

# Utjecaj parametara 3D-tiskanja na svojstva proizvoda

---

**Matal, Antonija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:574992>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-17**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Antonija Matal**

**Utjecaj parametara 3D-tiskanja na svojstva proizvoda**

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. Igor Dejanović

Zagreb, rujan 2018.

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

## Utjecaj parametara 3D-tiskanja na svojstva proizvoda

### SAŽETAK

Neki od najvažnijih zahtjeva današnjeg tržišta su povišenje kvalitete proizvoda uz istodobno sniženje troškova, vremena razvoja i proizvodnje. Aditivna tehnologija nudi rješenja tim zahtjevima, a posljednjih nekoliko godina intenzivno se razvijaju niskobudžetni 3D pisači koji rade na načelu taložnog očvršćivanja (FDM/FFF). Kako bi se 3D-ispisom izrađivali kvalitetni prototipovi/proizvodi, potrebno je poznavati uvjete u kojima će se oni primjenjivati, a koji definiraju njihova potrebna svojstva te istražiti utjecaje pojedinih parametara 3D-tiska na konačna svojstva proizvoda. Cilj ovog istraživanja je ispitati utjecaj parametara 3D-tiskanja na svojstva opne kapsula koje se mogu primjenjivati kao oralni dozirni oblik.

Upotrebom tzv. *split-plot* dizajna pripremljen je plan pokusa koji se sastoji od 16 eksperimenata. Ispitan je utjecaj kuta poklopca kapsule, temperature ekstrudera i brzine tiskanja na kvalitetu opne kapsule. Kvaliteta opne ocijenjena je vizualno analizom stereomikrografija svrstavanjem kapsula u kategorije od 1 – 5 te praćenjem vremena oslobađanja bojila iz kapsule. Kao medij je korišten 0,1 M HCl volumena 500 mL i pH vrijednosti 1,2. Temperatura medija podešena je na  $37 \pm 0,5$  °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm. Ispitivanje utjecaja kuta tiskanja, brzine tiskanja i temperature ekstrudera na kvalitetu opne i vrijeme otpuštanja provedeno je u programskom paketu *Design Expert 11*. Varijanca je analizirana REML metodom. Zasebno je analiziran utjecaj ulaznih veličina na svaku izlaznu veličinu, odziv.

Rezultati statističke obrade podataka pokazali su da će manja temperatura, manja brzina tiskanja i kut  $0^\circ$  dati kapsulu kvalitetnije opne, a time i dužeg vremena otpuštanja. Pronađeno rješenje, kao optimum procesa koji rezultira opnom kvalitete 5, daje kut od  $0^\circ$ , temperaturu ekstrudera  $180$  °C i brzinu tiskanja  $26,3$  mm s<sup>-1</sup>.

**Ključne riječi:** 3D-tiskanje, kapsule, REML, split-plot dizajn, temperatura ekstrudera, brzina tiskanja

## **Influence of printing preferences on the properties of products**

### **ABSTRACT**

Some of the most important requirements of today's market are to increase the quality of products while simultaneously reducing costs, time of development and production. Additive manufacturing offers solutions to these requirements, and in recent years, low-budget 3D printers based on the Fused deposition modeling (FDM / FFF) are intensively developing. In order to produce high-quality prototypes / products with 3D printing, it is necessary to know the conditions in which they will be applied, which define their required properties, and to explore the influence of certain 3D print parameters on the final product properties. The aim of this study is to examine the influence of 3D printing parameters on capsule shell properties that can be used as an oral dosage form.

16 experiments were made using split-plot design. The influence of the capsule angle, the extruder temperature, and the printing speed on the capsule shell quality was tested. Shell quality was rated visually by stereomicrography by classifying the capsules in categories 1 to 5 and monitoring the release time of the dye from the capsule. 500 mL of 0.1 M HCl, pH value 1.2, was used as medium. The medium temperature was set at  $37 \pm 0.5$  °C, and 74 mm diameter paddles were used for mixing. Impact study of capsule angle, extruder temperature, and printing speed on the shell quality was carried out in the Design Expert 11 software. The variance was analyzed by the REML method. The impact of input factors on each response has been separately analyzed.

The results of statistical data processing have shown that lower temperature, lower print speed, and angle of 0° will give the capsule a better shell and thus a longer release time. The solution found, as the optimum of the process resulting with shell that has the quality 5, gives an angle of 0°, an extruder temperature of 180 °C and a printing speed of 26.3 mm s<sup>-1</sup>.

**Keywords:** 3D print, capsule, REML, split-plot design, extruder temperature, printing speed

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	<b>2</b>
2.1. Tehnologije 3D-tiska .....	2
2.1.1. Stereolitografija – <i>Stereolithography (SL/SLA)</i> .....	3
2.1.2. Taložno srašćivanje – <i>Fused deposition modeling (FDM)</i> .....	4
2.1.3. Laminiranje objekata – <i>Laminated object manufacturing (LOM)</i> .....	5
2.1.4. Selektivno lasersko srašćivanje – <i>Selective laser sintering (SLS)</i> .....	6
2.1.5. Direktno lasersko srašćivanje metala – <i>Direct metal laser sintering (DMLS)</i> .....	7
2.1.6. 3D-tisak – 3D print (3DP) .....	8
2.2. 3D-tisak u farmaceutskoj industriji .....	9
2.2.1. 3D-tisak – pomoć pri otkrivanju lijekova .....	10
2.2.2. Ekonomske i logističke prednosti 3D-tiskanja lijekova .....	11
2.3. Važne postavke programa pri 3D-tiskanju taložnim srašćivanjem .....	12
2.3.1. Visina sloja .....	13
2.3.2. Debljina ćelije .....	13
2.3.3. Gustoća ispunjenosti.....	13
2.3.4. Brzina tiskanja.....	13
2.3.5. Nosač.....	13
2.3.6. Način prijanjanja na platformu .....	14
2.3.7. Temperatura .....	15
2.3.8. Debljina sloja.....	15
2.4. Višerazinski faktorski plan pokusa.....	15
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>17</b>
3.1. MATERIJALI .....	17
3.1.1. Poli(vinil-alkohol) .....	17
3.1.2. Filament.....	17
3.2. 3D-TISAK .....	18
3.2.1. 3D-printer .....	18
3.2.2. Uvjeti tiskanja i plan pokusa .....	19
3.3. MODEL KAPSULE.....	21
3.3.1. H-struktura kapsule .....	21
3.3.2. CAD-model .....	22
3.3.3. STL-datoteka.....	23
3.4. METODE KARAKTERIZACIJE .....	24
3.4.1. Stereomikroskop.....	24
3.4.2. Ispitivanje otpuštanja.....	24
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>26</b>
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>37</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>38</b>
<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>40</b>

# 1. UVOD

Koncept 3D-tiska razvio je 1986. godine Charles Hull u Kaliforniji za poboljšanje procesa proizvodnje plastičnih materijala. Uspostavom 3D sustava, razvijen je prvi 3D-printer *Stereolithography Apparatus* i prvi komercijalni printer SLA-250 koji predstavljaju početak jedne nove tehnološke ere, 3D-tiskanja. 1996. godine započinje farmaceutska primjena 3D-tiskanja, ali je od tada došlo do zatišja. Međutim, uz odobrenje prvog farmaceutskog proizvoda (SPRITAM) proizvedenog tehnologijom 3D-tiskanja obnovljeno je zanimanje za ovo uzbudljivo polje proizvodnje lijekova koje je pokazalo potencijal da revolucionira farmaceutsku proizvodnju, a naročito u području krutih oralnih oblika doziranja.<sup>[1]</sup> Aditivna tehnologija podrazumijeva slojevitou izradu na osnovi 3D računalnog modela proizvoda. Razvoj aditivne tehnologije i primjenjivih materijala, s druge je strane omogućio proširivanje primjene te tehnologije na potpuno nova područja kao što su medicina, graditeljstvo, prehrambena industrija, pa tako i obučarska industrija, gdje se postupci 3D-ispisa primjenjuju za razvoj proizvoda i/ili njegovu pojedinačnu i maloserijsku proizvodnju.<sup>[2]</sup>

Trodimenzionalni ispis smatra se različitim od ostalih tehnika izrade predmeta, koje se uglavnom oslanjaju na uklanjanje materijala kao što su rezanje i bušenje, te kao takav omogućuje veliku uštedu materijala i vremena potrebnog za izradu nekog predmeta. Trodimenzionalnim ispisom moguće je izraditi složene predmete kakve nije moguće izraditi niti jednom drugom tehnikom. Kako bi se 3D-ispisom izrađivali kvalitetni prototipovi/proizvodi, potrebno je poznavati uvjete u kojima će se oni primjenjivati, a koji definiraju njihova potrebna svojstva, te istražiti utjecaje pojedinih parametara 3D-ispisa na konačna svojstva 3D-ispisanog proizvoda.<sup>[3]</sup>

U posljednjih nekoliko godina, 3D-ispis je postao više od same proizvodnje industrijskih prototipova i tehnologija proizvodnje te je kao tehnologija postala dostupna za manje tvrtke pa čak i za pojedince (manji te manje sposobni 3D pisaci sada se mogu nabaviti ispod 1 000 \$). To je spomenutu tehnologiju predstavilo široj publici te se primjena iste eksponencijalnom stopom rasta nastavlja brzo širiti na svim područjima.<sup>[4]</sup>

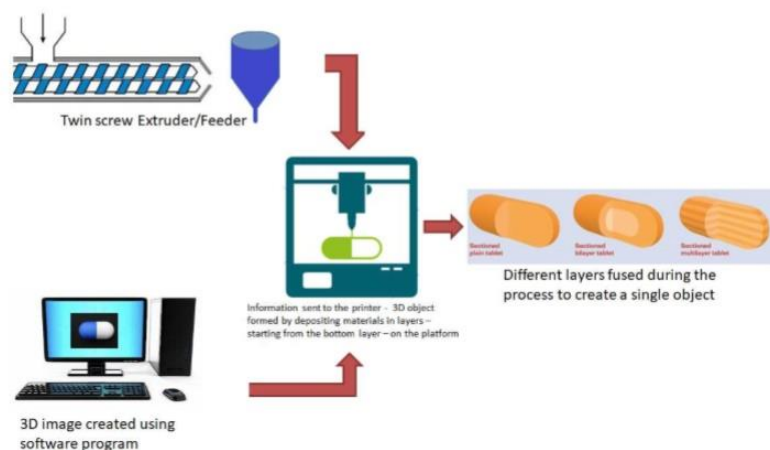
Cilj ovog istraživanja je ispitati utjecaj parametara 3D-tiskanja na svojstva opni kapsula koje se mogu primjenjivati kao oralni dozirni oblik.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Tehnologije 3D-tiska

Početa točka bilo koje tehnologije 3D-ispisa je 3D digitalni model, koji može biti izrađen pomoću raznih 3D softverskih programa ili skeniranjem 3D skenerom. Model se tada reže u slojeve i novi dizajn sprema u datoteku prepoznatljivu 3D-printeru. Proces obrade materijala izvršava 3D-printer, polažući slojeve prema dizajnu, a ovisno o tehnologiji (Slika 1). Postoji veliki broj tehnologija 3D-ispisa koje obrađuju različite materijale na različite načine za dobivanje konačnog objekta. Mnogi metali, keramike, plastike i prašci u današnje se vrijeme rutinski primjenjuju kod industrijske proizvodnje prototipova ili u proizvodnji. U 3D-ispisu primjenjuju se i bio-materijali te različite vrste hrane. Razvoj 3D-ispisa ograničava primjena materijala. [5]

Tehnologija trodimenzionalnog ispisa koristi se u raznim područjima poput arhitekture, medicine i protetike, tekstilnog dizajna, industrijskog dizajna te u raznim drugim granama industrije. Najčešće se koristi kao metoda brze izrade prototipova (*Rapid Prototyping*), čiji je razvoj počeo usporedno s razvojem stereolitografije te čitavim nizom srodnih tehnologija izrade trodimenzionalnih modela. Proces od ideje do realizacije fizičkog trodimenzionalnog modela je poprilično dugačak i kompleksan te uključuje mnoge faktore koji ovise o kvaliteti trodimenzionalnog objekta. [6]



Slika 1. Shematski prikaz procesa 3D- tiskanja

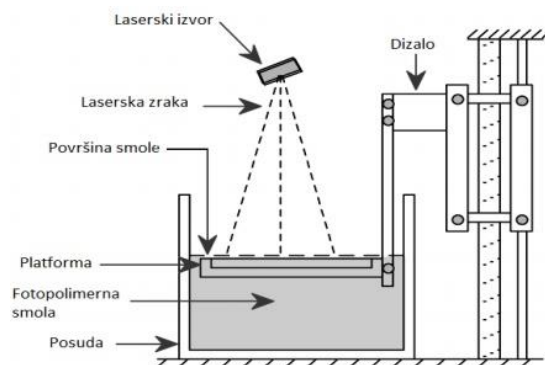


Neke od tehnologija koje se danas koriste pri trodimenzionalnom ispisu:

- 1) Stereolitografija – *Stereolithography (SL/SLA)*,
- 2) Taložno srašćivanje – *Fused deposition modeling (FDM)*,
- 3) Laminiranje objekata – *Laminated object manufacturing (LOM)*,
- 4) Selektivno lasersko srašćivanje – *Selective laser sintering (SLS)*,
- 5) Direktno lasersko srašćivanje metala – *Direct metal laser sintering (DMLS)*,
- 6) 3D-tisak – *3D print (3DP)*.

### 2.1.1. Stereolitografija – *Stereolithography (SL/SLA)*

Stereolitografija je tehnologija aditivne proizvodnje modela kod koje se koristi podloga s tekućim fotopolimerom, tzv. *smolom* i UV-laser radi izrade modela sloj po sloj (Slika 2). Na svakom sloju laserski snop iscrtava presjek modela po površini smole. Izloženost UV-laserskom snopu učvršćuje presjek koji je iscrtan na smoli i spaja ga sa čvrstim slojem ispod njega. Nakon što se iscrtava presjek, platforma se spusti niže, za visinu jednog sloja, obično 0,05 mm do 0,15 mm. Potom smola ponovo prekrije model te se ponovo iscrtava presjek sljedećeg sloja. Nakon izrade kompletnog modela on se čisti od zaostale smole, a zatim se dodatno učvršćuje u UV-komori. Jedna od značajnih prednosti je što se željeni model, ma koliko kompliciran bio, može proizvesti za jedan dan. Modeli napravljeni stereolitografijom dovoljno su čvrsti da se mogu dodatno obrađivati, a mogu biti korišteni i kao kalupi za postupke izlivanja metala i drugih materijala. Iako se stereolitografijom mogu napraviti različiti oblici, proces je često veoma skup. <sup>[1]</sup>



**Slika 2.** Shematski prikaz SLA tehnologije

Uređaji koji koriste ovakvu tehnologiju uglavnom se sastoje od četiri glavna dijela: računala za obradu podataka i kreiranje slojeva, kontrolnog računala za nadzor procesa, prostora za modeliranje i laserske jedinice. Laseri korišteni u stereolitografiji emitiraju valnu duljinu u ultraljubičastom spektru. Najčešće se koriste laseri na bazi kristala. Prednost stereolitografije je u glatkoj površini izrade, stabilnom i u potpunosti automatiziranom procesu koji se ne može prekinuti bez nadzora. Stereolitografija ima dosta veliku rezoluciju te može reproducirati raznobojne, kvalitetne i precizne prototipove sa kompleksnim detaljima.<sup>[2]</sup>

Stereolitografija svoju primjenu pronalazi u industriji gdje su potrebni modeli za testiranje oblika, izradu kalupa, izradu alata. Sve veću primjenu pronalazi i u medicini, odnosno u proizvodnji ortopedskih implantata.<sup>[2]</sup>

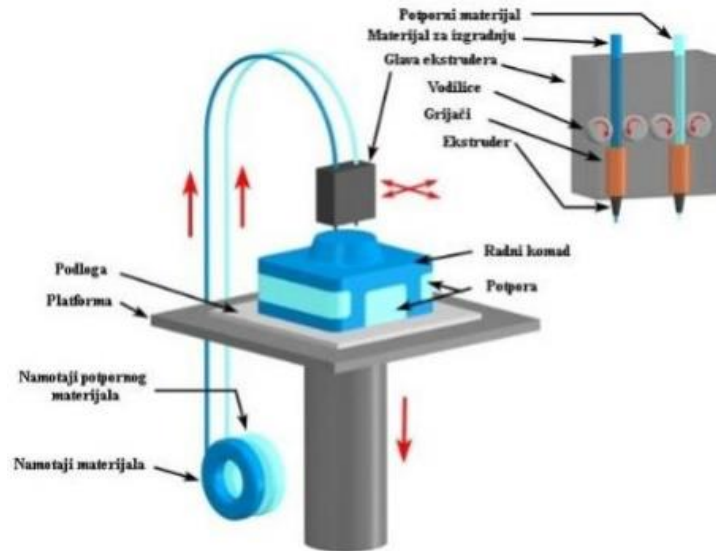
### **2.1.2. Taložno srašćivanje – *Fused deposition modeling (FDM)***

Taložno srašćivanje (FDM) je tehnologija modeliranja topljenim depozitima koja je nastala 1990. u tvrtki Stratasys. Ova se tehnologija zasniva na izradi pomoću čvrstih materijala koji prolaze kroz ekstruder pa kroz mlaznicu (Slika 3). Plastično vlakno konstantno se dobavlja kroz mlaznicu maloga promjera. Mlaznica je zagrijana te se dobavljeni materijal topi i nanosi u slojevima. Nakon završetka nanošenja jednog sloja, radni stol pomiče se po z-osi te započinje nanošenje idućeg sloja. S obzirom na to da se dobava materijala odvija kroz mlaznicu i izravno se nanosi na prethodno očvršćeni sloj, mala je količina neiskorištenog materijala.<sup>[3]</sup>

Printer najčešće, no ne i nužno, u svojoj konstrukciji sadrži uskladištena dva materijala, jedan za izradu predmeta, dok drugi služi za potpornu konstrukciju. Postoje lomljive potporne konstrukcije i one koje se otapaju u vodi. Lomljive konstrukcije se koriste kod većih modela jer je manja vjerojatnost uništavanja potpore. Topive konstrukcije se koriste za potporu manjih dijelova koji su teže dostupni, jednostavne za čišćenje.<sup>[4]</sup>

Nedostatak predmeta proizvedenih FDM tehnologijom je hrapavost zbog čega se koristi dodatna obrada površine glodanjem, tokarenjem, brušenjem i sl. Također, ograničen je izbor materijala za izradu predmeta, potrebno je korištenje potporne konstrukcije, cijena materijala može biti previsoka te promjena temperature za vrijeme izrade može dovesti do

raslojavanja predmeta. <sup>[3]</sup> Prednosti su manja potrošnja energije, ne koristi se laserski snop, relativno mali troškovi uređaja (3D-printera), mali troškovi održavanja, postojanost izrađenog predmeta, mogućnost izrade više proizvoda odjednom te mali gubitak materijala. <sup>[3]</sup>



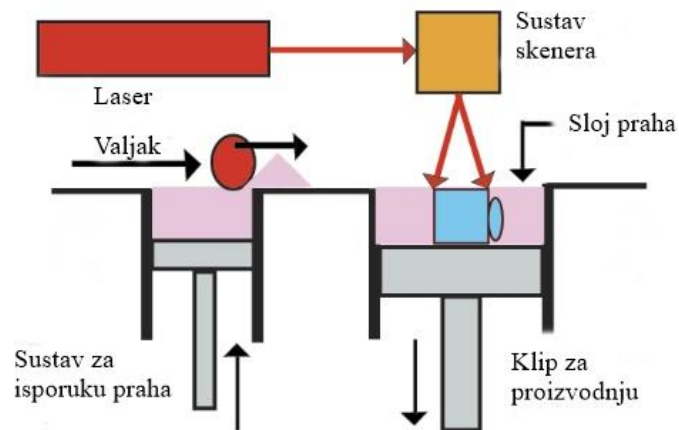
**Slika 3.** Princip FDM tehnologije

### 2.1.3. Laminiranje objekata – *Laminated object manufacturing (LOM)*

Kod LOM tehnologije slojevi papira, plastike ili metalnih laminata se međusobno zaljepljuju i laserom izrezuju na odgovarajući oblik (Slika 4). Proces započinje tako da se list materijala premazuje adhezivnim sredstvom (koje povezuje jedan materijal na drugi) uz pomoć zagrijanog valjka. Zatim laser izrezuje odgovarajući oblik i dimenziju modela i uklanja se višak materijala. Platforma sa završenim slojem se pomiče na niže i novi list materijala se stavlja na poziciju. Platforma se pomiče na gore i pozicionira za primanje novog sloja. Taj se proces ponavlja dok model nije završen. <sup>[1]</sup>

Prednosti ovog postupka su niža cijena, mogućnost proizvodnje velikih dijelova, relativno velika brzina izrade, male dimenzije uređaja koji se može postaviti u običnom uredu. Nema pojave zaostalih naprezanja u prototipu. Nedostaci su manja točnost, anizotropnost i higroskopsnost materijala prototipa. Nužno je lakiranje prototipa da bi se izbjeglo upijanje vlage i time promjena dimenzija. Funkcionalnost prototipova ograničena je uskim izborom



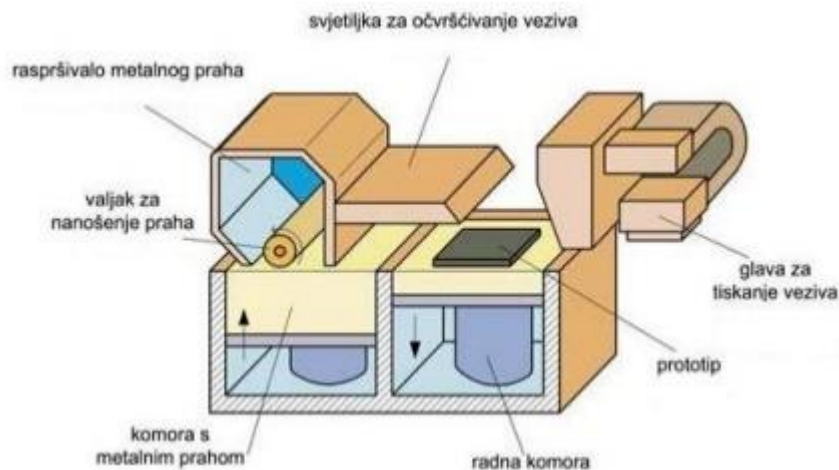


**Slika 5.** *Selektivno lasersko srašćivanje*

Prednosti ove tehnologije su proizvodi boljih mehaničkih svojstava od onih izrađenih stereolitografijom, dijelovi se mogu koristiti za funkcionalna ispitivanja, postupak je brži od stereolitografije, moguća je primjena većeg broja materijala, nije potreban potporanj jer višak praha podupire prototip, neuporabljeni prah može se koristiti za sljedeći prototip, bolja je obradivost izrađenih dijelova u odnosu na stereolitografske dijelove. Nedostaci su lošija kvaliteta površine u odnosu na stereolitografske dijelove, a pri korištenju nekih materijala potrebna je zaštitna atmosfera radi pojave otrovnih plinova tijekom srašćivanja. <sup>[7]</sup>

### **2.1.5. Direktno lasersko srašćivanje metala – *Direct metal laser sintering (DMLS)***

Za ovu je tehnologiju izrade proizvoda potrebno pripremiti trodimenzionalni model pomoću 3D CAD programa, a koji se potom prevodi u tzv. STL datoteku i šalje printeru. Kod ove se metode metalni puder topi pa se kreira struktura pune gustoće (Slika 6). Moguće je oblikovati i šupljine. Korisna je za izradu kanala za hlađenje u automobilima te za izradu medicinskih implantata prilagođenih pacijentu. Ovom metodom se izgrađuju modeli s najkompleksnijom geometrijom. Modeli imaju visoku rezoluciju i vrlo su kvalitetni. Neki modeli se mogu izraditi za par sati, a neki do sada neizvodivi modeli se mogu izraditi upravo ovom metodom. <sup>[7]</sup>



**Slika 6.** Princip DMLS postupka [7]

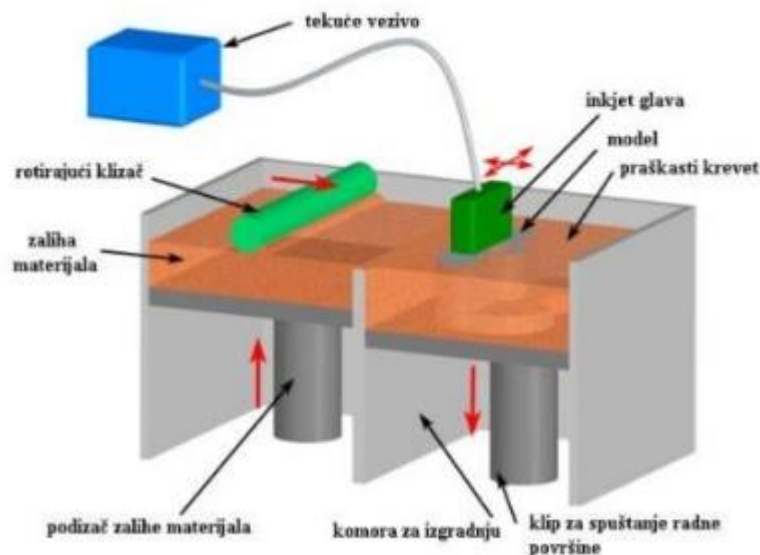
DMLS dozvoljava slobodu konstruiranja i učinkovitija konstrukcijska rješenja u tehničkim aplikacijama. Pošto se oblici izrađuju sloj po sloj, moguće je izraditi unutrašnje oblike i prelaze koji ne bi mogli biti izliveni ili izrađeni na drugi način. Prednosti ove metode su: kraće vrijeme izrade gdje nisu potrebni nikakvi dodatni alati, izrada više različitih struktura istovremeno i mogućnost izrade struktura od različitih legura čime se može uštediti vrijeme i novac. [8]

### 2.1.6. 3D-tisak – 3D print (3DP)

Tehnologija 3D-tiskanja predstavlja brz i dostupan način izrade fizičkih prototipa. Kao i kod drugih opisanih metoda, prednost je u izradi probnih 3D-modela neposredno iz računalnih podataka, programa ili nacрта. Program najprije konvertira 3D CAD-nacrt u poprečne presjeke odnosno tanke slojeve, debljine od 0,076 do 0,254 mm. Debljina sloja bira se ovisno o željenoj točnosti. Nakon toga se predmet, tj. model, izrađuje tako da se u radnom prostoru u programiranim tankim slojevima nanosi specijalni prah i učvršćuje sredstvom za vezivanje, koje se nanosi na prah, tj. *printa* pomoću uobičajenih komponenti. [7] Proces trodimenzionalnog tiska počinje grijanjem komore, zatim se ispunjava slojem polimernog praha na kojem se model izrađuje i na kraju lakše vadi iz komore. Uz pomoć klizača se uzduž komore nanosi novi sloj materijala debljine 0,1 mm. Nakon toga *inkjet* glava prolazi

komorom i nanosi tekuće vezivo (i boju ukoliko je pisač u boji). Klizač s *inkjet* glavom prelazi po xy-ravnini, dok se radni stol pomiče prema dolje za visinu sloja po z-osi (Slika 7).

Prah koji ostane van kontura služi kao potporna konstrukcija i kasnije se može reciklirati i ponovno koristiti. [2] Prednost je što se mogu izraditi modeli srednjih do velikih dimenzija, nema gubitaka materijala na izradi potporne konstrukcije, radi se s materijalima koji nisu štetni za zdravlje te je velika točnost i brzina izrade. Međutim, ograničen je broj primjenjivih materijala te je potrebna česta zamjena uložaka s vezivom. Isto tako jedan od glavnih nedostataka je i ograničena dimenzija izrađenog predmeta te ograničena brzina potrebna za izradu. Modeli se koriste za verifikaciju oblika i izradu kalupa i jezgri za lijevanje, izradu alata i elastičnih dijelova. [8]



**Slika 7.** Princip 3DP postupka

## 2.2. 3D-tisak u farmaceutskoj industriji

3D-tisak je stvorio tehnološku paradigmu pokrećući neograničene mogućnosti u različitim područjima. To je aditivna tehnika proizvodnje koja omogućuje izradu predmeta na slojeviti način. Zbog svoje aditivne prirode, 3D-tisak brzo isporučuje gotove proizvode uz minimalnu proizvodnju otpada. U farmaceutskom polju, proces razvoja lijeka je višestupanjski postupak, koji zahtijeva znatna sredstva i vrijeme. Od 1960-ih ovaj sektor doživljava neaktivnu fazu s ograničenim napretkom proizvodnje. Nedavno je 3D-tisak

ponudio suvremene mogućnosti za revolucioniranje farmaceutske industrije. Konkretno, 3D-tisak se može koristiti za izradu tableta ili kapsula koje se doziraju oralno. Kao takav, ovaj multidisciplinarni alat mogao bi se implementirati u svim fazama razvoja lijekova, povećavajući kvalitetu liječenja u zdravstvu.<sup>[9]</sup> Proizvodnju i prodaju prve 3D-tiskane tablete odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) 2015. godine. Riječ je o tableti *Spritam* tvrtke *Aprecia Pharmaceuticals* koja je namijenjena kontroli napadaja epilepsije.<sup>[10]</sup>

### 2.2.1. 3D-tisak – pomoć pri otkrivanju lijekova

Tijekom rane faze razvoja lijekova, stopa neuspjeha je visoka stvarajući znatan financijski teret za farmaceutsku industriju. Rana faza razvoja lijekova pokriva područja otkrića lijeka, pretkliničkih ispitivanja i prvu uporabu lijeka na čovjeku (*first-in-human* (FIH) *clinical trials*). Unutar otkrića lijekova, 3D-tisak je već korišten za proizvodnju djelatnih farmaceutskih tvari. Kemičari sa Sveučilišta u Glasgowu izradili su niz reakcijskih posuda (koje sadrže polipropilen) metodom taložnog srašćivanja (engl. FDM). 3D-tiskanje minijaturnih reakcijskih posuda za sintezu djelatnih farmaceutskih tvari (API) može pružiti veću fleksibilnost znanstvenicima. U usporedbi s konvencionalnim metodama, 3D-tiskanje bi moglo pomoći sintezu niza različitih molekula što je osobito korisno za one visokih troškova ili slabe stabilnosti. Štoviše, to bi moglo omogućiti istraživačima analizu različitih kemijskih reakcija i uvjeta reakcije, omogućujući učinkovitije uspostavljanje putova sinteze. Tiskanje reakcijskih posuda na zahtjev može također omogućiti da se sinteza djelatnih tvari izvodi na mjestima koja inače ne bi podržavala takve procese, kao što je na udaljenim lokacijama ili za skupe personalizirane lijekove u klinici. Kroz napredovanje u bioprintingu, istraživači su uspjeli 3D-tiskati životinjska i ljudska tkiva, koja bi mogla biti prikladna za akutni i kronični probir toksičnosti lijeka, kao i metaboličke studije. Naprimjer, *Organovo* kompanija se bavi 3D-bioprintingom strukturno i funkcionalno točnih modela ljudskog tkiva, poput jetrenih i bubrežnih tkiva, koji se mogu koristiti za medicinsko i terapijsko istraživanje. Štoviše, 3D-printer je korišten za stvaranje *organa na čipu*, dizajniranog da oponaša strukturu i funkciju ljudskog ili oboljelog tkiva.<sup>[9]</sup> Svaki organ na čipu, također poznat kao *mikrofiziološki sustav*, konstruiran je od prozirnog, fleksibilnog polimera. 3D-tiskani organi oponašaju biološko okruženje naših unutarnjih organa i daju znanstvenicima uvid u njihovu funkciju. Model srce-



na-čipu (engl. *Heart-on-a-chip*) razvijen na Harvardu može pomoći istraživačima u prikupljanju pouzdanih podataka za kratkoročne i dugoročne studije. Budući da je uređaj 3D-tiskan, znanstvenici mogu lako prilagoditi dizajn kako bi zadovoljili specifikacije svojih istraživanja, a čipovi se mogu proizvesti brzo. Ti bi sintetički organi mogli zamijeniti pokuse na životinjama prilagodljivom i potpuno humanom alternativom koja također može dovesti do točnijih rezultata. Nažalost, troškovi za izradu tih organa na čipu još uvijek su prilično visoki, a proces također traži puno vremena. Istraživači stalno poboljšavaju svoje metode u nadi da će to biti održiva i ekonomična alternativa prema okrutnoj praksi testiranja na životinjama. <sup>[11]</sup> Poduzeti su i daljnji koraci pri čemu su različiti modeli organa bili 3D-bioprintani, počevši od gušterače pa sve do trbuha i tankog crijeva.<sup>[9]</sup>

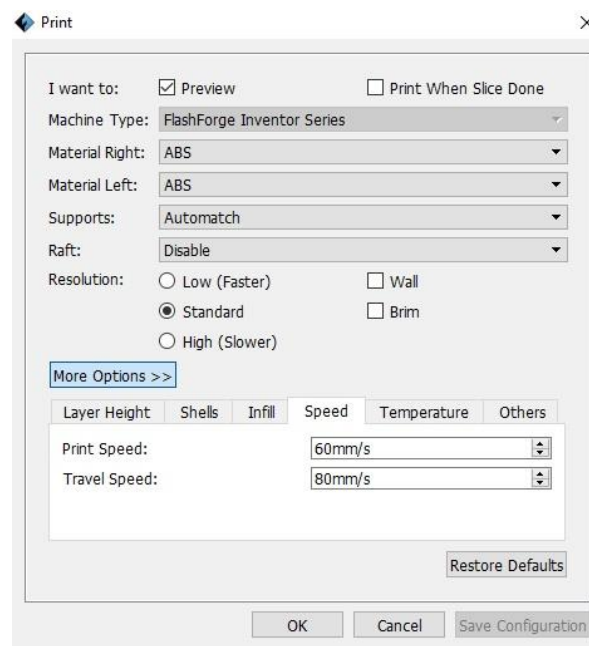
### 2.2.2. Ekonomske i logističke prednosti 3D-tiskanja lijekova

Osim farmaceutske industrije, 3D-tiskanje obuhvaća prijelaz proizvodnje tableta iz centraliziranih u decentralizirane ustanove (klinika, lokalne ljekarne ili čak pacijentova kuća). Decentralizacija farmaceutske proizvodnje mogla bi pružiti tri glavne prednosti. Prvo, duljina i trošak transporta i skladištenja lijekova mogla bi se smanjiti. Alternativa takvim skupim postupcima mogla bi uključivati digitalne dokumente za tisak ili medicinske uređaje koji se elektronički šalju širom svijeta i tiskaju se na zahtjev u obližnjem kliničkom okruženju. Kao takav, 3D-printer bi mogao smanjiti emisiju ugljika smanjenjem potrošnje goriva potrebnog za transport i izbjegavanjem potrebe za energetski intenzivnim uvjetima skladištenja i proizvodnim procesima, kao što je injekcijsko prešanje. Drugo, to bi moglo pružiti neposrednu blizinu potrošačima, što omogućava da je odgovor na potrebe pacijenata i tržišta ostvaren u brzom i realnom vremenu.<sup>[9]</sup> Najnoviji slučaj takvog korištenja tehnologije dolazi iz Španjolske, gdje su kirurzi Sveučilišne bolnice u Salamanci, 54-godišnjem pacijentu oboljelom od raka, ugradili u prsa 3D-tiskanu strukturu od titanija kojom su izveli rekonstrukciju prsnog koša s umjetnim rebrima i prsnom kosti.<sup>[12]</sup> Treća prednost očituje se u tome da 3D-tiskanje omogućuje preciznu prostornu kontrolu nad odlaganjem materijala, može se postići smanjenje potrebnih količina djelatnih i pomoćnih farmaceutskih tvari. Ovaj koncept bi mogao koristiti skupim lijekovima kao što su *lijekovi siročad* (engl. *Orphan drugs*) namijenjeni za dijagnozu, prevenciju ili liječenje rijetkih bolesti. Naprimjer, troškovi *Ivakaftora* za cističnu fibrozu veći su od 290 000 US\$ po pacijentu godišnje. U tom slučaju, 3D-tisak može se koristiti za ograničavanje otpada u usporedbi s konvencionalnim

tehnologijama i stoga smanjiti troškove razvoja i doziranje. S ekonomske perspektive, moguće je da će masovna proizvodnja ostati učinkovitija u centraliziranim proizvodnim središtima. To je zato što ekonomska veličina 3D-tiska vjerojatno nikad neće doseći istu razinu kao i masovna proizvodnja. [9]

### 2.3. Važne postavke programa pri 3D-tiskanju taložnim srašćivanjem

Velik je broj programskih paketa za pripremu modela za 3D-tisak, a uglavnom se vežu uz proizvođače opreme. Na primjeru programskog paketa Flashprint, tvrtke Flashforge pokazat će se programske postavke važne pri tiskanju, a koje direktno utječu na kvalitetu proizvoda (Slika 8). Program Flashprint, stekao je izvanredne recenzije od strane medija i profesionalaca. [13] Parametri koje je moguće podesiti su: visina sloja (engl. *layer height*), debljina ćelije (engl. *shell thickness*), gustoća ispunjenosti (engl. *infill*), brzina tiskanja (engl. *print speed*), nosači (engl. *support*), način prijanjanja na platformu (engl., *raft and brim*), temperatura (engl. *temperature*), debljina sloja (engl. *layer thickness*).



Slika 8. Postavke tiskanja u programu Flashprint

### **2.3.1. Visina sloja**

Ova postavka određuje visinu svakog sloja filameta u ispisu. Ispisi s tanjim slojem stvaraju detaljnije predmete s glađom površinom gdje je teško vidjeti pojedinačne slojeve filameta. Nedostatak ispisa s tanjim slojem je taj što je vrijeme pritanja nešto duže s obzirom na to da je potrebno više slojeva kako bi dobili konačan predmet. Za ispis bez detalja, deblji sloj će omogućiti brži ispis, ali će biti grublja površina, a pojedini slojevi će biti vidljiviji. Tiskanje u niskoj rezoluciji dobro je za stvari poput prototipa gdje detalji možda nisu nužni. <sup>[14]</sup> Visina prvog sloja utječe na to kako će se model zalijepiti na platformu, a maksimalno može biti 0,4 mm. <sup>[13]</sup>

### **2.3.2. Debljina ćelije**

Ćelije se odnose na broj puta koliko su vanjske strane modela praćene 3D printerom prije početka ispunjavanja unutrašnjosti modela. To određuje debljinu bočnih strana i jedan je od najvećih čimbenika u snazi tiska. Povećanje toga broja stvorit će deblje strane i poboljšati snagu ispisa. <sup>[14]</sup>

### **2.3.3. Gustoća ispunjenosti**

Ispunjenost se odnosi na gustoću prostora unutar vanjske ljuske nekog predmeta i označava se u postotcima. Ako je predmet ispisan s 100% ispunjenosti, bit će potpuno čvrst iznutra. Što je veći postotak ispunjenosti, predmet će biti teži i jači te će trebati više vremena i filameta za tiskanje. Ako se svaki put ispisa s ispunjenosti od 100 % to može biti skupo i dugotrajno. <sup>[14]</sup>

### **2.3.4. Brzina tiskanja**

Brzina tiskanja odnosi se na brzinu kojom ekstruder putuje dok postavlja filament. Optimalne postavke ovise o tome kakav model je potrebno isprintati, filamentu koji se koristi, vrsti printera i visini sloja. Naravno, unatoč želji za što bržim ispisom predmeta treba imati na umu da velike brzine ispisa mogu uzrokovati komplikacije i neuredne ispise. Općenito, što je brzina manja bolji je ispis. Npr. za tiskanje s polilaktidom (PLA), preporučuje se brzina 80 mm/s. <sup>[14]</sup>

### **2.3.5. Nosač**

Nosači su strukture koje pomažu u održavanju trodimenzionalnih predmeta koji nemaju dovoljno osnovnog materijala za izgradnju tijekom tiskanja. Sve strukture u Y-obliku

moгу se sigurno ispisati bez nosača jer postoji postepen nagib koji ima dovoljno materijala ispod sebe kako bi se spriječilo njegovo propadanje. Kod modela koji se pojavljuju u H-obliku poželjno je koristiti nosače kako nebi došlo do pada ili nepreciznog tiskanja. Modeli T-oblika također će trebati nosače kako ne bi došlo do pada. <sup>[14]</sup> Odabirom opcije *Auto Supports* program samostalno procjenjuje mjesta na kojima je nosač potreban te ih konstruira. <sup>[13]</sup>

### 2.3.6. Način prianjanja na platformu

Ova postavka utječe na to kako će se model lijepiti na površinu za tiskanje. Savijanje na dnu modela može biti glavni razlog za ispise koji se ne lijepe na površinu za tiskanje, ali postoje dvije glavne postavke koje se mogu podesiti kako bi se olakšalo prianjanje na platformu. Prvi je tzv. *raft*: vodoravna rešetka koja ide ispod predmeta i ponaša se kao platforma koja se lijepi na površinu za tiskanje (Slika 9). *Raft* je koristan prilikom izrade modela s malim dijelovima na dnu tiska, kao što su npr. životinjske noge. Glavni nedostatak je to što na dnu predmeta ostanu grubi i oštri rubovi nakon razdvajanja od platforme. <sup>[14]</sup>



**Slika 9.** Prikaz 3D-tiskanog modela s opcijom *raft*

Druga opcija za bolje prianjanje na površinu je *brim*: Poput oboda šešira, rubovi su linije oko dna predmeta koji drže uglove modela bez ostavljanja tragova na dnu predmeta (Slika 10). Ovo je bolja opcija ako je glavni cilj da model bolje prianja na površinu za ispis. Opcija *brim* se također može koristiti za stabilizaciju osjetljivih dijelova predmeta koji su izolirani od ostatka modela. <sup>[14]</sup>



**Slika 10.** Prikaz 3D-tiskanom modela s opcijom brim

### 2.3.7. Temperatura

Porastom temperature slojevi bolje prijanjaju jedan uz drugoga, međutim što je temperatura viša materijal postaje sve više lomljiv. Preporučena temperatura ekstrudera je 230 °C. <sup>[15]</sup>

### 2.3.8. Debljina sloja

Što je manja debljina sloja to je bolje prijanjanje između slojeva i površina modela je glađa. Što je prijanjanje između slojeva bolje to će predmet biti čvršći i samim time manje lomljiv. <sup>[15]</sup>

## 2.4. Višerazinski faktorski plan pokusa

Višerazinski pokusi se uglavnom postavljaju prema slučajnom rasporedu u blokove ili latinskom kvadratu, a često i po tzv. *split-plot* shemi. Ona uključuje dijeljenje tzv. velikih parcela na kojima su zastupljene stepenice *glavnog faktora* na manje parcele stepenica, odnosno *podfaktore*. Postavljanje pokusa po *split-plot* shemi ima opravdanja u svim onim slučajevima gdje se unaprijed zna koji od faktora je jačeg, a koji slabijeg djelovanja, pa se svaki od faktora testira s adekvatno velikom varijancom pogreške (procjenjuje se naime varijanca pogreške za svaki faktor). U ovakvim pokusima svaka stepenica *glavnog faktora* je zastupljena u ponavljanju samo jedanput, dok su stepenice “podfaktora” zastupljene (doduše na manjim parcelama) u svakom ponavljanju u svakoj stepenici “glavnog faktora”. Time se omogućuje preciznija procjena djelovanja “podfaktora”- faktora čije je djelovanje teže procijeniti. <sup>[16]</sup>

Varijanca pogreške cijelog pokusa kod split-plota dijeli se na adekvatno velike dijelove za testiranje svakog od ispitivanih faktora. U protivnom, testiranjem oba faktora s istom pogreškom (pogreškom cijelog pokusa), a u slučaju da jedan faktor djeluje jače a drugi slabije, proveo bi se prestrogi test za jedan faktor, a možda preblagi test za drugi faktor. <sup>[16]</sup>

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. MATERIJALI

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

Poli(vinil-alkohol) (PVA) je sintetički polimer molekulske formule  $(C_2H_4O)_n$ . Topiv je u vodi, biorazgradiv je te nije otrovan ni kancerogen zbog čega se često koristi u farmaceutskoj industriji.<sup>[17]</sup> Temperatura staklastog prijelaza PVA je 85 °C, a temperatura taljenja je od 180 do 190 °C. Gustoća mu iznosi 1,25 i 1,35 g cm<sup>-3</sup> pri temperaturi od 25 °C.<sup>[18]</sup>

#### 3.1.2. Filament

Filamenti su tanka vlakna koja se dobivaju ekstrudiranjem i koriste se u 3D-tiskanju. Promjer filameta određen je samim procesom zagrijavanja i ekstrudiranja, ali i promjerom mlaznice ekstrudera. Najčešći promjeri filameta su 1,75 ili 3 mm. Filamenti se sastoje od polimera i vrlo često plastifikatora, pigmenta ili nekog drugog aditiva kako bi se dobio obojeni proizvod ili pak proizvod s nekim posebnim svojstvima (npr. veća čvrstoća ili bolja magnetska svojstva).<sup>[19]</sup> Što je bolji filament koji se koristi za 3D-tiskanje, to će kvalitetniji biti i sam ispis. Za određivanje parametara procesa kod ekstrudiranja taljenjem, presudnu ulogu ima staklište polimera. To je temperatura pri kojoj dolazi do prijelaza iz staklastog u viskoelastično stanje. Zbog toga se polimeru često dodaje upravo plastifikator čija je uloga povećati elastičnost materijala odnosno smanjiti temperaturu staklastog prijelaza.<sup>[20]</sup>



**Slika 11.** Filament korišten za potrebe istraživanja

Za potrebe istraživanja korišten je filament proizvođača *Technology outlet* (Slika 11) izrađen od PVA. Boje je kože, promjera 1,75 mm, a težine svega 0,5 kg. Prikladna temperatura tiskanja za ovu vrstu filameta je 190 – 220 °C.

## 3.2. 3D-TISAK

### 3.2.1. 3D-printer

Za potrebe istraživanja korišten je 3D-printer *Inventor* tvrtke *Flashforge* (Slika 12). Printer koristi FFF (engl. *Fused filament fabrication*) tehniku tiskanja.



**Slika 12.** 3D-printer *Inventor*, *Flashforge*

Printer ima dva ekstrudera te izrazito visoku razlučivost od 50 mikrometara. Flashforge je razvio vlastiti jednostavan program za pisac – *Flashprint*, koji može generirati tzv. *gkt* datoteke ili poslati izravno na pisac putem USB ili SD kartice. Karakteristike printera prikazane su u Tablici 1.

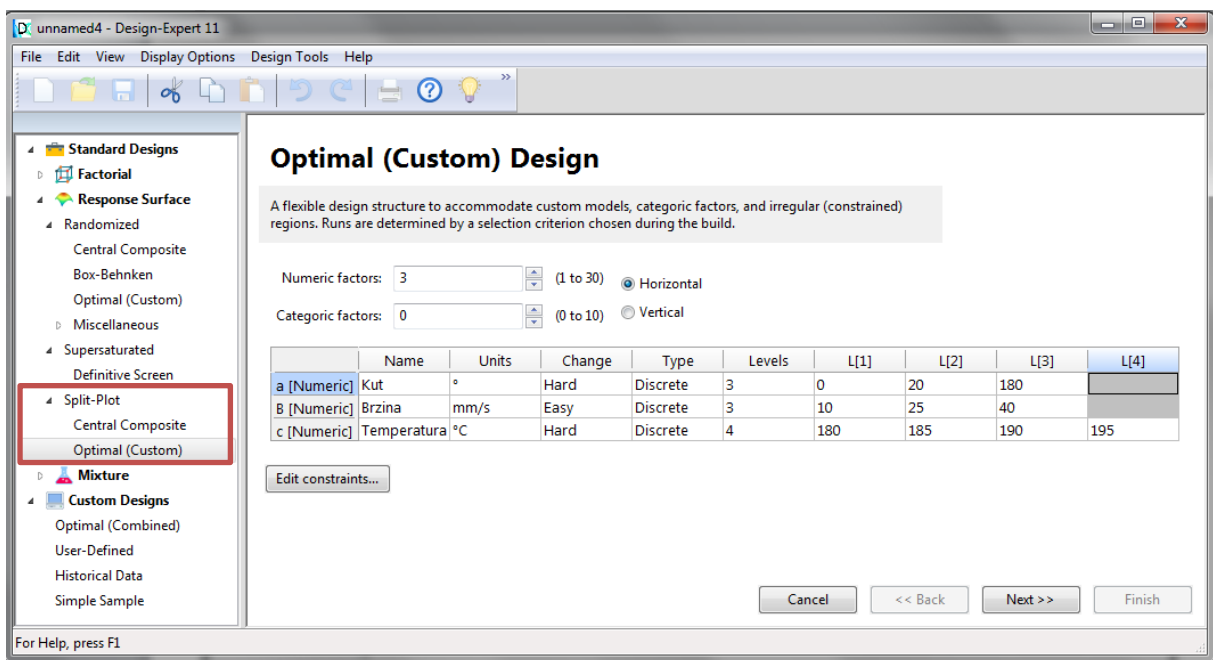
**Tablica 1.** Karakteristike 3D-printera

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



### 3.2.2. Uvjeti tiskanja i plan pokusa

Tijekom istraživanja mijenjane su tri postavke tiskanja: kut kapsule, brzina tiskanja i temperaturu ekstrudera. Upotrebom tzv. *split-plot* dizajna pripremljen je plan pokusa koji se sastoji od 16 eksperimenata prikazanih u Tablici 2. Kut i brzina tiskanja mijenjani su na 3 razine, a temperatura na 4 razine. Zbog nemogućnosti kontinuiranog variranja faktora, odabrane su samo izvedive razine za svaki faktor čime su faktori uvedeni kao diskretne, a ne kontinuirane veličine (Slika 13).

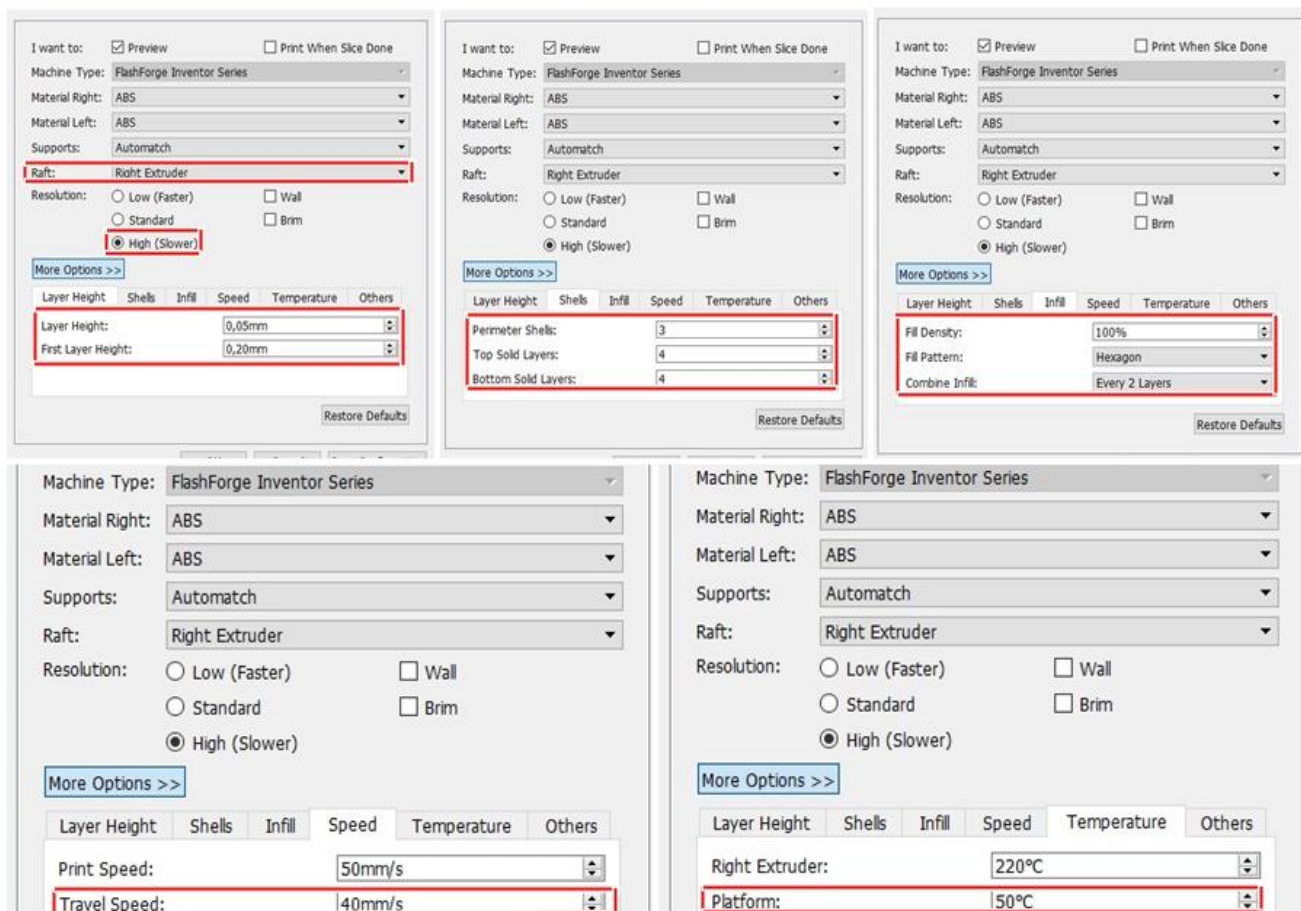


Slika 13. Prikaz razina svih faktora u programu Design Expert 11

Preostale postavke zadržane su konstantne tijekom svih eksperimenata, a njihove vrijednosti vidljive su na Slici 14 (*raft*, visina sloja, visina prvog sloja, donji slojevi, gornji slojevi, gustoća ispune, uzorak ispune, rezolucija, brzina gibanja mlaznice, temperatura platforme).

**Tablica 2. Postavke tiskanja mijenjane tijekom istraživanja**

Group	Run	Factor 1 a:Kut °	Factor 2 B:Brzina mm/s	Factor 3 c:Temperatura °C
1	1	20	25	185
1	2	20	40	185
2	3	0	25	190
2	4	0	10	190
3	5	20	10	195
3	6	20	25	195
4	7	180	40	180
4	8	180	10	180
5	9	0	40	195
5	10	0	10	195
6	11	0	10	180
6	12	0	40	180
7	13	180	10	195
7	14	180	40	195
8	15	20	25	185
8	16	20	10	185

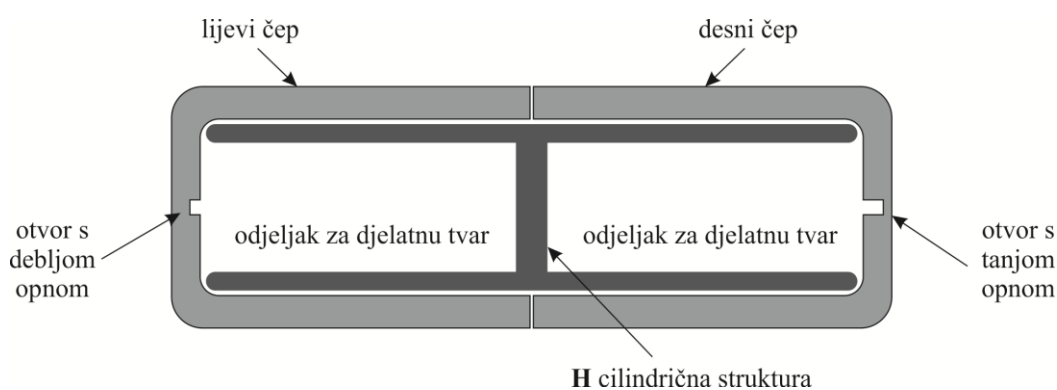


**Slika 14. Postavke tiskanja koje su održavane konstantnima tijekom istraživanja**

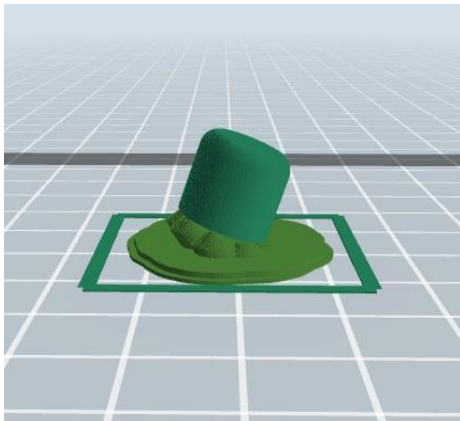
### 3.3. MODEL KAPSULE

#### 3.3.1. H-struktura kapsule

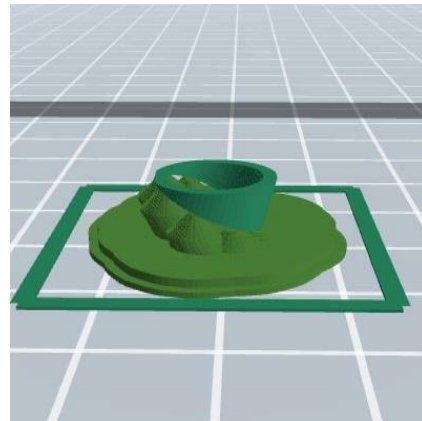
Za istraživanje je odabrana tzv. *Super-H* kapsula korištena u prethodnim istraživanjima (Slika 15). Kapsula se sastoji od tijela H-strukture i dva poklopca (čepa) koji na vrhu imaju opne različitih debljina u svrhu reguliranja brzine otpuštanja djelatne tvari. U ovom su istraživanju tiskani poklopci kapsule debljine opne 0,5 mm. Prema planu pokusa praćeno je kako temperatura ekstrudiranja, brzina tiskanja i kut tiskanja utječu na svojstva kapsule, stavljajući naglasak na opnu. Kao izlazne veličine za ocjenu kvalitete opne, korišteno je vrijeme oslobađanja bojila iz kapsule te vizualna ocjena kvalitete na temelju stereomikrografija. S obzirom na stereomikrografije, kapsule su svrstane u kategorije od 1 do 5 gdje ocjena 5 predstavlja najbolju opnu. Na slikama 16 – 17 su prikazane pripreme modela kapsula uz različite kutove. Kod kuta tiskanja od  $20^\circ$  je korištena potporna struktura (Slike 15 i 16) kako ne bi došlo do propadanja strukture poklopca kapsule.



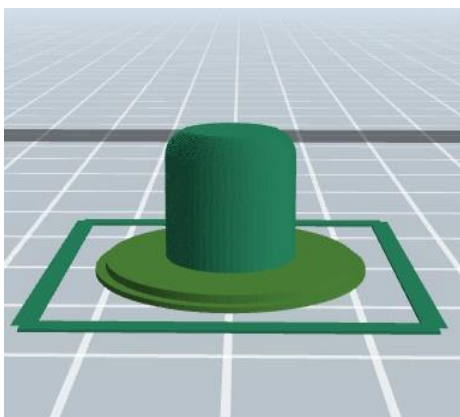
**Slika 15.** Shematski prikaz *Super-H* kapsule



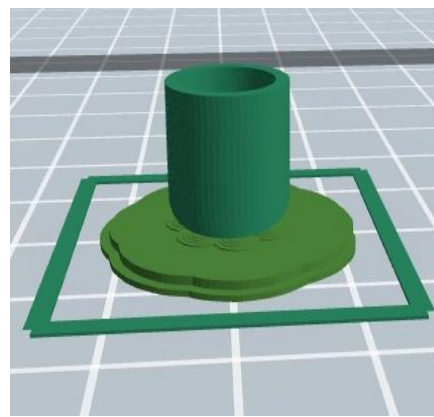
**Slika 16.** Kut tiskanja  $20^\circ$



**Slika 17.** Kut tiskanja  $20^\circ$ -nosač



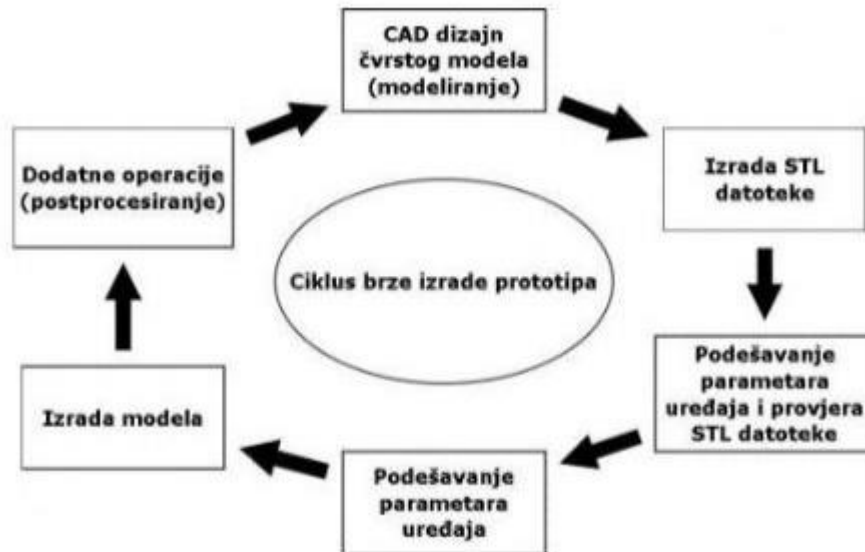
**Slika 18.** Kut tiskanja  $0^\circ$



**Slika 19.** Kut tiskanja  $180^\circ$

### 3.3.2. CAD-model

Životni ciklus budućeg proizvoda započinje dizajnom, odnosno ponajprije konceptom. Nakon usvojenog koncepta, izrađuju se preliminarne skice, tehnički nacrti, te naposljetku i CAD-datoteka, odnosno digitalni trodimenzionalni model objekta. Nakon verifikacije oblika i dimenzija, izrađuje se prototip. Eventualni nedostaci prototipa se eliminiraju i ispravljaju u CAD-datoteci. Životni ciklus izrade predmeta prikazan je na Slici 20. <sup>[21]</sup>



**Slika 20.** Proces brze izrade prototipa

Model kapsule dizajniran je u programima FreeCAD 0.16.6706 i Autodesk AutoCAD 2017.

### 3.3.3. STL-datoteka

Nakon izrade 3D-modela on se eksportira u .STL datoteku kako bi se dalje ta datoteka mogla prilagoditi za različite tehnike brze izrade prototipova, odnosno za različite uređaje. Na tržištu postoje različite aplikacije za tu namjenu, koje također analiziraju i optimiraju model, režu ga na slojeve, pozicioniraju ga, postavljaju potporne konstrukcije itd. Nakon što su podešeni svi parametri STL-datoteke, podešavaju se parametri uređaja, te ispis može krenuti.<sup>[2]</sup> STL-datoteka je standardizirani format za prijenos podataka koje koriste uređaji za brzu izradu prototipova. To je prikaz geometrije trodimenzionalnih površina u obliku trokuta. Površina modela je logički razbijena u seriju malih trokuta, tzv. lica – *faces*. Smjer i orijentacija lica opisani su trima točkama u prostoru. Datoteka u tom obliku koristi se za izrezivanje modela na horizontalne poprečne presjeka, odnosno slojeve. Datoteka se prikazuje u mrežnom obliku (engl. *mesh*), a mreža koja tvori model mora biti gusta kako bi zadovoljila željenu kvalitetu površine te kako bi se ispravno prikazali sitniji detalji. U suprotnom, kada je mreža male gustoće, dobije se gruba površina.<sup>[22]</sup>

## 3.4. METODE KARAKTERIZACIJE

### 3.4.1. Stereomikroskop

U radu je korišten stereomikroskop Olympus SZX16 (Slika 21). Stereomikroskop je optički mikroskop s dvije optičke staze koji služi za manja uvećanja. Sadrži dva različita kuta gledanja što omogućuje trodimenzionalan 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. <sup>[19]</sup> Uvećanje korišteno prilikom istraživanja je 20X.



**Slika 21.** *Stereomikroskop SZX 16 Olympus*

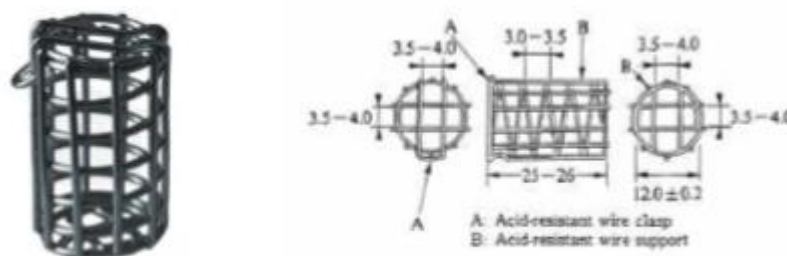
### 3.4.2. Ispitivanje otpuštanja

Vrijeme otpuštanja bojila iz kapsula ispitano je metodom in vitro, a korišten uređaj prikazan je na Slici 22 (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument). Pri ispitivanju je korištena naprava s lopaticama. Kao medij korišten je 0,1 M HCl volumena 500 mL i pH vrijednosti 1,2. Temperatura pufera podešena je na  $37 \pm 0,5$  °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm.



**Slika 22.** Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)

Pri izvedbi eksperimenata korištene su tzv. japanske košarice za potapanje kapsula (Slika 23) kojima je osigurana uronjenost kapsula u medij tijekom cijelog perioda mjerenja.



**Slika 23.** Košarica za potapanje kapsule; fotografija i dimenzije

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj brzine tiskanja, kuta kapsule i temperature ekstrudera na svojstva kapsule, stavljajući naglasak na opnu. Provedeno je 16 eksperimenata, nakon čega je svaka kapsula dodatno analizirana kako bi se utvrdila kvaliteta opne. Prva analiza provedena je pomoću stereomikroskopa pri uvećanju 20X, nakon čega su kapsule svrstane u kategorije od 1 – 5, s time da je 5 najbolja ocjena i predstavlja najujednačeniju opnu kapsule (Tablica 3). Ocjene su procijenjene vizualnom usporedbom i predstavljaju kvalitetu opne.

**Tablica 3.** Postavke tiskanja mijenjane tijekom istraživanja, vrijeme otpuštanja bojila te kvaliteta opne

Group	Run	Factor 1 a:Kut °	Factor 2 B:Brzina mm/s	Factor 3 c:Temperatura °C	Response 1 Vrijeme otpuštanja s	Response 2 Kvaliteta -
1	1	20	25	185	1867	4
1	2	20	40	185	1257	3
2	3	0	25	190	1765	3
2	4	0	10	190	3028	3
3	5	20	10	195	1966	5
3	6	20	25	195	2498	4
4	7	180	40	180	1914	2
4	8	180	10	180	1949	2
5	9	0	40	195	0	1
5	10	0	10	195	2201	3
6	11	0	10	180	2054	5
6	12	0	40	180	2186	4
7	13	180	10	195	1762	2
7	14	180	40	195	1875	2
8	15	20	25	185	2507	4
8	16	20	10	185	1410	4

Iz tablice je vidljivo da je dvjema kapsulama (R5 i R11) dodijeljena najbolja ocjena (5), dok je kapsuli R9 čija je opna imala rupu dodijeljena najlošija ocjena (1). Na slikama 24 – 28 prikazana je po jedna kapsula od svake pojedine ocjene kako bi se dao uvid u kriterij ocjenjivanja.





**Slika 24.** *Kvaliteta opne – 5*



**Slika 25.** *Kvaliteta opne - 4*



**Slika 26.** *Kvaliteta opne - 3*



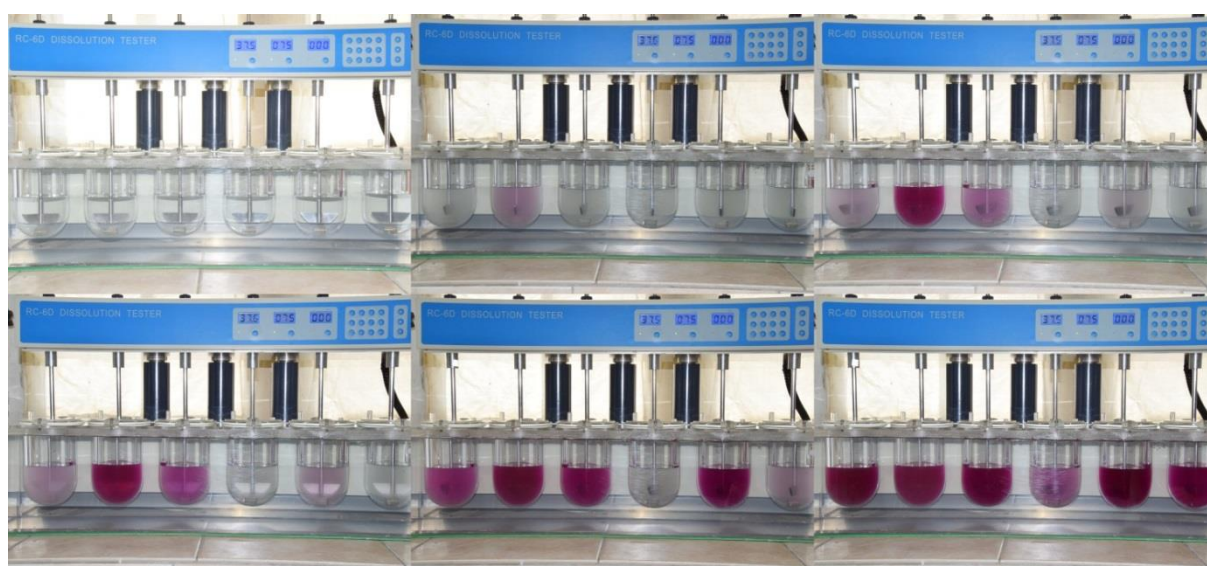
**Slika 27.** *Kvaliteta opne – 2*



**Slika 28.** *Kvaliteta opne - 1*

Iz prikazanih slika je vidljivo da kapsula kvalitete opne 5 ima manje izbočina i udubina s obzirom na ostale kapsule, nema rupa, pravilnije je strukture i manje hrapave površine. Što je brzina tiskanja manja, ispis će samim time biti i kvalitetniji. U Tablici 3 vidljivo je da su kapsule kvalitete opne 5 tiskane brzinom  $10 \text{ mm s}^{-1}$ , dok je kapsula kvalitete opne 1 tiskana brzinom  $40 \text{ mm s}^{-1}$ . Osim velike brzine tiskanja, kod kapsule kvalitete opne 1 može se uočiti i visoka temperatura ekstrudera ( $195 \text{ }^\circ\text{C}$ ) što također nije povoljno jer može dovesti do neadekvatnog prijanjanja za podlogu i lomljenja materijala.

Osim vizualne procjene kvalitete opne ispitana je i njezina propusnost, odnosno vrijeme potrebno da dođe do otpuštanja sadržaja iz kapsule. Analiza je provedena na uređaju prikazanom na Slici 22, a uvjeti ispitivanja opisani su u poglavlju 3.4.2. Uređaj se koristi za ispitivanje brzine oslobađanja djelatnih tvari iz dozirnih oblika, a u ispitivanju opne kapsule pratilo se vrijeme otpuštanja bojila. Provedeno je 15 od mogućih 16 eksperimenata. Kapsula R9 ocijenjena ocjenom 1 nije ispitana jer je opna imala rupu, (Slika 28) pa je kao njeno vrijeme otpuštanja zabilježeno 0 s. Svaka pojedina kapsula punjena je crvenim bojilom Bezaktiv Rot V-BT. Kapsule su stavljene u košarice (Slika 23) i uronjene u medij ( $0,1 \text{ M HCl}$ ) volumena  $500 \text{ mL}$  i pH vrijednosti 1,2. Temperatura pufera podešena je na  $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , a za miješanje su korištene lopatice promjera  $74 \text{ mm}$ . Na kraju je zabilježeno vrijeme u kojem je kapsula pustila bojilo (Slika 29). Svi rezultati prikazani su u Tablici 3.



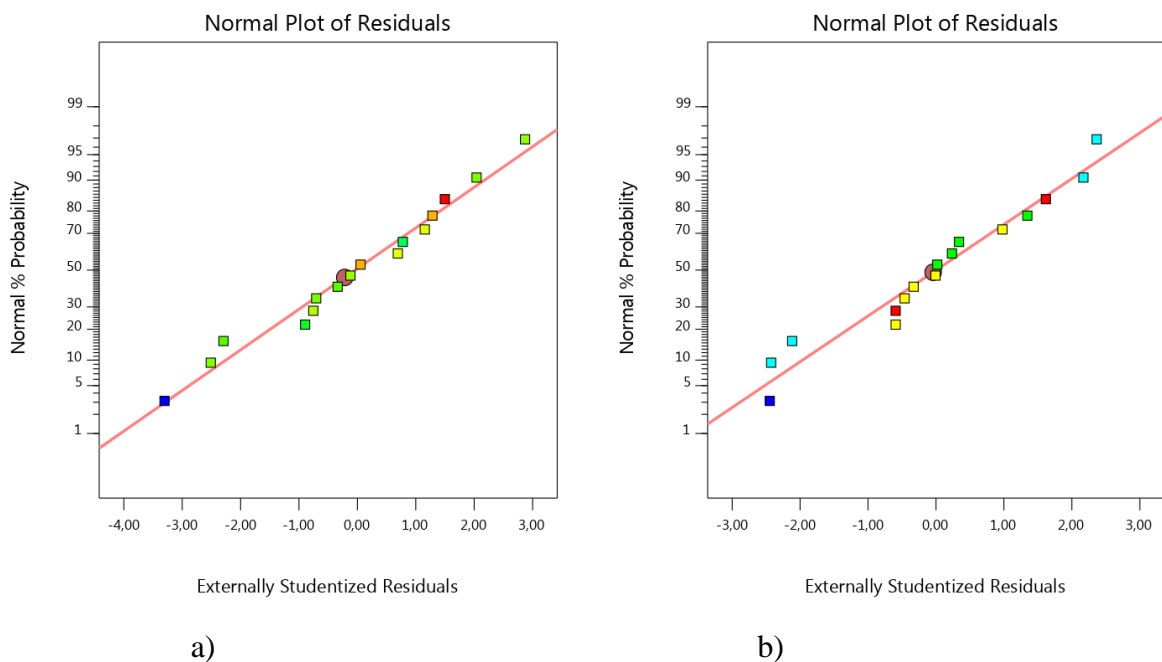
**Slika 29.** *Otpuštanje bojila iz kapsula*

Ispitivanje utjecaja kuta tiskanja, brzine tiskanja i temperature ekstrudera na kvalitetu opne i vrijeme oslobađanja provedeno je u programskom paketu *Design Expert 11*. Varijanca je analizirana tzv. REML metodom (engl. *REstricted Maximum Likelihood estimation*). Zasebno je analiziran utjecaj ulaznih veličina na svaku izlaznu veličinu, odziv.

Utjecaj nezavisnih faktora na vrijeme otpuštanja i kvalitetu opne analiziran je na temelju 2FI modela koji uključuje članove interakcije dvaju faktora kako je prikazano sljedećim izrazom:

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i a + \beta_j B + \gamma_k c + (\tau\beta)_{ij} aB + (\tau\gamma)_{ik} ac + (\beta\gamma)_{jk} Bc \quad (2)$$

gdje je  $y_{ijk}$  mjereni odziv,  $a$ ,  $B$  i  $c$  su neovisni faktori,  $\mu$  je odsječak,  $\tau_i$ ,  $\beta_j$  i  $\gamma_k$  predstavljaju doprinose pojedinih faktora. Faktori  $a$  (kut tiskanja) i  $c$  (temperatura) uključeni su u prvotni cjeloviti graf (engl. *whole plot*) u kojem se analiziraju faktori koje je teško mijenjati. Faktor  $B$  (brzina tiskanja) uključen je u podgraf (engl. *subplots*) u okviru kojeg se analiziraju utjecaji najznačajnijih faktora.<sup>[23]</sup>



**Slika 30.** Graf ostataka: a) vrijeme otpuštanja, b) kvaliteta opne

Prilikom statističke obrade rezultata u nekim je slučajevima potrebna transformacija izlaznih veličina, a ispravnost transformacije potvrđuje se analizom grafa ostataka koji slijede normalnu raspodjelu u slučaju linearne ovisnosti. Za obje izlazne veličine, vrijeme oslobađanja i kvaliteta opne, korištena je korijenska transformacija, a graf ostataka (Slika 30)

potvrdio je ispravnost transformacije budući da postoji linearna ovisnost koja dokazuje normalnu raspodjelu ostataka.

U tablicama 4 i 5 su prikazane vrijednosti stupnjeva slobode, F-vrijednosti i p-vrijednosti na temelju kojih se donosi ocjena o statističkom značaju dobivenog modela. p-vrijednosti manje od 0,05 ukazivale bi na značajan doprinos pojedinih članova modela; faktora <sup>[24]</sup>. Na temelju dobivenih p-vrijednosti pri analizi vremena otpuštanja (Tablica 4) zaključuje se da utjecaj niti jednog faktora nije statistički značajan. U takvom slučaju potrebno je poboljšati dobiveni model ili provesti više ponavljanja pokusa. Pri analizi kvalitete opne (Tablica 5) pokazalo se da je faktor *B* (brzina tiskanja), koji je uključen u podgraf kao značajniji faktor, statistički značajan.

**Tablica 4.** *Rezultati statističke analize za vrijeme otpuštanja*

**Response 1: Vrijeme otpuštanja**

Transform: Square Root

Constant: 0

REML (REstricted Maximum Likelihood) analysis

Kenward-Roger p-values

	Source	Term df	Error df	F-value	p-value	
	<b>Whole-plot</b>	3	9,00	1,07	0,4109	not significant
	a-Kut	1	9,00	0,3468	0,5704	
	c-Temperatura	1	9,00	1,25	0,2917	
	ac	1	9,00	0,9824	0,3475	
	<b>Subplot</b>	3	9,00	2,96	0,0904	not significant
	B-Brzina	1	9,00	1,90	0,2009	
	aB	1	9,00	2,26	0,1672	
	Bc	1	9,00	2,91	0,1221	

**Tablica 5.** *Rezultati statističke analize za kvalitetu opne*

**Response 2: Kvaliteta**

Transform: Square Root

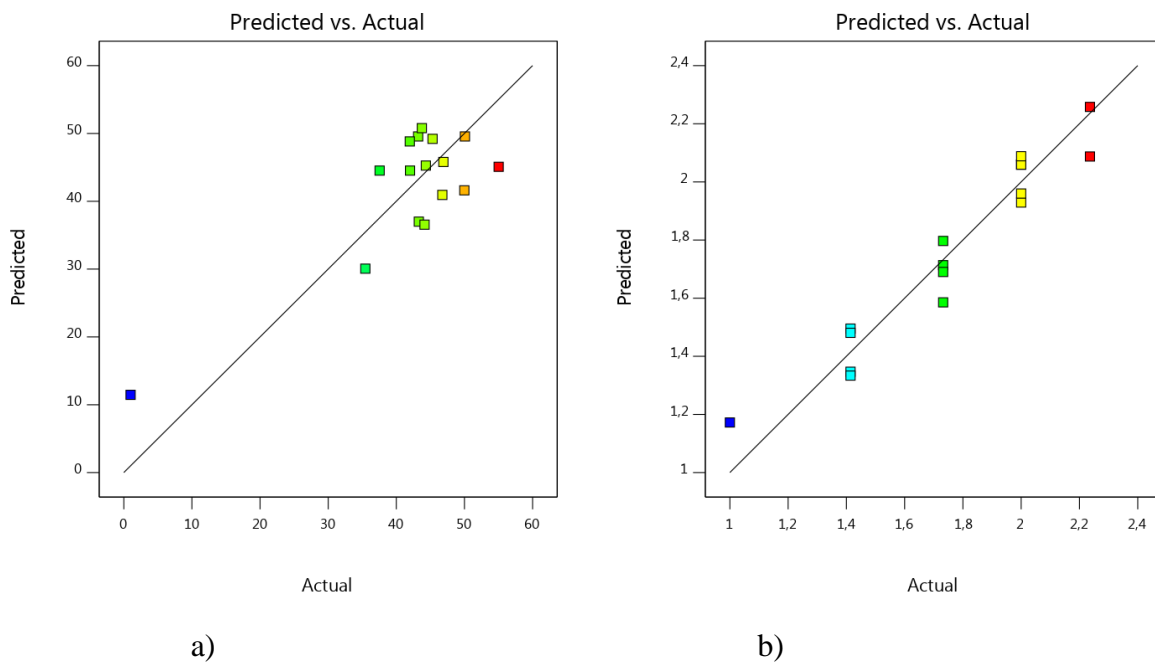
Constant: 0

REML (REstricted Maximum Likelihood) analysis

Kenward-Roger p-values

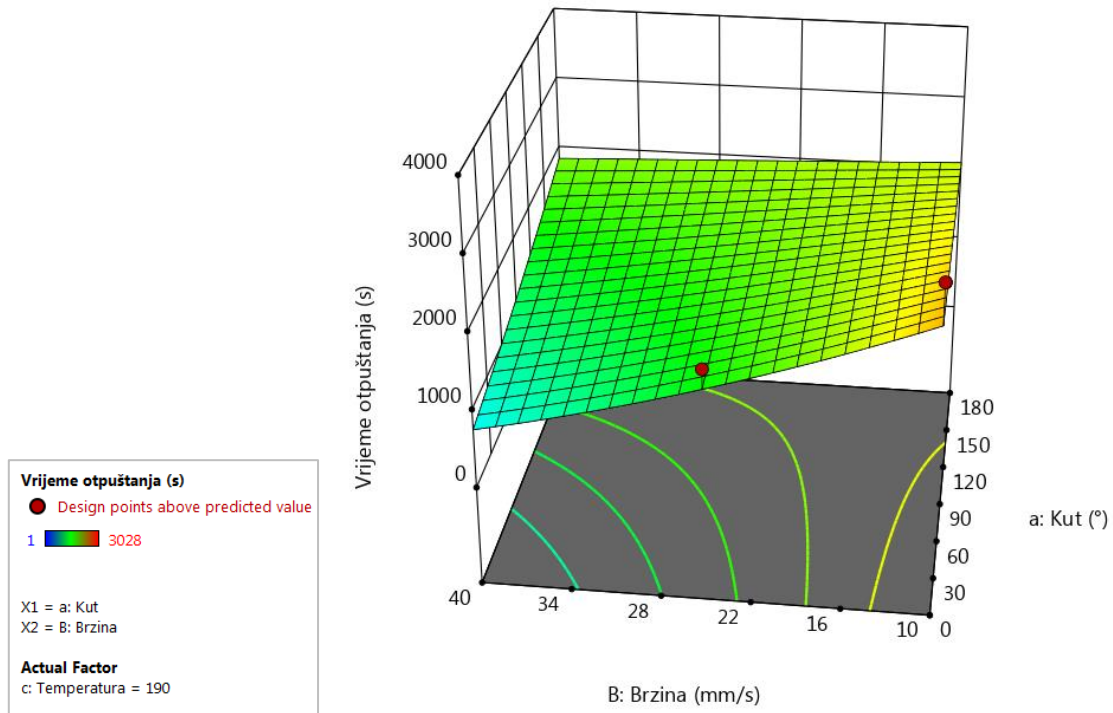
	Source	Term df	Error df	F-value	p-value	
	<b>Whole-plot</b>	3	3,98	2,08	0,2463	not significant
	a-Kut	1	3,98	3,87	0,1211	
	c-Temperatura	1	3,98	0,9962	0,3749	
	ac	1	3,98	1,26	0,3244	
	<b>Subplot</b>	3	5,14	5,99	0,0396	significant
	B-Brzina	1	5,17	6,59	0,0486	
	aB	1	5,12	6,20	0,0540	
	Bc	1	5,09	2,14	0,2024	

Usporedba stvarnih vrijednosti i onih dobivenih na temelju statističkih modela prikazana je na Slici 31. Prikaz rezultata potvrđuje rezultate statističke analize (Tablice 4 i 5) koji pokazuju da nema statističkog značaja modela u slučaju predviđanja vremena otpuštanja, a što je vidljivo i iz velikog odstupanja stvarnih i procijenjenih vrijednosti (Slika 31a). Procjena kvalitete opne moguća je na temelju statističkog modela što je potvrdilo i bolje slaganje eksperimentalnih i procijenjenih vrijednosti (Slika 31b). Međutim, oba modela zahtijevaju doradu ili više eksperimentalnih podataka.

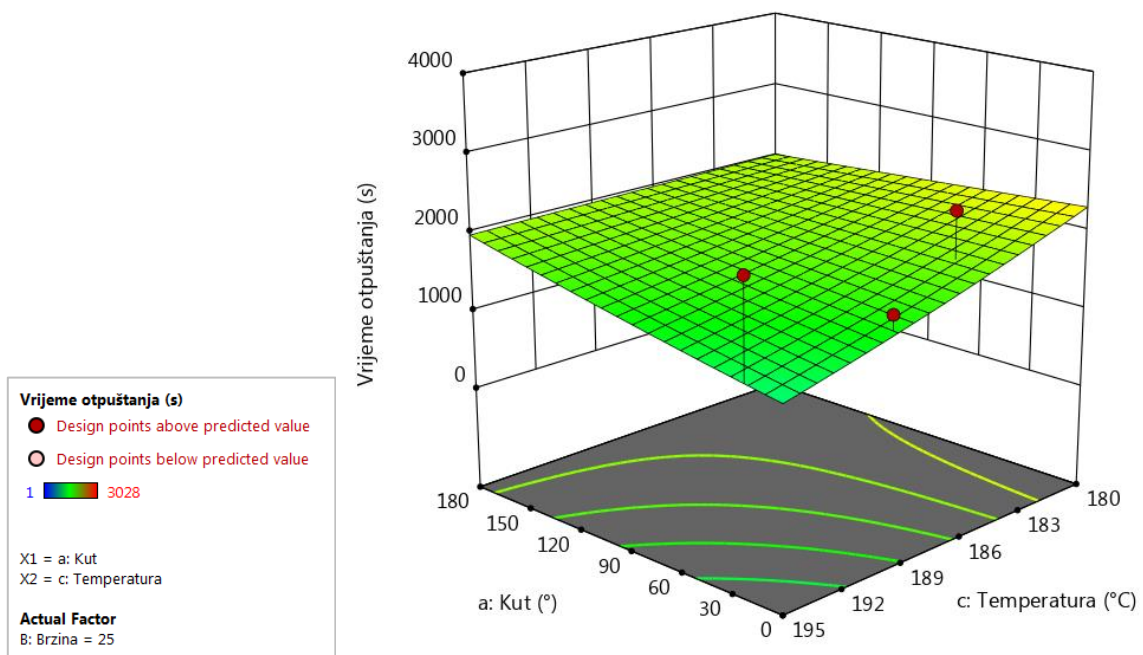


**Slika 31.** Usporedba stvarnih vrijednosti i onih dobivenih prema statističkom modelu:  
*a) vrijeme otpuštanja, b) kvaliteta opne*

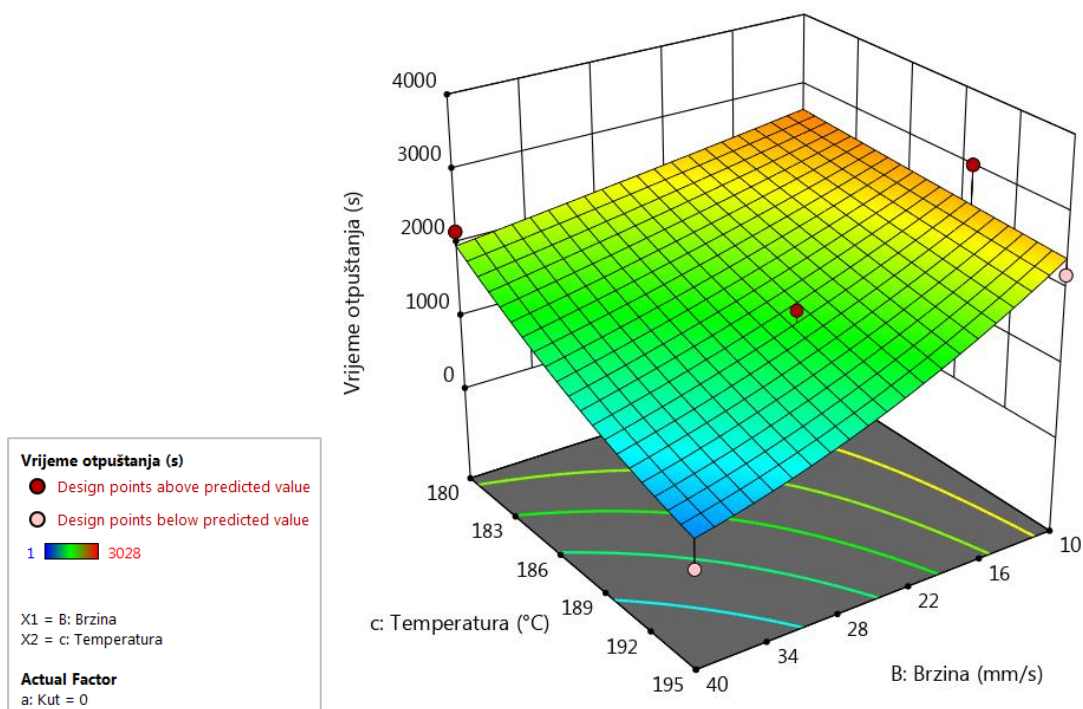
Analiza utjecaja pojedinih faktora na vrijeme otpuštanja može se analizirati na slikama 32 – 34. Vrijeme otpuštanja raste što je opna kvalitetnija. Na Slici 32 može se uočiti da će manji kut tiskanja i manja brzina imati za posljedicu opnu koja će kasnije otpustiti djelatnu tvar. Također, smanjenje temperature tiskanja pogoduje produljenju vremena otpuštanja (Slika 33). Utjecaj temperature i brzine tiskanja za kut  $0^\circ$  potvrđen je i prikazan na Slici 34.



**Slika 32.** Utjecaj brzine tiskanja i kuta na vrijeme otpuštanja iz kapsula ( $T = 190\text{ }^{\circ}\text{C}$ )



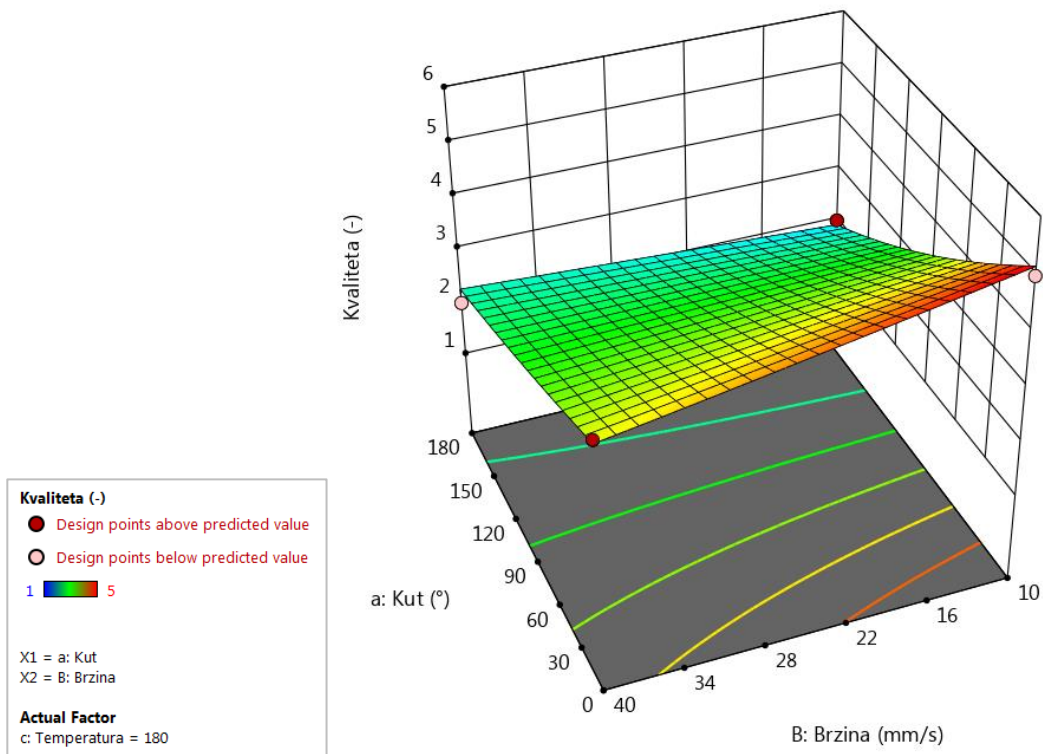
**Slika 33.** Utjecaj temperature ekstrudera i kuta na vrijeme otpuštanja (brzina,  $25\text{ mm s}^{-1}$ )



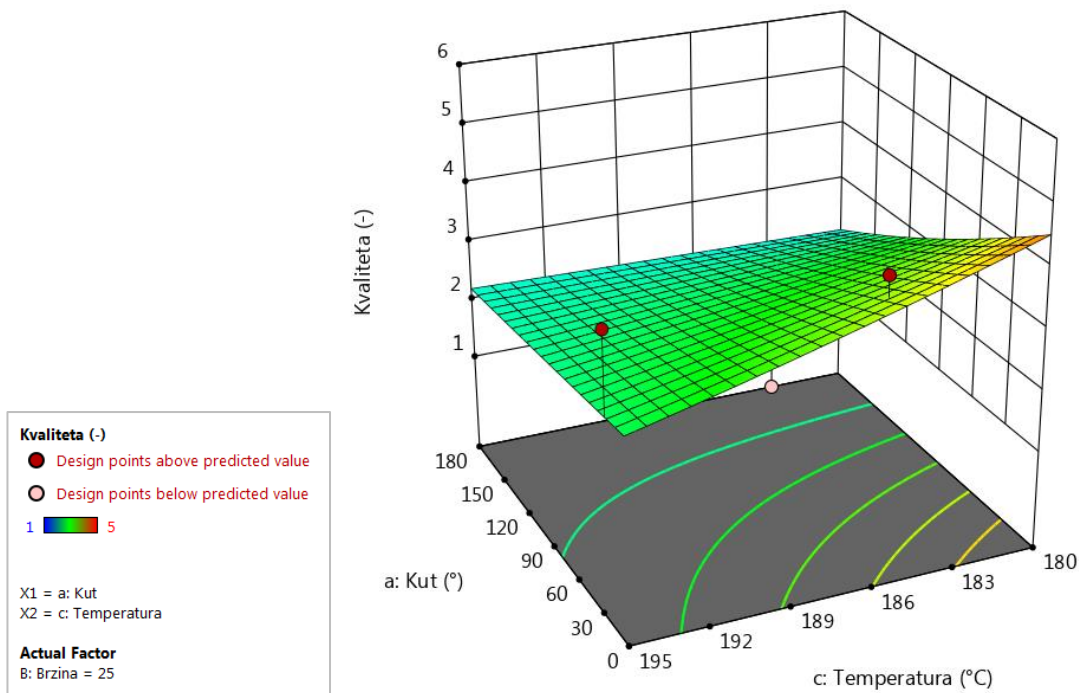
**Slika 34.** Utjecaj temperature ekstrudera i brzine tiskanja na vrijeme otpuštanja (kut, 0°)

Analiza utjecaja pojedinih faktora na kvalitetu opne može prikazana je na slikama 35 – 37. Na Slici 37 može se uočiti da će manji kut tiskanja i manja brzina imati za posljedicu bolju ocjenu kvalitete opne. Time bi kasnije trebalo doći do otpuštanja djelatne tvari iz kapsule, a što je u skladu s promatranjem utjecaja istih faktora na vrijeme otpuštanja (Slika 32). Smanjenje temperature tiskanja dovodi do povećanja kvalitete opne (Slika 36). Utjecaj temperature i brzine tiskanja na kvalitetu opne za kut 0° potvrđen je i prikazan na Slici 37.

S obzirom da je pojedine faktore u 3D-tiskanju teško varirati, ovakva analiza rezultata omogućila bi fiksiranje jednog parametra (npr. kut tiskanja) i analizu utjecaja preostalih parametara. Na taj bi se način mogli uočiti optimalni uvjeti za provedbu tiskanja ovisno o željenom ishodu.

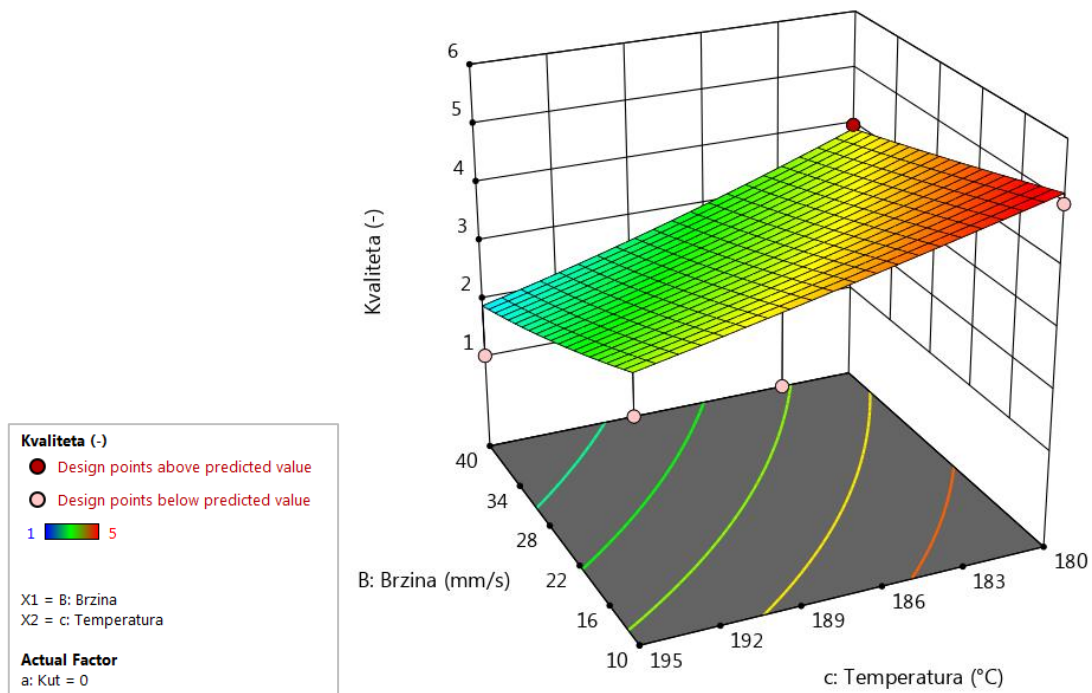


**Slika 35.** Utjecaj brzine tiskanja i kuta na kvalitetu opne ( $T = 190\text{ }^{\circ}\text{C}$ )



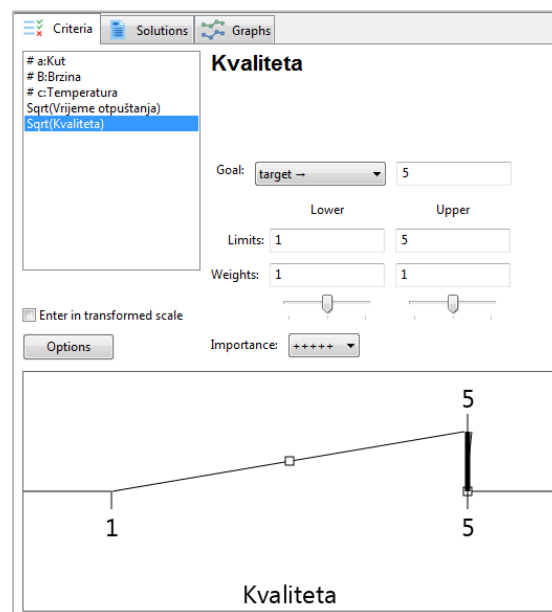
**Slika 36.** Utjecaj temperature ekstrudera i kuta na kvalitetu opne (brzina,  $25\text{ mm s}^{-1}$ )





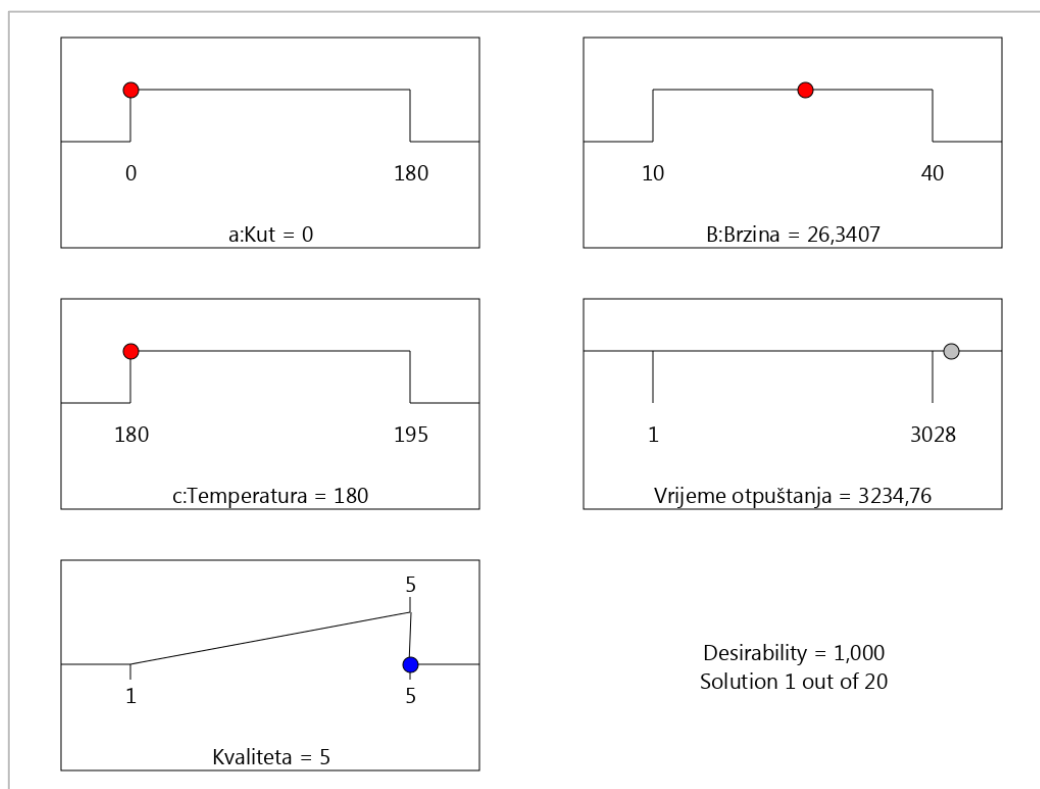
**Slika 37.** Utjecaj temperature ekstrudera i brzine tiskanja na kvalitetu opne (kut, 0°)

Nakon statističke obrade podataka i analize dobivenih rezultata i utjecaja faktora prikazan je primjer odabira optimalnih uvjeta procesa. Kao cilj procesa postavljeno je da kvaliteta opne teži maksimumu, ocjeni 5 (Slika 38).



**Slika 38.** Postavke ciljane vrijednosti za odabir optimalnih uvjeta procesa

Prilikom traženja optimalnih uvjeta, odabrane su diskretne veličine za kut tiskanja i temperaturu, a koje su korištene i tijekom eksperimenata. Za brzinu tiskanja postavljena je mogućnost kontinuirane promjene. Pronađeno je ukupno 20 rješenja u kojima kvaliteta opne ima ocjenu od 2,5 do 5, a na slici 39 prikazano je rješenje koje daje najbolju kvalitetu opne, kut od  $0^\circ$ , temperatura ekstrudera  $180^\circ\text{C}$  i brzina tiskanja  $26,3\text{ mm s}^{-1}$ .



**Slika 39.** Optimalni uvjeti 3D-tiskanja

Na temelju provedenih ispitivanja utjecaja postavki 3D-tiskanja na kvalitetu opne *Super-H kapsule* i statističke analize rezultata pokazalo se da brzina tiskanja, kut pod kojim je postavljen poklopac kapsule i temperatura ekstrudera znatno utječu na kvalitetu opne, a time i na vrijeme otpuštanja iz kapsule. Na ovaj je način moguće odabirom odgovarajućih uvjeta tiskanja, za već ispitane materijale, proizvesti kapsule koje će imati željeno vrijeme otpuštanja djelatne tvari.

## 5. ZAKLJUČCI

U ovom radu ispitan je utjecaj kuta tiskanja kapsule, brzine tiskanja i temperature ekstrudera na kvalitetu opne i vrijeme otpuštanja *Super-H kapsule*. Kao izlazne veličine za ocjenu kvalitete opne, korišteno je vrijeme oslobađanja bojila iz kapsule te vizualna ocjena kvalitete na temelju stereomikrografija.

Usporedbom stvarnih vrijednosti i onih dobivenih na temelju statističkih modela vidi se da nema statističkog značaja modela u slučaju predviđanja vremena otpuštanja, a što je vidljivo i iz velikog odstupanja stvarnih i procijenjenih vrijednosti. Procjena kvalitete opne moguća je na temelju statističkog modela što je potvrdilo i bolje slaganje eksperimentalnih i procijenjenih vrijednosti.

Iz analize utjecaja pojedinih faktora na vrijeme otpuštanja može se zaključiti da vrijeme otpuštanja raste što je opna kvalitetnija. Manji kut tiskanja i manja brzina će imati za posljedicu opnu koja će kasnije otpustiti djelatnu tvar dok će smanjenje temperature tiskanja pogodovati produljenju vremena otpuštanja.

Iz analize utjecaja pojedinih faktora na kvalitetu opne može se zaključiti da će manji kut tiskanja, manja temperatura i manja brzina imati za posljedicu bolju ocjenu kvalitete opne. Traženjem optimalnih uvjeta nađeno je rješenje koje daje najbolju kvalitetu opne, a to je kut od  $0^\circ$ , temperatura ekstrudera  $180^\circ\text{C}$  i brzina tiskanja  $26,3\text{ mm s}^{-1}$ .

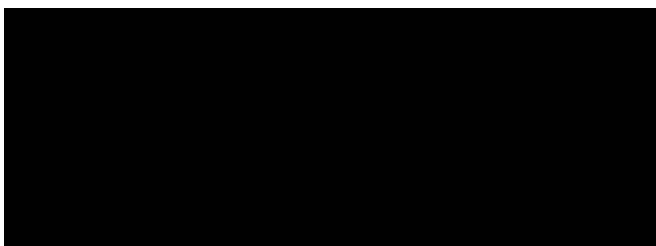
## 6. LITERATURA

- [1] URL: <http://anaruzic.wixsite.com/3dprinter/vrste> (pristup: 3.9.2018.)
- [2] A. Strišćković, 3D ispisne tehnologije, Završni rad, Fakultet elektrotehnike, računarstva i informacijskih tehnologija, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2017.
- [3] M. Glavak, Projektiranje i izrada 3D printera, Diplomski rad, Filozofski fakultet-Odsjek za politehniku, Sveučilište u Rijeci, 2015.
- [4] A. Vidović, 3D printer, Završni rad, Fakultet elektrotehnike, računarstva i informacijskih tehnologija, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2015.
- [5] I. Budimir, 3D printeri, Završni rad, Filozofski fakultet-Odsjek za politehniku, Sveučilište u Rijeci, 2015.
- [6] M. Jezidžić, Analiza parametara 3D tiska, Diplomski rad, Grafički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014.
- [7] Z. Sabati, A. Bernik, N. Prprović, metode rada i odabir materijala za 3D ispis, Međunarodna konferencija Tiskarstvo 2011, Stubičke Toplice, 2011.
- [8] Proto3000, DMLS 3D Printing Technology Overview  
URL: <https://proto3000.com/service/3d-printing-services/technologies/dmls/> (pristup: 3.9.2018.)
- [9] A. Awad, S. J. Trenfield, A. Goyanes, S. Gaisford, A. W. Basit, Reshaping drug development using 3D printing, Drug Discovery Today 23 (2018) 1547-1555.
- [10] URL: <https://www.pharmacist.com/article/fda-approved-3d-printed-drug-available-us> (pristup: 3.9.2018.)
- [11] URL: <https://hr.itcas.info/19276-world-s-first-3d-printed-heart-on-chip-could-help-end-animal-testing> (pristup: 3.9.2018.)
- [12] URL: <https://www.thedoctorschannel.com/view/cancer-patient-receives-worlds-first-3d-printed-rib-cage-implant-video-of-the-week/> (pristup: 3.9.2018.)
- [13] URL: <http://www.flashforge.com/> (pristup: 3.9.2018.)
- [14] URL: <https://pinshape.com/blog/3d-slicer-settings-5-things-you-need-to-know-about-3d-printing-software/> (pristup: 3.9.2018)
- [15] J. F. M. Fernandes, Study of the Influence of 3D Printing Parameters on the Mechanical Properties of PLA, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Portugal, 2016.
- [16] V. Đurđića, Postavljanje i statistička obrada pokusa po split-blok shemi, Poljoprivredni fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1974.
- [17] W. Q. Wu, H. F. Tian, A. M. Xiang, Influence of polyol plasticizers on the properties of polyvinyl alcohol films fabricated by melt processing, J. Polym. Environ. 20 (2012) 63-69.

- [18] URL: <http://www.polymerprocessing.com/polymers/PVOH.html> (pristup: 03.09.2018.)
- [19] K. Kezerić, J. Petanjek, A. Poropat, E. Vukelić, 3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije – od filameta do tablete, Rektorova nagrada, Fakultet kemijskog inženjstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
- [20] B. Hetayothin, Effect of structure and plasticizer on the glass transition of adsorbed polymer, Doctoral Dissertation, Missouri University of Science and Technology, 2010.
- [21] URL: <https://www.sculpteo.com/en/glossary/3d-model-definition/> (pristup: 3.9.2018.)
- [22] G. K. Cooper, Rapid Prototyping Technology, Marcel Dekker Inc., New York, 2001.
- [23] Stat-Ease, Design-Expert 11, Documentation – Split-plot Factorial  
URL: <https://www.statease.com/docs/v11/tutorials/split-plot-multilevel-categoric.html>  
(pristup: 3.9.2018.)
- [24] D. C. Montgomery, Design and Analysis of Experiments, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001.

# ŽIVOTOPIS

Antonija Matal



## OBRAZOVANJE

2015. - sada

Preddiplomski studij kemijskog inženjerstva, Fakultet  
kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

2011. – 2015.

Opća gimnazija Sisak, Sisak

2003. – 2011.

Osnovna škola Galdovo, Sisak

## OSOBNJE VJEŠTINE

Materinski jezik

hrvatski

Ostali jezici

engleski, njemački

Poznavanje rada u programskim  
paketima:

Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint, Outlook)

MatLab

Vozačka dozvola:

AM, B, F, G kategorija