

3D tisak tableta koje sadrže više djelatnih tvari

Fiala, Emanuel-Nino

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:283285>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Emanuel-Nino Fiala

**3D TISAK TABLETA KOJE SADRŽE VIŠE DJELATNIH
TVARI**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi povjerenstva:

Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović

Prof. dr. sc. Ana Vrsalović Presečki

Zagreb, srpanj 2022.

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

Puno hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Matijašić na prenesenom znanju, strpljenju, ukazanoj pomoći te brojnim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također veliko hvala asistentici

Teodori Prebeg, mag. ing. cheming. na trudu, količini prenesenog znanja i strpljenju te velikoj količini uloženog vremena u provedbu eksperimentalnog dijela ovog diplomskog rada.

Veliko hvala cijelom Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo što su dane na demonstraturama i izradi diplomskog rada činili lakšima, zanimljivijima i nasmijanijima.

Želim zahvaliti mojim kolegama i prijateljima što su ovo razdoblje mojeg života učinili veselijim i što su me uvijek ohrabivali.

Jedno veliko hvala mojoj obitelji koja je uvijek tu bila za mene i pružala mi bezuvjetnu podršku.

Na kraju, mojoj dragoj zaručnici hvala do neba što je bila uvijek tu za mene, što me poticala i gurala da idem naprijed. Hvala ti na bezuvjetnoj ljubavi i što si u svakom trenutku tu za mene.

Veliko HVALA svima!

SAŽETAK

3D tisak omogućuje proizvodnju tableta s više različitih djelatnih tvari koje su korisne kod djece i osoba koje imaju poteškoća s gutanjem. Cilj ovog rada je modeliranje i 3D tisak kapsule koja kao glavnu djelatnu tvar sadrži dronedaron-hidroklorid ugrađen u polimerni filament, a kao pomoćnu tvar prah omega-3 masne kiseline. Hipoteza istraživanja jest da će se bioraspoloživost dronedaron-hidroklorida povećati uz prisutnost omega-3 masnih kiselina.

U radu je pripremljena i ispitana kapsula koja omogućuje istovremeno doziranje dronedaron-hidroklorida i omega-3 masne kiseline. 3D tisku je prethodilo kreiranje 3D modela kapsule u računalnom programu te ekstrudiranje filameta s dvije formulacije od 10 % i 15 % masenog udjela dronedarona. Kapsule su napunjene prahom omega-3 masne kiseline te je provedeno ispitivanje oslobađanja dronedarona *in vitro*. Ispitane su kapsule s i bez omega-3 masne kiseline. Profili oslobađanja dronedarona uspoređeni su, a njihova je razlika kvantificirana upotrebom faktora razlike i sličnosti.

Rezultati su pokazali da je kod uzoraka koji sadrže omega-3 masne kiseline brže oslobađanje dronedarona *in vitro* za razliku od onih koji ne sadrže ovaj dodatak. Također, brže oslobađanje je vidljivo kod uzoraka s većim udjelom dronedarona u filamentu zbog veće pokretačke sile. Faktori razlike i sličnosti pokazali su da postoji statistički značajna razlika u profilima oslobađanja dronedarona iz kapsula u kojima je prisutna omega-3 masna kiselina i iz onih u kojima nije. Može se zaključiti da omega-3 masne kiseline znatno povećavaju bioraspoloživost dronedarona u organizmu. Kreirani model kapsule pogodan je za istovremeno doziranje više djelatnih ili pomoćnih tvari.

Ključne riječi: 3D tisak, kapsule, dronedaron-hidroklorid, omega-3 masne kiseline, *in vitro* ispitivanje

ABSTRACT

3D PRINTING OF TABLETS CONTAINING MORE ACTIVE SUBSTANCES

3D printing allows the production of pills with several different active ingredients useful for children and people with swallowing difficulties. The objective of this work is to model and 3D print a capsule containing dronedarone hydrochloride embedded in a polymer filament as the main active ingredient and omega-3 fatty acid powder as an excipient. The research hypothesis is that the bioavailability of dronedarone hydrochloride increases in the presence of omega-3 fatty acids.

In this research, a capsule is produced that allows simultaneous ingestion of dronedarone hydrochloride and omega-3 fatty acid. The 3D printing was preceded by the creation of a 3D model of the capsule in a computer program and the extrusion of filament with two formulations of 10 and 15 percent dronedarone by weight. The capsules were filled with omega-3 fatty acid powder and an in vitro release test was performed. Both capsules, with and without omega-3 fatty acids, were studied. The release profiles of dronedarone were compared and their differences quantified using difference and similarity factors.

The results showed that the samples containing omega-3 fatty acids exhibited a faster release of dronedarone in vitro than the samples not containing this additive. In addition, a faster release was observed in samples with a greater amount of dronedarone in the filament due to a higher driving force. Difference and similarity factors showed that there is a statistically significant difference in the release profiles of dronedarone between capsules with and without omega-3 fatty acid. It can be concluded that omega-3 fatty acids significantly increase the bioavailability of dronedarone in the body. The capsule model developed is suitable for the simultaneous administration of multiple active ingredients or excipients.

Key words: 3D printing, capsules, dronedarone hydrochloride, omega-3 fatty acids, in vitro testing

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. Aditivna proizvodnja	3
2.1.1. Povijest aditivne proizvodnje	3
2.1.2. Podjela aditivnih tehnika	4
2.1.3. Taložno srašćivanje (FDM)	5
2.2. Trodimenzionalno tiskanje u farmaceutskoj industriji	6
2.2.1. Prednosti i nedostaci 3D tiska u farmaceutskoj industriji.....	7
2.3. Ekstrudiranje	10
2.3.1. Vrste ekstrudera	10
2.3.2. Ekstrudiranje taljenjem	12
2.4. Antiaritmijska sredstva.....	13
2.4.1. Dronedaron-hidroklorid.....	13
2.5. Veličina kapsula	15
2.6. Oslobođanje djelatne tvari	16
2.6.1. Vrste oslobađanja djelatnih tvari	16
2.6.2. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari	17
2.6.3. Kinetika oslobađanja djelatnih tvari	18
3. EKSPERIMENTALNI DIO	20
3.1. Materijali	20
3.1.1. Dronedaron-hidroklorid.....	20
3.1.2. Poli(vinil-alkohol)	20
3.1.3. Poli(etilen-glikol).....	21
3.1.4. OMEGA-3 masne kiseline.....	21
3.2. Priprema filamenta	22
3.3. Izrada modela kapsule	23
3.4. 3D tisak.....	26
3.4.1. 3D printer.....	26
3.4.2. Program FlashPrint	27
3.5. Metode karakterizacije	27
3.5.1. Ispitivanje oslobađanja dronedarona <i>in vitro</i>	27
3.6. Obrada podataka.....	30
4. REZULTATI	31
5. RASPRAVA	39
5. ZAKLJUČCI	42
6. LITERATURA	43

1. UVOD

U suvremenom dobu, velik broj ljudi redovno konzumira tablete ili kapsule koje sadrže djelatne farmaceutske tvari. Tradicionalna farmaceutska industrija je osmišljena na način da, tableta ili kapsula koju korisnik uzima, bude prilagođena većini, tj. proizvode se uniformne kapsule s uvijek jednakim sadržajem lijeka. Svaki korisnik ima različite potrebe sukladno svojem stanju i povijesti bolesti te tjelesnim karakteristikama. Iz toga zaključujemo da uniformni lijekovi ne mogu uvijek u potpunosti zadovoljiti individualne potrebe.

Razumljivo je kako je najjednostavnije i najisplativije proizvesti tabletu koja će zadovoljiti prosječnog korisnika jer se prilikom proizvodnje zapravo niti ne zna tko će tu tabletu konzumirati. Tu problem imaju osobe koje se ne ubrajaju u prosječne pacijente jer su njihove potrebe drugačije, npr. zahtijevaju drugačiju dozu. Liječnik u ovom slučaju može preporučiti npr. lomljenje tablete, ali to opet ne dovodi do točno određene doze, već samo približne.

Trodimenzionalni tisak ili aditivna proizvodnja je metoda koja omogućuje pretvaranja virtualnog, računalno generiranog 3D modela u fizički objekt. Najveća prednost trodimenzionalnog tiska je upravo brzina ispisa te širok spektar materijala za izradu modela. Dok su sami strojevi pouzdani, materijali koji se koriste su relativno jeftini i nisu štetni za zdravlje i okoliš. Prilikom razvoja lijeka, ključna je mogućnost fleksibilnosti doziranja, a upravo 3D tiskanje omogućuje jednostavno upravljanje dozama. Doza se lako prilagođava promjenom dimenzije ili gustoće ispune tablete.

Kako je 3D tisak pristupačan za modifikaciju, moguće je proizvesti lijek s točno određenom dozom koja je potrebna određenom pacijentu. Time se postiže proizvodnja personaliziranih lijekova. Tržište 3D tiska tableta i kapsula je u eksponencijalnom porastu jer se odlikuje još mnogim prednostima poput proizvodnje lijekova s mogućnosti oslobađanja u točno određenom vremenu i na točno određenom mjestu u organizmu, određenom veličinom lijeka, oblikom i bojom. Također, 3D tisak omogućuje proizvodnju tableta s više različitih djelatnih tvari koje su korisne kod djece i osoba koje imaju poteškoća s gutanjem.

U radu su kratko opisane aditivne tehnologije, njihova povijest dospijeaća u medicinu i farmaceutiku te prva 3D tiskana komercijalizirana tableta. Prilikom izrade rada je korišten komercijalni, ali i ekstrudirani filament te su opisani ekstruderi i tehnika ekstrudiranja taljenjem kojom se dobiva filament. Također su opisana antiaritmijska sredstva te glavna

djelatna tvar u ovom radu, dronedaron-hidroklorid. Ukratko je opisano ispitivanje oslobađanja djelatne tvari te modeli koji se koriste za opis kinetike oslobađanja.

Cilj ovog istraživanja je modeliranje i 3D tisak kapsule koja će sadržavati više djelatnih tvari. Kao djelatna tvar odabrane dronedaron-hidroklorid koji spada u skupinu antiaritmika. Lijek je ugrađen u filament pripremljen pomoću pužnog ekstrudera. Model kapsule kreiran je tako da u vanjskim šupljinama sadrži omega-3 masne kiseline koje bi trebale povećavati bioraspoloživost dronedarona.

2. TEORIJSKI DIO

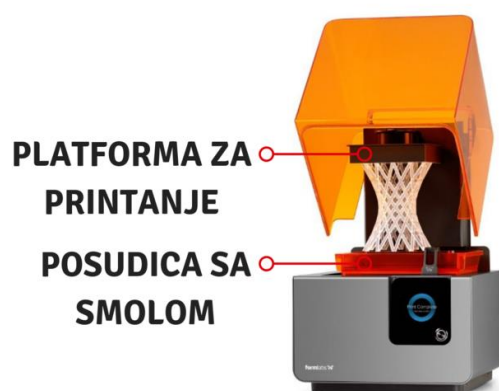
2.1. Aditivna proizvodnja

2.1.1. Povijest aditivne proizvodnje

Rani početci 3D tiska sežu u 1976. godinu kada je izumljen prvi tintni pisač. Osam godina kasnije, 1984. godine došlo je do napretka i nadogradnje na tintnom pisaču te je pokrenuta tehnologija tiska s materijalima. Ta godina naziva se godinom rođenja 3D printera. [1]

Charles Hull kreirao je prvi funkcionalni 3D printer koji se bazirao na radu tintnog pisača. Zatim je 1986. godine C. Hull patentirao stereolitografiju te osnovao s nekolicinom poslovnih partnera tvrtku 3D Systems koja je i danas jedna od vodećih tvrtki u području tehnologije 3D tiska. [2]

C. Hull je 3D tisak opisao kao stereolitografiju (SLA) ili "ispisivanje" uzastopnih slojeva materijala jedan na drugi da bi se stvorio 3D objekt. SLA je zapravo tehnika aditivne proizvodnje kod koje se koristi tekući fotopolimer, smola, i UV laser kako bi se isprintao predmet sloj po sloj. Platforma je uronjena u smolu, dok UV laserski snop usmjeren lećom iscrtava oblik zadan parametrima. Dio smole ozračen UV zrakom očvršćuje i tako se dobiva sloj zadanog predmeta koji se printa. [3] Prikaz jednog takvog 3D printera može se vidjeti na slici 1.



Slika 1. Prikaz SLA 3D printera

Godine 1988. Scott i Lisa Crump izumili su modeliranje odlaganjem taline, takozvanu FDM (engl. *Fused Deposition Modeling*) tehniku. [4]

Krajem devedesetih godina prošlog stoljeća aditivna tehnologija počinje s primjenom u medicini. 1999. godine u laboratorijima su uzgojeni prvi organi koji su se ugrađivali u pacijente, što je otvorilo vrata i razvoju drugih strategija proizvodnje organa, uključujući i 3D tisak. [2]

Aditivna tehnologija 2012. godine započinje s primjenom u dentalnoj medicini, naime Nizozemski doktori i inženjeri kreirali su model čeljusti koji su implementirali u osamdesetogodišnju pacijenticu koja je patila od infekcije. Primjena 3D tehnologije u dentalnoj medicini se još uvijek istražuje, budući da je njezin potencijal na ovome području enorman. [2]

Prvi lijek tiskan 3D tehnologijom koji je 2015. godine odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *U. S. Food and Drug Administration*, FDA) je pripravak za liječenje epilepsije, Spritam®, američke tvrtke Aprelia Pharmaceuticals. To je bio okidač početka interesiranja za proizvodnju različitih dozirnih oblika 3D tiskom. [5]

2.1.2. Podjela aditivnih tehnika

U današnje vrijeme postoji veliki broj tehnika aditivne proizvodnje, a mogu se svrstati u sedam kategorija. Razlikuju se prema principu rada i vrsti materijala koji koriste, a navedene su u tablici 1.

Tablica 1. Podjela aditivnih tehnika [6]

NAZIV	ENGLESKI NAZIV	KRATICA
stereolitografija	<i>Stereolithography</i>	SLA
raspršivanje materijala	<i>PolyJet</i>	PJ
očvršćivanje pomoću digitalno obrađenog svjetlosnog signala	<i>Digital Light Processing</i>	DLP
selektivno lasersko srašćivanje	<i>Selective Laser Sintering</i>	SLS
trodimenzionalno tiskanje	<i>Three-dimensional Printing</i>	3DP
taložno srašćivanje	<i>Fused Deposition Modeling</i>	FDM
laminiranje objekata	<i>Laminated Object Manufacturing</i>	LOM

2.1.3. Taložno srašćivanje (FDM)

Taložno srašćivanje je tehnika koja je korištena u ovom radu. FDM ili FFF (engl. *Fused Filament Fabrication*) su skraćenice za jednaku tehnologiju tiska predmeta. Model se stvara u jednom od CAD (engl. *Computer Aided Design*) programa ili dobiva 3D skenerom. Nakon toga kreirani model ubacuje se u računalni program, tzv. „slicer“, koji generira kod sa sadržajem svih parametara potrebnih da bi se predmet isprintao na 3D printeru. [7]

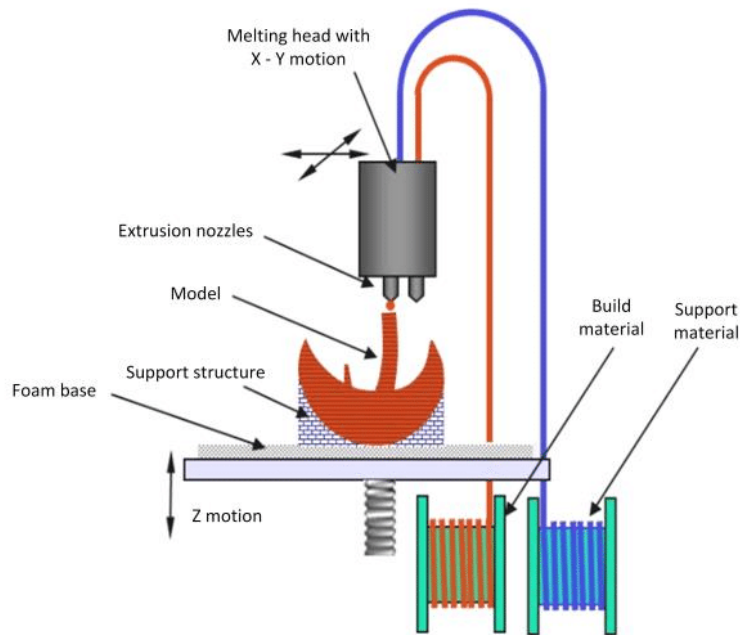
Neki od parametara koje je moguće uređivati su:

- brzina doziranja
- temperatura mlaznice
- temperatura radne površine
- debljina filameta
- horizontalna i vertikalna kretanja
- itd.

Polimerni ili metalni materijal, odnosno filament dovodi se u ekstruzijsku mlaznicu koja može povećavati i smanjivati protok materijala. Mlaznica je zagrijana na određenu temperaturu koju je potrebno zadati ovisno o filamentu koji se koristi, kako bi otapala materijal. Mlaznica se može pomicati u smjeru x- i y-osi. [7]

Predmet se tiska tako da se slaže sloj na sloj na radnu podlogu koja može a i ne mora nužno biti zagrijana na određenu temperaturu ovisno o tehnici. Sama radna podloga tj. ploča giba se samo po z-osi (Slika 2) Materijal se tako postepeno hladi i učvršćuje. Ova tehnika ima široku primjenu pri korištenju ABS (akrilonitril/butadien/stiren) i PLA (polilaktid) materijala, no nije ograničena samo na njih. [8]

Ova metoda je vrlo rado korištena jer je dosta fleksibilna i pruža mogućnost izrade različitih modela koji mogu sadržavati unutrašnje šupljine, zakrivljenja, provrte i slično. Sami strojevi su pouzdani, materijali koji se koriste su relativno jeftini i nisu štetni za zdravlje i okoliš. Postoje neka ograničenja kao što su nagib za koji nije poželjno da je preko 45° bez korištenja potpornog materijala. U negativne strane može se ubrojiti i potreba za naknadnom obradom, oscilacije temperature koje mogu dovesti do raslojavanja, smanjena čvrstoća u smjeru okomitom na smjer printanja i vidljive linije između slojeva. [7, 9, 10]



Slika 2. Postupak taložnog očvršćivanja

2.2. Trodimenzionalno tiskanje u farmaceutskoj industriji

U farmaceutskoj industriji razvoj lijeka je višestupanjski proces koji zahtjeva puno vremena i sredstava. Od 1960-ih godina se u toj industriji preferiraju uspostavljeni proizvodni procesi i formulacijski dizajni koji osiguravaju stabilnost proizvoda i masovnu proizvodnju. Nakon dugog vremena s ograničenim napretkom proizvodnje pojavile su se nove tehnologije u farmaceutskoj industriji koja bi mogla doživjeti revoluciju. [11]

Relativno nova tehnologija je 3D tisak koji je ponudio suvremene mogućnosti za revolucioniranje farmaceutske industrije. Konkretno, 3D tisak se može koristiti za izradu malih količina tableta ili kapsula koje se doziraju oralno. Svaki takav tiskani lijek imao bi prilagođenu dozu, oblik, veličinu i karakteristiku oslobađanja. Proizvodnja lijekova na taj način konačno može dovesti do pojave personaliziranih lijekova koji postaju stvarnost. [12]

Prva odobrena i komercijalizirana 3D tiskana tableta je, kako je već navedeno, Spritam® koja se koristi za liječenje epilepsije. Sada je već proizveden veliki niz formulacija lijekova, neki od njih imaju samo drukčiju geometriju, različitu karakteristiku oslobađanja, dok neki sadrže i više djelatnih farmaceutskih sastojaka (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient – API*). Broj patenata je počeo rasti 80-ih godina prošlog stoljeća, a sada ih je već preko 300. U današnje doba postoji 10-ak farmaceutskih proizvoda koji su komercijalizirani: Kaletra iz Abbott-a,

Rezulin iz Pfizer-a, medicinska pomagala: Nuvaring iz Merck-a i implantanta: Ozurdex iz Alergan-a. [13, 14]



Slika 3. Lijek Spritam®

Lijek Spritam® (Slika 3) proizvela je tvrtka Aprelia Pharmaceuticals upotrebom patentirane ZipDose tehnologije za 3D tiskanje lijekova koja omogućuje brzu razgradnju lijekova velikih doza. Glavna prednost je visoko porozna struktura koja omogućuje da se tableta odmah otopi u kontaktu sa slinom. Time se skraćuje postupak od unosa do djelovanja te pomaže pacijentima koji imaju poteškoća s gutanjem tableta (disfagijom). [15]

2.2.1. Prednosti i nedostaci 3D tiska u farmaceutskoj industriji

Prilikom razvoja lijeka u ranim fazama je ključna mogućnost fleksibilnosti doziranja, a upravo 3Dtiskanje omogućuje jednostavno upravljanje dozama. Doza se lako prilagodi promjenom dimenzije ili gustoće ispune tablete. Također, u ranim faza razvoja lijeka, prilikom laboratorijskih i kliničkih testiranja, ključno je što je više moguće smanjiti potrebne investicije u materijale, uređaje i rad. Ključ toga leži u tome što su 3D printeri niske cijene i malih dimenzija te pružaju mogućnost lake izrade prototipova. [11]

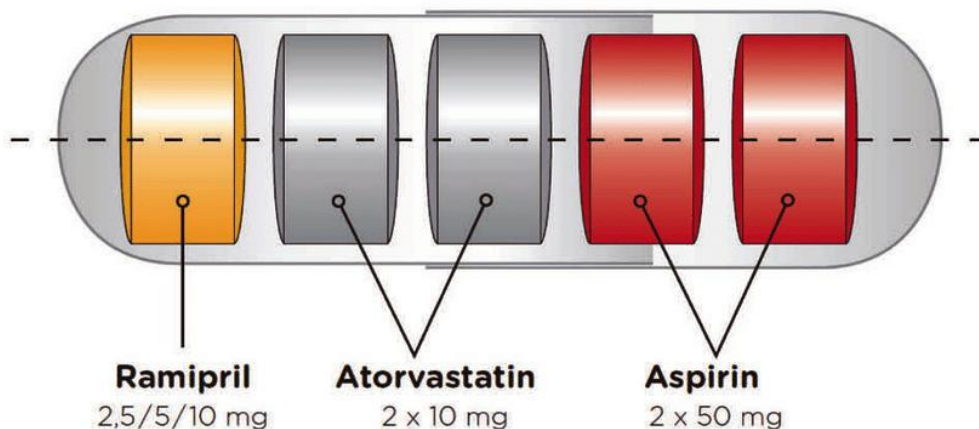
Masovnom proizvodnjom tableta u farmaceutskoj industriji proizvodi se samo nekoliko različitih doza lijekova i to najčešće onih koje zadovoljavaju potrebe većine populacije. Međutim, jasno je da jedna količina ne odgovara svima i da zahtjevi pacijenata variraju s obzirom na njihov genetički profil, stanje bolesti i druge faktore poput dobi, spola i tjelesne težine, a također u posljednje vrijeme javlja se sve veći broj pacijenata s disfagijom. [11] Iz tog razloga je u SAD-u je 2015. godine uveden projekt pod nazivom *Precision Medicines Initiative* kojem je cilj približiti koncept da svaki pacijent ima svoju personaliziranu dozu lijeka, a odmicanje od pravila „ista veličina za sve“ (engl. *one-size-fits-all*). [16]

Kod djece je prilično teško držati se propisane terapije pa tu 3D tehnologija može olakšati izrada različitih doza. Osim što se mogu proizvesti potrebne doze i potrebne kombinacije lijekova, mogu se i ispuniti djetetove individualne želje u pogledu boje ili oblika lijeka. Na taj se način lijek približava pacijentu, što je posebno korisno djeci koja mogu imati vlastiti personalizirani proizvod, a time mogu i povećati uspjeh terapije. [17]

Tri su glavne prednosti personaliziranih lijekova koje je moguće dobiti 3D tiskom. Jedna od prednosti je prilagodba doze lijeka. Dozu lijeka potrebno je prilagoditi kod pacijenata zbog općih fizičkih karakteristika poput dobi, spola i mase, kao i farmakokinetičkih faktora poput kapaciteta metabolizma i funkcionalnosti organa. Tableta se može proizvesti da sadrži točno određeni dozirni oblik namijenjen personalizirano određenom pacijentu prema njegovom generičkom profilu, metabolizmu i biokemijskim markerima. [18]

Sljedeća prednost koju omogućava 3D tisak tableta je prilagođeni profil oslobađanja. Goyanes i suradnici [19] pokazali su da je moguće postići prilagođeni profil oslobađanja djelatne tvari iz 3D tiskanih dozirnih oblika. Došli su do zaključka da FDM 3D tisak omogućuje ne samo proizvodnju dozirnih oblika s odgođenim oslobađanjem bez potrebe za vanjskim enteričkim premazom, već je također moguće prilagoditi profil oslobađanja kao odgovor na osobne karakteristike pacijenta. Prilagođeni profil oslobađanja moguće je dobiti modifikacijom postavki ispisa te korištenjem prikladnih pomoćnih tvari i različitih polimera. [18]

Khalend i suradnici [20] u svom su istraživanju razvili najpoznatiji primjer dozirnog oblika s više djelatnih tvari što predstavlja sljedeću prednost 3D tiska personaliziranih tableta. Oni su u svom radu uspjeli razviti dozirni oblik s čak 5 djelatnih tvari, a to su: aspirin, hidroklorotiazid, atenolol, ramipril i pravastatin (Slika 4). Kombinacija tih pet djelatnih tvari s različitim profilima oslobađanja, u jednoj „polipiluli“ namijenjena je pacijentima sa srčanim bolestima. Tako se tehnologijom 3D tiska može riješiti problem prilikom liječenja bolesti kod kojih je potrebno uzimati više tableta, uzimajući samo jedan dozirni oblik (engl. *polypill*). Na taj način se izbjegava namjerno i nenamjerno pogrešno uzimanje lijekova. [18]



Slika 4. Prikaz sheme polipilule

Postoji nekoliko izvedbenih ograničenja tehnologije 3D tiska. Primjerice, kod 3D tiska s praškastom bazom potreban je poseban prostor i nadzor za izvedbu zbog potencijalnih ostataka praška opasnih za zdravlje. Nadalje, određene tehnologije su ograničene na određenu vrstu materijala, npr. FDM može koristiti samo termoplastične polimere, a SLA samo fotopolarizirane oligomere. Također, mehanička izdržljivost ovisi o korištenoj tehnologiji, npr. 3D tisak na bazi ekstruzije proizvodi mehanički slabe strukture, za razliku od FDM tehnologije koja proizvodi izdržljivije oblike.

3D tisak, kao i svaka inovativna nekonvencionalna tehnologija, susreće se i s regulatornim ograničenjima [21], tako da su prednosti i nedostaci navedeni u tablici 2.

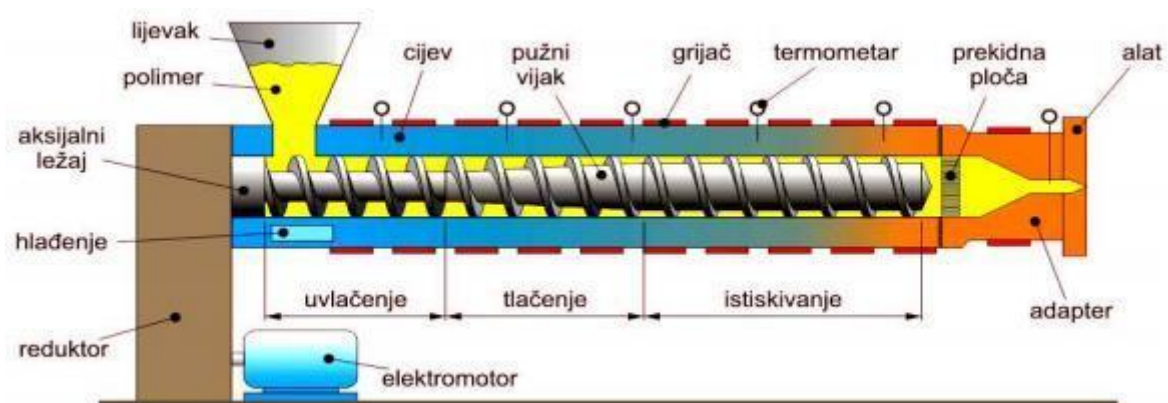
Tablica 2. Prednosti i nedostaci 3D tiska u farmaceutskoj industriji [18, 21]

Prednosti	Nedostaci
fleksibilnost doziranja	potreba za prevladavanjem tehničkih izazova
prilagođeni profil otpuštanja	neprikladno za toplinski osjetljive lijekove
kombinacija više djelatnih tvari	ograničena na određenu vrstu materijala
mala cijena i jednostavnost	rješavanje regulatornih zahtjeva
automatizirana oprema za proizvodnju	
mogućnost maskiranja okusa lijeka	
minimalna potreba za naknadnom obradom	
pogodno za djecu i bolesnike s disfagijom	

2.3. Ekstrudiranje

Ekstrudiranje je termičko-mehanički proces kod kojeg dolazi do protiskivanja taljevine kroz mlaznicu (dizu) koja se nalazi na samom kraju ekstrudera. 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 5). Shema samog procesa je prikazana na slici 5.

Ekstrudiranjem se prerađuju plastomeri, a dobivaju se razni proizvodi kao što su cijevi, štapovi, filmovi, folije i ploče, puni i šuplji profili, vlakna itd. [23]



Slika 5. Shematski prikaz ekstrudera

Pužni vijak je najvažniji dio ekstrudera, a smješten je unutar cilindra, sadrži grijache i kanale za hlađenje, što omogućava uspostavu željene temperature prerade. Njegova zadaća je transport granula i praha kroz cilindar u zonama zagrijavanja, miješanja, homogeniziranja i istiskivanja. 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. [23]

2.3.1. Vrste ekstrudera

2.3.1.1. Klipni ekstruder

Klipni ekstruder (engl. *ram extruder*) (Slika 6) je najjednostavniji tip ekstrudera koji se sastoji od grijanog kućišta, klipa i kalupa. Klip se pomiče mehanički ili hidraulički tako da stvara visoki tlak koji treba biti dovoljan kako bi istisnuo rastaljeni materijal kroz suženi otvor ekstrudera u kalup u kojem poprima željeni oblik. [24]



Slika 6. Prikaz klipnog ekstrudera

Kvaliteta samog ekstrudata ovisi o dizajnu ekstrudera, brzini ekstrudiranja, svojstvima materijala, tlaku i temperaturi. Postoje dvije vrste klipnih ekstrudera – s vodoravnim i okomitim klipom. Rijetko se koristi zbog temperaturne neujednačenosti i neodgovarajućeg miješanja. [24, 25]

2.3.1.2. Pužni ekstruder

Prilikom rada pužnog ekstrudera (engl. *screw extruder*) (Slika 7) dolazi do smicanja između pužnog vijka i kućišta zbog viskoznog gibanja materijala. Rotirajući puž je glavni dio ekstrudera, smješten je u cijevi čija je uloga miješanje materijala i tiskanje kroz cijev. Prilikom miješanja materijala oslobađa se toplina. Kako dolazi do velike promjene ekstrudata s obzirom na ishodišne materijale, češće se koristi u farmaceutskoj industriji. [26,29, 31]



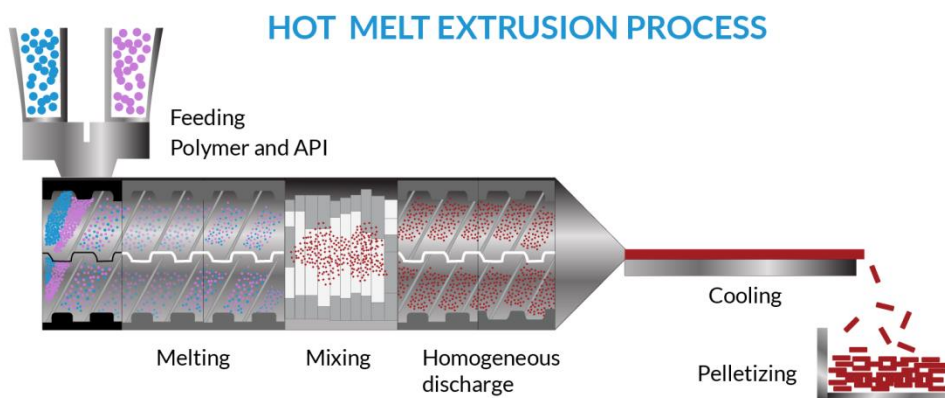
Slika 7. Prikaz pužnog ekstrudera

Razlikuju se jednopužni i dvopužni ekstruderi, gdje je osnovna razlika u transportu materijala. Kod jedopužnog ekstrudera transport se odvija zbog razlike sile trenja i smicanja na mjestima dodira pužnog vijka i kućišta. Kod dvopužnog ekstrudera je omogućeno okretanje materijala s pužnicom. Oni se koriste za preradu praha koji se teže transportira jer je miješanje i kapacitet homogeniziranja puno bolji nego kod jednopužnih ekstrudera. [23, 25, 26]

Brojne su prednosti dvopužnih nad jednopužnim ekstruderima, a neke od njih su: jednostavnije pojenje materijalom, manja sklonost pregrijavanju, manje pulsiranje materijala na izlazu te samočišćenje što omogućava lakše održavanje. Veća cijena te veća potrošnja energije predstavljaju pak glavne nedostatke. [25, 26]

2.3.2. 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 8). [26] Primjena HME kreće od 30-ih godina 20. stoljeća. Danas je već dobro poznat proces razvijen s namjerom proizvodnje polimernih proizvoda ujednačena oblika i gustoće. To je jedna od najčešće primjenjivanih tehnika u preradi plastike, gume i u prehrambenoj industriji. [23, 27]



Slika 8. Proces ekstruzije taljenjem u dvopužnom ekstruderu

U zdravstvenoj industriji se već polako primjenjuje ekstrudiranje taljenjem kod proizvodnje medicinskih uređaja i pomagala, dok se u farmaceutskoj industriji koristi za miješanja djelatnih tvari (API) s polimerima. Na taj način se poboljšava biorasploživost lijeka u

organizmu. Osim toga koristi se za povećanje brzine oslobađanja, kontroliranje brzine oslobađanja, maskiranje okusa lijeka te stabiliziranje djelatne tvari, itd. [28]

Prednosti HME tehnologije pred konvencionalnim farmaceutskim procesima proizvodnje su kraće vrijeme dobivanja konačnog proizvoda, veća učinkovitost oslobađanja lijeka te proizvodnja bez otapala, zbog čega su ti procesi ekološki prihvatljiviji. [29]

2.4. Antiaritmijska sredstva

Antiaritmijska sredstva su skupina lijekova koja liječi nepravilan rad srca odnosno srčane aritmije poput sinusne bradikardije, ventrikularne fibrilacije, ventrikularne takihardije i supraventrikularne tahikardije. [30] Krajnji cilj im je vratiti normalan ritam rada srca i normalnu krvnu provodnost. Svi antiaritmici, direktno ili indirektno, mijenjajući provođenje iona kroz staničnu membranu, mijenjaju fizikalne osobine akcijskog potencijala. [31]

Prema Vaughan-Williamsu antiaritmici su podijeljeni u pet glavnih skupina s obzirom na svoj predominantni mehanizam djelovanja:

- I. skupina – blokatori natrijskih kanala;
- II. skupina – blokatori beta-adrenergičkih receptora;
- III. skupina – blokatori kalijevih kanala;
- IV. skupina – blokatori kalcijevih kanala
- V. skupina – lijekovi s drugim ili nepoznatim mehanizmima djelovanja.

Međutim, podjela antiaritmika prema mehanizmu djelovanja nije jednostavna jer pojedini antiaritmik može imati višestruke načine djelovanja. [31]

2.4.1. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron je kemijski spoj koji sadrži benzofuran. Derivat je amiodarona koji je klasificiran kao antiaritmik III. skupine. Amiodaron je potencijalno toksičan zbog svoje strukture, koja sadrži visok udio joda, te može uzrokovati bolesti poput bolesti štitnjače, plućne fibroze, bolesti jetre, te bolesti kože. Zbog navedenih mogućih toksičnosti dronedaron je preporučan kao zamjena za amiodaron za liječenje atrijske fibrilacije (AF) i atrijskog podrhtavanja (AFL). [32]

U kliničkim ispitivanjima, dronedaron je pokazao bolja svojstva od amiodarona, poput kraćeg vremena poluraspada, smanjenu lipofilnost i zanemarivu kardiovaskularnu toksičnost. Poluvrijeme uklanjanja ($t_{1/2}$) dronedarona je puno kraće (13 do 19 sati) nego što je kod amiodarona kod kojeg iznosi nekoliko tjedana. Dokazano je i da je dronedaron sasvim siguran i učinkovit lijek u kontroli sinusnog ritma i smanjenju ventrikularne proaritmije. Osim amiodarona postoje i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje atrijske fibrilacije (AF) ili srčane aritmije poput sotalola, prokainamida, lidokaina, propafenona i flekainida. [33] Međutim, od svih lijekova korištenih za liječenje AF-a amiodaron se pokazao najveći kao najbolji izbor za osiguravanje stabilnog sinusnog ritma srca. [32]

Dronedaron je propisan za liječenje kardiovaskularnog sustava pacijenata koji imaju paroksizmalne ili trajne atrijske fibrilacije kako bi se umanjila mogućnost za hospitalizaciju. Odobren je 2. srpnja 2009. godine od strane Američke agencije za hranu i lijekove za kliničku upotrebu za atrijsku fibrilaciju. Trgovački naziv oralnih tableta dronedarona je Multaq (Slika 9) kojeg prodaje svjetska tvrtka Sanofi Aventis iz Pariza.



Slika 9. Multaq – komercijalne tablete dronedarona

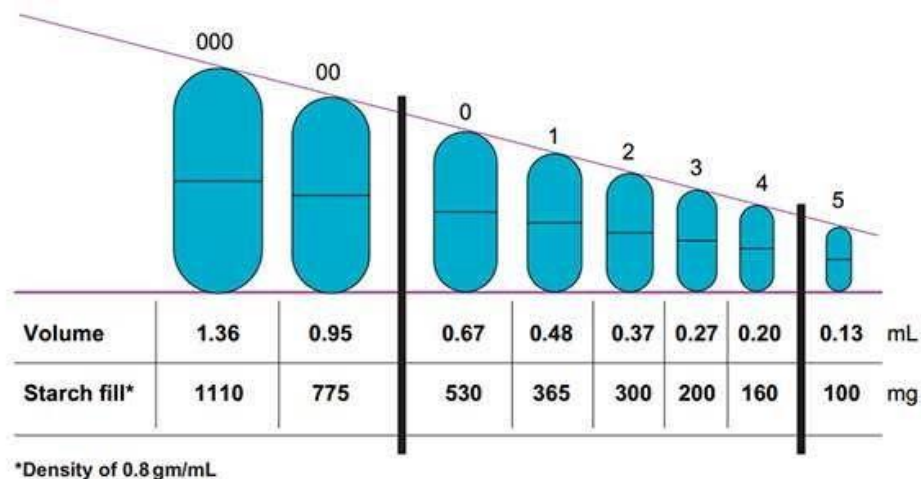
Prema uputama, oralno doziranje dronedarona preporučeno se uz obrok. Hrana znatno povećava njegovu apsorpciju u organizam na najmanje 70 % do 94 %. Iako je apsorpcija dobra kada se uzima uz hranu, bioraspoloživost dronedarona je samo 15 % zbog prolaska prvog predsystemskeg metabolizma. Kada se ne uzima uz hranu bioraspoloživost je jako niska tek oko 4%. [32] Vežanje za proteine u plazmi je veće od 98 % te se maksimalna koncentracija dronedarona u krvi postiže otprilike tri do šest sati nakon oralnog doziranja. Kontinuiranom primjenom tableta dva puta na dan, po 400 mg dronedarona, koncentracija ljevitog oblika u krvnoj plazmi postane stalna te iznosi 84 – 147 ng mL⁻¹. [34]

2.5. Veličina kapsula

Povijest kapsule poznaje od 1730. godine kada su korištene da prekriju neugodan miris čiste smole koja se propisivala za liječenje gihta (ovalna kapsula). Sto godina nakon se pojavljuju prve želatinozne kapsule, dok su 1834. godine patentirane kao dozirni oblik. Proizvodnja tvrdih želatinastih kapsula u današnjem obliku započela je krajem 19. stoljeća. Kao ambalaža za najrazličitije vrste farmaceutskih i parafarmaceutskih proizvoda koriste se tvrde želatinaste kapsule zbog:

- mogućnosti punjenja različitim proizvodima,
- imaju vrlo dobro vrijeme oslobađanja djelatne tvari, koje se može dalje kontrolirati oblikom tvari koja se koristi u kapsulama,
- nemaju ni miris ni okus pa su široko prihvaćen način doziranja od strane pacijenata.

[35]



Slika 10. Veličine kapsula

Kapsule se sastoje od dva dijela, tijela i poklopca. Prema veličini se mogu podijeliti u sedam ili više skupina označenih brojevima kako je prikazano na slici 10. Povećavanjem broja kapsule smanjuje se njena veličina, tako je kapsula broj 5 najmanja dok je kapsula s brojem 000 najveća. Veličina kapsule koja će se koristiti ovisi o količini djelatne tvari koju je potrebno dozirati kao i o gustoći pripravka. U najveći oblik kapsule stane otprilike $1,36 \text{ cm}^3$ pripravka, odnosno 1110 mg praška gustoće $0,8 \text{ g mL}^{-1}$, dok u najmanju kapsulu stane $0,13 \text{ cm}^3$ pripravka, ili 100 mg praška gustoće $0,8 \text{ g mL}^{-1}$. [36]

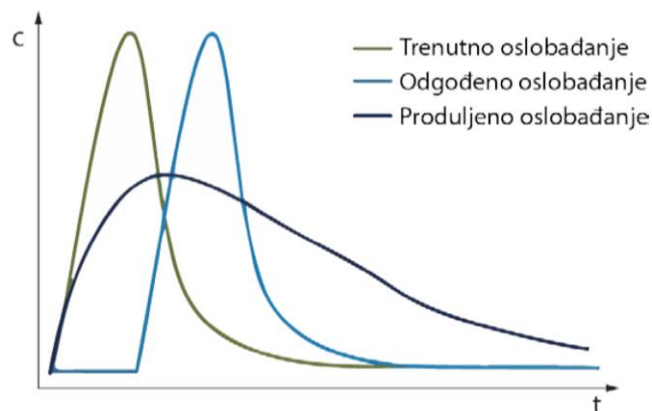
2.6. Oslobađanje djelatne tvari

Oslobađanje djelatne tvari je proces u kojem se djelatna tvar izdvaja iz matrice čvrstog dozirnog oblika u otopinu probavnog sustava. Djelatna se tvar zatim podvrgava apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju (ADME) te postaje dostupna farmakološkom djelovanju. [37]

2.6.1. Vrste oslobađanja djelatnih tvari

Oslobađanje djelatne tvari može se opisati na nekoliko načina: trenutno, modificirano, odgođeno, produljeno, kontrolirano i impulsno oslobađanje. Neke od vrsta oslobađanja djelatnih tvari prikazane su na slici 11.

Kod trenutnog oslobađanja (engl. *Immediate release*) djelatna tvar se otapa bez namjere za odgađanjem ili produljenjem oslobađanja ili apsorpcije lijeka u što kraćem vremenskom roku. Modificirano oslobađanje (engl. *Modified release*) podrazumijeva odgođeno i produljeno oslobađanje. Odgođeno oslobađanje (engl. *Delayed release*) je ono u kojem se oslobađanje lijeka odgađa dok tableta ne izađe iz želuca čime se sprječava uništavanje ili deaktivacija lijeka djelovanjem želučanih sokova. Time se također postiže dostupnost lijeka tijekom dužeg vremenskog perioda i održavanje konstantne razine koncentracije djelatne tvari. Produljeno oslobađanje (engl. *Extended release*) je vrsta oslobađanja gdje je lijek, nakon gutanja, na raspolaganju tijekom dužeg razdoblja. Kontrolirano oslobađanje (engl. *Controlled release*) uključuje produljeno i impulsno oslobađanje. Impulsno oslobađanje (engl. *Pulsatile release*) sastoji se od vremenskog perioda u kojem nema oslobađanja (engl. *Lag time*) i perioda brzog i potpunog oslobađanja lijeka. [38, 39]



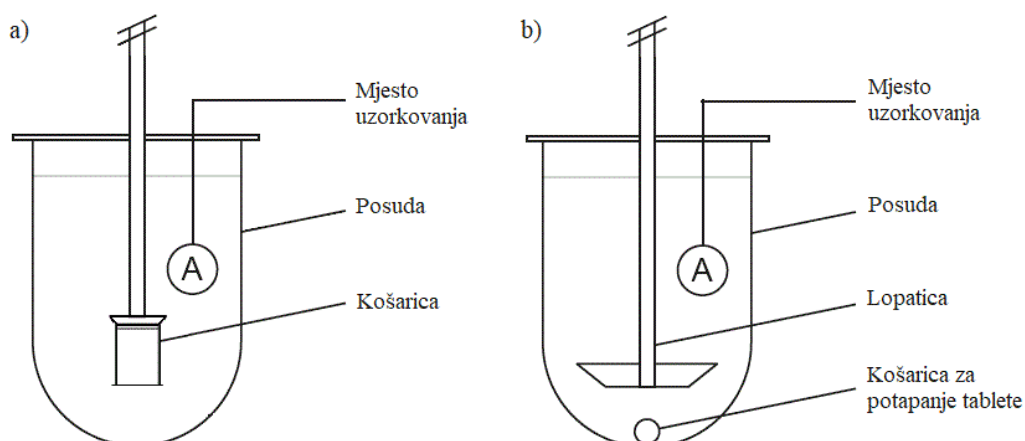
Slika 11. Usporedba trenutnog, odgođenog i produljenog profila oslobađanja djelatne tvari

2.6.2. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari

Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari (engl. *Dissolution test*) standardizirana je metoda mjerenja brzine oslobađanja lijeka iz dozirnog oblika. Predstavlja *in vitro* metodu kojom se opisuje ekstrakcija API-ja iz čvrstog dozirnog oblika, a rezultati ispitivanja mogu ukazati na učinkovitost *in vivo* oslobađanja djelatne tvari. Primjenjuje se u farmaceutskoj industriji za optimizaciju formulacija i kontrolu kvalitete. [37, 40]

Razvoj metode ispitivanja uključuje odabir odgovarajuće aparature, medija i hidrodinamičkih uvjeta. Odabir aparature za ispitivanje ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima dozirnog oblika. Svi dijelovi naprave koji mogu doći u dodir s pripravkom ili medijem za oslobađanje tvari moraju biti napravljeni od odgovarajućeg nehrđajućeg čelika ili obloženi odgovarajućim materijalom kako bi se osiguralo da ti dijelovi neće apsorbirati ili reagirati s ispitivanim uzorkom ili medijem za oslobađanje tvari. [37]

Standardne industrijske metode testiranja čvrstih dozirnih oblika su prema europskoj farmakopeji (engl. *European Pharmacopoeia*) naprava s košaricom (USP 1) i naprava s lopaticom (USP 2) (Slika 12). One su jednostavne, izdržljive i dovoljno fleksibilne za testiranje niza različitih lijekova, a primjenjuju se diljem svijeta. U napravi s lopaticom najčešće se ispituju tablete s trenutnim, modificiranim ili produljenim oslobađanjem dok se u napravi s košaricom ispituju kapsule i tablete koje bi plutale u otopini. Također prema američkoj farmakopeji (engl. *United States Pharmacopoeia* USP) postoji i naprava s cilindrima (USP 3) i naprava s protočno ćelijom (USP 4). [41, 42]



Slika 12. Aparatura za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari:

a) naprava s košaricom, b) naprava s lopaticom

2.6.3. Kinetika oslobađanja djelatnih tvari

Farmaceutska industrija se danas fokusira na proučavanje oslobađanja djelatne tvari stoga je bitno kod razvoja i proizvodnje novih čvrstih dozirnih oblika osigurati oslobađanje djelatne tvari na prikladan način. Oslobađanje djelatne tvari iz čvrstog dozirnog oblika opisano je kinetičkim modelima u kojima je oslobođena količina lijeka (Q) funkcija vremena provedbe testiranja (t), $Q = f(t)$. Na kinetiku oslobađanja djelatne tvari mogu utjecati vrsta lijeka, njegov polimorfni oblik, kristaliničnost, veličina čestica, topljivost i doza.[43]

Veliki je broj kinetičkih modela koji opisuju cjelokupno oslobađanje lijeka iz dozirnog oblika, a u tri kategorije se svrstavaju metode pristupa istraživanju kinetike oslobađanja lijeka:

1. Statističke metode (istraživačke metode analize podataka, MANOVA, ANOVA),
2. Metode ovisne o modelu (kinetika nultog i prvog reda, Higuchijev model, Hixson – Crowellov model, Weibullov model...) i
3. Metode neovisne o modelu (faktor razlike f_1 i faktor sličnosti f_2).

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 tablici 3 navedeni su kinetički modeli koji se najčešće upotrebljavaju za opis oslobađanja djelatne tvari. [43, 44]

Tablica 3. Podjela metoda ovisnih o modelu i primjena pojedinih modela

METODE OVISNE O MODELU		
KINETIČKI MODEL	PRIMJENA	JEDNADŽBA
Kinetika nultog reda	Ne raspadajući dozirni oblici s produljenim oslobađanjem (npr. obložene tablete, osmotski sustavi...)	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Kinetika prvog reda	Porozni dozirni oblici s vodotopljivim djelatnim tvarima	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$
Higuchijev model	Dozirni oblici s modificiranim oslobađanjem (npr. tablete s vodotopljivim djelatnim tvarima, transdermalni sustavi)	$Q_t = K_H t^{1/2}$
Hixson – Crowellov model	Sustavi kod kojih postoje promjene u površini i promjeru čestica ili tableta	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_{HC} t$

Korsmeyer – Peppasov model	Oslobađanje kod polimernih sustava	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_H t^{n_K}$
Weibullov model	Različiti profili oslobađanja djelatne tvari; za usporedbu oslobađanja lijeka iz matrica	$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T^b)}{a}} \right]$
Hopfenbergov model	Opis heterogene erozije pločastih, sferičnih i cilindričnih dozirnih oblika	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^{n_{HP}}$

Za transport lijeka i njegovo oslobađanje je često teško ili čak nemoguće postići da ih matematički model opisuje na pravi način jer su često izazvani različitim fizikalnim ili kemijskim fenomenima. Određivanjem koeficijenta determinacije R^2 utvrđuje se kakvo je slaganje modela i eksperimentalnih podataka te nam on govori koji je model najbolji. Međutim, vrijednost R^2 je često veća što model sadrži više parametara te se stoga za usporedbu modela koji ne sadrže jednak broj parametara koristi prilagođena vrijednost koeficijenta determinacije R^2_{adj} :

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)} (1 - R^2) \quad (1)$$

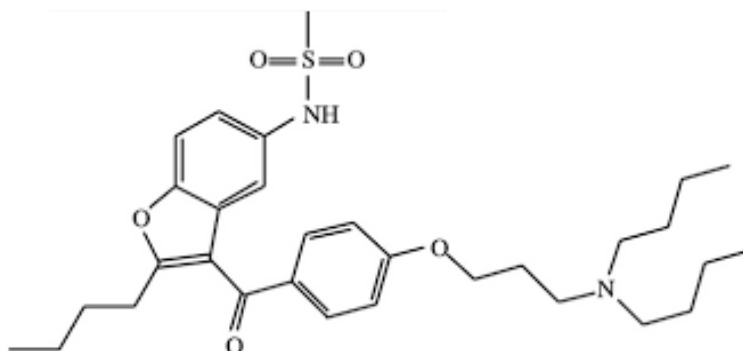
gdje je n broj eksperimentalnih podataka, a p broj parametara modela. Dakle, najbolji model je onaj koji ima najveću vrijednost R^2_{adj} . [43]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

3.1.1. Dronedaron-hidroklorid

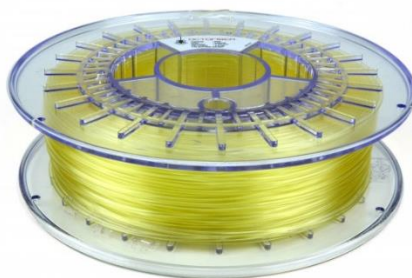
Dronedaron-hidroklorid ($C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$) (DNR) čija je struktura prikazana na slici 13, spada u skupinu benzofurana koji je sastavljen od heterocikličkih prstena. Molekulska masa mu iznosi $593,22 \text{ g mol}^{-1}$, a gustoća 1143 kg m^{-3} . U ovom eksperimentu je korišten kao djelatna tvar zbog svojih antiaritmičkih svojstava u liječenju kardiovaskularnih oboljenja. Po fizikalnim svojstvima je bijeli prašak netopljiv u vodi, a dobro topljiv u organskim otapalima poput metanola, etanola te metilen-klorida. [33, 45]



Slika 13. Kemijska struktura dronedaron-hidroklorida

3.1.2. Poli(vinil-alkohol)

Za tisak dozirnih oblika korišten je komercijalni poli(vinil-alkohol) (PVA) filament proizvođača Formfutura (Slika 14). PVA filament tvrtke Formfutura ima talište $163 \text{ }^\circ\text{C}$, a temperatura printa je u rasponu od 180°C - 205°C . Taj komercijalni filament je korišten u tisku jer je topljiv u vodi, potpuno biorazgradiv i nije otrovan ili kancerogen.

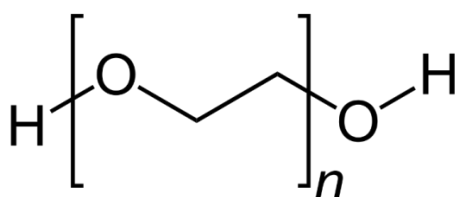


Slika 14. Komercijalni filament PVA tvrtke Formfutura

PVA je sintetički polimer molekulske formule $(C_2H_4O)_n$. 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 $25\text{ }^\circ\text{C}$. [46] PVA se primjenjuje kao ambalaža za kozmetiku, a u obliku vlakana u tekstilnoj proizvodnji, no najviše se koristi kao emulgator u kemijskoj, prehrambenoj i farmaceutskoj industriji. [47]

3.1.3. Poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) (PEG) je polieterski spoj s ponavljajućim jedinicama etilen-glikola (Slika 15). To je krutina koja je topiva u vodi, a primjenjuje se u farmaceutskoj, tekstilnoj, metaloprerađivačkoj, drvenoj i drugim industrijama. PEG je također netoksičan i vrlo elastičan zbog čega se često koristi kao plastifikator. Komercijalno je dostupan u širokom rasponu molarnih masa – od 300 do $10\ 000\ 000\text{ g mol}^{-1}$. U radu je korišten PEG molarne mase $20\ 000\text{ g mol}^{-1}$, proizvođača Merck KGaA. [48]



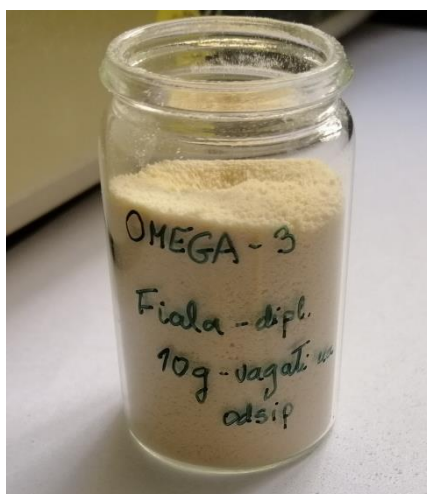
Slika 15. Kemijska struktura poli(etilen-glikola)

3.1.4. OMEGA-3 masne kiseline

Omega-3 masne kiseline (omega-3 MK) esencijalne su masne kiseline koje su nužne za brojne tjelesne funkcije kao što su kontrola zgrušavanja krvi i izgradnja stanične membrane u mozgu, a ključne su i u zaštiti od srčanih bolesti te moždanog udara. Nove studije pokazuju potencijalne koristi kod raznih bolesti uključujući rak, upalne bolesti crijeva i druge autoimune bolesti, kao što su lupus i reumatoidni artritis. [49]

Postoje dvije glavne vrste omega-3 masnih kiselina. Jedan tip je alfa-linolenska kiselina (ALA) koja se nalazi u nekim biljnim uljima kao što su sojino, laneno i ulje repice te orasima prokulicama, špinatu. Drugi tip su sikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksenska kiselina (DHA), a nalaze se u masnim ribama i ribljim uljima te nekim algama. [50]

U radu je korišten Omega-3 prah dodatak prehrani (Proteos usluge d.o.o., Hrvatska). Većinskim dijelom od 50 % je to prah ribljeg ulja jetre bakalara koji je bez okusa i 100 % je topljiv u vodi. Jedan gram praha sadrži 70 mg EPA i 50 mg DHA. tj. 7 % EPA i 5 % DHA.



Slika 16. Omega-3 masna kiselina korištena u radu

3.2. Priprema filamenta

Pripremljena su dva filamenta od PVA, PEG-a i DNR. Prvo je pripremljena čvrsta disperzija PEG-a i DNR-a taljenjem pri 50°C. Sadržaj formulacija prikazan je u tablici 4. Nakon što je smjesa očvrtnula razlomiti se na sitne komadiće i pomiješa se s usitnjenim komadićima PVA (Slika 17)

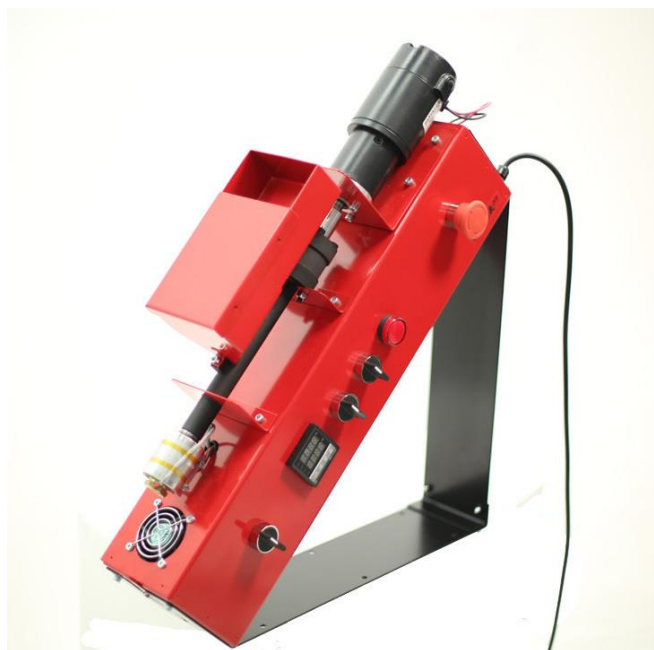
Tablica 4. Udjeli komponenata u pripremljenim mješavinama za ekstrudiranje

komponenta/maseni udjel	formulacija 10%	formulacija 15%
PEG	10%	15%
DNR	10%	15%
PVA	80%	70%



Slika 17. Slika Mješavina rastaljenog PEG-a i DNR-a (lijevo) i Čvrsta disperzija pomiješana s PVA-filamentom (desno)

Takva smjesa je spremna za ekstruder. Filamenti su pripremljeni pri temperaturi od 170 °C pri brzini vrtnje puža od 60 okretaja u minuti, pomoću ekstrudera NoztekPro koji je prikazan na slici 18. [29]

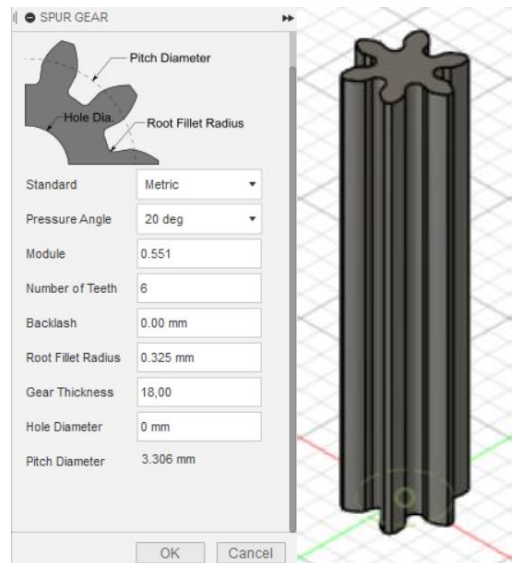


Slika 18. Ekstruder Noztek Pro

3.3. Izrada modela kapsule

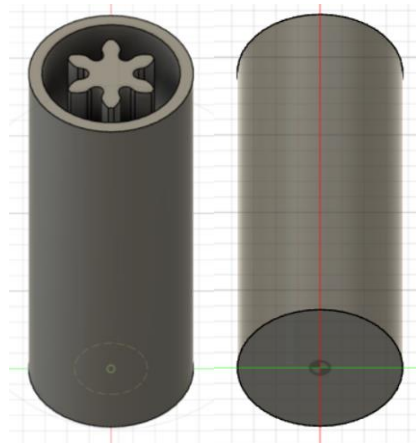
Model kapsule dizajniran je u programu Fusion 360. Misao vodilja je bila kako je DNR lijek srce, glavni pokretač tijela, tako i ispunja kapsule ima oblik zupčanika (engl. *spur gear*). Oblik

zupčanika je preuzet iz predložaka unutar programa te je prilagodbom dobiveno tijelo točno određenih dimenzija. Parametri zadani predlošku i sam izgled zupčanika prikazani su na slici 19.



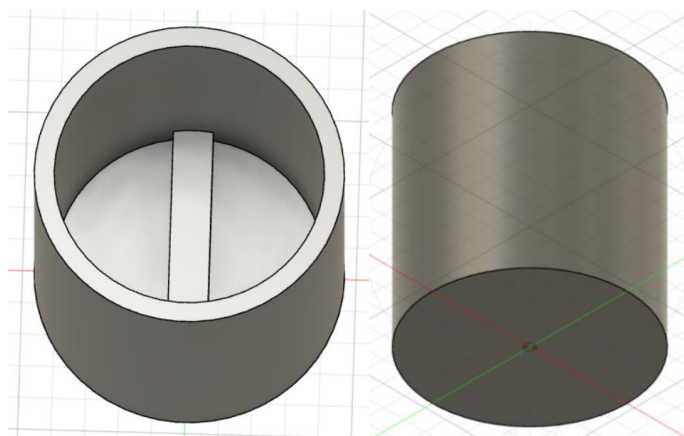
Slika 19. Prikaz parametara za izradu zupčanika i izgled tijela zupčanika

Oko zupčanika dizajnirana je ovojnica (engl. *shell*) koja je s jedne strane zatvorena, dok je s druge strane otvorena kako bi se mogla puniti s praškom OMEGA-3 masne kiseline. Prikaz modela kapsule s gornje i donje strane dan je na slici 20.



Slika 20. Prikaz modela tijela s gornje (lijevo) i donje (desno) strane

Kapsula se nakon punjenja zatvara s jedne strane poklopcem. Poklopac (Slika 21) je dizajniran tako da svojim dimenzijama osigurava dobro zatvaranje kapsule i sprječava rasipanje omega-3 masne kiseline. Unutar samog poklopca se nalazi prečkica priljubljena uz dno poklopca, njezina uloga je ravnomjerno raspršenje prašaka omega-3 masne kiseline unutar same ovojnice.



Slika 21. Prikaz modela poklopca s gornje (lijevo) i donje (desno) strane

Sve dimenzije modela prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Prikaz dimenzija modela

Model		duljina, mm
zupčanik	Visina	18,00
	vanjski promjer	4,40
	unutarnji promjer	2,02
ovojnica	visina + dno	18,00 + 1,00
	debljina stjenke	0,60
	vanjski promjer	7,50
	unutarnji promjer	6,30
poklopac	visina + dno	9,00 + 0,80
	debljina stjenke	0,60
	vanjski promjer	9,30
	unutarnji promjer	8,10
prečkica	Visina	1,20
	Širina	0,80
	Duljina	8,50

3.4. 3D tisak

3.4.1. 3D printer

U eksperimentu je korišten 3D printer Flashforge Inventor prikazan na slici 22 čiji je princip rada taložno srašćivanje.



Slika 22. Flashforge Invnetor 3D printer

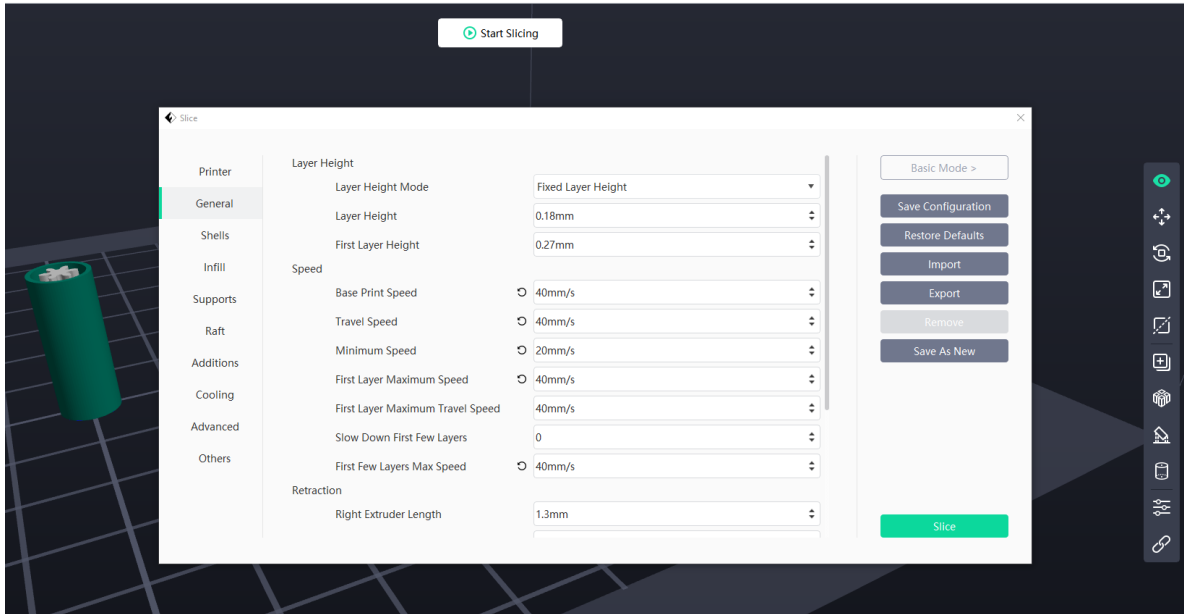
Printer sadrži osjetila temperature koja prate unutarnju temperaturu komore prilikom tiska. Pomoću pet zasebnih ventilatora kontrolira protok zraka čime osigurava stabilnu temperaturu u komori. Ima dva ekstrudera te izrazito visoku razlučivost od 50 mikrona. Na prednjoj strani poklopca sadrži mali zaslon koji služi za upravljanje i prikazivanje procesnih parametara poput temperature mlaznica, temperature ploče, zatim vremena koje je potrebno za ispis te postotka dovršenosti printa. [51] Karakteristike printera prikazane su u tablici 6.

Tablica 6. Karakteristike korištenog printera

Karakteristike Flashforge inventor 3D printera	
Tehnologija printanja	FFF
Volumen printanja	230 x 150 x 160 mm (5,52 L)
Promjer filameta	1.75 mm
Debljina sloja	0,05 – 0,4 mm (50 – 400 µm)
Promjer mlaznice	0,4 mm
Broj mlazinca	Dvije
Raspon radnih temperatura ekstrudera	0 - 240°C
Raspon temperature podloge	0 - 120°C

3.4.2. Program FlashPrint

Flashforge je razvio vlastiti jednostavan program za pisač – Flashprint pomoću kojeg se mogu generirati tzv. *.gkt* datoteke koje se šalju izravno na pisač. Unutar programa se definiraju postavke ispisa poput brzine jedne i druge mlaznice, brzine printa prvog sloja, brzine putovanja mlaznica, temperature mlaznice, temperature ploče i sl.. Postavke ispisa korištene za model kapsule prikazane su na slici 23.



Slika 23. Postavke printa u FlashPrint-u

Konačne brzine i temperature u postavkama printa određene su metodom pokušaja i pogreške.

3.5. Metode karakterizacije

3.5.1. Ispitivanje oslobađanja dronedarona *in vitro*

Brzina oslobađanja dronedarona iz tiskanih oblika ispitana je metodom *in vitro*, a korišten je uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument (Slika 24).



Slika 24. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)

Uvjeti ispitivanja *in vitro* propisani su pravilnikom od strane FDA za odgovarajuću djelatnu tvar i dozirni oblik, a navedeni su u tablici 7. Pri izvedbi eksperimenata korištene su tzv. Japanske košarice za potapanje (Slika 25). Pomoću njih je osigurana uronjenost oblika u medij tijekom eksperimenta kako bi oblici bili izloženi najpovoljnijim hidrodinamičkim uvjetima.

Tablica 7. Procesni uvjeti ispitivanja brzine oslobađanja DNR-a metodom *in vitro*

Dozirni oblik	tableta
USP aparatura	II (lopatice)
Broj okretaja, min⁻¹	75
Temperatura, °C	37,0 ±0,5
Medij	fosfatni pufer
pH	4,5
Volumen pufera, mL	1000
Vrijeme uzorkovanja, min	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 270, 360, 420, 480, 540, 1440



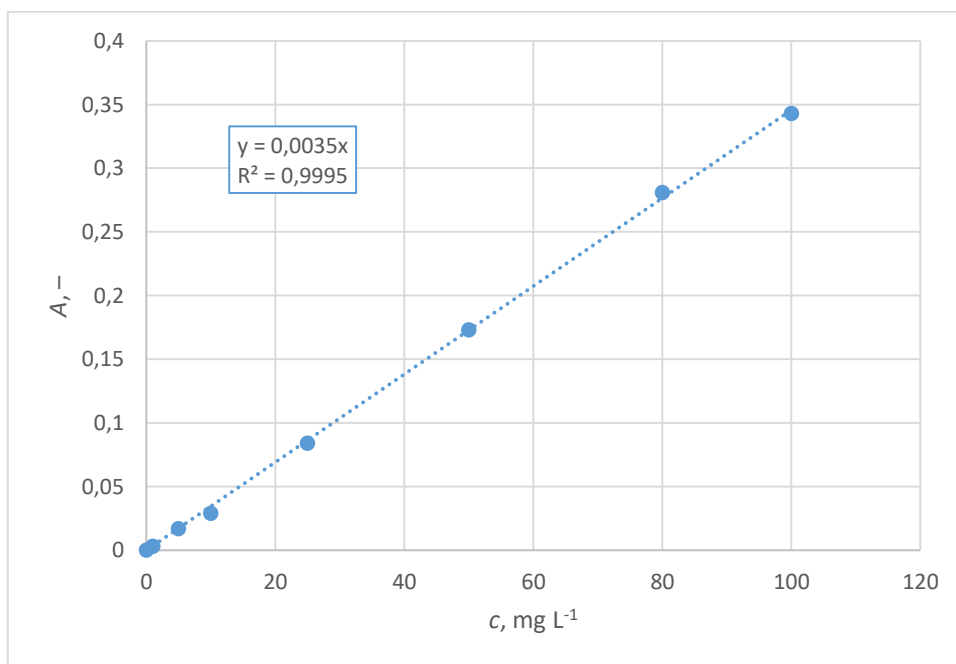
Slika 25. Prikaz košarice za potapanje

Uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra H-PTFE-45/25 veličine pora od 0,45 μm i analizirani na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu UV-1280 (Slika 26) pri valnoj duljini 289,8 nm što odgovara maksimumu apsorbancije dronedarona u fosfatnom puferu. Za analizu je korištena protočna kiveta od kvarca.



Slika 26. UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu)

Za određivanje umjernog pravca pripremljene su standardne otopine dronedarona u fosfatnom puferu koncentracije 1, 5, 10, 25, 50, 80, 100 ppm. Na temelju umjernog pravca (Slika 29) moguće je odrediti koncentraciju oslobođenog dronedarona u mediju u određenom vremenu.



Slika 29. Prikaz umjernog pravca

3.6. Obrada podataka

Analiza profila oslobađanja provedena je u dodatku za Microsoft Excel, DDSolver. [52] Tri su metode pristupa analizi kinetike oslobađanja sadržane u DDSolver-u: statističke metode, metode ovisne o modelu i metode neovisne o modelu. U metode neovisne o modelima spadaju tzv. omjer-testovi i testovi u kojima se provodi usporedba parova podataka. Usporedba parova podataka uključuje, pak, Rescignov indeks te Moore-Flannerove indekse, odnosno faktore sličnosti i razlike.

Faktor razlike (f_1) i faktor sličnosti (f_2)

Za određivanje ovih faktora, prvo se odrede profili oslobađanja referentnog (R) i ispitivanog uzorka (T), u tri do četiri ili više vremenskih točaka. Općenito, vrijednosti f_1 do 15 % (0 – 15) i f_2 veće od 50 % (50 – 100) pokazuju ekvivalentnost između dva profila. [53, 54]

Mogu se izračunati prema sljedećim izrazima:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right]}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100 \quad (2)$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\} \quad (3)$$

4. REZULTATI

U ovom poglavlju prikazani su rezultati printa kapsule te rezultati ispitivanja oslobađanja djelatne tvari.

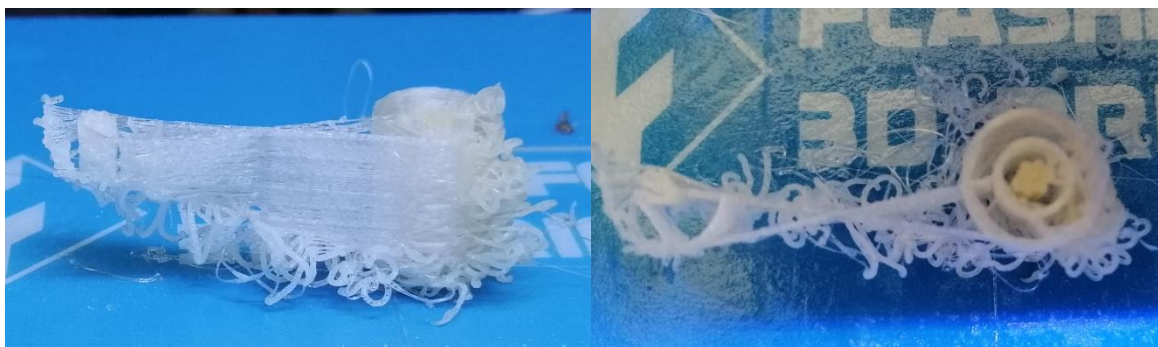
Na slikama 30 i 31 su prikazane kapsule kod kojih su postojali problemi prilikom tiska, dok su na slikama 32 i 33 prikazane prve uspješno printane kapsule sa komercijalnim filamentima i ekstrudiranim filamentima. Konačne postavke printa su prikazane u tablici 8. Napunjenja kapsula prahom omega-3 MK vidljiva je na slici 34, dok je na slici 35 prikazana zatvorena kapsula i kapsula unutar japanske košarice. Oslobađanja dronedarona *in vitro* ispitivanjem vidljivo je na slici 36.

Na slikama od 37 do 40 prikazani su profili oslobađanja DNR-a iz različitih uzoraka dok je na slici 41 prikazana usporedba profila.

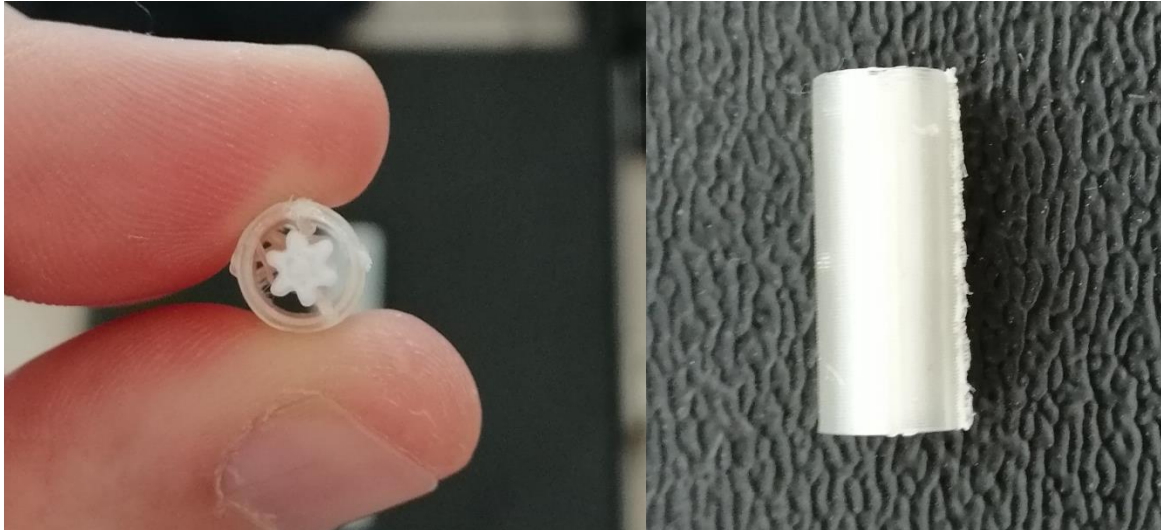
Slike od 42 do 44 prikazuju usporedbe profila oslobađanja koji su poslužili za određivanje faktora razlike (f_1) i faktora sličnosti (f_2) između referentnih i testnih uzoraka. Dok su u tablici 9 prikazane vrijednosti faktora razlike (f_1) i faktora sličnosti (f_2) za prethodno navedene grafove.



Slika 30. Problemi prilikom tiska kapsule



Slika 31. Tisak kapsule s uključenom opcijom Wall



Slika 32. Prikaz prvog modela printa s komercijalnim filamentima PVA i PLA

Tablica 8. Postavke ispisa prilikom printa

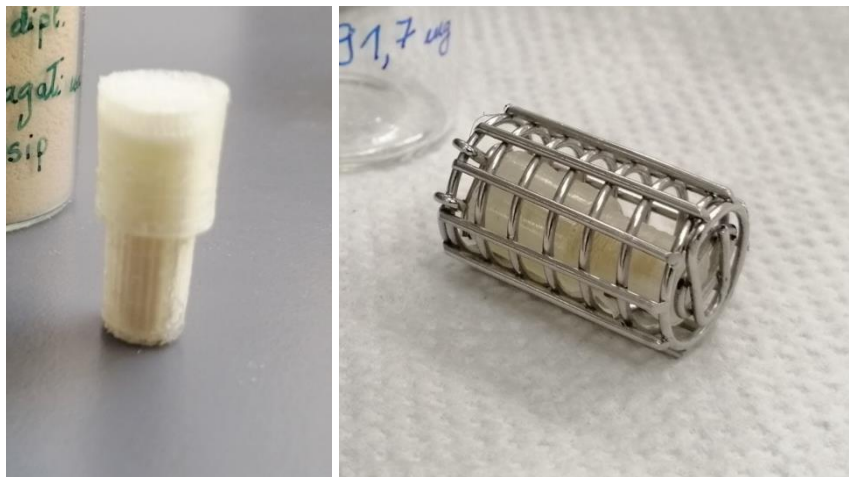
Parametar	Lijeva mlaznica PVA	Desna mlaznica DNR
Element	ovojnica + poklopac	zupčanik
Gustoća ispune	100 %	100 %
Temperatura mlaznice	195 °C	185 °C
Temperatura platforme	50 °C	50 °C
Brzina printa	30 mm/s	30 mm/s
Brzina putovanja	30 mm/s	30 mm/s
Pomoćne konstrukcije	Wall	Wall



Slika 33. Prvi uspješni tisak tijela s DNR



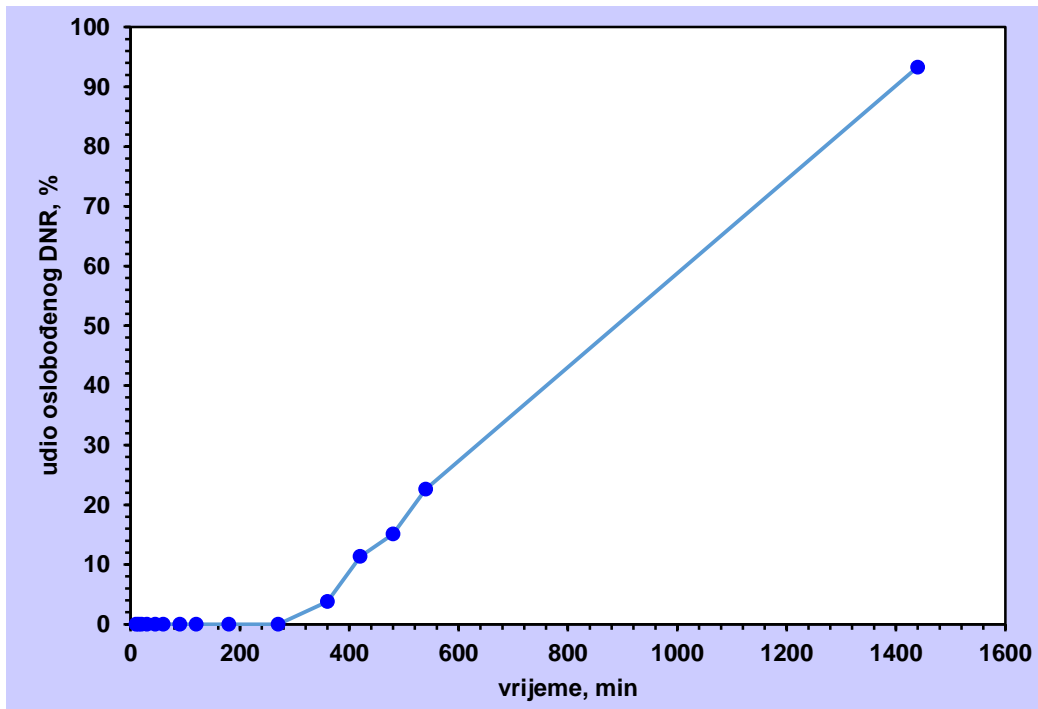
Slika 34. Prikaz napunjene kapsule s prahom omega-3 MK



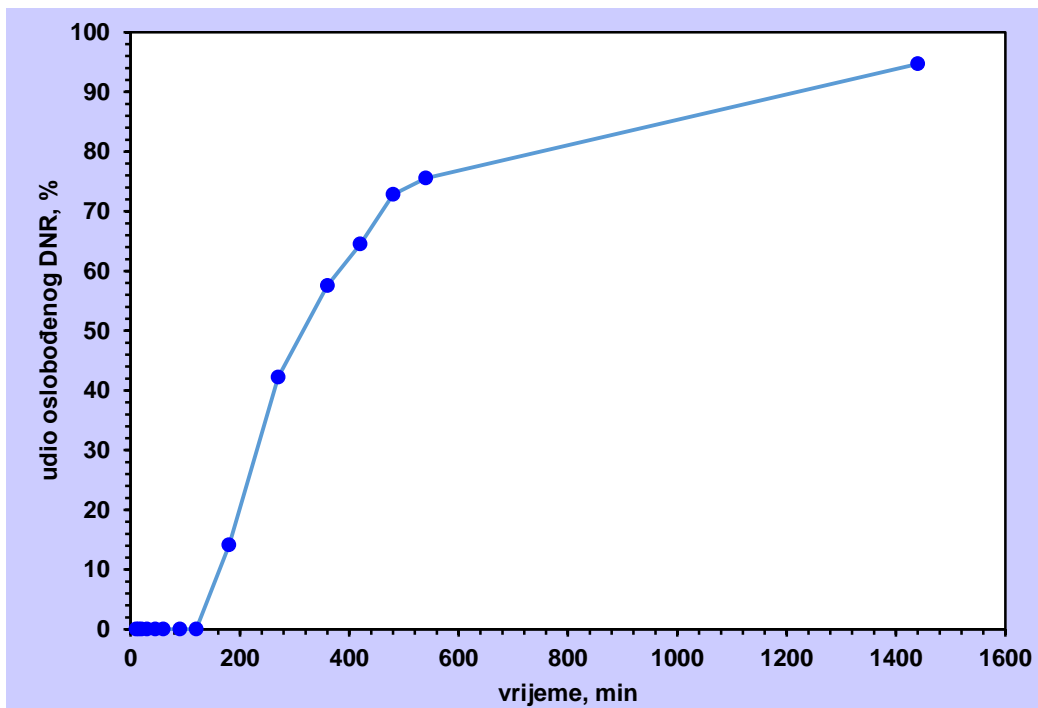
Slika 35. Prikaz zatvorene kapsule i kapsule u japanskoj košarici



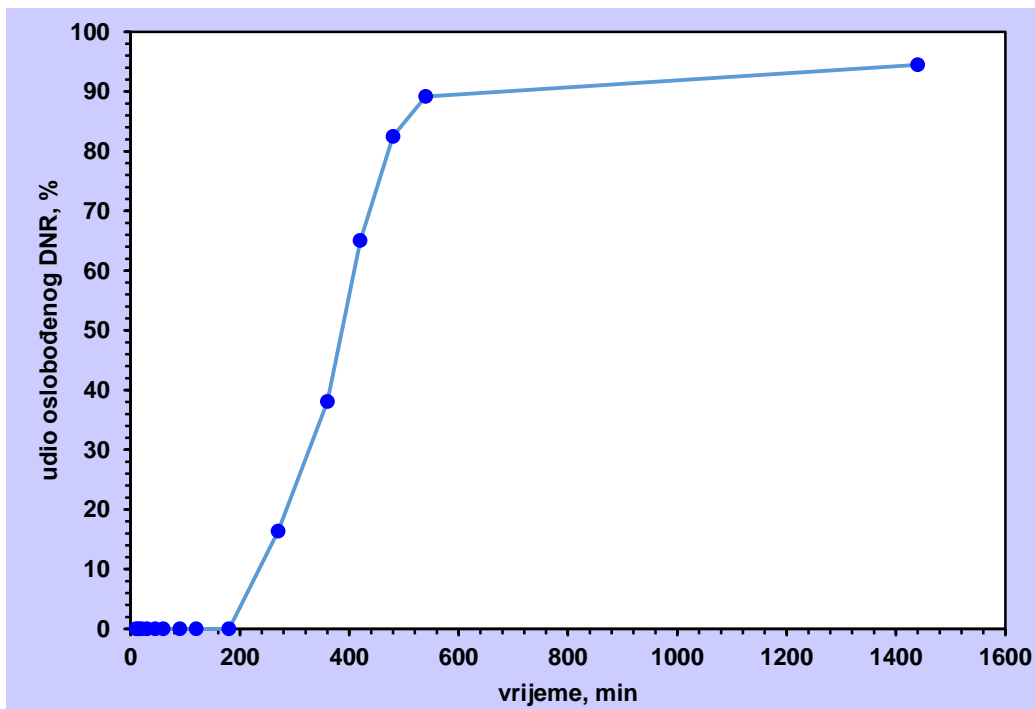
Slika 36. Ispitivanje oslobađanja dronedarona *in vitro*



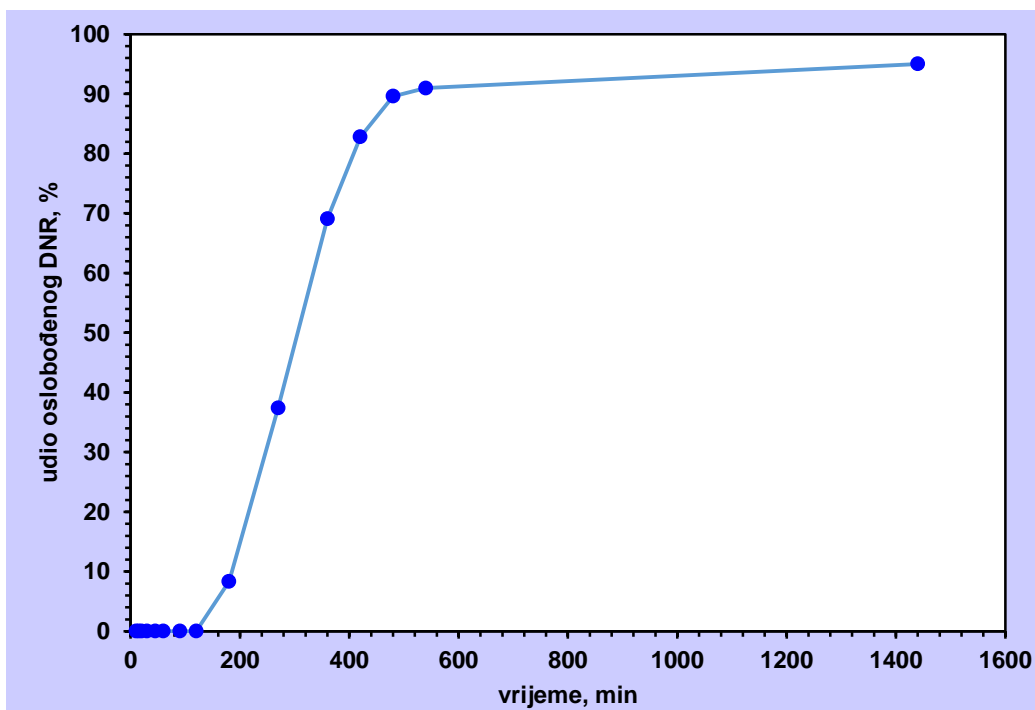
Slika 37. Profil oslobađanja DNR-a iz kapsule s 10 % DNR



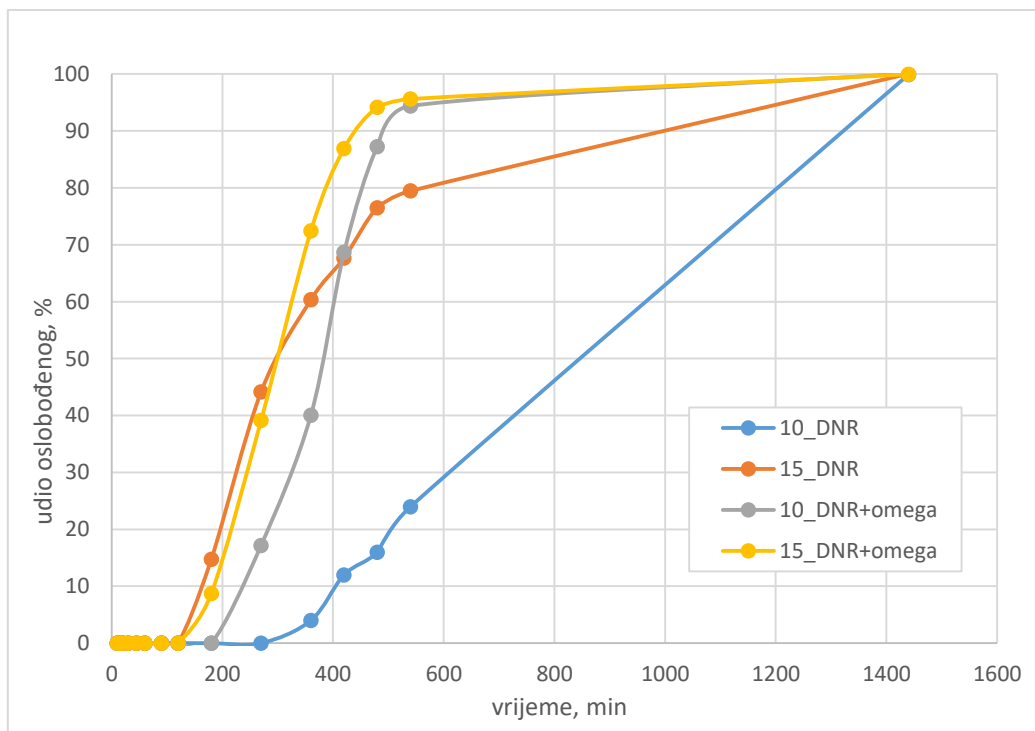
Slika 38. Profil oslobađanja DNR-a iz kapsule s 15 % DNR



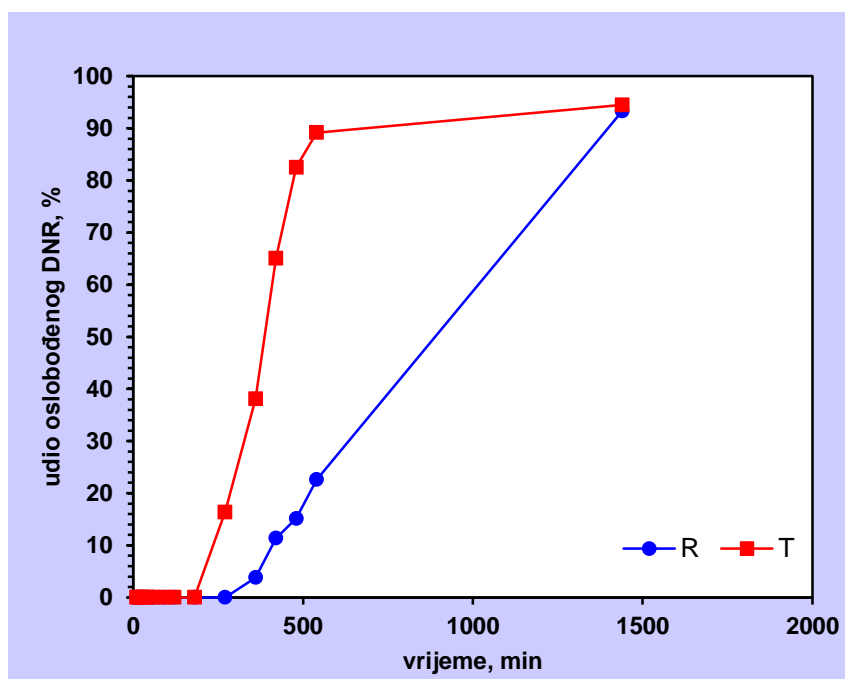
Slika 39. Profil oslobađanja DNR-a iz kapsule s 10 % DNR + omega-3 MK



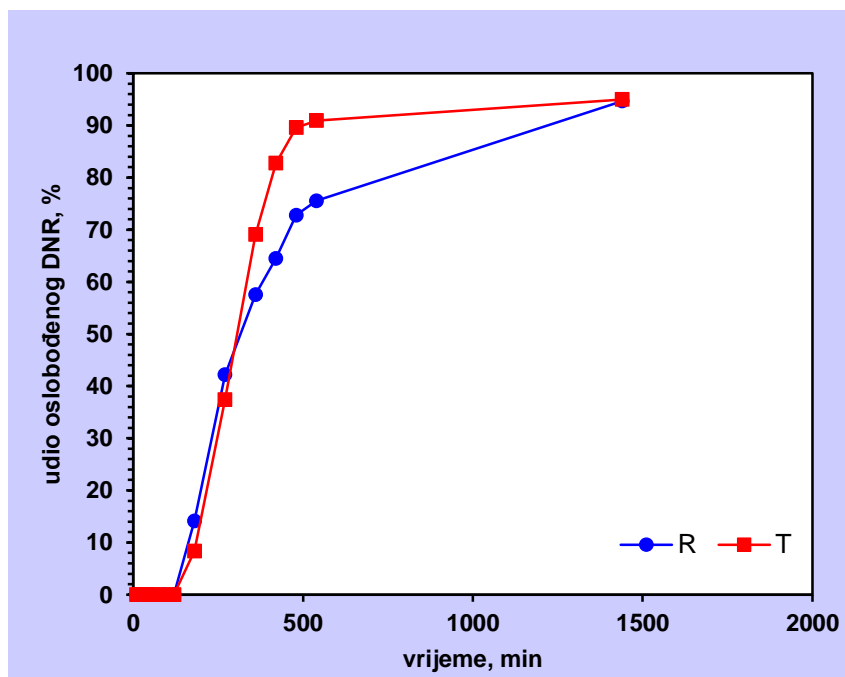
Slika 40. Profil oslobađanja DNR-a iz kapsule s 15 % DNR + omega-3 MK



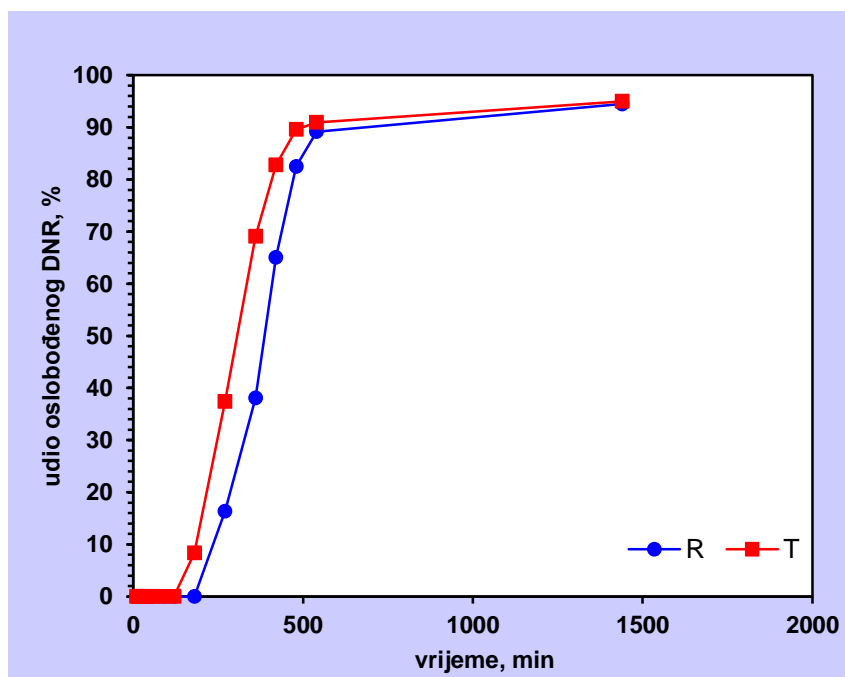
Slika 41. Usporedba profila oslobađanja DNR-a



Slika 42. Test određivanja faktora razlike f_1 i faktora sličnosti f_2 za 10 % DNR bez omega-3 MK (R) i s omega-3 MK (T)



Slika 43. Test određivanja faktora razlike f_1 i faktora sličnosti f_2 za za 15 % DNR bez omega-3 MK (R) i s omega-3 MK (T)



Slika 44. Test određivanja faktora razlike f_1 i faktora sličnosti f_2 za 10 % DNR (R) i 15 % DNR (T) s omega-3 MK

Tablica 9. Faktor razlike (f_1) i faktor sličnosti (f_2)

usporedba	10 % DNR s i bez omega-3 MK	15 % DNR s i bez omega-3 MK	10 % i 15 % s omega-3 MK
$f_1, \%$	164	17	23
$f_2, \%$	26	54	54

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bilo je povećanje bioraspoloživost djelatne tvari, dronedaron-hidroklorida, upotrebom kapsule s više odjeljaka što omogućuje dodatak pomoćnih tvari. Bioraspoloživost dronedaron-hidroklorida u nedostatku hrane je vrlo niska (do 4 %), a unosom hrane povećava se do 15 %, a posebno u prisutnosti masne hrane. [32] Hipoteza istraživanja jest da će se bioraspoloživost dronedaron-hidroklorida povećati uz prisutnost omega-3 masnih kiselina. U tu je svrhu dizajnirana kapsula koja u svojoj unutrašnjosti sadrži dronedaron-hidroklorid u polimernoj matrici, a oko njega se nalazi praškasta omega-3 MK. Na taj način moguće je istovremeno doziranje dvaju tvari, djelatne tvari i pomoćne tvari koja pospješuje bioraspoloživost. Dronedaron-hidroklorid odabran je kao modelna tvar.

Prilikom modeliranja kapsule potrebno je obratiti pozornost na složenost samog modela kapsule, tj. da li je ga je moguće printati. Nakon kreiranja prihvatljivog modela potrebno je odabrati najpovoljnije uvjete za print same kapsule. Kako je opisano u eksperimentalnom dijelu, unutarnji dio kapsule (zupčanik) printan je od PVA-PEG-DNR filameta dok je ovojnica printana od PVA filameta. Konačni uvjeti printa odabrani su metodom pokušaja i pogreške i prikazani su u tablici 8. Zanimljiva postavka koju omogućava program je opcija *Wall*. Ona se koristi kada se upotrebljavaju obje mlaznice kako bi se uklonio višak filameta koji curi s one mlaznice koja trenutno nije u upotrebi. [51] Također, potrebno je paziti na skladištenje samog filameta jer je higroskopan, tj. navlači vlagu na sebe. [47] Dužim stajanjem na zraku, filament gubi svoja svojstva i postaje neupotrebljiv za print.

Nakon što su šupljine u kapsulama ispunjene prahom omega-3 masne kiseline, kapsule se zatvore te je ispitano oslobađanje djelatne tvari *in vitro*. Pripremljene su dvije vrste kapsula, one koje sadrže 10 % DNR-a unutar PVA/PEG filameta i one s 15 %. *In vitro* profili oslobađanja DNR-a bez prisustva omega-3 MK (Slike 37 i 38) uspoređeni su s onima koji su nastali uz prisutnost omega-3 MK (Slike 39 i 40). Profili oslobađanja DNR-a kod svih ispitanih kapsula ukazuju na odgođeno oslobađanje djelatne tvari. Najprije dolazi do otapanja vanjske ovojnice od PVA, zatim medij prodire do omega-3 masne kiseline, a tek onda dolazi do otapanja unutrašnjosti kapsule (zupčanika) i oslobađanja dronedarona. Kod kapsule s 10 % DNR-a bez omega-3 masne kiseline (Slika 37) nakon inicijalne zadržke dolazi do oslobađanja DNR-a, a promjena udjela djelatne tvari u vremenu gotovo je linearna što ukazuje na model procesa prvoga reda. To može ukazivati na jednoliku raspodjelu DNR-a u filamentu. Kapsula koja sadrži 15 % DNR-a i nije ispunjena s omega-3 MK, pokazuje brže oslobađanje DNR-a

(Slika 38) u odnosu na kapsulu s 10 % DNR-a. Mogući razlog tomu je veća količina DNR-a u ovoj kapsuli pa je samim time veća pokretačka sila i brzina oslobađanja.

Brzine oslobađanja DNR-a iz kapsula ispitane su i uz dodatak omega-3 MK. Dodatkom omega-3 MK dolazi do porasta brzine oslobađanja DNR-a što se može uočiti na slikama 39 – 41. Usporede li se kapsule koje sadrže 10 % i 15 % DNR-a, i u ovom slučaju je vidljivo brže oslobađanje DNR-a u slučaju 15 %-tne formulacije (Slika 41). Kapsule koje sadrže 10 % DNR-a oslobode približno 38 % DNR-a nakon 360 minuta, dok u istom periodu kapsule s 15 % DNR-a oslobode čak 69 % djelatne tvari. Na slici 41 dane su usporedbe profila oslobađanja DNR-a iz svih ispitivanih kapsula. Usporedba kapsula sa i bez dodatka omega-3 MK daje zaključiti da omega-3 MK rezultiraju većom brzinom oslobađanja DNR-a što ukazuje na veću bioraspoloživost djelatne tvari. Također, usporedba profila oslobađanja pokazuje različito vrijeme zadržke (180 do 360 minuta) koje odgovara otapanju vanjske ovojnice i početku oslobađanja dronedarona. Taj period ovisi isključivo o strukturi vanjske ovojnice kapsule i za očekivati je da on bude jednak u svim ispitivanim kapsulama. Međutim, kako struktura ovojnice nije potpuno ujednačena, što je glavni nedostatak primijenjene tehnike ispisa, došlo je u različitim trenucima do proboja medija kroz ovojnicu. Također, brže oslobađanje DNR-a dalje će ovisiti i o strukturi zupčanika, odnosno o raspodjeli DNR-a unutar polimerne matrice.

Razlike u profilima oslobađanja kvantificirane su upotrebom faktora razlike i sličnosti koji su izračunati prema izrazima (2) i (3). Kao referentni uzorci (R) uzete su kapsule koje ne sadrže DNR; 10 % DNR, 15 % DNR. Kao testirani uzorci (T) uzete su kapsule s omega-3 MK; 10 % DNR-a + omega-3 MK, 15% DNR-a + omega-3 MK. Usporedba profila prikazana je slikama 42 i 43. Također su uspoređena oba profila oslobađanja DNR-a iz kapsula koje sadrže omega-3 MK; 10 % DNR + omega-3 MK, 15 % DNR + omega-3 MK (Slika 44). Vrijednosti faktora prikazane su u tablici 9. Metoda usporedbe profila često se koristi prilikom razvoja generičkih lijekova kod kojih se profili proizvedenog lijeka uspoređuju s izvornikom koji služi kao referentni uzorak. Općenito, vrijednosti f_1 do 15 % (0 – 15) i f_2 veće od 50 % (50 – 100) pokazuju ekvivalentnost između dva profila. [53, 54] Faktor razlike za prvi slučaj (10 % DNR) usporedbe iznosi 164 % što govori da uspoređivani uzorci nisu ekvivalentni, tj. da je dodatkom omega-3 MK povećana brzina oslobađanja. Istu hipotezu potvrdio je i faktor sličnosti od 26 % koji se ne nalazi unutar raspona od 50 do 100 %. U drugoj usporedbi profila oslobađanja (15 % DNR) faktor razlike iznosi 17 % dok je faktor sličnosti 54 %. S obzirom na definirane raspone, faktor razlike ukazuje na različitost profila dok je faktor sličnosti na

donjoj granici ekvivalentnosti. Manja razlika profila posljedica je već velike brzine oslobađanja iz kapsula koje sadrže 15 % DNR-a pa je i samo poboljšanje oslobađanja dodatkom omega-3 MK manje izraženo. Sličan trend dobiven je i kod usporedbe profila oslobađanja iz kapsula koje sadrže omega-3 MK. Faktor sličnosti iznosi 54 % čime bi bila potvrđena ekvivalentnost profila, dok faktor razlike s iznosom od 23 % ukazuje na različitost profila. Budući da nisu oba faktora unutar traženog raspona, nije potvrđena njihova ekvivalentnost i mora se uzeti u obzir da postoji razlika u brzini oslobađanja.

Dodatak omega-3 masne kiseline u kapsule koje sadrže DNR ugrađen u polimernu matricu dovele su do povećanja brzine oslobađanja u uvjetima *in vitro*. Ovakvi rezultati pokazuju moguće povećanje bioraspoloživosti DNR-a u uvjetima *in vivo*. Time je dokazana postavljena hipoteza o povećanju bioraspoloživosti DNR-a te je istovremeno pokazana prednost dizajnirane kapsule koja omogućuje istovremeno doziranje dviju djelatnih tvari.

5. ZAKLJUČCI

U radu je prikazan model i 3D tisak kapsule koja može sadržati više djelatnih tvari ili kombinacije djelatnih i pomoćnih tvari od kojih se jedna tvar ekstrudiranjem ugrađuje u polimerni filament dok se drugom tvari u praškastom obliku kapsula puni.

Razlika između profila oslobađanja kvantificirana je upotrebom faktora razlike i sličnosti. Faktori razlike pokazuju statistički značajnu razliku između profila oslobađanja, a najveću kod 10 %-tne formulacije.

Rezultati ispitivanja *in vitro* su pokazali veću brzinu oslobađanja dronedarona u mediju u kojem su prisutne omega-3 masne kiseline što ukazuje na povećanje bioraspoloživosti dronedarona *in vivo*.

Dizajniranom i proizvedenom kapsulom moguće je istovremeno dozirati dvije djelatne/pomoćne tvari.

6. LITERATURA

- [1] URL: <https://all3dp.com/2/history-of-3d-printing-who-invented-the-3d-printer/> (pristup 28.7.2022.)
- [2] URL: https://individual.troweprice.com/staticFiles/Retail/Shared/PDFs/3D_Printing_Infographic_FINAL.pdf (pristup 28.7.2022.)
- [3] URL: <https://www.3dglobe.net/sla> (pristup 28.7.2022.)
- [4] URL: <https://dunwoody.edu/news/2016/stratasys-co-founder-s-scott-crump-to-keynote-dunwoody-college-2016-commencement/> (pristup 2.8.2022.)
- [5] URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms#D> (pristup 2.8.2022.)
- [6] D. Godec, M. Šercer, Aditivne tehnologije – 4. industrijska revolucija?, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 1-3.
- [7] URL: https://3dsourced.com/3d-printing-technologies/fused-deposition-modeling-fdm/#FDM_VS_FFF (pristup 28.7.2022.)
- [8] URL: <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/introduction-fdm-3d-printing> (pristup 28.7.2022.)
- [9] N. Krznar, M. Šercer, A. Pilipović, Razvoj i izrada polimernog proizvoda pomoću taložnog očvršćivanja, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 9-15.
- [10] N. Guo, M. C. Leu, Additive manufacturing: technology, applications and research needs, Front. Mech. Eng. 8 (2013) 215-243.
- [11] 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.
- [12] A. Awad, S. J. Trenfield, A. Goyanes, S. Gaisford, A. W. Basit, Reshaping drug development using 3D printing, Drug Discovery Today 23 (2018) 1547–1555.
- [13] 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.

- [14] S. A. Khaled, J. C. Burley, M. R. Alexander, J. C. Roberts, Desktop 3D printing of controlled.
- [15] URL: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/3d-printing-in-the-pharmaceutical-industry-where-does-it-currently-stand-0002> (pristup 3.8.2022.)
- [16] URL: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/initiative/> (pristup 3.8.2022.)
- [17] H. Öblom, M. Preis, 3D-Printed Drugs for Children - Are We Ready Yet?, AAPS Pharm. Sci. Tech. 18 (2016) 303–308.
- [18] A. W. Basit, S. Gaisford, 3D Printing of Pharmaceuticals, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series (2018)
- [19] A. Goyanes, F. Fina, A. Martorana, D. Sedough, S. Gaisford, A. W. Basit, Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. Int. J. Pharm. 527 (2017) 21–30.
- [20] S. A. Khaled, J. C. Burley, M. R. Alexander, J. Yang, C. J. Roberts, 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. J Control Release. 217 (2015) 308–14.
- [21] M. A. Alhnan, Emergence of 3D printed dosage forms: Opportunities and challenges. Pharm. Res. 33 (2016) 1817–1832.
- [22] K. Kežerić, J. Petanjek, A. Poropat, E. Vukelić, 3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije – od filamenta do tablete, Rektorova nagrada, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
- [23] E. Govorčin Bajsić, Prerada Polimera, Interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017.
- [24] URL: http://www.industrialextrusionmachinery.com/types_of_plastic_extruders_ram_extruder.html (pristup 4.8.2022.)
- [25] R. Jani, D. Patel, Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film, Asian J. Pharm. 10 (2015) 292-305.
- [26] A. Jozinović, Svojstva kukuruznih snack proizvoda obogaćenih s nusproizvodima prehrambene industrije, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku, 2015.
- [27] H. Patil, R. V. Tiwari, M. A. Repka, Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation, AAPS PharmSciTech 17 (2016) 20-42.

- [28] Particle Sciences, Drug development services, Hot melt extrusion, Technical Brief 3 (2011) 1-2.
- [29] M. Karl, D. Djuric, K. Kolter, Pharmaceutical Excipients for Hot-Melt Extrusion, *Pharmaceutical Technology*, 35 (2011) 74-82.
- [30] URL: <http://www.cvpharmacology.com/antiarrhy/antiarrhythmic> (pristup 8.8.2022.)
- [31] M. Bilušić, A. Bilušić, Antiaritmici: Principi farmakoterapije kardiovaskularnih bolesti, *Medicus* 19 (2010) 197-202 .
- [32] F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, *J. Acute. Dis.* 5 (2016) 102-108.
- [33] M. Vamos, S. H. Hohnloser, Amiodarone and Dronedarone: An Update, *Trends Cardio. Med.* 26 (2016) 597-602.
- [34] European Medicines Agency, ASSESSMENT REPORT FOR Multaq; International Non-proprietary Name: dronedarone, Procedure No. EMEA/H/C/001043, 2009.
- [35] URL: <https://krenizdravo.dnevnik.hr/prehrana/dodaci-prehrani/povijest-kapsula-od-drevnog-egipta-do-danasnjih-lijekova> (pristup 10.8.2022.)
- [36] URL: <https://hr.capsuletabletmachine.com/news/solid-dosage-forms-capsules28618299.html> (pristup 10.8.2022.)
- [37] Particle Sciences, Drug development services, In vitro dissolution testing for solid oral dosage forms, Technical Brief 5 (2010) 1-2.
- [38] G. Singhvi, M. Singh, Review: In vitro drug release characterization models, *Int. J. Pharm. Stud. Res.* 2 (2011) 77-84.
- [39] B. Rama, V. Sandhiya, M. Swetha, G. Rathnam, U. Ubaidulla, Pulsatile drug delivery: A comprehensive review, *IJPDT* 5 (2015) 125-130.
- [40] S. Kumar, R. Kumar, S. Garg, J. Kirar, S. Sigroha, A dissolution test apparatus: A comprehensive review, *IJPPR* 5 (2014) 1142-1149.
- [41] 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.

- [42] 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.
- [43] P. Costa, J.M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, Eur. J. Pharm. Sci. 13 (2001) 123-133.
- [44] S. Dash, P.N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems, Acta Pol. Pharm. 67 (2010) 217-223.
- [45] URL: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=European-Community-\(EC\)-Number](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=European-Community-(EC)-Number) (pristup 22.8.2022.)
- [46] 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.
- [47] Z. Janović, Polimerizacije i polimeri, HDKI, Zagreb, 1997.
- [48] URL: https://www.sigmaaldrich.com/HR/en/product/sial/p5413?gclid=Cj0KCQjw0oyYBhDGARIsAMZEUmsUDBepOsR7MvVBiToenpyblOGuTrLn69buwEL6HjwIAyOuEM5AicaAvIeEALw_wcB (pristup 22.8.2022.)
- [49] A. P. Simopoulos, Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. Food Review International. 20 (2004) 77-90.
- [50] A. C. Rustan, C. A. Drevon, Fatty Acids: Structures and Properties; 2005.
- [51] Flashforge inventor 3D printer user guide.
- [52] Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, A. Zou, W. Li, C. Yao, S. Xie, DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles, AAPS J. 12 (2010) 263–271.
- [53] Y. Qiu, Y. Chen, Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice, Elsevier, 2017.
- [54] J. Dressman, J. Krämer, Pharmaceutical Dissolution Testing, Taylor & Francis Group, 2005.