

3D-tiskanje kapsula kontroliranog otpuštanja

Vinčić, Josip

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:990151>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Josip Vinčić
DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Josip Vinčić

3D-tiskanje kapsula kontroliranog otpuštanja

Diplomski rad

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2018.

SAŽETAK

3D-tiskanje kapsula kontroliranog otpuštanja

U posljednje vrijeme ubrzanim razvojem tehnologije 3D tiska otvorila se mogućnost njene primjene u mnogim industrijama, pa tako i u farmaceutskoj industriji. Tehnologija 3D tiska je zaslužna za modernizaciju farmaceutske industrije zbog brojnih prednosti poput jednostavnosti izrade modela i mogućnosti tiskanja složenih oblika. Prihvatanje 3D tiska u farmaceutskoj industriji dokazuje i prva 3D tiskana tableta odobrena od strane FDA.

U ovom istraživanju dizajnirana i 3D tiskana su dva modela kapsula. Modeli *Super-H* i *Limenka* dizajnirani su u svrhu kontroliranog otpuštanja djelatne tvari. Kapsule su tiskane iz poli(vinil-alkohola), biorazgradivog farmaceutski prihvatljivog polimera. U radu kao modelni lijek korišten je dronedaron hidroklorid, lijek za liječenje srčane aritmije. U radu provedeno je ispitivanje otpuštanja bojila iz kapsula, optička analiza opne modela *Super-H* i otpuštanje dronedaron hidroklorida u fosfatnom puferu pH vrijednosti 4,5, otopini FeSSIF koja simulira nahranjene uvijete tankog crijeva i otopini FaSSIF koja simulira gladne uvijete također tankog crijeva.

U rezultatima je vidljivo da modifikacije debljini opni poklopaca modela *Super-H* imaju značajan utjecaj na brzinu otpuštanja, te se kombinacijom poklopaca može kontrolirati otpuštanje. Modelom *Limenka* se također postiže kontrolirano produljeno otpuštanje. Dizajnom kapsula moguća je kontrola otpuštanja lijeka modificiranjem debljini stijenki i prilagodbom geometrije.

Ključne riječi: 3D-tisak, taložno sraščivanje, kontrolirano otpuštanje, dronedaron-hidroklorid, kapsule

ABSTRACT

3D printing of capsules for controlled drug release

Recently, the accelerated development of 3D printing technology has opened up the possibility of its application in many industries, including the pharmaceutical industry. 3D printing technology has a major contribution to the modernization of the pharmaceutical industry due to its many advantages, such as the simplicity of model design and the ability to print complex forms. Acceptance of the 3D printing in the pharmaceutical industry is also proven by FDA approval of the first 3D printed tablet.

In this research, two capsule models were designed and 3D printed. *Super-H* and *Limenka* models are designed for the purpose of controlled release of the active substance. Capsules are printed from poly(vinyl-alcohol), a biodegradable pharmaceutically acceptable polymer. As a model drug in this research dronedarone hydrochloride, a medicine for cardiac arrhythmia was used. The study investigates the release of the dye powder from the capsules, the optical analysis of the quality of *Super-H* membrane and the release of dronedarone hydrochloride in phosphate buffer pH 4.5, a FeSSIF solution that simulates fed state intestinal fluid and FaSSIF solution that simulates the fasted state intestinal fluid.

The results show that the modification of the membrane thicknesses of the *Super-H* capsule cover has a significant effect on the release rate. Controlled release can be achieved with the combination of caps. The model *Limenka* achieves controlled extended release. Capsule design allows control of drug release by modifying the thickness of the wall and adjusting the geometry of capsules.

Key words: 3D printing, fused deposition modelling, controlled release, dronedarone hydrochloride, capsule

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Antiaritmijska sredstva	2
2.2. Dronedaron-hidroklorid	2
2.2.1. Kemijska struktura dronedaron hidroklorida	3
2.2.2. Apsorpcija dronedarona	4
2.3. Otpuštanje djelatne tvari	4
2.3.1. <i>In vivo</i> i <i>in vitro</i> metode otpuštanja djelatne tvari	8
2.3.2. Ispitivanje otpuštanja djelatne tvari	10
2.4. Veličina kapsula	11
2.5. Aditivna proizvodnja	12
2.5.1. Podjela aditivnih tehnologija	13
2.5.2. Taložno sraščivanje (FDM)	14
2.6. 3D-tiskanje u farmaceutskoj industriji	15
3. EKSPERIMENTALNI DIO	16
3.1. Materijali	16
3.1.1. Dronedaron-hidroklorid	16
3.1.2. Poli(vinil-alkohol)	16
3.2. Dizajn modela kapsula	17
3.2.1. Izrada skice modela	17
3.2.2. Izrada CAD skice i 3D-modela	19
3.3. 3D tisak	23
3.3.1. 3D-printer	23
3.3.2. Uvjeti tiskanja	24
3.4. Ispitivanje brzine otpuštanja	25
3.4.1. Test s bojama	26
3.4.2. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona iz kapsula	26
4. REZULTATI I RASPRAVA	30
5. ZAKLJUČAK	41
6. POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA	42
7. LITERATURA	43
ŽIVOTOPIS	45

1. UVOD

Personalizirana proizvodnja danas je sve više prisutna na tržištu. Proizvodi poput mobitela, namještaja, obuće i sl. jednostavno se mogu prilagoditi osobnim potrebama. S druge strane, personalizacija lijekova i farmaceutskih proizvoda još uvijek nije personalizirana, ali sve se više razvija ideja personalizacije i u ovom području. Napredak tehnologije omogućuje ostvarivanje tog cilja, tehnologija aditivne proizvodnje odnosno trodimenzionalni tisak jedna je od tehnologija koja pruža mogućnost napretka proizvodnje u farmaceutskoj industriji. Izrada kapsula trodimenzionalnim tiskom omogućuje kontroliranje mehanizma otpuštanja lijeka pomoću dizajna unutarnjih i vanjskih dijelova kapsule. Na ovaj način razmišljanja otvara se mogućnost dizajna više stotina modifikacija jednog modela od kojeg bi svaka modifikacija imala specifične karakteristike otpuštanja. Osim modifikacija kapsula za jedan lijek postoji i mogućnost dizajniranja kapsule koja bi sadržavala dva ili više različitih djelatnih tvari. Trodimenzionalni tisak posljednjih je godina gotovo postao svakodnevica zahvaljujući razvoju tehnologija i sniženju cijena alata.

Cilj ovog rada bio je proizvesti kapsule različite geometrije koje mogu sadržavati jednu ili dvije djelatne tvari, a kojima će biti moguće postići različito otpuštanje djelatne tvari. Kapsulama je bilo potrebno osmisliti geometriju, izraditi ih tehnologijom 3D-tiska te odrediti profile oslobađanja dronedaron-hidroklorida u različitim medijima.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Antiaritmijska sredstva

Nepravilan rad srca odnosno aritmija poput sinusne bradikardije, ventrikularne fibrilacije, ventrikularne takihardije i supraventrikularne tahikardije liječe se antiaritmijskim sredstvima. [1] Danas su uz antiaritmike poznate i druge metode liječenja aritmija (kateterska ablacija, elektrostimulacija srca i sl.), no i dalje su antiaritmici najčešće upotrebljavana terapija u prevenciji i liječenju nepravilnog ritma srca. Antiaritmici mijenjaju provodnost iona kroz staničnu membranu, te na taj način mijenjaju fizikalne osobine akcijskog potencijala. Prema Vaughan-Williamsovoj antiaritmici su podjeljeni u pet glavnih skupina s obzirom na svoj dominantni mehanizam djelovanja: I. skupina – blokatori natrijskih kanala; II. skupina – blokatori beta-adrenergičkih receptora; III. skupina – blokatori kalijevih kanala; IV. skupina – blokatori kalcijevih kanala i 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. [2]

2.2. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron je derivat amiodarona koji je preporučan kao njegova zamjena[3] za liječenje atrijalne fibrilacije (AF) i atrijalnog podrhtavanja (AFL). Amiodaron je zbog svoje strukture, koja sadrži jod, potencijalno toksičan te može uzrokovati bolesti poput plućne fibroze, bolesti jetre, bolesti štitnjače te bolesti kože. U kliničkim je ispitivanjima utvrđeno da dronedaron pokazuje bolja svojstva od amiodarona, poput kraćeg vremena poluraspada, smanjenu lipofilnost i zanemarivu kardiovaskularnu toksičnost. Poluvrijeme uklanjanja dronedarona je puno manje (13 – 19 h) nego što je to kod amiodarona (nekoliko tjedana). Također, dokazano je da je dronedaron sasvim siguran i učinkovit lijek u kontroli sinusnog ritma i smanjenu ventrikularne proaritmije. Osim amiodarona postoje i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje atrijalne fibrilacije (AF) ili srčane aritmije poput sotalola, prokainamida, lidokaina, propafenona i flekainida. [4] Međutim, od svih lijekova korištenih za liječenje AF-a amiodaron pokazuje najveći potencijal za osiguravanje stabilnog sinusnog ritma srca.[3]

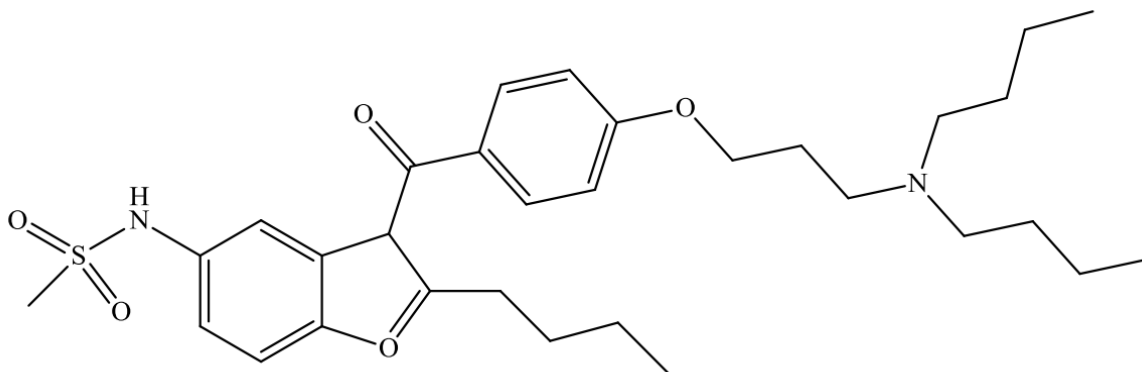
Dronedaron je propisan za liječenje kardiovaskularnog sustava pacijenata koji imaju paroksizmalne ili trajne atrijske fibrilacije kako bi se smanjila mogućnost za hospitalizaciju. Odobren je 2. srpnja 2009. godine od strane FDA (Food and Drug Administration) za kliničku upotrebu za atrijalnu fibrilaciju. Trgovački naziv oralnih tableta dronedarona je Multaq (Slika 1) kojeg prodaje svjetska tvrtka Sanofi Aventis iz Pariza.



Slika 1. MULTAQ tablete dronedarona

2.2.1. Kemijska struktura dronedaron hidroklorida

Prema IUPAC-u nomenklatura dronedarona je: N-(2-butyl-3-(p-(3-(dibutylamino)propoksi)benzoi)-5-benzofuranil) metan sulfonamid. Njegova molekulska formula je $C_{31}H_{44}N_2O_5S$ s molekulskom masom $556,758 \text{ g mol}^{-1}$ odnosno $593,215 \text{ g mol}^{-1}$ za dronedaron hidroklorid. Dronedaron hidroklorid je bijeli ne higroskopi fini prah, gotovo ne topiv u vodi, slabo topiv u acetonitrilu, topiv u etanolu, te slobodno topiv u metanolu, metilen kloridu i dimetil sulfoksidu.[5] Dronedaron (Slika 2) se bazira na strukturi amiodarona, s ciljem smanjenja štetnog utjecaja amiodarona na ljudski organizam i smanjenja poluvremena uklanjanja.



Slika 2. Kemijska struktura dronedarona

Iz amiodarona su uklonjene dvije jodne skupine zbog visokog rizika od oštećenja nekih organa kao štitnjače i jetre. Vrijeme poluraspada je smanjeno dodatkom metil-sulfonamidne skupine čime je smanjena lipofilnost sloja. Dronedaron je u prirodi kristalan s temperaturom 4 tališta između 149 °C i 153 °C. Također, pokazuje aktivnost u svakoj od četiri Vaughan-Williamsove antiaritmijske skupine lijekova. [6]

2.2.2. Apsorpcija dronedarona

Oralno doziranje dronedarona uz hranu znatno povećava njegovu apsorpciju u organizam na najmanje 70 %. Iako je apsorpcija dobra kada se uzima uz hranu, bioraspoloživost dronedarona je samo 15 % zbog prolaska prvog pre-sistemskeg metabolizma. Vezanje za proteine u plazmi je veće od 98 % te se maksimalna koncentracija dronedarona u krvi postiže otprilike četiri sata nakon oralnog doziranja. Kontinuiranom primjenom tableta dva puta na dan, po 400 mg dronedarona, koncentracija ljekovitog oblika u krvi postane stalna te iznosi 84 – 147 ng mL⁻¹. [5]

2.3. Otpuštanje djelatne tvari

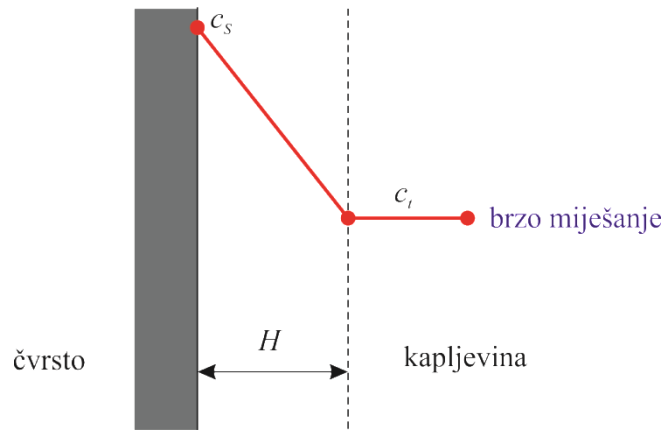
Otpuštanje djelatne tvari je proces u kojem se djelatna tvar otpušta iz lijeka te se podvrgava apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju (ADME) te postaje dostupna farmakološkom djelovanju. Otpuštanje tvari može se opisati na nekoliko načina: trenutno otpuštanje, modificirano otpuštanje, odgođeno otpuštanje, produženo otpuštanje, kontrolirano

otpuštanje i impulsno otpuštanje. Trenutno je otpuštanje ono u kojem se djelatna tvar otapa u što kraćem razdoblju bez namjere za odlaganjem ili produljenjem otpuštanja apsorpcije djelatne tvari. Modificirano otpuštanje djelatne tvari uključuje odgođeno i produženo otpuštanje. Kod odgođenog otpuštanje dolazi do kontroliranog otpuštanja kojem je cilj postizanje dostupnosti lijeka tijekom duljeg vremenskog razdoblja, održavanje konstantne razine koncentracije djelatne tvari kroz vrijeme ili oslobađanje u točno određenom dijelu probavnog trakta. Produženo otpuštanje podrazumijeva oslobađanje djelatne tvari tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Naposljetku, kontrolirano otpuštanje uključuje produženo i impulsno otpuštanje. Impulsno otpuštanje uključuje otpuštanje djelatne tvari u točno određenim vremenskim intervalima, nakon konzumiranja lijeka, koji su programirani samim ljekovitim pripravkom.

Otapanje je farmaceutski definirano kao brzina prijenosa tvari s čvrste površine u otapalo pod standardiziranim uvjetima granice tekuće-čvrsto, temperature i sastava otapala. Osnovni korak otapanja lijeka je reakcija krute tvari s otopinom i/ili komponentama medija za otapanje. Ova reakcija se odvija na međufaznoj površini i stoga kinetika otapanja ovisi o tri faktora, protoku medija za otapanje, brzini reakcija na granici faza i molekulskoj difuziji molekula lijeka od 5 granice faza u masu otopine. Na otpuštanje se može utjecati promjenom brzine miješanja, temperature, viskoznosti, pH vrijednosti, sastavom otapala te kombinacijom različitih pomoćnih tvari u dozirnom obliku.

Modeli koji opisuju brzinu otpuštanja djelatne tvari postavljeni su za tablete, ali se mogu primjenjivati i za druge oblike. Prema Higuchiju postoje tri modela koja mogu, samostalno ili u kombinaciji, opisati mehanizam otpuštanja:

1. Model difuzijskog sloja (Slika 3) – pretpostavlja da sloj kapljevine debljine H ostaje nepokretan uz čvrstu površinu dok većina kapljevine prelazi preko površine određenom brzinom. Pretpostavlja se da je reakcija između krutine i kapljevine trenutačna te dolazi do stvaranja zasićene otopine (c_s) krute tvari u mirujućem difuzijskom sloju.[7]



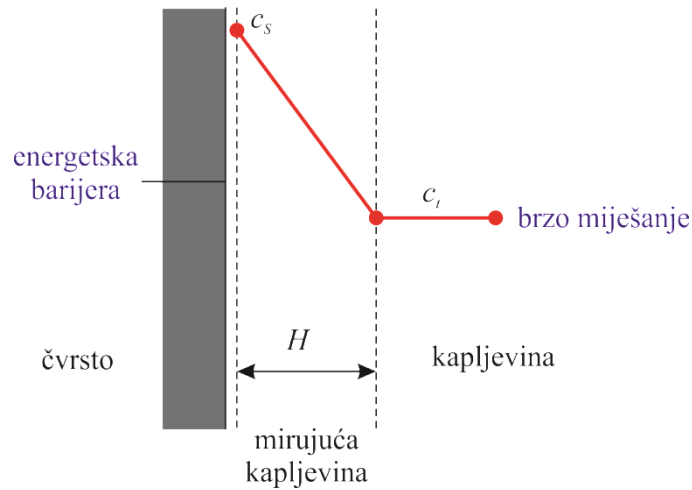
Slika 3. Model difuzijskog sloja [8]

Brzina otapanja je tada u cijelosti kontrolirana difuzijom čvrstih molekula iz difuzijskog sloja u masu otopine prema prvom Fickovom zakonu:

$$J = -D_f \cdot \frac{dc}{dx} \quad (2.1.)$$

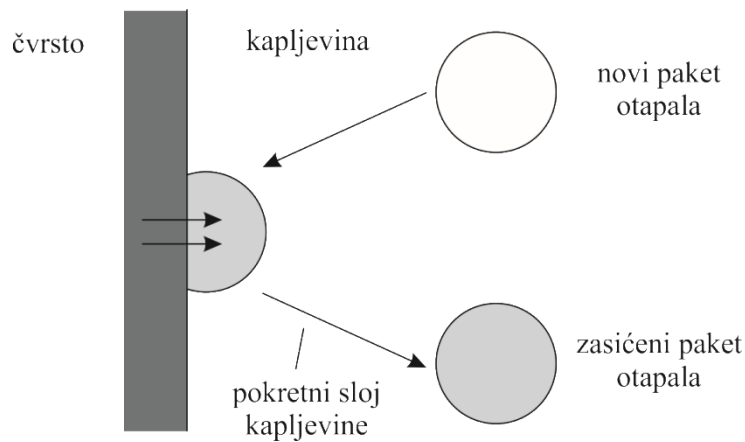
gdje J predstavlja količinu tvari u jediničnom vremenu koja prolazi kroz površinu, D_f je difuzijski koeficijent, a dc/dx koncentracijski gradijent. Nakon nekog vremena t , koncentracija na granici difuzijskog sloja i otopine postaje c_t . Jednom kada čvrste molekule prijeđu u otopinu, pretpostavlja se da je miješanje brzo i da koncentracijski gradijent nestaje.

2. Model površinske barijere (Slika 4) – u ovom modelu pretpostavlja se da reakcija na granici faza nije trenutačna zbog velike energetske barijere koja se mora nadvladati da bi se krutina mogla otopiti. Nakon toga mehanizam otapanja je isti kao u modelu difuzijskog sloja, gdje koncentracija tvari u nepokretnom sloju nakon vremena t iznosi c_t . Brzina difuzije je relativno veća u usporedbi s prevladavanjem energetske barijere koja ograničava brzinu u procesu otapanja.[7]



Slika 4. Model površinske barijere [8]

3. Danckwertov model (Slika 5) – pretpostavlja da makroskopski paketi otapala dosegnu granicu faza vrtložnom difuzijom na slučajan način



Slika 5. Danckwertov model[8]

Na granici faza paket apsorbira otoplenu tvar u skladu sa zakonima difuzije, a zatim je zamijenjen novim paketom otapala. Ovaj površinski proces obnavljanja se odnosi na brzinu transporta otopljene tvari, a time i na otapanje. [7]

Ovisno o fizikalnim i kemijskim karakteristikama polimernih materijala, mehanizam otpuštanja aktivne tvari iz polimerne matrice se može karakterizirati u skladu s tri glavna procesa:

1. Difuzija aktivne tvari iz nedegradiranog polimera (difuzijski kontroliran proces);
2. Poboljšana difuzija lijeka zbog bubrenja polimera (proces kontroliran bubrenjem);
3. Otpuštanje tvari zbog degradacije polimera i erozije (proces kontroliran erozijom).

Difuzija je uključena u sva tri procesa. Kod polimera koji nisu biorazgradivi, otpuštanje djelatne tvari se događa difuzijom ili bubrenjem zbog koncentracijskog gradijenta između otopine i polimera. Kod biorazgradivih polimera otpuštanje je kontrolirano hidrolitičkim cijepanjem polimernih lanaca zbog kojeg dolazi do erozije matrice, iako difuzija može biti i dalje dominantan proces kada je erozija spora. [9]

2.3.1. *In vivo* i *in vitro* metode otpuštanja djelatne tvari

Ljekoviti oblici se mogu ispitati *in vitro* (izvan živog organizma u umjetno stvorenim uvjetima) ili *in vivo* (ispitivanje u živom organizmu). Prva ispitivanja koja se provode su ispitivanja *in vitro* koja pokazuju određena svojstva ljekovitog oblika, ali nikako ne daju pouzdane prognoze o oslobađanju *in vivo* te se zbog toga trebaju provoditi dodatna *in vivo* ispitivanja. No, ako se postigne usporedba između farmaceutске i biološke raspoloživosti i ovi testovi dobivaju važnost. Određivanje oslobađanja ljekovite tvari iz oblika *in vitro* nikako nije zamjena za studije bioraspoloživosti, ali može biti korisno za razvitak oblika, a nakon dobivanja usporedbe s pokusima *in vivo* i za nadzor proizvodnje. *In vitro* određivanje oslobađanja lijeka primjenjuje se tijekom razvoja novog pripravka. Ako se nakon zaključenih *in vivo* istraživanja utvrdi da novi pripravak posjeduje traženi učinak, tada se mogu pokušati korelirati rezultati *in vitro* i *in vivo* eksperimenata. Bitni parametri u korelacijama su, s jedne strane, udio oslobođenog lijeka nekom standardnom *in vitro* metodom nakon određenog vremena te, s druge strane, postignute koncentracije lijeka u plazmi, vrijeme potrebno da se postigne maksimalna koncentracija, kumulativna frakcija lijeka izlučenog u urin, površina ispod krivulja, mjerljivi farmakološki učinak ili koji drugi parametar. Ako se uspije naći bitna korelacija, tada se pri vrednovanju određenog pripravka i dalje može upotrebljavati *in vitro* metoda umjesto *in vivo* metode.

Ideja da se ispitivanjem brzine oslobađanja ljekovite tvari *in vitro* može predvidjeti ponašanje iste tvari *in vivo* i kasnije uspostavljanje *in vivo* – *in vitro* korelacije (IVIVK) doveli su do osjetnijeg razvoja testa oslobađanja (engl. dissolution test). *In vitro* – *in vivo* korelacija se

definira kao uspostavljanje odnosa između nekog biološkog svojstva ili parametra izvedenog na temelju biološkog efekta izazvanog djelovanjem ljekovitog oblika, i fizičko-kemijskih karakteristika danog ljekovitog oblika. Najčešće se ovaj pojam odnosi na uspostavu kvantitativnog odnosa između profila brzine otapanja *in vitro* i farmakokinetičkih parametara koji karakteriziraju vremenski tijek oslobađanja ili apsorpcije lijeka u organizmu. Cilj uspostavljanja IVIVK je smanjiti broj ponovljenih *in vivo* ispitivanja kod ljudi koja su skupa, komplicirana i dugotrajna te time smanjiti vrijeme i troškove potrebne za razvoj formulacije, kao i njezinu registraciju i post registracijske promjene. Kada se uspostavi kvantitativna korelacija između brzine oslobađanja ljekovite tvari iz ljekovitog oblika *in vitro* i *in vivo*, dovoljno je *in vitro* ispitivanje preparata da bi se procijenila i predvidjela bioraspoloživost i/ili pokazala biološka ekvivalencija gotovih proizvoda.

S ciljem da se napravi izvjesna sistematizacija i olakša rad na razvoju formulacija i uspostavljanju IVIVK, predložen je novi, takozvani biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (Biopharmaceutics Classification System, BCS) temeljen na topljivosti ljekovite tvari, njezinoj permeabilnosti i brzini otapanja iz ljekovitog oblika *in vitro*. Značajno je naglasiti da se predložena klasifikacija ne zasniva na fizičko-kemijskoj topljivosti tvari definirane kao maksimalna količina tvari koja se može osloboditi u određenom volumenu otapala, već na farmakološkoj, fiziološkoj ili gastrointestinalnoj topljivosti koja ovisi o terapijskoj dozi primjenjivanog lijeka. Podrazumijevajući da se topljivost, kao i propusnost ljekovitih tvari, mogu kvalitativno opisati kao visoka ili niska, formirane su u okviru predloženog sustava klasifikacije četiri skupine lijekova: [7,9-12]

I. skupinu predstavljaju tvari koje pokazuju visoku topljivost i visoku propusnost. Kod ovih tvari može se očekivati uspostavljanje IVIVK u slučajevima kada je brzina otapanja manja od brzine pražnjenja želuca. Ako se radi o dobro oslobađajućoj, visoko permeabilnoj tvari koja se brzo oslobađa iz ljekovitog oblika, kao što je slučaj kod konvencionalnih pripravaka s trenutnim oslobađanjem, ne treba očekivati uspostavljanje korelacije. Ljekovite tvari iz ove skupine koje pokazuju brzo oslobađanje iz ljekovitog oblika, veće od 85 % za manje od 15 min, osiguravaju dovoljnu bioraspoloživost.

II. skupinu čine tvari koje se slabo otapaju (niska topljivost), ali pokazuju visoku propusnost. Ova skupina je najinteresantnija, jer se u nju svrstava najveći broj ljekovitih tvari. Kod ove je

grupe brzina otapanja ograničavajući faktor za bioraspoloživost. Kao posljedica toga prisutna je velika vjerojatnost da se može uspostaviti značajna korelacija između *in vitro* i *in vivo* podataka.

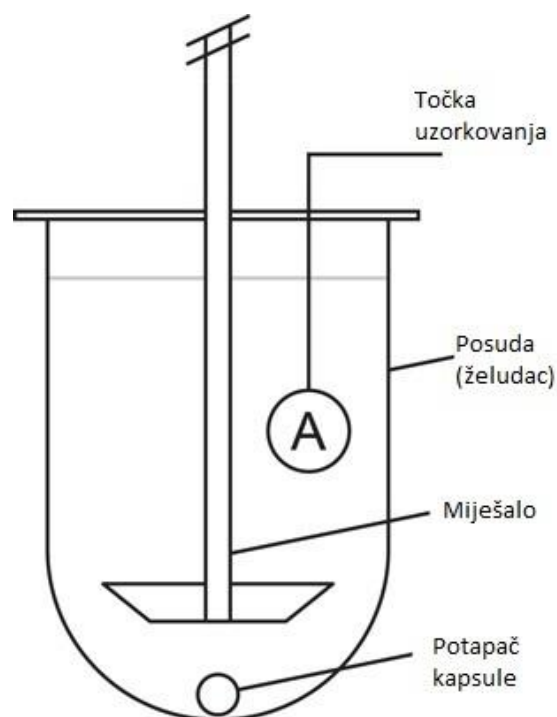
III. skupinu čine tvari koje pokazuju dobru (visoku) topljivost, ali nisku propusnost. U ovom slučaju je permeabilnost ograničavajući faktor za apsorpciju lijeka tako da se ne očekuje uspostavljanje IVIVK.

IV. skupinu čine tvari koje pokazuju lošu (nisku) topljivost i nisku propusnost. Praktično je mali broj ovakvih tvari koje su namijenjene za peroralnu primjenu.

2.3.2. Ispitivanje otpuštanja djelatne 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 (API) i u formuliranom proizvodu. [13]

Odabir tehnike ispitivanja oslobađanja djelatne tvari određen je karakteristikama oblika doziranja i namjeranim 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) (Slika 6).[14] Izvorno je razvijena od strane Poolea (1969.) te su je počeli koristiti znanstvenici u Agenciji za hranu i lijekove (FDA) za analizu lijekova u St. Louisu.[15]



Slika 6. Naprava s lopaticom

Dizajniranje prikladne metode ispitivanja oslobađanja 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 *in vivo* uvjetima. Ispravno dizajnirane metode oslobađanja ubrzat će kako razvoj lijekova, tako i provjeru promjena nakon odobrenja te eventualno smanjiti nepotrebna ispitivanja na ljudima. [16]

2.4. Veličina kapsula

Kapsule su kao dozirni oblik poznate od 1834. godine kada su patentirane, dok je proizvodnja tvrdih želatinastih kapsula u današnjem obliku započela krajem 19. stoljeća. Tvrdie želatinaste kapsule koriste se kao ambalaža za najrazličitije vrste farmaceutskih i parafarmaceutskih proizvoda zbog:

- mogućnosti punjenja različitim proizvodima,

- kapsule nemaju ni miris ni okus pa su široko prihvaćen način doziranja od strane pacijenata,
- imaju vrlo dobro vrijeme otpuštanja aktivne tvari, koje se može dalje kontrolirati oblikom tvari koja se koristi u kapsulama. [17]



Slika 7. Veličine kapsula [18]

Kapsule se sastoje od dva dijela, tijela i poklopca, te se mogu podijeliti prema veličini u sedam ili više skupina (Slika 7) označenih brojevima. Pri tome je kapsula broj 5 najmanja, a kapsula broj 000 najveća po volumenu i masi. Povećavanjem broja kapsule smanjuje se njena veličina. Veličina kapsule koja će se koristiti ovisi o količini djelatne tvari koju je potrebno dozirati kao i o gustoći pripravka. U najveći oblik kapsule, broj 000, stane otprilike $1,37 \text{ cm}^3$ pripravka, odnosno 1370 mg praška gustoće 1 g mL^{-1} , dok u najmanju kapsulu, broj 5, stane $0,13 \text{ cm}^3$ pripravka, ili 130 mg praška gustoće 1 g mL^{-1} . [19]

2.5. Aditivna proizvodnja

Međunarodna komisija ASTM (International Committee F42) definira aditivnu proizvodnju (engl. Additive Manufacturing – AM) kao proces povezivanja materijala sloj po sloj izravno iz 3D-računalnih modela. Termin 3D-tiskanja često se koristi kao sinonim za aditivnu proizvodnju. Princip rada temelji se na izradi objekata depozicijom, odnosno taloženjem materijala kroz glavu tiskača ili mlaznicu.[20] Prva se industrijska upotreba aditivnih postupaka pojavila 1987. godine. Proizvodi su najčešće bili od polimernih materijala kao npr. akrilonitril/butadien/stiren (ABS), poliamid (PA), poliuretani, epoksidne smole, a potom od čelika, aluminijska, titana i raznih legura. Izbor materijala uvjetuju mehanička svojstva,

pogodnost za korištenje, jednostavnost završne obrade, niža cijena materijala te olakšano rukovanje i skladištenje. [21, 22]

Prednosti aditivne tehnologije u usporedbi s konvencionalnim proizvodnim postupcima očituju se kroz malu ili gotovo nikakvu količinu otpadnog materijala i znatnu uštedu materijala i vremena. Postoji minimalna potreba za naknadnom obradom te nije potrebna niti izrada niti upotreba alata. Proizvodi mogu biti jedinstveni s obzirom na geometriju, unutrašnju strukturu itd., kakvi se ne mogu jednostavno izraditi klasičnim postupcima. Aditivna proizvodnja omogućuje kratko vrijeme od ideje do gotovog proizvoda, brzu izradu prototipova (engl. Rapid Prototyping – RP) i brzu izravnu proizvodnju u slučaju pojedinačne i maloserijske proizvodnje. Proizvodnja aditivnom tehnologijom ekološki je isplativija s obzirom na ispuštanje ugljikovog dioksida i štetnih nusprodukata koje je znatnije kod klasične proizvodnje. [23]

Proces proizvodnje aditivnom tehnologijom, neovisno o načinu ispisa, sastoji se od modeliranja i tiskanja. Modeliranje podrazumijeva dizajniranje trodimenzionalnog modela u jednom od CAD (engl. Computer Aided Design) programa kao što su FreeCAD, CATIA itd.. Konstrukcija modela nije ograničena geometrijom, stoga objekti mogu biti komplicirane izvedbe. [24]

Nakon što je konstruiran, model se može iz CAD programa spremati u procesne datoteke od kojih su najučestalije STL (engl. Standard Tessellation Language) i AMF (engl. Additive Manufacturing File).

Datoteke sadrže procesne podatke za svaki sloj (npr. brzina prolaza, visina sloja itd.), generiraju se i prebacuju na tiskač. Nakon tiskanja i eventualne naknadne obrade, predmet željenog oblika, materijala i svojstava spreman je za primjenu. Naknadna obrada može biti čišćenje, kemijska ili toplinska obrada te sterilizacija. [25]

2.5.1. Podjela aditivnih tehnologija

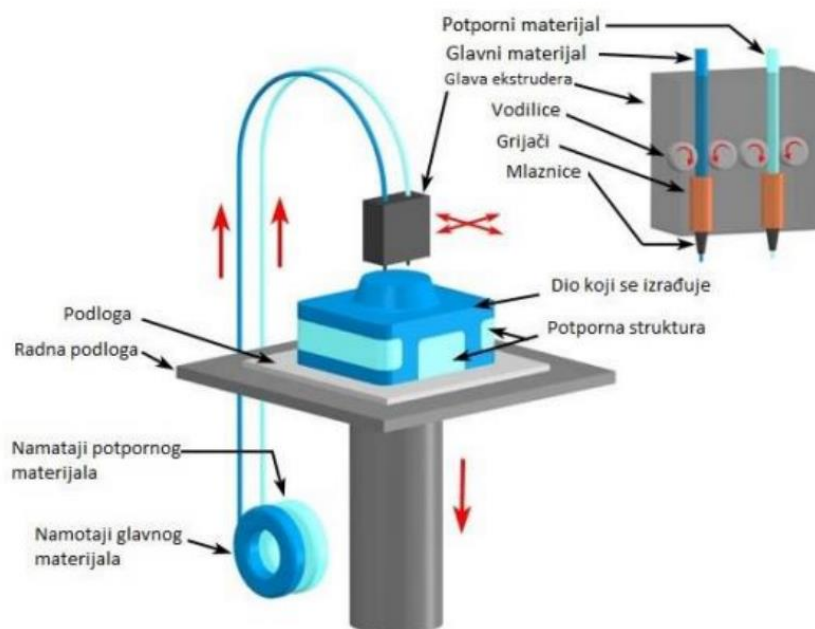
S obzirom na tehnologiju ispisa aditivna tehnologija može se podijeliti na više postupaka: postupak stereolitografije (engl. Stereolithography – SLA), raspršivanje materijala (engl. PolyJet), očvršćivanje pomoću digitalno obrađenog svjetlosnog signala (engl. Digital Light

Processing – DLP), selektivno lasersko sraščivanje (engl. Selective Laser Sintering – SLS), trodimenzionalno tiskanje (engl. Three-dimensional Printing – 3DP), taložno sraščivanje (engl. Fused Deposition Modeling – FDM), laminiranje objekata (engl. Laminated Object Manufacturing – LOM). [25]

2.5.2. Taložno sraščivanje (FDM)

Princip rada temelji se na taljenju filameta od termoplastičnog materijala i istiskivanju rastaljenog materijala kroz mlaznicu tiskača na radnu podlogu (Slika 8). [26]

Predmet nastaje nanošenjem sloja na sloj. Filament se tali u ekstruderu tiskača neposredno prije istiskivanja rastaljenog materijala. Naneseni se slojevi skrućuju odmah nakon nanošenja. U slučaju složenije geometrije tiska se i potporna struktura koja osigurava stabilnost konstrukcije, a na kraju se mehanički uklanja. Potporna struktura može biti od različitog materijala u odnosu na predmet, a dodatno se olakšava njezino uklanjanje ako je načinjena od materijala topljivog u vodi. [27]



Slika 8. Izrada modela postupkom taložnog sraščivanja [22]

2.6. 3D-tiskanje u farmaceutskoj industriji

3D-tiskanje smatra se vrlo revolucionarnom tehnologijom unutar farmaceutskog sektora. Glavne prednosti 3D-tiskanja leže u proizvodnji malih količina lijekova, od kojih svaki ima prilagođenu dozu, oblik, veličinu i karakteristike oslobađanja. Proizvodnja lijekova na taj način konačno može dovesti do pojave personaliziranih lijekova koji postaju stvarnost.

Farmaceutska industrija je konzervativna u smislu da preferira uspostavljene proizvodne procese i formulacijski dizajn kako bi se osigurala stabilnost proizvoda, ali razumijevanjem i prihvaćanje inovativnih tehnologija farmaceutska industrija mogla bi doživjeti revoluciju.

3D-tiskanjem mogu se proizvesti objekti gotovo svih oblika i veličina. Strukture se dobivaju iz digitalne 3D-datoteke stvorene korištenjem računala koje prikazuju prilagođene i individualizirane objekte. Kao takvo, 3D-tiskanje je pronašlo aplikacije u mnogim industrijama: od brzih prototipova u inženjerstvu do personaliziranih uređaja u medicini. Konvencionalni farmaceutski pripravci prvi su put uvedeni prije oko 200 godina i unatoč značajnom tehnološkom napretku, mnogi od njih su i danas u upotrebi. [28]

Do sada je proizvedeno niz formulacija, uključujući one koje sadrže više djelatnih farmaceutskih sastojaka (engl. Active Pharmaceutical Ingredient – API), različite geometrije i karakteristika oslobađanja. Nadalje, 2015. godine odobrena je i komercijalizirana prva 3D-tiskana tableta za liječenje epilepsije (Spritam®) od strane američke Agencije za hranu i lijekove.[29] Ova tehnologija je često prisutna u farmaceutskoj industriji i ubrzano raste, tako da 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. [24, 30]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

3.1.1. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron-hidroklorid (DNR) je djelatna tvar koja se koristi za reguliranje srčane aritmije. [3] Dronedaron je pri sobnoj temperaturi bijeli prah, molekulske formule $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$. Molekulska masa mu iznosi $593,22 \text{ g mol}^{-1}$, a gustoća 1143 kg m^{-3} . [31] Temperatura taljenja DNR-a je od 142 do $146 \text{ }^\circ\text{C}$. [32] Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je korištenje dronedarona 2009. godine. [33]

Dronedaron-hidroklorid u ovom je radu korišten kao modelna djelatna tvar kojom su punjene 3D-tiskane kapsule. Proizvođač korištenog DNR-a je PLIVA Hrvatska d.o.o. (Slika 9)



Slika 9. Dronedaron-hidroklorid [22]

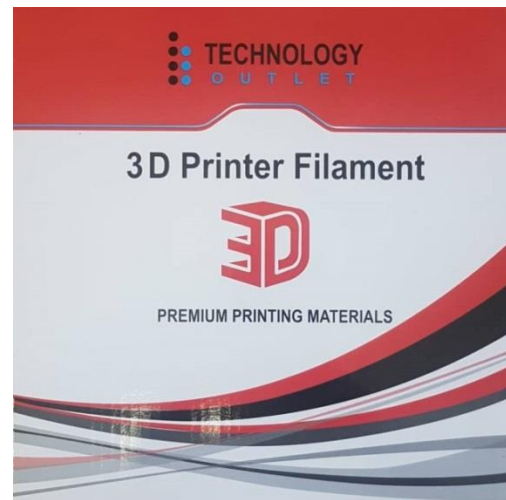
3.1.2. Poli(vinil-alkohol)

Poli(vinil-alkohol) (PVA) je sintetički polimer molekulske formule $(C_2H_4O)_n$. Topljiv je u vodi, biorazgradiv je te nije otrovan ni kancerogen zbog čega se često koristi u farmaceutskoj industriji. [34] 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 $25 \text{ }^\circ\text{C}$. [35]

U radu je korišten PVA-filament proizvođača Formfutura (Slika 10) za 3D-tiskanje kapsula te PVA-filament proizvođača Tehnology Outlet (Slika 11) kao podloga zbog postizanje boljeg prianjanja.



Slika 10. PVA-filament proizvođača Formfutura



Slika 11. PVA-filament proizvođača Tehnology Outlet

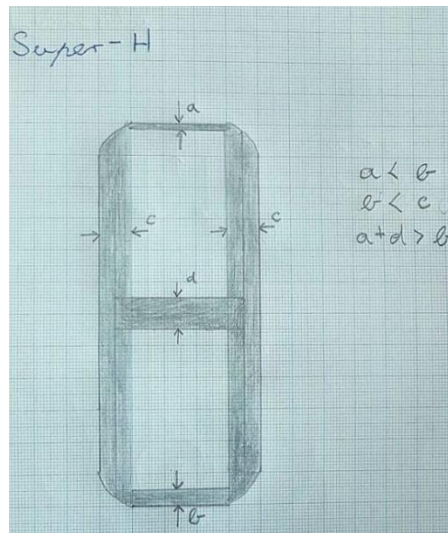
3.2. Dizajn modela kapsula

3.2.1. Izrada skice modela

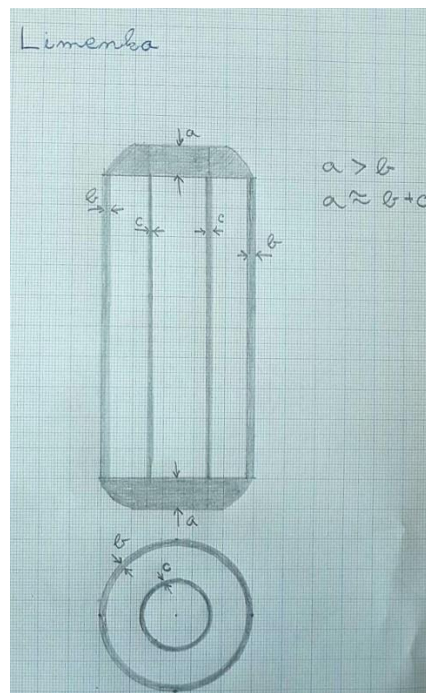
Za kontrolirano produljeno otpuštanje djelatne tvari kapsule su dizajnirane tako da sadrže dva odvojena prostora unutar kapsule s različitim vremenom oslobađanja pojedinog prostora.

Na slici 12 vidljive su debljine baza gornje i donje strane valjkaste kapsule koje su različite. Jedna strana sadrži tanju stijenku pa će zbog toga sadržaj ovog prostora biti prije oslobođen iz kapsule. Iz skice se također može vidjeti da su bočne stijenke, odnosno plašt, kapsule veće debljine od debljine baze kako bi oslobađanje sadržaja bilo kroz otvor na bazama, a ne kroz stijenke. Kapsula je podijeljena na dva slobodna prostora istog volumena pomoću pregrade. Ovaj model kapsule nazvan je *Super-H*.

Na slici 13 prikazana je skica modela *Limenka*. Na slici su prikazani nacrt i tlocrt modela. Iz skice se vidi da je oslobađanje sadržaja zamišljeno kroz plašt valjkaste kapsule. Tek nakon oslobađanja sadržaja vanjskog dijela kapsule počinje otapanje unutarnjeg plašta i potom oslobađanje sadržaja unutarnjeg dijela kapsule što omogućuje otpuštanje kroz dulji vremenski period.



Slika 12. Skica modela *Super-H*



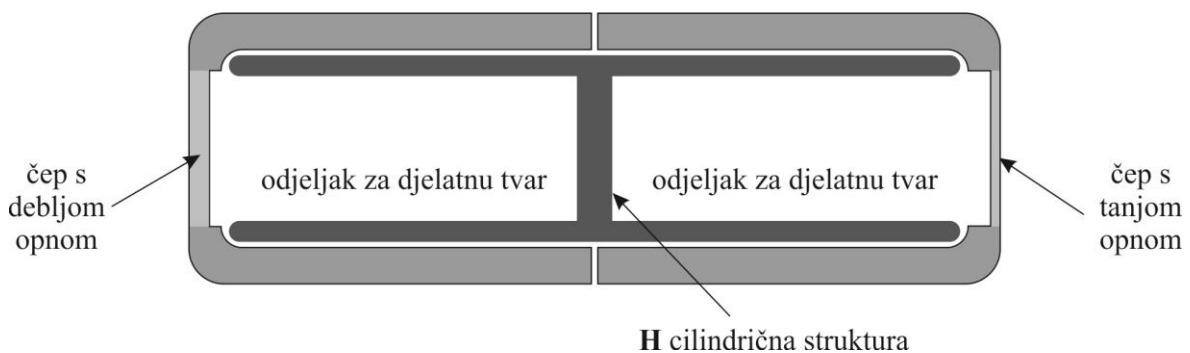
Slika 13. Skica modela *Limenka*

3.2.2. Izrada CAD skice i 3D-modela

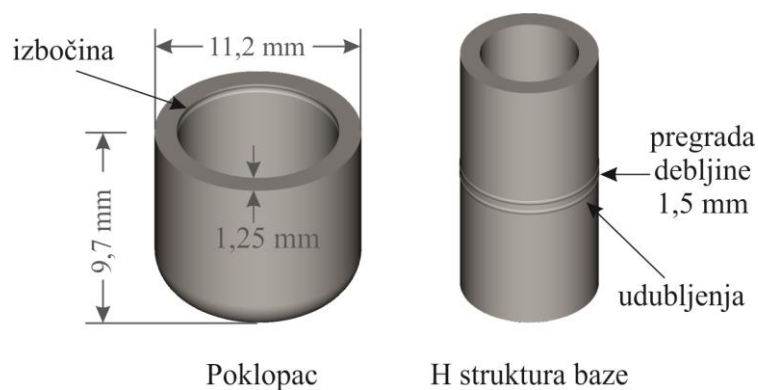
Nakon izrade skice na papiru modeli su podijeljeni u više sklopivih dijelova kako bi bilo omogućeno njihovo punjenje i sklapanje u prethodno zamišljene oblike. Zatim su dijelovi kapsula dimenzionirani uzimajući u obzir željeni slobodni volumen kapsule, ograničenja 3D-printera što podrazumijeva minimalnu debljinu i širinu jednog tiskanog sloja.

3.2.2.1. *Super-H model*

Model *Super-H* je podijeljen u tri dijela koji sastavljeni imaju valjkasti oblik visine 19,4 mm i promjera 11,2 mm (slike 14 i 15). Kapsula se sastoji od dva čepa/poklopca i unutrašnjeg cilindričnog dijela čiji presjek ima oblik slova H, te ima dva odjeljka jednakih volumena koji se pune djelatnom tvari. Debljina stijenke cilindra je 1,2 mm, a debljina pregrade između dva odjeljka je 1 mm. Također, kao što je prikazano na slici 15, cilindrična baza ima dva udubljenja kako bi se omogućilo bolje prianjanje poklopca.

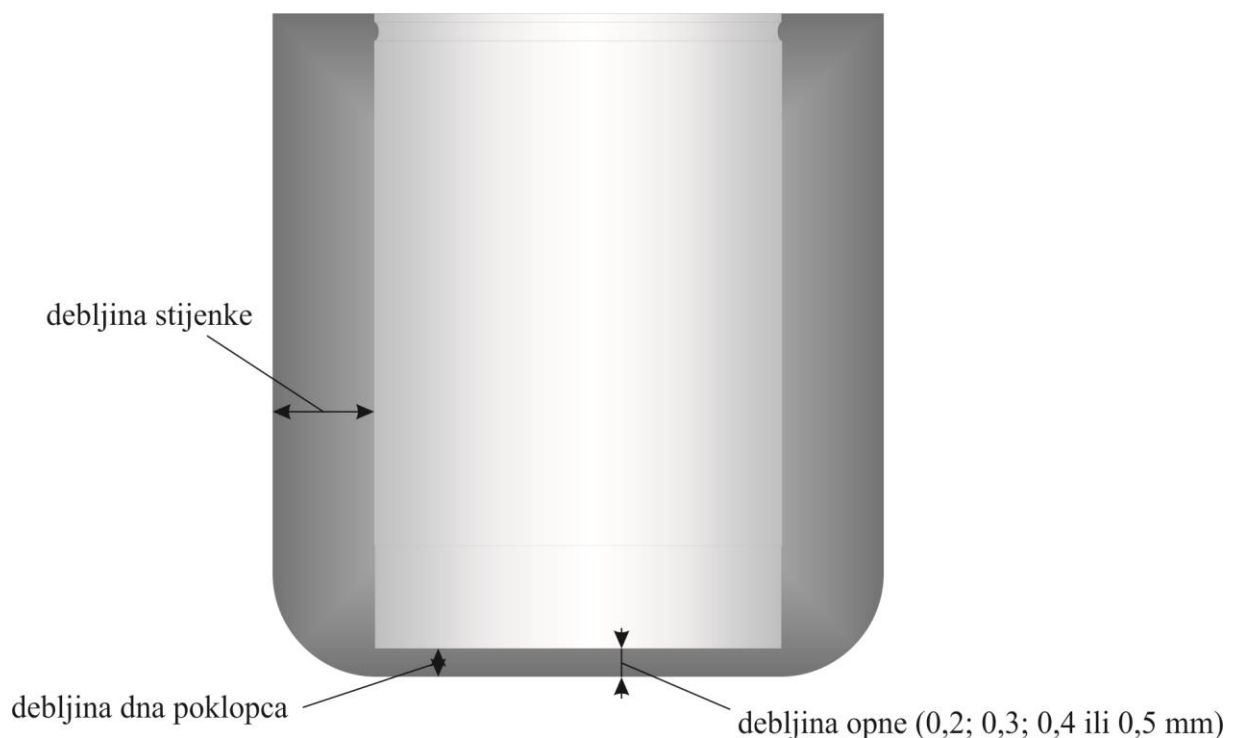


Slika 14. Shematski prikaz modela *Super-H*



Slika 15. 3D prikaz modela *Super-H*

Poklopci u modelu *Super-H* dizajnirani su tako da sadrže različite debljine stijenke (opne) na samom vrhu. Poklopci s opnama debljina 0,2 mm, 0,3 mm, 0,4 mm i 0,5 mm mogu se kombinirati na istoj H-bazi čime se postiže različito vrijeme otpuštanja sadržaja kapsule. Debljina dna poklopca je 1,2 mm, dok je debljina stijenke u koju ulazi cilindrični dio 1,25 mm (Slika 15). Vanjski promjer čepa je 11,2 mm dok je unutarnji promjer 8,7 mm. Promjer udubljenja na dnu čepa, odnosno promjer opne na čepu iznosi 7,0 mm. S unutarnje strane poklopca nalazi se izbočina (Slika 15) koja onemogućuje klizanje poklopca nakon sastavljanja kapsule.

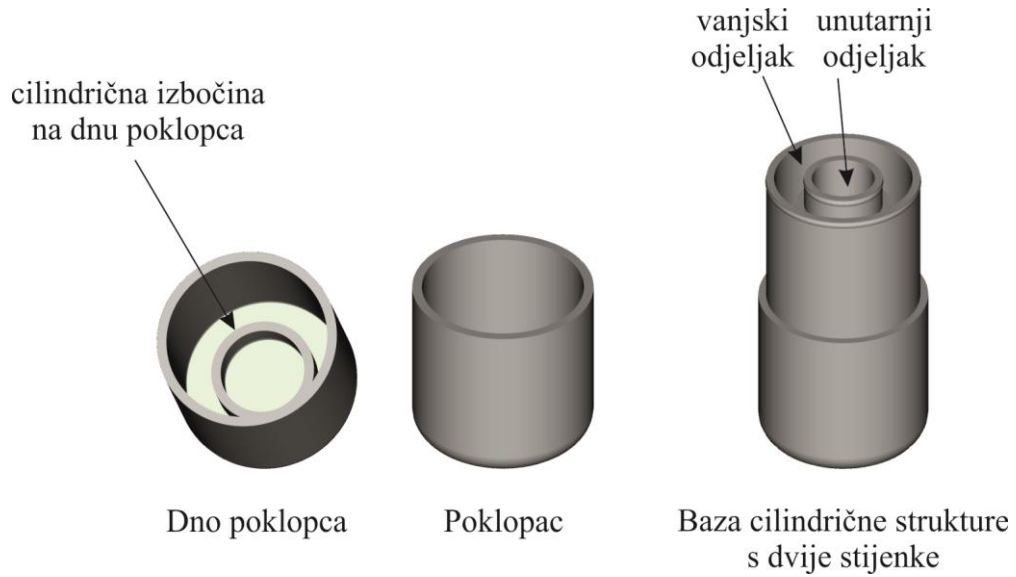


Slika 16. Presjek poklopca modela *Super-H*

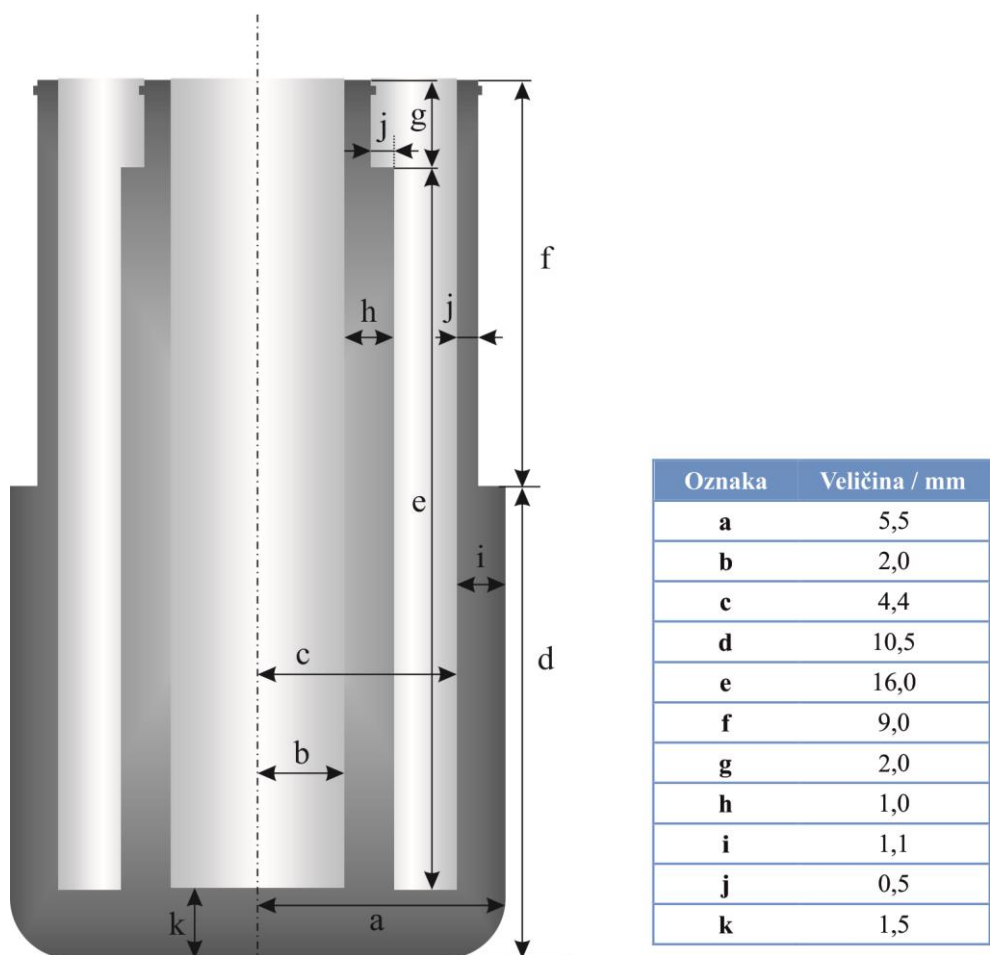
Različitom debljinom opni na poklopcima pokušalo se postići produljeno vrijeme otpuštanja djelatne tvari. Cilindrični dio u svim modelima je isti, a poklopci za cilindrični dio imaju različite debljine opni.

3.2.2.2. Model Limenka

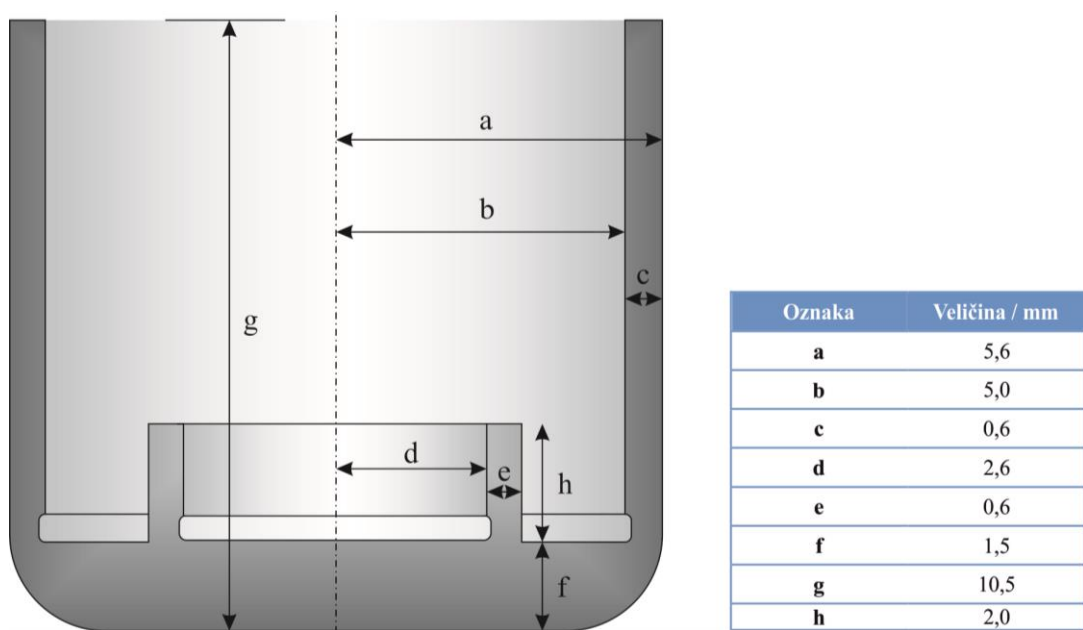
Model nazvan *Limenka* sastoji se od baze i poklopca (Slika 17), sklopljena kapsula cilindričnog je oblika čija je ukupna visina 21 mm i promjer 9,4 mm. Dizajn modela je vrlo kompleksan, sastoji se od unutarnje i vanjske stijenke. Na slici 18 je prikazan presjek baze modela, a na slici 19 presjek baze poklopca kao i karakteristične dimenzije oba dijela kapsule.



Slika 17. 3D prikaz modela *Limenka*



Slika 18. Presjek baze modela *Limenka*



Slika 19. Presjek poklopca modela *Limenka*

3.3. 3D tisak

3.3.1. 3D-printer

Za potrebe istraživanja korišten je 3D-printer *Inventor* tvrtke *Flashforge* (Slika 20). Printer koristi FDM (engl. *Fused deposition modeling*) tehniku tiskanja.



Slika 20. 3D-printer Inventor, Flashforge

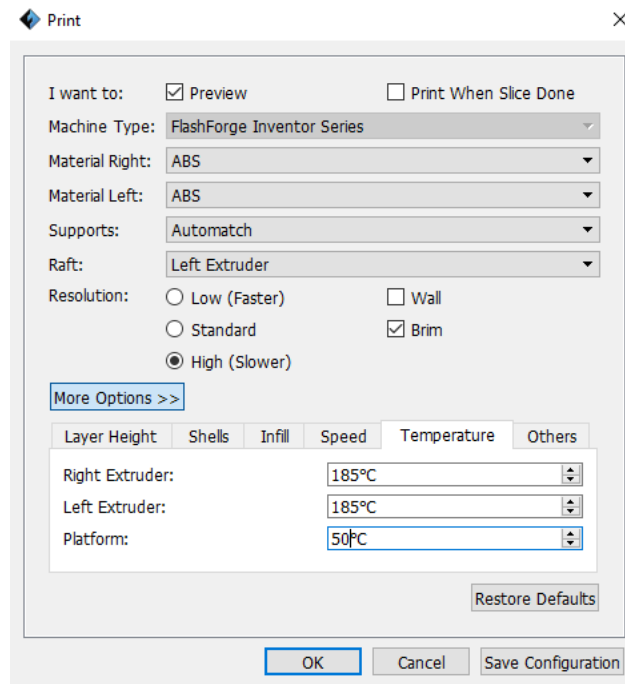
Printer ima dva ekstrudera te izrazito visoku razlučivost od 50 mikrometara. Karakteristike printera prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Karakteristike 3D-printera

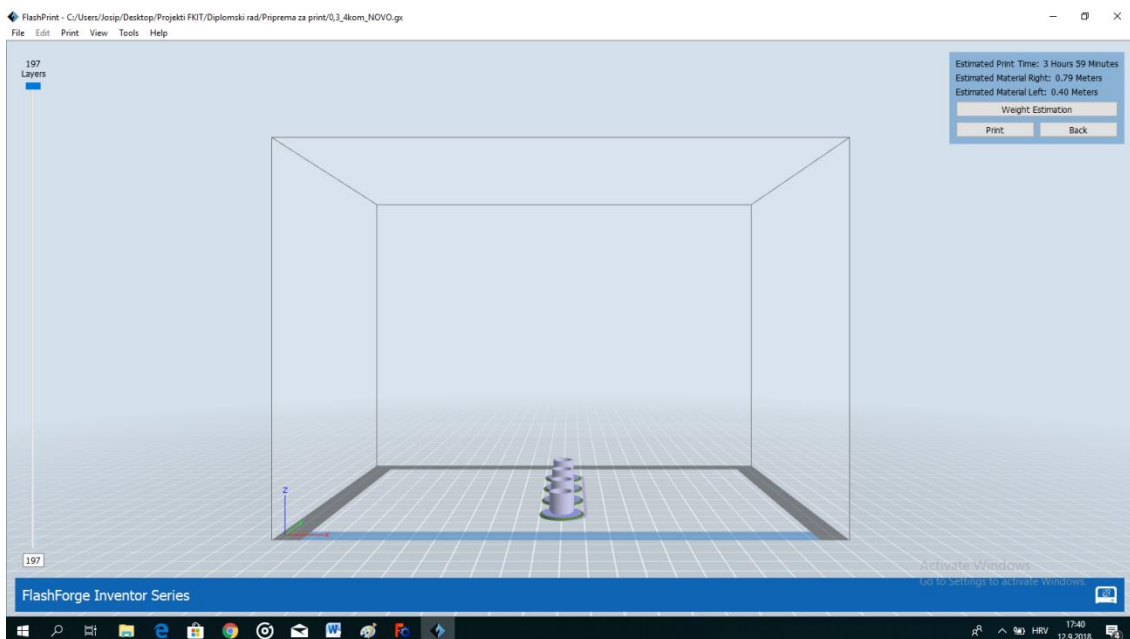
Karakteristike printera	
Tehnologija printanja	FDM
Volumen printanja	228 mm x 150 mm x 160 mm
Promjer filamenta	1,75 mm
Debljina sloja	0,05 – 0,4 mm
Promjer mlaznice	0,04 mm
Broj mlaznica	Dvije
Raspon radnih temperatura ekstrudera	0 – 240 °C
Raspon temperatura podloge	0 – 120 °C

3.3.2. Uvjeti tiskanja

Nakon izrade CAD modela oni se prenose u FlashPrint program u kojem su definirani uvjeti printanja (Slika 21), nakon čega program izreže model u slojeve (Slika 22) i pripremi za ispis.



Slika 21. Definiranje uvjeta printanja



Slika 22. Pregled modela spremnog za ispis

3D printer *Flashforge Inventor* sadrži dva ekstrudera. Prilikom izvođenja eksperimenata, u lijevom ekstruderu se nalazio PVA filament proizvođača Tehnology Outlet, kojim je printana

podloga za modele. U desnom ekstruderu nalazio se PVA filament proizvođača FormFutura od kojeg su printani dijelovi kapsula. Uvjeti printanja prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Uvjeti printanja

	<i>Super-H baza</i>	<i>Super-H poklopac</i>	<i>Limenka baza</i>	<i>Limenka poklopac</i>
Rezolucija	Visoka	Visoka	Visoka	Visoka
Visina sloja [mm]	0,12	0,05	0,05	0,05
Visina prvog sloja [mm]	0,20	0,10	0,10	0,10
Broj ćelija	3	3	3	3
Broj gornjih punih slojeva	6	6	6	6
Broj donjih punih slojeva	6	6	6	6
Gustoća ispune [%]	20	100	100	100
Oblik ispune	Heksagon	Heksagon	Heksagon	Heksagon
Brzina tiskanja [mm/s]	30	10	10	10
Brzina gibanja mlaznice [mm/s]	50	50	50	50
Temperatura desnog ekstrudera [°C]	185	185	185	185
Temperatura lijevog ekstrudera [°C]	185	185	185	185
Temperatura platforme [°C]	50	50	50	50

3.4. Ispitivanje brzine otpuštanja

Ispitivanje otpuštanja bojila i dronedarona iz kapsula ispitano je metodom *in vitro*, a korišten uređaj prikazan je na Slici 23 (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument). Pri ispitivanju je korištena naprava s lopaticama. Kao medij je korišten: 0,1 M HCl, fosfatni pufer pH 4,5 te FaSSIF i FeSSIF otopine koje simuliraju uvjete u probavnom traktu (tankom crijevu) u slučaju prisutnosti hrane ili bez. Priprema medija pojašnjena je kod pojedinih testova. Temperatura medija podešena je u svim ispitivanjima na $37 \pm 0,5$ °C. Za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm, pri 75 o/min.



Slika 23. Uređaj za ispitivanje otpuštanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)

Pri izvedbi eksperimenata korištene su tzv. japanske košarice za potapanje kapsula kojima je osigurana njihova uronjenost u medij tijekom cijelog perioda mjerenja.

3.4.1. Test s bojama

Test s bojama proveden je u uređaju za ispitivanje otpuštanje djelatnih tvari. Kao medij je korištena 0,1 M vodena otopina klorovodične kiseline, pH 1,2. Kapsule su punjene bojom Bezaktiv Blau V-3R i Bezaktiv Gelb S-8G. Volumen medija bio je 1000 mL. Kapsule su fotografirane pomoću Nikon D5300 fotoaparata svake 2-3 minute te je zabilježeno vrijeme u kojem je došlo do otpuštanja bojila iz kapsula.

3.4.2. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona iz kapsula

Kao medij je korišten fosfatni pufer volumena 1000 mL, pH 4,5, a za miješanje su korištene lopatice. Temperatura pufera podešena je na $37 \pm 0,5$ °C, a broj okretaja lopatica na 75 o/min. Uzorkovanje je provedeno u vremenima 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 i 240 minuta za model *Super-H*, a za model *Limenku* uzorkovanje je provedeno u vremenima 30, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 210 i 240 minuta. Vremena

uzorkovanja su usklađena s rezultatima testa s bojama, vremenom potpunog otapanja kapsula i metodom koja je propisana od strane FDA za ispitivanje otpuštanja dronedarona iz tableta. [36]

Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona provedeno je i u uvjetima koji simuliraju probavni sustav nahranjene (FeSSIF) i nenahranjene (FaSSIF) osobe. Volumen medija bio je 500 mL. Otopine su pripravljene upotrebom FaSSIF/FaSSIF/FaSSGF praha proizvođača Biorelevant (Slika 24).



Slika 24. Pakiranje FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF praha

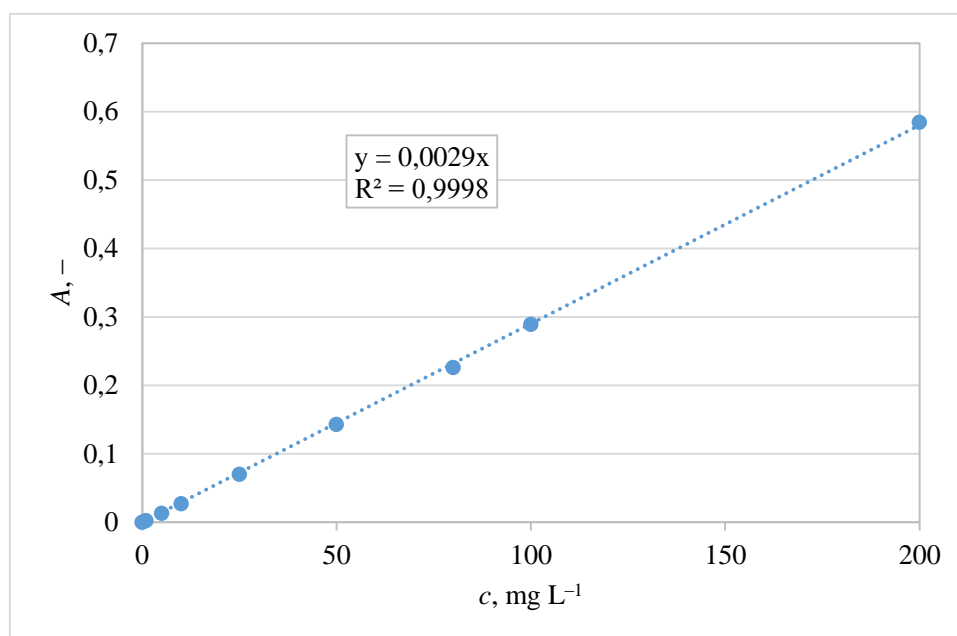
Priprema FaSSIF otopine. Priprema pufera; u 1 L destilirane vode otopljeno je 0,420 g peleta natrijeva hidroksida (NaOH), 4,470 g natrijeva dihidrogenfosfata dihidrata ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) i 6,186 g natrijeva klorida (NaCl). pH pufera treba biti 6,5. U 0,5 L pufera otopljeno je 2,240 g FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF praha, a potom je otopina dopunjena do 1 L puferom i ostavljena 2 sata nakon čega je spremna za upotrebu.

Priprema FeSSIF otopine. Priprema pufera; u 1 L destilirane vode otopljeno je 4,040 g peleta natrijeva hidroksida (NaOH), 8,650 g octene kiseline (CH_3COOH) i 11,874 g natrijeva klorida (NaCl). pH pufera treba biti 5,0. U 0,5 L pufera otopljeno je 11,200 g FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF praha, a potom je otopina dopunjena do 1 L puferom i ostavljena 2 sata nakon čega je spremna za upotrebu. [37]

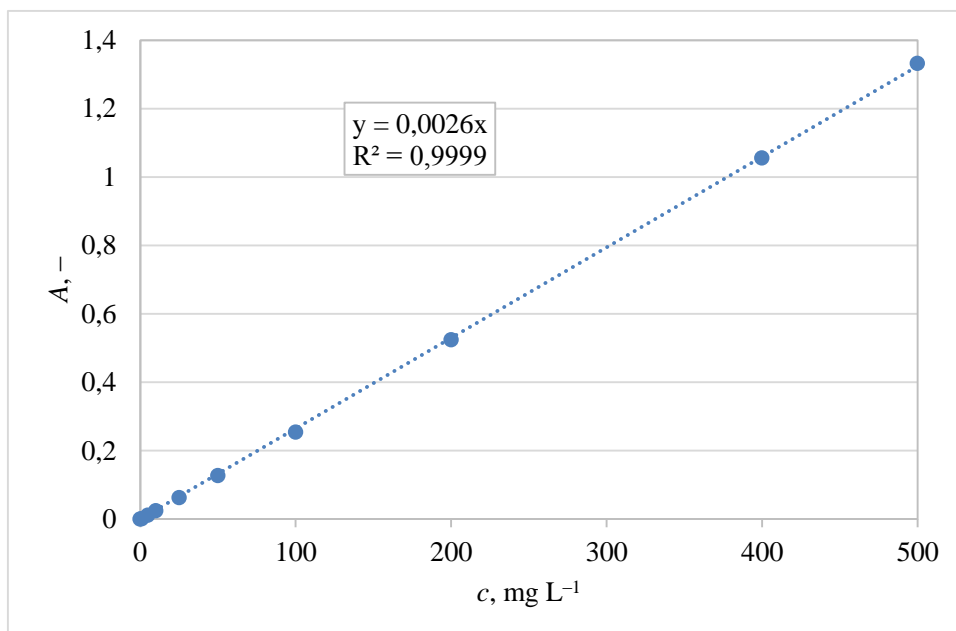


Slika 25. UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu)

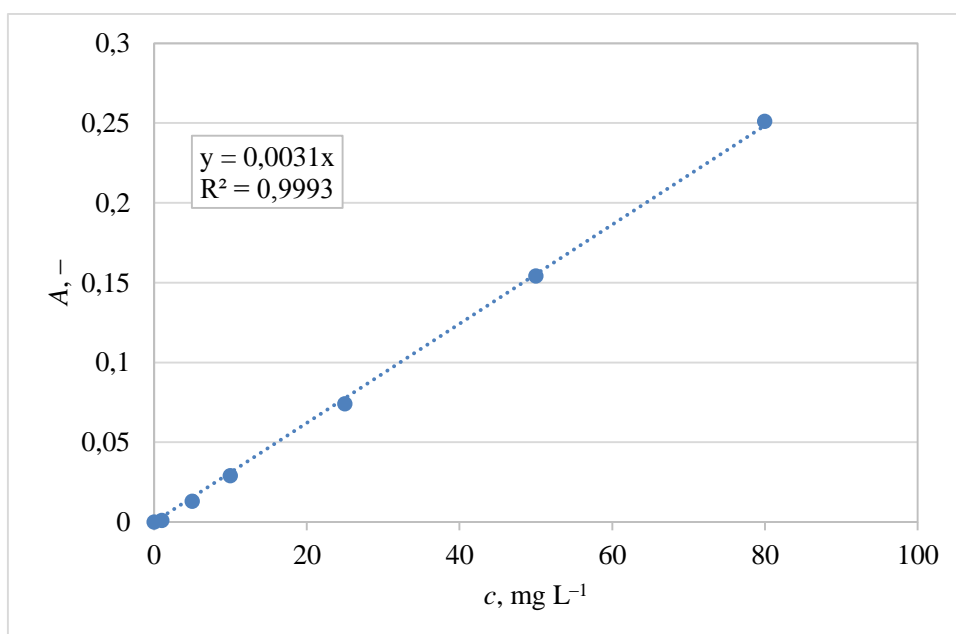
Prilikom ispitivanja otpuštanja dronedaron-hidroklorida, uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra H-PTFE-45/25 veličine pora od 0,45 μm i analizirani pomoću UV/Vis spektrofotometra UV-1280, Shimadzu (Slika 25) pri valnim duljinama 289,5 nm (fosfatni pufer), 292,0 nm (FeSSIF otopina) i 290,2 nm (FaSSIF otopina). Na temelju dobivenih vrijednosti apsorbancija i umjernih pravaca (Slike 26 – 28) izračunate su vrijednosti koncentracija dronedarona u navedenim vremenima i medijima te je prikazan njegov profil otpuštanja.



Slika 26. Umjerni pravac dronedarona u fosfatnom puferu



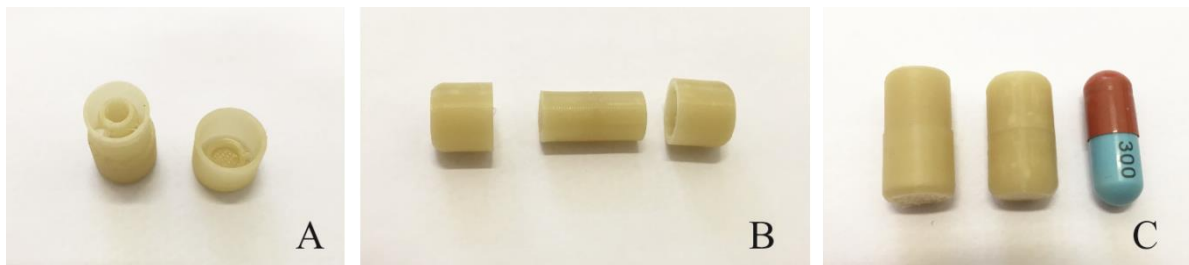
Slika 27. Umjerni pravac dronedarona u otopini FeSSIF – nahranjeno



Slika 28. Umjerni pravac dronedarona u otopini FaSSIF – gladno

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom su poglavlju prikazani rezultati istraživanja. Na slici 29 prikazane su fotografije izrađenih kapsula 3D-tiskom te su uspoređene njihove dimenzije u odnosu na komercijalnu kapsulu veličine 00 (Slika 29c). Na temelju dobivenih kapsula vidljivo je da je njihova struktura dobra, da se jednostavno sklapaju i da ih je moguće puniti djelatnom tvari. U usporedbi s komercijalnom želatinoznom kapsulom veličine 00, obje kapsule, *Super-H* i *Limenka*, su nešto veće što bi eventualno moglo otežati njihovo oralno doziranje.

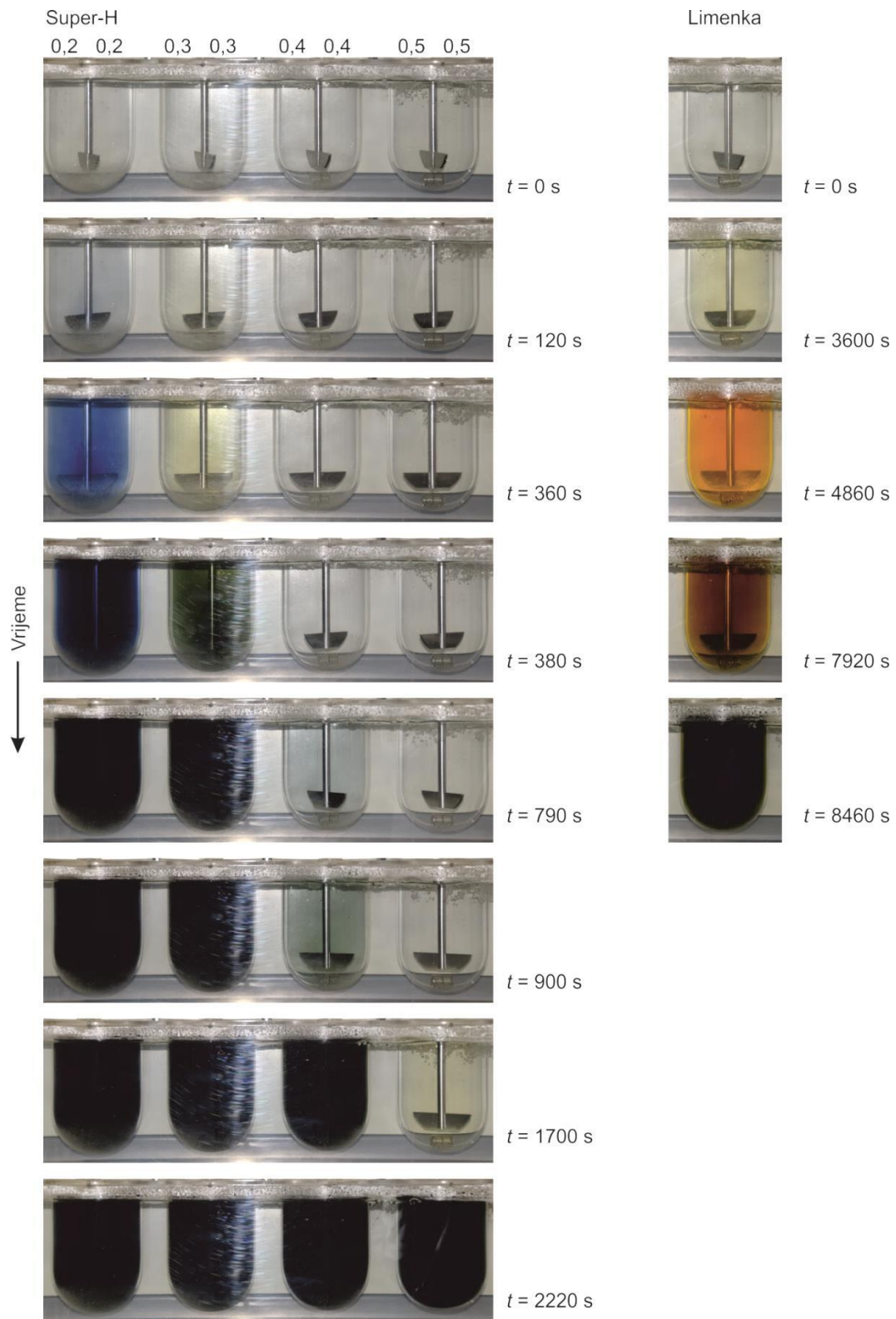


Slika 29. Fotografije kapsula: a) *Limenka*, b) *Super-H*, c) usporedba s kapsulom 00

Postojanost kapsula ispitana je u 0,1 M HCl kojom su simulirani uvjeti u želucu. Prema Europskoj farmakopeji [38], želučano-otporne kapsule su kapsule odgođenog otpuštanja koje su otporne na želučanu kiselinu, a svoj sadržaj ispuštaju tek u crijevima. Ispitivanje kapsula provodi se u 0,1 M HCl tijekom dva sata. Kapsule trebaju biti postojane 2 do 3 sata, a uz dozvoljena odstupanja, vrijeme ne smije biti manje od 1 sat. Tijekom tog vremena, kapsule ne smiju pokazivati znakove puknuća. Na slici 30 prikazane su fotografije ispitivanja vremena otpuštanja iz kapsula u kiselom mediju. Temperatura medija bila je $37,0 \pm 0,5$ °C, a lopatice su rotirane brzinom od 75 o/min.

U tablici 3 su prikazana vremena oslobađanja bojila iz kapsula. Prikazano vrijeme predstavlja srednju vrijednost četiri mjerenja za *Super-H* kapsulu do je za Limenku napravljeno jedno mjerenje. Rezultati za model *Super-H* potvrdili su hipotezu da će se povećanjem debljine opne povećati i vrijeme potrebno za otpuštanje sadržaja kapsule. Rezultati su grafički prikazani na slici 31, a vrijeme otpuštanja može se procijeniti na temelju eksponencijalnog modela ovisno o debljini korištene opne. Nadalje, može se uočiti da su opne *Super-H* kapsule postojane približno 30 minuta (opna 0,5 mm) pa se može zaključiti da ove kapsule ne zadovoljavaju definiciju želučano-otpornih kapsula jer će njihov sadržaj biti oslobođen već u

želucu. Vremena otpuštanja bojila za unutarnji i vanjski spremnik modela *Limenka* su pak znatno veća nego kod modela *Super-H*.



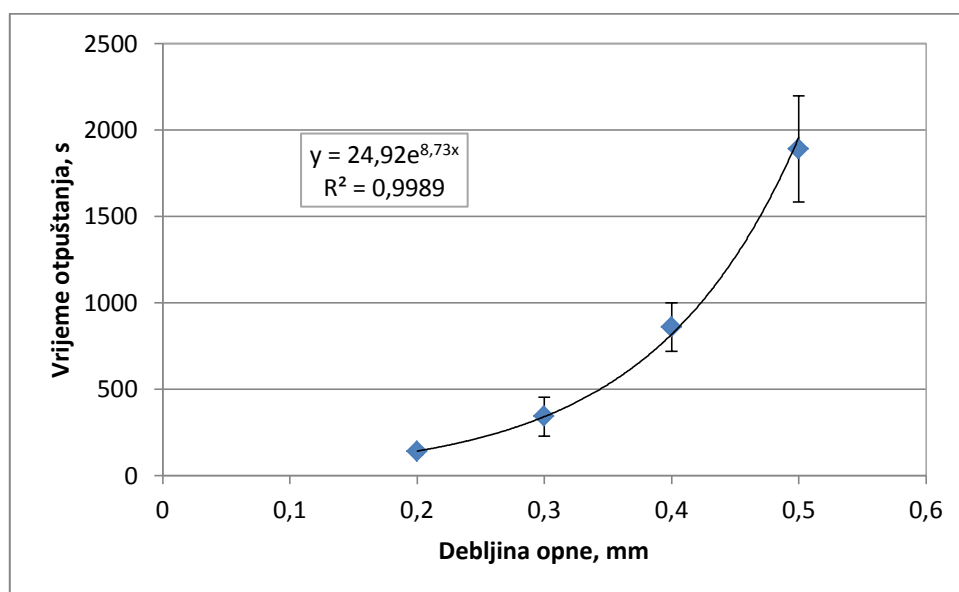
Slika 30. Prikaz fotografija ispitivanja oslobađanja bojila iz kapsula u 0,1 M HCl

Vanjski spremnik modela *Limenka* otpušta sadržaj nakon 3600 s, a tek potop dolazi do degradacije unutarnje opne i otpuštanja iz unutarnjeg spremnika. Ukupno vrijeme potrebno da se počne oslobađati sadržaj iz unutarnjeg spremnika je 7920 s. Model *Limenka* mogao bi se koristiti za dostavu lijeka koji se otpušta u crijevima, tako da se djelatna tvar pohranjuje u unutarnji spremnik.

Tablica 3. Vrijeme oslobađanja bojila iz kapsula u 0,1 M HCl

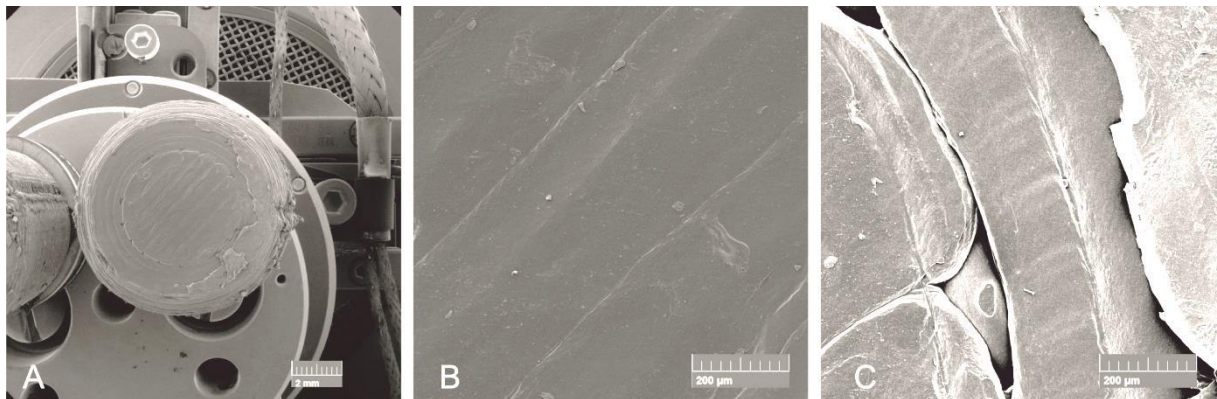
Kapsula	Srednje vrijeme otpuštanja, s	Standardna devijacija, s
<i>Super-H</i> 0,2-0,2	140	20
<i>Super-H</i> 0,3-0,3	343	113
<i>Super-H</i> 0,4-0,4	860	140
<i>Super-H</i> 0,5-0,5	1890	307

Kapsula	Vrijeme otpuštanja, s	
	Vanjski spremnik	Unutarnji spremnik
<i>Limenka</i>	3600	7920

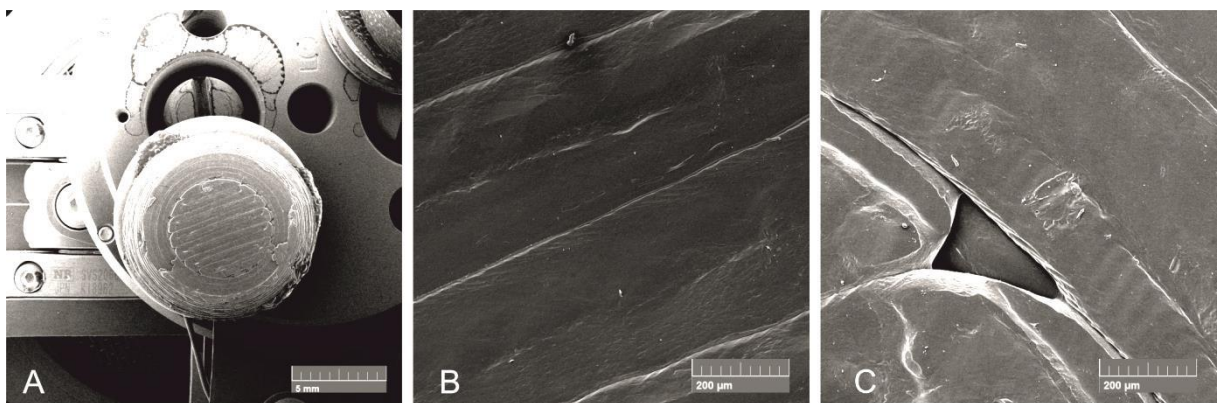


Slika 31. Ovisnost vremena otpuštanja o debljini opne Super H kapsule (za $d \geq 0,2$ mm)

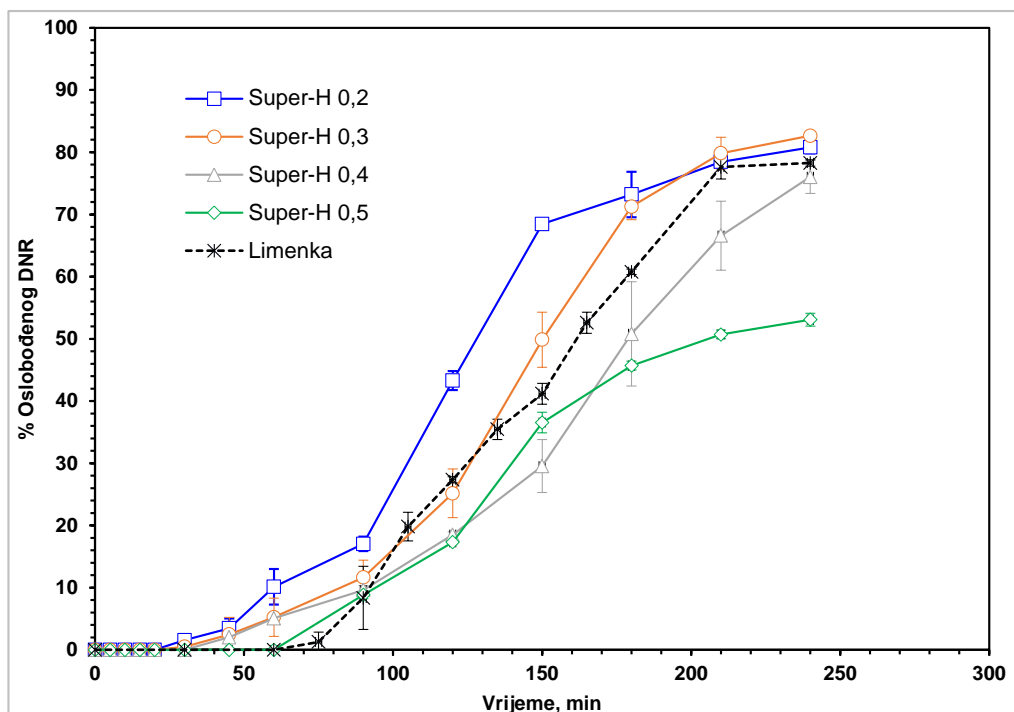
Najveći nedostatak *Super-H* kapsule je upravo strukture opne na poklopcima koja zbog FDM tehnologije tiska nema ujednačenu strukturu, a što za posljedicu ima razlike u vremenu oslobađanja sadržaja. Na slikama 32 i 33 prikazane su SEM-mikrografije poklopaca modela *Super-H* debljini opne 0,2 mm i 0,4 mm. Prva mikrografija (Slika 32a i Slika 33a) prikazuje poklopac *Super-H* kapsule s vidljivom opnom u sredini poklopca. Naizgled, opna je ujednačene strukture što potvrđuje i uvećanje središta (Slika 32b i Slika 33b) koje pokazuje dobro i kompaktno slaganje slojeva. Međutim, na krajevima opni (Slika 32c i Slika 33c) javljaju se udubljenja koja su posljedica rezolucije tiskanja, odnosno karakteristika trodimenzionalnog tiskača. Rupe na krajevima opni pojavljuju se kod tiskanja sloja. Sljedeći tiskani sloj ne pokriva na isti način prethodni, tiskan je u drugom smjeru, pa se rupe pojavljuju na drugim mjestima. U konačnici, rupe postaju udubljenje u pojedinim slojevima opne. Budući da je opna na ovim dijelovima slabija, to ima za posljedicu razlike u vremenima otpuštanja iz opni istih definiranih debljina.



Slika 32. Prikaz SEM-mikrografija opne debljine 0,2 mm: a) opna, b) središte opne; c) krajevi opne



Slika 33. Prikaz SEM-mikrografija opne debljine 0,4 mm: a) opna, b) središte opne; c) krajevi opne



Slika 34. Usporedba profila oslobađanja u fosfatnom puferu

Na slici 34 prikazani su profili otpuštanja dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu za modifikacije modela *Super-H* (debljine opni 0,2 mm, 0,3 mm, 0,4 mm i 0,5 mm) i modela *Limenka*. Profil otpuštanja predstavlja promjenu udjela otpuštene djelatne tvari u vremenu. Udio otpuštenog dronedarona izračunat je s obzirom na početnu količinu dronedarona kojom su punjene kapsule koja je iznosila 200 mg. Za svaki model provedena su tri paralelna mjerenja, a grafički prikazi sadrže srednje vrijednosti triju mjerenja. Kod modela *Super-H* korištene su kombinacije poklopaca s istim opnama s obje strane H-strukture kao i kod testa s bojilima. Profili otpuštanja (Slika 34) pokazuju da najprije dolazi do otpuštanja iz kapsule s najtanjom opnom (0,2 mm) što je odgovara testu s bojilima. Slijedi kapsula s opnom debljine 0,3 mm, a zatim kapsule s opnama 0,4 mm i 0,5 mm. Kod modela *Limenka* primjećuje se rast udjela oslobođenog dronedarona u dva stupnja. Do vremena 150 min otpuštena količina djelatne tvari ima usporeni rast nakon čega dolazi do ponovnog skoka koncentracije i porasta udjela otpuštene tvari. Takvo ponašanje može se objasniti otpuštanjem sadržaja vanjskog dijela kapsule do vremena 150 min nakon čega dolazi do otpuštanja sadržaja unutarnjeg dijela kapsule. Test s bojilima u kiselom mediju pokazao je da do degradacije unutarnje stijenke *Limenke* dolazi nakon 132 minute. Početak otpuštanja iz *Super-H* kapsula u

fosfatnom puferu (pH = 4,5) je kasniji nego u kiselom mediju pa se ovaj skok kod 150 minute može pripisati oslobađanju iz unutarnjeg spremnika.

Na temelju izračunatog vremena (Tablica 4) potrebno da se oslobodi 1 % dronedaron-hidroklorida u fosfatnom mediju može se potvrditi da do oslobađanja sadržaja dolazi kasnije nego u 0,1 M HCl (Tablica 3).

Tablica 4. Vrijeme potrebno da se oslobodi 1 % i 10 % djelatne tvari u fosfatnom puferu

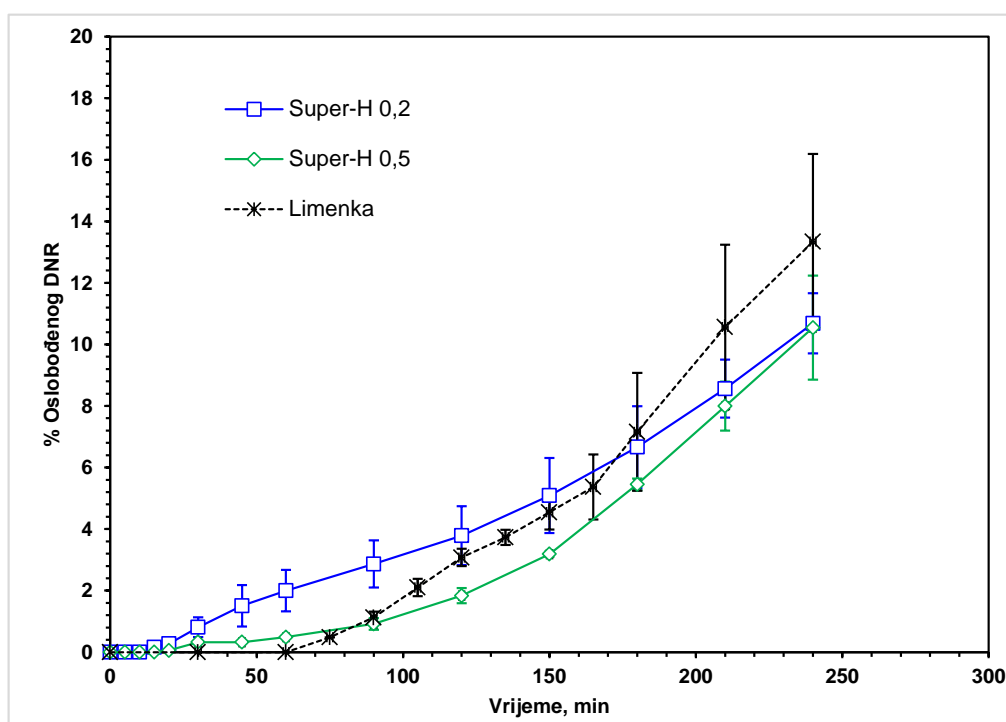
Kapsula	t_1 , min	t_{10} , min
<i>Super-H 0,2-0,2</i>	26	59
<i>Super-H 0,3-0,3</i>	37	82
<i>Super-H 0,4-0,4</i>	39	91
<i>Super-H 0,5-0,5</i>	64	94
Limenka	72	92

Uspoređujući modele *Super-H* s modelom *Limenka* vidljivo je da model *Limenka* kasnije postiže oslobađanje, nakon 72 minute (Tablica 4), skok udjela je oslobođenog dronedarona je brži što je posljedica veće površine izmjene tvari. Kod modela *Limenke* izmjena tvari je kroz plašt kapsule, dok je kod modela *Super-H* izmjena kroz bazu kapsule, odnosno opnu. Nakon 240 min oslobodilo se oko 80 % dronedarona iz kapsula *Super-H 0,2* (81 %), *Super-H 0,3* (83 %), *Super-H 0,4* (76 %), te kapsule *Limenka* (78 %), dok je iz kapsule *Super-H 0,5* došlo do oslobađanja samo 53 % djelatne tvari. Ovo se pripisuje činjenici da do oslobađanja DNR iz *Super-H 0,5* kapsule dolazi znatno kasnije nego iz ostalih *Super-H* kapsula, nakon 64 minute. Samim time sadržaj nakon 240 minuta je manji nego kod ostalih kapsula. Također, unatoč tome što dolazi do degradacije opne i ispuštanja sadržaja u medij, profil oslobađanja nakon toga ovisi o karakteristikama djelatne tvari. Nepotpuno oslobađanje moglo bi se objasniti i bubrenjem polimera koji je zarobio dio dronedarona unutar deformirane kapsule.

Usljedilo je ispitivanje kapsula u biorelevantnim otopinama, u FaSSIF otopini koja simulira uvjete u crijevima u slučaju gladi te FeSSIF otopini koja simulira uvjete u crijevima u slučaju nahranjenosti. Ispitivanja su provedena za modele kapsula *Super-H 0,2* i *0,5* te *Limenku*.

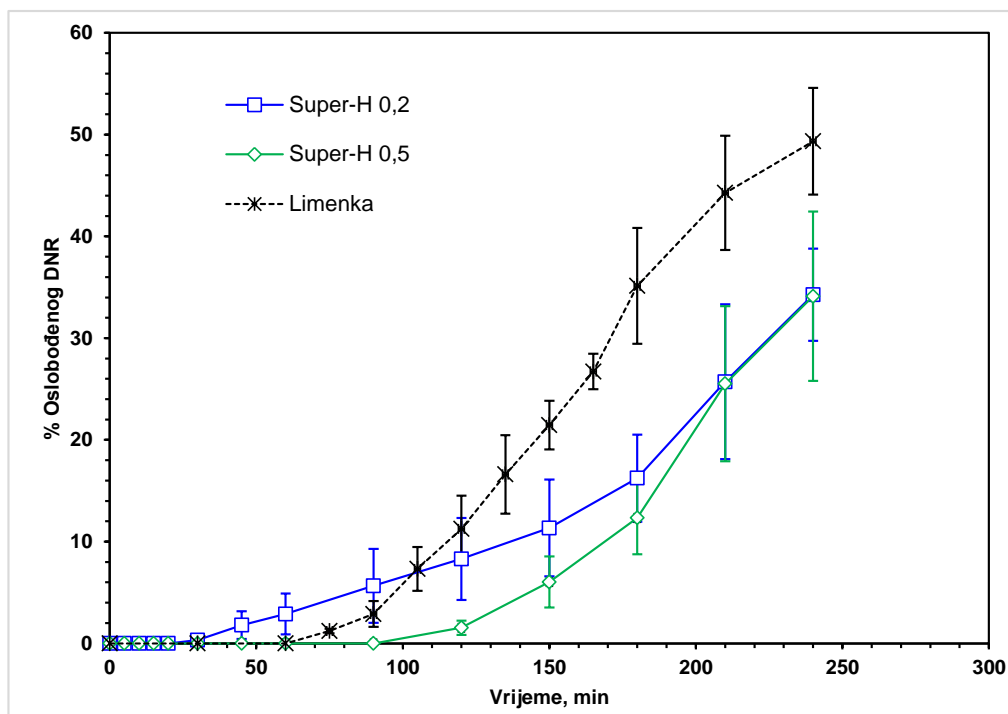
Na slici 35 prikazani su profili oslobađanja dronedarona u otopini FaSSIF – gladno za opne debljine 0,2 mm i 0,5 mm modela *Super-H* i modela *Limenka*. Udio oslobođenog

dronedarona je znatno manji nego kod primjene fosfatnog pufera. Najveći izmjereni udio otpuštenog dronedarona je kod modela *Limenka* i iznosi svega 16 % što potvrđuje da je bioraspoloživost bolja u nahranjenim uvjetima. Iz prikaza na slici 34 vidljivo je brže otpuštanje kod opne debljine 0,2 mm nego kod opne debljine 0,5 mm. Kod modela *Limenka* je kao i kod oslobađanja u fosfatnom puferu primjetljiv nagli porast koncentracije, ali ovaj put u vremenu 165 min.



Slika 35. Usporedba profila oslobađanja u otopini FaSSIF – gladno

Na slici 36 prikazani su profili oslobađanja dronedarona u otopini FeSSIF – nahranjeno za opne debljine 0,2 mm i 0,5 mm modela *Super-H* i za model *Limenka*. U nahranjenim uvjetima je znatno više oslobođenog dronedarona nego u gladnim uvjetima. Također, kao i kod prethodno prikazanih profila u fosfatnom puferu i uvjetima nenahranjenosti primjećuje se razlika u otpuštanju opni debljina 0,2 mm i 0,5 mm za modele *Super-H*. U ovom prikazu još je izraženija brzina otpuštanja modela *Limenka* u usporedbi s modelom *Super-H*.



Slika 36. Usporedba profila oslobađanja u otopini FeSSIF – nahranjeno

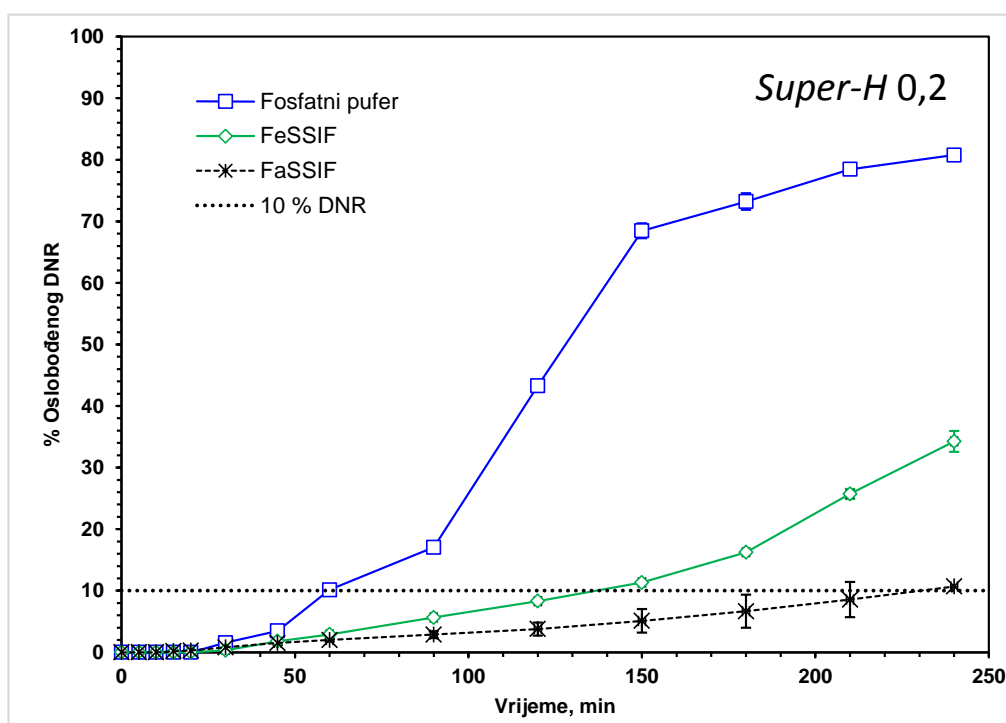
U tablici 5 prikazana je usporedba vremena potrebnog da se oslobodi 1 % i 10 % dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu te u FeSSIF i FaSSIF otopinama. Rezultati pokazuju lagani trend povećanja vremena oslobađanja iz kapsule s porastom pH od 4,5 (fosfatni pufer) na 5,0 (FeSSIF otopina). Povećanje je izraženije kod *Super-H* kapsula dok je kod modela *Limenka* promjena manje izražena (72 – 89 minuta). Time se može zaključiti da pH također utječe na vrijeme oslobađanja djelatne tvari iz kapsule, odnosno na postojanost same kapsule.

Tablica 5. Usporedba vremena potrebnog da se oslobodi 1 % i 10 % djelatne tvari u fosfatnom puferu i biorelevantnim otopinama

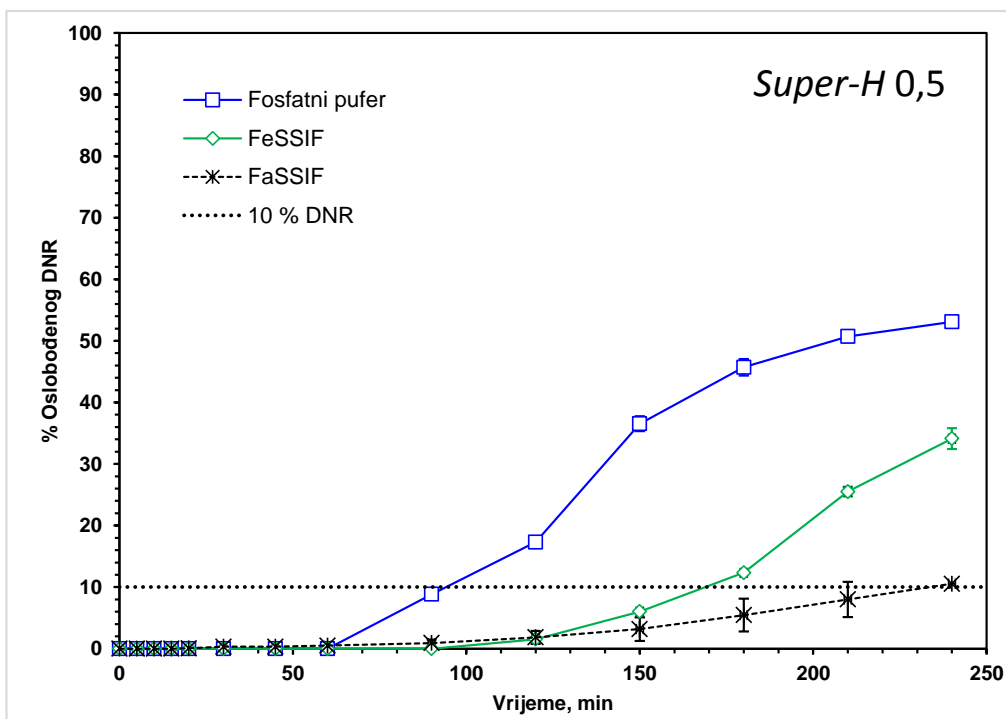
Kapsula	<i>fosfatni pufer pH = 4,5</i>		<i>FeSSIF pH = 5,0</i>		<i>FaSSIF pH = 6,5</i>	
	t_1 , min	t_{10} , min	t_1 , min	t_{10} , min	t_1 , min	t_{10} , min
<i>Super-H 0,2-0,2</i>	26	59	51	137	41	230
<i>Super-H 0,5-0,5</i>	64	94	109	169	108	234
<i>Limenka</i>	72	92	76	115	89	184

Usporede li se ovi podaci s onima dobivenim u kiselom mediju (Tablica 3), gdje je vrijeme oslobađanja višestruko manje, vidljivo je da će kapsule duže egzistirati pri većem pH.

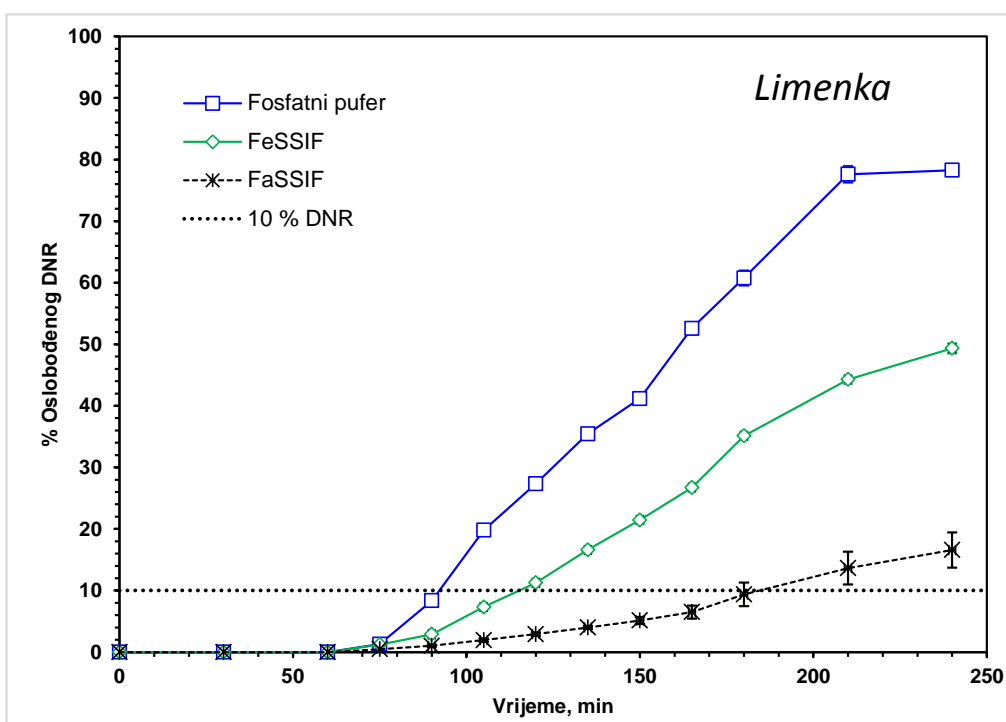
Na slikama 37 – 39 prikazani su profili oslobađanja dronedaron-hidroklorida za kapsule *Super-H 0,2*, *Super-H 0,5* i *Limenku* u različitim medijima uz naznaku udjela koji odgovara 10 % oslobođenog dronedarona od početne količine. Na slikama 37 – 39 kao i u tablici 3, vidljivo je da vrijeme potrebno da se oslobodi 10 % dronedaron hidroklorida značajno raste porastom pH vrijednosti (pufer --> FeSSIF --> FaSSIF) kod svih triju ispitivanih kapsula. Međutim, važno je naglasiti da postizanje ove koncentracije nije u direktnoj vezi s geometrijom 3D-tiskanih kapsula već o samoj bioraspodivnosti dronedaron-hidroklorida koja je bolja u fosfatnom puferu te u uvjetima nahranjenosti (FeSSIF).



Slika 37. Usporedba profila oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz kapsule *Super-H 0,2* u različitim medijima



Slika 38. Usporedba profila oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz kapsule *Super-H 0,5* u različitim medijima



Slika 39. Usporedba profila oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz kapsule *Limenka* u različitim medijima

3D-tiskane kapsule mogle bi se primjenjivati kao oralni dozirni oblik za jednu ili dvije vrste djelatnih tvari.

Kod *Super-H* kapsula pokazalo se da je debljinom opne moguće kontrolirati trenutak u kojem će doći do oslobađanja sadržaja iz jednog spremnika kapsule. Vrijeme oslobađanja moguće je predvidjeti ovisno o debljini kapsule prema predloženom modelu. Nadalje, prednost *Super-H* kapsula je njihova modularnost jer je na istu bazu moguće kombinirati poklopce s različitim debljinama opne i na taj način postići različite vremena oslobađanja za pojedinu djelatnu tvar. Nedostatak *Super-H* kapsule je njihova premala otpornost u kiselom mediju čime se ne mogu svrstati u želučano-otporne kapsule te nisu pogodne za doziranje djelatne tvari koja ne smije biti oslobođena u želucu.

Kapsula nazvana *Limenka* pokazala je odgođeno vrijeme oslobađanja, čak 1 sat, što je posljedica otpuštanja kroz plašt kapsule koji je veće debljine od opni *Super-H* kapsule. Sadržaj unutarnjeg spremnika kapsule oslobađa se nakon više od 2 sata čime ovaj dio kapsule zadovoljava definiciju želučano-otpornih kapsula. *Limenka* pokazuje veliki potencijal za kombinirano doziranje dviju djelatnih tvari od kojih bi se ona koja se oslobađa u želucu spremala u vanjski odjeljak kapsule, a ona koja se oslobađa u crijevima u unutarnji odjeljak kapsule.

Nedostatak FDM tehnologije u izradi ovih kapsula očituje se u nedovoljnoj rezoluciji raspoloživog printera čime je teško garantirati apsolutnu ponovljivost rezultata. Međutim, printeri bolje rezolucije ili primjena druge tehnologije omogućila bi precizniju izradu ovih kapsula, a time i ponovljivost važnu za dozirni oblik.

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu dizajnirana su dva modela kapsula (*Super-H* i *Limenka*) koji su tiskani pomoću 3D printera FDM tehnologijom iz filameta od poli(vinil-alkohola).

Nakon provedenih ispitivanja vremena otpuštanja bojila, optičke analize opni modela *Super-H* i ispitivanja brzine otpuštanja dronedaron-hidroklorida može se zaključiti da kapsule modela *Super-H* nisu pogodne za doziranje dronedaron-hidroklorida, čija se apsorpcija odvija u tankom crijevu, zbog premale otpornosti opni u kiselom mediju čime se ne mogu svrstati u želučano-otporne kaspule.

Kapsula modela *Limenka* pokazala je odgođeno i produženo otpuštanje, oslobađanje sadržaja vanjskog odjeljka je nakon 60 min dok do oslobađanja sadržaja unutarnjeg odjeljka dolazi nakon više od 120 min. Time unutarnji odjeljak kapsule modela *Limenka* zadovoljava uvjet koji zahtjeva otpornost veću od 120 min te se može svrstati u želučano-otpornu kapsulu. Takav rezultat za kapsulu modela *Limenka* pokazuje veliki potencijal za kombinirano doziranje dviju djelatnih tvari od kojih bi se ona koja se oslobađa u želucu spremala u vanjski odjeljak kapsule, a ona koja se oslobađa u crijevima u unutarnji odjeljak kapsule.

Provedeno istraživanje pokazalo je mogućnost izrade 3D-tiskanih kapsula kojima se može postići kontrola otpuštanja djelatne tvari. Svojim modularnim dizajnom kapsule predstavljaju doprinos u istraživanju pripreme personaliziranih doziranih oblika.

6. POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA

Skraćenice

3DP – tehnologija trodimenzionalnog tiskanja

ABS – akrilonitril butadien stiren

ADME – adsorpcija, distribucija, metabolizam, izlučivanje

AF – atrijalna fibrilacija

AFL – atrijalno podrhtavanje

BCS – biofarmaceutski sustav klasifikacije

CAD – računalno potpomognut dizajn (*Computer-Aided Design*)

DNR – dronedaron-hidroklorid

FDA – *Food and Drug Administration*

FDM – *Fused Deposition Modeling*

IVIVK – *in vivo-in vitro* korelacija

PVA – poli(vinil-alkohol)

SLA – stereolitografija

SLS – selektivno lasersko sinteriranje

Simboli

c – masena koncentracija, kg m^{-3}

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

J – količina tvari u jediničnom vremenu koja prolazi kroz površinu, $\text{kg m}^{-2} \text{s}^{-1}$

t – vrijeme, s

x – duljina, m

7. LITERATURA

1. URL: <https://www.cvpharmacology.com/antiarrhy/antiarrhythmic> (pristup 6. 8. 2018.)
2. M. Bilušić, A. Bilušić, Antiaritmici: Principi farmakoterapije kardiovaskularnih bolesti, *Medicus* 19 (2010) 197-202.
3. 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.
4. M. Vamos, S. H. Hohnloser, Amiodarone and Dronedarone: An Update, *Trends Cardio. Med.* 26 (2016) 597-602.
5. European Medicines Agency, ASSESSMENT REPORT FOR Multaq; International Non-proprietary Name: dronedarone, Procedure No. EMEA/H/C/001043, 2009
6. R. Tadros, S. Nattel, J. G. Andrade: Dronedarone, *Basic Pharmacology and Clinical Use, Cardiac Electrophysiology Clinics* 8 (2016) 453-465
7. G. Singhvi, M. Singh, Review: In – vitro drug release characterization models; *Int. J. Pharm. Stud. Res.* 2 (2011) 77-84.
8. L. Cuculić, A. Poropat, J. Vinčić, Dizajn i 3D tiskanje kapsula za kontrolirano otpuštanje lijeka, Rad za Rektorovu nagradu, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, 2017.
9. D. Y. Arifin, L. Y. Lee, C. Wang; Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implication to drug delivery systems; *Adv. Drug Del. Rev.* 58 (2006) 1274-1325.
10. I. Jelšaneč, V. Jelšaneč, Farmaceutika, Školska knjiga, Zagreb, 1998.
11. J. Emami: *In vitro-In vivo* correlation: From Theory to Applications, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 9 (2006) 169-189.
12. S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Res.* 67 (2010) 217- 223.
13. 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.
14. 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.
15. S. Kumar, R. Kumar, S. Garg, J. Kirar, S. Sigroha, A dissolution test apparatus: A comprehensive review, *IJPPR* 5 (2014) 1142-1149.
16. Particle Sciences, Drug development services, *In vitro* dissolution testing for solid oral dosage forms, Technical Brief 5 (2010) 1-2
17. URL: <http://praznekapsule.com/kapsule.html> (pristup 4. 9. 2018.)
18. URL: <https://www.capsuline.com/empty-capsule-size-chart/> (pristup 4. 9. 2018.)
19. URL: <http://blog.capsuline.com/which-capsule-is-right-for-you-a-guide-to-choosing-the-right-capsule-size-for-your-needs> (pristup 4. 9. 2018.)
20. ISO / ASTM52900-15, Standard Terminology for Additive Manufacturing – General Principles – Terminology, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2015.
21. A. Pilipović, Aditivna proizvodnja, Iz svijeta plastike i gume, *Polimeri* 33 (2012) 3-4.
22. K. Kezerić, J. Petanjek, A. Poropat, E. Vukelić, 3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije – od filameta do tablete, Rad za Rektorovu nagradu, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, 2018.

23. D. Godec, M. Šerčer, Aditivne tehnologije – 4. industrijska revolucija?, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 1-3.
24. 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.
25. N. Krznar, M. Šerčer, A. Pilipović, Razvoj i izrada polimernog proizvoda pomoću taložnog očvršćivanja, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 9-15.
26. I. Gibson, D. Rosen, B. Stucker, Additive Manufacturing Technologies, 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing, Springer, 2. izdanje, New York, 2015, str. 160-161.
27. R. Bogue, 3D printing: the dawn of a new era in manufacturing?, Assembly Automation 33 (2013) 307-311.
28. 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.
29. URL: <http://trecadob.com/uskoro-dolazi-printanje-lijekova/> (pristup 12. 4. 2018.)
30. 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.
31. U. S. National Library of Medicine, Open chemistry database, Dronedarone Hydrochloride URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=Top (pristup 8. 9. 2018.)
32. URL: <http://www.tcichemicals.com/eshop/en/in/commodity/D4689/> (pristup 8. 9. 2018.)
33. 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 8. 9. 2018.)
34. 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.
35. URL: <http://www.polymerprocessing.com/polymers/PVOH.html> (pristup 8. 9. 2018.)
36. URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm (pristup 13. 9. 2018.)
37. URL: <https://biorelevant.com/fassif-fessif-fassgf/buy/> (pristup 13. 9. 2018.)
38. Ph. Eur., 01/2008:0016 Capsules, European Pharmacopoeia 8, European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Strasbourg, 2013, str. 779-781.

ŽIVOTOPIS

Josip Vinčić ██████████ Završio je Osnovnu školu „Izidor Kršnjavi“, potom upisuje prirodoslovno – matematički smjer u X. gimnaziji „Ivan Supek“ koju završava s izvrsnim ocjenama.

Preddiplomski sveučilišni studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije upisuje 2013. godine. U rujnu 2016., obranom završnog rada pod temom „Mjerenje sile kompresije u tabletiranju“ pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Matijašić, stječe naziv sveučilišnog prvostupnika. Na sveučilišnom diplomskom studiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, pod mentorstvom prof. dr. sc. Gordane Matijašić, a u suradnji s kolegama Leom Cuculićem i kolegicom Annom Poropat, dobiva Dekanovu nagradu za zapažen studentski znanstveni rad s temom „Dizajn i 3D tiskanje kapsula za kontrolirano otpuštanje lijeka“. Radom nagrađenim Dekanovom nagradom sudjeluje na Sajmu ideja 2017 posterskim priopćenjem. Održao izlaganje i pomagao u radionici o izradi CAD 3D modela na poziv Studentske sekcije Hrvatskog društva kemijskih inženjera. Na Međunarodnom skupu studenata tehnologije održanim u Novom Sadu izlaže rad „Mikrokapsuliranje dronedaron hidroklorida“ izrađenim u koautorstvu s Robertom Bedoićem i Tomislavom Horvatom pod mentorstvom prof. dr. sc. Gordane Matijašić. Diplomski studij završio je s prosjekom ocjena 5,0 te obranom rada „3D-tiskanje kapsula kontroliranog otpuštanja“, pod mentorstvom prof. dr. sc. G. Matijašić, završava diplomski studij i stječe naziv diplomiranog inženjera kemijskog inženjerstva.

Tijekom studija aktivan je član Studentskog zbora, bio je član Povjerenstva za nastavu, Povjerenstva za stegovni postupak i Fakultetskog vijeća Fakulteta. Dvije godine je obnašao dužnost predstavnika studenata studijskog programa Kemijsko inženjerstvo. Kao potpredsjednik sportske udruge „FKIT – tigrovi“ bio je voditelj organizacije sportskog dijela projekta „Tehnologijada 2018“. Bio je voditelj muške i ženske rukometne selekcije i ženske futsal selekcije Fakulteta, nastupao je za Fakultet u rukometnoj i futsal ekipi te je predstavljao Fakultet na sveučilišnom natjecanju u skijanju gdje je u muškoj pojedinačnoj konkurenciji osvojio drugo mjesto.

Član je ski kluba „Zagreb“ u kojem radi kao licencirani učitelj skijanja od 2010. godine, a od 2015. godine postaje voditelj učitelja škole skijanja. Posjeduje profesionalnu ISIA (*International Ski Instructors Association*) licencu.