

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Kristina Kezerić, Juraj Petanjek, Anna Poropat, Ema Vukelić

**3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije
– od filamenta do tablete**

Zagreb, 2018.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Gordane Matijašić i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA

Skraćenice

3DP	– trodimenzionalno tiskanje
4-ASA	– 4-aminosalicilna kiselina
5-ASA	– 5-aminosalicilna kiselina
ABS	– akrilonitril/butadien/stiren
ADME	– adsorpcija, distribucija, metabolizam, izlučivanje
ASTM	– Američko društvo za ispitivanje i materijale
AM	– aditivna proizvodnja
AMF	– datoteka aditivne proizvodnje (<i>Additive Manufacturing File</i>)
API	– djelatna farmaceutska tvar
CAD	– računalno potpomognut dizajn (<i>Computer-Aided Design</i>)
DLP	– digitalna obrada svjetlosnog signala
DNR	– dronedaron-hidroklorid
DSC	– razlikovna pretražna kalorimetrija
F5%	– filament s 5 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije
F10%	– filament s 10 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije
F15%	– filament s 15 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije
F20%	– filament s 20 % PEG-a pripremljen iz čvrste disperzije
F10%P	– filament s 10 % PEG-a pripremljen miješanjem prašaka
FDA	– Agencija za hranu i lijekove
FDM	– taložno sraščivanje
HME	– ekstrudiranje taljenjem
HPC	– hidroksipropil celuloza
LOM	– laminiranje objekta
M5%	– mješavina s 5 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije
M10%	– mješavina s 10 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije
M15%	– mješavina s 15 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije
M20%	– mješavina s 20 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije
M10%P	– mješavina s 10 % PEG-a pripremljena miješanjem prašaka
MCC	– mikrokristalična celuloza
MFR	– indeks tečenja taline
PA	– poliamid

PC	– polikarbonat
PCL	– polikaprolakton
PEG	– poli(etilen-glikol)
PEGDA	– poli(etilen-glikol) diakrilat
PEO	– poli(etilen-oksidi)
PET	– poli(etilen-tereftalat)
PLA	– polilaktid
PVA	– poli(vinil-alkohol)
PVA _f	– komercialni filament PVA
PVP	– poli(vinil-pirolidon)
RP	– brza izrada prototipova (<i>Rapid Prototyping</i>)
SLA	– stereolitografija
SLM	– selektivno lasersko taljenje
SLS	– selektivno lasersko sinteriranje
STL	– standardni mozaik jezik (<i>Standard Tessellation Language</i>)
T5%	– tableta s 5 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
T10%	– tableta s 10 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
T15%	– tableta s 15 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
T20%	– tableta s 20 % PEG-a dobivena 3D-tiskanjem
TEC	– trietil citrat
TGA	– termogravimetrijska analiza
USP	– Američka farmakopeja

Simboli

b	– širina navoja, m
c_t	– masena koncentracija, kg m^{-3}
c_s	– ravnotežna masena koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi, kg m^{-3}
D	– difuzijski koeficijent, $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$
D	– promjer pužnog vijka, m
d	– promjer jezgre pužnog vijka, m
e	– širina zavojnice, m
h	– debljina difuzijskog sloja, m
h	– visina navoja, m
K	– konstanta brzine otapanja, s^{-1}
M	– masa otopljene tvari, kg
m	– masa, kg
N	– broj mjerenja
r	– razmak između cilindra za taljenje i pužnog vijka, m
S	– površina otapanja ili površina difuzijskog sloja, m^2
t	– vrijeme, s
w	– razmak između navoja, m

Grčki simboli

γ	– volumen otopine, m^3
μ	– ciljana vrijednost određene veličine
σ	– standardna devijacija
σ_0	– relativna standardna devijacija, %

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	3
2.1. ADITIVNA PROIZVODNJA.....	3
2.1.1. Podjela aditivnih tehnologija.....	4
2.1.2. Taložno srašćivanje (FDM).....	4
2.2. 3D-TISKANJE U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI.....	5
2.2.1. Spritam®.....	6
2.2.2. Motivacija za 3D-tiskanje lijekova.....	7
2.3. OSLOBADANJE DJELATNE TVARI.....	10
2.3.1. Vrste oslobađanja djelatne tvari.....	10
2.3.2. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari.....	11
2.3.3. Kinetika oslobađanja djelatne tvari.....	12
2.4. EKSTRUDIRANJE.....	14
2.4.1. Ekstrudiranje taljenjem.....	15
2.4.2. Podjela ekstrudera.....	16
2.4.2.1. Klipni ekstruderi.....	16
2.4.2.2. Pužni (vijčani) ekstruderi.....	16
2.4.3. Filament.....	17
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	19
3.1. MATERIJALI.....	19
3.1.1. Poli(etilen-glikol).....	19
3.1.2. Dronedaron-hidroklorid.....	20
3.1.3. Poli(vinil-alkohol).....	21
3.2. PRIPREMA MJEŠAVINA ZA EKSTRUDIRANJE.....	21
3.2.1. Priprema praškaste mješavine.....	22
3.2.2. Priprema čvrste disperzije.....	22
3.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM.....	23
3.4. IZRADA RAČUNALNOG MODELA TABLETE.....	24
3.5. 3D-TISKANJE TABLETE.....	25
3.6. OSLOBADANJE DJELATNE TVARI.....	27
3.7. METODE KARAKTERIZACIJA.....	29
3.7.1. Razlikovna pretražna kalorimetrija (DSC).....	29
3.7.2. Termogravimetrijska analiza (TGA).....	29
3.7.3. Indeks tečenja taline (MFR).....	29
3.7.4. Stereomikroskop.....	29
3.7.5. Pretražni elektronski mikroskop.....	30
3.7.6. UV/Vis spektrofotometrija.....	30
3.7.7. Test bubrenja.....	32
3.7.8. Određivanje promjera filamenata.....	32

4. REZULTATI.....	33
5. RASPRAVA.....	51
6. ZAKLJUČCI.....	59
7. LITERATURA	60
SAŽETAK	63
SUMMARY	64
ŽIVOTOPISI.....	65

1. UVOD

U području proizvodnje i testiranja lijekova događaju se brojne promjene. Porastom medicinskih saznanja i razvojem farmaceutskog tržišta došlo je do prepoznavanja potrebe za okretanjem proizvodnje ka krajnjem cilju – kupcu, tj. korisniku lijekova, u konačnici – pacijentu. Zdravstvenom skrbi dominiraju velike svjetske korporacije koje su specijalizirane za genomiku i genomsku medicinu, čime se otvara era personalizirane medicine. Upravo u tom aspektu personalizacije medicine otkrivaju se novi trendovi ključni za područje proizvodnje i testiranja lijekova. 3D pisač omogućio je proizvodnju ljudskog tkiva koje je pogodno za testiranje lijekova čime se sprječavaju negativne posljedice testiranja lijekova na životinjama i ljudima.^[1]

Međutim, znanstvenici odlaze i korak dalje. Pored mogućnosti koje 3D pisač nudi u izradi lijekova i proizvodnji filamenata za lijekove, danas nailazimo na mogućnosti koje smatramo iznimno važnima za svoje područje budućega djelovanja i rada. Mesko navodi trendove s kojima započinje 3D-tiskanje u medicini i naglašava kako se ide korak dalje – personalizacijom lijekova i ispitivanjem preferencija krajnjeg korisnika.^[2]

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

Paradigma personalizirane medicine, a time i personalizirane proizvodnje lijekova, prema kojoj se doziranje i djelatna tvar biraju prema pacijentovim potrebama, tek se ostvaruje.

3D-tiskanje lijekova svakako bi unaprijedilo proizvodnju i testiranje lijekova pomicanjem fokusa s negativnih posljedica samoga testiranja na ubrzanje procesa proizvodnje te dostavu lijeka do krajnjeg korisnika. Osim toga, takvi bi se lijekovi printali sloj po sloj čime bi se ubrzalo njihovo otapanje u organizmu. Korak prema ostvarenju zasigurno je odobrenje američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) da se lijek za epilepsiju, Spritam, smije proizvoditi 3D-tiskanjem te da je takav jednako koristan i djelotvoran kao i konvencionalno proizveden lijek. Implicitno je u ideji 3D-printanja lijekova sadržana i korist u području proizvodnje instrumenata i pribora za samu proizvodnju čime bi oni pojeftinili i tako dugoročno ubrzali proizvodnju.^[3]

Razvojem spomenute tehnologije, područje proizvodnje i testiranja lijekova doživljava temeljite promjene. Nameće se potreba za personalizacijom procesa proizvodnje, testiranja te krajnje distribucije. U tom se pogledu mogućnost 3D-tiskanja lijekova nametnula kao iznimno važna jer uspješno unaprijeđuje sva tri spomenuta aspekta. U sljedećih nekoliko godina zasigurno će trend 3D-tiskanja uspješno zamijeniti dosadašnje dugotrajne i skupe procese proizvodnje lijekova u strogo kontroliranim i izoliranim uvjetima. Razvojem takve prakse učinit će se korak naprijed k uspješnoj personaliziranoj medicini i *bioprintu*.

CILJ

Razvoj personaliziranih dozirnih oblika zahtijeva u prvom koraku razvoj filamenata (niti za aditivnu proizvodnju taložnim srašćivanjem) koji će sadržavati postojeće ili nove djelatne tvari. Cilj provedenog istraživanja je priprema filamenata koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid te omogućiti tiskanje tableta. Korištene su različite polimerne mješavine te su ispitane karakteristike pripremljenih filamenata i tiskanih tableta.

HIPOTEZE

Izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina moguće je pripremiti filamente kojima će biti tiskane personalizirane tablete.

3D-tiskane tablete rezultiraju određenim profilima *in vitro* oslobađanja djelatne tvari čime se može postići kontrolirano oslobađanje.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. ADITIVNA PROIZVODNJA

Međunarodna komisija ASTM (*International Committee F42*) definira aditivnu proizvodnju (engl. *Additive Manufacturing – AM*) kao proces povezivanja materijala sloj po sloj izravno iz 3D-računalnih modela. Termin 3D-tiskanja često se koristi kao sinonim za aditivnu proizvodnju. Princip rada temelji se na izradi objekata depozicijom, odnosno taloženjem materijala kroz glavu tiskača ili mlaznicu.^[4] Prva se industrijska upotreba aditivnih postupaka pojavila 1987. godine. Proizvodi su najčešće bili od polimernih materijala kao npr. akrilonitril/butadien/stiren (ABS), poliamid (PA), poliuretani, epoksidne smole, a potom od čelika, aluminija, titana i raznih legura. Izbor materijala uvjetuju mehanička svojstva, pogodnost za korištenje, jednostavnost završne obrade, niža cijena materijala te olakšano rukovanje i skladištenje.^[5]

Prednosti aditivne tehnologije u usporedbi s konvencionalnim proizvodnim postupcima očituju se kroz malu ili gotovo nikakvu količinu otpadnog materijala i znatnu uštedu materijala i vremena. Postoji minimalna potreba za naknadnom obradom te nije potrebna niti izrada niti upotreba alata. Proizvodi mogu biti jedinstveni s obzirom na geometriju, unutrašnju strukturu itd., kakvi se ne mogu jednostavno izraditi klasičnim postupcima. Aditivna proizvodnja omogućuje kratko vrijeme od ideje do gotovog proizvoda, brzu izradu prototipova (engl. *Rapid Prototyping – RP*) i brzu izravnu proizvodnju u slučaju pojedinačne i maloserijske proizvodnje. Proizvodnja aditivnom tehnologijom ekološki je isplativija s obzirom na ispuštanje ugljikovog dioksida i štetnih nusprodukata koje je znatnije kod klasične proizvodnje.^[6]

Proces proizvodnje aditivnom tehnologijom, neovisno o načinu ispisa, sastoji se od modeliranja i tiskanja. Modeliranje podrazumijeva dizajniranje trodimenzionalnog modela u jednom od CAD (engl. *Computer Aided Design*) programa kao što su FreeCAD, CATIA itd.. Konstrukcija modela nije ograničena geometrijom, stoga objekti mogu biti komplicirane izvedbe.^[7]

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*).

Datoteke sadrže procesne podatke za svaki sloj (npr. brzina prolaza, visina sloja itd.), generiraju se i prebacuju na tiskač. Nakon tiskanja i eventualne naknadne obrade, predmet željenog oblika, materijala i svojstava spreman je za primjenu. Naknadna obrada može biti čišćenje, kemijska ili toplinska obrada te sterilizacija.^[8]

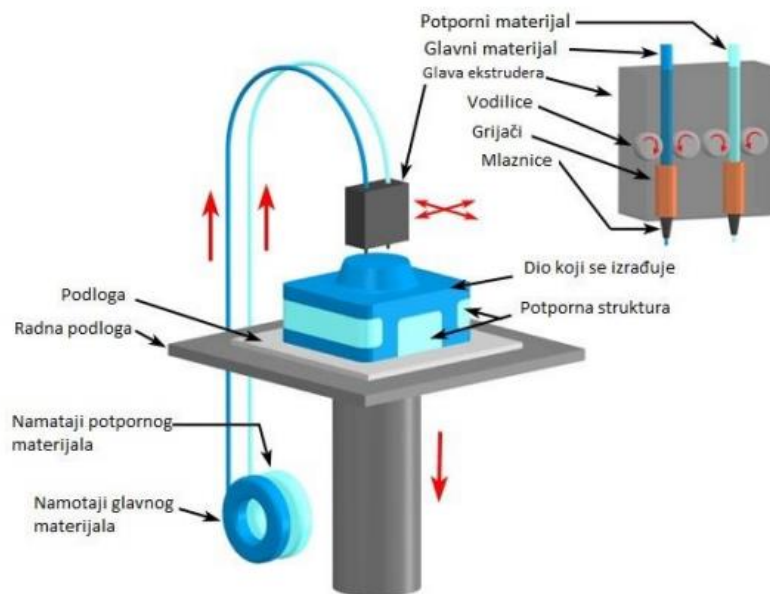
2.1.1. Podjela aditivnih tehnologija

S obzirom na tehnologiju ispisa aditivna tehnologija može se podijeliti na više postupaka: postupak stereolitografije (engl. *Stereolithography* – SLA), raspršivanje materijala (engl. *PolyJet*), očvršćivanje pomoću digitalno obrađenog svjetlosnog signala (engl. *Digital Light Processing* – DLP), selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective Laser Sintering* – SLS), trodimenzionalno tiskanje (engl. *Three-dimensional Printing* – 3DP), taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling* – FDM), laminiranje objekata (engl. *Laminated Object Manufacturing* – LOM).^[8]

2.1.2. Taložno srašćivanje (FDM)

Princip rada temelji se na taljenju filameta od termoplastičnog materijala i istiskivanju rastaljenog materijala kroz mlaznicu tiskača na radnu podlogu (slika 1).^[9]

Predmet nastaje nanošenjem sloja na sloj. Filament se tali u ekstruderu tiskača neposredno prije istiskivanja rastaljenog materijala. Naneseni se slojevi skrućuju odmah nakon nanošenja. U slučaju složenije geometrije tiska se i potporna struktura koja osigurava stabilnost konstrukcije, a na kraju se mehanički uklanja. Potporna struktura može biti od različitog materijala u odnosu na predmet, a dodatno se olakšava njezino uklanjanje ako je načinjena od materijala topljivog u vodi.^[10]



Slika 1. Izrada modela postupkom taložnog srašćivanja

2.2. 3D-TISKANJE U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

3D-tiskanje smatra se vrlo revolucionarnom tehnologijom unutar farmaceutskog sektora. Glavne prednosti 3D-tiskanja leže u proizvodnji malih količina lijekova, od kojih svaki ima prilagođenu dozu, oblik, veličinu i karakteristike oslobađanja. Proizvodnja lijekova na taj način konačno može dovesti do pojave personaliziranih lijekova koji postaju stvarnost.

Farmaceutska industrija je konzervativna u smislu da preferira uspostavljene proizvodne procese i formulacijski dizajn kako bi se osigurala stabilnost proizvoda, ali razumijevanjem i prihvaćanje inovativnih tehnologija farmaceutska industrija mogla bi doživjeti revoluciju.

3D-tiskanjem mogu se proizvesti objekti gotovo svih oblika i veličina. Strukture se dobivaju iz digitalne 3D-datoteke stvorene korištenjem računala koje prikazuju prilagođene i individualizirane objekte. Kao takvo, 3D-tiskanje je pronašlo aplikacije u mnogim industrijama: od brzih prototipova u inženjerstvu do personaliziranih uređaja u medicini. Konvencionalni farmaceutski pripravci prvi su put uvedeni prije oko 200 godina i unatoč značajnom tehnološkom napretku, mnogi od njih su i danas u upotrebi.^[11]

Do sada je proizvedeno niz formulacija, uključujući one koje sadrže više djelatnih farmaceutskih sastojaka (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient* – API), različite geometrije

i karakteristika oslobađanja. Nadalje, 2015. godine odobrena je i komercijalizirana prva 3D-tiskana tableta za liječenje epilepsije (Spritam®) od strane američke Agencije za hranu i lijekove.^[12] Ova tehnologija je često prisutna u farmaceutskoj industriji i ubrzano raste, tako da danas postoji već desetak farmaceutskih proizvoda (Kaletra [Abbott], Rezulin [Pfizer]), implantanata (Ozurdex [Alergan]) te medicinskih pomagala (Nuvaring [Merck]). Broj patenata raste od 80-ih godina 20. stoljeća, a sada ih ima oko 300.^[7, 13]

2.2.1. Spritam®

Spritam® (levetiracetam) (slika 2), za oralnu suspenziju, dostupan je kao pomoćna terapija u liječenju parcijalnih napadaja, miokloničkih napadaja i primarnih generaliziranih napadaja tonik-klonu. Spritam je prvi lijek odobren od strane FDA, koji se proizvodi pomoću 3D-tehnologije ispisa. *"Dok smo istraživali potencijalne aplikacije za našu 3D tehnologiju tiskanja u lijekovima na recept, važno je bilo identificirati područja bolesti s realnom potrebom za navedene oblike lijekova pristupačne pacijentima"*, rekao je Don Wetherhold, izvršni direktor tvrtke Aprecia.



Slika 2. Lijek Spritam®

Spritam je formuliran pomoću Aprecia ZipDose® tehnologije koja povezuje preciznost 3D-tiskanja i pogodnu kombinaciju pomoćnih tvari kako bi se dobile brzo oslobađajuće formulacije lijekova. Dostupan je u četiri jedinične doze: 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg. Gotovo tri milijuna ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama živjelo je s aktivnom epilepsijom 2013. godine, a godišnje se dijagnosticira oko 150.000 novih slučajeva u SAD-u.^[14]

2.2.2. Motivacija za 3D-tiskanje lijekova

Perissutti i sur.^[15] u svojem su istraživanju koristili klipni ekstruder za izravno pripremanje dozirnih oblika koji su sadržavali karbamazepin kao djelatnu tvar i poli(etilen-glikol) (PEG 4000) kao vezivo. Razmotreno je i potencijalno uključivanje laktoze kao punila. Ispitivana su svojstva dobivenih filamenata te je zaključeno da su pogodna za proizvodnju lijekova s brzim oslobađanjem djelatne tvari.

Goyanes i sur.^[16] te Skowrya i sur.^[17] ispitali su mogućnost uporabe 3D-pisača temeljenog na taložnom srašćivanju (FDM) za izradu tableta s produljenim oslobađanjem djelatne tvari pomoću poli(vinil-alkohola) (PVA). U jednom je radu djelatna tvar bila prednizolon, a u drugom 4-ASA i 5-ASA (aminosalicilne kiseline). PVA-filament stavljen je u otopinu lijekova te su lijekovi pasivno prodirali u matricu polimera i ostali zarobljeni u njoj. Dobiveni filament ostali su nepromijenjenog oblika, a radovi su ukazali na potencijalnu važnost 3D-tiskanja kao učinkovite i jeftine alternativne metode proizvodnje tableta s produljenim oslobađanjem djelatne tvari.

Goyanes i sur.^[13] pokazali su potencijal kombiniranja FDM 3D-tiskanja s već uspostavljenim farmaceutskim procesima, uključujući korištenje jednopužnog ekstrudera i premazivanje filmom. Korišten je poli(vinil-alkohol) (PVA) te budezonid kao djelatna tvar. PVA je usitnjen, pomiješan s budezonidom i ekstrudiran te je smjesa podvrgnuta 3D-tiskanju. Sličan pokus izvršen je s paracetamolom kao djelatnom tvari te su 3D-tiskanjem dobiveni oralni oblici s modificiranim oslobađanjem djelatne tvari u obliku kocke, piramide, valjka, kugle i torusa.

Primjeri drugih istraživanja oralnih oblika doziranja, proizvedenih korištenjem različitih 3D-tehnologija, navedeni su u tablici 1.

U ranim fazama razvoja lijekova ključna je fleksibilnost doziranja. 3D-tiskanje je vrlo fleksibilan proces koji omogućuje jednostavnu modifikaciju doza prilagođenih potrebama. Doze lijekova jednostavno je manipulirati fizičkim promjenama dimenzija ili gustoćom ispune tableta.

Tablica 1. *Primjeri oralnih oblika doziranja proizvedeni korištenjem različitih 3D-tehnologija*

3DP-tehnologija	Oblik	Cilj	API	Pomoćne tvari
Inkjet tiskanje	Tablete	Izrada lijeka s brzim oslobađanjem	Paracetamol i žuti alizarin	PCL, PEO
	Tablete	Izrada erozijskog mehanizma s odgođenim oslobađanjem	Klorfenamin i fluorescein	Avicel PH301, metakrilna kiselina RLPOu etanolu ili acetonu ili PVP i Polisorbat 80 u deioniziranoj vodi
	Orodispersibilne tablete	Izrada lijeka s brzim oslobađanjem	Levetiracetam	MCC, glicerol, Polisorbat 80, sukraloza, polivinilpirolidon
FDM	Kaplete	Procjena mikrostrukture i karakteristika oslobađanja lijeka	Paracetamol ili kofein	PVA
	Kaplete	Izrada lijeka kontroliranog oslobađanja	Budezonid	PVA
	Tablete	Izrada lijeka modificiranog oslobađanja	4-ASA ili 5-ASA	PVA
	Tablete	Izrada lijeka kontroliranog oslobađanja	Hidroklorotiazid	PVA
	Tablete	Izrada lijeka s brzim i produljenim oslobađanjem	Teofilin	Metakrilna kiselina ili HPC, TEC i triacetin
	Tablete	Izrada lijeka s produljenim oslobađanjem	Prednizolon	PVA
	Oralni filmovi	Razvoj orodispersivnih filmova (eng. ODF-s)	Aripiprazol	PVA
SLA	Tablete	Izrada lijekova pomoću SLA tehnologije	Paracetamol ili 4-ASA	PEGDA, PEG-300

Upotreba 3D-tiskanja kao alternativnog alata za raspršivanje mogla bi ublažiti konvencionalne probleme vezane uz proizvodnju. Postoji niz samostalnih, kompaktnih 3D-pisača koji se teoretski mogu integrirati u laboratorijsko ili kliničko ispitivanje. U tablici 2 prikazan je pregled prednosti i nedostataka 3D-tiskanja za proizvodnju lijekova.^[11]

Tablica 2. Prednosti i nedostaci procesa za proizvodnju lijekova 3D-tiskanjem

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	

Proizvodnja prilagođenih i kombiniranih doza omogućena je prilagodljivim 3D-dizajnom. Pridržavanje propisane terapije može biti izazov kada je riječ o djeci. Fleksibilnim procesom ispisa ne samo da su doze precizne, već su ispunjene i individualne želje djece kad je riječ o boji ili obliku. Ovo omogućuje da je lijek bliži bolesniku, a osobito je korisno ako djeca imaju svoj osobni proizvod jer se time potencijalno povećava uspjeh terapije.

Prve studije pokazale su da se mogu proizvesti tanki polimerni supstrati pomoću 3D-pisača što omogućuje fleksibilan pristup doziranju podešavanjem površine, debljine i gustoće ispune. Mini tablete različitih promjera također se mogu pripremiti u 3D-procesu ispisa. Moguće je instalirati inteligentni 3D-programski paket u koji se mogu unijeti podatci o pacijentu (npr. tjelesna težina, maksimalna veličina tablete koja se može progutati i potrebna doza). Takav dizajn programa bio bi koristan za dobivanje dozirnog oblika s potrebnim

dimenzijama i dozom za pojedinog pacijenta. Također, program bi mogao predvidjeti kinetiku oslobađanja na temelju površine i geometrije dozirnog oblika koji se ispisuje.

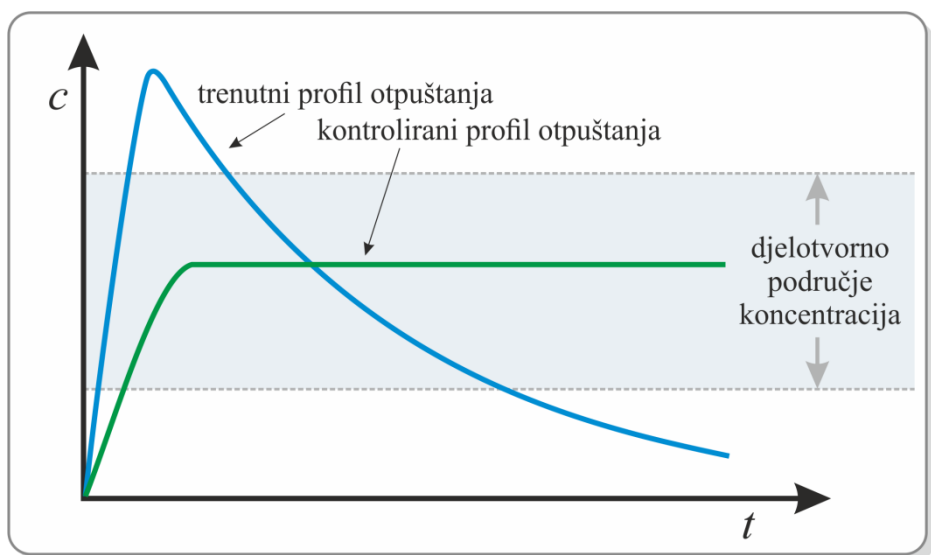
U ovom području još uvijek postoji potreba za temeljitom istragom dizajniranja oblika doziranja s potrebnim profilom oslobađanja, budući da oblik i površina tiskane tablete utječu na profil oslobađanja. 3D-tiskanje povezano je s niskim troškovima proizvodnje za male količine u usporedbi s uobičajenim tehnikama proizvodnje. Određujući faktor za ekonomski aspekt bit će stajalište onoga tko printa i onoga tko snabdijeva printerima.^[18]

2.3. OSLOBADANJE DJELATNE TVARI

2.3.1. Vrste oslobađanja djelatne tvari

Tijekom proteklih desetljeća postignut je značajan medicinski napredak u području isporuke lijekova uz razvijene oblike doziranja s kontroliranim oslobađanjem. Na oslobađanje lijekova najviše utječu njihova fizikalna svojstva. Oblici oslobađanja mogu se podijeliti na one koji sporo oslobađaju lijek kinetikom nultog i prvog reda i na one koji brzo osiguravaju početnu dozu, nakon čega slijedi sporo oslobađanje komponente.^[19]

Oslobađanje djelatne tvari je proces u kojem se djelatna tvar oslobađa iz lijeka, podvrgava apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju (ADME) te postaje dostupna farmakološkom djelovanju. Može se opisati na nekoliko načina: trenutno, modificirano, odgođeno, produženo, kontrolirano i impulsno oslobađanje (slika 3). Trenutno je oslobađanje ono u kojem se djelatna tvar otapa u što kraćem razdoblju bez namjere za odlaganjem ili produljenjem oslobađanja djelatne tvari. Modificirano oslobađanje djelatne tvari uključuje odgođeno i produženo oslobađanje. Kod odgođenog oslobađanja dolazi do kontroliranog oslobađanja kojem je cilj postizanje dostupnosti lijeka tijekom duljeg vremenskog razdoblja, održavanje konstantne razine koncentracije djelatne tvari kroz vrijeme ili oslobađanje u točno određenom dijelu probavnog trakta. Produženo oslobađanje podrazumijeva oslobađanje djelatne tvari tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Naposljetku, kontrolirano oslobađanje uključuje produženo i impulsno oslobađanje. Impulsno oslobađanje uključuje oslobađanje djelatne tvari u točno određenim vremenskim intervalima, nakon konzumiranja lijeka, koji su predviđeni samim lijekovitim pripravkom.^[20]

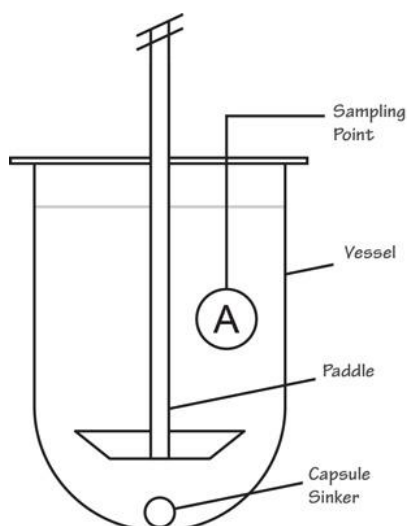


Slika 3. Usporedba nekih profila oslobađanja djelatne tvari

2.3.2. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari

Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari je metoda ispitivanja koja se koristi za sve čvrste oralne forme doziranja i koristi se u svim fazama razvoja novih proizvoda i ispitivanja stabilnosti. To je ključna analitička metoda koja se koristi za otkrivanje fizičkih promjena djelatne tvari (API) i u formuliranom proizvodu.^[21]

Odabir tehnike ispitivanja oslobađanja djelatne tvari određen je karakteristikama oblika doziranja i namjeravanim načinom primjene. Standardne industrijske metode testiranja za čvrste oblike doziranja su prema farmakopeji naprava s košaricom (aparatus 1) i naprava s lopaticama (aparatus 2). Tablete s trenutnim, modificiranim te produljenim oslobađanjem najčešće se ispituju u klasičnoj napravi s lopaticom (aparatus 2) (slika 4).^[22] Izvorno je razvijena od strane Poolea (1969.) te su je počeli koristiti znanstvenici u Agenciji za hranu i lijekove (FDA) za analizu lijekova u St. Louisu.^[23]



Slika 4. *Naprava s lopaticom*

Dizajniranje prikladne metode ispitivanja oslobađanja djelatne tvari uzima u obzir mnoge parametre API-ja, formulacije i analitičke metodologije. Ispitivanja *in vitro* imaju važnu ulogu u osiguravanju učinkovitosti i kvalitete proizvoda te je potrebno uložiti napore za ispitivanje bio-relevantnih testova oslobađanja koji su mehanistički slični *in vivo* uvjetima. Ispravno dizajnirane metode oslobađanja ubrzat će kako razvoj lijekova, tako i provjeru promjena nakon odobrenja te eventualno smanjiti nepotrebna ispitivanja na ljudima.^[24]

2.3.3. Kinetika oslobađanja djelatne tvari

Matematičko modeliranje pri proučavanju oslobađanja djelatne tvari vrlo je korisno jer takav pristup omogućuje, u najboljem slučaju, predviđanje kinetike oslobađanja djelatne tvari prije nego li se uopće provede ispitivanje. Štoviše, time je omogućeno mjerenje važnih fizičkih parametara poput koeficijenta difuzije lijeka.^[19]

Vrsta lijeka, njegov polimorfni oblik, kristaliničnost, veličina čestica, topljivost i sadržaj u farmaceutskom dozirnom obliku mogu utjecati na kinetiku oslobađanja djelatne tvari. Postoji nekoliko modela koji predstavljaju profile oslobađanja djelatne tvari iz farmaceutskog dozirnog oblika, a uključuju promjenu količine oslobođene djelatne tvari u vremenu.^[20]

Osnovni princip za procjenu kinetike oslobađanja dali su Noyes i Whitney 1897. godine jednadžbom:

$$\frac{dM}{dt} = KS(c_s - c_t) \quad (1)$$

gdje M predstavlja količinu prenesene tvari, otapanjem iz krute čestice površine S , pod utjecajem prevladavajućih koncentracija pokretačke sile ($c_s - c_t$), pri čemu je c_t koncentracija u vremenu t , a c_s je ravnotežna koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi. Brzina otapanja dM/dt predstavlja količinu otopljene tvari u jedinici vremena.

Brunner i Nerst su koristeći Fickov zakon difuzije uspostavili odnos između konstanti jednadžbe i koeficijenta difuzije:

$$K = \frac{DS}{h\gamma} \quad (2)$$

gdje je D koeficijent difuzije, S površina otapanja ili površina difuzijskog sloja, γ volumen otopine i h debljinu difuzijskog sloja. U formuliranju svoje teorije, Nerst i Brunner pretpostavili su da se proces na površini odvija puno brže nego prijenos tvari te da je linearni koncentracijski gradijent ograničen na sloj otopine vezane za čvrstu površinu. Idealno stanje ne može se nikada postići zbog stalne promjene površine napretkom procesa oslobađanja tvari. Prema Noyes-Whitneyjevoj jednadžbi proces oslobađanja tvari je proces prvog reda.

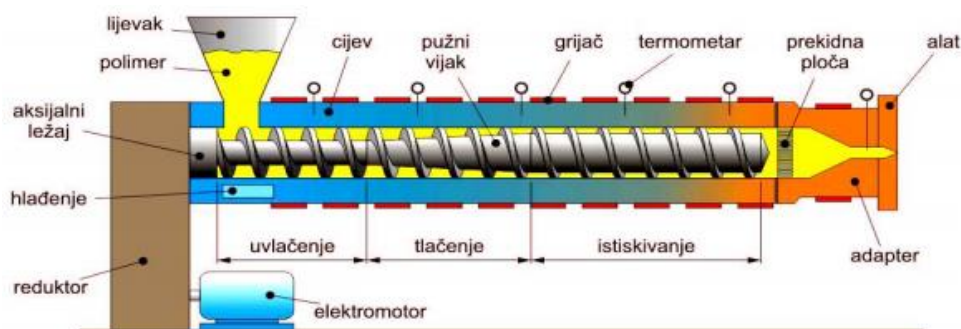
Metode pristupa istraživanja kinetike oslobađanja iz pripravaka s kontroliranim učinkom mogu se klasificirati u tri kategorije:

- statističke metode,
- metode ovisne o modelu,
- metode neovisne o modelu .

Metode ovisne o modelu dobivene su iz empirijskih korelacija s provedenim eksperimentima u kojima se nalaze parametri koji ukazuju na sama svojstva oslobađanja djelatne tvari te omogućuju procjenu konstante brzine oslobađanja. Statističke metode i metode neovisne o modelu dobivene su potpuno statističkim i numeričkim postupcima izrade modela.^[19]

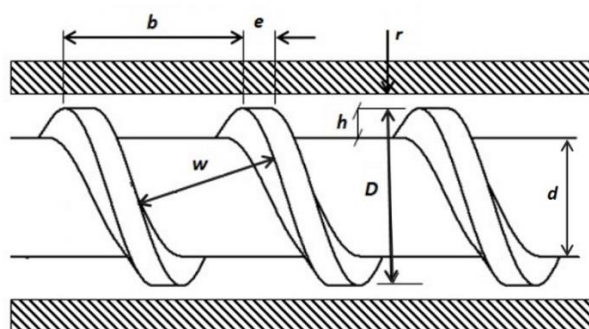
2.4. EKSTRUDIRANJE

Ekstrudiranje je mehanički i termički proces protiskivanja taljevine kroz mlaznicu (dizu). Istisnuti polimer očvršćuje u ekstrudat. Kod plastomera istisnuti ekstrudat očvršćuje geliranjem ili hlađenjem, a kod duromera kemijskim reakcijama polimerizacije i umreživanja.



Slika 5. Shematski prikaz ekstrudera

Ekstrudiranjem se prerađuju plastomeri, što rezultira proizvodima poput cijevi, štapova, filmova, folija i ploča te punih i šupljih profila i vlakana. U ekstruderu (slika 5) se zbiva kontinuirani proces u kojem se materijal zagrijava, tali, miješa te transportira do mlaznice kroz koju se istiskuje u obliku ekstrudata. Najvažniji dio ekstrudera je pužni vijak opremljen grijačima i kanalima za hlađenje što omogućuje željenu temperaturu u procesu.



Slika 6. Geometrija pužnog vijka

(D – promjer pužnog vijka, d – promjer jezgre pužnog vijka, h – visina navoja, e – širina zavojnice, b – širina navoja, w – razmak između navoja, r – razmak između cilindra za taljenje i pužnog vijka)

Zadaća pužnog vijka je transport granula ili praha kroz cilindar s odgovarajućim zonama zagrijavanja, miješanja i homogeniziranja rastaljene smjese te usmjeravanja taljevine prema mlaznici i istiskivanja kroz mlaznicu uz odgovarajući pritisak. Na slici 6 shematski je prikazan pužni vijak s pripadajućim oznakama.^[25]

Primjena ekstrudiranja ima brojne prednosti u odnosu na klasične postupke prerade. Ekstrudiranje je prilagodljiva i jednostavna metoda dobivanja različitih željenih svojstava proizvoda. Koristi sirovine niske vlažnosti te je potrebno manje energije za sušenje što dovodi do niskih troškova proizvodnje. Ekstrudiranjem se postiže visoka kvaliteta proizvoda odnosno održavanje nutritivnih vrijednosti, brza kontrola kvalitete te manje gubitaka u proizvodnom procesu. Postupak omogućuje razvoj novih proizvoda te korištenje sirovina koje prethodno nisu pokazale veliki ekonomski značaj.^[26]

2.4.1. Ekstrudiranje taljenjem

Ekstrudiranje taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion* – HME) je mehanički i termički proces primjene topline i pritiska za rastapanje i ubacivanje materijala u kontinuirani proces. HME je dobro poznat proces razvijen s namjerom proizvodnje polimernih proizvoda ujednačena oblika i gustoće, a njegova primjena datira od 30-ih godina 20. stoljeća.

To je jedna od najčešće primijenjivanih tehnologija u preradi plastike, gume i u prehrambenoj industriji. Ekstrudiranje taljenjem je nedavno primijenjeno u zdravstvenoj industriji za proizvodnju medicinskih uređaja i miješanje djelatnih tvari (API) s polimerima kako bi se poboljšala bioraspoloživost lijeka.^[27]

Prednost ove tehnologije pred konvencionalnim farmaceutskim procesima očituje se u većoj učinkovitosti oslobađanja djelatne tvari, kraćem vremenu proizvodnje te većoj ekološkoj prihvatljivosti samih proizvoda.^[28]

Ekstrudiranje taljenjem nalazi svoju primjenu u maskiranju okusa lijekova, poboljšanju bioraspoloživosti djelatnih tvari i povećanju brzine njihovog oslobađanja te postizanju kontroliranog oslobađanja.^[29]

2.4.2. Podjela ekstrudera

2.4.2.1. Klipni ekstruderi

Klipni ekstruder (engl. *ram extruder*) (slika 7) je najjednostavniji tip ekstrudera. Sastoji se od kućišta, klipa i kalupa. Uloga klipa je istiskivanje materijala kroz kućište do kalupa koji daje željeni oblik materijalu. Postoje dvije vrste klipnih ekstrudera – s vodoravnim i okomitim klipom.^[30]



Slika 7. Prikaz klipnog ekstrudera

Kvaliteta ekstrudata ovisi o različitim parametrima kao što su dizajn ekstrudera, brzina ekstrudiranja, svojstva materijala, tlak i temperatura. Iako su svojstva ekstrudata gotovo nepromijenjena u odnosu na ishodišni materijal, klipni ekstruder se rijetko koristi zbog temperaturne neujednačenosti i neodgovarajućeg miješanja.^[26, 30, 31]

2.4.2.2. Pužni (vijčani) ekstruderi

Kod pužnog ekstrudera (engl. *screw extruder*) (slika 8) dolazi do smicanja između pužnog vijka i kućišta zbog viskoznog gibanja materijala. Pri tome se materijal miješa te se oslobađa toplina. Kod ove vrste ekstrudera je promjena ekstrudata značajnija s obzirom na ishodišni materijal te se zato često primjenjuje u farmaceutskoj industriji.^[26]

Postoje jednopužni i dvopužni ekstruderi. Osnovna razlika između ove dvije vrste ekstrudera je u mehanizmu transporta. Kod jednopužnog ekstrudera transport se odvija zbog

razlike sile trenja i smicanja na mjestima gdje se pužni vijak i kućište dodiruju. Kod dvopužnog ekstrudera onemogućeno je okretanje materijala s pužnicom. Dvopužni ekstruderi se koriste za preradu praha koji se teže transportira. Miješanje i kapacitet homogeniziranja je puno bolji nego kod jednopužnih ekstrudera. Nakon izlaska iz mlaznice ekstrudat pokazuje trenutni porast gustoće kao posljedicu elastičnog istezanja. Uslijed elastičnog ponašanja taljevine može doći i do nastajanja napuknuća jer pri velikoj brzini rotacije pužnog vijka, elastična deformacija taljevine može postati toliko velika da nastaju neobični oblici ili hrapave površine.^[25, 26, 31]



Slika 8. Prikaz pužnog (vijčanog) ekstrudera

Prednosti dvopužnih ekstrudera nad jednopužnim su jednostavnije pojenje materijalom, manja sklonost pregrijavanju, manje izraženo pulsiranje materijala na izlazu te jednostavnije održavanje zbog mogućnosti samočišćenja. Glavni nedostaci su znatno veća cijena te veća potrošnja energije.^[26, 31]

2.4.3. Filament

Filamenti (slika 9) su tanka vlakna koja se dobivaju ekstrudiranjem i koriste se u 3D-tiskanju. Promjer filameta određen je samim procesom zagrijavanja i ekstrudiranja, ali i promjerom mlaznice ekstrudera. Najčešći promjeri filamenata su 1,75 ili 3 mm.^[32, 33]

Filamenti se sastoje od polimera i vrlo često plastifikatora, pigmenta ili nekog drugog aditiva kako bi se dobio obojeni proizvod ili pak proizvod s nekim posebnim svojstvima (npr. veća čvrstoća ili bolja magnetska svojstva).^[33] Za određivanje parametara procesa kod ekstrudiranja taljenjem, presudnu ulogu ima staklište polimera. To je temperatura pri kojoj

dolazi do prijelaza iz staklastog u viskoelastično stanje. Zbog toga se polimeru često dodaje upravo plastifikator čija je uloga povećati elastičnost materijala odnosno smanjiti temperaturu staklastog prijelaza.^[34]

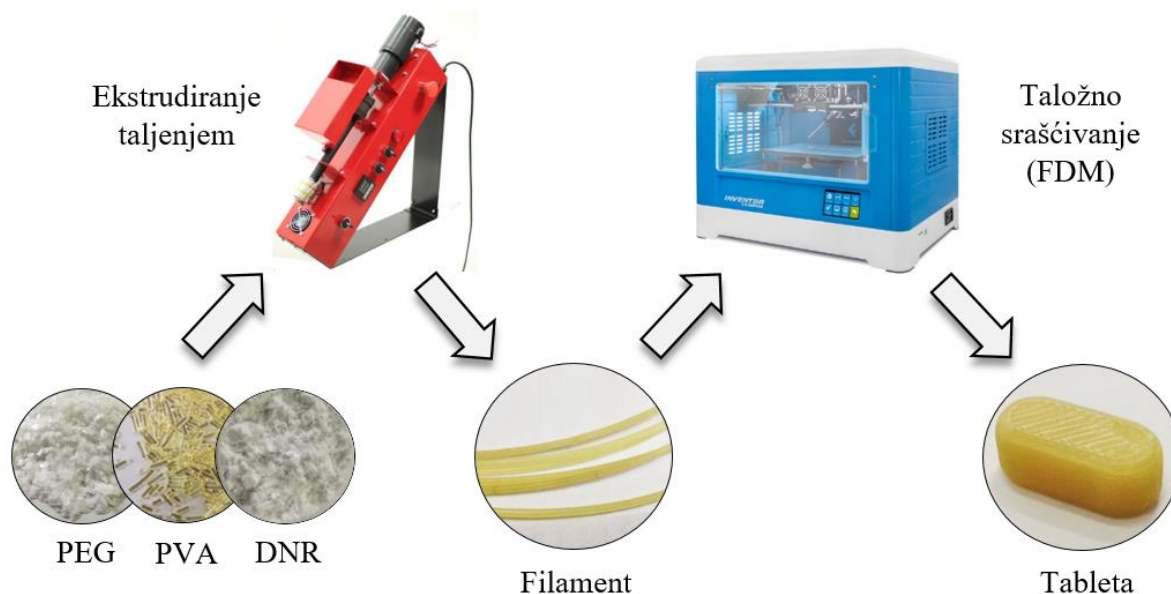
Polimeri koji se koriste u ekstrudiranju taljenjem trebali bi biti netoksični, termoplastični i slabo higroskopni, imati staklište između 50 i 180 °C te biti stabilni pri temperaturi ekstrudiranja.^[31] Najčešće korišteni polimeri za proizvodnju filamenata su PLA (poliaktid), ABS (akrilonitril/butadien/stiren), PET (polietilen tereftalat), PC (polikarbonat) i PVA (poli(vinil-alkohol)).^[35]



Slika 9. *Prikaz filamenata*

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 $H(OCH_2CH_2)_nOH$.^[36, 37] Komercijalno je dostupan u širokom rasponu molarnih masa – od 300 do 10 000 000 $g\ mol^{-1}$.^[38] Temperatura taljenja PEG-a je od 58 do 63 °C, a gustoća mu iznosi $1,2\ g\ cm^{-3}$ pri temperaturi od 20 °C.^[39]

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



Slika 11. *Poli(etilen-glikol)*

3.1.2. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron-hidroklorid (DNR) je djelatna tvar koja se koristi za reguliranje srčane aritmije.^[40] Dronedaron je pri sobnoj temperaturi bijeli prah (slika 12), 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} .^[41] Temperatura taljenja DNR-a je od 142 do $146 \text{ }^\circ\text{C}$.^[42] Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je korištenje dronedarona 2009. godine.^[43]

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 12).

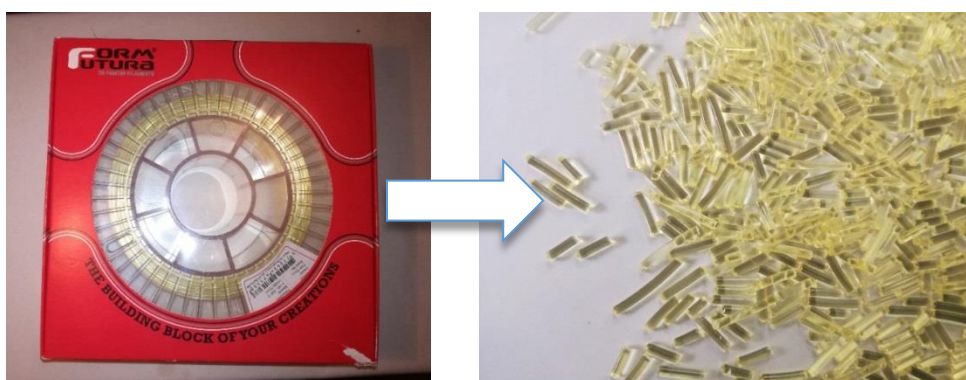


Slika 12. *Dronedaron-hidroklorid*

3.1.3. 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.^[44] 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.^[45]

U radu je korišten PVA-filament proizvođača Formfutura BV (slika 13).



Slika 13. PVA-filament

3.2. PRIPREMA MJEŠAVINA ZA EKSTRUDIRANJE

Za postupak ekstrudiranja pripremljeno je pet različitih mješavina, jedna u obliku praha te četiri u obliku čvrste disperzije. Za sve mješavine korišteni su isti materijali – PEG, PVA-filament i DNR, ali u različitim omjerima (tablica 3). Masa svake mješavine iznosila je 30 g.

Tablica 3. Sastav pripremljenih mješavina

Vrsta mješavine	Čvrsta disperzija				Prašci
	Mješavina	M5%	M10%	M15%	
Maseni udio, %					
PEG	5	10	15	20	10
DNR	10	10	10	10	10
PVA _f	85	80	75	70	80

3.2.1. Priprema praškaste mješavine

Prašasta mješavina (M10%P) pripremljena je miješanjem odgovarajućih količina inicijalnog PEG-a i praškastog dronedaron-hidroklorida. Nakon što je postignuta željena izmiješanost, dodana je odgovarajuća količina komercijalnog PVA-filamenta narezanog na sitne komadiće (slika 14).



Slika 14. Praškasta mješavina

3.2.2. Priprema čvrste disperzije

Čvrsta disperzija pripremljena je zagrijavanjem PEG-a do rastaljenog stanja. U rastaljeni PEG 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 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. Čvrsta disperzija pomiješana s PVA-filamentom

3.3. EKSTRUDIRANJE TALJENJEM

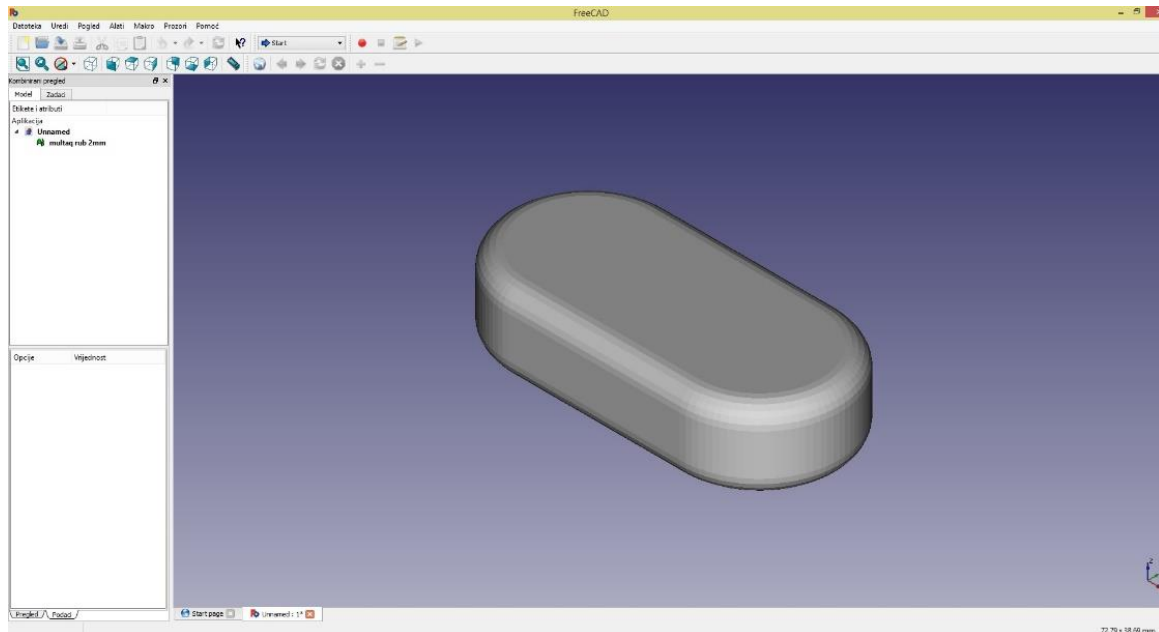
Za potrebe istraživanja korišten je pužni ekstruder *Noztek Pro* promjera dize 1,75 mm (slika 17). Filamenti su dobiveni pri temperaturi od 170 °C uz broj okretaja puža 60 min⁻¹.



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).



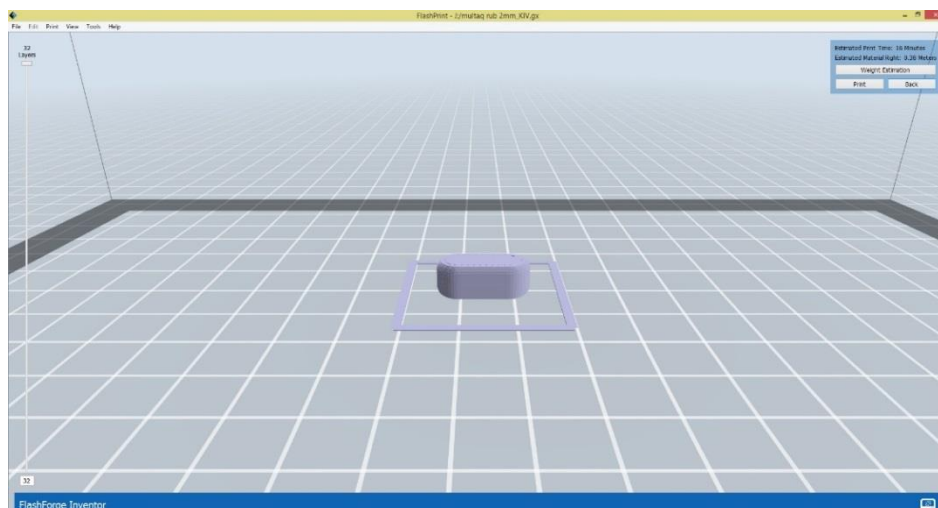
Slika 18. Model tablete u programu *FreeCAD*

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 ga je pretvoriti 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 modela tablete kao što su temperatura ekstrudera, temperatura podloge, gustoća ispune itd. (tablica 4). Tiskanje jedne tablete trajalo je 16 min.

Tablica 4. Postavke 3D printera

Uvjeti printanja	
Rezolucija	Visoka
Visina sloja	0,20 mm
Visina prvog sloja	0,20 mm
Donji slojevi	2
Gornji slojevi	2
Gustoća ispune	100%
Uzorak ispune	Heksagon
Brzina tiskanja	10 mm/s
Brzina gibanja mlaznice	20 mm/s
Temperatura ekstrudera	200 °C
Temperatura podloge	40 °C

U radu je korišten 3D printer *FlashForge Inventor* (slika 20) pomoću kojeg su dobivene tablete metodom taložnog sraščivanja (FDM). Karakteristike printera prikazane su u tablici 5.



Slika 20. 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 filameta	1,75 mm
Debljina sloja	0,05 – 0,4 mm
Promjer mlaznice	0,04 mm
Broj mlaznica	Dvije
Raspon radnih temperatura ekstrudera	0 – 240 °C
Raspon temperatura podloge	0 – 120 °C

3.6. OSLOBADANJE DJELATNE TVARI

Brzina oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz tableta ispitana je metodom *in vitro*, a korišten uređaj prikazan je na slici 21 (*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 24 sata. Svi procesni uvjeti ispitivanja kinetike oslobađanja DNR-a prikazani su u tablici 6.

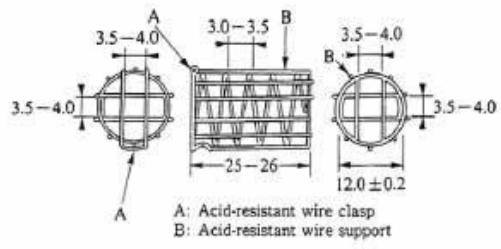


Slika 21. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari (*RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument*)

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

Dozirni oblik	Tableta
USP aparatura	II (lopaticice)
Broj okretaja, min ⁻¹	25, 50, 75, 100, 125, 150
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

Pri izvedbi eksperimenata korištene su tzv. japanske košarice za potapanje tableta (slika 22) kojima je osigurana uronjenost tableta u medij tijekom cijelog perioda mjerenja.



Slika 22. Košarica za potapanje tablete; fotografija i dimenzije

3.7. METODE KARAKTERIZACIJA

3.7.1. Razlikovna pretražna kalorimetrija (DSC)

Toplinska svojstva PVA-filamenta za 3D tisak, djelatne tvari dronedaron hidroklorida, PEG-a i njihovih mješavina ispitana su tehnikom razlikovne pretražne kalorimetrije (engl. *Differential Scanning Calorimetry – DSC*), na uređaju *TA Instruments Discovery DSC*. Ispitivanja su provedena u inertnoj struji dušika protoka 50 mL min^{-1} , zagrijavanjem u intervalu od 0 do 300 °C brzinom 5 °C min^{-1} .

3.7.2. 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 °C min^{-1} . Nakon postizanja odgovarajuće temperature (170, 180, 190 ili 200 °C) uzorak je izotermno zagrijavan tijekom 30 minuta.

3.7.3. Indeks tečenja taline (MFR)

Uzorcima je određen maseni protok taline na uređaju *Davenport 381* u skladu s normom ISO 1133:2005. Uzorci mase približno 6 g su predgrijavani 5 minuta pri temperaturi 185 °C nakon čega su opterećeni utegom od 5 kg te su uzimani segmenti ekstrudata koji bi istekli tijekom 15 s. Segmentima je izvagana masa te je srednji rezultat iskazan u g/10 min.

3.7.4. 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.

3.7.5. Pretražni elektronski mikroskop

Struktura filamenata i tableta istražena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM) pomoću uređaja Tescan Vega 3 SEM. Prije same analize uzorci su smrznuti pomoću tekućeg dušika te prelomljeni kako bi se dobila što pravilnija površina loma u presjeku. 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).

3.7.6. UV/Vis spektrofotometrija

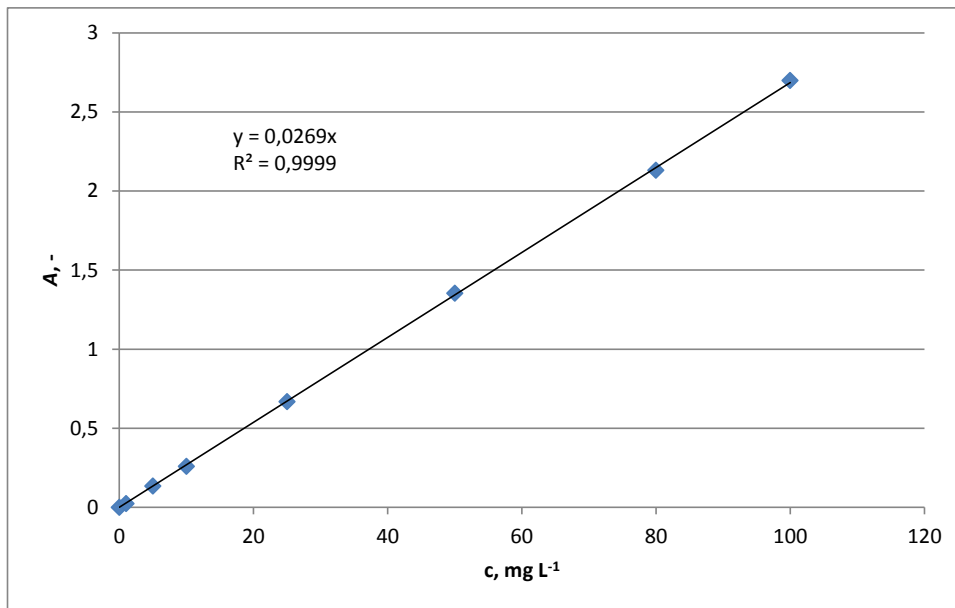
UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz analizirani uzorak te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla. Osnovni dijelovi spektrofotometra su izvor svjetlosti, kiveta u kojoj je smješten uzorak, monokromator i detektor.

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).

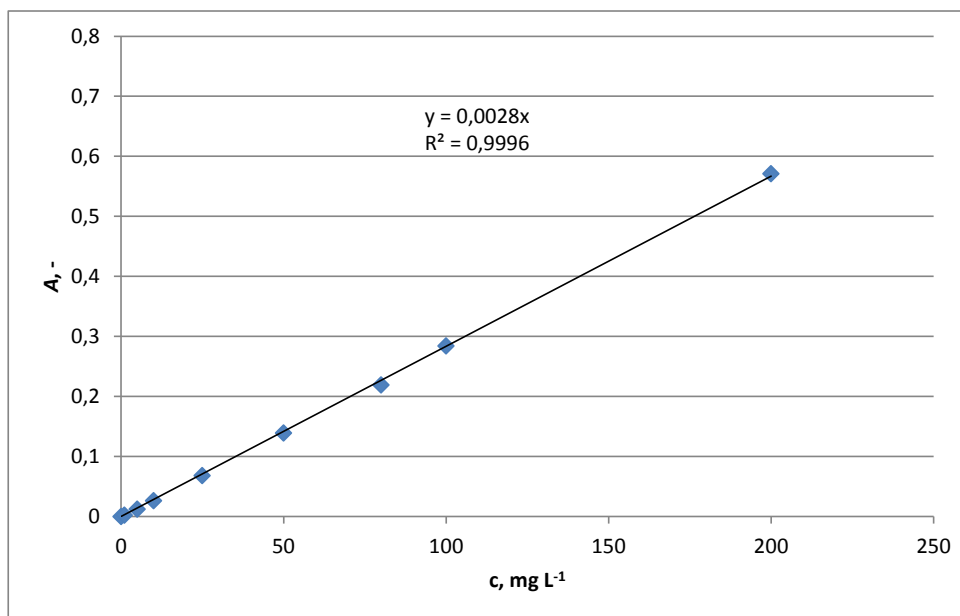
Priprema i analiza uzoraka

Za određivanje sadržaja dronedaron-hidroklorida u filamentima pripremljena su po tri uzorka svakog filameta. 975 mg dobivenog filameta (odgovara prosječnoj masi jedne tiskane tablete) otopljeno je u 90 mL vode i 10 mL metanola te miješano pomoću magnetske miješalice. Nakon toga uzorci su filtrirani pomoću filtra *Chromafil Xtra H-PTFE-20/25* veličine pora od 0,20 μm .

Prije analize uzoraka pripremljene su standardne otopine dronedaron-hidroklorida i to u metanolu i vodi te u fosfatnom puferu kako bi se dobili umjerni pravci (slike 23 i 24) potrebni za određivanje njegove koncentracije u uzorcima. Prvo su pripremljene standardne otopine koncentracije 100 mg L⁻¹ (10 mL metanola : 90 mL vode) i 200 mg L⁻¹ (100 mL fosfatnog pufera). Nakon otapanja, razrjeđivanjem sa slijepom probom, pripremljene su ostale standardne otopine nižih koncentracija.



Slika 23. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u vodi i metanolu



Slika 24. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu (pH = 4,5)

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

3.7.7. Test bubrenja

Prvi stupanj procesa otapanja polimera u odgovarajućem otapalu je proces bubrenja. Ako su privlačne sile između segmenata polimera slabije od privlačnih sila polimer – otapalo, dolazi do prodiranja molekula otapala između polimernih lanaca, povećanja volumena polimerne matrice i stvaranja tzv. nabubrenog gela. Nakon nekog vremena počinje difuzija polimernih molekula u otapalo, molekule se počinju potpuno razdvajati i nastaje polimerna otopina.^[46]

Test bubrenja filamenata proveden je uranjanjem 100 mg filameta u 100 mL vode uz mjerenje vremena. U određenim vremenskim intervalima (5, 10, 15, 20 i 30 min) uzeti su uzorci filamenata, određena im je masa te su vraćeni u vodu.

3.7.8. Određivanje promjera filamenata

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

4. REZULTATI

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

Na slikama 25 – 28 prikazani su rezultati termogravimetrijske analize, a vrijednosti postotnog gubitka mase prikazane su u tablici 7. U tablici 8 i na slici 29 iskazani su rezultati mjerenih vrijednosti indeksa tečenja taline. Na slikama 30 i 32 dani su DSC-termogrami za disperzije PEG-a i DNR-a te za pripravljene filamente.

Fotografije pripremljenih filamenata dane su na slici 31. Mikrografije filamenata pri uvećanju od 16x i 64x prikazane su slikama 33 i 34. U tablici 9 dane su srednje vrijednosti sadržaja DNR-a u pripremljenim filamentima te odstupanja od ciljanog sadržaja izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom. SEM-mikrografije presjeka filamenata prikazane su na slici 35. Postotni sadržaj DNR-a u filamentima dan je na slici 36. U tablici 10 prikazane su vrijednosti stupnja bubrenja pripremljenih filamenata, a u tablici 11 prosječne vrijednosti debljine filamenata i odstupanja od ciljanog promjera izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom.

Fotografijom na slici 37 prikazan je postupak 3D-tiskanja tablete, a na slici 38 gotove tablete. Na slikama 39 – 41 prikazane su mikrografije gornje, donje i bočne strane tablete T10% pri uvećanjima 16x, 32x i 64x. Na slici 42 dana je mikrografija tablete T10%P. SEM-mikrografije tablete T10% dane su na slici 43.

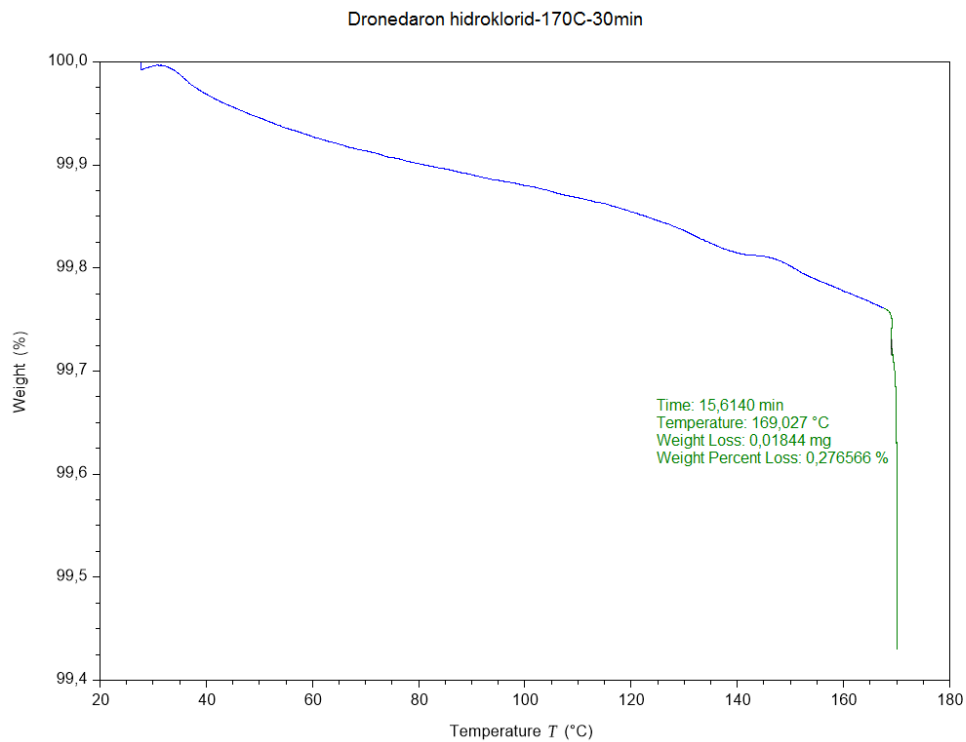
Profili oslobađanja DNR-a iz tiskanih tableta prikazani su na slikama 44 – 48. U tablici 13 prikazana je masa i udio DNR-a u tabletama, a postotni udio u odnosu na ciljani udio u tableti prikazan je na slici 49. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u tabletama prikazane su u tablici 14, a odstupanja su izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom.

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

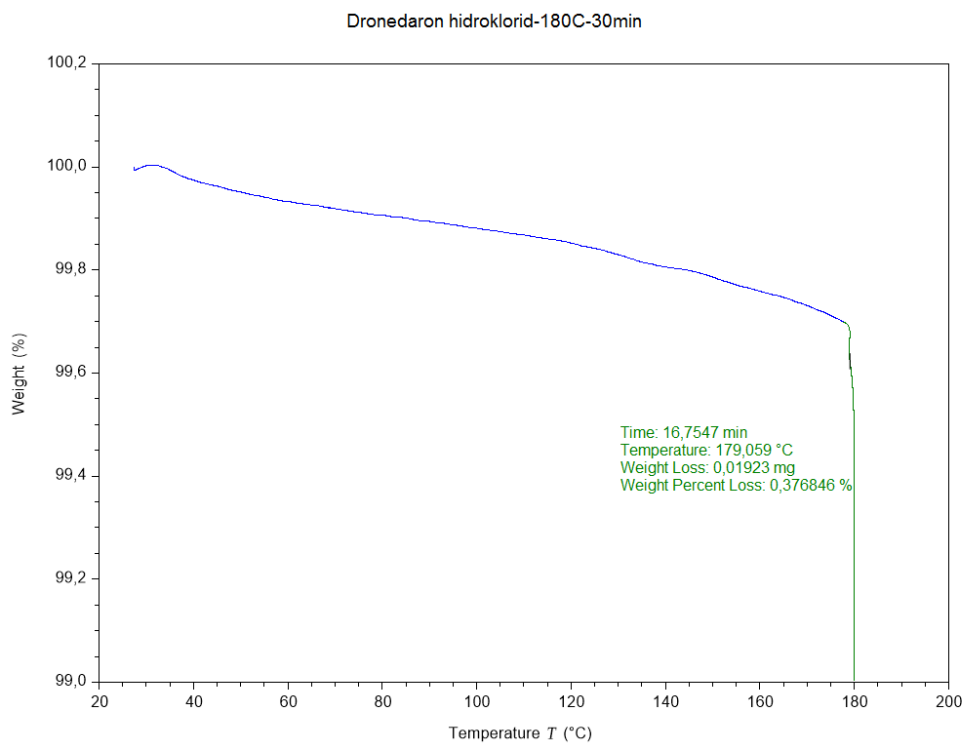
$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \mu)^2}{N}} \quad (3)$$

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

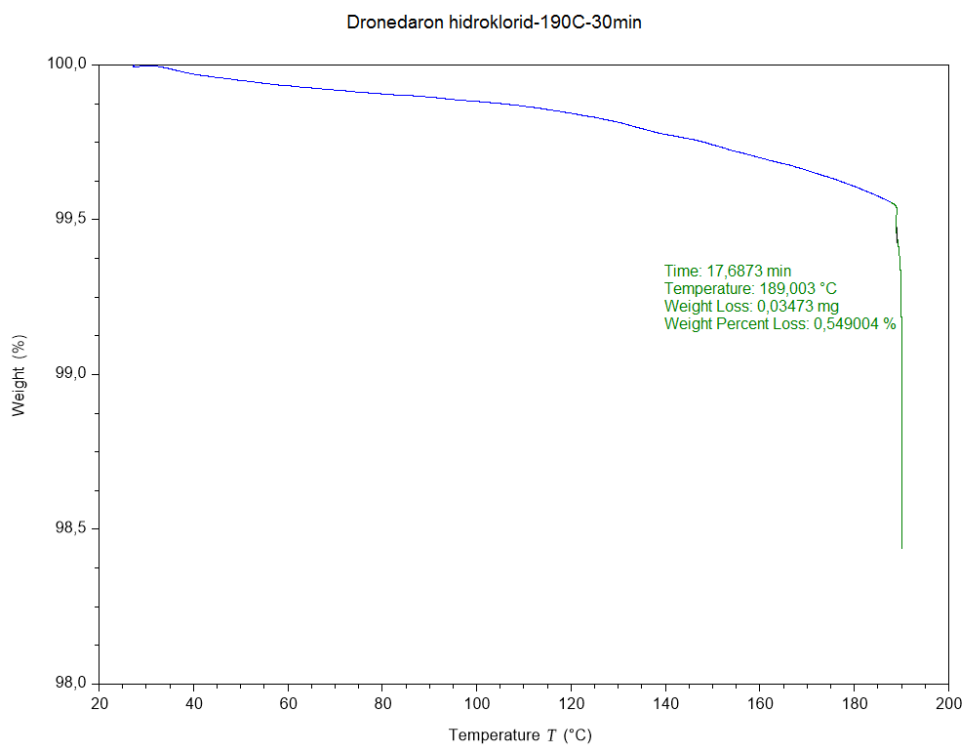
$$\sigma_0 = \frac{\sigma}{\mu} \cdot 100 \quad (4)$$



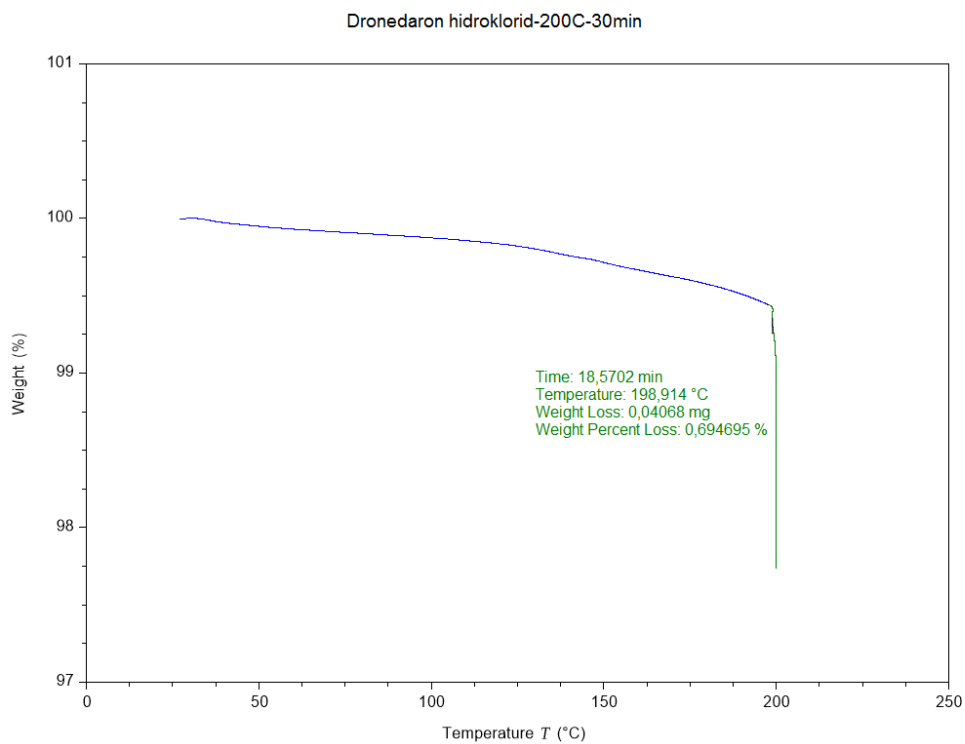
Slika 25. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 170 °C



Slika 26. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 180 °C



Slika 27. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 190 °C



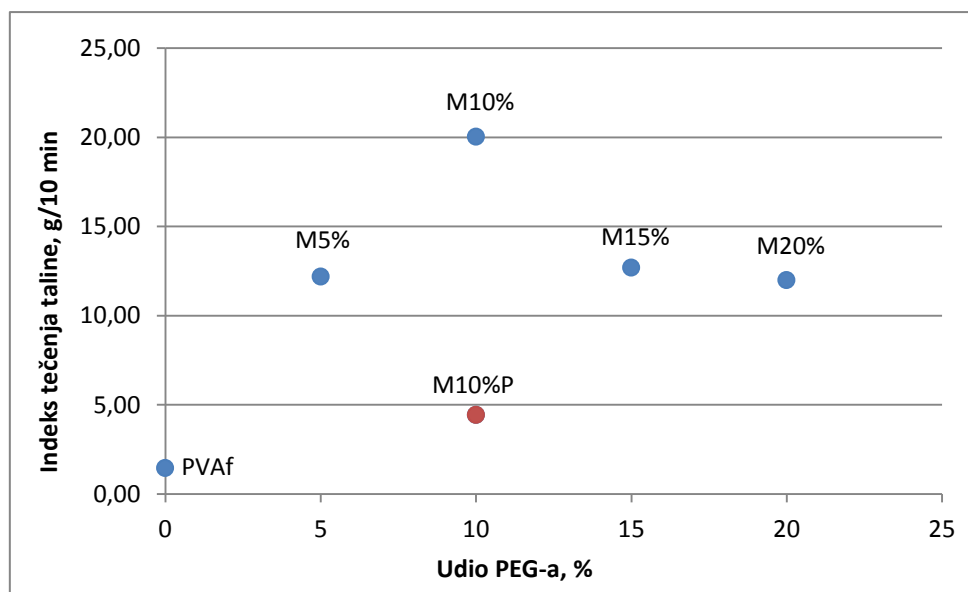
Slika 28. Grafički prikaz rezultata termogravimetrijske analize pri 200 °C

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

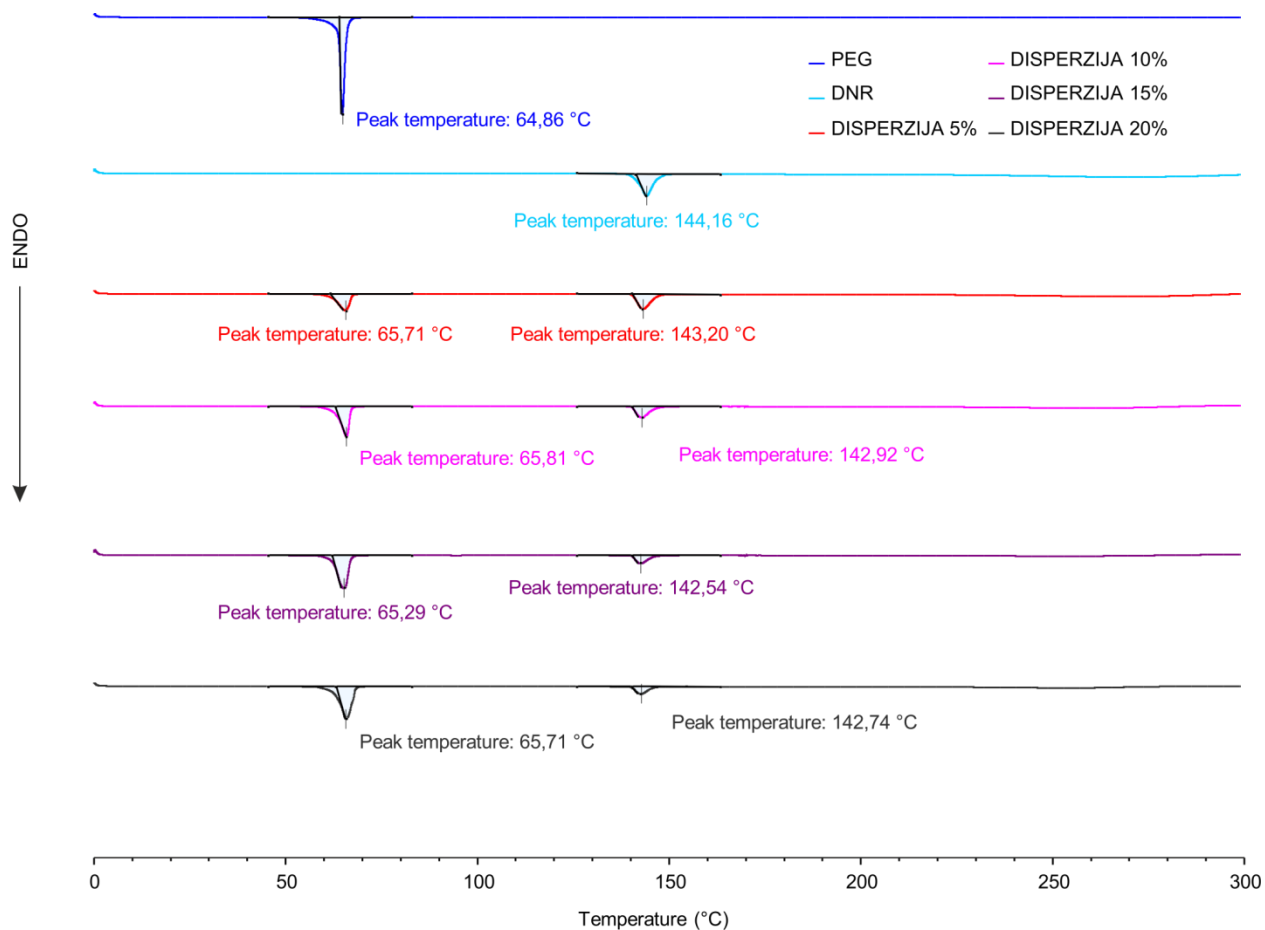
<i>T</i>, °C	% gubitka
170	0,28
180	0,38
190	0,55
200	0,70

Tablica 8. Izmjerene vrijednosti indeksa tečenja taline (MFR)

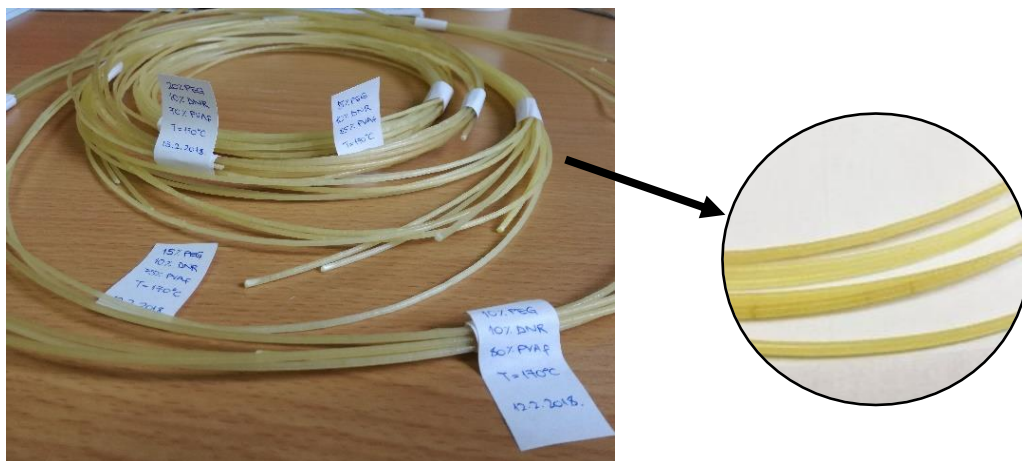
	M5%, g / 15 s	M10%, g / 15 s	M15%, g / 15 s	M20%, g / 15 s	M10%P, g / 15 s	PVA _f , g / 60 s
m_1	0,366	0,425	0,307	0,333	0,082	0,159
m_2	0,341	0,576	0,372	0,230	0,074	0,157
m_3	0,317	0,456	0,345	0,367	0,12	0,165
m_4	0,31	0,441	0,351	0,429	0,149	0,122
m_5	0,247	0,607	0,213	0,211	0,12	0,136
m_6	0,247	/	/	0,325	0,122	0,141
m_7	/	/	/	0,204	/	/
srednja vrijednost	0,305	0,501	0,318	0,300	0,111	0,147
MFR, g/10 min	12,19	20,04	12,70	11,99	4,45	1,47



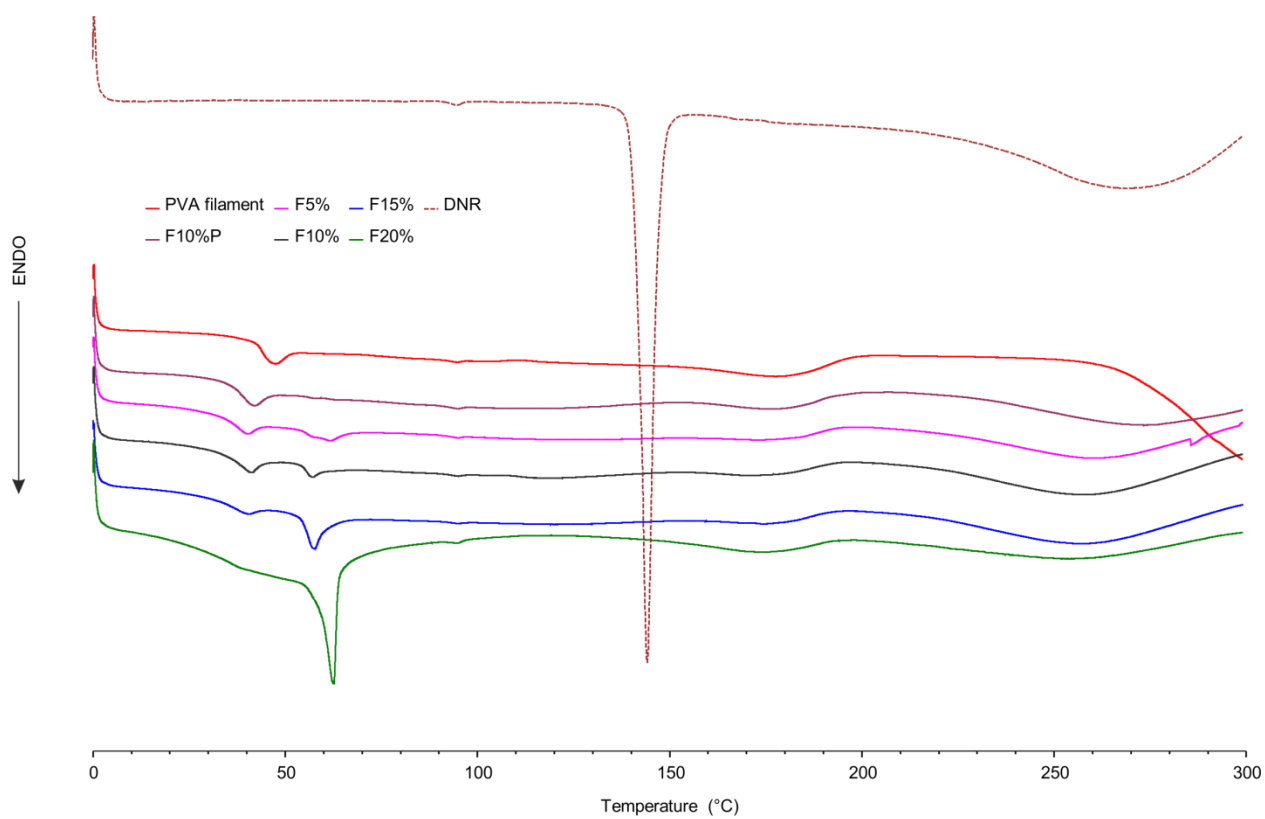
Slika 29. Grafički prikaz rezultata indeksa tečenja taline



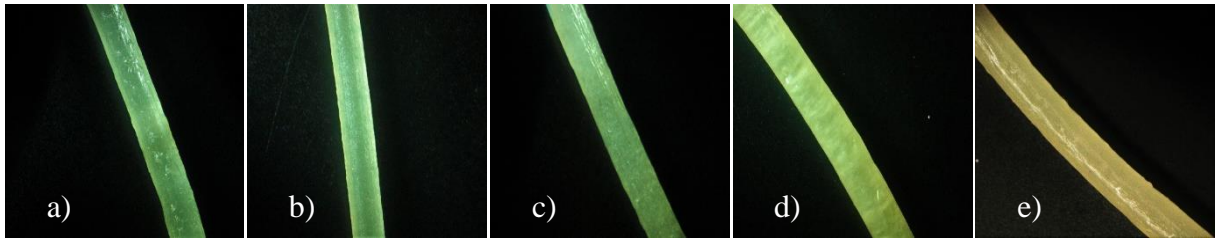
Slika 30. DSC-termogrami za čvrste disperzije i čiste komponente



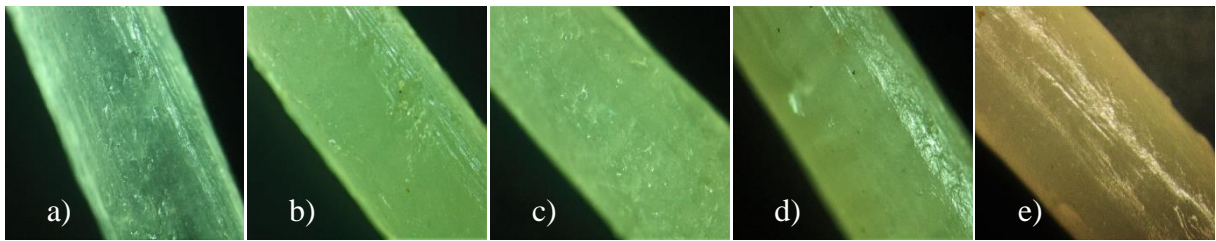
Slika 31. Filamenti pripravljani ekstrudiranjem taljenjem



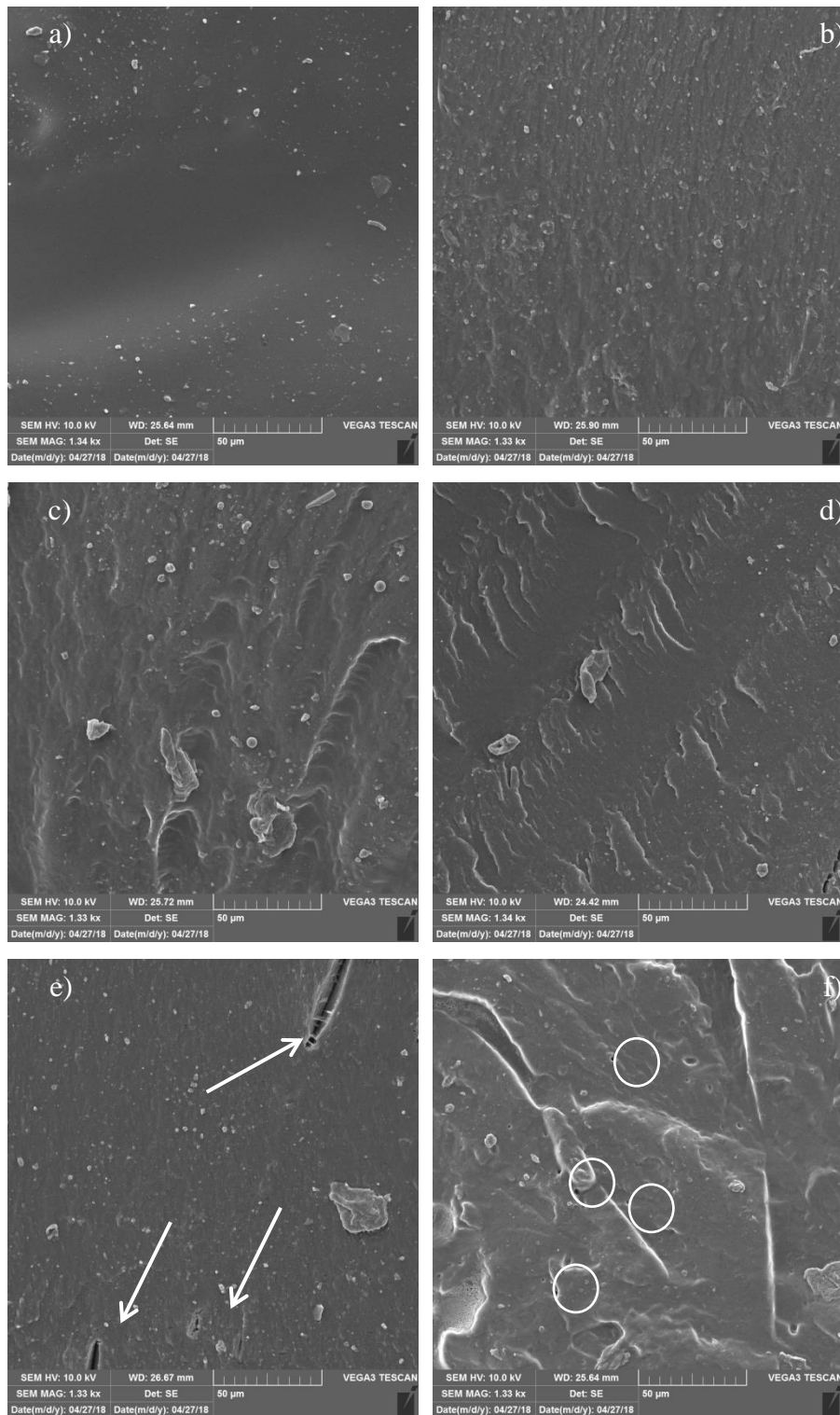
Slika 32. DSC-termogrammi za uzorke filamenata



Slika 33. Mikrografija filamenata, uvećanje 16x:
a) F5%, b) F10%, c) F15%, d) F20% i e) F10%P



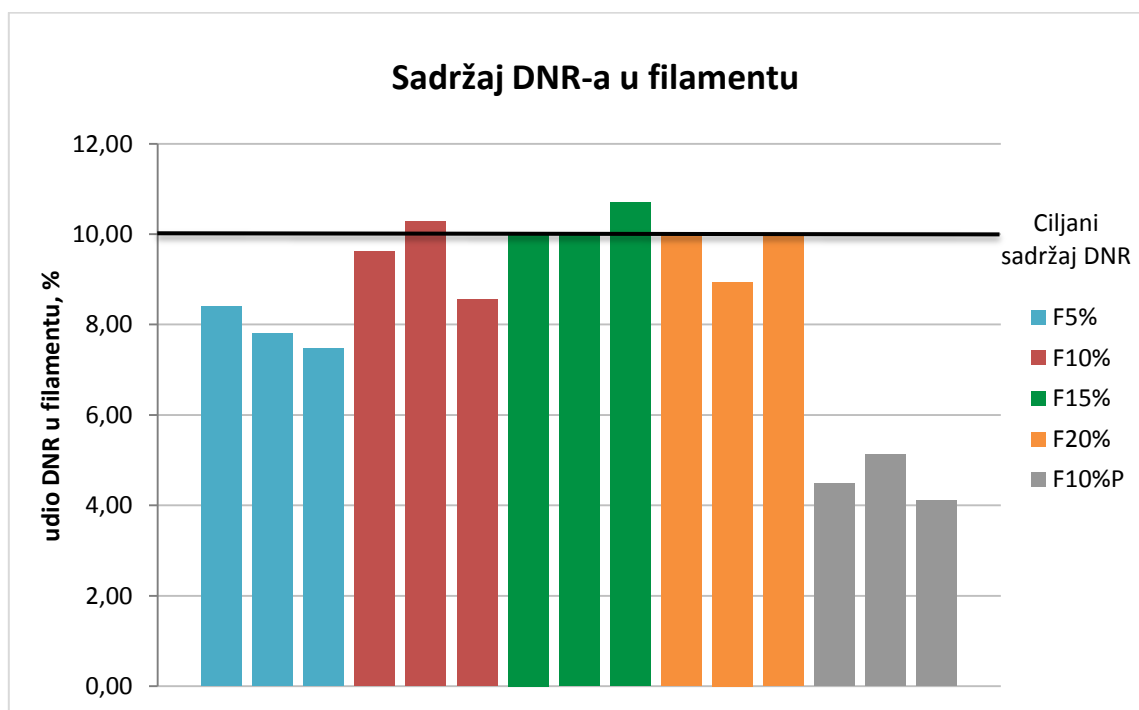
Slika 34. Mikrografija filamenata, uvećanje 64x:
a) F5%, b) F10%, c) F15%, d) F20% i e) F10%P



Slika 35. SEM-mikrografije presjeka filamenata, uvećanje 1000x: a) PVA_f, b) F10%P, c) F5%, d) F10%, e) F15% i f) F20%

Tablica 9. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima

	F5%	F10%	F15%	F20%	F10%P
μ , %	10				
N	3				
srednja vrijednost, %	7,90	9,48	10,23	9,63	4,57
σ	0,021	0,009	0,004	0,006	0,054
σ_0 , %	21,39	8,78	4,06	6,09	54,46



Slika 36. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima

Tablica 10. Vrijednosti stupnja bubrenja pripravljenih filamenata

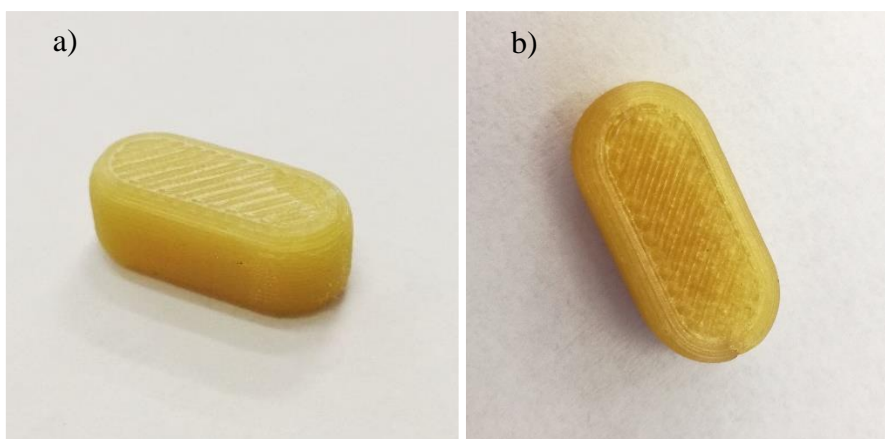
	F5%		F10%		F15%		F20%		F10%P		PVA _f	
stupanj bubrenja, %	15,7	15,0	11,5	12,6	12,3	11,5	10,5	11,3	14,4	9,8	20,0	15,4
srednja vrijednost, %	15,3		12,0		11,9		10,9		12,1		17,7	

Tablica 11. Promjeri pripravljenih filamenata

	F5%	F10%	F15%	F20%	F10%P
μ , mm	1,75				
N	20				
srednja vrijednost, mm	1,68	1,73	1,64	1,67	1,79
σ , mm	0,086	0,069	0,133	0,135	0,079
σ_0 , %	4,93	3,94	7,58	7,73	4,51



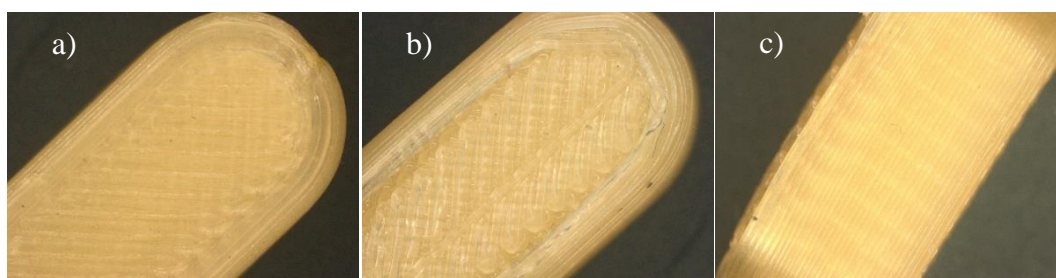
Slika 37. Postupak 3D-tiskanja tablete



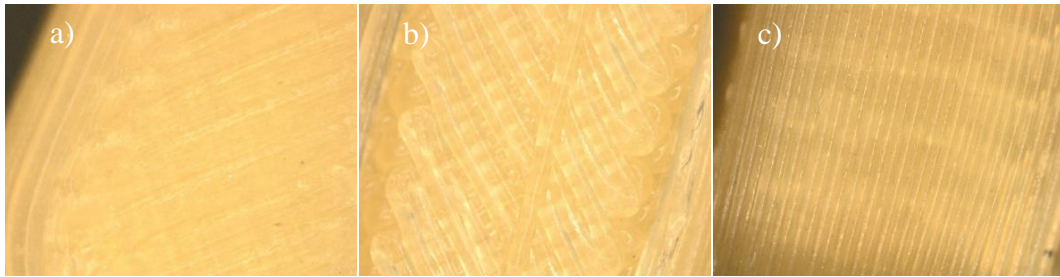
Slika 38. Fotografije tableta dobivenih 3D-tiskanjem:
a) čisti PVA i b) T10%

Tablica 12. Mase dobivenih tableta

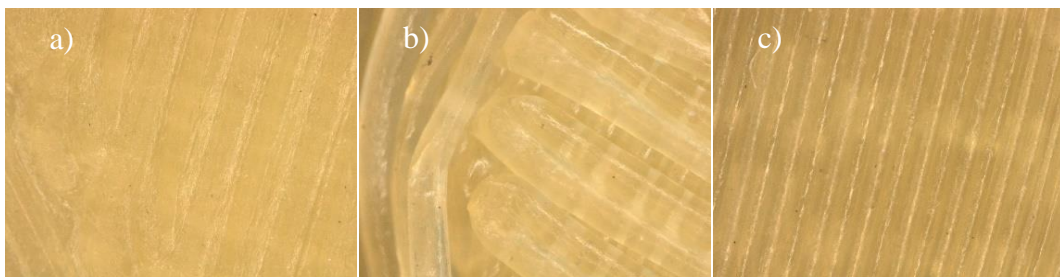
	T5%	T10%	T15%	T20%
m_1 , mg	997,9	943,8	951,8	813,5
m_2 , mg	952,3	992,9	932,6	852,1
m_3 , mg	945,1	894,9	920,7	839,6
srednja vrijednost, mg	965,1	943,9	935,0	835,1



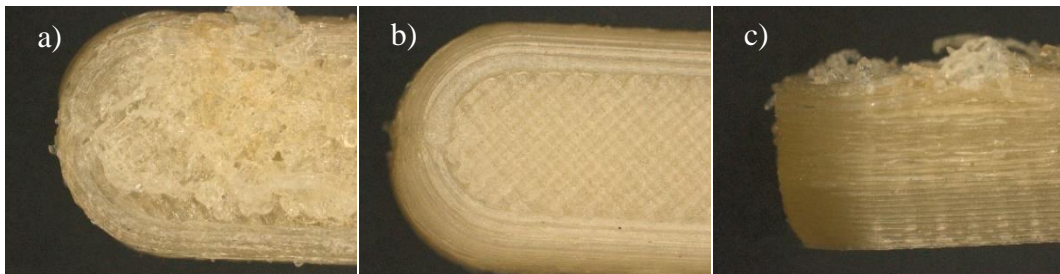
Slika 39. Mikrografija tablete T10%, uvećanje 16x:
a) gornja, b) donja i c) bočna strana



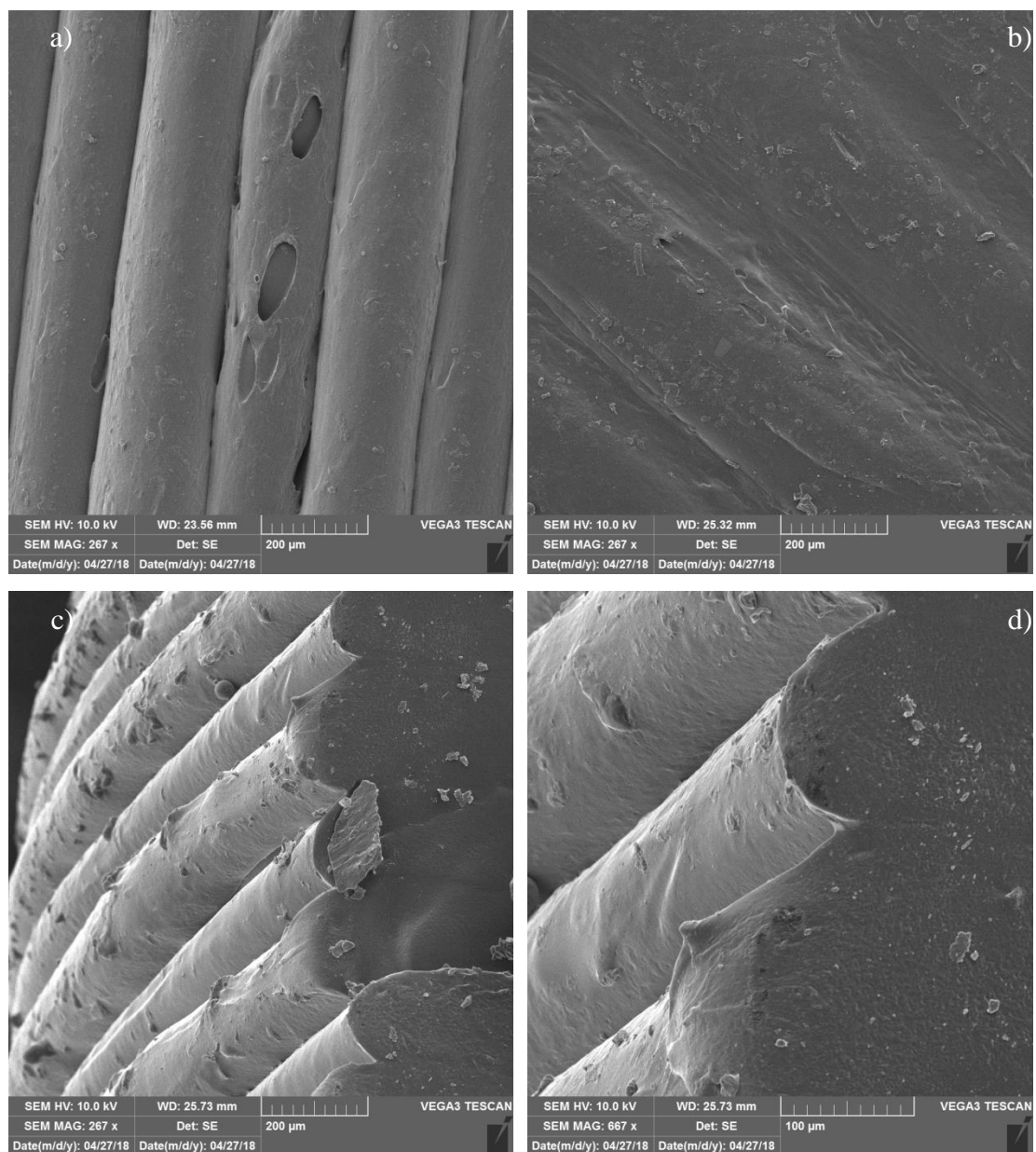
Slika 40. Mikrografija tablete T10%, uvećanje 32x:
a) gornja, b) donja i c) bočna strana



Slika 41. Mikrografija tablete T10%, uvećanje 64x:
a) gornja, b) donja i c) bočna strana

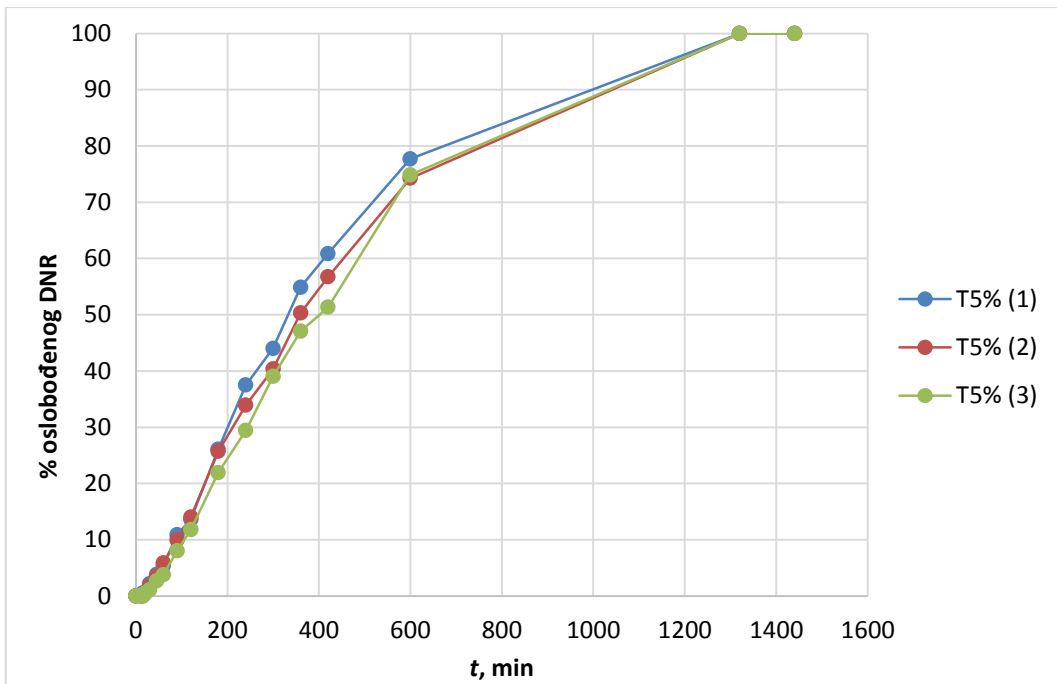


Slika 42. Mikrografija tablete T10%P, uvećanje 16x:
a) gornja, b) donja i c) bočna strana

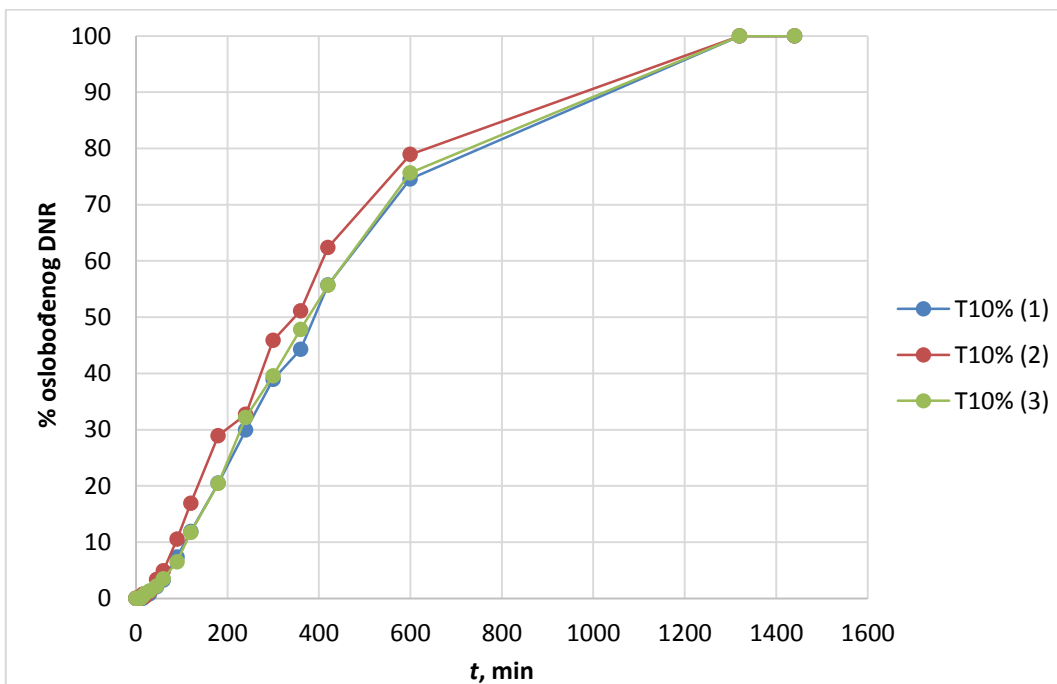


Slika 43. SEM-mikrografija tablete T10%:

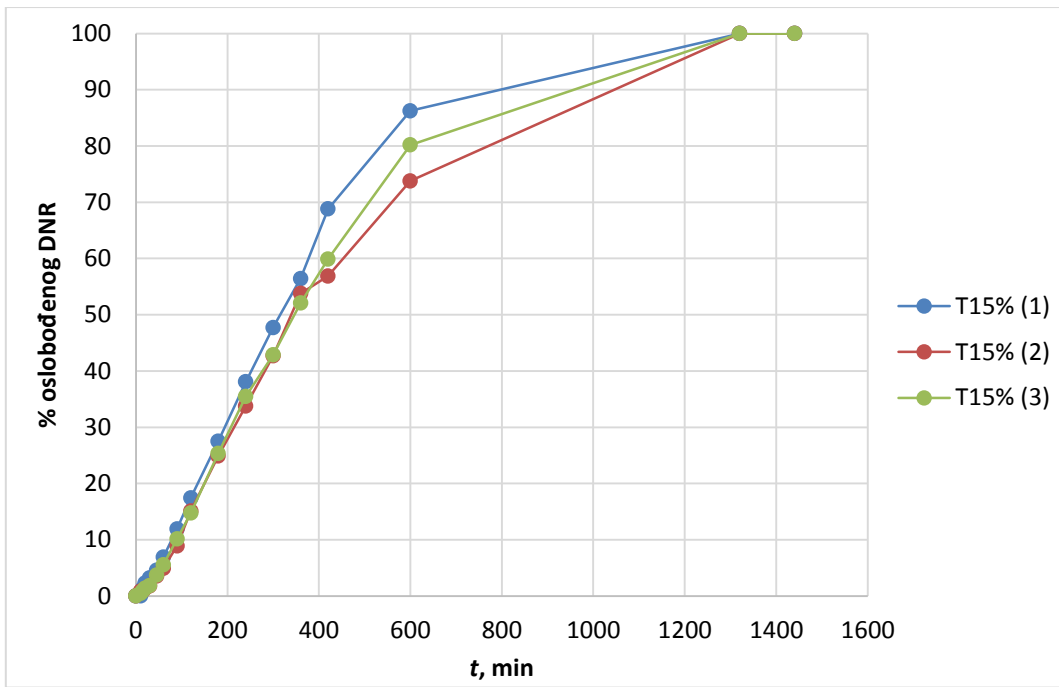
a) bočna strana (200x), b) gornja strana (200x), c) bočna strana i presjek (200x) i
 d) bočna strana i presjek (500x)



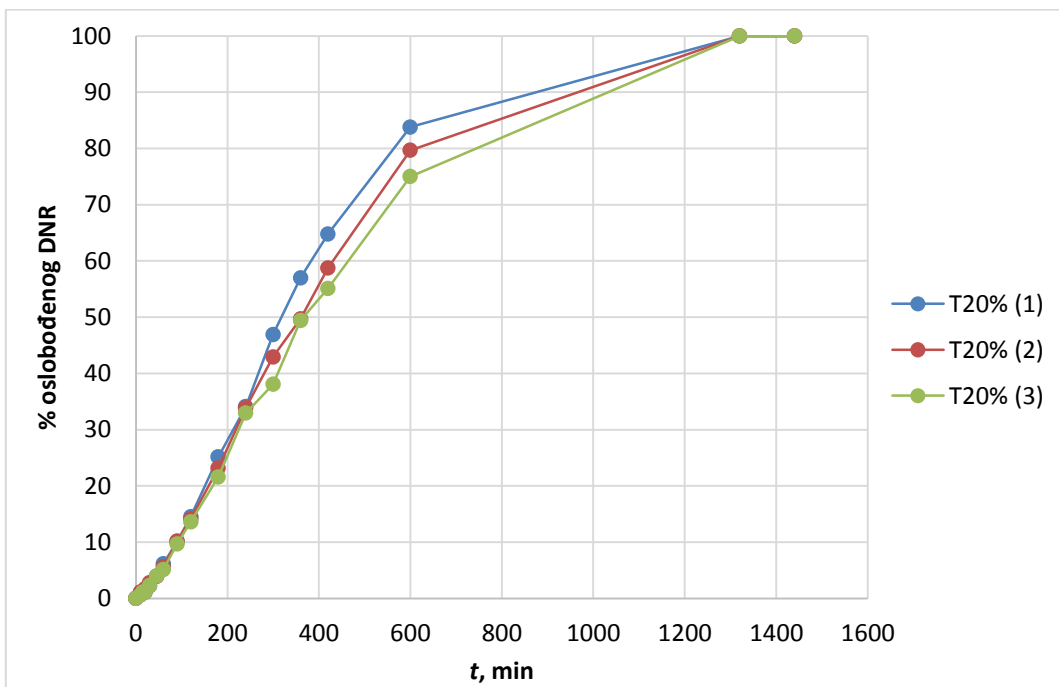
Slika 44. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T5%



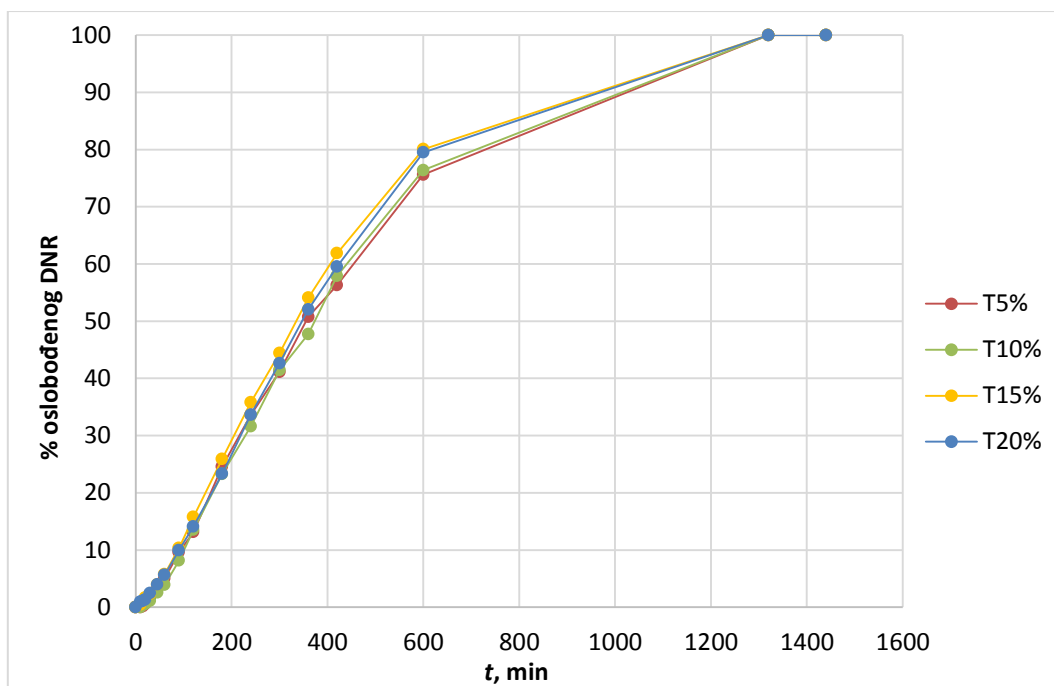
Slika 45. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T10%



Slika 46. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T15%



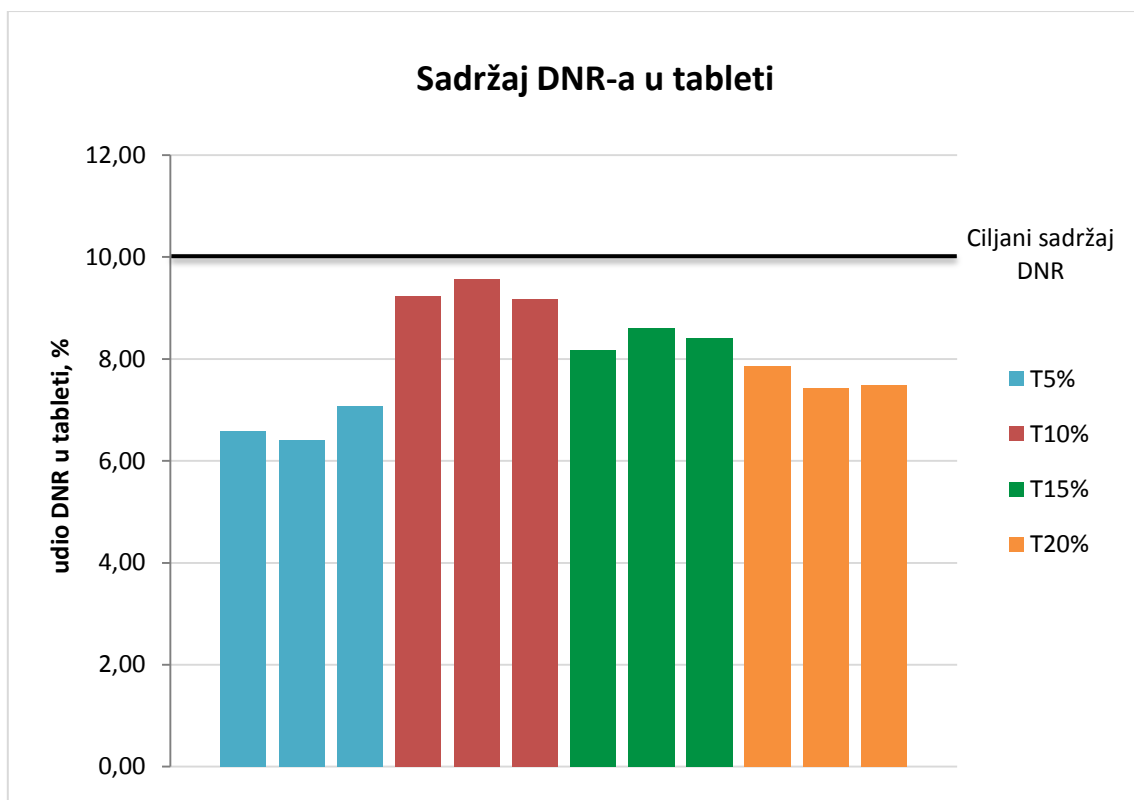
Slika 47. Grafički prikaz profila oslobađanja DNR-a u T20%



Slika 48. Grafički prikaz usporedbe profila oslobađanja DNR-a u tabletama

Tablica 13. Udio DNR-a u tabletama

Tip tablete	$m(\text{tablete}),$ mg	$m(\text{DNR})_{\text{ciljano}},$ mg	$m(\text{DNR})_{\text{postignuto}},$ mg	udio DNR-a u tableti, %
T5% (1)	997,9	99,79	65,71	6,58
T5% (2)	952,3	95,23	61,07	6,41
T5% (3)	945,1	94,51	66,79	7,07
T10% (1)	943,8	94,38	87,14	9,23
T10% (2)	992,9	99,29	95,00	9,57
T10% (3)	894,9	89,49	82,14	9,18
T15% (1)	951,8	95,18	77,86	8,18
T15% (2)	932,6	93,26	80,36	8,62
T15% (3)	920,7	92,07	77,50	8,42
T20% (1)	813,5	81,35	63,93	7,86
T20% (2)	852,1	85,21	63,21	7,42
T20% (3)	839,6	83,96	62,86	7,49



Slika 49. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u tableti

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

	T5%	T10%	T15%	T20%
μ , %	10			
N	3			
srednja vrijednost, %	6,69	9,33	8,40	7,59
σ	0,033	0,007	0,016	0,024
σ_0 , %	33,23	6,95	16,05	24,20

5. RASPRAVA

Cilj provedenog istraživanja je priprema filamenata koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid te omogućiti 3D-tiskanje tableta. Korištene su različite polimerne mješavine te su ispitane karakteristike pripremljenih filamenata i tiskanih tableta.

Mješavine za ekstrudiranje pripremljene su na dva načina. Prvo je pripremljena praškasta mješavina DNR-a, PEG-a i komercijalnog PVA-filamenta jednostavnim miješanjem svih triju inicijalnih komponenata (slika 14). Već prilikom pripreme mješavine bilo je vidljivo da DNR zaostaje na stijenkama čaše, a sama mješavina nije se činila pogodnom za ekstrudiranje. Drugi način pripreme mješavine uključivao je dispergiranje čestica praškastog DNR-a unutar taline PEG-a (slika 15) kako bi se dobila čvrsta disperzija. Ohlađena disperzija pomiješana je s komadićima PVA-filamenta (slika 16). U svim je mješavinama udio DNR-a bio 10 %. Prije samog ekstrudiranja provedena je termogravimetrijska analiza čistog DNR-a te su izmjerene vrijednosti indeksa tečenja taline (MFR). Termogravimetrijska analiza DNR-a provedena je izotermno pri četiri različite temperature tijekom 30 minuta (slike 25 – 28). 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 (odgovara temperaturi tiskanja tablete). Iz rezultata prikazanih u tablici 7, vidljivo je da pri 170 °C postotni gubitak mase DNR-a iznosi 0,28 %, dok pri 200 °C iznosi 0,70 %. Ispitivanja su pokazala da gubitak DNR-a tijekom ekstrudiranja i 3D-tiskanja nije značajan te da je moguć rad u navedenom temperaturnom rasponu.

Cilj ispitivanja indeksa tečenja taline bio je utvrditi ponašanje talina tijekom procesa ekstrudiranja i provjeriti njihovu brzinu istjecanja. Rezultati su iskazani indeksom tečenja taline (MFR) koji predstavlja masu istečene taline tijekom 10 minuta (tablica 8). Svim je mješavinama (M5%, M10%, M15%, M20% i M10%P) mjerena masa istečene taline u 15 sekundi, dok se za talinu PVA_f mjerenje provodilo tijekom 60 sekundi zbog njegove male brzine istjecanja. Segmentima su izračunate srednje vrijednosti te su izražene u g/10 min. Različit broj uzoraka ($m_1 - m_7$) za pojedine mješavine posljedica je razlike masenih protoka. Naime, veći maseni protok taline uzrokuje manji broj uzoraka mješavine. Za mješavinu najvećeg masenog protoka taline (M10%) broj uzoraka bio je najmanji.

Rezultati su pokazali da porastom udjela PEG-a raste indeks tečenja taline, a maksimalna vrijednost se postiže kod mješavine M10% (slika 29). Daljnjim porastom udjela PEG-a (više od 15 %) ne dolazi do promjene indeksa tečenja taline. Između mješavina M10% i M10%P, koje imaju isti udio PEG-a, uočljiva je velika razlika u vrijednosti indeksa tečenja taline što ukazuje na to da praškasta mješavina nema pogodna svojstva za ekstrudiranje.

DSC-termogramom prikazanim na slici 30 potvrđena je prisutnost PEG-a i DNR-a u čvrstim disperzijama. Usporedbom s čistim inicijalnim komponentama, u čvrstim su disperzijama prisutna oba karakteristična pika taljenja, PEG pri 64,9 °C i DNR pri 144,2 °C. Približavanje pikova taljenja obje komponente u disperzijama ukazuje na interakciju između polimerne matrice i djelatne tvari.

Pripremljene mješavine podvrgnute su procesu ekstrudiranja pri temperaturi od 170 °C. Temperatura je odabrana na temelju termogravimetrijske analize koja je pokazala najmanji postotni gubitak DNR-a pri 170 °C. Budući da su pripremljeni filamenti još jednom podvrgnuti temperaturnoj obradi prilikom tiskanja, dolazi do dodatnog gubitka DNR-a. Zbog toga je cilj bio raditi pri što nižim temperaturama ekstrudiranja. Pri temperaturama nižim od 170 °C taljenje mješavina bilo je otežano što je rezultiralo začepljenjem ekstrudera, dok je pri višim temperaturama njihova tečivost bila prevelika, a i gubitak DNR-a značajniji. Temperaturom od 170 °C postignuta je najpogodnija brzina istjecanja filamenata te su njihovi promjeri i tekstura bili ujednačeni. Dobiveno je pet filamenata (F5%, F10%, F15%, F20% i F10%P) koji se razlikuju po udjelu PEG-a i PVA-a te načinu pripreme mješavine za ekstruder (slika 31).

DSC-termogrami dobivenih filamenata (slika 32) pokazuju odsustvo pika taljenja DNR-a što može biti posljedica otapanja kristalne forme DNR-a tijekom ekstrudiranja i njegov prelazak u amorfni oblik.^[47] Usporedbom s komercijalnim filamentom, dodatak PEG-a rezultirao je pojavom njegovog pika taljenja čiji se intenzitet povećava povećanjem njegovog udjela. Kod uzorka F10%P nije uočen pik taljenja PEG-a što ukazuje na njegov gubitak tijekom ekstrudiranja jer je bio dodan u praškastom obliku.

Slike 33 i 34, dobivene pomoću stereomikroskopa, prikazuju proizvedene filamente (F5%, F10%, F15%, F20% i F10%P) pri uvećanjima od 16 i 64x. Kod filamenta F5% može se uočiti da je najprozirniji što je i očekivano budući da ima najmanji udio PEG-a. Tekstura njegove površine čini se najgladom, a dojam hrapavosti površine povećava se redom do

F20%. Osim hrapavosti, povećanjem udjela PEG-a unutarnja struktura doima se potpunijom sitnim česticama te se mijenja boja. Filament F10% ima najkompaktniju i najstabilniju strukturu. SEM-mikrografije (slika 35) pokazuju presjek filamenata. Značajnija razlika uočena je između komercijalnog PVA-filamenta, F10%P i ostalih filamenata pripremljenih od čvrste disperzije PEG-a i DNR-a. SEM-mikrografije presjeka PVA-filamenta (slika 35a) pokazuju glatku strukturu. Dodatkom praškastog PEG-a i DNR-a (slika 35b) struktura filameta postaje nehomogena što se očituje potpuno hrapavom strukturom presjeka filameta F10%P (slika 35b). Filamenti pripremljeni dodatkom čvrste disperzije (slike 35c-f) pokazuju homogeniju strukturu, ali nema uočljive razlike u strukturi povećanjem udjela PEG-a. Za filamente F15% (slika 35e) i F20% može se naslutiti postojanje manjih strukturnih defekata u presjeku, pukotina i rupica. To se pripisuje većem udjelu PEG-a koji se prilikom ekstrudiranja ne raspodjeljuje ravnomjerno što dovodi do lokalnih razlika u sastavu, a zbog različitih toplinskih svojstava polimera do formiranja pukotina tijekom hlađenja filameta. Na temelju prikazanih stereomikrografija i SEM-mikrografija filamenata može se zaključiti da su svi filamenti zadovoljavajuće kvalitete za 3D-tiskanje jer zadovoljavaju kriterij kompaktnosti, određeni stupanj elastičnosti i žilavosti, ravni su te bez strukturnih defekata na površini (izbočina i udubina).

Sadržaj (maseni udio) dronedaron-hidroklorida u proizvedenim filamentima određen je UV/Vis spektrofotometrijom, a srednje vrijednosti prikazane su u tablici 10. Pripravom mješavina očekivana vrijednost DNR-a u filamentima je 10 %. Analizirana su po 3 uzorka svakog filameta mase 975 mg što odgovara približnoj masi tiskane tablete čistog PVA. Uzorci su otopljeni u vodi i metanolu, a potom su na temelju umjernog pravca određene koncentracije DNR-a u otopini te je izračunat maseni udio DNR-a. Odstupanja udjela od ciljane vrijednosti izražene su standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom. Iz slike 36 vidljivo je da je sadržaj DNR-a kod filamenata F10%, F15% i F20% najbliži ciljanom sadržaju DNR-a, a vrijednosti relativne standardne devijacije kreću se u rasponu od 4,06 do 8,78 %. Najmanje odstupanje pokazuje F15% koje iznosi 4,06 %. Od filamenata dobivenih iz čvrste disperzije najviše odstupaju filament F5% i to u iznosu od 21,39 %. Moguće objašnjenje leži u tome što je prilikom pripreme čvrste disperzije za F5% udio DNR-a bio duplo veći od udjela PEG-a te je došlo do poteškoća pri umješavanju praškastog DNR-a u malu količinu rastaljenog PEG-a. Jedan od mogućih razloga gubitka DNR-a u filamentima je njegova degradacija pri povišenim temperaturama. Iz termogravimetrijske analize pri 170 °C, što odgovara temperaturi ekstrudiranja, vidljivo je da

je gubitak DNR-a neznatan, odnosno iznosi samo 0,28 %. Mješavina se u ekstruderu zadržava maksimalno 5 minuta, a termogravimetrijska analiza se provodi 30 minuta, iz čega se može zaključiti da je gubitak DNR-a uslijed zagrijavanja vjerojatno i manji od 0,28 %. Međutim, postojanje gubitaka u filamentima F10%, F15% i F20% moglo bi se pripisati toplinskoj degradaciji dronedarona. Filament dobiven iz praškaste mješavine (F10%P) pokazuje znatno veće odstupanje od ciljanog sadržaja, čak 54,46 %. Sama nepogodnost ove mješavine uočena je već kod umješavanja praškastih komponenata. DNR i PEG u praškastom obliku zadržavali su se na stijenkama posuda pa je mogući razlog velikog odstupanja upravo gubitak DNR-a tijekom rada (u čaši i ekstruderu) te uslijed odmješavanja. Zbog male veličine čestica DNR-a dolazi do njegova prijanjanja uz stijenke čaše te nakupljanja u lijevku, odnosno cilindru ekstrudera, a može doći i do zadržavanja DNR-a unutar komore za zagrijavanje mješavine. Do gubitka u ekstruderu moglo je doći zbog odmješavanja odnosno grupiranja čestica istih svojstava. Najčešći uzroci odmješavanja su razlika u veličini i obliku čestica, što je ovdje slučaj. Odmješavanje se može spriječiti miješanjem čestica ujednačenih veličina i upravo je to jedan od razloga zašto su pripremljene mješavine s čvrstim disperzijama.

Test bubrenja proveden je na svim dobivenim filamentima (F5%, F10%, F15%, F20% i F10%P) te radi usporedbe i na komercijalnom PVA-filamentu. Uzorci su stavljeni u vodu te je u određenim vremenskim razmacima praćena promjena njihove mase. Za svaki su filament pripremljena po dva uzorka. U tablici 10 prikazan je stupanj bubrenja koji predstavlja postotno povećanje mase filameta. Najveći stupanj povećanja postignut je nakon pet minuta što znači da u tom periodu filament bubri. Nakon pete minute započinje otapanje filameta što se očituje smanjenjem njegove mase. Na temelju srednjih vrijednosti stupnja bubrenja (tablica 10) pripremljenih filamenata vidljiv je trend smanjenja povećanjem udjela PEG-a. Drugim riječima, filament s većim udjelom PEG-a ima manju sposobnost apsorpcije vode, odnosno manje nabubri prije nego li se počne otapati. Filament F10%P ima vrijednost stupnja bubrenja (12,1 %) blisku filamentu F10% (12,0 %) zbog istog udjela PEG-a, a stupanj bubrenja PVA_f (17,7 %) je najveći budući da ne sadrži PEG.

Dobivenim filamentima izmjereni su promjeri pomoću digitalne pomične mjerke. Za svaki filament napravljeno je 20 mjerenja promjera duž cijelog filameta, a u tablici 11 prikazana su odstupanja od ciljanog promjera izračunata iz izraza (3) i (4). Ciljani promjer iznosio je 1,75 mm zato što je to promjer koji odgovara korištenom 3D-printeru, odnosno odgovara širini otvora u koji se stavlja filament prije početka tiskanja. Najmanje odstupanje

pokazuje filament F10% te ono iznosi 3,94 %. Ostali filamenti pokazuju veća odstupanja, ali su ona bila prihvatljiva za 3D-tisak tableta. Komercijalni filamenti mogu biti promjera 1,75 mm ili 3 mm, varijacije od $\pm 0,05$ mm, a tolerira se i odstupanje od $\pm 0,1$ mm.^[48] Iz tablice 11 vidljivo je da promjeri dobivenih filamenata variraju unutar dozvoljenih granica komercijalnih filamenata. Međutim, tijekom proizvodnje filamenta cilj je postići što ujednačeniji promjer jer će on osigurati ujednačeno punjenje ekstrudera printera i ujednačenu strukturu tiskane tablete. Iz navedenog se zaključuje da filament F10% pokazuje najbolja svojstva.

Pripremljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja što je prikazano na slici 37. Iz filamenata F5%, F10%, F15% i F20% su tiskanjem pri 200 °C dobivene po tri tablete označene kao T5%, T10%, T15% i T20%. Model tablete (slika 18) pripremljen je u programu FreeCAD na način da izgledom i dimenzijama odgovara komercijalnoj tableti DNR-a (MULTAQ®). Iako su gubitci DNR-a pri višim temperaturama veći, pri temperaturama nižim od 200 °C, brzina istjecanja taline iz ekstrudera 3D-printera nije bila zadovoljavajuća pa tako ni kvaliteta tableta. Također, prijanjanje rastaljenih slojeva filamenata na podlogu printera te međusobno prijanjanje slojeva bilo je otežano. Tablete su tiskane gustoćom ispune od 100 % jer je time postignuta željena količina DNR-a. Gustoća ispune mogla bi olakšati variranje količine djelatne tvari u tableti prema potrebama pacijenta, a korištenjem samo jednog filamenata s istim sadržajem DNR-a. Na taj način bi se izbjegla priprava više filamenata različitih količina djelatne tvari. Na slici 38 prikazane su dobivene tablete – PVA tableta i tableta T10%.

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 filamenata utječe na tiskanje, a time i na masu tablete. Dobivene vrijednosti prikazane su u tablici 12. Kao što je prethodno istaknuto, tableta tiskana od komercijalnog PVA-filamenta imala je približnu masu od 975 mg. Dodatkom DNR-a te povećanjem udjela PEG-a dolazi do smanjenja gustoće mješavine. PEG i DNR manje su gustoće od PVA. Zbog toga je i gustoća samog filamenata manja što kao rezultat daje tablete manje mase.

Na slikama 39 – 41 prikazane su stereomikrografije koje prikazuju gornju, donju i bočnu stranu tablete T10% pri uvećanjima 16, 32 i 64x. Na slikama su vidljive razlike

između gornje i donje strane tablete. Gornja je strana glađe teksture, površina je ravnija i pravilnije strukture za razliku od donje strane koja je nepravilna te malo oštećena. Oštećenja su nastala zbog prianjanja donjeg (prvog) sloja na podlogu 3D-printera te uslijed uklanjanja tablete s podloge nakon tiskanja. Mikrografije bočnih strana pokazuju kako su slojevi pravilno poredani jedan na drugi što je jedan od pokazatelja kvalitete izrade. Sve tablete dobivene od filamenata pripremljenih iz čvrste disperzije (F5%, F10%, F15% i F20%) zadovoljavajuće su kvalitete, odnosno svima je zajednička pravilna struktura, kompaktan izgled i glatka tekstura.

Filament F10%P pripremljen od praškastih komponenata pokazao je mali sadržaj DNR-a, ali kvalitetnu strukturu pa je i iz ovog filameta tiskana tableta T10%P. Tisak je proveden pri temperaturi od 210 °C. Mikrografije gornje, donje i bočne strane izrađene tablete, pri uvećanju 16x, prikazane su na slici 43. Iz mikrografija su vidljiva dobra svojstva donje strane i bočnih strana, dok gornja strana izgleda izgrebano, potpuno nepravilne strukture. Loše stanje gornje strane može se pripisati manje kompaktnoj strukturi određenih dijelova filameta, ali i problemima prilikom tiskanja.

Struktura i kvaliteta tableta potvrđena je i SEM-mikrografijama. Na slici 43 prikazane su mikrografije tablete T10%. Pri uvećanju od 200x vidljivo je pravilno slaganje slojeva na bočnim stranama tablete (slika 43a) te ujednačena struktura gornje strane (slika 43b) što potvrđuje kvalitetu izrade. Slika 43c i 43d pokazuju bočnu stranu i djelomični presjek tablete. Kompaktna struktura tablete u presjeku ukazuje na dobru prianjanje slojeva, potpunu ispunu bez defekata i nepravilnosti čime se osigurava ujednačeno otapanje, a time i oslobađanje djelatne tvari.

Na kraju je provedeno *in vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz dobivenih tableta. Tablete su pri ispitivanju stavljene u košaricu kako bi se osigurala njihova uronjenost u medij tijekom cijelog perioda mjerenja, a ispitivanje se provodilo sve dok nije došlo do potpune razgradnje tablete. Uočeno je da je nakon 24 sata u dva uzastopna mjerenja (22 i 24 sata) koncentracija DNR-a bila ista te je zaključeno da je to maksimalna koncentracija koja se postiže i da ona odgovara sadržaju DNR-a u tableti. Također, tijekom ovog perioda došlo je do potpune degradacije tablete. Na slikama 44 – 47 prikazani su profili oslobađanja dronedarona iz tableta T5%, T10%, T15% i T20% iz kojih je vidljivo da je postignuto produljeno oslobađanje DNR-a tijekom 24 sata. Za svaki su uzorak provedena tri mjerenja.

Usporedba srednjih vrijednosti profila oslobađanja za četiri vrste tiskanih tableta prikazana je na slici 48. Unatoč različitim karakteristikama dobivenih filamenata (različitim udjelima PEG-a) postignute su male razlike u profilima oslobađanja DNR-a. Povećanjem udjela PEG-a došlo je do nešto bržeg oslobađanja, što je očekivano budući da se PEG brže razgrađuje od PVA u danom mediju, a što je pokazao i test bubrenja/otapanja.

Sadržaj DNR-a u tableti odgovara vrijednosti konačne koncentracije (24 sata) dobivene tijekom *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari. U tablici 13 prikazane su mase tableta korištenih u *in vitro* ispitivanjima. Vrijednosti ciljanih masa DNR-a dobivene su iz mase tablete u kojima je očekivani maseni udio od 10 %. Postignuta masa DNR-a dobivena je iz koncentracije određene pomoću umjernog pravca DNR-a u fosfatnom puferu (slika 24).

Iz slike 49 vidljivo je da sadržaj DNR-a u tableti T10% najmanje odstupa od ciljanog, a odstupanje izraženo relativnom standardnom devijacijom iznosi 6,95 %. Najveće odstupanje ima tableta T5% (33,23 %), što je bilo i očekivano jer je već i filament F5% pokazivao veća odstupanja u odnosu na ostale filamente pripremljene iz čvrste disperzije. Usporedi li se odstupanje sadržaja DNR-a u filamentima (tablica 9) s onim dobivenim u tabletama (tablica 13) vidljiv je porast odstupanja u tabletama što je posljedica dodatne toplinske obrade filamenata. Termogravimetrijskom analizom pri 200 °C, što odgovara temperaturi tiskanja, vidljivo je da postotni gubitak mase iznosi 0,7 %, što je uzrokovalo smanjenje sadržaja DNR-a u tabletama u odnosu na sadržaj u filamentu. Sadržaj DNR-a u tableti T10%P nije određen ispitivanjem oslobađanja djelatne tvari, budući da je filament F10%P imao odstupanje od ciljanog sadržaja DNR-a veće od 50 %, a nakon toga je tijekom tiskanja tablete na 210 °C došlo do dodatnog gubitka DNR-a zbog visoke temperature. Kvaliteta ove tablete kao i sadržaj DNR-a koji je u njoj ostvaren pokazuju da priprava filamenata iz praškastih komponenata nije pogodna.

Konačno se može zaključiti da su rezultati opsežnih ispitivanja pokazali da mješavina M10% ima najveći indeks tečenja taline, da filament F10% pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog promjera filameta i prihvatljivo odstupanje sadržaja DNR-a te da je najpravilnije i najkompaktnije strukture, a da tableta T10% pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u tableti. Iz svega navedenog može se zaključiti da je mješavina koja sadrži 10 % PEG-a, 10 % DNR-a i 80 % PVA-filamenta, najpogodnija za proces ekstrudiranja te 3D-tiskanje tableta.

Istraživanjem su dokazane hipoteze da se izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu pripremiti filamenti kojima će biti tiskane personalizirane tablete. Personalizacija se očituje u modificiranju oblika i ispune 3D-tiskanih tableta kojima se mogu postići različiti profili *in vitro* oslobađanja djelatne. Na taj način moguće je postići različite sadržaje djelatne tvari u 3D-tiskanoj tableti upotrebom istog filameta te ostvariti potpunu kontrolu oslobađanja djelatne tvari. Međutim, u slučaju promjene geometrije i ispune tablete potrebna su opsežna *in vitro* ispitivanja kako bi se moglo predvidjeti oslobađanje djelatne tvari. Nastavak ovog istraživanja ići će upravo u smjeru povezivanja geometrijskih karakteristika tableta i kinetičkih parametara koji određuju brzinu oslobađanja djelatne tvari.

6. ZAKLJUČCI

U ovom radu ispitana je mogućnost pripreme filamenata koji sadrže djelatnu tvar dronedaron-hidroklorid te 3D-tiskanja tableta kontroliranog otpuštanja.

Korištene su mješavine različitih masenih omjera DNR-a, PEG-a i PVA-filamenta, a pripremljene su na dva načina – kao praškasta mješavina i kao čvrsta disperzija. Mješavina koja sadrži 10 % PEG-a pripremljena iz čvrste disperzije (M10%) pokazuje najbolji indeks tečenja taline.

Filamenti su pripremljeni ekstrudiranjem taljenjem pri 170 °C. Filament koji sadrži 10 % PEG-a (F10%) ima najmanje odstupanje od ciljanog promjera i najpravilnije je strukture.

Pripremljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja. Povećanjem udjela PEG-a dolazi do bržeg oslobađanja djelatne tvari, što se podudara s rezultatima testa bubrenja. Tablete koje sadrže 10 % PEG-a (T10%) su kompaktne strukture, imaju najmanje odstupanje od ciljanog sadržaja DNR-a te pokazuju ujednačeno *in vitro* oslobađanje djelatne tvari. Postignuto je produljeno oslobađanje DNR-a tijekom 24 sata.

Istraživanjem su dokazane hipoteze da se izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu pripremiti filamenti kojima će biti tiskane personalizirane tablete. Promjenom geometrije i ispune tableta mogu se postići drugačiji profili oslobađanja djelatne tvari što bi u konačnici omogućilo povezivanje geometrijskih karakteristika i kinetičkih parametara te predviđanje *in vitro* oslobađanja.

7. LITERATURA

- [1] URL: <http://www.globalfuturist.com/future-trends/extreme-futures/extreme-futures.html>
(pristup 9. 4. 2018.)
- [2] URL: <https://3dprintingindustry.com/news/12-things-we-can-3d-print-in-medicine-right-now-42867/> (pristup 9. 4. 2018.)
- [3] URL: <https://qz.com/471030/the-fda-has-approved-the-first-drug-made-by-a-3d-printer/>
(pristup 9. 4. 2018.)
- [4] ISO / ASTM52900-15, Standard Terminology for Additive Manufacturing – General Principles – Terminology, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2015
- [5] A. Pilipović, Aditivna proizvodnja, Iz svijeta plastike i gume, Polimeri 33 (2012) 3-4.
- [6] D. Godec, M. Šerčer, Aditivne tehnologije – 4. industrijska revolucija?, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 1-3.
- [7] S.A. Khaled, J. C. Burley, M.R. Alexander, J.C. Roberts, Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets, Int. J. Pharm. 461 (2014) 105-111.
- [8] N. Krznar, M. Šerčer, A. Pilipović, Razvoj i izrada polimernog proizvoda pomoću taložnog očvršćivanja, Glasnik Akademije tehničkih znanosti Hrvatske 19 (2015) 9-15.
- [9] I. Gibson, D. Rosen, B. Stucker, Additive Manufacturing Technologies, 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing, Springer, 2. izdanje, New York, 2015, str. 160-161.
- [10] R. Bogue, 3D printing: the dawn of a new era in manufacturing?, Assembly Automation 33 (2013) 307-311.
- [11] 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.
- [12] URL: <http://trecadob.com/uskoro-dolazi-printanje-lijekova/> (pristup 12. 4. 2018.)
- [13] A. Goyanes, P.R. Martinez, A. Buanz, A.W. Basit, S. Gaisford, Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets, Int. J. Pharm. 494 (2015) 657-663.
- [14] URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/first-fda-approved-medicine-manufactured-using-3d-printing-technology-now-available-300239402.html>
(pristup 3. 5. 2018.)
- [15] B. Perissutti, J.M. Newton, F. Podczek, F. Rubessa, Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form, Eur. J. Pharm. Biopharm. 53 (2002) 125-132.
- [16] A. Goyanes, A.B.M. Buanz, G.B. Hatton, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA an 5-ASA) tablets, Eur. J. Pharm. Biopharm. 89 (2015) 157-162.

- [17] J. Skowrya, K. Pietrzak, M. A. Alhnan, Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing, *Eur. J. Pharm. Sci.* 68 (2014) 11-17.
- [18] H. Öblom, M. Preis, 3D-Printed Drugs for Children - Are We Ready Yet?, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 18 (2016) 303-308.
- [19] S. Dash, P.D. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm.* 67 (2010) 217-223.
- [20] G. Singhvi, M. Singh, Review: In vitro drug release characterization models, *Int. J. Pharm. Stud. Res.* 2 (2011) 77-84.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] S. Kumar, R. Kumar, S. Garg, J. Kirar, S. Sigroha, A dissolution test apparatus: A comprehensive review, *IJPPR* 5 (2014) 1142-1149.
- [24] Particle Sciences, Drug development services, In vitro dissolution testing for solid oral dosage forms, Technical Brief 5 (2010) 1-2
- [25] E. Govorčin Bajsić, Prerada Polimera, Interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017.
- [26] A. Jozinović, Svojstva kukuruznih snack proizvoda obogaćenih s nusproizvodima prehrambene industrije, *Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku*, 2015.
- [27] Particle Sciences, Drug development services, Hot melt extrusion, Technical Brief 3 (2011) 1-2
- [28] H. Patil, R.W. Tiwari, M.A. Repka, Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation, *AAPS PharmSciTech.*, 17 (2016) 20-42.
- [29] M. Karl, D. Djuric, K. Kolter, Pharmaceutical Excipients for Hot-Melt Extrusion, *Pharmaceutical Technology*, 35 (2011) 74-82.
- [30] URL: http://www.industrialextrusionmachinery.com/types_of_plastic_extruders_ram_extruder.html (pristup 10. 4. 2018.)
- [31] R. Jani, D. Patel, Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film, *Asian J. Pharm.* 10 (2015) 292-305.
- [32] URL: <http://www.fabbaloo.com/blog/2015/7/26/a-curious-thing-about-300-vs-175mm-3d-printer-filament> (pristup 10. 4. 2018.)
- [33] URL: <https://makezine.com/2015/02/11/how-it-is-made-3d-printing-filament/> (pristup 10. 4. 2018.)

- [34] B. Hetayothin, Effect of structure and plasticizer on the glass transition of adsorbed polymer, Doctoral Dissertation, Missouri University of Science and Technology, 2010.
- [35] URL: <https://all3dp.com/1/3d-printer-filament-types-3d-printing-3d-filament/> (pristup 10. 4. 2018.)
- [36] 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 18. 4. 2018.)
- [37] URL: <http://chemicaland21.com/industrialchem/organic/POLYETHYLENE%20GLYCOL.htm> (pristup 18. 4. 2018.)
- [38] URL: <https://sciencing.com/polyethylene-glycol-2507.html> (pristup 18. 4. 2018.)
- [39] URL: http://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Polyethylene-glycol-20000,MDA_CHEM-818897 (pristup 18. 4. 2018.)
- [40] 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.
- [41] U. S. National Library of Medicine, Open chemistry database, Dronedarone Hydrochloride
URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=Top (pristup 18. 4. 2018.)
- [42] URL: <http://www.tcichemicals.com/eshop/en/in/commodity/D4689/> (pristup 18. 4. 2018.)
- [43] 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 18. 4. 2018.)
- [44] 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.
- [45] URL: <http://www.polymerprocessing.com/polymers/PVOH.html> (pristup 18. 4. 2018.)
- [46] A. Pustak, Svojstva i primjena polimera u oblikovanju lijekova, Med. Vjesn. 42 (2010) 213-229.
- [47] Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Z. Đurić, Priprema čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije, Arh. farm. 63 (2013) 473-493.
- [48] C. Cardona, A. H. Curdes, A. J. Isaacs, Effects of Filament Diameter Tolerances in Fused Filament Fabrication, IUJUR 2 (2016) 44-47.

SAŽETAK

Kristina Kezerić, Juraj Petanjek, Anna Poropat, Ema Vukelić

3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije – od filamena do tablete

Porastom medicinskih saznanja i razvojem farmaceutskog tržišta došlo je do prepoznavanja potrebe za okretanjem proizvodnje k pacijentu. 3D-pisač omogućio je proizvodnju novih personaliziranih dozirnih oblika. Razvoj takvih dozirnih oblika zahtijeva u prvom koraku razvoj filamenata koji sadrže djelatnu tvar. Stoga je cilj ovog rada priprema filamenata koji će sadržavati dronedaron-hidroklorid (DNR), djelatnu tvar za liječenje srčane aritmije, te omogućiti tiskanje tableta.

U pripremi filamenata korištene su mješavine dronedaron-hidroklorida, poli(etilen-glikola) te komercijalnog PVA-filamenta u različitim omjerima. Mješavine su pripremljene na dva načina – kao praškasta mješavina i čvrsta disperzija. Provedena je termogravimetrijska analiza te su određena su toplinska svojstva komponenata i mješavina tehnikom razlikovne pretražne kalorimetrije. Filamenti su pripremljeni ekstrudiranjem taljenjem pri 170 °C, izmjeren im je promjer te je proveden test bubrenja. Pripremljeni filamenti korišteni su za 3D-tiskanje tableta postupkom taložnog srašćivanja. Provedeno je ispitivanje *in vitro* oslobađanja DNR-a iz dobivenih tableta. Udio dronedarona u filamentima i tabletama određen je UV/Vis spektrofotometrijom.

Rezultati ukazuju da mješavina pripremljena iz čvrste disperzije koja sadrži 10 % PEG-a ima najveći indeks tečenja taline. Filament pripremljen iz čvrste disperzije koja sadrži 10 % PEG-a pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog promjera filamena (1,75 mm) te je najpravilnije strukture. Tableta tiskana iz prethodno navedenog filamena pokazuje najmanja odstupanja od ciljanog sadržaja djelatne tvari, kompaktne je strukture što doprinosi ujednačenom otapanju, odnosno *in vitro* oslobađanju djelatne tvari tijekom 24 sata. Zaključno, prema svim praćenim svojstvima, pokazalo se da je mješavina koja sadrži 10 % PEG-a, 10 % DNR-a i 80 % PVA-filamenta najpogodnija za proces ekstrudiranja te 3D-tiskanja tableta.

Ključne riječi: *filament, tableta, 3D-tiskanje (FDM), dronedaron-hidroklorid, ekstrudiranje taljenjem*

SUMMARY

Kristina Kezerić, Juraj Petanjek, Anna Poropat, Ema Vukelić

3D printing of tablets for the treatment of cardiac arrhythmias – from filament to tablet

With the increase of medical knowledge and the development of the pharmaceutical market, there is a need to turn medical production to a patient. The 3D printer has enabled the production of new personalized dosage forms. The development of such dosage forms requires the development of filaments containing the active pharmaceutical ingredient (API). Therefore, the aim of this paper is to prepare filaments containing dronedarone-hydrochloride, an active pharmaceutical ingredient for the treatment of cardiac arrhythmia, and to enable 3D printing of tablets.

Mixtures of dronedarone hydrochloride, poly(ethylene glycol) and PVA filament in various proportions were used. The mixtures are prepared in two ways – as a mixtures of powder and as a solid dispersion. Thermogravimetric analysis was conducted and the thermal properties of components and mixtures were tested by differential scanning calorimetry. The filaments were prepared by hot melt extrusion at 170 °C, their diameter was measured and a swelling test was performed. Prepared filaments were used for 3D printing of tablets by Fused Deposition Modeling. An *in vitro* drug release assay was performed from the obtained tablets. Content of dronedarone in filaments and tablets was determined using UV/Vis spectrophotometry.

The results indicate that the 10 % PEG-containing solid dispersion mixture has the highest melt flow rate. The filament prepared from a solid dispersion containing 10 % PEG has the most straightforward structure; it shows the slightest deviation from the target filament diameter (1.75 mm). The compact structure of the tablet obtained from the filament contributes to a uniform *in vitro* release of the DNR from matrix during 24 h. It also shows the slightest deviation from the targeted DNR content in the tablet. To conclude, the paper has demonstrated that, according to all observed properties, a blend containing 10% PEG, 10% DNR and 80% PVA filaments is most appropriate for extrusion and tablet printing.

Key words: *filament, tablet, 3D printing (FDM), dronedarone-hydrochloride, hot melt extrusion*

ŽIVOTOPISI

Kristina Kezerić rođena je 5. veljače 1995. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Ivan Filipović, a srednjoškolsko obrazovanje završila je u Klasičnoj gimnaziji u Zagrebu. Od akademske godine 2013./2014. pohađa Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, sveučilišni preddiplomski studij Ekoinženjerstvo. Akademske godine 2015./2016. promijenila je studij u Kemijsko inženjerstvo. Završni rad na temu *Razvoj filamenta za 3D-tiskanje tableta* obranila je pod mentorstvom prof. dr. sc. Gordane Matijašić 2017. godine i tako stekla titulu *cum laude*. Iste godine upisala je diplomski studij Kemijske tehnologije i proizvodi. Radi kao demonstrator na laboratorijskim vježbama u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. Zbog uspjeha u studiranju, 2016./2017. i 2017./2018. godine nagrađena je Stipendijom Grada Zagreba

Juraj Petanjek rođen je 31. prosinca 1994. u Zagrebu. Pohađao je Osnovnu školu Petra Zrinskog. Nakon toga je upisao XVI. gimnaziju u Zagrebu, smjer jezična gimnazija. Maturirao je s odličnim uspjehom 2013. godine, te iste godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije. Uspješno je završio preddiplomski studij Kemijsko inženjerstvo 2017. godine obranom završnog rada pod mentorstvom prof. dr. sc. Gordane Matijašić s temom *Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta na brzinu otpuštanja djelatne tvari*. Trenutno je student prve godine diplomskog studija Kemijsko inženjerstvo, modul Kemijske tehnologije i proizvodi. Od treće godine studija radi kao demonstrator na laboratorijskim vježbama u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. Aktivni je član nogometne momčadi Fakulteta. Predsjednik je Sportske udruge Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije te zamjenik predsjednika Studentskog zbora Fakulteta.

Anna Poropat rođena je 5. listopada 1994. u Rijeci. Pohađala je Osnovnu školu Mate Balote i Opću gimnaziju Vladimir Gortan u Bujama. Godine 2013. upisuje željeni studij Kemijskog inženjerstva na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu odradila je na Institutu Ruđer Bošković na Zavodu za istraživanje mora i okoliša. Usporedno s preddiplomskim studijem završila je obuku u FESTO

Didaktičkom centru te stekla FESTO certifikate u području pneumatike te u području hidraulike. Završila je preddiplomski studij 2017. godine obranom završnog rada pod mentorstvom prof. dr. sc. Helene Otmačić Ćurković s temom *Ispitivanje kvalitete premaza za automobilsku industriju*. Dobitnica je Dekanove nagrade 2017. godine za rad *Dizajn i 3D tiskanje kapsula za kontrolirano otpuštanje lijeka*. Iste godine upisuje diplomski studij na istom Fakultetu na smjeru Kemijske tehnologije i proizvodi. Uz studij pohađa tečaj njemačkog jezika u školi stranih jezika.

Emma Vukelić rođena je 16. svibnja 1994. u Rijeci. Odrasla je u Senju gdje je pohađala Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića. Opću gimnaziju u Srednjoj školi Pavla Rittera Vitezovića u Senju završila je 2013. godine te iste godine upisuje studij Kemije i inženjerstva materijala na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu odradila je u Vodovodu Hrvatsko Primorje d.o.o. Senj. Preddiplomski studij Kemije i inženjerstva materijala završila je 2016. godine obranom završnog rada pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Matijašić s temom *Faktorski plan pokusa i analiza varijance pri miješanju prašaka* i tako stekla titulu *cum laude*. Iste godine upisuje diplomski studij Kemije i inženjerstva materijala te je trenutno studentica druge godine. Tijekom diplomskog studija odradivala je demonstraturu na laboratorijskim vježbama u Zavodu za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju te studentski posao u farmaceutskoj tvrtki PLIVA d.o.o. u sektoru Sterilne proizvodnje.