

# 3D-tiskane farmaceutske alternative

---

**Matal, Antonija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:149:934526>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Antonija Matal

**3D-TISKANE FARMACEUTSKE ALTERNATIVE**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva:  
prof. dr. sc. Gordana Matijašić  
izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek  
izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, rujan 2020.

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

*Ovim putem želim zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Matijašić na trudu, strpljenju i svom prenesenom znanju tijekom moga studiranja. Da upisujem doktorski studij opet bih Vas odabrala za mentoricu!*

*Također, posebna zahvala ide i asistentu Matiji Gretiću, mag. ing. chemig., koji mi je maksimalno pomogao prilikom izrade svih mojih radova i strpljivo odgovarao na brojne upite u bilo koje doba dana. Sve si mi omogućio!*

*Želim zahvaliti svojim roditeljima koji su mi bili najveća podrška i ohrabivali me u najtežim trenucima.*

*Hvala Tomislavu i Mariji što su uvijek vjerovali u mene i bili puni razumijevanja. Kolegici Ines hvala što je ovo studiranje učinila ljepšim i lakšim.*

## SAŽETAK

3D-tiskanje omogućuje preciznija pakiranja i doziranja lijekova što je korak više prema budućnosti personaliziranih lijekova. Cilj ovog istraživanja je 3D-tiskanje tableta korištenjem pripremljenih filamenata koji sadrže dronedaron-hidroklorid.

Filamenti su pripremljeni pomoću ekstrudera *NoztekPro* u okviru diplomskog rada studentice Monike Leskovar. Ukupno je pripremljeno jedanaest različitih filamenata pri tri različite temperature (150 °C, 160 °C, 170 °C) i uz korištenje tri različita filamena poli(vinil-alkohola) (*PVA Technology Outlet*, *PVA Formfutura*, *PVA Formfutura Atlas*). Filamenti su pripremljeni od poli(vinil-alkohola), poli(etilen-glikola) i dronedaron-hidroklorida. Rađene su dvije formulacije od kojih jedna sadrži 10 %, a druga 20 % dronedaron-hidroklorida. Dobiveni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta i epruveta postupkom taložnog srašćivanja. Provedeno je ispitivanje *in vitro* oslobađanja dronedarona iz dobivenih tableta te test vlačnog ispitivanja za epruvete.

Rezultati su pokazali da je kod sva tri poli(vinil-alkohola) koncentracija ukupno oslobođenog dronedarona najveća kod najviše temperature (170 °C). Profili oslobađanja dronedaron-hidroklorida potkrijepljeni su parametrima odabranih kinetičkih modela. *PVA Formfutura* i *PVA Formfutura Atlas* posjeduju veliku mogućnost elastične deformacije i odgovarajuću čvrstoću. Ovim je istraživanjem dokazano da se izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu pripremiti filamenti kojima će biti tiskane personalizirane tablete.

**Ključne riječi:** personalizirani lijekovi, 3D-tiskanje tableta, dronedaron-hidroklorid, filament, taložno srašćivanje

## ABSTRACT

### 3D-printed pharmaceutical alternatives

3D printing allows more precise drug packaging and dosing which is a step further towards the future of personalized drugs. The aim of this research is to produce 3D-printed tablets using prepared filaments containing dronedarone hydrochloride.

The filaments were prepared using a NoztekPro extruder as part of the graduate thesis of student Monika Leskovaar. Eleven different filaments were prepared at three different temperatures (150 °C, 160 °C, 170 °C) and using three different poly(vinyl-alcohol) filaments (*PVA Technology Outlet*, *PVA Formfutura*, *PVA Formfutura Atlas*). The filaments were prepared by using poly(vinyl-alcohol), poly(ethylene-glycol) and dronedarone hydrochloride. Two formulations were prepared containing 10% and 20% of dronedarone. The obtained filaments were used for 3D printing of tablets and test tubes by Fused Deposition Modeling technique. Release profiles of dronedarone from manufactured tablets were obtained using *in vitro* tests. A tensile test for the tubes was also performed.

The results showed that the total concentration of dronedarone released from all three poly(vinyl-alcohol) samples was largest at the highest temperature (170 °C). Dronedarone hydrochloride release profiles were approximated by parameters of selected kinetic models. *PVA Formfutura* and *PVA Formfutura Atlas* are highly elastic with certain material strength. This research shows that by choosing the appropriate process conditions and composition of polymer blends, filaments for printing of personalized tablets can be prepared.

**Key words:** personalized drugs, 3D printing of tablets, dronedarone hydrochloride, filament, fused deposition modeling

## **POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA**

### **Skraćenice**

3DP – trodimenzionalno tiskanje

ABS – akrilonitril/butadien/stiren

AM – aditivna proizvodnja (*Additive Manufacturing*)

AMF – datoteka aditivne proizvodnje (*Additive Manufacturing File*)

ASTM – Američko društvo za ispitivanje i materijale (*American Society for Testing and Materials*)

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

DNR – dronedaron-hidroklorid

EBM – taljenje pomoću snopa elektrona (*Electron Beam Melting*)

FDA – Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*)

FDM – taložno srašćivanje (*Fused Deposition Modeling*)

HME – ekstrudiranje taljenjem (*Hot Melt Extrusion*)

IJP – *Inkjet* tiskanje (*Inkjet printing*)

LOM – proizvodnja laminiranih objekata (*Laminated Object Manufacturing*)

PA – poliamid

PC – polikarbonat

PEG – poli(etilen-glikol)

PET – poli(etilen-tereftalat)

PLA – polilaktid

PVA – poli(vinil-alkohol)

RP – brza izrada prototipova (*Rapid Prototyping*)

SLM – selektivno lasersko taljenje (*Selective Laser Melting*)

SLS – selektivno lasersko srašćivanje (*Selective Laser Sintering*)

STL – standardni mozaik jezik (*Standard Tessellation Language*)

## Simboli

$A$  – apsorbancija

$A_0$  – početni poprečni presjek šipke ili štapa u mirovanju,  $\text{mm}^2$

$c$  – koncentracija dronedaron hidroklorida,  $\text{mg L}^{-1}$

$E$  – Youngov modul elastičnosti,  $\text{N mm}^{-2}$

$F$  – udio oslobođene djelatne tvari

$F_1$  – sila koja produljuje šipku ili štap,  $\text{N}$

$\Delta L$  – produljenje šipke ili štapa,  $\text{m}$

$L_0$  – početna duljina šipke ili štapa,  $\text{m}$

$k_1$  – konstanta brzine oslobađanja (kinetika prvog reda),  $\% \text{ min}^{-1}$

$k_H$  – konstanta brzine oslobađanja (Higuchijev model),  $\% \text{ min}^{-1}$

$k_{HB}$  – konstanta brzine oslobađanja (Hopfenbergov model)  $\% \text{ min}^{-1}$

$R^2$  – koeficijent determinacije

$R^2_{\text{adj}}$  – prilagođeni koeficijent determinacije

$S_0$  – početna površina poprečnog presjeka,  $\text{mm}^2$

$t$  – vrijeme,  $\text{min}$

$T_i$  – parametar Weibullogov modela,  $\text{min}$

$W$  – rad loma,  $\text{N m}$



## Grčki simboli

$\alpha$  – vremenska konstanta (Weibullov model)

$\beta$  – parameter oblika krivulje (Weibullov model)

$\varepsilon_B$  – istezanje u točki vlačne čvrstoće, %

$\varepsilon_R$  – prekidno istezanje, %

$\varepsilon_S$  – istezanje u točki granice razvlačenja, %

$\sigma_B$  – vlačna čvrstoća, N mm<sup>-2</sup>

$\sigma_R$  – prekidna čvrstoća, N mm<sup>-2</sup>

$\sigma_S$  – granica razvlačenja, N mm<sup>-2</sup>

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Aditivna tehnologija .....	2
2.1.1. Podjela aditivnih tehnologija .....	3
2.1.2. Upotreba 3D-tiska u farmaceutskoj industriji .....	6
2.1.3. Filamenti za farmaceutsku primjenu .....	9
2.1.3. Pregled istraživanja .....	9
2.2. Dozirni oblici .....	11
2.2.1. Parenteralni dozirni oblici .....	12
2.2.2. Oralni dozirni oblici .....	12
2.2.3. Farmaceutske alternative .....	13
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	16
3.1. Materijali .....	16
3.1.1. Poli(vinil-alkohol) .....	16
3.1.2. Poli(etilen-glikol) .....	16
3.1.3. Dronedaron-hidroklorid .....	16
3.2. Priprema filamenata .....	17
3.3. Modeli dozirnih oblika .....	17
3.4. 3D-tisak .....	18
3.4.1. 3D-printer .....	18
3.4.2. Postavke ispisa .....	19
3.5. Metode karakterizacije .....	20
3.5.1. Stereomikroskop .....	20
3.5.2. Ispitivanje oslobađanja <i>in vitro</i> .....	21
3.5.3. Rastezno ispitivanje .....	23
3.6. Obrada podataka .....	25
3.6.1. Model procesa prvog reda .....	25
3.6.2. Higuchijev model .....	26
3.6.3. Hopfenbergov model .....	26
3.6.4. Peppas Sahlinov model .....	26
3.6.5. Weibullovo model .....	26
3.6.6. Koeficijent determinacije .....	27
4. REZULTATI .....	28
4.1. REZULTATI ISPITIVANJA FILAMENATA .....	29
4.2. REZULTATI ISPITIVANJA TABLETA .....	31
4.2.1. Profili oslobađanja .....	33
4.2.2. Kinetički modeli .....	36
4.3. REZULTATI RASTEZNOG ISPITIVANJA .....	37
5. RASPRAVA .....	41
6. ZAKLJUČAK .....	45
7. LITERATURA .....	46

# 1. UVOD

3D-ispis je proces stvaranja objekta (obično plastičnog, ali ponekad i metalnog ili od kompozitnog materijala) iz digitalnog modela. Postoji nekoliko tipova 3D-pisača, a razlikuju se prema načinu ispisivanja i materijalu koji za to koriste. Jedni koriste valjke filameta kao izvorni materijal, koji dolazi u nitima i stvara tanke slojeve izlazeći kroz mlaznicu pisača, dok drugi rade s tekućom/viskoznom tvari koja se tijekom „ispisa” stvrdne.<sup>[1]</sup> 1996. godine započinje farmaceutska primjena 3D-tiskanja, ali je od tada došlo do zatišja. Međutim, uz odobrenje prvog farmaceutskog proizvoda (SPRITAM) proizvedenog tehnologijom 3D-tiskanja obnovljeno je zanimanje za ovo uzbudljivo polje proizvodnje lijekova koje je pokazalo potencijal da revolucionira farmaceutsku proizvodnju, a naročito u području krutih oralnih oblika doziranja.<sup>[2]</sup>

3D-tiskanje omogućuje preciznija pakiranja i doziranja lijekova što je korak više prema budućnosti personaliziranih lijekova. Dakle, 3D-tiskani lijekovi baziraju se na specifičnim potrebama svakog pacijenta, a ne na dosadašnjem principu prema kojem jedan lijek odgovara svim pacijentima. Time bi se svakako doprinijelo razvoju preciznije dijagnostike i u konačnici uspješnijeg liječenja.<sup>[3]</sup>

U farmaceutskoj industriji i medicini, 3D-tiskanje se koristi za razvoj farmaceutskih oblika lijekova, protetike, implantata, kirurškog pribora, zubnih implantata (krune i mostovi), biorazgradivih stentova, flastera (bioflastera), gipsanih zavoja za prijelome, stetoskopa, katetera, umjetnih tkiva i organa (bubrezi, srce) u svrhu istraživanja, staničnih materijala za regenerativnu primjenu kao i u procesima istraživanja modela bolesti *in vivo*.<sup>[4]</sup>

U posljednjih nekoliko godina, 3D-ispis je postao više od same proizvodnje industrijskih prototipova i tehnologija proizvodnje te je kao tehnologija postala dostupna za manje tvrtke pa čak i za pojedince (manji te manje sposobni 3D-pisači sada se mogu nabaviti ispod 1 000 \$). To je spomenutu tehnologiju predstavilo široj publici te se primjena iste eksponencijalnom stopom rasta nastavlja brzo širiti na svim područjima.<sup>[5]</sup>

Cilj ovog istraživanja je 3D-tiskanje tableta korištenjem pripremljenih filamenata koji sadrže dronedaron-hidroklorid. Provedeno je *in vitro* ispitivanje 3D-tiskanih tableta te je opisana kinetika oslobađanja djelatne tvari.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Aditivna tehnologija

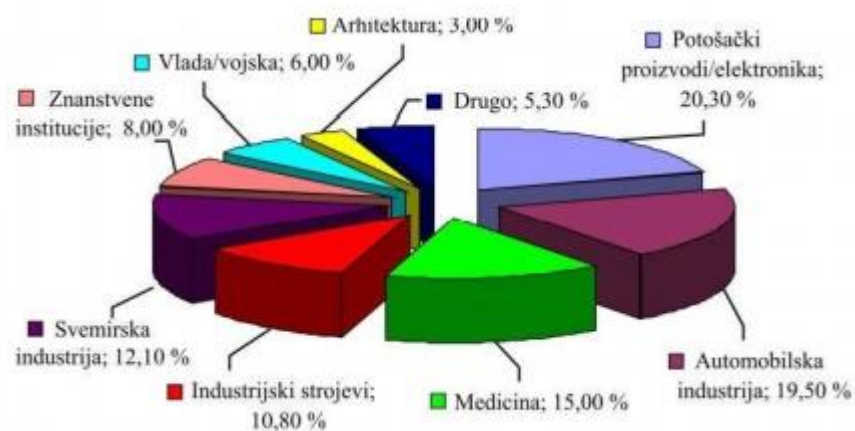
Termin 3D printanja često se koristi kao sinonim za aditivnu proizvodnju. Međunarodna komisija ASTM (engl. *American Society for Testing and Materials*) definira aditivnu proizvodnju (engl. *Additive Manufacturing*, AM) kao proces povezivanja materijala sloj po sloj izravno iz 3D-računalnih modela. Princip rada temelji se na izradi predmeta izrađenih na temelju digitalno dizajniranog modela, taloženjem materijala koji se raspršuje kroz glavu printera ili mlaznicu uzastopnim polaganjem slojeva krutog/tekućeg materijala, gela/paste ili praha.<sup>[6]</sup> 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, aluminijsa, titana i raznih legura. Izbor materijala uvjetuju mehanička svojstva, pogodnost za korištenje, jednostavnost završne obrade, niža cijena materijala te olakšano rukovanje i skladištenje.<sup>[7]</sup>

Proces proizvodnje aditivnom tehnologijom, neovisno o tehnici printanja, sastoji se od dvije faze: faze izrade modela i faze printanja. 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 mogu biti izrađeni predmeti zahtjevnog oblika. Nakon što je konstruiran, model se može iz CAD programa spremiti u procesne datoteke od kojih su najučestalije STL (engl. *Standard Tessellation Language*) i AMF (engl. *Additive Manufacturing File*).<sup>[4]</sup> Slikom 1 ilustrirane su faze aditivne proizvodnje od izrade CAD modela do same primjene proizvoda.



Slika 1. Faze AM postupaka<sup>[8]</sup>

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. 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.<sup>[9]</sup> Na slici 2 prikazana su područja primjene aditivne proizvodnje u 2012. godini. Danas je aditivna proizvodnja još rasprostranjenija u različitim granama industrije.



**Slika 2.** Područja primjene aditivne proizvodnje u 2012. godini <sup>[8]</sup>

### 2.1.1. Podjela aditivnih tehnologija

Različiti postupci aditivne proizvodnje prikazani su tablicom 1. Prema tehnologiji dobivanja slojeva razlikuje se pet glavnih skupina procesa – laserski bazirani procesi, procesi ekstruzije, procesi izbijanja materijala, procesi prijanjanja materijala i procesi koji koriste zraku elektrona. <sup>[10]</sup>

#### 2.1.1.1. Laserski bazirani procesi

Najčešće korišteni procesi su selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective laser sintering* – SLS) i selektivno lasersko taljenje (engl. *Selective laser melting* – SLM) koji se razlikuju prema vrsti korištenog materijala.

SLS je tehnologija 3D-printanja u kojoj se koriste polimeri u obliku praha. Izvor topline kod SLS 3D-printera je CO<sub>2</sub> laser koji služi za poticanje fuzije (spajanja) između čestica praha, tako oblikujući čvrsti sloj nekog objekta.

SLA je tehnologija izrade 3D-objekta kod koje se materijal nalazi u tekućem stanju, a laser prelazi preko njega i time ga ukrućuje dok se platforma s modelom pomiče za jedan sloj.

**Tablica 1. Podjela procesa aditivne proizvodnje**

Procesi aditivne proizvodnje (AM)							
Proces	Procesi s laserom			Procesi ekstruzije	Izbijanje materijala	Prianjanje materijala	Zraka elektrona
	Taljenje laserom		Polimerizacija laserom				
Shema procesa							
Naziv Materijal	SLS	DMD	SLA	FDM	3DP	LOM	EBM
	SLM	LENS	SGC	Robocasting	IJP	SFP	
	DMLS	SLC	LTP		MJM		
		LPD	BIS		BPM		
			HIS		Thermojet		
Vrsta zapremnog materijala		Prašak	Tekućina	Krutina			

### 2.1.1.2. Procesi izbijanja materijala

Najčešće korišteni procesi su trodimenzionalno tiskanje (engl. *Three-dimensional printing* – 3DP) i *Inkjet* tiskanje (engl. *Inkjet printing* – IJP).

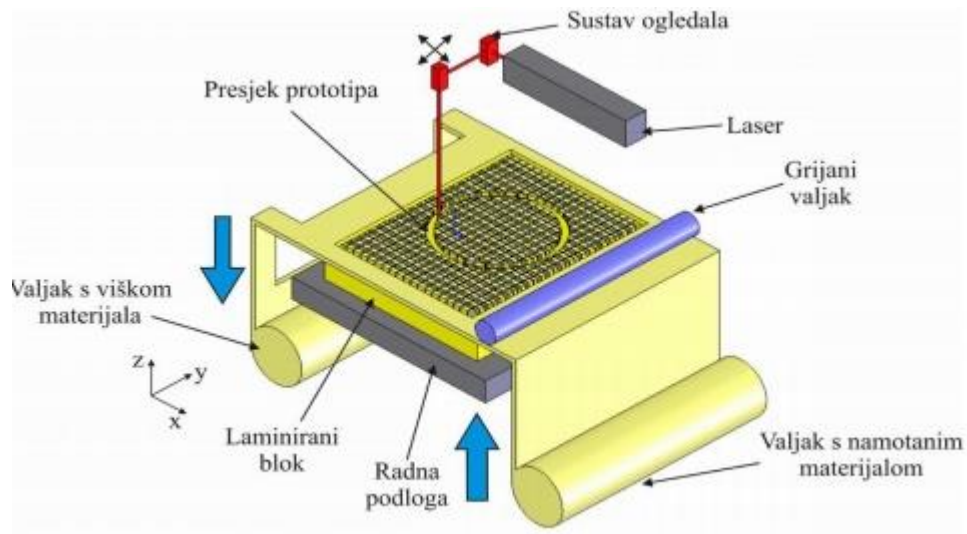
Procesi izbijanja materijala koriste uske mlaznice za kontrolirano raspršivanje rastaljenog materijala ili ljepila koje služi za učvršćivanje praha. Princip rada je sličan kao kod procesa u kojima se koristi laser, iako se ne događa promjena faze, već vezivo samo drži čestice praha.

Prednost je što se mogu izraditi modeli srednjih do velikih dimenzija, nema gubitaka materijala na izradi potporne konstrukcije, radi se s materijalima koji nisu štetni za zdravlje te je velika točnost i brzina izrade.

### 2.1.1.3. Procesi prianjanja materijala

Najčešće korišten proces je laminiranje (engl. *Laminated object manufacturing* – LOM). Kod LOM tehnologije slojevi papira, plastike ili metalnih laminata se međusobno zaljepljuju i laserom izrezuju na odgovarajući oblik (slika 3). Proces započinje tako da se list materijala premazuje adhezivnim sredstvom (koje povezuje jedan materijal na drugi) uz pomoć zagrijanog valjka. Zatim laser izrezuje odgovarajući oblik i dimenziju modela i uklanja se višak materijala.

Platforma sa završenim slojem se pomiče na niže i novi list materijala se stavlja na poziciju. Platforma se pomiče na gore i pozicionira za primanje novog sloja. Taj se proces ponavlja dok model nije završen.



**Slika 3.** Shematski prikaz rada LOM uređaja

#### 2.1.1.4. Procesi koji koriste zraku elektrona

Najčešće korišten proces je taljenje snopom elektrona (engl. *Electron beam manufacturing* – EBM). Identičan je procesima koji koriste laser, ali razlika je u izvoru energije koji je u ovom slučaju elektronska zraka koja tali ili sinterira materijal.

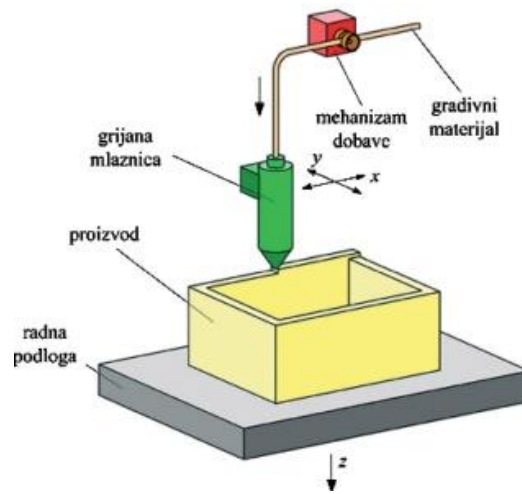
#### 2.1.1.5. Procesi ekstruzije

Taložno srašćivanje (engl. *Fused deposition modeling* – FDM) je tehnologija modeliranja topljenim depozitima koja je nastala 1990. u tvrtki Stratasys. Kroz mlaznicu, upravljanu s pomoću računala u sve tri osi, prolazi polimerni materijal u obliku žice (filamenta) koji se u mlaznici zagrijava i tali (slika 4). Materijal napušta mlaznicu u kapljevitom stanju, a pri sobnoj temperaturi vrlo brzo očvršćuje. Tijekom građenja proizvoda, materijal se ekstrudira i polaže na željena mjesta u vrlo finim slojevima.<sup>[8]</sup>

Prednosti postupka FDM očituju se u tome što nije potreban laser, manja je potrošnja energije, nema zahtjeva za hlađenjem i ventilacijom, jednostavna uporaba, relativno mala investicija, niski troškovi održavanja, male izmjere uređaja (nema zahtjeva za odvojenim radnim prostorom), nema vitoperenja proizvoda.<sup>[8]</sup>

Osnovni nedostaci FDM postupka prije svega se odnose na funkcionalnost proizvoda, koja je ograničena izborom materijala, vrlo je često nužna izrada podupora, nužna je naknadna

obrada proizvoda, vidljive su linije između slojeva, čvrstoća proizvoda je snižena u smjeru okomitom na smjer izrade slojeva, oscilacije temperature tijekom postupka mogu dovesti do delaminiranja (raslojavanja) proizvoda. [9]



**Slika 4.** Načela FDM procesa [8]

### 2.1.2. Upotreba 3D-tiska u farmaceutskoj industriji

U farmaceutskom polju, proces razvoja lijeka je višestupanjski postupak, koji zahtijeva znatna sredstva i vrijeme. Od 1960-ih ovaj sektor doživljava neaktivnu fazu s ograničenim napretkom proizvodnje. Nedavno je 3D-tisak ponudio suvremene mogućnosti za revolucioniranje farmaceutske industrije. Konkretno, 3D-tisak se može koristiti za izradu tableta ili kapsula koje se doziraju oralno. Kao takav, ovaj multidisciplinarni alat mogao bi se implementirati u svim fazama razvoja lijekova, povećavajući kvalitetu liječenja u zdravstvu. [11]

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. [3]

Proizvodnju i prodaju prve 3D-tiskane tablete odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) 2015. godine. Riječ je o tableti *Spritam* tvrtke *Aprecia Pharmaceuticals* koja je namijenjena kontroli napadaja epilepsije. [12]

#### 2.1.2.1. Oralna primjena lijekova kod djece

Pridržavanje propisane terapije može biti izazovno kada je riječ o djeci. Pomoću postupka 3D-tiskanja osim što se mogu proizvesti potrebne doze i potrebne kombinacije lijekova, mogu se i ispuniti djetetove individualne preferencije u pogledu boje ili oblika lijeka.



To lijek približava pacijentu, što je posebno korisno djeci koja mogu imati vlastiti personalizirani proizvod, a time mogu i povećati uspjeh terapije. Točke koje treba razmotriti za dječju terapiju lijekovima dane su u tablici 2. Mini tablete različitih promjera mogu se pripremiti postupkom 3D-tiska. Potrebna je instalacija inteligentnog softvera za 3D-dizajn u koji se mogu unijeti podaci o djetetu (npr. tjelesna težina, maksimalna veličina tablete koja se može progutati, potrebna doza itd.). Ovaj softver idealno bi mogao izračunati kinetiku oslobađanja na temelju površine i oblika dozirnog oblika koji se ispisuje. U ovom području još uvijek je potrebno temeljito ispitivanje kako bi se mogao dizajnirati dozirni oblik s potrebnim profilom oslobađanja obzirom da oblik i površina otisnute tablete utječu na profil oslobađanja. <sup>[13]</sup>

**Tablica 2.** *Točke koje treba razmotriti za dječju terapiju lijekovima* <sup>[13]</sup>

Pacijent	Bolest	Lijek
<b>Dob</b>	Utjecaj na fiziološke funkcije	Raspoloživa doza
<b>Težina</b>	Potrebna varijacija doze	Omjer u kombiniranim dozama
<b>Individualne preferencije</b>	Promjene metabolizma	Proizvodno mjesto

**Tablica 3.** *Prednosti i nedostaci procesa za proizvodnju lijekova 3D-tiskanjem* <sup>[3]</sup>

Prednosti	Nedostaci
fleksibilnost doziranja	potreba za prevladavanjem tehničkih izazova
mala cijena i jednostavnost	neprikladno za toplinski osjetljive lijekove
automatizirana oprema za proizvodnju	rješavanje regulatornih zahtjeva
mogućnost maskiranja okusa lijeka	
minimalna potreba za naknadnom obradom	
pogodno za djecu i bolesnike s disfagijom	

Nadalje, kombiniranje dvaju ili više lijekova u istom dozirnom obliku omogućit će djeci uzimanje samo jedne 3D-tiskane tablete umjesto uzimanja više tableta proizvedenih konvencionalnim tehnikama. Prednost mogućnosti kombiniranja trenutnog i kontroliranog oslobađanja u istom dozirnom obliku omogućuje rjeđe administriranje lijeka. Dakle, roditelj može dati lijek djetetu u poznatom okruženju kod kuće, ujutro i navečer, umjesto da zaposlenike vrtića ili nastavnike postave odgovornim. Procesom 3D-tiskanja može se brže promijeniti terapija mijenjanjem omjera kombiniranih lijekova, dok je kod uobičajenih načina proizvodnje

personalizacija vrlo ograničena ili ne postoji.<sup>[13]</sup> Prednosti i nedostaci proizvodnje lijekova 3D-tiskanjem dani su u tablici 3.

#### 2.1.2.2. Ekonomske i logističke prednosti 3D-tiskanja lijekova

Osim farmaceutske industrije, 3D-tiskanje obuhvaća prijelaz proizvodnje tableta iz centraliziranih u decentralizirane ustanove (klinika, lokalne ljekarne ili čak pacijentova kuća). Decentralizacija farmaceutske proizvodnje mogla bi pružiti tri glavne prednosti. Prvo, duljina i trošak transporta i skladištenja lijekova mogla bi se smanjiti. Alternativa takvim skupim postupcima mogla bi uključivati digitalne dokumente za tisak ili medicinske uređaje koji se elektronički šalju širom svijeta i tiskaju se na zahtjev u obližnjem kliničkom okruženju. Kao takav, 3D-printer bi mogao smanjiti emisiju ugljika smanjenjem potrošnje goriva potrebnog za transport i izbjegavanjem potrebe za energetski intenzivnim uvjetima skladištenja i proizvodnim procesima, kao što je injekcijsko prešanje. Drugo, to bi moglo pružiti neposrednu blizinu potrošačima, što omogućava da je odgovor na potrebe pacijenata i tržišta ostvaren u brzom i realnom vremenu. Treća prednost očituje se u tome da 3D-tiskanje omogućuje preciznu prostornu kontrolu nad odlaganjem materijala, može se postići smanjenje potrebnih količina djelatnih i pomoćnih farmaceutskih tvari.<sup>[14]</sup>

Ovaj koncept bi mogao koristiti skupim lijekovima kao što su *lijekovi siročad* (engl. *Orphan drugs*) namijenjeni za dijagnozu, prevenciju ili liječenje rijetkih bolesti. Naprimjer, troškovi *Ivakaftora* za cističnu fibrozu veći su od 290 000 US\$ po pacijentu godišnje<sup>[14]</sup>. U tom slučaju, 3D-tisak može se koristiti za ograničavanje otpada u usporedbi s konvencionalnim tehnologijama i stoga smanjiti troškove razvoja i doziranje. Najnoviji slučaj takvog korištenja tehnologije dolazi iz Španjolske, gdje su kirurzi Sveučilišne bolnice u Salamanci, 54-godišnjem pacijentu oboljelom od raka, ugradili u prsa 3D-tiskanu strukturu od titanija kojom su izveli rekonstrukciju prsnog koša s umjetnim rebrima i prsnom kosti.<sup>[15]</sup>

S ekonomske perspektive, moguće je da će masovna proizvodnja ostati učinkovitija u centraliziranim proizvodnim središtima. To je zato što ekonomska veličina 3D-tiska vjerojatno nikad neće doseći istu razinu kao i masovna proizvodnja. 3D-tiskanje povezano je s niskim troškovima proizvodnje za male količine u usporedbi s uobičajenim tehnikama proizvodnje. Određujući faktor za ekonomski aspekt bit će stajalište onoga tko printa i onoga tko snabdijeva printerima.<sup>[13]</sup>

### 2.1.3. Filamenti za farmaceutsku primjenu

Filamenti (slika 5) su tanka vlakna koja se dobivaju ekstrudiranjem i koriste se u 3D-tiskanju. Sastoje se od polimera i vrlo često plastifikatora, pigmenta ili nekog drugog aditiva kako bi se dobio obojeni proizvod ili pak proizvod s nekim posebnim svojstvima (npr. veća čvrstoća ili bolja magnetska svojstva). Najčešći promjeri filamenata su 1,75 ili 3 mm.



**Slika 5.** *Filamenti proizvedeni ekstruzijom taljenjem*

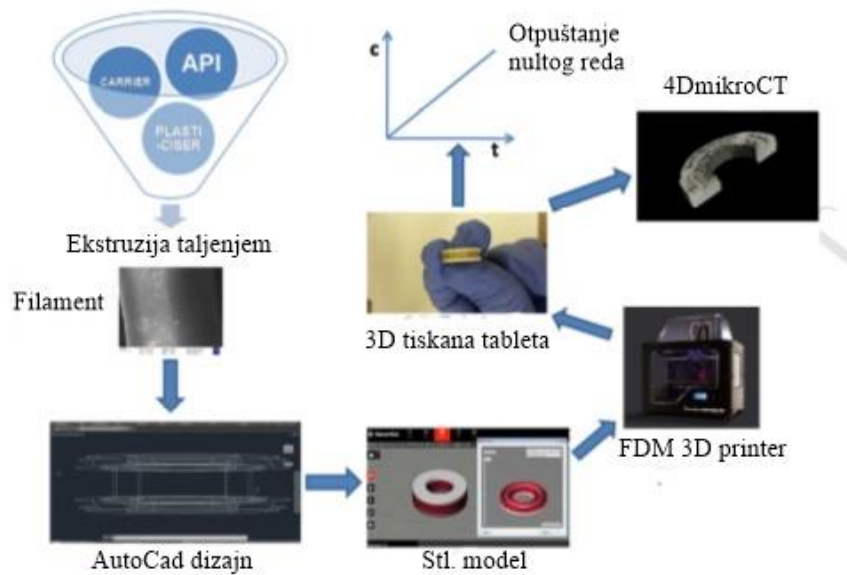
Za određivanje parametara procesa kod ekstruzije taljenjem, presudnu ulogu ima staklište polimera odnosno temperatura pri kojoj dolazi do prijelaza iz staklastog u viskoelastično područje. Zbog toga je najbitniji odabir plastifikatora. Plastifikator je dodatak polimeru čija je uloga povećati elastičnost materijala odnosno smanjiti staklište.<sup>[16]</sup>

Polimeri koji se koriste u ekstrudiranju taljenjem trebali bi biti netoksični, termoplastični i slabo higroskopi, imati staklište između 50 i 180 °C te biti stabilni pri temperaturi ekstrudiranja. Najčešće korišteni polimeri za proizvodnju filamenata su PLA (polilaktid), ABS (akrilonitril/butadien/stiren), PET (Poli(etilen-tereftalat)), PC (polikarbonat) i PVA (poli(vinil-alkohol)).<sup>[16]</sup>

### 2.1.3. Pregled istraživanja

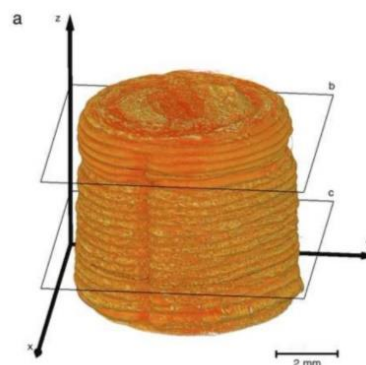
Filament koji sadrži u sebi djelatnu tvar priprema se procesom ekstruzije. Ekstruzija taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion* – HME) je mehanički i termički proces u kojem se materijal pomoću klipa ili rotirajućeg puža u stacionarnom kućištu pod tlakom prisiljava na gibanje,

miješanje i smicanje kroz ekstruder i sapnicu, kako bi se proizvod oblikovao i/ili expandirao uz sušenje.<sup>[17]</sup>



**Slika 6.** Shematski prikaz pripreme 3D-tiskanih tableta

Model tablete zatim se dizajnira u jednom od AutoCad programa te se zatim eksportira u .STL datoteku kako bi se dalje ta datoteka mogla prilagoditi za različite tehnike brze izrade prototipova, odnosno za različite uređaje (slika 6). Postupkom taložnog sraščivanja (FDM) sloj po sloj zatim se izrađuje 3D tiskana tableta (slika 7). Potom se ispituje kinetika oslobađanja djelatne tvari.



**Slika 7.** 3D tiskana tableta sloj po sloj

3D-tiskanjem moguće je izraditi različite farmaceutske oralne oblike lijekova kao što su: tablete s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari (engl. *Immediaterelease*), tablete kontinuiranog oslobađanja (engl. *Sustained release*) djelatne tvari, orodisperzibilni filmovi, plutajuće tablete, tablete s pulsirajućim oslobađanjem djelatne tvari, tablete s dvofaznim

oslobađanjem djelatne tvari, želučanootporne tablete, politablete, brzorazgrađujuće tablete, tablete nultog reda oslobađanja, nanokapsule i sl.<sup>[18]</sup>

Do sada je proizvedeno niz formulacija, uključujući one koje sadrže više djelatnih tvari različite geometrije i karakteristika oslobađanja. Danas postoji već desetak farmaceutskih proizvoda (Kaletra, Abbotta i Rezulin, Pfizer), implantata (Ozurdex, Alergan) te medicinskih pomagala (Nuvaring, Merck). Neki od primjera izrađenih lijekova za oralnu primjenu, koji su proizvedeni korištenjem raznih metoda tehnologije 3D-tiskanja, su: pseudoefedrin, levetiracetam, paracetamol, kofein, aripiprazol, progesteron, ibuprofen i to u obliku tableta, filma i hidrogela.<sup>[19]</sup> Na slici 8. prikazana je 3D tiskana tableta koja sadrži 10%-tnu djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid i pomoćnu tvar PVA Formfutura Atlas pripremljenu pri 150°C.



**Slika 8.** 3D tiskana tableta ovalnog oblika

## 2.2. Dozirni oblici

Lijek se u organizam može unijeti na više načina, a koji je put primjene lijeka najprikladniji za određenog pacijenta, ovisi o farmakološkim osobinama lijeka, kao i o terapijskim razlozima (tablica 4).

Ovisno o putu dostave lijeka u organizam razlikuju se ovi dozirni oblici lijeka:

- parenteralni dozirni oblici (engl. *Parenteral dosage forms*),
- dozirni oblici za inhalaciju (engl. *Inhalation dosage forms*),
- oftalmološki dozirni oblici (engl. *Ophthalmic dosage forms*),
- nazalni dozirni oblici (engl. *Nasal dosage forms*),
- transdermalni dozirni oblici (engl. *Transdermal dosage forms*),
- oralni dozirni oblici (engl. *Oral dosage forms*).

**Tablica 4. Unos lijeka u organizam** <sup>[20]</sup>

NAČIN UNOSA LIJEKA U ORGANIZAM		OBLIK LIJEKA
ENTERALNO	PERORALNO (kroz usta)	tablete, dražeje, kapsule, otopine
	SUBLINGVALNO (ispod jezika)	lingvate
	REKTALNO (preko debelog crijeva)	supozitoriji, lijekovite klizme
PARENTERALNO	INTRAKUTANO (u kožu)	injekcije
	SUPKUTANO (pod kožu)	injekcije
	INTRAMUSKULARNO (u mišić)	injekcije
	INTRAARTIKULARNO (u zglob)	injekcije
	INTRAVENSKI (u venu)	injekcije, otopine
LOKALNO	PERKUTANO (preko kože)	masti, paste, kreme, otopine
	REKTALNO (kroz čmar)	supozitoriji, masti
	VAGINALNO (kroz rođnicu)	vaginalete
	ORALNO (u usnu šupljinu)	Otopine, lingvate
	PREKO SLUZNICE UHA, NOSA I OKA	kapljice, masti

### 2.2.1. Parenteralni dozirni oblici

Parenteralna primjena lijeka podrazumijeva metode primjene lijeka koje mimoilaze probavni trakt, tako da se unosi direktno u tkiva u prikladnim lijekovitim oblicima kao što su ampule, infuzijske otopine, i to: injektiranjem (ubrizgavanjem) u venu (intravenski), u mišić (intramuskularno) ili pod kožu (subkutano). Parenteralno se uglavnom primjenjuju lijekovi koji bi se prolazom kroz probavni trakt razgradili (npr. inzulin) ili kada se želi postići brzi učinak. Takva vrsta primjene ima prednosti jer lijek stiže nepromijenjen u krvni optok ili na određeno mjesto, a djelovanje je brzo i potpuno. <sup>[21]</sup>

### 2.2.2. Oralni dozirni oblici

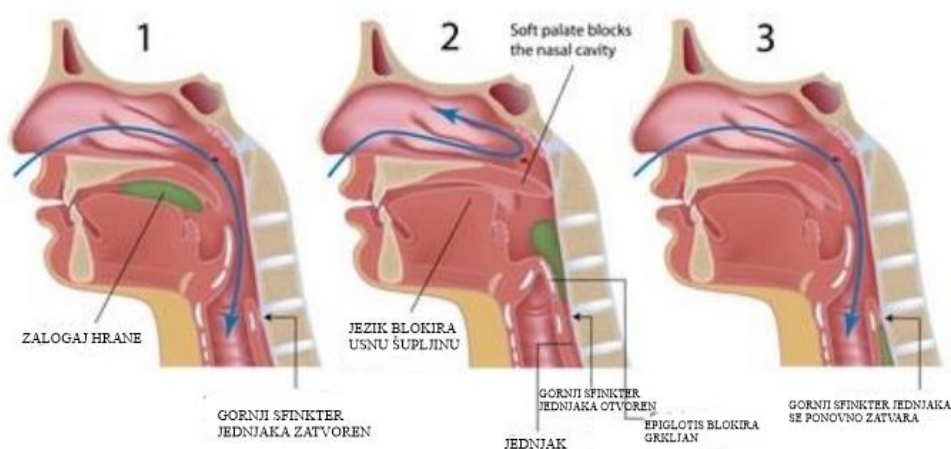
Danas je oralni put primjene lijekova zlatni standard u farmaceutici i najbolje je prihvaćeni način primjene lijeka. ApSORPCIJA lijeka, koja je jedan od preduvjeta da bi lijek uopće iskazao svoj terapijski učinak, je dobra i odvija se cijelom dužinom probavnog trakta. <sup>[22]</sup>

Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici, a koriste se za enteralnu primjenu lijeka. Postoje različiti oralni dozirni oblici kako je prikazano na slici 9.



**Slika 9.** Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka

Kod proizvodnje oralnih dozirnih oblika nije potrebna sterilizacija, stoga je ona ekonomičnija u usporedbi s parenteralnim oblicima. Oralna primjena lijeka moguća je samo u bolesnika koji su pri svijesti i koji su suradljivi u provođenju liječenja. Međutim, mnoge skupine pacijenata, kao npr. novorođenčad, mala djeca te stariji i duševni bolesnici imaju problema s uzimanjem oralnih oblika lijekova. Jedno od glavnih ograničenja pri oralnoj primjeni lijekova u odrasloj populaciji je disfagija. Glavni sindrom disfagije je otežano gutanje, a nastaje zbog smetnji u prolazu tekuće ili krute hrane, ili oboje, iz ždrijela u želudac (slika 10). [22]



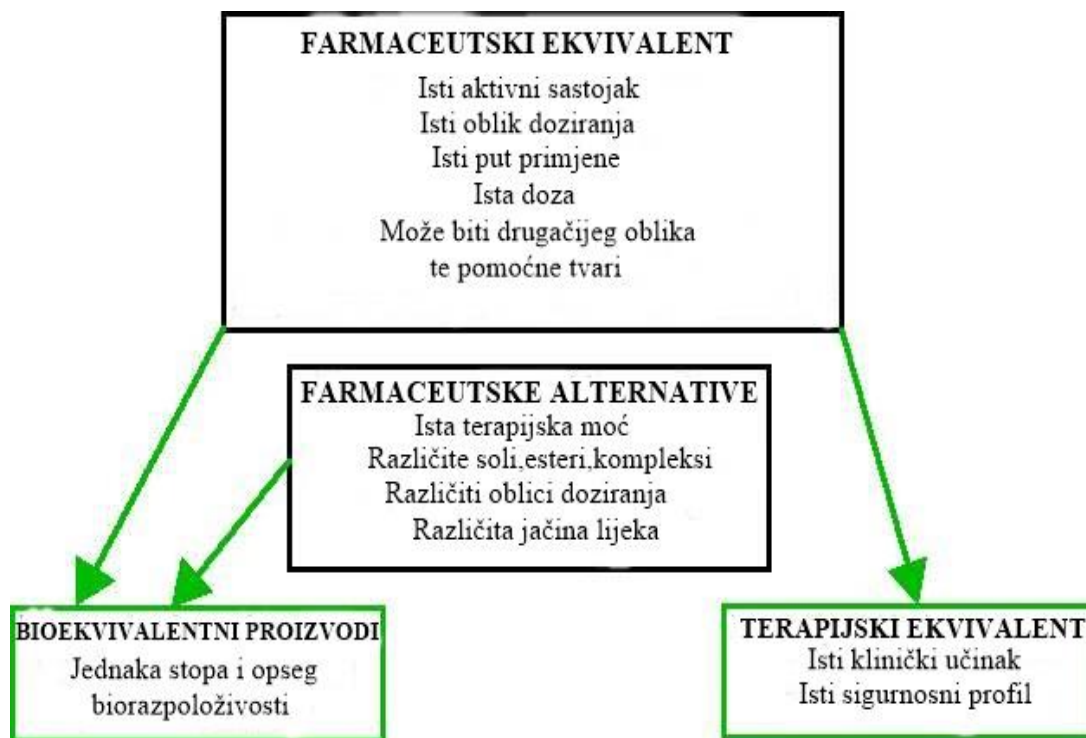
**Slika 10.** Problemi s gutanjem kod pacijenata s disfagijom

(preuzeto sa <https://sites.udel.edu/chs-udfoodlab/files/2017/04/dysphagia-11j97dw.jpg> )

### 2.2.3. Farmaceutske alternative

Generički lijek po uzoru na odgovarajući originalni lijek bi trebao imati istu djelatnu tvar u istoj dozi i farmaceutskom obliku te načinu primjene i sistemu doziranja, namijenjen istim indikacijama uz iste standarde kvalitete. Pojam istovrsnosti odnosi se na dva gotova

proizvoda koja podrazumijevaju jednak terapijski princip pri čemu se, obično generički lijek, označava testnim (T), a originalni lijek referentnim proizvodom (R). Testni lijek je istovrsan referentnom ukoliko se zajednička djelatna tvar nalazi u istoj kemijskoj formi, dozi i farmaceutskom obliku uz slične ili iste pomoćne tvari te takve produkte nazivamo *farmaceutskim ekvivalentom*. Ukoliko se razlikuju u kemijskoj formi ili dozi, opisuju se kao *farmaceutska alternative* (npr. tetraciklin fosfat ili tetraciklin hidroklorid ekvivalentni 250 mg tetraciklin baze smatraju se farmaceutskim alternativama). To znači da se farmaceutske alternative ne mogu automatski koristiti kao zamjena za originalne lijekove poput generičkih. Opcija pri kojoj se i testni i referentni lijek primjenjuju u istoj indikaciji, pod istim režimom primjene i doziranja no djelovornost i sigurnost u odnosu na referentni proizvod nije niti bolja niti lošija naziva se *terapijskim ekvivalentom*.<sup>[23]</sup> Sažetak definicija bioraspoloživosti prikazan je na slici 11.



**Slika 11.** Sažetak definicija bioraspoloživosti

Da bi se shvatili termini bioraspoloživosti i bioekvivalencije, potrebno je znati što se događa s lijekom kada uđe u organizam.

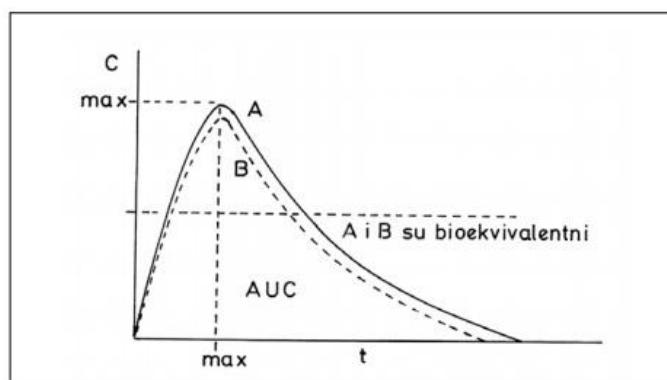
Ulaskom lijeka u organizam on se:

1. apsorbira,
2. raspodijeli,



3. biotransformira (metabolizira),
4. izlučuje.

Biodostupnost ili bioraspoloživost pokazuje brzinu apsorpcije i količinu lijeka koji dospije u sistemska cirkulaciju te se zatim izlučuje iz organizma putem urina. Bioekvivalencija dva lijeka postoji u slučajevima u kojima su dva ispitivana lijeka farmaceutski jednaka (ekvivalentna); kvalitativno i kvantitativno ista djelatna tvar, kvalitativno iste pomoćne tvari, isti farmaceutski oblik i ista doza. To znači da je njihova biodostupnost (stupanj i širina apsorpcije) (slika 12), nakon primjene u istoj količini, slična do te mjere da će njihov učinak, uzimajući u obzir djelotvornost i neškodljivost, biti isti. <sup>[24]</sup>



**Slika 12.** Krivulje koncentracija: vrijeme za dva preparata s istom količinom djelatne tvari

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

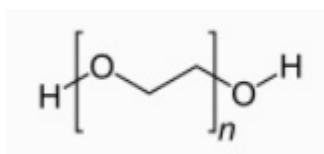
### 3.1. Materijali

#### 3.1.1. Poli(vinil-alkohol)

Poli(vinil-alkohol) (PVA) je sintetički polimer molekulske formule  $(C_2H_4O)_n$ . Topiv je u vodi, biorazgradiv je te nije otrovan ni kancerogen zbog čega se često koristi u farmaceutskoj industriji. 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  $1,25$  i  $1,35\text{ g cm}^{-3}$  pri temperaturi od  $25\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>[25]</sup> Djelomično hidroliziran PVA topljiv je u hladnoj vodi i razrijeđenim otopinama hidroksida pri čemu stvara viskozne otopine iz kojih lako nastaju vlakna ili filmovi. Netopljiv je u vodi na temperaturi vrelišta. 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.<sup>[26]</sup>

#### 3.1.2. Poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) je polietarski spoj s ponavljajućim jedinicama etilen-glikola (slika 13). To je u vodi topiva krutina koja se primjenjuje u farmaceutskoj, tekstilnoj, metaloprerađivačkoj, drvenoj i drugim industrijama. PEG je netoksičan, topljiv u vodi 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.

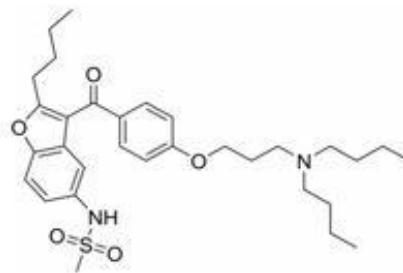


**Slika 13.** Kemijska struktura poli(etilen-glikola)

#### 3.1.3. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron-hidroklorid (slika 14) je benzofuran sastavljen od heterocikličnih prstena. Dronedaron je pri sobnoj temperaturi bijeli prah dobro topljiv u organskim otapalima. Molekulska masa mu iznosi  $593,22\text{ g mol}^{-1}$ , a gustoća  $1143\text{ kg m}^{-3}$ . Temperatura taljenja DNR-a je od  $142$  do  $146\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>[27]</sup> Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je korištenje dronedarona 2009. godine, a koristi se kao djelatna tvar za liječenje srčanih aritmija. Razvijen je kao zamjena za amiodaron, lijek koji sadrži jod i stoga može uzrokovati bolesti štitnjače.

Manje je lipofilan od amiodarona i ima kraće vrijeme poluraspada. Vrijeme poluraspada dronedarona iznosi 24 sata, dok amiodaron ima vrijeme poluraspada od nekoliko tjedana.<sup>[28]</sup>



**Slika 14.** *Struktura DNR* <sup>[26]</sup>

### 3.2. Priprema filamenata

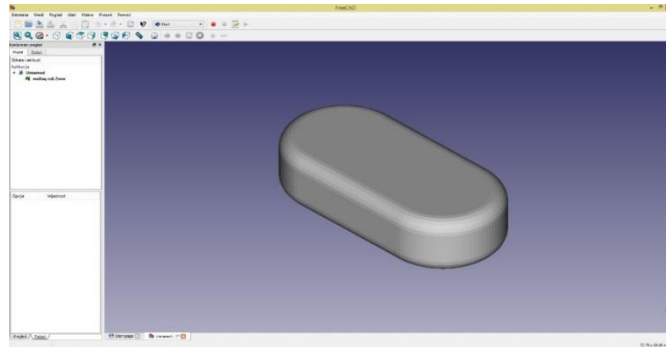
Filamenti su napravljeni od PVA, PEG i DNR. Prvo je pripravljena čvrsta disperzija otapanjem PEG-a i DNR-a. Rađene su dvije formulacije od kojih jedna sadrži 10 %, a druga 20 % DNR. Nakon što je smjesa očvrstnula pomiješana je s PVA i bila je spremna za ekstruder. U eksperimentu su korištena 3 različita PVA (PVA Technology Outlet, PVA Formfutura, PVA Formfutura Atlas) čije su oznake dane u tablici 5. Filamenti su pripremljeni pri tri različite temperature: 150 °C, 160 °C i 170 °C. Filamenti su pripremljeni pomoću ekstrudera *NoztekPro* u okviru diplomskog rada studentice Monike Leskovar.<sup>[29]</sup>

**Tablica 5.** *Oznake pripremljenih uzoraka*

FILAMENTI/TABLETE	OZNAKE FILAMENATA/TABLETA S PRIPADAJUĆIM TEMPERATURAMA ZA UDIO DNR 10 %
PVA Technology Outlet	PVA TO 150C, 160C, 170C
PVA Formfutura	PVA FF 150C, 160C, 170C
PVA Formfutura Atlas	PVA ATLAS 150C, 160C, 170C

### 3.3. Modeli dozirnih oblika

Model tablete dizajniran je u programu *FreeCAD 0.16.6706* po uzoru na komercijalnu tabletu dronedaron-hidroklorida (*Multaq, Sanofi Aventis*) (slika 15).



**Slika 15.** Model tablete u programu FreeCAD

Dimenzije tablete odabrane su tako da budu bliske dimenzijama Multaq tablete: duljina iznosi 17,60 mm, širina 8,20 mm, a visina 6,48 mm.

Nakon izrade CAD modela potrebno je pretvoriti ga u STL format kako bi se model mogao koristiti u programu 3D printera.

### **3.4. 3D-tisak**

#### **3.4.1. 3D-printer**

Za potrebe istraživanja korišten je 3D-printer Inventor tvrtke Flashforge (slika 16) koji koristi FFF (engl. Fused filament fabrication) tehniku tiskanja.



**Slika 16.** Flashforge 3D-printer

Flashforge Inventor uključuje senzore temperature koji prate unutarnje temperature komore za gradnju. Pisač inteligentno kontrolira protok zraka s 5 zasebnih ventilatora za stabilizaciju temperature, kontrolu deformacija i maksimiziranja kvalitete ispisa na temelju

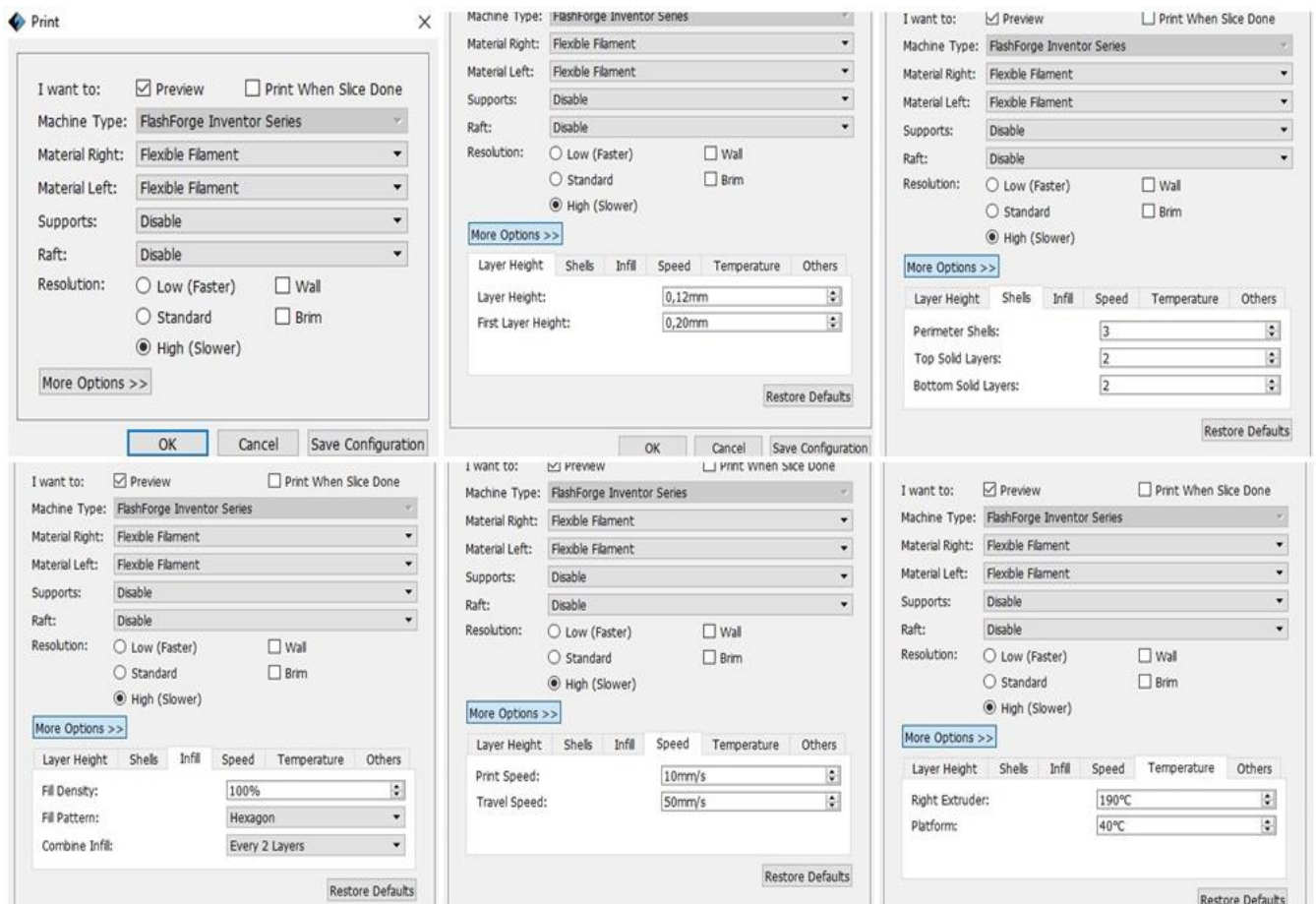
različitih zahtjeva filamenata koji se koriste. Ima dva ekstrudera te izrazito visoku razlučivost od 50 mikrona. Flashforge je razvio vlastiti jednostavan 3D-softver za pisac – Flashprint koji može generirati *glt* datoteke ili poslati izravno na pisac putem USB ili SD kartice. <sup>[30]</sup> Karakteristike printera prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6.** Karakteristike 3D-printera

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

### 3.4.2. Postavke ispisa

Postavke tiskanja prikazane na slici 17 održavane su konstantnima tijekom istraživanja. Parametri koji su podešavani su: visina sloja (engl. *layer height*), debljina ćelije (engl. *shell thickness*), gustoća ispunjenosti (engl. *infill*), brzina tiskanja (engl. *print speed*), nosači (engl. *support*), način prijanjanja na platformu (engl., *raft and brim*), temperatura (engl. *temperature*) i debljina sloja (engl. *layer thickness*).



Slika 17. Postavke ispisa

## 3.5. Metode karakterizacije

### 3.5.1. Stereomikroskop

Stereomikroskop je optički mikroskop s dvije optičke staze koji služi za manja uvećanja. Sadrži dva različita kuta gledanja što omogućuje trodimenzionalni prikaz objekta koji se promatra. Stereomikroskop ima svoje prednosti i nedostatke u odnosu na druge mikroskope. Jedna od prednosti je u tome što daje trodimenzionalnu sliku što može biti korisno u određivanju točnog položaj objekta. Nedostatak im je malo uvećanje, do 150 puta. U radu je korišten stereomikroskop Olympus SZX16 (slika 18).



**Slika 18.** *Stereomikroskop SZX 16 Olympus*

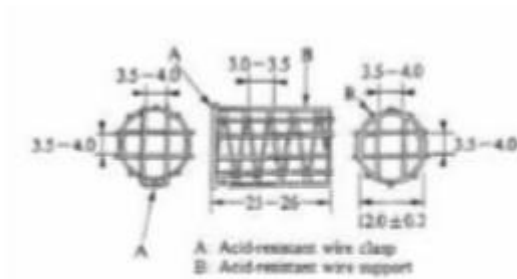
### 3.5.2. Ispitivanje oslobađanja *in vitro*

Brzina oslobađanja djelatne tvari iz tableta ispitana je metodom *in vitro* uz pomoć uređaja prikazanog na slici 19 (*RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument*). Kao medij korišten je fosfatni pufer pH vrijednosti 4,5 i volumena 1000 mL. Temperatura pufera podešena je na  $37 \pm 0,5$  °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm. Pri ispitivanju je korištena naprava s lopaticama.



**Slika 19.** Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (*RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument*)

Pri izvedbi eksperimenata korištene su tzv. japanske košarice za potapanje kapsula (slika 20) kojima je osigurana uronjenost kapsula u medij tijekom cijelog perioda mjerenja.



**Slika 20.** Košarica za potapanje kapsule; fotografija i dimenzije

Uzorkovanje je provedeno prema pravilniku *U.S. Food & Drug* agencije za ispitivanje otpuštanja DRN-a. Svi procesni uvjeti ispitivanja kinetike oslobađanja DRN-a prikazani su u tablici 7.

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

Dozirni oblik	tableta
USP aparatura	II (lopaticice)
Broj okretaja (o/min)	75
Medij	Fosfatni pufer, pH = 4,5
Volumen pufera	1000 mL
Preporučeno vrijeme uzorkovanja (min)	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 520

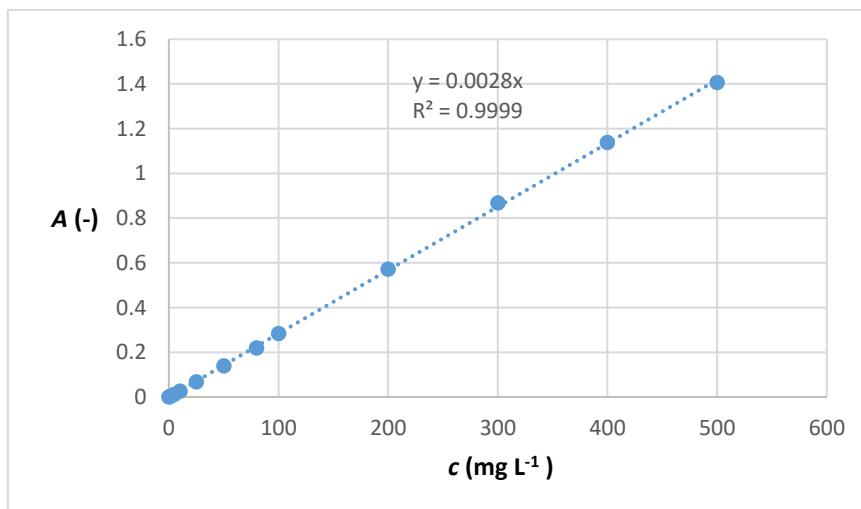
Uzorci su filtrirani filtrom Chromafil Xtra H-PTFE-45/25 veličine pora od 0,45  $\mu\text{m}$  i analizirani pomoću UV/Vis spektrofotometra Shimadzu UV-1280 (slika 21) pri valnoj duljini 289 nm što odgovara maksimumu apsorbancije dronedarona u fosfatnom puferu. Radno područje korištenog spektrofotometra je od 190 do 1100 nm. UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz analizirani uzorak te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla.





**Slika 21.** UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu)

Prije analize uzoraka pripremljene su standardne otopine dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu (koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80, 100, 200, 300, 400 i 500 mg L<sup>-1</sup>) kako bi se dobio umjerni pravac (slika 22) potreban za određivanje koncentracije DNR-a u uzorcima.



**Slika 22.** Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu (pH = 4,5)

### 3.5.3. Rastezno ispitivanje

Rastezno ispitivanje provedeno je kako bi se odredila mehanička svojstva dobivenih materijala, odnosno kako bi se utvrdio utjecaj različitih uvjeta preradbe na mehanička svojstva.

Ispitivanje je provedeno na mehaničkoj kidalici Zwick 1445 (slika 23) pri brzini istezanja od 5 mm/min i razmaku čeljusti od 20 mm.

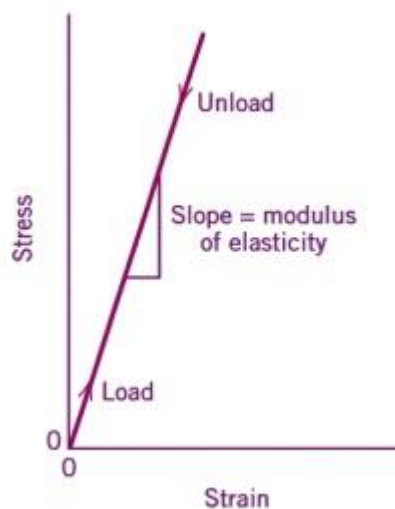
Ovim ispitivanjem dobivene su vrijednosti početne površine poprečnog presjeka  $S_0$  (mm<sup>2</sup>), granice razvlačenja  $\sigma_S$  (N mm<sup>-2</sup>), istezanja u toj točki  $\varepsilon_S$  (N mm<sup>-2</sup>), vlačne čvrstoće  $\sigma_B$  (N

$\text{mm}^{-2}$ ), istezanja u toj točki  $\varepsilon_B$  (%), Youngovog modula  $E$  ( $\text{N mm}^{-2}$ ), prekidne čvrstoće  $\sigma_R$  ( $\text{N mm}^{-2}$ ), prekidnog istezanja  $\varepsilon_R$  (%) te rada loma  $W$  ( $\text{N m}$ ).



**Slika 23.** Mehanička kidalica

Modul elastičnosti (slika 24) je osnovni parametar kojim se opisuje stanje naprezanja, deformacija ili pomaka. Youngov modul definiran je samo u rasponu u kojem je naprezanje proporcionalno deformaciji, a materijal se vraća u početno stanje nakon prestanka djelovanja vanjske sile. Kako se naprezanje povećava, Youngov modul više nije konstanta nego se smanjuje, materijal ili krene teći, trajno se deformira, ili se slomi.



**Slika 24.** Prikaz modula elastičnosti

Nagib linearnog pravca kod krivulje naprezanje-deformacija (ustvari Hookeov zakon) u području elastičnosti definira modul elastičnosti ili Youngov modul, jedn (1).

$$E = \frac{\text{vlačno naprezanje}}{\text{produljenje}} = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{F_1/A_0}{\Delta L/L_0} = \frac{F_1 L_0}{A_0 \Delta L} \quad (1)$$

Gdje je:

$E$  – Youngov modul elastičnosti (N/mm<sup>2</sup>);

$F_1$  – sila koja produljuje šipku ili štap (N);

$A_0$  – početni poprečni presjek šipke ili štapa u mirovanju (mm<sup>2</sup>);

$\Delta L$  – produljenje šipke ili štapa (m);

$L_0$  – početna duljina šipke ili štapa (m);

$\sigma$  – naprezanje u šipki ili štapu (N/mm<sup>2</sup>)

$\varepsilon$  – omjer produljenja šipke ili štapa i njene duljine (bez dimenzije ili  $\Delta L / L_0$ )

### 3.6. Obrada podataka

Podaci dobiveni ispitivanjem brzine oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz tableta obrađeni su pomoću DDSolvera, programskog dodatka za Microsoft Excel koji služi za analizu kinetike oslobađanja djelatne tvari. Ispitana je primjenjivost brojnih kinetičkih modela već ugrađenih u DDSolver kako bi se utvrdilo koji najbolje opisuje oslobađanje DNR-a. Za usporedbu modela korištene su prilagođene vrijednosti koeficijenta determinacije,  $R^2_{\text{adj}}$ . Odabrani su modeli s najvećim vrijednostima koeficijenta determinacije, a to su: Model procesa prvog reda, Higuchi, Hopfenberg, Peppas-Sahlin\_1, Peppas-Sahlin\_2, Weibull\_1.

#### 3.6.1. Model procesa prvog reda

Ovaj model koristi se za opis apsorpcije i/ili eliminacije nekih lijekova.

Opisan je jednačinom (3) :

$$F = 100 \times [1 - \text{Exp}(-k_1 \times t)] \quad (3)$$

Gdje je  $k_1$  konstanta brzine oslobađanja prvog reda,  $F$  udio oslobođene djelatne tvari, a  $t$  vrijeme.

Ovaj odnos može se koristiti za opis oslobađanja lijeka iz pripravaka poput onih koji sadrže vodotopljive lijekove u poroznim matricama.

### 3.6.2. Higuchijev model

Ovaj model opisan je jednačbom (4) :

$$F = k_H \times t^{0,5} \quad (4)$$

gdje je  $k_H$  konstanta brzine oslobađanja prvog reda,  $F$  udio oslobođene djelatne tvari, a  $t$  vrijeme.

### 3.6.3. Hopfenbergov model

Ovaj model koristi se za opis heterogene erozije pločastih, sferičnih i cilindričnih pripravaka. Jednačba glasi (5):

$$F = 100 \times [1 - (1 - k_{HB} \times t)^n] \quad (5)$$

gdje je  $k_{HB}$  konstanta brzine oslobađanja prvog reda,  $F$  udio oslobođene djelatne tvari, a  $t$  vrijeme. Vrijednost  $n$  iznosi 1, 2 i 3 za, redom, pločasti, cilindrični i sferični oblik.

### 3.6.4. Peppas Sahlinov model

Peppas-Sahlinov model spada u metodu procjene kinetičkih parametara oslobađanja na temelju empirijskog modela prikazanog jedn. (6):

$$F = k_1 \times t^m + k_2 \times t^{2m} \quad (6)$$

Nekoliko je inačica Peppas-Sahlinova modela ugrađeno u DDSolver. Uzme li se vrijednost parametra  $m = 0,5$  izraz prelazi u sljedeći oblik: (7)

$$F = k_1 \times t^{0,5} + k_2 \times t \quad (7)$$

Taj model označen je u DDSolveru kao Peppas-Sahlinov 2 model.

### 3.6.5. Weibullov model

Weibullov model može se koristiti za opis različitih procesa otapanja, a koristan je i za uspoređivanje profila otpuštanja lijeka iz matrica. Izražen je jednačbom (8):

$$F = 100 \times \left\{ 1 - \text{Exp} \left[ -\frac{(t - T_i)^\beta}{\alpha} \right] \right\} \quad (8)$$

Ovdje je  $F$  udio oslobođene djelatne tvari,  $t$  vrijeme,  $T_i$  vremenski parametar;  $\alpha$  označava parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost, a  $\beta$  opisuje oblik krivulje pomaka topljivosti.

### 3.6.6. Koeficijent determinacije

Transport lijeka i njegovo oslobađanje često su izazvani različitim fizikalnim ili kemijskim fenomenima zbog čega je teško ili čak nemoguće postići da ih matematički model opisuje na pravi način. Odabir najboljeg modela provodi se određivanjem koeficijenta determinacije  $R^2$  kako bi se utvrdilo kakvo je slaganje modela i eksperimentalnih podataka. 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  $R^2_{\text{adj}}$ :

$$R^2_{\text{adj}} = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)}(1 - R^2) \quad (9),$$

gdje je  $n$  broj eksperimentalnih podataka, a  $p$  broj parametara modela. Dakle, najbolji model je onaj koji ima najveću vrijednost  $R^2_{\text{adj}}$ .<sup>[31]</sup>

## 4. REZULTATI

U ovom su poglavlju grafički i tablično prikazani rezultati provedenog istraživanja.

Na slikama 25 – 35 prikazane su fotografije filamenata dobivenih pri različitim temperaturama te uz različit udio DNR-a.

Slika 36 prikazuje postupak 3D-tiskanja tablete. Na slikama 37 – 39 prikazane su mikrofotografije gornje i bočne strane tableta PVA ATLAS 150C, PVA FF 170C te PVA TO 160C.

Profili oslobađanja DNR-a iz tiskanih tableta prikazani su na slikama 40 – 42. Prosječne koncentracije ukupno oslobođenog DNR-a iz pojedinih tableta prikazane su u tablicama 8 – 10.

U tablici 11 prikazani su parametri odabranih kinetičkih modela za tablete PVA FF 150C, PVA FF 160C, PVA FF 170C, PVA TO 150C 20%, PVA TO 150C, PVA TO 160C, PVA ATLAS 160C, PVA ATLAS 150C .

Slike 43 – 45 prikazuju dijagrame naprezanja na kojima su dane usporedbe za svaku pojedinu skupinu filamenata. U tablicama 12, 13 i 14 dane su vrijednosti početne površine poprečnog presjeka  $S_0$  ( $\text{mm}^2$ ), granice razvlačenja  $\sigma_S$  ( $\text{N mm}^{-2}$ ), istezanja u toj točki  $\varepsilon_S$  ( $\text{N mm}^{-2}$ ), vlačne čvrstoće  $\sigma_B$  ( $\text{N mm}^{-2}$ ), istezanja u toj točki  $\varepsilon_B$  (%), Youngovog modula  $E$  ( $\text{N mm}^{-2}$ ), prekidne čvrstoće  $\sigma_R$  ( $\text{N mm}^{-2}$ ), prekidnog istezanja  $\varepsilon_R$  (%) te rada loma  $W$  ( $\text{N m}$ ). Na slici 46 prikazane su epruvete prije ispitivanja provedenog na mehaničkoj kidalici, a na slici 47 nakon ispitivanja.

#### 4.1. REZULTATI ISPITIVANJA FILAMENATA



**Slika 25.** *Fotografija filameta  
PVA FF 150C*



**Slika 26.** *Fotografija filameta  
PVA FF 160C*



**Slika 27.** *Fotografija filameta  
PVA FF 170C*



**Slika 28.** *Fotografija filameta  
PVA TO 150C*



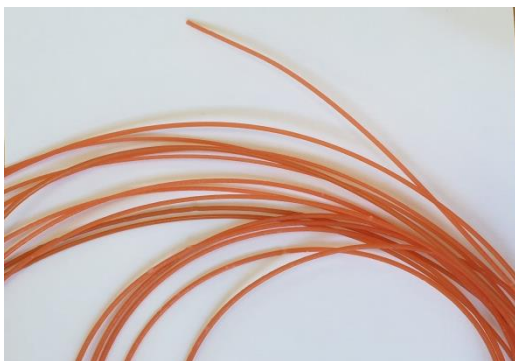
**Slika 29.** *Fotografija filameta  
PVA TO 160C*



**Slika 30.** *Fotografija filamenta  
PVA TO 170C*



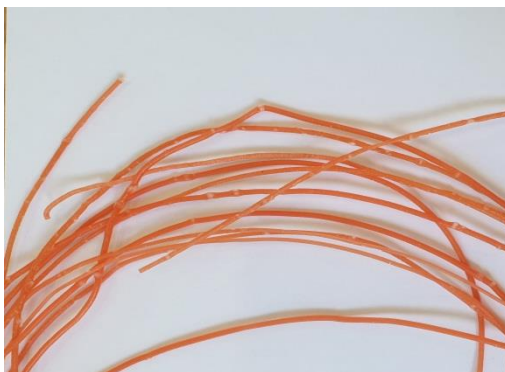
**Slika 31.** *Fotografija filamenta  
PVA TO 150C 20%*



**Slika 32.** *Fotografija filamenta  
PVA ATLAS 150C*



**Slika 33.** *Fotografija filamenta  
PVA ATLAS 160C*



**Slika 34.** *Fotografija filamenta  
PVA ATLAS 170C*



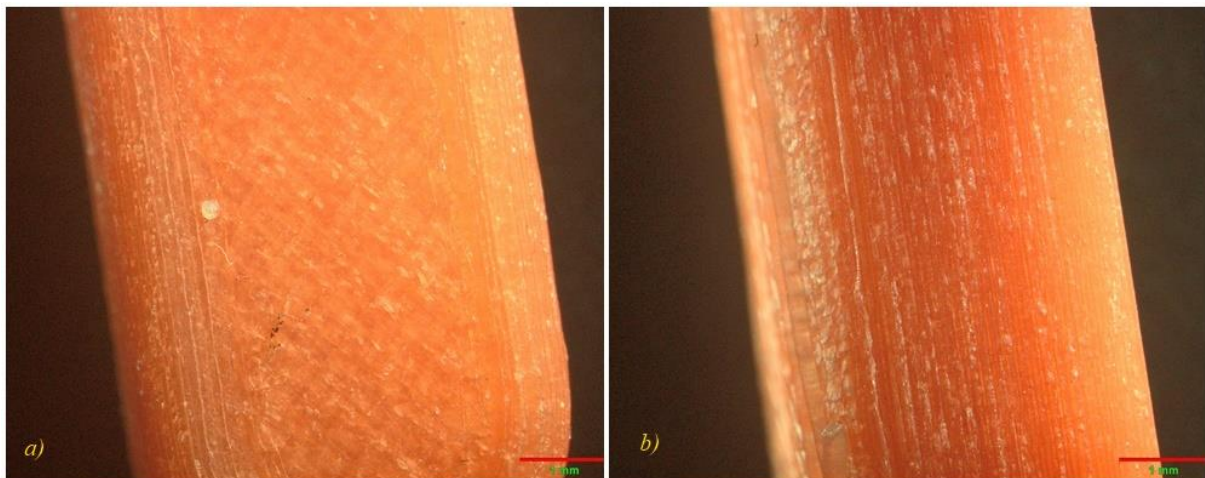
**Slika 35.** *Fotografija filamenta  
PVA ATLAS 150C 20%*



## 4.2. REZULTATI ISPITIVANJA TABLETA

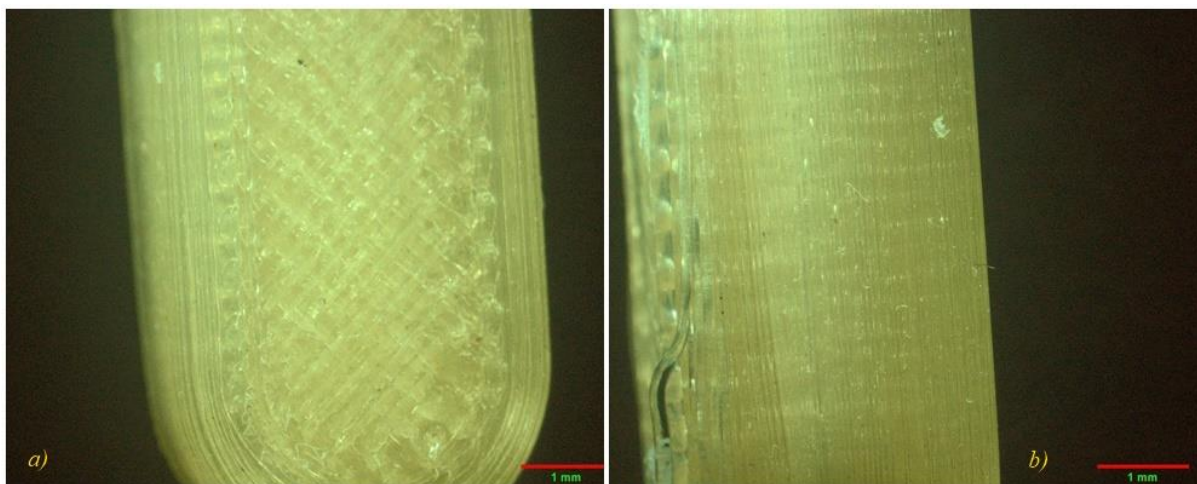


**Slika 36.** *Postupak 3D-tiskanja tablete*



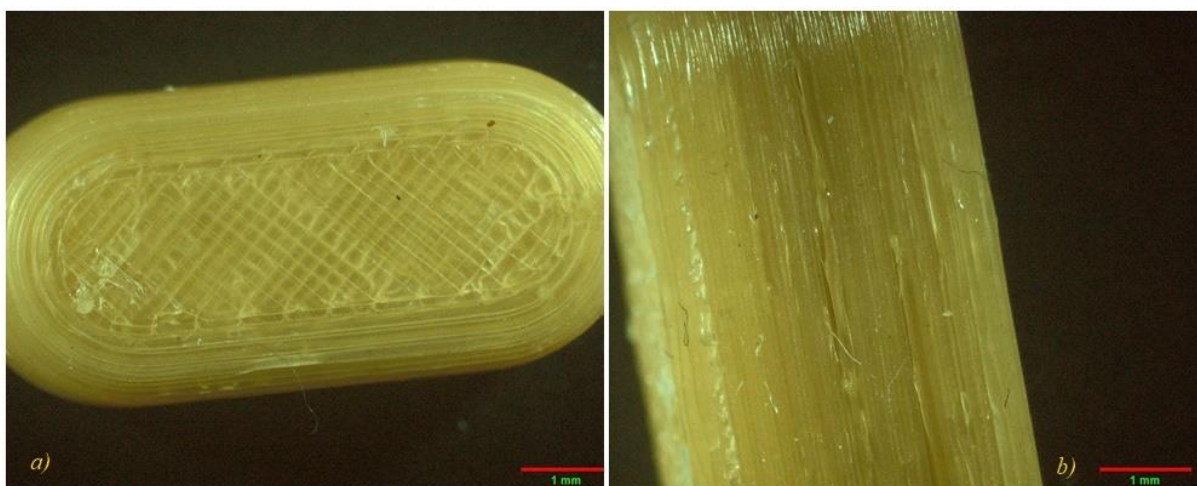
**Slika 37.** *Tableta PVA ATLAS 150C*

*a) gornja i b) bočna strana*



**Slika 38.** *Tableta PVA FF 170C*

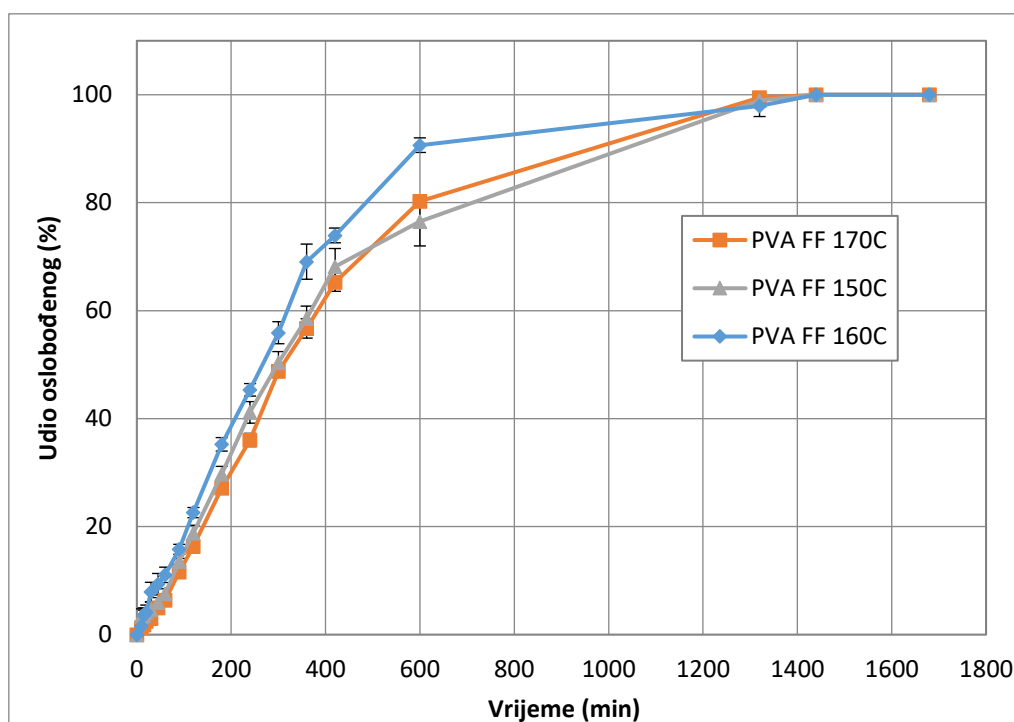
*a) gornja i b) bočna strana*



**Slika 39.** *Tableta PVA TO 160C*

*a) gornja i b) bočna strana*

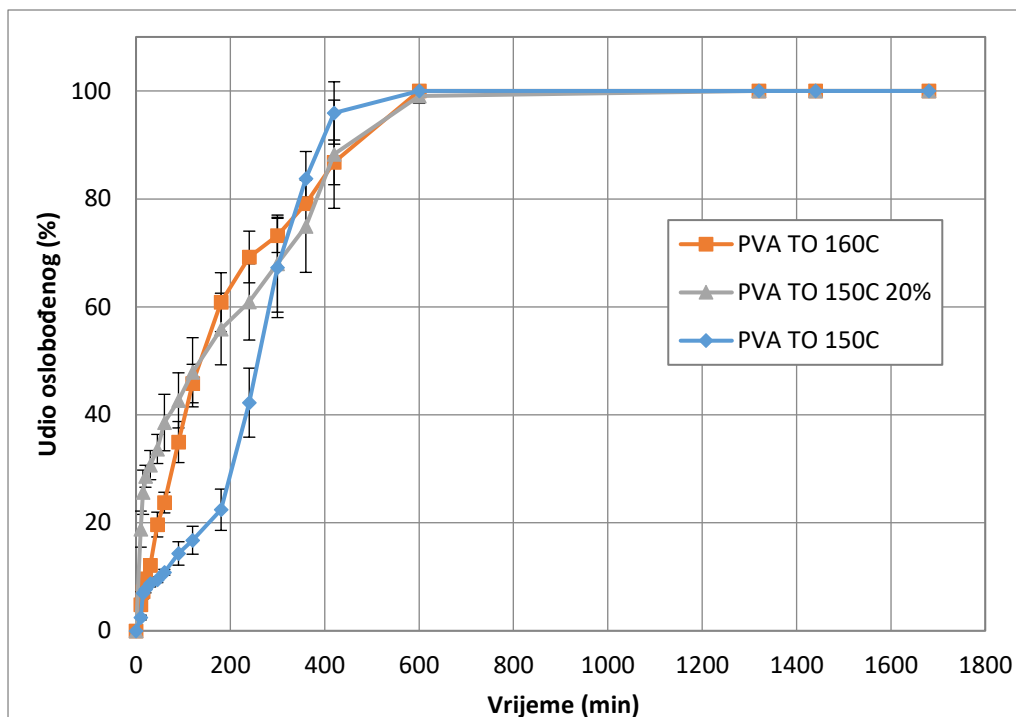
#### 4.2.1. Profili oslobađanja



Slika 40. Usporedba profila oslobađanja DNR-a iz tableta PVA FF

Tablica 8. Prosječne koncentracije ukupno oslobođenog DNR za tablete PVA FF

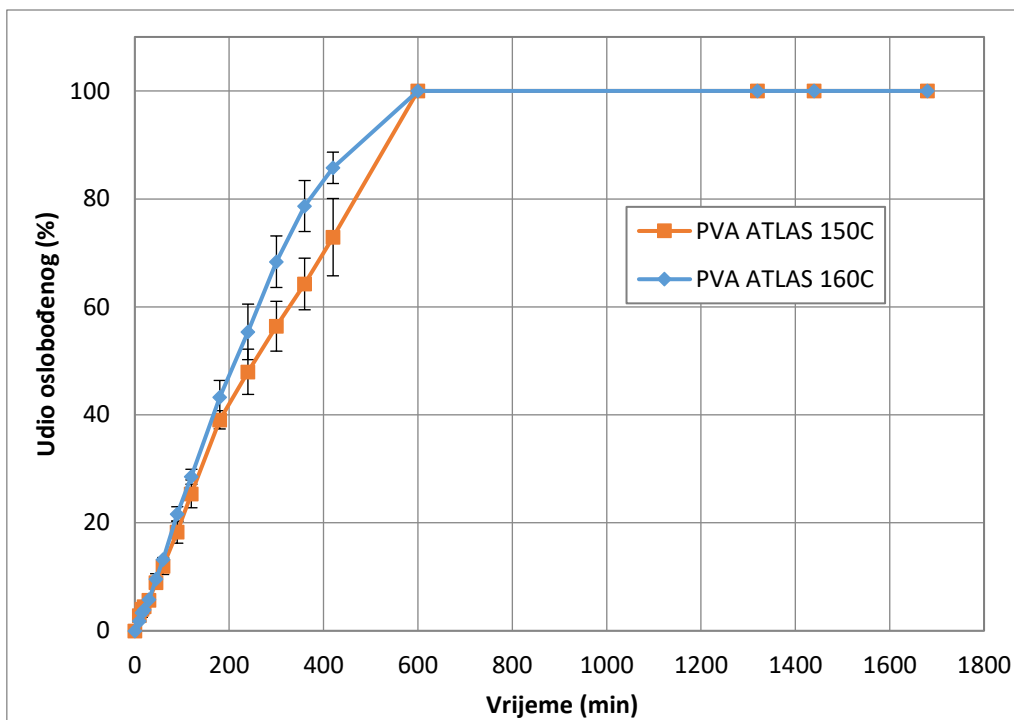
	Prosječna koncentracija ukupno oslobođenog DNR (mg L <sup>-1</sup> )
PVA FF 150C	65,71
PVA FF 160C	75,36
PVA FF 170C	91,19



**Slika 41.** Usporedba profila oslobađanja DNR-a iz tableta PVA TO

**Tablica 9.** Prosječne koncentracije ukupno oslobođenog DNR za tablete PVA TO

	Prosječna koncentracija ukupno oslobođenog DNR (mg L <sup>-1</sup> )
PVA TO 150C	33,93
PVA TO 150C 20%	12,02
PVA TO 160C	49,40



Slika 42. Usporedba profila oslobađanja DNR-a iz tableta PVA ATLAS

Tablica 10. Prosječne koncentracije ukupno oslobođenog DNR za tablete PVA ATLAS

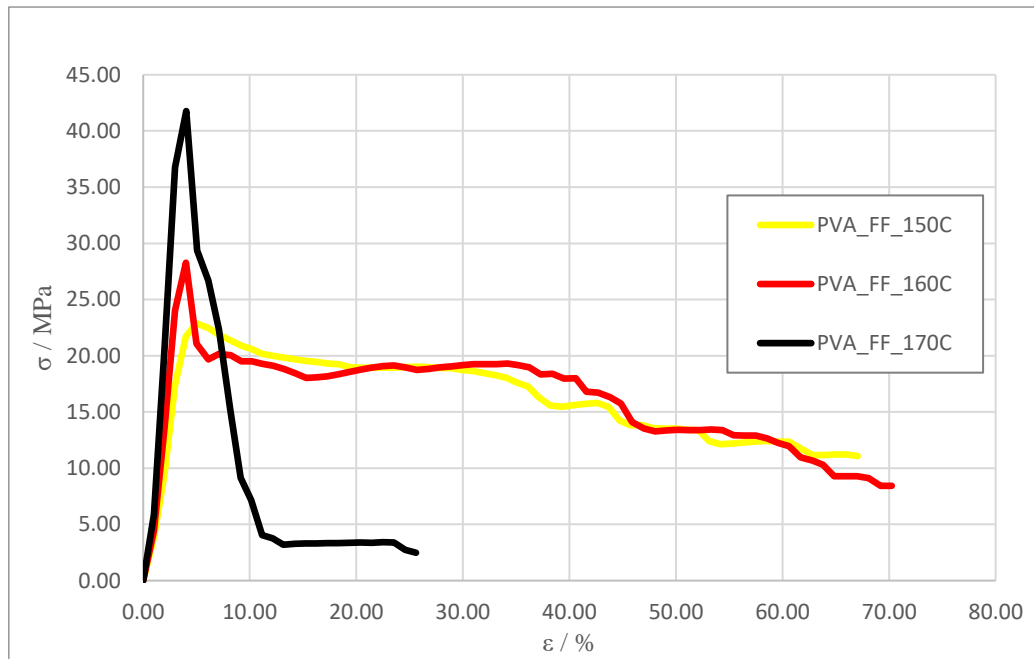
	Prosječna koncentracija ukupno oslobođenog DNR ( $\text{mg L}^{-1}$ )
PVA ATLAS 150C	60,60
PVA ATLAS 160C	85,00

## 4.2.2. Kinetički modeli

**Tablica 11.** Vrijednosti parametara odabranih kinetičkih modela

Parametri	PVA FF 150C	PVA FF 160C	PVA FF 170C	PVA TO 150C 20%	PVA TO 150C	PVA TO 160C	PVA ATLAS 160 C	PVA ATLAS 150C
Model procesa prvog reda								
$k_1$ % min <sup>-1</sup>	2,3x10 <sup>-3</sup>	2,7x10 <sup>-3</sup>	1,7x10 <sup>-3</sup>	5,8x10 <sup>-3</sup>	4,9x10 <sup>-3</sup>	4,7x10 <sup>-3</sup>	4,1x10 <sup>-3</sup>	2,9x10 <sup>-3</sup>
$R^2$	0,99	0,99	0,97	0,89	0,87	1,00	0,98	0,98
Higuchi								
$k_H$ % min <sup>-1</sup>	2,64	2,78	2,61	3,17	2,92	3,13	2,97	2,83
$R^2$	0,94	0,92	0,93	0,73	0,84	0,83	0,87	0,91
Hopfenberg								
$k_{HB}$ % min <sup>-1</sup>	6,3x10 <sup>-4</sup>	6,4x10 <sup>-4</sup>	6,4x10 <sup>-4</sup>	1,1x10 <sup>-3</sup>	7,5x10 <sup>-4</sup>	1,1x10 <sup>-3</sup>	1,1x10 <sup>-3</sup>	7,3x10 <sup>-4</sup>
$n$	3,00	5,00	3,00	3,00	5,00	5,00	3,00	3,00
$R^2$	0,99	0,99	0,99	0,82	0,93	0,98	0,99	0,98
Peppas-Sahlin_1								
$k_1$ % min <sup>-m</sup>	2,88	3,76	2,55	7,09	4,32	6,35	4,87	3,96
$k_2$ % min <sup>-2m</sup>	3,7x10 <sup>-2</sup>	5,6x10 <sup>-3</sup>	5,0x10 <sup>-2</sup>	-0,123	-0,011	-0,091	-0,033	-0,001
$m$	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
$R^2$	0,93	0,91	0,92	0,98	0,81	0,92	0,87	0,90
Peppas-Sahlin_2								
$k_1$ % min <sup>-0,5</sup>	2,53	3,18	2,30	5,49	3,63	5,05	4,02	3,34
$k_2$ % min <sup>-1</sup>	3,5x10 <sup>-3</sup>	-0,013	9,9x10 <sup>-3</sup>	-0,074	-0,023	-0,062	-0,034	-0,016
$R^2$	0,94	0,92	0,93	0,98	0,84	0,94	0,90	0,92
Weibull_1								
$\alpha$	366,1	420,9	1034,5	15,4	239,7	117,0	511,1	277,5
$\beta$	0,967	1,030	1,142	0,539	0,936	0,891	1,108	0,942
$T_i$	6	6	6	4	6	4	6	4
$R^2$	0,99	0,99	1,00	0,95	0,91	1,00	0,99	0,97

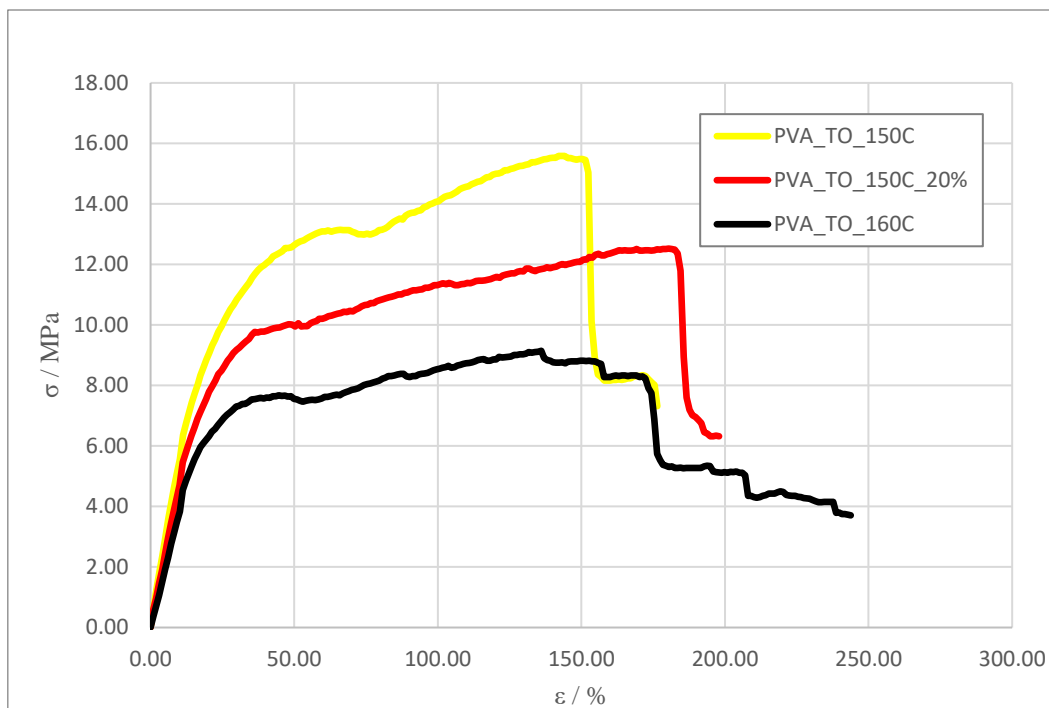
### 4.3. REZULTATI RASTEZNOG ISPITIVANJA



**Slika 43.** Dijagram naprezanja - Usporedba PVA FF 150C, 160C, 170C

**Tablica 12.** Vrijednosti dobivene ispitivanjem na mehaničkoj kidalici za PVA FF

	$S_0$ mm <sup>2</sup>	$\sigma_s$ N/mm <sup>2</sup>	$\varepsilon_s$ %	$\sigma_B$ N/mm <sup>2</sup>	$\varepsilon_B$ %	$\sigma_R$ N/mm <sup>2</sup>	$\varepsilon_R$ %	$E$ N/mm <sup>2</sup>	$W$ N m
PVA FF 150C	4,84	22,94	5,15	21,17	8,55	11,07	67,1	603,3	1,07
PVA FF 160C	4,73	28,35	3,97	20,35	7,67	8,44	70,32	701,9	1,08
PVA_FF_170C	4,88	42,03	3,93	4,03	11,33	2,49	25,78	294,8	0,26

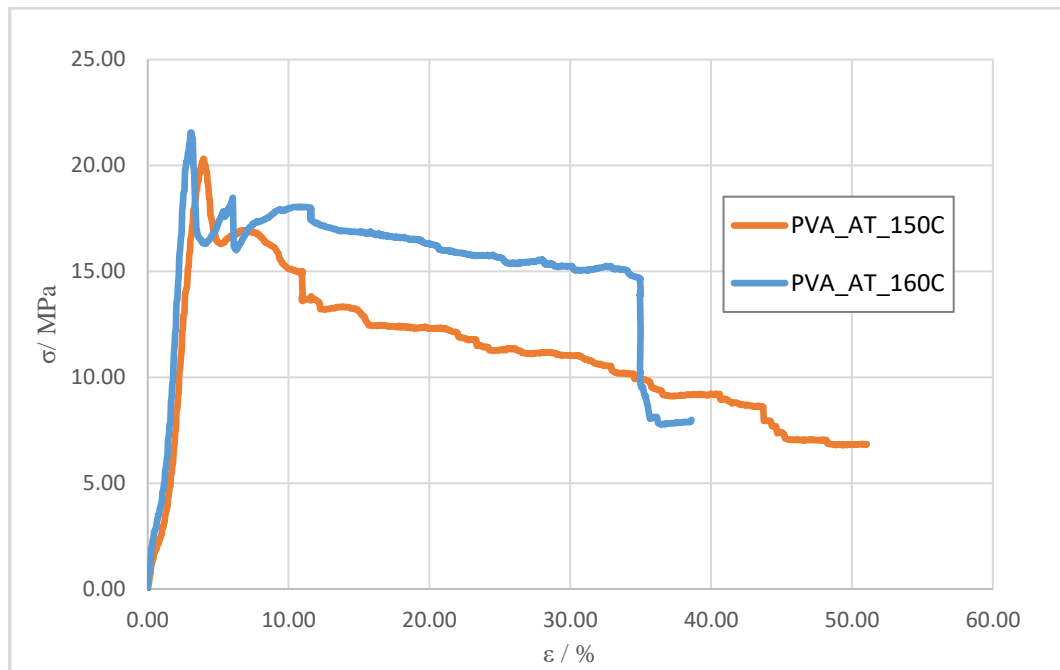


**Slik 44.** Dijagram naprezanja - Usporedba PVA TO 150C, 160C, 150C 20%

**Tablica 13.** Vrijednosti dobivene ispitivanjem na mehaničkoj kidalici za PVA TO

	$S_0$ mm <sup>2</sup>	$\sigma_s$ N/mm <sup>2</sup>	$\varepsilon_s$ %	$\sigma_B$ N/mm <sup>2</sup>	$\varepsilon_B$ %	$\sigma_R$ N/mm <sup>2</sup>	$\varepsilon_R$ %	$E$ N/mm <sup>2</sup>	$W$ Nm
PVA TO 150°C	4,35	13,2	66,7	15,61	142,3	7,32	176,5	36,8	1,84
PVA TO 150°C 20%	4,58	10,14	48,63	12,55	178,23	6,33	197,93	30,6	1,85
PVA TO 160°C	4,54	7,63	37,34	9,16	135,04	3,71	243,79	33,1	1,52

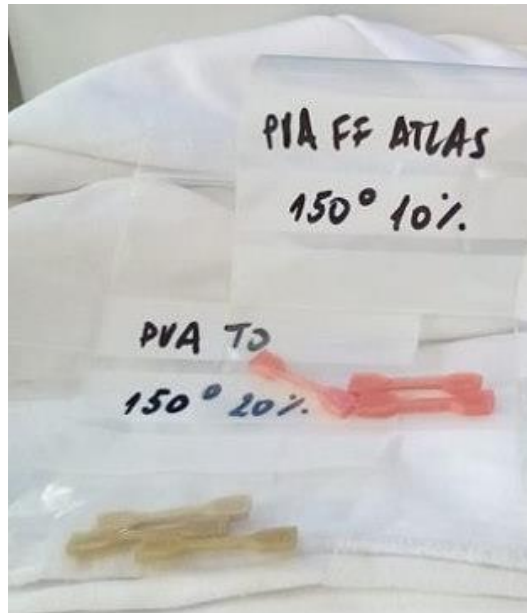




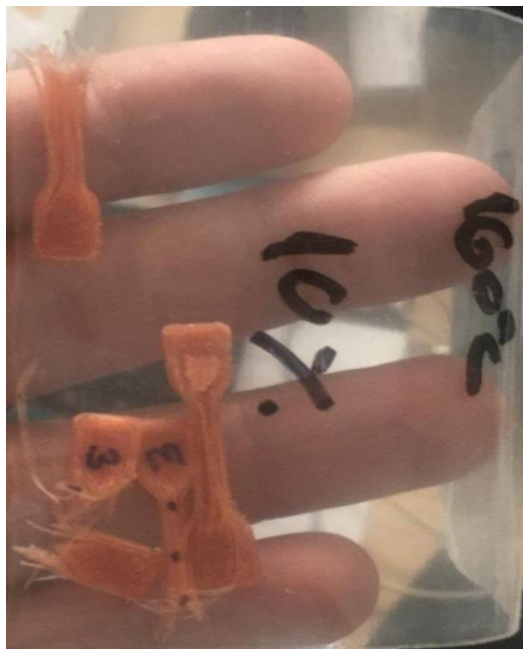
**Slika 45.** Dijagram naprezanja - Usporedba PVA ATLAS 150C, 160C

**Tablica 14.** Vrijednosti dobivene ispitivanjem na mehaničkoj kidalici za PVA ATLAS

	$S_0$ mm <sup>2</sup>	$\sigma_s$ N/mm <sup>2</sup>	$\epsilon_s$ %	$\sigma_B$ N/mm <sup>2</sup>	$\epsilon_B$ %	$\sigma_R$ N/mm <sup>2</sup>	$\epsilon_R$ %	$E$ N/mm <sup>2</sup>	$W$ Nm
PVA AT 150°C	4,95	20,32	3,94	16,91	7,09	6,84	51,04	460,6	0,56
PVA AT 160°C	4,83	21,56	3,09	18,48	6,09	7,99	38,64	662,5	0,56



**Slika 46.** Epruvete prije ispitivanja na mehaničkoj kidalici



**Slika 47.** Epruvete nakon ispitivanja na mehaničkoj kidalici

## 5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je 3D-tiskanje tableta korištenjem pripremljenih filamenata koji sadrže dronedaron-hidroklorid. Filamenti su pripremljeni pomoću ekstrudera *NoztekPro* u okviru diplomskog rada studentice Monike Leskovar.<sup>[29]</sup> Ukupno je pripremljeno 11 različitih filamenata pri tri različite temperature (150 °C, 160 °C, 170 °C) i uz korištenje 3 različita filamena poli(vinil-alkohola) (*PVA Technology Outlet*, *PVA Formfutura*, *PVA Formfutura Atlas*). Filamenti su pripremljeni od PVA, PEG-a i DNR-a. Prvo je pripremljena čvrsta disperzija taljenjem PEG-a i umješavanjem DNR-a. Rađene su dvije formulacije od kojih jedna sadrži 10 %, a druga 20 % DNR-a. Mješavine su pripremljene u obliku čvrste disperzije da bi se spriječilo zaostajanje praškastog DNR-a na laboratorijskom posuđu tijekom pripreve mješavine te unutar ekstrudera.

Slike 25 – 35 prikazuju fotografije dobivenih filamenata. Iz fotografija su vidljive razlike u boji i teksturi dobivenih filamenata. Filament PVA FF je žućkast i proziran, PVA TO je smečkast i neproziran, dok je PVA FF ATLAS crvenkast i neproziran. Boje pripremljenih filamenata posljedica su karakteristika izvornih PVA filamenata korištenih u pripravi. Pri temperaturi ekstrudiranja 150 °C, tekstura površine filamenata čini se glađom, s manje udubljenja i izbočenja dok kod temperature 170 °C filamenti daju dojam veće hrapavosti površine. Uzorci dobiveni pri nižim temperaturama pokazuju bolju strukturu s minimalnim udubljenima radi sporijeg ekstrudiranja i izlaženja filamena kroz mlaznicu ekstrudera. Nepravilnosti se najbolje mogu vidjeti za PVA TO 170C (slika 30) i PVA ATLAS 170C (slika 34). Takvi filamenti su krhki i ne mogu se printati.

Pripremljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja (slika 36). Model tablete (slika 15) izrađen je u programu FreeCAD na način da izgledom i dimenzijama odgovara komercijalnoj tableti DNR-a (Multaq). Postavke tiskanja prikazane na slici 17 održavane su konstantnima tijekom istraživanja.

Slika 37 prikazuje mikrografiju gornje i bočne strane proizvedene tablete PVA ATLAS 150C. Vidljivo je da su obje strane glatke, bez izbočina i udubljenja. Na slici 38 prikazane su mikrografije gornje i bočne strane tablete PVA FF 170C. Obje strane imaju udubljenja koja su nešto više vidljiva na bočnoj strani. Slika 39 prikazuje mikrografije gornje i bočne strane tablete PVA TO 160C. Od nepravilnosti su prisutne izbočine, udubljenja, a površina je hrapava. Iz stereomikrografija vidljivo je dobro međusobno prijanjanje slojeva tableta te vrlo precizno slaganje slojeva jednog na drugi.

Na kraju je provedeno *in vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz dobivenih tableta uz pomoć uređaja prikazanog na slici 19 (*RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument*). Tablete su pri ispitivanju stavljene u košaricu kako bi se osigurala njihova uronjenost u medij tijekom cijelog perioda mjerenja, a ispitivanje se provodilo sve dok nije došlo do potpune razgradnje tablete. Uočeno je da je nakon 24 sata u dva uzastopna mjerenja (22 i 24 sata) koncentracija DNR-a bila ista te je zaključeno da je to maksimalna koncentracija koja se postiže i da ona odgovara sadržaju DNR-a u tableti. Također, tijekom ovog perioda došlo je do potpune degradacije tablete. Na slikama 40 – 42 prikazani su profili oslobađanja dronedaron-hidroklorida. Iz slike 40 vidljivo je kako se kod PVA FF 160C najranije postiže maksimalna koncentracija DNR, odnosno da je njegovo oslobađanje najbrže. Kod PVA FF 170C najveća je koncentracija ukupno oslobođenog DNR-a što se može iščitati iz tablice 8. Slika 41 prikazuje usporedbu profila oslobađanja za tablete PVA TO. Tableta PVA TO 150C na početku je imala najsporije oslobađanje DNR, međutim na kraju se kod nje najbrže postiže maksimalna koncentracija DNR. PVA TO 150C 20% ima daleko najbrže oslobađanje DNR na početku mjerenja, ali nakon 3 sata uzimanja uzoraka oslobađanje postaje sporije. Kao i kod PVA FF, što je temperatura veća, viša je i koncentracija ukupno oslobođenog DNR na kraju mjerenja što je vidljivo iz tablice 9. Na slici 42 prikazana je usporedba profila oslobađanja tableta PVA ATLAS. PVA ATLAS 160C ima brže oslobađanje i ranije se postiže maksimalna koncentracija DNR. Kod jedne PVA ATLAS 160C tablete u mjerenjima je došlo do odstupanja, odnosno koncentracija ukupno oslobođenog DNR je jako mala, a razlog tome može biti taj da u toj tableti prevladava polimer tj. da je sadržaj DNR mali te se takva polimerna matrica duže otapa. Glavni nedostatak je loša raspodjela DNR-a u filamentu, a obzirom da su za printanje uzimani različiti dijelovi filameta tako je i svaki pojedini dio imao različiti sadržaj. Svakako bi trebalo napraviti više eksperimenata radi bolje statističke obrade.

U provedenim eksperimentima za sva je tri uzorka PVA dobiven isti trend povećanja sadržaja DNR-a s povećanjem temperature. Ekstrudiranjem pri višim temperaturama postiže se bolja tecivost mješavine i umiješavanje DNR-a.<sup>[33]</sup> Najveći problem u proizvodnji filameta je postizanje ujednačenog filameta u smislu jednolike raspodjele DNR po cijelom filamentu. U eksperimentu je korišten jednopužni ekstruder koji je namijenjen za miješanje čiste komponente, a ne mješavine. Bolje rješenje bilo bi korištenje dvopužnog ekstrudera koji ima dva paralelna pužna vijka koji rotiraju u cilindru u istom ili suprotnom smjeru. Miješanje i stupanj homogeniziranja time su puno bolji nego kod jednopužnih ekstrudera.<sup>[32]</sup>

Profili oslobađanja dronedaron-hidroklorida dobiveni *in vitro* testomobrađeni su pomoću DDSolvera, programskog dodatka za Microsoft Excel koji služi za analizu kinetike

oslobađanja djelatne tvari. Ispitan je velik broj kinetičkih modela, a u tablici 11 odabrani su modeli s najvećim prilagođenim koeficijentom determinacije  $R^2_{adj}$ . Koeficijent determinacije govori kakvo je slaganje modela i eksperimentalnih podataka. Najveću prosječnu vrijednost  $R^2_{adj}$  pokazuje Weibullov model i ona iznosi 0,98. Ovaj model može se koristiti za opis različitih procesa, a koristan je i za uspoređivanje profila oslobađanja lijeka iz matrica. Nedostatak ovog modela je taj što nema primjenjivo fizikalno značenje. Iz tablice se također mogu iščitati konstante brzine oslobađanja odabranih modela. Kod tableta PVA FF iz vrijednosti konstanti brzine oslobađanja prema svim modelima može se potvrditi trend vidljiv iz profila oslobađanja (slika 40) koji govori da je brzina oslobađanja PVA FF 160C najveća, a PVA FF 170C najmanja. Vrijednosti konstanti brzine oslobađanja za tablete PVA TO također potvrđuju rezultate profila oslobađanja (slika 41). PVA TO 150C 20% ima najbrže oslobađanje i najveće vrijednosti  $k$ , a PVA TO 150C najsporije oslobađanje i najmanje  $k$  vrijednosti. Tableta PVA ATLAS 160C ima brže oslobađanje od PVA ATLAS 150C što potvrđuju veće  $k$  vrijednosti te profili oslobađanja (slika 42).

Za 3D-tiskane epruvete proveden je test vlačnog ispitivanja te su rezultati prikazani tablicama 12 – 14 i dijagramima naprežanja na slikama 43 – 45. Dijagram naprežanje istežanje počinje iz ishodišta pravcem koji se naziva Hookeovim pravcem. Taj pravac je karakteriziran izrazom:  $\sigma = \varepsilon \cdot E$ . Taj izraz naziva se Hookeov zakonom i vrijedi samo za elastično istežanje. Konstanta  $E$  naziva se modul elastičnosti ili Youngov modul te predstavlja svojstvo materijala ovisno direktno o jačini veze između atoma i/ili molekula u kristalnoj rešetci ili amorfnoj strukturi. Što je ta veza jača veći je i modul elastičnosti. Dakle, materijal veće krutosti ima veći modul elastičnosti, a elastičniji manji. Dolazi se do zaključka da je modul elastičnosti mjera čvrstoće materijala. Također, ta veličina diktira nagib Hookeovog pravca. U tom području naprežanja materijal je deformiran isključivo elastično. <sup>[34]</sup> Ako se usporede epruvete PVA FF iz dijagrama naprežanja (slika 43) vidljivo je da najveće područje elastične deformacije, a time i najveću granicu razvlačenja ( $\sigma_s$ ), ima epruveta PVA FF 170C što znači da kod nje do nepovratne deformacije dolazi kod većih naprežanja. Ova epruveta ima najmanju prekidnu čvrstoću, vlačnu čvrstoću i najmanji modul elastičnosti što znači da je najmanje kruta tj. najelastičnija je. Najveći modul elastičnosti ima epruveta PVA FF 160C i ona je najkruća. Epruveta PVA FF 150C pokazala se najčvršćom jer ima najveću prekidnu čvrstoću ( $\sigma_R$ ) i kod nje vlačna čvrstoća ima najveću vrijednost. Usporedbom epruveta PVA TO iz dijagrama naprežanja (slika 44) vidljivo je da PVA TO 150C ima najveći nagib Hookeovog pravca (veći nagib daje veći  $E$ ) te najveće područje elastične deformacije i najveću granicu razvlačenja. Ovaj uzorak je ujedno i najčvršći obrziom da ima najveću prekidnu čvrstoću. PVA TO 150C 20%

ima najmanji  $E$  i ovaj uzorak je najmanje krut. PVA TO 160C ima najmanju granicu razvlačenja i najmanju prekidnu čvrstoću što znači da je najlošiji po čvrstoći. Usporedbom epruveta PVA ATLAS iz dijagrama naprezanja (slika 45) je vidljivo da PVA ATLAS 160C ima veću granicu razvlačenja te veći nagib i ujedno modul elastičnosti ( $E = 662,5 \text{ N/mm}^2$ ). Iz tablice 14 je vidljivo da ima i veću vlačnu čvrstoću te prekidnu čvrstoću koja ukazuje na to da je čvršći od PVA ATLAS 150C. Ako se usporede različite grupe uzoraka, vidljivo je da PVA FF i PVA ATLAS imaju znatno veće vrijednosti modula elastičnosti (vrijednosti između  $294,8$  i  $701,9 \text{ N/mm}^2$ ) od PVA TO (vrijednosti između  $30,6$  i  $36,8 \text{ N/mm}^2$ ) što govori kako ti materijali podnose visoko naprezanje bez trajne deformacije. Epruvete PVA ATLAS i PVA FF imaju približno slične vrijednosti granice razvlačenja ( $\sigma_s$ ) (vrijednosti između  $20,32$  i  $42,03 \text{ N/mm}^2$ ) dok epruveta PVA TO ima manje vrijednosti (vrijednosti između  $7,63$  i  $13,2 \text{ N/mm}^2$ ) što govori kako kod tog materijala do nepovratne deformacije dolazi kod manjih naprezanja. Nije pronađena ovisnost Youngovog modula o temperaturi ekstrudiranja.

## 6. ZAKLJUČAK

Postupkom ekstrudiranja taljenjem pripremljeni su filamenti koji sadrže dronedaron-hidroklorid u okviru diplomskog rada kolegice Monike Leskovar. Filamenti su korišteni za 3D-tiskanje tableta i epruveta postupkom taložnog srašćivanja.

Rezultati provedenih ispitivanja su pokazali da je povećanjem temperature postignut veći sadržaj DNR-a u tabletama, a razlog tomu može biti taj što je kod ekstrudiranja pri višim temperaturama bolja tecivost mješavine kao i umiješavanje DNR.

Za 3D-tiskane epruvete proveden je test vlačnog ispitivanja kojim se pokazalo da PVA FF i PVA ATLAS imaju znatno veće vrijednosti modula elastičnosti od PVA TO što govori da ti materijali podnose visoko naprezanje bez trajne deformacije. PVA TO također ima manje vrijednosti granice razvlačenja pa kod tog materijala do nepovratne deformacije dolazi kod manjih naprezanja.

Ovim je istraživanjem dokazano da se izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu pripremiti filamenti kojima će biti tiskane personalizirane tablete.

## 7. LITERATURA

- [1] URL: [https://ec.europa.eu/croatia/how\\_3D\\_technology\\_print\\_future\\_hr](https://ec.europa.eu/croatia/how_3D_technology_print_future_hr) (pristup: 21.7.2020.)
- [2] URL: <http://anaruzic.wixsite.com/3dprinter/vrste> (pristup: 21.7.2020.)
- [3] K. Kezerić, J. Petanjek, A. Poropat, E. Vukelić, 3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije – od filameta do tablete, Rektorova nagrada, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
- [4] L. Zema, A. Melocchi, A. Maroni, A. Gazzaniga., Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy, *J. Pharm. Sci.* 2017; 106: 1697–1705.
- [5] A. Vidović, 3D printer, Završni rad, Fakultet elektrotehnike, računarstva i informacijskih tehnologija, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2015.
- [6] W. Jamróz, J. Szafraniec, M. Kurek, R. Jachowicz, 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges, *Pharm. Res.* 2018; 35:176, 1–22.
- [7] A. Pilipović, Aditivna proizvodnja, Iz svijeta plastike i gume, *Polimeri* 33 (2012) 3-4.
- [8] A. Lemezina, Otpornost na abrazijsko trošenje 3D tiskano PLA polimera, Završni rad, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Sveučilište u Zagrebu, 2020.
- [9] D. Godec, M. Šercer, Aditivne tehnologije – 4. industrijska revolucija?, *Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske* 19 (2015) 1-3.
- [10] H. Bikas, P. Stavropoulos, G. Chryssolouris, Additive manufacturing methods and modelling approaches: a critical review, *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* (2016) 389–405.
- [11] 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.
- [12] URL: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/33832/fda-approves-first-ever-3d-printed-drug-product-spritam> (pristup: 22.7.2020.)
- [13] H. Öblom, M. Preis, 3D-Printed Drugs for Children - Are We Ready Yet?, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 18 (2016) 303–308.
- [14] 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.
- [15] A. Matal, Utjecaj parametara 3D-tiskanja na svojstva proizvoda, Završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
- [16] R. Jani, D. Patel, Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film, *Asian J. Pharm.* 10 (2015) 292–305.



- [17] A. Jozinović, Svojstva kukuruznih snack proizvoda obogaćenih s nusproizvodima prehrambene industrije, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku, 2015.
- [18] P. Khatri, M.K. Shah, N. Vora, Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review, JDDST 2018; 46: 148-155.
- [19] M. Varović Strunje, Farmaceutski oblici lijekova izrađeni tehnologijom 3D printanja, Specijalistički rad, Farmaceutsko biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
- [20] A. Bandov, Raspadljive tablete za usta, Diplomski rad, Farmaceutsko biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017.
- [21] M. Petrović, Kako lijek djeluje i kako se unosi u organizam, portal PLIVA zdravlje, 2009.  
URL: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16102/Kako-lijek-djeluje-i-kako-se-unosi-u-organizam.html> (pristup: 22.7.2020.)
- [22] B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor, Basic & Clinical Pharmacology. U: Pharmacokinetic Principles. B. G. Katzung (urednik), New York, Mc Graw-Hill, 2012, str. 8–12.
- [23] M. Bura, Istovjetnosti i različitosti originalnih i generičkih lijekova, Diplomski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014.
- [24] S. Kresina, Generički lijekovi: Ne postoji loša kopija, URL: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/66/genericki.htm> (pristup 23.7.2020.)
- [25] 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.
- [26] Z. Janović, Polimerizacije i polimeri, HDKI, Zagreb, 1997.
- [27] URL: [http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB71011211.htm](http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB71011211.htm) (pristupljeno 24.7.2020.)
- [28] F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, J. Acute. Dis. 2016, 5: 102-108.
- [29] M. Leskovar, Filamenti za 3D-tisak farmaceutskih oblika, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2020.
- [30] Flashforge inventor 3D printer user guide
- [31] P. Costa, J. M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, Eur. J. Pharm. Sci. 13 (2001) 123-133.
- [32] N. Gržanić, Kontrola kvalitete *stretch* folije, Završni rad, Proizvodno strojarstvo, Sveučilište sjever, 2016.

- [33] G. Matijašić, M. Gretić, K. Kezerić, J. Petanjek, E. Vukelić, Preparation of filaments and the 3D printing of dronedaron HCl tablets for treating cardiac arrhythmias, *AAPS PharmSciTech.* 30 (2019) 1–13
- [34] I. Nemčić, Završni rad, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Sveučilište u Zagrebu, 2014.