

## SÜREKLİ ETKİLİ İMPLANT SİSTEMLERİN VETERİNER

### ALANDAKİ UYGULAMALARI

#### VETERINARY APPLICATIONS OF SUSTAINED RELEASE IMPLANT SYSTEMS

**Evren ALĞIN, Tamer BAYKARA**

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology  
06100 Tandoğan, Ankara-TURKEY

#### ÖZET

*İmplant sistemler vücut içine, deri altına veya kas içine yerleştirilen uzun süreli etkin madde salımı ile lokal veya sistemik etki sağlayan dozaj şekilleridir. Veteriner tıp alanında, uzun süreli etki veya tedavi istenen uygulamalarda, parenteral sistemler son yıllarda ise özellikle implant sistemler önem kazanmıştır. Bu derlemede vajinal, deri altı veya kas içine uygulanan sünger, katı, mikropartiküler veya enjektabl implant sistemler, üreme kontrolü, ektoparazit kontrolü, aşılama, büyümenin desteklenmesi ve diğer uygulama alanlarında yapılan çalışmalar ve ticari ürünler açısından ele alınmıştır.*

**Anahtar kelimeler:** Veteriner tedavi, Sürekli etkili implant, Vajinal, Subkütan, Enjektabl

#### ABSTRACT

*Implant systems such a dosage form which are embeded into body, subcutaneous site or muscle to provide local or systemic therapeutic effect by releasing drug in a sustained manner. In the field of veterinary medicine, parenteral systems especially implant systems have gain importance, in the last decade, in long term effect or therapy applications. In this review rubber, solid, microparticular or injectable implant systems applying via vaginal, subcutaneous or intramuscular route highlighted by investigations and commercial products in terms of reproduction control, ectoparasite control, vaccination, growth promotion and other application fields.*

**Key words:** Veterinary medication, Sustained release implant, Vaginal, Subcutaneous, Injectable

## I. GİRİŞ

Uzun süreli etkin madde verilisinin, implante edilen ilaç salım sistemi şeklindeki uygulaması beşeri kullanım amacıyla düşünülmüş ve ilk kez 1861 yılında Lafarge`ın subkütan olarak implante edilen etkin madde pelletlerini geliştirmesi ile başlamıştır (1). Bu sistem 1936 yılında, Deanesly ve Parkes (1) tarafından kristal haldeki hormonların katı steroid pelletler halinde, hormon takviye tedavisinde kullanılması ile tekrar gündeme gelmiştir. 1964 yılında jel ile doldurulmuş silikonun göğüs protezi olarak kullanımı ile silikon, implant materyali olarak kullanıma girmiş (2) ve 1968`de Dziuk ve ark. (3) dişi koyunlarda östrus (kızgınlık) ve ovülasyon kontrolünde kullanılmak üzere progesteron içeren silikon yapı, matris tipi subkütan implant şekilleri hazırlamışlardır. 1978`de Nash ve ark. (4) ise aynı amaçla steroid içeren silastik kapsül ve çubuk şeklinde implantlar tasarlamışlardır. 1980`lere gelindiğinde biyoparçalabilen matris tipi implantlar bu alanda denenmeye başlanmış (5) ve bu arada osmotik pompalar gibi mekanik aktivasyonlu sistemlerde de gelişmeler kaydedilmiştir (6,7,8). 1990`larda ise biyoparçalanabilir mikropartiküler şekiller geliştirilmiştir (9).

Beşeri uygulamada kullanılan etkin maddelerin bir bölümünün, veteriner tedavi alanında kullanılması ve uzun süreli ilaç salımına ihtiyaç duyulması zamanla, dikkatleri sürekli etkili ilaç salım sistemlerinin veteriner tedavideki kullanımına çekmiştir. Veteriner ilaç verişinde, ilaç salım sisteminin bu alanda iki temel kategori olan besi ve evcil hayvan gruplarından hangisi için tasarlanacağı zamanla önem kazanmıştır. Besi hayvanları kategorisinde öncelikli olarak sığır, koyun, keçi, domuz, kümes hayvanları ve balıklar, ikinci planda ise besin zincirine giren diğer hayvanlar yer almaktadır (10). Evcil hayvanlar kategorisinde ise köpek, kedi ve at öncelikli olmak üzere kuşlar, sürüngenler, tavşanlar ve egzotik hayvanlar yer almaktadır (11). Hayvan sağlığı piyasasında genel olarak ilaç satış payının %70`inin besi, %30`unun ise evcil hayvan preparatlarına ait olduğu belirtilmiştir (12). Besi hayvanları endüstrisinde ilaç salım sistemleri, tedavinin maliyeti ile hayvandan elde edilen kazanç mukayese edilerek kullanılmaktadır. Evcil hayvan endüstrisinde ise tedavi edilen hayvan türü ve sayısı az olmasına rağmen bu tür hayvanlar ailenin bir parçası olarak kabul edildiğinden veteriner bakım ve tedavilerine daha fazla önem verilmektedir. Ayrıca bu konudaki yaptırımlar besi hayvanlarından daha fazla önem kazanmıştır (13,14).

Veteriner tedavide kullanılan sürekli etkili ilaç salım sistemleri, beşeri uygulamalara benzemekle beraber hayvanların tür ve cinsiyet farkları, anatomik farkları, biyotransformasyon hızı gibi fizyolojik farkları, vücut büyüklükleri ve coğrafi bölgesel farklılıkları gibi faktörler nedeniyle daha karmaşık sistemler olarak tasarlanmakta (10), doz, boyut ve geometrik şekil gibi özellikler açısından modifiye edilmeleri gerekmektedir. Dahası besin olarak tüketilen hayvanlar için

kullanılan sistemlerde, tıbbi olarak tüketici sağlığı açısından bir takım düzenlemelere uyulması gerekmektedir. Bu açıdan, ilaç salım sistemine ait etkin madde ve polimer artıklarının hayvan dokusunda biriken miktarlarının, hayvanın kesiminden önce insan sağlığı açısından problem yaratmayacak düzeyde olması istenmektedir. Bu doğrultuda, ilaç salım sisteminin uygulandığı bölgedeki doku reaksiyonları, etkin madde ve verilif sistemine ait artıkların dokunun tüketimi açısından kalitesini azaltması nedeniyle, uygulamaların kas içi yerine, subkütan olarak, hatta kulak kısmına yapılmasının avantajlı olacağı belirtilmektedir (15). Çoğu hayvan türlerinde subkütan uygulamanın derinin ince ve subkütan bölgenin kolayca tespit edilebildiği boynun arka kısmına yapıldığı belirtilmiştir (16). Ancak subkütan uygulamanın kas içi uygulamaya göre ilaç salımında yavaşlama ve değişkenliğe neden olabileceği de belirtilmektedir (17). Ayrıca günlük süt alımı yapılan hayvanlara uygulanan ilaçların süte geçen miktarlarının da belirtilen limitleri aşmaması gerekmektedir (18). Evcil hayvan preparatları açısından böyle bir gereksinim olmamakla beraber ilaç salım sisteminin hayvan sahibine uygunluğu yeterli olmaktadır. Son yıllarda tedavinin başarısı ve hasta hayvan ile sahibinin uyuncunun arttırılması amacıyla sürekli etkili implant sistemlere önem verilmeye başlanmıştır.

İmplant sistemler, vücut içine, deri altına veya kas içine yerleştirilen, uzun süreli etkin madde salımı ile lokal veya sistemik uzatılmış etki elde edilmesini sağlayan dozaj şekilleridir. İmplant türleri arasında, sünger yapılı olanlar genellikle vajinal uygulama için tasarlanmış olup, veteriner tarafından özel aparey kullanılarak hayvanın vajina boşluğuna yerleştirilmektedirler. Yaklaşık 600 mikron partikül büyüklüğünde olan mikroküre şekilli implantlar, inert taşıyıcı bir sıvag içinde süspande edilerek, hedeflenen bölgeye yakın bir yere subkütan olarak 16 nolu veya daha geniş iğne ile enjekte edilerek yerleştirilmektedirler. Genellikle, bu tip bir işlem lokal anestezi dahi gerektirmemektedir. Kapsül veya pellet şeklindeki implantlar, deriye kk bir kesi işlemi uygulanarak yerleştirilmekte, geri alınmaları ise yine bu kesi yerinden yapılmaktadır. Mekanik veya pompa tipi implantlar ise boyut ve yerleştirileceği bölgeye göre lokal veya genel anestezi altında yerleştirilmektedirler. Günümüzde pellet şeklindeki ticari implantların uygulamalarında özel tabancalar kullanılmaktadır.

Bu derlemede sürekli etkili implant sistemler, veteriner kullanım alanları, yapılan çalışmalar ve ticari ürünler açısından ele alınacaktır.

## **II. İMPLANTLARIN VETERİNER KULLANIM ALANLARI VE UYGULAMALARI**

Veteriner tedavi amacıyla hazırlanan implant sistemlerde mekanizma olarak genellikle difüzyon kontrollü sistemler veya aktivasyon kontrollü sistemlerden; hidroliz aktivasyonlu veya

ozmotik basınç aktivasyonlu sistemler tercih edilmektedir. Veteriner ilaç piyasasında yer alan preparatların büyük bir bölümü silikon, poliüretan ve etilenvinil kopolimerleri gibi biyolojik olarak parçalanmayan polimerler ile hazırlanmaktadır. Bu polimerler ucuz olmaları, biyolojik olarak uyumlu ve inert olmaları ve de kullanımları onaylı materyaller olmaları nedeniyle tercih edilmektedir (19).

Son yıllarda biyolojik olarak parçalanmayan polimerlere bu alanda ilgi artmış olup bu polimerlerin tedavi sonunda geri alınmalarına gerek olmayışı ve parçalanma sonucu vücuttan atılabilmeleri tercih nedenleri arasında yer almıştır. Bu özellikleri, hayvan stresinin azaltılması, sistemin çıkarılmasının getirdiği maliyet ve zaman kaybının ortadan kaldırılması ile hayvan yetiştiricilerine büyük yarar sağlamaktadır. Bu yolla hayvanların fertilizasyonu veya kanser gibi kronik hastalıklarının tedavisinde hayvan ve bakıcısı açısından kolaylık sağlanmış olmaktadır (20). Son yıllarda veteriner alanda östrus kontrolü (21), ektoparazit kontrolü (22), aşılama (23) ve büyümenin desteklenmesi (13) gibi uygulamalarda biyoparçalanabilir implantlar, mikroküre veya *in situ* oluşan implantlar, veteriner ilaç salım sistemi olarak denenmeye başlanmıştır. Bu tip sistemlerin ticari dozaj şekilleri piyasada mevcut ancak sayıları oldukça azdır. Bu sektörün gelişmesini sınırlayan faktörler arasında; sistemin maliyeti, tıbbi düzenlemeler ve formülasyon stabilitesindeki zorluklar yer almaktadır.

### ***Üreme Kontrolündeki Uygulamalar***

Hayvanların üreme kontrolünde iki farklı uygulama söz konusudur, bunlar; östrus kontrolü ve kontrasepsiyondur. Uygulamada, östrus kontrolü besi hayvanları, kontrasepsiyon ise evcil hayvanlar açısından önem kazanmıştır. Besi hayvanlarında östrus döneminin tam olarak saptanamaması üreme veriminde azalmaya neden olabilmektedir. İmplant sistemlerin uygulanması ile hayvanların östrus ve ovülasyon dönemleri kontrol altına alınabilmekte ve zamanı önceden belirlenebilmektedir. Bu uygulamanın hayvan üreticilerine sayısız yararları bulunmaktadır. Bunlar arasında;

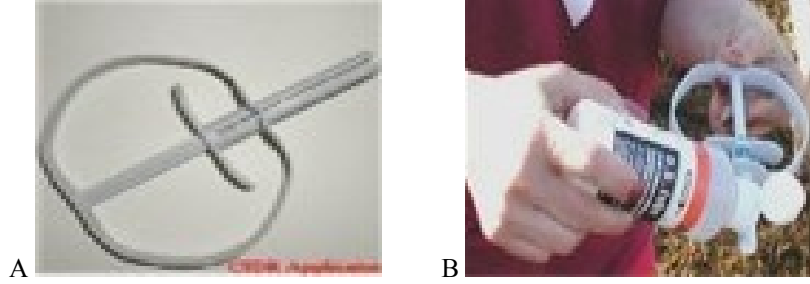
- Östrus dönemini saptamak için harcanan süre ve meşguliyetin ortadan kalkmasıyla beraber döllenme zamanının programlanabilmesi,
- Yapay döllenmenin kullanılması ile genetik çeşitliliğin sağlanması ve hastalıkların yayılmasının önlenmesi,
- Donör ve alıcı senkronizasyonunun programlanması ile embriyo transferi ve yeni üreme teknolojileri olan süper ovülasyon, *in vitro* fertilizasyon veya klonlamanın yapılabilmesi,

- Yılın herhangi bir döneminde üremenin yapılabilmesi ve üreme etkinliğinin dolayısı ile çiftçiliğin geliştirilmesi yer almaktadır (10).

Bu alandaki ilk çalışmalar sığır ve danalarda östrus kontrolünde melengestrol asetat içeren silikon veya silastik kauçuk yapılı subkütan implant uygulamalarıdır (24,25). Sonraki çalışmalar ise norgestomet içeren ve subkütan uygulanan hidroksietilmetakrilat (26) veya silikon (27) yapılı implant uygulamaları olup bunların östrus kontrolünde daha etkili olduğu saptanmıştır. SilEstrus™ subkütan implant, silikon polimeri ile hazırlanan 375 mg progesteron içeren en eski ticari ürünlerdendir (28).

Progesteron içeren vajinal silikon ve poliüretan implantlar yıllardır sığır, keçi, geyik, domuz ve atların östrus kontrolünde kullanılmaktadır (13,19,29). Bu tür sünger yapılı implantların en önemli avantajı istenildiğinde hemen çıkarılabilesidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar vajinal implant materyali olarak poli(ε-kaprolakton) (PCL) kullanılmasının daha olumlu olacağını göstermektedir. Bu anlamda, progesteron içeren vajinal PCL implantların inek (30,31) ve koyunlarda (32) başarılı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Sığırlara 7 gün boyunca %10 progesteron içeren vajinal PCL implantı ve ticari silikon implantı olan CIDR-B™ uygulaması sonucu benzer plazma progesteron seviyeleri elde edildiği belirtilmiştir (30). Vajinal implantlardan progesteron salımını modife etmek amacıyla laktoz, polietilenoksit ve siklodekstrin gibi yardımcı maddelerin kullanılabileceği saptanmıştır (31). Östrus döneminde olmayan koyunlara, progesteron içeren vajinal PCL implantı ve ticari silikon implantı olan CIDR-G™ uygulaması sonucu 14 gün boyunca elde edilen plazma konsantrasyonlarının benzer olarak tespit edildiği belirtilmiştir (32). PCL-progesteron ve ticari silikon vajinal implantları ile yapılan çalışmalar sonucu; %10 progesteron içeren bu preparatların biyoeşdeğer oldukları, ayrıca PCL-progesteron implantlara hayvanların daha iyi uyum sağladıkları tespit edilmiştir (20,33). CIDR-G™ vajinal implantın, koyunlara 5 gün uygulanmasını takiben prostoglandin enjeksiyonu sonucu üreme performansının oldukça arttığı belirtilmiştir (34). Progesteron içeren ve ticari vajinal implant olan CIDR-G™'nin koyun ve keçi gibi küçükbaş hayvanlarda, CIDR-B™'nin büyük baş hayvanlarda, CIDR™'nin ise karaca ve geyiklerde kullanımının yaygın olduğu belirtilmektedir. Şekil 1'de, CIDR™ ve bu implantın uygulama öncesi kaydırıcı ile ıslatılmasına ait fotoğraflar yer almaktadır. Medhidroksi progesteron (60 mg) içeren Veramix™ vajinal implant ise küçükbaş hayvanlarda östrus kontrolünde kullanılan bir diğer ticari preparattır (35). Norgestomet (3 mg) ve östradiol valerat (5 mg) içeren kulağa subkütan uygulanan enjektabl Crestar™ sığırlarda bu amaçla kullanılan silikon yapılı bir ticari üründür (36). Synchro-Mate-B™, sığır ve koyunlarda östrus ve ovülasyon kontrolünde kullanılan, norgestomet (6 mg) içeren, hidrofilik polietilen glikometakrilat polimer

(Hydron™ ) yapılı ticari bir implant olup hayvanların yüzünde kulağına yakın bir bölgeye yerleştirilerek kullanılmaktadır (35). Poliester-poliüretan vajinal sünger şeklindeki, flugeston asetat (20 mg) içeren Chronogest™ ise koyunlarda östrus ve ovülasyonun indüksiyonu amacıyla kullanılan ticari bir preparattır (36).



**Şekil 1.** A) Karaca ve geyiklerde, östrus kontrolünde kullanılan CIDR™. B) CIDR™'nin uygulama öncesinde kaydırıcı ile ıslatılması (29).

Östrus ve ovülasyon kontrolünde, poli(d,l-laktik)asit (DL-PLA) ile hazırlanan, östradiol (100 mg) ve progesteron (1250 mg) içeren mikrokürelerin, kısıraklara kas içi uygulamasında başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (37). Yine DL-PLA ile hazırlanan ve sadece östradiol (100 mg) içeren 2 haftalık mikroküre formülasyonlarının kısırak ve domuzlardaki uygulamalarının başarılı olduğu tespit edilmiştir (38,39). Bir başka çalışmada, progesteron içeren DL-PLA enjektabl mikrokürelerinin sığırlarda östrus kontrolünde, vajinal progesteron implant şekli ile karşılaştırıldığında benzer kan konsantrasyonu sağladığı saptanmıştır (40). Genel olarak, DL-PLA ile hazırlanan steroid içeren mikroküreler çözücü ayırma işlemi ile üretilmektedirler. Bu tür ticari bir implant olan Lutamate Plus™ kısırakların ovülasyon kontrolünde kullanılmak üzere piyasada yer almaktadır (41). Kısırakların ovülasyon kontrolü, çeşitli ülkelerde jokey klüplerinin düzenlemeleri açısından da avantaj sağlamaktadır. Örneğin İngiltere'de yarış atlarının doğum tarihinin 1 Ocak olması, Avustralya'da ise 1 Ağustos olması istenmektedir (41).

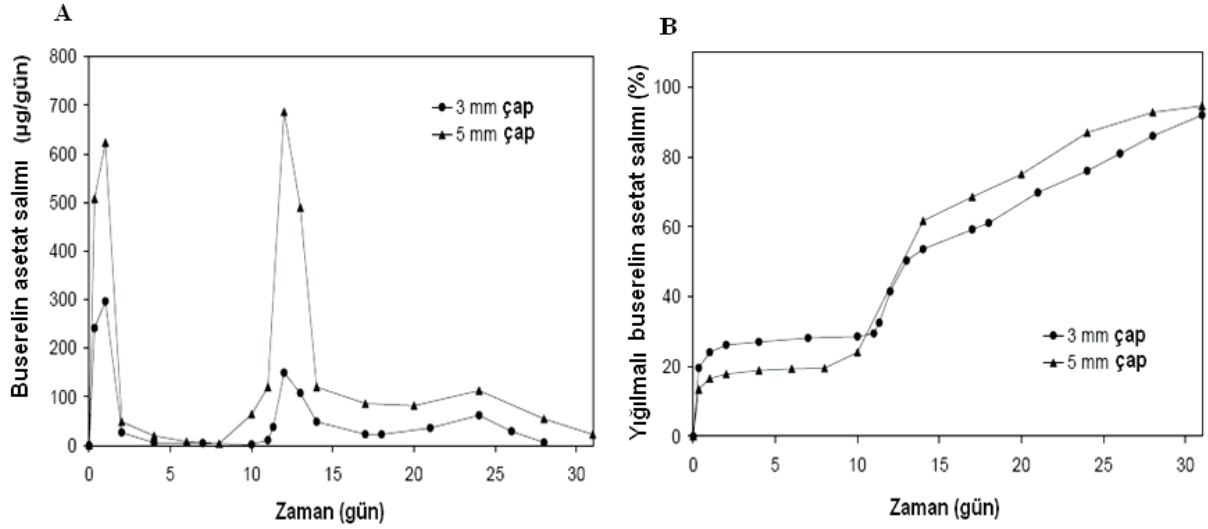
Suda çözünmeyen, şeker türevi sukroz asetat izobütirat'ın organik çözücülerle hazırlanan ve SAIB (SABER™) teknolojisi (42) olarak adlandırılan *in situ* implant sistemine, etkin madde olarak gonadotropin salan hormon (GnRH) analogu deslorelin ilave edilerek, östrus ve ovülasyon kontrolü amacıyla kısıraklarda, genç ve olgun dişi domuzlarda denendiği belirtilmiştir (43-46). Aynı sistem, etkin madde olarak progesteron ve östradiol kullanılarak kısıraklarda denenmiş (47), ayrıca sadece östradiol içeren formülasyondan etkin madde salım profilinin, DL-PLA mikroküreleri ile benzer olduğu tespit edilmiştir (48). Evcil hayvanların fertilitate kontrolünde GnRH analoglarının kullanılması amacıyla da çeşitli biyoparçalanabilir ilaç salım sistemleri üzerinde çalışılmış ve bunlardan; polilaktikglikolik asit kopolimeri (PLGA) ile hazırlanan implant (49,50), mikroküre

(51) ve *in situ* oluşan implant (52,53) şekillerinin, köpeklerde 1-6 ay süresince medikal kastrasyona (ilgili organın cerrahi olarak çıkarılması/baskılanması) eşdeğer başarı sağladığı belirtilmiştir. GnRH analoglarının polianhidrit polimerleri ile hazırlanan mikroküre implant sistemleri balıklarda ovülasyon ve spermasyon kontrolünde kullanılmış, bu implantların ticari önemi olan çizgili levrek ve Atlantik somonlarına uygulanması sonucu; tüm dişi çizgili levreklerin 11. günde ve tüm dişi Atlantik somonlarının ise 15. günde yumurtladığı tespit edilmiştir. Formülasyonların erkek balıklara uygulanması sonucunda ise sperm üretiminde artış sağlandığı belirtilmiştir (54). Ovülasyonun indüksiyonu amacıyla hazırlanan, GnRH analoglu deslorelin içeren kısa dönem etkili polimerik matris tipi katı implant sistemlerinin, kısıraklarda folikül oluşumunu önemli ölçüde hızlandırdığı (55), 48 saat içinde kısırakların %93'ünde ovülasyona neden olduğu, tekrarlanan uygulamanın cevabı azaltmadığı (56) ve gebelik hızını etkilemediği (57) tespit edilmiştir.

Son yıllarda, subkütan olarak enjekte edilen poliortoesterlerin (POE) implant olarak veteriner alanda özellikle östrus kontrolündeki kullanımları araştırılmaktadır. Bu amaçla yapılan %30 laktik asit ünitesi içeren düşük molekül ağırlığına sahip POE ile sentetik progestajen olan florogeston asetat karışımının koyunlara enjekte edilmesi ile 14 gün boyunca sabit hızla etkin madde salımının sağlandığı ancak salım hızının oldukça yavaş olduğu ve bu nedenle formülasyonun geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (58).

Östrus kontrolü, sahihsiz kedi ve köpek nüfusunun kontrol altında tutulması amacıyla da önem taşımaktadır. Günümüzde Perlutex Leo<sup>TM</sup> adlı matris tipi implant, bu amaçla köpeklerde yaygın kullanıma sahiptir (59). Östrus kontrolünde, progesteron içeren osmotik pompa yapılı implantlar da araştırılmış (8), bu amaçla sığır ve domuzlara, progesteron içeren ticari Alzet<sup>TM</sup> osmotik pompa sistemlerinin subkütan olarak uygulandığı belirtilmiştir (59).

Veteriner uygulamalarda hormon ve antijen salımının, tekrarlanan doz salım sistemleri (pulsatile release) kullanılarak uygulanmaları çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmış (60), özellikle üreme döneminde tekrarlanan doz salımı, GnRH verilisinde ineklerde başarılı bulunmuştur (61). Biyoparçalanabilir poli(dietiltartarat)izopropilidentartarat kopolimeri kullanılarak hazırlanan, LHRH analogu buserelin asetat içeren ve tekrarlanan doz salımı yapan deri altı implant sistemlerin *in vitro* etkin madde salım çalışmaları başarılı bulunmuştur. Bu çalışmada, %10 etkin madde içeren 3mm ve 5mm olmak üzere iki farklı boyutta hazırlanan implantlardan, etkin madde salımına ait profiller Şekil 2'de yer almakta ve 5mm çaplı implantın, etkin maddenin tekrarlanan salımında daha etkili olduğu görülmektedir (62).



**Şekil 2.** 3mm ve 5mm çaplı implantlardan zamana bağlı (A) yığılmalı olmayan ve (B) % yığılmalı buserelin asetat salım profilleri (62).

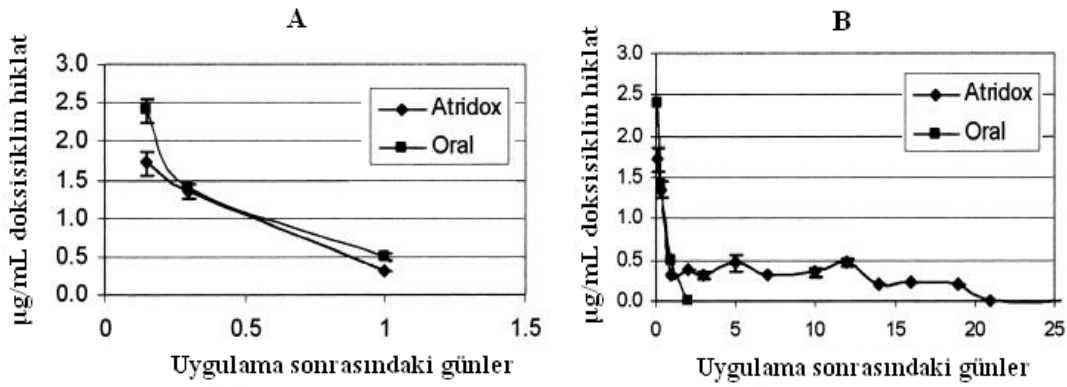
### *Ektoparazit Kontrolündeki Uygulamalar*

Pire, kene, uyuz böceği, sinek gibi ektoparazitlerin kontrolü hayvan sağlığı piyasasında önemli bir yere sahiptir. Besi hayvanlarının ektoparazitler ile enfekte olması sonucu meydana gelen kilo kaybı ve süt veriminde azalma gibi faktörlerin genel olarak üretimi önemli ölçüde etkilediği belirtilmektedir. Evcil hayvanlarda ise ektoparazitlerin deri hastalıklarına neden olarak hayvanın genel sağlığını etkilediği görülmektedir. Bu nedenle, son yıllarda ektoparazit kontrolüne oldukça önem verilmekte ve bu alanda implante edilen ilaç salım sistemleri ile kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır (63).

Ektoparazit kontrolünde düşük dozlarda dahi oldukça etkili olan ivermektin bu tarz veriliş yolu için ideal etkin maddeler arasında yer almaktadır (64). İvermektin kullanılarak PLA veya PLGA polimerleri ile hazırlanan iki farklı tip enjektabl mikroküre formülasyonunun İspanyol keçilerine uygulanması sonucu boynuz sineği ile mücadelede, formülasyonların sırası ile 10-12 hafta ve 24 hafta boyunca etkili oldukları tespit edilmiştir (65). Bir başka çalışmada ise ivermektin içeren enjektabl PLGA mikrokürelerinin sığırlarda kene kontrolünde 16 hafta boyunca etkili olduğu (66), hayvanların bulunduğu otlaktaki kene nüfusunda azalmaya neden olduğu ve tedavi edilen sığırlarda edilmeyenlere oranla ortalama 35kg kilo artışı tespit edildiği belirtilmiştir (67). Yapılan bir başka çalışmada, ivermektin içeren polietilen glikol yapılı katı implantların kene kontrolünde 40-80 gün (68), boynuz sineği ile mücadelede ise 10-12 hafta süresince (69) etkili oldukları tespit edilmiştir. Koyunlarda ivermektin içeren katı metilselüloz yapılı implantların ise



boynuz sineği ile mücadele 4 ay süresince etkili olduğu saptanmıştır (70). Ektoparazit kontrolünde ektisteroid süspansiyonları içeren PCL rezervuar tipi implantların, tavşanlarda kene, sığırlarda ise kanatlı böcek larvası kontrolü amacıyla uygulandığı belirtilmiştir (71). Hayvanlarda kene ısırması sonucu meydana gelen bir tür humma hastalığı (*Lyme borreliosis*) ile mücadelede, koruyucu amaçlı olarak doksisisiklin hiklat içeren subkütan *in situ* enjektabl PLA implantları (Atridox™) farelere uygulanmış ve fareler keneler ile enfekte edilmiştir. Bu uygulama sonucu, farelerin hastalanmadığı ve implant şeklin 19 gün boyunca etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, farelere doksisisiklin hiklat içeren tabletlerin oral uygulaması ve aynı etkin maddenin enjektabl implant şeklinin (Atridox™) uygulanması sonucu elde edilen etkin madde plazma konsantrasyonları Şekil 3'de yer almaktadır. Oral uygulama ile enfeksiyondan korunmada başarı %43 olarak elde edilirken, implant uygulaması ile bu oran %100 olarak tespit edilmiştir (72).



**Şekil 3.** Farelere doksisisiklin hiklat içeren tabletlerin oral uygulaması ve aynı etkin maddenin enjektabl implant şeklinin uygulaması (Atridox™) sonucu elde edilen etkin madde plazma konsantrasyonları. (A) 1. gün, (B) 25 gün boyunca (72).

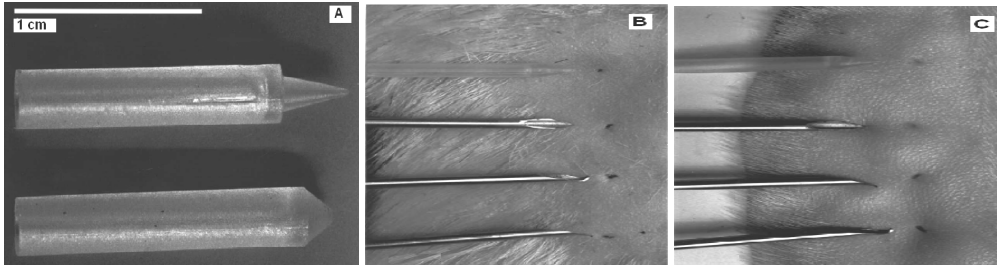
Kalp kurdu paraziti kedi, köpek, kurt, tilki ve çakal gibi hayvanların, kalp kurdu ektoparaziti ile enfekte olmalarını takiben hayvanların kalbine yerleşerek, uzunca yıllar yaşayabilen ve santimetre boyuntunda gelişen bir parazit çeşididir (73). Köpeklerin kalp kurdu hastalığından korunması amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmış (74-76) ve bir ivermektin türevi olan moksidektin'in PLGA ile hazırlanmış mikroküre formülasyonlarının, kalp kurdu enfeksiyonundan korunmada 6 ay (75) ve 12 ay (77) boyunca etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak son yıllarda geliştirilen ve moksidektin içeren PLGA mikroküre yapıları 6 ay etkili ProHeart™ (78) adlı implant Avustralya'da ve ABD'de, Guardian SR Injectable™ ise İtalya'da (77) piyasaya sunulmuştur.

Ektoparazit kontrolünde ivermektin ile yapılan bir başka çalışmada, POE monomerleri ile ivermektin'in, polimerin sentez aşamasında kovalan olarak bağlanması sağlanarak ivermektin çapraz bağlı polimer kütlesi içine yerleştirilmiştir. İvermektin içeren bu polimer kütlesi, çubuk şekline getirilerek deri altı implantı olarak köpeklere uygulanmış ve 6 ay süresince kalp kurdu kontrolünde etkili olduğu tespit edilmiştir (79). Aynı sistemin sıçanlarda ise 12 ay boyunca etkili olduğu belirtilmiştir (16).

Ektoparazit kontrolünde PLA ve PLGA ile pellet ve mikroküre implant şeklinde hazırlanan ve metopren içeren sistemlerin, enfekte olmuş sığırların kulaklarına subkütan olarak enjekte edilmesi sonucu parazit kontrolünde başarılı olduğu tespit edilmiştir (80). Kene kontrolünde metopren'in PCL polimeri ile de formülasyon çalışmaları yapılmıştır (81).

Chern ve Zingerman (82), pire kontrolünde etkili fipronil etkin maddesi içeren, PLGA-gliserolformal-triacetin formülasyonunun subkütan uygulanmasını takiben 12 ay boyunca etkili olduğunu tespit etmiş ve bu çalışmalarına patent almışlardır. Patentli bir diğer çalışma ise antienfektif tilosin tartarat içeren pellet implant sistemidir (83).

Teknolojideki gelişmeler ile katı implantların uygulamasında yeni bir yöntem geliştirilmiştir. İçi etkin madde ile doldurulmuş fırlatılabilen implant sistemler bir tabanca yardımı ile hayvanın derisine 3-10mm uzaklıktan fırlatılarak deri altına yerleşmesi sağlanmaktadır. Bu şekilde, hayvanlar arası aplikatörden kaynaklanabilecek kontaminasyon azaltılmış ve uygulama açısından süre kısaltılmış olmaktadır. PLA yapılı, eritilerek şekil verilmiş, fırlatılabilen implant sistemleri ve bu sistemlerin uygulama sonrası sığır ve domuz derisinde meydana getirdikleri delikler ile 14 nolu iğnelerin uygulama sonrası meydana getirdikleri delikler karşılaştırmalı olarak Şekil 4 A, B ve C'de yer almaktadır (84). Tabanca uygulamasının yer aldığı, etkin madde yüklenmiş ok atan sistemler ise genellikle vahşi hayvanlar için kullanılmaktadır.



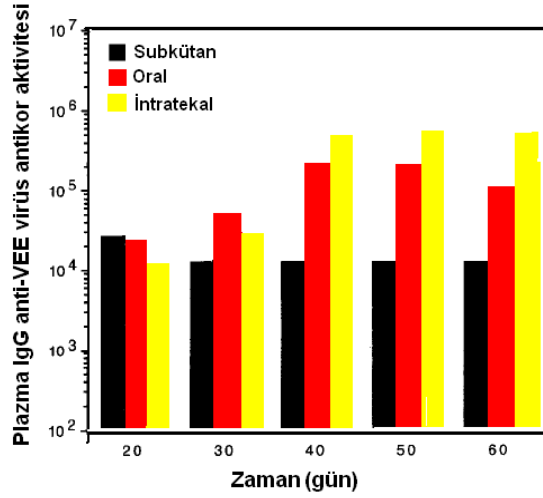
**Şekil 4.** (A) PLA yapılı, 2 ayrı tip fırlatılabilen mini implant. Fırlatılmayı takiben (B) sığır derisinde ve (C) domuz derisinde mini implant ile meydana gelen delikler ve de çeşitli 14 nolu iğnelerin uygulanması sonucu meydana gelen delikler (84).

### ***Aşı Uygulamaları***

Hayvan sağlığında temel amaçlardan biri enfeksiyon hastalıklarından korunmadır. Hayvanlarda enfeksiyon hastalıkları, üretimde azalmaya neden olmalarından ötürü besi hayvanları yetiştiricisine ekonomik kayıplar getirmektedir. Ayrıca, evcil hayvanlar açısından da ciddi sıkıntılar yaratan enfeksiyon hastalıklarından korunmanın yolu iyi bir aşılama programının uygulanmasıdır.

İyi bir aşı salım sisteminden beklenen, antijeni uzun bir süre boyunca tekrarlanan dozlar halinde vermesidir. Böylelikle aşıların tekrarlanması gereği ortadan kalkmış veya azaltılmış olmakla beraber etkili bir korunma sağlanmış olacaktır. Enjektabl mikroküre implant sistemleri veteriner patojenlerden korunmada aşı salımı amacıyla yaygın olarak araştırılmakta, ancak henüz piyasa preparatı bulunmamaktadır (85-87).

Bu alanda yaygın olarak PLGA polimeri ile enjektabl mikroküre şeklindeki çalışılmış, 10 µm'den küçük mikrokürelerin fagositoza uğradıkları ancak daha büyük çaplı olanların *in vivo* parçalanma sonrası boyutları küçülünce fagositoza uğradıkları tespit edilmiştir. Stafilokokal enterotoksin B toksoidi içeren 1-10 µm ve 20-125 µm çaplı PLGA mikroküre karışımlarının, farelerde periton içine enjeksiyonu sonucu uzun süre immünizasyon sağlandığı tespit edilmiştir (88). Fare, domuz ve kurtlarda kullanmak amacıyla ovalbumin antijeni, inaktif psödoarabes virüsü (PRV) ve parvovirüs ile hazırlanan enjektabl *in situ* oluşan PLGA implantlarının yeterli immün cevabın oluşmasını sağladıkları belirtilmiştir (89). Hayvanların viral enfeksiyonlardan korunması amacıyla enjektabl PLGA mikroküreleri kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Atlarda görülen ensefalitten korunmak amacıyla, venezuela at ensefaliti (VEE) virüsü enkapsüle edilmiş enjektabl PLGA mikroküreleri hazırlanarak farelere, subkütan, oral ve intratekal yolla uygulanmış ve başarılı bulunmuştur. Şekil 5'te her üç yolla uygulama sonrasında 60 gün boyunca farelerde plazma IgG anti-VEE antikor aktivitesi yer almakta olup antikor seviyelerine göre intratekal yolla verilmiş daha etkin bulunmuştur (90). Sığırlarda solunum yolu enfeksiyonuna sebep olarak ciddi ekonomik kayıplar getiren parainfluenza-3 virüsünden korunmak amacıyla hazırlanan ve parainfluenza-3 virüsü enkapsüle edilmiş PLGA mikrokürelerinin sığırlarda 70 gün boyunca yüksek antikor seviyeleri sağladığı tespit edilmiştir (91). Bakteriyel aşılama çalışması olarak hazırlanan, salmonella enteridis enkapsüle edilmiş PLGA mikrokürelerinin tavuklara uygulanması ile 9 ay süresince etkili korunma sağlandığı tespit edilmiştir (92).



**Şekil 5.** VEE virüsü enkapsüle edilmiş enjektabl PLGA mikrokürelerinin farelerde subkütan, oral ve intratekal yolla uygulanması sonrasında elde edilen plazma IgG anti-VEE antikor aktiviteleri (90).

*Fasciola hepatica*, karaciğere zarar veren bir parazit çeşidi olup sığır, koyun, at, geyik, keçi, domuz ve köpek türlerinde kilo kaybı, süt veriminde azalma, doğurganlıkta azalma ve ölümlere neden olan, ekonomik olarak hayvan yetiştiricilerine ciddi zararlar veren bir hastalık çeşididir. Bu alanda aşı geliştirilmesi amacıyla, *Fasciola giganta* antijeni PLGA mikrokürelerine enkapsüle edilmiş ve hazırlanan implant sistemi veteriner alanda bağırsak/sistemik parazitlerle mücadelede umut yaratmıştır (93).

Koyunlarda ayak çürüme hastalığının önlenmesi amacıyla bu hastalığa neden olan *Dichelobacter nodosus pili* antijeni ve *Quil A* adjuvanı içeren kolesterol ve lesitin yapıları implantların dört hafta boyunca yeterli antikor oluşumu sağladığı tespit edilmiştir (23). Aynı amaçla *Dichelobacter nodosus* (A1 ve C serotipleri) ve immün sistemi aktive eden melatonin, alüminyum hidrosit içeren ticari jel formülasyonu (Rehydrigel™) ile formüle edilerek koyunlara uygulanmış ve başarılı bulunmuştur (94).

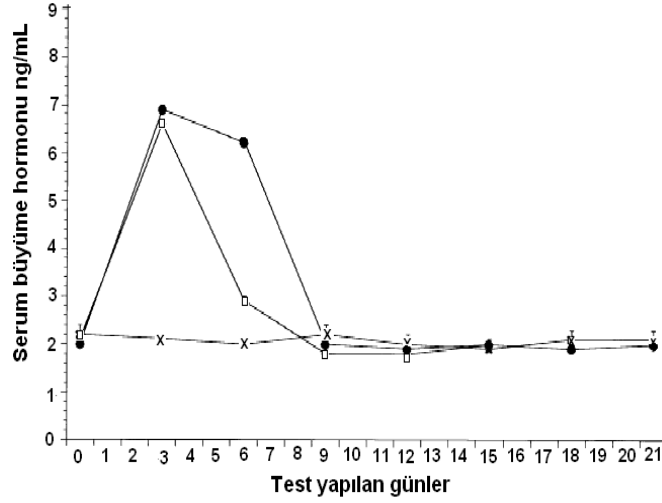
### ***Büyüme Destekleme Uygulamaları***

Besicilikte büyüme destekleyen steroid içeren implant uygulamaları uzun yıllardır, hayvanların büyüme hızını %10-30 oranında, üreme etkinliğini %5-15 oranında ve vücuttaki yağlanmayı azaltarak et miktarını %5-8 oranında artırmaları nedeni ile kullanılmaktadırlar (95).

Günümüzde besicilik endüstrisinde hedef, hayvan vücudunda yüksek kalitedeki doku oranının artırılmasıdır. Bu amaçla somatotropin, büyüme hormonu salan faktör (GHRF) analogları veya sentetik büyüme hormonlarının (GHRH), veteriner implant uygulamalarındaki kullanımı araştırılmaktadır. Somatotropin, vücutta doku artışı sağlaması, yağlanmayı azaltması ve süt

verimini artırması nedeniyle bu alanda oldukça önem kazanmıştır (96). Bu amaçla, domuz somatotropini (pST) enkapsüle edilmiş enjektabl poliglolik asit (PGA) mikroküreleri hazırlanmıştır. Ancak bu formülasyonda pST'nin stabilitesi yeterli ölçüde sağlanamamış ve çalışma süresince total etkin madde miktarının sadece %30'nun salındığı tespit edilmiştir (97). İmplant edilebilen ozmotik pompa sistemleri de pST verilmesi amacıyla araştırılmıştır (98). Stabilite problemi, somatotropin salımı stimüle eden GHRF analogları ve sentetik GHRH olan domuz rismorelin'i gibi daha stabil peptit ve proteinlerin geliştirilmesine neden olmuştur. Sığırlar somatotropini içeren Alzet<sup>TM</sup> ozmotik pompa sisteminin koyunlara 2 hafta uygulanmasını takiben 6 hafta sonunda yemden yararlanma ve büyüme hızında artış tespit edildiği belirtilmiştir (99).

Domuz rismorelin'i ve PLGA kullanılarak, modifiye çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlanan mikrokürelerin domuzlara enjeksiyonu ile yapılan çalışmada; formülasyonun etkinlik ve stabilite açısından başarılı olduğu tespit edilmiştir. Şekil 6.'da, iki farklı viskozluğa sahip PLGA ile hazırlanan ve 84 mg domuz rismorelin'i içeren mikrokürelerin, domuzlara enjeksiyonu sonucu elde edilen serum büyüme hormonu seviyeleri ve kontrol grubuna ait hormon seviyesi yer almaktadır. Düşük viskozluğa sahip PLGA ile elde edilen serum hormon seviyesinin, etkin maddenin bu sistemden daha fazla salınmasına bağlı olarak, 1. hafta sonunda daha yüksek olduğu, ancak 10. günden itibaren viskozluğun serum hormon seviyesi üzerinde etkili olmadığı görülmüştür (100). GHRF analogları içeren PLGA mikrokürelerinin sığırlara enjeksiyonu ile yapılan bir çalışmada, formülasyonun 15 gün boyunca serum somatotropin konsantrasyonunda artışa neden olduğu saptanmıştır (101). Büyüme destekleyici faktör içeren Atrigel<sup>TM</sup> *in situ* implant formülasyonlarının (PLA, PLGA ve PCL içeren) hayvanlarda önemli ölçüde kilo artışı sağladıkları ve 28 gün boyunca etkili oldukları, ancak enjeksiyon bölgesinin histopatolojik incelenmesi sonucu dokuda granülasyona neden oldukları tespit edilmiştir (16). Şu an piyasada büyüme destekleyen biyoparçalanabilir implant şekli bulunmamaktadır. Bu durumun sebepleri arasında bu sistemlerin maliyetin yüksek oluşu ve besicilikte kullanımının tartışmalı olması yer almaktadır.



**Şekil 6.** Domuz rismorelin' i içeren, viskozluk değeri 58dl/g olan PLGA (●) veya viskozluk değeri 65dl/g olan PLGA (□) ile hazırlanan mikrokürelerin domuzlara uygulanmasını takiben elde edilen serum büyüme hormonu seviyeleri ve kontrol grubuna (x) ait hormon seviyesi (100).

Compudose™ implant, erkek büyük baş hayvanlarda yemden yararlanma ve kilo artışı sağlayarak büyümeyi destekleyici amaçla kullanılan, mikronize östradiol (25.7 mg) kristallerinin silikon elastomer içersinde dağıtılması ile hazırlanmış silindir şekilli, 200- 400 gün etkili bir implant olup hayvanın kulak kısmında deri altına yerleştirilerek kullanılmaktadır (102,103). Son yıllarda yapılan bir çalışmada Compudose™ implant, tavuklarda denenmiş ve umut verici olduğu kaydedilmiştir (104). Revalor™, sığırlarda kilo artışı sağlayan trenbolon asetat ve östradiol içeren kartuş şeklinde bir implant sistemidir. Farklı dozlarda etkin madde içeren Revalor™ H, Revalor™ S, Revalor™ G, Revalor™ IS, Revalor™ IH ve Revalor™ 200 adlı türleri mevcuttur. Sadece trenbolon (200mg) içeren Finaplix®-H ise genç sığırlarda kilo artışı amacıyla kullanılmaktadır (105). Ralgro™, zeranol içeren bir implant şekli olup, sığırlarda gelişim hızını ve yemden yararlanmayı artırmak amacıyla kullanılmaktadır (106). Synovex™, testosteron ve östradiol içeren, sığır ve danalarda kilo artışı ve büyümeyi hızlandırmak amacıyla kullanılan bir deri altı implant şeklindedir. Piyasada Synovex™-H, Synovex™-C ve Synovex™-S adlı değişik dozda etkin madde içeren türleri mevcuttur (107).

### ***Diğer Tedavi Uygulamaları***

Veteriner alanda doku içi implant şekli hazırlamak amacıyla araştırılan diğer etkin maddeler arasında antibiyotikler, vitaminler, antiemetikler ve sitotoksik ajanlar yer almaktadır.

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan klaritromisin ve idrar yolları enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ofloksazin ile DL-PLA kullanılarak hazırlanan mikroküre implant şekilleri veteriner amaçlı olarak çalışılmıştır (108,109). Solunum ve idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılan oksitetrasiklin`nin PLGA ile *in situ* implant şekli hazırlanmış ve koyunlarda 6 gün süreyle etkin kan konsantrasyonu sağladığı belirtilmiştir (110). Atrigel™ (111) teknolojisi ile doksisisiklin ve DL-PLA kullanılarak hazırlanan *in situ* implant sistemi, küçük evcil hayvanların periodondal doku tedavilerinde kullanılmak üzere Doxyrobe™ adıyla piyasada yer almaktadır (112). Doxyrobe®, köpeklerde dişeti hastalıklarının tedavisinde 7 gün boyunca etkili olan bir üründür (79). Sığırlarda deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması amacıyla hazırlanan ve sefadrin içeren PLGA mikroküre implant şeklinin, köpeklerde terapötik konsantrasyonun 48 saat boyunca devam ettiği tespit edilmiştir (113).

Hayvanlarda deri ve deri altı tümörlerinin tedavisi amacıyla tümör içine uygulanan 5-florourasil, metotreksat, sisplatin, vinblastin, bleomisin, karmustin ve triamkinolon içeren kolojen yapıları jel matris formülasyonlarının bu tür tümörleri küçülttüğü tespit edilmiştir (114). Ayrıca sisplatin`in aynı amaçla kullanımını araştırmak üzere PLGA mikroküre implant şekli hazırlanmıştır (115). Atrigel™ teknolojisi, sıçan ve köpeklerde prostat kanseri tedavisinde kullanılan löprolid salımı için denenmiş ve başarılı bulunmuştur (52,53). Ancak Atrigel™ sisteminin veteriner tedaviye yönelik araştırılmasını, sistemde kullanılan organik çözücülerin enjeksiyon bölgesinde ağrıya neden olması, olumsuz yönde etkilimektedir (20). Bu sistemde kullanılan organik çözücülerden N-metil-2 piroolidon`un kedi ve köpeklerde enjeksiyon bölgesinde enflamasyon ve ağrıya oluşturması nedeniyle kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir (21).

Isıya duyarlı jelleşme gösteren ve *in situ* implant materyali olarak kullanılan, Poloxamer™ veya Pluronic™ ticari adları ile bilinen polietilen oksit-polipropilen oksit-polietilen oksit (PEO-PPO-PEO) triblok kopolimerleri kullanılarak hazırlanan sistemlerden, sığırlarda deslorelin (116), farelerde interlökin-2 (117), seftiofur (118), melanotan-I (119) ve vankomisin (120) salımı incelenmiştir. Ancak bu sistemlerin vücut sıcaklığında jelleşme gösterdiği polimer konsantrasyonunun %15 a/a`ın üzerinde olduğu ve bu çözeltilerin tavşanlarda sitotoksitesiteye ek olarak sıçanlarda intraperitoneal enjeksiyonu takiben plazma kolesterol ve trigliserol seviyesinde artışa neden oldukları tespit edilmiştir (117,121).

Hayvanlarda enerji artırmak amacıyla kullanılan B<sub>12</sub> vitamini ile PLGA mikroküre implant şeklinde çalışılmıştır. Bu formülasyonun koyunlara subkütan enjeksiyonu sonucu karaciger, doku ve süte geçen B<sub>12</sub> vitamin miktarları tespit edilmiş ve de uygulamanın kilo artışı sağladığı saptamıştır (122,123). Koyunlarda, 20 günü aşan süre ile B<sub>12</sub> vitamini salımı sağladığı tespit edilen

bu enjektabl implant şekli, ticari ürün olarak Yeni Zelanda’da SmartShot™ adıyla piyasaya sunulmuştur (124).

Hayvanlarda gastrointestinal rahatsızlıklar sonucu gelişen kusmanın tedavisi amacıyla kullanılan metoklopramid’in düşük molekül ağırlıklı POE ile hazırlanan enjektabl implant şeklinin, köpeklerde 30 saat süresince etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu tip bir tedavide 3-5 gün süresince terapötik etkiye ihtiyaç duyulması nedeniyle ilaç salımının uzatılması gerektiği belirtilmiştir (125).

Melatonin implantları, genellikle koyunlarda üreme kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. Bunun yanında, melatonin subkütan implantlarının uygulandığı mevsime bağlı olarak yün gelişimine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda; implantların kış mevsimi sonlarına doğru uygulanması sonucu bahar aylarında yün gelişimini olumsuz etkilediği (126,127), ancak bahar (128) ve erken yaz dönemindeki (129) uygulamalarda ise bu tür bir bulguya rastlanmadığı belirtilmiştir.

### III. SONUÇ

Veteriner alanda, başta oral olmak üzere diğer veriliş yollarının uygulanmasında yaşanan sıkıntılar nedeni ile özellikle uzun süre tedavi veya korunma gerektiren hastalıklarla mücadelede parenteral veriliş yolu, son yıllarda da implant sistemler, uygulama ve uyum kolaylığı ve de etkin tedavi sağlama özellikleri nedeniyle önem kazanmıştır. Bu sistemlerin gelişmesine ve veteriner uygulamaya girmesine hayvancılık sektörünün gelişmesi ve genel hayvan sağlığının korunması amacıyla önem verilmektedir. Bu sistemlerin, besi ve evcil hayvanlara olduğu kadar doğada yaşayan vahşi hayvanlara da sayısız yararları bulunmaktadır; özellikle nesli koruma altına alınan hayvanlar açısından bu sistemlerin geliştirilmesi ve kullanımı umut vadetmektedir.

### KAYNAKLAR

1. **Deanesly, R., Parkes, A.S.** “Comparative activities of compounds of the androsterone-testosterone series” *Biochem. J.*, **30**, 291–303 (1936).
2. **Renwick, S.** “Silicone breast implants: implications for society and surgeons” *Med. J. Australia*, **1**, 338-341 (1996).
3. **Dziuk, P.J., Cook, B., Niswender, G.D., Kaltenbach, C.C., Doane, B.B.** “Inhibition and control of estrus and ovulation in ewes with a subcutaneous implant of silicon rubber impregnated with progestogen” *Am. J. Vet. Res.*, **29**, 2415-2417 (1968).



4. **Nash, H., Robertson, D.N., Moo, Y.A.J., Atkinson, L.E.** "Steroid release from silastic capsules and rods" *Contraception*, **18**, 367-394 (1978).
5. **Wagner, J., Brown, H., Bradley, N.W., Dinusson, W., Dunn, W.** "Effect of monensin estradiol controlled release implants and supplement on performance in grazing steers" *J. Animal Sci.*, **58**, 1062-1067 (1984).
6. **Theeuwes, F.** "Elementary osmotic pump" *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1987-1991 (1975).
7. **Struyker-Bouldier, H., Smits, J.** "The osmotic minipump: A new tool in the study of steady-state kinetics of the drug distribution and metabolism" *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 576-578 (1978).
8. **Mukai, S., Mori, Y., Nagashima, H., Hoshino, K.** "Changes in plasma gonadotrophins, ovarian steroids and inhibin concentrations in gilts following progesterone treatment with implantable osmotic pumps" *Anim. Reprod. Sci.*, **20**, 287-297 (1989).
9. **Visscher, G.E., Pearson, J.E., Fong, J.W., Argentieri, G.J., Robison, R.L.** "Effect of particle size on the in vitro and in vivo degradation rates of poly(dl-lactide-co-glycolide) microcapsules" *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 733-746 (1988).
10. **Rathbone, M.J., Gurny, R.** "Controlled Release Veterinary Drug Delivery" Ed. Rathbone M.J., Gurny, R. *Controlled Release Veterinary Drug Delivery*, Elsevier, Amsterdam, 15-26 (2000).
11. **Witchey-Lakshmanan, L., Li, Y.** "Controlled drug delivery in the companion animal" Ed. Rathbone M.J., Gurny, R. *Controlled Release Veterinary Drug Delivery*, Elsevier, Amsterdam, 249-267 (2000).
12. **Ahmed, I., Kasraian, K.** "Pharmaceutical challenges in veterinary product development" *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 871-882 (2002).
13. **Rothen-Weinhold, A., Gurny, R., Dahn, M.** "Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals" *Pharm. Sci. Technol. Today*, **3**, 222-231 (2000).
14. **Rathbone, M.J., Martinez, M.N.** "Modified release drug delivery in veterinary medicine" *Drug Discov. Today*, **7**, 823-829 (2002).
15. **Brown, S.** Administration of an injectable antibiotic in the ear of an animal. US Patent No: 6.074.657. (2000).

16. **Medlicott, N.J., Waldron, N.A., Foster, T.P.** “Sustained release veterinary parenteral products” *Adv. Drug Del. Rev.*, **56**, 1345-1365 (2004).
17. **Kadir, F., Zuidema, J., Pijpers, A., Vulto, A., Verheijden, J.H.M.** “Drug lipophilicity and release pattern of some  $\beta$ -blocking agents after intra-apidose and intramuscular injection in pigs” *Int. J. Pharm.*, **64**, 171–180, (1990).
18. **Rule, R., Moreno, L., Serrano, J.M., Roman, A.G., Moyano, R., Garcia, J.** “Pharmacokinetics and residues in milk of oxytetracyclines administered parenterally to dairy goats” *Aust. Vet. J.*, **79**, 492–496 (2001).
19. **Rathbone, M.J., Witchey-Lakshmanan, L., Ciftci, K.** “Veterinary application” Ed. Mathiowitz, Editor, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Wiley, New York, 1007–1037 (1999).
20. **Winzenburg, G., Schmidt, C., Fuchs, S., Kissel T.** “Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems” *Adv. Drug Del. Rev.*, **56**, 1453-1466, (2004).
21. **Matschke, C., Isele, U., van Hoogevest P., Fahr, A.** “Sustained-release injectables formed *in situ* and their potential use for veterinary products” *J. Control. Release*, **85**, 1–15 (2002).
22. **Miller, J.** “Controlled release products for control of ectoparasites of livestock”. Ed. Rathbone M.J., Gurny, R. *Controlled Release Veterinary Drug Delivery*, Elsevier, Amsterdam, 229–248 (2000).
23. **Walduck, A. K., Opdebeeck, J. P., Benson, H. E., Pranker, R.** “Biodegradable implants for the delivery of veterinary vaccines: design, manufacture and antibody responses in sheep” *J. Control. Release*, **51**, 269-280 (1998).
24. **Scanlon, P.F., Burgess, T.D.** “Subcutaneous and oral applications of progestagens for control of estrus in heifers” *Can. J. Anim. Sci.*, **51**, 540–541 (1971).
25. **Roche, J.F., Crowley, J.P.** “The long-term suppression of heat in cattle with implants of melengestrol acetate” *Anim. Prod.*, **16**, 245–250 (1973).
26. **Chein, Y.W., Lau, E.P.K.** “Controlled drug release from polymeric delivery devices: IV. In vitro–in vivo correlation of subcutaneous release of norgestomet from hydrophilic implants” *J. Pharm. Sci.*, **63**, 488–492 (1976).

27. **Kesler, D.J., Favero, R.J.** “In vitro and in vivo secretion of norgestomet from matrix silicone and hydron implants and pregnancy rates of females synchronized with norgestomet” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 435–436 (1989).
28. **Kostov, L.** “Study of the influence of some factors on conception and fertility rates in sheep in the anestrus period” *Vet. Med. Nauki.*, **12**, 8-13 (1975).
29. <http://www.whitetailquest.com/howtoai.html> (2007).
30. **Bunt, C.R., Woodward, V.G., Rathbone, M.J., Burggraaf, C., Ogle, C.R., Burke, C.R. Pickering, K.** “A poly ( $\epsilon$ -caprolactone) bovine intravaginal insert for the delivery of progesterone” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Boston*, 70–71 (1999).
31. **Bunt, C.R., Rathbone, M.J., Burggraaf, C., Ogle, C.R., Burke, C.R.** “Elevation of plasma progesterone levels in cattle using a poly( $\epsilon$ -caprolactone) and cyclodextrin intravaginal insert containing progesterone” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Boston*, 1172–1173, (1999).
32. **Ogle, C.R., Rathbone, M.J., Smith, J.F., Bunt, C., Burggraaf, S., Pickering, K.** “Development of an injection moldable, biodegradable intravaginal insert technology” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Boston*, 66–67 (1999).
33. **Rathbone, M.J., Bunt, C.R., Ogle, C.R., Burggraaf, S., Macmillan, K.L., Pickering, K.L.** “Development of an injection molded poly(epsilon-caprolactone) intravaginal insert for the delivery of progesterone to cattle.” *J. Control. Release*, **85**, 61–71 (2002).
34. **Dixon, A.B., Knights, M., Pate, J.L., Lewis, P.E., Inskeep E.K.** “Reproductive performance of ewes after 5-day treatment with intravaginal inserts containing progesterone in combination with injection of prostaglandin  $F_2\alpha$ ” *Rep. Domestic Animals*, **41**, 142–148 (2006).
35. <http://www.sheep101.info/201/ewerepro.html> (2007).
36. <http://www.intervet.com.tr> (2007).
37. **Johnson, C.A., Thompson, D.L.** “Biodegradable delivery systems for estradiol: comparison between poly(D,L-lactide) microspheres and the SABER delivery system” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 147–148 (1999).
38. **Burns, P.J., Tice, T.R., Mason, D.W., Love, D., Foss, R., Sarver, F., Woods, J., Sissener, T., Heitland, A., Wilhelm, K., Farlin, M., Squires, E.** “Control of estrus and ovulation in mares using progesterone and estradiol biodegradable microspheres in a multicenter clinical trial” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 86–88 (1994).

39. **Cushman, R.A., Davis, P., Boonyaparakob, U., Britt, J.H., Hedgpeth, U.** “Pharmacodynamic evaluation of biodegradable estradiol-17 $\beta$ -microspheres and PGF2 $\alpha$  for the control of estrus and ovulation in gilts” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 251–252 (1998).
40. **Whisnant, C.S.** “Effectiveness of slow release steroids on maintenance of serum progesterone concentrations and induction of puberty in heifers” *J. Anim. Sci.*, **77**, 450 (1999).
41. **Löfstedt, R.** “Rational Uses of Hormones In Broodmares” <http://people.ucei.ca/lofstedt/opence/hormones.pdf> -(2004).
42. **Smith, D.A. Tipton, A.J.**, “A novel parenteral delivery system” *Pharm. Res.*, **19**, 300 (1996).
43. **Burns, P., Thompson, D.J., Donadue, F., Kincald, L., Leise, B., Gibson, J., Swaim, R. Tipton, A.** “Pharmacodynamic evaluation of SABER™ delivery system for the controlled release of the GnRH analogue deslorelin acetate for advancing ovulation in cyclic mares” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 737–738 (1997).
44. **Fleury, J., Squires, E.L., Betschart, R., Gibson, J., Sullivan, S., Tipton, A., Burns, P.J.** “Evaluation of the SABER™ delivery system for the controlled release of deslorelin for advancing ovulation in the mare: effects of formulation and dose” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 657–658 (1998).
45. **Burns, P.J.** Composition for the controlled release of the hormone GnRH and its analogs, WO publication No. 0078335, (2000).
46. **Barb, R., Kraeling, R., Rampacek, G., Thompson, D.J., Gibson, J., Sullivan, S., Simon, B., Burns, P.J.** “Evaluation of the SABER delivery system for the controlled release of deslorelin: effect of dose in estrogen primed ovariectomized gilts” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 1170–1171 (1999).
47. **Betschart, R., Fleury, J., Squires, E.L., Nett, T., Gibson, J., Sullivan, S., Tipton, A., Burns, P.J.** “Evaluation of the SABER™ delivery system for the controlled release of the GnRH analogue deslorelin for advancing ovulation in mares: effect of gamma irradiation” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 655–656 (1998).
48. **Sullivan, S.A., Gibson, J.W., Burns, P.J., Franz, L., Squires, E.L., Thompson, D.L., Tipton, A.J.** “Sustained release of progesterone and estradiol from the SABER™ delivery system: in vitro and in vivo release rates. *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 653–654, (1998).

49. **Deghenghi, R.**, Process to manufacture implants containing bioactive peptides. US Patent No. 5945128, (1999).
50. **Boutignon, F., Touchet, H., David, S., Wüthrich, P., Deghenghi, R., Ong, H., Dubuc, M., Cesana, M., Maggi, T.** “Protracted release of the LHRH agonist avorelin (MF 6001) from two depot formulations in dogs and men” *Let. Peptide Sci.*, **4**, 423-427 (1997).
51. **Ogawa, Y., Okada, H., Heya, T., Shimamoto, T.** “Controlled release of LHRH agonist, leuprolide acetate, from microcapsules: serum drug level profiles and pharmacological effects in animals” *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 439–444 (1989).
52. **Ravivarapu, H.B. Moyer, K.L. Dunn, R.L.** “Sustained activity and release of leuprolide acetate from an in situ forming polymeric implant” *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **1**, 1-8 (2000).
53. **Ravivarapu, H.B., Moyer, K.L., Dunn, R.L.** “Parameters affecting the efficacy of a sustained release polymeric implant of leuprolide” *Int. J. Pharm.*, **194**, 181–191 (2000).
54. **Mylonas, C.C., Tabata, Y., Langer, R., Zohar, Y.** “Preparation and evaluation of polyanhydride microspheres containing gonadotropin-releasing hormone (GnRH), for inducing ovulation and spermiation in fish” *J. Control. Release*, **35**, 23–34 (1995).
55. **Meinert, C., Silva, J.F., Kroetz, I., Klug, E., Trigg, T.E., Hoppen, H.O., Jochle, W.** “Advancing the time of ovulation in the mare with short-term implant releasing the GnRH analogue deslorelin” *Equine Vet. J.*, **25**, 65–68 (1993).
56. **Mumford, E.L., Squires, E.L., Jochle, E., Harrison, L.A., Nett, T.M., Trigg, T.E.** “Use of deslorelin short-term implants to induce ovulation in cycling mares during three consecutive estrous cycles” *Anim. Reprod. Sci.*, **39**, 129–140 (1995).
57. **Jochle, W., Trigg, T.E.** “Control of ovulation in the mare with ovuplant™. A short term release implant (STI) containing the GnRH analogue deslorelin acetate: studies from 1990 to 1994” *J. Equine Vet. Sci.*, **14**, 632–644 (1994).
58. **Capancioni, S., Schwach-Abdellaoui, K., Zanello, P., Guyonnet, J., Kaltsatos, V., Gurny, R.** “Semi-solid autocatalyzed poly(ortho ester) as a new veterinary drug delivery system for estrus synchronization in ewes” *Proc. 4th World Meeting ADRITELV/APGI/APV, Florenz*, 1539-1540 (2001).
59. **Araman, A., Özsoy, Y.** “Kontrollü salım sistemlerinin veteriner tedavide kullanımı”. Ed. Gürsoy A.Z. *Kontrollü Salım Sistemleri*, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 377-379 (2002).

60. **Medlicott, N. J., Tucker, I.G.**, “Pulsatile release from subcutaneous implants” *Adv. Drug Del. Rev.*, **38**, 139-149 (1999).
61. **Vizcarra, J.A., Wettemann, R.P., Braden, T.D., Turzillo, A.M., Nett, T.M.** “Effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency on serum and pituitary concentrations of lutenizing hormone and follicle stimulating hormone, GnRH receptors, and messenger ribonucleic acid for gonadotrophin subunits in cows” *Endocrinology*, **138**, 594–601 (1997).
62. <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2004/0108/pdf/z2004-0108.pdf> (2004).
63. **Taylor, M.A.** “Recent developments in ectoparasiticides” *Vet. J.*, **161**, 253–268 (2001).
64. **Lifschitz, A., Virkel, G., Sallovitz, J., Sutra, J.F., Galtier, P., Alvinerie, M., Lanusse, C.** “Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle” *Vet. Parasitol.*, **87**, 327–338 (2000).
65. **Miller, J.A., Oehler, D.D., Pound, J.** “Delivery of ivermectin by injectable microspheres” *J. Econ. Entomol.*, **91**, 655–659 (1998).
66. **Miller, J.A., Davey, R.B., Oehler, D.D.** “Control of cattle fever ticks using injectable microspheres containing ivermectin” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Boston*, 1166–1167 (1999).
67. **Miller, J.A., Davey, R.B., Oehler, D.D., Pound, J., George, J., Ahrens, E.** “Control of *Boophilus annulatus* (Say) (Acari; Ixodidae) on cattle using injectable microspheres containing ivermectin” *J. Econ. Entomol.*, **92**, 1142–1146 (1999).
68. **Drummond, R.O., Miller, J.A.** “Control of ticks systemically with sustained-release implants of ivermectin” Ed. Griffiths, D.A., Bowman, C.E. *Acarology VI*, Ellis Horwood, West Sussex, UK, 1274–1279 (1984).
69. **Miller, J.A., Drummond, R.O., Oehler, D.D.** “A sustained release ivermectin implant for livestock pest control” Ed. Roseman T.J., Mansdorf, S.Z. *Controlled Release Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, 223–236 (1983).
70. **Boyce, W.M., Miller, J.A., Jessup, D.A., Clark, R.K.** “Use of ivermectin implants for the treatment of psoroptic scabies in free-ranging bighorn sheep” *J. Zoo Wildl. Med.*, **23**, 211–213 (1992).

71. **Jaffe, H., Giang, P.A., Hayes, D.K., Miller, J.A., Stroud, B.H.** “Implantable systems for the delivery of insect growth” Ed. Lewis, D.H. *Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals*, Plenum, New York, 303–310 (1981).
72. **Zeidner, N.S., Brandt, K.S., Dadey, E., Dolan, M.C., Happ, C., Piesman, J.** “Sustained-release Formulation of doxycycline hyclate for prophylaxis of tick bite infection in a murine model of lyme borreliosis” *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 2697–2699 (2004).
73. [www.heartwormsociety.org/CanineHeartwormInfo.htm](http://www.heartwormsociety.org/CanineHeartwormInfo.htm) (2007).
74. **Paul, A.J. Hutchens, D.E. Cleale, R.M. Tranquilli, W.** “Clinical observation from the administration of moxidectin canine sustained release injectable in ivermectin sensitive dogs” *Proc. Am. Assoc. Vet. Parasitol.*, **45**, 56 (2000).
75. **Butler, J.M., Vaughan, J.L., Rulli, R.D.** “Clinical observations following the administration of moxidectin canine sustained release (SR) injectable in heartworm positive dogs” *Proc. Am. Assoc. Vet. Parasitol.*, **45**, 57 (2000).
76. **McCall, J., Lok, J., Knight, D., Dzimianski, M., Cleale, R., Steber, W., Doscher, M., Heaney, K.** “Six-month prophylactic efficacy of a sustained release 10% moxidectin injectable against *Dirofilaria immitis*” *Proc. Am. Assoc. Vet. Parasitol.*, **45**, 58 (2000).
77. **Genchi, C., Rossi, L., Cardini, G., Kramer, L., Venco, L., Casiraghi, M., Genchi, M., Agostini, A.** “Full season efficacy of moxidectin microsphere sustained release formulation for the prevention of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs” *Vet. Parasitol.*, **110**, 85–91 (2002).
78. [www.proheart.com](http://www.proheart.com) (2007).
79. **Shih, C., Fix J., Seward, R.** “In vivo and in vitro release of ivermectin from poly(ortho ester) matrices: I. Crosslinked matrix prepared from ketene acetal end-capped prepolymer” *J. Control. Release*, **25**, 155–162 (1993).
80. **Jaffe, H., Miller, J., Giang P., Hayes, D.** “Implantable systems for delivery of insect growth regulators to livestock” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 237–250 (1980).
81. **Jaffe, H., Hayes, D., Dees, W., Beveridge, M., Thompson, M.** “Controlled-release reservoir systems for the delivery of insect steroid analogues against ticks” *J. Med. Entomol.*, **23**, 685–691 (1986).
82. **Rothen-Weinhold, A., Dahn, M., Gurny, R.** “Formulations and technology aspects of controlled drug delivery in animals” *Pharm. Sci. Technol. Today*, **3**, 222–231 (2000).

83. **Stevens, T.L., Spurlin, S.R.** Pellet implant system, US Patent No: 5,874,098, (1999).
84. **van de Wijdeven, G.G.P.** “Development and assessment of mini projectiles as drug carriers” *J. Control. Release*, **85**, 145–162 (2002).
85. **Carino, G.** “Vaccine delivery” Ed. Mathiowitz, E. *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Wiley, New York, 993–1006 (1999).
86. **O'Hagan, D., Singh, M., Gupta, R.** “Poly(lactide-co-glycolide) microparticles for the development of single-dose controlled-release vaccines” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **32**, 225–246 (1998).
87. **Vajdy M., O'Hagan, D.** “Microparticles for intranasal immunization” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **51**, 127–141 (2001).
88. **Eldridge, J., Staas, J., Meulbroek, J., McGhee, T., Tice, R., Gilley, R.** “Biodegradable microspheres as a vaccine delivery system” *Mol. Immunol.*, **28**, 287–294 (1991).
89. **Bowersock, T., Martin, S.** “Controlled release vaccines in veterinary medicine” Ed. Rathbone M.J., Gurny, R. *Controlled Release Veterinary Drug Delivery*, Elsevier, Amsterdam, 269–309 (2000).
90. **Greenway, T., Eldridge, J., Ludwig, G., Staas, J., Smith, J., Gilley, R., Michalek, S.** “Induction of protective immune responses against Venezuelan equine encephalitis (VEE) virus aerosol challenge with microencapsulated VEE virus vaccine” *Vaccine*, **16**, 1314–1323 (1998).
91. **Barr, I., Kleining, M., Thiel, W.** “A singledose vaccination system of inactivated veterinary vaccine” *International Congress on the Regulation of Leukocyte Production and Immune Function*, Sydney, 59 (1993).
92. **Hazrati, A., Lewis, D., Atkins, T., Stohrer, R., McPhillips, C., Little, J.** “Salmonella enteritidis vaccine utilizing biodegradable microspheres” *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 101–102 (1993).
93. **Estunigsih, S., Smooker, P., Wiedosari, E., Widjajanti, S., Vaiano, S., Partoutomo, S., Spithill, T.** “Evaluation of antigens of *Fasciola gigantica* as vaccine against tropical fasciolosis in cattle” *Int. J. Parasitol.*, **27**, 1419–1428 (1997).
94. **Regodón, S., Martín-Palomino, P., Fernández-Montesinos, R., Luis Herrera, J., Carrascosa-Salmoral, M.P., Píriz, S., Vadillo, S., Guerrero, J.M., Pozo, D.** “The use of melatonin as a vaccine agent” *Vaccine*, **23**, 5321–5327 (2005).



95. **Preston, R.L.** "Hormone containing growth promoting implants in farmed livestock" *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **38**, 123–138 (1999).
96. **Foster, T.P.** "Somatotropin delivery to farmed animals" *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **38**, 151–165 (1999).
97. **Wyse, J.W., Takahashi, Y., DeLuca, P.P.** Instability of porcine somatotropin in polyglycolic acid microspheres. *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 334–335 (1989).
98. **Azain, M.J., Bullock, K.D., Kasser, T.R., Veenhuizen, J.J.** "Relationship of mode of porcine somatotropin administration and dietary fat to the growth performance and carcass characteristics of finishing pigs" *J. Anim. Sci.*, **70**, 3086–3095 (1992).
99. **McLaughlin, C.L., Rogan, G.J., Buonomo, F.C., Cole, W.J., Hartnell, G.F., Hudson, S., Kasser, T.R., Miller, M.A., Baile C.A.** "Finishing lamb performance responses to bovine and porcine somatotropins administered by Alzet pumps" *J. Animal Sci.*, **69**, 4039-4048 (1991).
100. **Thompson, W.W., Anderson, D.B., Heiman, M.L.** "Biodegradable microspheres as a delivery system for rismorelin porcine, a porcine-growth-hormone-releasing-hormone" *J. Control. Release*, **43**, 9–22 (1997).
101. **Foster, T., Moseley, W., Caputo, J., Alaniz, G., Leatherman, M., Yu, X., Claflin, W., Reeves, D., Cleary, M., Zantello, R.** "Sustained elevated serum somatotropin concentrations in Holstein steers following subcutaneous delivery of a growth hormone releasing factor analog dispersed in water, oil or microspheres" *J. Control. Release*, **47**, 91–99 (1997).
102. <http://www.pbsanimalhealth.com> (2007).
103. [www.rsnz.org/publish/nzjar/1997/19.pdf](http://www.rsnz.org/publish/nzjar/1997/19.pdf) (2007).
104. **Hansen, K.K., Beck, M.M., Scheideler, S.E., Blankenship, E.E.** "Exogenous estrogen boosts circulating estradiol concentrations and calcium uptake by duodenal tissue in heat-stressed hens" *Poult. Sci.*, **83**, 895-900 (2004).
105. <http://www.revalor.com> (2007).
106. [www.mindfully.org/Farm/2003/RALGRO-Implant- Advertising28dec03.htm](http://www.mindfully.org/Farm/2003/RALGRO-Implant-Advertising28dec03.htm) (2007).
107. <http://www.valleyvet.com> (2007).
108. **Bahk, J.Y., Hyun, J.S., Lee, J.Y., Kim, J., Cho, Y.H., Lee, J.H., Park, J.S., Kim, M.O.** "Concentration of oflocacin in canine tissue and prostate: fluid after intraprostatic injection of biodegradable sustained-releasing microspheres" *J. Urol.*, **163**, 1560–1564 (2000).

109. **Gupta, P.K., Johson, H., Allexon, C.** “In vitro and in vivo evaluation of clarithromycin PLA microspheres for intramuscular drug delivery” *J. Control. Release*, **26**, 229–238 (1993).
110. **Sun, Y., Peng, Y., Aksornkoae, N., Johnson, J.R., Boring, J.G., Scruggs, D., Cooper, R.C., Laizure, S.C., Shukla, A.J.** “Controlled release of oxytetracycline in sheep” *J. Control. Release*, **85**, 125–134 (2002).
111. **Dunn, R.L.** “The Atrigel Drug Delivery System” Ed Rathbone M.J., Hadgraft, J., Roberts M.S. *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Marcel Dekker, New York, 647-655 (2003).
112. **Garrett, J.S., Holland, K.M., Coonts, B.A., Moore, L.A., Cady, K.E., Yarborough, C., Bawa, R., Dunn, R.L.** “An *in situ* forming guided tissue regeneration barrier with doxycycline” *Trans. Soc. Biomater.*, **22**, 251-255 (1999).
113. **Ustariz-Peyret, C., Vert, M.** “Labile conjugation of a hydrophilic drug to PLA oligomers to modify a drug delivery system: cephadrin in a PLGA matrix” *J. Microencapsul.*, **17**, 615–624 (2000).
114. **Orenberg, E. K., Luck, E. E., Brown, D.M., Kitchell, B.E.** “Implant delivery system: Intralesional delivery of chemotherapeutic agents for treatment of spontaneous skin tumors in veterinary patients” *Clin. Dermatology*, **9**, 561-568 (1991).
115. **Verrijck, R., Smolders, I.J., Bosnie, N., Begg, A.C.** “Reduction of systemic exposure and toxicity of cisplatin by encapsulation on poly-lactide-co-glycolide” *Cancer Res.*, **52**, 6653–6656 (1992).
116. **Wenzel, J.G.W., Balaji, K.S.S., Koushik, K., Navarre, C., Duran, S.H., Rahe, C.H., Kompella, U.B.** “Pluronic® F127 gel formulations of deslorelin and GnRH reduce drug degradation and sustain drug release and effect in cattle” *J. Control. Release*, **85**, 51–59 (2002).
117. **Johnston, T.P., Punjabi, M., Froehlich, C.** “Sustained delivery of interleukin-2 from a Poloxamer 407 gel matrix following intraperitoneal injection in mice” *Pharm. Res.*, **9**, 425–434 (1992).
118. **Zhang, L., Parsons, D.L., Navarre, C., Kompella, U.B.** “Development and in-vitro evaluation of sustained release Poloxamer 407 (P407) gel formulations of ceftiofur” *J. Control. Release*, **85**, 73–81 (2002).
119. **Bhardwaj, R., Blanchard, J.** “Controlled-release delivery system for the  $\alpha$ -MSH analog melanotan-I using Poloxamer 407” *J. Pharm. Sci.*, **85**, 915–919 (1996).

- 120. Veyries, M.L., Couarraze, G., Geiger, S., Agnely, F., Massias, L., Kunzli, B., Faurisson F., Rouveix, B.** “Controlled release of vancomycin from Poloxamer 407 gels” *Int. J. Pharm.*, **192**, 183–193 (1999).
- 121. Blonder, J.M., Baird, L., Fulfs, J.C., Rosenthal, G.J.** “Dose-dependent hyperlipidemia in rabbits following administration of Poloxamer 407 gels” *Life Sci.*, **65**, 261–266 (1999).
- 122. Grace, N.D.** “The effect of increasing the Vitamin B12 status of Romney ewes on foetal liver Vitamin B12, milk Vitamin B12 and liver Vitamin B12 concentrations in suckling lambs” *New Zealand Vet. J.*, **47**, 97–100 (1999).
- 123. Grace, N.D., Knowles, S.O., Sinclair, G.R., Lee, J.** “Growth response to increasing doses of microencapsulated vitamin B12 and related changes in tissue vitamin B12 concentrations in cobalt-deficient lambs” *New Zealand Vet. J.*, **51**, 89–92 (2003).
- 124.** [www.stockguard.co.nz/smartshot](http://www.stockguard.co.nz/smartshot) (2007).
- 125. Schwach-Abdellaoui, K., Moreau, M., Schneider, M., Boisramc, B., Gurny, R.** “Controlled delivery of metoclopramide using an injectable semi-solid poly(ortho ester) for veterinary application” *Int. J. Pharm.*, **248**, 31–37 (2002).
- 126. Forcada, F., Abecia, J.A., Zúñiga, O., Lozano, J.M.** “Variation in the ability of melatonin implants inserted at two different times after the winter solstice to restore reproductive activity in reduced seasonality ewes” *Aust. J. Agric. Res.*, **53**, 167–173 (2002).
- 127. Abecia, J.A., Valares, J.A., Forcada, F.** “The effect of melatonin treatment on wool growth and thyroxine secretion in sheep” *Small Rum. Res.*, **56**, 265-270 (2005).
- 128. Abecia, J.A., Zúñiga, O., Forcada, F.** “Effect of melatonin treatment in spring and feed intake on wool growth and thyroxine secretion in Rasa Aragonesa ewes” *Small Rumin. Res.*, **41**, 265–270 (2001).
- 129. Harris, P.M., Xu, Z.Z., Blair, H.T., Dellow, D.W., McCutcheon, S.N., Cockrem, J.** “The effect of exogenous melatonin, administered in summer, on wool growth and testis diameter of Romneys” *Proc. NZ Soc. Anim. Prod.*, **49**, 35–38 (1989).

Received: 19.02.2007

Accepted: 06.07.2007