

# Farmaceutski oblici lijekova izrađeni tehnologijom 3D printanja

---

**Varović Strunje, Margareta**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:719336>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**Margareta Varović Strunje**

**FARMACEUTSKI OBLICI LIJEKOVA IZRAĐENI TEHNOLOGIJOM**

**3D PRINTANJA**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2019.**



Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 25. studenog 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Jelena Filipović Grčić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2. izv. prof. dr.sc. Ivan Pepić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
3. dr. sc. Biserka-Cetina Čizmek, znanstvena savj., PLIVA Hrvatska d.o.o.

Rad ima 107 listova.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Na odabir teme završnog specijalističkog rada utjecao je moj interes prema inovacijama u svijetu tehnologije, a koje su u sinergiji sa farmaceutskom industrijom i medicinom.

Zahvaljujem mentoru Ivanu Pepiću na stručnoj podršci pri izradi ovoga specijalističkoga rada.

Zahvaljujem svome suprugu Juri na strpljenju tijekom studiranja i dragim kolegama koje sam upoznala pohađajući ovaj studij. Posebno hvala sestri Doroteji na stručnim komentarima i asistenciji prilikom izrade ovoga rada kao i mojoj prijateljici prof. Ivani Mahečić na stručnoj i ohrabrujućoj podršci.

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovoga rada je opisati najnovije i najčešće korištene 3D dostupne tehnologije printanja lijekova, opisati 3D printane terapijske sustave namijenjene oralnoj, transdermalnoj, rektalnoj i vaginalnoj primjeni te 3D printane fizičke (nestanične) i biološke sustave za *in vitro* ispitivanje lijekova. Također, cilj je dati pregled dosadašnjih spoznaja o mogućnostima i izazovima 3D printanja lijekova.

Hipoteze istraživanja su:

1. Hoće li nova era 3D printanja lijekova u potpunosti zamijeniti dosadašnji način proizvodnje lijekova?
2. Kakav utjecaj ima 3D printanje lijekova na globalnu ekonomiju te na što još može utjecati?

### **Materijali i metode**

Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada korištene su *on-line* baze podataka (*PubMed, ScienceDirect*) jednako kao i dostupna *on-line* literatura, pretraživana preko *Google* pretraživača.

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživalo se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovog specijalističkog rada. Relevantni članci su proučavani na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i

zaključci. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

## **Rezultati**

Tehnologijom 3D printanja omogućeno je dizajniranje lijekova tako da se djelatna tvar printa na određenu matriksnu podlogu iz koje se odvija njezino kontrolirano oslobađanje. Primjerice, odabirom čvrstoće površine djelatne tvari printanjem različitih struktura ili printanjem slojeva različitih materijala kontrolira se obim i brzina oslobađanja djelatne tvari. Također, može se utjecati na preciznu kontrolu otapanja djelatne tvari odabirom topivih i netopivih komponenata, dizajnom geometrije te dizajnom unutarnje strukture gotovog farmaceutskog oblika lijeka.

Tehnologija 3D printanja omogućava izradu kompleksnih farmaceutskih oblika lijekova čime se omogućuje bolja djelotvornost djelatne tvari s kompleksnim profilom oslobađanja. Takva tehnologija omogućuje izradu politableta odnosno fiksnu kombinaciju djelatne tvari u jednoj tableti koja sadrži više od jedne djelatne tvari u određenim dozama.

Primjena tehnologije 3D printanja dobila je svoju ulogu i u izradi *in vitro* sustava za ispitivanje lijekova kao što su stanice, tkiva i organi. Isto tako, takva tehnologija koristi se u istraživanjima mehanizama bolesti karcinoma, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, neurodegenerativnih bolesti i dr. Biočipovi s ljudskim mikroorganizmima imaju bolju sposobnost procjene reakcije ljudskog organizma na nove lijekove nego što to mogu predvidjeti animalni modeli.

Potrebno je uložiti dodatni napor u istraživanje biokompatibilnosti i pronalazak novih materijala te u istraživanje i ispitivanje odgovarajućih metoda sterilizacije konačnog proizvoda. Također je potrebno ispitati parametre proizvodnje i parametre dizajniranja kako bi se osigurala djelotvornost i sigurnost lijeka. U svrhu implementacije tehnologije 3D printanja u

svakodnevni život pacijenata potrebno ih je informirati te uložiti vrijeme u njihovu edukaciju kao i u edukaciju osoblja. Regulatorne smjernice moraju obuhvatiti materijale, tehnologije, programe te uključenost u klinička ispitivanja posebno radi personalizacije doziranja lijeka.

Cijena printanja 3D tehnologijom u usporedbi s klasičnom proizvodnjom je niža zbog manje količine upotrebljenog materijala te zbog smanjenja broja radne snage. Međutim, cijena izrade tehnologijom 3D printanja raste zbog samog razvoja programskog dizajniranja željenih proizvoda.

Temeljem istraživanja pri izradi ovog rada doneseni su sljedeći zaključci na postavljene hipoteze:

1. Zasad nema potrebe za potpunom zamjenom klasičnog načina proizvodnje lijekova s tehnologijom 3D printanja. Tehnologija 3D printanja većinom se koristi za izradu malih količina personaliziranih lijekova i ostalih specijaliziranih sustava. Svrha aditivne proizvodnje je upravo personalizirana proizvodnja, a ne brza proizvodnja velikih količina lijekova. Stoga je fokus tehnologije 3D printanja na personalizaciji liječenja, a ne na zamjeni klasične proizvodnje lijekova.

2. 3D printanje lijekova isključivo namijenjenih za personaliziranu terapiju smanjuje troškove proizvodnje zbog manje količine materijala koji se koristi, nije potrebna masovna proizvodnja koja je cijenovno zahtijevna, smanjena je količina radne snage, cijena proizvodnih prostora itd. Cijenu proizvodnje povećava ispitivanje računalnih programa i vrijeme uloženo u dizajniranje farmaceutskog oblika. Izrada biočipova omogućava uvide u razvoj bolesti, probir lijekova i ispitivanje ciljnih bolesti.



## Zaključak

Praktični pristup tehnologije 3D printanja brzo je stvaranje jeftinih prototipova, lagana prilagodba predmeta tijekom faze dizajniranja, izrada malih predmeta, izrada individualiziranih serija i struktura lijeka koje se ne mogu proizvesti klasičnim proizvodnim postupkom. Tehnologija 3D printanja ima veliki utjecaj na farmaceutsku industriju i medicinu. Omogućuje izradu složenih struktura lijeka za postizanje različite kinetike oslobađanja djelatne tvari, a ima primjenu u procesu razvoja lijekova, od prekliničkog razvoja i kliničkih ispitivanja sve do izrade personaliziranih doza lijekova. Neke od prednosti izrade tableta tehnologijom 3D printanja su sljedeće: izrada tableta u velikom rasponu različitih doza, brzi razvoj formulacija, jednostavna i jeftina izrada, farmaceutski oblici korisni za gerijatrijske i pedijatrijske skupine bolesnika, mogućnost *ex tempore* izrade, automatizirana oprema koja je dostupna na tržištu, brzo provođenje ispitivanja stabilnosti, mogućnost maskiranja okusa i boje.

Tehnologija 3D printanja ima potencijal postati dio svakodnevne upotrebe u raznim industrijskim granama, posebno u farmaceutskoj industriji te posljedično u ljekarnama i domaćinstvima zbog svoje prednosti u izradi personaliziranih lijekova i medicinskih proizvoda. Mogućnost izrade i uklapanje djelatnih tvari, te kontrole njihovog oslobađanja omogućuje vremenski i cijenovno isplativu izradu tableta.

Sve je veća potreba za razvojem aditivne tehnologije zajedno s pronalaskom printabilnih materijala i djelatnih tvari posebice zbog velike potrebe za izradom personaliziranih lijekova i medicinskih proizvoda. Nakon FDA-inog odobrenja izrade tableta 3D tehnologijom printanja započelo je naglo istraživanje oralnih i transdermalnih farmaceutskih oblika lijekova izrađenih takvom tehnologijom. Različite tablete, personalizirane mikroigle ili implantati se ne mogu napraviti klasičnim proizvodnim postupcima. Tehnologija 3D printanja može

revolucionalizirati proizvodnju određenih farmaceutskih oblika i pružiti relevantnije, djelotvornije i sigurnije lijekove za pacijente. Pri izradi tableta prednost imaju FDM i DOS metode koje su se posebno razvile u zadnjih nekoliko godina. Ostali fotopolimerizacijski 3D printeri s visokom rezolucijom razvijaju se za proizvodnju *in vitro* sustava. *In vitro* stanični i organski modeli služe za ispitivanje i probir lijekova, istraživanje karcinoma i ostalih bolesti.

Tehnički zahtjevi, poput kontrole parametara dizajniranja, performanse printera, biokompatibilnosti printanih materijala i sterilizacija, moraju biti uzeti u obzir. Regulatorni zahtjevi moraju biti zadovoljeni prije potpunog prihvaćanja tehnologije 3D printanja od strane farmaceutske industrije.

Konačno, radi brzog razvoja i brojnih prednosti, posebice mogućnosti izrade personaliziranih lijekova, u budućnosti se očekuje dominantna aditivna proizvodnja određenih lijekova.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

The purpose of this paper is to describe the latest and commonly used 3D drug printing technologies, 3D printed therapeutic systems for oral, transdermal, rectal and vaginal administration, and to describe 3D printed physical (non-cellular) and biological systems for *in vitro* drug testing. An overview of current knowledge about the possibilities and challenges of 3D drug printing will be given.

Research hypotheses are:

1. Will the new technology of 3D drug printing completely replace the standard drug production?
2. What is the impact of 3D drug printing on the global economy and other aspects of life?

### **Materials and methods**

During the process of literature research and collection of data, the on-line databases (*PubMed, ScienceDirect*) have been used as well as other on-line available literature.

Literature has been researched by topic, subject of research, authors and articles journal. The research has been conducted by using general to more specific articles journal that are of interest of this paper. Analytical and critical approach has been taken when studying articles about a defined problem (literary references), creating hypothesis and selecting methods to test a hypothesis as well as presenting and analyzing results and drawing conclusions. In studying the relevant articles, the most important results, discussions and conclusions have been identified. On the basis of the studied articles conclusions are derived and they are an integral part of the discussion section of this paper.

## Results

3D printing technology has enabled drug design by introducing the active substance that is printed onto a specific matrix substrate allowing a controlled drug release. For example, selecting the strength of a drug surface by printing different structures or printing layers of different materials controls the volume and rate of release of the active substance. Also, precise control of drug dissolution can be affected by the selecting of soluble and insoluble components, geometry design and internal structure of the finished drug form.

3D technology enables the production of complex pharmaceutical drug forms, thereby improving the efficacy of a drug with a complex release profile. Such technology allows the production of a polypill which is a fixed combination of a drug in one tablet that contains more than one active substance at specific doses.

The application of 3D technology has also played a role in the design of *in vitro* drug testing systems such as cells, tissues and organs. 3D technology has place in researching of mechanisms of various diseases such as cancer, diabetes, cardiovascular disease, neurodegenerative disorders, etc. Biochips with human microorganisms have a better ability to assess human response to new drugs than animal models.

Extra effort is needed to investigate biocompatibility, find new materials, and research and test appropriate methods of sterilizing the final finished form of a product. Production and design parameters should also be investigated to ensure efficacy and safety of the drug. Patients need to be informed and educated, and staff need to be trained. Regulatory guidelines should include materials, technologies, programs and clinical trials particularly in personalized medicine.

The price of 3D technology printing compared to conventional production is lower due to a smaller amount of material used and workforce reduction. However, the cost of 3D printing technology is growing due to the development of the software design of the desired product.

Based on the research, the following conclusions have been established from the hypotheses:

1. Currently, there is no need for a complete replacement of the traditional drug production with 3D printing technology. 3D printing technology is mainly used to produce small quantities of personalized medicine and other specialized systems. In fact, the purpose of additive manufacturing is personalized production, rather than fast production of large quantities of drugs. Thus, the focus of 3D printing technology is on personalized medicine treatment rather than replacement of traditional drug production.

2. 3D printing of drugs intended for personalized therapy reduces cost of production due to less amount of material used, smaller amount of labor, space, etc. The cost of production is increased due to software development needs as well time invested in designing a pharmaceutical final form. The make of biochips provides insight into disease development, drug screening, and targeted disease testing.

## **Conclusion**

The practical approach of 3D printing technology promotes fast creation of inexpensive prototypes, easy modification of objects during design phase, production of small objects, production of individualized batches and drug structures that cannot be produced by the conventional manufacturing process. 3D printing technology has a major impact on the pharmaceutical industry and medicine. It enables designing of complex drug structures, achieves different kinetics of drug release, and has application in the drug development process from preclinical development and clinical trials to the production of personalized

drugs. Some benefits of 3D tablets manufacturing are: tablet production at a wide variety of doses, quick formulation development, simple and inexpensive manufacturing, pharmaceutical final forms useful for geriatric and pediatric patient groups, *ex-tempore* manufacturing capability, automated equipment available on the market, quick conduct of stability tests, ability to mask taste and color.

3D printing technology will become a part of everyday use in various industries, especially in the pharmaceutical industry and, consequently, in pharmacies and households, due to its advantage in the manufacturing of personalized medicines and other medical products. The production of the tablet is fast and cost-effective which is provided when incorporating active pharmaceutical ingredients with control release profile.

There is a growing need for additive technology development inventions of new printable materials and medicinal substances, in order to satisfy a great need for personalized medicines and medical products. The FDA approval of 3D tablet manufacturing, resulted in faster research of oral and transdermal pharmaceutical products. Tablets of certain formulations and dosages, personalized microneedles or implants cannot be made by traditional manufacturing methods. 3D printing technology can revolutionize the production of therapeutic doses and provide more relevant, effective and safe drugs for patients. The FDM and DOS methods, which have been developed especially in recent years, take priority when making tablets. Other high resolution photopolymerization 3D printers are being developed to produce *in vitro* systems. *In vitro* cellular and organic models are used for drug testing and screening and research of cancer and other diseases.

Technical requirements, such as parameters design control, printer performances, printed matter compatibility and sterilization, must be taken into account. Regulatory requirements must be met before full acceptance of the 3D technology standards by the pharmaceutical

industry. Finally, it is expected to see a dominant additive production of drugs, especially in personalized medicine in the future.

## SADRŽAJ

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1.	Povijest razvoja tehnologije 3D printanja .....	7
1.2.	Spritam® .....	11
1.3.	Motivacija za 3D printanje lijekova.....	12
1.4.	Prednosti, nedostaci i primjena 3D tehnologije u proizvodnji lijekova.....	14
1.5.	Personalizirana farmakoterapija.....	16
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
3.	MATERIJALI I METODE-SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	19
3.1.	Tehnologije trodimenzionalnog printanja lijeka .....	19
3.1.1.	Metode očvršćivanja praha .....	22
3.1.1.1.	DOS metoda.....	22
3.1.1.2.	Selektivno lasersko srašćivanje (SLS) .....	24
3.1.2.	Metode očvršćivanja tekućine .....	26
3.1.2.1.	DOD metoda .....	26
3.1.2.2.	Stereolitografija (SLA) .....	27
3.1.3.	Metode ekstruzije materijala.....	30
3.1.3.1.	Taložno srašćivanje (FDM) .....	30
3.1.3.2.	Ekstruzija polukrutina .....	34
3.2.	Oralni farmaceutski oblici izrađeni tehnologijom 3D printanja .....	35
3.2.1.	Tablete s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari .....	39
3.2.2.	Orodisperezibilni filmovi.....	44
3.2.3.	Plutajuće tablete.....	47
3.2.4.	Tablete kontinuiranog oslobađanja .....	49
3.2.5.	Kapsule.....	50
3.2.6.	Duotablete .....	54
3.2.7.	Polipil .....	56
3.2.8.	Brzo razgrađujuće tablete.....	59
3.2.9.	Želučanootporne tablete .....	62
3.2.10.	Nanokapsule .....	63
3.2.11.	Tablete s kinetikom oslobađanja nultog reda.....	65
3.3.	Vaginalni i rektalni farmaceutski oblici printani 3D tehnologijom.....	65
3.4.	Transdermalni farmaceutski oblici printani 3D tehnologijom .....	67
3.4.1.	3D printani transdermalni flasteri.....	67
3.4.2.	3D printane mikroigle .....	69
3.5.	3D printani <i>in vitro</i> sustavi za ispitivanje lijekova .....	74
3.5.1.	3D printani okularni sustavi .....	74
3.5.2.	3D printani nazalni sustavi.....	75
3.5.3.	3D printani respiratorni sustavi .....	76
3.5.4.	3D printani kardiovaskularni sustavi.....	76
3.5.5.	3D printani sustavi za istraživanje karcinoma.....	77
3.5.6.	3D printani sustavi za ispitivanje prijenosa djelatne tvari .....	78
3.5.7.	3D printani sustavi za ispitivanje antibiotika .....	78
3.6.	3D printani <i>in vitro</i> bio sustavi za ispitivanje lijekova .....	79



3.6.1.	Bioprintani organi na čipovima .....	79
3.6.2.	Bioprintani modeli stanica .....	82
4.	RASPRAVA.....	84
5.	ZAKLJUČAK.....	88
6.	LITERATURA .....	89
7.	POPIS SKRAĆENICA .....	104
8.	ŽIVOTOPIS.....	107

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Farmaceutska industrija jedna je od najbrže rastućih industrijskih grana današnjeg doba. Unazad zadnjih deset godina, porastom farmaceutskog tržišta i razvojem medicinskih saznanja usmjerena je pozornost na razvoj lijekova prema osobnim potrebama svakog pojedinog pacijenta. Zdravstvenom skrbi dominiraju velike svjetske korporacije specijalizirane za genomiku i genomsku medicinu, čime se otvorila era personalizirane medicine.

Pojačana potražnja za prilagođenim lijekovima prema svakom individualnom pacijentu, zajedno sa rastom i razvojem inovacija i tehnologija dovodi do razvoja i rasta personalizirane medicine, npr. proizvodnje malih serija lijekova i to prilagođene doze ili pak izrada proteza isključivo po tjelesnoj anatomiji svakog pojedinoga pacijenta (1).

Stoga je trodimenzionalna ili 3D tehnologija printanja lijekova među mnogim otkrićima u farmaceutskoj industriji i biomedicini najrevolucionarnija tehnologija koja se koristi u razvoju farmaceutskog oblika lijeka, tkiva i organa te u procesu otkrivanja mehanizma bolesti *in vivo*. Termin 3D printanja često se koristi kao sinonim za aditivnu proizvodnju. Međunarodna komisija ASTM (engl. *American Society for Testing and Materials*) definira aditivnu proizvodnju (engl. *Additive Manufacturing, AM*) kao proces povezivanja materijala sloj po sloj izravno iz 3D računalnih modela. Princip rada temelji se na izradi predmeta izrađenih na temelju digitalno dizajniranog modela, taloženjem materijala koji se raspršuje kroz glavu printera ili mlaznicu uzastopnim polaganjem slojeva krutog/tekućeg materijala, gela/paste ili praha (1, 2).

Prva industrijska upotreba aditivnih procesa pojavila se 1987. godine. Proizvodi su najčešće bili izrađeni od polimernih materijala kao npr. akrilonitril/butadien/stiren (ABS), poliamid (PA), poliuretani, epoksidne smole, a potom od čelika, aluminija, titana i raznih legura (3).

Proces proizvodnje aditivnom tehnologijom, neovisno o tehnici printanja, sastoji se od dvije faze: faze izrade modela i faze printanja. 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 mogu biti izrađeni predmeti zahtjevnog oblika. Nakon što je konstruiran, model se može iz CAD programa spremi 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.) koji se generiraju i prebacuju na printer. Nakon printanja 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.

Za razliku od klasične proizvodnje lijekova koja je bazirana na procesima adicije i formuliranja završnog proizvoda, tehnologija 3D printanja temelji se na principu izrade lijeka stvaranjem tankih slojeva procesima taloženja, vezivanja ili polimerizacije materijala na osnovu digitalnog modela u kojem se kreira konačni farmaceutski oblik lijeka (4).

3D printanje se koristi posebno u razvoju farmaceutskih oblika lijekova kao učinkovita strategija za prevladavanje nekih problema klasične proizvodnje lijekova. Na primjer, standardna proizvodnja lijekova koja se sastoji od procesa mješanja, granuliranja i komprimiranja može utjecati na kakvoću konačnog proizvoda s obzirom na proces punjenja, oslobađanja djelatne tvari, stabilnost djelatnih tvari i stabilnost gotovog oblika lijeka.

Praktični pristup AM tehnologije je brzo stvaranje jeftinih prototipa, jednostavna prilagodba predmeta tijekom faze dizajniranja, izrada malih predmeta, izrada individualiziranih serija i struktura lijeka koje se ne mogu proizvesti klasičnim proizvodnim postupkom (5).

Od svog začetka sredinom 1980-ih, tehnologija 3D printanja pronašla je primjene u brojnim područjima, kao što su automobilska, zračna i vojna industrija, prehrambena i kemijska industrija, elektronika te u proizvodnji igračaka.

3D tehnologija printanja omogućava izradu složenih struktura lijeka za postizanje različite kinetike oslobađanja djelatne tvari, a ima primjenu u procesu razvoja lijekova, od pretkliničkog razvoja i kliničkih ispitivanja te sve do izrade personaliziranih doza lijekova.

Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila je 2015. godine 3D printanje lijekova. Nakon lansiranja prve isprintane 3D tablete na svijetu SPRITAM<sup>®</sup>, rapidno se povećao interes za istraživanjem i razvojem 3D tehnologije printanja lijekova u cijelome svijetu (6). SAD, UK, Njemačka, Nizozemska, Kina, Koreja, Singapur samo su neke od zemalja koje naveliko investiraju u izgradnju istraživačkih instituta u kojima se ubrzano provodi istraživanje i razvoj tehnologije 3D printanja, uključujući i proizvodnju lijekova (7).

3D tehnologija je svestrana i precizna tehnologija, danas jedna od najbrže razvijajućih grana tehnologije, umjetnosti i znanosti koja dalje proširuje svoju primjenu. U prilog tome govori sljedeća činjenica: pretraživanje znanstvenih stranica pod pojmom "3D printanje" u kategoriji farmacija/farmakologija 2012. godine nije dalo rezultate, a 2017. godine pronađeno je 77 rezultata. Jasno je iz ovoga podatka koliki je porast interesa za istraživanjem 3D printanja u farmaceutskoj znanosti (1).

U farmaceutskoj industriji i medicini, 3D printanje se koristi za razvoj farmaceutskih oblika lijekova, protetike, implantata, kirurškog pribora, zubnih implantata (krune i mostovi), biorazgradivih stentova, flastera (bioflastera), gipsanih zavoja za prijelome, stetoscopa,

katetera, umjetnih tkiva i organa (bubrezi, srce) u svrhu istraživanja, staničnih materijala za regenerativnu primjenu kao i u procesima istraživanja modela bolesti *in vivo*.

Procjenjuje se da će već ove, 2019. godine, 10% populacije zapadnog svijeta u ili na vlastitom tijelu nositi predmete nastale 3D printanjem. 3D printani predmeti činiti će 35% protetike, implantata, umjetnih organa i ostaloga. Također se predviđa da će na tržištu biti do 10% lijekova koji će biti krivotvoreni korištenjem tehnologije 3D printanja. Isto tako smatra se da će 10% malih proizvođača koristiti 3D printere za izradu različitih proizvoda. Predmeti isprintani od strane korisnika kao što su dijelovi za aute, kamione, vojnu opremu i dronove (8) također će činiti oko 10% tih predmeta dostupnih na tržištu.

S obzirom na tehnologiju printanja, aditivna tehnologija može se podijeliti na više metoda koje se koriste za izradu lijekova: metoda stereolitografije (engl. *Stereolithography*, SLA), 3D printanje raspršivanjem fotopolimera (engl. *3D Printing Photopolymer Jetting*, 3DP PJ), a u literaturi se još naziva i DOD (engl. *Drop on Drop*) ili raspršivanje materijala (engl. *PolyJet*, *Material Jetting*, MJ), selektivno lasersko srašćivanje (sinteriranje) (engl. *Selective Laser Sintering*, SLS) selektivno lasersko taljenje (engl. *Selective Laser Melting*, SLM), trodimenzionalno printanje 3D (engl. *3D Printing*, 3DP), a u literaturi se još naziva DOS metoda (engl. *Drop on Solid*) ili *Binder Jetting* (BJ), taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling*, FDM), ekstruzija polukrutina (engl. *Extrusion of Semisolids*) (1).

Farmaceutski oralni oblici lijekova koji se izrađuju 3D printanjem su: tablete s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari (eng. *immediate-release*), orodisperzibilni filmovi, plutajuće tablete, tablete kontinuiranog oslobađanja (eng. *sustained-release*) djelatne tvari, tablete s pulsirajućim oslobađanjem djelatne tvari, tablete s dvofaznim oslobađanjem djelatne tvari,

politablete, brzorazgrađujuće tablete, želučanootporne tablete, tablete nultog reda oslobađanja, nanokapsule (8, 9).

Do sada je proizvedeno niz formulacija, uključujući one koje sadrže više djelatnih tvari različite geometrije i karakteristika oslobađanja. Danas postoji već desetak farmaceutskih proizvoda (Kaletra, Abbotta i Rezulin, Pfizer), implantata (Ozurdex, Alergan) te medicinskih pomagala (Nuvaring, Merck). Broj patenata raste od 80-ih godina 20. stoljeća, a sada ih ima tristotinjak (10, 11).

Neki od primjera izrađenih lijekova za oralnu primjenu, koji su proizvedeni korištenjem raznih metoda tehnologije 3D printanja, su: pseudoefedrin, levetiracetam, paracetamol, kofein, aripiprazol, progesteron, ibuprofen i to u obliku tableta, filma i hidrogela.

Neke od prednosti izrade tableta tehnologijom 3D printanja su sljedeće: izrada tableta u velikom rasponu različitih doza, brzi razvoj formulacija, jednostavna i jeftina izrada, farmaceutski oblici korisni za gerijatrijske i pedijatrijske skupine bolesnika, mogućnost *ex tempore* izrade, automatizirana oprema koja je dostupna na tržištu, brzo provođenje ispitivanja stabilnosti, mogućnost maskiranja okusa i boje (12).

Provedeno je ispitivanje i usporedba 3D printanih tableta s tabletama proizvedenim standardnom tehnologijom. 3D printani lijek sastojao se od hidroksipropilmetilceluloze (HPMC 2208) i poliakrilne kiseline (Carbopol® 974P NF) korištene kao hidrofilni matriks za sloj s produljenim oslobađanjem djelatne tvari. HPMC (HPMC 2910) je korištena kao vezivo dok su mikrokristalinična celuloza (Pharmacel® 102) i natrijev škrobni glikolat (Primojel®) korišteni kao sredstva za raspadanje oblika u svrhu postizanja trenutnog oslobađanja djelatne tvari. Uspoređena su fizička i mehanička svojstva kao što su razlika u težini, lomljivosti, tvrdoći i

debljini 3D printnih tableta s komercijalno proizvedenim tabletama gvaifenezina kao modelnog lijeka (Mucinex®). Fizička i mehanička svojstva standardno proizvedene tablete i onih 3D printanih pokazala su vrijednosti koje su unutar propisanih granica (10).

Tehnologijom 3D printanja može se utjecati na preciznu kontrolu otapanja lijeka odabirom topljivih i netopljivih komponenata, dizajnom geometrije te dizajnom unutarnje strukture gotovog farmaceutskog oblika lijeka.

Omogućeno je dizajniranje lijekova na način da se djelatna tvar printa na određenu matriksnu podlogu kroz koju se onda odvija kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. Primjerice, odabirom čvrstoće površine lijeka printanjem različitih struktura ili printanjem slojeva različitih materijala kontrolira se obim i brzina oslobađanja djelatne tvari (13).

Također, pokazala se bitnom veličina i oblik oralnog lijeka prilikom gutanja te je otkriveno da su najlakše za gutanje tablete u obliku krafne (engl. *torus shape*) koje su izrađene tehnologijom 3D printanja (11).

Tehnologija 3D printnja omogućava izradu kompleksnih farmaceutskih oblika lijekova čime se omogućuje bolja djelotvornost lijeka s kompleksnim profilom oslobađanja. Takva tehnologija omogućuje izradu politableta (eng. *Polypill*) odnosno lijeka s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari (engl. *Fixed Dose Combination*, FDC), tabletu koja sadrži više od jedne djelatne tvari u određenim dozama.

Iako je najviše studija do sada provedeno s oralnim farmaceutskim oblicima, tehnologija 3D printanja transdermalnih i supkutanih sustava također se počela intenzivno istraživati i razvijati (14). Primjer izrađenih transdermalnih lijekova su printane mikroigle s fluorescinom (15), a proizvedene su i komercijalizirane mikroigle za transdermalnu primjenu inzulina (16).

3D tehnologijom su izrađeni razni implantati (8, 16, 17) te vaginalni ringovi sa progesteronom (17, 18) te supozitoriji (17).

Primjena 3D tehnologije je dobila svoju ulogu i u izradi *in vitro* sustava za ispitivanje lijekova kao što su stanice, tkiva i organi odnosno za istraživanje mehanizama bolesti karcinoma, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, neurodegenerativnih bolesti i dr. (8).

### **1.1. Povijest razvoja tehnologije 3D printanja**

Razvoj tehnologije trodimenzionalnog printanja je započeo je već 1976. godine, izumom prvog *inkjet* printera.

1980. godine počela se razvijati tehnologija trodimenzionog printanja i u to vrijeme je nazvana tehnologija brze izrade prototipa (eng. *Rapid Prototyping*, RP) koja je izvorno zamišljena kao brza i jeftina metoda stvaranja prototipova za istraživanje i razvoj industrije.

Dr. Hideo Kodama je predao patent 1981. godine u kojemu je opisan uređaj za brzo prototipiranje s laserom i fotoosjetljivim materijalom u obliku smole, međutim uvijet za patent nije bio ispunjen.

Ideja za istim nastavljala se razvijati 1984. godine u Francuskoj zahvaljujući Olivier de Witteu, Jean-Claude Andréu i Alain le Méhautéu. Znanstvenici su pokušali izraditi i patentirati uređaj za brzo prototipiranje koji bi koristio laser i tekuće monomere za izradu čvrstih 3D predmeta. Francuski nacionalni centar za znanstvena istraživanja nije odobrio njihovu ideju radi nedostatka znanstvenih podataka.

Charles Hull suosnivač *3D Systems Corporation*-a i jedan od glavnih pokretača trodimenzionalnog printanja, 1984. godine izumio je stereolitografiju, a 1986. godine izdan je prvi patent za tehnologiju stereolitografije (Slika 1). Charles Hull po prvi puta 1987. godine predstavlja svoj prvi funkcionalni 3D printer, SLA-1 3D printer.





Slika 1. Charles Hull suosnivač *3D Systems Corporation* jedne od najvećih i najprofitabilnijih korporacija koja djeluje u sektoru 3D ispisa i danas (19).

Stereolitografija je tehnološka metoda koja omogućuje nastanak opipljivog 3D predmeta iz digitalnih podataka slažući sloj na sloj. Primarno se ta tehnologija koristila za izradu 3D modela na temelju slike te tako omogućila korisnicima ispitivanje dizajna prije ulaganja u veliku proizvodnju.

Prvi trodimenzionalni printeri radili su na sličan način kao i *inkjet* printeri. Kao zamjena za tintu printeri su nanosili željeni materijal sloj po sloj kako bi nastao predmet iz digitalne datoteke.

1988. godine Carl Deckard je zaštitio patent u SAD-u za postupak 3D printanja pod imenom selektivno sinteriranje laserom. Patent za selektivno sinteriranje laserom je objavljen 1989. godine te je kasnije licencirano od strane *DTM Inc*, kojeg je kasnije stekao *3D System*.

1989. godina je također bila godina kada je Scott Crumo, suosnivač *Stratasys Inc*, zaštitio patent za tehnologiju sraščivanja taloženjem, patent je odobren 1992 godine.

Tvrtka *3D Systems* 1992. godine patentirala je svoj prvi stereolitografski uređaj koji koristi UV laser kojim se otopi kruti polimer. Takav uređaj je s otopljenim polimerom stvarao trodimenzionalni predmet sloj po sloj. Iste godine na Institutu za tehnologiju Massachusetts (MIT) započeo je razvoj izrade gotovog farmaceutskog oblika tehnologijom 3D ispisa.

Nakon zapostavljanja tehnologije sterolitografije, *EOS' R&D* se fokusira na tehnologiju laserskog sinteriranja koja se nastavila razvijati sve do danas. *EOS Systems* priznati su diljem svijeta za njihovu kvalitetnu industrijsku proizvodnju prototipova i stvaranja aplikacija za 3D printanje. U početku devedesetih bio je sve veći broj konkurentnih tvrtki na tržištu brze tehnologije, od kojih su samo tri i danas - *3D Systems*, *EOS* i *Stratasys*.

Od 1993. do 1999. godine koriste se razne tehnike printanja, od DOS-a do selektivnog sinteriranja taljenjem.

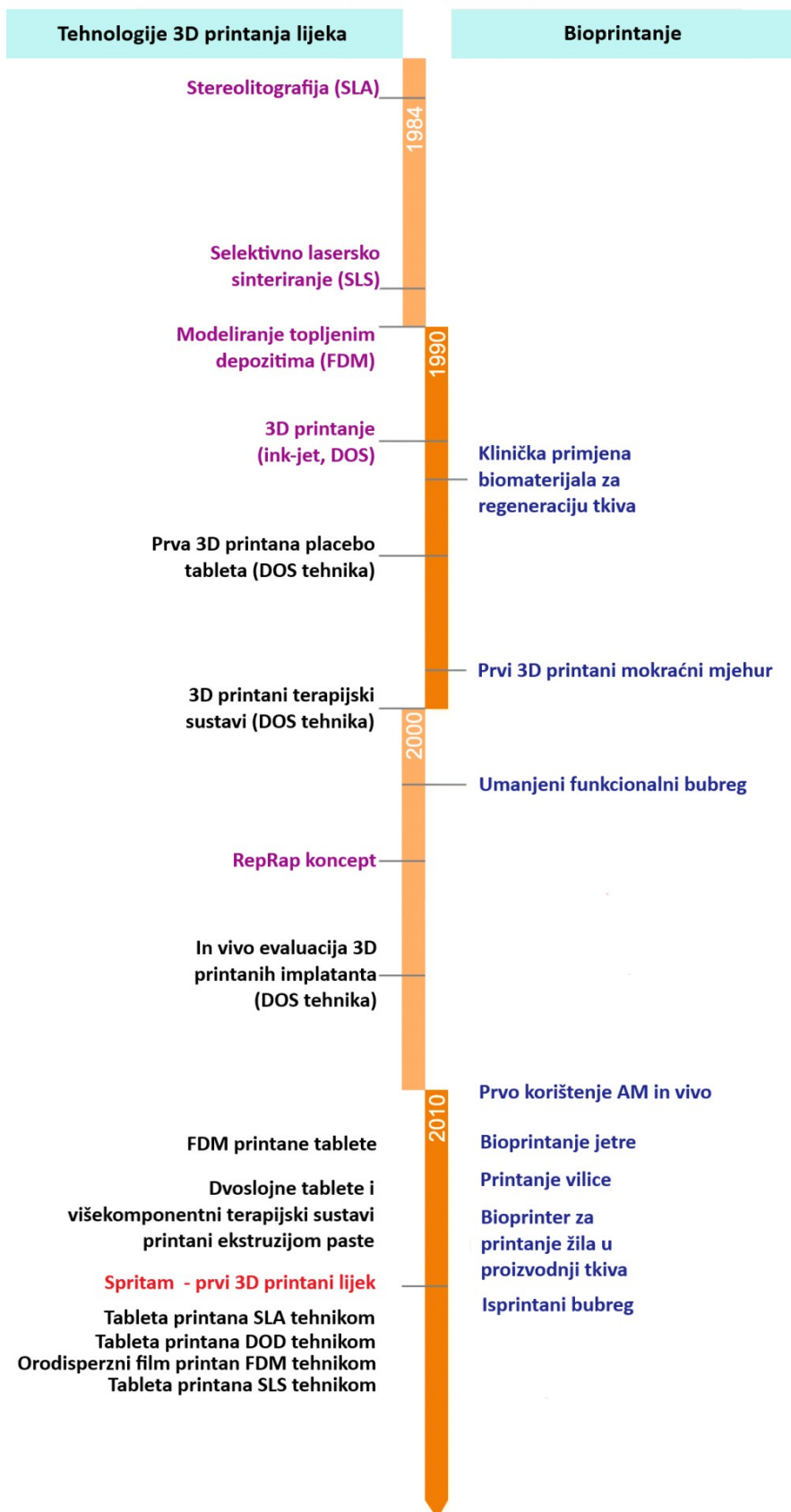
Klaus Lackner i Christopher Wendt sa sveučilišta MIT, proizveli su *ZPrinting*, trodimenzionalni uređaj napravljen pomoću 3D printera. Primjena tehnologije 3D printanja u medicini počinje 2002. godine u *Wake Forest Institute for Regenerative Medicine* izradom minijaturnog, ali funkcionalnog, bubrega koji je imao mogućnost filtriranja krvi kod životinja.

Dr. Adrian Bowyer 2005. godine osnovao je *RepRap* inicijativu čiji je glavni cilj bio izrađivanje uređaja koji će biti jeftini i dostupni svima, kako bi se ova mlada tehnologija trodimenzionalnog printanja sve više širila i upotrebljavala u svim područjima.

2006. godine pojavljuje se prvi funkcionalni SLS uređaj. Takva vrsta stroja koristi laser kako bi spojio materijale u 3D predmet. Iste godine *Objet*, dobavljač materijala i sistema, za 3D printanje izrađuje stroj koji ima mogućnost printanja različitih materijala, uključujući elastomere i polimere. Takav stroj dozvoljava jednom dijelu da bude napravljen od nekoliko materijala što je ponekad neizbježno da bi se pojačala svojstva samog predmeta (20-22).

FDA je odobrio 2015. godine prvu 3D printanu tabletu *Spritam* (1,7,13).

## Povijest 3D printanja



Slika 2. Povijest 3D printanja (prilagođeno prema literaturnom navodu (1)).

## 1.2. Spritam®

Spritam® (levetiracetam) je lijek u obliku tableta za oralnu upotrebu, dostupan je kao pomoćna terapija u liječenju parcijalnih napadaja, miokloničkih napadaja i primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Spritam je prvi lijek odobren od strane FDA, koji se proizvodi pomoću tehnologije 3D printanja.

Pomoću *Aprecia ZipDose®* tehnologije formulirane su spritam tablete. Ta tehnologija ima visoku preciznost printanja, a uz pogodnu kombinaciju pomoćnih tvari omogućava izradu farmaceutskih oblika s brzim oslobađanjem djelatne tvari. *ZipDose®* tehnologija omogućuje izradu tableta visokih doza do 1000 mg, a bazirana je na izgradnji tablete sloj po sloj iz praškastog uzorka DOS metodom (1).

Spritam® je dostupan u četiri jedinične doze: 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg (Slika 3.).



Slika 3. Spritam® tablete (26).

### 1.3. Motivacija za 3D printanje lijekova

U ranim fazama razvoja lijekova ključni faktor je fleksibilnost izrade oblika s različitim dozama. 3D printanje je vrlo fleksibilan proces koji omogućuje jednostavnu modifikaciju doza prilagođenih potrebama. Doza lijeka jednostavno se modificira fizičkim promjenama dimenzija ili gustoćom ispune tableta.

Istražena je upotreba klipnog ekstrudera za izravnu izradu farmaceutskih oblika koji su sadržavali karbamazepin kao djelatnu tvar i poli(etilenglikol) (PEG 4000) kao vezivo. Razmotreno je i uključivanje laktoze kao punila. Zatim su ispitivana svojstva dobivenih filamenata te je zaključeno da su pogodna za proizvodnju lijekova s brzim oslobađanjem djelatne tvari (23).

Ispitane su mogućnost uporabe 3D printera temeljenog na metodi taložnog srašćivanja za izradu tableta s produljenim oslobađanjem djelatne tvari pomoću polivinil alkohola (engl. *polyvinyl alcohol*, PVA) (24, 25). U jednom istraživanju se kao djelatna tvar koristio prednizolon, a u drugom 4-ASA i 5-ASA (aminosalicilna kiselina). PVA filament stavljen je u otopinu djelatnih tvari koje su se pasivom difuzijom uklapale u polimerni matriks. Dobiveni filamenti ostali su nepromijenjenog oblika, a radovi su ukazali na potencijalnu važnost 3D printanja kao učinkovite i jeftine alternativne metode proizvodnje tableta s produljenim oslobađanjem djelatne tvari. Kroz daljne istraživanje je pokazan potencijal kombiniranja FDM metode 3D printanja s već uspostavljenim farmaceutskim procesima, uključujući korištenje jednostrukog rotirajućeg pužnog (vijčanog) ekstrudera i oblaganje filmom (11). Korišteni su polivinil alkohol te budezonid kao djelatna tvar. PVA je usitnjen, pomiješan s budezonidom i ekstrudiran te je smjesa podvrgnuta 3D printanju. Slično istraživanje je provedeno s paracetamolom kao djelatnom tvari te su 3D printanjem izrađeni oralni oblici s modificiranim oslobađanjem djelatne tvari u obliku kocke, piramide, valjka, kugle i torusa. Primjeri drugih

istraživanih oralnih farmaceutskih oblika, proizvedenih korištenjem različitih 3D metoda printanja, navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1. Oralni oblici lijekova izrađeni tehnologijom 3D printanja. Kapleta je tableta u obliku kapsule (prilagođeno prema literaturnom navodu (26)).

3D metoda printanja	Oralni oblik lijeka	Cilj	Djelatna tvar	Pomoćne tvari
Inkjet printanje	tableta	izrada lijeka s brzim oslobađanjem	paracetamol i žuti alizarin	PCL, PEO
	tableta	izrada erozijskog mehanizma s odgođenim oslobađanjem	klorfenamin i fluorescein	avicel PH301, metakrilna kiselina RLPO u etanolu ili acetonu ili PVP i Polisorbat 80 u deioniziranoj vodi
	orodisperzibilne tableta	izrada lijeka s brzim oslobađanjem	levetiracetam	MCC, glicerin, Polisorbat 80, sukraloza, polivinilpirolidon
FDM	kapleta	procjena mikrostrukture i karakteristika oslobađanja lijeka	paracetamol ili kofein	PVA
	kapleta	izrada lijeka kontroliranog oslobađanja	budezonid	PVA
	tableta	izrada lijeka modificiranog oslobađanja	4-ASA ili 5-ASA	PVA
	tableta	izrada lijeka kontroliranog oslobađanja	hidroklorotiazid	PVA
	tableta	izrada lijeka s brzim i produljenim oslobađanjem	teofilin	metakrilna kiselina ili HPC, TEC i triacetin
	tableta	izrada lijeka s produljenim oslobađanjem	prednizolon	PVA
	orodisperzibilni film	razvoj orodisperznih filmova	aripirazol	PVA
SLA	tableta	izrada lijekova pomoću SLA tehnologije	paracetamol ili 4-ASA	PEG-300

#### **14. Prednosti, nedostaci i primjena 3D tehnologije u proizvodnji lijekova**

U usporedbi sa standardnom proizvodnjom lijekova proizvodnja gotovog oblika lijeka tehnologijom 3D printanja nudi mnoge prednosti. Neke od njih su brza proizvodnja zbog brzog operativnog sustava, znatno uklapanje djelatne tvari sa puno većom preciznošću i točnošću posebno za izrazito potentne djelatne tvari koje se primjenjuju u malim dozama, smanjenje količine otpadnog materijala čime se smanjuje cijena proizvodnje, širok raspon upotrebe djelatnih tvari uključujući i slabo topljive u vodi, peptide i proteine, kao i djelatne tvari uske terapijske širine (27).

Glavna prednost 3D tehnologije leži u proizvodnji manjih serija lijekova s prilagođenom dozom, oblikom, veličinom i profilom oslobađanja djelatne tvari.

3D printani levofloksacin kao implantat je primjer lijeka složene mikrostrukture s pulsirajućim oslobađanjem djelatne tvari (28).

Još neke od prednosti razvoja 3D tehnologije printanja lijekova su: jednostavnost izrade lijeka, brza proizvodnja, relativno jednostavna upotreba kojom bi se u budućnosti omogućila *ex tempore* izrada personaliziranih lijekova u ljekarni. Također, ekonomičnost zbog niske cijene proizvodnje, manje potrošnje materijala i smanjene potrebe za radnom snagom (12).

Tablicom 2 prikazan je pregled prednosti i nedostataka tehnologije 3D printanja u proizvodnji lijekova (26).

Tablica 2. Prednosti i nedostaci proizvodnje lijekova tehnologijom 3D printanja (prilagođeno prema literaturnom navodu (26)).

<b>Prednosti</b>	<b>Nedostaci</b>
fleksibilnost doziranja	neprikladno za termonestabilne supstance
niska cijena i jednostavnost izrade	potreba za prevladavanjem tehničkih izazova
pogodno za djecu i bolesnike s disfagijom	rješavanje regulatornih zahtjeva
minimalna potreba za naknadnom obradom	
automatizirana proizvodnja	
mogućnost maskiranja okusa lijeka	

Proizvodnja prilagođenih i kombiniranih doza lijekova omogućena je prilagodljivim 3D dizajnom. Adherencija može biti izazov kada je riječ o djeci. Fleksibilnom tehnologijom 3D printanja ne samo da su doze precizne, već su i osigurane individualne želje djece kad je riječ o boji ili obliku. Uspjeh je 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 printera što omogućuje fleksibilan pristup doziranju prilagodbom površine, debljine i uklapanjem djelatne tvari. Minijature tablete različitih promjera također se mogu pripremiti 3D printanjem. 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 farmaceutskog oblika s potrebnih deset dimenzija i dozom za pojedinog pacijenta. Također, program bi mogao predvidjeti kinetiku oslobađanja na temelju površine i geometrije farmaceutskog oblika koji se printa. U takvom području još uvijek postoji potreba za detaljnim ispitivanjem dizajniranja farmaceutskog oblika s potrebnim profilom oslobađanja, budući da oblik i površina tiskane tablete utječu na profil oslobađanja. 3D printanje 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 opskrbljuje printerima (29).



## 1.5. Personalizirana farmakoterapija

Ključna prednost personaliziranih 3D lijekova je printanje lijekova prilagođenih doza što je nemoguće postići standardnim načinom proizvodnje lijekova. Lijekovi se izrađuju u skladu s godinama, težinom i životnim stilom pacijenta. Također, personalizirani 3D lijekovi mogu se prilagoditi pojedinom pacijentu oblikom i dozom, primjerice orodisperzibilne tablete u odnosu na konvencionalne tablete za pacijente koji ne žele sudjelovati u terapiji (30).

Isto tako, tehnologija 3D printanja je izvrsna za proizvodnju lijekova namijenjenih za dojenčad odnosno za malu grupu pacijenata. Proizvodnja tako malih serija lijeka bila bi izuzetno financijski prihvatljivija samim pacijentima.

U skupinama pacijenata pedijatrije i gerijatrije postoji potreba za prilagodbom gotovog oblika lijeka, npr. tableta u obliku haribo bombona (31), kao i za prilagodbom doze. Izrada politableta 3D tehnologijom prema bolestima svakog pojedinog pacijenta rezultira smanjenjem broja tableta koje pacijent treba uzimati.

Dakle, 3D printani lijekovi baziraju se na specifičnim potrebama svakog pacijenta, a ne na dosadašnjem principu prema kojem jedan lijek treba odgovarati svim pacijentima. To bi svakako pridonjelo 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.

Lomljenje tablete na dva ili čak na četiri dijela je uobičajena praksa koja ima utjecaj na neravnomjernu podijelu tablete što može pridonjeti neprimjerenom doziranju. Zbog toga implementacija 3D printanja može biti izuzetno korisna u razvoju personalizirane medicine.

Uvođenje 3D printera u bolnice kao i u ljekarne imalo bi višestruku korist. Kao što je već napomenuto posebno u pedijatriji, osim što je bitna doza, bitna je i boja, oblik, okus i količina lijeka za primjenu. Tako npr. u FDM metodi gdje je djelatna tvar uklopljena u polimerni matriks maskiranje okusa nije niti potrebno izvoditi.

Jedna od mogućnosti u budućnosti je printanje tableta na lokalnoj razini. Međutim glavna prepreka u tome je provjera kvalitete isprintanog lijeka i sigurnosti pacijenta te postoji mogućnost ilegalnog upada u informacijski sustav (9). Isto tako pacijenti bi trebali biti educirani za upotrebu printera i znati kako prepoznati kakvoću konačnog proizvoda te eventualne nedostatke u printanju.

S obzirom na sve navedeno, korisno bi bilo uvrstiti tehnologiju 3D printanja u izradi magistralnih pripravaka. FDM se čini najprikladnijom tehnikom za korištenje zbog visoke kakvoće gotovog farmaceutskog oblika i baze podataka s gotovim modelima farmaceutskih oblika lijekova (32).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

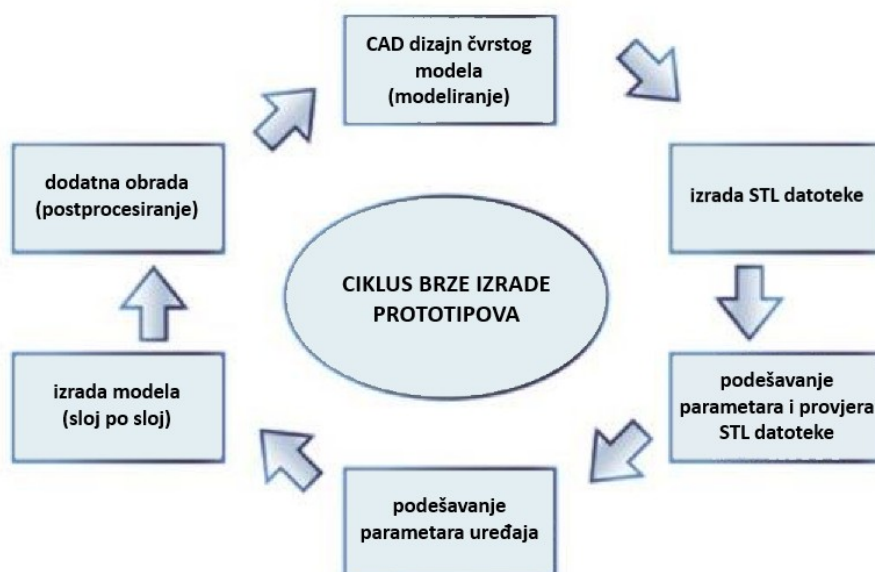
Cilj ovog specijalističkog rada je predstaviti 3D tehnologiju printanja lijekova. Dan je kratki uvid u same začetke i razvoj 3D tehnologije. Opisane su motivacije, prednosti, nedostaci i primjena 3D tehnologije u printanju lijekova. Dan je uvid u mogućnosti personalizirane farmakoterapije. Pregledno su opisane metode 3D printanja koje se koriste pri izradi lijekova. Opisani su farmaceutski oblici lijekova koji se mogu izraditi tehnologijom 3D printanja; terapijski sustavi za oralnu, transdermalnu, rektalnu i vaginalnu primjenu te 3D printani *in vitro* fizički i biološki sustavi za ispitivanje lijekova.

Dana je procjena razvoja i sam potencijal primjene 3D tehnologije u budućnosti, koja je strategija razvoja 3D printanja u farmaceutskoj industriji, kakav je ekonomski utjecaj, utjecaj na industriju i *ex tempore* izradu magistralnih lijekova te mogući problemi pri registraciji lijekova.

### 3. MATERIJALI I METODE-SUSTAVNI PREGLED SAZNAJNA O TEMI

#### 3.1. Tehnologije trodimenzionalnog printanja lijeka

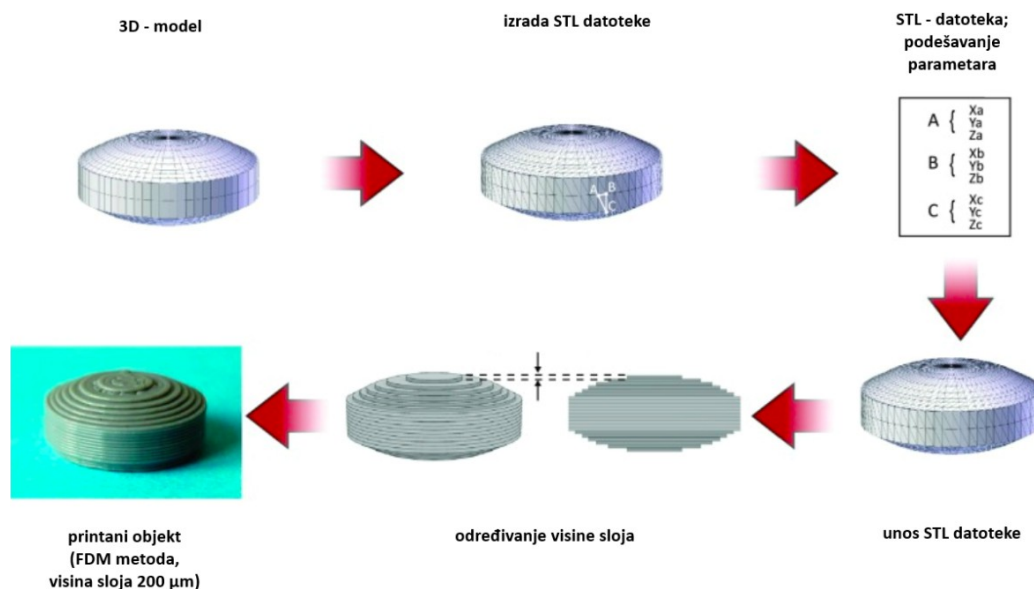
Prije same izrade 3D lijeka potrebno je poznavati fizikalno-kemijska svojstva sirovina od kojih se lijek izrađuje te način i put primjene odnosno farmaceutski oblik te u skladu s time odabrati tehniku brze izrade lijeka 3D printanjem. Ciklus izrade budućeg farmaceutskog oblika lijeka započinje dizajnom, odnosno ponajprije konceptom. Nakon usvojenog koncepta, izrađuju se preliminarne skice, tehnički nacrti te naposljetku i CAD datoteka, odnosno digitalni trodimenzionalni model predmeta. U procesu stvaranja CAD datoteke mogu se vršiti razna ispitivanja i analize predmeta. Nakon verifikacije oblika i dimenzija, izrađuje se prototip. Eventualni nedostaci prototipa se eliminiraju i ispravljaju u CAD datoteci. Ciklus izrade predmeta prikazan je na slici 4.



Slika 4. Ciklus izrade predmeta 3D tehnologijom (prilagođeno prema literaturnom navodu (22)).

Nakon izrade modela u CAD alatu, potrebno ga je eksportirati u standardni mozaik jezik (STL datoteku) kako bi se takva datoteka pripremila za različite tehnike brze izrade prototipa, odnosno različite tipove uređaja. STL format osmislila je 1989. godine tvrtka 3D Systems. Naziv

STL dobiva na temelju procesa stereolitografije, a spominje se i kao skraćenica od engl. *Standard Triangulation Language*. STL datoteka je prikaz geometrije trodimenzionalnih površina u obliku trokuta, odnosno mreža trokuta koja okružuje (omeđuje) CAD model. Površina takvih modela je razbijena u serije manjih trokuta, tzv. lica (engl. *Faces*), koji imaju određen smjer i orijentaciju. Takvi trokuti su opisani trima točkama u prostoru. Datoteka u takvom obliku koristi se za izrezivanje slojeva modela horizontalnih poprečnih presjeka. Priprema STL datoteke, odnosno prikaz modela u mrežnom obliku, mora biti optimalna za izradu modela, tj. mreža koja je izgrađena od tzv. lica, mora biti toliko gusta da zadovolji traženu kvalitetu površine. Neki uređaji mogu prihvatiti STL datoteku direktno u interni program uređaja gdje se datoteka doraduje, tj. priprema za proces izgradnje fizičkog modela. Na tržištu postoje aplikacije za pripremu različitih CAD formata u STL datoteku. Te aplikacije služe za analizu, popravljjanje i optimizaciju 3D modela, rezanje modela na slojeve, pozicioniranje i orijentaciju modela u komori i postavljanje potporne konstrukcije. Nakon što je STL datoteka importirana u uređaj podešavaju se parametri uređaja (Slika 5.)

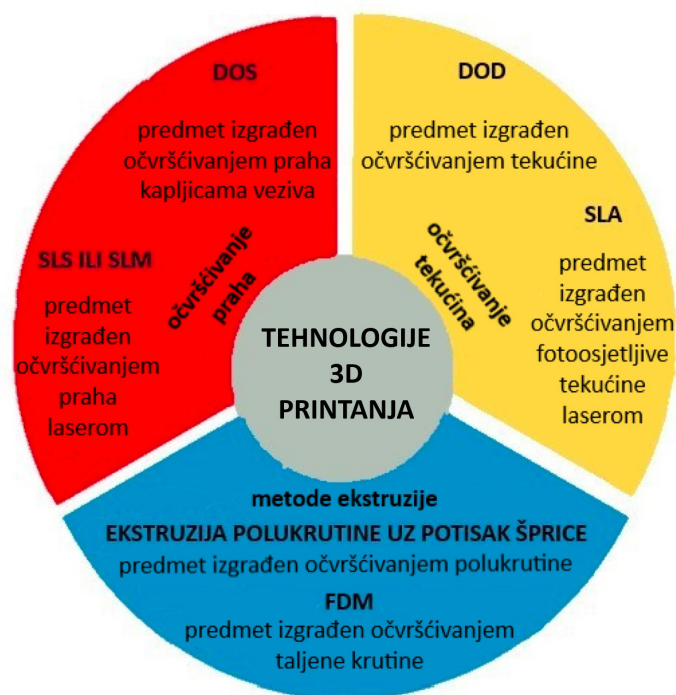


Slika 5. Proces 3D printanja; od modela do konačnog predmeta (prilagođeno prema literaturnom navodu (1)).

Postoje razne metode 3D printanja pa tako i više vrsta 3D printera. Osnovna razlika među printerima je način na koji grade slojeve pri izradi željenog predmeta. Različite metode za svoj rad koriste i različite materijale od kojih neki tope materijal kako bi dobili slojeve, neki očvršćuju prah dok neki slažu tanke slojeve materijala pa ih spajaju u jednu cjelinu.

Iako je razvijen veliki broj tehnoloških metoda 3D printanja predmeta, dobro je istaknuti sljedeće tri kao osnovne: metoda očvršćivanja praha (engl. *powder solidification*), metoda očvršćivanja tekućine (engl. *liquid solidification*) i metoda ekstruzije (engl. *extrusion*) (1, 33).

Na slici 6 prikazane su 3D tehnologije printanja za izradu lijekova.



Slika 6. Tehnologije 3D printanja za izradu lijekova (prilagođeno prema literaturnom navodu (1)).

### **3.1.1. Metode očvršćivanja praha**

#### **3.1.1.1. DOS metoda**

DOS je bila primarna tehnološka metoda kojom su se počeli izrađivati lijekovi. Takvom tehnološkom metodom glava printera raspršuje kapljice veziva, npr. polivinil alkohola ili maltodekstrina, po površini praškastog materijala (8). Glava printera prelazi preko praha prema dobivenim podacima po x i y osi pri određenoj brzini, određenom pokretu i određenom veličinom kapi. Rezultat toga je srašćivanje (sinteriranje) praškastog materijala, odnosno stvaranje čvrstih čestica. Nakon svakog izgrađenog sloja platforma s praškom se spušta te valjak zaglađuje prah iznad površine sloja prije stvaranja sljedećeg sloja (Slika 7.). Glava printera može biti termalna ili piezoelektrična. Djelatna tvar ili pomoćne tvari mogu biti otopljene ili dispergirane u tekućem vezivu ili pak mogu biti raspodjeljene u prahu. Takva metoda često se koristi za izradu lijekova jer je slična klasičnom proizvodnom postupku granuliranja te se koristi za izradu čvrstih oralnih oblika lijekova. Prednost metode je što se može točno prilagođavati doza djelatne ili pomoćne tvari na površini praha kako bi se mogli izraditi različiti odjeljci s različitim sastavom lijeka ili načinom djelovanja (1, 21).

Visina sloja ovisi o veličini čestica, rahlosti praha, vlažnosti praškastog materijala kao i o sili koherencije između čestica i između čestica i glave printera.

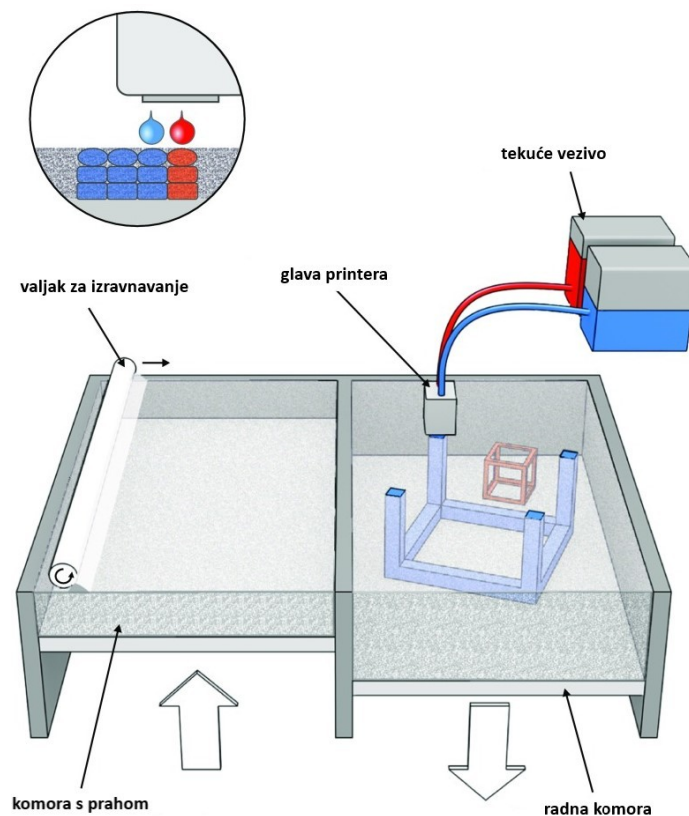
Sastojci boje, otapala, djelatne ili pomoćne tvari mogu promijeniti viskoznost, veličinu kapi i utjecati na učinkovitost spajanja čestica praha. U razvoju lijeka procesni parametri kao veličina kapi, brzina printanja, udaljenost od sloja praha, mogu utjecati negativno na mehaničku čvrstoću lijeka. Nakon printanja slijedi proces sušenja te uklanjanja viška otapala i praha (1, 21).

DOS metoda se koristi za izradu implantata s levofloksacinom, za izradu klorferinamin tableta s prilagođenim oslobađanjem lijeka te za acetominopen tablete s linearanim profilom oslobađanja djelatne tvari (28).

DOS metoda se koristi za izradu brzo raspadajućih orodisperzibilnih tableta lijeka u dozama i do jednog grama.

Upravo takvom metodom je komercijalizirana *ZipDose* tehnologija od strane *Apresia Pharmaceuticals* i prvi printan lijek *Spritam*. To je orodisperzibilna tableta koja se raspada unutar par sekundi i sadrži antieptik lijek levetiracetam.

Prednost takve metode je kontrolirana količina kapljica te mogućnost postizanja različitih oblika i veličina lijeka, dok je nedostatak mala količina komponentata kojih se može staviti u sustav (9).



Slika 7. Slikoviti prikaz DOS metode (prilagođeno prema literaturnom navodu (1)).



### 3.1.1.2. Selektivno lasersko srašćivanje (SLS)

Tehnološka metoda bazirana je na selektivnom sjedinjenju praškastog materijala u čvrsti oblik pod utjecajem laserskog zračenja (Slika 8). Laser prelazi preko čvrsto zbijenog materijala u prahu prema dobivenim podacima po x i y osi. Rezultat zajedničkog djelovanja lasera i površine praškastog materijala je srašćivanje odnosno stvaranje tvrde krutine iz čestica praha. Nakon svakog izgrađenog sloja platforma s prahom se spušta te valjak zaglađuje prah iznad površine sloja prije sljedećeg prolaza lasera. Uz pomoć lasera formira se novi sloj koji se spaja s prethodnim. Slojevi mogu biti tanki i do nekoliko tisućinki milimetra. Komora za izgradnju je u potpunosti zabrtvljena kako bi se održavala potrebna temperatura specifične točke taljenja materijala stalnom. Nakon završenog procesa cijela posuda s praškom, kao i višak praha, uklanja se sa stroja te se dobija željeni predmet (1, 21-23, 26).

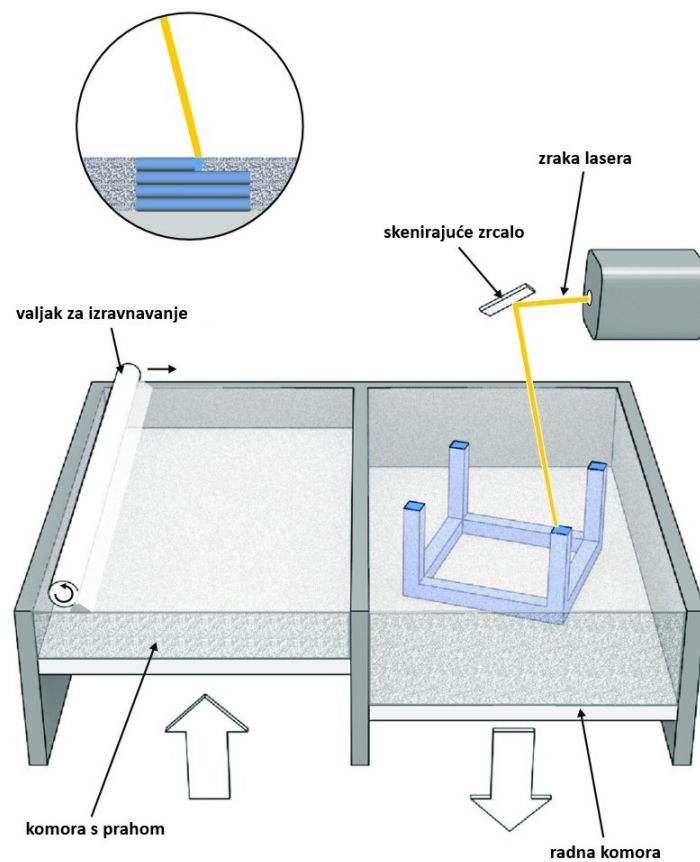
Proces koji uključuje SLS tehnologiju ima vjerojatno najveći raspon dostupnih materijala, budući da se mnoštvo metala može sinterirati. Ovo je osobito točno za čiste metale proizvedene u izoliranim i sterilnim uvjetima.

Prednost takve tehnike su bolja mehanička svojstva dobivenog modela kao i brži ispis u odnosu na stereolitografiju. Može se koristiti velik broj materijala i nije potrebna potporna konstrukcija zbog okolnog praha.

Glavni nedostatak je u nekonzistentnosti površine isprintanog predmeta. Također, nepraktično je što uređaj zahtjeva zaštitnu atmosferu te je cijeli sustav prilično velik i zauzima puno prostora. Materijal praha se zagrijava prije samog početka procesa srašćivanja i potrebno ga je nakon završetka procesa postepeno hladiti kako bi se izbjegle nagle promjene temperature što zahtijeva puno vremena, a ovisi o samom volumenu komore za printanje. Sljedeći nedostatak je nestabilnost djelatne tvari nakon izlaganja energiji laserskog zračenja. Bez obzira na nedostatke, SLS metoda se koristi za izradu čvrstih farmaceutskih oblika lijekova. SLS tehnologija ima potencijala za izradu poroznih, brzo raspadajućih tableta.

Dva polimera, hidroksipropil metilceluloza (HPMC E5) i vinilpirolidonevinil acetat kopolimer (Kollidon® VA 64), odvojeno se pomiješaju s 5% paracetamola i 3% Candurin® Gold Sheen boje. Takve praškaste smjese praha podvrgavaju se SLS printanju, što rezultira izradom tablete. Printane tablete s profilom oslobađanja djelatne tvari proizvedene su prilagođavanjem brzine laserskog skeniranja 3D printera.

Praksa je pokazala da je SLS prikladna metoda za izradu tableta s brzim oslobađanjem djelatne tvari te da se SLS metoda može koristiti u daljnjem razvoju izrade farmaceutskih oblika lijekova (34).



Slika 8. Slikovit prikaz SLS metode (prilagođeno prema literaturnom navodu (1)).

### 3.1.2. Metode očvršćivanja tekućine

#### 3.1.2.1. DOD metoda

Kap tekućeg materijala pada u tankom sloju na podlogu potporne konstrukcije gdje se pod utjecajem zraka ili svjetla visoke energije očvršćuje u krutinu, a zatim se svaki sljedeći sloj stvara kapanjem tekućine po prethodno očvršnutom sloju tekućine (Slika 9.).

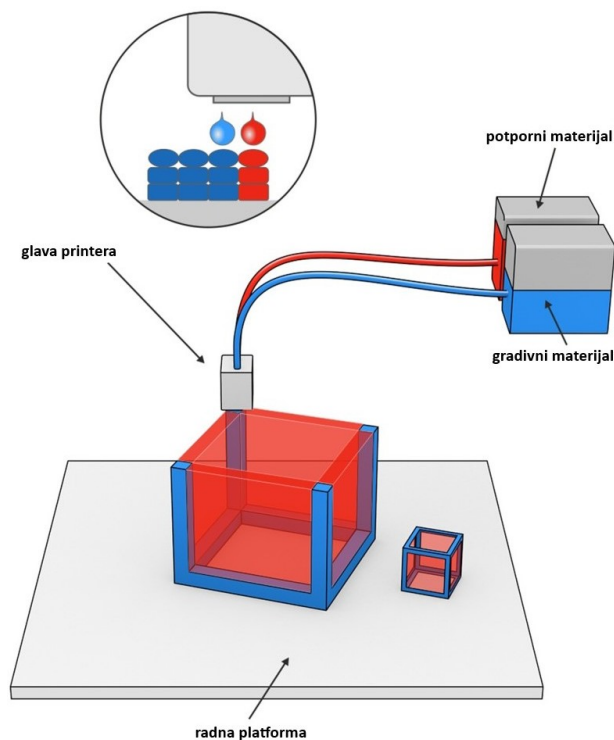
Takva metoda zahtijeva dodatak potpornog materijala za izgradnju predmeta. Glava printera se miče uzduž x i y osi, a platforma se miče uzduž z osi s obzirom na visinu stvorenog sloja materijala. Za formuliranje lijekova prilagođenog oslobađanja koriste se voskovi (1).

Proizvedena je tableta s geometrijom saća s *inkjet* tehnologijom bez upotrebe otapala, gdje je nosioc djelatne tvari otopljeni pčelinji vosak, a djelatna tvar fenofibrat. Geometrija saća je mijenjana veličinom stanica saća te je na taj način mijenjana površina s koje se oslobađa djelatna tvar i kontroliran je profil oslobađanja djelatne tvari te zbog toga nije bilo potrebe za mijenjanjem doziranja lijeka (35).

Fotoosjetljivi polimeri koriste se za izradu lijekova DOD metodom, a očvršćivanje fotopolimernog materijala se događa pod utjecajem UV svjetla. Tako su izrađene tablete od smole s ropinirol HCl, polietilenglikol diakrilat (PEGDA) i Irgacurrom 2959 kao fotoinicijatorom uz smanjenje prisutnost kisika. Prosječno vrijeme printanja tablete mase 14 mg i dijametra 5,02 mm, visine 0,72 mm je četiri minute. Formirala se amorfna struktura u kojoj se djelatna tvar oslobađala kroz šest sati. U ovoj tehnici je jako važno uklanjanje nevezanog polimera i aktivatora polimerizacije. Toksičnost komponenata se mora uzeti u obzir prilikom izrade lijeka kao i korištenje UV svjetla koje utječe na stabilnost djelatne tvari (36).

Faktori koji utječu na DOD metodu su: veličina kapi, povezivanje kapi, hlađenje, interakcija i očvršćivanje kapi, itd.

Prednost takve metode je mogućnost proizvodnje veće količine lijeka, dok je nedostatak kompliciranija implementacija DOD metode u industrijski postupak izrade (9).



Slika 9. Slikovit prikaz DOD metode (prilagođeno prema literaturnom navodu (1)).

### 3.1.2.2. Stereolitografija (SLA)

SLA je jedna od najraširenijih metoda brzog stvaranja prototipa, a ujedno je bila prva komercijalno dostupna tehnologija 3D printanja u svijetu.

Stereolitografija je tehnologija koja se bazira na fotopolimernim smolama koje se očvršćuju kada su izložene laserskom izvoru. To je složen proces koji se jednostavnije može prikazati pomoću kade napunjene fotoosjetljivom smolom te pokretnom platformom iznutra (Slika 10). Laserska zraka se usmjerava po x i y osi po samoj površini fotoosjetljive smole prema podacima dobivenim iz stroja, tj. STL datoteke. Fotoosjetljiva smola se očvršćuje na mjestu koje je laserska zraka osvijetlila. Nakon što je jedan sloj izgrađen, platforma unutar posude se spušta po z osi te se dalje ponovno primjenjuju laserske zrake. Postupak se nastavlja sve dok cijeli model nije gotov nakon čega se platforma podiže i model se uklanja (1, 21-23, 26).

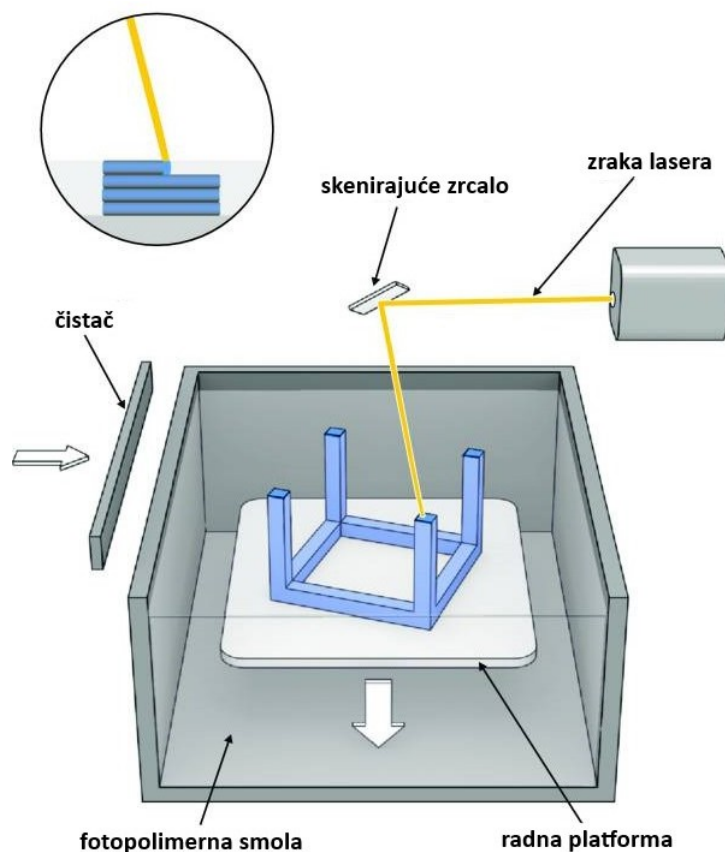
Zbog same prirode stereolitografije potrebne su potporne strukture kako bi se omogućilo pridržavanje dijelova predmeta tijekom njegove izrade, koje se kasnije uklanjaju ručno ili automatski. Prateći softver uređaja sam kreira potpore na mjestima na kojima su potrebne. Potpore ujedno služe i sprječavanju adhezije materijala direktno na površini printera te omogućuju lakše uklanjanje predmeta s uređaja. Nakon skidanja potpora predmet se stavlja u ultraljubičastu komoru kako bi se u potpunosti osušio.

Uređaji koji koriste ovakvu tehnologiju uglavnom se sastoje od četiri glavna dijela: računala za obradu podataka i kreiranje slojeva, kontrolnog računala za nadzor procesa, prostora za modeliranje i laserske jedinice. Laseri korišteni u stereolitografiji emitiraju valnu duljinu u ultraljubičastom spektru. Najčešće se koriste laseri na bazi kristala.

Stereolitografija je općenito prihvaćena kao jedna od najpreciznijih metoda 3D printanja s dobrom kvalitetom površine, ali ograničava ju primjena dodatne obrade te stabilnost materijala, što može dovesti do krhkosti modela (1, 26).

Prednost stereolitografije je u izradi predmeta s glatkom površinom, stabilnom i u potpunosti automatiziranom procesu koji se ne može prekinuti bez nadzora. Stereolitografija ima dosta veliku rezoluciju te može reproducirati raznobojne, kvalitetne i precizne prototipove s kompleksnim detaljima. Nedostatak je, međutim, što fotopolimerna smola s vremenom apsorbira vodu što može rezultirati izvijanjem modela, osobito na tanjim dijelovima. Materijali pogodni za ovu tehnologiju, iako mogu biti različitih boja, moraju biti fotoosjetljivi što ograničava sam izbor. Između ostalog, fotoosjetljivi materijali nisu pogodni za toplinska ispitivanja te testove trajnosti. Pojedini dijelovi unutar modela mogu biti nakon printanja posljednjeg sloja još uvijek mekani, što zahtjeva završnu obradu u ultraljubičastoj komori. Takvom tehnologijom moguće je kreirati modele velikih dimenzija, no to onda znatno povećava cijenu končnog proizvoda.

SLA metodom izrađene su tablete s karakteristikama produljenog oslobađaja djelatne tvari. Korišten je polietilen glikol diakrilat (PEGDA) kao monomer, a kao fotoinicijator korišten je difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfin oksid. Korištene su aktivne suspatnce 4-aminosalicilna kiselina (4-ASA) i paracetamol. Tablete su uspješno izrađene i formulacije s različitim svojstvima su proizvedene dodavanjem polietilen glikola 300 (PEG 300) u otopinu za printanje. Uklapanje paracetamola i 4-ASA u tabletama bilo je 5,69% odnosno 5,40%. SLA tehnologija omogućuje proizvodnju tableta sa specifičnim profilima produljenog oslobađanja djelatne tvari. U budućnosti bi takva tehnologija mogla postati proizvodna tehnologija za izradu oralnih oblika lijekova, za industrijsku proizvodnju ili čak za personaliziranu proizvodnju (37).



Slika 10. Slikovit prikaz procesa izrade predmeta stereolitografijom (prilagođeno prema literaturnom navodu (1)).

### 3.1.3. Metode ekstruzije materijala

Dvije osnovne metode koje se koriste za izradu lijekova su:

- ekstruzija polučvrstog materijala ili poluotopljenog materijala (gelovi, paste) na sobnoj ili povišenoj temperaturi,
- ekstruzija otopljenog termoplastičnog materijala, filamenta.

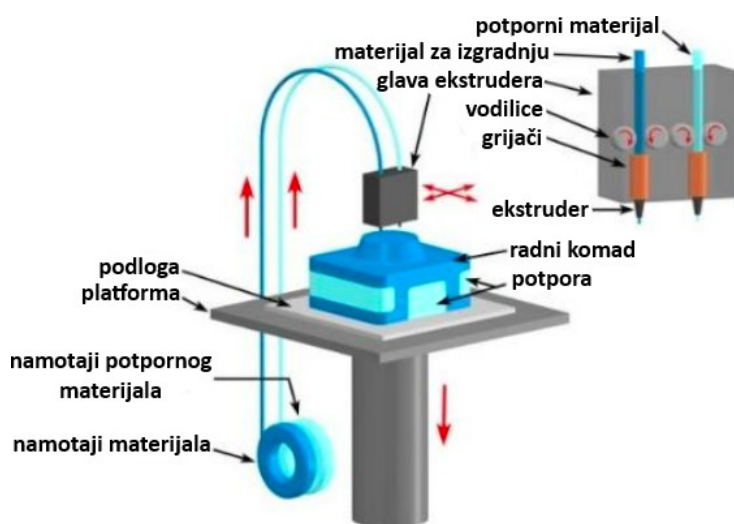
U obje metode materijal je istiskivan kroz mlaznicu printera i postavlja se u slojevima površine radne platforme (Slika 11.).

Definirana dimenzija printanog materijala ovisi o udaljenosti između glave printera i radne površine kao i o promjeru mlaznice printera. Navedeni parametri zajedno s brzinom printanja utječu na kvalitetu printanog predmeta. Sljedeći sloj se gradi nakon što se duž z osi pomakne glava printera ili radna platforma na visinu sloja.

#### 3.1.3.1. Taložno srašćivanje (FDM)

Tehnologija modeliranja rastaljenim deponitima u literaturi se može još naći i pod nazivom *modeliranje odlaganjem taline*. Razvijena je i patentirana početkom 1990-ih godina. Razvila ju je i patentirala tvrtka *Stratasys*. Tehnologija se bazira na izradi predmeta pomoću čvrstih taljenih materijala, filamenta na principu ekstruzije kroz mlaznicu (engl. *Extruder*). Mlaznica je zagrijana te se dobavljeni materijal tali i nanosi u slojevima. Tijekom nanošenja materijala mlaznica se giba u x-y ravnini ravnomjerno istiskujući materijal. Nakon završetka nanošenja jednog sloja, radni stol vrši pomak po z osi te započinje nanošenje idućeg sloja. Širina filamenta se kreće od 1,75 mm do 2,85 mm - 3 mm što je prilagođeno standardnim print glavama. (1). S obzirom na to da se dovod materijala vrši kroz mlaznicu i izravno se nanosi na prethodno očvršćeni sloj, mala je količina neiskorištenog materijala. Osnovni materijali koji se koriste u takvome procesu su razne vrste polimera ili voska.

Termoplastični polimeri koji se koriste su akrilonitril butadien stiren (engl. *Acrylonitrile butadiene styrene*, ABS), polilaktična kiselina (engl. *Polylactic acid*, PLA), polistiren visoke žilavosti (engl. *High Impact Polystyrene*, HIPS), polietilen tereftalat glikol-modificirani (engl. *Polyethylene terephthalate glycol-modified*, PET-G) i najlon. Komercijalno su dostupni medicinski polimeri kao što je PLA dok polimeri s uklopljenom djelatnom tvari za izradu lijekova nisu još komercijalno dostupni. Mora se uzeti u obzir toplinska stabilnost uklopljene djelatne tvari prilikom izrade lijekova. Proces se odvija na način da se filamenti istiskuju do grijaćeg elementa gdje se tope i takvi istiskuju kroz mlaznicu printera pri temperaturi iznad temperature staklastog prijelaza ( $T_g$ ) polimera. Za očvršćivanje je potrebno manje od sekunde. Otvor mlaznice je 0,2 mm - 0,5 mm i utječe na rezoluciju printanog predmeta (1, 21-24, 26).



Slika 11. Slikoviti prikaz FDM metode (prilagođeno prema literaturnom navodu (21)).

Printer najčešće, no ne i nužno, u svojoj konstrukciji sadrži uskladištena dva materijala, jedan za izradu predmeta dok drugi služi za potpornu konstrukciju. Postoje lomljive potporne konstrukcije i one koje se otapaju u vodi. Lomljive konstrukcije se koriste kod izrade većih predmeta jer je manja vjerojatnost uništavanja potpore. Topljive konstrukcije se koriste za potporu manjih dijelova koji su teže dostupni te su jednostavniji za čišćenje. U jednom ciklusu

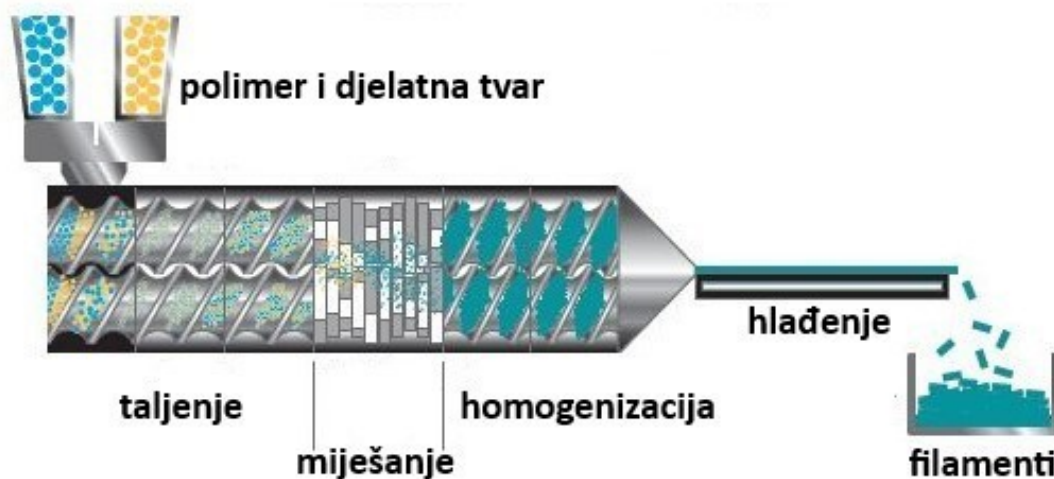


može se izrađivati više predmeta, ukoliko ih se postavi na različite pozicije, no to povećava vrijeme trajanja printanja. Kako bi se dobile različite širine položenog depozita mogu se mijenjati mlaznice. Najčešće se za polaganje materijala koriste mlaznice otvora 0,3 mm i 0,6 mm. Za polaganje potpornog materijala najčešće se koriste mlaznice otvora od 0,5 do 3,8 mm. Prema tome, širina nanesenog sloja varira u ovisnosti o širini otvora mlaznice. Prednost ekstrudiranja paste paracetamola uz potisak kroz špricu je izostanak razgradnje tvari izbjegavanjem visokih temperatura i UV svjetla. Ekstrudiranje je stara tehnika koja se koristi već duže vrijeme te ima sljedeće nedostatke: gruba rezolucija u odnosu na *inkjet*, SLS ili SLA printere, neprikladnost za materijale osjetljive na vlagu (razgradnja) te postoji mogućnost odvajanja faza.

Filamenti se izrađuju inovativnom tehnologijom, ekstruzijom taljenja (engl. *Hot-Melt Extrusion*, HME). Prednosti u odnosu na ostale konvencionalne proizvodne postupke su kraće vrijeme proizvodnje, veća iskoristivost polaznih materijala, mogućnost obrade polaznih materijala bez upotrebe otapala, lakoća povećanja na veće veličine serije od laboratorijskih te primjena u proizvodnji šireg spektra farmaceutskih oblika namijenjenih za oralnu i transdermalnu primjenu.

Ekstruzijski barel sastoji se od više zona u kojima se može odvijati miješanje i raspodjela čvrstih polaznih materijala (lipida i djelatne tvari), taljenje i crpljenje taline u iduću fazu obrade. Pužni (vijčani) ekstruder se može sastojati od jednostrukog ili dvostrukog rotirajućeg ekstrudera. Jednostruki ekstruderi pronalaze svoju primjenu u obradi plastičnih materijala dok su dvostruki rotirajući ekstruderi namijenjeni za obradu više vrsta materijala te nalaze primjenu u farmaceutskoj industriji. Rotirajući ekstruderi sastoje se od više modularnih zona od kojih svaka ima svoju ulogu u procesu bilo da se radi o miješanju, taljenju ili oslobađanju konačnog

materijala. Dvostruki rotirajući ekstruder omogućuje bolje miješanje i disperziju čestica lipida i lijeka kako bi se postigla što bolja distribucija čestica prije procesa taljenja (Slika 12.).



Slika 12. Izrada filamenata HME metodom (prilagođeno prema literaturnom navodu (38)).

Taljenje se postiže blagim zagrijavanjem stijenki ekstruzijskog barela dok se najveća količina energije potrebne za taljenje lipida postiže upravo okretanjem rotirajućih ekstrudera. Na ekstruzijski barel može se spojiti i dovod vodene otopine surfaktanta koji se spaja u zonama nakon nastanka taline (39).

Materijali koji se koriste za pripremljanje filamenata su polivinil alkohol dronedaron-hidroklorid kao djelatna tvar te sorbitol kao plastifikator. Pripreve se dvije smjese koje se razlikuju po veličini čestica PVA. Jedna smjesa sadrži PVA čestice promjera manjeg od 2500  $\mu\text{m}$  (F2500), a druga PVA čestice promjera manjeg od 710  $\mu\text{m}$  (F710). Filamenti su dobiveni procesom ekstruzije pri čemu je temperatura bila ključan parametar. Ispitan je utjecaj temperature na proces ekstruzije i zaključeno je da pripremljenim smjesama najbolje odgovara temperatura od 145°C. Iz dobivenih odstupanja vidljivo je da je smjesa koja sadrži čestice PVA manje veličine pogodnija za proizvodnju filamenata procesom ekstruzije zbog boljeg miješanja s dronedaron-hidrokloridom (40).

Proces printanja s dvije glave omogućuje istovremeno printanje dva materijala različitih tališta. Tako su izrađene tablete odgođenog djelovanja; baza od teofila s PVP polimerom printana s jednim ekstruderom dok je s drugim printana ovojnica Eudragit L. (41).

Još jedan primjer su izrađene duotablete (engl. *DuoTablet*) odnosno tablete s dvofaznim oslobađanjem djelatne tvari FDM metodom i printerom s dvostrukom glavom. Unutarnji i vanjski dio tablete su izrađeni od glipizid-PVA filameta, međutim svaki dio sadrži različit udio djelatne tvari; 4,8% i 2,2% (42).

Također ova metoda se koristi za izradu orodisperzibilnih tableta gdje se dobiva amorfna struktura djelatne tvari prilikom izrade filamenata. Djelatna tvar može biti taljena i/ili otopljena u polimernom matriksu ovisno o svojstvima matriksa i procesnim parametrima, a što onda posljedično utječe na brzinu otapanja tablete (43).

Prednosti FDM metode su: smanjena potrošnja energije, ne korištenje lasera, jeftini uređaji i niski troškovi održavanja, nema posebnih zahtjeva za ventilacijom i hlađenjem, jednostavna primjena, mogućnost izrade više prototipova u jednom ciklusu, zanemarivo rasipanje materijala, postojanost oblika.

Nedostatak FDM metode je nestabilnost filamenata tijekom duljeg stajanja što može dovesti do rekristalizacije djelatne tvari što pak utječe na mehanička svojstva filamenata, odnosno na promjene u talištu te se time povećava osjetljivost predmeta na mehaničke udarce.

### **3.1.3.2. Ekstruzija polukrutina**

Za printanje polukrutina odnosno gelova i pasta potrebna je modifikacija glave FDM printera. Materijal se potiskuje pod tlakom (engl. *Pneumatic Extrusion*, PE) te potiskivanjem uz snagu

primjerice kroz špricu (engl. *Syringe Extrusion*, SE). Prednost ove metode je izrada gotovog oblika lijeka u visokim dozama, dok je nedostatak proces sušenja koji slijedi nakon printanja, a koji može negativno utjecati na samu kvalitetu završnog proizvoda.

Takvom metodom su izrađene tablete s trenutnim oslobađanjem paracetamola kao i plutajuće tablete s dipiridamolom (1).

Sustav sa više šprica omogućava izradu politableta, koja sadrži tri do pet djelatnih tvari u istoj tableti sa različitim kinetikama oslobađanja djelatnih tvari (1).

### **3.2. Oralni farmaceutski oblici izrađeni tehnologijom 3D printanja**

Farmaceutski oblici prilagođenog oslobađanja djelatne tvari izrađeni su kako bi se omogućilo doziranje lijeka jednom do dva puta dnevno. Oblici s produljenim oslobađanjem koriste se kako bi se postigla kontinuirana koncentracija djelatne tvari u plazmi tijekom duljeg vremena, dok oblici odgođenog oslobađanja djelatne tvari služe za dostavu djelatne tvari na specifično mjesto u probavnom sustavu. Bolju farmakokinetičku reproducibilnost od jednostavnih, jediničnih sustava pokazuju farmaceutski oblici koji se sastoje od više manjih podjedinica, odnosno višejedinični sustavi, npr. duotablete i polipil tablete.

Pojam “pripravak prilagođenog oslobađanja (eng. *modified-release*) djelatne tvari” koristi se za pripravke koji mijenjaju vrijeme i/ili brzinu oslobađanja djelatne tvari. Farmaceutski je oblik prilagođenog oslobađanja definiran kao “oblik kojemu su vrijeme oslobađanja djelatne tvari i/ili mjesto oslobađanja djelatne tvari odabrani radi osiguravanja udobnosti primjene i terapijskih ciljeva, a što ne omogućuju konvencionalni farmaceutski oblici (npr. otopine, masti) ili oblici trenutnog oslobađanja (eng. *immediate-release*) djelatne tvari.”

Razlikuje se nekoliko vrsta pripravaka prilagođenog oslobađanja djelatne tvari:

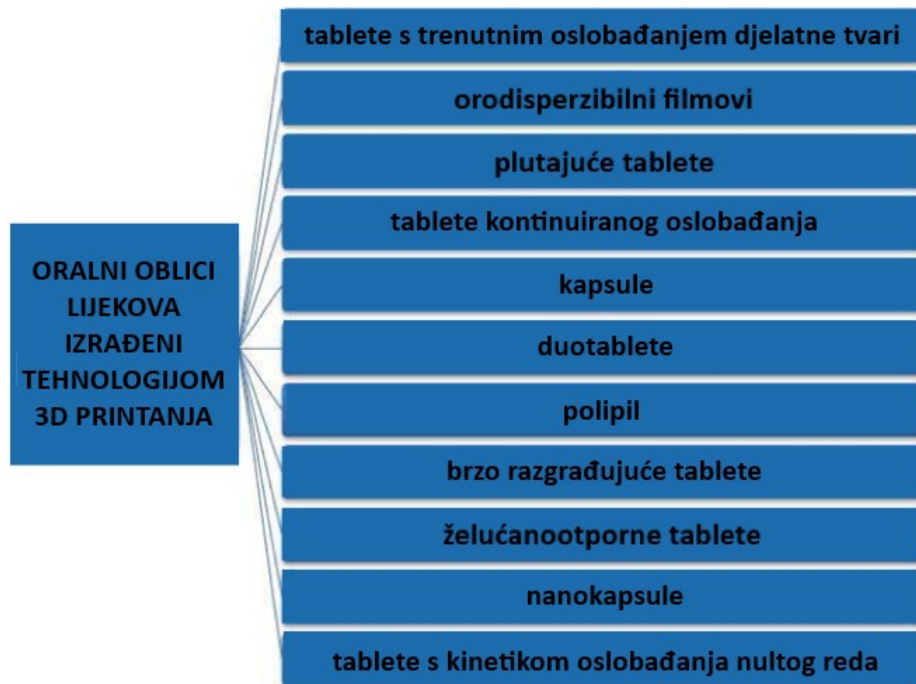
1. Pripravci produljenog oslobađanja (eng. *extended-release*) djelatne tvari su farmaceutski oblici koji omogućuju najmanje dvostruko smanjenje učestalosti doziranja u usporedbi s farmaceutskim oblikom trenutnog oslobađanja djelatne tvari.

Pripravci produljenog oslobađanja djelatne tvari su: pripravci kontroliranog oslobađanja (eng. *controlled-release*) djelatne tvari, pripravci kontinuiranog (ravnomjernog) oslobađanja (eng. *sustained-release*) djelatne tvari, pripravci produljenog učinka (eng. *long-acting*) djelatne tvari.

2. Pripravci odgođenog oslobađanja (eng. *delayed-release*) djelatne tvari. Farmaceutski oblik iz kojeg se određeni udio ili udjeli djelatne tvari oslobađaju u vremenu ili vremenima različitim od vremena koje slijedi ubrzo nakon primjene oblika. Moguće je oslobađanje jednog udjela djelatne tvari brzo nakon primjene oblika. Najčešći su primjeri pripravaka odgođenog oslobađanja djelatne tvari oralni pripravci sa želučanootpornom ovojnicom.

3. Pripravci ciljnog oslobađanja (eng. *targeted-release*) djelatne tvari. Farmaceutski oblik iz kojega se djelatne tvari oslobađaju na mjestu ili u blizini mjesta njegovog učinka (npr. eng. *site-specific release*: u pojedinim organima ili tkivima; eng. *receptor-targeting*: na određenim receptorima). Pripravke ciljnog oslobađanja djelatne tvari karakterizira trenutno ili produljeno oslobađanje djelatne tvari. Pripravci prilagođenog oslobađanja djelatne tvari izrađeni su za različite načine primjene na osnovu fizičko-kemijskih, farmakoloških i farmakokinetičkih svojstava djelatne tvari kao i svojstava pomoćnih tvari korištenih za izradu takvih oblika (44).

Na slici 13. su prikazani oralni oblici lijekova koji su izrađeni tehnologijom 3D printanja, a u tablici 3. su navedeni neki od dosad printanih oralnih farmaceutskih oblika lijekova korištenjem različitih 3D metoda (6, 12, 13, 45-48).



Slika 13. Farmaceutski oblici lijekova za oralnu upotrebu izrađeni tehnologijom 3D printanja (prilagođeno prema literaturnom navodu (49)).

Tablica 3. Primjeri oralni oblika lijekova printanih raznim 3D metodama (prilagođeno prema literaturnim navodima (6, 12, 13, 45-48)).

3D metoda printanja	Farmaceutski oblik	Djelatna tvar	Pomoćne tvari
FDM	tableta	felodipin	PEG, PEO, Tween 80, Eudragit EPO
UV <i>injet</i>	tableta	ropinirol	Poli (etilen glikol diakrilat)
FDM	kapleta	acetoaminofen, kafein, budesonid	PVA filament
FDM	kapsula	acetoaminofen	PLA filament, HPC, PEG 1500, polivinil alkohol, polietilen glikol graft kopolimer, Brilliant blue
Ekstruzija uz potisak	dvoslojne tablete	guaifenesin	HPMC, poli(akrilna) kiselina, mikrokristalična celuloza, natrij škrob glikolat
Ekstruzija uz potisak	polipil	aspirin, hidrokloriazid, atenolol, natrij pravastin, ramipril	PVP, laktoza, D-manitol, HPMC, natrij škrob glikolat, voda, celuloza acetat, PEG 6000, aceton, DMSO
DOS	ODT	acetoaminofen	koloidan silikon dioksid, PVP K30, laktoza, manitol, žutilo alizarin

### 3.2.1. Tablete s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari

Tablete s trenutnim oslobađanjem imaju svojstva brzog otapanja i brzog raspadanja te oslobađaju djelatnu tvar neposredno nakon primjene kako bi se postigla brza i potpuna sistemska apsorpcija. Takvo trenutno oslobađanje lijeka rezultira njegovom relativno brzom apsorpcijom i nastupom farmakodinamičkog učinka (50).

Prvi koji su ispitali mogućnosti SLS metode za proizvodnju oralnih oblika tableta su Goyanes i sur. (51). SLS metodom su ispitana dva termoplastična polimera farmaceutске čistoće, Kollicoat IR (75% polivinil alkohol i 25% polietilen glikol kopolimer) s karakteristikama trenutnog oslobađanja djelatne tvari i Eudragit L 100-55 (50% metakrilna kiselina i 50% etil akrilat kopolimer) s karakteristikama prilagođenog oslobađanja djelatne tvari. Zatim su SLS metodom ispitani svaki od polimera u kombinaciji s 5% paracetamola (51).

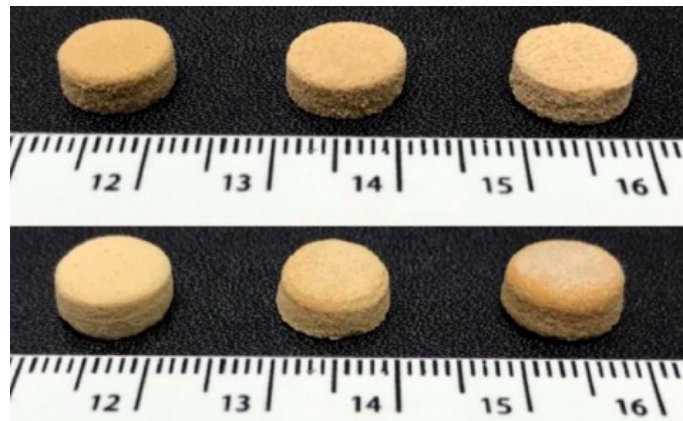
Kako je već navedeno ranije SLS metoda se temelji na spajanju čestica praškastog materijala toplinskim procesom. Kad temperatura praškastog materijala dosegne vrijednost između temperature taljenja ( $T_t$ ) i  $T_t/2$ , dolazi do očvršćivanja praha. Kada je temperatura iznad  $T_t$ , događa se potpuno taljenje praha te dolazi do stvaranja čvršćih tableta sa smanjenom poroznošću, jer se događa proces u kojem se rastaljeni polimer infiltrira u praznine među česticama praha. Prilagodбом unutrašnje temperature komore i brzinom laserskog skeniranja dobiva se definirana tvrdoća tableta.

Smanjenjem brzine laserskog skeniranja, produžuje se vrijeme interakcija među česticama praha i laserske zrake te dolazi do većeg prijenosa energije te stvaranja gušćih tableta. Suprotno tome, povećanjem brzine laserskog skeniranja prenosi se manje energije među česticama praha čime nastaju mekše i poroznije tablete.

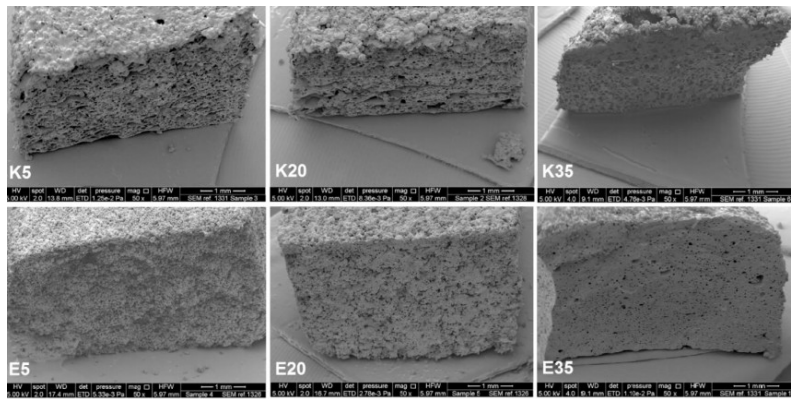


Ispitivanjem je utvrđeno da laser ne sinterira prašak polimera niti smjesu prašaka polimera i 5% paracetamola. Kao pomoć u procesu sinteriranja svakom od praškastih formulacija dodan je 3%-tni Candurin<sup>®</sup> zlatni sjaj koji se inače koristi kao pomoćno sredstvo za oblaganje tableta. Parametri izrade tableta su bili slijedeći: temperatura od 90°C unutar radne komore, 110°C površinska temperatura praha te brzina lasera 90 mm/s.

Svaki polimer posebno je ispitan s tri različita udjela djelatne tvari paracetamola (5%, 20% i 35%). Isprintano je ukupno 6 robusnih i stabilnih tableta (Slika 14). Tablete su snimljene pretražnim elektronskim mikroskopom (engl. *Scanning Electron Microscope*, SEM) što je prikazano na slici 15.



Slika 14. Gornji red: tablete izrađene s Kollicoat IR i udjelima paracetamola od 5%, 20% i 35%. Donji red: tablete izrađene s Eudragit L i udjelima paracetamola od 5%, 20% i 35% (prilagođeno prema literaurnom navodu (51)).



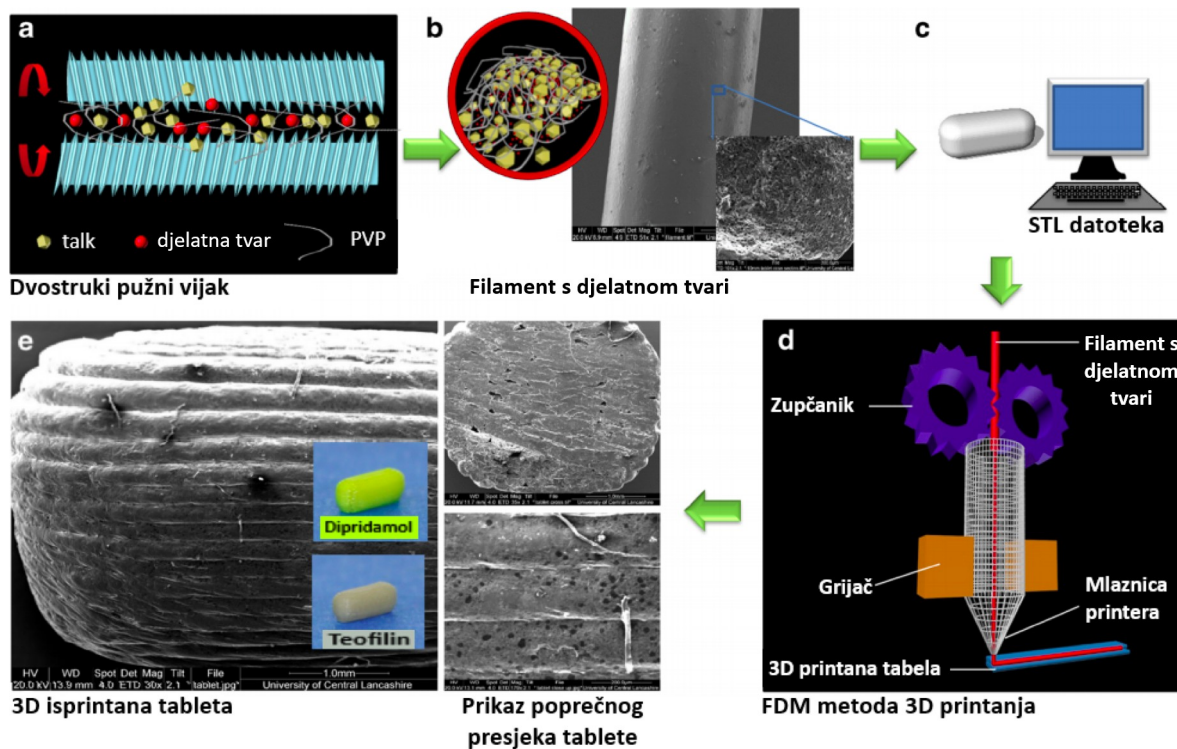
Slika 15. SEM snimke poprečnog presjeka tableta. Gore s lijeva na desno: tablete izrađene s Kollicoat IR i udjelima paracetamola od 5%, 20% i 35%; dolje slijeva na desno: tablete izrađene s Eudragit L i udjelima paracetamola od 5%, 20% i 35% (prilagođeno prema literaurnom navodu (51)).

*In vitro* pokusom dobiveno je sljedeće: formulacije tableta s Kollicoatom su pokazale karakteristike pH-neovisnog oslobađanja djelatne tvari, s trenutnim oslobađanjem i brzinom oslobađanja ovisnom o sadržaju aktivne tvari. U slučaju Eudragit formulacija, oslobađanje djelatne tvari je pokazalo pH-ovisan profil s prilagođenim oslobađanjem djelatne tvari neovisno o udjelu paracetamola te s potpunim oslobađanjem djelatne tvari paracetamola nakon dvanaest sati (51).

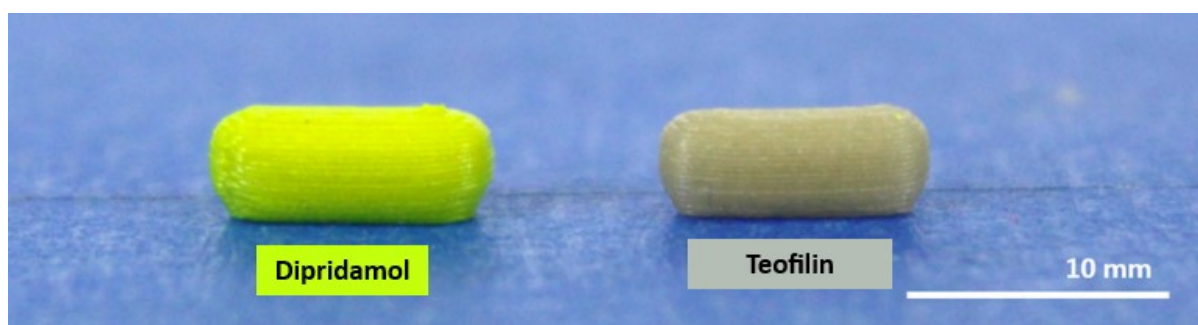
Okwusa i sur. koristili su FDM metodu za izradu kapleta s trenutnim oslobađanjem djelatnih tvari dipridamola i teofilina sa polimernim matriksom polivinilpirolidonom (PVP) farmaceutske čistoće (52).

HME metodom su izrađeni filamentni polimera PVP-a s dipridamolom i s teofilinom u različitim udjelima (10%, 12,5%, 27,5% i 50%) uz dodatak plastifikatora trietilcitrata (TEC) i talka kao termostabilnog punila. Praškasta smjesa je miješana 5 min pri temperaturi od samo 90°C kako bi se dobila topljena homogena masa (Slika 16).

Ekstrudiranje filamenata je provedeno pri temperaturi od 110°C i sili od 0,4 Nm. *In vitro* studija je pokazala odlična mehanička svojstva kapleta. Više od 90% dipridamola i teofilina je oslobođeno unutar prvih 30 minuta za tablete izrađene s 10% djelatne tvari (Slika 17).



Slika 16. Shematski prikaz izrade kapleta: (a) miješanje djelatnih tvari, PVP i talka HME metodom čime se izrađuju (b) filamenti (c) datoteka izrađena u CAD programu (d) FDM 3D printerom se printa kapleta na 110 °C (e) snimka dobivenih kapleta (prilagođeno prema literaturnom navodu (52)).



Slika 17. Fotografije 3D printanih kapleta (prilagođeno prema literaturnom navodu (52)).

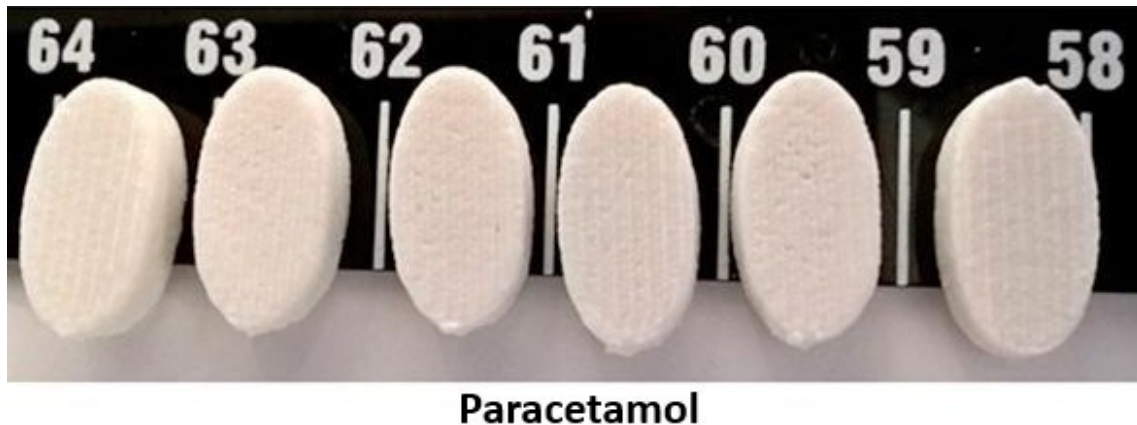
Khaled i sur. su izradili tablete s trenutnim oslobađanjem paracetamola ekstruzijom paste uz potisak šprice (53). Tablete izrađene s paracetamolom predstavljaju izazov u proizvodnji standardnim procesom komprimiranja praha. Direktno komprimiranje je najučestalija metoda tabletiranja. Međutim ograničena je mehaničkim svojstvima sastojaka poput paracetamola, npr. samo 30-40% udjela tablete može biti komprimirano i zato izrada tablete od 500 mg paracetamola znači komprimiranje 1300 mg praha, od toga 800 mg čine pomoćne tvari. Veličina takve tablete zasigurno nije kao takva prihvatljiva pacijentima za korištenje. Proces granulacije ima nedostatke poput: velika masa konačnog farmaceutskog oblika, manja doza, gubitak na materijalu tokom procesa izrade te mnogo proizvodnih koraka. Pri izradi takvih tableta je prepoznata prednost 3D printanja koja se odvija u samo jednom koraku i kojom se mogu printati tablete s velikim udjelom paracetamola (80% w/w).

Paracetamol je usitnjen u čestice praha veličine manje od 100 mikrona i pomiješan s natrij *kroskarmelozom* (CCS), natrij hidrogen fosfatom, dinatrij hidrogen fosfatom, polivinilpirolidonom (PVP K 25) i vodom u pastu. Pastom je napunjena šprica. Parametri printanja su bili slijedeći: temperatura ekstruzije 23°C, brzina 6 mm/s, visina sloja 0,40 mm, potisak 1,8 bar, broj printanih slojeva 14 i vrijeme printanja 8min/tableta. Printane tablete su sušene na platformi grijanoj na 80°C tri sata (Slika 18).

Podaci dobiveni rendgenskom difraktometrijom praha (engl. *X-ray Powder Diffraction*, XRPD), infracrvenom spektroskopijom s fourierovom transformacijom (engl. *Fourier-transform infrared spectroscopy*, FTIR), diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom (engl. *Differential scanning calorimetry*, DSC) i SEM snimkama su ukazali na to da je kristalna struktura paracetamola ostala nepromijenjena procesom printanja te da nema kemijskih interakcija između paracetamola i odabranih pomoćnih tvari (PVP K25 i CCS).

Ispitane su težina, tvrdoća, lomljivost, veličina i dimenzije te vrijeme raspada izrađenih tableta. Dobiveni rezultati mjerenja za navedene parametre pokazuju rezultate koji su unutar prihvatljivog raspona kako je definirano međunarodnim standardima navedenim u američkoj farmakopeji (engl. *United States Pharmacopeia*, USP).

*In vitro* pokusima utvrđeno je da se aktivna tvar u tabletama trenutno oslobađa, te da je vrijeme raspada tablete unutar 60 s, a vrijeme oslobađanja djelatne tvari unutar 5 minuta.



Slika 18. Ovalne tablete paracetamola printane ekstruzijom paste (prilagođeno prema literaturnom navodu (53)).

### 3.2.2. Orodispersibilni filmovi

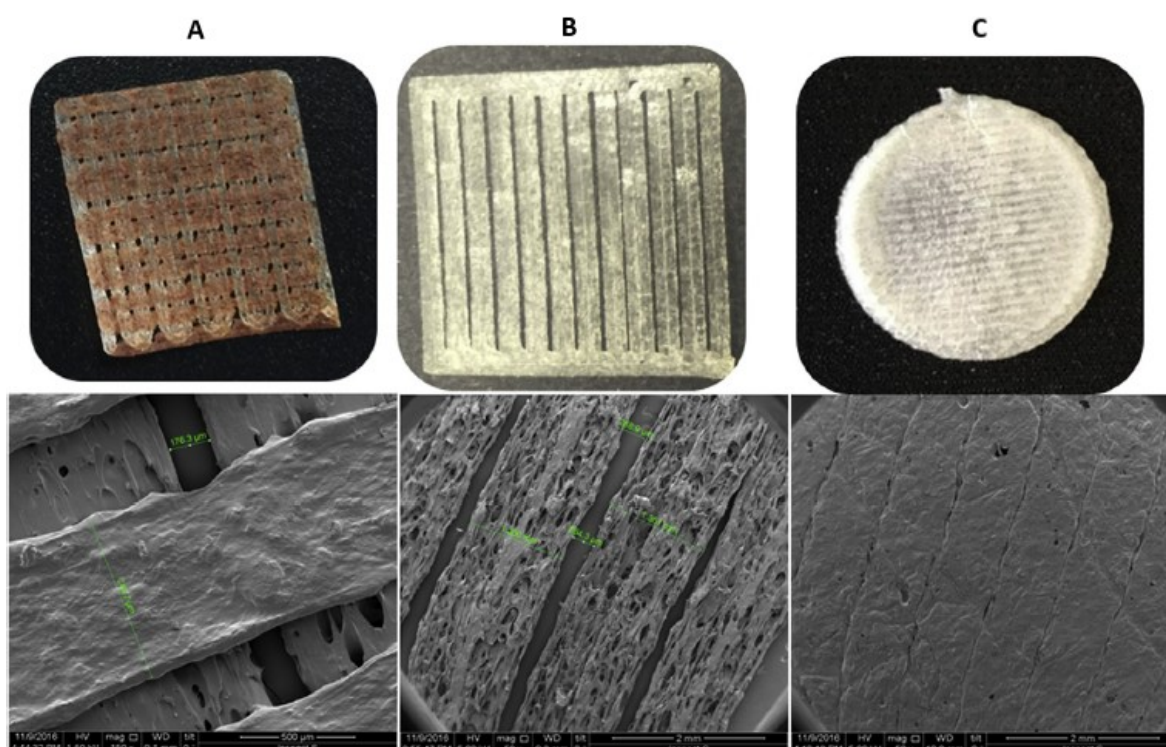
Orodispersibilni filmovi (eng. *Orodispersible Films*, ODF) kao farmaceutski oblici lijekova pokazuju veliku prednost u personaliziranoj farmakoterapiji naročito kod djece gdje bi se omogućilo doziranje u skladu s povećanjem tjelesne mase djeteta. Neadekvatnim dozama lijekova prisutnih na tržištu dovodi se u pitanje točnost doziranja, npr. tableta koja se mora dijeliti ili kapsula koja se mora otvarati ili pak miješanje praha lijeka s hranom. ODF su jednostavni za uporabu bez korištenja vode, a prikladni su za pacijente koji imaju poteškoće prilikom gutanja npr. kod bolesti disfagije, a posebno za pedijatrijske bolesnike.

Dizajn komercijalno proizvedenih ODF-ova omogućava brzo oslobađanje djelatne tvari pa se koriste u liječenju anafilaktičkog šoka, epilepsije, srčanog udara, iznenadne boli te u liječenju Alzheimerove bolesti, šizofrenije, migrena i povraćanja (54).

Prilikom formulacije ODF-a bitan je odabir djelatne tvari, hidrofilnog polimera kao matrice, plastifikatora čija je uloga povećati elastičnost materijala odnosno smanjiti temperaturu izrade, surfaktanata, arome, sladila, stimulatora stvaranja sline i boje (55). *Injekt* printanjem odnosno DOD metodom izrađeni su orodisperzibilni filmovi (56, 57).

Prihvatljiv okus lijekova za oralnu primjenu u djece od velike je važnosti radi poboljšanja adherencije i ishoda liječenja. Brojne djelatne tvari imaju odbojan okus koji je potrebno maskirati specifičnim farmaceutsko-tehnološkim postupcima i učiniti ga prihvatljivim za dječju populaciju. Istodobno, pri razvoju oralnih farmaceutskih oblika posebno je važno ispitati sigurnost primjene pomoćnih tvari s obzirom da se njihov sigurnosni profil može značajno razlikovati u odnosu na sigurnosni profil u odraslih bolesnika. Zbog toga su FDM metodom isprintani jednoslojni i višeslojni filmovi u kojem je isprintan zaseban sloj s aromom. Filamentni su izrađeni na 60°C od polietilen oksida (PEO) sa ibuprofenom ili paracetamolom kao djelatnim tvarima. Izrađeni su i filamenti polivinil alkohola i paracetamola na 130°C te filamenti PEO i arome s okusom jagode koji su printani na nižim temperaturama kao zasebni sloj. Filmovi su printani na 165 °C i 190 °C s ravnom ili mrežnom teksturom. HPLC i MS analize su pokazale stabilnost djelatnih tvari tijekom procesa printanja. Dobiveni su jednoslojni filmovi debljine  $197 \pm 21 \mu\text{m}$  i višeslojni filmovi  $298 \pm 15 \mu\text{m}$ . Ovisno o formulaciji i dizajnu jednoslojni filmovi imaju vrijeme raspada  $42 \pm 7 \text{ s}$ , a višeslojni filmovi mrežne strukture  $45 \pm 5 \text{ s}$  dok komercijalni ODF *Listerine (POCKETPACKS)* imaju vrijeme raspada od  $14 \pm 2 \text{ s}$ . Međutim, printani ODF-ovi pokazuju brzo i produljeno oslobađanje djelatne tvari kao i kod komercijalno proizvedenih filmova. Tako su izrađeni filamenti od PEO polimera s dodatkom SLS-a koji

poboljšava oslobađanje djelatne tvari iz filma i s dodatkom škroba. Škrob, kroskarmeloza i natrij karboksimetil celuloza (CMC) koristili su se pri izradi filamenata s oba polimera te su izrađeni filamenti s PEO polimerom i škrobom, četvrtastih i okruglih oblika (Slika 19). Za printanje jednoslojnih ODF-ova s ravnom teksturom potrebne su dvije minute, a za one s mrežnom trideset sekundi. SEM snimke pokazuju morfologiju orodisperzibilnog filma: strana filma koja je u kontaktu s podlogom je glatka, a druga strana filma je porozna što pridonosi bržem raspadu filma. Filmovi su se pokazali fleksibilnima pri izvijanju pod kutem od 90° čime nije došlo do pucanja filma (58).



Slika 19. A) višeslojni film mrežne strukture, B) jednoslojni film mrežne strukture, C) jednoslojni film ravne strukture. Gornji red fotografije filmova, donji red SEM snimke (prilagođeno prema literaturnom navodu (58)).

Koristeći FDM metodu printanja isprintani su orodisperzibilni filmovi s aripiprazolom (antipsihotik) kao djelatnom tvari i polivinil alkoholom kao polimerom. Aripiprazol je tvar slabo topljiva u vodi stoga se izbor FDM metode za izradu filmova pokazalo kao prednost čime je

postignuta poboljšana brzina otapanja filmova. Pripremljeni su filmovi bez djelatne tvari kako bi se mogao mjeriti utjecaj ekstruzije na izradu filma s djelatnom tvari.

Uspoređivana su mehanička i fizikalno-kemijska svojstva 3D printanih filmova i klasično pripremljenih filmova dobivenih procesom lijevanja.

Ekperimentalno je utvrđeno vrijeme razgradnje filmova. Za one filmove koji su sadržavali djelatnu tvar za razgradnju se utrošilo  $43,00 \pm 1,00$  s dok su za placebo tablete bile potrebne  $27,50 \text{ s} \pm 4,23 \text{ s}$ .

Rendgenskom difraktometrijom praha i diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom utvrđena je pretvorba aripirazola u amorfno stanje tijekom pripreme filamenta i tijekom FDM metode printanja.

Amorfna struktura aripirazola i stvaranje porozne strukture printanog filma orodisperzibilnog filma dovela je do povećanja brzine otapanja u usporedbi s lijevanim filmovima, koji su pokazali nešto malo bolja mehanička svojstva zbog njihove kontinuirane strukture. Zaključno, PVA stabilizira amorfnu formu aripirazola te je FDM metoda prikladna tehnika, a polivinil alkohol je prikladan polimer za pripremu orodisperzibilnih filmova (43).

### **3.2.3. Plutajuće tablete**

Posebne "plutajuće tablete" koje se zadržavaju (plutaju) nad sadržajem u želucu izrađene su radi produljenja zadržavanja djelatne tvari u želucu.

Plutajuća tableta sadrži unutarnju rešetku niske gustoće čime se postiže produljeno vrijeme zadržavanja tablete u želucu i posljedično produljeno vrijeme oslobađanja djelatne tvari a time je poboljšana bioraspodivnost i terapijska učinkovitost lijeka (59).

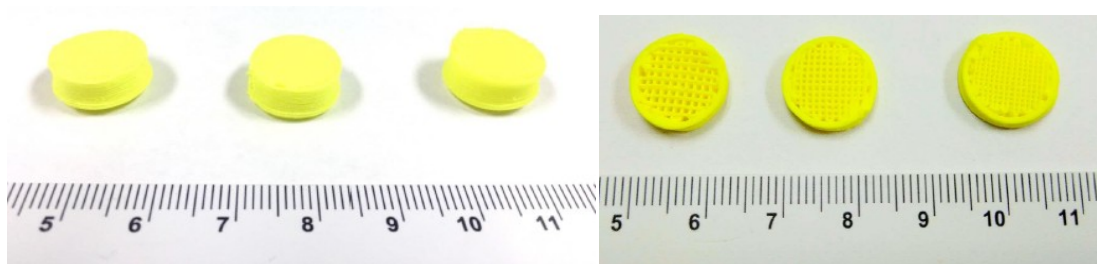


Proizvedene su tri plutajuće tablete s različitim udjelom dipridamola i tri različita stupnja punjenja (30%, 50% i 70%) FDM metodom, bez sredstva za pjenjenje ili upotrebe sastojka kojim bi se smanjila gustoća tablete.

Tablete su napravljene od hidroksipropil metilceluloze (HPMC) K4M i E15 kao hidrofilnom matricom i mikrokristaliničnom celulozom (MCC) PH101 kao sredstvom za ekstrudiranje. HPMC K4M je matriksni gel koji usporava oslobađanje djelatne tvari, HPMC E15 i PVP K30 služe kao vezivo, laktoza kao punilo a Avicel PH 101 je korišten kao sredstvo za istiskivanje i guranje paste jer poboljšava protočnost i omogućava bolje taloženje čime se postiže oblikovanje tablete određenog dizajna.

Za uspješno printanje tablete bitne su karakteristike paste poput slijedećih parametara: vlažnost, protočnost, viskoznost te mogućnost konačnog oblikovanja. Dipiridamol je kruti lijek netopljiv u vodi i topiv u etanolu. HPMC je hidrofilni visoko molekularni polimer, što znači da je korištenje vode kao tekućeg veziva neadekvatno te je zato za dobivanje homogene paste korišten HPMC E15 hidro-alkoholni gel.

Dobivene su svijetložute, glatke i cilindrične 3D printane tablete (Slika 20).



Slika 20. 3D printane plutajuće tablete sa različitim udjelom punjenja: 30%, 50% i 70%, s lijeva na desno (prilagođeno prema literaturnom navodu (59)).

*In vitro* mjerenjima određene su sljedeće karakteristike plutajućih tableta: mehanička svojstva, ujednačenost sadržaja, varijacije u masi, sposobnost ponovnog izranjanja, vremensko trajanje plutanja i profil oslobađanja djelatne tvari (Slika 21). Mjerenjem brzine otapanja otkrivena je povezanost između postotka ispune i profila oslobađanja djelatnetvari.

Rezultati ove studije otkrili su potencijal FDM metode za izradu plutajućih tableta koje imaju sposobnost plutanja duže od osam sati. Djelatna tvar se oslobađala kroz profil odgođenog oslobađanja koji ovisi o postotku punjenja tablete (30%, 50% i 70%). Tako su tablete s nižim postotkom punjenja (30% i 50%) duže plutale nego one s većim postotkom punjenja (70%). Varijanta tablete s 50%-tnim punjenjem postigla je relativno savršen kompromis između vremena plutanja i pogodnih karakteristika oslobađanja djelatne tvari. Profil oslobađanja djelatne tvari se odvija kroz Korsmejer-Peppas kinetiku oslobađanja. Tablete su pokazale zadovoljavajuću mehaničku čvrstoću nakon 12 sati sušenja na 40 °C. Zbog strukture kojom je postignuta niska gustoća tablete i zraka koji je zarobljen u unutarnjoj strukturi rešetke postignut je uzgon tablete te se time tableta zadržala u želucu dulje vrijeme. Također je utvrđena izvanredna sposobnost ponovnog plutanja uz otapanje tablete.



Slika 21. Proučavanje uzgona i plutajuće sposobnosti 50 % punjive plutajuće tablete nakon dva sata, pet i osam sati (prilagođeno prema literaturnom navodu (59)).

#### **3.2.4. Tablete kontinuiranog oslobađanja**

Istražen je potencijal FDM metode kojom su se proizvele tablete s kontinuiranim (ravnomjernim) oslobađanjem djelatne tvari. Kao djelatne tvari odabrana su dva izomera aminosalicilata korištena u liječenju upalne bolesti crijeva, 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA, mesalazin) i 4-aminosalicilna kiselina (4-ASA). Komercijalno proizvedeni filamenti polivinil alkohola natopljeni su s djelatnim tvarima u otopini etanola. Konačno punjenje djelatnom tvari

od 0,06% w/w i 0,25% w/w postignuto je za svaku djelatnu tvar pojedinačno, 5-ASA i 4-ASA. Tablete promjera 10,5 mm, PVA/4-ASA i PVA/5-ASA, printane su pomoću FDM 3D printera, a variranje u težini i gustoći printanih tableta postignuto je odabirom parametra postotka ispune u softveru printera. Tablete su pokazale mehaničku čvrstoću. Tijekom printanja došlo je do značajne toplinske razgradnje 4-ASA (50%) što ukazuje da metoda možda nije prikladna za printanje djelatnih tvari na visokim temperaturama odnosno iznad točke razgradnje djelatne tvari. Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija i termogravimetrijska analiza formuliranih tableta potvrdili su razgradnju 4-ASA. Rezultati testova otapanja provedenog u bikarbonatnom puferu pokazali su da profili slobađanja za obje djelatne tvari ovise o izboru djelatne tvari i o postotku punjenja tableta. Nadalje, utvrđeno je da se dobiveni profili oslobađanja djelatne tvari mogu također modificirati odabirom parametara ispisa. Snižavanjem postotka punjenja tableta utječe se na profil otapanja i na povećanje brzine oslobađanja djelatne tvari (24).

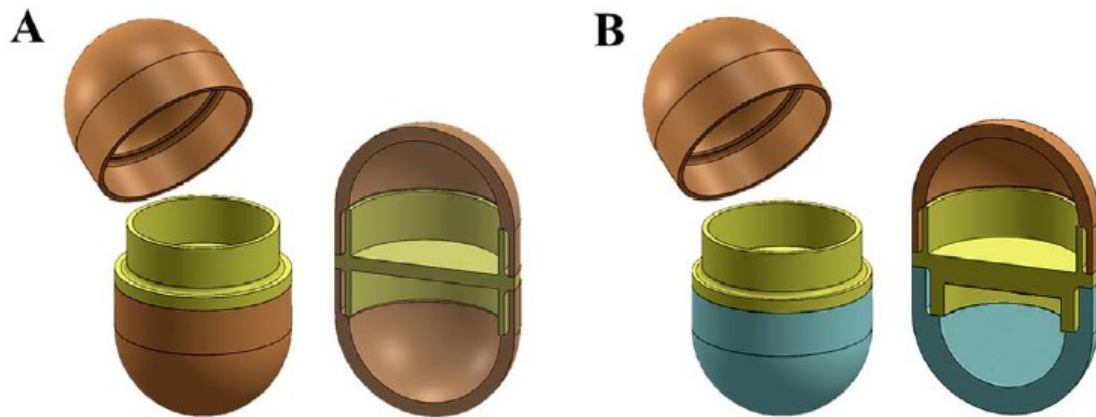
### **3.2.5. Kapsule**

FDM metoda se pokazala prikladnom metodom za printanje kapsula, odnosno za printanje dijelova kapsula s istim ili različitim debljinama stjenki. Isprintani odjeljci kapsula se mogu puniti s različitim djelatnim tvarima ili s istom djelatnom tvari u različitim dozama i/ili različitom farmaceutskom obliku. Sastavni dijelovi kapsula se mogu izraditi od brzo raspadajućih polimera sa trenutnim oslobađanjem djelatne tvari do bubrećih erodibilnih polimera s pulsirajućim oslobađanjem djelatne tvari i želučano otpornih polimera s odgođenim oslobađanjem djelatne tvari.

Kapsule pulsirajućeg oslobađanja su izrađene na način da omogućuju oslobađanja djelatne tvari u dvije faze, a vrijeme odgode ovisi o proteklom vremenu i/ili pH okoline. Ovakve kapsule se posebno koriste za izradu kronoterapeutika.

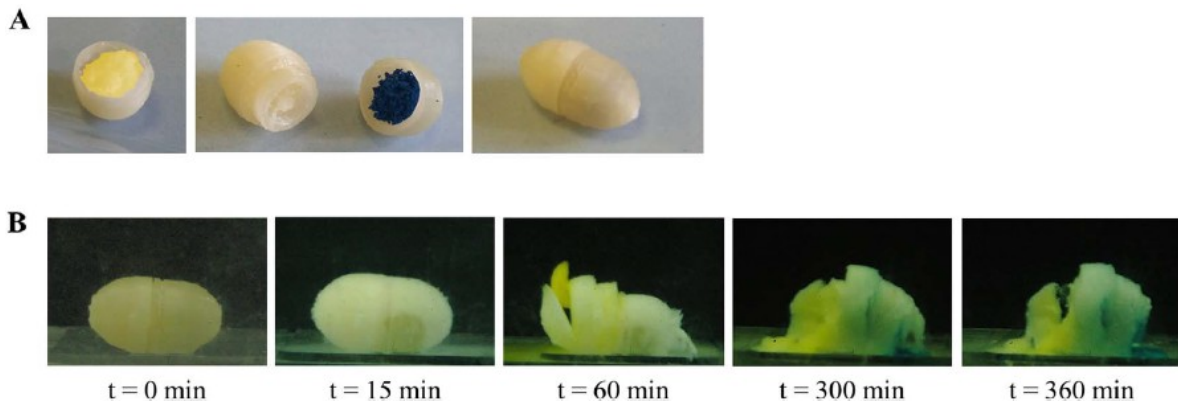
Izrađene su kapsule od dvije šuplje polovice (60). Svaka kapsula imala je jednu otvorenu ovalnu stranu te jednu zatvorenu ovalnu stranu te srednji dio sa zglobom i pregradom (Slika 22).

FDM metoda omogućava printanje sastavnih dijelova kapsula u različitim debljinama i geometrijama pa odjeljci mogu biti istih ili različitih volumena i/ili debljina stjenki.



Slika 22. A) Kapsula sastavljena od dvije polovice iste debljine stjenki i pregrade. B) Kapsula sastavljena od dvije polovice različitih debljina stjenki i pregrade (60).

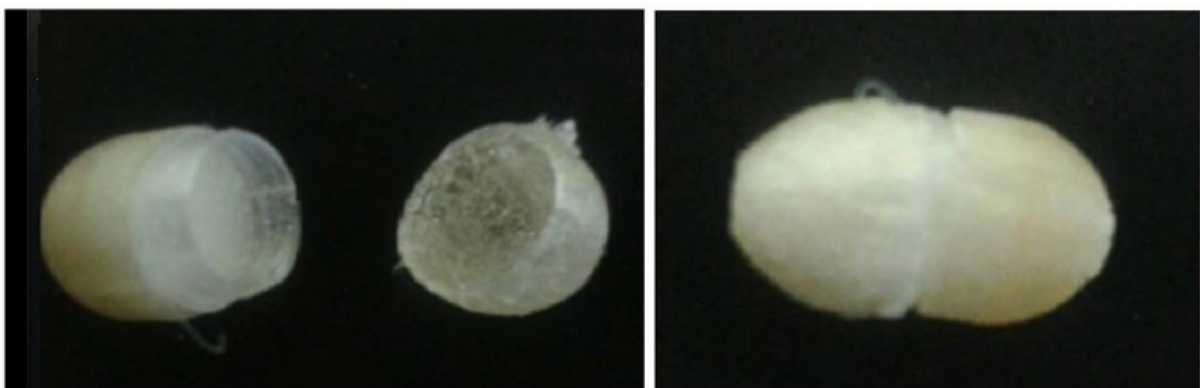
Kapsule su isprintane od komercijalno izrađenih filamenata, od polilaktične kiseline (PLA) i polivinil alkohola. Jedna polovica PVA kapsule je printana u debljini od 600  $\mu\text{m}$  a druga u debljini od 1200  $\mu\text{m}$  te je isprintana i pregrada kapsule. Zatim su gotove PVA kapsule napunjene dvjema bojama: plavom i žutom (*Kollicoat<sup>®</sup> IR Brilliant Blue* i *Kollicoat<sup>®</sup> IR Yellow*). Plavom bojom je napunjen dio kapsule debljine stjenke 1200  $\mu\text{m}$ , a žutom bojom dio kapsule debljine stjenke 600  $\mu\text{m}$ . Oslobođanje žute boje je uočeno nakon 60 min, dok se plava boja počela oslobađati 4 h kasnije (Slika 23).



Slika 23. Kapsule sa dva odjeljka svaki debljine stjenke od 600  $\mu\text{m}$  i 1200  $\mu\text{m}$  napunjene dvjema bojama, žutom i plavom. A) prije izlaganja vodi, B) nakon uranjanja u vodu (60).

PVA kapsula je zatim napunjena djelatnom tvari acetaminofena, svaki dio kapsule je napunjen u jednakim količinama. Oslobođanje djelatne tvari je uočeno nakon 15 min iz odjeljka debljine stjenke 600  $\mu\text{m}$  te nakon 45 min iz odjeljka debljine 1200  $\mu\text{m}$ .

HME metodom su izrađeni slijedeći filamenti: hidrosimetilceluloza (HPMC) sa 5% polietilen glikolom 400 (PEG 400), hidroksi metilceluloza acetat sukcinat (HPMCAS) sa 20% PEG 8000, polivinil alkohol-polietilen glikol-graft-kopolimer (KIR) sa 12% glicerolom, svi uz plastifikator trietil citrat. Na slici 24 je prikazana kapsula izrađena FDM metodom sa KIR i HPMC polimerima.



Slika 24. Lijevo, nesastavljena kapsula izrađena FDM metodom. Isprintana su oba polimerna KIR i HPMC odjeljka debljine 600  $\mu\text{m}$ . Desno, sastavljena kapsula (prilagođeno prema literaturnom navodu (60)).

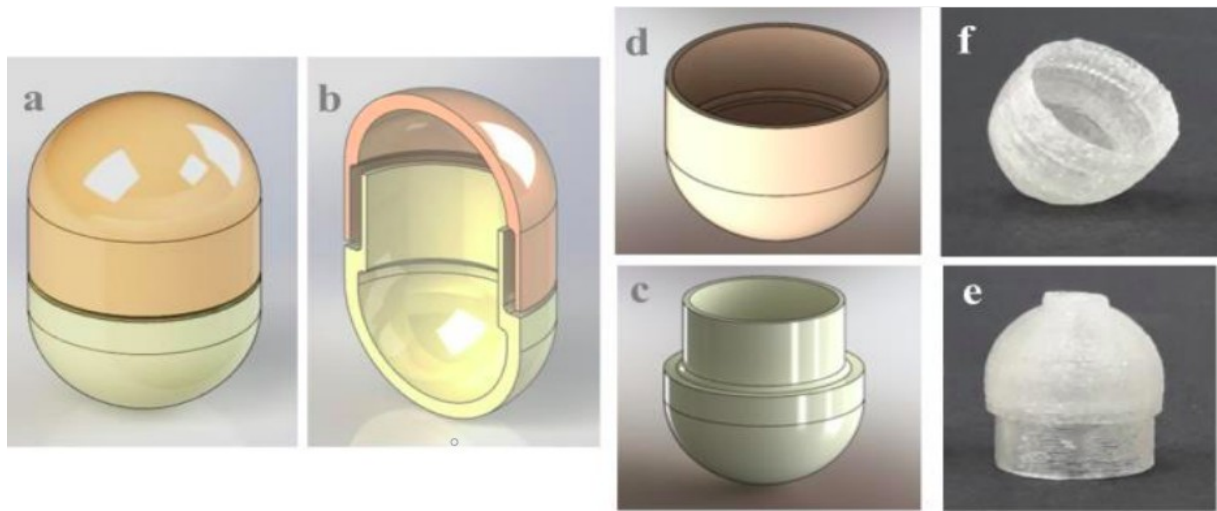
Sastavljene kapsule od KIR (600  $\mu\text{m}$ ) i HPMC (600  $\mu\text{m}$ ) polimernim odjeljcima su punjene s acetaminofenom. Utvrđeno je pulsirajuće oslobađanje djelatne tvari; trenutno oslobađanje djelatne tvari koje se odvija iz KIR odjeljka te nakon 60 min ponovno oslobađanje djelatne tvari iz HPMC odjeljka.

Zatim je sastavljena kapsula od KIR odjeljka debljine 600  $\mu\text{m}$  i HPMC odjeljka 1200  $\mu\text{m}$ . Takva kapsula je pokazala trenutno oslobađanje djelatne tvari acetaminofena koje se događa raspadom KIR odjeljka i oslobađanje djelatne tvari iz HPMC odjeljka nakon 120 min.

Sastavljena je kapsula od samo HPMC polimernih odjeljaka, jedan odjeljak debljine od 600  $\mu\text{m}$  i drugi odjeljak debljine od 1200  $\mu\text{m}$  te punjena s acetaminofenom. Oslobađanje djelatne tvari se dogodilo nakon 60 min odnosno 120 min.

Također, sastavljena je kapsula od KIR odjeljka i HPMCS odjeljka napunjenih djelatnom tvari, oba iste debljine od 600  $\mu\text{m}$ . Mijenjan je pH medija. Uočeno je trenutno oslobađanje djelatne tvari pri pH 1,2 iz KIR odjeljka, dok je želučano otporan HPMCS polimer započeo raspad pri pH 6,8 nakon 240 min (60).

Filamenti od hidroksipropil celuloze (HPC) i polietilen glikola (PEG 1500) u različitim omjerima, počevši od HPC + 10% w/w PEG (već razvijene kapsule pod nazivom *ChronoCap*<sup>®</sup>) su izrađeni HME metodom (61). Količina PEG-a je smanjivana kako bi se povećala tvrdoća kapsula. Dijelovi kapsule su printani FDM metodom pri temperaturi od 180 °C svakih 5 minuta bez upotrebe potpornog materijala za printanje (Slika 25).

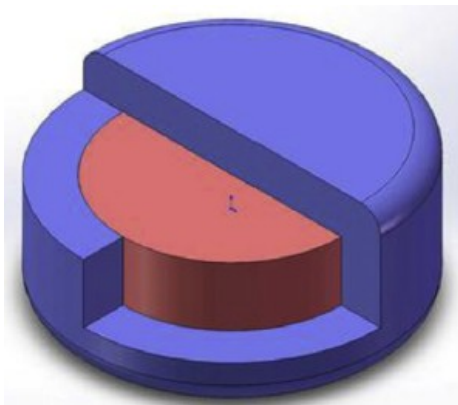


Slika 25. a) CAD model, b) poprečni presjek CAD modela, c) i d) CAD dijelovi kapsule, f) i e) isprintani dijelovi (61).

Kod 3D printanih HPC kapsula punjenih acetaminofenom početak oslobađanja djelatne tvari dogodio se nakon 68,6 min (srednja vrijednost) dok je do potpunog oslobađanja djelatne tvari došlo unutar 10 min (61).

### 3.2.6. Duotablete

Dvoslojna tableta je definirana kao dvofazni sustav oslobađanja djelatne tvari koji može biti izgrađen od dva sloja koja sadrže istu djelatnu tvar, ali koja se oslobađa različitim profilima ili od dvije djelatne tvari koje se oslobađaju istim ili različitim profilom simultano, no različitim brzinama. Time je poboljšana učinkovitosti liječenja sinergističkim učinkom i smanjen je broj potrebnih jedinica tableta za oralnu primjenu. Dodatna prednost je jeftina i laka proizvodnja dvofaznih tableta (8, 62). Na slici 26. je prikazan primjer modela duotablete.



Slika 26. Model duotablete (62).

Izrađene su dvoslojne tablete guaifenesina metodom ekstruzije paste koje su zatim uspoređene s komercijalno dostupnim dvoslojnim tabletama Mucinex® (8).

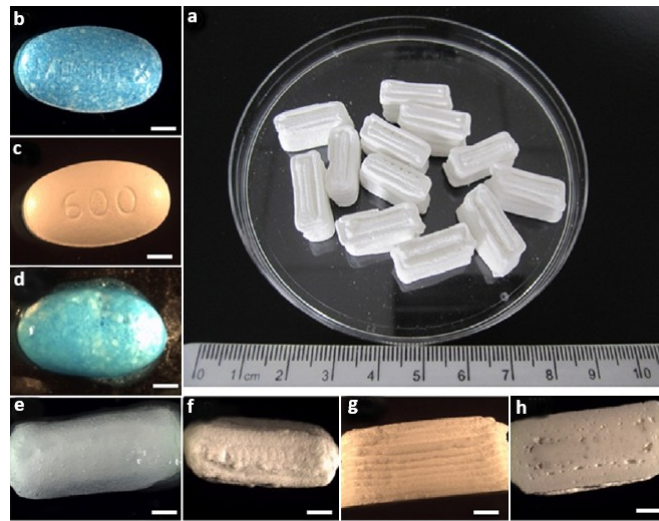
Pripremljena dvoslojna tableta koja se koristi za liječenje infekcije dišnog sustava sastojala se od sloja s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari čime dolazi do brzog uklanjanja simptoma i sloja s kontinuiranim oslobađanjem djelatne tvari kojim se održava terapija.

Sloj s trenutnim oslobađanjem je izrađen od paste koja je sadržavala: prašak guaifenasin, hipromelozu (HPMC) 2910 kao vezivo zajedno s mikrokristaličnom celulozom (MCC) Pharmacel® 102 i natrijev škrobni glikolat (SSG) Primojel® kao sredstvom za raspadanje. Sloj s kontinuiranim oslobađanjem u obliku paste je sadržavao: hidroksipropil metilcelulozu (HPMC 2208) (Methocel™ K100M Premium) i poliakrilnu kiselinu (PAA) (Carbopol® 974P NF). Tablete su proizvedene korištenjem 3D printera (*Fab @ Home*) s dvije ispisne glave. Formulacija koja je sadržavala 14% w/w HPMC 2208 kao hidrofilni polimer zajedno s 2% w/w vezivom brže se otapala, ali ne značajno od Mucinex® tablete. Povećanje HPMC 2208 pokazalo je smanjenju sposobnost otapanja zbog stvaranja debljeg gela čime je stvorena deblja barijera za hidrataciju i za oslobađanje djelatne tvari.

Tablete su pokazale produljeno oslobađanje djelatne tvari guaifenesina tijekom perioda od dvanaest sati. Trenutno oslobađanje (> 20% u pola sata) guaifenesina se dogodilo zbog sredstva koja omogućuju razgradnju, MCC i SSG. Sredstva za razgradnju su takve strukture



koje omogućuju brzo otapanje tablete u vodi. 3D printane tablete (Slika 27) pokazale su upola manju tvrdoću u odnosu na komercijalnu tabletu Mucinex®, međutim njima se i dalje može rukovati bez ugrožavanja njihove cjelovitosti (8-10).



Slika 27. a) 3D printane tablete b) gornji dio i c) donji dio Mucinex® tablete d) stvaranje gela oko Mucinex® tablete, e) 3D printane duotablete nakon 2h otapanja f) gornji prikaz g) bočni prikaz i h) prikaz donjeg djela duotablete (prilagođeno prema literaturnom navodu (10)).

### 3.2.7. Polipil

Terapija polipil lijekovima (engl. fixed-dose combinations, FDC ili engl. polypill) dobiva sve veću pozornost u medicini naročito za liječenje bolesti sa složenim patologijama, kao što su HIV-1 infekcija, hipertenzija, tuberkuloza i dijabetes tipa 2. Komercijalno dostupna polipil kapsula (*Polycap™*), koja sadrži želučanootporni aspirin, ramipril, simvastatin, atenolol i hidroklorotiazid, pokazala se učinkovitom u liječenju kardiovaskularnih bolesti. Upravo tehnologija 3D printanja ima prednost pri izradi polipil tableta zbog toga što omogućuje laku proizvodnju i promjenu u dozi i/ili djelatnoj tvari.

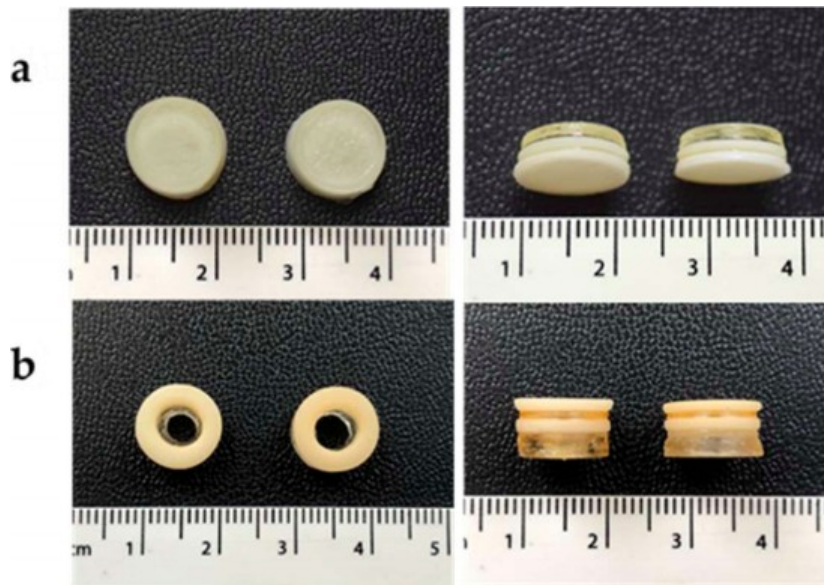
Po prvi puta je razvijena stereolitografija kao 3D metoda printanja kojom su izrađene polipil tablete. Stereolitografijom su printani paracetamol, kofein, naproksen, kloramfenikol, prednizolon i aspirin (63).

Za izradu tableta je korišten polietilen glikol diakrilat (PEGda) kao fotopolimerizacijski monomer i difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfin oksid (TPO) kao fotoinicijator. Svaka pojedina djelatna tvar je zajedno sa TPO otopljena u PEG-u. Tablete su printane SLA printerom opremljenim s 405 nm-skim laserom koji printa u rezoluciji od 300  $\mu\text{m}$  te može printati slojeve debljine 25  $\mu\text{m}$ , 50  $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$  i 200  $\mu\text{m}$ . Tablete u obliku cilindra i prstena su dizajnirane u AutoCAD® 2017 i zatim eksportirane u sterelitografsku datoteku (Slika 28).



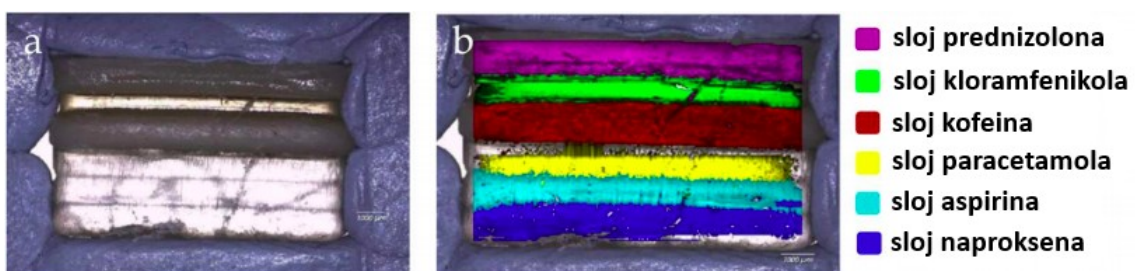
Slika 28. 3D dizajn polipil tableta. Lijevo, oblik cilindra (dijametar 10 mm i visina 3 mm). Desno, oblik prstena (dijametar 10 mm i visina 6 mm). Prilagođeno prema literaturnom navodu (63).

Printane su tablete s nepromijenjenim redoslijedom djelatnih tvari. One koje su topive u vodi (paracetamol, kofein) printane su u unutarnjim slojevima tablete dok su one slabo topljive u vodi (naproksen, prednizolon) printane na vanjskim slojevima tablete. Polipil tablete su printane u različitim oblicima, u obliku cilindra, prstena i u obliku prstena s punilom PEG 300 u radnoj komori na sobnoj temperaturi bez upotrebe potpornog materijala (Slika 29).



Slika 29. Isprintane polipil tablete: a) cilindrični oblik, b) oblik prstena (63).

Ramanovom spektroskopijom utvrđeno je da su slojevi djelatnih tvari uspješno printani. Međutim, djelatne tvari naproksen, aspirin, paracetamol i kloramfenikol su difundirali kroz slojeve drugih djelatnih tvari. Razlog tomu leži u strukturi same djelatne tvari koja radi svoje amorfne forme lakše difundira kroz polimerni matriks za razliku od kristalnih formi kofeina i predinozola koji nisu pokazali svojstva difuzije u susjedni sloj (Slika 30). Printani modeli polipil tableta su pokazali izvrsna fizikalna svojstva, a ispitivanjem brzine otapanja dobiveni su različiti profili otapanja polipil tableta ovisno o tipu geometrije (63).



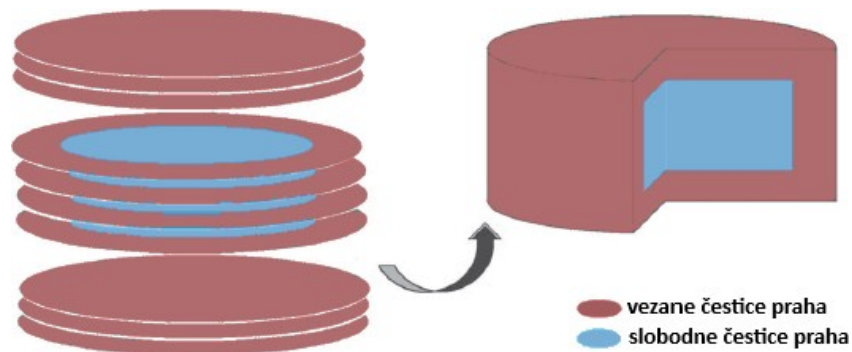
Slika 30. a) snimka cilindrične tablete dobivena optičkim mikroskopom b) snimka cilindrične tablete dobivena Ramanovom spektroskopijom. Snimke pokazuju prostorno odvajanje slojeva (prilagođeno prema literaturnom navodu (63)).

Shaban i sur. isprintali su na sobnoj temperaturi polipil tabletu, ekstruzijom polukrutine koja sadrži nifedipin, kaptopril i glipizid s različitim profilima oslobađanja djelatne tvari koje se koriste za liječenje hipertenzije kod dijabetičara (64).

Ista grupa istraživača je izradila polipil tabletu od pet različitih djelatnih tvari: aspirina i hidroklortriazida s trenutnim oslobađanjem te od atenolola, pravastatina i ramiprila kontroliranog oslobađanja djelatnih tvari. Tablete su izrađene ekstruzijom paste te pokazuju potencijal u liječenju kardiovaskularnih bolesti (65).

### **3.2.8. Brzo razgrađujuće tablete**

Brzo razgrađujuće tablete imaju svojstvo brze apsorpcije vode, dobru topljivost i svojstvo brze razgradnje. Da bi se to postiglo struktura tablete mora biti porozna. U klasičnoj proizvodnji, tablete se izrađuju postupcima kompresije i granulacije, a rahlost tableta je obrnuto proporcionalna tlaku korištenom tokom kompresije. Kako bi se postigla određena čvrstoća tablete upotreba visokog tlaka je nepohodna. Stoga je klasičnim načinom proizvodnje teško postići visoku rahlost uz mehaničku tvrdoću tablete. Tehnologija 3D printanja omogućuje izradu rahlih i tvrdih te brzo razgrađujućih tableta sa slijedećim prednostima: mala gustoća, visoka poroznost, prisutnost nevezanog praha u unutrašnjosti tablete, bez procesa kompresije, prisutnost svih aktivnih farmaceutskih komponenti u amorfnom stanju. Stoga su DOS metodom izrađene tablete s nevezanim prahom u središtu tablete kako bi se postigla veća poroznost tablete. Shematski prikaz tablete je prikazan na slici 31. Tableta se sastoji od tri glavna dijela: kompaktni gornji i donji dio, te srednji dio s kompaktnom ovojnicom napunjenom nevezanim prahom (66).



Slika 31. Lijevo su prikazani kompaktne regije gornjeg i donjeg dijela tablete u obliku cilindra, te srednji dio u obliku prstena. Desno je prikazana shema cijele tablete. Prilagođeno prema literaturnom navodu (66).

Korišteni su parametri prilikom printanja: veličina platforme 250 mm x 200 mm, dvije termalne glave, a svaka građena od 4 mlaznice. Isprintane tablete su zatim sušene na 35°C u vakumu. Veličina čestica praha je bila do 125  $\mu\text{m}$ . Prah se sastojao od sljedećih komponenti: paracetamol, laktoza, manitol, koloidni silicijev dioksid i polivinilpirolidon K30 (PVP K30). Tekućina za povezivanje čestica se sastojala od metilenskog modrila i PVP K 30 u 70% otopini etanola. Donja regija je izgrađena od šest slojeva, debljine sloja 200  $\mu\text{m}$  printana u obliku cilindra, srednja regija je printana u dvanaest slojeva u obliku prstena te je gornja regija printana u šest slojeva u obliku cilindra (66).

Fizička svojstva tableta poput promjera, debljine i mase su pokazale vrijednosti unutar prihvatljivih granica.

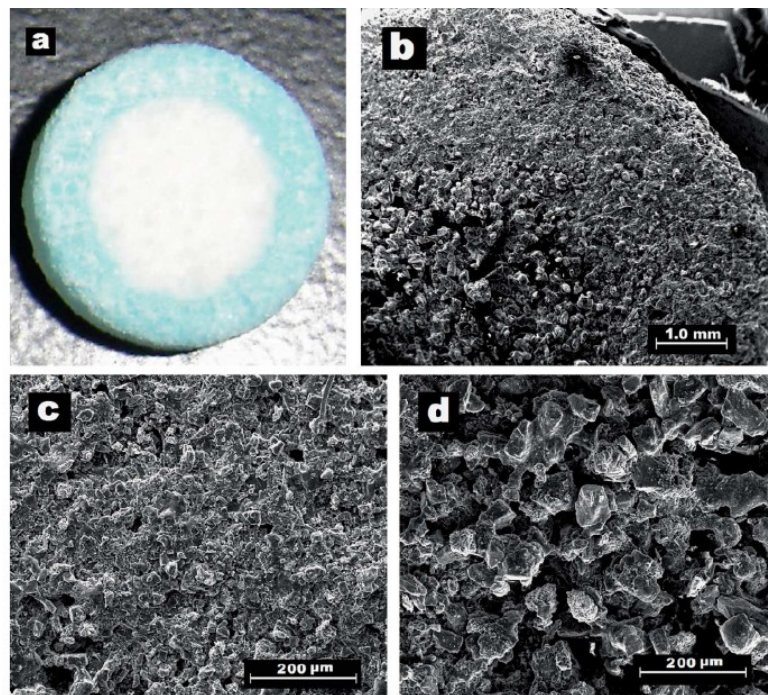
Mehanička svojstva tableta su pokazala zadovoljavajuću čvrstoću koja se može kontrolirati količinom veziva pri izradi kompaktnih regija, veličinom središnjeg prstena i količinom nevezanog praha u središtu tablete (66). Unutarnja struktura tablete je prikazana na slici 32.

Vanjski dio tablete je plave boje od metilenskog modrila koji se koristio kao tekući sastojak, a unutarnji dio tablete je bijele boje. SEM snimke su pokazale različite strukture periferne i

središnje regije tableta. U perifernom djelu su čestice međusobno povezane i nemoguće je bilo pronaći nepovezane čestice praha dok su u centralnom djelu tablete vidljive pojedine nepovezane čestice bez prisustva veziva. Upravo ta poroznost središnjeg dijela omogućava brzu i laku difuziju molekula vode te omogućava brz raspad tablete.

Prosječno vrijeme raspada tableta je  $21,8 \pm 5,4$  s a srednja vrijednost vremena topljivosti je  $51,7 \pm 7,5$  s što odgovara USP zahtjevima. *In vitro* ispitivanjem topljivosti pokazalo se da je 97,7% djelatne tvari oslobođeno unutar dvije minute.

Može se zaključiti da je brzi raspad tableta postignut zbog visoke poroznosti, središnjeg dijela s nevezanim česticama praha, amorfne strukture paracetamola i upotrebe hidrofilnog PVP polimera kao veziva (66).



Slika 32. ESEM snimke tablete i njene unutarnje strukture (prilagođeno prema literaturnom navodu (66)). a) optička snimka horizontalnog poprečnog presjeka, b) ESEM snimka vertikalno poprečnog presjeka, c) ESEM snimka od perifernog djela tablete i d) ESEM snimka središnjeg djela tablete.

### 3.2.9. Želučanootporne tablete

Želučanootporne tablete su tablete kod kojih se oslobađanje djelatne tvari odvija u nižim slojevima probavnog trakta. Želučanootporni polimeri su sintetički ili polusintetički pH ovisni polimeri koji sadrže ne ionizirane karboskilne skupine pri nižem pH želuca koje su potom ionizirane u tankom ili debelom crijevu te se na taj način odvija otapanje vanjskog djela tablete i oslobađanje djelatne tvari.

Printane su tablete (HME, FDM metodama) izgrađene od dvaju različitih filamenata, od jednog filameta je izrađena jezgra tablete koja je sadržavala djelatnu tvar a drugi filament je sadržavao Eudragit L100-55 polimer od kojeg je printana ovojnica (67).

Hipromeloza acetat sukcinat (HPMCAS) se koristi kao želučanootporni polimer, a sastoji se od octene kiseline i estera monosukcinske kiseline hidroksipropilmetil celuloze. HPMCAS se dijeli na tri gradijenta polimera ovisno o omjeru acetilne i sukcinilne skupine –niska, srednja i visoka s pH vrijednostima od 5,5, 6,0 i 6,5 (engl. *low*: L, *medium*: M, *high*: H).

Isprintana je tableta od samo jednog filameta koji je sadržavao želučanootporni polimer i djelatnu tvar (67). Kao djelatna tvar korišten je paracetamol (5% i 50% w/w) koji je bio u kombinaciji s tri gradijenta HPMCAS-a te s različitim postotkom punjenja; 20% - 100 % čime je postignuta različita gustoća tableta. Kao lubrikant je korišten magnezijev stearat, a kao plastifikator metilparaben. HME metodom su izrađeni filamenti na 80°C–110°C. FDM metodom su printane tablete u cilindričnom obliku. Pokazalo se da je 15% w/w i 5% w/w metilparabena potrebno za sve gradijente HPMCAS polimera za postizanje odgovarajućih fizičkih karakteristika tableta. Svi filamenti su pripremljeni od 5% w/w magnezij stearata koji se pokazao izvrsnim lubrikantom u procesu ekstruzije. Proces ekstruzije se odvijao na temperaturi od 80°C za filamente koji su sadržavali 5% paracetamola. Za proces ekstruzije filamenti sa 50 % paracetamola su zahtjevali upotrebu viših temperatura ( $\leq 190^{\circ}\text{C}$ ).

DSC podaci za formulacije s 5 % paracetamola nisu ukazali na proces topljenja paracetamola ( $T_g$  168°C), iz čega se može zaključiti da je paracetamol molekularno dispergirani u matrici polimera ili ga nije bilo moguće detektirati zbog niskog sadržaja.

Difraktogrami dokazuju prisustvo amorfne faze paracetamola unutar polimernog matriksa.

DSC podaci za formulacije s 50 % paracetamola pak pokazuju da je došlo do topljenja paracetamola što ukazuje na to da je visok postotak paracetamola u kristalnoj formi, što je potvrđeno difraktogramima. SEM snimkama filamenata i tableta je utvrđeno da formulacije s 5% paracetamola nemaju kristale na površini dok ih one s 50% sadrže. Mehanička svojstva isprintanih tableta su bila u skladu s USP farmakopejom. *In vivo* ispitivanje topljivosti pokazuje različite profile otapanja ovisno o gradijentu HPMCAS. Tako je paracetamol oslobađen brže iz tablete pripremljene s nižim pH HPMCAS (L > M > H). Sve su formulacije pokazale profil odgođenog otuštanja djelatne tvari. Tablete s 50% paracetamola su oslobađale brže djelatnu tvar od onih s 5 % paracetamola. Sve formulacije koje su printane s 20% punila su se brže otopile nego one s 100% punjenjem. Isto tako one pripremljene s 20 % punila i HPMCAS niskog pH su brže oslobađale djelatnu tvar nego s polimerom višeg gradijenta. Sve tablete su pripremljene s HPMCAS niže i srednje vrijednosti pH. Tablete su se otopile nakon 12h dok se one s H HPMCAS nisu otopile niti nakon 24h (68).

### **3.2.10. Nanokapsule**

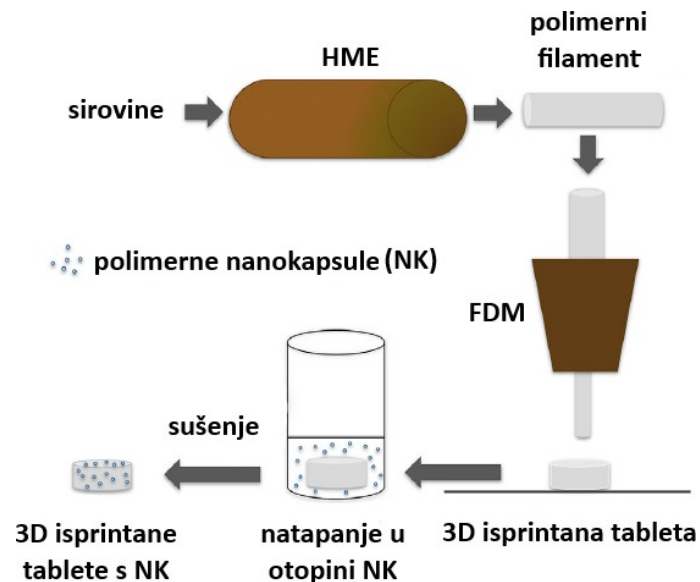
Nanokapsule su oralni farmaceutski oblici koji ujedinjuju dvije bitne tehnologije, 3D printanje i nanotehnologiju za izradu novih farmaceutskih čvrstih oblika lijekova. Među nanočesticama kao nosiocima lijekova, ističu se polimerne nanokapsule koje imaju sposobnost kontroliranog profila oslobađanja djelatne tvari i dobru stabilnost u biološkim tekućinama. Također, nanokapsule kao nosioci djelatnih tvari pospješuju njihovu učinkovitost, topljivost u vodi, kemijsku stabilnost, bioraspoloživost te omogućuju lakši prolazak kroz biološke barijere.



Djelatna tvar nanokapsule je smještena u središtu čestice koja je okružena polimernom ovojnicom. Polimerna nanokapsula se sastoji od jezgre izrađene na bazi ulja okružene tankim polimernim zidom koji je dodatno stabiliziran surfaktantima.

FDM metodom je isprintana tableta od poli( $\epsilon$ -kapolaktona) i Eudragit RL 100 filamenata sa ili bez manitola. Filamenti su priređeni HME metodom. Na slici 33 je prikazan tehnološki postupak izrade tablete. Izrađeni filamenti su natopljeni u otopini nanokapsula koje sadrže djelatnu tvar deflazakort (veličina nanokapsule 138 nm). Manitol je pospješio vezanje nanočestica s polimernim filamentima. Postignuta je linearna korelacija ( $r^2 = 0.9739$ ) između vremena u kojem su tablete natapane u otopini nanočestica i količini vezanih nanočestica na polimerne filamente.

Profili oslobađanja djelatne tvari ovisili su o polimernom materijalu i prisutnosti manitola. Zaključno, tablete pripravljene s djelomično šupljom jezgrom (50% ispuna) sadržavale su veću vezanu količinu djelatne tvari (0.27% w / w) i brže oslobađanje djelatne tvari (69).



Slika 33. Shematski prikaz printanja 3D tableta koje su zatim potopljene u vodenoj suspenziji nanokapsula (prilagođeno prema literaturnom navodu (69)).

### 3.2.11. Tablete s kinetikom oslobađanja nultog reda

3D tehnologijom su isprintane plutajuće tablete čije se oslobađanje djelatne tvari odvija kroz otvor tablete, konstantnom brzinom. Takvim oblikom tablete sprječava se iritacija želuca, te bi se isprintana plutajuća tableta mogla koristiti za liječenje peptičkog ulkusa želuca uzrokovanog bakterijom *Helicobacter pylori*. Tablete su izrađene printanjem FDM metodom. Filamenti su izrađeni od polivinil alkohola, polimera topljivog u vodi i akronil butadien stirena (ABS), polimera netopljivog u vodi. Od navedenih polimera isprintana je bazna ovojnica tablete u koje je zatim položena tableta s metronidazolom kao djelatnom tvari. Prilikom ispitivanja procesa printanja optimizirani su parametri printanja, oblik tablete i formulacija tablete čime je postignuto svojstvo plutanja tablete i oslobađanje djelatne tvari kinetikom nultog reda.

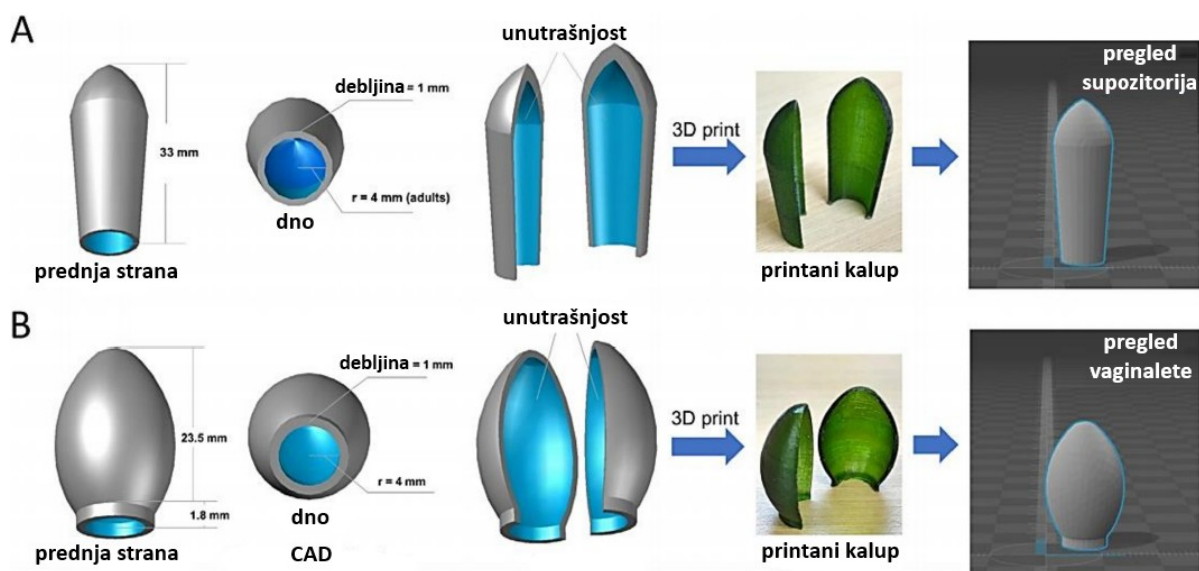
Isprintane tablete su postigle vrijeme plutanja dulje od četiri sata. Također je ustanovljeno da su volumen zraka i veličina pore tablete ključni parametri za brzinu oslobađanja djelatne tvari. U predmetnom ispitivanju oslobađanje metronidazola se odvijalo kinetikom nultog reda kroz poru veličine 2,0 mm i volumen zraka od 132 mm<sup>3</sup> unutar bazne ovojnice tablete. Navedeno istraživanje ukazuje na činjenicu i važnost 3D printanja u razvoju tableta s plutajućim svojstvima (70).

### 3.3. Vaginalni i rektalni farmaceutski oblici printani 3D tehnologijom

Različiti vaginalni i rektalni sustavi primjene lijeka koriste se za lokalno i sistemsko djelovanje. Neki od sustava koji se izrađuju 3D tehnologijom su supozitoriji, vagitoriji, intrauterini ulošci, vaginalni spekulumi i vaginalni dilatatori. Čimbenici koji utječu na varijabilnost apsorpcije djelatne tvari povezani su s menstrualnim ciklusom, menopauzom ili trudnoćom. Poznato je da razlike u opstetrijskim i ginekološkim proizvodima kao što su intrauterini ulošci te sam farmaceutski oblik uzrokuje perforacije ili upalu maternice zbog slabog prijanjanja implantata koji nije prilagođen vaginalnoj anatomiji pacijenta (71, 72). Prednost 3D printanja ovakvih

sustava je u potpunosti prilagođavanje potrebama pacijenta, odnosno, osim doze, to se odnosi i na prilagodbu geometrijskog oblika i dimenzija sustava za primjenu lijeka dobivenog na osnovu anatomije pacijenta. Time se postiže udobnost prijanjanja, povećanje učinkovitosti djelatne tvari, bolja suradnja pacijenta te sprečavanje postkirurških komplikacija kao što je na primjer stvaranje hematoma nakon operacije (6, 17).

Ispitana je FDM metoda printanja za izradu kalupa vagitorija i supozitorija različitih oblika i veličina od neotapajućeg elastičnog silikonskog polimera (*Silastic Q7- 4720* i *MED-4901*). Kalupi osiguravaju dobro prijanjanje za rektalno ili vaginalno područje te su punjeni protuupalnim lijekovima: lidokainom, ibuprofenom, diklofenak natrijem i ketoprofenom (73, 74). Na slici 34. su prikazani CAD modeli vagitorija i supozitorija.



Slika 34. CAD modeli A) printanje supozitorija i B) printanje vagitorija (prilagođeno prema literaturnom navodu (6)).

Stereolitografskim printerom izrađeni su silikonski cervikalni pesari koji se koriste za prevenciju prijevremenog poroda (75).

Metodom taložnog srašćivanja izrađeni su intrauterini ulošći, vaginalni prstenovi i supozitoriji s progesteronom i estrogenom kao djelatnim tvarima te s polikaprolaktonom. Takvi sustavi su pokazali kontinuirano oslobađanje progesterona tijekom sedam dana. Zatim, ispitani su različiti oblici intraruterinskih uložaka, vaginalnih prstenova i supozitorija koji utječu na brzinu oslobađanja djelatne tvari zbog karakterističnog omjera površine i volumena s koje se djelatna tvar oslobađa (18, 76). Tako su izrađeni metodom taložnog srašćivanja intrauterini ulošći T-oblika. Filamenti su prethodno izrađeni ekstruzijom taljenja od polikaprolaktona i etil vinil acetata sa indometacinom kao djelatnom tvari (77-79).

### **3.4. Transdermalni farmaceutski oblici printani 3D tehnologijom**

#### **3.4.1. 3D printani transdermalni flasteri**

Transdermalni flasteri su savitljivi farmaceutski oblici različitih veličina koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari i namjenjeni su za primjenu na kožu sa ciljem da djelatne tvari dospiju u sistemsku cirkulaciju nakon prolaska kroz barijeru kože. Oni imaju u svom sastavu vanjski sloj koji je nepropustan za djelatnu tvar i vodu te štiti flaster tokom nošenja i zaštitni sloj koji se skida prije primjene flastera na kožu.

Transdermalni flasteri isporučuju djelatnu tvar u sistemsku cirkulaciju konstantnom brzinom tokom više sati ili dana. Na ovaj način je omogućeno produljeno održavanje terapijskog nivoa djelatne tvari u plazmi uz smanjenje učestalosti primjene i neželjenih učinaka. Primjena djelatne tvari kroz kožu transdermalnim flasterom je jednostavna i bezbolna za pacijenta. Njome se postiže kontrolirano oslobađanje djelatne tvari, smanjuje učestalost doziranja i zaobilazi se prvi prolazak kroz jetru.

Važne prednosti transdermalnih flastera, s aspekta primjene kod djece, su mogućnost relativno brzog prekida terapije uklanjanjem s kože te izbjegavanjem problema koji su povezani s

primjenom peroralnih i parenteralnih lijekova, primjerice rasipanjem tokom primjene ili neprikladan okus.

Pasivna transdermalna isporuka moguća je kod ograničenog broja djelatnih tvari koje se primjenjuju u niskim terapijskim dozama i imaju odgovarajuće fizikalno kemijske osobine ( $M_r < 500$  Da,  $\log P$  3 - 5). Količine djelatnih tvari koje se mogu pasivnom difuzijom isporučiti preko kože su niske, ali to ne predstavlja ograničenje kod pedijatrijske populacije jer su terapijske doze za djecu niže nego za odrasle pacijente. Transdermalni flasteri s metilfenidatom, fentanilom, hioscinom (skopolaminom), tulobuterolom i nikotinom registrirani su za tretman odgovarajućih indikacija kod odraslih pacijenata i za pedijatrijske pacijente određenog uzrasta. U stručnoj literaturi opisana su klinička ispitivanja i/ili slučajevi iz prakse kada su primijenjeni transdermalni flasteri s buprenorfinom, estrogenom i klonidinom kod djece (80).

Uobičajene pomoćne tvari u transdermalnim flasterima su: stabilizatori, solubilizatori i tvari koje modificiraju brzinu oslobađanja djelatne tvari ili poboljšavaju transdermalnu/perkutanu apsorpciju. Ovisno od oblika i mehanizma kojim se kontrolira oslobađanje djelatnih tvari, razlikuju se dva osnovna tipa transdermalnih flastera: matriksni tip i tip rezervoara sa membranom. Standardni način proizvodnje flastera uključuje kompleksne procese u više koraka, vremenski dugo traje i uključuje proces isparavanja otapala.

U usporedbi 3D metoda utvrđeno je da je stereolitografija prikladnija u odnosu na FDM metodu u proizvodnji flastera za liječenje akni izrađenih od salicilne kiseline s PEGDA 700 i PEG 300 odnosno poliprolaktone (engl. *Polyprolactone*, PCL). Prednosti 3D izrade flastera za akne stereolitografijom je veća rezolucija, veći kapacitet punjenja djelatnih tvari, toplinska stabilnost i brža difuzija djelatnih tvari preko flastera te potpuna prilagodba anatomiji pacijenta odnosno obliku nosa (Slika 38.), (6, 81).

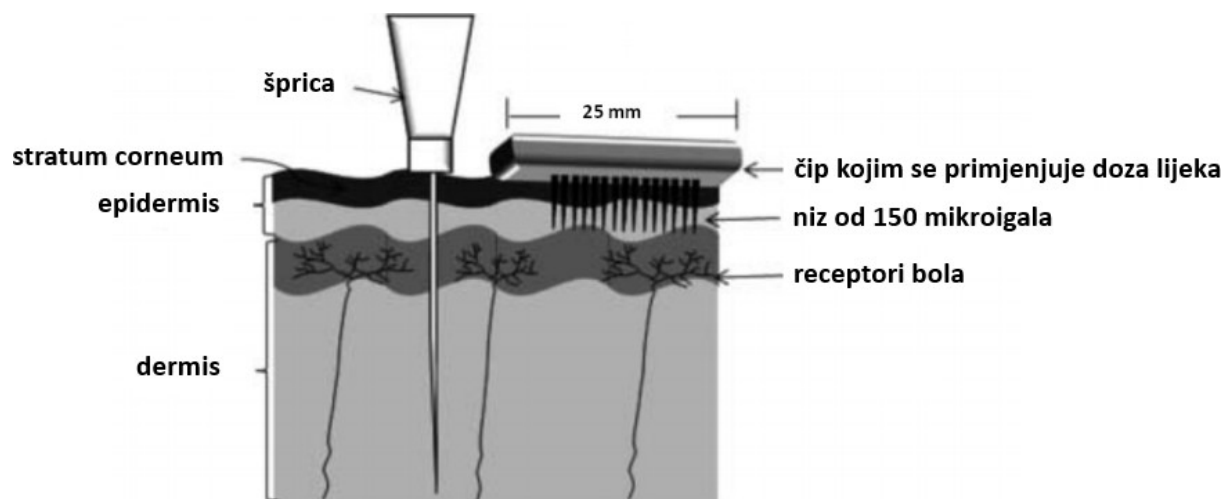
Izrađeni su i transdermalni flasteri FDM metodom po anatomiji ljudskog tijela namijenjeni za direktnu aplikaciju na ranu. Flasteri su izrađeni od poliprolaktone s metalnim ionima poput

srebra, cinka i bakra s antibakterijskim svojstvima s produljenim oslobađanjem djelatne tvari (82).

### 3.4.2. 3D printane mikroigle

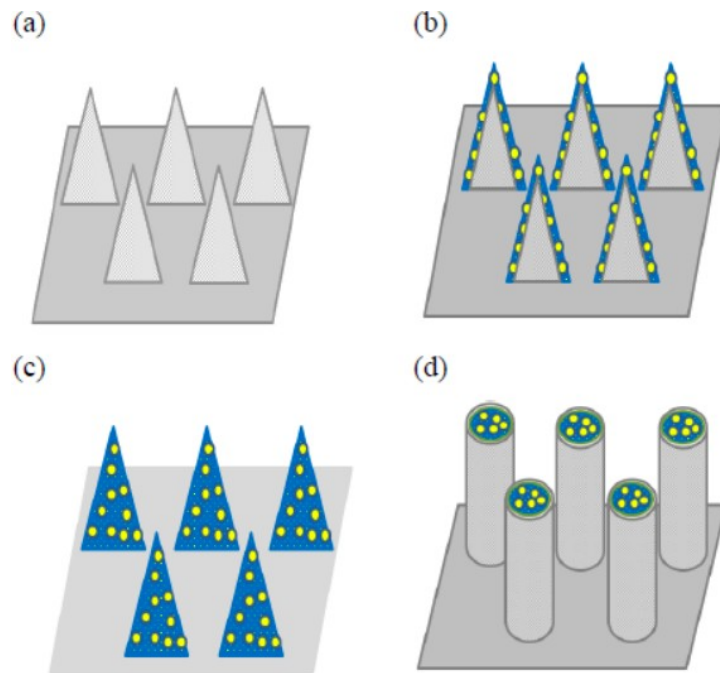
Učinkovitost terapijskih sustava za transdermalnu isporuku lijekova je u znatnoj mjeri umanjena zbog otežanog prolaska lijekova u/kroz kožu. Pristup koji je prihvatljiviji za pacijente i koji omogućava kontrolirano oslobađanje djelatne tvari predstavlja primjena transdermalnih flastera. Međutim, transdermalni način primjene je bitno ograničen zbog nemogućnosti prolaska većine lijekova kroz vanjski sloj kože, *stratum corneum* (SC). Nedavno je dokazano da je upotrebom igala mikronskih veličina moguće povećati permeabilnost kože i znatno poboljšati transdermalnu isporuku, naročito u slučaju makromolekula (83). Primjenom dostignuća mikroelektronske industrije proizvedene su mikroigle od različitih materijala, veličina i oblika. Mikroigle predstavljaju čvrste ili šuplje kanile (cjevčice) čija dužina iznosi 50  $\mu\text{m}$  - 900  $\mu\text{m}$ , a vanjski promjer je uglavnom manji od 300  $\mu\text{m}$ . Kako bi odgovorile različitim zahtjevima terapije, a u cilju optimizacije količine ili mjesta isporuke djelatne tvari, potporne ili adhezivne mikroigle mogu biti različitog oblika, veličine i gustoće po jedinici površine (83). Naime, mikroigle za transdermalnu primjenu su dizajnirane tako da, stvarajući pore mikronskih dimenzija u SC-u, penetriraju kroz epidermis do dubine 70-200  $\mu\text{m}$ , pri čemu ne dopiru do živčanih završetaka u dermisu te omogućuju bezbolnu primjenu (Slika 35).

Nastale pore u koži su nekoliko puta veće od dimenzija molekula te je omogućen transport makromolekula, kao i supramolekularnih kompleksa i nano/mikročestica. Dosadašnje *in vivo* studije su pokazale uspješnu transdermalnu isporuku oligonukleotida, inzulina i drugih lijekova primjenom mikroigala, kao i indukciju imunogenog odgovora proteinskim i DNA cjepivima.



Slika 35. Usporedba potkožne igle i mikroigala (prilagođeno prema literaurnom navodu (83)).

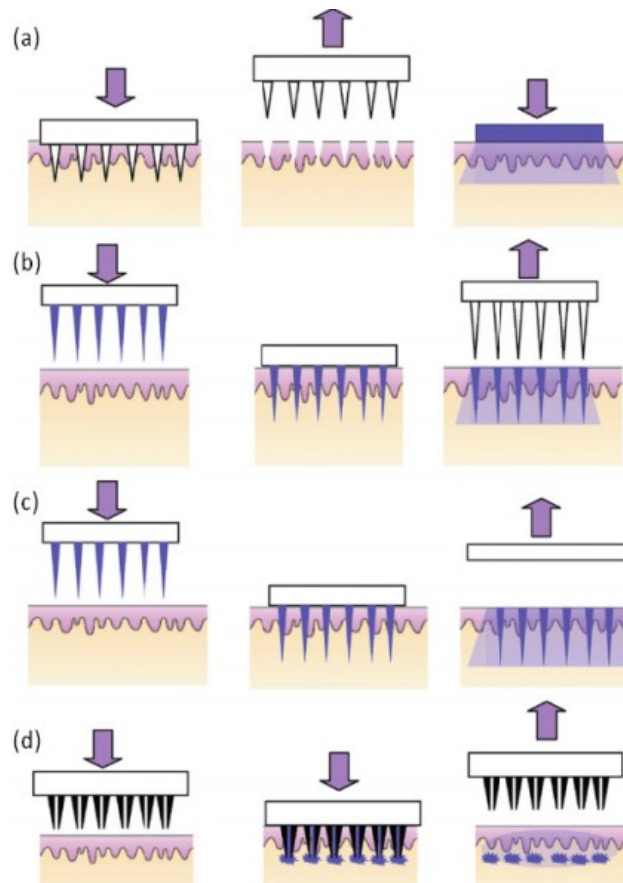
Za razliku od klasičnih transdermalnih flastera, mikroigle omogućuju isporuku velikih molekula lijekova te lijekova koji ne podliježu pasivnoj difuziji kroz SC. Najvažniji nedostaci mikroigala su slabija preciznost doziranja u odnosu na potkožne igle i varijabilnost dubine penetracije, koje ovise individualnim razlikama u debljini SC-a i drugih slojeva kože. Osim toga, važno je napomenuti da koža ipak predstavlja barijeru za mikroigle, ali više u pogledu mehaničkih svojstava nego sa aspekta intercelularne ili kemijske strukture kože. Iako je struktura kože vrlo fleksibilna, otpor penetraciji mikroigala ipak postoji, isto kao i prema svim drugim stranim objektima mikronskih dimenzija. Mikroigle koje se koriste za transdermalnu isporuku lijekova se klasificiraju u dvije kategorije: čvrste i šuplje mikroigle. U kategoriji čvrstih mikroigala se razlikuju neobložene, obložene, razgradne i šuplje mikroigle (Slika 36).



Slika 36. Prikaz različitih tipova mikroigala: a) neobložene, b) obložene, c) razgradive d) šuplje (prilagođeno prema literaturnom navodu (83)).

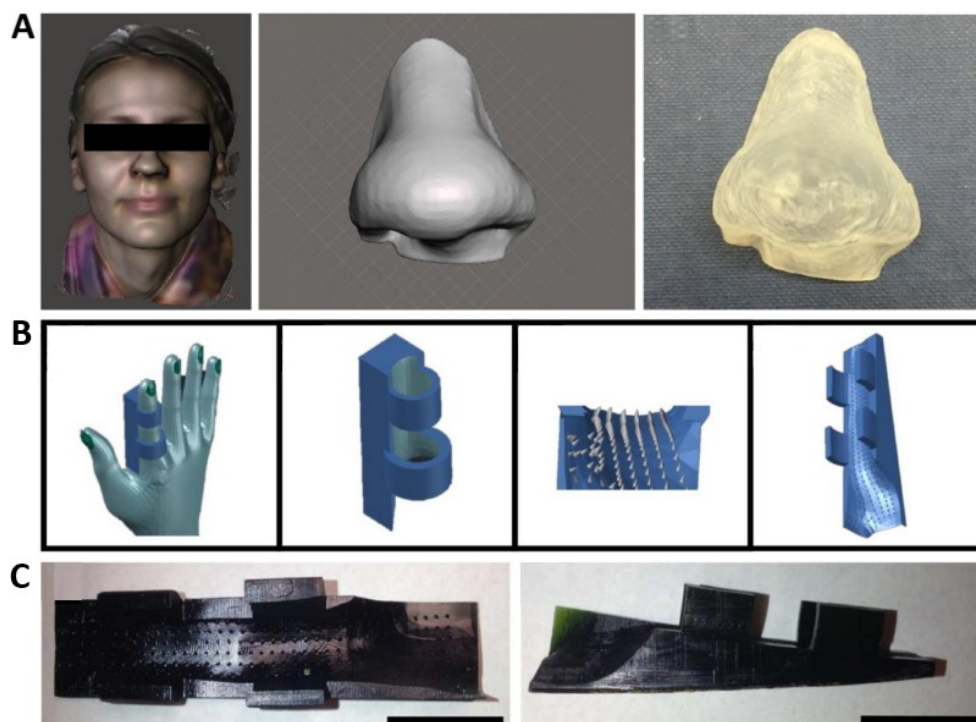
Usvojena su četiri različita mehanizma kojim se lijekovi isporučuju iz osnovnih vrsta mikroigala (Slika 37), (83-85).





Slika 37. Različiti pristupi isporuke djelatne tvari primjenom mikroigala različitog dizajna: a) pristup pomoću čvrstih mikroigala, b) pristup pomoću obloženih čvrstih mikroigala, c) pristup pomoću razgradivih mikroigala, d) pristup pomoću šupljih mikroigala (prilagođeno prema literaturnom navodu (83)).

Dosadašnji klasični proizvodni postupci izrade mikroigala nemaju mogućnost izrade igala prikladnih za primjenu na neravnu površinu kože. Dakako to može rezultirati nepravilnim prijananjem igala i potencijalno neadekvatnim doziranjem (6). Upravo tehnologija 3D printanja omogućuje izradu personaliziranih aplikatora s mikroiglama koji su dizajnirani na osnovu anatomije tijela pojedinca (Slika 38).



Slika 38. Primjeri upotrebe 3D tehnologije za dizajniranje i izradu personaliziranih transdermalnih oblika za isporuku djelatne tvari: A) skenirani nos volonterke, CAD model transdermalnog flastera za nos, isprintani transdermalni flaster za nos sa SLA printerom, B) slike dizajna aplikatora s mikroiglama, C) isprintani aplikator s mikroiglama (skala 2 cm) (prilagođeno prema literaturnom navodu (6)).

3D mikroigle za transdermalnu primjenu inzulina proizvedene su pomoću biokompatibilne smole stereolitografskom metodom. Mikroigle su izrađene polimerizacijom uzastopnih slojeva fotopolimerne smole. Tanki slojevi inzulina i xilitola, manitola ili trehloza kao nosača formirani su na površini igle pomoću DOD metode (86).

Optimizacija procesa printanja rezultirala je izvrsnom mogućnošću penetracije kroz kožu te su 3D printane mikroigle u usporedbi sa standardno proizvedenim mikroiglama omogućile primjenu s minimalnom silom u rasponu od 2N do 5N. Analiza kompjutoriziranom tomografijom (engl. *Computed Tomography*, CT) je pokazala adheziju obloženih filmova na površini mikroigle i nakon prodiranja u kožu. *In vivo* ispitivanja na životinjama otkrila su brzo djelovanje inzulina s kontrolom hipoglikemije te nižim razinama glukoze u roku od 60 min u

kombinaciji s ravnotežnom razinom glukoze u plazmi tijekom 4 h u odnosu na subkutanu primjenu injekcija (86).

Sterelitografskom metodom isprintane su čvrste mikroigle produljenog oslobađaja djelatne tvari s primjenom na prst (87), a FDM metodom mikroigle različitih oblika od biorazgradivog termoplastičnog materijala (88).

### **3.5. 3D printani *in vitro* sustavi za ispitivanje lijekova**

3D printani modeli, osim što se kreiraju dizajniranjem u CAD-u ili skeniranjem predmeta pomoću 3D skenera, mogu se dobiti i na osnovu snimanja fotografija pomoću magnetske rezonancije (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) odnosno s pomoću kompjutorizirane tomografije. Takve skenirane fotografije pacijenta se mogu printati kao 3D modeli te se time dobija bolji uvid u problematiku pri postavljanju dijagnoze.

Korak dalje, fizički modeli isprintani 3D tehnologijom su osnova za *in vitro* ispitivanje lijekova. Ovdje će biti opisani *in vitro* fizički modeli (bez inkorporacije stanica u matrici 3D modela) za ispitivanje lijekova koji svojom anatomskom preciznošću i funkcionalnošću služe za ispitivanje lijekova te će se samo ukratko opisati biološki *in vitro* sustavi.

#### **3.5.1. 3D printani okularni sustavi**

Od 1965. godine, kontaktne leće su predložene kao potencijalni nositelji djelatnih tvari te njihove isporuke u rožnicu te su time značajna istraživanja provedena u svrhu razvoja komercijalnih proizvoda. Međutim, *in vitro* modeli kojima su određivani profili oslobađanja djelatne tvari nisu odražavali stvarne fizičke karakteristike očnog okruženja. Klasičan eksperiment *in vivo* se sastoji od uranjanja leće u bočicu koja sadrži 2 mL -5 mL fosfatnog pufera bez protoka pufera tokom eksperimenta. Volumen suza na stvarnoj površini rožnice je značajno manji u količini, približno  $7 \mu\text{L} \pm 2 \mu\text{L}$  s brzinom izmjene suza od približno  $0,95 \mu\text{L}/\text{min}$

do 1,55  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Veći volumeni pufera korišteni u *in vitro* ispitivanjima rezultirali su brzim oslobađanjem djelatnih tvari što se može razlikovati od *in vivo* profila oslobađanja djelatne tvari s kontaktne leće na površini oka (6).

Da bi se prevladali ovakvi problemi izrađeni su modeli oka 3D tehnologijom kojim je ispitana kinetika oslobađanja ciprofloksacina i moksifloksacina iz komercijalno dostupnih jednokratnih leća. Printan je 3D polikarbonat-akrilonitril-butadien-stirenski kalup sastavljen od rožnice i kapka koji je povezan s mikropumpom koja simulira protok i volumen suza. Kontaktne leće su natopljene u otopinama ciprofloksacina i moksifloksacina prije primjene na model oka. Spektroskopskim mjerenjima pratila se kinetika oslobađanja djelatne tvari te je utvrđeno kontinuirano oslobađanje djelatne tvari dok su koristeći standardnu *in vitro* metodu rezultati pokazali oslobađanje djelatne tvari unutar sat vremena (89).

### **3.5.2. 3D printani nazalni sustavi**

Trenutno, intranazalno odlaganje djelatne tvari može biti praćeno samo gama zračenjem, međutim iz etičkih razloga i zbog same štetnosti zračenja ovakvo praćenje je isključeno iz prakse. Postojeći *in vitro* modeli za ispitivanje taloženja nazalnih lijekova su naišli na mnoga ograničenja. FDM metodom je isprintana ekspanzijska komora koristeći akrilonitril butadien stiren. U ekspanzijsku komoru su zatim umetnute stanice epitela nosa. Ispitana su svojstva permeacije i otapanja nazalnog spreja *Rhinocort*. Ukupna doza od 96  $\mu\text{m}$  budenozida je ispuštena u komoru. Stanice su zatim izvađene i ispitivane na sadržaj budenozida. Samo 17% budenozida je vezano na/u stanicama nosa, čime se može zaključiti da je afinitet budenozida prema ljudskim stanicama nosa slaba (90). U literaturnim navodima se nalaze podaci o printanju FDM metodom, sterolitografijom i mlazom fotopolimera anatomskih modela nosne šupljine na osnovu MRI slike (91).

### **3.5.3. 3D printani respiratorni sustavi**

Postojeći modeli za *in vitro* ispitivanje lijekova su namjenjeni ispitivanju dišnih puteva kod starije djece i odraslih, ali nisu prilagođeni ispitivanju lijekova na dojenčadi kod kojih postoji razlika u anatomiji i fiziologiji dišnog sustava u odnosu na stariju dječju dob. Manje od 1 % nominalne doze djelatne tvari se isporuči u pluća dojenčadi za razliku od isporuke djelatne tvari u odraslih osoba gdje se isporuči od 8% - 22% djelatne tvari (92, 93).

Kako bi se nadvladala postojeća ograničenja ispitivanja *in vitro* lijekova printani su 3D modeli grla i nosa dojenčadi u dobi od 32 tjedna. Printani 3D model se bazirao na prethodno izrađenom SAINT (engl. *Sophia Anatomical Infant Nose-Throat*) modelu. SAINT model je printan metodom stereolitografije, a izrađen je na osnovu CT snimke dojenčeta u dobi od devet mjeseci (94, 95). 3D modeli nosa i grla su izrađeni DOD metodom od fotopolimerne smole.

3D printani modeli grla i nosa predstavljaju realističnije i preciznije mjerenje taloženja aerosola djelatne tvari kod prijevremeno rođene djece, što bi bilo teško ili nemoguće dobiti *in vivo* ispitivanjima.

### **3.5.4. 3D printani kardiovaskularni sustavi**

Za ispitivanje lijekova služe i mikrofizički sustavi, poznati kao organi na čipovima koji imitiraju strukturu i funkciju prirodnog tkiva. Međutim njihov nedostatak je nemogućnost povezivanja sa sensorima te zahtjevna proizvodnja koja onemogućuje izradu brzih prototipa. Zato je proizveden 3D mikro čip od stanica kardiomiocita koje su formirale srčano tkivo (96). Prednost takvog 3D printanja je mogućnost istovremenog korištenja različitih funkcionalnih, strukturnih, elastičnih i bioloških materijala. Neki od materijala koji se koriste za izradu 3D čipova su dekstran, poli-dimetil-fenil-siloksan, termoplastični poliuteran, ABS i PLA. U literaturi

se navodi *in vitro* ispitivanje verapamila i izoprotenerola na 3D printanom srčanom tkivu (97-99).

Nadalje, 3D printane replike srca omogućuju detaljno razumijevanje srčane anatomije i patofiziologije te se u skladu s time može planirati liječenje s visokim stupnjem preciznosti (100). Provedeno je i 3D printanje luka aorte na osnovu MRI podatka, što je omogućilo postavljanja stenta odgovarajuće veličine i debljine te planiranje položaja njegovog postavljanja (101). 3D bioprintanje ima potencijal u izradi ljudskog srca i izradu drugih organa za transplantaciju.

### **3.5.5. 3D printani sustavi za istraživanje karcinoma**

Ispitivanje djelovanja lijekova na stanice karcinoma se najviše provodi na 2D kulturama stanica te na životinjskim modelima *in vivo*. Iako je ispitivanje na 2D kulturama stanica prikladno i prihvatljivo cijenom, generalni nedostatak je slabo podudaranje sa stvarnim mikrookolišnim uvjetima. 2D kulture stanica predstavljaju različitu morfologiju i stupanj ekspersije gena u odnosu na stanično tkivo (6).

Nekoliko matrica karcinoma je proizvedeno 3D printanjem kako bi simulirale mikrookoliš karcinoma (102, 103).

Razvijena je sterilitofgrafska metoda kojom su izrađene kosti koje služe kao modeli za ispitivanje djelovanja lijekova na stanicama karcinoma dojke (102). 3D model kosti je izgrađen od hidroksiapatit nanočestica (mineral koji je sastavni dio kosti) s polietilenom glikoldiakrilatom. Stanice karcinoma dojke s visokim stupnjem metastaziranja su raspoređene po površini kosti. Nakon inkubacije 24 sata dodan je antikancerogeni lijek, 5-fluorouracil koji je zatim inkubiran 72 sata. Dok je apoptoza bila zabilježena i u 3D matrici i u 2D kulturi, manja citotoksičnost je opažena u modelu kosti u odnosu na 2D kulturu (104).

Koštani model je obećavajući model za proučavanje invazije kostiju karcinomom dojke i za procjenu djelovanja kemoterapijskih lijekova.

### **3.5.6. 3D printani sustavi za ispitivanje prijenosa djelatne tvari**

Mikrofluidni uređaji koji se koriste za laboratorijsko *in vitro* ispitivanje lijekova obično se izrađuju procesom litografije. Nedostatak takve proizvodnje je nemogućnost brze izrade uređaja s određenim prilagodbama koje bi omogućile analizu različitog broja i vrste analita. U tu svrhu je izrađen mikrofluidni uređaj za višekratnu upotrebu koristeći DOD metodu. Uređaj je izrađen od osam paralelnih kanalića s ugrađenom poroznom polikarbonatnom membranom za proučavanje transporta lijekova kroz membranu (6).

Endotelne stanice plućne arterije goveda postavljene su na staničnu kulturu i potom umetnute na polikarbonatnu membranu iznad kanala te su inkubirane 24 sata. Dva antibiotika, levofloksacin i linezolid, su propušteni kroz kanaliće u koncentracijama između 100nM - 2000 nM. Uzorci su analizirani s LC/MS (engl Liquid chromatography/ engl. Mass spectroscopy) Zabilježen je porast uspješnosti transporta djelatne tvari kroz membranu s povećanjem koncentracije djelatne tvari. Ovakvi modeli su korisni za proučavanje učinaka molekularnog transporta lijekova na stanične kulture.

### **3.5.7. 3D printani sustavi za ispitivanje antibiotika**

U posljednje vrijeme sve je veća rezistentnost bakterija na antibiotike širokog spektra što je dovelo do potrebe za selektivnom primjenom antibiotika. To uključuje niz učinkovitih, pristupačnih i brzih dijagnostičkih testova za prepoznavanje najučinkovitijeg antibiotika ili njihovu kombinaciju kako bi se osigurala optimalna terapija. U tu svrhu je izrađen prijenosni 3D printani uređaj FDM metodom od polilaktične kiseline (105). Uređaj je sterilan te se može koristiti višekratno i jednostavan je za upotrebu. Sastoji od četiri komore, od kojih je svaka

spojena na isti ulaz. Unos hranjive podloge i antibiotika je automatiziran. Četiri komore omogućuju ispitivanje tri različite koncentracije istog antibiotika ili tri različita antibiotika s praznom komorom koja služi kao *blank*. Soj bioluminescentne *E. coli* ubrizgan je kroz ulazni otvor i ispitivani su učinci tetraciklina i kanamicina. Rezultati ispitivanja su pokazali sukladnost unutar granice pogreške u usporedbi s komercijalno dostupnim testovima na antibioticima (105).

### **3.6. 3D printani *in vitro* bio sustavi za ispitivanje lijekova**

Ispitivanje lijekova na životinjama *in vivo* ima nedostatak što prijenos rezultata na ljude nije uvijek pouzdan i jednoznačan. S druge strane, pokusi *in vitro* provode se na dugotrajno kultiviranim izoliranim ljudskim stanicama koje su besmrtne, pa je odnos prema živim ljudskim organizmima također upitan. U pokušaju izbjegavanja tih ograničenja stvorena su tkiva, organi i organski sustavi na čipovima. *In vitro* pokusi na umjetno uzgojenim organima na čipovima omogućuju brže i jeftinije ispitivanje lijekova.

U bioprintanju se koristi biotinta, odnosno tekući materijal napravljen od živih stanica i biomaterijala. Smatra se kako je najbolji pristup prilikom izrade tkiva i organa na čipovima oslanjanje na svojstva samosastavljanja i samoorganizacije stanica i tkiva. Kao čestice biotinte koriste se višestanične samosastavljajuće jedinice na osnovu rano razvojnih morfogenetskih principa, kao što je sortiranje stanica i fuzija tkiva. Bioprintanje općenito omogućuje ispitivanje lijekova posebice u smjeru kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti te kod raznih karcinoma i dijabetesa (6).

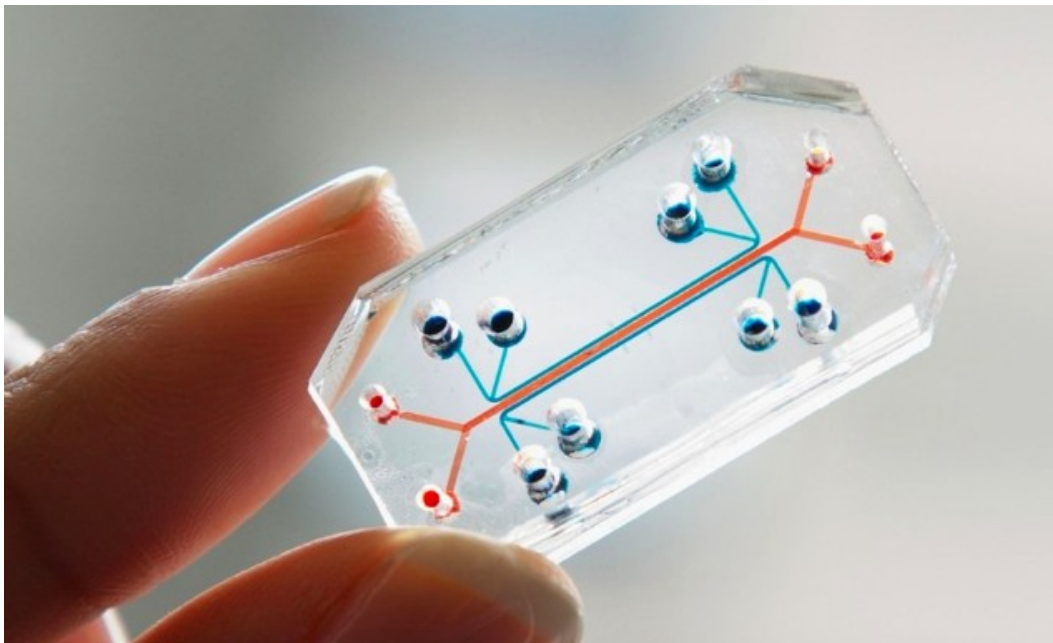
#### **3.6.1. Bioprintani organi na čipovima**

Organi na čipu su mikropločice izrađene od prozirnog fleksibilnog polimera veličine prosječnog USB diska (Slika 39). Na čipovima su otisnuti mikrokanali napunjeni stanicama ljudskog tkiva koji vjerno reproduciraju fiziološko funkcioniranje ljudskog organa. Stanice su izolirane iz

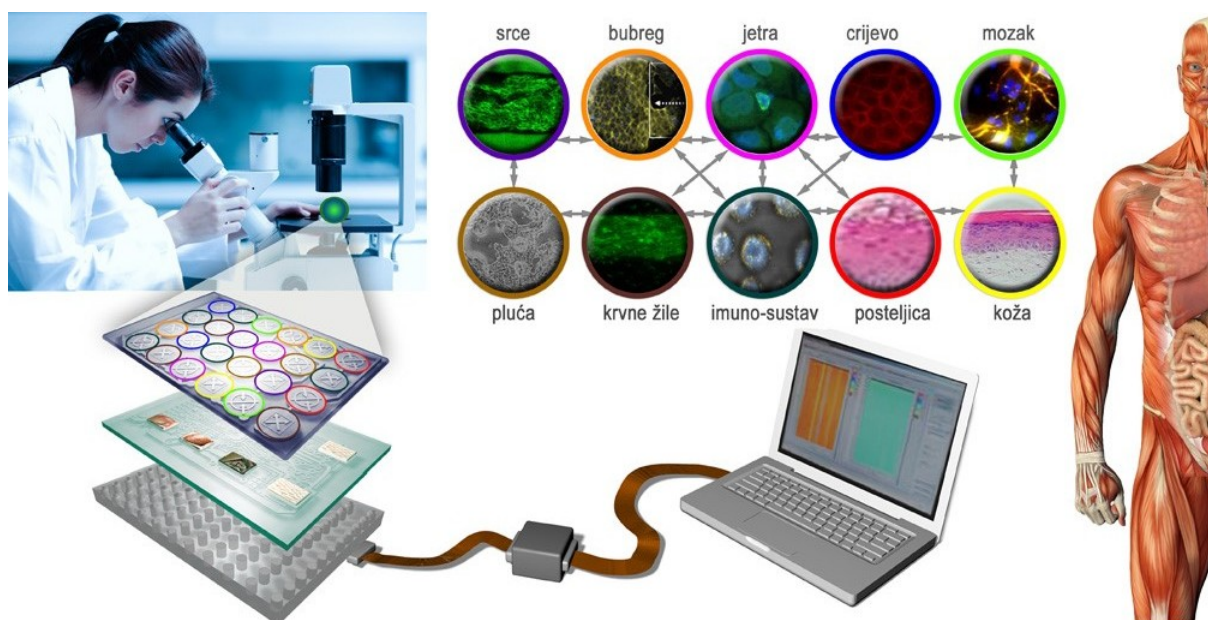


pravih, živih ljudskih organa ili su uzgojene iz matičnih stanica. Mikrokanali u čipu služe kao prozirni, vidljivi sustav u koji se može ubacivati hranjiva otopina infuzije, krvna plazma ili otopina ispitivanih lijekova, a iz njih se odvođe otpadne tvari i produkti metabolizma, baš kao u živućem organizmu. Ovisno o vrsti stanica kojima se ispunjavaju kanalići, čip može sadržavati (mikroskopsku, ali posve funkcionalnu) kopiju pravog ljudskog organa: pluća, jetre, bubrega, kože, crijeva, kosti, mozga, krvnih žila, posteljice itd. (106).

Zanimljivo je ovdje još dodati da je organe na čipovima moguće povezati u niz koji potpuno reproducira normalne fiziološke slijedove (Slika 40). Primjerice čip-crijevo može apsorbirati iz hranjive otopine s lijekovitom susptancom te dalje proslijediti otopinu mikrokanalićem u čip-jetru. Nakon čip-jetre se metabolički aktivirana djelatna tvar kanalizira u npr. čip-karcinom te se naposljetku sve ispumpa u čip-bubreg gdje se događa eliminacija svih metabolita. Tako je moguće ispitivanje i na čip-organima pedijatrijske skupine i na čip-placenta, radi analize potencijalno štetnog djelovanja majčinog lijeka na još nerođeno dijete. Na isprintanim modelima mozga moguće je ispitivanje lijekova koji se koriste u liječenju neurodegenerativnih bolesti (107). Ispitano je i djelovanje lijekova koji se koriste u liječenju tromboze na printanom modelu bolesnih pluća (108). U tablici 4 je dan pregled razvoja bioprintanih modela organa na čipovima za *in vitro* ispitivanje lijekova.



Slika 39. Organ na čipu (109).



Slika 40. Mogućnosti printanja niza međusobno povezanih organa na čipu (110).

Tablica 4. Printani organi na čipovima za *in vitro* ispitivanje lijekova (prilagođeno prema literaturnim navodima (111-113)).

Organ na čipu	Djelatna tvar
Jetra: utjecaj toksičnosti djelatne tvari na HepG2 / C3A humane stanice hepatokarcinoma	Acetoaminofen
Kardiovaskularni sustav: utjecaj toksičnosti djelatne tvari na kardiomiocitima neonatalnih štakora i endotelnim stanicama humane pupčane vene.	Doksorubicin
Bubrezi: ispitivanje toksičnosti na epitelnim stanicama bubrežne proksimalne tubule.	Ciklospirin A

### 3.6.2. Bioprintani modeli stanica

Bioprintani modeli stanica predstavljaju stanice koje su uklopljene u prikladnom matriksu kako bi oponašale svoje izvorno mikro okruženje. Pokazano je da stanice u matriksu pokazuju *in vivo* ponašanje, odnosno staničnu morfologiju i ekspresiju ključnih *in vivo* proteina. Izvanstanični ljudski matriks koji se sastoji od proteina, proteoglikana i glikozaminoglikana dispergirani je između stanica raspoređenih u složenom 3D sustavu. Matriks služi kao ljepljiva podloga te potiče razvoj i rast stanica u tkiva.

U bioinženjerstvu tkiva koriste se hidrogelovi kao ekstracelularni matriksi. Hidrofilnost gela omogućava povezivanje stanica i bioaktivnih molekula u vodenom mediju. Netopljivi umreženi stanični hidrogel se stvara putem fizikalnih ili kemijskih promjena utjecajem na mikrookoliš mjenjanjem pH, temperature ili koncentracije iona, enzimskom inicijacijom ili fotopolimerizacijom. Hidrogelovi su biokompatibilni sa strukturom koja omogućava difuziju

kisika, hranjivih tvari i metabolita. Polimeri koji čine okosnicu hidrogela mogu se podijeliti u prirodno dobivene poput kolagena, želatine, fibrina, hijaluronske kiseline, alginata i agaroze ili sintetičkih polimera poput PEG-a i poloksamera (*Pluronic*<sup>®</sup> i *Lutrol*<sup>®</sup>).

Na osnovu hidrogelova su razvijene biointe koje uz hidrogel sadrže i stanice te kojima se printaju konstrukcije tkiva u kontroliranom mikrokolišu. Samo u uvjetima u kojima se događa rast stanica, ispitivanje lijekova *in vitro* može biti pouzdano i prenosivo na kliničke rezultate.

Printanjem stanica karcinoma jetre razvijeni su modeli za predviđanje hepatotoksičnosti i kemoterapijskih reakcija na lijekove (114-116). Isprintan je model od ljudskih matičnih stanica te je na njemu ispitivana djelatna tvar bikukulin. Praćen je utjecaj bikukulina na koncentraciju kalcija te na ekspresiju 4-aminobutanske kiseline (GABA) na stanicama neurona (117).

Printani su modeli sa stanicama mišića maternice te ispitivani na ibuprofen, indometacin i nifedipin (118).

#### 4. RASPRAVA

Unazad desetak godina porasla je potreba za istraživanjem i razvojem tehnologije 3D printanja posebno zbog mogućnosti izrade personaliziranih lijekova, koji su dozom i farmaceutskim oblikom prilagođeni potrebama pacijenta te zbog izrade učinkovitijih i boljih sustava za *in vitro* ispitivanje lijekova. Međutim, prije nego što farmaceutska industrija prihvati 3D tehnologiju kao dio proizvodnje za širu populaciju potrebno je nadvladati postojeće izazove.

Djelotvornost i sigurnost primjene važni su aspekti lijekova prisutnih na tržištu, a isto se odnosi i na printane 3D terapijske sustave za isporuku djelatne tvari te za printane 3D sustave za *in vitro* ispitivanja. Stoga, materijali koji se koriste za izradu moraju biti biokompatibilni kao i konačni proizvodi, tj. lijekovi. Nadalje, mnogi materijali koji se koriste za printanje, poput plastike ili polimera nisu prikladni za standardne načine sterilizacije koji se odvijaju pri visokom temperaturama (autoklaviranje). Zato je potrebna sterilizacija pri nižim temperaturama (gama zračenjem, etilen oksidom ili hidrogen peroksidom) koja mora pružiti visoku učinkovitost, brzinu procesa, netoksičnost, prilagodljivost, mogućnost praćenja parametara i nisku cijenu procesa. Do danas je ispitan mali broj sterilizacijskih sustava koji se koriste za sterilizaciju 3D printanih proizvoda. Kako se sve više materijala koristi za 3D printanje potrebno je uložiti dodatna sredstva i vrijeme u ispitivanje kompatibilnosti materijala i odgovarajućih metoda sterilizacije.

Biokompatibilnost je ključan aspekt prilikom izrade 3D printanih farmaceutskih oblika. Akrilati koji se koriste u procesu polimerizacije pod utjecajem UV zračenja su toksični. Dok su konačni proizvodi biokompatibilni postoji mogućnost zaostataka toksičnih monomera. Radi postizanja sigurnosti i biokompatibilnosti konačnog proizvoda koriste se grubi procesi koji mogu oštetiti ili razgraditi djelatnu tvar unutar kapsule printanog proizvoda. Neki od njih su: polimerizacija slobodnim radikalima, upotreba visokih temperatura, upotreba visoke energije laserskog

zračenja prilikom sinteriranja, itd. Ti procesi mogu utjecati na prirodu djelatnih tvari, pogotovo na peptide i proteine, stoga je potrebno konačne proizvode dodatno ispitati. Zbog zabrinutosti oko sigurnosti proizvoda izrađenih tehnologijom 3D printanja mali je broj kliničkih ispitivanja provedenih na 3D printanim implantatima i terapijskim sustavima za isporuku lijekova.

U odnosu na klasični proizvodni postupak izrade tableta kompresijom, 3D printanje ne nudi veliki izbor materijala, boja i konačnih površinskih obrada tableta. Prilikom polimerizacije pod utjecajem UV zraka materijali su ograničeni samo na one s funkcionalnim skupinama koje reagiraju na UV svjetlo. Za FDM metodu je ključna upotreba termoplastičnih polimera. Svaka tehnika ima svoje prednosti i ograničenja u upotrebi materijala stoga je potrebno potpuno razumijevanje svake od pojedinih metoda 3D printanja.

Tehnologija 3D proizvodnje je izvorno namjenjena za izradu brzih prototipa. Od 80-tih godina 20. stoljeća do danas veliki je napredak u postizanju brzine, preciznosti i točnosti printanja, međutim tehnologija 3D printanja se većinom koristi za izradu malih količina personaliziranih lijekova i ostalih specijaliziranih sustava. Farmaceutske kompanije ulažu velika sredstva u izradu printera s namjenom velike proizvodnje lijekova pri velikim brzinama printanja. Svrha aditivne proizvodnje je upravo personalizirana proizvodnja, a ne brza proizvodnja velikih količina lijekova. Stoga fokus 3D tehnologije printanja je na personalizaciji lijekova, a ne na zamijeni klasične proizvodnje tableta.

Kako bi se prihvatila tehnologija 3D printanja potrebno je informirati pacijente te uložiti vrijeme u edukaciju osoblja i pacijenata. Nekoliko zemalja (Singapur, Taiwan, Australija, Kina, Njemačka, Japan, Sjeverna Koreja, SAD) je uspostavilo nacionalna tijela za koordinaciju i razvojni plan s ciljem prihvaćanja i promocije aditivne proizvodnje. Također je potrebna

određena količina obrazovanih ljudi koja radi na razvoju i primjeni tehnologije 3D printanja. U SAD-u i Singapuru su organizirani specijalizirani studiji za izučavanje aditivne proizvodnje.

Prihvaćenost aditivne proizvodnje ponajviše ovisi o krajnjim korisnicima, pacijentima. Iako se mogu printati različiti oblici tableta, pacijenti ne prihvaćaju sve oblike jednako, stoga je potrebna dodatna promocija 3D tehnologije. Dozvola za Spiritam lijek od strane FDA-a se više odnosi na masovnu proizvodnju nego za izradu personaliziranih doza. *ZipDose* tehnologija je slična klasičnom proizvodnom procesu izrade tableta namjenjenom isto tako za masovnu proizvodnju. U vrijeme pisanja ovog rada nije postojao još neki drugi lijek s dozvolom za izradu 3D tehnologijom.

Nedostatak aditivne proizvodnje je manjak regulatornih smjernica. Regulatorne smjernice moraju obuhvatiti materijale, tehnologije, programe te uključenost u klinička ispitivanja posebice zato što će se raditi o personaliziranim dozama.

Cijena printanja 3D tehnologijom u usporedbi s klasičnom proizvodnjom je niža zbog manje upotrebe materijala. Međutim cijena izrade 3D tehnologijom raste zbog samog procesa programskog dizajniranja željenih proizvoda.

Izrada bio čipova ima cilj da se zamijeni ispitivanje na životinjama. Nadalje, čipovi su daleko ekonomski opravdaniji nego višegodišnje ispitivanje lijekova, a gube se i brojne dvojbe o neetičnosti uzgoja, zatočeništvu, patnji i usmrćivanju životinja u svrhu ispitivanja lijekova. Bio čipovi s ljudskim mikro-organima imaju bolju sposobnost predikcije reakcije ljudskog organizma na nove lijekove nego što to mogu predvidjeti animalni modeli.

Povrh svega, neke lijekove iz etičkih razloga uopće nije moguće uspješno ispitati u kliničkim uvjetima, na ispitanicima (npr. na pedijatrijskim pacijentima ili novorođenčadi ili na fetusima), pa organi na čipu i na tom području imaju velik potencijal.

Ideja je pomoću ovih čipova omogućiti također personaliziranu terapiju, odnosno u budućnosti će se na ovakvim čipovima uzgajati organi svakog pacijenta zasebno (iz njegovih matičnih stanica) što će omogućiti ispitivanje utjecaja djelatne tvari ciljano na tog pacijenta te propisivanje najprikladnije terapije sukladno rezultatima. Konačni bi mikročip trebao sadržavati srce, pluća, kosti, bubrege, jetra, crijeva, mozak, reproduktivni sustav, imunološki sustav, kožu i krvožilni sustav. Ipak, ovakvi uređaji ne daju kompletnu sliku o utjecaju djelatne tvari na cijeli organizam koji je izuzetno kompleksan te će se stoga vjerojatno koristiti samo u procesu probiranja molekula kako bi se smanjio broj molekula koje će biti ispitivane na životinjama.



## 5. ZAKLJUČAK

Velika je potreba za razvojem aditivne tehnologije zajedno za pronalaskom printabilnih materijala i djelatnih tvari posebice zbog velike potrebe za izradom personaliziranih lijekova i medicinskih proizvoda. Nakon FDA-inog odobrenja izrade tableta tehnologijom 3D printanja, započelo je naglo istraživanje oralnih i transdermalnih farmaceutskih oblika lijekova. Tablete određenih formulacija i doza poput duotableta ili polipil tableta, personalizirane mikroigle ili implantati se ne mogu izraditi klasičnim proizvodnim postupcima. To može revolucionizirati proizvodnju pojedinačnih terapijskih doza i pružiti relevantnije, učinkovitije i sigurnije lijekove za pacijente. Pri izradi tableta prednost imaju FDM i DOS metode koje su se posebno razvile u zadnjih nekoliko godina. Ostali fotopolimerizacijski 3D printeri s visokom rezolucijom se razvijaju za proizvodnju *in vitro* sustava. *In vitro* stanični i organski modeli služe za ispitivanje i probir lijekova, istraživanje karcinoma i ostalih bolesti.

Tehnički zahtjevi poput kontrole parametara dizajniranja, značajke printera biokompatibilnosti printanih materijala i sterilizacija, moraju biti uzeti u obzir. Regulatorni zahtjevi moraju biti zadovoljeni prije potpunog prihvaćanja 3D tehnologije od strane farmaceutske industrije. Međutim, radi brzine razvoja i brojnih prednosti te zbog mogućnosti izrade personaliziranih lijekova u budućnosti se očekuje dominantna aditivna proizvodnja određenih lijekova.

## 6. LITERATURA

1. Witold Jamróz, Joanna Szafraniec, Mateusz Kurek, Renata Jachowicz. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research* 2018; 35:176, 1-22.
2. ISO/ASTM 52900:2015(en) Additive manufacturing—General principles—Terminology ; 2018 March 26.  
  
Dostupno na:  
  
<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-1:v1:en>.  
  
Datum pristupa 08.06.2019.
3. A. Pilipović, Aditivna proizvodnja, Iz svijeta plastike i gume, 2012: *Polimeri* 33; 3-4.
4. Lucia Zema, Alice Melocchi, Alessandra Maroni, Andrea Gazzaniga. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017; 106: 1697-1705.
5. Gu D. Laser additive manufacturing of high-performance materials. Berlin: Springer 2015; 1-13.
6. Seng Han Lim, Himanshu Kathuria, Justin Jia YaoTan, Lifeng Kang. 3D printed drug delivery and testing systems — a passing fad or the future? *Advanced Drug Delivery Reviews* 2018; 32:139-168.
7. Abhijit Patwardhan, Chapter 22-How 3D Printing Will Change the Future of Borrowing Lending and Spending? *Handbook of Blockchain, Digital Finance, and Inclusion* 2018; 2: 493-520.
8. S. Pravin, A. Sudhir. Integration of 3D printing with dosage forms: A new perspective for modern healthcare. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 107: 146-154.

9. Pinak Khatri, Mansi K. Shah, Namrata Vora. Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2018; 46: 148-155.
10. Shaban A. Khaled, Jonathan C. Burley, Morgan R. Alexander, Clive J. Roberts. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2014; 461:105-111.
11. A. Goyanes, P. R. Martinez, A. Buanz, A. W. Basit, S. Gaisford, Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 2015; 494: 657-663.
12. Sarah J. Trenfield, Atheer Awad, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends in Pharmacological Sciences* 2018; 39: 440-451.
13. Rita Patrizia Aquino, Sergio Barile, Antonio Grasso, Marialuisa Saviano. Envisioning Smart and Sustainable Healthcare: 3D-Printing Technologies for Personalized Medication 2018; 103: 35-50.
14. Sophia N. Economidou, Dimitrios A. Lamproua, Dennis Douroumis. 3D printing applications for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2018; 544: 415-42.
15. Kevin Ita. Transdermal delivery of drugs with microneedles: Strategies and outcomes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2015; 29: 16-23.
16. Cristiane Patricia Pissinato, Pere Sophia, N. Economidou, Gurprit Lalla, Clémentine Ziraudc, Joshua S. Boateng, Bruce D. Alexander, Dimitrios A. Lamproua, Dennis Douroumisb. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2018; 544:425-432.

17. I. Christos, I. Giomouxouzis, Christina Kavarasili, Dimitros G. Fatouros. Recent advances in pharmaceutical dosage forms and devices using additive manufacturing technologies. *Drug Discovery Today* 2019; 24: 636-643.
18. Fu J, Yu X, Jin Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *International Journal of Pharmaceutics* 2018, 539: 75-82.
19. Dostupno na:  
<https://www.epo.org/learning-events/european-inventor/finalists/2014/hull/bild3.jpg?lenya.module=svg&height=371&width=556>.  
Datum pristupa 08.06.2019.
20. Dostupno na: <https://repository.ffri.uniri.hr/islandora/object/ffri:785/preview>.  
Datum pristupa 09.06.2019.
21. Dostupno na: <https://repositorij.etfos.hr/islandora/object/etfos:1346/preview>.  
Datum pristupa 10.06.2019.
22. Dostupno na: [https://eprints.grf.unizg.hr/2219/1/DB408\\_Jezidzic\\_Nikolina.pdf](https://eprints.grf.unizg.hr/2219/1/DB408_Jezidzic_Nikolina.pdf).  
Datum pristupa: 10.06.2019.
23. B. Perissutti, J.M. Newton, F. Podczek, F. Rubessa. Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2002; 53: 125-132.
24. A. Goyanes, A.B.M. Buanz, G.B. Hatton, S. Gaisford, A.W. Basit. 3D printing of modified release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015; 89: 157- 162.
25. J. Skowyra, K. Pietrzak, M. A. Alhnan. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2014; 68: 11-17.

26. Dostupno na: <https://apps.unizg.hr/rektorova-nagrada/javno/radovi/229/preuzmi>.  
Datum pristupa: 15.06.2019.
27. Asraa H Jassim-Jaboori, Moses O Oyewumi. 3D Printing Technology in Pharmaceutical Drug Delivery, Prospects and Challenges. *Journal of Biomolecular Research & Therapeutics*. 2015; Volume 4: Issue 4.
28. Weidong Huang, Qixin Zheng, Wangqiang Sun, Huibi Xu, Xiangliang Yang. Levofloxacin implants with predefined microstructure fabricated by three-dimensional printing technique. *International Journal of Pharmaceutics* 2007; 339: 33–38.
29. H. Öblom, M. Preis, 3D-Printed Drugs for Children - Are We Ready Yet? *American Association of Pharmaceutical Scientists* 2016; 18: 303-308.
30. Preethy Ani Jose, Peter Christopher. 3d Printing Of Pharmaceuticals—A Potential Technology In Developing Personalized Medicine. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* 2018; 6: 45-54.
31. N Scutaris, S.A. Ross, D. Douroumis. 3D Printed "Starmix" Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharmaceutical research* 2018; 35: 34.
32. Susanne Kaae, Johanna Lena Maria Lind, Natalja Genina, Sofia Källemark Sporrang. Unintended consequences for patients of future personalized pharmacoprinting. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2018, 40: 321–324.
33. Dostupno na: [https://eprints.grf.unizg.hr/2239/1/Z576\\_Leko\\_Helena.pdf](https://eprints.grf.unizg.hr/2239/1/Z576_Leko_Helena.pdf).  
Datum pristupa 15.06.2019.
34. Fabrizio Fina, Christine M. Madla, Alvaro Goyanes, Jiabin Zhanga, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics* 2018; 541:101-107.
35. Mary Kyobula, Aremu Adedeji, Morgan R. Alexander, Ehab Saleh, Ricky Wildman, Ian Ashcroft, Paul R. Gellert, Clive J. Roberts. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke

- complex geometries for controlled and tuneable drug release. *Journal of Controlled release*, 2017; 261: 207-215.
36. Elizabeth A. Clark, Morgan R. Alexander, Derek J. Irvine, Clive J. Roberts, Martin J. Wallace, Sonja Sharpe, Jae Yoo, Richard J.M. Hague, Chris J. Tuck, Ricky D. Wildman. 3D printing of tablets using inkjet with UV photoinitiation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017; 529: 523–530.
37. Jie Wang, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. Stereolithographic (SLA) 3D Printing of Oral Modified-Release Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutics* 2016; 503: 207-212.
38. Dostupno na: <https://www.particlesciences.com/blog/hot-melt-extrusion/>.  
Datum pristupa 17.06.2019.
39. Dostupno na:  
<https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1119/datastream/PDF/view>. Datum pristupa: 22.06.2019.
40. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/914147>. Datum pristupa 23.06.2019.
41. T.C. Okwuosa, B.C. Pereira, B. Arafat, M. Cieszynska, A. Isreb, M.A. Alhnan  
Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy. *Pharmaceutical research* 2017; 34: 427-437
42. Qijun Li, Haoyang Wen, Danyang Jia, Xiaoying Guan, Hao Pan, Yue Yang, Shihui Yu, Zhihong Zhu, Rongwu Xiang, Weisan Pan. Preparation and investigation of controlled- release glipizide novel oral device with three-dimensional printing. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 525: 5-11.
43. Witold Jamroz, Mateusz Kurek, Ewelina Lyszczarz, Joanna Szafraniec, Justyna Knapik-Kowalczyk, Karolina Syrek, Marian Paluch, Renata Jachowicz. 3D Printed Orodispersible Films with Aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 533: 413-420.

44. Dostupno na: <https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:39/preview>  
Datum pristupa 30.06. 2019.
45. Leena Kumari Prasad, Hugh Smyth. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2016; 42: 1019-1031.
46. Monisha Bansal, Varun Sharma, Gurfateh Singh, S. L. Harikumar. 3d Printing for The Future of Pharmaceuticals Dosages Forms. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2018; 10: 1-7.
47. Witold Jamroz, Mateusz Kurek, Ewelina Yszczarz, Witold Brniak, Renata Jachowicz. Printing Techniques: Recent Developments In Pharmaceutical Technology. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research* 2017; 74: 753-763.
48. Diogo José Horst. 3D Printing of Pharmaceutical Drug Delivery Systems. *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences* 2018; 1(2): 1-5.
49. Dostupno na: <https://www.pharmaexcipients.com/news/formulation-strategies-for-solid-oral-dosage-form-using-3d-printing-technology-a-mini-review/>  
Datum pristupa: 19.06.2019.
50. S. Nylon, M. Gupta. Immediate drug release dosage form. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* 2013; 3: 155–161.
51. Fabrizio Fina, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 529: 285–293.
52. Tochukwu C. Okwuosa, Dominika Stefaniak, Basel Arafat, Abdullah Isreb, Ka-Wai Wan, Mohamed A. Alhnan. A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets. *Pharmaceutical Research* 2016; 33: 2704-2712.

53. S. A. Khaled, M. R. Alexander, R. D. Wildman, M. J. Wallace, S. Sharpe, J. Yoo, C. J. Roberts, 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets, *Indian Journal of Pharmacology* 2018; 538: 223-230.
54. Mariagiovanna Scarpa, Sven Stegemann, Wen-Kai Hsiao, Heinz Pichler, Simon Gaisford, Massimo Bresciani, Amrit Paudel, Mine Orlu. Orodispersiblefilms: Towards drug delivery in special populations. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 523: 327-335.
55. Muhammad Irfan, Sumeira Rabel, Quratulain Bukhtar, Muhammad Imran Qadir, Farhat Jabeen, Ahmed Khan. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2016; 24: 537–546.
56. M. Alomari, F.H. Mohamed, A.W. Basit, S. Gaisford. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine. *International Journal of Pharmaceutics* 2015; 494: 568–577.
57. E. İçten, A. Giridhar, L. S. Taylor, Z. K. Nagy, G. V. Reklaitis. Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for melt-based dosage forms. *Journal of Pharmaceutica Science* 2015; 104: 1641–1649.
58. Touraj Ehtezazi, Marwan Algellay, Yamir Islam, Matt Roberts, Nicola M. Dempster, Satyajit D. Sarker. The Application of 3D Printing in the Formulation of Multilayered Fast Dissolving Oral Films. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 107: 1076-1085.
59. Qijun Li, Xiaoying Guan, Mengsuo Cui, Zhihong Zhu, Kai Chen, Haoyang Wen, Danyang Jia, Jian Hou, Wenting Xu, Xinggang Yang, Weisan Pan. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics* 2018; 535: 325-332.
60. A. Maroni, A. Melocchi, F. Parietti, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2017; 268: 10-18.



61. A. Melocchi, F. Parietti, G. Loreti, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2015; 30: 360-367.
62. Qijun Li Haoyang Wen Danyang Jia Xiaoying Guan Hao Pan Yue Yang Shihui Yu Zhihong Zhu Rongwu Xiang Weisan Pan. Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 525: 5-11.
63. Pamela Robles-Martinez, Xiaoyan Xu, Sarah J. Trenfield, Atheer Awad, Alvaro Goyanes, Richard Telford, Abdul W. Basit, Simon Gaisford. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics* 2019; 11:274.
64. Shaban A. Khaled Jonathan C. Burley Morgan R. Alexander Jing Yang Clive J. Roberts. 3D Printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics* 2015; 494: 643–650.
65. Shaban A. Khaled, Jonathan C. Burley , Morgan R. Alexander, Jing Yang, Clive J. Roberts. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of Controlled Release* 2015; 217: 308–314.
66. Deng-Guang Yu, Chris Branford-White, Yi-Cheng Yang, Li-Min Zhu, Edward William Welbeck, Xiang-Liang Yang. A novel fast disintegrating tablet fabricated by three-dimensional printing. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2009; 35: 1530–1536.
67. T.C. Okwuosa, B.C. Pereira, B. Arafat, M. Cieszynska, A. Isreb, M.A. Alhnan. Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy. *Pharmaceutical Research* 2017; 34: 427-437.

68. Alvaro Goyanes, Fabrizio Fina, Annalisa Martorana. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 527: 21-30.
69. R. C. R. Becka, P. S. Chaves, A. Goyanes, B. Vukosavljević, A. Buanz, M. Windbergs, A. W. Basit, S. Gaisford. 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 528: 268-279.
70. Kampanart Huanbutta, Tanikan Sangnim. Design and development of zero-order drug release gastroretentive floating tablets fabricated by 3D printing technology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019;52: 831-837.
71. J. Weisman, N. Kaskas, A. Green, D. Ballard, J. Ambrose, L. Sun, D. Mills. Three-dimensional printing of chemotherapeutic and antibiotic eluting fibers, seeds, and discs for localized drug delivery in cutaneous disease. *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135: 87-98.
72. E. Espey, T. Ogburn. Long-acting reversible contraceptives: intrauterine devices and the contraceptive implant. *Obstetrics and Gynecology Journal* 2011; 117: 705-719.
73. Y. Sun, X. Ruan, H. Li, H. Kathuria, G. Du, L. Kang. Fabrication of non-dissolving analgesic suppositories using 3D printed moulds. *International Journal of Pharmaceutics* 2016; 513: 717-724.
74. Sarah Krezić, Esved Krhan, Emir Mandžuka, Nikolina Kovać, Danira Krajina, Amina Marić, Sajra Komić, Azra Nikšić, Amina Tucak, Merima Sirbubalo, Edina Vranić. Fabrication of rectal and vaginal suppositories using 3D printed moulds: the challenge of personalized therapy. *International Conference on Medical and Biological Engineering* 2019:729-734.

75. F. Tudela, R. Kelley, C. Ascher-Walsh, J.L. Stone. Low cost 3D printing for the creation of cervical cerclage pessary used to prevent preterm birth, *Obstetrics & Gynecology*, 2016; 127: 154.
76. K. Tappa, U. Jammalamadaka, D.H. Ballard, T. Bruno, M.R. Israel, H. Vemula, J.M. Meacham, D.K. Mills, P.K. Woodard, J.A. Weisman. Medication eluting devices for the field of OBGYN(MEDOBGYN): 3D printed biodegradable hormone eluting constructs, a proof of concept study. *PLoSOne* 2017; 12(8): e0182929. doi: 10.1371/journal.pone.0182929. eCollection 2017.
77. N. Genina, J. Hollander, H. Jukarainen, E. Makila, J. Salonen, N. Sandler. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016; 90: 53-63.
78. J. Hollander, N. Genina, H. Jukarainen, M. Khajeheian, A. Rosling, E. Makila, N. Sandler. Threedimensional printed PCL-based implantable prototypes of medical devices for controlled drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016; 105: 2665-2676.
79. Deck Khong Tan, Mohammed Maniruzzaman, Ali Nokhodchi. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2018; 10: 203.
80. Ljiljana Đekić, Sanja Živković, Marija Primorac. Pharmaceutical technological aspects and possibility of using transdermal patches in paediatric population.  
Dostupno na: [https://www.researchgate.net/journal/0004-1963\\_Arhiv\\_za\\_farmaciju](https://www.researchgate.net/journal/0004-1963_Arhiv_za_farmaciju)  
Datum pristupa: 27.07.2019.
81. A. Goyanes, 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 2016; 234: 41–48.

82. Z. Muwaffak. Patient-specific 3D scanned and 3D printed antimicrobial polycaprolactone wound dressings. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 527: 161–170.
83. Sonja Vučen, Nataša Bubić Pajić, Snežana Savić, Gordana Vuleta. Mikroigle – fizički pojačivači (trans)dermalne isporuke lijekova. *Arhiv za farmaciju* 2014; 64: 295– 321.
84. Sophia N.Economidou, Dimitrios A.Lamprou, Dennis Douroumis. 3D printing applications for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2018; 54: 415-424.
85. Jian Yang, Xinli Liu, Yunzhi Fu, Yujun Song. 3D printing applications for transdermal drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica* 2019; 9: 469-483.
86. N. Sophia, N. Economidou, Cristiane Patricia Pissinato Pere, Andrew Reid, Md. Jasim Uddin, James F.C. Windmill, Dimitrios A. Lamprou, Dennis Douroumis. 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery. *Materials Science and Engineering* 2019; 102: 743-755.
87. S.H. Lim, J.Y. Ng, L. Kang. Three-dimensional printing of a microneedle array on personalized curved surfaces for dual-pronged treatment of trigger finger. *Biofabrication* 2017; 9: 015010.
88. M.A. Luzuriaga, D.R. Berry, J.C. Reaga, R.A. Smaldone, J.J Gassensmith. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab on a Chip* 2018; 18: 1223-1230.
89. M. Bajgrowicz, C.M. Phan, L.N. Subbaraman, L. Jones. Release of ciprofloxacin and moxifloxacin from daily disposable contact lenses from an in vitro eye model, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015; 56: 2234-2242.
90. M. Pozzoli, H.X. Ong, L. Morgan, M. Sukkar, D. Traini, P.M. Young, F. Sonvico, Application of RPMI 2650 nasal cell model to a 3D printed apparatus for the testing of drug deposition and permeation of nasal products, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2016; 107: 223-233.

91. J. Xi, J.E. Yuan, Y. Zhang, D. Nevorski, Z. Wang, Y. Zhou. Visualization and quantification of nasal and olfactory deposition in a sectional adult nasal airway cast. *Pharmaceutical Research* 2016; 33: 1527-1541.
92. A.P. Roth, C.F. Lange, W.H. Finlay. The effect of breathing pattern on nebulizer drug delivery, *Journal of Aerosol Medicine* 2003; 16: 325-339.
93. B.K. Rubin, J.B. Fink. Aerosol therapy for children. *Respiratory Care Clinics of North America*, 2001; 7: 175-213.
94. S. Minocchieri, J.M. Burren, M.A. Bachmann, G. Stern, J. Wildhaber, S. Buob, R. Schindel, R. Kraemer, U.P. Frey, M. Nelle. Development of the premature infant nose throat-model (PRINTModel): an upper airway replica of a premature neonate for the study of aerosol delivery. *Pediatric Research* 2008; 64: 141-146.
95. H.M. Janssens, J.C. de Jongste, W.J. Fokkens, S.G. Robben, K. Wouters, H.A. Tiddens. The Sophia Anatomical Infant Nose-Throat (Saint) model: a valuable tool to study aerosol deposition in infants, *Journal of Aerosol Medicine* 2001; 14: 433-441.
96. J.U. Lind, T.A. Busbee, A.D. Valentine, F.S. Pasqualini, H. Yuan, M. Yadid, S.J. Park, A. Kotikian, A.P. Nesmith, P.H. Campbell, J.J. Vlassak, J.A. Lewis, K.K. Parker. Instrumented cardiac microphysiological devices via multimaterial three-dimensional printing. *Nature Materials*, 2017; 16: 303-308.
97. J.T. Hinson, A. Chopra, N. Nafissi, W.J. Polacheck, C.C. Benson, S. Swist, J. Gorham, L. Yang, S. Schafer, C.C. Sheng, A. Haghighi, J. Homsy, N. Hubner, G. Church, S.A. Cook, W.A. Linke, C.S. Chen, J.G. Seidman, C.E. Seidman. Heart Disease: titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy. *Science* 2015; 349: 982-986.
98. A.G. Kleber, Y. Rudy, Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiological Review* 2004; 84:431-488.

99. D.B. Kolesky, K.A. Homan, M.A. Skylar-Scott, J.A. Lewis, Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016; 113: 3179-3184.
- 100.A. Giannopoulos, D. Mitsouras, S. Yoo, P. Liu, Y. Chatzizisis, F. Rybicki. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nature Reviews Cardiology* 2016; 13: 701–718.
- 101.I. Valverde, G. Gomez, J. Coserria, C. Suarez-Mejias, S. Uribe, J. Sotelo, M. Velasco, J. Santos De Soto, A. Hosseinpour, T. Gomez-Cia. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter.Cardiovasc. Interv.* 85 (2015) 1006–1012.
- 102.Y. Zhao, R. Yao, L. Ouyang, H. Ding, T. Zhang, K. Zhang, S. Cheng, W. Sun. Three-dimensional printing of Hela cells for cervical tumor model in vitro. *Biofabrication* 2014; 6: 035001
- 103.F. Xu, J. Celli, I. Rizvi, S. Moon, T. Hasan, U. Demirci, A three-dimensional in vitro ovarian cancer coculture model using a high-throughput cell patterning platform, *Biotechnology Journal* 2011; 6: 204-212.
- 104.W. Zhu, B. Holmes, R.I. Glazer, L.G. Zhang, 3D printed nanocomposite matrix for the study of breast cancer bone metastasis. *Nanomedicine* 2016; 12: 69-79.
- 105.K.B. Anderson, S.Y. Lockwood, R.S. Martin, D.M. Spence. A 3D printed fluidic device that enables integrated features. *Analytical Chemistry* 2013; 85: 5622-5626.
- 106.Do Yeun Park, Jaeseo Lee, Justin J. Chung, Youngmee Jung, Soo Hyun Kim. Integrating Organs-on-Chips: Multiplexing, Scaling, Vascularization, and Innervation. *Trends in Biotechnology* 2019.
- Dostupno na:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167779919301556#ks0005>  
Datum pristupa: 04.08.2019.

- 107.M. Kinsley Tate, M. Jennifer Munson. Assessing drug response in engineered brain microenvironments. *Brain research bulletin*. 2019;150: 21-34.
108. Abhishek Jain, Riccardo Barrile, Andries D. van der Meer, Akiko Mammoto, Tadanori Mammoto, Karen De Ceunynck, Omozuanvbo Aisiku, Monicah A. Otieno, Calvert S. Loudon, Geraldine A. Hamilton, Robert Flaumenhaft, Donald E. Ingber. Primary human lung alveolus-on-a-chip model of intravascular thrombosis for assessment of therapeutics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2018; 103: 332–340.
109. Preuzeto sa: <https://wyss.harvard.edu/technology/human-organs-on-chips/>  
Datum pristupa 08.08.2019.
110. Preuzeto sa: <https://www.bug.hr/medicina/cip-u-organizmu-ili-organizam-u-cipu-3564>.  
Datum pristupa 08.08.2019.
- 111.S. Knowlton, S. Tasoglu. A bioprinted liver-on-a-chip for drug screening applications. *Trends in Biotechnology* 2016 (34) 681-682.
- 112.Y.S. Zhang, A. Arneri, S. Bersini, S.-R. Shin, K. Zhu, Z. Goli-Malekabadi, J. Aleman, C. Colosi, F. Busignani, V. Dell'Erba, C. Bishop, T. Shupe, D. Demarchi, M. Moretti, M. Rasponi, M.R. Dokmeci, A. Atala, A. Khademhosseini. Bioprinting 3D microfibrinous scaffolds for engineering endothelialized myocardium and heart-on-a-chip. *Biomaterials* 2016; 110: 45-59.
- 113.K.A. Homan, D.B. Kolesky, M.A. Skylar-Scott, J. Herrmann, H. Obuobi, A. Moisan, J.A. Lewis. Bioprinting of 3D convoluted renal proximal tubules on perfusable chips, *Scientific Reports* 6, 2016.
- 114.D.G. Nguyen, J. Funk, J.B. Robbins, C. Crogan-Grundy, S.C. Presnell, T. Singer, A.B. Roth. Bioprinted 3D primary liver tissues allow assessment of organ-level response to clinical drug induced toxicity in vitro, *PLoS One*, 2016: 11; e0158674.

- 115.M. Matsusaki, K. Sakaue, K. Kadowaki, M. Akashi, Z. Du. Microfluidic system for modelling 3D tumour invasion into surrounding stroma and drug screening. *Biofabrication* 2018; 10: 034102.
- 116.B.R. Ware, S.R. Khetani. Engineered liver platforms for different phases of drug development. *Trends in Biotechnology* 2017; 35: 172–183.
- 117.Q. Gu, E. Tomaskovic-Crook, R. Lozano, Y. Chen, R.M. Kapsa, Q. Zhou, G.G. Wallace, J.M. Crook. Functional 3D neural mini-tissues from printed gel-based bioink and human neural stem cells. *Advanced Healthcare Material* 2016; 5: 1429-1438.
- 118.G. Souza, H. Tseng, J. Gage, A. Mani, P. Desai, F. Leonard, A. Liao, M. Longo, J. Refuerzo, B. Godin. Magnetically bioprinted human myometrial 3D cell rings as a model for uterine contractility. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18: 683.



## 7. POPIS SKRAĆENICA

3DP (engl. *3D Printing*) - Trodimenzionalno printanje

3DP PJ (engl. *3D Printing Photopolymer Jetting*) - 3D printanje raspršivanjem fotopolimera

ABS (engl. *Acrylonitrile butadiene styrene*)- Akrilonitril butadien stiren

AM (engl. *Additive Manufacturing*) - Aditivna proizvodnja

AMF (engl. *Additive Manufacturing File*) - Aditivna proizvoda datoteka

ASA (engl. *Acetylsalicylic acid*) - Aminosalicilna kiselina

ASTM (engl. *American Society for Testing and Materials*) - Međunarodno društvo za testiranje i materijale

BJ (engl. *Binder Jetting*)-Vezanje raspršivanjem

CAD (engl. *Computer Aided Design*) - Oblikovanje s pomoću računala

CCS (engl. *Croscarmellose Sodium*) - Natrij kroskarmeloza

CMC (engl. *Sodium carboxymethyl cellulose*) - Natrij karboksimetil celuloza

CT (engl. *Computed Tomography*) - Kompjutorizirana tomografija

DOD (engl. *Drop on Drop*)-Metoda kap na kap

DOS (engl. *Drop on Solid*)- Metoda kap na krutinu

DSC (engl. *Differential scanning calorimetry*) -Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija

FDA (engl. *Food and Drug Administration*) - Američka agencija za hranu i lijekove

FDC (engl. *Fixed Dose Combination*) - Fiksna kombinacija djelatnih tvari

FDM (engl. *Fused Deposition Modeling*) - Taložno sraščivanje

FTIR (engl. *Fourier-transform infrared spectroscopy*) - Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom

GABA (engl. *4-Aminobutanoic acid*) - 4-aminobutanska kiselina

HIPS (engl. *High Impact Polystyrene*) - Polistiren visoke žilavosti

HME (engl. *Hot-Melt Extrusion*) - Ekstruzija taljenja

HPC (engl. *Hydroxypropyl cellulose*) - Hidroksipropil celuloza

HPMC (engl. *Hydroxypropyl methylcellulose*) – Hidroksipropilmetilceluloza

LC (engl. *Liquid Chromatography*) – Tekućinska kromatografija

MCC (engl. *Microcrystalline cellulose*) - Mikrokrystalinična celuloza

MJ (engl. *PolyJet, Material Jetting*)- Raspršivanje materijala

MRI (engl. *Magnetic Resonance Imaging*) - Magnetska rezonancija

MS (engl. *Mass spectroscopy*) - Masena spektroskopija

ODF (eng. *Orodispersible Films*) - Orodispersibilni filmovi

PCL (engl. *Polyprolactone*) - Poliprolakton

PE (engl. *Pneumatic Extrusion*) – Potiskivanje pod tlakom

PEG (engl. *Polyethylene Glycol*) - Poli(etilenglikol)

PEGDA (engl. *Poly (ethylene glycol) diacrylate*)- Polietilenglikol diakrilat

PEO (engl. *Poly (ethylene oxide)*) - Polietilen oksid

PET-G (engl. *Polyethylene terephthalate glycol-modified*) - Polietilen tereftalat glikol-modificirani

PLA (engl. *Polylactic acid*) - polilaktična kiselina

PVA (engl. *Polyvinyl alcohol*) - Polivinil alkohol

PVP (engl. *Polyvinylpyrrolidone*) – Polivinilpirolidon

RLPO (engl. *Poly (ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride)*) - Poli (etil akrilat-ko metil metakrilat-ko-trimetilaminoetil metakrilat kloride

RP (eng. *Rapid Prototyping*) - Tehnologija brze izrade prototipa

R&D (engl. *Research and Development*)- Istraživanje i razvoj

SAINT (engl. *Sophia Anatomical Infant Nose-Throat*)-Sofija anatomski nos-grlo novorođenčeta

SE (engl. *Syringe Extrusion*) – Potiskivanje kroz špricu

SEM (engl. *Scanning Electron Microscope*) - Pretražni elektronski mikroskop

SLA (engl. *Stereolithography*) - Metoda stereolitografije

SLS (engl. *Selective Laser Sintering*)- Selektivno lasersko srašćivanje

SLM (engl. *Selective Laser Melting*)- Selektivno lasersko taljenje

SSG (engl. *Sodium starch glycolate*) - Natrijev škrobni glikolat

STL (engl. *Standard Tessellation Language*)

Tg (engl. *Glass transition temperature*) - Temperatura staklastog prijelaza

T<sub>t</sub> (engl. *Melting temperature*) - Temperatura taljenja

TEC (engl. *Triethyl acetate*) - Trietil citrate

TPO (engl. *Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide*) - Difenil (2,4,6-trimetilbenzoil)

fosfin oksid

XRPD (engl. *X-ray Powder Diffraction*) – Rendgenska difraktometrija praha

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime	Margareta Varović Strunje
Adresa	Srešov klanac 14
Mobitel	+385 95887 874
E-mail	varovic@gmail.com
Datum rođenja	01.12.1980.

### OBRAZOVANJE

02.2017 -11.2019.	Poslijediplomski specijalistički studij „Razvoj lijekova “
1999.-2010.	Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu Stečeno zvanje: magistar kemije
1995.-1999.	Prirodoslovno-matematička gimnazija Lucijana Vranjanina, Zagreb

RADNO ISKUSTVO	2011.- Hospira Zagreb a Pfizer Company d.o.o. Analitičar
----------------	----------------------------------------------------------------

STRANI JEZICI	Engleski jezik Njemački jezik
---------------	----------------------------------

SEMINARI	2018. The Global Leadership Summit, Zagreb 2016. Creating future Together-Imaging, Automation&Microfluidic technology, Zagreb
----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------