

Priprava filamenata za 3D-tiskanje farmaceutskih dozirnih oblika

Martić, Ines

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:304969>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ines Martić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Ines Martić

Predala je izrađen završni rad dana: 21. rujna 2021.

Povjerenstvo u sastavu:

Prof. dr. sc. Gordana Matijašić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Prof. dr. sc. Ana Vrsalović Presečki, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, zamjena

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 24. rujna 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ines Martić

**PRIPRAVA FILAMENATA ZA 3D-TISKANJE FARMACEUTSKIH
DOZIRNIH OBLIKA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić
Izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović
Prof. dr. sc. Ana Vrsalović Presečki

Zagreb, rujan 2021.

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

SAŽETAK

Cilj ovog rada je priprava filamenata koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid kao djelatnu tvar postupkom ekstrudiranja taljenjem pri što nižoj temperaturi zbog toplinske osjetljivosti djelatne tvari. Također, iz dobivenih filamenata potrebno je proizvesti kocke tehnikom 3D-tiska te provesti karakterizaciju.

Korištene su mješavine dronedaron-hidroklorida, polikaprolaktona, polietilen glikola i Soluplusa u različitim udjelima iz kojih su priređena tri filamena: dronedaron-polikaprolakton (F), dronedaron-polikaprolakton-polietilen glikol (FP) i dronedaron-polikaprolakton-Soluplus (FS). Filamenti su ekstrudirani pri 100 °C, izmjeren im je promjer digitalnom pomičnom mjerkom. Iz dobivenih filamenata, pomoću 3D-printera, pripravljene su kocke koje su podvrgnute testu bubrenja u tri otopine: destilirana voda, fosfatni pufer i klorovodična kiselina. Sadržaj dronedarona u filamentima i kockama određen je UV/Vis spektrofotometrijom.

Rezultati pokazuju da filament FP ima promjer najbliži ciljanom od 1,75 mm koji je potreban za 3D-printer te da su odstupanja u promjeru uzduž filamena najmanja. Najveći udio dronedarona postignut je u filamentu FS. Od istiskanih kocki najpravilnija je kocka FS dok je iz kocke FP oslobođeno više DNR-a. Spektrofotometrijski određen sadržaj dronedarona u filamentima i kockama znatno je manji od stvarnog. Mogući uzrok tome je slaba topljivost polikaprolaktona u acetonu što je imalo za posljedicu nepotpuno otapanje dronedarona. Rezultati testa bubrenja pokazali su neznatno povećanje mase nakon tri dana u svim otopinama. Unatoč nižim temperaturama obrade postignutim upotrebom polikaprolaktona, njegov nedostatak je mali intenzitet bubrenja, a time i vrlo sporo oslobađanje djelatne tvari.

Ključne riječi: dronedaron-hidroklorid, bubrenje, filament, 3D-tisak, oslobađanje lijeka

ABSTRACT

Preparation of filaments for 3D printing of pharmaceutical dosage forms

The aim of this work is to prepare filaments containing dronedarone hydrochloride as an active pharmaceutical ingredient by hot melt extrusion at the lowest possible temperature due to the thermal sensitivity of the active pharmaceutical ingredient. In addition, the filaments were used for the fabrication of cubes by 3D printing process, which were subsequently characterized.

Mixtures of dronedarone hydrochloride, polycaprolactone, polyethylene glycol and Soluplus in different proportions were used in the preparation of the filaments, from which three filaments were prepared: Dronedarone-polycaprolactone (F), Dronedarone-polycaprolactone-polyethylene glycol (FP) and Dronedarone-polycaprolactone-Soluplus (FS). The filaments were extruded at 100 °C, and their diameter was measured using a digital moving gauge. The obtained filaments were used to make cubes with a 3D printer, which were subjected to a swelling test in three solutions: distilled water, phosphate buffer and hydrochloric acid. The content of dronedarone in the filaments and cubes was determined by UV/Vis spectrophotometry.

The results show that the filament FP has the diameter closest to the target value of 1.75 mm required for a 3D printer and that the diameter variations along the filament are the smallest. The highest percentage of dronedarone was achieved with the FS filament. Of the printed cubes, the FS cube is the most visually correct, while more DNR is released from the FP cube. The spectrophotometrically determined content of dronedarone in filaments and cubes is significantly lower than the actual content. One possible reason for this is the poor solubility of polycaprolactone in acetone, which resulted in incomplete dissolution of dronedarone. The results of the swelling test showed a slight increase in mass after three days in all solutions. Despite the lower processing temperatures achieved when using polycaprolactone, the disadvantage is the low swelling intensity and thus the very slow release of the active ingredient.

Key words: dronedarone hydrochloride, swelling, filament, 3D print, drug release

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. Primjena aditivne tehnologije u farmaceutskoj industriji..... | 2 |
| 2.1.1. Pregled postojećih istraživanja | 3 |
| 2.1.2. Prednosti i nedostaci postojećih tehnika..... | 5 |
| 2.2. Filamenti | 9 |
| 2.2.1. Polimeri za pripremu filamenata | 9 |
| 2.2.2. Priprema filamenata ekstrudiranjem..... | 10 |
| 2.2.3. Ispitivanje kvalitete filamenata..... | 11 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO..... | 16 |
| 3.1. Materijali | 16 |
| 3.1.1. Dronedaron-hidroklorid..... | 16 |
| 3.1.2. Polikaprolakton (PCL)..... | 17 |
| 3.1.3. Polietilen glikol (PEG) | 18 |
| 3.1.4. Soluplus | 19 |
| 3.1.5. Priprema mješavina | 19 |
| 3.2. Filamenti | 20 |
| 3.2.1. Ekstrudiranje taljenjem..... | 20 |
| 3.3. 3D-tisak metodom taložnog srašćivanja..... | 21 |
| 3.4. Ispitivanje pripremljenih uzoraka | 22 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 24 |
| 5. ZAKLJUČAK | 32 |
| 6. POPIS SIMBOLA | 33 |
| 7. LITERATURA..... | 35 |

1. UVOD

Farmaceutska industrija je, kao i mnoge druge, zahvaljujući novim tehnološkim otkrićima i procesima doživjela svojevrsnu preobrazbu. Tradicionalni načini pripreme lijekova doziraju lijek prema „prosječnom“ korisniku kako bi imali manje troškove i vrijeme proizvodnje. No tko je taj „prosječni“ korisnik? Bez obzira na to o kojoj je bolesti riječ, među pacijentima će uvijek postojati razlike u dobi, težini, vrsti metabolizma i mnoge druge. Nove tehnologije dopustile su da naglasak pri pripremi različitih lijekova bude na potrebama pojedinog pacijenta i da se proizvodnja udalji od jednakog sadržaja djelatne tvari za sve – djecu, odrasle i starije.

Aditivna tehnologija je novi i drugačiji pristup proizvodnji lijekova koji zadnjih godina puno dobiva na važnosti. Objekti se stvaraju sloj po sloj, nema potrebe za naknadom obradom i uklanjanjem viška materijala čime se smanjuje količina otpada te nema štetnih utjecaja za okoliš. Iako je njen potencijal u farmaceutskoj industriji velik nije vjerojatno da će zamijeniti tradicionalne načine pripreme lijekova, barem ne ubrzo, ali mogla bi doživjeti uspon u nekoliko polja poput proizvodnje tableta s više aktivnih sastojaka te proizvodnje lijekova za rijetke bolesti za koje velike kompanije smatraju da je postupak ispitivanja, izrade i odobrenja kompliciran i skup jer ih ne koristi puno ljudi. Jedan od najvećih uspjeha aditivne tehnologije u farmaceutskoj industriji je lijek Spritam® kojeg je farmaceutska tvrtka Aprelia predstavila 2016. godine i koji je odobren od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (FDA).

Jedan od glavnih problema za proizvodnju lijekova ovom tehnologijom je toplinska obrada djelatnih tvari. Mnoge djelatne tvari su toplinski osjetljive i gube svoja svojstva ili se raspadaju pri visokim temperaturama. Upravo zato cilj ovoga rada je priprava filamenata, s ugrađenom djelatnom tvari, koji će omogućiti proizvodnju tableta pri što nižoj temperaturi. Filamenti su pripremljeni iz mješavina dronedaron-hidroklorida, polikaprolaktona, polietilen glikola i Soluplusa postupkom ekstrudiranja taljenjem nakon čega su tehnikom taložnog srašćivanja pomoću 3D-printera isprintane kockice te su ispitane njihove karakteristike.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Primjena aditivne tehnologije u farmaceutskoj industriji

Aditivna proizvodnja (AP) (engl. *Additive Manufacturing*), poznata i kao 3D-tisak, drugačiji je pristup industrijskoj proizvodnji koji omogućuje stvaranje lakših, jačih dijelova i sustava. Prelaskom iz analognih u digitalne procese AP unosi digitalnu fleksibilnost i učinkovitost u procese proizvodnje. Koristi se podatkovni softver (CAD) s računalnim dizajnom, proizvod se stvara sloj po sloj da bi se stvorili precizni geometrijski oblici. Budući da se tehnologijom aditivne proizvodnje dodaje materijal za stvaranje objekta, ona ima mnoge ekonomske i ekološke prednosti. Uz znatnu uštedu na materijalu AP također smanjuje emisiju ugljikova dioksida u atmosferu. Nasuprot tome, kada se objekt izrađuje tradicionalnom tehnikom materijal se ne dodaje već je višak materijala potrebno ukloniti strojnom obradom, rezbarenjem, oblikovanjem ili na neki drugi način što stvara veliku količinu otpada. Iako se izrazi "3D-tisak" i "brzo prototipiranje" (engl. *Rapid Prototyping*) koriste za raspravu o aditivnoj proizvodnji, svaki je proces zapravo podskup aditivne proizvodnje. ^[1]

Aditivna proizvodnja posjeduje ogroman potencijal za farmaceutsku industriju. Ova tehnologija može omogućiti proizvodnju na zahtjev i značajno smanjiti troškove proizvodnje, posebno pojedinačnih artikala i malih serija proizvoda. Farmaceutski dozirni oblici postali su složeniji tijekom godina – od berbe botaničkih proizvoda za masti, praške i losione koje su pripremili Grci i Rimljani, preko komprimiranih tableta, koje je prvi pripremio 1878. dr. Robert Fuller pa sve do evolucije dozirnih oblika u 20. stoljeću na koju je uvelike utjecala znanost o polimerima. 3D-tisak lijekova, prvi put objavljen 1996. godine, uvodi novi element u evoluciju dozirnih oblika – digitalnu kontrolu nad distribucijom djelatnih (API) (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*) i pomoćnih tvari. Za lijekove proizvedene tehnologijom 20. stoljeća, distribucija djelatnih i pomoćnih tvari unutar proizvoda kontrolirana je gotovo u cijelosti miješanjem ili premazivanjem filma. Digitalnom kontrolom moguće je proizvesti lijekove s trenutnim ili modificiranim oslobađanjem djelatne tvari kao i kombinirane lijekove s više djelatnih tvari za više različitih bolesti što bi uvelike moglo pomoći starijima i djeci. ^[2-4]

U usporedbi s tradicionalnim procesima, 3D-tisak olakšava personalizaciju lijekova. Modificiranje digitalnog dizajna je lakše od mijenjanja fizičke opreme. Personalizirano doziranje omogućuje prilagođavanje količine oslobođenog lijeka ovisno o masi i metabolizmu pacijenta. Drugi personalizirani koncept doziranja je tiskanje tableta koje u jednom dozirnom

obliku sadrže sve djelatne tvari dnevno potrebne pacijentu. Personalizacija ugradbenih medicinskih udlaga poput koštanih transplantata omogućuje prilagodbu udlaga anatomskim značajkama pacijenata. Personalizacija bi mogla poboljšati pacijentovu volju za uzimanjem lijekova. [3] Tablete za djecu mogu se tiskati u različitim bojama i oblicima kako bi im olakšali i učinili iskustvo uzimanja lijeka zabavnim, dok bi stariji ljudi koji boluju od više kroničnih bolesti (šećer, tlak) sigurno bili voljniji popiti 1 tabletu sa svim potrebnim djelatnim tvarima umjesto njih nekoliko.

Tablica 1. Prednosti i nedostaci procesa za proizvodnju lijekova 3D-tiskanjem

| Prednosti | Nedostaci |
|---------------------------------------|--|
| niska cijena | tehnički izazovi |
| jednostavnost | neprikladno za toplinski osjetljive lijekove |
| mogućnost maskiranja okusa lijeka | rješavanje regulatornih zahtjeva |
| pogodno za djecu | |
| minimalna potreba za dodatnom obradom | |
| fleksibilnost doziranja | |

Problem lijekova koji liječe rijetke bolesti („Orphan drugs“) bi također mogao biti riješen primjenom aditivne tehnologije. Budući da tako malo ljudi treba neke od ovih lijekova, farmaceutske tvrtke ne mogu nadoknaditi troškove proizvodnje, testiranja, traženja odobrenja od regulatornih tijela i konačnog iznošenja na tržište. 3D-tisak mogao bi pomoći da se ovi lijekovi učine dostupnijima jer vrijeme izrade nebi više bilo toliko dugo, jeftinija je opcija nego proizvodnja tradicionalnim farmaceutskim tehnikama i lijekovi bi se proizvodili na zahtjev (maloserijska proizvodnja). [2]

2.1.1. Pregled postojećih istraživanja

Studije o aditivnoj tehnologiji u farmaceutskoj industriji većinski su usredotočene na primjenu tehnologije 3D-tiska u proizvodnji farmaceutskih oblika lijekova, uglavnom čvrstih oralnih dozirnih oblika, kao što su konvencionalne tablete s modificiranim oslobađanjem, implantati i film-tablete. Najčešće korištene tehnike 3D-tiska temelje se na postupku ekstruzije.

Mnoge bolesti, s kojima se osobito susreću gerijatrijski bolesnici, zahtijevaju terapiju brojnim djelatnim tvarima koje se primjenjuju zasebno. Uključivanje nekoliko djelatnih tvari u jedan dozirni oblik može značajno poboljšati šanse za pristanak pacijenata na primjenu terapije. [5]

Mary Kyobula i sur.^[6] su pokazali da se čvrsti dozirni oblici složene geometrije s djelatnim tvarima mogu proizvesti pomoću 3D-tiska tehnikom taložnog srašćivanja te da se varijacije u profilima oslobađanja lijekova mogu postići na kontroliran način promjenom geometrije dozirnih oblika, a time i gustoće ispune. Utvrđeno je da se geometrijski parametri, poput promjera ćelije u slučaju geometrije saća, mogu koristiti za promjenu profila oslobađanja, sve dok se uzimaju u obzir drugi čimbenici koji utječu na otpuštanje (u ovom slučaju vlažnost). Svrha ovog rada nije sugerirati da je geometrija saća optimalna za tablete, već pokazati slobodu koja se pruža promjenom geometrije u kontroli oslobađanja lijeka. Očekuje se da bi razvoj ove tehnike mogao pružiti alternativni način proizvodnje čvrstih dozirnih oblika s geometrijskom fleksibilnošću i složenošću pogodnom za napredno otpuštanje lijekova. Takve geometrije mogu se, na primjer, manipulirati radi postizanja profila oslobađanja za personalizirane lijekove ili koristiti kao platforma za različite lijekove, bez potrebe za promjenom osnovnog sastava formulacije, parametara obrade ili proizvodne opreme.

Tehnika 3D-tiska temeljena na postupku ekstruzije pri sobnoj temperaturi korištena je za dobivanje tableta nazvanih „polypill“ (tableta s više djelatnih tvari) koje sadrže kaptopril, nifedipin i glipizid koji imaju različite mehanizme oslobađanja.^[7] Tiskana tableta sastojala se od kaptoprilne osmotske pumpe, spojnog sloja, nifedipina i glipizida u obliku s produljenim oslobađanjem. Brzo raspadanje spojnog sloja omogućilo je podjelu tablete na dva odvojena dijela s različitim mehanizmima oslobađanja, kaptopril s kinetikom nultoga reda i nifedipin te glipizid s kinetikom prvoga reda. Brzina oslobađanja lijeka kontrolirana je količinom hidroksipropil metilceluloze u inicijalnim mješavinama.

Budezonidne kapsule s izmijenjenim oslobađanjem izrađene su tehnikama ekstrudiranja taljenjem i oblaganjem u fluidiziranom sloju.^[8] Profil oslobađanja budenozida iz 3D-tiskanog oblika uspoređen je s profilima komercijalno dostupnih tableta s produljenim oslobađanjem budezonida (Cortiment 9 mg) i tvrdih želatinskih kapsula koje sadrže gastrozistentne granule s produljenim oslobađanjem (Entocort® CR 3 mg). Test oslobađanja lijeka *in vitro* proveden je u klorovodičnoj kiselini 2 sata i u fosfatnom puferu s promjenjivim pH tijekom 8 sati. Sve formulacije bile su otporne na kisela stanja, ali su im profili oslobađanja različiti. Više od 90 % budezonida oslobođeno je iz Entocort®-a nakon 3 sata, a 50 % i preko 80 % lijeka nakon 10 sati iz Cortiment-a, odnosno 3D-tiskanih tableta. Postupno oslobađanje lijeka u crijevnom okruženju, uočeno za tiskane kapsule, pokazalo je mogućnost primjene tiskanog oblika u liječenju crijevnih upala.

Tehnika taložnog srašćivanja primijenjena je za izradu implantata koji u cilindričnom obliku sadrže rifampicin i izoniazid za liječenje koštane tuberkuloze. ^[5] Cilj je postizanje pulsirajućeg oslobađanja lijeka. Kao nosivi materijal korišten je prah poli(DL-mliječne kiseline). Očvrstnut je vezivnom otopinom rifampicina ili izoniazida kako bi se dobila naizmjenična 4 sloja svakog lijeka od središta do ruba. Oslobađanje lijeka procijenjeno je pomoću *in vitro* i *in vivo* testova koji su trajali 8 tjedana. Studije su pokazale da profili oslobađanja koreliraju s podacima dobivenim tijekom *in vivo* testa provedenog na odraslim zečevima.

Farmaceutska tvrtka Aprecia 2016. godine predstavila je Spritam®, tablete za oralnu suspenziju s levetiracetamom koje se raspadaju u nekoliko sekundi ako se uzmu s gutljajem tekućine. Lijek je dostupan kao pomoćna terapija u liječenju parcijalnih napadaja, mioklonskih napadaja i primarnih generaliziranih napadaja tonik-klonu. Proizvedene su Aprecia ZipDose® tehnologijom koja sadrži trodimenzionalnu metodu ispisa u prahu i tekućini koja omogućuje proizvodnju visoko poroznih lijekova. Nadalje, ZipDose® omogućuje ugradnju do 1000 mg djelatne tvari i učinkovito prikrivanje njegovog neugodnog okusa. Posljednjih godina tablete koje se raspadaju u ustima stekle su popularnost, osobito kao relevantni dozirni oblici u terapiji pedijatrijskih, gerijatrijskih i hendikepiranih pacijenata. Međutim, formulacija brzootapajućih filmova s brzim raspadanjem i dobrim mehaničkim svojstvima i dalje je izazov. Ovaj se problem može riješiti uporabom jedne od tehnika 2D-tiska u pripremi ODF-a (engl. *Orodispersible Film*), gdje se otopina ili suspenzija API-ja taloži na film bez lijekova. ^[9]

2.1.2. Prednosti i nedostaci postojećih tehnika

Danas postoji velik broj aditivnih metoda koje se razlikuju prema principu rada i vrsti materijala koje koriste, a dijele se u sedam kategorija. ^[10,11]

2.1.2.1. Fotopolimerizacija

Fotopolimerizacija (engl. *Vat Photopolymerization*) je grupa procesa 3D-tiska koji koriste UV svjetlost za stvrdnjavanje materijala. Materijal koji 3D-printer odlaže na podlogu nije čvrst već je viskoznan i potrebno ga je podvrgnuti UV svjetlosti kako bi se stvrdnuo. ^[12]

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi su stereolitografija (engl. *Stereolithography – SLA*), digitalna obrada svjetla (engl. *Digital Light Processing – DLP*) i kontinuirana digitalna obrada svjetla (engl. *Continuous Digital Light Processing – CDLP*).

Procesi fotopolimerizacije izvrsni su u proizvodnji dijelova s finim detaljima i daju glatku površinu. To ih čini idealnim za nakit i mnoge dentalne i medicinske primjene. Glavno ograničenje fotopolimerizacije je krhkost proizvedenih dijelova. ^[11]

2.1.2.2. Spajanje u sloju praška

Tehnologija fuzije u praškastom sloju (engl. *Powder Bed Fusion* – PBF) proizvodi čvrsti dio pomoću toplinskog izvora koji inducira sjedinjenje (sinteriranje ili taljenje) između čestica plastičnog ili metalnog praška sloj po sloj. Prašak koji tijekom procesa okružuje objekt djeluje kao potporni materijal, a nakon završetka procesa se uklanja. Glavne varijacije u PBF tehnologijama dolaze iz različitih izvora energije (na primjer laseri ili elektronske zrake) i praška korištenog u procesu (plastika ili metali). ^[12]

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi su višefazno mlazno očvršćivanje (engl. *Multi Jet Fusion* – MJF), selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective Laser Sintering* – SLS), direktno lasersko srašćivanje metala (engl. *Direct Metal Laser Sintering* – DMLS), selektivno lasersko taljenje (engl. *Selective Laser Melting* – SLM) i taljenje pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Melting* – EBM).

Tehnologije PBF-a na bazi polimera nude slobodu dizajna jer nema potrebe za podrškom, dopuštajući izradu složenih geometrija. I metalni i plastični PBF dijelovi obično imaju vrlo visoku čvrstoću i krutost te dobra mehanička svojstva. Dostupan je veliki raspon metoda naknadne obrade, što znači da PBF dijelovi mogu imati vrlo glatku završnu obradu i zbog toga se često koriste za proizvodnju krajnjih proizvoda. Ograničenja PBF-a često se fokusiraju na hrapavost površine i unutarnju poroznost otisnutih dijelova, skupljanje ili izobličenje tijekom obrade i izazove povezane s rukovanjem i odlaganjem praška. ^[11]

Tablica 2. Prednosti i nedostaci upotrebe PBF tehnologije

| Prednosti | Nedostaci |
|-------------------------------|---|
| niska cijena | sporo i dugo vrijeme izrade |
| mogućnost recikliranja praška | potrebna naknadna obrada |
| širok izbor materijala | potrebno puno energije za izradu dijelova |

2.1.2.3. Ekstrudiranje materijala

Ekstrudiranje materijala (engl. *Material Extrusion*) koristi filamente kao osnovni materijal. Filament prolazi kroz glavu ekstrudera 3D-printera prilikom čega u rastaljenom stanju izlazi i odlaže se na podlogu koja se može zagrijati kako bi se osiguralo dodatno prianjanje. Slojevi se odlažu jedan na drugi dok ne stvore željeni objekt. Glava ekstrudera se pomiče pod kontrolom računala. ^[12]

Tehnologija koja pripada ovoj grupi: taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling – FDM*). Ekstrudiranje materijala brz je i isplativ način proizvodnje plastičnih prototipova. Industrijski FDM sustavi također mogu proizvesti funkcionalne prototipe od inženjerskih materijala. FDM ima neka ograničenja dimenzijske točnosti i vrlo je anizotropan. ^[11]

2.1.2.4. Raspršivanje materijala

Tehnologije raspršivanja materijala (engl. *Material Jetting*) stvara objekte na sličan način kao i dvodimenzionalni tintni pisač. Materijal se izbacuje na podlogu koristeći kontinuirani pristup ili kapanje na zahtjev. Materijal se mlazom prska na podlogu, gdje se učvršćuje UV svjetlom i model se gradi sloj po sloj. ^[13]

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi: raspršivanje materijala (engl. *Material Jetting – MJ*), raspršivanje nanočestica (engl. *Nanoparticle Jetting – NPJ*) i kapanje na zahtjev (engl. *Drop-On-Demand – DOD*). Raspršivanje materijala idealno je za realne prototipe, pruža izvrsne detalje, visoku točnost i glatku površinu. Također omogućuje dizajneru ispis u više boja i više materijala u jednom ispisu. Glavni nedostaci tehnologije raspršivanja materijala su visoki troškovi i krhka mehanička svojstva fotopolimera aktiviranih UV zračenjem. ^[11]

2.1.2.5. Raspršivanje veziva

Raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting*) je postupak taloženja vezivnog materijala na tanke slojeve praškastog materijala. Materijali u prahu su ili na keramičkoj bazi (na primjer staklo ili gips) ili metalni (na primjer nehrđajući čelik). ^[12]

Tehnologija koja pripada ovoj grupi: raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting – BJ*). Raspršivanje veziva na keramičkoj bazi idealno je za pokazivanje estetike i oblika prototipa: arhitektonske modele, pakiranje, ergonomsku provjeru itd. Nije prikladan za funkcionalne

prototipe jer su dijelovi vrlo lomljivi. Vezivo na bazi keramike može se koristiti i za izradu kalupa za lijevanje pijeska. Veziva na metalnoj bazi mogu se koristiti kao funkcionalne komponente i isplativiji su od metalnih dijelova SLM ili DMLS, ali imaju lošija mehanička svojstva. ^[11]

2.1.2.6. Izravno odlaganje energije

Izravnim odlaganjem energije (engl. *Direct Energy Deposition* – DED) stvara objekte izravnim topljenjem materijala i nanošenjem napodlogu, sloj po sloj. Ova tehnika aditivne proizvodnje uglavnom se koristi s metalnim prahom ili materijalima od žice. ^[12]

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi: izravno taloženje metala laserom (engl. *Laser Engineering Net Shape* – LENS) i aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Additive Manufacturing* – EBAM). DED tehnologije koriste se isključivo u proizvodnji aditiva za metale. Zbog prirode procesa se idealno koriste za popravak ili dodavanje materijala postojećim komponentama. Oslanjanje na guste potporne strukture čini DED tehnologije neprikladnim za proizvodnju dijelova od nule. ^[11]

2.1.2.7. Laminiranje

Laminiranje (engl. *Sheet Lamination*) je postupak koji se sastoji od superpozicije nekoliko slojeva materijala sastavljenih od folije za izradu predmeta. Svaka se folija izrezuje u oblik nožem ili laserom kako bi odgovarala presjeku predmeta. ^[12]

Tehnologija koja pripada ovoj grupi: proizvodnja laminiranih objekata (engl. *Laminated Object Manufacturing* – LOM). ^[11]

Tablica 3. Prednosti i nedostaci laminiranja

| Prednosti | Nedostaci |
|--|---|
| brzo vrijeme ispisa | limitiran izbor materijala za rad |
| mogućnost proizvodnje CAM-LEM i SLCOM dijelova | potrebna naknadna obrada |
| niska cijena | teško uklanjanje viška materijala-otpad |
| nije potrebna strukturna potpora | |

2.2. Filamenti

Filamenti koji se koriste u 3D-tiskanju su termoplasti – plastika (poznata i kao polimeri) koja se tali, a ne izgara kada se zagrije. Proizvode se procesom ekstrudiranja. Granule sirovog polimera i aditiva se miješaju u hranilici ekstrudera i tale pri određenoj temperaturi u grijaču ekstrudera kako bi postale fluidna smjesa koja izlazi kroz mlaznicu ekstrudera. Na izlazu iz ekstrudera materijal se hladi pomoću ventilatora i skrućuje te formira filament koji je spreman za upotrebu. Najčešći komercijalni filamenti se mogu pronaći u promjerima od 1,75 mm ili 3 mm. ^[14] Smjesi prije ekstruzije moguće je dodati pigment ili druge aditive kao što su ugljik i aramid ^[15] da bi se proizveli filamenti u boji ili s poboljšanim mehaničkim svojstvima. Na slici 1 prikazani su komercijalni filamenti za 3D-tiskanje.



Slika 1. Filamenti za 3D-tiskanje

2.2.1. Polimeri za pripremu filamenata

Polimer je kemijska tvar građena od makromolekula, molekula sastavljenih od mnogo manjih strukturnih jedinica koje se ponavljaju i koje su međusobno povezane kovalentnim vezama. Polimeri imaju jedinstvena svojstva koja ovisne o vrsti molekula koje su vezane i o vrsti veze kojom su povezane. Nastaju reakcijama polimerizacije ili polikondenzacije. Polimeri sastavljeni od samo jedne vrste monomera nazivaju se homopolimeri, dok su kopolimeri sastavljeni od više vrsta monomera. ^[16] Izraz polimer često se koristi za opisivanje plastike, koja je sintetički polimer. Međutim, postoje i prirodni polimeri kao što su guma i drvo te proteini koji su prirodni polimeri sastavljeni od aminokiselina, a nukleinske kiseline (DNA i RNA) su polimeri nukleotida.

U farmaceutskoj industriji polimeri se koriste kao veziva za tablete, za zaštitu djelatne tvari, prikrivanje okusa, kontrolirano i ciljano oslobađanje lijeka te povećanje bioraspoloživosti lijekova. Osim što se primjenjuju za pripravu čvrstih dozirnih oblika, koriste se i kao modifikatori reoloških svojstava u tekućim dozirnim oblicima. Kontroliraju viskoznost vodenih otopina i stabiliziraju suspenzije. ^[17] Polimerni materijal koji se s djelatnom tvari unosi u organizam mora biti biorazgradiv tako da se vremenom razgrađuje u organizmu na produkte koji su netoksični i izlučuju se prirodnim putem iz organizma. Također, mora biti biokompatibilan pri čemu u dodiru s organizmom ne izaziva neželjene i toksične nuspojave, iako njegova nazočnost u tkivima može biti kroz duži period. ^[16]

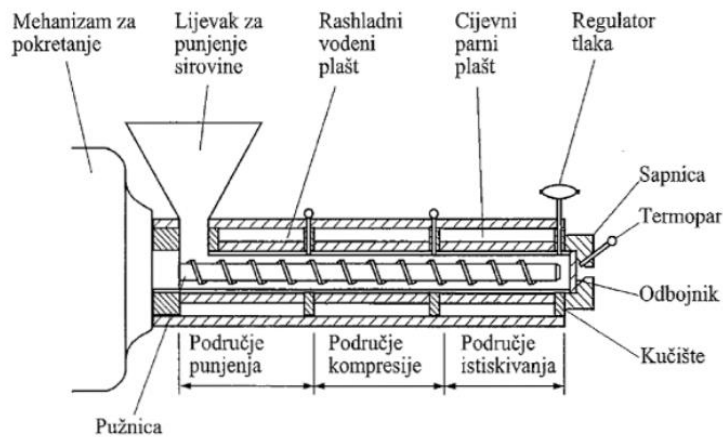
Za pripremu filamenata najčešće se koriste ABS (akrilonitril/butadien/stiren), PLA (polilaktid), ASA (akrilonitril stiren akrilat), PET (polietilen tereftalat) i PC (polikarbonat). ABS se koristi u karoseriji automobila, aparata i futrola za mobitele. Fleksibilan je i otporan na udarce. PLA ima prednost nad ABS-om jer je biorazgradiv. Filamenti izrađeni od obnovljivih sirovina sve su više u upotrebi. Kukuruzni škrob jedan je od takvih materijala koji je najjednostavnijih za ispis, ali ima tendenciju laganog skupljanja nakon 3D-tiska. ASA je materijal koji ima slična svojstva kao ABS, ali ima veću otpornost na UV zrake. PET je idealan za pripravu materijala koji dolaze u kontakt s hranom i ima dobru kemijsku otpornost. PC je materijal visoke čvrstoće dizajniran za inženjerske primjene. Ima dobru temperaturnu otpornost no sklon je upijanju vlage iz zraka pa se mora čuvati u vakuumiranim spremnicima. ^[18]

2.2.2. Priprema filamenata ekstrudiranjem

Ekstrudiranje taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion*, HME) je toplinski i mehanički proces obrade polimernih materijala iznad njihovog staklišta, a ponekad i iznad tališta kako bi se postiglo miješanje polimera i djelatnih tvari na molekularnoj razini čime se dobiva proizvod ujednačenog oblika i gustoće. ^[19]

Za proces ekstrudiranja koristi se ekstruder. To je stroj koji pretvara sirovine u obliku sitnih čestica u talinu određenog oblika. Kao čestice sirovine mogu se koristiti granule, prah i razne paste. Kod ekstrudera se razlikuju tri područja koja su prikazana na slici 2 – područje punjenja, područje kompresije i područje istiskivanja. U području punjenja nalazi se hranilica odnosno lijevak za punjenje u koji se stavlja sirovina. Vijak uvlači polimer i dalje ga transportira kroz cilindar do zone kompresije u kojoj vijak stlači uvučeni polimer i pretvara ga u taljevinu pomoću mehaničke energije koja nastaje pri unutarnjem trenju, a pretvara u toplinsku

energiju. U području istiskivanja vijak, uz odgovarajući pritisak, istiskuje kroz mlaznicu dobro homogeniziranu i izmiješanu taljevinu koja očvršćuje u ekstrudat. [20]



Slika 2. Shematski prikaz ekstrudera

Neke od prednosti ekstrudiranja taljenjem nad konvencionalno dostupnim tehnikama farmaceutске obrade su povećana topljivost i bioraspoloživost spojeva netopivih u vodi, ekonomičnost procesa sa smanjenim vremenom proizvodnje, smanjenim brojem procesa obrade i kontinuiranim radom, mogućnost produljenog, izmijenjenog i ciljanog oslobađanja, bolja ujednačenost sadržaja u ekstrudatima, jednolika disperzija finih čestica, dobra stabilnost pri promjeni pH i razine vlage, sigurna primjena kod ljudi te mogućnost proizvodnje širokog raspona dozirnih oblika. Međutim, HME ima i neke nedostatke. Glavni nedostaci HME-a uključuju toplinsku obradu (stabilnost djelatne tvari/polimera), upotrebu ograničenog broja polimera te neprikladnost za molekule osjetljive na toplinu, poput mikrobnih vrsta i proteina. [20]

2.2.3. Ispitivanje kvalitete filamenata

Postupak izrade filamenata uključuje različite parametre koji utječu na mehanička svojstva gotovog proizvoda. Mogu se podijeliti u dvije glavne skupine: proizvodni i strukturni parametri. Proizvodni parametri uključuju temperaturu ekstruzije, brzinu ispisa ili brzinu odlaganja materijala, temperaturu podloge, temperaturu okoline. Druga skupina uključuje razmak između ispisanih slojeva filamenata i orijentaciju tiskanog djela, između ostalih. [21] Za ispitivanje svojstava polimera i filamenata na bazi polimera koji se izrađuju AP-om koriste se ISO i ASTM metode ispitivanja. Odbor F42 i njegov pododbor F42.05 u ASTM -u i TC261 za

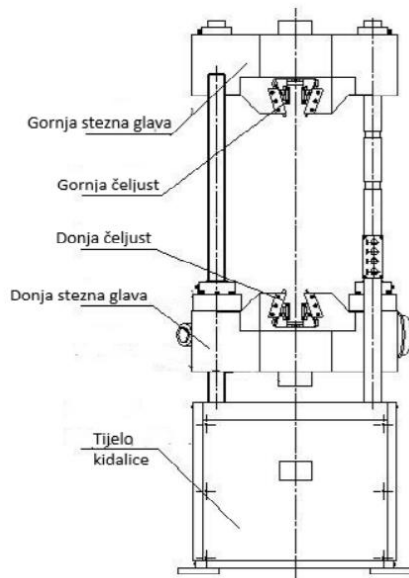
ISO standarde se bave postavljanjem standarda mehaničkih ispitivanja za proizvode i dijelove proizvedene aditivnom proizvodnjom kroz usporedbu s postojećim specifikacijama. 2014. godine ISO je objavio standardne metode i tehnike ispitivanja dijelova proizvedenih aditivnom proizvodnjom, u kojima se navode temeljni elementi kvalitete dijelova i specificira odgovarajuća metodologija ispitivanja. Na filamentima se provode ispitivanja vlačne čvrstoće, savijanja i žilavosti. Ispitivanje vlačnosti može se provesti na uzorcima u obliku bućica ili na ravnim uzorcima. Za ispitivanje udara mogu se koristiti i zarezani i nerezani uzorci, međutim, nema jasne naznake treba li zarez napraviti tijekom ili nakon ispisa. ^[22]

2.2.3.1. Čvrstoća

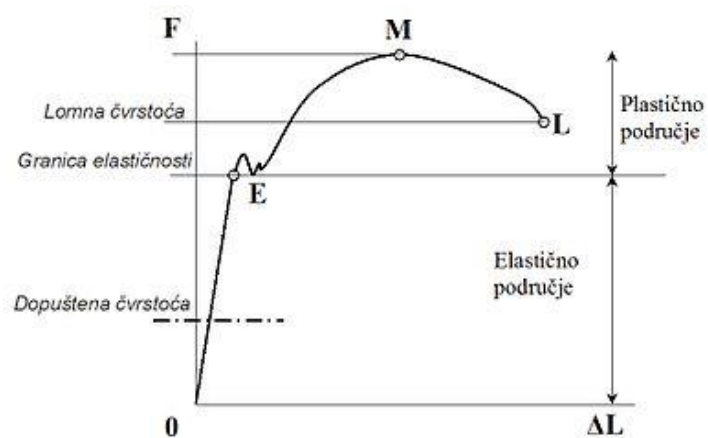
Čvrstoća je mehaničko svojstvo materijala da pruža otpor djelovanju sile, jednaka je onom naprezanju koje uzrokuje slom tog istog materijala. ^[23] Postoje vlačna, tlačna i savojna čvrstoća materijala no vlačna se najčešće ispituje. Ispitivanje se provodi na kidalici (slika 3), a ispituje se neki oblik standardiziranih dimenzija (najčešće epruveta). Dijagram naprezanja na slici 4 prikazuje međusobnu ovisnost vlačnog naprezanja i relativnog produljenja te karakteristična područja i točke na deformacijskoj krivulji. Od 0 do točke P ovisnost je linearna i sve do točke E materijal se nalazi u elastičnom području – prestankom djelovanja sile materijal se vraća u početni oblik. Nakon točke E je plastično područje – prestankom djelovanja sile materijal se ne može vratiti u prvobitni oblik, dolazi do trajne deformacije. Točka T' predstavlja točku popuštanja materijala. Točka M predstavlja vlačnu čvrstoću, dok točka B predstavlja prekidnu čvrstoću u kojoj nastupa lom materijala.

Na vlačna svojstva filamenata utječu ojačanje vlakna, sadržaj vlakna, parametri tiska i orijentacija tiska. Nekoliko studija je provelo ispitivanje vlačne čvrstoće na filamentima ojačanim ugljikovim vlaknima. ^[22] Ning i sur. ^[24] proučavali su ABS kompozit ojačan ugljičnim vlaknima pri različitim masenim udjelima (3 %, 5 %, 7,5 %, 10 % i 15 %) i u dvije različite veličine – 150 i 100 μm . Dodavanjem ugljičnih vlakana poboljšala se vlačna čvrstoća za 20 – 30 %. Maksimalna vlačna čvrstoća i Youngov modul zabilježeni su za filament sa ojačanjem uz ugljikova vlakna od 150 μm . Liao i sur. ^[25] istraživali su vlačna svojstva kompozita PA12 ojačanog sa kratkim ugljičnim vlaknima (duljine 15 – 20 mm) i različitim masenim udjelima ugljikovih vlakana (2, 4, 6, 8 i 10 %). Ojačanje pri 10 % pokazalo je vrhunsku vlačnu čvrstoću, koja je preko 100 % veća od čistog PA12. Li i sur. ^[26] proizveli su PLA kompozit s kratkim ugljičnim vlaknima (100 – 150 μm) s različitim rasporedom slojeva od kojih je filament s

jednim slojem čistog PLA i drugim slojevima PLA uz ugljična vlakna pokazao maksimalnu vlačnu čvrstoću od 56 MPa, što je bilo 1,16 puta veće od čistog PLA polimera. Keles i sur. [27] proizveli su ABS kompozit ojačan kratkim ugljikovim vlaknima metodom taložnog srašćivanja uz pomoć vibracija. Izazivanje vibracija u ekstruzijskoj glavi tijekom izrade smanjilo je stvaranje šupljina i pora, što je povećalo modul i čvrstoću.



Slika 3. Shema kidalice

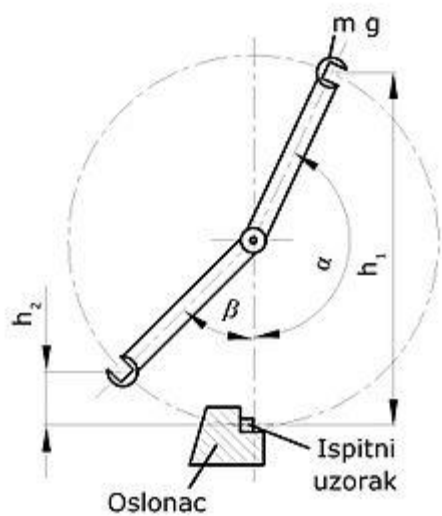


Slika 4. Dijagram naprezanja

2.2.3.2. Žilavost

Žilavost materijala je sposobnost materijala da se plastično deformira bez pucanja. [28] Količina energije koja se utroši za plastičnu deformaciju i lom predstavlja mjeru žilavosti materijala. Materijali se dijele na krhke i žilave u ovisnosti o tome dolazi li kod njih do krtoeg ili žilavog loma. Najčešće metode ispitivanja žilavosti u uvjetima udarnog opterećenja su ispitivanje udarnog rada loma na Charpyjevom batu (slika 5) i ispitivanje udarnog rada loma po Izodu od kojih se Charpyjeva metoda češće upotrebljava. [29] Oblik i dimenzije uzorka su standardizirane i uzorak može biti sa V ili U zarezom. Uzorak se ispituje ispuštanjem bata s određene visine, potencijalna energija bata se pretvara u kinetičku, bat dostiže brzinu od otprilike 5,5 m/s i udara u zarez ispitnog uzorka.

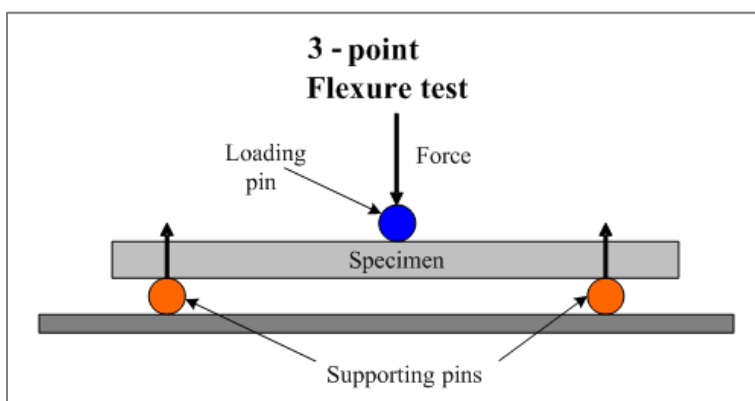
CHARPYJEVO KLATNO



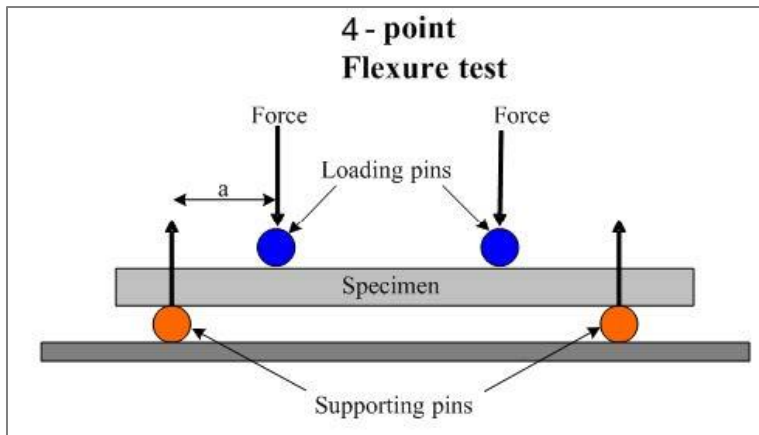
Slika 5. Charpyjev bat

2.2.3.3. Savijanje

Čvrstoća na savijanje definirana je kao sposobnost materijala da se odupre deformaciji pod opterećenjem, a samo savijanje je opterećenje koje djeluje okomito na uzdužnu os nosača. Ispitivanje se provodi na univerzalnoj kidalici s hvataljkama za savijanje u 3 ili 4 točke. Uzorak se postavlja između dvije točke ili potpornja i pokreće se opterećenje pomoću treće točke ili dvije točke – test savijanja u 3 točke (slika 6) i u 4 točke (slika 7). Mjeri se količina apsorbirane energije prije nego što uzorak pukne.^[30]



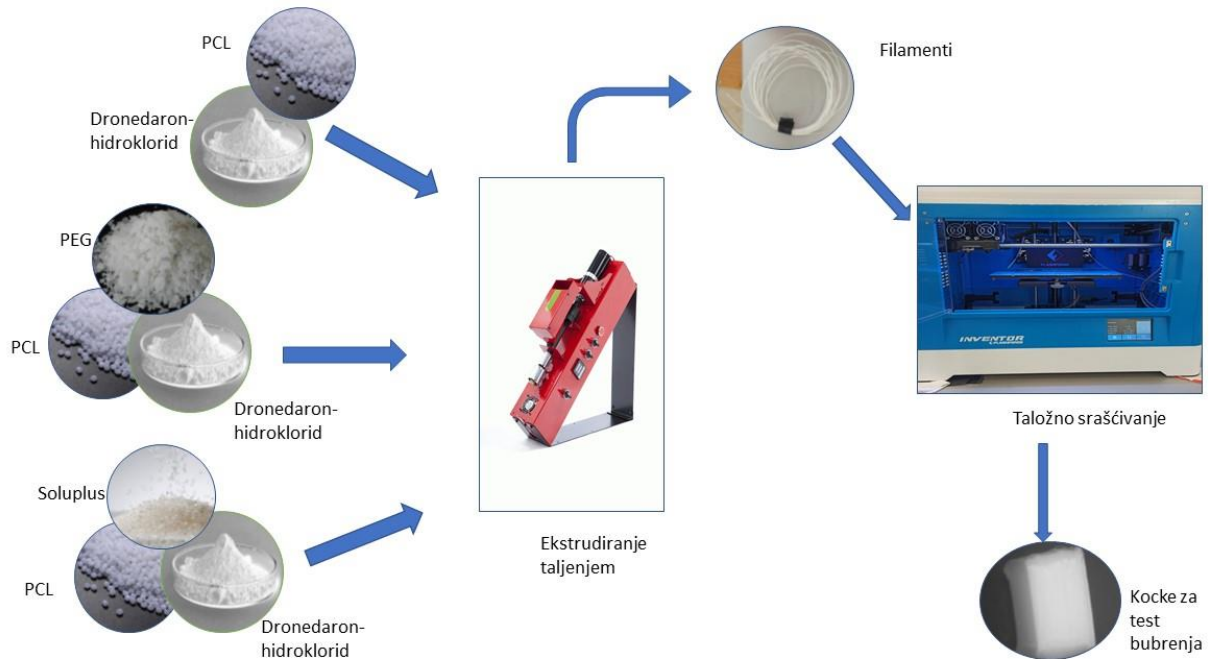
Slika 6. Test savijanja u 3 točke



Slika 7. Test savijanja u 4 točke

3. EKSPERIMENTALNI DIO

Na slici 8 shematski je prikazan tijek eksperimentalnog rada.



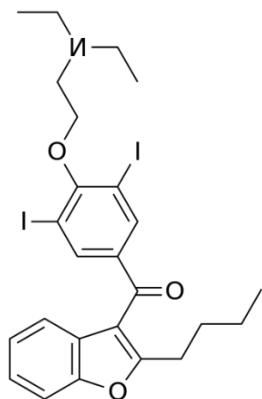
Slika 8. Shematski prikaz tijeka eksperimentalnog rada

3.1. Materijali

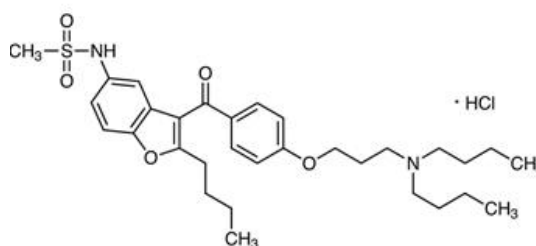
3.1.1. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron je derivat benzofurana srodan amiodaronu (slika 9), popularnom antiaritmiku. Primjena amiodarona ograničena je toksičnošću zbog visokog sadržaja joda. U dronedaronu nije prisutan jod, što smanjuje toksične učinke na štitnjaču i druge organe. Dodana je metilsulfonamidna skupina kako bi se smanjila topljivost u mastima (lipofobičnost) i tako smanjili neurotoksični učinci. Dronedaron-hidroklorid (DNR) je djelatna tvar koja se koristi za reguliranje srčane aritmije. Pri sobnoj temperature je bijeli prah, molekulske formule $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$ (slika 10). Molekulska masa DNR-a iznosi 593,22 g/mol, a gustoća 1143 kg/m³. Temperatura taljenja DNR-a je od 137 do 145 °C. ^[31] Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je korištenje dronedarona 2009. godine.

U ovom radu je praškasti dronedaron-hidroklorid (slika 11) korišten kao djelatna tvar ugrađena u filament. U radu je korišten dronedaron-hidroklorid proizvođača PLIVA Hrvatska d.o.o.



Slika 9. *Struktura amiodarona*



Slika 10. *Struktura dronedaron-hidroklorida*



Slika 11. *Dronedaron-hidroklorid u obliku praha*

3.1.2. Polikaprolakton (PCL)

Polikaprolakton (PCL) je biorazgradivi polimer s niskom točkom taljenja od oko 60 °C. ^[32] Upotrebljava se kao biomaterijal za izradu medicinskih usadaka. Osobito je zanimljiv za pripremu dugoročnih ugradbenih medicinskih uređaja, zbog njegove razgradnje koja je još sporija od polilaktida. ^[33] PCL se može miješati sa škrobom kako bi se smanjili troškovi i povećala biorazgradivost proizvoda. Molekulska formula mu je $(C_6H_{10}O_2)_n$, gustoća mu iznosi 1,12 g/cm³. ^[34] U ovom radu se PCL proizvođača Aldrich nalazio u obliku perlica mliječno

bijele boje koje su postajale prozirne približavanjem temperaturi taljenja (slika 12). Koristio se kao plastifikator za pripremu filamenata.



Slika 12. Polikaprolakton pri sobnoj temperaturi i blizu točke taljenja

3.1.3. Polietilen glikol (PEG)

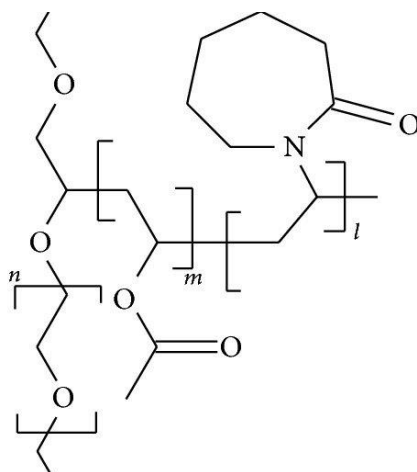
Polietilen glikol (PEG) je biološki inertan polimer molekulske formule $H(OCH_2CH_2)_nOH$. Zbog svoje netoksičnosti i visoke topljivosti u vodi i raznim organskim otapalima prikladan je za mnoge farmaceutske i biomedicinske primjene. ^[35] Najčešća primjena PEG-a u medicinskoj industriji je njegova upotreba u laksativima. Koristi se za povećanje osmotskog tlaka tekućina koje se koriste za pročišćavanje gastrointestinalnog trakta. Dostupan je u širokom rasponu molarnih masa. Za potrebe ovog rada korišten je PEG proizvođača Merck KGaA, molarne mase 20 000 g/mol prikazan na slici 13. Temperatura taljenja mu je između 58 i 63 °C, a gustoća mu iznosi 1,2 g/cm³ pri temperaturi od 20 °C. ^[36]



Slika 13. Polietilen glikol

3.1.4. Soluplus

Soluplus (polivinilkaprolakton-polivinil acetat-polietilen glikol) (slika 14) nova je farmaceutska pomoćna tvar dizajnirana izvorno za pripremu čvrstih otopina lijekova slabo topljivih u vodi. To je vodotopivi kopolimer s prosječnom molekulskom masom u rasponu od 90 000 do 140 000 g/mol. U ovom radu je korišten Soluplus u obliku bijelog praha proizvođača BASF kao dodatak mješavini PCL-a i DNR-a za poboljšanje mehaničkih svojstava. [37]



Slika 14. Struktura Soluplusa

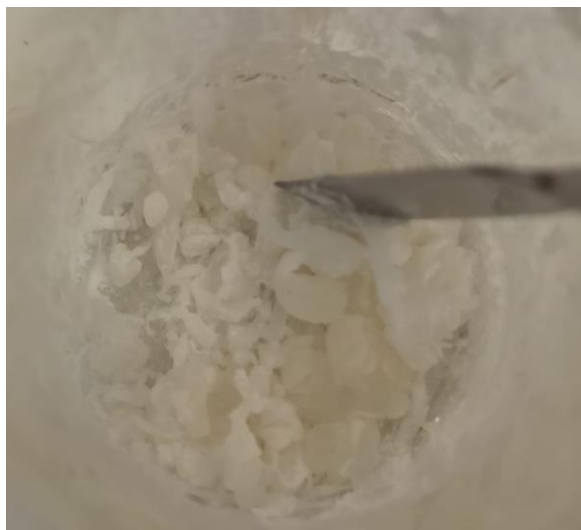
3.1.5. Priprema mješavina

Za postupak ekstrudiranja pripremljene su tri različite mješavine označene kao M, MP i MS. Sve tri mješavine su sadržavale dronedaron-hidroklorid i PCL, a kao treću komponentu mješavina MP je imala PEG, a mješavina MS Soluplus. Udjeli komponenata u mješavinama dani su u tablici 4.

Tablica 4. Udjeli komponenata u mješavinama

| komponenta | maseni udio, % | | |
|------------|----------------|------|------|
| | M | MP | MS |
| PCL | 90,9 | 76,9 | 76,9 |
| DNR | 9,1 | 7,7 | 7,7 |
| PEG | – | 15,4 | – |
| SOLUPLUS | – | – | 15,4 |

Mješavine su pripremljene u obliku čvrste disperzije. Čvrsta disperzija M pripremljena je zagrijavanjem polikaprolaktona do rastaljenog stanja nakon čega je dodana određena količina praškastog DNR-a pri čemu je nastala vrlo viskozna mješavina (slika 15).



Slika 15. *Mješavina M*

Kada je postignuta jednolika izmiješanost PCL-a i DNR-a zagrijavanje je prekinuto te je smjesa ohlađena do sobne temperature i usitnjena. Mješavine MP i MS su pripremljene na isti način samo što je u smjesu MP dodan još PEG, a u mješavinu MS je dodan Soluplus.

3.2. Filamenti

Dobivene čvrste disperzije su ekstrudirane u pužnom ekstruderu u svrhu dobivanja filamenata. Dobiveni filamenti označeni su kao F, FP te FS što odgovara redom mješavinama iz kojih su pripremljeni, M, MP i MS.

3.2.1. Ekstrudiranje taljenjem

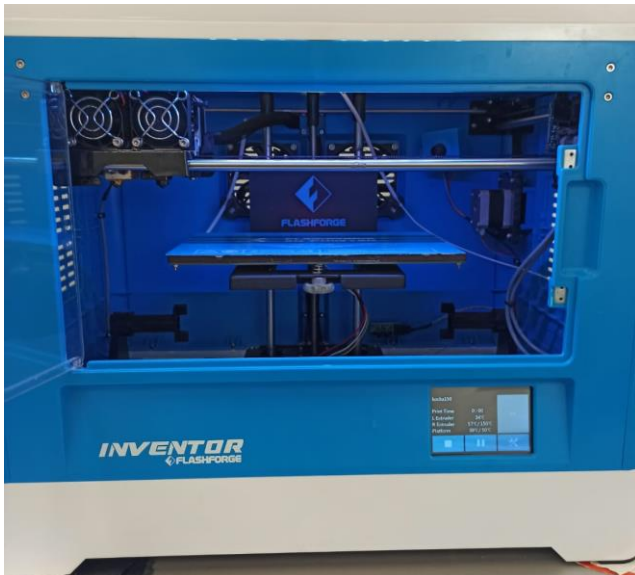
Za potrebe rada korišten je pužni ekstruder *Noztek Pro* promjera dize 1,75 mm (slika 16). Filamenti F, FP i FS dobiveni su pri temperaturi od 100 °C uz broj okretaja puža 60 min⁻¹.



Slika 16. Ekstruder Noztek Pro

3.3. 3D-tisak metodom taložnog sraščivanja

U radu je korišten 3D-printer *FlashForge Inventor* (slika 17) koji radi na principu taložnog sraščivanja (FDM).



Slika 17. 3D-printer *FlashForge Inventor*

Za podešavanje postavki 3D-printera upotrijebljen je program *FlashPrint*. U programu se mogu koristiti samo STL datoteke koje predočavaju model sloj po sloj. Podešene su sve željene postavke tiskanja tablete kao što su temperatura ekstrudera, temperatura podloge, gustoća

ispune itd. Iz svakog dobivenog filameta proizvedene su 3 kocke u svrhu izvođenja testa bubrenja. Postavke 3D-printera prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Postavke 3D-printera za tiskanje kocki iz filamenata F, FP te FS

| Uvjeti tiskanja | |
|-------------------------|----------|
| Visina sloja | 0,12 mm |
| Visina prvog sloja | 0,20 mm |
| Gustoća ispune | 100 % |
| Uzorak ispune | Heksagon |
| Brzina tiskanja | 20 mm/s |
| Brzina gibanja mlaznice | 70 mm/s |
| Temperatura ekstrudera | 150 °C |
| Temperatura podloge | 30 °C |

3.4. Ispitivanje pripremljenih uzoraka

Određivanje promjera filamenata

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

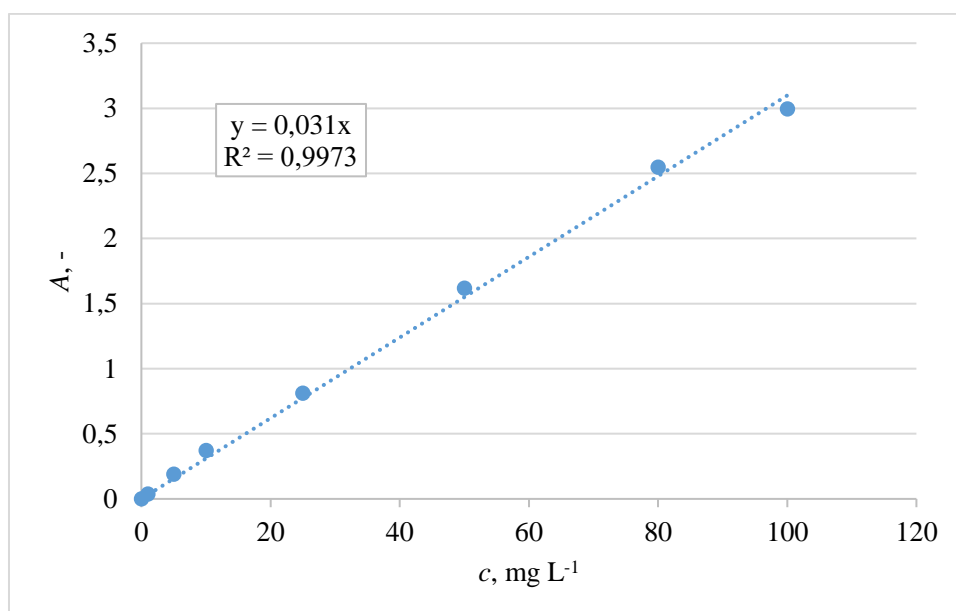
Test bubrenja

Test bubrenja proveden je na kockama koje su otisnute od pripremljenih filamenata. Kao medij su pripremljene tri otopine: destilirana voda, fosfatni pufer (KH_2PO_4 i K_2HPO_4) te 0,1 M klorovodična kiselina. Kocke su izvađene svakih deset minuta te su izvagane kako bi se utvrdila promjena mase. Test se provodio ukupno 120 minuta.

Ispitivanje sadržaja djelatne tvari

UV/Vis spektrofotometrija korištena je pri analizi sadržaja dronedaron-hidroklorida u pripremljenim filamentima. Korišten je UV/Vis spektrofotometar *Shimadzu UV-1280*, a mjerenja su provedena pri valnoj duljini od 289,5 nm što odgovara maksimumu apsorbancije

dronedaron-hidroklorida. Za određivanje sadržaja dronedaron-hidroklorida u filamentima pripremljena su po tri uzorka svakog filameta. 1 g svakog filameta je stavljen u čaše te je dodano 90 mL acetona (za otapanje PCL-a) te 10 mL metanola (za otapanje DNR-a). Otopine su miješane pomoću magnetske miješalice. Nakon toga uzorci su filtrirani pomoću filtra *Chromafil Xtra H-PTFE-20/25* veličine pora od 0,20 μm . Pripremljena je slijepa proba koja je sadržavala 90 mL acetona i 10 mL metanola. Korišten je umjerni pravac (slika 18) dronedarona u metanolu. Na temelju umjernog pravca moguće je mjerenjem apsorbancije odrediti koncentraciju dronedaron-hidroklorida u otopini, a potom izračunati i njegovu masu u uzorcima.



Slika 18. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u metanolu

Mikroskopiranje

U radu je korišten stereomikroskop *Olympus SZX16* za fotografiranje filamenata i kocki pod uvećanjem od 16X.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj provedenog istraživanja je priprema filamenata koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid te omogućiti 3D-tiskanje tableta pri što nižoj temperaturi zbog toplinske osjetljivosti djelatne tvari. Korištene su različite polimerne mješavine te ispitane karakteristike pripremljenih filamenata i tiskanih kocki. U ovom su poglavlju grafički i tablično prikazani rezultati provedenog istraživanja.

Tablica 6. Promjeri filamenata

| $d(F)$, mm | $d(FP,nepravilan)$, mm | $d(FP,pravilan)$, mm | $d(FS)$, mm |
|---|-------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1,35 | 1,55 | 1,10 | 1,50 |
| 1,50 | 1,60 | 1,35 | 1,45 |
| 1,00 | 1,75 | 1,50 | 1,40 |
| 1,40 | 1,75 | 1,40 | 1,45 |
| 1,30 | 1,75 | 1,35 | 1,40 |
| 1,45 | 1,70 | 1,40 | 1,45 |
| 1,35 | 1,80 | 1,40 | 1,40 |
| 1,35 | 1,75 | 1,30 | 1,45 |
| 1,40 | 1,65 | 1,35 | 1,45 |
| 1,45 | 1,70 | 1,35 | 1,40 |
| 1,50 | 1,65 | 1,15 | 1,55 |
| 1,30 | 1,55 | 1,20 | 1,55 |
| 1,40 | 1,60 | 1,30 | 1,60 |
| 1,50 | 1,65 | 1,40 | 1,65 |
| 1,35 | | 1,60 | 1,60 |
| 1,25 | | 1,80 | 1,70 |
| 1,30 | | 1,80 | 1,65 |
| 1,35 | | | 1,50 |
| 1,35 | | | 1,60 |
| 1,30 | | | 1,60 |
| 1,30 | | | 1,70 |
| 1,20 | | | 1,55 |
| prosječni promjer \pm standardna devijacija, mm | | | |
| $1,35 \pm 0,11$ | $1,68 \pm 0,08$ | $1,40 \pm 0,19$ | $1,53 \pm 0,10$ |

Mješavine za ekstrudiranje pripremljene su umješavanjem praškastog DNR-a u rastaljeni PCL za mješavinu M, u rastaljenu smjesu PCL-a i PEG-a (mješavina MP) ili rastaljenu smjesu PCL-a i Soluplus-a (mješavina MS). Mješavine su usitnjene i ohlađene na sobnu temperaturu nakon čega je slijedilo ekstrudiranje u svrhu dobivanja filamenata. Ekstrudiranjem mješavina pri temperaturi od 100 °C dobiveni su filamenti F, FP te FS. Promjeri dobivenih filamenata određeni su korištenjem digitalne pomične mjerke. Mjerenja su provedena uzduž cijelog filameta na određenim razmacima. Rezultati mjerenja su prikazani u tablici 6.

Prema rezultatima najbolji promjer za 3D-tiskanje kocki je dobiven ekstrudiranjem mješavine MP uz položaj ekstrudera pod kutem od 45° (slika 19, lijevo) jer je taj promjer najbliži ciljanom promjeru od 1,75 mm koji je potreban za 3D-printer. Ekstrudiranjem u navedenim uvjetima filament je izlazio nepravilan, odnosno valovit (slika 20, lijevo), što je popravljeno postavljanjem ekstrudera u vodoravan položaj uz ugašen ventilator (slika 19, desno). Filament pripremljen u takvim uvjetima je izlazio jednoliko i pravilno, no uz promjer za 16,7 % manji od iste vrste nepravilnog filameta. Najveće odstupanje srednjeg promjera od ciljane vrijednosti (1,75 mm) uočeno je kod filameta F koji je sadržavao samo DNR i PCL. Takav rezultat može se pripisati nedostatku plastifikatora, ali i izvlakivača koji bi jednoliko izvlačio filament. Pod utjecajem sile teže, što više filameta izlazi kroz ekstruder, to je on teži i više se rasteže.

Prema standardnim devijacijama prikazanim u obliku odstupanja od prosječnog promjera vidljivo je da je najmanje odstupanje ($\pm 0,08$ mm) kod filameta FP uz položaj ekstrudera pod kutem od 45° što znači da taj filament najbolje opisuje njegov srednji promjer. Najveće odstupanje se prikazuje kod filameta FP uz vodoravno postavljeni ekstruder ($\pm 0,19$ mm).

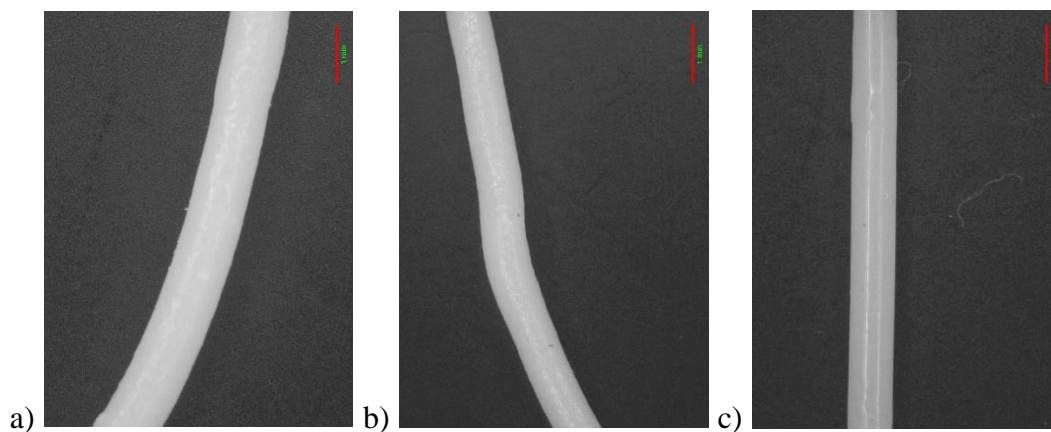


Slika 19. Ekstruder pod kutom od 45° i vodoravno postavljeni ekstruder



Slika 20. *Nepravilni, valoviti filament FP i pravilan, jednolik filament FP*

Nakon ekstruzije odrezan je komadić svakog filameta, a njegova je tekstura analizirana upotrebom mikroskopa. pri uvećanju od 16X.



Slika 21. *Mikrografija filamenata, uvećanje 16X: a) FS, b) FP, c) F*

Iz dobivenih mikrografija (slika 21) vidljivo je da je tekstura filameta F najglada dok dodatkom polimera Soluplus i PEG tekstura postaje hrapavija.

Zatim su uzorci filamenata analizirani UV/Vis spektrofotometrijom. Rezultati određivanja DNR-a u filamentima dani su u tablici 7.

Iz dobivenih rezultata koncentracija izračunata je srednja koncentracija za svaki filament te nakon toga i masa DNR-a u svakom filamentu. Konačno, izračunat je i maseni udio DNR-a u filamentima. Rezultati govore da je eksperimentalni udio puno manji od teorijskog što se može pripisati nezadovoljavajućoj promiješanosti te gubitku DNR-a u obliku zaostataka u posudi. Također uzet je samo jedan mali dio filameta koji ne predstavlja stvaran niti srednji sadržaj DNR-a u filamentu. Rezultati su dani u tablici 8.

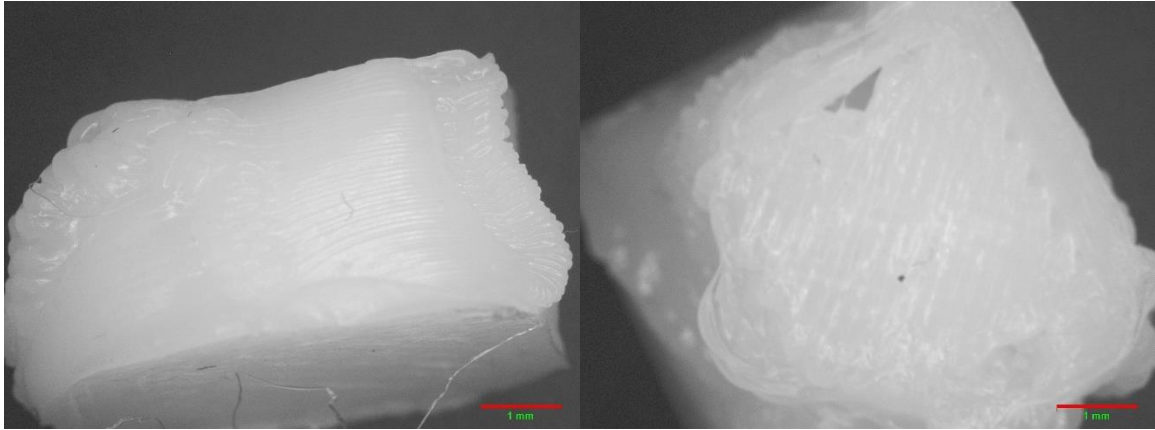
Tablica 7. *Koncentracije DNR-a u otopinama filamenata*

| | $c(\text{DNR}), \text{mg/L}$ |
|-----|------------------------------|
| FS1 | 48,71 |
| FS2 | 37,42 |
| FS3 | 49,03 |
| | |
| FP1 | 37,42 |
| FP2 | 48,71 |
| FP3 | 37,74 |
| | |
| F1 | 37,42 |
| F2 | 27,10 |
| F3 | 37,74 |

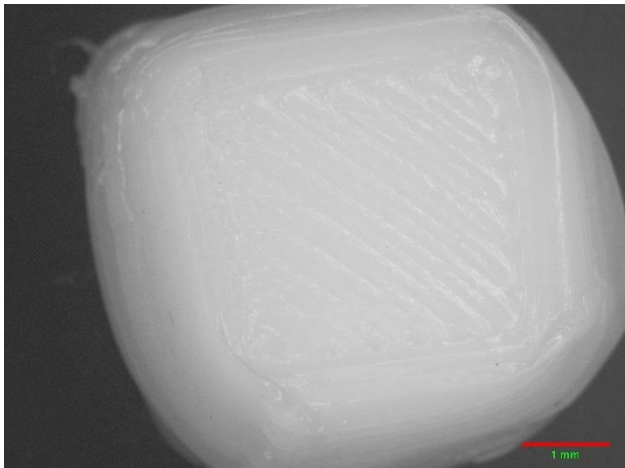
Tablica 8. *Eksperimentalne i teorijske vrijednosti udjela DNR-a u filamentima F, FP i FS*

| | $w(\text{DNR})_{\text{eksp.}}, \%$ | $w(\text{DNR})_{\text{teor.}}, \%$ |
|----|------------------------------------|------------------------------------|
| F | 0,34 | 9,10 |
| FP | 0,41 | 7,70 |
| FS | 0,45 | 7,70 |

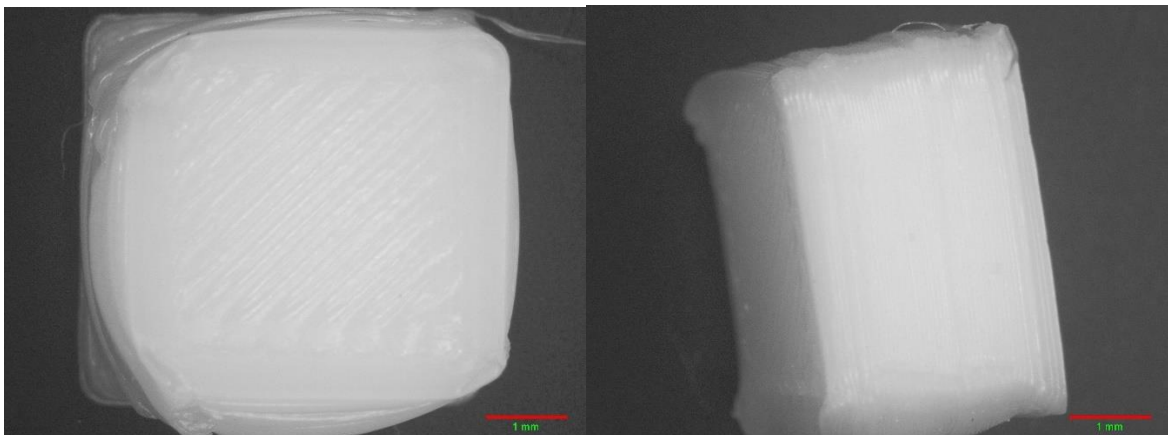
Od svakog filameta istiskane su 3 kocke pomoću 3D-printera koji je imao temperaturu ekstruzije 150 °C, a temperaturu podloge 30 °C. Najviše problema je zadavao filament F koji je imao i najlošiji promjer te je njemu trebalo najviše “pomoći” da bi se kocke istiskale. Ekstruder 3D-printera uspio je samostalno uvlačiti FP i FS filamente. Istiskane kocke također su analizirane pod mikroskopom pri uvećanju od 16X (slike 22 – 24).



Slika 22. *Kocka F*



Slika 23. *Kocka FP*



Slika 24. *Kocka FS*

Iz priloženih mikrografija (slike 22 – 24) vidljivo je da niti jedna kocka nije u potpunosti pravilna što se može pripisati nezadovoljavajućem promjeru filamenata, što pak ima za

posljedicu neujednačeno punjenje ekstrudera printera te neujednačeno istiskivanje rastaljene polimerne mješavine kroz mlaznicu.

Kocke su zatim bile podvrgnute testu bubrenja. Rezultati su dani u tablicama 9 – 11. Otapanju polimera obično prethodi proces bubrenja. Sustavi polimer-otapalo dijele se na prave polimerne otopine, koloidne disperzije i gelove. Prilikom otapanja polimera prvo molekule otapala prodiru između polimernih molekula stvarajući nabubrenu gelastu masu. Nakon nekog vremena počinje spora difuzija polimernih molekula u otapalo, molekule se potpuno razdvajaju i nastaje polimerna otopina. Neki polimeri apsorbiraju otapalo, ali ne dolazi do spontanoga nastajanja prave otopine jer se polimerni lanci u potpunosti ne odvajaju jedni od drugih što se naziva ograničeno bubrenje. Stupanj bubrenja funkcija je vremena i ovisi o molekulskoj masi polimera. Topljivost i bubrenje polimera ovisi o kemijskoj prirodi polimera i otapala, molekulskoj masi polimera, fleksibilnosti polimernoga lanca, gustoći pakiranja makromolekula, nehomogenosti kemijskoga sastava lanca, kristalnosti polimera, kemijskom umreženju te temperaturi. Topljivost polimera vrlo je važan parametar za njihovu primjenu u farmaciji. ^[17]

Tablica 9. Rezultati testa bubrenja za kocku dobivenu iz filamenta F

| <i>t</i> , min | <i>m</i> (kocka F), g | | |
|----------------|-----------------------|----------------|-----------|
| | destilirana voda | fosfatni pufer | 0,1 M HCl |
| 0 | 0,5933 | 0,4674 | 0,6523 |
| 10 | 0,5948 | 0,4885 | 0,6531 |
| 20 | 0,5945 | 0,4871 | 0,6527 |
| 30 | 0,5950 | 0,4934 | 0,6529 |
| 40 | 0,5948 | 0,4928 | 0,6528 |
| 50 | 0,5945 | 0,4938 | 0,6526 |
| 60 | 0,5943 | 0,4965 | 0,6527 |
| 70 | 0,5942 | 0,4942 | 0,6527 |
| 80 | 0,5942 | 0,4960 | 0,6526 |
| 90 | 0,5949 | 0,4928 | 0,6529 |
| 100 | 0,5948 | 0,4928 | 0,6535 |
| 110 | 0,5948 | 0,4928 | 0,6535 |
| 120 | 0,5949 | 0,4930 | 0,6535 |

Tablica 10. Rezultati testa bubrenja za kocku dobivenu iz filamenta FP

| <i>t</i> , min | <i>m</i> (kocka FP), g | | |
|----------------|------------------------|----------------|-----------|
| | destilirana voda | fosfatni pufer | 0,1 M HCl |
| 0 | 0,8152 | 0,8084 | 0,8294 |
| 10 | 0,8157 | 0,8094 | 0,8297 |
| 20 | 0,8164 | 0,8100 | 0,8303 |
| 30 | 0,8166 | 0,8097 | 0,8303 |
| 40 | 0,8164 | 0,8100 | 0,8305 |
| 50 | 0,8168 | 0,8107 | 0,8307 |
| 60 | 0,8168 | 0,8108 | 0,8309 |
| 70 | 0,8173 | 0,8109 | 0,8315 |
| 80 | 0,8179 | 0,8114 | 0,8310 |
| 90 | 0,8177 | 0,8113 | 0,8317 |
| 100 | 0,8178 | 0,8116 | 0,8320 |
| 110 | 0,8176 | 0,8123 | 0,8323 |
| 120 | 0,8184 | 0,8124 | 0,8327 |
| 3 dana | 0,8360 | 0,8275 | 0,8526 |

Tablica 11. Rezultati testa bubrenja za kocku dobivenu iz filamenta FS

| <i>t</i> , min | <i>m</i> (kocka FS) ,g | | |
|----------------|------------------------|----------------|-----------|
| | destilirana voda | fosfatni pufer | 0,1 M HCl |
| 0 | 0,7478 | 0,7204 | 0,7094 |
| 10 | 0,7485 | 0,7218 | 0,7105 |
| 20 | 0,7493 | 0,7229 | 0,7116 |
| 30 | 0,7491 | 0,7227 | 0,7114 |
| 40 | 0,7496 | 0,7233 | 0,7124 |
| 50 | 0,7503 | 0,7234 | 0,7121 |
| 60 | 0,7504 | 0,7238 | 0,7125 |
| 70 | 0,7512 | 0,7245 | 0,7126 |
| 80 | 0,7513 | 0,7242 | 0,7134 |
| 90 | 0,7517 | 0,7250 | 0,7144 |
| 100 | 0,7518 | 0,7251 | 0,7141 |
| 110 | 0,7524 | 0,7259 | 0,7147 |
| 120 | 0,7521 | 0,7258 | 0,7146 |
| 3 dana | 0,7804 | 0,7519 | 0,7410 |

Kao mediji koristili su se destilirana voda kao standardni medij, fosfatni pufer s pH 4,5 koji imitira uvjete u crijevima i 0,1 M HCl koja imitira uvjete u želucu (želučana kiselina pH 1). Očekivano je da će se DNR osloboditi u dvanaesniku pa se zato koristi fosfatni pufer. PCL je hidrofobni polimer koji nije topljiv u vodi i očekivano je bilo da neće bubriti u vodi, također slabo je topiv i u puferu i u kiselini. PEG i Soluplus su topivi u vodi pa bi bilo očekivano da

kockice FP i FS bubre u vodi. Iz dobivenih rezultata vidljivo je da nakon 120 minuta nema značajne promjene mase, a nakon 3 dana se masa i dalje povećavala.

Budući da je PCL slabo topljiv polimer u pripremljenim medijima, to može biti potencijalni problem pri dostavi lijeka iz takvih dozirnih oblika. Kako bi se utvrdilo je li došlo do oslobađanja DNR-a iz otisnutih kockica provedena je analiza otopina pufera u kojima su bile potopljene kocke FS i FP. Uzorci su analizirani pomoću UV/Vis spektrofotometra. Za slijepu probu korišten je fosfatni pufer. Dobiveni rezultati su prikazani u tablici 12.

Tablica 12. Rezultati UV/Vis ispitivanja otopine pufera uzete nakon testa bubrenja

| | c , mg/L |
|---------------|------------|
| Soluplus (FS) | 35,93 |
| PEG (FP) | 40,25 |

Iz masenih udjela dobivenih za filamente izračunata je masa DNR-a u kockicama i maksimalna moguća koncentracija DNR-a u otopini pufera. Rezultati su dani u tablici 13.

Tablica 13. Izračunata maksimalna koncentracija DNR-a u otopini

| | c_{\max} , mg/L |
|----|-------------------|
| FS | 33,30 |
| FP | 32,50 |

Usporedbom maksimalnih i eksperimentalno dobivenih koncentracija vidljivo je da se oslobodilo više DNR-a nego što je moguće prema izračunatim maksimalnim koncentracijama. Do takvih rezultata je moglo doći iz više razloga. Moguće je da je došlo do pogreške prilikom određivanja sadržaja DNR-a u filamentima pa se pogreška prenijela i na račun za kocke, također filamenti su se otapali u acetonu u kojem je PCL slabo topljiv pa postoji mogućnost da se dijelovi filameta nisu otapali i da je DNR ostao zarobljen.

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu ispitivala se mogućnost pripreme filamenata koji će sadržavati DNR kao djelatnu tvar pri što nižoj temperaturi zbog temperaturne osjetljivosti djelatne tvari.

Pripravljene su filamenti miješanjem različitih udjela DNR-a, PCL-a, PEG-a i. Mješavine su ekstrudirane pomoću pužnog ekstrudera pri temperaturi od 100 °C te su dobiveni filamenti. Rezultati su pokazali da je promjer filamenta FP koji je izlazio nejednoliko najbliži ciljanom od 1,75 mm te da ima i najmanju standardnu devijaciju što znači da ga dobro opisuje njegov srednji promjer. Najmanji promjer imao je filament F što se može pripisati nedostatku plastifikatora, a najveće odstupanje od srednjeg promjera je imao filament FP koji je izlazio pravilno.

Pomoću UV/Vis spektrofotometra određen je sadržaj DNR-a u filamentima. Rezultati su pokazali veliko odstupanje od teorijskih vrijednosti te je moguće da je prilikom ispitivanja ili računanja došlo do pogreške. Moguće je da se dio DNR-a nije oslobodio jer su se filamenti otapali u acetonu u kojem je PCL slabo topljiv pa je DNR-a ostao zarobljen.

Iz filamenata su pomoću 3D-printera isprintane kocke. Kocke su podvrgnute testu bubrenja, a rezultati su pokazali slabo bubrenje u svim medijima.

Upotrebom PCL-a postignute su niže temperature ekstrudiranja i tiskanja što pogoduje toplinski osjetljivim djelatnim tvarima. Međutim, mali intenzitet bubrenja PCL-a ima za posljednicu vrlo sporo oslobađanje djelatne tvari.

6. POPIS SIMBOLA

Skraćenice

- ABS – akrilonitril/butdien/stiren
- AP – aditivna proizvodnja
- API – djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*)
- ASA – akrilonitril stiren akrilat
- ASTM – Američko društvo za ispitivanje i materijale (engl. *American Society for Testing and Materials*)
- BJ – raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting*)
- CAD – računalno potpomognut dizajn (engl. *Computer-Aided Design*)
- CDLP – kontinuirana digitalna obrada svjetla (engl. *Continuous Digital Light Processing*)
- DED – izravno odlaganje energije (engl. *Direct Energy Deposition*)
- DLP – digitalna obrada svjetla (engl. *Digital Light Processing*)
- DMLS – direktno lasersko srašćivanje metala (engl. *Direct Metal Laser Sintering*)–
- DNR – dronedaron hidroklorid
- DOD – kapanje na zahtjev (engl. *Drop-On-Demand*)
- EBAM – aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Additive Manufacturing*)
- EBM – taljenje pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Melting*)
- F – filament pripremljen iz čvrste disperzije dronedaron hidroklorida i polikaprolaktona
- FDM – taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling*)
- FP – filament pripremljen iz čvrste disperzije dronedaron hidroklorida, polikaprolaktona i polietilen glikola
- FS – filament pripremljen iz čvrste disperzije dronedaron hidroklorida, polikaprolaktona i Soluplusa
- HME – ekstrudiranje taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion*)
- ISO – Međunarodna organizacija za normizaciju (engl. *International Organization for Standardization*)
- LENS – izravno taloženje metala laserom (engl. *Laser Engineering Net Shape*)
- LOM – proizvodnja laminiranih objekata (engl. *Laminated Object Manufacturing*)
- M – mješavina koja sadrži dronedaron-hidroklorid i polikaprolakton

- MJ – raspršivanje materijala (engl. *Material Jetting*)
- MJF – višefazno mlazno očvršćivanje (engl. *Multi Jet Fusion*)
- MP – mješavina koja sadrži dronedaron-hidroklorid, polikaprolakton i polietilen glikol
- MS – mješavina koja sadrži dronedaron-hidroklorid, polikaprolakton i Soluplus
- NPJ – raspršivanje nanočestica (engl. *Nanoparticle Jetting*)
- ODF – raspadljiva film tableta (engl. *Orodispersible Film*)
- PBF – spajanje u sloju praška (engl. *Powder Bed Fusion*)
- PC – polikarbonat
- PCL – polikaprolakton
- PCL-PVAc-PEG – polikaprolakton-polivinil acetat-polietilen glikol
- PEG – polietilen glikol
- PET – polietilen tereftalat
- PLA – polilaktid
- SLA – stereolitografija (engl. *Stereolithography*)
- SLM – selektivno lasersko taljenje (engl. *Selective Laser Melting*)
- SLS – selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective Laser Sintering*)
- STL – standardni mozaik jezik (engl. *Standard Triangle Language*)

Simboli

c – koncentracija dronedaron hidroklorida u otopini, mg/L

d – promjer filamenata, mm

m – masa, g

w – maseni udio, %

Grčki simboli

ε – relativno produljenje, /

σ – vlačno naprezanje, Pa

7. LITERATURA

- [1] What is Additive Manufacturing? URL: <https://www.ge.com/additive/additive-manufacturing> (pristup: 18.8.2021.).
- [2] E. Folk, The potential for additive manufacturing in pharmaceutical production, EPM (2019)
URL: <https://www.epmmagazine.com/pharmaceutical-industry-insights/the-potential-for-additive-manufacturing-in-pharmaceutical-p/> (pristup 10.8.2021.).
- [3] J. Norman, R.D. Madurawe, C.M. Moore, M.A. Khan, A. Khairuzzaman, A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products, Adv. Drug. Deliv. Rev. 108 (2017) 39-50.
- [4] S. J. Trenfield, A. Awad, A. Goyanes, S. Gaisford, A. W. Basit, 3D printing pharmaceuticals: Drug development to frontline care, Trends Pharmacol. Sci. 39 (2018) 440-451
- [5] W. Jamróz, M. Kurek, E. Łyszczarz, W. Brniak and R. Jachowitz, Printing techniques, Recent developments in pharmaceutical technology, Acta Pol. Pharm. 74 (2017)753-762.
- [6] M. Kyobula, A. Adedeji, M. R. Alexander, E. Saleh, R. Wildman, I. Ashcroft, P. R. Gellert, C.J. Roberts, 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release, J Control. Release 261 (2017) 207-215.
- [7] S. A. Khaled, J. C. Burley, M. R. Alexander, J. Yang, C. J. Roberts, 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles, Int. J. Pharm. 492 (2015) 643-650.
- [8] A. Goyanes, H. Chang, D. Sedough, G. B. Hatton, J. Wang, A. Buanz, S. Gaisford, A. W. Basit, Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing, Int. J. Pharm. 496 (2015) 414-420
- [9] URL: <https://www.aprecia.com/> (pristup 10.8.2021.)
- [10] Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021.
URL:
https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=69979&fbclid=IwAR14SsKxT1LtS2Bxx0eqw0r1IQVoFJn4XYZnfEF3bLTex5eFCK_txISPN4 (pristup: 4.8.2021.)
- [11] B. Redwood, Additive Manufacturing Technologies: An Overview, 3D Hubs
URL: <https://www.hubs.com/knowledge-base/additive-manufacturing-technologies-overview/> (pristup: 4.8.2021.)
- [12] URL: <https://make.3dexperience.3ds.com/processes/material-extrusion> (pristup 29.8.2021.)

[13] URL:

<https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/materialjetting/> (pristup 29.8.2021.)

[14] URL: <https://www.filament3d-cro.com/3d-printanje/> (pristup 20.8.2021)

[15] Ü. Çevik, M. Kam, A review study on mechanical properties of obtained products by FDM method and metal/polymer composite filament production, J.Nanomater. 2020 (2020) 6187149:1-9.

[16] A. Pustak, Svojstva i primjena polimera u oblikovanju lijekova, Med. Vjesn. 42 (2010) 213- 229.

[17] H. Omidian, K. Park, Pharmaceutical Polymers, u P. J. Sinko (ur.), Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Vol. 6, Lippincott Williams & Wilkins, 2011., str. 492-515.

[18] URL: <https://www.3dnatives.com/en/plastics-used-3d-tisaking110420174/>

(pristup 20.8.2021)

[19] H. Patil, R. V. Tiwari, M. A. Repka, Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation, AAPS PharmSciTech 17 (2016) 20-42.

[20] M. Maniruzzaman, J. S. Boateng, M. J. Snowden, D. Douroumis, A review of hot-melt extrusion: Process technology to pharmaceutical products, ISRN Pharmaceutics 2012 (2012) 436763:1-9.

[21] E. Cuan-Urquizo, E. Barocio, V. Tejada-Ortigoza, R. B. Pipes, C. A. Rodriguez, A. Roman-Flores, Characterization of the mechanical properties of FFF structures and materials: A review on the experimental, computational and theoretical approaches, Materials 12 (2019) 895:1-25.

[22] V. Shanmugam, D. J. Johnson Rajendran, K. Babu, S. Rajendran, A. Veerasimman, U. Marimuthu, S. Singh, O. Das, R. E. Neisiany, M. S. Hedenqvist, F. Berto, S. Ramakrishna, The mechanical testing and performance analysis of polymer-fibre composites prepared through the additive manufacturing, Polymer Testing 93 (2021) 106925:1-18.

[23] Čvrstoća. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. URL: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=13558> (pristup 20.8.2021.)

[24] F. Ning, W. Cong, J. Qiu, J. Wei, S. Wang, Additive manufacturing of carbon fibre reinforced thermoplastic composites using fused deposition modeling, Compos. B Eng. 80 (2015) 369-378.

[25] G. Liao, Z. Li, Y. Cheng, D. Xu, D. Zhu, S. Jiang, Properties of oriented carbon fibre/polyamide 12 composite parts fabricated by fused deposition modeling, Mater. Des. 139 (2018) 283-292.

[26] Y. Li, S. Gao, R. Dong, X. Ding, X. Duan, Additive manufacturing of PLA and CF/PLA binding layer specimens via fused deposition modeling, *J. Mater. Eng. Perform.* 27 (2018) 492-500.

[27] Ö. Keleş, E.H. Anderson, J. Huynh, Mechanical reliability of short carbon fibre reinforced ABS produced via vibration assisted fused deposition modeling, *Rapid Prototyp. J.* 24 (2018) 1572-1578.

[28] Žilavost, Struna, Hrvatsko strukovno nazivlje, Institut za hrvatski jezik i jezikoslovlje, 2011.

URL: <http://struna.ihjj.hr/naziv/zilavost/19665/> (pristup 30.8.2021.)

[29] What is a charpy impact test? URL: <https://www.twi-global.com/technical-knowledge/faqs/faq-what-is-charpy-testing> (pristup 30.8.2021.)

[30] URL: <https://www.instron.com/en/testing-solutions/by-test-type/flexure/the-definitive-guide-to-astm-d790> (pristup 14.9.2021.)

[31] Dronedarone, National Library of Medicine, URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone> (pristup 30.8.2021)

[32] N. R. Nair, V. C. Sekhar, K. M. Nampoothiri, A. Pandey, Biodegradation of Biopolymers, u A. Pandey, S. Negi, C. Ricardo Soccol (ur.), *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*, Elsevier, 2017., str.739-755.

[33] V. Guarino, G. Gentile, L. Sorrentino, L. Ambrosio, Polycaprolactone: Synthesis, properties, and applications, u *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley and Sons, 2017., str. 1-35.

[34] URL: <https://polymerdatabase.com/polymers/polycaprolactone.html> (pristup 30.8.2021.)

[35] S. Moore, What is Polyethylene Glycol (PEG)?, URL: [https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Polyethylene-Glycol-\(PEG\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Polyethylene-Glycol-(PEG).aspx) (pristup 29.8.2021.)

[36] URL: https://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Polyethylene-glycol-20000,MDA_CHEM-818897?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F (pristup 29.8.2021)

[37] U. Paaver, I. Tamm, I. Laidmäe, A. Lust, K. Kirsimäe, P. Veski, K. Kogermann, J. Heinämäki, Soluplus graft copolymer: potential novel carrier polymer in electrospinning of nanofibrous drug delivery systems for wound therapy, *BioMed Res. Int.* 2014 (2014) 789765:1-7.