

Priprava filamenata za izradu farmaceutskih dozirnih oblika 3D-tiskanjem

Vukelić, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:389230>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ěma Vukelić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ěma Vukelić

Priprava filamenata za izradu farmaceutskih dozirnih oblika 3D-tiskanjem

DIPLOMSKI RAD

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: prof. dr. sc. Gordana Matijašić
doc. dr. sc. Krunoslav Źižek
prof. dr. sc. Ěmi Govorčin Bajsić

Zagreb, srpanj 2018.

*Diplomski rad izrađen je na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

Svoju zahvalu, u prvom redu, dugujem mentorici prof. dr. sc. Gordani Matijašić zbog uloženog truda, strpljenja i razumijevanja pri izradi ovog rada. Hvala Vam na silnim savjetima i stručnoj pomoći.

Asistentu Matiji Gretiću zahvaljujem na pomoći pri izradu eksperimentalnog dijela rada. Matija, hvala na svakodnevnom optimizmu i bodrenju.

Zahvaljujem svojim prijateljima na podršci, smijehu i ljubavi. Sretna sam imati vas uz sebe.

I na kraju, najveću zaslugu za ono što sam postigla pripisujem roditeljima i sestri Ani. Hvala što ste uvijek bili tu, za mene, bez obzira radilo se o sretnim ili manje sretnim trenucima. Vaša ljubav i toplina mi je najveća motivacija.

Veliko HVALA svima!

SAŽETAK

Razvoj medicinskih saznanja i farmaceutskog tržišta doveo je do prepoznavanja potrebe za okretanjem proizvodnje k pacijentu. 3D-pisač omogućio je proizvodnju novih personaliziranih dozirnih oblika. Razvoj takvih dozirnih oblika pretpostavlja u prvom koraku razvoj filamenata koji sadrže djelatnu tvar. Stoga je cilj ovog rada priprema filamenata koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid (DNR), djelatnu tvar za liječenje srčane aritmije te omogućiti tiskanje tableta.

U pripremi filamenata korištene su mješavine dronedaron-hidroklorida, poli(etilen-glikola) te komercijalnog PVA-filamenta u različitim omjerima. Mješavine su pripremljene na dva načina – kao praškasta mješavina i čvrsta disperzija. Provedena je termogravimetrijska analiza te su određena toplinska svojstva komponenata i mješavina tehnikom razlikovne pretražne kalorimetrije. Filamenti su pripremljeni ekstrudiranjem taljenjem pri 170 °C, izmjeren im je promjer te je proveden test bubrenja. Pripremljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja. Provedeno je ispitivanje *in vitro* oslobađanja DNR-a iz dobivenih tableta. Udio dronedarona u filamentima i tabletama određen je UV/Vis spektrofotometrijom.

Rezultati ukazuju da mješavina pripremljena iz čvrste disperzije koja sadrži 10 % PEG-a ima najveći indeks tečenja taline. Filament pripremljen iz čvrste disperzije koja sadrži 10 % PEG-a pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog promjera filameta (1,75 mm) te je najpravilnije strukture. Tableta tiskana iz prethodno navedenog filameta pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog sadržaja djelatne tvari, kompaktne je strukture, što doprinosi ujednačenom otapanju, odnosno *in vitro* oslobađanju djelatne tvari tijekom 24 sata. Zaključno, prema svim praćenim svojstvima, pokazalo se da je mješavina koja sadrži 10 % PEG-a, 10 % DNR-a i 80 % PVA-filameta najpogodnija za proces ekstrudiranja te 3D-tiskanja tableta.

Ključne riječi: filament, tableta, 3D-tiskanje (FDM), dronedaron-hidroklorid, ekstrudiranje taljenjem, *in vitro* oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

With the increase of medical knowledge and the development of the pharmaceutical market, a need to turn medical production to a patient has emerged. The 3D printer has enabled the production of new personalized dosage forms. The development of such dosage forms requires the development of filaments containing the active pharmaceutical ingredient (API). Therefore, the aim of this paper is to prepare filaments containing dronedarone hydrochloride, an active pharmaceutical ingredient for the treatment of cardiac arrhythmia, and to enable 3D printing of tablets.

Mixtures of dronedarone hydrochloride, poly(ethylene glycol) and PVA filament in various proportions were used. The mixtures are prepared in two ways – as a mixture of powder and as a solid dispersion. Thermogravimetric analysis was conducted and the thermal properties of components and mixtures were tested by differential scanning calorimetry. The filaments were prepared by hot melt extrusion at 170 °C, their diameter was measured and a swelling test was performed. Prepared filaments were used for 3D printing of tablets by Fused Deposition Modeling. An *in vitro* drug release assay was performed from the obtained tablets. Content of dronedarone in filaments and tablets was determined using UV/Vis spectrophotometry.

The results indicate that the 10 % PEG-containing solid dispersion mixture has the highest melt flow rate. The filament prepared from a solid dispersion containing 10 % PEG has the most straightforward structure; it shows the slightest deviation from the target filament diameter (1.75 mm). The compact structure of the tablet obtained from the filament contributes to a uniform *in vitro* release of the DNR from matrix during 24 h. It also shows the slightest deviation from the targeted DNR content in the tablet. To conclude, the paper has demonstrated that, according to all observed properties, a blend containing 10% PEG, 10% DNR and 80% PVA filaments is most appropriate for extrusion and tablet printing.

Key words: filament, tablet, 3D printing (FDM), dronedarone hydrochloride, hot melt extrusion, *in vitro* drug dissolution test

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. ADITIVNA PROIZVODNJA	2
2.1.1. PODJELA ADITIVNIH TEHNOLOGIJA	3
2.1.2. FAZE IZRADE TVOREVINA ADITIVNIM POSTUPCIMA	3
2.1.3. TALOŽNO SRAŠĆIVANJE (FDM)	4
2.2. TRODIMENZIONALNO TISKANJE U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI	6
2.2.1. SPRITAM®	6
2.2.2. DOSADAŠNJI RAZVOJ 3D-TISKANJA I IMPLIKACIJE ZA RAZVOJ FARMACEUTSKE INDUSTRIJE	7
2.3. OSLOBAĐANJE DJELATNE TVARI	10
2.3.1. VRSTE OSLOBAĐANJA DJELATNIH TVARI	10
2.3.2. KINETIKA OSLOBAĐANJA DJELATNIH TVARI	11
2.3.3. ISPITIVANJE OSLOBAĐANJA DJELATNIH TVARI	12
2.4. EKSTRUDIRANJE	14
2.4.1. VRSTE EKSTRUDERA	15
2.4.1.1. Klipni ekstruder	15
2.4.1.2. Pužni ekstruder	16
2.4.2. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM	17
2.4.3. FILAMENT	18
3. EKSPERIMENTALNI DIO	20
3.1. MATERIJALI	20
3.1.1. POLI(ETILEN-GLIKOL)	20
3.1.2. POLI(VINIL-ALKOHOL)	21
3.1.3. DRONEDARON-HIDROKLORID	22
3.2. PRIPRAVA MJEŠAVINA ZA EKSTRUDIRANJE	23
3.2.1. PRIPREMA PRAŠKASTE MJEŠAVINE	23
3.2.2. PRIPREMA ČVRSTE DISPERZIJE	24
3.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM	25
3.4. IZRADA RAČUNALNOG MODELA TABLETE	25
3.6. OSLOBAĐANJE DJELATNE TVARI	28
3.7. METODE KARAKTERIZACIJA	30
3.7.1. RAZLIKOVNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA (DSC)	30
3.7.2. TERMOGRAVIMETRIJSKA ANALIZA (TGA)	30
3.7.3. INDEKS TEČENJA TALINE (MFR)	30
3.7.4. STEREOMIKROSKOP	31
3.7.5. PRETRAŽNI ELEKTRONSKI MIKROSKOP	31
3.7.6. UV/VIS SPEKTROFOTOMETRIJA	31

3.7.7. TEST BUBRENJA	33
3.7.8. ODREĐIVANJE PROMJERA FILAMENATA	33
4. REZULTATI I RASPRAVA	34
5. ZAKLJUČAK	57
6. POPIS SIMBOLA	58
7. LITERATURA	61
ŽIVOTOPIS	65

1. UVOD

U području proizvodnje i testiranja lijekova događaju se brojne promjene. Porastom medicinskih saznanja i razvojem farmaceutskog tržišta došlo je do okretanja proizvodnje ka kupcu, odnosno pacijentu. Zdravstvenom skrbi dominiraju velike svjetske korporacije koje su specijalizirane za genomiku i genomsku medicinu. Time se otvara era personalizirane medicine u čijem se aspektu otkrivaju novi trendovi u području proizvodnje i testiranja lijekova. 3D pisaoč omogućio je proizvodnju ljudskog tkiva koje je pogodno za testiranje lijekova čime se sprječavaju negativne posljedice testiranja lijekova na životinjama i ljudima.^[1]

Pored mogućnosti koje 3D-pisaoč nudi u izradi lijekova i proizvodnji filamenata za lijekove, nailazimo na mogućnosti koje smatramo iznimno važnima za svoje područje budućega djelovanja i rada - personalizacija lijekova i ispitivanje preferencija krajnjeg korisnika. 3D-tiskani lijekovi baziraju se na specifičnim potrebama svakog pacijenta, a ne na dosadašnjem principu prema kojem jedan lijek odgovara svim pacijentima. Upravo je to doprinijelo razvoju preciznije dijagnostike i uspješnijem liječenju pacijenata.

Paradigma personalizirane medicine, a time i personalizirane proizvodnje lijekova, prema kojoj se doziranje i djelatna tvar biraju prema pacijentovim potrebama, dobit će svoju puninu u godinama koje slijede. 3D-tiskanje lijekova pomiče fokus s negativnih posljedica samoga testiranja na ubrzanje procesa proizvodnje te dostavu lijeka do pacijenta. Takvi lijekovi bi se tiskali sloj po sloj čime bi se ubrzalo njihovo otapanje u organizmu. Spritam, lijek za epilepsiju odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA), korak je ka ostvarenju tog cilja. Neizravna korist koju 3D-tiskanje nudi je proizvodnja instrumenata i pribora za proizvodnju, tj. prednost u vidu pojeftinjenja i ubrzanja proizvodnje.^[2]

Područje proizvodnje i testiranja lijekova doživljava temeljite promjene. Tehnologija 3D-tiskanja lijekova se nameće kao iznimno važna zbog unaprjeđenja personalizacije procesa proizvodnje, testiranja te krajnje distribucije lijekova. Pretpostavlja se da će 3D-tiskanje tableta zamijeniti dosadašnje skupe i dugotrajne procese proizvodnje lijekova te će se učiniti korak k uspješnoj personaliziranoj medicini i farmaciji.

Razvoj personaliziranih dozirnih oblika zahtijeva razvoj filamenata (niti za aditivnu proizvodnju taložnim srašćivanjem) koji sadržavaju postojeće ili nove djelatne tvari. U tu se svrhu provode mnogobrojna istraživanja, čijim je dijelom i ovaj rad. Njegov cilj je pripremiti filamente koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid te omogućiti tiskanje tableta izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina. 3D-tiskane tablete kao rezultat

daju određene profile *in vitro* oslobađanja djelatne tvari, čime se može postići kontrolirano oslobađanje.

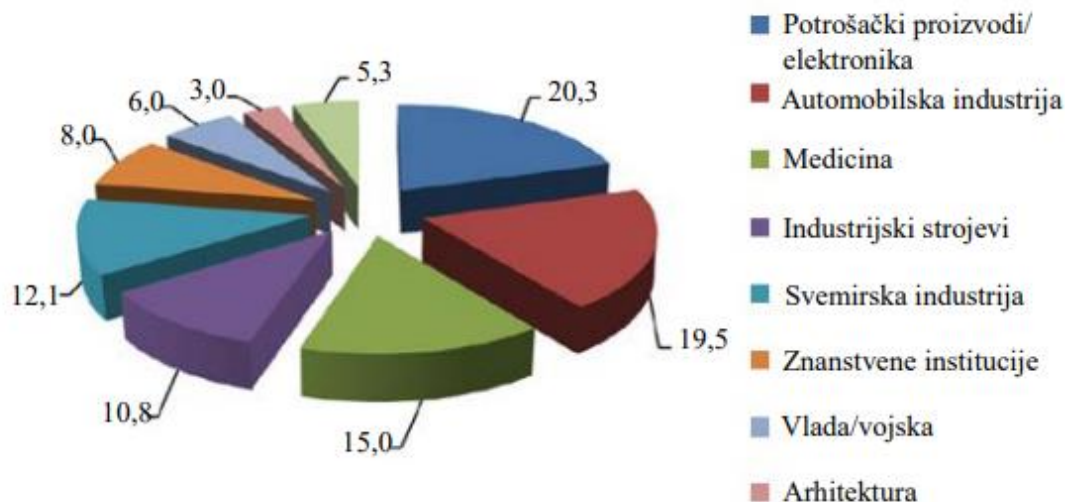
2. TEORIJSKI DIO

2.1. ADITIVNA PROIZVODNJA

Međunarodna komisija *ASTM International Committee F42* definira aditivnu proizvodnju (engl. *Additive Manufacturing – AM*) kao proces povezivanja materijala pri pravljenu objekata izravno iz 3D računalnih modela, najčešće sloj na sloj. Sinonim za aditivnu proizvodnju je upravo 3D-tiskanje. Princip rada temelji se na izradi objekata taloženjem materijala kroz glavu tiskača ili mlaznicu. Povijesni razvoj ove tehnologije započinje 1984. kada Charles Hull razvija tehnologiju stvaranja fizičkih 3D objekata iz digitalnih podataka, a prva industrijska upotreba pojavila se 1987. godine. Proizvodi su najčešće bili izrađeni od polimernih i metalnih materijala (poliamid, poliuretani, polilaktid, akrilonitril/butadien/stiren, polikarbonat, epoksidne smole, čelik, aluminij, titan).^[3]

Za razliku od aditivne, konvencionalna proizvodnja temelji se na oblikovanju predmeta uklanjanjem materijala što rezultira velikom količinom otpada. Aditivna proizvodnja pak omogućuje uštedu materijala i minimalnu potrebu za naknadnom obradom proizvoda zbog čega se smatra ekonomičnijom od konvencionalnih tehnologija. Proizvodi su jedinstveni s obzirom na geometriju i unutrašnju strukturu te je minimalna potreba za naknadnom obradom bez izrade ili upotrebe alata. Aditivnim načinom proizvodnje smanjuje se emisija ugljikovog dioksida u atmosferu što pozitivno utječe na okoliš. Također, omogućuje se kratko vrijeme od ideje do gotovog proizvoda, brzu izradu prototipova (engl. *Rapid Prototyping – RP*) i brzu izravnu proizvodnju u slučaju pojedinačne i maloserijske proizvodnje.^[4]

Pomoću aditivne proizvodnje danas se mogu izraditi razni polimerni proizvodi poput namještaja, zubnih proteza, medicinskih implantata pa čak i kuća. U sve većoj mjeri primjenjuje se u različitim proizvodnim sektorima poput automobilske i svemirske industrije, medicine, elektronike i slično (slika 1).^[5]



Slika 1. Područja primjene aditivne proizvodnje

2.1.1. Podjela aditivnih tehnologija

Danas postoji velik broj aditivnih metoda koje se razlikuju prema principu rada i vrsti materijala koje koriste, a dijele se u sedam kategorija:

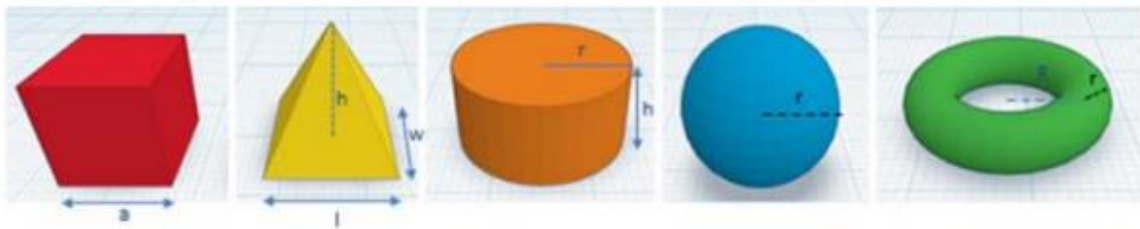
- postupak stereolitografije (engl. *Stereolithography* – SLA);
- raspršivanje materijala (engl. *PolyJet*);
- očvršćivanje pomoću digitalno obrađenog svjetlosnog signala (engl. *Digital Light Processing* – DLP);
- selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective Laser Sintering* – SLS);
- trodimenzionalno tiskanje (engl. *Three-dimensional Printing* – 3DP);
- taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling* – FDM);
- laminiranje objekata (engl. *Laminated Object Manufacturing* – LOM).^[4]

2.1.2. Faze izrade tvorevina aditivnim postupcima

Neovisno o tehnologiji ispisa, oblik se dizajnira stvaranjem trodimenzionalnog modela u jednom od CAD alata (*Computer Aided Design*). Nakon toga, ovisno o tehnologiji ispisa, model se priprema za ispis rastavljanjem na slojeve te se takva datoteka šalje na ispis, odnosno izradu predmeta.

Datoteke sadrže procesne podatke za svaki sloj (npr. brzina prolaza, visina sloja itd.), generiraju se i prebacuju na 3D printer. Nakon tiskanja i eventualne naknadne obrade, predmet željenog oblika, materijala i svojstava spreman je za primjenu.

Dobiveni predmeti nisu ograničeni ni oblikom ni geometrijom (slika 2), ali prethodno moraju biti definirani i konstruirani u odgovarajućim računalnim paketima te spremljeni u pripadajuće datoteke. Naknadna obrada može biti čišćenje, kemijska ili toplinska obrada te sterilizacija.^[6]



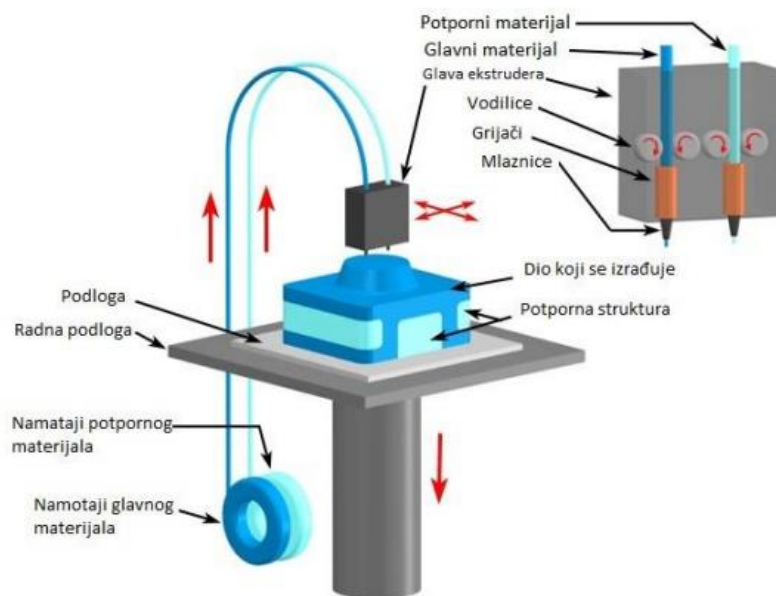
Slika 2. Prikaz različitih trodimenzionalnih oblika za tisak

2.1.3. Taložno srašćivanje (FDM)

Taložno očvršćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling* – FDM) je aditivni postupak koji se temelji na izradi CAD modela pomoću termoplastičnog materijala u obliku niti (filamenta) koji prolazi kroz mlaznicu, zagrijava se i tali. Predmet nastaje nanošenjem sloja na sloj. Filament se tali u ekstruderu tiskača neposredno prije istiskivanja rastaljenog materijala. Naneseni se slojevi skrućuju odmah nakon nanošenja. Materijal se zagrijava na temperaturu malo veću od temperature taljenja kako bi se nakon ekstruzije lako povezao s prethodnim slojem materijala te kako bi došlo do skrućivanja u kratkom vremenu. Glava tiskača pomična je u smjeru x- i y-osi, a radna podloga u smjeru z-osi čime se lako ostvaruje 3D struktura. Shematski prikaz FDM postupka prikazan je na slici 3.

Tipični parametri koje je potrebno kontrolirati za vrijeme FDM postupka su gustoća punjenja, brzina ekstruzije, visina slojeva te temperatura mlaznice i radne podloge. U slučaju složenije geometrije tiska se i potporna struktura koja osigurava stabilnost konstrukcije. Nakon izrade modela potrebno je mehanički ukloniti potporna strukturu. Često se kao potporni materijali koriste materijali topivi u vodi ili drugim otapalima kako bi se olakšalo i ubrzalo njihovo uklanjanje.^[7]

Prednosti postupka taložnog srašćivanja su brzina i pouzdanost strojeva, upotreba relativno jeftinih materijala koji nisu štetni za zdravlje i okoliš, manja potrošnja energije te mogućnost izrade modela složene geometrije, dok se pod negativne strane ubraja česta potreba za izradom potporne strukture, potreba za naknadnom obradom, oscilacije temperature koje mogu dovesti do raslojavanja, skupljanje materijala, smanjena čvrstoća prototipa u smjeru okomitom na smjer izrade slojeva te vidljive linije između slojeva. Materijali koji se najčešće primjenjuju u FDM postupku su akrilonitril/butadien/stiren (ABS), polilaktid (PLA), poliamid (PA), polipropilen (PP), polikarbonat (PC), polietilen (PE), razni biorazgradivi materijali poput polikaprolaktona (PCL), elastomeri, itd.^[5, 6, 7, 8]



Slika 3. Izrada modela postupkom taložnog srašćivanja

2.2. TRODIMENZIONALNO TISKANJE U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Farmaceutska industrija preferira uspostavljene proizvodne procese i formulacijski dizajn kako bi se osigurala stabilnost proizvoda, no polaganim prihvaćanjem novih tehnologija farmaceutska bi industrija mogla doživjeti revoluciju.

3D-tiskanje pospješilo bi proizvodnju malih količina lijekova od kojih bi svaki imao prilagođenu dozu, oblik, veličinu i karakteristiku oslobađanja. Tehnologija kao takva omogućuje proizvodnju objekata gotovo svih oblika i veličina. Strukture za 3D-tiskanje se dobivaju iz digitalne datoteke koje prikazuju prilagođene i individualizirane objekte stvorene korištenjem računala. Time je 3D-tiskanje pronašlo aplikacije u mnogim industrijama.^[9]

Do sada se proizvelo niz formulacija, uključujući one koje sadrže više djelatnih farmaceutskih sastojaka (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient* – API), različite geometrije i karakteristika oslobađanja. Prva odobrena i komercijalizirana 3D-tiskana tableta od strane američke Agencije za hranu i lijekove je Spritam® koja se koristi za liječenje epilepsije.^[10] Danas postoji već desetak farmaceutskih proizvoda (Kaletra [Abbott], Rezulin [Pfizer]), implantanata (Ozurdex [Alergan]) te medicinskih pomagala (Nuvaring [Merck]). Broj patenata raste od 80-ih godina 20. stoljeća, a sada ih ima oko 300.^[11, 12]

2.2.1. Spritam®

Spritam je lijek koji se proizvodi pomoću 3D-tehnologije ispisa koji je odobrila američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) 2015. godine. Spritam (levetiracetam) (slika 4), za oralnu suspenziju, dostupan je kao pomoćna terapija u liječenju parcijalnih napadaja, miokloničkih napadaja i primarnih generaliziranih napadaja tonik-klonu.

Spritam je proizveden *Apricia ZipDose*® tehnologijom koja povezuje preciznost 3D-tiskanja i kombinaciju pomoćnih tvari kako bi se posljedično proizvele brzo oslobađajuće formulacije lijekova te je dostupan u četiri jedinične doze: 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg. Godišnje se dijagnosticira oko 150000 novih slučajeva epilepsije u SAD-u, a samo 2013. godine zabilježeno ih je gotovo tri milijuna. Uspješnim razvijanjem ovog lijeka postiglo se smanjenje broja epileptičnih napada.^[13]



Slika 4. Lijek Spritam®

2.2.2. Dosadašnji razvoj 3D-tiskanja i implikacije za razvoj farmaceutske industrije

Aditivna proizvodnja, koja se više kolokvijalno naziva 3D-tiskom, brzo se približava glavnom načinu primjene kao vrlo fleksibilna tehnika obrade koja se može primijeniti na plastične, metalne, keramičke, betonske i druge građevinske materijale. Međutim, iskorištavajući veliku raznovrsnost povezanu s *in situ* fotopolimerizacijom kao i sposobnošću odabira iz različitih preformiranih procesibilnih polimera, 3D-prinos uglavnom cilja na proizvodnju polimernih dijelova i modela.^[14] Stansbury i sur.^[14] ciljali su na povezivanje različitih tehnika proizvodnje aditiva s monomernim i polimernim materijalima, istodobno naglašavajući nove materijale. Moderna tehnologija proizvodnje aditiva uvedena je prije 30-tak godina, a njihov pregled prikazuje evoluciju u tijeku s obzirom na različite tehnologije koje se razlikuju u pristupu, kao i nove varijacije u materijalima na bazi polimera. 3D-tehnologija tiska već mijenja mnoga industrijska i akademska područja, uključujući modele za zdravstvene zaštite u medicini i stomatologiji.

Pietrzak i sur.^[15] prikazali su jednostavni oblik tableta s trenutnim i produljenim oslobađanjem djelatne tvari. Metoda premošćuje pristupačne i digitalno kontrolirane metode: FDM 3D-ispis sa standardnom farmaceutskom proizvodnom lijekova – ekstrudiranje taljenjem. Od materijala korišteni su Eudragit RL, RS i E, kao i hidroksipropil celuloza (HPC). Uporaba filamenta dobivenog procesom ekstrudiranja sačuvala je linearni odnos između mase i volumena i upotrijebljen je za digitalno upravljanje doza putem računalnog softvera. Kvaliteta tiskanja visoke razlučivosti udvostručila je vrijeme samog tiskanja, ali je pokazala slab učinak na *in vitro* oslobađanje djelatne tvari i točnost težine. Zahvaljujući maloj veličini, jednostavnosti upotrebe i vrlo podesivoj prirodi tehnologija 3D-ispisa obećava u razvoju budućih individualnih tretmana liječenja.

U istraživanju Perissuttija i sur.^[16] korišten je klipni ekstruder za izravno pripremanje dozirnih oblika koji su sadržavali karbamazepin kao djelatnu tvar i poli(etilen-glikol) (PEG 4000) kao vezivo. Razmotreno je i potencijalno uključivanje laktoze kao punila. Ispitivana su svojstva dobivenih filamenata te je zaključeno da su pogodna za proizvodnju lijekova s brzim oslobađanjem djelatne tvari.

Cilj rada Melocchi i sur.^[17] bio je istražiti izvedivost 3D-modeliranja taložnim srašćivanjem (FDM) u proizvodnji kapsula za oralno pulsirajuće oslobađanje na osnovi bubrenja hidroksipropil celuloze (HPC). To je uključivalo eksperimentalnu evaluaciju mogućnosti izrada šupljikavih struktura putem FDM-a i izrada HPC filamenata postupkom ekstrudiranja taljenjem. Dobivene su kapsule zadovoljavajućih fizičko-tehnoloških svojstava. Test oslobađanja djelatne tvari iz kapsula ukazao je na fazu zaostajanja. Dokazana je mogućnost proizvodnje kapsularnih oralnih oblika FDM 3D-tiskanjem počevši filamenata namjerno pripremljenih za tu svrhu te je procijenjen potencijal prototipova FDM-a u realnom vremenu.

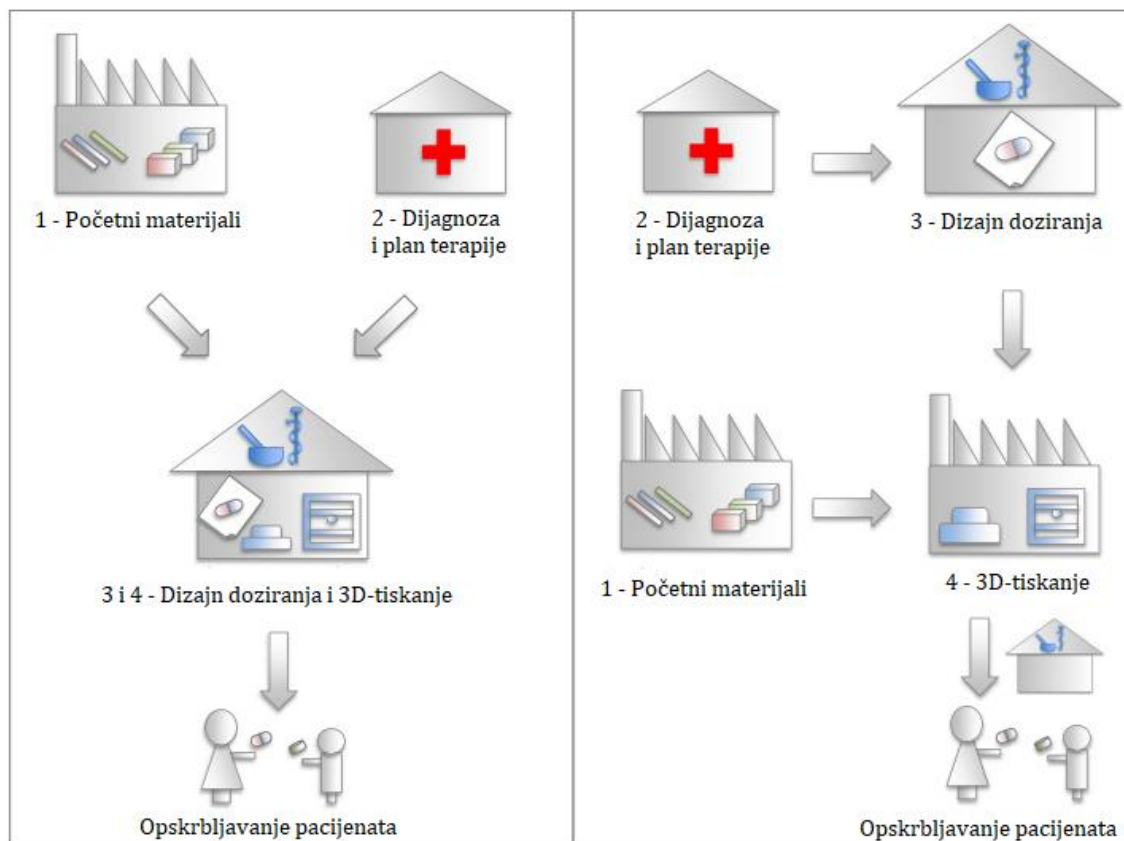
Goyanes i sur.^[18] te Skowrya i sur.^[19] ispitali su mogućnost uporabe 3D-pisača temeljenog na taložnom srašćivanju (FDM) za izradu tableta s produljenim oslobađanjem djelatne tvari pomoću poli(vinil-alkohola) (PVA). U jednom je radu kao djelatna tvar korišten prednizolon, a u drugom 4-ASA i 5-ASA (aminosalicilne kiseline). PVA-filament stavljen je u otopinu tih istih lijekova te su lijekovi pasivno prodirali u matricu polimera i ostali zarobljeni u njoj. Dobiveni filament ostali su nepromijenjenog oblika, a radovi su ukazali na potencijalnu važnost 3D-tiskanja kao učinkovite i jeftine alternativne metode proizvodnje tableta s produljenim oslobađanjem djelatne tvari.

U novom radu su Goyanes i sur.^[11] pokazali potencijal kombiniranja FDM 3D-tiskanja s već uspostavljenim farmaceutskim procesima, uključujući korištenje jednopužnog ekstrudera i premazivanje filmom. Korišten je poli(vinil-alkohol) (PVA) te budezonid kao djelatna tvar. PVA je usitnjen, pomiješan s budezonidom i ekstrudiran te je smjesa podvrgnuta 3D-tiskanju. Sličan pokus izvršen je s paracetamolom kao djelatnom tvari te su 3D-tiskanjem dobiveni oralni oblici s modificiranim oslobađanjem djelatne tvari u obliku kocke, piramide, valjka, kugle i torusa.

Upotreba 3D-tiskanja kao alternativnog alata za raspršivanje mogla bi riješiti konvencionalne probleme vezane uz proizvodnju. Postoji niz samostalnih, kompaktnih 3D-pisača koji se teoretski mogu integrirati u laboratorijsko ili kliničko ispitivanje (slika 5).^[9]

Prilagodljiv 3D-dizajn omogućuje proizvodnju prilagođenih i kombiniranih doza što uvelike pospješuje dijagnozu i plan terapije kod djece. 3D-tiskanjem ne samo da su doze

precizne, već su ispunjene i individualne želje djece kad je riječ o boji ili obliku. Time se lijek približava bolesniku, a osobito je korisno ako djeca imaju svoj osobni lijek jer se time povećava uspjeh terapije.



Slika 5. 3D-tiskanje lijekova na zahtjev: 1 - pružanje polaznih materijala (industrija); 2 - dijagnoza i terapija (bolnica/ordinacija); 3 - dizajn doziranja (ljekarna ili srodna ustanova); 4 - 3D-tiskanje u ljekarni (lijevo) ili u industriji (desno)

Tanki polimerni supstrati omogućuju fleksibilan pristup doziranju podešavanjem površine, debljine i gustoće ispune. Tablete manjih veličina se također mogu pripremiti u 3D-procesu ispisa. Moguće je instalirati inteligentni 3D-programski paket u koji se mogu unijeti podatci o pacijentu (npr. tjelesna težina, maksimalna veličina tablete koja se može progutati i potrebna doza) što je korisno za dobivanje dozirnog oblika s potrebnim dimenzijama i dozom. Takav program bi mogao predvidjeti kinetiku oslobađanja na temelju površine i geometrije dozirnog oblika koji se ispisuju.^[20]

Zaključno, prednosti tehnologije 3D-tiska su fleksibilnost doziranja, mala cijena, jednostavnost, minimalna potreba za naknadnom obradom, automatizirana oprema za proizvodnju, mogućnost maskiranja okusa lijeka te prilagodljivost pacijentima. Negativne strane su neprikladnost za toplinski osjetljive lijekove te potreba za prevladavanjem tehničkih

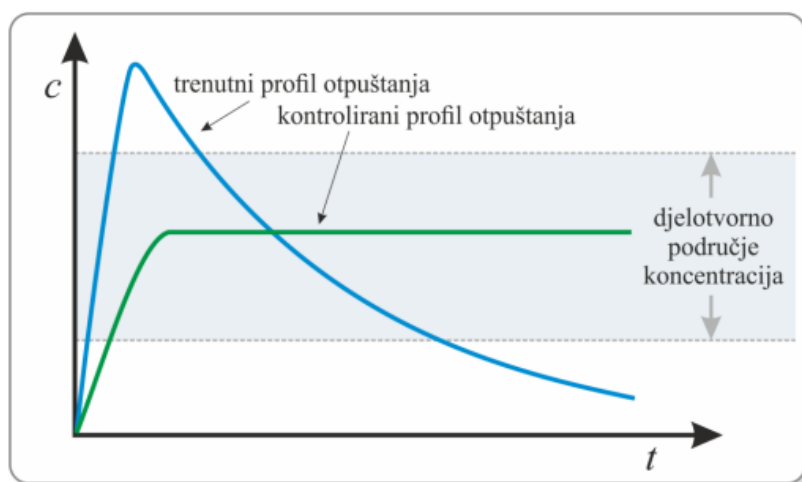
izazova i rješavanjem regulatornih zahtjeva.^[19] U ovom području još uvijek postoji potreba za istraživanjem dizajniranja oblika doziranja s potrebnim profilom oslobađanja, ako se uzme u obzir da oblik i površina tiskane tablete utječu na profil oslobađanja. 3D-tiskanje povezano je s jeftinom proizvodnjom za male količine u usporedbi s uobičajenim tehnikama proizvodnje. Određujući faktor za ekonomski aspekt bit će financijsko stanje subjekta koji je korisnik pisaača i subjekta koji snabdijeva pisaačima, tj. tvrtke koja će se baviti proizvodnjom samih strojeva.^[20]

2.3. OSLOBADANJE DJELATNE TVARI

2.3.1. Vrste oslobađanja djelatnih tvari

Oslobađanje djelatne tvari je proces u kojem se djelatna tvar oslobađa iz lijeka, podvrgava se apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju (ADME) te postaje dostupna farmakološkom djelovanju.

Otpuštanje djelatne tvari može se opisati na nekoliko načina: trenutno, modificirano, odgođeno, produženo, kontrolirano i impulsno otpuštanje (slika 6). Kod trenutnog otpuštanja se djelatna tvar otapa u što kraćem vremenskom periodu bez odlaganja ili produljenja. Pod modificiranim oslobađanjem djelatne tvari podrazumijeva se odgođeno i produljeno oslobađanje. Odgođeno oslobađanje je kontrolirano čime se postiže dostupnost lijeka tijekom dužeg vremenskog perioda, oslobađanje u točno određenom dijelu probanog trakta te održavanje konstantne razine koncentracije djelatne tvari. Kod produljenog oslobađanja djelatna tvar se oslobađa tijekom duljeg vremenskog razdoblja. U kontrolirano oslobađanje spada produženo i impulsno oslobađanje. Kod impulsnog oslobađanja djelatna tvar se oslobađa u točno određenim vremenskim intervalima koji su predviđeni nakon konzumiranja ljekovitog pripravka.^[21]



Slika 6. Usporedba nekih od profila otpuštanja djelatne tvari

2.3.2. Kinetika oslobađanja djelatnih tvari

Na oslobađanje lijekova najviše utječu njihova fizikalna svojstva te se oblici oslobađanja mogu se podijeliti na one koji sporo oslobađaju djelatnu tvar (kinetika nultog i prvog reda) i na one koji brzo osiguravaju početnu dozu, nakon čega se komponente sporo oslobađaju. Matematičko modeliranje pri proučavanju oslobađanja djelatne tvari omogućuje predviđanje kinetike oslobađanja djelatne tvari prije nego li se uopće provede ispitivanje. Na kinetiku oslobađanja djelatne tvari utječe vrsta lijeka, njegov polimorfni oblik, kristaliničnost, veličina čestica, topljivost i sadržaj u dozirnomu obliku.^[21]

Zbog kvalitativne i kvantitativne promjene u formulaciji može doći do promjene u oslobađanju lijeka i *in vivo* ponašanja. Zbog toga je razvijanje alata koji bi olakšao razvijanje proizvoda uz smanjenje potrebe za biološkim studijama uvijek poželjno. U tom smislu, korištenje podataka o *in vitro* otpuštanju lijeka za predviđanje *in vivo* biološkog ponašanja može se smatrati racionalnim razvojem formulacija s kontroliranim oslobađanjem.^[22]

Osnovni princip za procjenu kinetike oslobađanja djelatne tvari dali su Noyes i Whitney 1897. godine jednadžbom:

$$\frac{dM}{dt} = KS(c_s - c_t) \quad (1)$$

gdje M predstavlja količinu prenesene tvari, otapanjem iz krute čestice površine S , pod utjecajem prevladavajućih koncentracija pokretačke sile ($c_s - c_t$), pri čemu je c_t koncentracija

u vremenu t , a c_s je ravnotežna koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi. Brzina otapanja dM/dt predstavlja količinu otopljene tvari u jedinici vremena.

Koristeći Fickov zakon difuzije, Brunner i Nerst su uspostavili relaciju između konstanti jednadžbe i koeficijenta difuzije:

$$K = \frac{DS}{h\gamma} \quad (2)$$

gdje je D koeficijent difuzije, S površina otapanja ili površina difuzijskog sloja, γ volumen otopine i h debljinu difuzijskog sloja. U formuliranju svoje teorije, Nerst i Brunner pretpostavili su da se proces na površini odvija puno brže nego prijenos tvari te da je linearni koncentracijski gradijent ograničen na sloj otopine vezane za čvrstu površinu. Idealno stanje ne može se nikada postići zbog stalne promjene površine napretkom procesa oslobađanja tvari. Prema Noyes-Whitneyjevoj jednadžbi proces oslobađanja tvari je proces prvog reda.

Metode pristupa za istraživanje kinetike oslobađanja iz pripravaka s kontroliranim učinkom mogu se klasificirati u statističke metode, metode ovisne o modelu te metode neovisne o modelu. Statističke metode i metode neovisne o modelu su dobivene statističkim i numeričkim postupcima izrade, a metode ovisne o modelu su dobivene iz empirijskih korelacija s provedenim eksperimentima. U eksperimentima se nalaze parametri koji ukazuju na svojstva oslobađanja djelatne tvari te omogućuju procjenu konstante brzine otpuštanja.^[22]

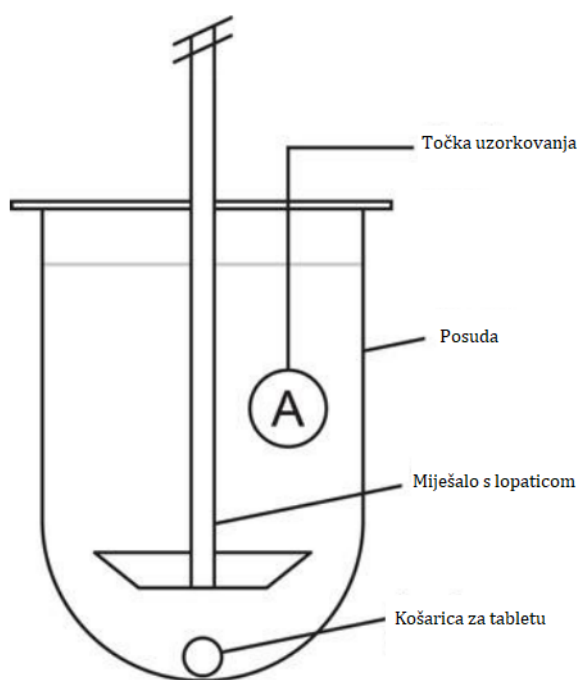
2.3.3. Ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari

Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari je metoda ispitivanja koja se koristi za sve čvrste oralne forme doziranja i koristi se u svim fazama razvoja novih proizvoda i ispitivanja stabilnosti. To je ključna analitička metoda koja se koristi za otkrivanje fizičkih promjena djelatne tvari i u formuliranom proizvodu.^[23]

Ispitivanja oslobađanja lijeka iz peroralnih pripravaka omogućuju da proizvođač odabere najprikladnije tehnologije obrade. Za procjenu brzine oslobađanja lijeka *in vitro* primjenjuje se niz metoda, a njihova su glavna obilježja su primjena tekućina za ispitivanje prikladnog sastava i volumena, provođenje pokusa u određenom vremenskom intervalu pri

konstantnoj temperaturi, različito pokretanje pripravaka, geometrijski oblik posude za ispitivanje te kontinuirano ili diskontinuirano određivanje sadržaja lijeka.^[24]

Tehnika ispitivanja oslobađanja djelatne tvari odabire se ovisno o karakteristikama oblika doziranja i namijenjenim načinom primjene. Standardne industrijske metode testiranja za čvrste oblike doziranja su prema farmakopeji naprava s košaricom (aparatus 1) i naprava s lopaticama (aparatus 2). Tablete s trenutnim, modificiranim te produljenim oslobađanjem najčešće se ispituju u klasičnoj napravi s lopaticom (aparatus 2) prikazanoj na slici 7.^[25] Izvorno ju je razvio Poole (1969.) te su je počeli koristiti znanstvenici u Agenciji za hranu i lijekove (FDA) za analizu lijekova u St. Louisu.^[26]



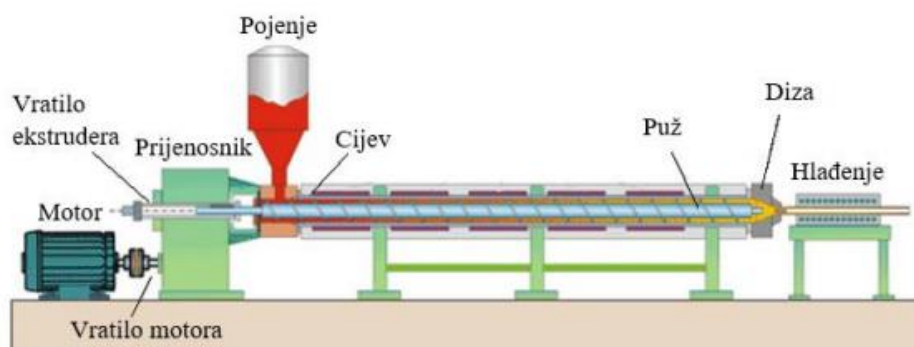
Slika 7. Naprava s lopaticom

Dizajniranje prikladne metode kojom bi se ispitalo oslobađanje djelatne tvari uzima u obzir mnoge parametre API-ja, formulacije i analitičke metodologije. Ispitivanja *in vitro* imaju važnu ulogu u osiguravanju učinkovitosti i kvalitete proizvoda te je potrebno uložiti napore za ispitivanje bio-relevantnih testova oslobađanja koji su mehanistički slični uvjetima *in vivo*. Pravilno dizajnirane metode oslobađanja ubrzat će i razvoj lijekova i provjeru promjena nakon odobrenja te eventualno smanjiti etički upitna ispitivanja na ljudima.^[27]

2.4. EKSTRUDIRANJE

Ekstrudiranje je mehanički i termički proces kod kojeg dolazi do protiskivanja taljevine kroz mlaznicu (dizu). Istisnuti polimer očvršćuje u ekstrudat, ovisno o vrsti polimera. Ekstrudiranjem se prerađuju plastomeri, a dobivaju se razni proizvodi kao što su cijevi, štapovi, filmovi, folije i ploče, puni i šuplji profili, vlakna itd. Ekstrudiranje se također koristi i za izolaciju kablova. Umješavanje u ekstruderu je kontinuirani proces kod kojeg se materijal zagrijava, tali te se pomoću pužnog vijka umiješava i transportira do dize kroz koju se istiskuje ekstrudat (slika 8).

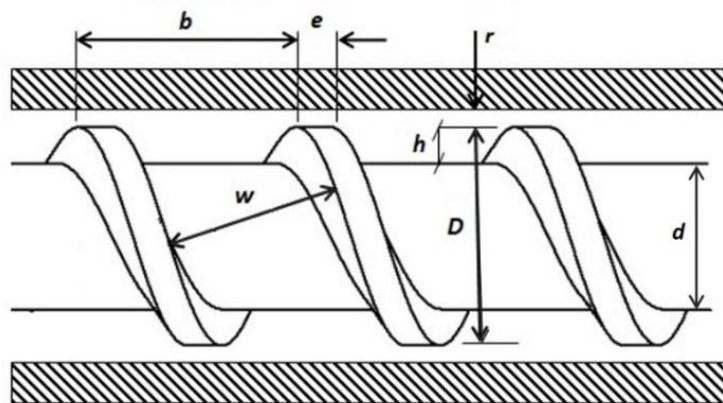
Pužni vijak najvažniji je dio ekstrudera, a smješten je unutar cilindra, opskrbljen grijačima i kanalima za hlađenje, što omogućava uspostavu željene temperature prerade. Na jednom kraju ekstrudera smještena je hranilica, koja služi za doziranje materijala, a na drugom kraju se nalazi mlaznica kroz koju se istiskuje rastaljena masa te se potom materijal hladi.



Slika 8. Shematski prikaz ekstrudera

Zadaća pužnog vijka je transport granula ili praha kroz cilindar s odgovarajućim zonama zagrijavanja, miješanja i homogeniziranja rastaljene smjese te usmjeravanja taljevine prema mlaznici i istiskivanja kroz mlaznicu uz odgovarajući pritisak. Na slici 9 shematski je prikazan pužni vijak s pripadajućim oznakama.

Kod ekstrudera razlikujemo tri zone: zonu punjenja (uvlačna zona), zonu stlačivanja i istisnu zona. U uvlačnoj zoni pužni vijak uvlači polimer i dalje ga transportira do zone stlačivanja u kojoj vijak stlačuje uvučeni polimer i pretvara ga u taljevinu. U istisnoj zoni pužni vijak istiskuje dobro homogeniziranu i izmiješanu taljevinu. ^[28]



Slika 9. Geometrija pužnog vijka

(D – promjer pužnog vijka, d – promjer jezgre pužnog vijka, h – visina navoja, e – širina zavojnice, b – širina navoja, w – razmak između navoja, r – razmak između cilindra za taljenje i pužnog vijka)

Postupak ekstrudiranja ima brojne prednosti:

- prilagodljiva i jednostavna metoda dobivanja različitih željenih svojstava;
- koristi sirovine niske vlažnosti;
- potrebno je manje energije za sušenje što dovodi do niskih troškova proizvodnje;
- postiže se visoka kvaliteta proizvoda, brza kontrola kvalitete te manje gubitaka u proizvodnom procesu.^[29]

2.4.1. Vrste ekstrudera

2.4.1.1. Klipni ekstruder

Klipni ekstruder (engl. *ram extruder*) je najjednostavniji tip ekstrudera, a sastoji se od kućišta, klipa i kalupa (slika 10). Radi s pozitivnim pomakom klipa sposobnim za stvaranje visokih tlakova kako bi istisnuo rastaljeni materijal kroz suženi otvor ekstrudera. Kvaliteta ekstrudata ovisi o različitim parametrima kao što su dizajn ekstrudera, brzina ekstrudiranja, svojstva materijala, tlak i temperatura. Postoje dvije vrste klipnih ekstrudera – s vodoravnim i okomitim klipom.^[30]

Iako su svojstva ekstrudata gotovo nepromijenjena u odnosu na ishodišni materijal, klipni ekstruder se rijetko koristi zbog temperaturne neujednačenosti i neodgovarajućeg miješanja.^[26, 30, 31]



Slika 10. Prikaz klipnog ekstrudera

2.4.1.2. Pužni ekstruder

Pužni ekstruder (engl. *screw extruder*) se najčešće primjenjuje u farmaceutskoj industriji (slika 11). Glavni dio je rotirajući puž smješten u cijevi čija je uloga miješanje materijala i tiskanje kroz cijev. Kod pužnog ekstrudera dolazi do smicanja između pužnog vijka i kućišta zbog viskoznog gibanja materijala pri čemu se materijal miješa i oslobađa se toplina.^[29, 31]



Slika 11. Prikaz pužnog (vijčanog) ekstrudera

Razlikujemo jednopužni i dvopužni ekstruder. Kod jednopužnog ekstrudera se transport odvija zbog razlike sila trenja i smicanja na mjestima dodira materijala s pužnicom i kućištem dok je kod dvopužnih ekstrudera s uzajamno zahvaćenim puževima onemogućeno okretanje materijala s pužnicom. Dvopužni ekstruderi se koriste za preradu praha koji se teže

transportira te su miješanje i kapacitet homogeniziranja puno bolji nego kod jednopužnih ekstrudera. Nakon izlaska iz mlaznice ekstrudat pokazuje trenutni porast gustoće kao posljedicu elastičnog istezanja. Uslijed elastičnog ponašanja taljevine može doći i do nastajanja napuknuća jer pri velikoj brzini rotacije pužnog vijka, elastična deformacija taljevine može postati toliko velika da nastaju neobični oblici ili hrapave površine.^[28, 29, 31]

Prednosti dvopužnih ekstrudera nad jednopužnim su jednostavnije pojenje materijalom, manja sklonost pregrijavanju, manje izraženo pulsiranje materijala na izlazu te jednostavnije održavanje zbog mogućnosti samočišćenja. Glavni nedostaci su znatno veća cijena te veća potrošnja energije.^[29, 31]

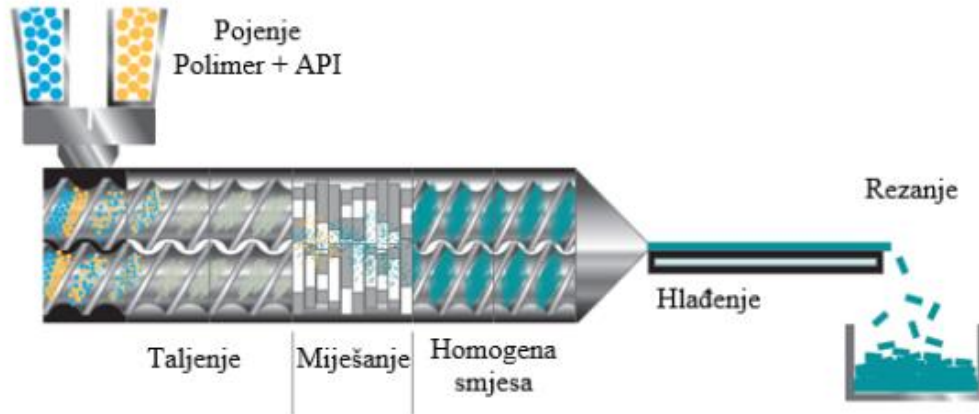
2.4.2. Ekstrudiranje taljenjem

Ekstrudiranje taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion* – HME) je mehanički i termički proces u kojem se materijal pomoću klipa ili rotirajućeg puža u stacionarnom kućištu pod tlakom prisiljava na gibanje, miješanje i smicanje kroz ekstruder i sapnicu, kako bi se proizvod oblikovao i/ili ekspandirao uz sušenje (slika 12).^[29] HME je dobro poznat proces razvijen s namjerom proizvodnje polimernih proizvoda ujednačena oblika i gustoće, a njegova primjena datira od 30-ih godina 20. stoljeća. To je jedna od najčešće primjenjivanih tehnologija u preradi plastike, gume i u prehrambenoj industriji.

Ekstrudiranje taljenjem je nedavno primijenjeno u zdravstvenoj industriji za proizvodnju medicinskih uređaja i miješanje djelatnih tvari (API) s polimerima kako bi se poboljšala bioraspoloživost lijeka.^[32] Ekstrudiranje taljenjem se u farmaceutskoj industriji koristi u sljedeće svrhe:

- za povećanje brzine otpuštanja lijeka i povećanje bioraspoloživosti,
- za kontrolirano otpuštanje lijeka,
- za maskiranje okusa lijeka,
- za stabiliziranje aktivne farmaceutske tvari i sl.

Ova tehnologija pruža različite prednosti pred konvencionalnim farmaceutskim procesima proizvodnje kao što su kraće vrijeme dobivanja konačnog produkta, veća učinkovitost otpuštanja lijeka te proizvodnja bez otapala, zbog čega su ti procesi ekološki prihvatljiviji.^[33]



Slika 12. *Proces ekstruzije taljenjem u dvopužnom ekstruderu*

2.4.3. Filament

Filamenti (slika 13) su tanka vlakna koja se većim dijelom sastoje od polimera i vrlo često plastifikatora, pigmenta ili nekog drugog aditiva kako bi se dobio obojeni proizvod ili pak proizvod s nekim posebnim svojstvima (npr. veća čvrstoća ili bolja magnetska svojstva). Dobivaju se procesom ekstrudiranja i koriste se za 3D-tiskanje. Najčešći promjeri filamenata su 1,75 ili 3 mm.^[34, 35]



Slika 13. *Prikaz filamenata*

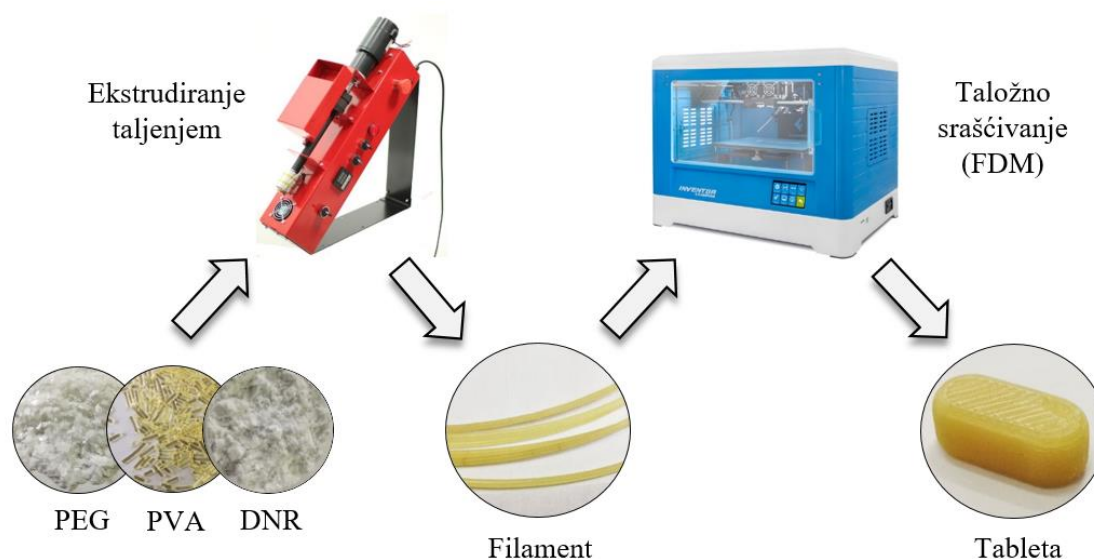
Promjer filamenta određen je samim procesom zagrijavanja i ekstrudiranja, ali i promjerom mlaznice ekstrudera. Za određivanje parametara procesa kod ekstruzije taljenjem, presudnu ulogu ima temperatura staklišta polimera odnosno temperatura pri kojoj dolazi do

prijelaza iz staklastog u viskoelastično područje. Zbog toga je najbitniji odabir plastifikatora. Plastifikator je dodatak polimeru čija je uloga povećati elastičnost materijala odnosno smanjiti temperaturu staklišta.^[36]

Najčešće korišteni polimeri za proizvodnju filameta ekstruzijom su ABS (akrilonitril/butadien/stiren), PLA (polilaktid), PVA (poli(vinil-alkohol)) i PET (polietilen tereftalat). Polimeri koji se koriste za proces ekstrudiranja taljenjem trebali bi imati termoplastična svojstva, imati temperaturu staklišta između 50 i 180 °C, biti slabo higroskopni, biti stabilni na temperaturi ekstruzije i ne biti toksični budući da se u procesu koriste velike količine polimera.^[18]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

Tijek eksperimentalnog rada prikazan je na slici 14.



Slika 14. Shematski prikaz postupka izrade tablete

3.1. MATERIJALI

3.1.1. Poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) (PEG) je biološki inertan polimer molekulske formule $H(OCH_2CH_2)_nOH$ ($n = 4 - 180$).^[37, 38] Komercijalno je dostupan u širokom rasponu molarnih masa – od 300 do 10 000 000 $g\ mol^{-1}$. PEG je neutrovan, bez mirisa, bezbojan te vrlo sporo isparava.^[39] Temperatura taljenja PEG-a je od 58 do 63 °C, a gustoća mu iznosi 1,2 $g\ cm^{-3}$ pri temperaturi od 20 °C.^[40] PEG ima različita kemijska svojstva koja ga čine vrlo korisnim u medicinskoj i industrijskoj primjeni:

- netoksičan je te se njegovim dodatkom ne narušavaju izvorna svojstva medija;
- hidrofilan je te vezanjem na proteine i druge biomolekule smanjuje agregaciju i povećava topljivost;
- vrlo je fleksibilan što omogućuje površinsku obradu i biokonjugaciju bez steričkih smetnji.^[37]

U radu je korišten PEG molarne mase 20 000 $g\ mol^{-1}$, proizvođača Merck KGaA (slika 15).



Slika 15. *Poli(etilen-glikol)*

3.1.2. Poli(vinil-alkohol)

Poli(vinil-alkohol) (PVA) je sintetički polimer molekulske formule $(C_2H_4O)_n$ ($n =$ do 5000). Topljiv je u vodi, biorazgradiv je te nije otrovan ni kancerogen zbog čega se često koristi u prehrambenoj, medicinskoj i farmaceutskoj industriji. Zbog upotrebe PVA, u proizvodima koji su podvrgnuti različitim oblicima obrade, moguće je zadržati potrebnu količinu vlage.^[41] Temperatura staklastog prijelaza PVA je $85\text{ }^{\circ}\text{C}$, a temperatura taljenja je od 180 do $190\text{ }^{\circ}\text{C}$. Gustoća mu iznosi od $1,25$ do $1,35\text{ g cm}^{-3}$ pri temperaturi od $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.^[42] U radu je korišten PVA-filament proizvođača Formfutura BV (slika 16).



Slika 16. *PVA-filament*

3.1.3. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron-hidroklorid (DNR) je djelatna tvar koja se koristi za liječenje atrijalne fibrilacije (AF) i atrijalnog podrhtavanja (AFL). Dronedaron je propisan za liječenje kardiovaskularnog sustava pacijenata koji imaju paroksizmalne ili trajne atrijske fibrilacije kako bi se smanjila mogućnost za hospitalizaciju.^[43] Dronedaron je pri sobnoj temperaturi bijeli prah (slika 17) molekulske formule $C_{31}H_{44}N_2O_5S$. Molekulskom masom mu iznosi $593,215 \text{ g mol}^{-1}$, a gustoća 1143 kg m^{-3} .^[44] Temperatura taljenja DNR-a je od 142 do $146 \text{ }^\circ\text{C}$.^[45] Odobren je 2009. godine od strane FDA (*Food and Drug Administration*).^[46] U radu je korišten dronedaron-hidroklorid proizvođača PLIVA Hrvatska d.o.o.



Slika 17. *Dronedaron-hidroklorid*

3.2. PRIPRAVA MJEŠAVINA ZA EKSTRUDIRANJE

Za postupak ekstrudiranja pripremljeno je pet različitih mješavina, jedna u obliku praha te četiri u obliku čvrste disperzije. Za sve mješavine korišteni su isti materijali – PEG, PVA-filament i DNR u različitim omjerima (tablica 1). Masa svake mješavine iznosila je 30 g.

Tablica 1. *Sastav pripremljenih mješavina*

Vrsta mješavine	Čvrsta disperzija				Prašci
Mješavina	M5%	M10%	M15%	M20%	M10%P
Maseni udio, %					
PEG	5	10	15	20	10
DNR	10	10	10	10	10
PVA _f	85	80	75	70	80

3.2.1. Priprema praškaste mješavine

Prašasta mješavina (M10%P) pripremljena je miješanjem inicijalnog PEG-a i praškastog dronedaron-hidroklorida. Nakon što je postignuta željena izmiješanost, dodana je odgovarajuća količina komercijalnog PVA-filamenta narezanog na sitne komadiće (slika 18).



Slika 18. *Prašasta mješavina*

3.2.2. Priprema čvrste disperzije

Čvrsta disperzija pripravljena je zagrijavanjem PEG-a do rastaljenog stanja. U rastaljeni PEG dodana je odgovarajuća količina praškastog dronedaron-hidroklorida pri čemu je nastala viskozna mješavina (slika 19).



Slika 19. Mješavina rastaljenog PEG-a i DNR-a

Nakon što je postignuta jednolika izmiješanost PEG-a i DNR-a, zagrijavanje je prekinuto, a mješavina je hlađena do sobne temperature. Nastala čvrsta disperzija usitnjena je do željene veličine čestica i pomiješana s odgovarajućom količinom PVA komercijalnog filameta narezanog na sitne komadiće (slika 20).



Slika 20. Čvrsta disperzija pomiješana s PVA-filamentom

3.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM

Za potrebe istraživanja korišten je pužni ekstruder *Noztek Pro* promjera dize 1,75 mm (slika 21). Filamenti su dobiveni pri temperaturi od 170 °C uz broj okretaja puža 60 min⁻¹.

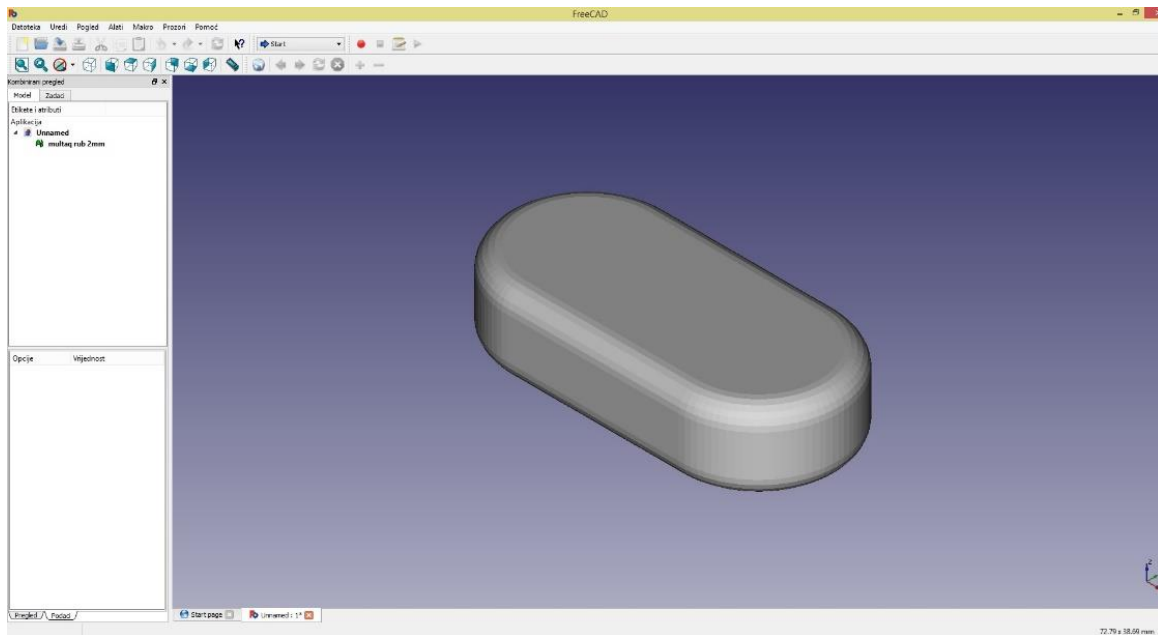


Slika 21. Ekstruder *Noztek Pro*

3.4. IZRADA RAČUNALNOG MODELA TABLETE

Model tablete dizajniran je u programu *FreeCAD 0.16.6706* po uzoru na komercijalnu tabletu dronedaron-hidroklorida (*Multaq, Sanofi Aventis*) (slika 22).

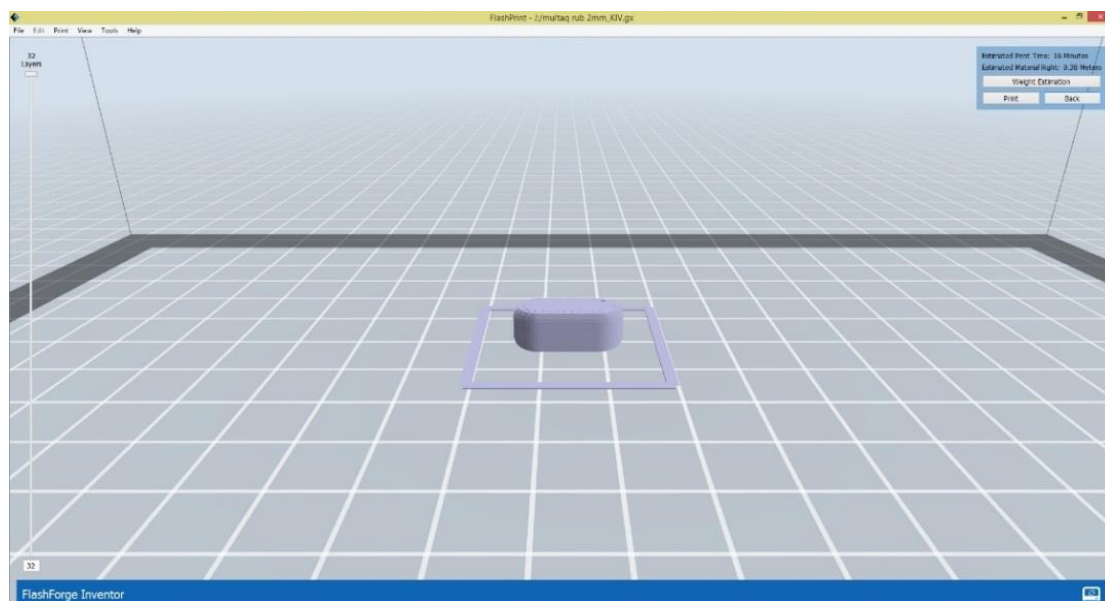
Dimenzije tablete odabrane su tako da budu bliske dimenzijama *Multaq* tablete: duljina iznosi 17,60 mm, širina 8,20 mm, a visina 6,48 mm. Nakon izrade CAD modela potrebno ga je pretvoriti u STL format kako bi se model mogao koristiti u programu 3D printera.



Slika 22. Model tablete u programu FreeCAD

3.5. 3D-TISKANJE TABLETE

Za podešavanje postavki 3D printera korišten je program *FlashPrint* (slika 23). U programu se mogu koristiti samo STL datoteke koje predočavaju model sloj po sloj.



Slika 23. Model tablete u programu FlashPrint

U programu *FlashPrint* podešene su sve željene postavke tiskanja modela tablete kao što su temperatura ekstrudera, temperatura podloge, gustoća ispune i sl. (tablica 2). Tiskanje jedne tablete trajalo je 16 min.

Tablica 2. *Postavke 3D printera*

Uvjeti printanja	
Rezolucija	Visoka
Visina sloja	0,20 mm
Visina prvog sloja	0,20 mm
Donji slojevi	2
Gornji slojevi	2
Gustoća ispune	100%
Uzorak ispune	Heksagon
Brzina tiskanja	10 mm/s
Brzina gibanja mlaznice	20 mm/s
Temperatura ekstrudera	200 °C
Temperatura podloge	40 °C

U radu je korišten 3D printer *FlashForge Inventor* (slika 24) pomoću kojeg su dobivene tablete metodom taložnog sraščivanja (FDM). Karakteristike printera prikazane su u tablici 3.



Slika 24. *3D printer FlashForge Inventor*

Tablica 3. Karakteristike 3D printera

Karakteristike printera	
Tehnologija printanja	FDM
Volumen printanja	228 mm x 150 mm x 160 mm
Promjer filameta	1,75 mm
Debljina sloja	0,05 – 0,4 mm
Promjer mlaznice	0,04 mm
Broj mlaznica	Dvije
Raspon radnih temperatura ekstrudera	0 – 240 °C
Raspon temperatura podloge	0 – 120 °C

3.6. OSLOBADANJE DJELATNE TVARI

Brzina oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz tableta ispitana je metodom *in vitro*, a korišten uređaj prikazan je na slici 25 (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument). Pri ispitivanju je korištena naprava s lopaticama. Kao medij korišten je fosfatni pufer volumena 1000 mL i pH vrijednosti 4,5. Temperatura pufera podešena je na $37 \pm 0,5$ °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm.

Uzorkovanje je provedeno tijekom 24 sata. Svi procesni uvjeti ispitivanja kinetike oslobađanja DNR-a prikazani su u tablici 4.

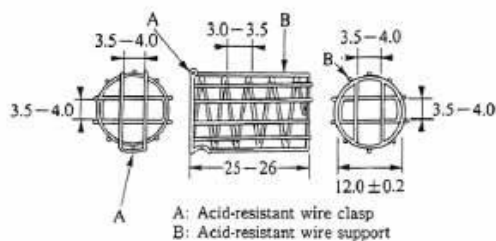


Slika 25. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)

Tablica 4. *Procesni uvjeti ispitivanja brzine oslobađanja DNR-a metodom in vitro*

Dozirni oblik	Tableta
USP aparatura	II (lopatice)
Broj okretaja, min ⁻¹	25, 50, 75, 100, 125, 150
Medij	Fosfatni pufer, pH = 4,5
Volumen pufera, mL	1000
Vrijeme uzorkovanja, min	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 600, 1320, 1440

Pri izvedbi eksperimenata korištene su tzv. japanske košarice za potapanje tableta (slika 26) kojima je osigurana uronjenost tableta u medij tijekom cijelog perioda mjerenja.



Slika 26. *Košarica za potapanje tablete; fotografija i dimenzije*

3.7. METODE KARAKTERIZACIJA

3.7.1. Razlikovna pretražna kalorimetrija (DSC)

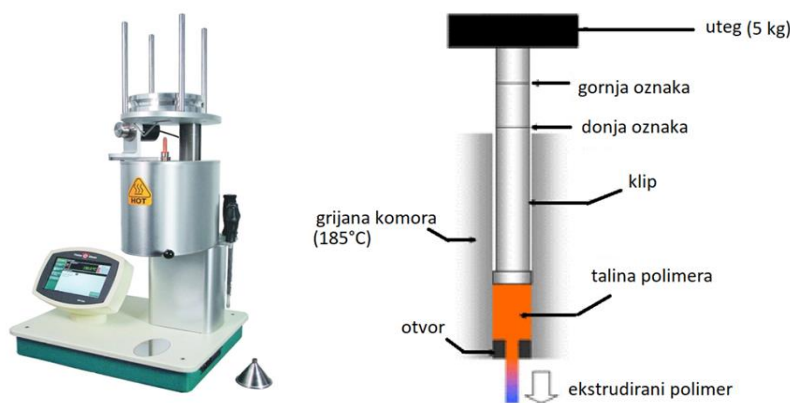
Toplinska svojstva PVA-filamenta za 3D tisk i djelatne tvari dronedaron hidroklorida ispitana su tehnikom razlikovne pretražne kalorimetrije (engl. *Differential Scanning Calorimetry – DSC*), na uređaju *TA Instruments Discovery DSC*. Ispitivanja su provedena u inertoj struji dušika protoka 50 mL min^{-1} , zagrijavanjem u intervalu od 0 do 300 °C brzinom 5 °C min^{-1} .

3.7.2. Termogravimetrijska analiza (TGA)

Za određivanje toplinske stabilnosti dronedaron-hidroklorida korišten je uređaj *TA Instruments Discovery TGA*. Približno 10 mg uzorka analizirano je u struji dušika uz brzinu zagrijavanja od 10 °C min^{-1} . Nakon postizanja odgovarajuće temperature (170, 180, 190 ili 200 °C) uzorak je izotermno zagrijavan tijekom 30 minuta.

3.7.3. Indeks tečenja taline (MFR)

Uzorcima je određen maseni protok taline na uređaju *Davenport 381* (slika 27) u skladu s normom ISO 1133:2005. Uzorci mase 6 g su predgrijavani 5 minuta pri temperaturi 185 °C nakon čega su opterećeni utegom od 5 kg te su uzimani segmenti ekstrudata koji bi istekli tijekom 15 s. Segmentima je izvagana masa te je srednji rezultat iskazan u g/10 min .



Slika 27. Uređaj za mjerenje indeksa tečenja taline (MFR)

3.7.4. Stereomikroskop

U radu je korišten stereomikroskop *Olympus SZX16*. Stereomikroskop je optički mikroskop s dvije optičke staze koji služi za manja uvećanja. Sadrži dva različita kuta gledanja što omogućuje trodimenzionalni prikaz objekta koji se promatra.

Stereomikroskop ima svoje prednosti i nedostatke u odnosu na druge mikroskope. Jedna od prednosti je u tome što daje trodimenzionalnu sliku što može biti korisno u određivanju točnog položaj objekta. Nedostatak im je malo uvećanje, do 150 puta.

3.7.5. Pretražni elektronski mikroskop

Struktura filamenata i tableta istražena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM) pomoću uređaja *Tescan Vega 3 SEM*. Prije same analize uzorci su smrznuti pomoću tekućeg dušika te prelomljeni kako bi se dobila što pravilnija površina loma u presjeku. Uzorci su nanoseni na vodljivu vrpcu te fiksirani na metalne nosače koji su potom stavljeni u komoru naporivača (*sputter coater*) *Quorum SC7620* u atmosferu inertnog plina (Ar).

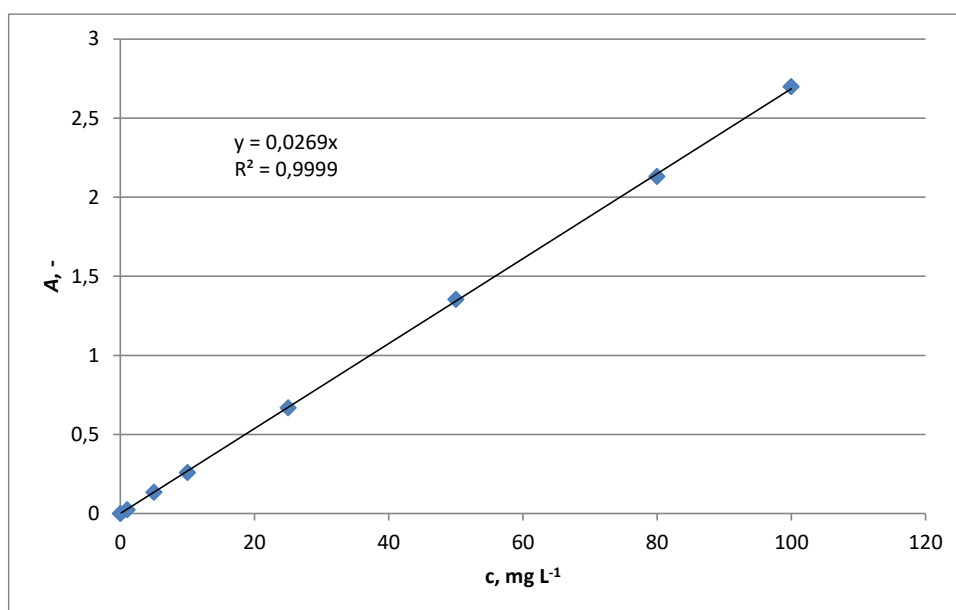
3.7.6. UV/Vis spektrofotometrija

UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz analizirani uzorak te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla. Osnovni dijelovi spektrofotometra su izvor svjetlosti, kiveta u kojoj je smješten uzorak, monokromator i detektor.

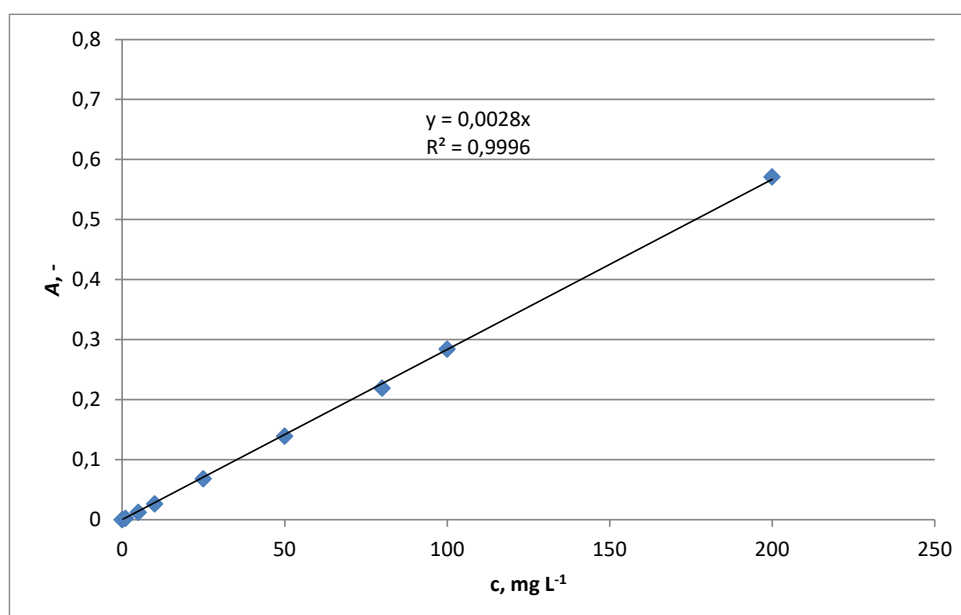
UV/Vis spektrofotometrija korištena je pri analizi sadržaja dronedaron-hidroklorida u pripremljenim filamentima te tijekom ispitivanja *in vitro* za određivanje koncentracije dronedaron-hidroklorida u vremenu. Korišten je UV/Vis spektrofotometar *Shimadzu UV-1280*, a mjerenja su provedena pri valnoj duljini od 289,5 nm što odgovara maksimumu apsorbancije dronedaron-hidroklorida u metanolu i u fosfatnom puferu (pH =4,5).

Za određivanje sadržaja dronedaron-hidroklorida u filamentima pripremljena su po tri uzorka svakog filameta. 975 mg dobivenog filameta (odgovara prosječnoj masi jedne tiskane tablete) otopljeno je u 90 mL vode i 10 mL metanola te miješano pomoću magnetske miješalice. Nakon toga uzorci su filtrirani pomoću filtra *Chromafil Xtra H-PTFE-20/25* veličine pora od 0,20 μm .

Prije analize uzoraka pripremljene su standardne otopine dronedaron-hidroklorida i to u metanolu i vodi te u fosfatnom puferu kako bi se dobili umjerni pravci (slike 28 i 29) potrebni za određivanje njegove koncentracije u uzorcima. Prvo su pripremljene standardne otopine koncentracije 100 mg L^{-1} (10 mL metanola : 90 mL vode) i 200 mg L^{-1} (100 mL fosfatnog pufera). Nakon otapanja, razrjeđivanjem sa slijepom probom, pripremljene su ostale standardne otopine nižih koncentracija.



Slika 28. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u vodi i metanolu



Slika 29. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu (pH = 4,5)

Na temelju umjernog pravca moguće je mjerenjem apsorbancije odrediti sadržaj dronedaron-hidroklorida u uzorcima.

3.7.7. Test bubrenja

Prvi stupanj procesa otapanja polimera u odgovarajućem otapalu je proces bubrenja. Ako su privlačne sile između segmenata polimera slabije od privlačnih sila polimer-otapalo, dolazi do prodiranja molekula otapala između polimernih lanaca, povećanja volumena polimerne matrice i stvaranja tzv. nabubrenog gela. Nakon nekog vremena počinje difuzija polimernih molekula u otapalo, molekule se počinju potpuno razdvajati i nastaje polimerna otopina.^[47]

Test bubrenja filamenata proveden je uranjanjem 100 mg filamenata u 100 mL vode uz mjerenje vremena. U određenim vremenskim intervalima (5, 10, 15, 20 i 30 min) uzeti su uzorci filamenata, određena im je masa te su vraćeni u vodu.

3.7.8. Određivanje promjera filamenata

Promjeri dobivenih filamenata određeni su korištenjem digitalne pomične mjerke. Promjeri su mjereni na određenim razmacima duž cijelog filamenata.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj provedenog istraživanja je priprema filamenata koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid te omogućiti 3D-tiskanje tableta. Korištene su različite polimerne mješavine te su ispitane karakteristike pripremljenih filamenata i tiskanih tableta.

U ovom su poglavlju grafički i tablično prikazani rezultati provedenog istraživanja. Odstupanja od ciljane vrijednosti (μ) izražena su standardnom devijacijom:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \mu)^2}{N}} \quad (3)$$

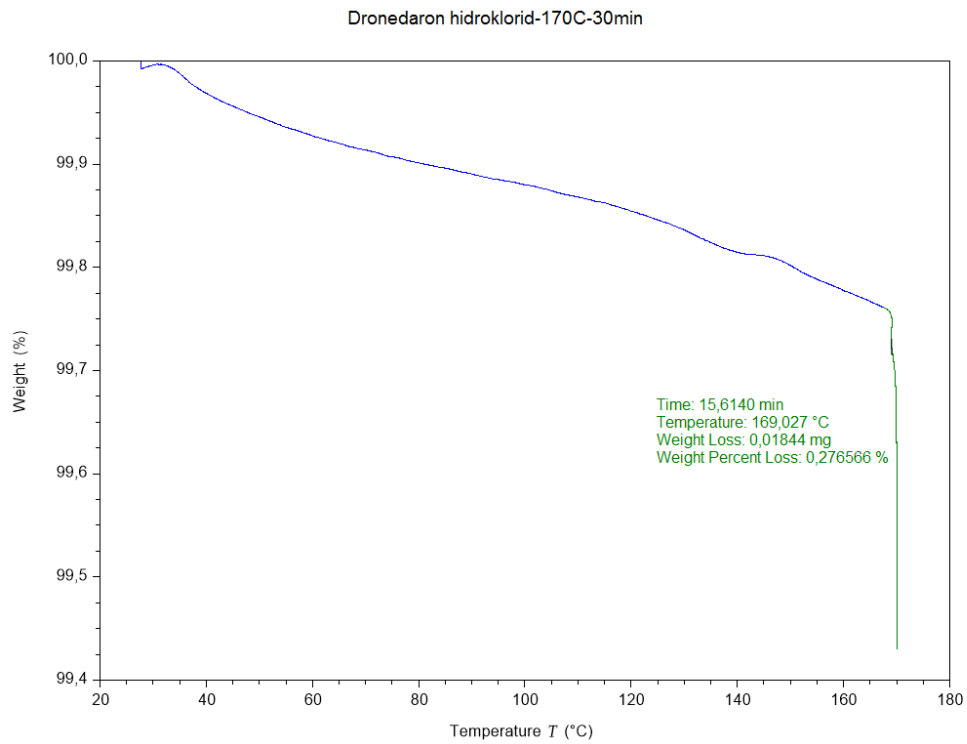
gdje je N broj uzoraka, μ poznata vrijednost promatranog svojstva, a y_i promatrano svojstvo u uzorku i , te relativnom standardnom devijacijom izraženom postotno:

$$\sigma_0 = \frac{\sigma}{\mu} \cdot 100 \quad (4)$$

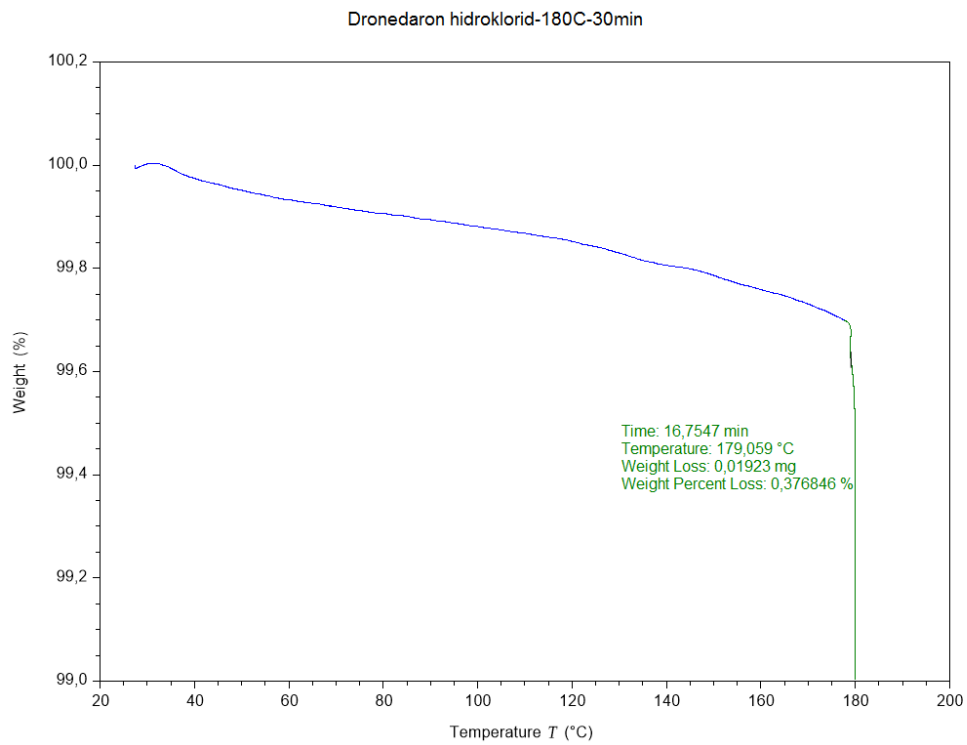
Mješavine za ekstrudiranje pripremljene su na dva načina. Prvo je pripremljena praškasta mješavina DNR-a, PEG-a i komercijalnog PVA-filamenta jednostavnim miješanjem svih triju inicijalnih komponenata (slika 18). Već prilikom pripreme mješavine bilo je vidljivo da DNR zaostaje na stijenkama čaše, a sama mješavina nije se činila pogodnom za ekstrudiranje. Drugi način pripreme mješavine uključivao je dispergiranje čestica praškastog DNR-a unutar taline PEG-a (slika 19) kako bi se dobila čvrsta disperzija. Ohlađena disperzija pomiješana je s komadićima PVA-filamenta (slika 20). U svim je mješavinama udio DNR-a bio 10 %. Prije samog ekstrudiranja provedena je termogravimetrijska analiza čistog DNR-a te su izmjerene vrijednosti indeksa tečenja taline (MFR).

Termogravimetrijska analiza DNR-a provedena je izotermno pri četiri različite temperature tijekom 30 minuta (slike 30 – 33). Analiza je provedena kako bi se dobio uvid u postotni gubitak mase DNR-a tijekom ekstrudiranja i 3D-tiskanja. Najniža temperatura pri kojoj se provodilo ispitivanje je 170 °C (odgovara temperaturi ekstrudiranja), a najviša 200 °C (odgovara temperaturi tiskanja tablete). Iz rezultata prikazanih u tablici 5, vidljivo je da pri 170 °C postotni gubitak mase DNR-a iznosi 0,28 %, dok pri 200 °C iznosi 0,70 %.

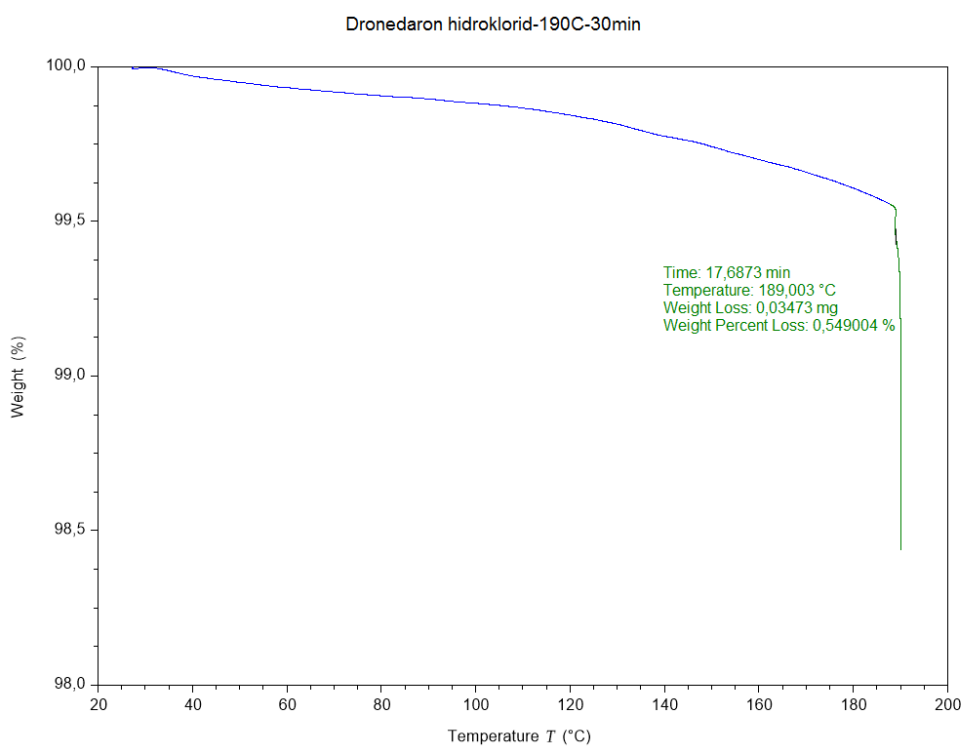
Ispitivanja su pokazala da gubitak DNR-a tijekom ekstrudiranja i 3D-tiskanja nije značajan te da je moguć rad u navedenom temperaturnom rasponu.



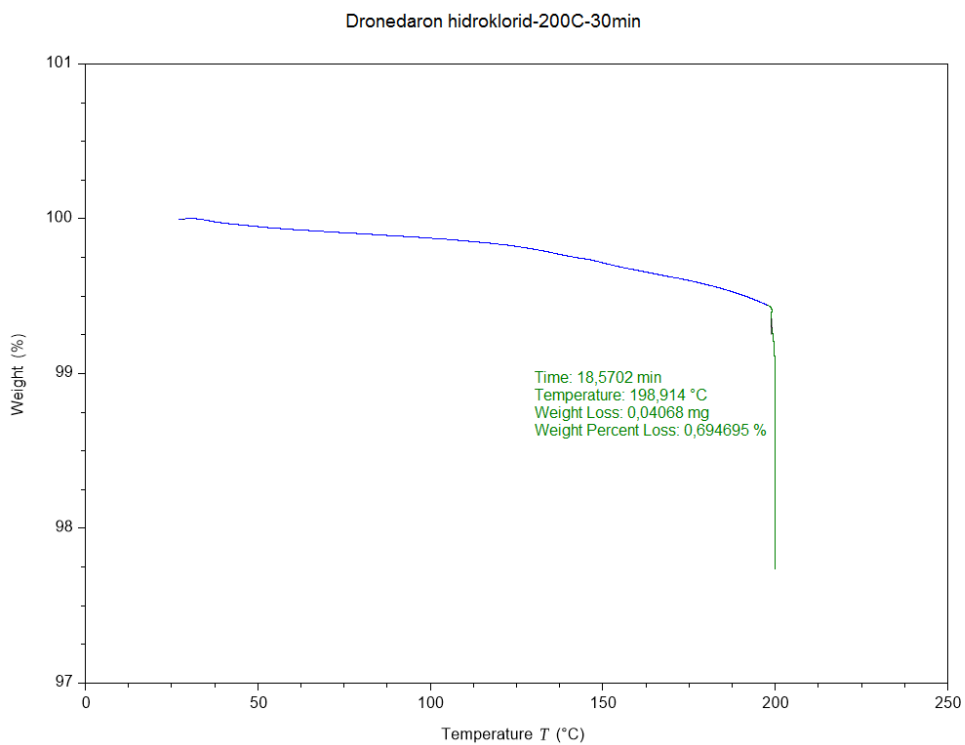
Slika 30. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 170 °C



Slika 31. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 180 °C



Slika 32. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 190 °C



Slika 33. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 200 °C

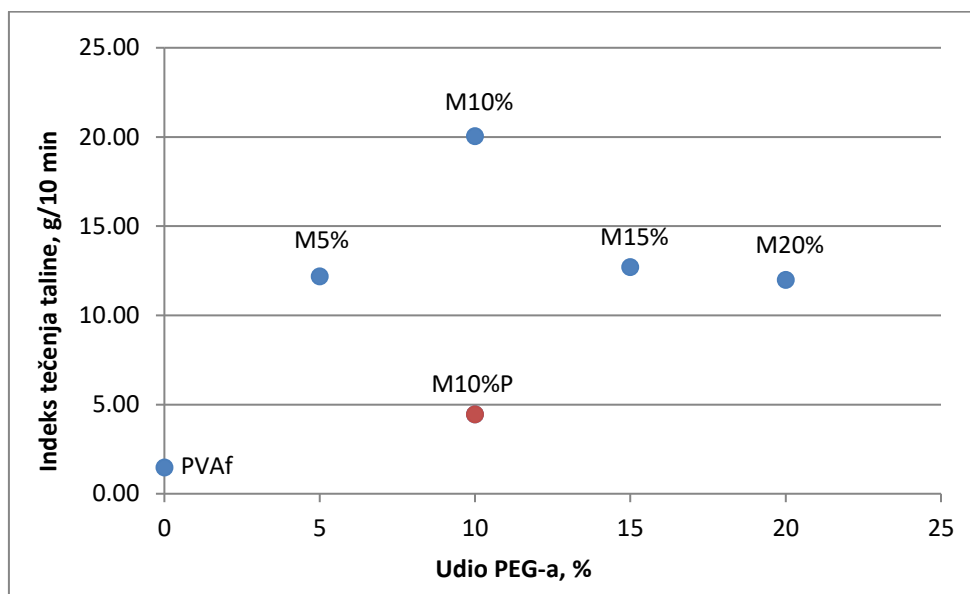
Tablica 5. *Vrijednosti postotnog gubitka mase DNR-a pri različitim temperaturama*

T, °C	% gubitka
170	0,28
180	0,38
190	0,55
200	0,70

Cilj ispitivanja indeksa tečenja taline bio je utvrditi način na koji se talina ponaša tijekom ekstrudiranja i provjeriti njihovu brzinu istjecanja. Rezultati su iskazani indeksom tečenja taline (MFR) koji predstavlja masu istečene taline tijekom 10 minuta (tablica 6). Svim je mješavinama (M5%, M10%, M15%, M20% i M10%P) mjerena masa istečene taline u 15 sekundi, dok se za talinu PVA_f mjerenje provodilo tijekom 60 sekundi zbog njegove male brzine istjecanja. Segmentima su izračunate srednje vrijednosti te su izražene u g/10 min. Različiti broj uzoraka (m1 – m7) za pojedine mješavine posljedica je razlike masenih protoka. Naime, veći maseni protok taline uzrokuje manji broj uzoraka mješavine. Za mješavinu najvećeg masenog protoka taline (M10%) broj uzoraka bio je najmanji. Rezultati su pokazali da porastom udjela PEG-a raste indeks tečenja taline, a maksimalna vrijednost se postiže kod mješavine M10% (slika 34). Daljnjim porastom udjela PEG-a (više od 15 %) ne dolazi do promjene indeksa tečenja taline. Između mješavina M10% i M10%P, koje imaju isti udio PEG-a, uočljiva je velika razlika u vrijednosti indeksa tečenja taline što ukazuje na to da praškasta mješavina nema pogodna svojstva za ekstrudiranje.

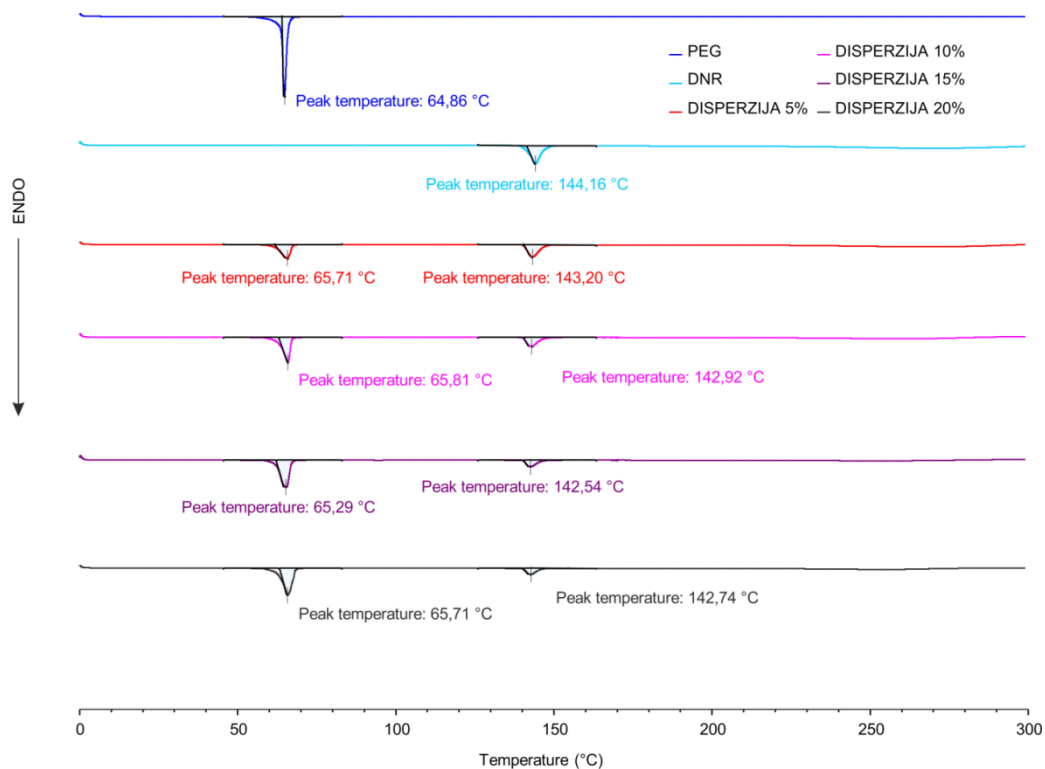
Tablica 6. *Izmjerene vrijednosti indeksa tečenja taline (MFR)*

	M5%, g / 15 s	M10%, g / 15 s	M15%, g / 15 s	M20%, g / 15 s	M10%P, g / 15 s	PVA_f, g / 60 s
<i>m</i> ₁	0,366	0,425	0,307	0,333	0,082	0,159
<i>m</i> ₂	0,341	0,576	0,372	0,230	0,074	0,157
<i>m</i> ₃	0,317	0,456	0,345	0,367	0,12	0,165
<i>m</i> ₄	0,31	0,441	0,351	0,429	0,149	0,122
<i>m</i> ₅	0,247	0,607	0,213	0,211	0,12	0,136
<i>m</i> ₆	0,247	/	/	0,325	0,122	0,141
<i>m</i> ₇	/	/	/	0,204	/	/
srednja vrijednost	0,305	0,501	0,318	0,300	0,111	0,147
MFR, g/10 min	12,19	20,04	12,70	11,99	4,45	1,47



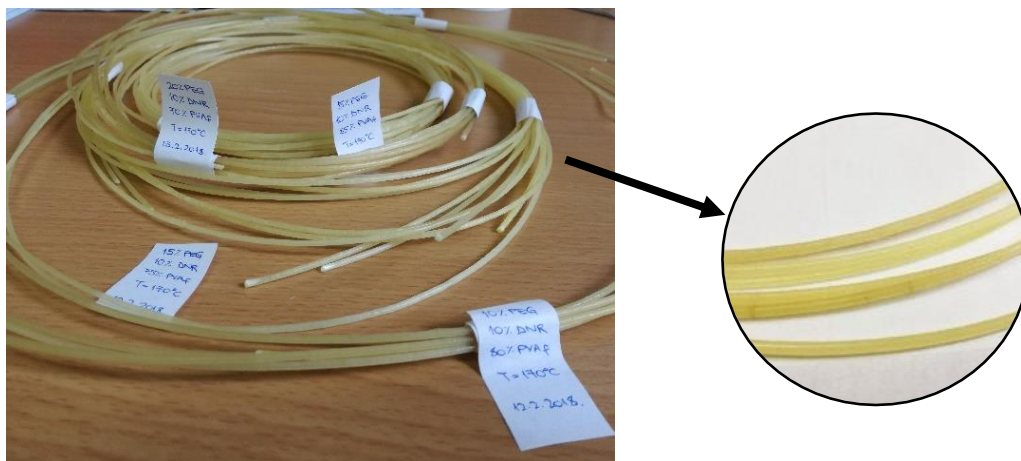
Slika 34. Grafički prikaz rezultata indeksa tečenja taline

DSC-termogrami prikazani na slici 35 govore o prisutnost PEG-a i DNR-a u čvrstim disperzijama. Usporedbom s čistim inicijalnim komponentama, u čvrstim su disperzijama prisutna oba karakteristična pika taljenja, PEG pri 64,9 °C i DNR pri 144,2 °C. Približavanje pikova taljenja obje komponente u disperzijama ukazuje na interakciju između polimerne matrice i djelatne tvari.



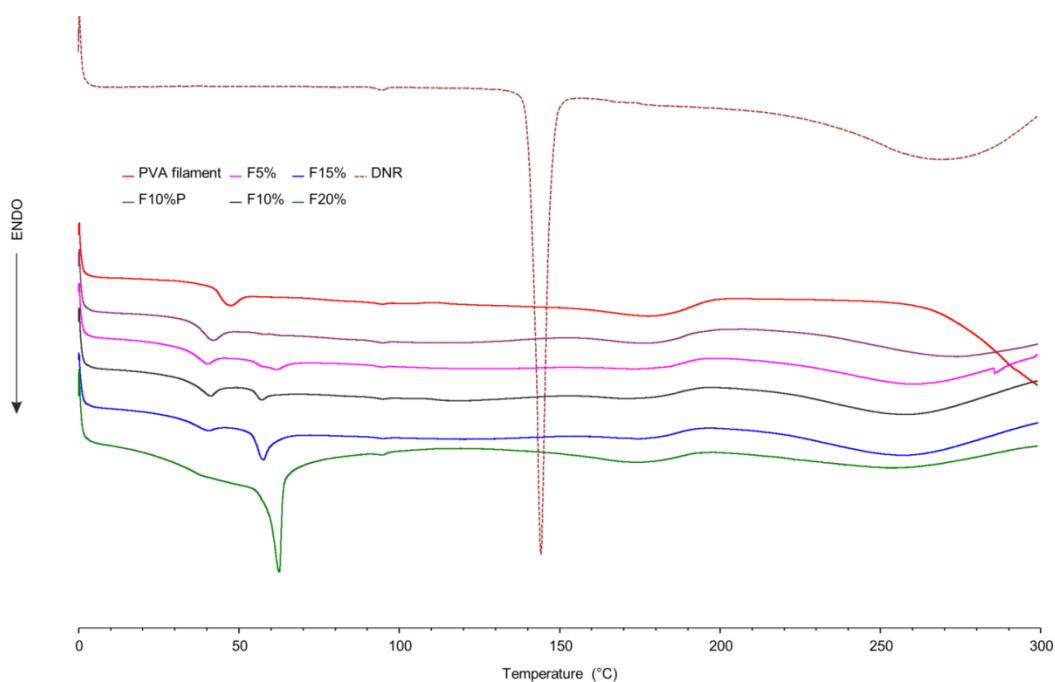
Slika 35. DSC-termogrami za čvrste disperzije i čiste komponente

Pripremljene mješavine ekstrudirane su pri temperaturi od 170 °C. Temperatura je odabrana jer je termogravimetrijska analiza pokazala najmanji postotni gubitak DNR-a pri 170 °C. Pripremljeni filamenti su još jednom podvrgnuti temperaturnoj obradi prilikom tiskanja, pa dolazi do dodatnog gubitka DNR-a. Zbog toga je cilj bio raditi pri što nižim temperaturama ekstrudiranja. Pri temperaturama nižim od 170 °C taljenje mješavina bilo je otežano što je rezultiralo začepjenjem ekstrudera, dok je pri višim temperaturama njihova tecivost bila prevelika, a i gubitak DNR-a nešto veći. Temperaturom od 170 °C postignuta je najpogodnija brzina istjecanja filamenata te su njihovi promjeri i tekstura bili ujednačeni. Dobiveno je pet filamenata (F5%, F10%, F15%, F20% i F10%P) koji se razlikuju po udjelu PEG-a i PVA-a te načinu pripreme mješavine za ekstruder (slika 36).



Slika 36. Filamenti pripravljeni ekstrudiranjem taljenjem

DSC-termogrami dobivenih filamenata (slika 37) pokazuju odsustvo pika taljenja DNR-a što može biti posljedica otapanja kristalne forme DNR-a tijekom ekstrudiranja i njegovo prelaženje u amorfni oblik.^[48] Kad se usporede s komercijalnim filamentom, dodatak PEGa rezultirao je pojavom njegovog pika taljenja čiji se intenzitet povećava povećanjem njegovog udjela. Kod uzorka F10%P nije uočen pik taljenja PEG-a, što ukazuje na to da se on gubi tijekom ekstrudiranja jer je bio dodan u praškastom obliku.

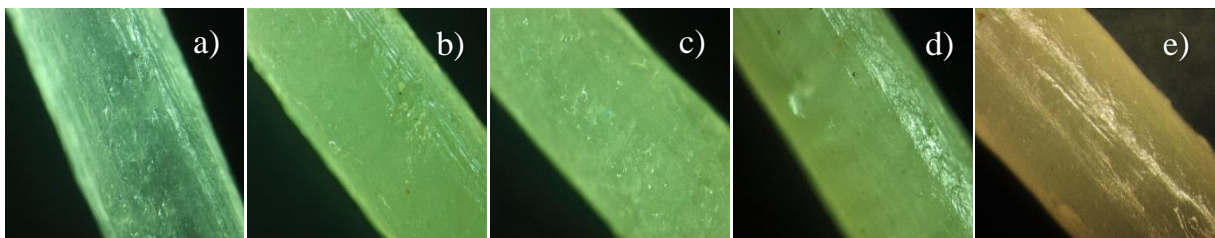


Slika 37. DSC-termogrami za uzorke filamenata

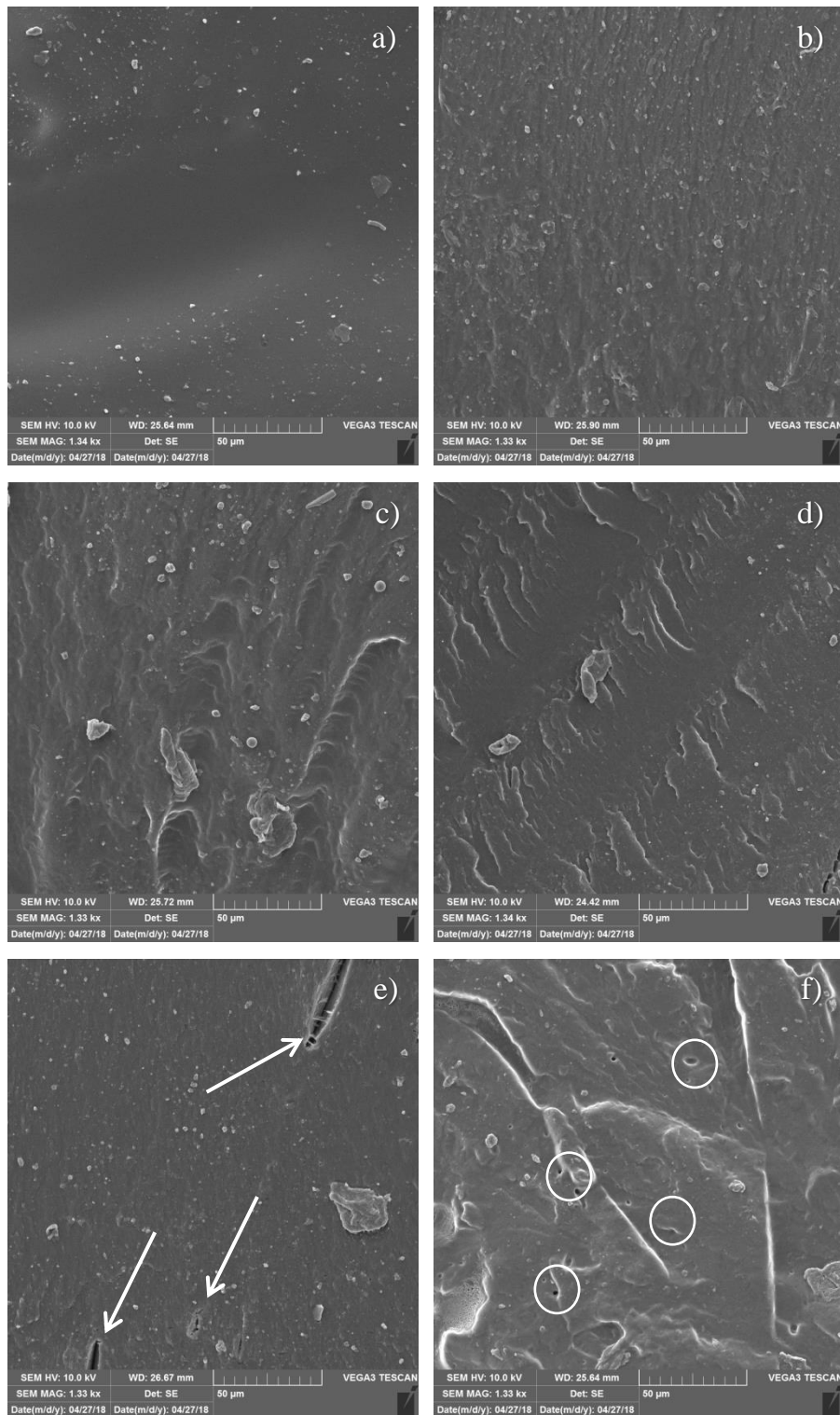
Slike 38 i 39, dobivene pomoću stereomikroskopa, prikazuju proizvedene filamente (F5%, F10%, F15%, F20% i F10%P) pri uvećanjima od 16 i 64x. Kod filameta F5% može se uočiti da je najprozirniji, što je i očekivano jer ima najmanji udio PEG-a. Tekstura njegove površine čini se najgladom, a dojam hrapavosti površine povećava se redom do F20%. Osim hrapavosti, povećanjem udjela PEG-a unutarnja struktura doima se popunjenijom sitnim česticama te se mijenja boja. Filament F10% ima najkompaktniju i najstabilniju strukturu.



Slika 38. Mikrografija filamenata, uvećanje 16x:
a) F5%, b) F10%, c) F15%, d) F20% i e) F10%P



Slika 39. Mikrografija filamenata, uvećanje 64x:
a) F5%, b) F10%, c) F15%, d) F20% i e) F10%P



Slika 40. SEM-mikrografije presjeka filamenata, uvećanje 1000x: a) PVA_f, b) F10%P, c) F5%, d) F10%, e) F15% i f) F20%

SEM-mikrografije (slika 40) pokazuju presjek filamenata. Značajnija razlika uočena je između komercijalnog PVA-filamenta, F10%P i ostalih filamenata pripremljenih od čvrste disperzije PEG-a i DNR-a. SEM-mikrografije presjeka PVA-filamenta (slika 40a) pokazuju glatku strukturu. Dodatkom praškastog PEG-a i DNR-a (slika 40b) struktura filameta postaje nehomogena, a to se očituje potpuno hrapavom strukturom presjeka filameta F10%P (slika 35b). Filamenti pripremljeni dodatkom čvrste disperzije (slike 40c-f) pokazuju homogeniju strukturu, ali nema uočljive razlike u strukturi povećanjem udjela PEG-a. Za filamente F15% (slika 35e) i F20% može se naslutiti postojanje manjih strukturnih defekata u presjeku, pukotina i rupica. To se pripisuje većem udjelu PEG-a koji se prilikom ekstrudiranja ne raspodjeljuje ravnomjerno što dovodi do lokalnih razlika u sastavu, a zbog različitih toplinskih svojstava polimera do formiranja pukotina tijekom hlađenja filameta.

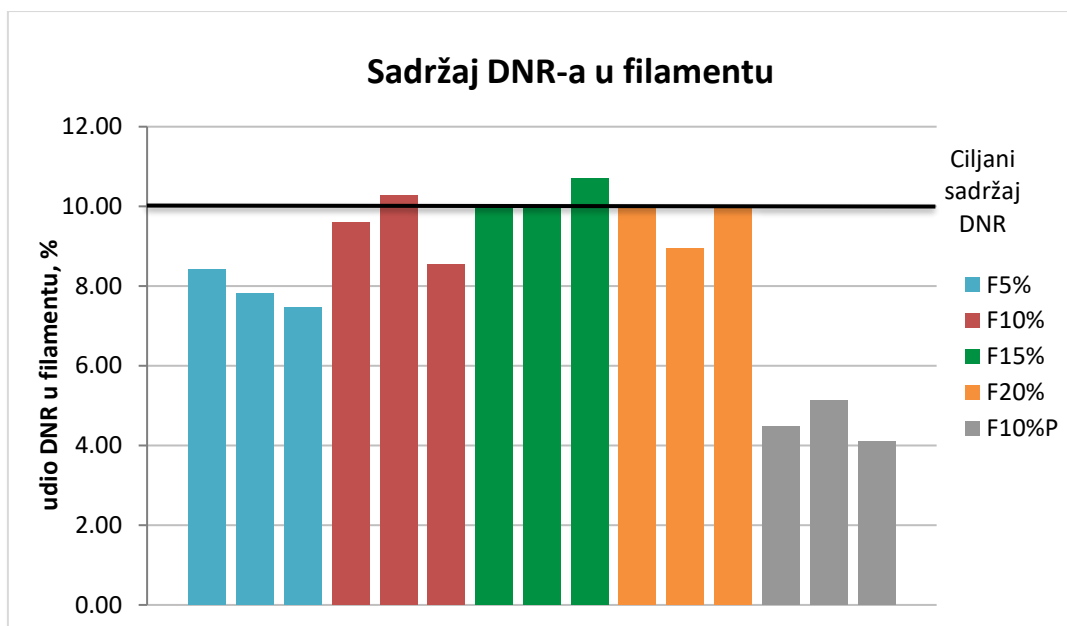
Na temelju prikazanih stereomikrografija i SEM-mikrografija filamenata može se zaključiti da su svi filamenti zadovoljavajuće kvalitete za 3D-tiskanje jer zadovoljavaju kriterij kompaktnosti, određeni stupanj elastičnosti i žilavosti, ravni su te bez strukturnih defekata na površini (izbočina i udubina).

Sadržaj (maseni udio) dronedaron-hidroklorida u proizvedenim filamentima određen je UV/Vis spektrofotometrijom, a srednje vrijednosti prikazane su u tablici 7. Pripravom mješavina očekivana vrijednost DNR-a u filamentima je 10 %. Analizirana su po tri uzorka svakog filameta mase 975 mg, što odgovara približnoj masi tiskane tablete čistog PVA. Uzorci su otopljeni u vodi i metanolu, a potom su na temelju umjernog pravca određene koncentracije DNR-a u otopini te se izračunao maseni udio DNR-a. Odstupanja udjela od ciljane vrijednosti izražene su standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom. Iz slike 41 vidi se da je sadržaj DNR-a kod filamenata F10%, F15% i F20% najbliži ciljanom sadržaju DNR-a, a vrijednosti relativne standardne devijacije kreću se u rasponu od 4,06 do 8,78 %. Najmanje odstupanje pokazuje F15% koje iznosi 4,06 %. Od filamenata dobivenih iz čvrste disperzije najviše odstupa filament F5% i to u iznosu od 21,39 %. Prilikom pripreme čvrste disperzije za F5% udio DNR-a bio je duplo veći od udjela PEG-a te je došlo do poteškoća pri umješavanju praškastog DNR-a u malu količinu rastaljenog PEG-a. Jedan od mogućih razloga gubitka DNR-a u filamentima je njegova degradacija pri povišenim temperaturama. Iz termogravimetrijske analize pri 170 °C, što odgovara temperaturi ekstrudiranja, vidljivo je da je gubitak DNR-a neznatan, odnosno iznosi samo 0,28 %. Mješavina se u ekstruderu zadržava maksimalno 5 minuta, a termogravimetrijska analiza se provodi 30 minuta, iz čega se može zaključiti da je gubitak DNR-a uslijed zagrijavanja

vjerojatno i manji od 0,28 %. No, postojanje gubitaka u filamentima F10%, F15% i F20% moglo bi se pripisati toplinskoj degradaciji dronedarona. Filament dobiven iz praškaste mješavine (F10%P) pokazuje znatno veće odstupanje od ciljanog sadržaja, čak 54,46 %. Sama nepogodnost ove mješavine uočena je već kod umješavanja praškastih komponenata. DNR i PEG u praškastom obliku zadržavali su se na stijenkama posuda pa je mogući razlog velikog odstupanja upravo gubitak DNR-a tijekom rada (u čaši i ekstruderu) te zbog odmješavanja. Zbog male veličine čestica DNR-a dolazi do njegova prijanjanja uz stijenke čaše te nakupljanja u lijevku, odnosno cilindru ekstrudera, a može doći i do zadržavanja DNR-a unutar komore za zagrijavanje mješavine. Do gubitka u ekstruderu isto je tako moglo doći zbog odmješavanja, odnosno grupiranja čestica istih svojstava. Najčešći su uzroci odmješavanja razlika u veličini i obliku čestica, kao u ovom slučaju. Odmješavanje se može spriječiti miješanjem čestica ujednačenih veličina i upravo je to jedan od razloga zašto su pripravljene mješavine s čvrstim disperzijama.

Tablica 7. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima

	F5%	F10%	F15%	F20%	F10%P
μ , %	10				
N	3				
srednja vrijednost, %	7,90	9,48	10,23	9,63	4,57
σ	0,021	0,009	0,004	0,006	0,054
σ_0 , %	21,39	8,78	4,06	6,09	54,46



Slika 41. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u pripremljenim filamentima

Test bubrenja proveo se na svim dobivenim filamentima (F5%, F10%, F15%, F20% i F10%P) te zbog usporedbe i na komercijalnom PVA-filamentu. Uzorci su stavljeni u vodu te se u određenim vremenskim razmacima pratila promjena njihove mase. Za svaki su filament pripremljena po dva uzorka. U tablici 8 prikazan je stupanj bubrenja koji predstavlja postotno povećanje mase filameta. Najveći stupanj povećanja postignut je nakon pet minuta, što znači da u tom periodu filament bubri. Nakon pete minute započinje otapanje filameta, a to se očituje smanjenjem njegove mase. Na temelju srednjih vrijednosti stupnja bubrenja (tablica 8) pripremljenih filamenata vidljiv je trend smanjenja povećanjem udjela PEG-a. Drugim riječima, filament s većim udjelom PEG-a ima manju sposobnost apsorpcije vode, odnosno manje nabubri prije nego se počne otapati. Filament F10%P ima vrijednost stupnja bubrenja (12,1 %) blisku filamentu F10% (12,0 %) zbog istog udjela PEG-a, a stupanj bubrenja PVA_f (17,7 %) je najveći jer ne sadrži PEG.

Tablica 8. Vrijednosti stupnja bubrenja pripremljenih filamenata

	F5%		F10%		F15%		F20%		F10%P		PVA _f	
stupanj bubrenja, %	15,7	15,0	11,5	12,6	12,3	11,5	10,5	11,3	14,4	9,8	20,0	15,4
srednja vrijednost, %	15,3		12,0		11,9		10,9		12,1		17,7	

Dobivenim filamentima izmjereni su promjeri pomoću digitalne pomične mjerke. Za svaki filament napravljeno je 20 mjerenja promjera duž cijelog filameta, a u tablici 9 prikazana su odstupanja od ciljanog promjera izračunata iz izraza (3) i (4). Ciljani promjer iznosio je 1,75 mm zato što je to promjer koji odgovara korištenom 3D-printeru, odnosno odgovara širini otvora u koji se stavlja filament prije početka tiskanja. Najmanje odstupanje 55 pokazuje filament F10% te ono iznosi 3,94 %. Ostali filamenti pokazuju veća odstupanja, ali su ona bila prihvatljiva za 3D-tisak tableta. Komercijalni filamenti mogu biti promjera 1,75 mm ili 3 mm, varijacije od $\pm 0,05$ mm, a tolerira se i odstupanje od $\pm 0,1$ mm.^[49] Iz tablice 9 vidljivo je da promjeri dobivenih filamenata variraju unutar dozvoljenih granica komercijalnih filamenata. Međutim, tijekom proizvodnje filameta cilj je postići što ujednačeniji promjer jer će on osigurati ujednačeno punjenje ekstrudera printera i ujednačenu strukturu tiskane tablete. Iz navedenog se zaključuje da filament F10% pokazuje najbolja svojstva.

Tablica 9. Promjeri pripravljenih filamenata

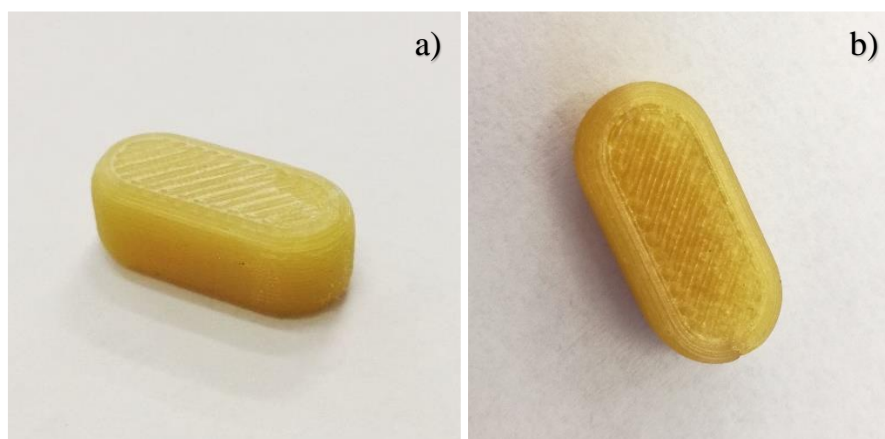
	F5%	F10%	F15%	F20%	F10%P
μ , mm	1,75				
N	20				
srednja vrijednost, mm	1,68	1,73	1,64	1,67	1,79
σ , mm	0,086	0,069	0,133	0,135	0,079
σ_0 , %	4,93	3,94	7,58	7,73	4,51

Pripremljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja što je prikazano na slici 42. Iz filamenata F5%, F10%, F15% i F20% su tiskanjem pri 200 °C dobivene po tri tablete označene kao T5%, T10%, T15% i T20%. Model tablete (slika 22) pripremljen je u programu FreeCAD na način da izgledom i dimenzijama odgovara komercijalnoj tableti DNR-a (MULTAQ®). Iako su gubitci DNR-a pri višim temperaturama veći, pri temperaturama nižim od 200 °C, brzina istjecanja taline iz ekstrudera 3D-printera nije bila zadovoljavajuća pa tako ni kvaliteta tableta. Također, prianjanje rastaljenih slojeva filameta na podlogu printera te međusobno prianjanje slojeva bilo je otežano. Tablete su

tiskane gustoćom ispunjene od 100 % jer je time postignuta željena količina DNR-a. Gustoća ispunjene mogla bi olakšati variranje količine djelatne tvari u tableti prema potrebama pacijenta, a korištenjem samo jednog filamena s istim sadržajem DNR-a. Na taj način bi se izbjegla priprava više filamenata različitih količina djelatne tvari. Na slici 43 prikazane su dobivene tablete – PVA tableta i tableta T10%.



Slika 42. Postupak 3D-tiskanja tablete



Slika 43. Fotografije tableta dobivenih 3D-tiskanjem:

a) čisti PVA i b) T10%

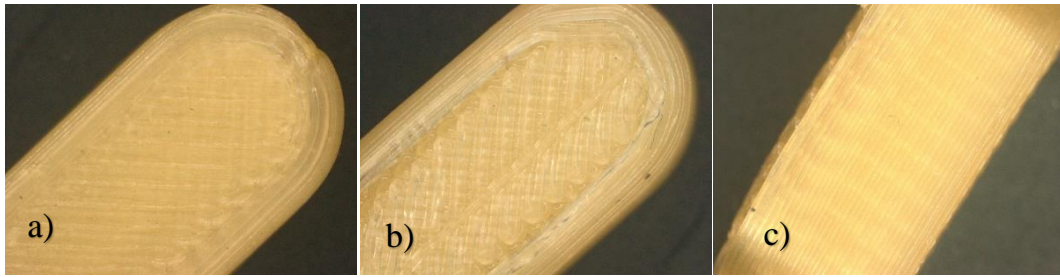
Dobivene tablete razlikovale su se po masama, koje su varirale uslijed oštećenja tijekom uklanjanja tablete s podloge printera i mehaničke obrade tablete nakon tiskanja. Osim toga, postoji mogućnost da neravnomjeran promjer filamena utječe na tiskanje, a time i na masu tablete. Dobivene vrijednosti prikazane su u tablici 10. Kao što je prethodno istaknuto, tableta

tiskana od komercijalnog PVA-filamenta imala je približnu masu od 975 mg. Dodatkom DNR-a te povećanjem udjela PEG-a dolazi do smanjenja gustoće mješavine. PEG i DNR manje su gustoće od PVA. Zbog toga je i gustoća samog filamenta manja, što posljedično daje tablete manje mase.

Tablica 10. *Mase dobivenih tableta*

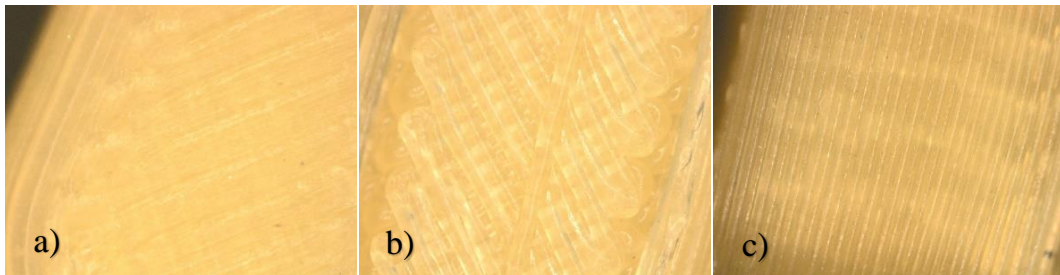
	T5%	T10%	T15%	T20%
m_1 , mg	997,9	943,8	951,8	813,5
m_2 , mg	952,3	992,9	932,6	852,1
m_3 , mg	945,1	894,9	920,7	839,6
srednja vrijednost, mg	965,1	943,9	935,0	835,1

Na slikama 44 – 46 prikazane su stereomikrografije koje prikazuju gornju, donju i bočnu stranu tablete T10% pri uvećanjima 16, 32 i 64x. Na slikama su vidljive razlike između gornje i donje strane tablete. Gornja je strana glatkije teksture, površina je ravnija i pravilnije je strukture za razliku od donje strane koja je nepravilna te malo oštećena. Oštećenja su nastala zbog prijanjanja donjeg (prvog) sloja na podlogu 3D-printera te uslijed uklanjanja tablete s podloge nakon tiskanja. Mikrografije bočnih strana pokazuju kako su slojevi pravilno poredani jedan na drugi što je jedan od pokazatelja kvalitete izrade. Sve tablete dobivene od filamenta pripremljenih iz čvrste disperzije (F5%, F10%, F15% i F20%) zadovoljavajuće su kvalitete, odnosno svima je zajednička pravilna struktura, kompaktn izgled i glatka tekstura. Filament F10%P, pripremljen od praškastih komponenata, pokazao je mali sadržaj DNR-a, ali kvalitetnu strukturu pa je i iz ovog filamenta tiskana tableta T10%P. Tisak je proveden pri temperaturi od 210 °C. Mikrografije gornje, donje i bočne strane izrađene tablete, pri uvećanju 16x, prikazane su na slici 47. Iz mikrografija su razvidna dobra svojstva donje strane i bočnih strana, dok gornja strana izgleda izgrebano, potpuno nepravilne strukture. Loše stanje gornje strane može se pripisati manje kompaktnoj strukturi određenih dijelova filamenta, ali i problemima prilikom tiskanja.



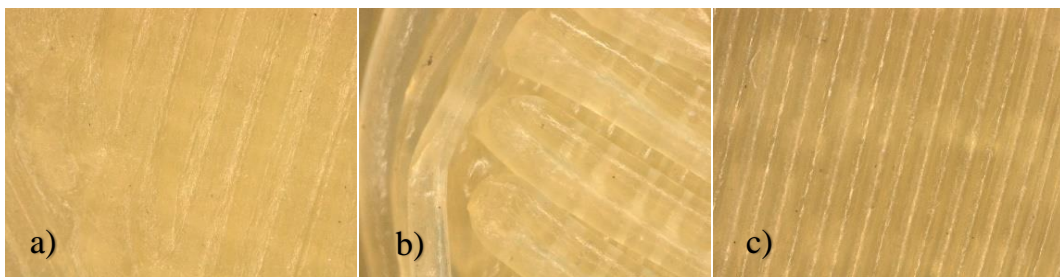
Slika 44. Mikrografija tablete T10%, uvećanje 16x:

a) gornja, b) donja i c) bočna strana



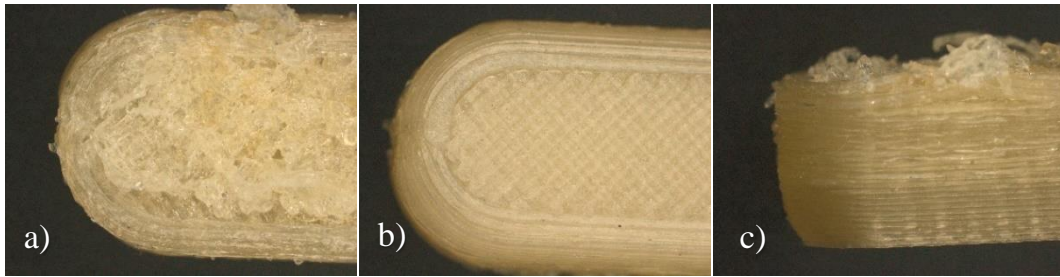
Slika 45. Mikrografija tablete T10%, uvećanje 32x:

a) gornja, b) donja i c) bočna strana

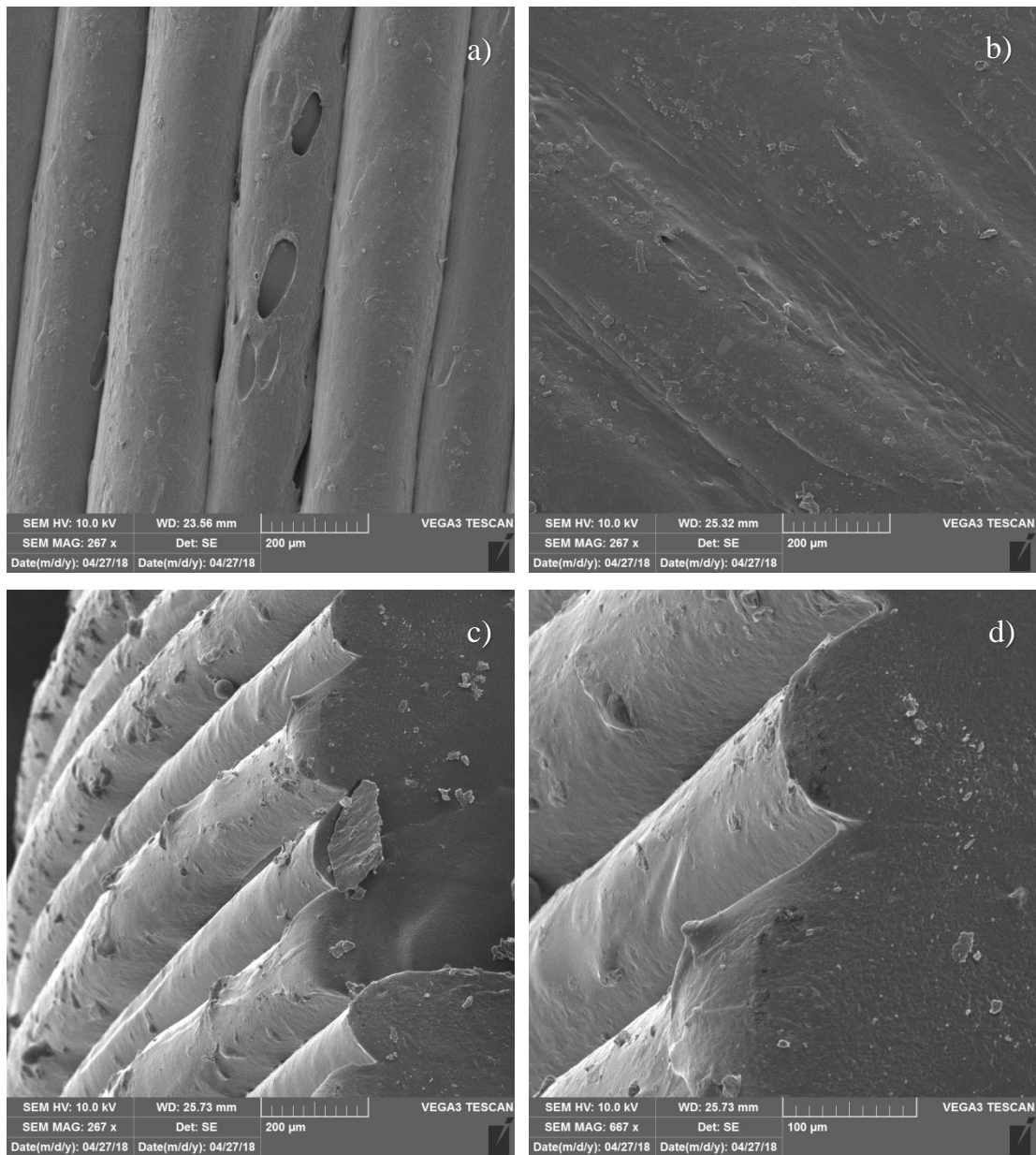


Slika 46. Mikrografija tablete T10%, uvećanje 64x:

a) gornja, b) donja i c) bočna strana



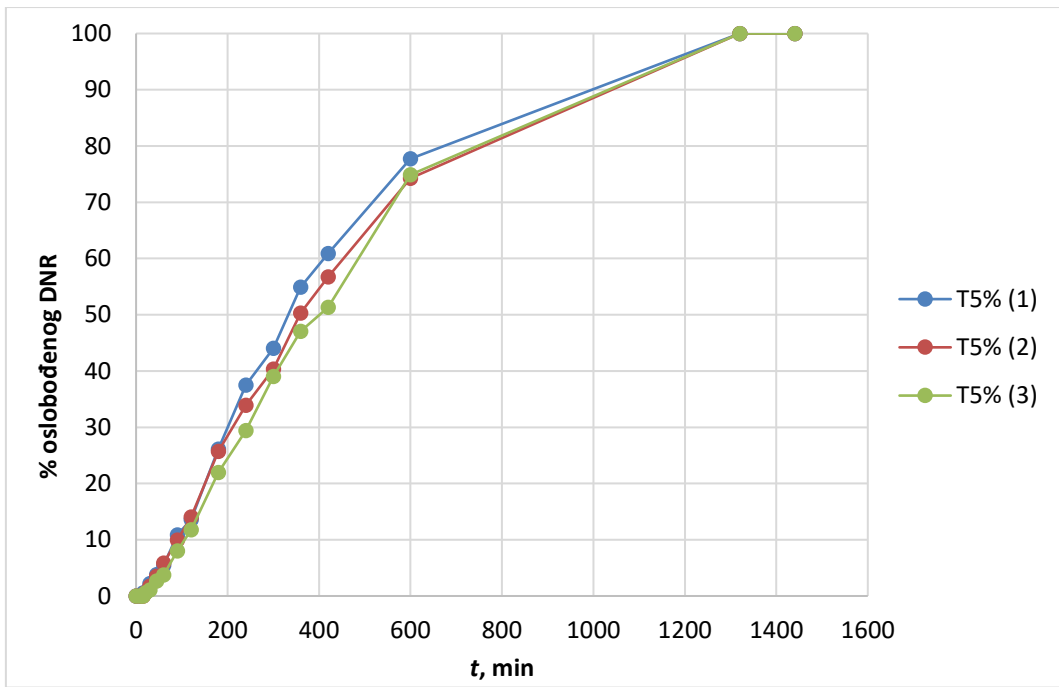
Slika 47. Mikrografija tablete T10%P, uvećanje 16x:
a) gornja, b) donja i c) bočna strana



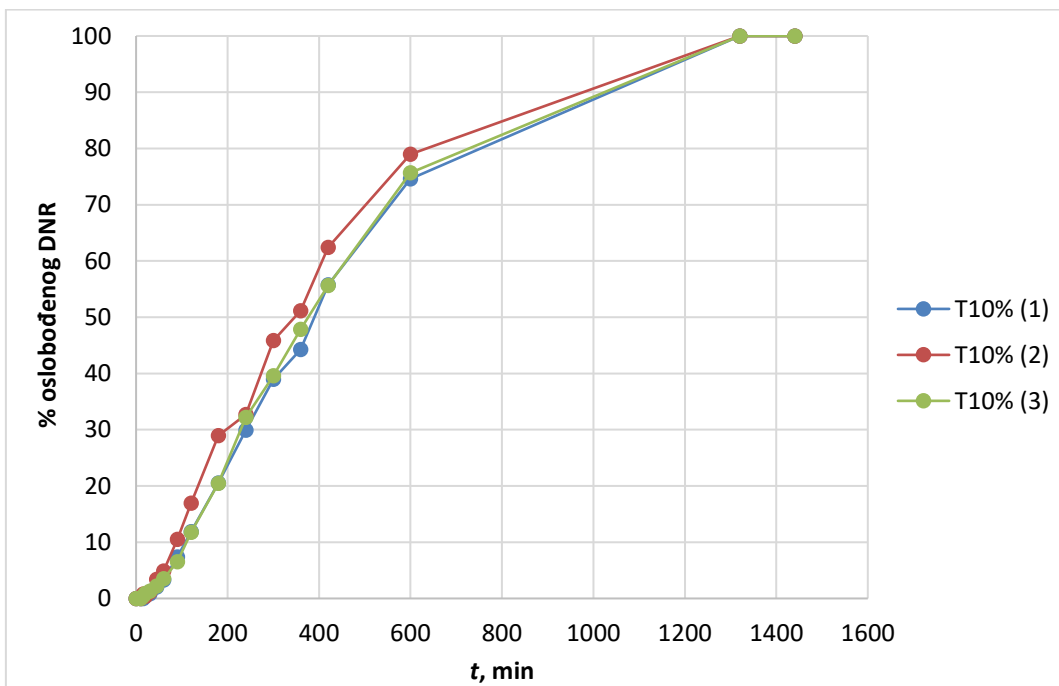
Slika 48. SEM-mikrografija tablete T10%: a) bočna strana (200x), b) gornja strana (200x), c) bočna strana i presjek (200x) i d) bočna strana i presjek (500x)

Struktura i kvaliteta tableta potvrđene su i SEM-mikrografijama. Na slici 48 prikazane su mikrografije tablete T10%. Pri uvećanju od 200x vidljivo je pravilno slaganje slojeva na bočnim stranama tablete (slika 48a) te ujednačena struktura gornje strane (slika 48b), što potvrđuje kvalitetu izrade. Slika 48c i 48d pokazuju bočnu stranu i djelomični presjek tablete. Kompaktna struktura tablete u presjeku ukazuje na dobru prianjanje slojeva, potpunu ispunu bez defekata i nepravilnosti čime se osigurava ujednačeno otapanje, a time i oslobađanje djelatne tvari.

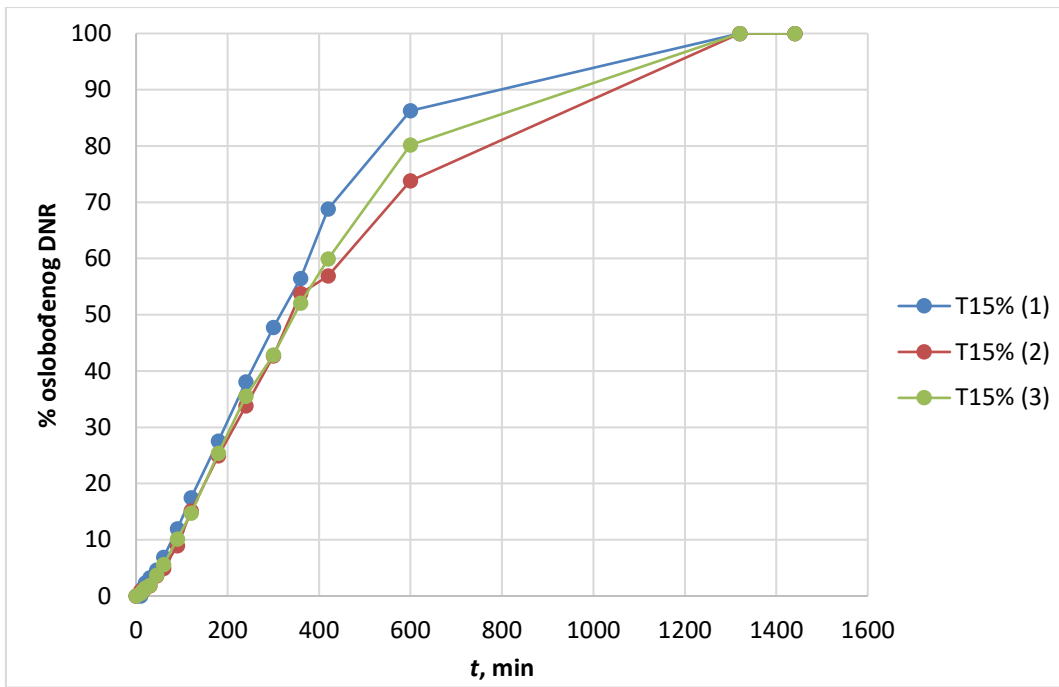
Na kraju je provedeno *in vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz dobivenih tableta. Tablete su pri ispitivanju stavljene u košaricu kako bi se osigurala njihova uronjenost u medij tijekom cijelog perioda mjerenja, a ispitivanje se provodilo sve dok nije došlo do potpune razgradnje tablete. Uočeno je da je nakon 24 sata u dva uzastopna mjerenja (22 i 24 sata) koncentracija DNR-a bila ista te je zaključeno da je to maksimalna koncentracija koja se postiže i da ona odgovara sadržaju DNR-a u tableti. Također, tijekom ovog perioda došlo je do potpune degradacije tablete. Na slikama 49 – 52 prikazani su profili oslobađanja dronedarona iz tableta T5%, T10%, T15% i T20% iz kojih je vidljivo da je postignuto produljeno oslobađanje DNR-a tijekom 24 sata. Za svaki su uzorak provedena tri mjerenja. Usporedba srednjih vrijednosti profila oslobađanja za četiri vrste tiskanih tableta prikazana je na slici 53. Unatoč različitim karakteristikama dobivenih filamenata (različitim udjelima PEG-a) postignute su male razlike u profilima oslobađanja DNR-a. Povećanjem udjela PEG-a došlo je do nešto bržeg oslobađanja, što je očekivano budući da se PEG brže razgrađuje od PVA u danom mediju, a što je pokazao i test bubrenja/otapanja.



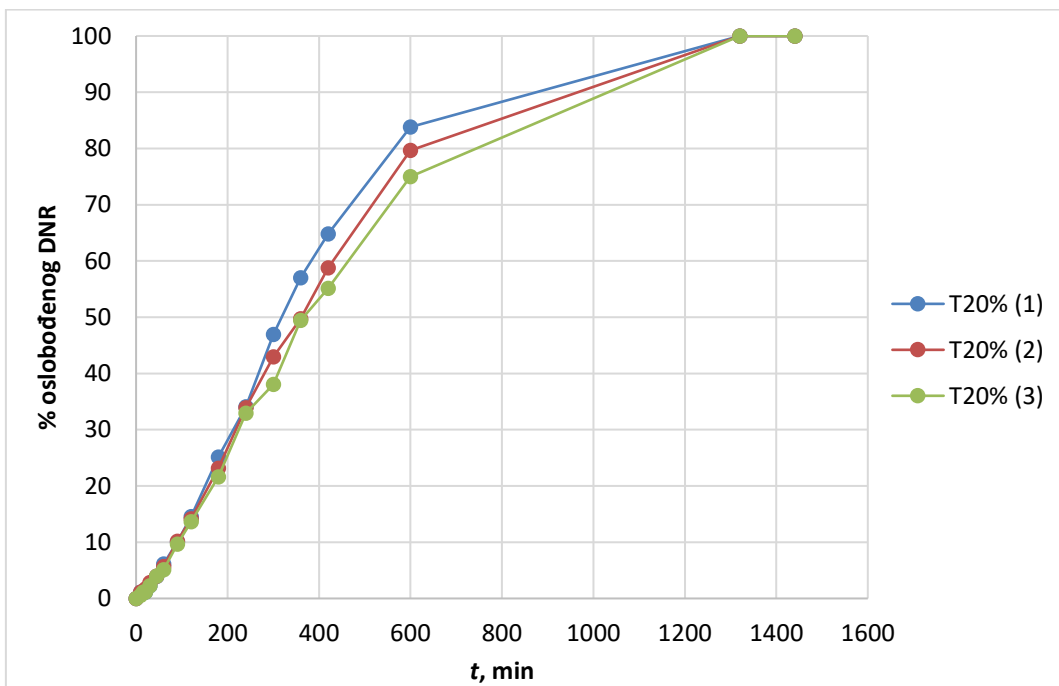
Slika 49. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T5%



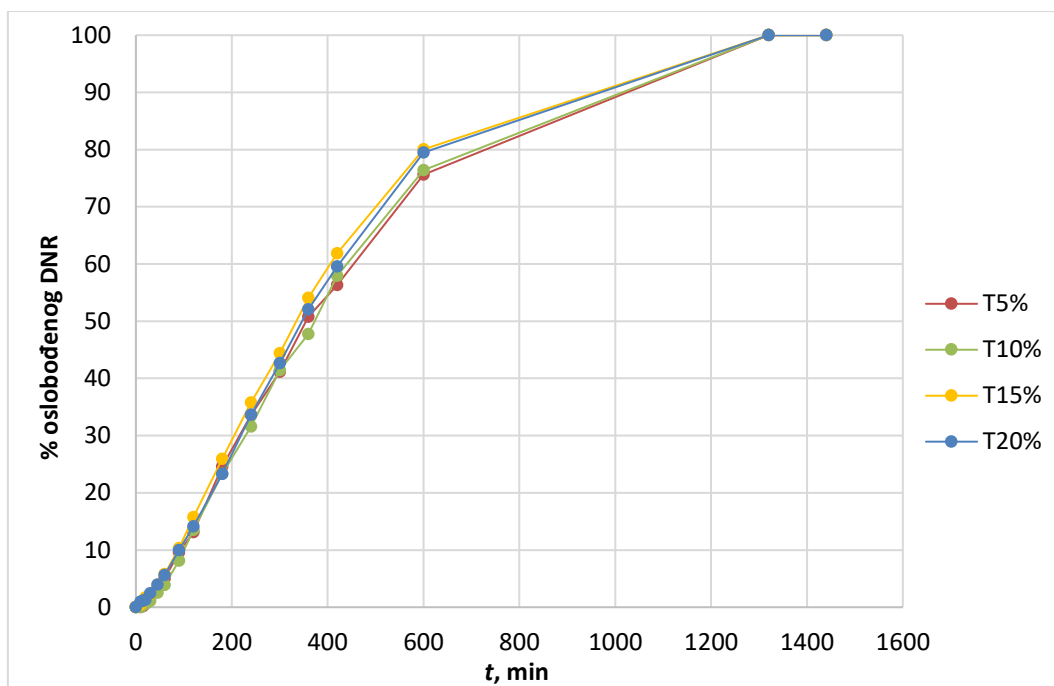
Slika 50. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T10%



Slika 51. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T15%



Slika 52. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T20%



Slika 53. Grafički prikaz usporedbe profila oslobađanja DNR-a u tabletama

Tablica 11. Udio DNR-a u tabletama

Tip tablete	$m(\text{tablete}),$ mg	$m(\text{DNR})_{\text{ciljano}},$ mg	$m(\text{DNR})_{\text{postignuto}},$ mg	udio DNR-a u tableti, %
T5% (1)	997,9	99,79	65,71	6,58
T5% (2)	952,3	95,23	61,07	6,41
T5% (3)	945,1	94,51	66,79	7,07
T10% (1)	943,8	94,38	87,14	9,23
T10% (2)	992,9	99,29	95,00	9,57
T10% (3)	894,9	89,49	82,14	9,18
T15% (1)	951,8	95,18	77,86	8,18
T15% (2)	932,6	93,26	80,36	8,62
T15% (3)	920,7	92,07	77,50	8,42
T20% (1)	813,5	81,35	63,93	7,86
T20% (2)	852,1	85,21	63,21	7,42
T20% (3)	839,6	83,96	62,86	7,49

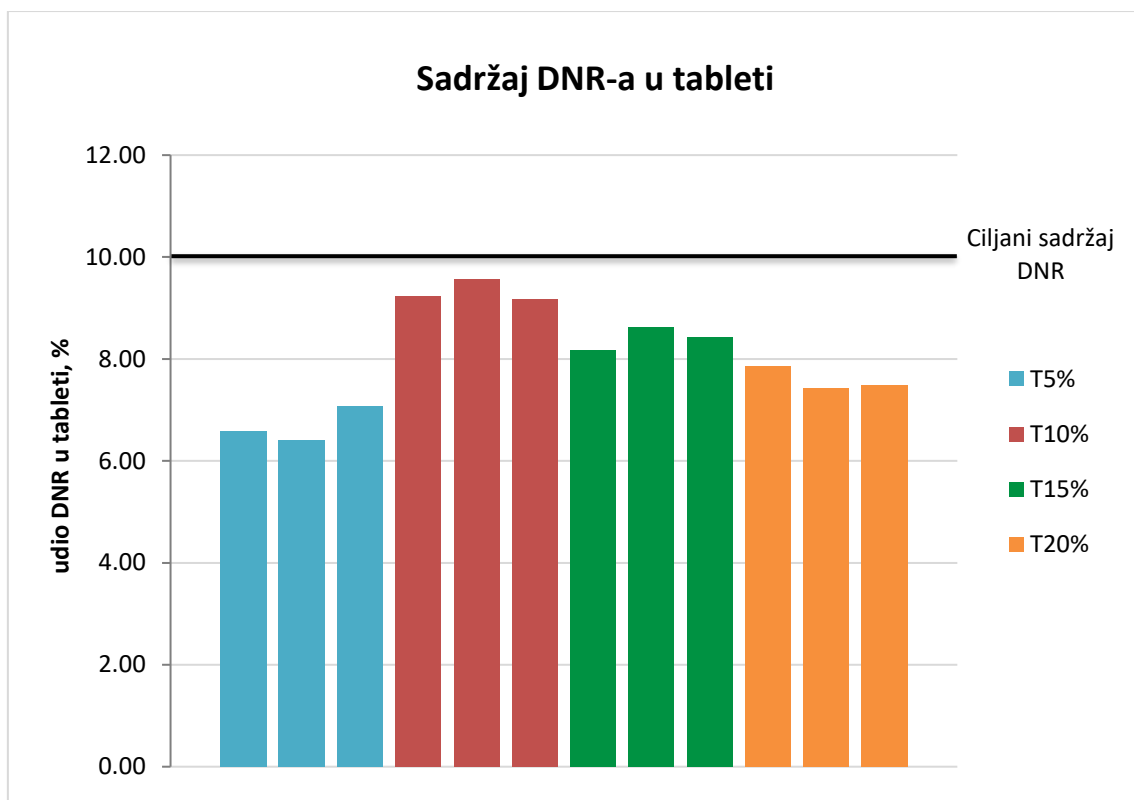
Sadržaj DNR-a u tableti odgovara vrijednosti konačne koncentracije (24 sata) dobivene tijekom *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari. U tablici 11 prikazane su mase tableta korištenih u *in vitro* ispitivanjima. Vrijednosti ciljanih masa DNR-a dobivene su iz mase tablete

u kojima je očekivani maseni udio od 10 %. Postignuta masa DNR-a dobivena je iz koncentracije određene pomoću umjernog pravca DNR-a u fosfatnom puferu (slika 29).

Iz slike 54 vidljivo je da sadržaj DNR-a u tableti T10% najmanje odstupa od ciljanog, a odstupanje izraženo relativnom standardnom devijacijom iznosi 6,95 %. Najveće odstupanje ima tableta T5% (33,23 %), što je bilo i očekivano jer je već i filament F5% pokazivao veća odstupanja u odnosu na ostale filamente pripremljene iz čvrste disperzije. Usporedi li se odstupanje sadržaja DNR-a u filamentima (tablica 7) s onim dobivenim u tabletama (tablica 12), vidljiv je porast odstupanja u tabletama, što je posljedica dodatne toplinske obrade filamenata. Termogravimetrijskom analizom pri 200 °C, što odgovara temperaturi tiskanja, vidljivo je da postotni gubitak mase iznosi 0,7 %, što je uzrokovalo smanjenje sadržaja DNR-a u tabletama u odnosu na sadržaj u filamentu. Sadržaj DNR-a u tableti T10%P nije određen ispitivanjem oslobađanja djelatne tvari, budući da je filament F10%P imao odstupanje od ciljanog sadržaja DNR-a veće od 50 %, a nakon toga je tijekom tiskanja tablete na 210 °C došlo do dodatnog gubitka DNR-a zbog visoke temperature. Kvaliteta ove tablete kao i sadržaj DNR-a koji je u njoj ostvaren pokazuju da priprema filamenata iz praškastih komponenata nije pogodna.

Tablica 12. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u tabletama

	T5%	T10%	T15%	T20%
μ , %	10			
N	3			
srednja vrijednost, %	6,69	9,33	8,40	7,59
σ	0,033	0,007	0,016	0,024
σ_0 , %	33,23	6,95	16,05	24,20



Slika 54. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u tableti

Konačno se može zaključiti da su rezultati opsežnih ispitivanja pokazali da mješavina M10% ima najveći indeks tečenja taline, da filament F10% pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog promjera filameta i prihvatljivo odstupanje sadržaja DNR-a te da je najpravilnije i najkompaktnije strukture, a da tableta T10% pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u tableti. Iz svega navedenog zaključno je da je mješavina koja sadrži 10 % PEG-a, 10 % DNR-a i 80 % PVA-filameta, najpogodnija za proces ekstrudiranja te 3D-tiskanje tableta.

Istraživanjem su dokazane hipoteze koje da se izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu pripremiti filamenti kojima će biti tiskane personalizirane tablete. Personalizacija se očituje u modificiranju oblika i ispune 3D-tiskanih tableta kojima se mogu postići različiti profili *in vitro* oslobađanja djelatne tvari. Na taj je način moguće postići različite sadržaje djelatne tvari u 3D-tiskanoj tableti uporabom istog filameta te ostvariti potpunu kontrolu oslobađanja djelatne tvari. Međutim, u slučaju mijenjanja geometrije i ispune tablete potrebna su opsežna *in vitro* ispitivanja koja bi omogućila predviđanje oslobađanja djelatne tvari. Nastavak ovog istraživanja ići će upravo u smjeru povezivanja geometrijskih karakteristika tableta i kinetičkih parametara koji određuju brzinu oslobađanja djelatne tvari.

5. ZAKLJUČAK

U ovom se radu ispitivala mogućnost pripreme filamenata koji sadrže djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid te 3D-tiskanja tableta kontroliranog otpuštanja.

Korištene su mješavine različitih masenih omjera DNR-a, PEG-a i PVA-filamenta, a pripremljene su na dva načina – kao praškasta mješavina i kao čvrsta disperzija. Mješavina koja sadrži 10 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije (M10%) pokazuje najbolji indeks tečenja taline.

Filamenti su pripremljeni ekstrudiranjem taljenjem pri 170 °C. Filament koji sadrži 10 % PEG-a (F10%) ima najmanje odstupanje od ciljanog promjera i najpravilnije je strukture.

Pripremljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja. Povećanjem udjela PEG-a dolazi do bržeg oslobađanja djelatne tvari, što se podudara s rezultatima testa bubrenja. Tablete koje sadrže 10 % PEG-a (T10%) kompaktne su strukture, imaju najmanje odstupanje od ciljanog sadržaja DNR-a te pokazuju ujednačeno *in vitro* oslobađanje djelatne tvari. Postignuto je produljeno oslobađanje DNR-a tijekom 24 sata.

Rad je istraživanjem dokazao hipoteze: izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu se pripremiti filamenti kojima će biti tiskane personalizirane tablete. Promjenom geometrije i ispune tableta mogu se postići drugačiji profili oslobađanja djelatne tvari, što bi u konačnici omogućilo povezivanje geometrijskih karakteristika i kinetičkih parametara te predviđanje *in vitro* oslobađanja.

6. POPIS SIMBOLA

Skraćenice

3DP – trodimenzionalno tiskanje

4-ASA – 4-aminosalicilna kiselina

5-ASA – 5-aminosalicilna kiselina

ABS – akrilonitril/butadien/stiren

ADME – adsorpcija, distribucija, metabolizam, izlučivanje

ASTM – Američko društvo za ispitivanje i materijale

AM – aditivna proizvodnja

API – djelatna farmaceutska tvar

CAD – računalno potpomognut dizajn (Computer-Aided Design)

DLP – digitalna obrada svjetlosnog signala

DNR – dronedaron-hidroklorid

DSC – razlikovna pretražna kalorimetrija

F5% – filament s 5 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije

F10% – filament s 10 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije

F15% – filament s 15 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije

F20% – filament s 20 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije

F10%P – filament s 10 % PEG-a pripremljen miješanjem prašaka

FDA – Agencija za hranu i lijekove

FDM – taložno srašćivanje

HME – ekstrudiranje taljenjem

HPC – hidroksipropil celuloza

LOM – laminiranje objekta

M5% – mješavina s 5 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije

M10% – mješavina s 10 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije

M15% – mješavina s 15 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije

M20% – mješavina s 20 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije

M10%P – mješavina s 10 % PEG-a pripremljena miješanjem prašaka

MFR – indeks tečenja taline

PA – poliamid
PC – polikarbonat
PCL – polikaprolakton
PEG – poli(etilen-glikol)
PET – poli(etilen-tereftalat)
PLA – poliaktid
PVA – poli(vinil-alkohol)
PVA_f – komercijalni filament PVA
RP – brza izrada prototipova (Rapid Prototyping)
SLA – stereolitografija
SLM – selektivno lasersko taljenje
SLS – selektivno lasersko sinteriranje
STL – standardni mozaik jezik (Standard Tessellation Language)
T5% – tableta s 5 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
T10% – tableta s 10 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
T15% – tableta s 15 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
T20% – tableta s 20 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
TGA – termogravimetrijska analiza
USP – Američka farmakopeja

Simboli

b – širina navoja, m

c_t – masena koncentracija, kg m^{-3}

c_s – ravnotežna masena koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi, kg m^{-3}

D – difuzijski koeficijent, $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$

D – promjer pužnog vijka, m

d – promjer jezgre pužnog vijka, m

e – širina zavojnice, m

h – debljina difuzijskog sloja, m

h – visina navoja, m

K – konstanta brzine otapanja, s^{-1}

M – masa otopljene tvari, kg

m – masa, kg

N – broj mjerenja

r – razmak između cilindra za taljenje i pužnog vijka, m

S – površina otapanja ili površina difuzijskog sloja, m^2

t – vrijeme, s

w – razmak između navoja, m

Grčki simboli

γ – volumen otopine, m^3

μ – ciljane vrijednost određene veličine

σ – standardna devijacija

σ_0 – relativna standardna devijacija, %

7. LITERATURA

- [1] URL: <http://www.globalfuturist.com/future-trends/extreme-futures/extreme-futures.html>
(pristup 11.6.2018.)
- [2] URL: <https://qz.com/471030/the-fda-has-approved-the-first-drug-made-by-a-3d-printer/>
(pristup 11.6.2018.)
- [3] A. Pilipović, Aditivna proizvodnja, Iz svijeta plastike i gume, Polimeri 33 (2012) 3-4.
- [4] D. Godec, M. Šercer, Aditivne tehnologije – 4. industrijska revolucija?, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 1-3.
- [5] H. Bikas, P. Stavropoulos, G. Chryssolouris, Additive manufacturing methods and modelling approaches: a critical review, Int. J. Adv. Manuf. Technol., 83 (2016) 389-405.
- [6] N. Krznar, M. Šercer, A. Pilipović, Razvoj i izrada polimernog proizvoda pomoću taložnog očvršćivanja, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 9-15.
- [7] R. Bogue, 3D printing: the dawn of a new era in manufacturing?, Assembly Automation 33(2013) 307-311.
- [8] N. Guo, M. C. Leu; Additive manufacturing: technology, applications and research needs, Front. Mech. Eng. 8(2013) 215-243.
- [9] S.J. Trenfield, A. Awad, A. Goyanes, S. Gaisford, W.A. Basit, 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care, Trends Pharmacol. Sci. 39 (2018) 440-451.
- [10] URL: <http://trecadob.com/uskoro-dolazi-printanje-lijekova/> (pristup 14.6.2018.)
- [11] A. Goyanes, P.R. Martinez, A. Buanz, A.W. Basit, S. Gaisford, Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets, Int. J. Pharm. 494 (2015) 657-663.
- [12] S.A. Khaled, J. C. Burley, M.R. Alexander, J.C. Roberts, Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets, Int. J. Pharm. 461 (2014) 105-111.
- [13] URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/first-fda-approved-medicine-manufactured-using-3d-printing-technology-now-available-300239402.html>
(pristup 14.6.2018.)
- [14] J. W. Stansbury, M. J. Idacavage, 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities, Dent. Mater. 32 (2015) 54-64.
- [15] K. Pietrzak, A. Isreb, M. A. Alhnan, A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 96 (2015) 380-387.
- [16] B. Perissutti, J.M. Newton, F. Podczek, F. Rubessa, Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form, Eur. J. Pharm. Biopharm. 53 (2002) 125-132.

- [17] A. Melocchi, F. Parietti, G. Loreti, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 30 (2015) 1-8.
- [18] A. Goyanes, A.B.M. Buanz, G.B. Hatton, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing of modified release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 89 (2015) 157-162.
- [19] J. Skowrya, K. Pietrzak, M. A. Alhnan, Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing, *Eur. J. Pharm. Sci.* 68 (2014) 11-17.
- [20] H. Öblom, M. Preis, 3D-Printed Drugs for Children - Are We Ready Yet?, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 18 (2016) 303-308.
- [21] G. Singhvi, M. Singh, Review: In vitro drug release characterization models, *Int. J. Pharm. Stud. Res.* 2 (2011) 77-84.
- [22] S. Dash, P.D. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm.* 67 (2010) 217-223.
- [23] U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, 1997.
- [24] V. Grdinić, *Farmaceutski oblici: opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće*, Hrvatska ljekarnička komora, Zagreb, 2012.
- [25] Ph. Eur., 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms, *European Pharmacopoeia* 8, European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Strasbourg, 2013, str. 288-295.
- [26] S. Kumar, R. Kumar, S. Garg, J. Kirar, S. Sigroha, A dissolution test apparatus: A comprehensive review, *IJPPR* 5 (2014) 1142-1149
- [27] Particle Sciences, Drug development services, In vitro dissolution testing for solid oral dosage forms, *Technical Brief* 5 (2010) 1-2
- [28] E. Govorčin Bajsić, *Prerada Polimera*, Interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017
- [29] A. Jozinović, *Svojstva kukuruznih snack proizvoda obogaćenih s nusproizvodima prehrambene industrije*, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku, 2015.
- [30] URL:
http://www.industrialextrusionmachinery.com/types_of_plastic_extruders_ram_extruder.html
 (pristup 17.6.2018.)
- [31] R. Jani, D. Patel, Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film, *Asian J. Pharm.* 10 (2015) 292-305.

- [32] Particle Sciences, Drug development services, Hot melt extrusion, Technical Brief 3 (2011) 1-2.
- [33] M. Karl, D. Djuric, K. Kolter, Pharmaceutical Excipients for Hot-Melt Extrusion, *Pharmaceutical Technology*, 35 (2011) 74-82.
- [34] URL: <http://www.fabbaloo.com/blog/2015/7/26/a-curious-thing-about-300-vs-175mm-3d-printer-filament> (pristup 20.6.2018.)
- [35] URL: <https://makezine.com/2015/02/11/how-it-is-made-3d-printing-filament/> (pristup 20.6.2018.)
- [36] B. Hetayothin, Effect of structure and plasticizer on the glass transition of adsorbed polymer, Doctoral Dissertation, Missouri University of Science and Technology, 2010.
- [37] URL: <https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/polyethylene-glycol-peg-pegylation-proteins.html> (pristup 23.6.2018.)
- [38] URL:
<http://chemicalland21.com/industrialchem/organic/POLYETHYLENE%20GLYCOL.htm> (pristup 23.6.2018.)
- [39] URL: <https://sciencing.com/polyethylene-glycol-2507.html> (pristup 23.6.2018.)
- [40] URL: http://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Polyethylene-glycol-20000,MDA_CHEM-818897 (pristup 23.6.2018.)
- [41] W. Q. Wu, H. F. Tian, A. M. Xiang, Influence of polyol plasticizers on the properties of polyvinyl alcohol films fabricated by melt processing, *J. Polym. Environ.* 20 (2012) 63-69.
- [42] URL: <http://www.polymerprocessing.com/polymers/PVOH.html> (pristup 23.6.2018.)
- [43] F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, *J. Acute Disease* 5 (2016) 102-108.
- [44] U. S. National Library of Medicine, Open chemistry database, Dronedarone Hydrochloride
URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=Top (pristup 24.6.2018.)
- [45] URL: <http://www.tcichemicals.com/eshop/en/in/commodity/D4689/> (pristup 24.6.2018.)
- [46] Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration, Australian Public Assessment Report for Dronedarone Hydrochloride, 2010.
URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-multaq.pdf> (pristup 24.6.2018.)
- [47] A. Pustak, Svojstva i primjena polimera u oblikovanju lijekova, *Med. Vjesn.* 42 (2010) 213- 229.
- [48] Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Z. Đurić, Priprema čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije, *Arh. farm.* 63 (2013) 473-493.

- [49] C. Cardona, A. H. Curdes, A. J. Isaacs, Effects of Filament Diameter Tolerances in Fused Filament Fabrication, *IJJUR* 2 (2016) 44-47.

ŽIVOTOPIS

Ema Vukelić [REDACTED] Odrasla je u Senju gdje je pohađala Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića. Opću gimnaziju u Srednjoj školi Pavla Rittera Vitezovića u Senju završila je 2013. godine te iste godine upisuje studij *Kemije i inženjerstva materijala* na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu odradila je u Vodovodu Hrvatsko Primorje d.o.o. Senj. Preddiplomski studij Kemije i inženjerstva materijala završila je 2016. godine obranom završnog rada pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Matijašić s temom *Faktorski plan pokusa i analiza varijance pri miješanju prašaka* i tako stekla titulu *cum laude*. Iste godine upisuje diplomski studij *Kemije i inženjerstva materijala* te je trenutno studentica druge godine. Tijekom diplomskog studija odrađivala je demonstraturu na laboratorijskim vježbama u Zavodu za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju te studentski posao u farmaceutskoj tvrtki PLIVA d.o.o. u sektoru Sterilne proizvodnje. Dobitnica je Rektorove nagrade 2018. godine za rad *3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije – od filameta do tablete*.