

Kitozan - biopolimer 21. stoljeća

Martinac, Anita; Filipović-Grčić, Jelena

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2002, 58, 1 - 10**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:632991>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Kitozan – biopolimer 21. stoljeća

ANITA MARTINAC I JELENA FILIPOVIĆ-GRČIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb

OD OTKRIĆA DO DANAS

Kitozan je derivat hitina, glavnoga strukturnog polisaharida beskralješnjaka i nižih biljaka, koji je uz celulozu najzastupljeniji polimer u prirodi (tabl. 1.). Otkrio ga je Rouget 1859. godine kuhajući hitin u koncentriranom kalijevu hidroksidu i dobio tvar koja je, za razliku od hitina, bila topljiva u razrijeđenim kiselim otopinama. Ozbiljnije se kitozan počinje istraživati i primjenjivati tek stotinu godina nakon toga, a industrijska je proizvodnja započela u Japanu oko 1970.

Budući da su glavni izvori hitina i kitozana povezani s prehrambenom industrijom (tabl. 2.) na tom je području našao zasada najveću primjenu, i to u dijetetskim pripravcima za regulaciju tjelesne mase i kolesterola.

Danas se mnoge znanstvene studije bave ispitivanjem svojstava i primjenjivosti kitozana, ponajprije zbog njegova izobilja u prirodi i raznolikosti njegovih svojstava. Provedena su brojna i sveobuhvatna istraživanja primjenjivosti kitozana u medicinske i farmaceutske svrhe koja bi uskoro mogla rezultirati novim proizvodom na tržištu; pripravak za nazalnu primjenu morfina na bazi kitozana prošao je sva klinička ispitivanja, a neki su lijekovi-ti oblici s uklopljenim proteinima u završnim fazama kliničkog ispitivanja.

S obzirom na mogućnosti primjene u raznim industrijskim granama (tabl. 2.), kitozan – biorazgradljivi polimer, bit će vrlo važan materijal u budućnosti, pa ga čak nazivaju biopolimerom 21. stoljeća (1).

Tablica 1. Najvažniji izvori hitina

Organizam	Sadržaj hitina (%)	
Crustaceae	rakovi	72,1 ¹
	morski račići	69,1 ¹
	jastozi	69,8 ¹
insekti	muhe	54,8 ¹
	leptiri	64,0 ¹
gljive	<i>Aspergillus niger</i>	42,0 ²
	<i>Mucor rouxii</i>	44,5

¹Prema masi organske tvari kutikule.

²Prema masi suhe tvari stanične stijenke.

ŠTO JE ZAPRAVO KITOZAN

Kitozan (poli[β -(1-4)-2-amino-2-deoksi-D-glukopiranoza]) deacetilirana je forma hitina, kemijske formule $(C_6H_{11}O_4N)_n$, mukopolisaharid strukturnih

Tablica 2.
Područja primjene kitozana (1)

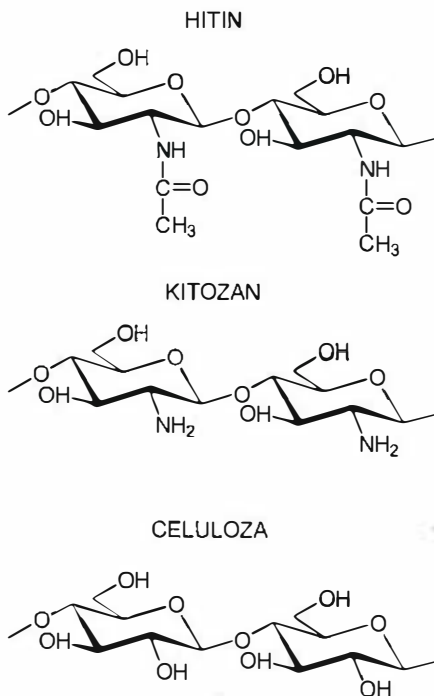
Područje	Primjena
medicina i farmacija	<p>prirodni materijal u:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kirurgiji, oftalmologiji, ortopediji i stomatologiji - izradi kontaktnih leća/očnih zavoja - pripravcima za zalječivanje rana i njegu kože - antikolesterolemijskim pripravcima - pripravcima za mršavljenje - terapijskim sustavima
prehrambena industrija	<ul style="list-style-type: none"> - nutritivni aditiv - sredstvo za vezanje masnoća - konzervans - korigencija mirisa i okusa - dodatak za izbistravanje voćnih sokova i piva - sredstvo za pakiranje hrane
agrikultura	<ul style="list-style-type: none"> - dodatak životinjskoj hrani - sredstvo za oblaganje sjemenja - sredstvo za uklapanje nematocida i insekticida (oblici kontroliranog oslobađanja)
kozmetika	<ul style="list-style-type: none"> - filmogena tvar - sastojak pripravaka za njegu kose, kože te pripravaka za oralnu njegu
obrada vode i otpada	<ul style="list-style-type: none"> - pročišćivač muljevutih, pitkih voda, bazena - kelator metalnih iona - sredstvo za preradu otpada prehrambene industrije
odvajanje sastojaka (bioaplikacija)	<ul style="list-style-type: none"> - biopolimer u proizvodnji membranskih sustava, kromatografskih matriksa - sredstvo za imobiliziranje enzima/stanica te za dokazivanje bioprodukata

obilježja sličnih glikozaminoglikanu. Na tržištu se može naći u različitim oblicima, različite molne mase i stupnja deacetilacije, kao baza ili u obliku soli (glutamata, hidroklorida i laktata). Proizvodi se u različitim dijelovima svijeta u obliku otopine, krpica, praška, kuglica ili vlakana.

Pojednostavljena priprava kitozana shematski je prikazana na slici 1. Hitin se izolira iz oklopa ljuskara (rakova i škampa) tako da se oklopi najprije dekalificiraju u razrijeđenoj kloridnoj kiselini, potom deprotoniraju u razrijeđenom natrijevu hidroksidu, te na kraju kuhaju u otopini natrijeva hidroksida. Hitin se zatim deacetilira u kipućoj koncentriranoj natrijevoj lužini. Nakon deacetilacije hitina dobiveni se kitozan otapa u kiselini, filtrira i ponovo taloži, ispire i na kraju suši, kako bi se dobio što čišći proizvod sa slobodnim amino-skupinama (1).

FIZIKALNO-KEMIJSKA SVOJSTVA KITOZANA

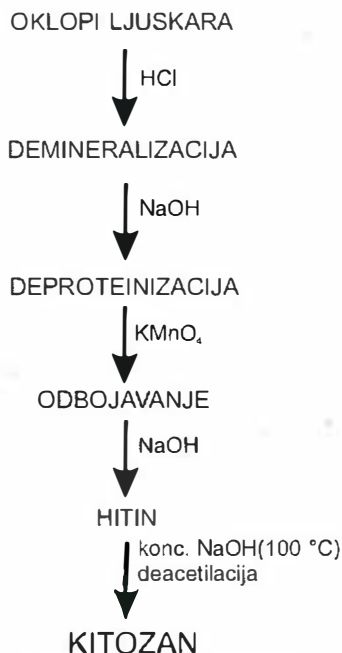
Kitozan je kationski poliamin čija trodimenzionalna struktura odgovara α -heliksu, stabiliziranom unutar molekularnim vodikovim vezama. Zbog visoke gustoće naboja pri $\text{pH} < 6,5$, adhezira na negativno nabijene površine, a s polianionima tvori gelove.



Sam hitin, izvorna supstancija za dobivanje kitozana, postoji u oblicima α , β i γ , od kojih je najčešći α -hitin. To je kristaliničan, vrlo kompaktan i stabilan oblik u kojemu su lanci antiparalelno orijentirani. Za β -hitin karakteristična je paralelna orijentacija lanaca, dok je γ -oblik kombinacija prethodnih oblika (1).

Kitozan je zajednički naziv za sve deacetilirane oblike hitina, koji se međusobno razlikuju po stupnju deacetilacije i molnoj masi, a gotovo sva funkcionalna svojstva kitozana ovise upravo o duljini polimernog lanca te o gustoći i raspodjeli naboja. U tablici 3. prikazane su analitičke metode kojima se mogu točno odrediti ta dva najvažnija svojstva kitozana.

Molna masa kitozana može biti između 50 i 2000 kDa, a stupanj deacetilacije između 40 i 98%. Kitozani s relativno niskim stupnjem deacetilacije (40 %) topljivi su u kiselome, neutralnome i alkalnome mediju ($\text{pH} < 9$), dok su kitozani sa stupnjem deacetilacije oko 85% topljivi samo u kiselome mediju ($\text{pH} < 6,5$). Kitozan koji se primjenjuje u prehrambene svrhe je 75-80% deacetiliran, dok se za farmaceutsku industriju rabe kitozani stupnja deacetilacije između 90 i 95 % (2). Opisana uvjetovanost topljivosti kitozana kiselošću medija može se primijeniti u pripremi terapijskih oblika s nizom specifičnosti, a i osnova je za tumačenje hipokolesterolemijskog učinka kitozana. Naime, prolaskom kroz gastrointestinalni sustav nakon peroralne primjene kitozan mijenja svoju formu od viskozne otopine u kiselom mediju želuca, do precipitiranog oblika u lužnatome mediju crijeva.



Slika 1. Shematski prikaz pripreme kitozana

Osim stupnja deacetilacije i molne mase, su glavna obilježja kitozana ubrajaju se i viskoznost, indeks kristaliničnosti, broj monomernih jedinica, konstanta kiselosti i energija hidratacije (3).

Viskoznost kitozanskih otopina usko je povezana s molnom masom i stupnjem deacetilacije. Što je više slobodnih amino-skupina u polimernom lancu kitozana, veća je i mogućnost nastajanja vodikovih veza, a kao posljedica promjene u konformaciji molekule povećava se viskoznost kitozanske otopine (2).

Tablica 3.
Analitičke metode za karakterizaciju kitozana

Svojstvo	Analitička metoda
molna masa	HPLC
	laser light scattering
	GPC
	GPC visoke učinkovitosti
stupanj deacetilacije	UV
	IR
	titrimetrija

BIOMEDICINSKA SVOJSTVA KITOZANA

Kitozan ima izvanredna svojstva, biokompatibilnost, biorazgradljivost i bioadhezivnost, vrlo važna za biomedicinsku primjenu. Upotrebljava se kao

polimerni materijal u membranama za hemodijalizu, umjetnoj koži, kao ekscipijens za terapijske sustave, kao matriks u perfuzijskim kolonama i kao materijal koji posjeduje hemostatički učinak te ubrzava rast neurona. Danas se razvijaju razni ljekoviti pripravci u kojima je kitozan nosač ljekovite supstancije, a rezultati pokazuju veliki uspjeh u postizanju kontinuiranoga i kontroliranog oslobađanja lijeka uklopljenoga u kitozanski matriks. Široka primjenjivost kitozana kao nosača djelatne tvari (oralna, nazalna, mukozna, okularna, parenteralna, transdermalna), potiče nastavak brojnih znanstvenih radova o kitozanu na području farmaceutskih znanosti (1).

Kitozan se smatra netoksičnim, iako valja paziti na stupanj njegove čistoće. Parametri kvalitete kitozana su sadržaj teških metala i proteina te pirogenost (3). Samo se vrlo pročišćeni kitozan, biomedicinske čistoće, rabi u medicini i farmaciji. Treba naglasiti da je kitozan kontraindiciran u osoba s alergijom na ribe, jer se uglavnom izolira iz oklopa morskih školjkaša.

BIOAKTIVNOST KITOZANA

Kitozan ima različite oblike bioaktivnosti (tabl. 3.), od kojih je zasigurno najvažniji utjecaj na krvožilni sustav. Posebno treba naglasiti njegovu jedinstvenu sposobnost da snižava razinu LDL (»lošeg«) kolesterola, a povisuje razinu HDL (»dobrog«) kolesterola u krvi. Time postiže terapijski učinak jednak antihiperlipemiku kolestiraminu ali bez nuzdjelovanja tipičnih za kolestiramin. Visokoproteinske dijetete mogu znatno povisiti razinu mokraćne kiseline u krvi, što se regulira uzimanjem kitozana, koji, zahvaljujući svojem pozitivnom naboju, veže mokraćnu kiselinu i potiče njezino izlučivanje (4).

Kitozan ima i antihipertenzijsko djelovanje pri hipertenziji prouzročenoj prevelikim unošenjem soli u organizam, jer snižuje razinu klorida u krvi, a oni utječu na aktivnost angiotenzin konvertirajućeg enzima. Angiotenzin ima veliku ulogu u održavanju normalnoga krvnog tlaka.

Topička primjena kitozana skraćuje vrijeme koagulacije, što je vrlo važno za brzinu zacjeljivanja rana (pa čak i ulceroznih krvarenja). Istodobno antibakterijsko (i antifungalno) djelovanje iznimno je dragocijeno za zalječivanje rana.

Kitozan se stoga primjenjuje i u tretmanu akni, jer djeluje inhibirajuće na bakterije koje uzrokuju upalne procese i nastajanje akni. Dokazano je i njegovo inhibicijsko djelovanje na bakterijske infekcije koje se često pojavljuju pri otvorenim opeklinama te antimikotsko djelovanje na *Candida albicans*.

Upotrijebljen kao konzervans u prehrambenoj industriji, kitozan je baktericidni aktivniji od mliječne kiseline. Prema nekim testovima, ima čak i izrazito antiparazitsko djelovanje.

Iz kemijske strukture kitozana proizlazi i njegovo antacidno djelovanje. Osim klasične primjene protiv žgaravice, može poslužiti i u prevenciji karijesa, jer kitozan povisuje pH u ustima i veže bakterije koje pridonose nastajanju zubnog plaka (5).

Sažeti prikaz djelovanja kitozana:

- apsorbira i veže masti/ubrzava mršavljenje
- smanjuje razinu LDL-a, a povećava HDL kolesterol

- ubrzava zacjeljivanje ulceroznih oštećenja i lezija
- ima antibakterijsko i antifungalno djelovanje
- djeluje kao antacid
- sprječava stvaranje zubnog plaka
- pomaže u kontroliranju krvnog tlaka
- smanjuje razinu mokraćne kiseline u krvi
- ima antitumorsko djelovanje (?)

I dok se primjenjivost kitozana u farmaceutskoj i biomedicinskoj industriji još intenzivno ispituje, na tržištu već postoje dijetetski proizvodi s kitozonom koji ima svojstvo vezanja raznih oblika masti u probavnom sustavu. Zbog provjerene neškodljivosti i učinkovitosti takvih pripravaka kao antihiperlipemika i regulatora tjelesne mase, primjena kitozana i načela djelovanja detaljnije će biti opisani u daljnjem tekstu.

KITIZAN – »HVATAČ« MASTI

KOLESTEROL

Kolesterol je potreban za normalan rast stanice, pravilnu strukturu i funkcioniranje stanične membrane. Mozak sadrži 10 % kolesterola; većina je sastavni dio mijelina. Jetra je glavni organ za održavanje homeostaze kolesterola u organizmu. Nadbubrežna žlijezda, jajnici i placenta koriste kolesterol za sintezu steroidnih hormona. Kako sam nije topljiv u vodi, kolesterol se uklanja iz organizma nakon biotransformacije u vodotopljive žučne kiseline.

Nekontrolirana je akumulacija kolesterola citotoksična i uzrokuje mnoge patološke procese (aterosklerozu, bolesti žučnih kanala, tumore), stoga je bitno kontrolirati razinu kolesterola u krvi, ako je potrebno, smanjiti njegov unos. Organizam čovjeka reagira na smanjeni unos kolesterola kompenzacijskim mehanizmom, tj. povećanom sintezom endogenog kolesterola.

Kolesterol se uglavnom unosi u organizam s masnoćama. Većina egzogenog kolesterola nije u obliku estera. Tek ga je 5–10 % esterificirano s masnim kiselinama.

Probava masnoća započinje frakcioniranjem triacilglicerola, fosfolipida i kolesterol estera preduodenalnim lipazama. Kolesterol iz hrane dolazi do lumena crijeva zajedno s neprobavljenim mastima, i tu dalje hidrolizira s enzimima pankreasa (lipaza, fosfolipaza A2 i kolesterol esteraza). Produkti te razgradnje miješaju se s fosfolipidima i žučnim solima u micelarne strukture ili stvaraju vezikule s fosfolipidima. Na ulasku u stanice sluznice kolesterol se esterificira i oblikuje u hilomikrone koji limfom ulaze u cirkulaciju.

HIPOKOLESTEROLEMIJSKI UČINAK KITIZANA

Kitozan ima antikolesterolemijski, antiulkusni i antiurikemijski učinak (6). Ta su njegova svojstva vezana za sposobnost kitozana da veže žučne kiseline, i tako smanjuje njihovu enterohepatičku recirkulaciju te razinu mokraćne kiseline u plazmi. Kitozan može tvoriti kompleksne soli, koje vežu trig-

liceride, masne i žučne kiseline, kolesterol i druge sterole, pa se većina tako vezanih lipida ne apsorbira nego izlučuje iz organizma. Gubitak žučnih sastojaka fecesom povećava hepatičku transformaciju kolesterola u žučne kiseline, što pridonosi i sniženju razine kolesterola u organizmu.

U studijama koje su obuhvatile 1000 dobrovoljaca dokazano je da se razina ukupnoga serumskog kolesterola znatno smanjila, dok se količina serumskog HDL kolesterola uvelike povisila u odnosu prema vrijednostima prije uzimanja kitozana.

MEHANIZMI HIPOKOLESTEROLEMIJSKOG UČINKA KITOZANA

Mehanizam smanjenja apsorpcije lipida i kolesterola zbog utjecaja kitozana nije u potpunosti objašnjen, ali se sigurno može reći da nije riječ o jedinstvenome mehanizmu već o kombinaciji više njih (7). To su:

- utjecaj viskoznosti,
- ionske interakcije,
- uklapanje micela, žučnih i masnih kiselina,
- uklapanje egzogenih triglicerida,
- inhibicija lipaze pankreasa.

Utjecaj viskoznosti na apsorpciju kolesterola

Kitozan bi, slično kao i drugi viskozni polisaharidi koji se od kitozana razlikuju po negativnom ili neutralnom naboju, trebao snižavati apsorpciju kolesterola te žučnih i masnih kiselina djelujući kao fizička prepreka oblaganjem stijenki tankog crijeva. No kitozan je viskozna samo pri uvjetima niskog pH (u želucu), pa se u tankom crijevu postupno taloži gubeći viskozna svojstva. Utjecaj na apsorpciju u želucu nema veliko značenje jer se glavnina masti apsorbira u tankom crijevu.

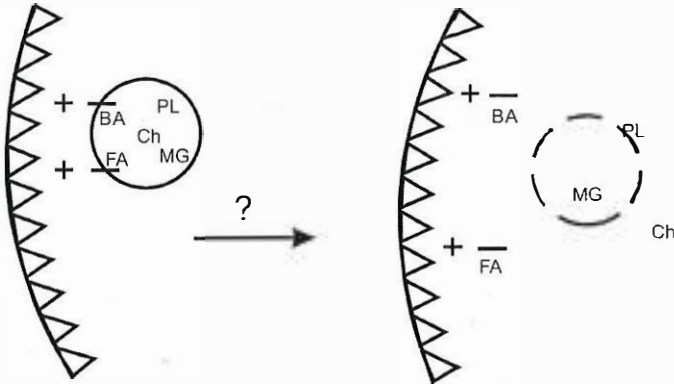
Ionske interakcije

Zbog ionskih interakcija protoniranih amino-skupina kitozana i negativnog naboja žučnih i masnih kiselina poremećeno je stvaranje micela u crijevu te pojačano izlučivanje žučnih kiselina i kolesterola, kao i cijelih kompleksnih micela koje sadrže i druge lipide. Bilo zbog pojačane koekskrecije cijelih micela, bilo zbog njihove dezintegracije, dolazi do malapsorpcije lipida.

Vežanje i izlučivanje žučnih kiselina dovodi do oksidacije kolesterola u žučne kiseline u jetri kako bi se kompenzirao njihov nedostatak. Uz veći stupanj deacetilacije kitozana, veća je i uspješnost vežanja, što potvrđuje postojanje te interakcije.

Kitozan je slaba baza (pK_a 6,5), te je u želučanom soku u potpunosti protoniran, ali zbog slabe ionizacije masnih kiselina u kiselome mediju izostaju ionske interakcije.

Kako pH medija raste prolaskom u duodenum i jejunum, tako se smanjuje broj protoniranih amino-skupina kitozana. Preostale ulaze u interakciju s negativno nabijenim žučnim i masnim kiselinama. Više se vežu žučne kiseline, jer su one pri neutralnom pH potpuno ionizirane, za razliku od masnih kiselina.



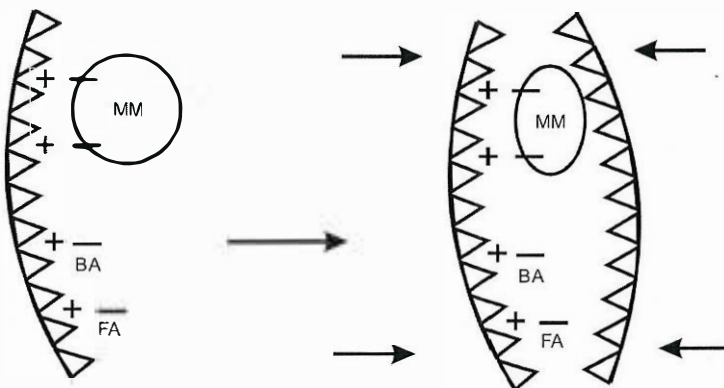
Predloženi mehanizam ne može biti glavni mehanizam zbog djelomično ioniziranog kitozana pri pH duodenuma i jejunuma. Ipak, nakon inicijalnog vezanja postupna precipitacija kitozana vodi uklapanju lipida i kolesterola.

Uklapanje micela, žučnih i masnih kiselina

Nakon ingestije kitozan se u potpunosti otapa u želucu zbog postojanja kloridne kiseline. Na ulasku u duodenum zbog neutralnog pH u kojemu nije topljiv počinje se precipitirati. Precipitacija je postupna zbog pH gradijenta u duodenumu (pH 5,5-7,5). Ionskim interakcijama prethodno vezane micela, masne i žučne kiseline postaju zarobljene agregacijom i precipitacijom kitozana u duodenumu, što smanjenjuje apsorpciju svih masnih komponenti.

Uklapanje egzogenih triglicerida

Taj pretpostavljeni mehanizam počinje u želucu, gdje kitozan u otopljenom obliku služi kao emulgator masnim kapljicama, miješajući se s njima i okružujući ih. U tankom crijevu kitozan postupno prelazi u gel formu i čvrsto oblaže masne kapljice, sprječavajući enzime pankreasa i tankog crijeva da



stignu na mjesto djelovanja. Posljedica te inhibicije je smanjenje metabolizma i pojačano izlučivanje masti.

Inhibicija lipaze pankreasa

Kitozan se sam djelomično hidrolizira različitim lipazama pa kao supstrat tog enzima može utjecati na metabolizam masti.

ULOGA KITOZANA U KONTROLI TJELESNE MASE

Kitozan se pojavljuje i kao sastavnica dijetetskih proizvoda za kontrolu tjelesne težine. Prvi se rezultati primjećuju nakon nekoliko tjedana tretmana. Pravi se učinak postiže s kontroliranim unosom hrane.

Kitozan je prirodni »hvatač« masti pa može ubrzati proces mršavljenja, ali i smanjiti rizik od nekih najučestalijih suvremenih bolesti zapadnoga svijeta kao što su bolesti krvožilnog sustava i pretilost. Studije provedene u Helsinkiju pokazale su da se uzimanjem kitozana tijekom tjedan dana može izgubiti oko 8 % tjelesne težine (5).

Mnogo je teže riješiti se masnih nakupina u adipoznom tkivu nego ukloniti masnoće prije ulaska u krvotok. Kitozan veže upravo te masnoće i tako ih prevodi u oblik koji ljudsko tijelo ne apsorbira, već se one izlučuju iz organizma prije ulaska u cirkulaciju. Okruživanjem masnoća kitozan istodobno blokira razgradnju masti, pa one u tom obliku nemaju nikakvu kalorijsku vrijednost. Na taj se način smanjuje i opterećenje jetre te svih ostalih organa koji sudjeluju u probavi masti. Određena količina kitozana može vezati 6-8 puta više masti.

Kako se sam kitozan ne može probaviti, njegova je kalorijska vrijednost jednaka nuli, bez obzira na unesenu količinu. To je svojstvo izrazito bitno za svaki proizvod za mršavljenje. Kitozan je odličan izbor za regulaciju tjelesne težine jer je netoksičan, pa nema rizika od prekomjernog doziranja, nema nuspojava ni opasnosti od navikavanja.

MOGUĆE NUSPOJAVE PRI UPOTREBI KITOZANSKIH PRIPRAVAKA

Utjecaj na apsorpciju liposolubilnih vitamina

Kitozan bi mogao smanjiti apsorpciju vitamina uklopljenih u kitozansko-lipidnim agregatima, no nije dokazano smanjenje serumskih razina vitamina. Prevencije radi, vitamini bi se mogli uzimati u različito vrijeme od kitozanskih pripravaka.

Utjecaj na eliminaciju metala u tragovima

Zbog kelatorskih svojstava kitozana mogla bi se očekivati i njegova interakcija s ionima metala u organizmu, što bi posebice utjecalo na aktivnost postojećih metaloenzima. Ispitivanja su pokazala da kelirajuća aktivnost kitozana nije dovoljna da bi promijenila razinu metala u tragovima u organizmu povećanjem njihove eliminacije, pa je peroralna primjena kitozana bezopasna.

Utjecaj na hidrolaze

Kitozan neizravno smanjuje aktivnost enzima karboksilesterlipaze, stimuliranog žučnim solima. No time se samo pojačava željeni učinak smanjenja hidrolize lipida i pojačane fekalne ekskrecije.

Chitosan – biopolymer for the 21st century

by A. Martinac and J. Filipović-Grčić

S u m m a r y

Chitosan, a hydrophilic biopolymer, is obtained industrially by hydrolysing the aminoacetyl groups of chitin. It is natural, non-toxic, biodegradable polysaccharide available as solution, flake, fine powder, bead and fibre. The sources, biochemical aspects, structure and chemical modification, physico-chemical and functional properties, and applications of chitosan have been investigated extensively in the literature. The anticholesterolemic action of chitosan resides in its capacity to react with bile acids and salts while mechanism is not completely known. During the last few years chitosan have been sold as over-the-counter dietary supplement without medical prescription. Whatever the future of dietary supplements, the most important aspect of the current research is that oral administration of chitosan opened the route of chitosan-based sophisticated drug carriers, a field where chitosan is certainly going to play a remarkable role in the near future.

(Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, Zagreb)

Literatura - References

1. W. Paul and C.P. Sharma, Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review, S. T. P. Pharm. Sci. 10 (1), 5–22, 2000.
2. L. Illum, Chitosan and Its Use as a Pharmaceutical Excipient, Pharm. Res, 15 (9), 1326–1331, 1998.
3. H. S. Kas, Chitosan: properties, preparations and application to microparticulate systems, J. Microencapsulation, 14 (6), 689–711, 1997.
4. S. Suzuki, M. Suzuki and H. Katayama, Chitin and chitosan oligomers as hypolipemics and formulations containing them, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,41,422 [88,41,422] 1988.
5. P.A. Sanford, Chitosan and alginate: new forms of commercial interest, Amer. Chem. Soc. Div. Polym. Chem., 31 (1), 628–632, 1990.
6. M. Sugano, T. Fujikawa, Y. Hiratsuji, K. Nakashima, N. Fukuda and Y. Hasegawa, A novel use of chitosan as hypocholesterolemic agent in rats, Am. J. Clin. Nutr., 33, 787–793, 1980.
7. I. Furda, Reduction of absorption of dietary lipids and cholesterol by chitosan and its derivatives and special formulation, in: R. A. A. Muzzarelli (Ed.), Chitosan per os: from dietary supplement to drug carrier, Atec, Grottammare, pp. 41–63, 2000.

Primljen 18. XI. 2001.