

Razvoj filamenta za 3D tiskanje tableta

Kezerić, Kristina

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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:149:969814>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Kristina Kezerić

Razvoj filamenta za 3D tiskanje tableta

ZAVRŠNI RAD

Voditelj završnog rada: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Doc. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

Zagreb, rujan 2017.

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

Za uloženi trud i slobodno vrijeme zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Matijašić. Vaše strpljenje, razumijevanje i nebrojene korekcije razlozi su postojanja ovog rada.

Asistentu Matiji Gretiću zahvaljujem što mi je prenio svoje laboratorijsko znanje i vještine. Hvala Vam što ste me hrabрили u ključnim trenucima, a posebno Vam zahvaljujem što ste ostajali samnom do kasnih sati na Fakultetu kako bismo realizirali ovaj rad.

Zahvaljujem svojoj obitelji što mi je tijekom studiranja uvijek izazila u susret i imala razumijevanja za moje ideje i zahtjeve.

Posebno zahvaljujem svojim prijateljima bez kojih bi svako moje postignuće bilo beznačajno. Barbara, hvala ti na pruženoj pomoći.

Iva, hvala ti što si uvijek uspjela izmamiti moj osmijeh.

Marina, hvala ti što si uvijek dijelila moju muku. Zadnje dvije godine bile bi nezamislive bez tebe.

Nevena, hvala ti što si uvijek vjerovala u mene. Hvala ti na svim nezaboravnim trenucima i na svakom savjetu. Bila si moje nadahnuće od prvog dana.

Stjepane, hvala ti na neprestanom trudu, poticaju, pomoći i posebno strpljenju. Hvala ti što si u svakom trenutku bio uz mene i što si uvijek dao sve od sebe.

SAŽETAK

Aditivne tehnologije su zbog raznih prednosti i jednostavnosti u kratkom vremenu našle svoju primjenu u nebrojenim industrijama. Između ostalog, omogućeno je 3D tiskanje tableta iz prethodno pripremljenih filamenata. Cilj ovog rada bio je proizvesti filament koji sadrži djelatnu tvar za 3D tiskanje tablete.

U eksperimentu su za pripremu filameta korišteni poli(vinil-alkohol) (PVA), dronedaron-hidroklorid kao djelatna tvar te sorbitol kao plastifikator. Pripremljene su dvije mješavine koje se razlikuju po veličini čestica PVA. Jedna mješavina sadrži PVA veličina čestica manjih od 2500 μm (F2500), a druga PVA veličina čestica manjih od 710 μm (F710). Filamenti su dobiveni procesom ekstruzije pri čemu je temperatura bila ključan parametar. Testiran je utjecaj temperature na proces ekstruzije i zaključeno je da pripremljenim mješavinama najbolje odgovara temperatura od 145 °C. Nakon ekstruzije filamenti su otopljeni u vodi i metanolu, otopine su filtrirane te podvrgnute analizi na UV/Vis spektrofotometru. Prethodno je iz standardnih otopina dobiven umjerni pravac pomoću kojeg je određena koncentracija dronedaron-hidroklorida. Iz koncentracije je dobivena vrijednost udjela dronedaron-hidroklorida u filamentu. Osim udjela dronedaron-hidroklorida u filamentu, određeni su i promjeri filamenata.

Rezultati su pokazali značajna odstupanja udjela dronedaron-hidroklorida između pripremljene mješavine i dobivenog filameta. Udio dronedaron-hidroklorida u obje početne mješavine bio je 9,1 %, a analizom filamenata određeno je odstupanje od 52,3 % za filament F710 i 57,7 % za filament F2500. Odstupanje od ciljanog promjera filameta (1,75 mm) iznosilo je 16,2 % za filament F710 i 17,8 % za filament F2500. Iz dobivenih odstupanja vidljivo je da je mješavina koja sadrži čestice PVA manje veličine pogodnija za proizvodnju filamenata procesom ekstruzije zbog boljeg miješanja s dronedaron-hidrokloridom.

Ključne riječi: *filament, 3D tiskanje, dronedaron-hidroklorid, ekstruzija taljenjem, poli(vinil-alkohol)*

DEVELOPMENT OF FILAMENT FOR 3D PRINTING OF TABLETS

ABSTRACT

Additive manufacturing found its application in countless industries because of its simplicity and many advantages. It enabled 3D printing of tablets from custom created filaments. Purpose of this paper was to make a filament for 3D printing that contains active pharmaceutical ingredient.

PVA (poly(vinyl-alcohol)) was used with dronedarone hydrochloride as active pharmaceutical ingredient and sorbitol as plasticizer. Two mixtures have been prepared that differ by particle size of used PVA. One mixture contains PVA with particle size smaller than 2500 μm (F2500), and the other contains PVA with particle size smaller than 710 μm (F710). Filaments were produced by extrusion process and the key parameter was temperature. Temperature influence has been tested and it has been concluded that the best temperature is 145 °C. After the extrusion process, filaments have been dissolved in water and methanol; solutions have been filtered and analyzed by UV/Vis spectrophotometry. Caliber line has been made using standard solutions, and with it, concentration of dronedarone hydrochloride has been determined. Using the concentration, mass percentage of dronedarone hydrochloride in the filament has been determined. Apart from dronedarone hydrochloride content in the filaments, filaments diameter have been determined.

Results show significant deviation of dronedarone hydrochloride content in prepared mixture and produced filament. Dronedarone hydrochloride content in both prepared mixtures was 9.1 wt.%. Deviation of content for filament F710 was 52.3 wt.% and 57.7 wt.% for filament F2500. Filament diameter differs from the targeted value of 1.75 mm. Deviation in diameter is 16.2 % for filament F710 and 17.8 % for filament F2500. Results show that PVA with smaller particle size is better for producing filaments by extrusion process because of better blending with dronedarone hydrochloride.

Key words: *Filament, 3D printing, Dronedarone hydrochloride, Hot melt extrusion, Poly(vinyl-alcohol)*

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. ADITIVNE TEHNOLOGIJE	2
2.1.1. Faze izrade tvorevina aditivnim postupcima	3
2.1.2. Vrste aditivne proizvodnje	3
2.1.2.1. Laserski bazirani procesi	4
2.1.2.2. Procesi izbijanja materijala	4
2.1.2.3. Procesi prijanjanja materijala	4
2.1.2.4. Procesi koji koriste zraku elektrona	4
2.1.2.5. Procesi ekstruzije	5
2.2. EKSTRUZIJA TALJENJEM	6
2.2.1. Vrste ekstrudera.....	7
2.2.1.1. Klipni ekstruderi	7
2.2.1.2. Pužni ekstruderi.....	8
2.2.2. Filament.....	8
2.3. POLI(VINIL-ALKOHOL) (PVA)	9
2.4. DRONEDARON-HIDROKLORID	10
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	12
3.1. MATERIJALI.....	12
3.1.1. Poli(vinil-alkohol)	12
3.1.2. Dronedaron-hidroklorid.....	12
3.2. PRIPREMA MJEŠAVINA ZA EKSTRUZIJU	13
3.3. EKSTRUDER.....	14
3.4. METODE KARAKTERIZACIJE	14
3.4.1. Mikroskop	14
3.4.2. UV/Vis spektrofotometrija.....	15
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	17
5. ZAKLJUČAK.....	21
6. LITERATURA	22
7. ŽIVOTOPIS.....	24

1. UVOD

Suvremeno tržište postavlja zahtjeve za povećanje kvalitete proizvoda, skraćanje vremena razvoja i proizvodnje uz istovremeno sniženje troškova. Sve uočljiviji trend je napuštanje masovne proizvodnje te okretanje individualiziranoj, odnosno stvaranju onoga što nam treba baš kada nam treba. Kako bi se udovoljilo takvim zahtjevima tržišta, od druge polovine 1980-ih godina razvijaju se i primjenjuju suvremeni postupci aditivne proizvodnje.^[1]

Aditivna tehnologija (engl. *Additive Manufacturing* – AM) podrazumijeva proces proizvodnje računalno dizajniranih trodimenzionalnih predmeta nanošenjem materijala sloj po sloj.^[2] Tehnologija izrade 3D objekata otvara niz mogućnosti u svim granama industrije i znanosti, a posebice u medicini i farmaceutskoj industriji. Iako je do sad aditivna tehnologija igrala manju ulogu u zdravstvu (samo 1,6 % od ukupnih ulaganja u industriju 3D tiskanja bilo je namijenjeno zdravstvu), u sljedećih 10 godina očekuje se rast do 21 %.

Istraživanje i razvoj lijekova znatno su unaprijeđeni razvojem aditivne tehnologije. Ideja stručnjaka i znanstvenika je proizvoditi personalizirane 3D tiskane tablete za oralnu uporabu koje imaju sposobnost ciljanog i kontroliranog otpuštanja lijeka. 3D tiskanje također omogućava tiskanje tableta kompleksnije konstrukcije, koristeći kombinaciju lijekova koji liječe više bolesti odjednom. Cilj je dati pacijentu jednu tabletu za sve što mu je potrebno.^[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 Aprelia Pharmaceuticals koja je namijenjena kontroli napadaja epilepsije.^[4]

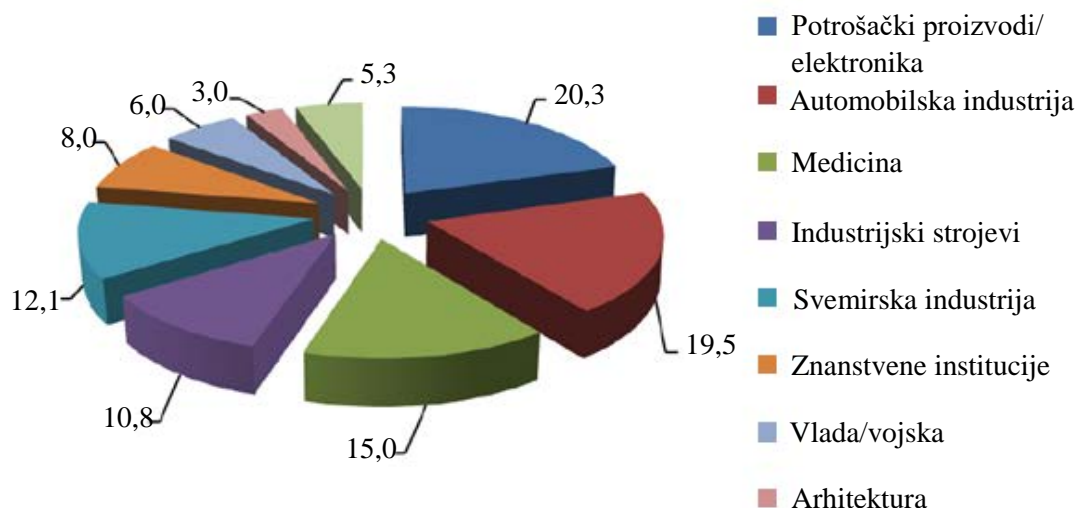
Cilj ovog rada bio je ispitati mogućnost pripreme filameta koji sadrži djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid, radi tiskanja tablete.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. ADITIVNE TEHNOLOGIJE

Međunarodna komisija ASTM International Committee F42 definiira aditivnu proizvodnju (engl. *Additive Manufacturing* – AM) kao proces povezivanja materijala pri pravljenju objekata izravno iz 3D računalnih modela, najčešće sloj na sloj.^[5]

Za razliku od aditivne, konvencionalna proizvodnja temelji se na oblikovanju predmeta uklanjanjem materijala što rezultira velikom količinom otpada. Prema tome, AM omogućava uštedu materijala i minimalnu potrebu za naknadnom obradom proizvoda zbog čega se smatra ekonomičnijom od konvencionalnih tehnologija.^[6] Manja količina otpada je posebno izražena u slučaju AM sustava za proizvodnju metalnih proizvoda. Također, aditivnim načinom proizvodnje smanjuje se emisija ugljikovog dioksida u atmosferu što pozitivno utječe na okoliš. Još jedna od prednosti AM postupaka prema konvencionalnim je smanjenje ili potencijalno uklanjanje potrebe za izradom alata. Zbog udaljavanja od ograničavajućih kalupa i alata, AM pruža izradu proizvoda kompleksnih detalja te „slobodu dizajna“ korisnicima, čime je omogućena izvedba jedinstvenih proizvoda. Proizvodi se mogu izraditi od dva ili više materijala u jednom ciklusu, a najčešće primjenjivani materijali su polimeri (u većoj mjeri) i metali.^[7]



Slika 1. Područja primjene aditivne proizvodnje u svijetu 2012. godine

Aditivna se proizvodnja u sve većoj mjeri razvija te primjenjuje u različitim proizvodnim sektorima npr. automobilske industriji, medicini, znanstvenim institucijama itd. (Slika 1), a pojavom jeftinijih sustava za aditivne postupke povećava se dostupnost tehnologije

pojedincima. Danas se AM postupcima mogu izraditi razni polimerni proizvodi poput namještaja, zubnih proteza, medicinskih implantata pa čak i kuća.^[6, 7]

2.1.1. Faze izrade tvorevina aditivnim postupcima








U svim AM postupcima, neovisno o tehnologiji ispisa, faze izrade su iste, a sastoje se od ^[8, 9]:

- izrade CAD modela – izrada 3D modela u nekom CAD programu (engl. *Computer-Aided Design*),
- pretvaranja CAD modela u STL datoteku (engl. *Standard Tessellation Language*) i rezanja STL modela u slojeve,
- prebacivanja STL datoteke na AM stroj,
- podešavanja parametara AM stroja – debljina sloja, snaga, brzina itd.,
- izrade tvorevine – sloj po sloj,
- vađenja tvorevine,
- naknadne obrade – npr. čišćenje, toplinska i kemijska obrada, odstranjivanje potporne strukture, bojanje itd.,
- primjene.

2.1.2. Vrste aditivne proizvodnje

Danas postoji velik broj aditivnih metoda koje se razlikuju prema principu rada i vrsti materijala koje koriste. Nekim se metodama materijali tale ili omekšavaju, npr. taložno očvršćivanje (FDM), selektivno lasersko taljenje (SLM) i selektivno lasersko sinteriranje (SLS), dok druge metode očvršćuju tekuće materijale, npr. stereolitografija (SLA).

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			

Različiti postupci aditivne proizvodnje prikazani su tablicom 1. Prema tehnologiji dobivanja slojeva razlikujemo pet glavnih skupina procesa – laserski bazirani procesi, procesi ekstruzije, procesi izbijanja materijala, procesi prijanjanja materijala i procesi koji koriste zraku elektrona.^[6]

2.1.2.1. Laserski bazirani procesi

Laserski bazirani procesi su procesi u kojima se koristi laser za taljenje, omekšavanje ili očvršćivanje materijala. Prema vrsti korištenog materijala razlikuju se lasersko taljenje i laserom potpomognuta polimerizacija. Kod laserskog taljenja koristi se praškasti polimerni materijal, a laserska zraka služi za taljenje materijala koji se zatim hladi i očvršćuje dok je kod laserske polimerizacije uobičajeni materijal fotosenzitivna smola koja se očvršćuje zbog izlaganja UV zračenju koje emitira laser.

Najčešće korišteni procesi su selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective laser sintering* – SLS) i selektivno lasersko taljenje (engl. *Selective laser melting* – SLM).

2.1.2.2. Procesi izbijanja materijala

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.

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

2.1.2.3. Procesi prijanjanja materijala

Ovi procesi danas imaju ograničenu uporabu. Rad uključuje rezač (engl. *cutter*) koji reže tanki film papira ili plastike u željenim oblicima. Film se tada tiska na prethodni sloj pomoću zagrijanog elementa. Pri tome se toplinski aktivira vezivno sredstvo koje se nalazi na donjem dijelu filma i događa se vezanje.

Najčešće korišten proces je laminiranje (engl. *Laminated object manufacturing* – LOM).

2.1.2.4. Proces koji koriste zraku elektrona

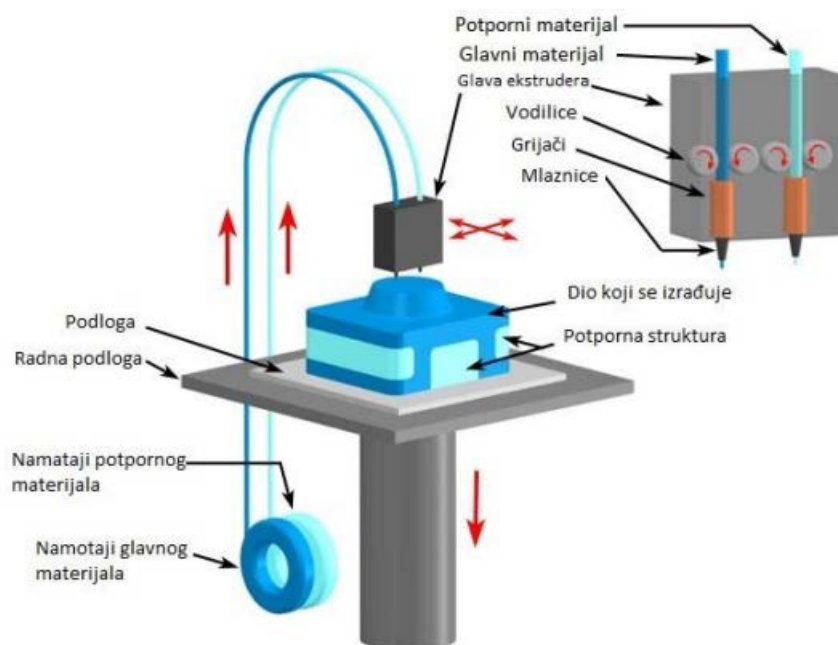
Procesi koji koriste zraku elektrona identični su procesima koji koriste laser. Razlika je u izvoru energije koji je u ovom slučaju elektronska zraka koja tali ili sinterira materijal.

Najčešće korišten proces je taljenje snopom elektrona (engl. *Electron beam manufacturing* – EBM).^[6]

2.1.2.5. Procesi ekstruzije

Taložno očvršćivanje (FDM). Taložno očvršćivanje (engl. *Fused deposition modeling* – FDM) je aditivni postupak koji se temelji na izradi CAD modela pomoću termoplastičnog materijala u obliku žice (filamenta) koji prolazi kroz mlaznicu, zagrijava se i tali. Iz mlaznice izlazi materijal u omekšanom stanju, nanosi se na radnu podlogu sloj po sloj te se pri sobnoj temperaturi hladi i skrućuje. Materijal se zagrijava na temperaturu malo veću od temperature taljenja kako bi se nakon ekstruzije lako povezao s prethodnim slojem materijala te kako bi došlo do skrućivanja u kratkom vremenu. Glava tiskača pomična je u smjeru x- i y-osi, a radna podloga u smjeru z-osi čime se lako ostvaruje 3D struktura.

Tipični parametri koje je potrebno kontrolirati za vrijeme FDM postupka su gustoća punjenja, brzina ekstruzije, visina slojeva te temperatura mlaznice i radne podloge. Gustoća punjenja je parametar koji utječe na poroznost 3D strukture. Shematski prikaz postupka taložnog očvršćivanja dan je na slici 2.^[5, 6, 9, 10]



Slika 2. Izrada modela postupkom taložnog očvršćivanja

Kod izrade modela kompliciranije geometrije potrebno je izraditi potpurnu strukturu za održavanje stabilnosti i zadanih mjera modela. Tada se koristi postupak s dvije mlaznice. Pri tome kroz jednu mlaznicu prolazi građivni materijal, a kroz drugu materijal za potpurnu strukturu. Prije izrade samog modela na radnu podlogu se prvo nanosi odgovarajuća potporna struktura, a na nju građivni materijal. Nakon izrade modela potrebno je mehanički ukloniti potpurnu strukturu. Često se kao potporni materijali koriste materijali topivi u vodi ili drugim otapalima kako bi se olakšalo i ubrzalo njihovo uklanjanje.

Prednosti FDM postupka su brzina i pouzdanost strojeva, upotreba relativno jeftinih materijala koji nisu štetni za zdravlje i okoliš, manja potrošnja energije (nije potrebno hlađenje) te mogućnost izrade modela složene geometrije. Materijali koji se najčešće primjenjuju u FDM postupku su akrilonitril/butadien/stiren (ABS), polilaktid (PLA), poliamid (PA), polipropilen (PP), polikarbonat (PC), polietilen (PE), razni biorazgradivi materijali poput polikaprolaktona (PCL), elastomeri itd.

Nedostaci FDM postupka su česta potreba za izradom potporne strukture, potreba za naknadnom obradom, oscilacije temperature koje mogu dovesti do raslojavanja, skupljanje materijala, smanjena čvrstoća prototipa u smjeru okomitom na smjer izrade slojeva te vidljive linije između slojeva.^[6, 9, 11]

Tehnologija je čista, sigurna i jednostavna za uporabu. Zbog niske cijene i jednostavnosti FMD je jedan od najčešće upotrebljivanih AM postupaka u profesionalnoj i kućnoj primjeni.^[6]

2.2. EKSTRUZIJA TALJENJEM

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 ekspandirao uz sušenje.^[12]

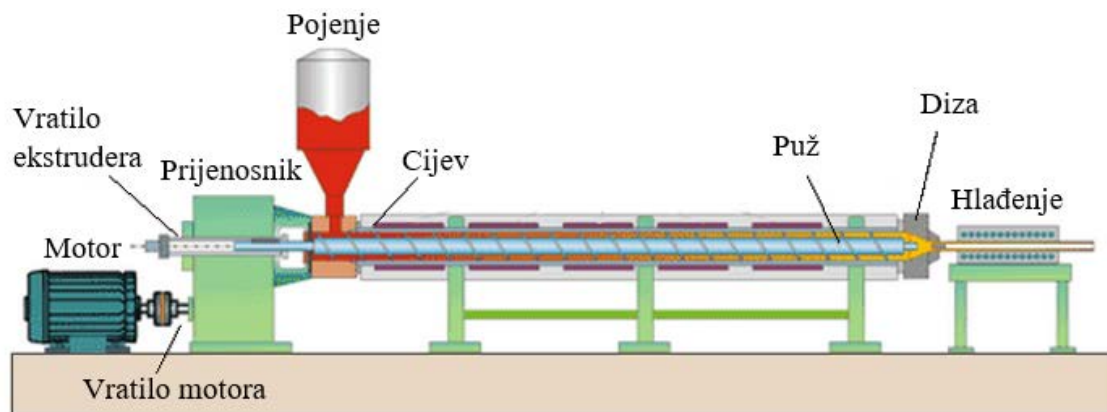
Primjena HME započela je početkom 1930-ih godina te je u kratkom vremenu postala jedna od najčešće korištenih tehnologija u industriji plastike, gume te u prehrambenoj industriji. Početkom 1970-ih godina primjena HME proširena je na farmaceutsku industriju u svrhu stvaranja i razvoja produkata te njihovu proizvodnju.^[13] Od 2003. godine na tržište je plasirano više od 10 farmaceutskih proizvoda proizvedenih HME postupcima uključujući proizvode za oralnu upotrebu (npr. Kaletra – Abbott, Rezulin – Pfizer), implantate (Ozurdex – Alergan) i medicinska pomagala (Nuvaring – Merck).^[11]

Ova tehnologija pruža različite prednosti pred konvencionalnim farmaceutskim procesima proizvodnje kao što su kraće vrijeme dobivanja konačnog produkta, veća učinkovitost otpuštanja lijeka te proizvodnja bez otapala, zbog čega su ti procesi ekološki prihvatljiviji.^[13] HME se u farmaceutskoj industriji koristi u sljedeće svrhe:

- za povećanje brzine otpuštanja lijeka i povećanje bioraspoloživosti,
- za kontrolirano otpuštanje lijeka,
- za maskiranje okusa lijeka,
- za stabiliziranje aktivne farmaceutske tvari i slično.^[14]

2.2.1. Vrste ekstrudera

Najjednostavniji ekstruder (Slika 3) sastoji se od otvora za doziranje sirovine, cilindra u kojem je smješten puž ili klip, motora koji pokreće puž te ventilatora ili vodene kupelji za hlađenje produkta. Za grijanje cilindra koriste se električni grijači.^[15]



Slika 3. Shematski prikaz ekstrudera

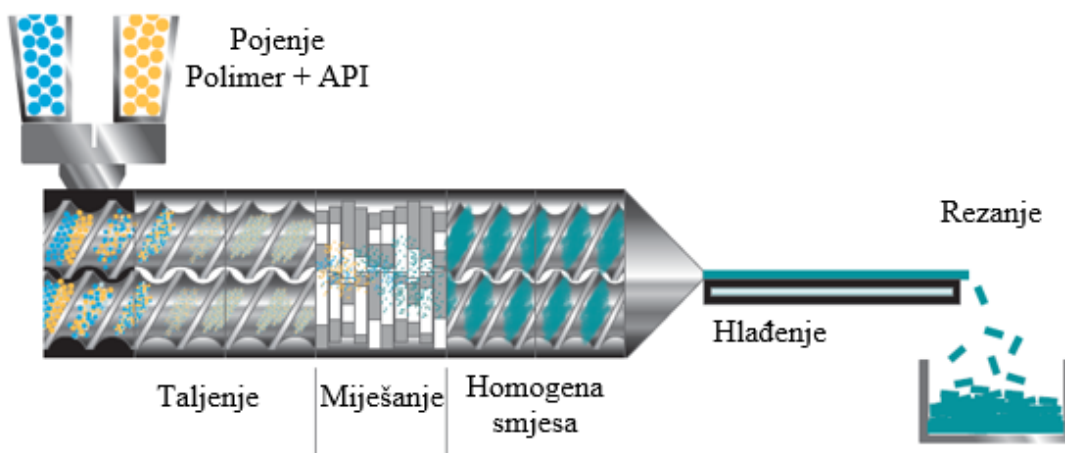
2.2.1.1. Klipni ekstruderi

Klipni ekstruder (engl. *ram extruder*) je najjednostavniji tip ekstrudera, a sastoji se od kućišta i klipa. Radi s pozitivnim pomakom klipa sposobnim za stvaranje visokih tlakova kako bi istisnuo rastaljeni materijal kroz suženi otvor ekstrudera. Rjeđe se koristi zbog loše temperaturne ujednačenosti i neodgovarajućih sposobnosti miješanja.^[12, 16]

2.2.1.2. Pužni ekstruderi

Pužni ekstruder (engl. *screw extruder*) se najčešće primjenjuje u farmaceutskoj industriji. Glavni dio je rotirajući puž smješten u cijevi čija je uloga miješanje materijala i tiskanje kroz cijev.^[16]

Prema konstrukcijskoj izvedbi pužni ekstruderi se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine – jednopužni i dvopužni ekstruderi. Osnovna razlika između jednopužnog i dvopužnog ekstrudera je u mehanizmu transporta. Kod jednopužnog ekstrudera se transport odvija zbog razlike sila trenja i smicanja na mjestima dodira materijala s pužnicom i kućištem dok je kod dvopužnih ekstrudera (Slika 4) s uzajamno zahvaćenim puževima onemogućeno okretanje materijala s pužnicom. Prednosti dvopužnih ekstrudera nad jednopužnim su jednostavnije pojenje materijalom, manja sklonost pregrijavanju, manje izraženo pulsiranje materijala na izlazu te jednostavnije održavanje zbog mogućnosti samočišćenja. Glavni nedostaci su znatno veća cijena te veća potrošnja energije.^[12, 16]



Slika 4. Proces ekstruzije taljenjem u dvopužnom ekstruderu^[17]

2.2.2. Filament

Filament je tanka nit koja se većim dijelom sastoji od polimera i vrlo često plastifikatora sa željenom količinom boje. Filament je produkt procesa ekstruzije i koristi se za 3D tiskanje (Slika 5).

Za određivanje parametara procesa kod ekstruzije taljenjem, presudnu ulogu ima temperatura staklišta polimera odnosno temperatura pri kojoj dolazi do prijelaza iz staklastog u viskoelastično područje.^[16, 18] Zbog toga je najbitniji odabir plastifikatora. Plastifikator je

dodatak polimeru čija je uloga povećati elastičnost materijala odnosno smanjiti temperaturu staklišta.^[16, 19] Nekad se u filament dodaju šećerni alkoholi, stabilizatori, antioksidansi, sredstva za sprječavanje sljepljivanja itd. kako bi se postupak ekstruzije odvijao bez poteškoća.^[16]



Slika 5. Filamenti proizvedeni ekstruzijom taljenjem

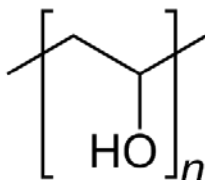
Najčešće korišteni polimeri za proizvodnju filameta ekstruzijom su ABS (akrilonitril/butadien/stiren), PLA (polilaktid), PVA (poli(vinil-alkohol)) i PET (polietilen tereftalat).^[20] Polimeri koji se koriste za HME trebali bi imati termoplastična svojstva, imati temperaturu staklišta između 50 i 180 °C, biti slabo higroskopni, biti stabilni na temperaturi ekstruzije i ne biti toksični budući da se u procesu koriste velike količine polimera.^[16]

2.3. POLI(VINIL-ALKOHOL) (PVA)

Poli(vinil-alkohol) je polimerni spoj koji se dobiva hidrolizom poli(vinil-acetata), a ne polimerizacijom vinilnog alkohola kao što bi se očekivalo. Razlog tomu je što je vinilni alkohol vrlo nestabilan kemijski spoj i odmah se pregrađuje u stabilan acetaldehid.^[21] Poli(vinil-alkohol) se u farmaceutskoj industriji koristi kao nosač slabo topivih farmaceutski aktivnih tvari s kojima formira krute disperzije.^[22] U ovu se svrhu koriste i drugi vodotopivi polimeri poput hidroksipropil celuloze, polietilen oksida i poli(vinil-pirolidona).

Formula poli(vinil-alkohola) je $[\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})]_n$, a kemijska struktura polimera nalazi se na slici 6. Često je u uporabi i djelomično hidrolizirani poli(vinil-acetat), odnosno kopolimer

vinil-acetata i vinil-alkohola. Uvjeti sinteze (koncentracija katalizatora, vrijeme i temperatura reakcije) određuju konverziju reakcije hidrolize i stoga udio PVA u molekuli obično iznosi 30 – 99 mol. %. O uvjetima sinteze ovisi i molekulska masa polimera, a oboje utječu na topivost u vodi.



Slika 6. *Kemijska struktura poli(vinil-alkohola)*

PVA je hidrofilan, nije otrovan, nije kancerogen i biorazgradiv je pa je stoga pogodan za primjenu u farmaceutskoj industriji kao inert za stvaranje krutih disperzija. PVA s velikim stupnjem hidrolize (preko 70 %) je obećavajući nosač za primjenu u HME, ali povećanjem stupnja hidrolize također raste jačina vodikovih veza i priroda molekula se približava kristaliničnoj. Stoga je za njih potrebno primijeniti veću temperaturu ekstruzije (preko 180 °C) i takav PVA nije pogodan za termoosjetljive lijekove.^[23] U takvom je slučaju moguće koristiti plastifikatore poput poliola (polietilen glikola, glicerola i sorbitola) koji smanjuju jačinu vodikovih veza unutar molekula PVA.^[24]

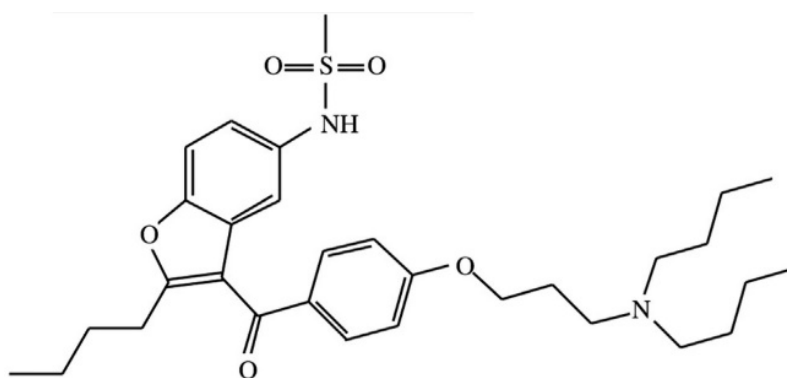
Djelomično hidroliziran PVA topljiv je u hladnoj vodi i razrijeđenim otopinama hidroksida pri čemu stvara viskozne otopine iz kojih lako nastaju vlakna ili filmovi. Netopljiv je u vodi na temperaturi vrelišta. PVA se primjenjuje kao ambalaža za kozmetiku, a u obliku vlakana u tekstilnoj proizvodnji, no najviše se koristi kao emulgator u kemijskoj, prehrambenoj i farmaceutskoj industriji.^[21]

2.4. DRONEDARON-HIDROKLORID

Dronedaron je farmaceutski aktivna tvar koja se koristi kao antiaritmik, odnosno lijek za liječenje nepravilnog rada srca. Antiaritmijska sredstva svrstavaju se prema Vaughan-Williamssovoj klasifikaciji u četiri glavne skupine ovisno o mehanizmu djelovanja,^[25] a u novije se vrijeme dodaje i peta skupina u koju spadaju lijekovi čiji mehanizmi ne spadaju u prve četiri.^[26] Dronedaron spada u sve četiri grupe jer djeluje kao beta blokator (skupina II), blokator natrijevih (I), kalijevih (III) i kalcijevih kanala (IV).

Razvijen je kao zamjena za amiodoran, lijek koji sadrži jod i stoga može uzrokovati bolesti štitnjače. Manje je lipofilan od amiodorana i ima kraće vrijeme poluraspada. Vrijeme poluraspada dronedarona iznosi 24 sata, dok amiodoran ima vrijeme poluraspada od nekoliko tjedana.^[27] Dozira se u tabletama koje sadrže 400 mg dronedarona prisutnog kao hidrokloridna sol. Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) odobrila je korištenje dronedarona 2009. godine.^[28]

Molekulska formula dronedarona je $C_{31}H_{44}N_2O_5S$, prema IUPAC-u se naziva *N* - (2 - butil-3-(4-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoi)-1-benzofuran-5-il) metan sulfonamid, a molekulska masa iznosi 556,762 g/mol.^[29] Kemijska struktura nalazi se na slici 7.



Slika 7. Kemijska struktura dronedarona ^[30]

Dronedaron je pri sobnoj temperaturi bijeli prah (Slika 8), a temperatura taljenja je 149 – 153 °C.^[31]



Slika 8. Dronedaron prah ^[30]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. MATERIJALI

3.1.1. 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.^[24] Temperatura staklišta PVA je 85 °C, a temperatura tališta je od 180 do 190 °C. Gustoća mu iznosi 1,25 i 1,35 g/cm³ pri temperaturi od 25 °C.^[32, 33]

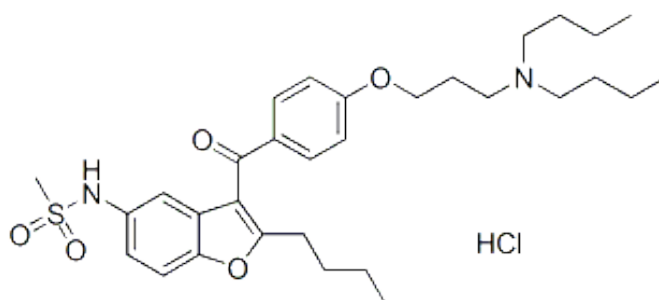
PVA korišten u radu, proizvođača Acros Organics (Slika 9), je 98,0 – 98,8 % hidroliziran, a molarna masa mu iznosi 50,000 – 85,000 g/mol.



Slika 9. PVA korišten u eksperimentu

3.1.2. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron-hidroklorid koristi se kao lijek za srčanu aritmiju. Njegov kemijski naziv je N-(2-butil-3-(4-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoil)-1-benzofuran-5-il)metansulfonamid hidroklorid, a molekulska formula $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$.



Slika 10. Kemijska struktura dronedaron-hidroklorida

Kemijska struktura prikazana je na slici 10. Molekulska masa dronedaron-hidroklorida iznosi 593,22 g/mol, a gustoća 1143 kg/m³.^[34] Temperatura tališta je od 136 do 142 °C.^[35]

Proizvođač dronedaron-hidroklorida korištenog u radu je PLIVA Hrvatska d.o.o.

3.2. PRIPREMA MJESAŠAVINA ZA EKSTRUZIJU

Za postupak ekstruzije pripremljene su dvije mješavine, jedna s inicijalnim PVA, a druga s usitnjenim PVA (Slika 11). U oba slučaja su poli(vinil-alkoholu) dodani dronedaron-hidroklorid i sorbitol (Tablica 2). Dronedaron-hidroklorid je farmaceutski aktivna tvar, a sorbitol služi kao plastifikator.



Slika 11. Prikaz korištenog PVA - a) inicijalni, b) usitnjeni

U filamentu načinjenom od inicijalnog PVA, veličina čestica je manja od 2500 μm (filament F2500), dok je u filamentu kojeg čini usitnjeni PVA, veličina čestica manja od 710 μm (filament F710). PVA veličine čestica manjih od 710 μm dobiven je usitnjavanjem inicijalnog PVA. Veličine čestica određene su prosijavanjem kroz sito.

Tablica 2. Sastav pripremljenog filamenta

	PVA	Dronedaron-hidroklorid	Sorbitol
masa, g	18	2	2
maseni omjer, -	9	1	1
maseni udio, %	81,8	9,1	9,1

3.3. EKSTRUDER

Za potrebe istraživanja korišten je ekstruder *Noztek Pro* promjera diže 1,75 mm (Slika 12). Filament je dobiven pri temperaturi od 145 °C uz broj okretaja puža 60 min⁻¹.



Slika 12. Ekstruder korišten u radu

3.4. METODE KARAKTERIZACIJE

3.4.1. Mikroskop

Stereomikroskop korišten u radu je SZX 16 Olympus, Japan (Slika 13). 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.



Slika 13. *Stereomikroskop SZX 16 Olympus*

3.4.2. UV/Vis spektrofotometrija

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

Sadržaj dronedaron-hidroklorida u pripremljenim filamentima određen je UV/Vis spektrofotometrijom. Uzorci se analiziraju na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu UV-1280 (Slika 14) pri valnoj duljini 288,8 nm što odgovara maksimumu apsorbancije dronedaron-hidroklorida u metanolu. Radno područje korištenog spektrofotometra je od 190 do 1100 nm.



Slika 14. *UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu)*

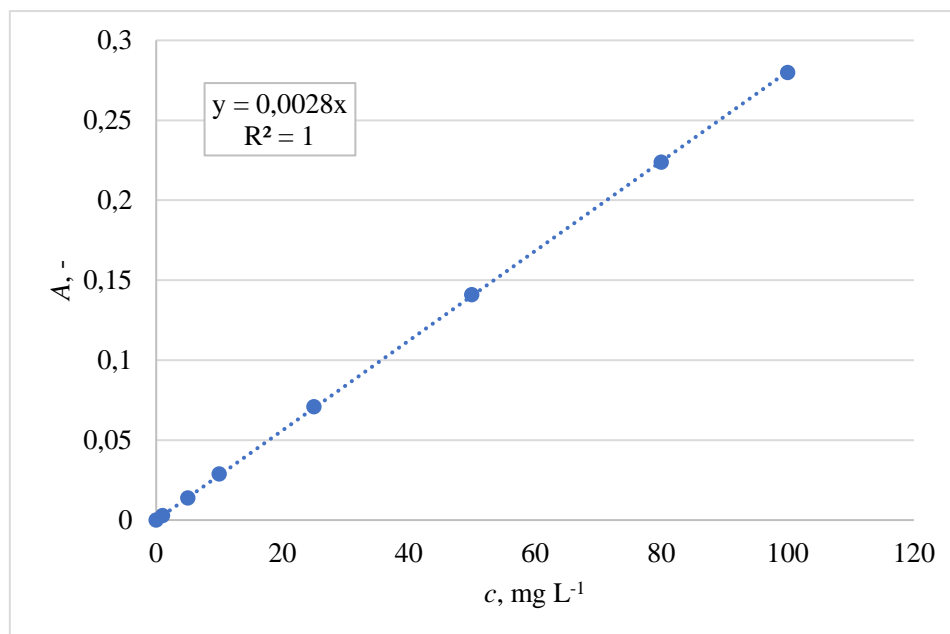
Priprema i analiza uzoraka

12,32 cm dobivenog filameta otopljeno je u 50 mL vode i 10 mL metanola te miješano pomoću magnetske miješalice. Nakon toga uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra H-PTFE-20/25 veličine pora od 0,20 μm kako bi bili pogodni za analizu na UV/Vis spektrofotometru.

Prije analize uzoraka pripremljene su standardne otopine dronedaron-hidroklorida kako bi se dobio umjerni pravac potreban za određivanje njegove koncentracije u uzorcima. Na analitičkoj vagi izvagano je 10,0 mg dronedaron-hidroklorida te otopljeno u određenom volumenu metanola. Nakon otapanja, razrjeđivanjem su pripremljene ostale standardne otopine. Korištene standardne otopine su otopine koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 mg/L.

Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu na UV/Vis spektrofotometru. Standardne otopine ulijevaju se u kivetu redom od najmanje prema najvećoj koncentraciji te im se mjeri apsorbanacija. Nakon toga se mjeri apsorbanacija uzoraka.

Na temelju umjernog pravca moguće je odrediti sadržaj dronedaron-hidroklorida u uzorcima (Slika 15).



Slika 15. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u metanolu

4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je procesom ekstruzije proizvesti filament koji sadrži djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid. Mješavina za ekstruziju sastojala se od PVA (81,8 %), dronedaron-hidroklorida (9,1 %) te sorbitola (9,1 %). Dobivena su dva filameta koja se razlikuju po veličini čestica korištenog PVA (F2500 i F710).

Sadržaj dronedaron-hidroklorida u proizvedenim filamentima određen je UV/Vis sprektrofotometrijom, a rezultati su prikazani tablicom 3. Dobivene vrijednosti udjela dronedaron-hidroklorida u filamentima razlikuju se od očekivane. Odstupanja od traženog sadržaja dronedaron-hidroklorida ($\mu = 9,1$ %) izražena su standardnom devijacijom:

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

gdje je N broj uzoraka, μ poznati sastav mješavine, a y_i sastav u uzorku i , te relativnom standardnom devijacijom izraženom postotno:

$$\sigma_0 = \frac{\sigma}{\mu} \cdot 100 \quad (2)$$

Rezultati su prikazani na kraju tablice 3.

Tablica 3. Udio dronedaron-hidroklorida u pripremljenim filamentima

Uzorak	Udio dronedaron-hidroklorida, %	
	Filament 710	Filament 2500
1	3,7	3,4
2	5,5	4,6
3	4,0	4,3
4	3,7	3,5
5	5,2	3,6
μ , %	9,1	9,1
σ	0,047	0,053
σ_0 , %	52,3	57,7

Sadržaj dronedaron-hidroklorida u uzorcima određen je pomoću umjernog pravca (Slika 15) dobivenog na temelju vrijednosti apsorbancija pripremljenih standardnih otopina. Svaka točka umjernog pravca predstavlja srednju vrijednosti triju mjerenja UV/Vis

spektrofotometrom. Uzorci podvrgnuti analizi sadrže 12,32 cm filameta otopljenog u vodi i metanolu. 12,32 cm odgovara masi jedne tiskane tablete te je zbog toga korištena ta duljina filameta. Masa dronedaron-hidroklorida dobivena je iz koncentracije određene pomoću umjernog pravca, a masa filameta dobivena je vaganjem filameta duljine 12,32 cm na analitičkoj vagi.

Iz tablice 3 vidljivo je da odstupanje od traženog sadržaja iznosi 52,3 % za F710 odnosno 57,7 % za F2500. Mogući razlozi dobivanja premalog sadržaja su gubitak dronedaron-hidroklorida unutar ekstrudera, teško ekstrahiranje dronedaron-hidroklorida iz filameta te degradacija dronedaron-hidroklorida.

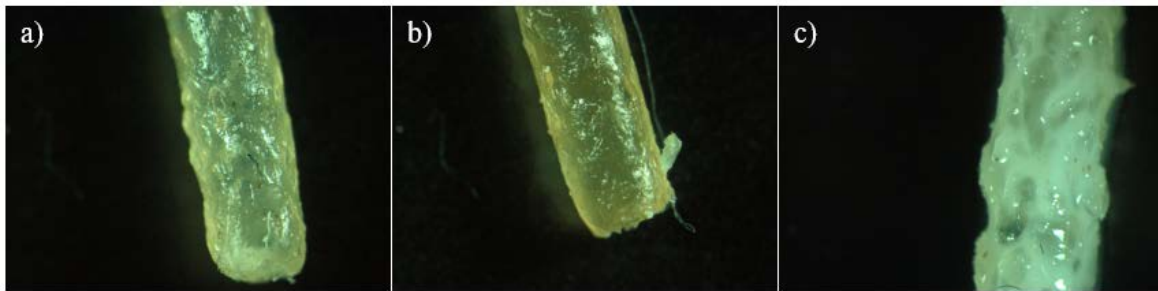
Do gubitka u ekstruderu moglo je doći zbog odmješavanja odnosno grupiranja čestica istih svojstava. Najčešći uzroci odmješavanja su razlika u veličini i obliku čestica, što je ovdje slučaj. Zbog vrlo sitnih čestica dronedaron-hidroklorida, moguće je njegovo nakupljanje u prostoru između puža i cilindra ili unutar komore za zagrijavanje mješavine. Odmješavanje se može spriječiti miješanjem čestica uniformnih veličina.

Teško ekstrahiranje dronedaron-hidroklorida iz filameta podrazumijeva nedovoljno otapanje filameta u vodi i metanolu tijekom pripreve otopina za UV/Vis spektrofotometriju. Na taj način je dronedaron-hidroklorid zaostao u filamentu i nije detektiran. Otapanje filameta u vodi moglo bi se poboljšati povišenjem temperature, produljenjem vremena otapanja, većom brzinom miješanja itd.

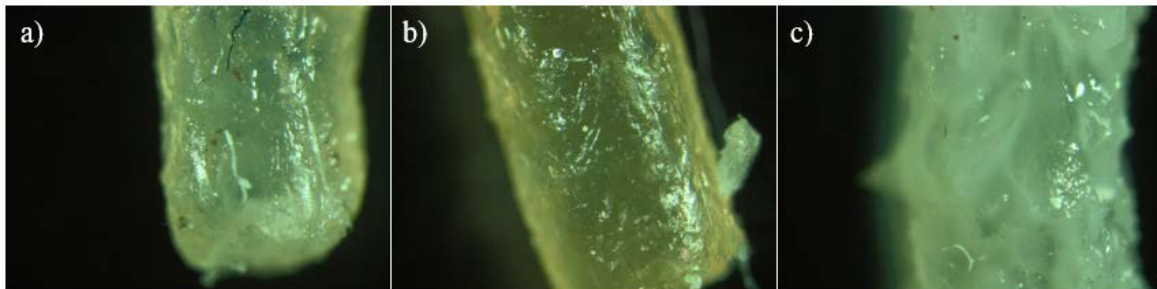
Uobičajeno se degradacija dronedaron-hidroklorida odvija na 180 °C. Budući da se postupak ekstruzije filameta provodio pri 145 °C, vjerojatnije je da do degradacije nije došlo.

Također, potrebno je obratiti pažnju na različita odstupanja od traženog sadržaja između filamenata F710 i F2500. Manje odstupanje pokazuje filament F710 što je vjerojatno rezultat manje razlike između veličina čestica PVA i dronedaron-hidroklorida, odnosno boljeg miješanja.

Na slikama 16 i 17 prikazane su mikrografije dobivenih filamenata. Iz slika je vidljivo da je F710 (Slike 16b i 16c) pravilnije strukture od F2500 (Slike 16a i 17a), manje hrapav i s manje udubina i izbočina. Razlog pravilnije strukture F710 vjerojatno je bolje miješanje PVA i dronedaron-hidroklorida. Uočljive su i razlike u boji filamenata – F710 je tamniji, a F2500 svjetliji filament. Također, oba filameta su ljepljive strukture. Na slikama 16c i 17c su prikazani filamenti otopljeni u vodi na kojima je vidljivo da je PVA topiv u vodi, što je poželjno za otpuštanje djelatne tvari.



Slika 16. Mikrografija filamenata, uvećanje 32x
a) F2500 b) F710 c) filament otopljen u vodi



Slika 17. Mikrografija filamenata, uvećanje 64x
a) F2500 b) F710 c) filament otopljen u vodi

U tablici 4 dane su mjerene vrijednosti promjera filamenata. Na temelju izraza (1) i (2) izračunate su standardne devijacije za odstupanje debljine filameta od traženih 1,75 mm. Rezultati su prikazani na kraju tablice 4.

Iz tablice 4 vidljivo je da su dobiveni promjeri filamenata manji od očekivanog promjera (1,75 mm) koji odgovara promjeru dize ekstrudera, ali se oni toleriraju za tiskanje na dizama promjera 1,75 mm. Mogući uzroci dobivanja manjih promjera su nepostizanje „idealne“ temperature ekstruzije, dodavanje nedovoljne količine materijala ili neujednačeno dodavanje materijala. Odstupanje debljine filameta od tražene veće je za F2500 (17,8 %) nego za F710 (16,3 %).

Komercijalni filamenti mogu biti promjera 1,75 mm ili 3 mm, varijacije od +/- 0,05 mm, a tolerira se i odstupanje od +/- 0,1 mm.^[36] Iz tablice 4 vidljivo je da promjeri dobivenih filamenata variraju slično kao komercijalni.

Tablica 4. Promjer pripremljenih filamenata

	Promjer, mm	
Uzorak	Filament 710	Filament 2500
1	1,55	1,40
2	1,50	1,50
3	1,40	1,45
4	1,45	1,40
5	1,45	1,45
μ , mm	1,75	1,75
σ , mm	0,284	0,312
σ_0 , %	16,3	17,8

U ovom radu ispitivane su karakteristike dvaju dobivenih filamenata (F710 i 72500), a to su udio dronedaron-hidroklorida u filamentu i promjer filamenata. Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da je filament F710 boljih karakteristika od filamenata F2500. Odstupanje promjera filamenata u oba slučaja u skladu je s komercijalnim, ali na odstupanju sastava treba poraditi daljnjim eksperimentima.

U procesu ekstruzije najbitniji parametar bio je temperatura. Postizanje odgovarajuće temperature ekstruzije bio je zahtjevan pothvat. Kod preniskih temperatura (130 °C i nižih) mješavina se nije stigla rastaliti, nije mogla proći kroz dizu te je uslijedilo začepljenje ekstrudera. Kod temperatura između 130 i 140 °C mješavina se uspjela rastaliti, ali je filament jako sporo izlazio iz ekstrudera i imao preveliku viskoznost. Kod temperatura većih od 145 °C filament je prebrzo izlazio iz ekstrudera te je imao preveliku tecivost. Zbog prevelike brzine došlo je do smanjenja promjera filamenata i nedovoljnog hlađenja na izlazu iz ekstrudera.

Na proces ekstruzije, osim temperature, utječe i punjenje ekstrudera. Ujednačeno dodavanje materijala nužno je za dobivanje jednoličnog filamenata. Prilikom dodavanja prevelike količine materijala može doći do naglog i brzog curenja filamenata iz ekstrudera što uzrokuje smanjenje njegova promjera. Također treba napomenuti da je na početku rada potrebno dodati veliku količinu materijala kako bi se ispunila komora za zagrijavanje.

5. ZAKLJUČAK

U ovom su radu procesom ekstruzije proizvedeni filamenti F710 i F2500 koji sadrže dronedaron-hidroklorid. Provodila su se ispitivanja sadržaja dronedaron-hidroklorida u filamentima te su određeni promjeri pripremljenih filamenata.

Rezultati pokazuju značajna odstupanja udjela dronedaron-hidroklorida između pripravljene mješavine (9,1 %) i dobivenog filameta. Za filament F710 odstupanje od početne mješavine iznosi 52,3 %, dok je za filament F2500 odstupanje 57,7 %.

Dobiveni promjeri filamenata manji su od željenog promjera (1,75 mm). Odstupanje filameta F710 iznosi 16,2 %, a filameta F2500 17,8 %. Promjeri dobivenih filamenata variraju slično kao komercijalni filamenti.

Uspoređujući dobivena odstupanja, može se zaključiti da je mješavina koja sadrži čestice PVA manje veličine pogodnija za proizvodnju filamenata zbog boljeg miješanja s česticama djelatne tvari dronedaron-hidroklorida.

Kao nastavak istraživanja moguće je odrediti raspodjelu veličina čestica dronedaron-hidroklorida i za pripremu mješavine koristiti PVA slične raspodjele veličina čestica. To bi moglo dovesti do ravnomjernije raspodjele dronedaron-hidroklorida unutar filameta čime bi se osigurala kvaliteta tiskanih tableta.

6. LITERATURA

- [1] <http://www.netokracija.com/windays-3d-printeri-72890> (pristup 14. 9. 2017.)
- [2] <https://www.slideshare.net/YashVardhanLohia/3d-printing-in-pharmaceuticals> (pristup 14. 9. 2017.)
- [3] https://thenextweb.com/insider/2016/03/29/3d-printing-changes-pharmaceutical-world-forever/#.tnw_vUmQWxKY (pristup 14. 9. 2017.)
- [4] <https://www.forbes.com/sites/robertszczerba/2015/08/04/fda-approves-first-3-d-printed-drug/#325e23f65675> (pristup 14. 9. 2017.)
- [5] N. Guo, M. C. Leu; Additive manufacturing: technology, applications and research needs, *Front Mech Eng*, 2013, 8(3): 215-243.
- [6] H. Bikas, P. Stavropoulos, G. Chryssolouris, Additive manufacturing methods and modelling approaches: a critical review, *Int J Adv Manuf Technol*, 2016, 83: 389-405.
- [7] D. Godec, M. Šercer, Aditivne tehnologije - 4. Industrijska revolucija?, *Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske*, 2015, 19(1): 1-3.
- [8] M. Šercer, M. Katalenić, D. Godec, A. Pilipović, Aditivna proizvodnja u medicini, predavanje, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Sveučilište u Zagrebu, 2015.
- [9] N. Krznar, M. Šercer, A. Pilipović, Razvoj i izrada polimernog proizvoda pomoću taložnog očvršćivanja, *Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske*, 2015, 19(1): 9-15.
- [10] J. Goole, K. Amighi, 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems, *Int J Pharm*, 2016, 29: 499(1-2): 376-394.
- [11] A. Goyanes, P. R. Martinez, A. Buanz, A. W. Basit, S. Gainsford, Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets, *Int J Pharm*, 2015, 494(2): 657-663.
- [12] A. Jozinović, Svojstva kukuruznih snack proizvoda obogaćenih s nusproizvodima prehrambene industrije, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku, 2015.
- [13] H. Patil, R. V. Tiwari, M. A. Repka, Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation, *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, 17(1): 20-42.
- [14] <http://www.pharmtech.com/pharmaceutical-excipients-hot-melt-extrusion> (pristup 12. 9. 2017.)
- [15] http://www.dpm.ftn.uns.ac.rs/dokumenti/Laboratorija_za_deformisanje/TOP/Ekstruzija%20sve.pdf (pristup 13.9.2017.)
- [16] R. Jani, D. Patel, Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film, *Asian J Pharm*, 2015, 10(4): 292-305.
- [17] http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2011_3.pdf (pristup 13. 9. 2017.)
- [18] T. Holjevac Grgurić, Struktura i svojstva materijala, interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu.
- [19] http://www.chemistryviews.org/details/ezine/7874391/Plasticizers_Benefits_Trends_Health_and_Environmental_Issues.html (pristup 13. 9. 2017.)
- [20] <https://www.allthat3d.com/3d-printer-filament/> (pristup 13. 9. 2017.)
- [21] Z. Janović, Polimerizacije i polimeri, HDKI, Zagreb, 1997.

- [22] W. De Jaeghere, T. De Beer, J. Van Bocxlaer, J. P. Remon, C. Vervaet, Hot-melt extrusion of polyvinyl alcohol for oral immediate release applications, *Int J Pharm*, 2015., 492(1-2), 1-9
- [23] M. M. Crowley, F. Zhang, M. A. Repka, S. Thumma, S. B. Upadhye, S. K. Battu, J. W. McGinity, C. Martin, Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I., *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(9): 909-926.
- [24] 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*, 2012, 20(1): 63-69.
- [25] <http://www.cvpharmacology.com/antiarrhy/Vaughan-Williams> (pristup 11. 9. 2017.)
- [26] <http://emedicine.medscape.com/article/2172024> (pristup 11. 9. 2017.)
- [27] 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.
- [28] <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-multaq.pdf> (pristup 11. 9. 2017.)
- [29] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/208898> (pristup 11. 9. 2017.)
- [30] K. Lukin, A. Pelesk, Porozne pelete kao nosači lijeka za reguliranje srčane aritmije, rad za Rektorovu nagradu, Sveučilište u Zagrebu, 2016.
- [31] M. J. O'Neil (ed.), *The Merck Indeks – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, Whitehouse Station, Merck i Co., 2006.
- [32] <http://www.polymerprocessing.com/polymers/PVOH.html> (pristup 14. 9. 2017.)
- [33] ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/cta/cta_61_pva.pdf (pristup 15. 9. 2017.)
- [34] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=Top (pristup 14. 9. 2017.)
- [35] <https://www.trc-canada.com/product-detail/?CatNum=D288875> (pristup 14. 9. 2017.)
- [36] C. Cardona, A. H. Curdes, A. J. Isaacs, Effects of Filament Diameter Tolerances in Fused Filament Fabrication, *IUJUR*, 2016, 2: 44-47.

