze (1,4- ili 1,6-) i njihovom položaju unutar strukture, imamo dvije glavne gradivne komponente. Gradivne

jedinice, koje se razlikuju po stupnju granjanja, dijelimo na amilozu i amilopektin. Amiloza je linearni polimer građen od jedinica α -D-glukoze međusobno povezanih većinski α -1,4-glikozidnom vezom (Slika 6.), dok se ponegdje mogu nalaziti α -1,6-glikozidne veze svakih 160-400 molekula. Amilopektin je vrlo razgranati oblik amiloze. Građen je od jedinica α -D-glukoze međusono povezanih α -1,4-glikozidnom vezom, ali i značajnim α -1,6-glikozidnim vezama svakih 24-30 molekula što rezultira stvaranjem grana (Slika 7.). Molekulska masa pojedine gradivne komponente je povezana sa stupnjem granjanja. Vodeći se time, amilopektin ima veliki stupanj granjanja i time veću molekulsku masu od amiloze. Udio amiloze i amilopektina u škrobu ovisi o izvoru. Različit udio dovodi do različitih svojstva materijala. Tako imamo komercijalne biljke (pšenica, riža i kukuruz) koje sadrže škrob građen samo od molekula amilopektina, tzv. voštani škrob [19]. Voštani škrob se koristi za lakše formiranje teksture (viskoznosti) i produljuje vijek trajanja prehrambenih proizvoda [20].



Amiloza

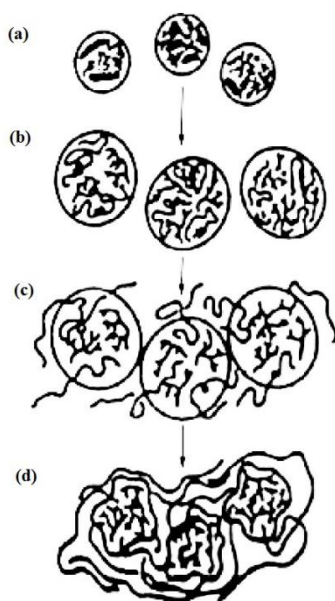
Slika 6. Shematski prikaz kemijske strukture amiloze [13]



Amilopektin

Slika 7. Prikaz kemijske strukture amilopektina [13]

Fizikalnom ili kemijskom modifikacijom škroba, stabiliziramo njegova pozitivna svojstva te uklanjamo nepoželjne karakteristike ili osiguravamo nove karakteristike. Glavna ograničenja kod prirodnog škroba su velika osjetljivost na retrogradaciju, reakciju koja se odvija kada se prirodni škrob zagrijava i otapa u vodi te gubi kristalnu strukturu molekula amiloze i amilopektina i one hidratiziraju u viskoznu otopinu [21]; velika viskoznost kod niskog udjela krutine dovodi do poteškoća u rukovanju s komponentom. Kemijska modifikacija je češće korištena u industrijskoj sredini u kojoj se provode reakcije ili obrada škroba pomoću kemijskih reagensa kako bi se uveli novi supstituenti za molekulsko cijepanje, oksidaciju ili promjenu redoslijeda molekula. Temelji se na kemiji hidroksilnih skupina (-OH) i njihovom podlijeganju kemijskim reakcijama poput oksidacije, esterifikacije i umrežavanja. Fizikalno- kemijska svojstva tako modificiranog škroba ovise o stupnju polimerizacije koji se veže uz broj supstituiranih hidroksilnih skupina. Reakcije umrežavanja škroba se koriste za poboljšanje čvrstoće strukture nabubrenih granula uslijed želatiniranja škroba te se najčešće primjenjuje u prehrambenoj industriji. Fizikalna modifikacija škroba podrazumijeva termomehaničku deformaciju koja kao rezultat daje termoplastični škrob (TPS) [19]. Termoplastični škrob se dobiva plastifikacijom, npr. procesom ekstruzije uz plastifikator poput glicerola ili vode [22], prirodnog škroba koristeći toplinu i pritisak kako bi se u potpunosti narušila kristalna struktura prirodnog škroba i formirao amorfni termoplastični škrob. Obrada TPS-a podrazumijeva ireverzibilan proces želatiniranja (Slika 8.), tj. narušavanja molekulskog poretka unutar granula uslijed interakcije škroba i vode.

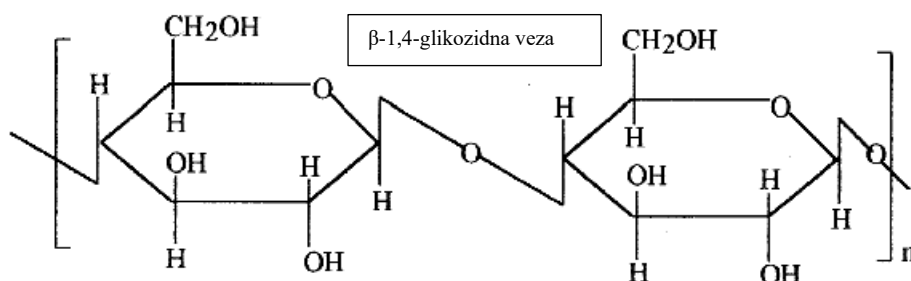


Slika 8. Shematski prikaz procesa želatiniranja škroba [13]

Prvo imamo granule škroba Slika 8 (a) koje se sastoje od amiloze (linearni dio) i amilopektina (razgranati dio). Dodatkom vode narušava se kristalnost i dolazi do pucanja heliksa Slika 8 (b). Daljnjim dodatkom vode uz zagrijavanje, granule kreću bubriti i amiloza izlazi van Slika 8 (c). Preostale granule s amilopektinom se raspadaju i zadržavaju unutar matrice amiloze Slika 8 (d). Ovisno o izvoru škroba i procesnim uvjetima, TPS materijal može poprimiti razna svojstva pogodna za različite primjene. Materijali koji sadrže TPS tvore dobru oksidativnu barijeru, imaju veliku propusnost vode, nisu električki nabijeni i imaju malu toplinsku stabilnost [13]. TPS u kombinaciji s termoplastičnim poliesterima je od velikog značaja kao baza za gelove. Makar se TPS često koristi zasebno kod topivih pjena koje se mogu kompostirati, gelovi dobiveni s poliesterima su biorazgradivi i primjenjivi u raznim područjima poput pakiranja ambalaže i agrokulturi [19].

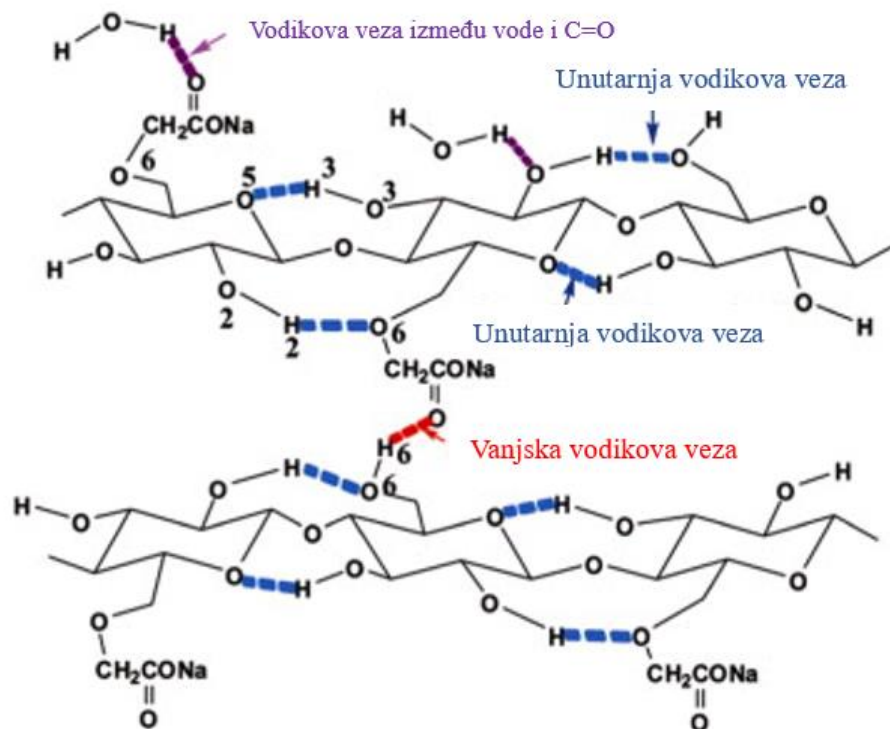
Celuloza i njeni derivati

Celuloza je jedan od najvažnijih i najrasprostranjenijih organskih spojeva diljem svijeta. Nije topljiva u vodi i organskim otapalima, a karakterizira ju njena bijela vlaknasta struktura. Glavni je strukturni materijal biljnoga svijeta, tj. osigurava čvrstoću i oblik staničnih zidova biljaka. Velika većina zelenih biljaka fotosintezom proizvodi glukozu koja polimerizira u celulozu, ali se isto tako sintetizira ili ekstrahira iz poljoprivrednih ostataka. Unutrašnji, mekši dijelovi biljaka se sastoje od celuloze i njen udio ovisi o vrsti biljke, okolini u kojoj se biljka razvija i zrelosti biljke. Najznačajnija primjena celuloze je u industriji papira, tekstilnoj industriji, u proizvodnji drvenih proizvoda i filmova te od nedavno i kao izvor biogoriva. Celuloza je homopolisaharid koji se sastoji od jedinica D-glukopiranoza (anhidroglikoznih jedinica) međusobno povezanih β -1,4-glikozidnom vezom (Slika 9.).



Slika 9. Prikaz kemijske strukture molekule celuloze [13]

Ovakva glikozidna veza, čija duljina ovisi o izvoru celuloze, nema sposobnost slobodne rotacije što rezultira stvaranjem dugačkih, ravnih lanaca bez granjanja. Molekulska struktura uzrokuje razna svojstva kao što su hidrofilnost, kiralnost, razgradljivost i kemijska varijabilnost uzrokovana velikom reaktivnošću donorskih skupina (-OH). Uglavnom se molekule nalaze u stabilnoj konformaciji stolice. Između molekula glukoze, javljaju se intramolekularne i intermolekularne vodikove veze, zaslužne za stvaranje mikrofibrila koji se nastavljaju povezivati u fibrile i naposljetku do celuloznih vlakna (Slika 10.). Celuloza ima veliki stupanj kristalnosti i veliku molekulsku masu te je netopljiva u svim otapalima osim najagresivnijih otapala koja razaraju vodikove veze. Biorazgradnja celuloze je komplicirana jer se za željenu primjenu najčešće nalazi u kombinaciji s ligninom, ali čista celuloza se srećom vrlo brzo razgrađuje. Derivati celuloze su od velikog značaja u industriji zbog svoje krutosti, propusnosti vodene pare, otpornosti na nagrizanje, prozračnosti i izgledu [13,23].



Slika 10. Strukturalni prikaz vodikovih veza unutar celuloznog vlakna [13]

Lignin i hemiceluloza

Hemiceluloza (poluceluloza) predstavlja polisaharid biljnog podrijetla koji se može otopiti/razgraditi u razrijeđenim lužinama, ali ne i pomoću enzima α -amilaze. Građena je od velikog broja monosaharida poput heksoza (glukoza, manoz), pentoza (ksiloza) i poliuronskih

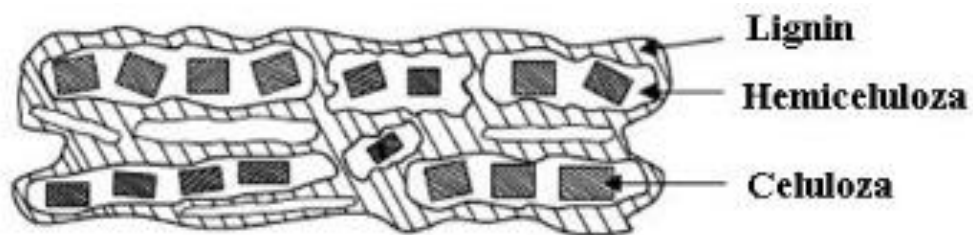
kiselina. Najčešće se sastoji od ksilana ($C_5H_8O_4$)_n povezanih β-1,4-glikozidnom vezom, uz supstituente poput arabinoze i metil-glukoronske kiseline [19].

Hemiceluloza se razlikuje od celuloze u tri dijela :

- 1) Hemiceluloza sadrži više molekula šećera monomera, dok celuloza sadrži isključivo D-glukopiranoze
- 2) Hemiceluloza ima veliki stupanj razgranatosti lanca što pridonosi njenoj amorfnoj strukturi, dok je celuloza linearni polimer
- 3) Stupanj polimerizacije prirodne celuloze je 10-100 puta veći nego kod hemiceluloze

Uz celulozu i hemicelulozu, lignin je treća važna komponenta drva te se nalazi u obliku razgranate strukture građene od tri kopolimera derivata fenol-propana.

Struktura lignina je kompleksna, velike molekulske mase, sastoji se od alifatskih i aromatskih dijelova te je potpuno amorfna i hidrofobna po prirodi što biljkama daje čvrstoću. Struktura ovisi o biljci iz koje se sintetizira i načinu dobivanja (ekstrakcije). Netopljiv je u većini otapala i ne može se razgraditi do monomernih jedinica. Prirodna vlakna biljke sastoje se od celuloze, hemiceluloze, lignina, pektina (anionski polisaharidni kompleks sastavljen od β-1,4-vezanih ostataka D-galakturonske kiseline i metilne esterifikacije karboksilnih skupina) i voštanih komponenti, a lignin predstavlja matricu u kojoj su raspoređena celulozna vlakna (Slika 11.) [13].



Slika 11. Prikaz strukture vlakna stanične stijenke [13]

- **PROTEINI** (*polipeptidi*)

Proteini se definiraju kao prirodni polimeri koji imaju mogućnost stvarati amorfne trodimenzionalne strukture stabilizirane nekovalentnim interakcijama. Njihova svojstva prvenstveno ovise o heterogenosti strukture, toplinskoj osjetljivosti i hidrofiličnim svojstvima.

Sojin protein

Sojino zrno se u prehrambenoj industriji upotrebljava kao izvor ulja i pri tome se koncentrira i izolira kao dodatni produkt. Ovisno o sadržaju proteina dijeli se na sojino brašno (50-59% proteina), koncentrat (65-72% proteina) ili izolat (više od 90% proteina). Sastoji se od kompleksa proteina, većinski globulina, s različitim svojstvima. Sojin protein bogat i jeftin izvor sastojaka u prehrambenom primjeni, npr. mesnim i mliječnim proizvodima. Također, upotrebljava se za dobivanje jestivih i ekološki prihvatljivih biorazgradivih folija koje su fleksibilni, glatki i prozirni te imaju dobra mehanička svojstva, ali su slabo otporni na vodu [13].

Kolagen i želatina

Kolagen je jedan od najrasprostranjenijih proteina u ljudskom tijelu (50% svih proteina) jer ima ulogu veziva te se nalazi u koži, tetivama i kostima. Podržava mehanička naprezanja i daje čvrstoću vezivnom tkivu. Kolagen je od sve većeg značaja u biomedicinskom području zbog svoje niske imunogenosti i visoke biokompatibilnosti [24]. Građen je od velikog broja aminokiselina (pretežito oko 33% glicina, 25% prolina i 25% hidrokisiprolina) i ovisno o sastavu i duljini α -lanca pronalazimo (20+) različite tipove kolagena. Najčešći tipovi su I-IV, gdje tip I prevladava u 90% ljudskog kolagena. Kolagen je hidrofilni protein zahvaljujući velikom udjelu kiselih, lužnatih i hidrosiliranih aminokiselinskih ostataka koji prevladavaju nad lipofilnim ostacima. Podliježe razgradnji unutar organizma uslijed djelovanja enzima te uz specifična fizikalno-kemijska, mehanička i biološka svojstva ima raznovrsnu primjenu. Toplinskim ili kemijskim tretiranjem polipeptidnih lanaca (trostruka α -uzvojnica) kolagena, dobivamo produkt zvan želatina. Želatina se dobiva pomoću dva procesa:

- 1) Kolagen u koži ili demineraliziranim kostima se djelovanjem vapna djelomično polimerizira uslijed razaranja kovalentnog umreženja. Hidroliza rezultira otpuštanjem kolagenskog materijala koji se može prevesti u čvrsto stanje pri neutralnom pH i temperaturi oko 69-90°C (tip B).
- 2) Kiseli proces koji podrazumijeva natapanje kože ili kose u razrijeđenoj kiselini praćeno ekstrakcijom pri nižim vrijednostima pH (tip A).

Primjena kolagena i želatine je od velikog značaja u farmaceutskoj industriji (proizvodnja kapsula), prilikom kirurških zahvata (implantati, zavoji za rane) i prehrambenoj industriji (gelovi, folije) [13].

2.3.1.2. Biorazgradivi polimeri dobiveni izravno iz prirode ili genetski modificiranih organizama

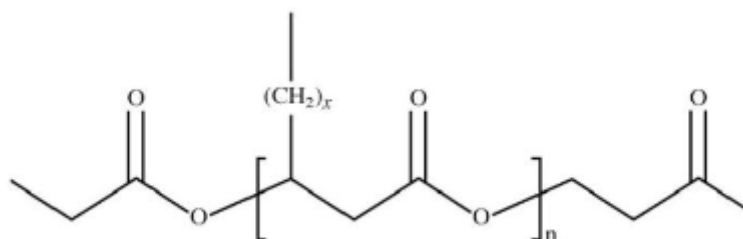
- *MIKROBNI POLIESTERI*

Mikrobni poliesteri, polimeri koji sadrže esterske skupine u svojoj strukturi, se proizvode biološkim djelovanjem mikroorganizama i njihovim brzim raspadom unutar organizama živih bića. U biomedicini se koriste kao implantati i nosači lijekova [13].

Poli(hidroksi-alkanoati) (PHA)

Poli(hidroksi-alkanoati) su međustanični, alifatski biorazgradivi polimeri (Slika 12.) koji se dobivaju djelovanjem puno bakterija uslijed kojeg se međustanični ugljik i energija pakiraju u obliku granula. Molekulska masa poliestera može biti od desetak do nekoliko tisuća, ovisno o uvjetima rasta, soju bakterija i izvoru ugljika. Svojstva (mehanička i toplinska) PHA variraju ovisno o stupnju polimerizacije, o kopolimerizaciji različitih monomera ili miješanjem s drugim biorazgradivim polimerima te promjeni bočnih skupina lanca (-R) [19].

Od sve veće važnosti je PHA dobiven bakterijskim djelovanjem jer ima veliki izbor obnovljivih izvora, biorazgradiv je i pokazuje svojstvo velike biokompatibilnosti kao termoplastični materijal. Ova svojstva dovode do potencijalne zamjene nerazgradivih materijala s PHA. Uslijed velikih troškova proizvodnje, samo je nekoliko dostupnih dostavljača PHA koji se sve više koristi u pakiranju ambalaže [13].



Slika 12. Kemijska struktura poli(hidroksi-alkanoata) [13]

- *BAKTERIJSKA CELULOZA (BC)*

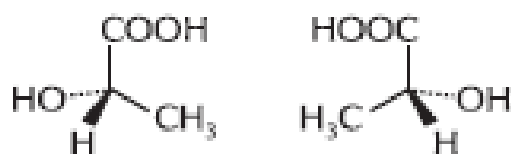
Bakterijska celuloza (BC) je specifični produkt metaboličkih reakcija i služi kao zaštitna prevlaka te ima brojne primjene u industriji papira, prehrambenoj industriji i medicini. Dobivena je djelovanjem bakterija iz roda *Acetobacter*, *Rhizobium*, *Agrobacterium* i *Sarcina* od kojih je najučinkovitija gram-negativna bakterija *Acetobacter xylinum*. Proučavanjem bakterijske celuloze i usporedbom s biljnom celulozom (PC), utvrđeno je da su kemijski slične, ali postoje razlike u makromolekularnoj strukturi i svojstvima, npr. BC stvara lance koji međusobnim povezivanjem tvore subfibrile tanjih dimenzija (širina i debljina) u odnosu na subfibrile PC [13]. Također, BC se razlikuje od PC po velikom stupnju kristalnosti (preko 60%) i različitom stupnju polimerizacije. Bakterijska celuloza je uglavnom kemijski čišća zbog toga što u svom sastavu ne sadrži hemicelulozu i lignin za razliku od biljne celuloze.

- *POLIESTERI DOBIVENI IZ BIO-DERIVATA MONOMERA*

Ovoj skupini pripadaju biorazgradivi polimeri dobiveni polikondenzacijom ili polimerizacijom uslijed otvaranja prstena bioloških derivata monomera [13].

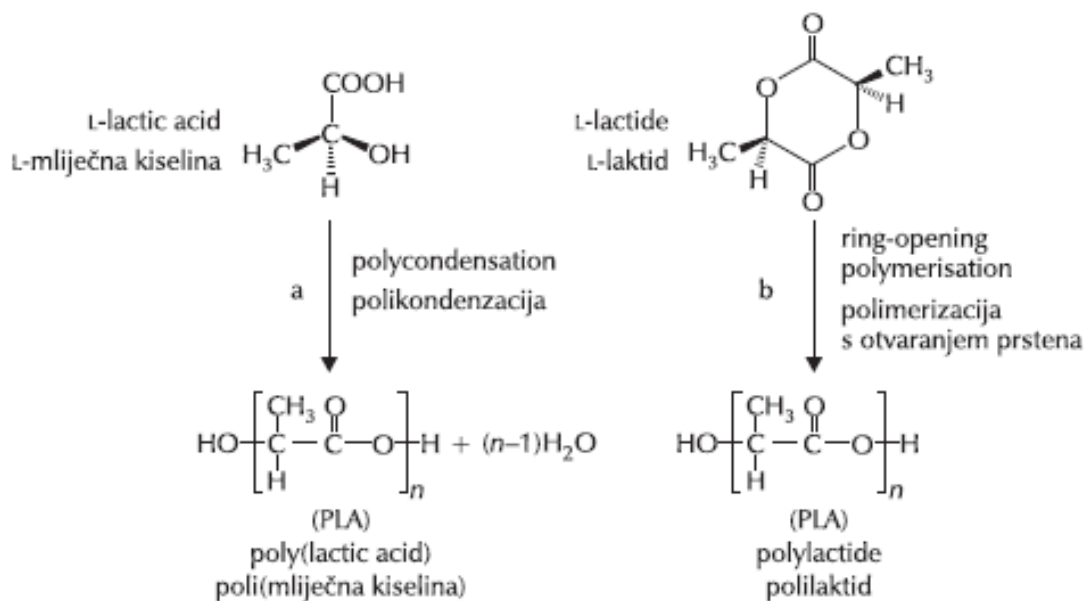
Polilaktidna kiselina ili polilaktid (PLA)

Polilaktid privlači sve veću pozornost zbog mogućnosti dobivanja iz obnovljivih izvora, kompostiranja, biorazgradivosti [13]. PLA je termoplastični prirodni produkt koji se može pronaći u mliječnim proizvodima ili pak ljudskim mišićima, ali također može biti kemijski sintetiziran iz fosilnih sirovina. Ovisno o uvjetima sinteze i odabiru mikroorganizama, formiraju se dva moguća optički aktivna izomera: L- i D-laktična kiselina zahvaljujući kiralnom C atomu (Slika 13.).



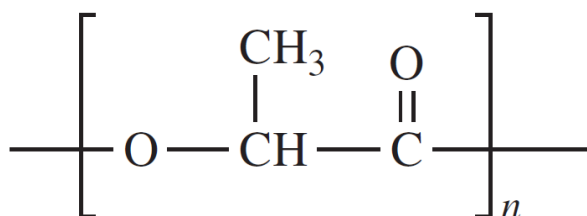
Slika 13. Molekularna struktura L-(lijevo) i D-mliječne kiseline(desno) [19]

PLA se ne može formirati u prirodi nego nastaje polikondenzacijom laktične kiseline ili polimerizacijom laktida uslijed otvaranja prstena (Slika 14.).



Slika 14. Dva načina dobivanja polilaktida [19]

Direktna polikondenzacija se rijetko koristi zbog zahtjevnih reakcijskih uvjeta i održivosti stabilnog nastajanja produkta. PLA se definira kao vrsta termoplastičnog poliestera koji nastaje dehidratacijom praćenom polimerizacijom otvaranjem prstena laktične (mliječne) kiseline kao monomera (Slika 15.). Nakon uklanjanja vode, dva monomera se povezuju stvarajući dimer u obliku prstena. U prisutnosti katalizatora molekule se nastavljaju povezivati u makromolekule formirajući polilaktid otvaranjem prstena [19].

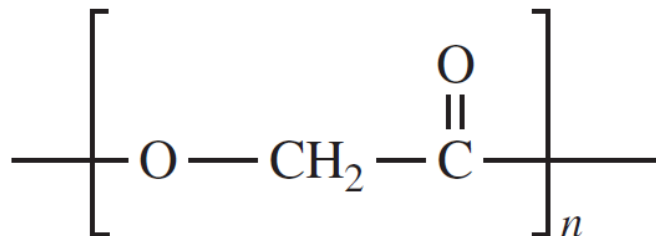


Slika 15. Kemijska struktura polilaktida [13]

Zahvaljujući kombinaciji svojstva kao što su biorazgradivost i biokompatibilnost, PLA ima veliku primjenu u medicini za proizvodnju kirurških šavova i implantata. Također, primjenjuje se i u farmaceutskoj industriji kod sustava dostave lijekova i u kombinaciji s drugim biorazgradivim polimerima za dobivanje raznih termoplastičnih proizvoda [19].

Poliglikolna kiselina ili poliglikolid (PGA)

Poliglikolid je biorazgradivi, termoplastični polimer koji pripada skupini najjednostavnijih linearnih i alifatskih poliesteri (Slika 16.).



Slika 16. Kemijska struktura poliglikolida [13]

PGA se dobiva polikondenzacijom ili polimerizacijom otvaranjem prstena glikolne kiseline kao monomera. Netopljiv je u vodi zbog većeg stupnja kristalnosti (44-55%). Topljivost PGA je specifična jer ovisi o molekularnoj masi kao i o otapalu. Pri velikim molekularnim masama je netopljiv u gotovo svim organskim otapalima, dok se pri manjim molekularnim masama oligomeri razlikuju u fizikalnim svojstvima što ih čini topljivijim. Vrlo je topljiv u visoko fluoriranim otapalima, npr. heksafluoroizopropanolu (HFIP). Zbog prisutnih esterskih veza u osnovnom lancu, podliježe svojstvu hidrolitičke nestabilnosti. PGA se primjenjuje u medicini kod proizvodnje implantata, vijaka te u sustavu dostave lijekova.

2.3.2. Sintetski biorazgradivi polimeri

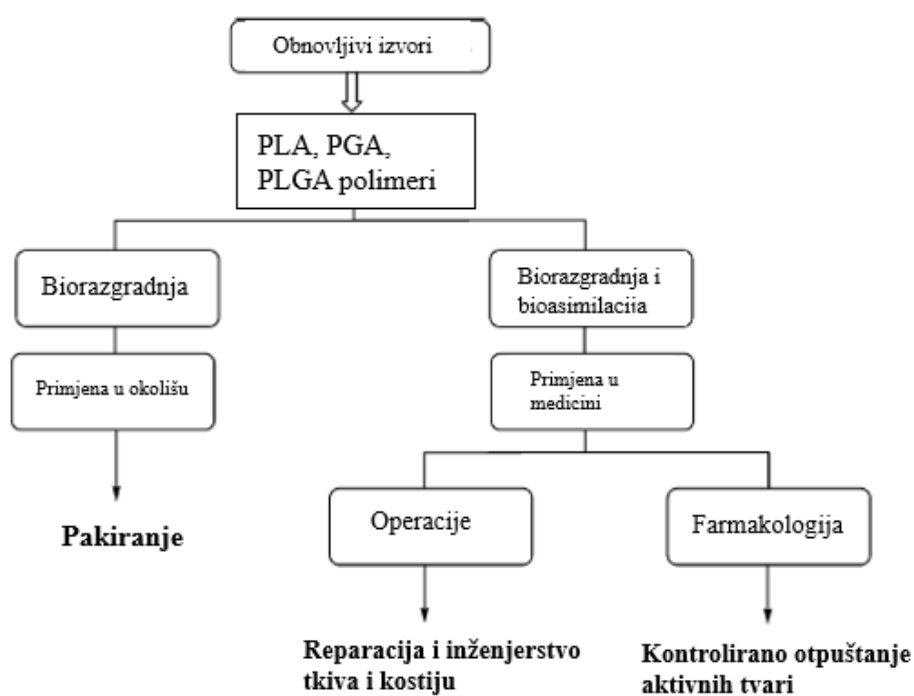
Sintetski biorazgradivi polimeri koji su od velike važnosti, pripadaju skupini poliesteri poput PLA i PGA i njihovih kopolimera. Imaju veliku primjenu kod šavova, kirurških uređaja i u sustavu dostave lijekova [25].

2.3.2.1. Alifatski poliesteri

Poliesteri su skupina polimera koji u svojoj strukturi lanca sadržavaju esterske skupine. Alifatski poliesteri mogu biti biorazgradivi, ali isto tako posjeduju slaba mehanička i toplinska svojstva za razliku od aromatskih poliesteri koji imaju izvrsna svojstva materijala, ali su otporni na mikrobnog djelovanje. Samo mali broj alifatskih poliesteri podliježe enzimskoj razgradnji, a još manji broj je biorazgradiv [13].

- *Poliglikolid (PGA), polilaktid (PLA) i njihovi kopolimeri*

Poliglikolid, polilaktid i njihovi kopolimeri se najčešće primjenjuju u medicini, farmaciji i pakiranju ambalaža (Slika 17.). Desetljećima se koriste za primjenu u kirurškim područjima za proizvodnju šavova i uređaja, ali od sve većeg značaja je njihova upotreba u kontroliranom sustavu dostave lijekova (aktivnih komponenti) za veću terapijsku učinkovitost [26]. Već spomenuto, PGA se dobiva polikondenzacijom glikolne kiseline, polimerizacijom otvaranjem prstena glikolida i polikondenzacijom halogenoacetata u čvrstom stanju. Polikondenzacija glikolne kiseline je najjednostavniji način pripreme PGA, ali ne i najučinkovitiji zbog dobivanja produkta male molekulske mase. Dok se PLA dobiva direktnom kondenzacijskom polimerizacijom, direktnom polikondenzacijom u azeotropnom sustavu i polimerizacijom otvaranjem prstena laktida. Polimerizacija otvaranjem prstena laktida je najbolji način pripreme PLA i pogoduje dobivanjem PLA velike molekulske mase. Uspoređujući ova dva alifatska poliesteri, PLA je hidrofobniji i topljiviji u organskim otapalima u odnosu na PGA [13]. Ovi poliesteri osim što su biorazgradivi, također mogu asimilirati. Hidrolizom u mediju dobivamo laktičnu i glikolnu kiselinu koje su netoksične komponente sposobne se izlučiti Krepsovom ciklusom u obliku vode i ugljikova dioksida. Kombinacijom fizikalnih svojstva i biorazgradivosti dobivamo kopolimere pogodne za mnoge primjene. Svojstva kopolimera PLA i PGA se mogu poboljšati različitim udjelima laktične/glikolne kiseline te pomoću stereokemije (D- i L-) monomera [26].



Slika 17. Praktična primjena sintetskih biorazgradivih polimera PLA i PGA [26]

2.4. Primjena biorazgradivih polimera

Polimerni materijali imaju raznovrsnu primjenu diljem svijeta (transport, brodogradnja, elektroindustrija) uslijed njihovih izvrsnih svojstva poput dobre kemijske postojanosti, malog faktora trenja, velike rastezne čvrstoće, dobre otpornosti na trošenje i lakog oblikovanja. Lako zamjenjuju svakodnevne materijale kao što su : metal, staklo i drvo. Polimeri i njihova svojstva koriste se u raznim područjima tehnologije i zaslužna su za otkriće i unaprjeđenje novih uređaja, strojeva i materijala. Mogući nedostaci polimernih materijala su: laka zapaljivost, podložnost starenju, utjecaj prerade i vanjskih uvjeta, mali modul elastičnosti te neekonomična izrada manjeg broja proizvoda [27]. Zbog želje za poboljšanjem svojstva polimernih materijala, do sve većeg izražaja dolazi priprava i upotreba biorazgradivih i ekološki prihvatljivih polimera. S obzirom da se njihova proizvodnja temelji na obnovljivim izvorima, biorazgradivi polimeri mogu poboljšati ekološku situaciju zamjenjujući sintetske polimere, ali ne i riješiti problem ekološkog otpada [19]. Primjena biorazgradivih polimera uključuje mnoga znanja iz područja tehnologije i drugih sektora kao što su poljoprivreda, prehrambena industrija, pakiranje ambalaža, agronomija, farmacija i biomedicina (Slika 20.).



Slika 20. Primjena biorazgradivih polimera [28]

- **Primjena u medicini i farmaciji**

Znanost i tehnologija su važni faktori koji utječu na životni vijek ljudi. Zahvaljujući novoj tehnologiji, metodama, pristupu i materijalima, povećava se terapijska učinkovitost i smanjuje se stopa mortaliteta. Biorazgradivi polimeri se koriste:

- 1) Za zamjenu oštećenih ili nefunkcionalnih tkiva, npr. unutar zgloba, umjetni srčani zalisci i krvne žile, rekonstrukcija zuba i intraokularnih leća.
- 2) Za popravak tkiva pomoću šavova, kod pločica za prijelom kostiju i uređaja za popravak ligamenata i tetiva.
- 3) Za zamjenu svih ili djelomičnih funkcija glavnih organa, npr. hemodijaliza (zamjena funkcije bubrega), oksigenacija (pluća), isporuka inzulina (gušterača), itd.
- 4) Za kontroliranu dostavu lijekova na ciljano mjesto, npr. izravno na tumor [29].

Važne karakteristike biorazgradivih polimera koje ih čine pogodnim za raznovrsnu primjenu jesu biokompatibilnost, biorazgradivost, mehanička otpornost i bioapsorpcija [30]. Tako se biorazgradivi poliesteri koriste kao porozne strukture u inženjerstvu tkiva zbog dobrih mehaničkih svojstva i prilagodljive brzine razgradnje [31]. Prirodni biorazgradivi polimeri poput proteina, koji su važna komponenta tkiva, koriste se kao biomaterijali kod šavova, kao hemostatska sredstva, podloge za inženjerstvo tkiva i kod sustava dostave lijekova. Kolagen, keratin i želatina se koriste za dobivanje folija, hidrogelova, nanogelova i porozne podloge (Tablica 2.). Hitin i njegovi derivati se koriste kao antikoagulansi, antikolesterolna sredstva, antitumorske komponente i dobri su nosači lijekova.

Tablica 2. Primjeri biorazgradivih polimera u medicini [28]

Biorazgradivi polimer	Primjena
Kolagen, PGA	Veživni materijali (npr. šavovi)
Poli(L-laktid), tj. PLLA, poliglaktin	Materijali za ispravljanje kostiju (npr. pločice, vijci) Umjetni ligamenti, krvne žile, tetive
Želatina	Antiadhezijski materijali (npr. žele, sprej)
Kolagen, hitin, poliglaktin	Prevlake za rane
Razgradivi polimeri	Dostava lijekova

Sintetski biorazgradivi polimeri, npr. PLA i PGA, se koriste kod biomedicinskih implantata i uređaja jer imaju dobru sposobnost oblikovanja, pogodna mehanička svojstva i izvrsna svojstva formiranja vlakna. Od velikog su značaja kod unutarnjeg ispravljanja kostiju poput zamjene ligamenata i nerazgradivih vlakna. Implantati od biorazgradivih materijala se lakše uklanjaju, ne ometaju rendgenske snimke, ali su skuplji od metalnih implantata i znaju dovesti do upale okolnog tkiva [32]. Također, poliuretani i poli(eter-uretan) imaju dobru biokompatibilnost i mehanička svojstva što ih čini pogodnim kod implantata. Polianhidridi se sve više istražuju u području kontrolirane dostave lijekova vezano uz poremećaje očiju [30].

- **Primjena u prehrambenoj industriji**

U zadnjih par desetljeća, upotrebom znanosti, inženjerstva i biotehnološke opreme raste sve veći broj modificiranih prehrambenih proizvoda. Kao rezultat dobivamo tržišnu hranu koja je promijenjena i poboljšana u smislu izgleda, okusa i financijski je održljivija. Biorazgradivi materijali se u ovom području proučavaju zbog boljih nutritivnih svojstva, bioreaktivne sposobnosti i raznih biorazgradivih mogućnosti. Njihova primjena se temelji na mijenjaju izgleda hrane te proizvodnji i pakiranju hrane na ekološki prihvatljiv način. U prehrambenoj industriji najznačajniji su proteini i polisaharidi (Tablica 3.). Faktori kao što su toplina i pH vrijednost, utječu na stabilnost proteina u obrocima hrane. Polisaharidi su vizualno aktivna platforma za pakiranje hrane što omogućuje aktivnu zaštitu hrane od patogenih bakterija i kvarenja [14].

Tablica 3. Primjena polisaharida u prehrambenoj industriji [14]

Biorazgradivi polimer	Primjena
Hemiceluloza	Hrana za životinje
Pektin	Glazure i džemovi
Škrob	Sladoled, nadjevi za salate
Agar	Prerađeni mesni proizvodi

- **Primjena kod pakiranja**

Biorazgradivi polimeri su bitni u području pakiranja jer smanjuju volumen otpada. Ovisno o produktu koji se pakira i uvjetima skladištenja, potrebni su biorazgradivi polimeri različitih

fizikalnih karakteristika. Tako se PLA koristi kod otpadnih vreća za travnjak i pakiranja ambalaža (čaše, boce, folije) zbog dostupnosti, srednje razine propusnosti vodene pare i kisika te niske cijene u odnosu na druge biorazgradive poliestere. Od prirodnih biorazgradivih polimera koriste se škrob i hitozan. Folije od škroba imaju malu propusnost vodene pare i kisika te su zbog toga prigodne za pakiranje hrane. Inače folije od polisaharida i proteina imaju dobra mehanička i optička svojstva, ali su vrlo osjetljiva na vlagu. Folije od lipida imaju bolju otpornost na vlagu, ali su osjetljive na oksidaciju. Zato se sve više koristi kombinacija biorazgradivih polimera za pakiranje hrane [30]. U novijim istraživanjima, hitozan pokazuje dobra barijerna svojstva što omogućuje konzerviranje hrane i potencijalno antimikrobno pakiranje [33].

- ***Primjena u poljoprivredi***

Najvažnije svojstvo biorazgradivih polimera u ovom području je biorazgradivost. Škrob se najviše koristi jer zadovoljava kriterij biorazgradivosti, dostupan je i jeftin te kad ga se stavi u tlo uz prisutnost mikroorganizma razgrađuje se na netoksične produkte. Biorazgradivi pokrovni filmovi koriste se za očuvanje vlage, povećanje temperature tla i smanjivanje korova, što poboljšava rast biljaka. Ovi materijali se mogu razgraditi nakon uporabe bez potrebe njihovog dodatnog uklanjanja. Također, biorazgradivi polimeri se često koriste za kontrolirano otpuštanje poljoprivrednih kemikalija (pesticidi, gnojiva, feromoni), gdje se aktivna komponenta otapa ili inkapsulira [30].

- ***Građevinski materijali***

PLA vlakna se koriste kod popunjavanja i popločavanja tepiha jer je njihova zapaljivost manja od sintetskih polimera te antibakterijska i antigljivična svojstva smanjuju utjecaj alergena na organizam. Njegova vlakna su otporna i na UV zračenje [30].

- ***Automobili i elektornika***

Automobilska industrija želi napraviti lakše aute koristeći bioplastiku i biokompozit, npr. gdje bi prirodna vlakna zamijenila staklena zbog dodatnog ojačanja plastičnih dijelova auta. PLA u kombinaciji s vlaknima od kenafa (biljka) bi mogli zamijeniti pokrivnu površinu (panel)

automobilskih vrata te kontrolnu (nadzornu) ploču. Osim toga, kombinacija PLA i kenafa se koristi kao kompozit u elektronici (diskovi i kućišta).

Škrob se koristi kao aditiv u proizvodnji guma što bi dovelo do smanjenja otpora kretanja, smanjenje potrošnje goriva i emisije stakleničkih plinova [30].

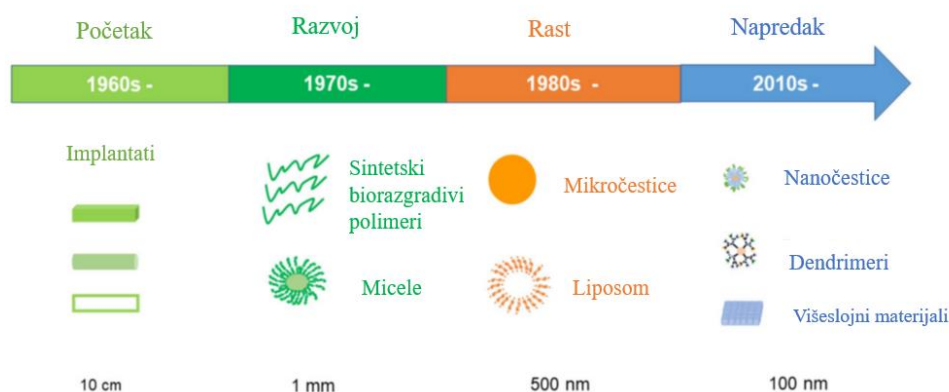
- **Sportska oprema i hobiji**

PLA vlakna se koriste kod sportske odjeće jer daje ugodnost proizvoda zbog svojstva prirodnih vlakna, a otpornost zbog svojstva sintetskih vlakna. Pojedine udice za pecanje i biorazgradivi stalci za golf lopticu se dobivaju iz škroba.

3. BIORAZGRADIVI POLIMERI U DOSTAVI LIJEKOVA

3.1. Evolucija

U posljednjih šezdeset godina bila su četiri razdoblja bitna za evoluciju polimernog sustava dostave lijekova [34]. Razvojem nanotehnologije i kemije sintetskih polimera, veličina uređaja korištenih za dostavu se postupno smanjivala od makroskale do nanoskale (Slika 21.).



Slika 21. Shematski prikaz evolucije polimernog sustava dostave lijekova [34]

Istraživanja o postupku komponiranja lijeka (aktivne komponente) u čvrste strukture polimera počela su sredinom 1960-ih. Zbog nerazvijene nanotehnologije u to vrijeme, dostava lijekova se odvijala na makrorazini, npr. korištenjem lokalnog uređaja (depot) koji sadržava lijek dok ne bude potreban za postizanje prostorno-vremenske kontrole njegove dostave u organizmu [35]. U ranijim fazama su se koristili samo određeni prirodni materijali od kojih su neki bili čak i nebiorazgradivi. Takva se dostava temeljila na difuziji lijeka iz uređaja uslijed manjeg stupnja

razgradnje polimerne matrice i potom se implementirani uređaj uklanjao nakon što se lijek otpustio [36]. Razvojem kemije sintetskih polimera, sve se više biorazgradivih polimera počelo upotrebljavati kako bi se razvili novi uređaji zaslužni za dostavu lijeka uz smanjenje neželjenih nuspojava. S vremenom se razvijaju biorazgradivi polimeri i od sve veće su primjene za dostavu inkapsuliranih lijekova u kontroliranim uvjetima. Sustav dostave lijekova kombinira jedan ili više tradicionalnih načina dostave i tehnologiju za ciljanu i reguliranu brzinu otpuštanja lijeka unutar organizma. Biorazgradivi polimeri su zaslužni za sigurnu dostavu bez štetnih nuspojava kontroliranjem brzine, vremena i mjesta otpuštanja lijeka. Najčešće se koriste poli(esteri), poli(anhidridi), poli(amidi) i prirodni šećeri poput hitozana. Sintetski biorazgradivi polimeri se preferiraju zbog svoje imunogenosti (sposobnost da izazove imunološki odgovor u organizmu) u odnosu na prirodne biorazgradive polimere [37].

Također, sintetski biorazgradivi polimeri poput alifatskih poli(esteri) su vrlo pogodni za dostavu lijeka uslijed njihove biorazgradivosti, biokompatibilnosti i lake obrade. Među njima ističe se kopolimer PLA i PGA zvan PLGA, koji je vrlo popularan nosač lijekova u mikročestičnim sustavima te se razgrađuje hidrolizom esterskih veza s inkapsuliranim lijekom koji si pritom otpušta [34]. Stupanj razgradnje ovisi o molekulskoj masi kopolimera i udjelu laktične i glikolne kiseline, tj. veća molekulska masa, veći udio laktidnih jedinica i povećanje kristalinične faze dovode do dužeg vremena razgradnje [38].

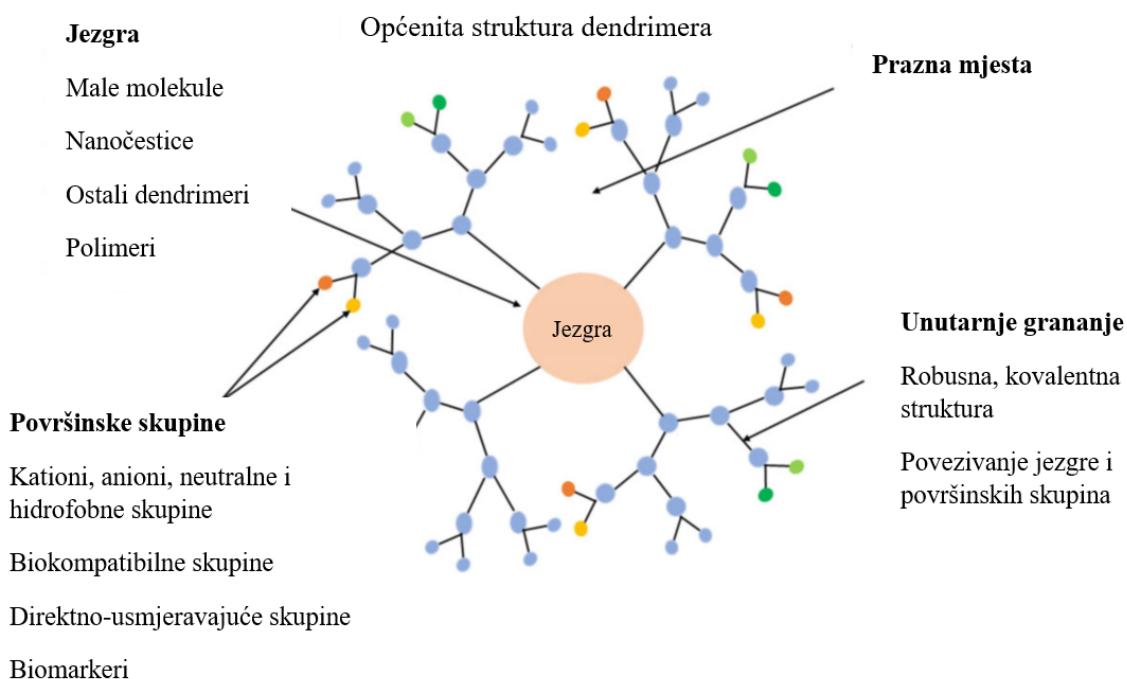
Poli(orto)esteri (POE) su napravljeni za kontrolirano, ravnomjerno otpuštanje lijeka nakon hidrolize polimernih lanaca na njihovoj površini i glavna primjena im je kod kirurških materijala i šavova te za dostavu analgetika i DNA cjepiva.

Biorazgradivi poli(anhidridi) se razvijaju i primjenjuju zbog stabilnije razgradnje u odnosu na ostale biopolimere. Produkt razgradnje nije toksičan i može se lako metabolizirati ili pak ukloniti iz organizma, što pokazuje vrlo dobru biokompatibilnost poli(anhidrida). Ova saznanja su dovela do razvoja kontrolirane dostave lijekova, koji u svom sastavu imaju prisutne kemoterapeutske agense, npr. karmustin, važne kod liječenja raka mozga [39]. Također, u kombinaciji s poli(anhidridom) može biti i lijek gentamicin (u obliku gentamicin sulfata) koji se koristi kod liječenja osteomijelitisa [40].

Poli(amidi) su se počeli upotrebljavati za produljenu dostavu lijeka, gdje se derivati amida (polidopamin (PDA) i poli(fenol)) najviše koriste. Primjena im je ograničena, unatoč tome što pokazuju biokompatibilnost i stvaraju netoksične produkte, zbog intrinzične hidrolitičke stabilnosti i brzine cijepanja amidne veze u prisutnosti enzima. Modifikacijom amida i

konjugacijom lijeka preko karboksilne veze u oblik konjugata polimer-lijek, dobivaju se netopljive čestice koje se probijaju kroz stanice i tako otpuštaju lijek enzimskog razgradnjom tijekom duljeg perioda [34].

Dendrimeri su visoko uređene, razgranate strukture kod kojih se lanci granaju u svakom koraku polimerizacije. Simetrični su u odnosu na jezgru i imaju sferičnu trodimenzionalnu morfologiju (Slika 22.). Ovakva struktura omogućuju da se lijek prenosi smještanjem u prazninu unutar strukture ili pak kemijskom modifikacijom na površini strukture. Pogodni su kao nosači lijekova ili kompleksni agensi.



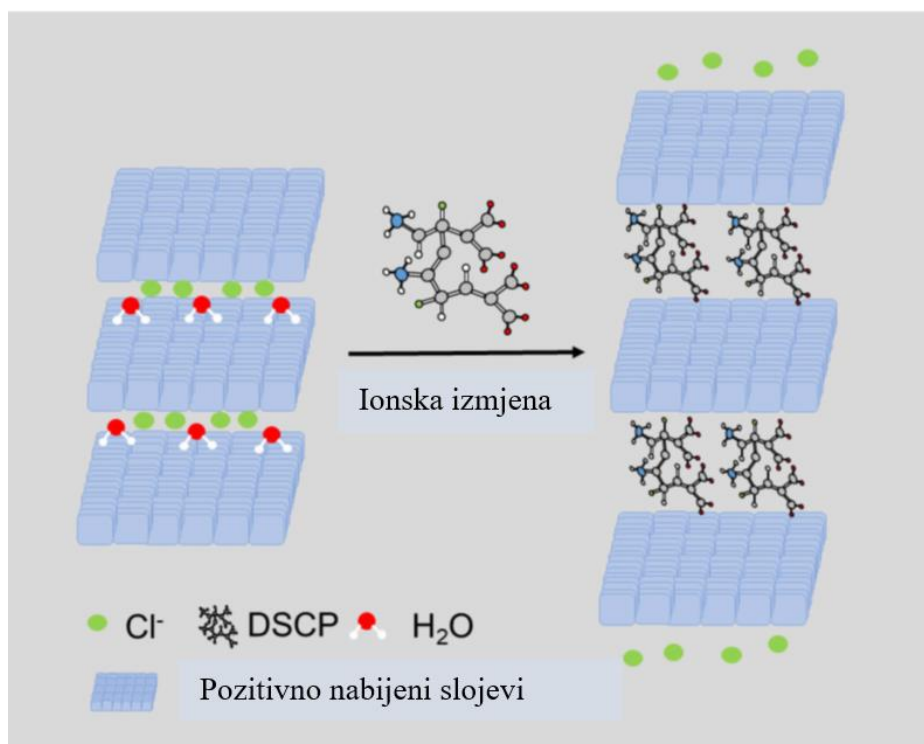
Slika 22. Shematski prikaz strukture dendrimera [34]

Zbog njihove kontrolirane sinteze i monodisperzne prirode, točan broj lijekova se može vezati za nosač i tako dostaviti u organizam. Nosači dendrimera, koji prolaze kroz dva procesa inkapsulacije (fizikalno apsorbirani i kemijski vezani), poboljšavaju vezanje lijeka. Nedostatak ovakvih molekula je njihova kompleksna struktura koja dovodi do kompleksnog oblikovanja i sinteze [41].

3.2. Nosači lijekova

Slojeviti dvostruki hidroksidni nosači (LDHs) pripadaju skupini slojevitih materijala [AcBZAcB] poznatih po nazivu anionske gline, gdje su A i B slojevi hidroksidnih aniona, c slojevi metalnih kationa (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+}) i Z slojevi drugih aniona (CO_3^{2-} , Cl^-) te neutralne molekule (H_2O). LDH hibridna matrica predstavlja prilagodljivu strukturu i

morfologiju. Modifikacijom rasporeda kationa i gustoće naboja u slojevima, fizikalno-kemijska svojstva međuslojeva se mogu prilagođavati dovodeći do bolje biokompatibilnosti koja je od velike važnosti za vezanje željenog lijeka i projektiranje sustava dostave. Kao nosači u sustavu dostave lijekova, mnoge molekule mogu interkalirati s LDH poput aminokiselina, peptida, ATP, vitamina i polisaharida. Struktura koja se sastoji od kationskih slojeva i anionskih međuslojeva, omogućava vezanje lijeka u području međusloja procesom anionske izmjene. U posljednjih 20-ak godina, LDH nosači su od velikog interesa jer dosta terapijskih sredstva može interkalirati i ciljano se otpuštati unutar organizma, npr. kod terapija protiv raka, protuupalnih i kardiovaskularnih terapija. LDH hibridi osim što uspješno dostavljaju lijek od interesa (Slika 23.), ujedno ga i otpuštaju bez štetnih nuspojava. Zbog ograničenog mjesta u međuslojevima, male molekule mogu interkalirati dok se veće molekule vežu za površinu što ograničava brzinu punjenja lijeka. Također, oblikovanje i sinteza su zahtjevni zbog kompleksne strukture i potencijalnog problema s agregacijom i razgradnjom [34].

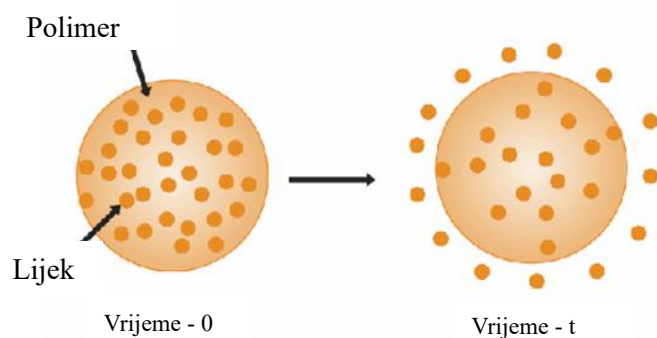


Slika 23. Shematski prikaz smještanja lijeka na LDH nosač [34]

Metaloorganske mreže (MOFs) su hibridi organskih i anorganskih materijala koji nastaju samosastavljanjem metala (prijelaznog metala ili grupe metala) i organskih multidentatnih liganada (polikarboksilati, sulfonati, fenolati) pri blagim uvjetima. Organski ligandi omogućuju agregaciju metalnih iona u klaster (nakupinu) koji potom zauzimaju svoj položaj pomoću karboksilata, ostvarujući krutu mrežu. Važna fizikalno-kemijska svojstva su velika poroznost,

prilagodljiva veličina pora i velika aktivna površina koja im omogućuje inkapsuliranje širokog spektra lijekova većih dimenzija. Inkapsuliranje se provodi nekovalentnom i kovalentnom metodom. Nevalentna metoda se temelji na impregnaciji pora MOF-a u otopini molekula lijeka i tako se zarobljava lijek unutar strukture. Prednost ove metode je što se koristi kod raznih vrsta lijekova bez obzira na njihova hidrofilna ili hidrofobna svojstva. Međutim, kako je inkapsulacija lijeka reverzibilan proces, može doći do pojave preranog otpuštanja lijeka. Ovaj problem se rješava kovalentnom metodom gdje se molekula lijeka može zarobiti vezanjem za površinu MOF-a pomoću kovalentnih veza. Za ovu metodu je važno da površina MOF-a ima specifične funkcionalne skupine koje omogućuju interakciju s funkcionalnim skupinama molekula lijeka [34].

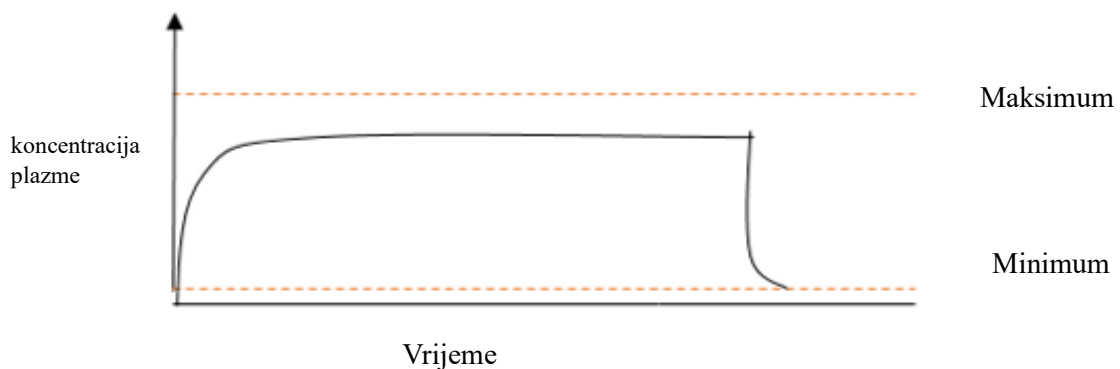
Hidrogelovi su hidrofilne, trodimenzionalne polimerne mreže koje imaju značajno svojstvo bubrenja uslijed upijanja (apsorpcije) velike količine otapala poput vode, unatoč tome što su topljivi u tom istom otapalu. Imaju sposobnost brzog reagiranja na različite uvjete okoliša kao što su promjena temperature, pH vrijednosti i električni podražaji te su biorazgradivi, kemijski stabilni, biokompatibilni i ekološki prihvatljivi [42]. Pripremaju se iz sintetskih i prirodnih polimera. Hidrogelovi dobiveni iz sintetskih polimera i petrokemijskih derivata nisu ekološki prihvatljivi, dok se od pogodnih biorazgradivih polimera najčešće koriste biljni polisaharidi kao što su škrob, celuloza, pektin, itd. Polisaharidi se koriste jer osim povećavanja biorazgradivosti i biokompatibilnosti hidrogelova, dostupni su i jeftini te se lako oblikuju. Takvi hidrogelovi imaju svojstvo fleksibilnosti i mekoće što ih čini dobrim za razne primjene. Hidrogelovi kao nosači lijekova dolaze u različitim veličinama (makrogelovi, mikrogelovi i nanogelovi) i imaju različita fizikalno-kemijska svojstva koja određuju ciljano otpuštanje lijekova [43] (Slika 24.). Nekoliko je načina korištenja polimera u sustavu dostave lijeka poput sustava s kontroliranom difuzijom, uređaji s kontroliranim bubrenjem i sustavi konjugata polimer-lijek [25].



Slika 24. Shematski prikaz biorazgradivog polimera pri otpuštanju lijeka s vremenom [25]

3.3. Prednosti biorazgradivih polimera u dostavi lijekova

Bilo da se radi o sintetskim ili prirodnim biorazgradivim polimerima, svi imaju svojstvo biokompatibilnosti koje im omogućava razlaganje unutar organizma na prirodne, netoksične produkte poput vode i ugljikova dioksida. Prednost sintetskih biorazgradivih polimera je ta što se dobivaju u širokom rasponu mehaničkih, fizikalnih i kemijskih svojstva, koja se mogu dodatno modificirati i oblikovati. Budući da se ovakvi polimeri dobivaju reprodukcijom istih polimera, sintetski biorazgradivi polimeri imaju neograničenu dostupnost. Prirodni biorazgradivi polimeri su jednako učinkoviti kao i sintetski u pružanju privremene potpore i pomoći u kontroliranom otpuštanju specifičnih faktora kroz organizam [44]. Od sintetskih biorazgradivih polimera najviše se koriste PLA, PGA i njihovi kopolimeri poput PGLA, dok od prirodnih biorazgradivih polimera najviše se koriste polisaharidi poput škroba, hitozana, celuloze i pektina [25]. Dostava lijekova se definira kao proces usmjeravanja farmaceutskih spojeva za postizanje ciljanog prijenosa i otpuštanja lijeka na specifična terapijska mjesta unutar organizma. Napredak ovakvog sustava nije samo usmjeren na dostavu lijeka, nego i na održavanje kontrolirane brzine otpuštanja, postizanje većeg staničnog unosa i smanjenje nepoželjnih nuspojava. Važno je zaštititi lijek tijekom isporuke i isto tako otpustiti ga na odgovarajuće željeno mjesto [43]. Tijekom 1970-ih, znanstvenici su predlagali korištenje nosača kako bi se omogućilo kontrolirano i kontinuirano otpuštanje lijekova (Slika 25.).



Slika 25. Tipičan profil otpuštanja lijeka tijekom vremena [25]

Takav postupak eliminira potrebu za korištenjem višestrukih doza lijekova i time poboljšava praktičnost kod lijekova koji zahtijevaju češću kontrolu. S obzirom da se lijek može isporučiti lokalno, blizu željenog mjesta, dolazi do smanjenja količine i koncentracije lijeka koji se unosi u organizam postupno smanjujući i pojavu neželjenih nuspojava (Slika 25.).

Općenite prednosti biorazgradivih polimera u dostavi lijekova su :

- Mogućnost prilagođavanja brzine otpuštanja i mehaničkih svojstva
- Smanjena potreba za uzastopnim kirurškim uklanjanjem što ušteduje novac i vrijeme
- Posjeduju sterilna svojstva koja domaćin može lako obraditi
- Mogućnost modifikacije površine [44]
- Lokalizirana i stabilna dostava
- Smanjenje nuspojava [4]

Nedostaci korištenja su:

- Prisutnost supstanci koje mogu štetiti organizmu nakon razgradnje, npr. toksični monomeri, aditivi i katalizatori
- Veliko otpuštanje lijeka odmah nakon primjene, tzv. „burst effect“

Povećava se interes za polisaharidima u dostavi lijekova zbog raznolikih svojstva kao što su biokompatibilnost, biorazgradivost, velika dostupnost, niska cijena i lako oblikovanje. Također, prisutnost slobodnih funkcionalnih skupina (karboksilnih, amino i hidroksilnih) omogućuje kemijsku modifikaciju i konjugaciju lijeka. Od izražaja su hidrogelovi na bazi polisaharida zbog prilagodljivih fizikalno-kemijskih svojstva (odlična biorazgradnja i biokompatibilnost) koja ih čine vrlo dobrim nosačima [43].

4. HIDROGELOVI U DOSTAVI LIJEKOVA

4.1. Dobivanje i svojstva hidrogelova

U zadnjih nekoliko desetljeća, hidrogelovi privlače pažnju kao spremišta lijekova zbog specifičnih kemijskih i mehaničkih svojstva. Posebno se proučavaju biorazgradivi hidrogelovi jer imaju sposobnost otpuštanja lijeka uslijed biorazgradnje te ne zahtijevaju dodatno uklanjanje nakon procesa dostave. Kako bi se poboljšala njihova primjena u medicinskom području, bitno je da produkti razgradnje i hidrogel imaju svojstvo biokompatibilnosti. Također, biokompatibilnost između nosača lijeka i samog lijeka je od velike važnosti za postizanje željene učinkovitosti [45]. Hidrogelovi su hidrofilne, prirodne trodimenzionalne mreže stabilizirane kemijskim ili fizikalnim vezama. Hidrofilne grupe poput hidroksilnih (-OH) i karboksilnih (-COOH) omogućavaju vezanje vode prilikom čega se ona zarobljava unutar strukture i popunjava prazan volumen, što dovodi do bubrenja hidrogela.

Voda koja se apsorbira pomoću hidrogelova, ne otpušta se pri normalnom tlaku [46]. Mogu se podijeliti u nekoliko kategorija ovisno o parametrima:

- Ukupni naboj – kationski, anionski i neutralni hidrogelovi
- Izvor – prirodni, sintetski, hibridni
- Fizikalna svojstva – konvencionalni i pametni hidrogelovi
- Način pripreme – homopolimerni i kopolimerni hidrogelovi
- Strukturne karakteristike – vodikove veze, kristalnost, amorfnost i supramolekularna strukture
- Mehaničke karakteristike [42, 47]

Najvažniji faktori koji utječu na svojstva hidrogelova su :

- Vrsta i koncentracija sredstva za umrežavanje („crosslinkers“)
- Vrsta i koncentracija inicijatora kod polimerizacije
- Vrsta i koncentracija monomera
- Vrsta i količina prisutnih anorganskih tvari
- Metoda polimerizacije
- Temperatura reakcije
- Vrsta i količina upotrijebljene površinski aktivne tvari
- Geometrija miješalice ili reaktora
- Brzina miješanja [47]

Međutim, skup faktora koji najviše utječu na željeni produkt hidrogela treba uzeti u obzir prilikom postizanja optimalne vrijednosti istih produkata. S obzirom na različitu primjenu, imamo različite metode pripreme hidrogelova koristeći hidrofilne i hidrofobne monomere [42]. Hidrogelovi dobiveni iz sintetskih polimera, poput PVA ili PLA, su stabilni usred raspadanja i imaju veliku mehaničku čvrstoću. Korištenje prirodnih polimera za pripravu hidrogelova je u zadnje vrijeme u centru pažnje zbog njihove sigurnosti, biokompatibilnosti, hidrofilnosti i biorazgradivosti [47]. Tri važne komponente su : monomeri, inicijatori i sredstva za umrežavanje. Glavni zadatak prilikom pripreme hidrogelova je umrežavanje monomera koristeći različite reagense. Dobiveni iz monomera i uzimajući u obzir formiranje veza, priprava hidrogelova temelji se na principima poput fizikalne interakcije između monomera, spajanja polimernih lanaca putem kemijskih reakcija i koristeći ionizirajuće zračenje [42].

Različite polimerizacijske tehnike za dobivanje hidrogelova su:

1. Bulk polimerizacija

Jedna od najjednostavnijih metoda dobivanja hidrogelova. Koristi različite monomere (često vinilne), inicijatore (odabrane s obzirom na monomere i otapalo) i prigodne količine sredstva za umrežavanje. Kemijski katalizatori i zračenje se koriste za iniciranje reakcije te ovom metodom dobivamo veliki stupanj polimerizacije.

2. Polimerizacija otapalom

Vrsta industrijske polimerizacije kod koje se monomer otapa u nereaktivnom otapalu, npr. voda, etanol i benzilni alkohol, uz prisutnost katalizatora ili inicijatora (UV ili redoks). Korišteno otapalo služi kao zagrijana kupka za reakciju, što je prednost u odnosu na bulk polimerizaciju. Ova metoda je poželjnija zbog veće isplativosti, jednostavne pripreme i mogućnosti kontrole topline.

3. Radikalska polimerizacija

Vrsta lančaste polimerizacije koja se odvija preko slobodnih radikala u obliku inicijatora. Velika prednost ove metode je ta što se brzo odvija i može se provesti kao bulk, emulzijska, suspenzijska polimerizacija i otapalom. Radikalska polimerizacija podrazumijeva inicijaciju, propagaciju i terminaciju. Započinje inicijacijom gdje su inicijatori slobodni radikali koji napadaju monomere i time ih pretvaraju u aktivan oblik. Završava terminacijom gdje se deaktiviraju prisutne molekule.

4. Suspenzijska polimerizacija

Monomeri i inicijatori se dispergiraju, uz pomoć mehaničkog miješala, u organskoj fazi u obliku kapljica tvoreći homogenu smjesu. Priprema hidrogelova ovom metodom ovisi o viskoznosti monomera, dizajnu miješala i brzini agitacije. Prednost ove metode je ta što nije potrebno dodatno mljevenje pripremljenog hidrogela jer se dobiva u obliku praha ili perlica.

5. Fizikalno umrežavanje

Jedna od najlakših metoda dobivanja hidrogelova umrežavanjem polimera. Od sve većeg je značaja zbog jednostavne provedbe te nije potrebno dodatno sredstvo za umrežavanje što im poboljšava primjenu u biomedicini. Fizikalni hidrogelovi se još nazivaju i samoorganizirajući hidrogelovi. Između makromolekula se javljaju razne fizikalne interakcije (elektrostatske, vodikove i hidrofobne veze) koje sprječavaju razrjeđivanje hidrogelova. Ove fizikalne interakcije su reverzibilne i mogu se mijenjati promjenom fizikalnih uvjeta (zagrijavanje/hlađenje).

6. Kemijsko umrežavanje

Koristi se za dobivanje mehanički stabilnih hidrogelova. Umrežavanje se provodi reakcijom između funkcionalnih skupina monomera i sredstva za umrežavanje prilikom čega se većinski formiraju kovalentne veze. Koriste se različita sredstva za umrežavanje, od kojih su neka toksična pa se moraju ukloniti prije uporabe gela [42].

4.2. Hidrogelovi na bazi polisaharida

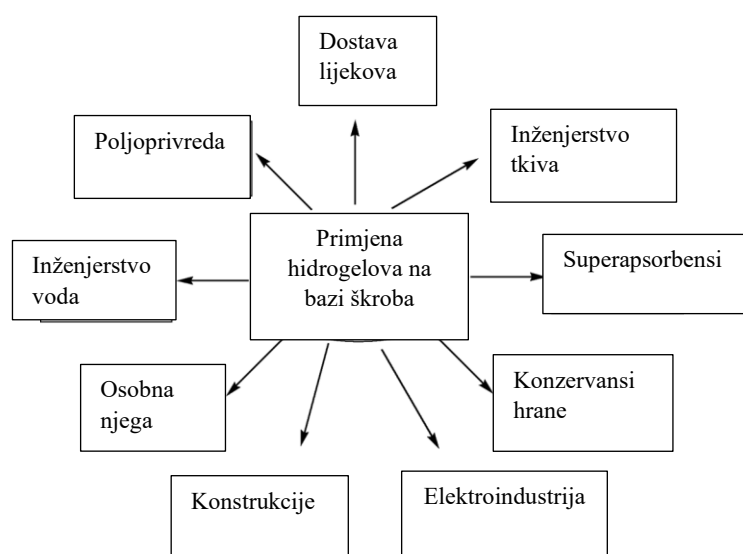
Uporaba polisaharida za dobivanje hidrogelova dovela je do velikog razvitka i interesa u području dostave lijekova. Reakcije za dobivanje hidrogelova na bazi polisaharida su graft (cijepljena) kopolimerizacija vinilnih monomera na polisaharidu uz prisutnost sredstva za umrežavanje i direktno umrežavanje polisaharida [47]. Graft kopolimerizacija se može provesti na dva načina. Prvi način je stvaranje redoks para prilikom reakcije hidroksilne skupine unutar monomera, npr. škroba, s inicijatorom (slobodni radikali). Drugi način podrazumijeva stvaranje slobodnih radikala na polimernom lancu uklanjanjem vodika iz hidroksilne skupine pomoću peroksidisulfatnog iona (inicijator). Direktno umrežavanje koristi polifunkcionalne komponente kao što su glicerol ili polivinilni spojevi te kao sredstvo za umrežavanje koristi glutaraldehyd, limunsku kiselinu ili gliceraldehyd. Hidrogelovi na bazi škroba, hitozana, hijaluronske kiseline, pektina i celuloze, zbog svoje izražene biokompatibilnosti, biorazgradnje, dostupnosti i niske cijene se koriste kao nosači za kontrolirano otpuštanje lijeka na ciljano mjesto unutar organizma. Tijekom godina, značajniji su postali mikro/nanogelovi na bazi polisaharida. Lijekovi koji se koriste u kemoterapiji poznati su po maloj stabilnosti, dostupnosti i velikoj toksičnosti, ali dosta nedostataka se može riješiti uporabom hidrogelova [43]. Jedno istraživanje je pokazalo da nanogelovi na bazi hijaluronske kiseline i saharoze se ponašaju kao nosači hidrofobnih lijekova protiv raka i imaju svojstvo produljenog otpuštanja lijeka uslijed kemijske funkcionalnosti konjugiranog lijeka te adsorpcije, poroznosti i razgradivosti [48]. Iako polisaharidi posjeduju niz svojstva koja ih čine pogodnim za razvoj dostave raznih lijekova, također imaju i niz nedostataka. Hitozan ima slabu topljivost i veliku pH osjetljivost ograničavajući mu kemijsku modifikaciju i puteve primjene, npr. oralna primjena nije pogodna zbog pH osjetljivosti te dolazi do ubrzane razgradnje u želudcu. Ostali polisaharidi, poput pektina, imaju ograničenja kao što su slaba mehanička svojstva. Za efikasnu dostavu, potrebna je održiva strukturna stabilnost i biološka svojstva lijeka, ali i polisaharida. Također, bitna je mala distribucija, efikasan proces inkapsuliranja i punjenja, mala razina agregacije te pogodan profil otpuštanja. Što se tiče nosača lijekova kao što su hidrogelovi, važna je njihova velika

biokompatibilnost, biorazgradivost, velika stabilnost polisaharida, kapacitet formiranja gela i dobra svojstva bubrenja [43].

4.2.1. Hidrogelovi na bazi škroba

Škrob je najzastupljeniji skladišni polisaharid kod biljaka. Nalazi se u obliku granula unutar kloroplasta listova i amiloplasta u sjemenkama, mahunarkama i gomolju. To je polisaharid koji se sastoji od velikog broja monosaharida, tj. glukoernih jedinica povezanih α -1,4- i α -1,6-glikozidnim vezama. Sastoji se od dvije strukturne komponente, amiloze (linearni dio) i amilopektina (razgranati dio). S obzirom da ima puno hidroksilnih skupina u svojoj strukturi, lako se koristi za pripremu hidrogelova. Škrob se razgrađuje pomoću enzima amilaze te udio amilaze i temperatura utječu na formiranje gela. Želiranje škroba i njegova razgradnja tvori trodimenzionalne mreže. Metoda želiranja i udio amiloze u škrobu utječu na karakteristike hidrogelova. Jedno istraživanje uz primjenu riže kao izvor škroba, pokazalo je da pri manjem udjelu amiloze se mogu pripremiti hidrogelovi koji su djelomično (toplinsko želiranje) ili potpuno (alkalno želiranje) topljivi u vodi, a pri većem udjelu amiloze (i alkalnim želiranjem) hidrogelovi su promijenili mikrostrukturu ostvarujući nisku apsorpciju vode i povećanu mehaničku čvrstoću [49]. Pomoću kemijskih metoda, kao što su reakcija etera i škroba te graft (cijepljeni) škrob, dobivaju se hidrogelovi. Kod reakcije etera i škroba, hidroksilne skupine škroba se zamjenjuju s eterskim skupinama, npr. natrijev karboksimetil škroba (CMS-Na). U slučaju graft škroba, razni vinilni monomeri (akrilamid, akrilna kiselina) se mogu vezati na škrob. Korištenje hidrogelova na bazi škroba ima svoje prednosti i mane. Neke od prednosti hidrogelova na bazi škroba su te da sadržava vrlo zastupljen prirodni biopolimer koji je dostupan u mnogim državama, obnovljiv je izvor energije, ekonomičan proizvod, lako se pripravlja pomoću jeftinih reagensa te imaju izraženo svojstvo bubrenja. Nedostaci su da imaju malu aktivnu površinu i zahtijevaju kemijsku derivatizaciju kako bi se povećali svoj sorpcijski kapacitet. Prednosti, pogotovo biorazgradnja, nadilaze nedostatke uporabe hidrogelova na bazi škroba [47]. Porozna struktura takvih hidrogelova omogućava punjenje matrice gela lijekom te ujedno pomaže prilikom otpuštanja lijeka različitom brzinom ovisno o difuziji kroz mrežu hidrogela. Jedna od poznatih primjena hidrogelova na bazi škroba je kod liječenja debelog crijeva. Kako bi dostava bila uspješna, lijek se mora čuvati od apsorpcije unutar gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta kako bi se mogao kontrolirano otpustiti u debelom crijevu te bi hidrogel trebao intenzivno bubriti u lužnatom mediju crijeva, a minimalno u kiselim uvjetima [50]. Provedeno je istraživanje gdje je pripremljen hidrogel na bazi kopolimera škroba i metakrilne kiseline te je ketoprofen (nesteroidni protuupalni lijek) poslužio

kao model za praćenje otpuštanja. Rezultati su pokazali da hidrogelovi mogu zadržati lijek pri pH=1 i otpustiti ga pri pH=7, što potvrđuje dobru pH osjetljivost hidrogelova i omogućuje im primjenu kod liječenja debelog crijeva [51]. Za povećanje biorazgradivosti i održavanje isplativosti hidrogelova, alifatski poliesteri se miješaju sa škrobom. PLA je dobar poliestar koji ima veliku primjenu u biokemijskom sektoru zbog velike biokompatibilnosti i čvrstoće. Također, ima i nekoliko nedostataka poput svoje visoke cijene te pokazuje fizičko starenje prilikom primjene (krhko pod opterećenjem). Kako su granule škroba hidrofilne, a PLA hidrofoban, međusobna interakcije je niska te rezultira lošim mehaničkim svojstvima smjese. Da bi se savladali ovi nedostaci, koriste se razni plastifikatori (glicerol, sorbitol, formamid) koji modificiraju škrob (TPS) u oblik pogodniji za interakciju s PLA [42]. Kao primjer možemo uzeti istraživanje koje je pokazalo da se miješanjem vrlo krhkog PLA sa 25% ili 50% škrobom uz 1% reagensa, dobiva vrlo koristan i potpuno biorazgradiv polimerni materijal. Proces dodavanja reagensa utječe na rezultate. Učinkovitije je dodavanje reagensa nakon što su se sastojci prethodno povezali, nego dodavanje istovremeno sa ostalim dijelovima smjese [52]. Želiranje je jedna od metoda koja također povećava međufazni afinitet, pomaže bolje razgraditi granule škroba i omogućuje dobru disperziju. PVA je topljiv u vodi i ima dobro svojstvo biorazgradnje, a također se koristi u kombinaciji sa škrobom jer daju materijal dobrih mehaničkih karakteristika. Ovisno o mikrobiološkim uvjetima, PVA i škrob su razgradivi što rezultira s potpuno biorazgradivim polimernim materijalom. Za povećanje kompatibilnosti drugih mješavina sa škrobom, poput PLA/škrob, koristi se PVA [42]. Osim u dostavi lijekova, hidrogelovi na bazi škroba se koriste kod boja za kosu, za uklanjanje teških metala iz otopine, u poljoprivredi, elektroindustriji, građevini i prilikom pakiranja hrane [47] (Slika 26.).



Slika 26. Područja primjene hidrogelova na bazi škroba [47]

5. RASPRAVA

U ovom radu je opisana i važnost biorazgradnje u okolišu. Proučavanjem procesa razgradnje uz djelovanje različitih mikroorganizama u različitim uvjetima, omogućuje se održavanje ekološke ravnoteže. Sintetski materijali su donosili više štete nego koristi prilikom primjene i odlaganja te se razvijaju metode i materijali koji će nadomjestiti nedostatke i negativne utjecaje.

Materijali sa izraženim svojstvom biorazgradivosti, tj. biorazgradivi polimerni materijali, postaju centar proučavanja zbog svojih ekološki prihvatljivih karakteristika, ali i zbog tehničkih i ekonomskih prednosti. Od posebnog značaja su biorazgradivi polimeri koji pokazuju potencijal za razvoj i napredak u širokom području tehnologije i medicine, a vrlo su dostupni, niske cijene, biokompatibilni, netoksični i dobivaju se iz obnovljivih izvora, npr. škrob. Zamjena sintetskih polimera s prirodnim, od velikog je značaja za okoliš uslijed pravilnog zbrinjavanja otpada, proizvodnje netoksičnih komponenti, manjih ekonomskih problema i troškova te zbog dobrobiti ljudi i životinja.

Biomedicinsko područje napreduje iz dana u dan uz nova tehnološka saznanja. Za primjer možemo uzeti hidrogelove, čija općenita svojstva daju pogodne nosače lijekova unutar organizma. Korištenjem, npr. škroba i/ili PLA za njihovo dobivanje, svojstva hidrogelova se poboljšavaju i pružaju učinkovitiju primjenu. S obzirom na pozitivna i raznolika svojstva biorazgradivih materijala, prirodnih i sintetskih, hidrogelovi na bazi biorazgradivih polimera su od velikog interesa zbog prilagodljivih fizikalno-kemijskih svojstva (odlična biorazgradnja i biokompatibilnost) koja ih čine vrlo dobrim nosačima.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju preglednog rada može se zaključiti sljedeće:

- Biorazgradnja materijala uslijed djelovanja mikroorganizama i enzima, dovodi do stvaranja ekološki prihvatljivih produkata.
- Prirodni biorazgradivi polimeri su potpuno razgradivi i dobivaju se iz obnovljivih izvora, dok sintetski biorazgradivi polimeri ili mješavina prirodnih i sintetskih biorazgradivih polimera mogu biti djelomično razgradivi, ali se ističu boljim mehaničkim svojstvima.
- Škrob je najzastupljeniji skladišni polisaharid koji je od velikog značaja za primjenu u biorazgradivim materijalima zbog dobivanja iz obnovljivih izvora, svoje niske cijene i dostupnosti, ali ima ograničenu primjenu u industriji zbog svojih ograničenih svojstva koja se modificiranjem (fizikalnim, kemijskim ili enzimskim postupcima) mogu znatno poboljšati.
- Alifatski poliesteri predstavljaju skupinu sintetskih biorazgradivih polimera koji posjeduju kemijsku stabilnost i biokompatibilnosti, ali su toksični i zahtijevaju skup način proizvodnje te samo mali broj alifatskih poliestera podliježe enzimskoj razgradnji, a još manji broj je biorazgradiv.
- Biorazgradivi polimeri su zaslužni za sigurnu dostavu lijekova bez štetnih nuspojava kontroliranjem brzine, vremena i mjesta otpuštanja lijeka.
- Sintetski biorazgradivi polimeri, poput alifatskih poli(estera), se preferiraju zbog svoje imunogenosti u odnosu na prirodne biorazgradive polimere i vrlo pogodne dostave lijeka uslijed njihove biorazgradivosti, biokompatibilnosti i lake obrade, ali također se povećava interes za polisaharidima u dostavi lijekova zbog biokompatibilnost, biorazgradivost, velike dostupnosti, niske cijene i lakog oblikovanja.
- Hidrogelovi su vrlo dobri nosači lijekova te se mogu prirediti iz biorazgradivih polimera poput škroba, hitozana, PLA, itd. što im omogućuje sigurniju i kontroliraniju dostavu unutar organizma bez potrebe za njihovim uklanjanjem nakon provedenog procesa.

7. POPIS SIMBOLA

PLA – polaktidna kiselina ili polilaktid

PVA – poli(vinil-acetat)

PE – poli(etilen)

PET – poli(etilen-tereftalat)

PHA – polihidroksialkanoati

PCL – polikaprolaktoni

PEA – poli(eteramin)

TPS – termoplastični škrob

BC – bakterijska celuloza

PC – biljna celuloza

PGA – poliglikolna kiselina

PVOH – poli(vinil-alkohol)

PLLA – poli(L-laktid)

PLGA – kopolimer polilaktida i poliglikolida

POE – poli(ortho-ester)

PDA - polidopamin

LDHs – slojeviti dvostruki hidroksidni nosači

ATP – adenzin trifosfat

MOFs – metaloorganske mreže

CMS-Na – natrijev karboksimetil škroba

8. LITERATURA

- [1] <https://hr.eferrit.com/sto-je-polimer-2/> (pristup 07.lipnja 2023.)
- [2] Čatić, I., Cvjetičanin, N., Barić, G., Galić, K., Polimeri – od prapočetka do plastike i elastomera, Polimeri, 31, (2010), str. 59-70.
- [3] <https://hr.strephonsays.com/what-are-biodegradable-polymers> (pristup 07.lipnja 2023.)
- [4] Patel, B., Chakraborty, S., Biodegradable polymers: Emerging excipients for the pharmaceutical and medical device industries, J Excip Food Chem, 4, (2013), 126-157.
- [5] Poznyak, T., Poznyak, A.S., Chairez, I., Ozonation and Biodegradation in Environmental Engineering, Biodegradation, , Elsevier Science, (2018), 3-546.
- [6] Mohan, K.S., Srivastava, T., Microbial deterioration and degradation of polymeric materials, J Biochem Tech, 2, (2010), 210-215.
- [7] Allsopp, D., Seal, K.J., Gaylarde, C.C., Introduction to Biodeterioration, 2nd ed., Cambridge University Press: New York, NY, USA, 2004.
- [8] Ambrosini, A., Passaglia, L.M.P., De Souza, R., Plant growth – promoting bacteria as inoculants in agricultural soils, Genet Mol Biol, 38, (2015), 401-419.
- [9] <https://advantechplastics.com/blog/bio-assimilation-the-holy-grail-that-could-save-the-planet/> (pristup 08.lipnja 2023.)
- [10] <https://www.felsics.com/biodegradation-process-meaning-examples-and-types/> (pristup 09.lipnja 2023.)
- [11] Kang, A.J., Yuan, Q., Enhanced Anaerobic Digestion of Organic Waste, Solid Waste Management in Rural Areas, Intech, (2017).
- [12] Remya , R. R., Angeline & Suman, T.Y. & Vinayagam, Mohanavel & Karthick, Alagar & .C, Pazhanimuthu & Samrot, Antony & Muhibbullah, Md., Role of Nanoparticles in Biodegradation and its Importance of Environmental and Biomedical Applications, J Nanomater, (2022).
- [13] Ghanbarzadeh B., Almasi H., Biodegradation - Life of Science, Biodegradable Polymers, Intech, 380, (2013).

- [14] Baranwal, J., Barse, B., Fais, A., Delogu, G.L., Kumar, A., Biopolymer: A Sustainable Material for Food and Medical Applications, *Polymers*, (2022), 14,1-22.
- [15] Soundararajan, S., Palanivelu, K., Sharma, S. K., Studies on Mechanical, Thermal and Electrical Properties of Sugarcane Waste Filled HIPS (High Impact Poly Styrene), *J Polym and Text Eng*, 1, (2014).
- [16] <https://hr.thpanorama.com/articles/biologa/monosacridos-caractersticas-funciones-clasificacin-ejemplos.html> (pristup 11.lipnja 2023.)
- [17] <https://www.wikiwand.com/sh/Polisaharidi> (pristup 11.lipnja 2023.)
- [18] <https://www.znanje.org/i/i29/09iv02/09iv0230/osobine%20monosaharida.htm> (pristup 12.lipnja 2023.)
- [19] Jovanović, S., Džunuzović, J.V., Stojanović, Ž., Polymers Based on Renewable Raw Materials – Part II, *Kem Ind*, 62, (2013), 315–326.
- [20] <https://meelunie.com/product/waxy-corn-starch/> (pristup 14.lipnja 2023.)
- [21] <https://biologyreader.com/retrogradation-of-starch.html> (pristup 14.lipnja 2023.)
- [22] Očelić Bulatović, V., Borković, I., Kučić Grgić, D., Jozinović, A., Toplinska i mehanička svojstva mješavina na bazi termoplastičnog škroba, *Kem Ind*, 67, (2018), 21-31.
- [23] Kumar Gupta, P., Sai Raghunath, S., Venkatesh Prasanna, D., Venkat P, Shree, V., Chithananthan, C., An Update on Overview of Cellulose, Its Structure and Applications [Internet], *Cellulose*, IntechOpen, (2019), 1-14.
- [24] Sionkowska, A., Adamiak, K., Musiał, K., Gadomska, M., Collagen Based Materials in Cosmetic Applications: A Review, *Materials*, 13, (2020).
- [25] Dhaliwal, K., Dosanjh, P., Biodegradable Polymers and their Role in Drug Delivery Systems, *Biomed J Sci & Tech Res*, (2018), 2574-1241.
- [26] Odile, D.C., Blanca, M.V., Didier, B., Controlled ring-opening polymerization of lactide and glycolide, *Chem Rev*, 104, (2004), 6147-76.
- [27] <https://hrcak.srce.hr/file/138451> (pristup 17.lipnja 2023.)
- [28] https://www.mdpi.com/polymers/polymers102729/article_deploy/html/images/polymers-13-02729-g002.png (pristup 17.lipnja 2023.)

- [29] Onar Çamlıbel, N., Usage Of Biopolymers In Medical Applications, Pamukkale University, Turkey, 3rd Indo-Czech Textile Research Conference, (2004).
- [30] Vroman, I., Tighzert, L., Biodegradable Polymers, *Materials*, 2, (2009), 1996-1944, 307-344.
- [31] Malafaya, P.B., Silva, G.A., Reis, R.L., Natural–origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications, *Adv Drug Deliv Rev*, 59, (2007), 207-233.
- [32] Prakasam, M., Locs, J., Salma-Ancane, K., Loca, D., Largeteau, A., Berzina-Cimdina, L., Biodegradable Materials and Metallic Implants-A Review, *J Funct Biomater*, 8(4):44, (2017).
- [33] Dutta, P.K., Tripathi, S., Mehrotra, G.K., Dutta, J. Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications, *Food Chem*, (2009), 114, 1173-1182.
- [34] Zhu, M., Whittaker, A.K., Han, F.Y., Smith, M.T., Journey to the Market: The Evolution of Biodegradable Drug Delivery System, *Appl Sci*, 12 (2022), 1-33.
- [35] Kamaly, N., Yameen, B., Wu, J., Farokhzad, O.C., Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release, *Chem Rev*, 2016, 116, 2602–2663.
- [36] Kumar, A., Pillai, J., Chapter 13: Implantable drug delivery systems: An overview, In *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs*; Grumezescu, A.M., Ed.; William Andrew Publishing: New York, NY, USA, 2018, 473–511.
- [37] Sung, Y.K., Kim, S.W., Recent advances in polymeric drug delivery systems, *Biomater Res*, 24, (2020), 1-12.
- [38] Xu, Y., Kim, C.S., Saylor, D.M., Koo, D., Polymer degradation and drug delivery in PLGA-based drug–polymer applications: A review of experiments and theories, *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*, 105, (2017), str. 1692–1716.
- [39] Shapira-Furman, T., Serra, R., Gorelick, N., Doglioli, M., Tagliaferri, V., Cecia, A., Peters, M., Kumar, A., Rottenberg, Y., Langer, R., Biodegradable wafers releasing Temozolomide and Carmustine for the treatment of brain cancer, *J Control Release*, 295 (2019), 93–101.
- [40] Basu, A., Domb, A.J., Recent advances in polyanhydride based biomaterials, *Adv Mater*, 30 (2018), 1706815.
- [41] Huang, D., Wu, D., Biodegradable dendrimers for drug delivery, *Mater Sci Eng C*, 90 (2018), 713–727.

- [42] Qamruzzaman, M., Mondal, M.I., Ahmed, F., An Overview on Starch-Based Sustainable Hydrogels: Potential Applications and Aspects, *J Polym Environ*, (2022), 1-33.
- [43] Pushpamalar, J., Meganathan, P., Tan, H.L., Dahlan, N.A., Ooi, L.T, Neerooa, B.N.H.M., Essa, R.Z., Shameli, K., Teow, S.Y., Development of a Polysaccharide-Based Hydrogel Drug Delivery System (DDS): An Update, *Gels*, 7, (2021), 1-22.
- [44] <https://oakwoodlabs.com/a-look-at-biodegradable-polymers-in-drug-delivery/> (pristup 21.lipnja 2023.)
- [45] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.a.30864> (pristup 23.lipnja 2023.)
- [46] <http://www.bioline.org.br/request?md06004> (pristup 23.lipnja 2023.)
- [47] Ismail, H., Irani, M., Ahmad, Z., Starch-Based Hydrogels: Present Status and Applications, *Int Polym Mater*, 62, (2013), 1-12.
- [48] Li, S., Hu, L., Li, D., Wang, X., Zhang, P., Wang, J., Yan, G., Tang, R., Carboxymethyl chitosan-based nanogels via acid-labile ortho ester linkages mediated enhanced drug delivery, *Int Biol Macromol*, 129, (2019), 477–487.
- [49] Biduski, B., Da Silva, W.M.F., Colussi, R., Lim, L.T., Dias, A.R.G., Starch hydrogels: The influence of the amylose content and gelatinization method, *Int Biol Macromol*, 1313, (2018), 443-449.
- [50] Mahkam, M. J., Starch-Based Hydrogels: Present Status and Applications, *Biomed Mater Res, Part A.*, 92 (2010), 1392.
- [51] El-Hag Ali, A., AlArifi, A., Characterization and in vitro evaluation of starch based hydrogels as carriers for colon specific drug delivery systems, *Carbohydr Polym*, 78 (4), (2009), 725-730.
- [52] Jun, C.L., Reactive Blending of Biodegradable Polymers: PLA and Starch, *J Polym Environ*, 8, (2000), 33-37.

ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ima i Prezime:

Mirta Prlić Hadžiselimović

████████████████████

██

██████

████████████████████

██████

████████████████████

Obrazovanje:

2019. – 2023.

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Preddiplomski studij, smjer Primijenjena kemija

2015. – 2019.

Druga gimnazija Zagreb, opći smjer

Radno iskustvo:

2017. – danas

Glazbena škola Muzički atelje – administrativni poslovi

Kolovoz 2022. – Rujan 2022.

Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar – stručna praksa

Lipanj 2018. – Kolovoz 2018.

Caffe bar Dream – ugostiteljski posao

Osobne vještine i certifikati:

Rad na računalu:

MS Office

Vozačka dozvola:

B kategorija