

3D-tiskani oralni dozirni oblici dronedaron- hidroklorida

Kezerić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:794702>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-27**



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

3D-tiskani oralni dozirni oblici dronedaron-hidroklorida

DIPLOMSKI RAD

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

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

Izv. prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

Prof. dr. sc. Ana Vrsalović Presečki

Zagreb, rujan 2019.

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

Ovim se putem želim zahvaliti svima koji su sa mnom proveli mojih 6 godina studiranja i u potpunosti uljepšali to razdoblje.

Draga mentorice, hvala Vam što ste uvijek bili na raspolaganju te na strpljenju i razumijevanju kojih nikad nije nedostajalo. Hvala Vam za uloženi trud i sve znanje koje ste mi prenijeli tijekom ovih godina.

Dragi Matija, želim ti zahvaliti na uvijek ugodnoj radnoj atmosferi, svom vremenu koje si uložio kako bismo završili ovaj rad na vrijeme, ali najveće hvala na vječnoj motivaciji i podršci. Sve si mi omogućio!

Draga Mici, hvala ti što si svako jutro svojom energijom i osmijehom uljepšala moj radni dan.

Veliko hvala i mojoj obitelji koja me uvijek usmjeravala na pravi put i koja je uvijek imala razumijevanja za moje ideje i zahtjeve.

Dragi Stjepane, Nevena i Amiga, hvala vam na svakoj lijepoj riječi, poticaju, savjetu i mudrosti koju ste podijelili sa mnom. Hvala vam što ste uvijek bili tu za mene i dijelili moju muku. Hvala vam na bezbroj predivnih uspomena i što nikad niste sumnjali u mene.

Bez vas bi svako moje postignuće bilo beznačajno.

Za kraj, želim zahvaliti Krivom putu što mi je omogućio brdo nezaboravnih trenutaka, ali i što su mi dopuštali da učim tamo i danju i noću.

SAŽETAK

3D-tiskani oralni dozirni oblici dronedaron-hidroklorida

Tehnologija 3D-tiskanja u zadnje se vrijeme sve češće primjenjuje u farmaceutskoj industriji. Do sada je proizveden niz formulacija, uključujući one koje sadrže više djelatnih tvari, različite geometrije i karakteristika oslobađanja, a sve u svrhu okretanja prema konceptu personalizirane medicine. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati mogućnost primjene aditivne proizvodnje za izradu tableta različitih gustoća ispune koje sadrže djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid. Praćene su promjene koje se događaju od inicijalnog materijala, preko filameta do konačne tablete te utjecaj gustoće ispune tablete na kinetiku oslobađanja dronedarona.

Za proizvodnju filameta pripravljene su dvije različite mješavine koje su sadržavale jednak udio dronedaron-hidroklorida, komercijalnog PVA-filameta i aditiva (poli(etilen-glikol) / sorbitol) te je provedena termogravimetrijska analiza DNR-a. Filamenti su pripremljeni ekstrudiranjem taljenjem pri 170 °C te im je izmjerena promjera i određen sadržaj DNR-a. Dobiveni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta različitih gustoća ispune, postupkom taložnog srašćivanja. Provedeno je ispitivanje *in vitro* oslobađanja dronedarona iz dobivenih tableta te je određen njegov udio u tabletama.

Rezultati ukazuju na to da filament pripremljen iz mješavine koja je sadržavala PEG kao aditiv ima manja odstupanja od ciljanog promjera filameta (1,75 mm) i ciljanog udjela DNR-a (10 %) od filameta pripremljenog iz mješavine koja je sadržavala sorbitol kao aditiv, te da ima pravilnu strukturu. Tablete tiskane iz prethodno navedenog filameta također pokazuju najmanja odstupanja od ciljanog udjela DNR-a te kompaktnu strukturu koja doprinosi ujednačenom *in vitro* oslobađanju djelatne tvari tijekom 28 sati. Iz navedenog se može zaključiti da je mješavina koja sadrži PEG pogodnija za proces ekstrudiranja te 3D-tiskanje tableta. Ispitivanjima je također dokazano da gustoća ispune tablete utječe na kinetiku oslobađanja DNR-a čime je postignuto da se iz jednog filameta, s istim sadržajem DNR-a, mogu dobiti tablete različitih doza.

Ključne riječi: *personalizirana medicina, 3D-tiskanje tableta, dronedaron-hidroklorid, filament, ekstrudiranje taljenjem*

ABSTRACT

3D printed oral dosage forms containing dronedarone hydrochloride

Technology of 3D printing is nowadays widely applied in pharmaceutical industry. A great number of formulations, including those containing multiple drugs, different geometry and release characteristics, have already been made. With them, the concept of personalized medicine is introduced. The aim of this research was to produce tablets that contain dronedarone hydrochloride (DNR), with different tablet infill using additive manufacturing. Transitions that take place from initial material to filaments and finally tablets and the effect of tablet infill on release kinetics of drug have been examined.

Two different blends containing dronedarone hydrochloride (DNR), polyvinyl alcohol filament and additives polyethylene glycol or sorbitol, were made. Thermogravimetric analysis of DNR was conducted. Filaments were produced by hot melt extrusion at 170 °C, their diameter was measured and the content of DNR was determined. Fused deposition modeling was used for 3D printing of tablets with different material infill from the obtained filaments. Release profiles of DNR from manufactured tablets were obtained using *in vitro* tests. Content of DNR in tablets was also determined.

The results indicate that the filament made out of the blend that contains PEG had smooth surface, slighter deviation from the target filament diameter (1,75 mm) and from the expected DNR content (10%) than the filament containing sorbitol. The tablets made from PEG-containing filament also had the slightest deviation of expected DNR content and a compact structure that contributes to uniform release of DNR during 28 hours. This indicates that the blend that contains PEG is more suitable for extrusion process and 3D printing of tablets. It was proved that material infill has influence on release kinetic of DNR and that different tablet infill can be used to provide different doses from single filament.

Key words: *personalized medicine, 3D printing of tablets, dronedarone hydrochloride, filament, hot melt extrusion*

POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA

Skraćenice

| | |
|------|--|
| ABS | – akrilonitril/butadien/stiren |
| AM | – aditivna proizvodnja (<i>Additive Manufacturing</i>) |
| AMF | – datoteka aditivne proizvodnje (<i>Additive Manufacturing File</i>) |
| API | – aktivni farmaceutski sastojak (<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>) |
| ASTM | – Američko društvo za ispitivanje i materijale (<i>American Society for Testing and Materials</i>) |
| BJ | – raspršivanje veziva (<i>Binder Jetting</i>) |
| CAD | – računalno potpomognut dizajn (<i>Computer Aided Design</i>) |
| CDLP | – kontinuirana digitalna obrada svjetla (<i>Continuous Digital Light Processing</i>) |
| DED | – izravno odlaganje energije (<i>Direct Energy Deposition</i>) |
| DLP | – digitalna obrada svjetla (<i>Digital Light Processing</i>) |
| DMLS | – direktno lasersko srašćivanje metala (<i>Direct Metal Laser Sintering</i>) |
| DNR | – dronedaron-hidroklorid |
| DOD | – kapanje na zahtjev (<i>Drop-On-Demand</i>) |
| EBAM | – aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (<i>Electron Beam Additive Manufacturing</i>) |
| EBM | – taljenje pomoću snopa elektrona (<i>Electron Beam Melting</i>) |
| FDA | – Agencija za hranu i lijekove (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| FDM | – taložno srašćivanje (<i>Fused Deposition Modeling</i>) |
| FP | – filament koji sadrži 10 % PEG-a |
| FS | – filament koji sadrži 10 % sorbitola |
| HME | – ekstrudiranje taljenjem (<i>Hot Melt Extrusion</i>) |
| LENS | – izravno taloženje metala laserom (<i>Laser Engineering Net Shape</i>) |
| LOM | – proizvodnja laminiranih objekata (<i>Laminated Object Manufacturing</i>) |
| MJ | – raspršivanje materijala (<i>Material Jetting</i>) |
| MJF | – višefazno mlazno očvršćivanje (<i>Multi Jet Fusion</i>) |
| MP | – mješavina koja sadrži 10 % PEG-a |
| MS | – mješavina koja sadrži 10 % sorbitola |
| NPJ | – raspršivanje nanočestica (<i>Nanoparticle Jetting</i>) |

PA – poliamid

PBF – spajanje u sloju praška (*Powder Bed Fusion*)

PC – polikarbonat

PEG – poli(etilen-glikol)

PMMA – poli(metil-metakrilat)

PVA – poli(vinil-alkohol)

PVA_f – komercijalni PVA filament

PVC – poli(vinil-klorid)

RM – brza proizvodnja (*Rapid Manufacturing*)

RP – brza izrada prototipova (*Rapid Prototyping*)

RT – brza proizvodnja kalupa/alata (*Rapid Tooling*)

SEM – pretražna elektronska mikroskopija (*Scanning Electron Microscopy*)

SLA – stereolitografija (*Stereolithography*)

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

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

SOR – sorbitol

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

TGA – termogravimetrijska analiza (*Thermogravimetric Analysis*)

TP – tableta koja sadrži 10 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem

TP25% – tableta koja sadrži 10 % PEG-a, gustoće ispune 25 %

TP50% – tableta koja sadrži 10 % PEG-a, gustoće ispune 50 %

TP75% – tableta koja sadrži 10 % PEG-a, gustoće ispune 75 %

TP100% – tableta koja sadrži 10 % PEG-a, gustoće ispune 100 %

TS – tableta koja sadrži 10 % sorbitola dobivena 3D-tiskanjem

TS25% – tableta koja sadrži 10 % sorbitola, gustoće ispune 25 %

TS50% – tableta koja sadrži 10 % sorbitola, gustoće ispune 50 %

TS75% – tableta koja sadrži 10 % sorbitola, gustoće ispune 75 %

TS100% – tableta koja sadrži 10 % sorbitola, gustoće ispune 100 %

USP – Američka farmakopeja (*U.S. Pharmacopoeia*)

Simboli

| | |
|--------------------|--|
| a | – vremenska konstanta (Weibullov model) |
| a_0 | – polumjer dozirnog oblika (Hopfenbergov model), m |
| b | – parametar oblika krivulje (Weibullov model) |
| C_0 | – početna koncentracija djelatne tvari (Hopfenbergov model), kg m^{-3} |
| D | – unutarnji promjer mlaznice klipnog ekstrudera, m |
| D_B | – unutarnji promjer kućišta klipnog ekstrudera, m |
| L | – duljina mlaznice klipnog ekstrudera, m |
| k_0 | – konstanta nultog reda koja opisuje brzinu erozije (Hopfenbergov model) |
| K_0 | – konstanta brzine oslobađanja (kinetika nultog reda), $\text{kg m}^{-3} \text{ s}^{-1}$ |
| K_1 | – konstanta brzine oslobađanja (kinetika prvog reda), s^{-1} |
| K_H | – konstanta brzine oslobađanja (Higuchijev model) |
| K_{HC} | – konstanta koja uključuje omjer površine i volumena (Hixson – Crowellov model) |
| K_K | – konstanta brzine oslobađanja (Korsmeyer – Peppasov model) |
| M | – količina lijeka oslobođenog u vremenu t (Weibullov model) |
| M_0 | – ukupna količina oslobođenog lijeka (Weibullov model) |
| n | – broj eksperimentalnih podataka |
| n_{HP} | – eksponent oslobađanja ovisan o geometriji dozirnog oblika (Hopfenbergov model) |
| n_K | – eksponent koji opisuje mehanizam oslobađanja djelatne tvari (Korsmeyer – Peppasov model) |
| N | – broj uzoraka |
| p | – broj parametara modela |
| Q_0 | – početna koncentracija djelatne tvari u otopini, kg m^{-3} |
| Q_t | – koncentracija djelatne tvari u vremenu t , kg m^{-3} |
| Q_∞ | – konačna koncentracija djelatne tvari, kg m^{-3} |
| R^2 | – koeficijent determinacije |
| R^2_{adj} | – prilagođeni koeficijent determinacije |
| t | – vrijeme, s |
| T | – vremenska zadržka (Weibullov model), s |
| V | – brzina gibanja klipa, m s^{-1} |
| y_i | – promatrano svojstvo u uzorku i |

Grčki simboli

- θ – kut suženja
- μ – poznata vrijednost promatranog svojstva
- σ – standardna devijacija
- σ_0 – relativna standardna devijacija, %

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 3 |
| 2.1. ADITIVNA PROIZVODNJA | 3 |
| 2.1.1. Postupak izrade predmeta..... | 5 |
| 2.1.2. Podjela aditivnih tehnologija..... | 8 |
| 2.1.2.1. Fotopolimerizacija..... | 8 |
| 2.1.2.2. Ekstrudiranje materijala | 8 |
| 2.1.2.3. Raspršivanje materijala | 8 |
| 2.1.2.4. Raspršivanje veziva..... | 9 |
| 2.1.2.5. Spajanje u sloju praška..... | 9 |
| 2.1.2.6. Izravno odlaganje energije | 9 |
| 2.1.2.7. Laminiranje | 9 |
| 2.1.3. Aditivna proizvodnja u farmaceutskoj industriji | 10 |
| 2.2. OSLOBAĐANJE DJELATNE TVARI | 13 |
| 2.2.1. Vrste oslobađanja djelatne tvari | 13 |
| 2.2.2. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari | 14 |
| 2.2.3. Kinetika oslobađanja djelatne tvari | 14 |
| 2.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM..... | 17 |
| 2.3.1. Podjela ekstrudera | 17 |
| 2.3.1.1. Klipni ekstruder..... | 17 |
| 2.3.1.2. Pužni ekstruder..... | 18 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 20 |
| 3.1. MATERIJALI..... | 20 |
| 3.1.1. Poli(etilen-glikol) | 20 |
| 3.1.2. Sorbitol | 21 |
| 3.1.3. Dronedaron-hidroklorid..... | 21 |
| 3.1.4. Poli(vinil-alkohol) | 22 |
| 3.2. PRIPREMA MJEŠAVINA ZA EKSTRUDIRANJE | 23 |
| 3.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM..... | 24 |
| 3.4. IZRADA RAČUNALNOG MODELA TABLETE | 25 |
| 3.5. 3D-TISKANJE TABLETE..... | 25 |
| 3.6. OSLOBAĐANJE DJELATNE TVARI | 28 |
| 3.7. METODE KARAKTERIZACIJA..... | 29 |
| 3.7.1. Termogravimetrijska analiza (TGA) | 29 |
| 3.7.2. Stereomikroskop..... | 29 |
| 3.7.3. Pretražni elektronski mikroskop..... | 30 |
| 3.7.4. Određivanje promjera filamenata | 30 |

| | |
|--|----|
| 3.7.5. UV/Vis spektrofotometrija | 30 |
| 3.8. OBRADA PODATAKA | 32 |
| 4. REZULTATI | 33 |
| 4.1. REZULTATI ISPITIVANJA DNR-A..... | 34 |
| 4.2. REZULTATI ISPITIVANJA FILAMENATA | 35 |
| 4.3. REZULTATI ISPITIVANJA TABLETA | 37 |
| 4.3.1. Profili oslobađanja..... | 41 |
| 4.3.2. Kinetički modeli | 45 |
| 5. RASPRAVA..... | 50 |
| 5.1. PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA MJEŠAVINA..... | 50 |
| 5.2. PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA FILAMENATA | 51 |
| 5.3. PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA TABLETA | 53 |
| 5.3.1. Profili oslobađanja..... | 54 |
| 5.3.2. Kinetički modeli | 55 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 57 |
| 7. LITERATURA | 58 |

1. UVOD

Milijuni ljudi diljem svijeta redovni su korisnici tableta i kapsula koje sadrže djelatne farmaceutske sastojke (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient* – API). Oni imaju različite potrebe, različito stanje bolesti, tjelesne karakteristike i različitu povijest bolesti. Već tu je vidljiv problem tradicionalne farmaceutske industrije koja prema svima ima jednak pristup jer proizvodi uniformne kapsule i tablete, uvijek s jednakim sadržajem lijeka. Sustav je osmišljen na taj način zbog jednostavnosti i smanjenja troškova. Naime, tablete se proizvode u velikim količinama na industrijskim tabletirkama u trenutku kada još nije poznato tko će dobiti lijek. Zbog toga je najjednostavnije i najisplativije proizvesti tabletu koja će zadovoljiti potrebu prosječnog korisnika, a osobama koje predstavljaju rubne slučajeve liječnik može preporučiti npr. dvostruku dozu ili prepolovljenu dozu (pola tablete). To je samo donekle opravdano jer su pola doze ili dvostruka doza opet približne količine i ne zadovoljavaju stvarnu potrebu.

Primjenom aditivne proizvodnje (engl. *Additive Manufacturing* – AM) u industriji lijekova moguće je proizvesti tabletu s točnom dozom lijeka koja je potrebna za pojedinog pacijenta. Pod pojmom AM podrazumijeva se proizvodnja računalno dizajniranih trodimenzionalnih predmeta nanošenjem materijala sloj po sloj. Očekuje se da će do 2024. godine tržište aditivne proizvodnje farmaceutika, ili jednostavnije 3D-tiska farmaceutika, vrijediti 1,6 milijardi američkih dolara.^[1] Za usporedbu, 2017. je predviđena vrijednost tog tržišta za 2030. godinu bila 522 milijuna američkih dolara.^[2] Od cijele industrije aditivnih tehnologija, 2016. godine samo je 1,6 % ulaganja bilo u primjenu aditivnih tehnologija u medicini i farmaciji, a očekuje se da će 2026. udio ulaganja u taj sektor iznositi 21 %.^[3] Ulaganja nisu ograničena samo na 3D-tisak tableta, nego i na razvoj i izradu 3D-tiskanih implantata, 3D-tiskanih organa itd.

Eksplozivni rast tržišta 3D-tiskanih lijekova (tableta i kapsula) određen je brojnim prednostima u odnosu na tradicionalnu proizvodnju lijekova poput već navedenog preciznog doziranja lijeka, ali i mogućnosti postizanja oslobađanja lijeka na pravom mjestu i u pravo vrijeme unutar tijela. Također, prototip lijeka može biti proizveden znatno brže nego na tradicionalan način te je moguće razviti širok spektar veličina tableta, sadržaja lijeka, ali i boje i oblika tableta. 3D-tiskanjem lijeka medicina uistinu postaje personalizirana jer pacijent može dobiti tabletu bilo kojeg oblika, boje, doze i profila oslobađanja. U budućnosti će biti moguće proizvesti i tabletu s više različitih djelatnih tvari za primjenu kod pacijenata koji imaju više

različitih bolesti što je posebno pogodno kod starijih osoba kojima nije jednostavno svakodnevno se snaći u mnoštvu lijekova.

Korak prema ostvarenju zasigurno je odobrenje američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) da se lijek *Spritam* smije proizvoditi 3D-tiskanjem te da je takav jednako koristan i djelotvoran kao i konvencionalno proizveden lijek. *Spritam* služi za ublažavanje epileptičnih napada, a u tom je slučaju potrebno trenutno djelovanje lijeka što nije bilo moguće postići tradicionalnim tehnologijama.^[4]

Cilj provedenog istraživanja je ispitati mogućnost primjene aditivne proizvodnje za izradu tablete koja sadrži djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid i pratiti promjene koje se događaju od inicijalnog materijala, preko filameta do konačne tablete. Korištene su različite polimerne mješavine i gustoće ispune tableta te su ispitane karakteristike pripremljenih filamenata i tiskanih tableta.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. ADITIVNA PROIZVODNJA

Brza izrada prototipova (engl. *Rapid Prototyping* – RP) počela se razvijati 1980-ih godina i tada se upotrebljavala samo za izradu prototipova. Usporedno se razvijala i brza proizvodnja kalupa/alata (engl. *Rapid Tooling* – RT), koja je zajedno s RP činila brzu proizvodnju (engl. *Rapid Manufacturing* – RM).^[5]

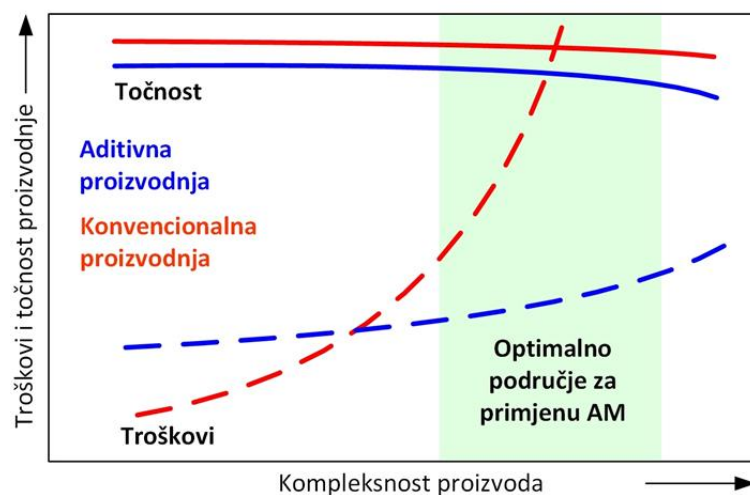
Pojam RP koristi se u mnogim industrijama kako bi se opisao proces brze izrade modela koji su služili za vizualizaciju u procesu razvoja proizvoda. Poznato je da su za potpuno razumijevanje namjere dizajnera modeli puno korisniji od crteža ili grafičkih predodžbi objekata. Dok su crteži brži i jednostavniji za izradu, modeli su gotovo uvijek potrebni za potpunu validaciju dizajna. U kontekstu razvoja proizvoda, pojam RP je bio široko korišten za opis tehnologija koje su izrađivale fizičke prototipove direktno iz digitalnih podataka. Korisnici RP tehnologije su shvatili da ovaj pojam nije adekvatan te da ne opisuje učinkovito novije primjene ove tehnologije. Zbog poboljšanja kvalitete izlaza, većina proizvoda se danas direktno izrađuje u ovim uređajima te ih stoga nije moguće nazivati 'prototipovima'. Također, pojam brze izrade prototipova zanemaruje osnovni princip ovih tehnologija koji se temelji na proizvodnji objekata korištenjem aditivnog pristupa. Međunarodna organizacija Američko društvo za ispitivanje i materijale (engl. *American Society for Testing and Materials* – ASTM International) je 2009. godine osnovala Odbor F42 unutar kojeg je odlučeno da je potrebno uvesti novu terminologiju.^[6]

Odbor uvodi pojam aditivne proizvodnje i definira ju kao proces povezivanja materijala sloj po sloj pri izradi objekata izravno iz 3D-računalnih modela. Sinonimi za aditivnu proizvodnju su: aditivna izrada, aditivni procesi, aditivne tehnike, aditivna slojevita proizvodnja, slojevita proizvodnja, izrada slobodnih oblika, a široj javnosti je najpoznatija kao tehnologija 3D-tiska ili 3D-printanje.^[7-9]

Aditivna proizvodnja predstavlja još jedan od tehnoloških napredaka koji je omogućio prijelaz s analognih na digitalne procese. Osnovni princip ove tehnologije zasniva se na tome da model, stvoren korištenjem trodimenzionalnog dizajna potpomognutog računalom (engl. *Computer Aided Design* – CAD), može biti direktno izrađen bez potrebe za planiranjem procesa. AM značajno pojednostavljuje proces proizvodnje kompleksnih 3D objekata izravno iz CAD podataka. Ostali proizvodni procesi zahtijevaju opreznu i detaljnu analizu geometrije

objekta kako bi se utvrdili redoslijed proizvodnje različitih dijelova, potrebni alati i procesi te dodatni pribor nužan za dobivanje željenog proizvoda. S druge strane, za aditivnu proizvodnju su potrebne samo osnovne informacije o dimenzijama, niska razina razumijevanja principa rada AM uređaja i značajke materijala koji će se koristiti.^[6]

Također, konvencionalna proizvodnja temelji se na oblikovanju predmeta uklanjanjem materijala što rezultira velikom količinom otpada. Osim male količine otpadnog materijala, aditivna proizvodnja ne zahtijeva izradu niti upotrebu alata, a potreba za naknadnom obradom proizvoda je minimalna. Prema tome, AM omogućava znatnu uštedu materijala i vremena zbog čega se smatra ekonomičnijom tehnologijom. Preferirana je i s ekološkog gledišta zbog toga što značajno smanjuje ispuštanje ugljikovog dioksida i štetnih nusprodukata u okoliš. Još jedna prednost aditivne proizvodnje očituje se u jednostavnom razvoju i proizvodnji objekata koji su složeni s obzirom na geometriju ili unutrašnju strukturu, kakvi se ne mogu lako i jeftino proizvesti konvencionalnim načinom (slika 1). AM pruža „slobodu dizajna“ korisnicima čime je omogućena izvedba jedinstvenih proizvoda. Međutim, ako se radi o velikim proizvodima relativno jednostavnog oblika, aditivna proizvodnja nije najbolji izbor, iako će se s vremenom, razvojem bržih i jeftinijih AM sustava, to vjerojatno promijeniti.^[8, 10]

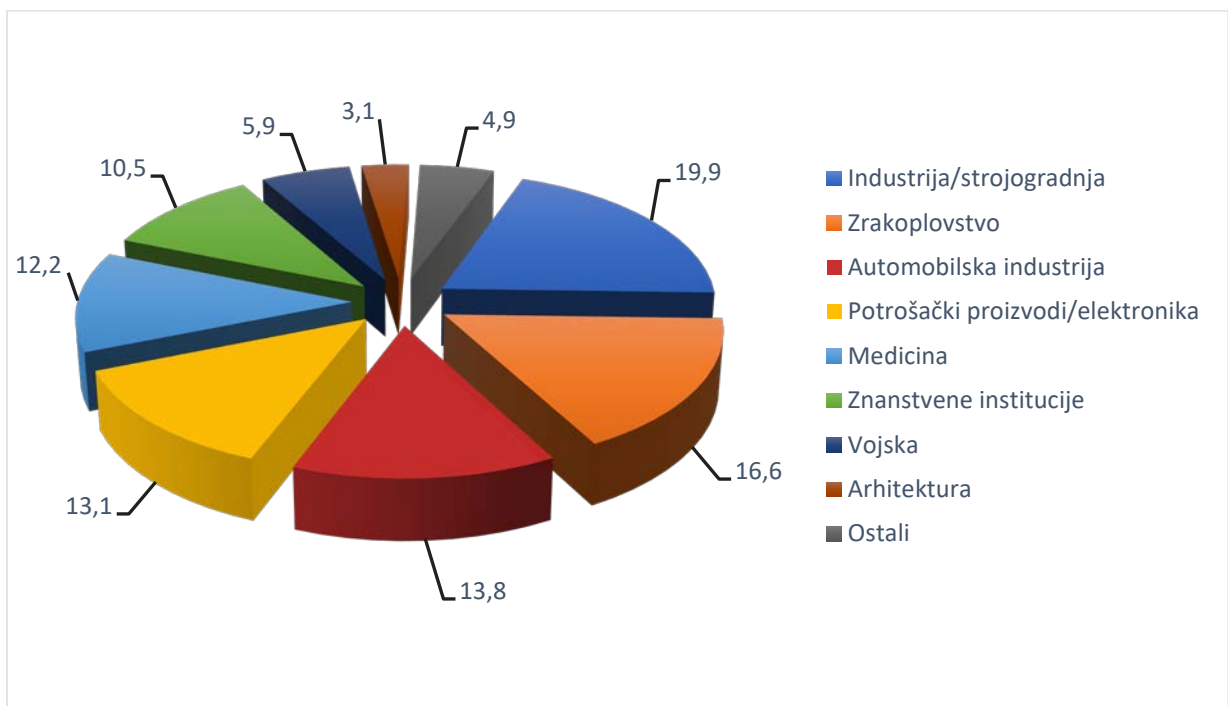


Slika 1. Prikaz optimalnog područja primjene aditivne proizvodnje

U postupcima aditivne proizvodnje najčešće se upotrebljavaju polimerni materijali, kao akrilonitril/butadien/stiren (ABS), poliamid (PA), polikarbonat (PC), poli(metil-metakrilat) (PMMA), poli(vinil-klorid) (PVC), poliuretani, epoksidne smole, ali i čelik, aluminij, titan i druge lake legure. Pri odabiru materijala najvažniji čimbenici su mehanička svojstva, pogodnost

za korištenje, jednostavnost završne obrade, niža cijena materijala te olakšano rukovanje i skladištenje.^[5]

Aditivna se proizvodnja u sve većoj mjeri razvija i primjenjuje u različitim proizvodnim sektorima npr. zrakoplovstvu, automobilske industriji, medicini, znanstvenim institucijama itd. (slika 2), a pojavom jeftinijih sustava za aditivne postupke povećava se dostupnost tehnologije pojedincima. Danas se AM postupcima mogu izraditi razni proizvodi poput namještaja, zubnih proteza, medicinskih implantata pa čak i kuća.^[8, 10]



Slika 2. Područja primjene aditivne proizvodnje u svijetu 2016. godine u postotcima ^[11]

2.1.1. Postupak izrade predmeta

Princip rada aditivne proizvodnje zasniva se na proizvodnji objekata dodavanjem materijala u slojevima. Konačni objekt bit će aproksimacija CAD modela. Što je svaki pojedini sloj tanji to će konačni proizvod biti bliže originalu (slika 3). Svi AM uređaji danas koriste pristup koji je baziran na slojevima. Najveće razlike između uređaja očituju se u materijalima koji se mogu koristiti, načinu izrade slojeva te načinu na koji su slojevi međusobno povezani. Te će razlike odrediti faktore kao što su brzina izrade objekta, opseg potrebne naknadne obrade, potrebna veličina AM uređaja te cijena uređaja i cjelokupnog procesa.^[6]



Slika 3. CAD prikaz objekta i utjecaj različite debljine sloja na proces 3D-tiskanja ^[6]

U svim AM postupcima, neovisno o tehnologiji ispisa, faze izrade su jednake, a sastoje se od 8 koraka (slika 4) ^[6, 12]:

1. Izrada CAD modela

Prvi korak svih AM postupaka je izrada 3D modela koji potpuno opisuje vanjsku geometriju. To uključuje upotrebu gotovo bilo kojeg profesionalnog CAD programa.

2. Pretvaranje CAD modela u STL datoteku

Nakon što je konstruiran, model se može iz CAD programa spremiti u procesne datoteke od kojih su najučestalije STL (engl. *Standard Tessellation Language*) i AMF (engl. *Additive Manufacturing File*). Procesne datoteke opisuju vanjske zatvorene površine originalnog CAD modela i čine osnovu za rezanje modela u slojeve.

3. Prebacivanje STL datoteke na AM uređaj

STL datoteka koja opisuje objekt mora biti prebačena na AM uređaj gdje se podešavaju osnovne postavke potrebne za izradu kao što su veličina, pozicija i orijentacija objekta.

4. Podešavanje parametara AM uređaja

Da bi proizvodnja bila uspješna, uređaj za 3D-tiskanje mora biti pravilno podešen. Potrebno je podesiti parametre kao što su visina sloja, brzina tiskanja, radna temperatura itd.

5. Izrada objekta

Izrada objekta je uglavnom automatizirani proces koji se može provoditi bez nadzora. Potrebno je jedino površno praćenje procesa kako se ne bi dogodila nikakva pogreška tijekom rada kao npr. potrošnja materijala i slično.

6. Uklanjanje objekta

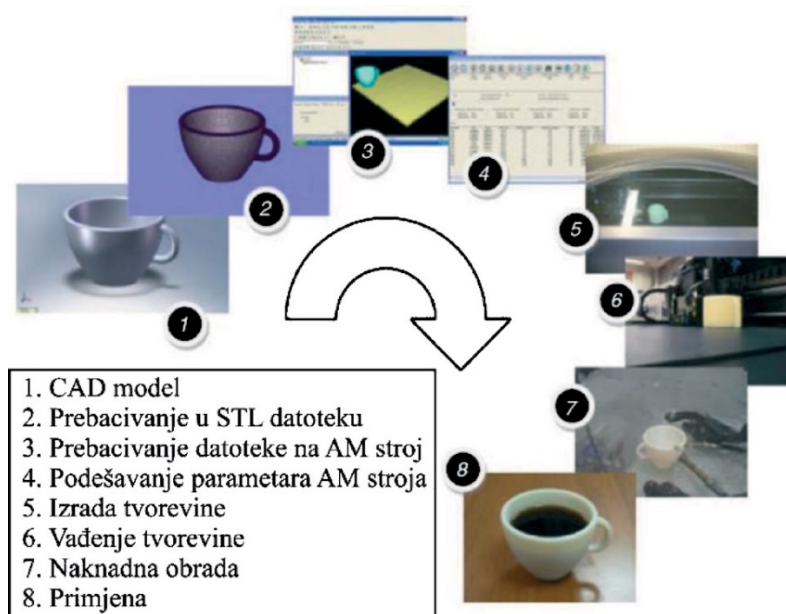
Nakon što je objekt izrađen, potrebno ga je ukloniti iz uređaja pri čemu treba voditi računa o tome da je temperatura u radnom prostoru uređaja dovoljno niska za sigurno rukovanje.

7. Naknadna obrada

Objekt može zahtijevati neku količinu dodatne obrade prije nego li bude spreman za upotrebu kao što su npr. uklanjanje viška materijala, odstranjivanje potporne strukture, obrada površine, bojenje itd.

8. Primjena

Nakon tiskanja i eventualne naknadne obrade, predmet željenog oblika, materijala i svojstava spreman je za primjenu.



Slika 4. Postupak izrade predmeta aditivnom proizvodnjom

2.1.2. Podjela aditivnih tehnologija

Danas je razvijen veliki broj različitih aditivnih tehnologija, a prema normi ISO / ASTM52900-15 dijele se u sedam kategorija koje su opisane u nastavku. ^[7, 13-15]

2.1.2.1. Fotopolimerizacija

Fotopolimerizacija (engl. *Vat Photopolymerization*) se odvija kada je kapljevita fotopolimerna smola izložena svjetlosti određene valne duljine koja zatim pokreće polimerizaciju i stvrdnjava izložena područja.

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

2.1.2.2. Ekstrudiranje materijala

Ekstrudiranje materijala (engl. *Material Extrusion*) temelji se na taljenju termoplastičnog filameta u ekstruderu 3D-printera i istiskivanju rastaljenog materijala kroz mlaznicu na radnu podlogu. Predmet nastaje nanošenjem sloja na sloj.

Tehnologija koja pripada ovoj grupi: taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling* – FDM).

2.1.2.3. Raspršivanje materijala

Tehnologije raspršivanja materijala (engl. *Material Jetting*) koriste fotopolimere, metale ili vosak koji stvrdnjavaju tijekom izlaganja UV zračenju ili povišenim temperaturama. Kapljice materijala nanose se sloj po sloj kako bi se izradio objekt.

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi: raspršivanje materijala (engl. *Material Jetting* – MJ), raspršivanje nanočestica (engl. *Nanoparticle Jetting* – NPJ) i kapanje na zahtjev (engl. *Drop-On-Demand* – DOD).

2.1.2.4. Raspršivanje veziva

Raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting*) je postupak doziranja vezivnog sredstva na praškasti sloj za izradu objekta sloj po sloj. Ti se slojevi vežu jedan za drugi i tvore čvrstu komponentu.

Tehnologija koja pripada ovoj grupi: raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting* -BJ).

2.1.2.5. Spajanje u sloju praška

Tehnologije spajanja u sloju praška (engl. *Powder Bed Fusion* – PBF) koriste praškaste materijale koji se međusobno sjedinjuju taljenjem pomoću izvora topline poput lasera ili snopa elektrona. Prah koji tijekom procesa okružuje objekt djeluje kao potporni materijal, a nakon završetka procesa se uklanja.

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

2.1.2.6. Izravno odlaganje energije

Izravnim odlaganjem energije (engl. *Direct Energy Deposition* – DED) objekt se proizvodi izravnim taljenjem materijala pomoću lasera ili snopa elektrona te se materijal polaže na podlogu, sloj po sloj. Najčešće se koriste metalne žice ili prašci.

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi: izravno taloženje metala laserom (engl. *Laser Engineering Net Shape* – LENS) i aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Additive Manufacturing* – EBAM).

2.1.2.7. Laminiranje

Laminiranje (engl. *Sheet Lamination*) je postupak u kojem se listovi materijala međusobno slažu i spajaju kako bi se dobio predmet. Papir i plastika mogu se laminirati

lijepljenjem ili kemijskim postupkom, a metali ultrazvučnim zavarivanjem ili lemljenjem. Nakon što je objekt izrađen nepotrebni dijelovi izrezuju se sloj po sloj i uklanjaju.

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

2.1.3. Aditivna proizvodnja u farmaceutskoj industriji

U današnje vrijeme gotovo svi redovito koriste farmaceutske pripravke. Tablete ublažavaju simptome i liječe bolesti, čime poboljšavaju kvalitetu života, međutim ne smijemo ignorirati nuspojave i poteškoće koje se javljaju prilikom njihove konzumacije. Nedavna su istraživanja pokazala da više od 50 % korisnika pati od poteškoća vezanih uz uzimanje tableta i kapsula – od svakodnevnog uzimanja velikih količina tableta kod starijih osoba do izbjegavanja lijekova zbog neugodnog okusa ili poteškoća prilikom gutanja. Konvencionalni načini proizvodnje farmaceutskih pripravaka koriste standardne formulacije lijekova koje su primjenjive u masovnoj proizvodnji, ali ne daju odgovore na sve izazove s kojima su suočeni potrošači. Farmaceutskoj industriji je potrebna moćnija tehnologija pomoću koje bi se ostvarila personalizacija lijekova kako bi se zdravstvena skrb prilagodila potrebama pacijenata.^[16]

Predviđa se da će 3D-tiskanje biti vrlo revolucionarna tehnologija unutar farmaceutskog sektora. Glavne prednosti leže u proizvodnji malih količina lijekova od kojih svaki ima prilagođenu dozu, oblik, veličinu i karakteristike oslobađanja. Proizvodnja lijekova na taj način može uvelike olakšati personalizirani pristup liječenju u kojem leži bliska budućnost svjetske medicine.^[17]

Tvrtka Aprelia Pharmaceuticals je 2015. godine razvila ZipDose tehnologiju za 3D-tiskanje lijekova koja omogućuje brzu razgradnju lijekova velikih doza. Tom je tehnologijom proizvedena tableta Spritam® (slika 5) namijenjena kontroli napadaja epilepsije. Spritam® je prva odobrena i komercijalizirana 3D-tiskana tableta od strane FDA. Visoko porozna struktura, kakva se ne može postići tradicionalnim načinom proizvodnje, omogućuje da se Spritam tableta odmah otopi u kontaktu sa slinom čime se skraćuje postupak od unosa do djelovanja te pomaže pacijentima koji imaju poteškoća s gutanjem tableta (disfagijom).^[16, 18]



Slika 5. Lijek *Spritam*® ^[16]

Tehnologija 3D-tiskanja je često prisutna u farmaceutskoj industriji i ubrzano raste. Do sada je proizvedeno niz formulacija, uključujući one koje sadrže više djelatnih tvari, različite geometrije i karakteristika oslobađanja, a glavne prednosti i nedostaci 3D-tiskanih tableta dane su u tablici 1.

Tablica 1. Prednosti i nedostaci procesa za proizvodnju lijekova 3D-tiskanjem ^[17]

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

U ranim fazama razvoja lijekova ključna je fleksibilnost doziranja, a 3D-tiskanje omogućuje jednostavnu manipulaciju doza promjenama dimenzija ili gustoćom ispune tableta. Također, primjena tehnologije 3D-tiskanja može dovesti do značajnog smanjenja potrebnih investicija u materijale, uređaje i rad u početnim fazama istraživanja djelovanja lijeka (laboratorijska i klinička testiranja). Prednost leži u maloj cijeni i dimenzijama 3D-printera te brzini proizvodnje prototipova lijeka što je bitno u ranim fazama istraživanja.

Od uvođenja projekta *Precision Medicines Initiative*, 2015. godine u SAD-u, povećan je naglasak na odmicanje od principa „ista veličina za sve“ i približavanje konceptu personaliziranja doze. Masovnom proizvodnjom tableta proizvodi se samo nekoliko različitih doza lijekova i to najčešće onih koje zadovoljavaju potrebe većine populacije. Međutim, jasno je da jedna količina ne odgovara svima i da zahtjevi pacijenata variraju s obzirom na njihov genetički profil, stanje bolesti i druge faktore poput dobi, spola i tjelesne težine.^[17]

Pridržavanje propisane terapije može predstavljati izazov kada je riječ o djeci, stoga se predviđa razvoj 3D-programskog paketa u koji će se moći unijeti informacije o djetetu (npr. tjelesna težina, maksimalna veličina tablete koja se može progutati i potrebna doza). Takav dizajn programa bio bi koristan za dobivanje lijeka s potrebnim dimenzijama i dozom. Također, program bi mogao predvidjeti kinetiku oslobađanja na temelju površine i geometrije dozirnog oblika koji se ispisuje. Fleksibilnim procesom ispisa ne samo da su doze precizne, već su ispunjene i individualne želje djece kad je riječ o boji ili obliku. Takvim približavanje lijeka bolesniku potencijalno se povećava uspjeh terapije.^[17, 19]

Do sada još uvijek nije razvijen idealni 3D-printer za proizvodnju personaliziranih lijekova. Idealni printer trebao bi imati razumnu cijenu, proizvodio bi različite dozirne oblike na siguran i pouzdan način, imao bi malu potrošnju i jednostavno sučelje prilagođeno za širu javnost. Kako bi se ova tehnologija razvila i primijenila u kliničkoj praksi, potreban je multidisciplinarni pristup i uključivanje tima proizvođača 3D-printera, formulacijskih stručnjaka, dobavljača i farmaceutskih stručnjaka. Budućnost 3D-printanja lijekova i personalizirane medicine ovisi o konsenzusu navedenih strana.^[17]

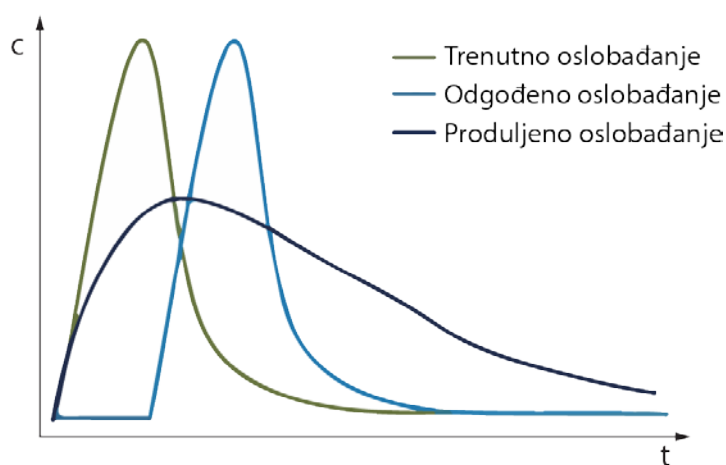
2.2. OSLOBAĐANJE DJELATNE TVARI

Oslobađanje djelatne tvari je proces u kojem se djelatna tvar izdvaja iz matrice čvrstog dozirnog oblika u otopinu probavnog sustava. Djelatna se tvar zatim podvrgava apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju te postaje dostupna farmakološkom djelovanju. Noyes i Whitney su 1897. godine objavili članak po nazivom *Rate of solution of solid substances in their own solution*, što je prvi poznati rad vezan uz ispitivanje oslobađanja djelatne tvari.^[20-22]

2.2.1. Vrste oslobađanja djelatne tvari

Oslobađanje djelatne tvari može se opisati na nekoliko načina: trenutno, modificirano, odgođeno, produljeno, kontrolirano i impulsno oslobađanje (slika 6).

Trenutno oslobađanje (engl. *Immediate release*) odnosi se na otapanje djelatne tvari bez namjere za odgađanjem ili produljenjem oslobađanja ili apsorpcije lijeka. Modificirano oslobađanje (engl. *Modified release*) uključuje odgođeno i produljeno oslobađanje. Odgođeno oslobađanje (engl. *Delayed release*) je ono u kojem se oslobađanje lijeka odgađa dok tableta ne izađe iz želuca čime se sprječava uništavanje ili deaktivacija lijeka djelovanjem želučanih sokova. Produljeno oslobađanje (engl. *Extended release*) je vrsta oslobađanja gdje je lijek, nakon gutanja, na raspolaganju tijekom dužeg razdoblja. Kontrolirano oslobađanje (engl. *Controlled release*) uključuje produljeno i impulsno oslobađanje. Impulsno oslobađanje (engl. *Pulsatile release*) sastoji se od vremenskog perioda u kojem nema oslobađanja (engl. *Lag time*) i perioda brzog i potpunog oslobađanja lijeka.^[21, 23, 24]

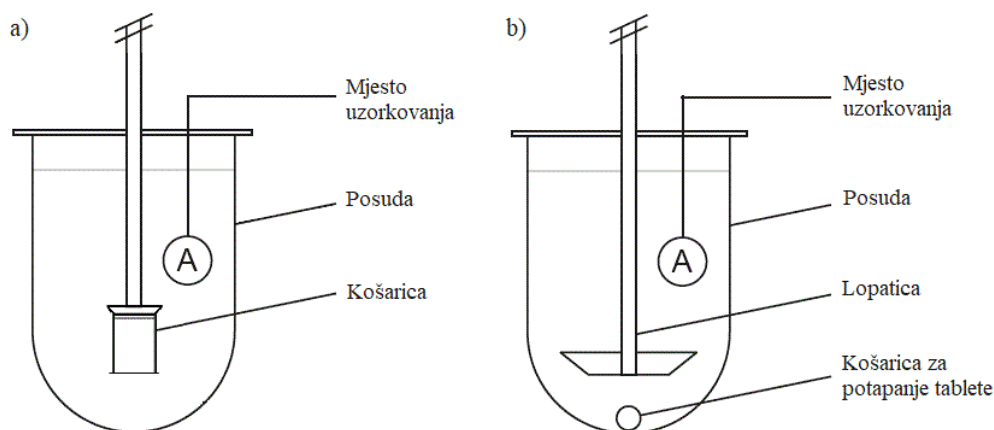


Slika 6. Usporedba trenutnog, odgođenog i produljenog profila oslobađanja djelatne tvari ^[25]

2.2.2. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari

Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari (engl. *Dissolution test*) standardizirana je metoda mjerenja brzine oslobađanja lijeka iz dozirnog oblika. *Dissolution* testiranje predstavlja *in vitro* metodu kojom se opisuje ekstrakcija API-ja iz čvrstog dozirnog oblika, a rezultati ispitivanja mogu ukazati na učinkovitost *in vivo* oslobađanja djelatne tvari. Primjenjuje se u farmaceutskoj industriji za optimizaciju formulacija i kontrolu kvalitete.^[20, 22]

Razvoj *dissolution* metode uključuje odabir odgovarajuće aparature, medija i hidrodinamike. Odabir aparature za ispitivanje ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima dozirnog oblika. Standardne industrijske metode testiranja čvrstih dozirnih oblika su prema europskoj farmakopeji (engl. *European Pharmacopoeia*) naprava s košaricom (Aparatura 1) i naprava s lopaticom (Aparatura 2) (slika 7). One su jednostavne, izdržljive i dovoljno fleksibilne za testiranje niza različitih lijekova, a primjenjuju se diljem svijeta. U napravi s lopaticom najčešće se ispituju tablete s trenutnim, modificiranim ili produljenim oslobađanjem dok se u napravi s košaricom ispituju kapsule i tablete koje bi plutale u otopini.^[20, 26, 27]



Slika 7. Aparatura za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari;

a) naprava s košaricom, b) naprava s lopaticom^[28, 29]

2.2.3. Kinetika oslobađanja djelatne tvari

Prilikom razvoja i proizvodnje novih čvrstih dozirnih oblika bitno je osigurati da se oslobađanje djelatne tvari odvija na prikladan način te se stoga farmaceutska industrija danas fokusira na proučavanje oslobađanja djelatne tvari. Oslobađanje djelatne tvari iz čvrstog dozirnog oblika opisano je kinetičkim modelima u kojima je oslobođena količina lijeka (Q)

funkcija vremena provedbe testiranja (t), $Q = f(t)$. Na kinetiku oslobađanja djelatne tvari mogu utjecati vrsta lijeka, njegov polimorfni oblik, kristaliničnost, veličina čestica, topljivost i doza.^[30]

Postoji veliki broj kinetičkih modela koji opisuju cjelokupno oslobađanje lijeka iz dozirnog oblika, a metode pristupa istraživanju kinetike oslobađanja lijeka mogu se svrstati u 3 kategorije:

1. Statističke metode (istraživačke metode analize podataka, MANOVA, ANOVA),
2. Metode ovisne o modelu (kinetika nultog i prvog reda, Higuchijev model, Hixson – Crowellov model, Weibullov model...) i
3. Metode neovisne o modelu (faktor razlike f_1 i faktor sličnosti f_2).

Statističke metode i metode neovisne o modelu razvijene su statističkim i numeričkim postupcima izrade modela dok su metode ovisne o modelu dobivene iz empirijskih korelacija s provedenim eksperimentima. U tablici 2 navedeni su kinetički modeli koji se najčešće upotrebljavaju za opis oslobađanja djelatne tvari.^[30, 31]

Tablica 2. Podjela metoda ovisnih o modelu i primjena pojedinih modela ^[30, 31]

| METODE OVISNE O MODELU | | |
|----------------------------|---|--|
| KINETIČKI MODEL | PRIMJENA | JEDNADŽBA |
| Kinetika nultog reda | Ne raspadajući dozirni oblici s produljenim oslobađanjem (npr. obložene tablete, osmotski sustavi...) | $Q_t = Q_0 + K_0 t$ |
| Kinetika prvog reda | Porozni dozirni oblici s vodotopljivim djelatnim tvarima | $\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$ |
| Higuchijev model | Dozirni oblici s modificiranim oslobađanjem (npr. tablete s vodotopljivim djelatnim tvarima, transdermalni sustavi) | $Q_t = K_H t^{1/2}$ |
| Hixson – Crowellov model | Sustavi kod kojih postoje promjene u površini i promjeru čestica ili tableta | $Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_{HC} t$ |
| Korsmeyer – Peppasov model | Oslobađanje kod polimernih sustava | $\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_K t^{n_K}$ |
| Weibullov model | Različiti profili oslobađanja djelatne tvari; za usporedbu oslobađanja lijeka iz matrica | $M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \right]$ |
| Hopfenbergov model | Opis heterogene erozije pločastih, sferičnih i cilindričnih dozirnih oblika | $\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^{n_{HP}}$ |

Transport lijeka i njegovo oslobađanje često su izazvani različitim fizikalnim ili kemijskim fenomenima zbog čega je teško ili čak nemoguće postići da ih matematički model opisuje na pravi način. Odabir najboljeg modela provodi se određivanjem koeficijenta determinacije R^2 kako bi se utvrdilo kakvo je slaganje modela i eksperimentalnih podataka. Međutim, vrijednost R^2 je često veća što model sadrži više parametara te se stoga za usporedbu modela koji ne sadrže jednak broj parametara koristi prilagođena vrijednost koeficijenta determinacije R^2_{adj} :

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

gdje je n broj eksperimentalnih podataka, a p broj parametara modela. Dakle, najbolji model je onaj koji ima najveću vrijednost R^2_{adj} .^[30]

2.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM

Ekstrudiranje taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion* – HME) je kontinuirani mehanički i termički proces u kojem se materijal pomoću klipa ili puža prisiljava na gibanje, miješanje i smicanje kroz ekstruder. Taljevina se protiskuje kroz mlaznicu (dizu), a istisnuti polimer očvršćuje u ekstrudat. Kod plastomera, istisnuti ekstrudat očvršćuje geliranjem ili hlađenjem dok kod duromera očvršćuje kemijskim reakcijama polimerizacije i umreživanja. Ekstrudiranjem se najčešće prerađuju plastomeri, a kao rezultat se dobivaju razni proizvodi poput cijevi, filmova, folija, štapova itd.^[32, 33]

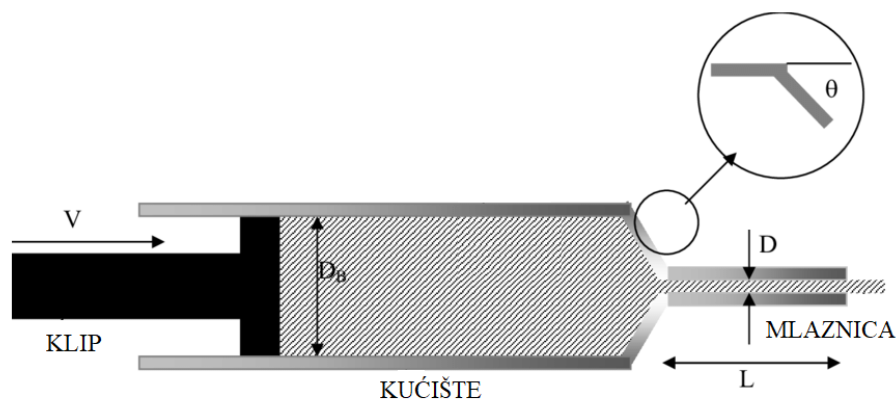
Primjena HME započela je 1930-ih te je ta tehnologija brzo postala široko korištena za preradu plastike, gume i u prehrambenoj industriji. Početkom 1970-ih primjena se proširila na farmaceutsku industriju, a korištena je za razvoj formulacija i produkata te samu proizvodnju. HME prevodi komponente u amorfnu strukturu s ujednačenim oblikom i gustoćom čime se povećava brzina oslobađanja lijekova slabo topljivih u vodi. Između ostalog, HME nalazi svoju primjenu u maskiranju okusa lijekova, poboljšanju bioraspoloživosti djelatnih tvari te postizanju kontroliranog oslobađanja.^[34]

Prednost ove tehnologije u usporedbi s konvencionalnim farmaceutskim procesima očituje se u većoj učinkovitosti oslobađanja djelatne tvari iz konačnog proizvoda, povećanoj topljivosti i bioraspoloživosti sastojaka netopljivih u vodi, kraćem vremenu proizvodnje i većoj ekološkoj prihvatljivosti (izbjegnuta upotreba otapala). Međutim, HME ima i nekoliko nedostataka kao što je ograničen broj polimera koji se mogu primjenjivati te postoji mogućnost narušavanja stabilnosti djelatne tvari ili polimera zbog djelovanja visoke temperature.^[35]

2.3.1. Podjela ekstrudera

2.3.1.1. Klipni ekstruder

Klipni ekstruder (engl. *Ram extruder*) (slika 8) najjednostavniji je tip ekstrudera koji se sastoji od zagrijanog kućišta i klipa kojim se upravlja hidraulički ili mehanički. Pomični klip može stvoriti visoki tlak za potiskivanje materijala kroz kućište do kalupa koji materijalu daje željeni oblik. Za klipni je ekstruder bitno da se brzina klipa održava konstantnom budući da o tome ovisi ujednačenost debljine proizvoda. Ovisno o smjeru kretanja klipa, ekstruder može biti horizontalno ili vertikalno orijentiran. Klipni ekstruderi se ne koriste često zbog temperaturne neujednačenosti i neodgovarajućeg miješanja.^[33, 36, 37]



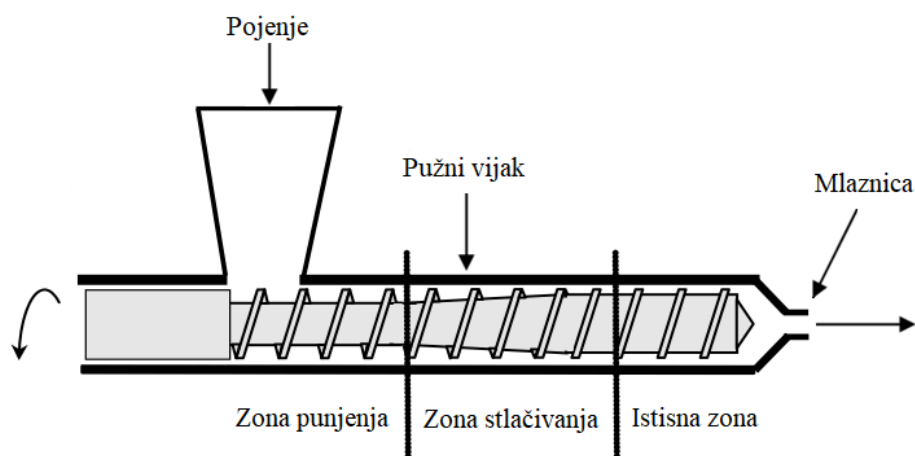
Slika 8. Shematski prikaz horizontalno orijentiranog klipnog ekstrudera

(V – brzina gibanja klipa, D_B – unutarnji promjer kućišta, D – unutarnji promjer mlaznice, L – duljina mlaznice, θ – kut suženja)

2.3.1.2. Pužni ekstruder

Pužni ekstruder (engl. *Screw extruder*) (slika 9) sastoji se od cilindra unutar kojeg je smješten pužni vijak čija je uloga miješanje i transport materijala. Materijal se unutar cilindra zagrijava i tali pomoću grijača, pužni ga vijak doprema do mlaznice kroz koju se istiskuje te slijedi hlađenje ekstrudata.

Kod pužnog ekstrudera razlikujemo tri zone: 1. zona punjenja (zona uvlačenja), 2. zona stlačivanja i 3. istisna zona. U zoni punjenja pužni vijak uvlači polimer i dalje ga transportira do zone stlačivanja u kojoj se materijal stlači i pretvara u taljevinu. U istisnoj zoni pužni vijak istiskuje dobro homogeniziranu i izmiješanu taljevinu.^[32]



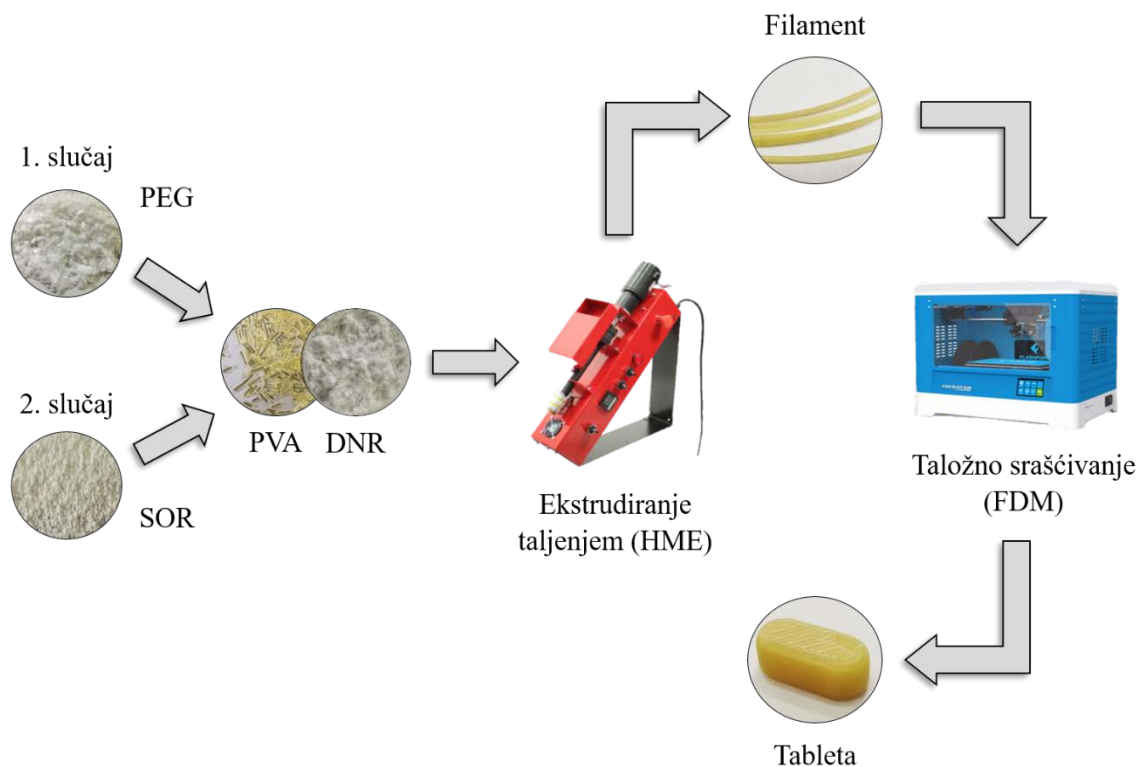
Slika 9. Shematski prikaz pužnog ekstrudera

Razlikujemo dvije vrste pužnih ekstrudera – jednopužni i dvopužni. Osnovna razlika među njima je u mehanizmu transporta. Naime, kod jednopužnih ekstrudera transport materijala odvija se zbog razlike sila trenja i smicanja na mjestima dodira materijala s pužnim vijkom i cilindrom dok je kod dvopužnih ekstrudera onemogućeno okretanje materijala s pužnicom. Također, jednopužni se ekstruderi prvenstveno koriste za taljenje i transport polimera koji se prevode u kontinuirane oblike dok se dvopužni ekstruderi upotrebljavaju za taljenje te miješanje polimera s raznim aditivima (npr. djelatnim tvarima, pigmentima, plastifikatorima...). Dvopužni ekstruderi koriste se i za preradu praha koji se teško transportira kroz cilindar.^[32, 33, 38]

Dvopužni ekstruderi imaju niz prednosti u odnosu na jednopužne, a neke od njih su: jednostavnije održavanje i čišćenje zbog sposobnosti samočišćenja, moguća primjena širokog raspona materijala s obzirom na veličinu čestica, ali i vrlo viskoznih, ljepljivih i vlažnih materijala, manja sklonost pregrijavanju te manje izraženo pulsiranje materijala na izlazu. Glavni nedostaci su znatno veća cijena i potrošnja energije te složenija instalacija i puštanje u pogon.^[33, 37]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

Na slici 10 shematski je prikazan tijek eksperimentalnog rada.



Slika 10. Shematski prikaz postupka izrade tablete

3.1. MATERIJALI

3.1.1. Poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) (PEG) je biološki inertan polimer molekulske formule $H(OCH_2CH_2)_nOH$. PEG je netoksičan, topljiv u vodi i vrlo elastičan zbog čega se često koristi kao plastifikator. Komercijalno je dostupan u širokom rasponu molarnih masa – od 300 do $10\,000\,000\text{ g mol}^{-1}$. Temperatura taljenja PEG-a molarne mase $20\,000\text{ g mol}^{-1}$ je između 58 i $63\text{ }^\circ\text{C}$, a gustoća mu iznosi $1,2\text{ g cm}^{-3}$ pri temperaturi od $20\text{ }^\circ\text{C}$.^[39-42]

U radu je korišten PEG molarne mase $20\,000\text{ g mol}^{-1}$, proizvođača Merck KGaA (slika 11).



Slika 11. *Poli(etilen-glikol) 20 000 g mol⁻¹*

3.1.2. Sorbitol

Sorbitol ili D-glucitol je bijeli, higroskopični šećerni alkohol kemijske formule $C_6H_{14}O_6$ koji se u prirodi nalazi u raznim vrstama voća. Dobro je topljiv u vodi, a molekulska masa mu iznosi $182,17 \text{ g mol}^{-1}$. Temperatura taljenja sorbitola je od 93 do $98 \text{ }^\circ\text{C}$, a gustoća pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$ iznosi $1,28 \text{ g mL}^{-1}$.^[43-45]

U ovom je radu korišten sorbitol proizvođača VWR International (slika 12).



Slika 12. *Sorbitol*

3.1.3. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron-hidroklorid (DNR) je djelatna tvar koja se koristi za reguliranje srčane aritmije. Dronedaron je pri sobnoj temperaturi bijeli prah, molekulske formule $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$. Molekulska masa mu iznosi $593,22 \text{ g mol}^{-1}$, a gustoća 1143 kg m^{-3} . Temperatura taljenja

DNR-a je od 142 do 146 °C. Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je korištenje dronedarona 2009. godine.^[46-49]

Dronedaron-hidroklorid u ovom je radu korišten kao modelna djelatna tvar koja je dodana u filament. Proizvođač korištenog DNR-a je PLIVA Hrvatska d.o.o. (slika 13).

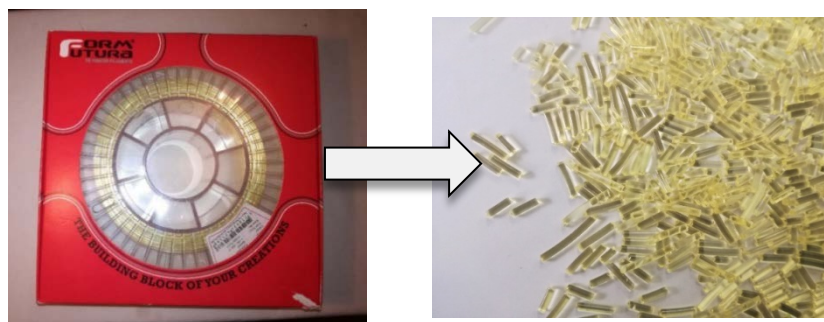


Slika 13. *Dronedaron-hidroklorid*

3.1.4. Poli(vinil-alkohol)

Poli(vinil-alkohol) (PVA) je sintetički polimer molekulske formule $(C_2H_4O)_n$. Topljiv je u vodi, biorazgradiv je te nije otrovan ni kancerogen zbog čega se često koristi u farmaceutskoj industriji. Temperatura staklastog prijelaza PVA je 85 °C, a temperatura taljenja je od 180 do 190 °C. Gustoća mu iznosi od 1,25 do 1,35 g cm⁻³ pri temperaturi od 25 °C.^[50, 51]

U radu je korišten PVA-filament proizvođača Formfutura BV (slika 14).



Slika 14. *PVA-filament*

3.2. PRIPREMA MJEŠAVINA ZA EKSTRUDIRANJE

Za postupak ekstrudiranja pripravljene su dvije različite mješavine – MP i MS. Obje mješavine su sadržavale dronedaron-hidroklorid i PVA-filament, a kao treću komponentu mješavina MP je imala PEG, a mješavina MS sorbitol. Udjeli komponenata u mješavinama dani su u tablici 3. Masa obiju mješavina iznosila je 30 g.

Tablica 3. *Sastav pripremljenih mješavina*

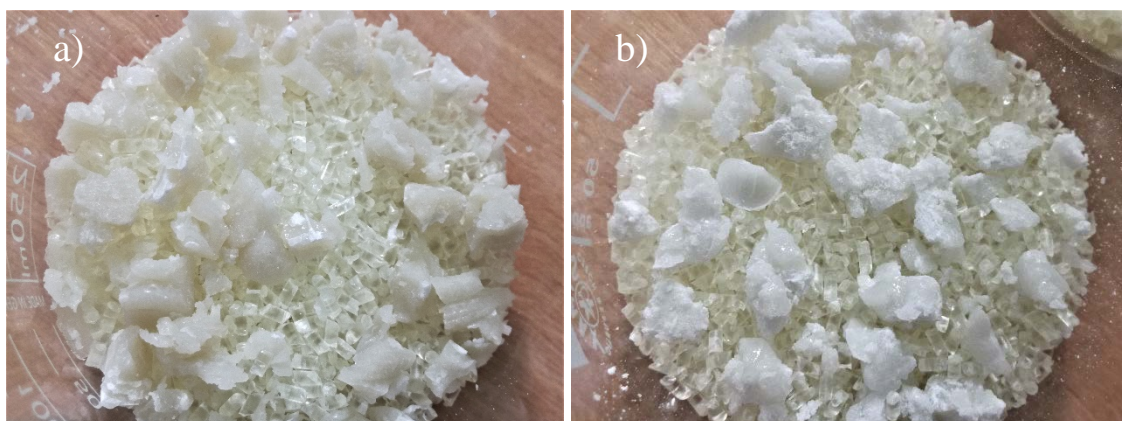
| MP | | MS | |
|------------------|----------------|------------------|----------------|
| Komponenta | Maseni udio, % | Komponenta | Maseni udio, % |
| PEG | 10 | sorbitol | 10 |
| DNR | 10 | DNR | 10 |
| PVA _f | 80 | PVA _f | 80 |

Obje mješavine pripravljene su na isti način – u obliku čvrste disperzije. Čvrsta disperzija pripravljena je zagrijavanjem PEG-a ili sorbitola do rastaljenog stanja. U rastaljeni PEG / sorbitol dodana je odgovarajuća količina praškastog dronedaron-hidroklorida pri čemu je nastala vrlo viskozna mješavina (slika 15).



Slika 15. *Mješavina rastaljenog PEG-a i DNR-a*

Nakon što je postignuta jednolika izmiješanost PEG-a / sorbitola i DNR-a, zagrijavanje je prekinuto, a mješavina je hlađena do sobne temperature. Nastala čvrsta disperzija usitnjena je do željene veličine čestica i pomiješana s odgovarajućom količinom PVA komercijalnog filameta narezanog na sitne komadiće (slika 16).



Slika 16. Čvrste disperzije pomiješane s PVA filamentom – (a) MP, (b) MS

3.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM

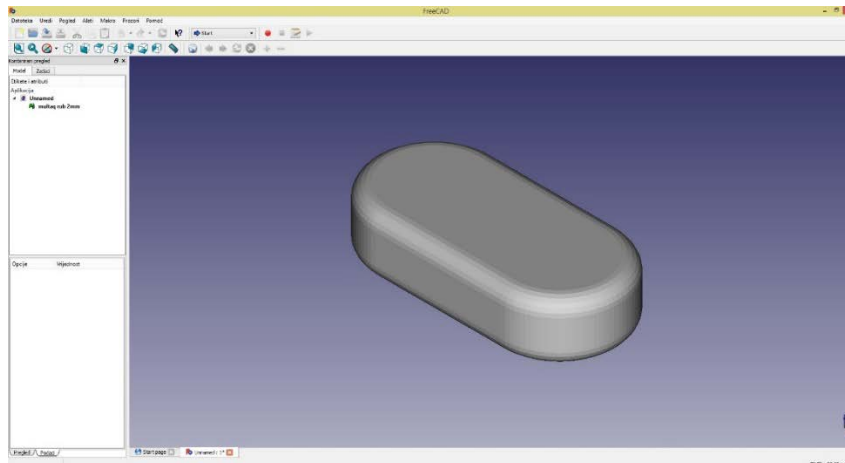
Za potrebe istraživanja korišten je pužni ekstruder *Noztek Pro* promjera dize 1,75 mm (slika 17). Filamenti FP i FS dobiveni su pri temperaturi od 170 °C uz broj okretaja puža 60 min⁻¹.



Slika 17. Ekstruder *Noztek Pro*

3.4. IZRADA RAČUNALNOG MODELA TABLETE

Model tablete dizajniran je u programu *FreeCAD 0.16.6706* po uzoru na komercijalnu tabletu dronedaron-hidroklorida (*Multaq, Sanofi Aventis*) (slika 18).



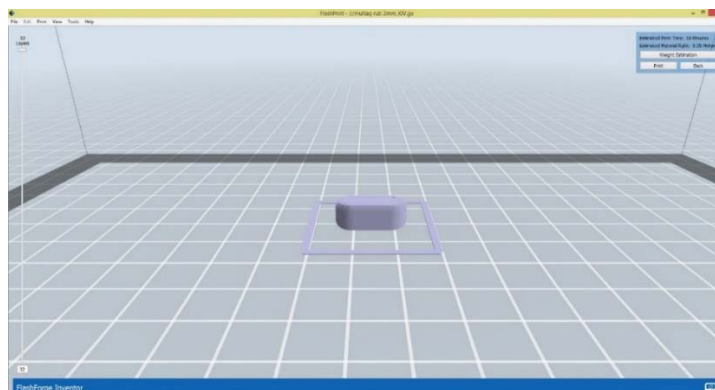
Slika 18. Model tablete u programu *FreeCAD*

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

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

3.5. 3D-TISKANJE TABLETE

Za podešavanje postavki 3D printera korišten je program *FlashPrint* (slika 19). U programu se mogu koristiti samo STL datoteke koje predočavaju model sloj po sloj.

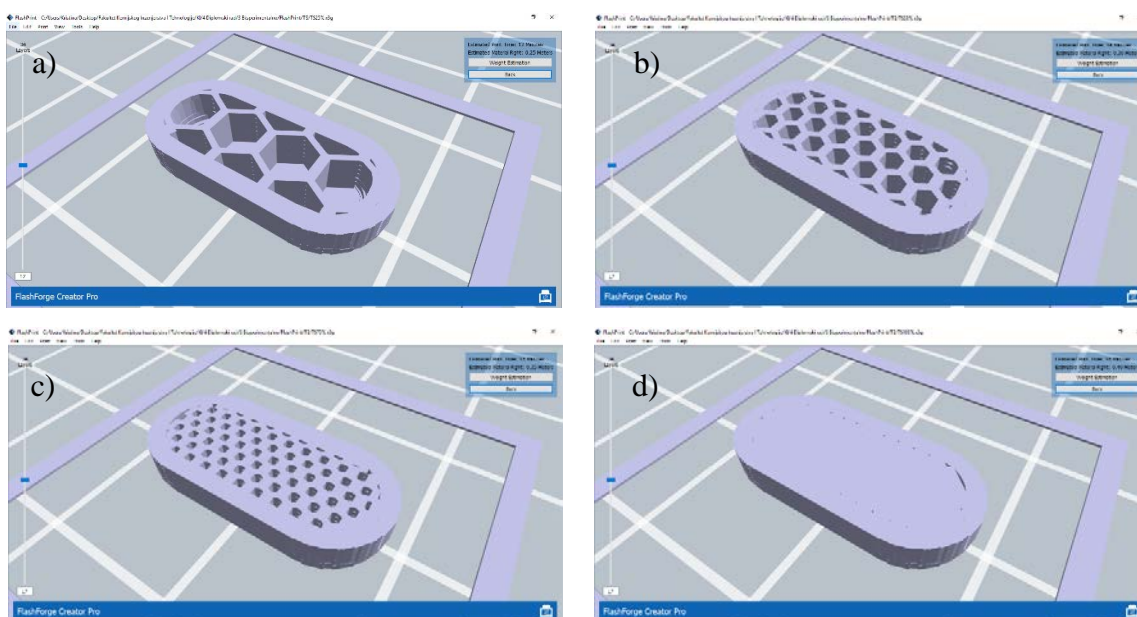


Slika 19. Model tablete u programu *FlashPrint*

U programu *FlashPrint* podešene su sve željene postavke tiskanja tablete kao što su temperatura ekstrudera, temperatura podloge, gustoća ispune itd. (tablica 4). Za 3D-tiskanje korišteni su pripravljeni filamenta FP i FS, a tablete su tiskane s različitim gustoćama ispune. Korištene su četiri različite gustoće ispune – 25, 50, 75 i 100 % (slika 20).

Tablica 4. Postavke 3D printera za tiskanje s filamentima FP i FS

| Uvjeti printanja | FP | FS |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Rezolucija | Visoka | Visoka |
| Podloga | DA (PVA) | NE |
| Visina sloja | 0,20 mm | 0,20 mm |
| Visina prvog sloja | 0,20 mm | 0,20 mm |
| Donji slojevi | 2 | 2 |
| Gornji slojevi | 2 | 2 |
| Gustoća ispune | 25/50/75/100 % | 25/50/75/100 % |
| Uzorak ispune | Heksagon | Heksagon |
| Brzina tiskanja | 10 mm/s | 10 mm/s |
| Brzina gibanja mlaznice | 20 mm/s | 20 mm/s |
| Temperatura ekstrudera (model) | 190 °C | 195 °C |
| Temperatura ekstrudera (podloga) | 185 °C | X |
| Temperatura podloge | 40 °C | 40 °C |
| Vrijeme tiskanja | 15/16/17/19 min | 12/14/15/16 min |



Slika 20. Prikaz različitih gustoća ispune tableta u programu *FlashPrint*

a) 25 %, b) 50 %, c) 75 %, d) 100 %

Tablete TS tiskane su bez podloge za model dok su tablete TP tiskane s podlogom pri čemu je za podlogu korišten PVA filament proizvođača Technology Outlet. Vrijeme tiskanja jedne tablete mijenjalo se ovisno o gustoći ispune i korištenju podloge – od 12 do 19 min.

U radu je korišten 3D printer *FlashForge Inventor* (slika 21) pomoću kojeg su dobivene tablete metodom taložnog srašćivanja (FDM). Karakteristike printera prikazane su u tablici 5.



Slika 21. 3D printer *FlashForge Inventor*

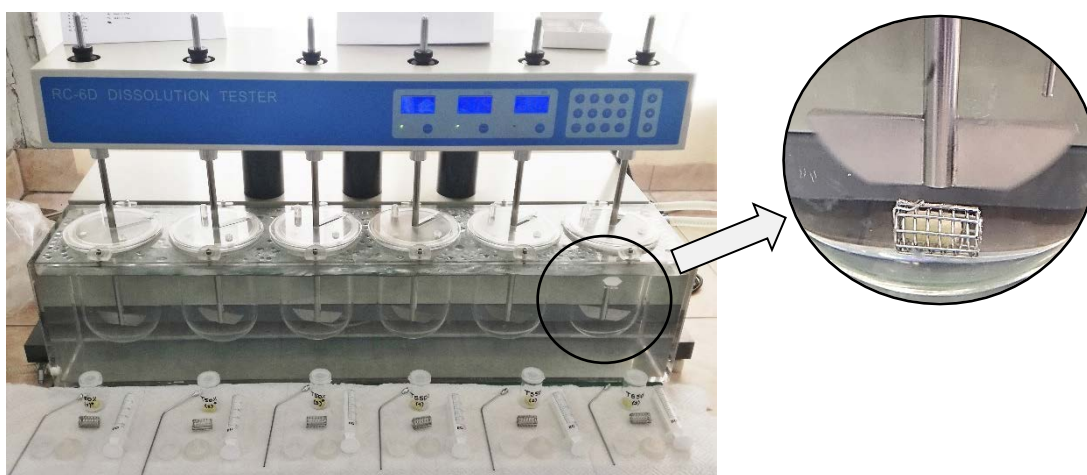
Tablica 5. Karakteristike 3D printera

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

3.6. OSLOBAĐANJE DJELATNE TVARI

Brzina oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz tableta ispitana je *in vitro* metodom, a korišteni uređaj prikazan je na slici 22 (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument). Pri ispitivanju je korištena naprava s lopaticama. Kao medij korišten je fosfatni pufer volumena 1000 mL i pH vrijednosti 4,5. Temperatura pufera podešena je na $37 \pm 0,5$ °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm.

Uzorkovanje je provedeno tijekom 28 sati. Svi procesni uvjeti ispitivanja kinetike oslobađanja DNR-a prikazani su u tablici 6.

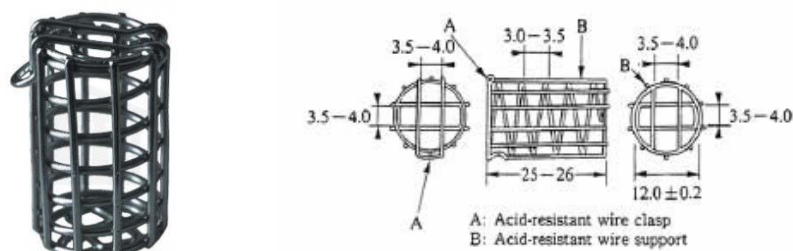


Slika 22. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)

Tablica 6. Procesni uvjeti ispitivanja brzine oslobađanja DNR-a metodom *in vitro*

| | |
|----------------------------------|---|
| Dozirni oblik | Tableta |
| USP aparatura | II (lopaticice) |
| Broj okretaja, min ⁻¹ | 75 |
| Medij | Fosfatni pufer, pH = 4,5 |
| Volumen pufera, mL | 1000 |
| Vrijeme uzorkovanja, min | 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 600, 1320, 1440, 1680 |

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



Slika 23. Košarica za potapanje tablete; fotografija i dimenzije

3.7. METODE KARAKTERIZACIJA

3.7.1. Termogravimetrijska analiza (TGA)

Za određivanje toplinske stabilnosti dronedaron-hidroklorida korišten je uređaj *TA Instruments Discovery TGA*. Približno 10 mg uzorka analizirano je u struji dušika uz brzinu zagrijavanja od $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Nakon postizanja odgovarajuće temperature (170, 180, 190 ili $200\text{ }^{\circ}\text{C}$) uzorak je izotermno zagrijavan tijekom 30 minuta.

3.7.2. Stereomikroskop

U radu je korišten stereomikroskop *Olympus SZX16*. 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.

3.7.3. Pretražni elektronski mikroskop

Struktura tableta istražena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM) pomoću uređaja *Tescan Vega 3 SEM*. Uzorci su nanoseni na vodljivu vrpču te fiksirani na metalne nosače koji su potom stavljeni u komoru naporivača (*sputter coater*) *Quorum SC7620* u atmosferu inertnog plina (Ar).

3.7.4. Određivanje promjera filamenata

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

3.7.5. 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.

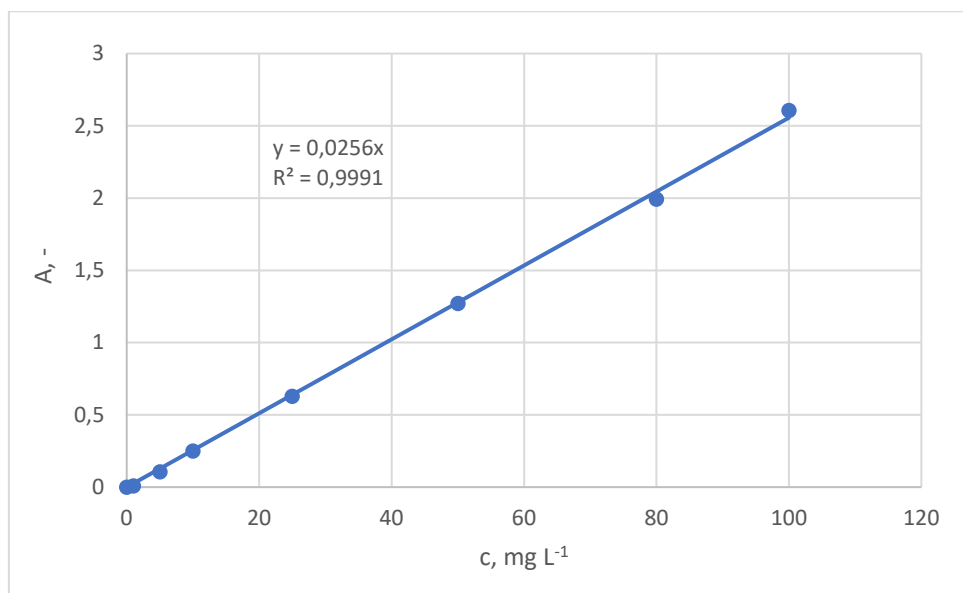
UV/Vis spektrofotometrija korištena je pri analizi sadržaja dronedaron-hidroklorida u pripremljenim filamentima te tijekom ispitivanja *in vitro* za određivanje koncentracije dronedaron-hidroklorida u vremenu. Korišten je UV/Vis spektrofotometar *Shimadzu UV-1280*, a mjerenja su provedena pri valnoj duljini od 289,5 nm što odgovara maksimumu apsorpcije dronedaron-hidroklorida u metanolu i u fosfatnom puferu (pH = 4,5).

Priprema i analiza uzoraka

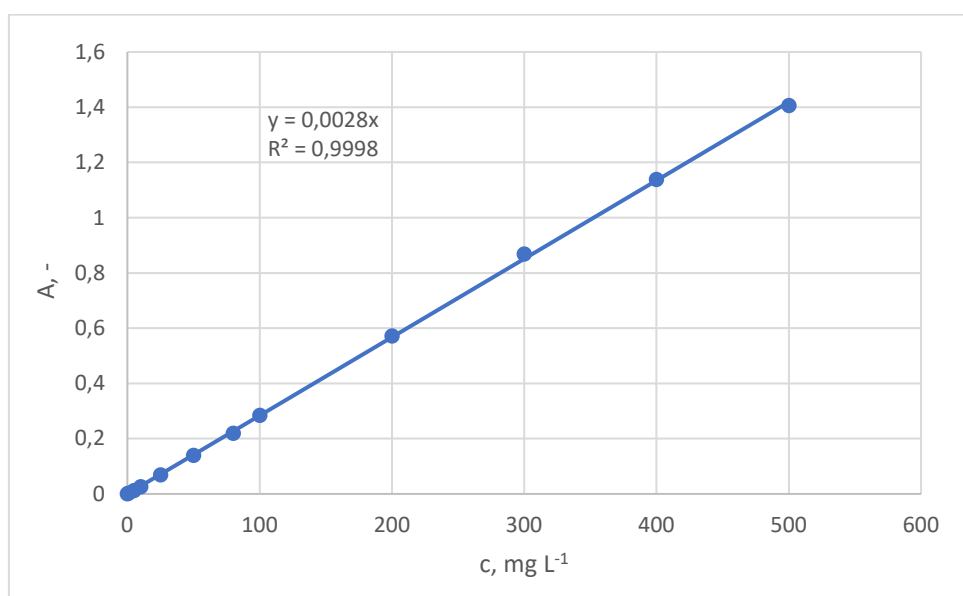
Za određivanje sadržaja dronedaron-hidroklorida u filamentima pripremljeno je po pet uzoraka svakog filameta. Uzorci su pripremljeni otapanjem približno 1 g filameta u 90 mL vode i 10 mL metanola te miješanjem pomoću magnetske miješalice. Zatim su uzorci filtrirani pomoću filtra *Chromafil Xtra H-PTFE-45/25* veličine pora od 0,45 µm.

Prije analize uzoraka pripremljene su standardne otopine dronedaron-hidroklorida i to u metanolu i vodi (koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 mg L⁻¹) te u fosfatnom puferu

(koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80, 100, 200, 300, 400 i 500 mg L⁻¹) kako bi se dobili umjerni pravci (slike 24 i 25) potrebni za određivanje koncentracije DNR-a u uzorcima.



Slika 24. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u vodi i metanolu



Slika 25. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu (pH = 4,5)

Na temelju umjernog pravca moguće je mjerenjem apsorbancije odrediti sadržaj dronedaron-hidroklorida u uzorcima.

3.8. OBRADA PODATAKA

Podaci dobiveni ispitivanjem brzine oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz tableta obrađeni su pomoću DDSolvera, programskog dodatka za Microsoft Excel koji služi za analizu kinetike oslobađanja djelatne tvari. Ispitana je primjenjivost brojnih kinetičkih modela već ugrađenih u DDSolver kako bi se utvrdilo koji najbolje opisuje oslobađanje DNR-a. Za usporedbu modela korištene su prilagođene vrijednosti koeficijenta determinacije, R^2_{adj} .

Odstupanja od ciljane vrijednosti (μ) izražena su standardnom devijacijom:

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

gdje je N broj uzoraka, μ poznata vrijednost promatranog svojstva, a y_i promatrano svojstvo u uzorku i , te relativnom standardnom devijacijom izraženom postotno:

$$\sigma_0 = \frac{\sigma}{\mu} \cdot 100 \quad (3)$$

Parametri Hixson-Crowellova kinetičkog modela određeni su iz izraza:

$$F(t) = 100 [1 - (1 - K_{\text{HC}} \cdot t)^3] \quad (4)$$

gdje je $F(t)$ udio lijeka oslobođenog u vremenu t , a K_{HC} konstanta brzine oslobađanja Hixson-Crowellova modela.

4. REZULTATI

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

Na slici 26 prikazani su rezultati termogravimetrijske analize DNR-a, a vrijednosti postotnog gubitka mase dane su u tablici 7.

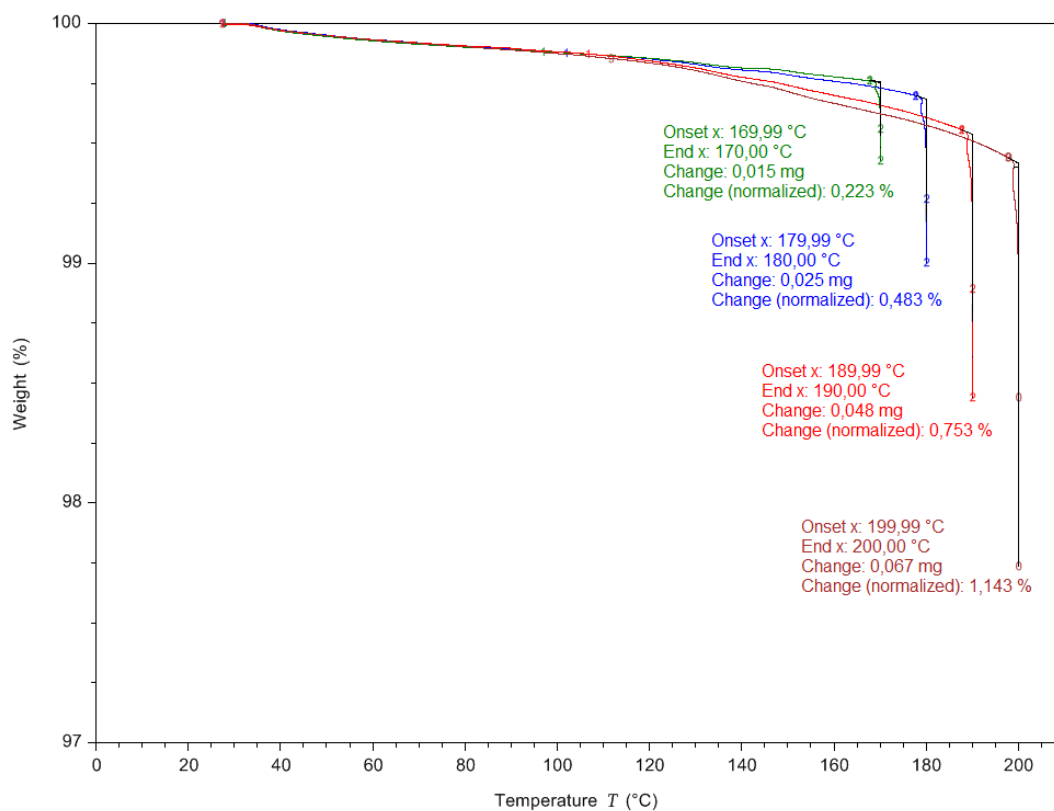
Fotografije pripremljenih filamenata dane su na slikama 27 i 28, a mikrografije filamenata pri uvećanjima od 16x, 32x i 64x prikazane su na slici 29. U tablici 8 dane su srednje vrijednosti sadržaja DNR-a u pripremljenim filamentima te odstupanja od ciljanog sadržaja izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom. Postotni sadržaj DNR-a u filamentima prikazan je na slici 30. U tablici 9 dane su prosječne vrijednosti debljine filamenata i odstupanja od ciljanog promjera izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom.

Fotografijom na slici 31 prikazan je postupak 3D-tiskanja tablete. Na slici 32 prikazane su gotove tablete TP i TS te na slici 33 presjek tableta TP različitih gustoća ispune. Mase dobivenih tableta dane su u tablicama 10 i 11. Na slici 34 prikazane su mikrografije gornje i bočne strane tableta TP25% i TS25% pri uvećanju od 16x, a na slikama 35 i 36 mikrografije presjeka tableta TP pri uvećanjima od 16x i 32x. SEM-mikrografije presjeka tableta TP različitih gustoća ispune prikazane su na slikama 37 – 40.

Profili oslobađanja DNR-a iz tiskanih tableta prikazani su na slikama 41 i 42. U tablicama 12 i 13 dani su masa i udio DNR-a u tabletama TP i TS, a postotni udio u odnosu na ciljani prikazan je na slikama 43 i 44. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u tabletama dana su u tablicama 14 i 15, a odstupanja su izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom.

Dobiveni parametri Hixson – Crowellova modela te koeficijenti determinacije za tablete TP i TS dani su u tablicama 16 i 17. Usporedbe eksperimentalnih vrijednosti i modela za tablete TP i TS različitih gustoća ispune prikazane su na slikama 45 – 52.

4.1. REZULTATI ISPITIVANJA DNR-A

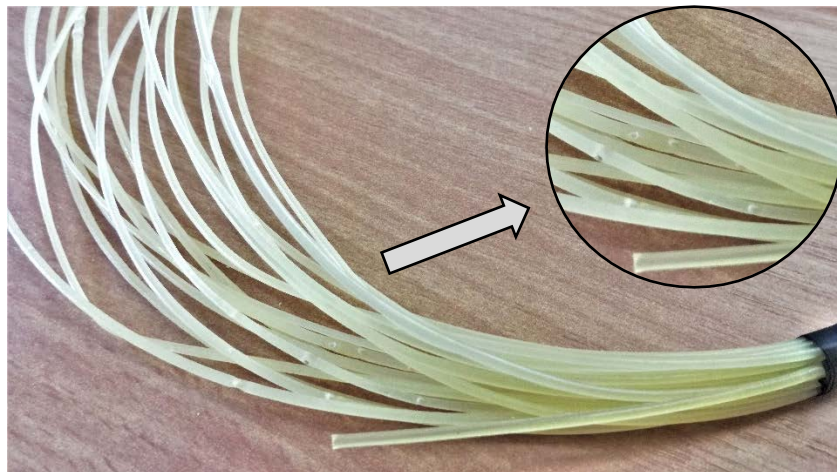


Slika 26. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri temperaturama 170 °C, 180 °C, 190 °C i 200 °C

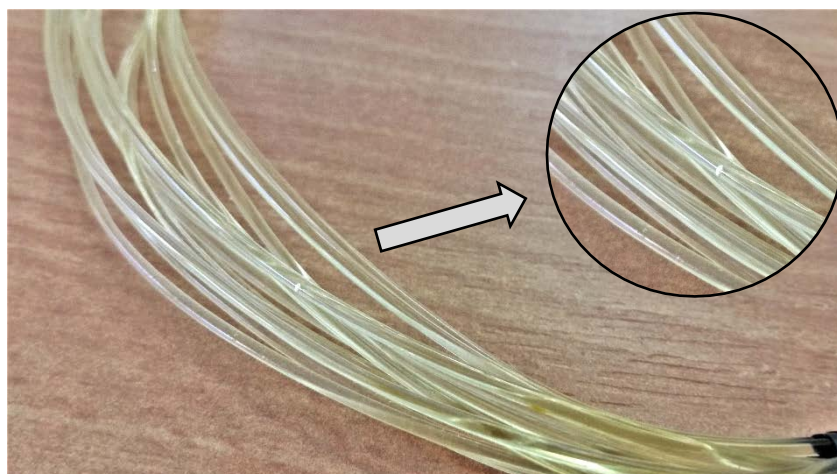
Tablica 7. Vrijednosti postotnog gubitka mase DNR-a pri različitim temperaturama

| T, °C | % gubitka |
|--------------|------------------|
| 170 | 0,22 |
| 180 | 0,48 |
| 190 | 0,75 |
| 200 | 1,14 |

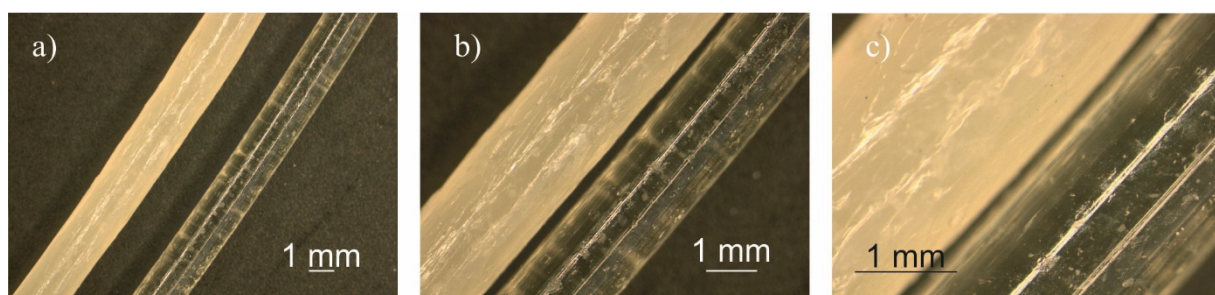
4.2. REZULTATI ISPITIVANJA FILAMENATA



Slika 27. Fotografija FP filameta pripravljenog ekstrudiranjem



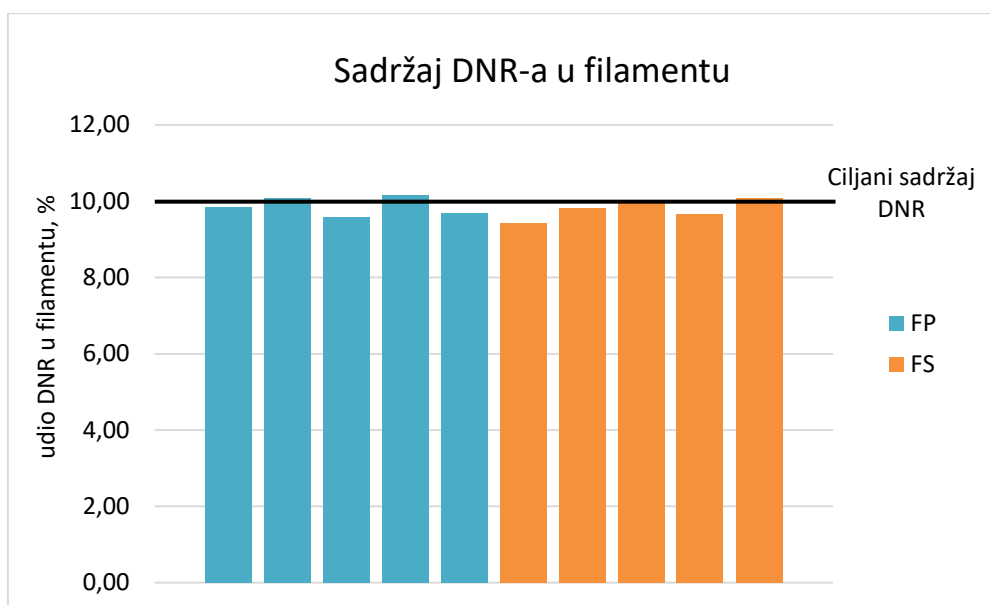
Slika 28. Fotografija FS filameta pripravljenog ekstrudiranjem



Slika 29. Mikrografija filameta FP (lijevo) i FS (desno) uvećanja:
a) 16x, b) 32x i c) 64x

Tablica 8. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u pripremljenim filamentima

| | FP | FS |
|-----------------------|-------------|-------------|
| μ , % | 10 | |
| N | 5 | |
| srednja vrijednost, % | 9,87 | 9,79 |
| σ | 0,0026 | 0,0031 |
| σ_0 , % | 2,59 | 3,10 |

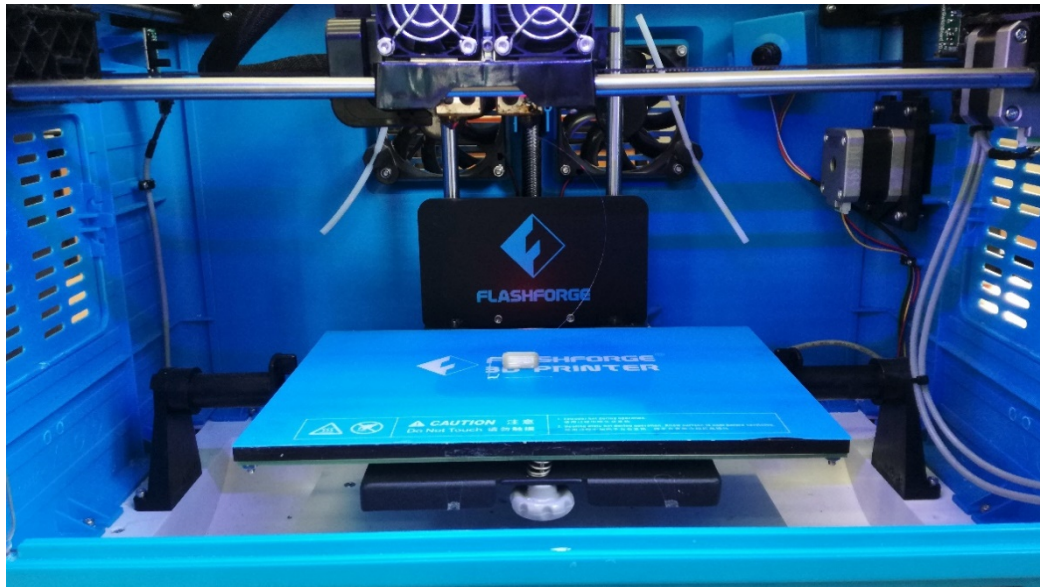


Slika 30. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u pripremljenim filamentima

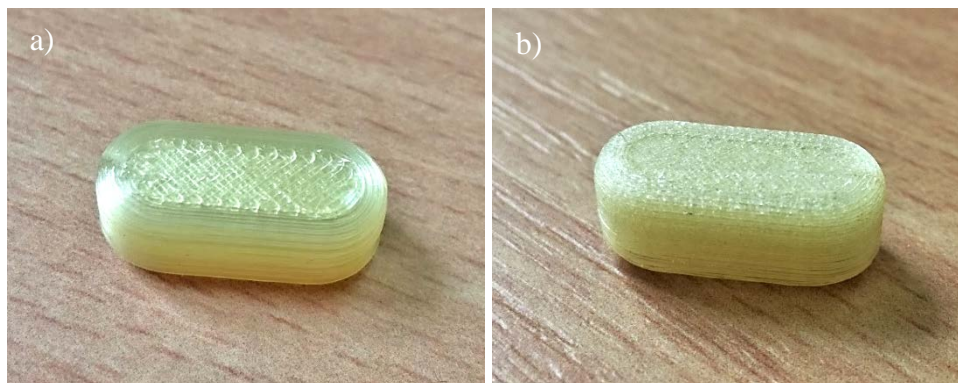
Tablica 9. Promjeri pripremljenih filamenata

| | FP | FS |
|------------------------|-------------|--------------|
| μ , mm | 1,75 | |
| N | 11 | |
| srednja vrijednost, mm | 1,60 | 1,49 |
| σ , mm | 0,162 | 0,283 |
| σ_0 , % | 9,25 | 16,17 |

4.3. REZULTATI ISPITIVANJA TABLETA

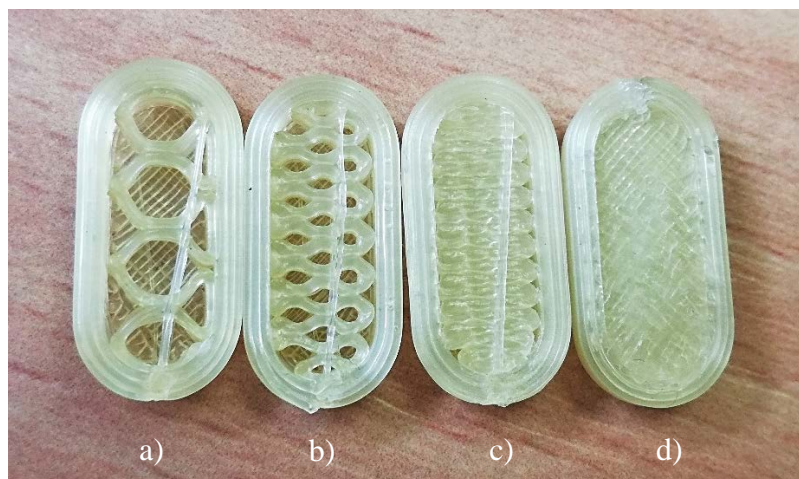


Slika 31. Postupak 3D-tiskanja tablete



Slika 32. Fotografije tableta dobivenih 3D-tiskanjem:

a) TP i b) TS



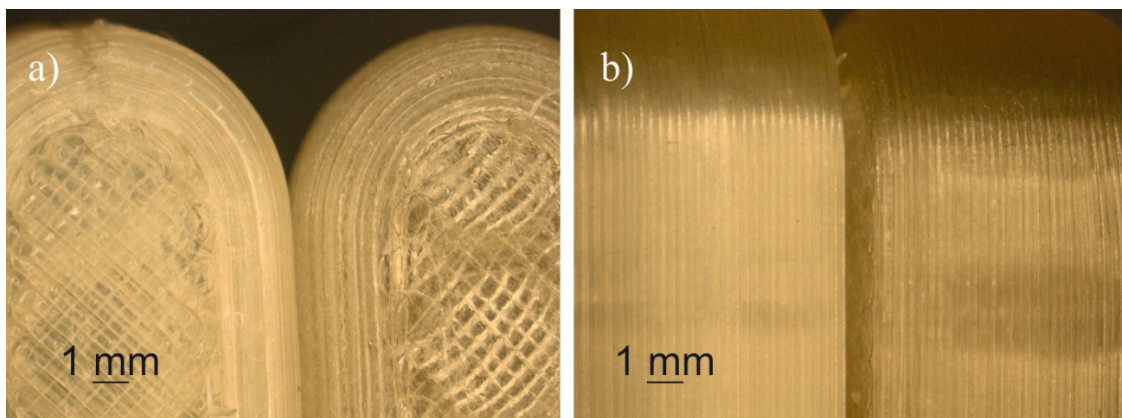
Slika 33. Fotografija presjeka TP tableta gustoća ispunje:
 a) 25 %, b) 50 %, c) 75 % i d) 100 %

Tablica 10. Mase dobivenih TP tableta

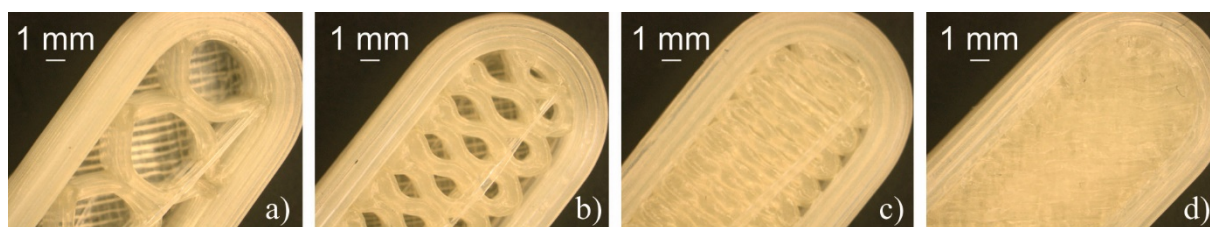
| | TP25% | TP50% | TP75% | TP100% |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| m_1 , mg | 600,4 | 689,0 | 815,7 | 865,9 |
| m_2 , mg | 616,8 | 730,8 | 812,9 | 976,9 |
| m_3 , mg | 624,8 | 770,2 | 784,8 | 1001,8 |
| srednja vrijednost, mg | 614,0 | 730,0 | 804,5 | 948,2 |

Tablica 11. Mase dobivenih TS tableta

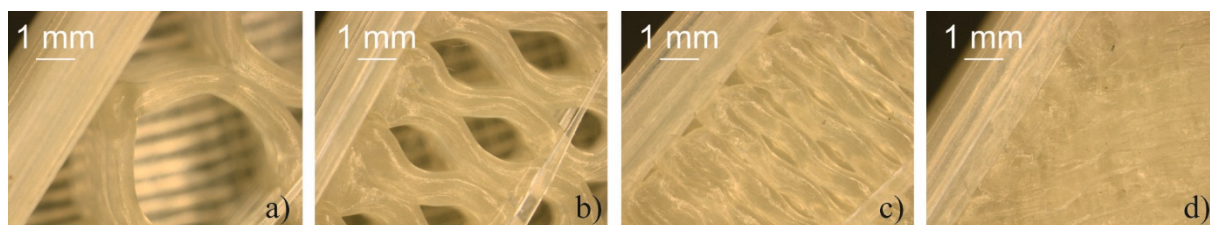
| | TS25% | TS50% | TS75% | TS100% |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| m_1 , mg | 703,1 | 618,8 | 782,6 | 926,3 |
| m_2 , mg | 633,7 | 596,3 | 846,7 | 892,3 |
| m_3 , mg | 622,0 | 647,5 | 786,6 | 889,6 |
| srednja vrijednost, mg | 652,9 | 620,9 | 805,3 | 902,7 |



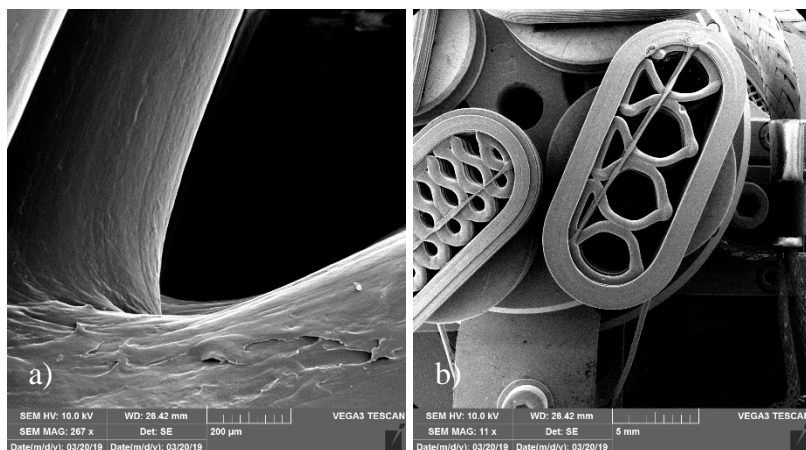
Slika 34. Tablete TP25% (lijevo) i TS25% (desno) pri uvećanju 16x:
a) gornja i b) bočna strana



Slika 35. Mikrografija presjeka tableta TP pri uvećanju 16x gustoće ispune:
a) 25 %, b) 50 %, c) 75 % i d) 100 %

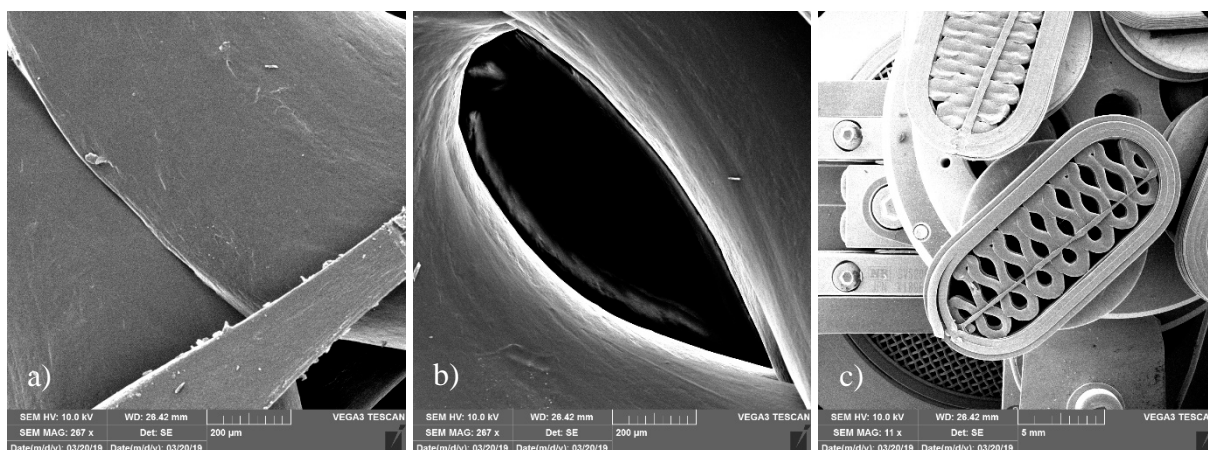


Slika 36. Mikrografija presjeka tableta TP pri uvećanju 32x gustoće ispune:
a) 25 %, b) 50 %, c) 75 % i d) 100 %



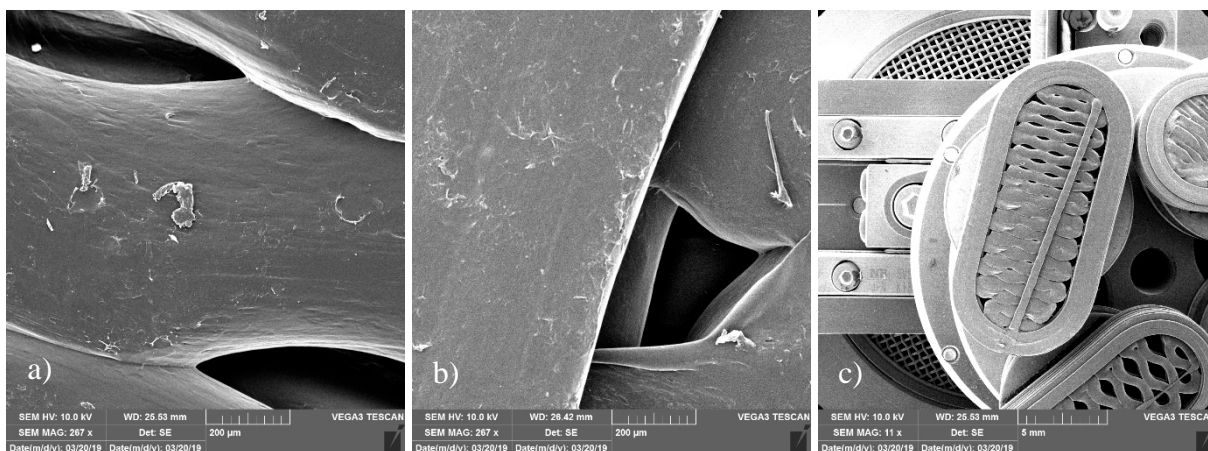
Slika 37. SEM-mikrografija presjeka tablete TP25%:

a) uvećanje 200x i b) minimalno uvećanje



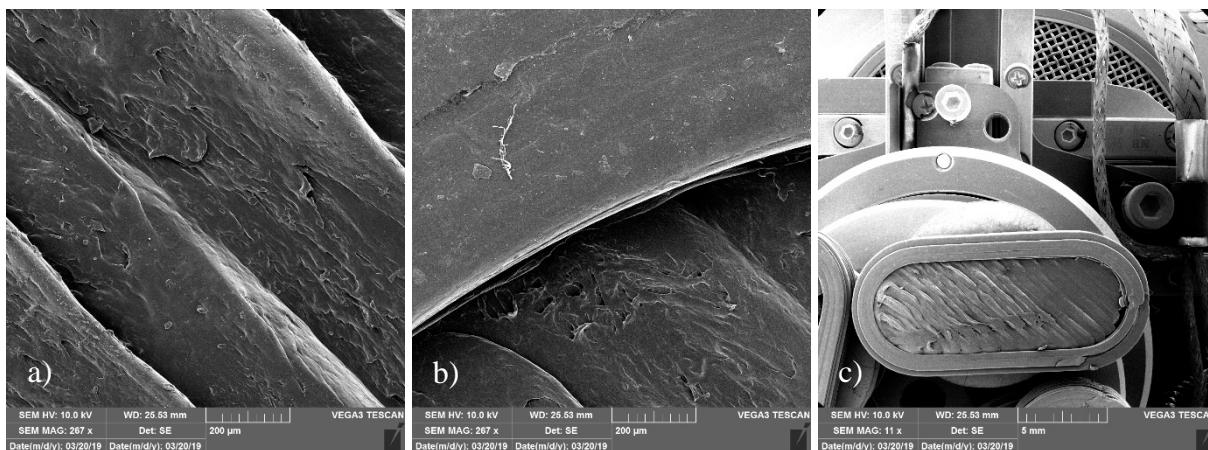
Slika 38. SEM-mikrografija presjeka tablete TP50%:

a) i b) uvećanje 200x, c) minimalno uvećanje



Slika 39. SEM-mikrografija presjeka tablete TP75%:

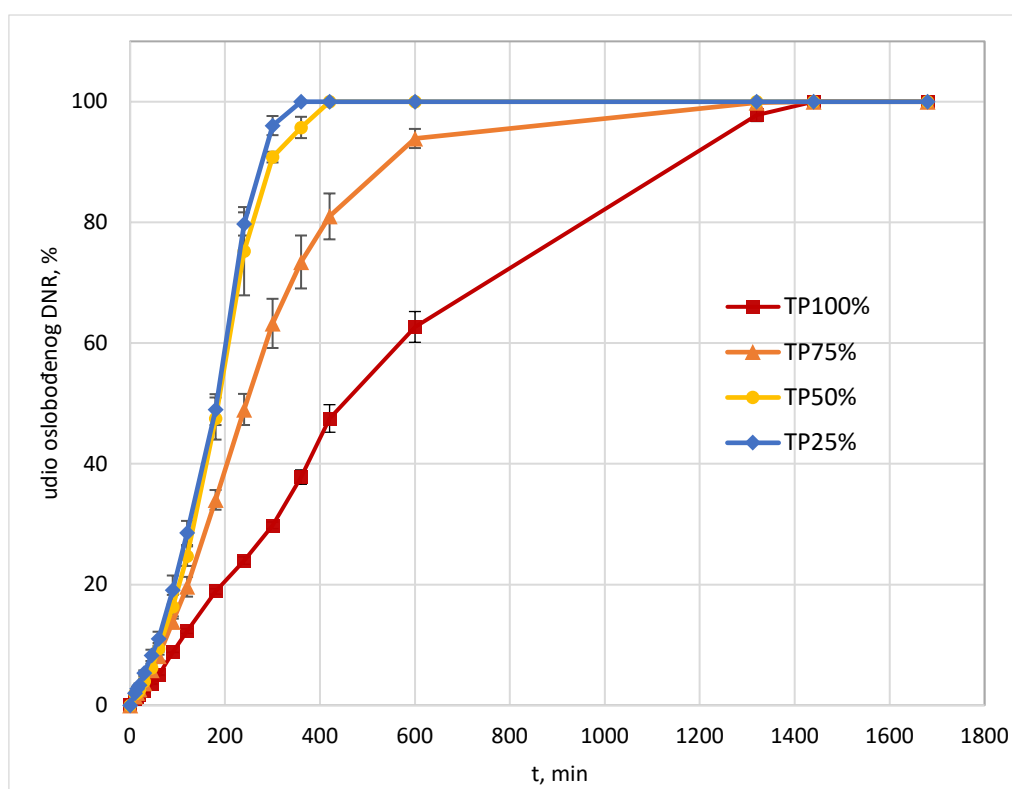
a) i b) uvećanje 200x, c) minimalno uvećanje



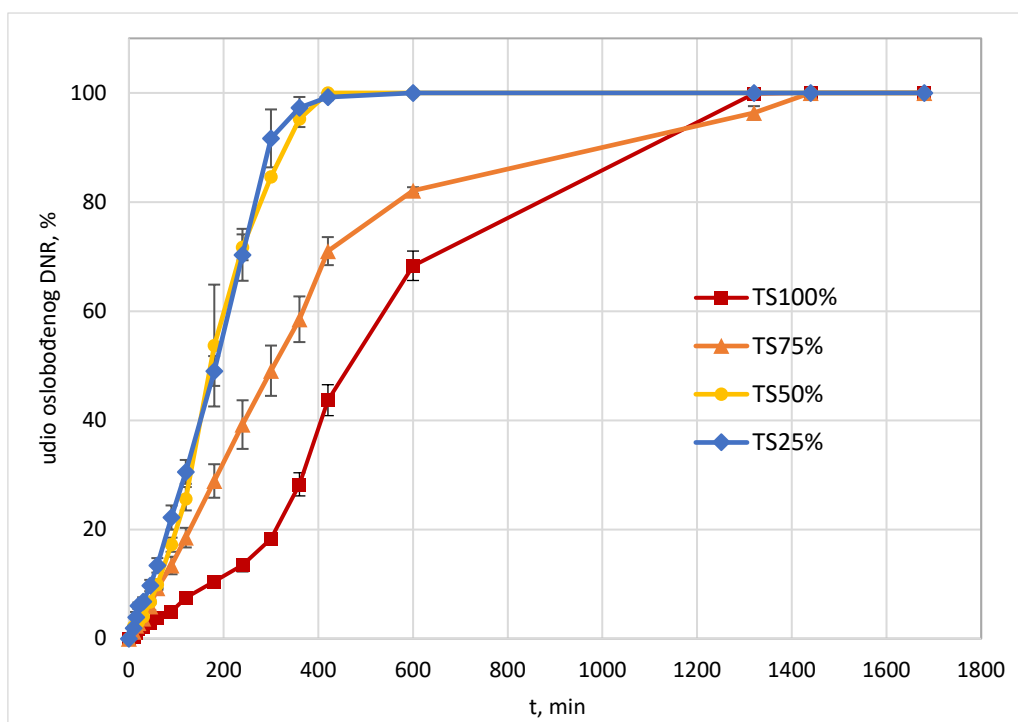
Slika 40. SEM-mikrografija presjeka tablete TP100%:

a) i b) uvećanje 200x, c) minimalno uvećanje

4.3.1. Profili oslobađanja



Slika 41. Grafički prikaz usporedbe profila oslobađanja DNR-a u tabletama TP



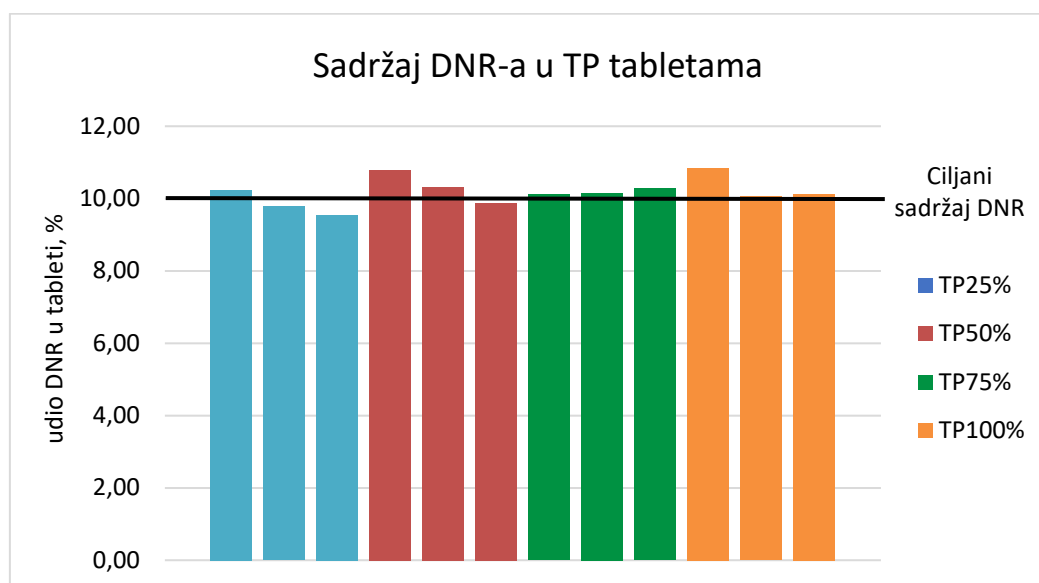
Slika 42. Grafički prikaz usporedbe profila oslobađanja DNR-a u tabletama TS

Tablica 12. Udio DNR-a u tabletama TP

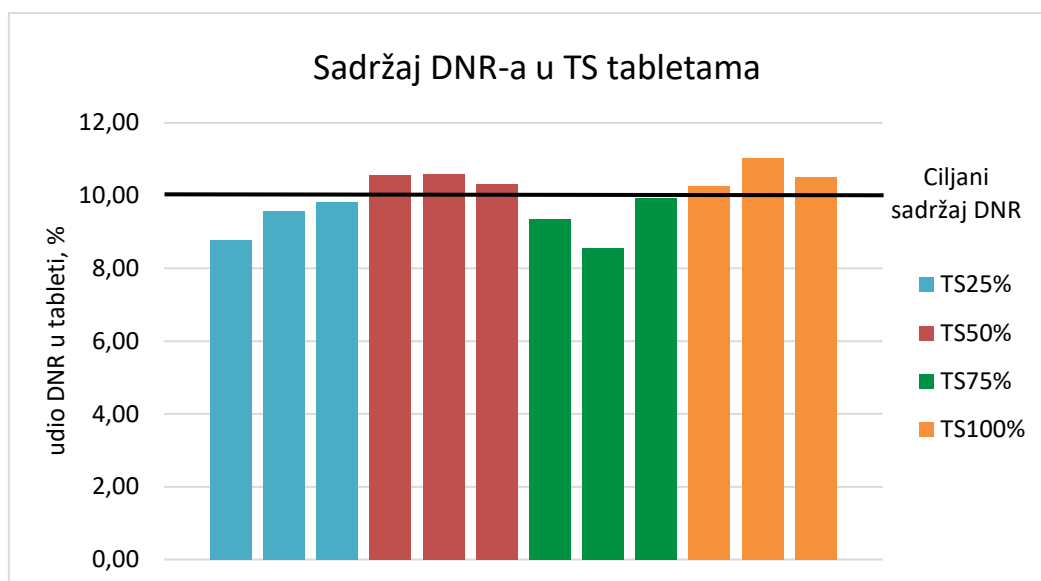
| Tip tablete | $m(\text{tablete}),$ mg | $m(\text{DNR})_{\text{ciljano}},$ mg | $m(\text{DNR})_{\text{postignuto}},$ mg | udio DNR-a u tableti, % |
|-------------|----------------------------|---|--|----------------------------|
| TP25% (1) | 600,4 | 60,04 | 61,43 | 10,23 |
| TP25% (2) | 616,8 | 61,68 | 60,36 | 9,79 |
| TP25% (3) | 624,8 | 62,48 | 59,64 | 9,55 |
| TP50% (1) | 689 | 68,9 | 74,29 | 10,78 |
| TP50% (2) | 730,8 | 73,08 | 75,36 | 10,31 |
| TP50% (3) | 770,2 | 77,02 | 76,07 | 9,88 |
| TP75% (1) | 815,7 | 81,57 | 82,50 | 10,11 |
| TP75% (2) | 812,9 | 81,29 | 82,50 | 10,15 |
| TP75% (3) | 784,8 | 78,48 | 80,71 | 10,28 |
| TP100% (1) | 865,9 | 86,59 | 93,93 | 10,85 |
| TP100% (2) | 976,9 | 97,69 | 98,21 | 10,05 |
| TP100% (3) | 1001,8 | 100,18 | 101,43 | 10,12 |

Tablica 13. Udio DNR-a u tabletama TS

| Tip tablete | $m(\text{tablete}),$ mg | $m(\text{DNR})_{\text{ciljano}},$ mg | $m(\text{DNR})_{\text{postignuto}},$ mg | udio DNR-a u tableti, % |
|-------------|----------------------------|---|--|----------------------------|
| TS25% (1) | 703,1 | 70,31 | 61,79 | 8,79 |
| TS25% (2) | 633,7 | 63,37 | 60,71 | 9,58 |
| TS25% (3) | 622 | 62,2 | 61,07 | 9,82 |
| TS50% (1) | 618,8 | 61,88 | 65,36 | 10,56 |
| TS50% (2) | 596,3 | 59,63 | 63,21 | 10,60 |
| TS50% (3) | 647,5 | 64,75 | 66,79 | 10,32 |
| TS75% (1) | 782,6 | 78,26 | 73,21 | 9,35 |
| TS75% (2) | 846,7 | 84,67 | 72,50 | 8,56 |
| TS75% (3) | 786,6 | 78,66 | 78,21 | 9,94 |
| TS100% (1) | 926,3 | 92,63 | 95,00 | 10,26 |
| TS100% (2) | 892,3 | 89,23 | 98,57 | 11,05 |
| TS100% (3) | 889,6 | 88,96 | 93,57 | 10,52 |



Slika 43. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u TP tabletama



Slika 44. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u TS tabletama

Tablica 14. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u tabletama TP

| | TP25% | TP50% | TP75% | TP100% |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| μ , % | 10 | | | |
| N | 3 | | | |
| srednja vrijednost, % | 9,85 | 10,32 | 10,18 | 10,34 |
| σ | 0,0032 | 0,0049 | 0,0020 | 0,0050 |
| σ_0 , % | 3,19 | 4,91 | 1,97 | 4,96 |

Tablica 15. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u tabletama TS

| | TS25% | TS50% | TS75% | TS100% |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| μ , % | 10 | | | |
| N | 3 | | | |
| srednja vrijednost, % | 9,40 | 10,49 | 9,29 | 10,61 |
| σ | 0,0075 | 0,0051 | 0,0091 | 0,0069 |
| σ_0 , % | 7,48 | 5,09 | 9,10 | 6,90 |

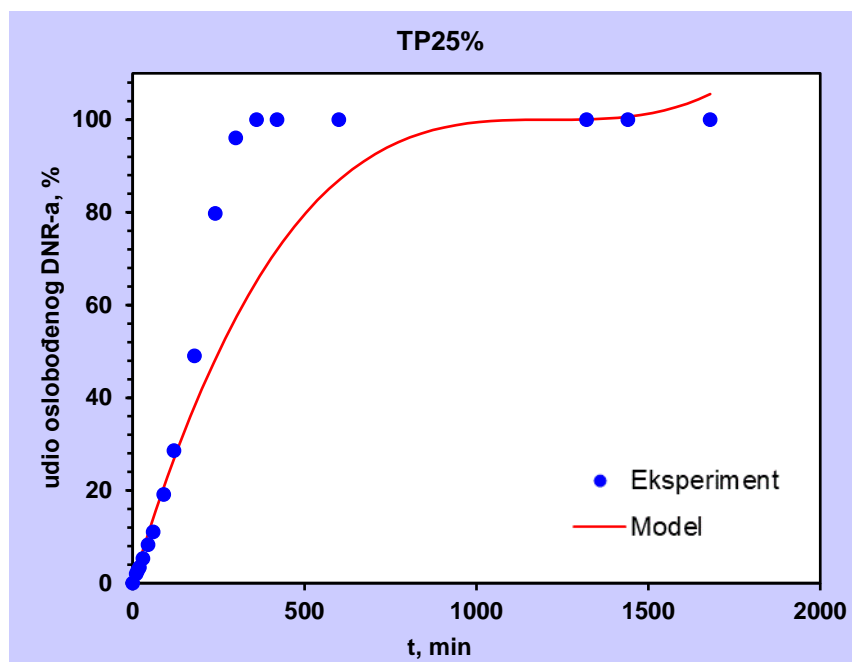
4.3.2. Kinetički modeli

Tablica 16. Prikaz parametara Hixson – Crowellova modela za opis oslobađanja DNR-a iz TP tableta

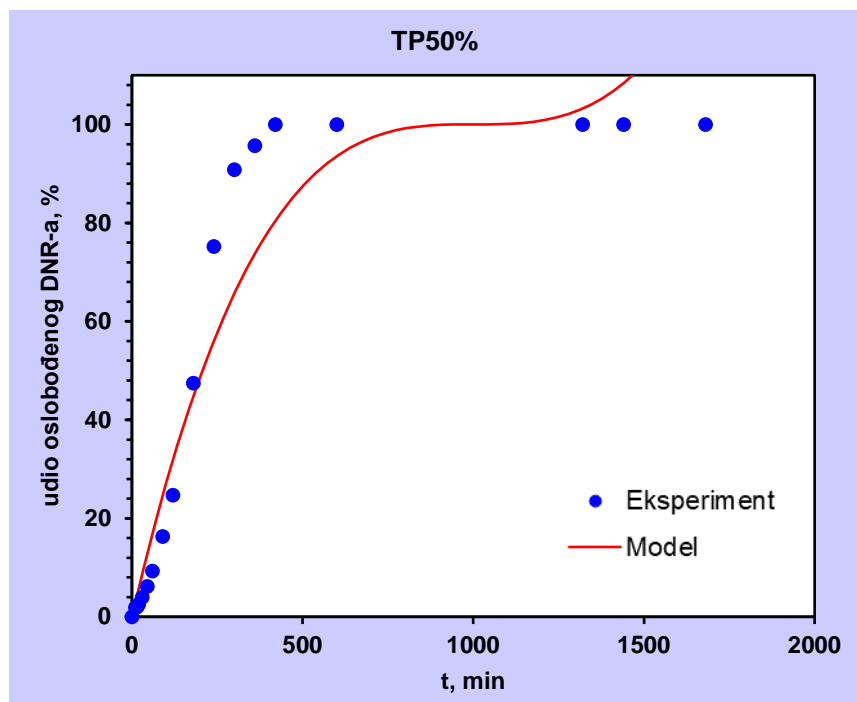
| | TP25% | TP50% | TP75% | TP100% |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| K_{HC}, min^{-1} | $8,2 \times 10^{-4}$ | $10,0 \times 10^{-4}$ | $6,8 \times 10^{-4}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ |
| R^2_{adj} | 0,86 | 0,90 | 0,96 | 0,99 |

Tablica 17. Prikaz parametara Hixson – Crowellova modela za opis oslobađanja DNR-a iz TS tableta

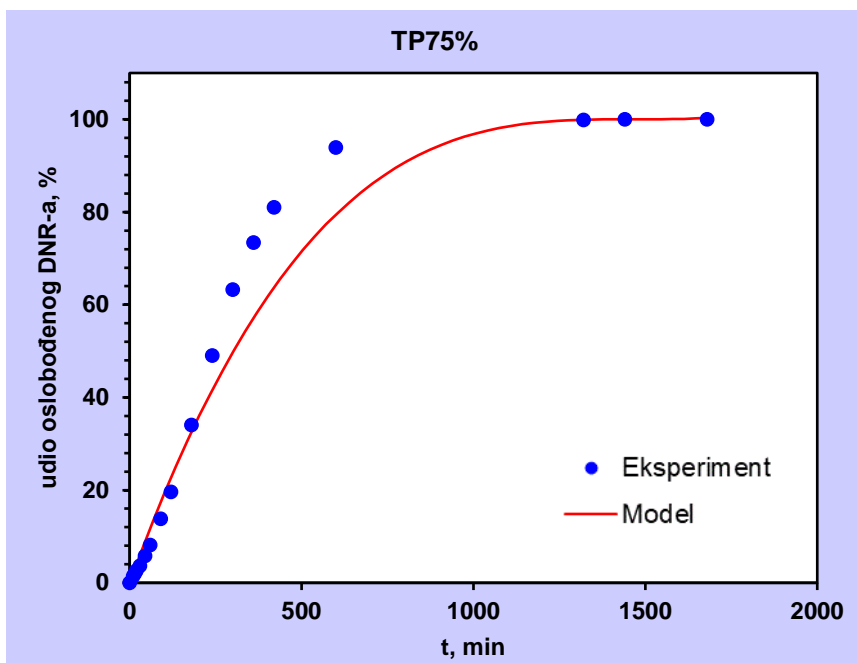
| | TS25% | TS50% | TS75% | TS100% |
|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| K_{HC}, min^{-1} | $7,9 \times 10^{-4}$ | $9,9 \times 10^{-4}$ | $6,2 \times 10^{-4}$ | $3,1 \times 10^{-4}$ |
| R^2_{adj} | 0,87 | 0,91 | 0,99 | 0,93 |



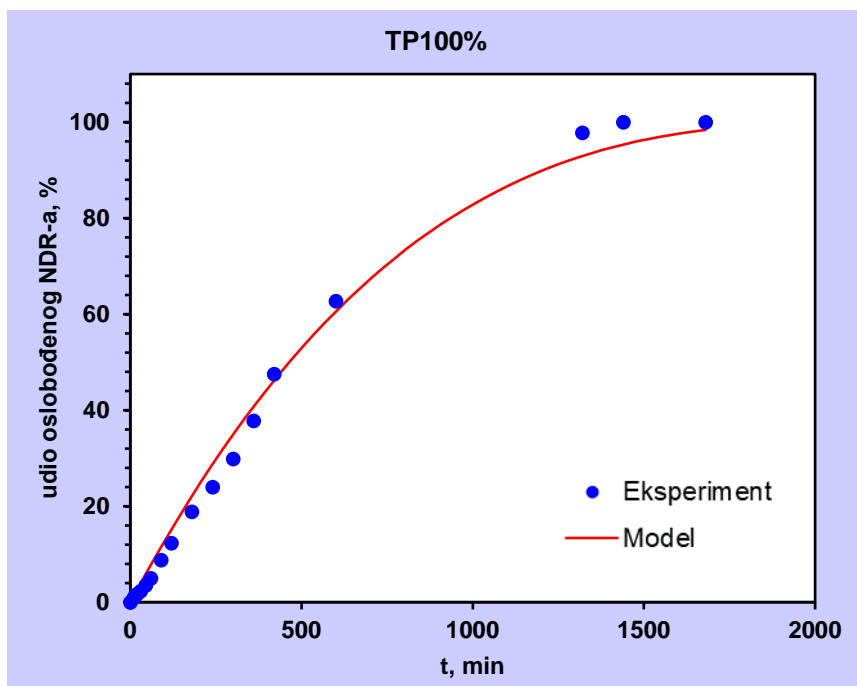
Slika 45. Oslobađanje DNR-a iz tablete TP25% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela



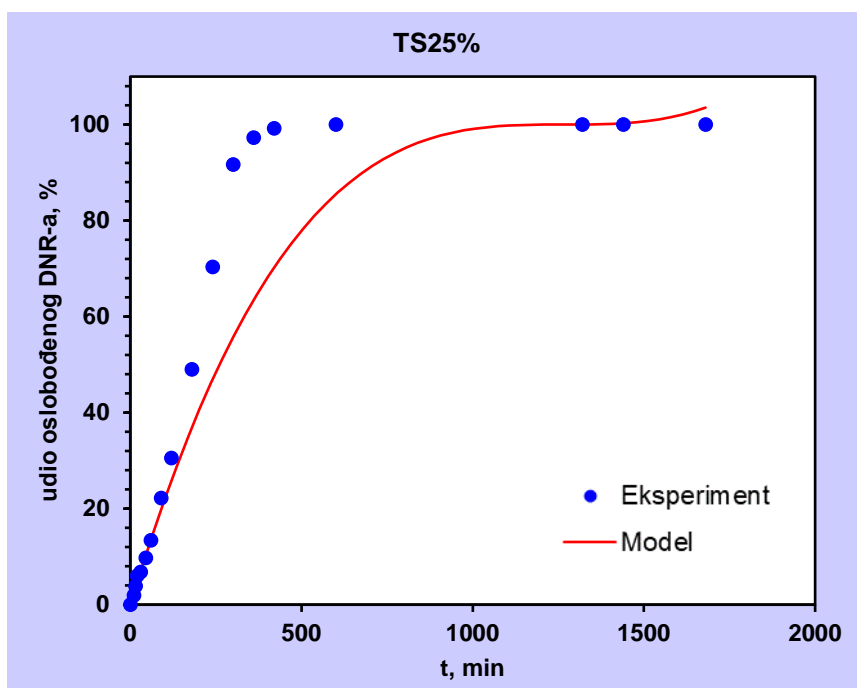
Slika 46. Oslobođanje DNR-a iz tablete TP50% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela



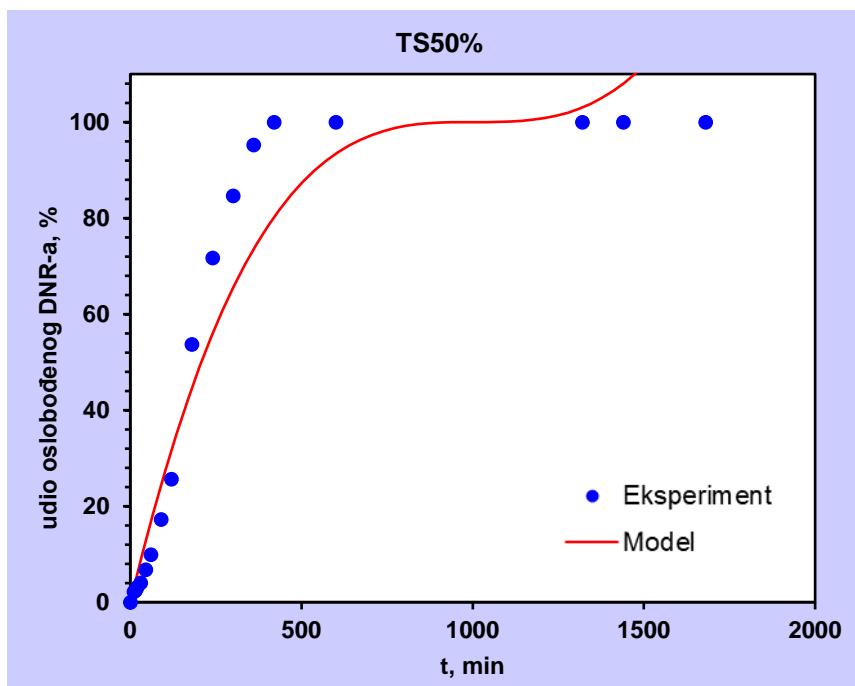
Slika 47. Oslobođanje DNR-a iz tablete TP75% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela



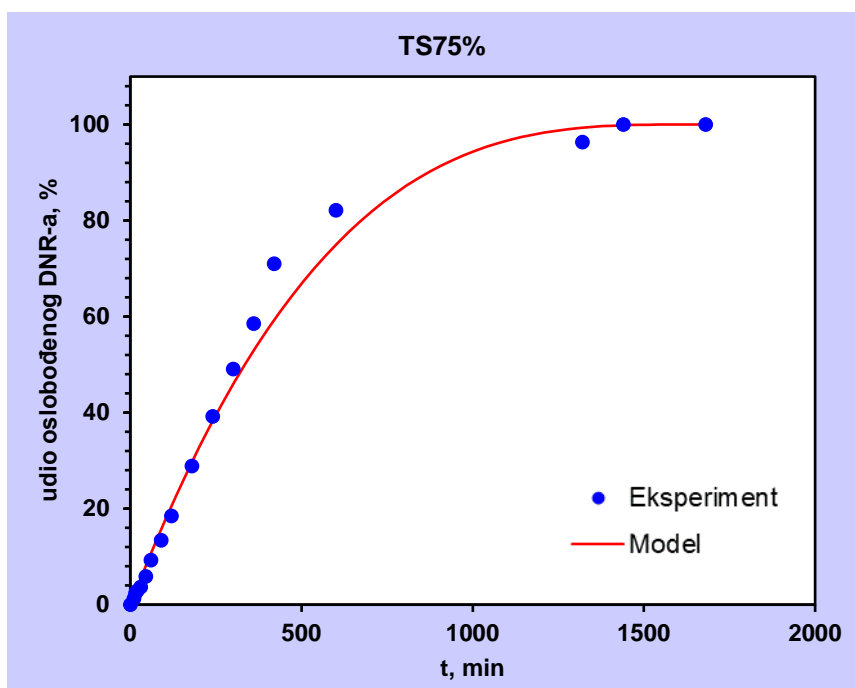
Slika 48. Oslobođanje DNR-a iz tablete TP100% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela



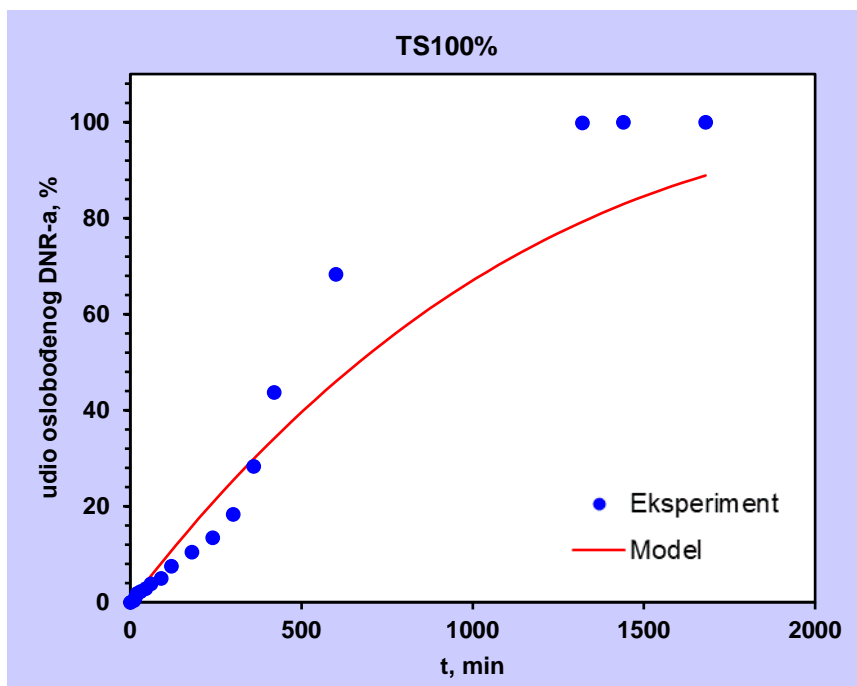
Slika 49. Oslobođanje DNR-a iz tablete TS25% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela



Slika 50. *Oslobađanje DNR-a iz tablete TS50% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela*



Slika 51. *Oslobađanje DNR-a iz tablete TS75% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela*



Slika 52. Oslobađanje DNR-a iz tablete TS100% – usporedba eksperimentalnih vrijednosti i Hixson – Crowellova modela

5. RASPRAVA

Cilj provedenog istraživanja je ispitati mogućnost primjene aditivne proizvodnje za izradu tablete koja sadrži djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid i pratiti promjene koje se događaju od inicijalnog materijala, preko filameta do konačne tablete. Korištene su različite polimerne mješavine i gustoće ispune tableta te su ispitane karakteristike pripremljenih filamenata i tiskanih tableta.

5.1. PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA MJESAVINA

Za dobivanje filamenata pripravljene su dvije različite mješavine – MP i MS (slika 16). Priprema obiju mješavina uključivala je dispergiranje čestica praškastog DNR-a unutar taline aditiva (slika 15) kako bi se dobila čvrsta disperzija te miješanje ohlađene disperzije s komadićima PVA-filameta. Udio DNR-a u obje je mješavine bio 10 %. Mješavine su pripravljene u obliku čvrste disperzije kako bi se spriječilo zaostajanje praškastog DNR-a na laboratorijskom posuđu tijekom pripreme mješavine te unutar ekstrudera, ali i odmješavanje koje se javlja kao posljedica miješanja komponenata različitih veličina čestica.^[52] Za pripremu mješavine MP kao aditiv je korišten PEG masenog udjela 10 %. Udio od 10 % odabran je zbog toga što se pokazalo da je taj udio PEG-a najprikladniji za procese ekstrudiranja i 3D-tiskanja tableta.^[52] Po uzoru na mješavinu MP, za mješavinu MS korišteno je 10 % sorbitola.

Prije samog ekstrudiranja, čisti DNR podvrgnut je termogravimetrijskoj analizi koja je provedena izotermno pri četiri različite temperature tijekom 30 minuta (slika 26). Analiza je provedena kako bi se dobio uvid u postotni gubitak mase DNR-a tijekom ekstrudiranja i 3D-tiskanja. Najniža temperatura pri kojoj se provodilo ispitivanje je 170 °C (odgovara temperaturi ekstrudiranja), a najviša 200 °C (malo viša temperatura od temperature tiskanja tablete). Iz rezultata prikazanih u tablici 7, vidljivo je da pri 170 °C postotni gubitak mase DNR-a iznosi 0,22 %, dok pri 200 °C iznosi 1,14 %. Ispitivanja su pokazala da gubitak DNR-a tijekom ekstrudiranja i 3D-tiskanja nije značajan te da je moguć rad u navedenom temperaturnom rasponu.

5.2. PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA FILAMENATA

Pripravljene mješavine podvrgnute su ekstrudiranju taljenjem pri temperaturi od 170 °C pri čemu je iz mješavine MP dobiven filament FP (slika 27), a iz mješavine MS filament FS (slika 28). Cilj tijekom ekstrudiranja bio je raditi pri što nižoj temperaturi kako ne bi došlo do toplinske degradacije DNR-a, pogotovo zato što je DNR nakon ekstrudiranja bio podvrgnut još jednoj temperaturnoj obradi – 3D-tisku. Pri temperaturama nižim od 170 °C taljenje mješavina bilo je otežano što može rezultirati zaostajanjem materijala unutar ekstrudera te njegovim začepljenjem. S druge strane, pri temperaturama višim od 170 °C nedostaci su, osim većeg postotnog gubitka mase DNR-a, prevelika tecivost materijala te posljedično prevelika brzina ekstrudiranja. Tada je vrijeme miješanja materijala kraće, a komponente koje imaju niže talište prelaze u viskofluidno stanje te brže izlaze iz ekstrudera što rezultira neujednačenim sastavom. Također, prebrzo i diskontinuirano istjecanje materijala iz ekstrudera može rezultirati nejednolikim promjerom filameta. Pri temperaturi od 170 °C postignuta je najpovoljnija brzina istjecanja materijala, a dobiveni filamenti imaju ujednačen promjer i željena svojstva.

Slika 29, dobivena pomoću stereomikroskopa, prikazuje proizvedene filamente FP i FS pri uvećanjima od 16, 32 i 64x. Iz mikrografija je vidljivo da između filamenata FP i FS postoje razlike u boji i teksturi. Filament FP je žućkast i neproziran dok je FS bezbojan i proziran. Zbog prozirnosti filameta FS na slici 29c mogu se uočiti bijele čestice DNR-a ugrađenog u filament. Također, tekstura površine filameta FS čini se glađom, s manje udubljenja i izbočenja dok filament FP daje dojam veće hrapavosti površine. Međutim, koliko je vidljivo pri ovim uvećanjima, oba filameta imaju kompaktnu i ujednačenu strukturu bez značajnijih pukotina ili rupica. Na temelju prikazanih stereomikrografija filamenata može se zaključiti da su oba filameta zadovoljavajuće kvalitete za 3D-tiskanje jer zadovoljavaju kriterij kompaktnosti, određeni stupanj elastičnosti i žilavosti, ravni su te bez strukturnih defekata na površini.

Sadržaj DNR-a u proizvedenim filamentima određen je UV/Vis spektrofotometrijom, a srednje vrijednosti dane su u tablici 8. Očekivani udio DNR-a u filamentima je 10 % jer taj udio odgovara udjelu dronedarona u pripremljenim mješavinama za ekstrudiranje. Analizirano je po 5 uzoraka svakog filameta, mase približno 1 g. Uzorci su otopljeni u vodi i metanolu, a potom su na temelju umjernog pravca određene koncentracije DNR-a u otopini te je izračunat njegov maseni udio. Odstupanja udjela od ciljane vrijednosti izražena su standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom. Iz slike 30 vidljivo je da je sadržaj DNR-a u filamentima vrlo blizak ciljanoj vrijednosti. Relativna standardna devijacija za filament FP iznosi 2,59 %

dok je za filament FS vrijednost nešto viša – 3,10 %. Mogući razlog većem odstupanju filameta FS je u samoj pripravi mješavine. Naime, sorbitol je šećerni alkohol te je stoga vrlo ljepljiv u rastaljenom obliku zbog čega zaostaje po stijenkama laboratorijskog posuđa zajedno s česticama DNR-a, a vjerojatno i u unutrašnjosti ekstrudera. Još jedan od mogućih razloga gubitka DNR-a u filamentima je njegova degradacija pri povišenim temperaturama. Iz termogravimetrijske analize pri 170 °C vidljivo je da je gubitak DNR-a neznatan, odnosno iznosi samo 0,22 %. Također, analiza je provedena tijekom 30 min, ali se mješavina u ekstruderu ne zadržava dulje od 5 min pa se može pretpostaviti da je gubitak DNR-a uslijed zagrijavanja u ekstruderu vjerojatno i manji od 0,22 %. Zaključno, gubitak DNR-a u filamentima djelomično se javlja zbog toplinske degradacije, a djelomično tijekom pripreve mješavine i provođenja procesa ekstrudiranja.

Dobivenim su filamentima izmjereni promjeri pomoću digitalne pomične mjerke. Za svaki je filament napravljeno 11 mjerenja promjera duž cijelog filameta, a odstupanja od ciljanog promjera dana su u tablici 9. Ovisno o 3D-printeru koji se koristi te njegovoj mlaznici, razlikujemo dva standardna promjera filameta – 1,75 i 3 mm.^[53] Ciljani promjer u ovom je slučaju iznosio 1,75 mm jer je to promjer koji odgovara korištenom 3D-printeru i njegovoj mlaznici. Filament FP pokazuje manje odstupanje od ciljanog promjera i iznosi 9,25 %, dok je vrijednost odstupanja za filament FS 16,17 %. Objašnjenje za tako velika odstupanja leži u tome što je cilj bio pripremiti filament koji neće imati promjer veći od 1,75 mm iz razloga što u tom slučaju vrlo brzo dolazi do začepjenja ekstrudera 3D-printera i prekida 3D-tiskanja. Stoga je ideja bila spriječiti prekid tiskanja izradom filameta promjera 1,75 mm ili manjeg. To je postignuto ručnim izvlačenjem filameta tijekom procesa ekstrudiranja te je zato jasno da je na nekim mjestima promjer filameta premali. Ujednačeno punjenje ekstrudera printera te 3D-tiskanje tablete osigurano je primjenom pritiska na filament koji ulazi u ekstruder printera. Na taj je način 3D-tiskanje tableta bilo uspješno, međutim, postupak proizvodnje filameta trebalo bi pospešiti primjenom izvlakivača koji će osigurati ujednačeniji promjer filameta.

5.3. PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA TABLETA

Pripravljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja (slika 31), a dobivene su tablete TP i TS različitih gustoća ispune (slika 32). Model tablete (slika 18) izrađen je u programu *FreeCAD* na način da izgledom i dimenzijama odgovara komercijalnoj tableti DNR-a (Multaq). Za 3D-tiskanje tableta korištene su četiri različite gustoće ispune – 25, 50, 75 i 100 %, a modeli u programu *Flashprint* prikazani su na slici 20. Iz filameta FP su tiskanjem pri 190 °C dobivene po tri tablete označene kao TP25%, TP50%, TP75% i TP100%, ovisno o primijenjenoj gustoći ispune (slika 33). Iz FS filameta su pri 195 °C dobivene po tri tablete označene kao TS25%, TS50%, TS75% i TS100%. Temperatura tiskanja TP tableta je za 5 °C niža od temperature tiskanja TS tableta, a razlog tome je niža temperatura taljenja PEG-a ($T_t = 58 - 63$ °C)^[42] u odnosu na temperaturu taljenja sorbitola ($T_t = 93 - 98$ °C)^[44]. Iako su gubici DNR-a pri višim temperaturama veći, pri temperaturama nižim od 190/195 °C brzina istjecanja taline iz ekstrudera 3D-printera nije bila zadovoljavajuća pa tako ni kvaliteta tableta. Također je prijanjanje rastaljenih slojeva na podlogu, ali i međusobno prijanjanje slojeva bilo otežano pri nižim temperaturama. Kod FP filameta je prijanjanje prvog sloja na podlogu printera bilo otežano i pri višim temperaturama pa su zato TP tablete tiskane pomoću podloge od PVA. S druge strane, TS tablete tiskane su izravno na podlogu printera što ide u prilog dobroj ljepljivosti rastaljenog sorbitola pa je i vrijeme tiskanja bilo kraće nego za TP tablete. Osim zbog tiskanja podloge, vrijeme tiskanja jedne tablete mijenjalo se i s promjenom gustoće ispune tablete. Tako su tablete s najmanjom gustoćom ispune (25 %) tiskane najkraće (TS 12 min i TP 15 min), a tablete s najvećom gustoćom ispune (100 %) najduže (TS 16 min i TP 19 min).

Vrijednosti masa dobivenih tableta prikazane su u tablicama 10 i 11. Dobivene tablete razlikovale su se po masi, koje su varirale zbog oštećenja tijekom uklanjanja tablete s podloge printera i mehaničke obrade tablete nakon tiskanja. Osim toga, postoji mogućnost da neravnomjeran promjer filameta utječe na tiskanje, a time i na masu tablete. Mase TP i TS tableta približno su jednake, što se može pripisati bliskim gustoćama PEG-a i sorbitola.^[42, 45] Vidljivo je da povećanjem gustoće ispune tablete postoji trend rasta mase što je i očekivano budući da je za veću gustoću ispune potrebno više materijala. Kod tableta TS javlja se nepravilnost tog trenda rasta zbog tableta TS50% koje imaju manju masu od TS25%. Razlog tome može biti pogreška tijekom eksperimenta ili oštećenje tableta.

Na slici 34 prikazane su stereomikrografije dobivenih tableta TP25% i TS25% pri uvećanju od 16x. Slika 34a prikazuje gornju stranu tableta gdje je vidljivo da tableta TS sadrži male nepravilnosti te da je tekstura nešto lošija od TP, ali obje su tablete zadovoljavajuće kvalitete. Slika 34b prikazuje bočnu stranu tableta TP25% i TS25% gdje je vidljivo kako su slojevi pravilno poredani jedan na drugi što je još jedan od pokazatelja kvalitete tiska. Na slikama 35 i 36 prikazane su stereomikrografije presjeka tableta TP različitih gustoća ispune, pri uvećanjima od 16 i 32x, a na slikama 37 – 40 SEM-mikrografije presjeka. Iz stereo- i SEM-mikrografija vidljivo je vrlo dobro međusobno prijanjanje slojeva, pravilna i kompaktna struktura svih prikazanih tableta te vrlo precizno slaganje slojeva jednog na drugi. Mikrografije vrlo dobro prikazuju kako povećanjem gustoće ispune raste popunjenost tableta te kako je tableta ispune 100 % potpuno popunjena, bez ikakvih rupica ili praznina. Sve dobivene tablete zadovoljavajuće su kvalitete, odnosno svima je zajednička ujednačena i kompaktna struktura te glatka tekstura bez defekata i nepravilnosti.

5.3.1. Profili oslobađanja

Brzina oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz pripremljenih tableta ispitana je *in vitro* metodom. Tablete su pri ispitivanju stavljene u košarice kako bi se osigurala njihova uronjenost u medij tijekom cijelog perioda mjerenja, a ispitivanje se provodilo 28 sati tijekom kojih je došlo do potpune razgradnje tableta. Kada je u dva uzastopna mjerenja uočena ista koncentracija DNR-a, zaključeno je da je to maksimalna koncentracija koja se postiže i da ona odgovara sadržaju DNR-a u tableti. Za svaki su uzorak provedena tri mjerenja. Na slikama 41 i 42 prikazani su profili oslobađanja dronedarona iz dobivenih tableta. Iz profila je vidljivo da je postignuto produljeno oslobađanje DNR-a te da nema značajnih razlika u profilima oslobađanja između tableta TP i TS. Međutim, postoje razlike između tableta različitih gustoća ispuna. Vidljivo je da kod tableta gustoće ispune 25 i 50 % postoji neznatna razlika između profila oslobađanja, a maksimalna koncentracija DNR-a postiže se puno ranije nego kod ostalih gustoća ispune. Naime, tableta ispune 25 % ima neispunjenu unutrašnju strukturu te čim se razori njena ovojnica, unutrašnjost tablete se vrlo brzo raspadne. S druge strane, tableta ispune 100 % ima potpuno kompaktnu i popunjenu unutrašnjost te se tableta postepeno smanjuje što rezultira znatno sporijim oslobađanjem djelatne tvari. Dakle, povećanjem gustoće ispune, smanjuju se praznine unutar tableta, a time i brzina oslobađanja. Različitom ispunom tableta moguće je jednostavno regulirati brzinu oslobađanja djelatne tvari što je zahtjevnije i teže postići kod tableta koje se dobivaju konvencionalnim načinima proizvodnje.

Sadržaj DNR-a u tableti odgovara vrijednosti konačne koncentracije dobivene tijekom *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari. U tablicama 12 i 13 dane su mase tableta korištenih u *in vitro* ispitivanjima te izračunati udio DNR-a u tabletama. Vrijednosti ciljanih masa DNR-a dobivene su iz masa tableta u kojima je očekivani maseni udio DNR-a 10 %, a vrijednosti postignutih masa iz koncentracija određenih pomoću umjernog pravca DNR-a u fosfatnom puferu (slika 25). Iz slike 43 vidljivo je da sadržaj DNR-a u tableti TP75% najmanje odstupa od ciljanog, a odstupanje izraženo relativnom standardnom devijacijom iznosi 1,97 %. Najveće odstupanje ima tableta TS75% (9,10 %), što je vidljivo iz slike 44. Usporedi li se odstupanje sadržaja DNR-a u filamentima (tablica 8) s onim dobivenim u tabletama (tablice 14 i 15) vidljiv je porast odstupanja u tabletama što je posljedica dodatne toplinske obrade filamenata. Termogravimetrijskom analizom pri 200 °C pokazano je da postotni gubitak mase iznosi 1,14 %, što je uzrokovalo smanjenje sadržaja DNR-a u tabletama u odnosu na sadržaj u filamentu. Također, može se uočiti da tablete TS imaju veća odstupanja sadržaja od tableta TP. U nekim je tabletama sadržaj DNR-a veći od ciljanih 10 %, a razlog tome je neravnomjerna raspodjela čestica dronedarona unutar filamena te posljedično neravnomjerna raspodjela unutar tableta. Razlog velikih odstupanja od sadržaja kod tableta TS može biti već u samoj pripremi filamena FS. Iz dosadašnjih rezultata vidljivo je da je filament FS imao veće odstupanje od ciljanog sadržaja, veće odstupanje od ciljanog promjera, veću ljepljivost te višu temperaturu tiskanja od filamena FP, što su sve mogući razlozi većeg odstupanja u tabletama.

5.3.2. Kinetički modeli

Dobivenim profilima oslobađanja ispitana je primjenjivost brojnih kinetičkih modela, pomoću programskog dodatka DDSolvera, kako bi se utvrdilo koji model najbolje opisuje oslobađanje DNR-a iz pripremljenih tableta. Za usporedbu modela korištene su prilagođene vrijednosti koeficijenta determinacije (R^2_{adj}). Najbolje slaganje s eksperimentalnim podacima pokazao je Weibullov model, međutim u ovom slučaju nije korišten za opis kinetike zbog toga što taj model nema primjenjivo fizikalno značenje. Nešto lošije slaganje s eksperimentalnim podacima pokazao je Hixson-Crowellov model. Taj je model primjenjiv za dozirne oblike kao što su tablete gdje se oslobađanje odvija u ravninama paralelnim s površinom oblika. Dimenzije tableta se proporcionalno smanjuju što znači da je početni geometrijski oblik uvijek konstantan.^[31] U tablicama 16 i 17 dane su vrijednosti parametara Hixson-Crowellova modela te prilagođenih koeficijenata determinacije. Iz tablice 16 vidljivo je da povećanjem gustoće ispune tableta TP raste vrijednost koeficijenta determinacije što se slaže s pretpostavkom modela da se tableta proporcionalno smanjuje tijekom otapanja. Naime, tableta gustoće ispune

25 % ima najmanju vrijednost koeficijenta determinacije (0,86) iz razloga što se tableta odmah raspadne nakon otvaranja njezine ovojnice, dok je kod tablete gustoće ispune 100 % najveća vrijednost koeficijenta determinacije (0,99) upravo zato što se tijekom otapanja zadržava početni geometrijski oblik tablete. Iz tablice 17 vidljivo je da kod TS tableta postoje nepravilnosti u trendu rasta koeficijenta determinacije. Naime, model pokazuje veći koeficijent determinacije tablete TS75% (0,99) od tablete TS100% (0,93) što se može pripisati nesavršenosti procesa tiskanja TS tableta ili pak neprimjenjivosti Hixson-Crowellova modela na ovaj slučaj. Na slikama 45 – 52 prikazana je usporedba eksperimentalnih podataka i modela te je vidljivo kako model dobro opisuje početne eksperimentalne vrijednosti. Međutim, budući da je Hixson-Crowellov model polinom trećeg stupnja, iznad udjela od 100 % uočava se značajno odstupanje od eksperimentalnih podataka. Hixson-Crowellov model odabran je za opis oslobađanja DNR-a iz dobivenih tableta jer opisuje kinetiku oslobađanja tableta te se njegovo fizikalno značenje može primijeniti na ovaj slučaj. Međutim, uočavaju se nedostaci ovog modela budući da se on primjenjuje za dozirne oblike dobivene tradicionalnim načinima proizvodnje. U konačnici, ideja je razviti novi kinetički model koji bi služio za opis oslobađanja djelatnih tvari iz 3D-tiskanih oblika.

6. ZAKLJUČAK

Iz mješavina MP i MS, postupkom ekstrudiranja taljenjem pri 170 °C, pripremljeni su filamenti FP i FS koji sadrže djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid. Filamenti su korišteni za 3D-tiskanje tableta gustoća ispune 25, 50, 75 i 100 %, postupkom taložnog srašćivanja.

Rezultati provedenih ispitivanja pokazali su da filament FP pokazuje manja odstupanja od ciljanog promjera filameta i ciljanog sadržaja DNR-a, u odnosu na filament FS, te da ima pravilnu i kompaktnu strukturu. Nadalje, tablete TP imaju manja odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u odnosu na tablete TS te pokazuju ujednačeno *in vitro* oslobađanje djelatne tvari tijekom 28 sati. Iz svega navedenog može se zaključiti da je mješavina koja sadrži 10 % PEG-a (MP), pogodnija za proces ekstrudiranja te 3D-tiskanje tableta od mješavine koja sadrži 10 % sorbitola.

Ovim je istraživanjem dokazano da se izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu pripremiti filamenti kojima će biti tiskane personalizirane tablete. Također, dokazano je da je promjenom gustoće ispune tablete moguće utjecati na kinetiku oslobađanja djelatne tvari. Različitim gustoćama ispune olakšalo se variranje količine djelatne tvari u tableti korištenjem samo jednog filameta s istim sadržajem DNR-a. Na taj je način izbjegnuta priprava više filamenata različitih količina djelatne tvari te je omogućeno povezivanje geometrijskih karakteristika i kinetičkih parametara.

7. LITERATURA

- [1] URL: <https://www.marketwatch.com/press-release/3d-printed-drugs-market-emerging-growth-comprehensive-market-study-innovative-business-growth-outlook-forecasting-by-2024-2019-08-05> (pristup: 9.9.2019.)
- [2] URL: <https://www.alliedmarketresearch.com/3d-printed-drugs-market> (pristup: 9.9.2019.)
- [3] URL: <https://thenextweb.com/insider/2016/03/29/3d-printing-changes-pharmaceutical-world-forever/> (pristup: 9.9.2019.)
- [4] URL: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/33832/fda-approves-first-ever-3d-printed-drug-product-spritam/> (pristup: 9.9.2019.)
- [5] A. Pilipović, Aditivna proizvodnja, Iz svijeta plastike i gume, Polimeri 33 (2012) 3-4.
- [6] I. Gibson, D.W. Rosen, B. Stucker, Additive Manufacturing Technologies, Rapid Prototyping to Direct Digital Manufacturing, Springer, New York, 2010, str. 1-5.
- [7] ASTM STANDARD: ISO / ASTM52900-15, Standard Terminology for Additive Manufacturing – General Principles – Terminology, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2015.
- [8] D. Godec, M. Šercer, Aditivne tehnologije – 4. industrijska revolucija?, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 1-3.
- [9] D. Vrsaljko, Znanstveni projekt „Razvoj materijala za 3D-tiskanje mikroreaktora“, Kem. Ind. 65 (2016) 651-657.
- [10] H. Bikas, P. Stavropoulos, G. Chryssolouris, Additive manufacturing methods and modelling approaches: a critical review, Int. J. Adv. Manuf. Technol. 83 (2016) 389-405.
- [11] T. Wohlers, Wohlers Report 2016, Additive Manufacturing State of the Industry, Annual Worldwide Progress Report, Wohlers Associates, 2016.
- [12] N. Krznar, M. Šercer, A. Pilipović, Razvoj i izrada polimernog proizvoda pomoću taložnog očvršćivanja, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 9-15.
- [13] URL: http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=69979&fbclid=IwAR14SsKxT1LtS2Bxx0e-qw0r1IQVoFJn4XYZnfEF3bLTex5eFCK_txISPN4 (pristup: 4.9.2019.)
- [14] B. Redwood, Additive Manufacturing Technologies: An Overview, 3D Hubs
URL: <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/additive-manufacturing-technologies-overview> (pristup: 4.9.2019.)
- [15] 7 Families of Additive Manufacturing, Hybrid Manufacturing Technologies
URL: https://www.additivemanufacturing.media/cdn/cms/7_families_print_version.pdf (pristup: 4.9.2019.)
- [16] URL: <https://all3dp.com/2/3d-printing-drugs-the-latest-advancements-around-the-world/> (pristup: 6.9.2019.)

- [17] S.J. Trenfield, A. Awad, A. Goyanes, S. Gaisford, W.A. Basit, 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care, *Trends Pharmacol. Sci.* 39 (2018) 440-451.
- [18] URL: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/3d-printing-in-the-pharmaceutical-industry-where-does-it-currently-stand-0002> (pristup: 6.9.2019.)
- [19] H. Öblom, M. Preis, 3D-Printed Drugs for Children - Are We Ready Yet?, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 18 (2016) 303-308.
- [20] Particle Sciences, Drug development services, In vitro dissolution testing for solid oral dosage forms, *Technical Brief* 5 (2010) 1-2.
- [21] G. Singhvi, M. Singh, Review: In vitro drug release characterization models, *Int. J. Pharm. Stud. Res.* 2 (2011) 77-84.
- [22] S. Kumar, R. Kumar, S. Garg, J. Kirar, S. Sigroha, A dissolution test apparatus: A comprehensive review, *IJPPR* 5 (2014) 1142-1149.
- [23] URL: <https://www.drugtopics.com/article/fda-safety-page-delayed-release-vs-extended-release-rxs> (pristup: 7.9.2019.)
- [24] B. Rama, V. Sandhiya, M. Swetha, G. Rathnam, U. Ubaidulla, Pulsatile drug delivery: A comprehensive review, *IJPDT* 5 (2015) 125-130.
- [25] J.W. Wheless, S.J. Phelps, A Clinician's Guide to Oral Extended-Release Drug Delivery Systems in Epilepsy, *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 23 (2018) 277-292.
- [26] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, 1997.
- [27] Ph. Eur., 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms, *European Pharmacopoeia* 8, European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Strasbourg, 2013, str. 288-295.
- [28] URL: <https://www.labhut.com/education-centre/about-dissolution-testing/apparatus-1-rotating-basket.html> (pristup: 7.9.2019.)
- [29] URL: <https://www.labhut.com/education-centre/about-dissolution-testing/apparatus-2-paddle-test.html> (pristup: 7.9.2019.)
- [30] P. Costa, J.M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123-133.
- [31] S. Dash, P.N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems, *Acta Pol. Pharm.* 67 (2010) 217-223.
- [32] E. Govorčin Bajsić, Prerada Polimera, Interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017.
- [33] A. Jozinović, Svojstva kukuruznih snack proizvoda obogaćenih s nusproizvodima prehrambene industrije, *Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku*, 2015.
- [34] H. Patil, R.V. Tiwari, M.A. Repka, Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation, *AAPS PharmSciTech* 17 (2016) 20-42.

- [35] M. Maniruzzaman, J.S. Boateng, M.J. Snowden, D. Douroumis, A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products, *ISRN Pharmaceutics* 2012 (2012) 1-9.
- [36] S. Ebnesajjad, *Fluoroplastics, Volume 1: Non-Melt Processible Fluoropolymers - The Definitive User's Guide and Data Book*, Elsevier, 2. izdanje, 2015, str. 248.
- [37] R. Jani, D. Patel, Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film, *Asian J. Pharm.* 10 (2015) 292-305.
- [38] Particle Sciences, Drug development services, Hot melt extrusion, Technical Brief 3 (2011) 1-2.
- [39] URL: <https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/polyethylene-glycol-peg-pegylation-proteins.html> (pristup 16.8.2019.)
- [40] URL: <http://chemicaland21.com/industrialchem/organic/POLYETHYLENE%20GLYCOL.htm> (pristup 16.8.2019.)
- [41] URL: <https://sciencing.com/polyethylene-glycol-2507.html> (pristup 16.8.2019.)
- [42] URL: http://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Polyethylene-glycol-20000.MDA_CHEM-818897 (pristup 16.8.2019.)
- [43] URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5780> (pristup 16.8.2019.)
- [44] URL: <http://www.chemicaland21.com/lifescience/foco/D-SORBITOL.htm> (pristup 16.8.2019.)
- [45] URL: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb7183649.htm (pristup 16.8.2019.)
- [46] F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, *J. Acute Disease* 5 (2016) 102-108.
- [47] U. S. National Library of Medicine, Open chemistry database, Dronedarone Hydrochloride URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=Top (pristup 16.8.2019.)
- [48] URL: <http://www.tcichemicals.com/eshop/en/in/commodity/D4689/> (pristup 16.8.2019.)
- [49] Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration, Australian Public Assessment Report for Dronedarone Hydrochloride, 2010. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-multaq.pdf> (pristup 16.8.2019.)
- [50] 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.
- [51] URL: <http://www.polymerprocessing.com/polymers/PVOH.html> (pristup 16.8.2019.)
- [52] G. Matijašić, M. Gretić, K. Kezerić, J. Petanjek, E. Vukelić, Preparation of Filaments and the 3D Printing of Dronedarone HCl Tablets for Treating Cardiac Arrhythmias, *AAPS PharmSciTech* (2019) 20:310.
- [53] URL: <https://3dinsider.com/1-75mm-vs-3-00mm/> (pristup: 17.9.2019.)