

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

Samiha M. Obeid

**ISPITIVANJA UTICAJA DIZAJNA MODELA I
PARAMETARA 3D ŠTAMPE NA BRZINU
RASTVARANJA LEKOVITE SUPSTANCE IZ
TABLETA DOBIJENIH TEHNIKOM
DEPONOVANJA ISTOPLJENOG FILAMENTA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Samiha M. Obeid

**INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF
MODEL DESIGN AND 3D PRINTING
PARAMETERS ON MODEL DRUG
DISSOLUTION FROM TABLETS OBTAINED BY
FUSED DEPOSITION MODELLING**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

Mentor

Dr sc. Svetlana Ibrić, redovni profesor,
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE

1. _____

Dr sc. Jelena Parojčić, redovni profesor,
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

2. _____

Dr sc Đorđe Medarević, viši naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

3. _____

Dr sc Jovana Kovačević, naučni saradnik
Hemofarm a.d.

Datum odbrane _____

Zahvalnost

Prvo i najvažnije, želela bih da zahvalim svemogućem Bogu za Njegovo vođstvo i blagoslove.

Zahvaljujem se Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije i projektu 'Svet u Srbiji', čiji sam stipendista, što mi je pružio priliku da upišem doktorske studije.

Najiskrenije se zahvaljujem mojoj mentorici profesorki Svetlani Ibrić. Rečima se ne može izraziti koliko sam Vam zahvalna na ogromnoj podršci, savetima i ohrabrenju na svakom koraku tokom ovog istraživanja i pripreme ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se profesorki Jeleni Parojčić na podršci i korisnim savetima tokom pisanja rada.

Zahvaljujem se svojoj prijateljici i kolegini Marijani Madžeravić na pomoći i podršci tokom mojih doktorskih studija.

Posebno želim da se zahvalim svom ocu Mazen Obeidu i mojoj majci Raniji Sinjab na njihovoj izuzetnoj ljubavi i podršci. Bez njih ova teza ne bi bila moguća. Zahvalna sam na njihovoj podršci koja me je dovela do ovog nivoa obrazovanja.

Takođe bih želela da se zahvalim svojoj divnoj braći Mohamedu, Karamu i Zainu Alabedenu što su uvek bili uz mene kad god mi je bilo potrebno.

Želim da se zahvalim Muneebu na njegovoj ljubavi i podršci.

Ova teza je posvećena mojoj voljenoj zemlji Siriji i Srbiji koju smatram svojom drugom zemljom.

ISPITIVANJA UTICAJA DIZAJNA MODELA I PARAMETARA 3D ŠTAMPE NA BRZINU RASTVARANJA LEKOVITE SUPSTANCE IZ TABLETA DOBIJENIH TEHNIKOM DEPONOVANJA ISTOPLJENOG FILAMENTA

Sažetak

3D štampanje lekova predstavlja napredan pristup za obezbeđenje personalizovane terapije u skladu sa potrebama individualnih pacijenata. Mogućnost primene različitih tehnika 3D štampe, izbor pogodnih materijala i prevazilaženje postojećih izazova predmet su intenzivnih naučnih istraživanja. Cilj ovog naučnog istraživanja je ispitivanje mogućnosti primene tehnologije 3D štampe u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika dobijenih tehnikom deponovanja istopljenog filameta (engl. *Fused Deposition Modelling*, FDM). Posebna pažnja posvećena je ispitivanju mogućnosti pripreme filamenata sa diazepamom i amlodipinom kao model lekovitim supstancama tehnikom ekstruzije topljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion*, HME) s ciljem njihove primene kao materijala za punjenje u 3D FDM štampi. Uticaj dizajna modela i parametara 3D štampe na brzinu rastvaranja lekovite supstance iz odštampanih farmaceutskih oblika analiziran je primenom naprednih alata za mašinsko učenje.

Metodom ekstruzije topljenjem (HME), uz primenu polivinil alkohola (PVA) kao osnovnog polimera, bez, kao i uz dodatak natrijum-skrobglikolata i/ili hipromeloze bilo je moguće izraditi filamente ujednačenog prečnika, glatke površine i odgovarajućih mehaničkih karakteristika pogodnih za 3D štampu.

Ispitivanje uticaja dizajna modela i parametara 3D štampe na brzinu rastvaranja lekovite supstance iz štampanih tableta pokazalo je da se optimizacijom odnosa površine i zapremine (SA/V) štampanih objekata, gustine punjenja i obrasca štampe može postići ciljani profil oslobađanja lekovite supstance.

Promenom gustine punjenja postiže se promena mase tablete, a time i doza aktivne supstance po tableti, bez promene dimenzija tablete. Ovo je od izuzetnog značaja prilikom prilagođavanja doze lekovite supstance potrebama individualnog pacijenta, jer omogućava da se isključivo podešavanjima softvera i parametara štampe podesi doza leka u tabletama istog oblika i veličine, izrađenim od istog filameta. Najbrže oslobađanje leka je postignuto korišćenjem cik-cak obrasca štampe, smanjenjem debljine zida tablete i uz dodatak najrijum-skrobglikolata.

Primenom samoorganizovane mape (SOM) i neuronske mreže tipa višeslojnog perceptrona (MLP) kao naprednih alata za duboko učenje procenjen je uticaj SA/V odnosa i parametara štampanja (gustina punjenja i obrasca štampe) na oslobađanje diazepama iz štampanih tableta. MLP je obučen korišćenjem *back propagation* algoritma i imao je tri sloja (sa strukturom mreže 2-3-5). Dobijeni rezultati su pokazali da veći SA/V odnos, manja gustina punjenja (manje od 50%) i cik-cak obrazac štampe dovode do bržeg oslobađanja lekovite supstance. Poređenje predviđenih i eksperimentalno dobijenih profila rastvaranja diazepama iz ispitivanih formulacija pokazalo je da razvijeni veštačke neuronske mreže (engl. *Artificial neural networks*, ANN) model može da uspešno predvidi profil oslobađanja leka. Obučena MLP mreža je omogućila uspostavljanje prostora za dizajn (engl. *design space*) formulisanih 3D štampanih tableta diazepama uz predviđanje kinetike oslobađanja leka u zavisnosti od gustine punjenja i odnosa SA/V, što predstavlja značajan naučni doprinos ovog istraživanja. U slučaju tableta sa amlodipinom, samoorganizovane mape (SOM) su korišćene da se opiše uticaj ekscipijensa i obrasca štampe na oslobađanje amlodipina iz štampanih tableta. Samoorganizovane mape su pokazale da je najbrže oslobađanje amlodipina postignuto kada su korišćeni cik-cak obrazac štampe, uz dodatak

natrijum-skrobglikolata, dok dodatak hipromeloze nije značajno uticao na brzinu rastvaranja amlodipina.

Ključne reči:

Personalizovani farmaceutski proizvodi, 3D štampane tablete, deponovanje istopljenog filameta, obrazac štampe, gustina punjenja, diazepam, amlodipin, samoorganizovane mape, neuronske mreže, predviđanje brzine oslobađanja lekovite supstance.

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmaceutska tehnologija

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF MODEL DESIGN AND 3D PRINTING PARAMETERS ON MODEL DRUG DISSOLUTION FROM TABLETS OBTAINED BY FUSED DEPOSITION MODELLING

Abstract

3D printing of drugs represents an advanced approach to provide personalized therapy according to the needs of individual patients. The possibility of applying different 3D printing techniques, the selection of suitable materials and overcoming existing challenges are the subject of intensive scientific research. The goal of this scientific research is to investigate the possibility of applying 3D printing technology in the production of solid pharmaceutical forms obtained by Fused Deposition Modelling (FDM). Special attention was to examine the possibility of preparing filaments with diazepam and amlodipine as model drug substances by Hot-melt extrusion (HME) with the aim of using them as feeding material in FDM 3D printing. The influence of model design and 3D printing parameters on the dissolution rate of drug substance from printed pharmaceutical forms was analyzed using advanced machine learning tools.

By hot-melt extrusion (HME), it was possible to produce filaments with a uniform diameter, smooth surface and suitable mechanical characteristics appropriate for 3D printing, using polyvinyl alcohol (PVA) as the base polymer, with and without the addition of sodium starch glycolate and/or hypromellose.

Examining the effect of model design and 3D printing parameters on the rate of dissolution of drug substance from printed tablets showed that by optimizing the surface-to-volume ratio (SA/V) of printed objects, infill density and infill pattern, a targeted drug substance release profile can be achieved.

By changing the infill density, a change in the mass of the tablet is achieved, and thus the dose of the active substance per tablet, without changing the dimensions of the tablet. This is of extreme importance when adjusting the dose of the drug substance to the needs of the individual patient, because it allows to adjust the dose of the drug in tablets of the same shape and size, made of the same filament, only by software settings and printing parameters. The fastest release of the drug was achieved by using zigzag infill pattern, reducing the thickness of the tablet wall and with the addition of sodium starch glycolate.

Using self-organizing map (SOM) and multi-layer perceptron (MLP) neural network as advanced deep learning tools, the influence of SA/V ratio and printing parameters (infill density and infill pattern) on the release of diazepam from printed tablets was evaluated. The MLP was trained using the back propagation algorithm and had three layers (with a 2-3-5 network structure). The obtained results showed that a higher SA/V ratio, a lower infill density (less than 50%) and a zigzag infill pattern lead to a faster release of the drug substance. A comparison of the predicted and experimentally obtained diazepam dissolution profiles from the investigated formulations showed that the developed Artificial neural networks (ANN) model can successfully predict the drug release profile. The trained MLP network enabled the establishment of a design space for formulated 3D printed tablets of diazepam with the prediction of drug release kinetics depending on the infill density and the SA/V ratio, which represents a significant scientific contribution of this research. In the case of amlodipine tablets, self-organizing maps (SOMs) were used to describe the influence of excipients and infill patterns on the release of amlodipine from printed tablets. Self-organized maps showed that the fastest release of

amlodipine was achieved when the zigzag infill pattern was used, with the addition of sodium starch glycolate, while the addition of hypromellose did not significantly affect the dissolution rate of amlodipine.

Keywords:

Personalized pharmaceuticals, 3D printed tablets, fused deposition modelling, infill pattern, infill density, diazepam, amlodipine, self-organizing maps, neural networks, drug release prediction.

Scientific field: Pharmacy

Scientific subfield: Pharmaceutical Technology

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Šta je 3D štampa?	2
1.2. Tehnike 3D štampanja	3
1.3. Deponovanja istopljenog filameta (engl. <i>Fused Deposition Modelling</i> , FDM)	4
1.4. Polimeri koji se mogu koristiti u 3D štampi deponovanjem istopljenog filameta	6
1.4.1. Polivinil alkohol (PVA)	7
1.4.2. Polivinilpirolidon (PVP)	7
1.4.3. Polikaprolakton (PCL)	8
1.4.4. Polimlečna kiselina (PLA)	8
1.4.5. Etilceluloza (EC)	9
1.4.6. Hidroksipropilceluloza (HPC).....	10
1.4.7. Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC)	11
1.4.8. Poli(met)akrilati.....	12
1.4.9. Polivinil kaprolaktam-polivinil acetat-polietilen glikol graft kopolimer (PCL-PVAc-PEG))	13
1.4.10. Primeri primene polimera u FDM 3D štampanju	14
1.4.11. Primena PVA u 3D štampanju	18
1.5. Ekstruzija topljenjem (engl. <i>Hot Melt Extrusion</i> , HME)	23
1.6. Parametri 3D štampe.....	25
1.7. Duboko učenje.....	29
1.8. Diazepam.....	30
1.9. Amlodipin.....	30
2. Cilj istraživanja.....	32
3. Eksperimentalni deo	34
3.1. Materijali	35
3.2. Metode.....	35
3.2.1. Priprema i karakterizacija PVA filamenata.....	35
3.2.1.1. Priprema PVA filamenata	35
3.2.1.2. Ispitivanje mehaničkih karakteristika filamenata	37
3.2.1.3. Određivanje količine inkorporirane lekovite supstance u filamentima	38
3.2.1.4. Termalna analiza ispitivanih uzoraka	38

3.2.2.	Štampanje i karakterizacija 3D štampanih tableta.....	38
3.2.2.1.	Dizajn i štampanje tablet.....	38
3.2.2.2.	Određivanje mase i dimenzije tableta.....	41
3.2.2.3.	Ispitivanje strukture štampanih tableta.....	41
3.2.2.4.	<i>In vitro</i> ispitivanje brzine oslobađanja lekovite supstance.....	42
3.2.3.	Modelovanje i predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance primenom alata dubokog učenja.....	43
3.2.3.1.	Analiza seta uzoraka P.....	43
3.2.3.2.	Analiza seta uzoraka F.....	43
4.	Rezultati i diskusija.....	45
4.1.	Izgled i mehaničke karakteristike ekstrudiranih filamenata.....	46
4.1.1.	Filamenti serije P.....	46
4.1.2.	Filamenti serije F.....	47
4.2.	Karakteristike 3D štampanih tableta.....	51
4.2.1.	Tablete serije P.....	51
4.2.1.1.	Brzina oslobađanja diazepama iz 3D štampanih tableta serije P.....	52
4.2.1.2.	Modelovanje brzine oslobađanja lekovite supstance u zavisnosti od primenjenih parametara štampe primenom alata dubokog učenja.....	60
4.2.2.	Tablete serije F.....	69
4.2.2.1.	Struktura 3D štampanih tableta.....	71
4.2.2.2.	Brzina oslobađanja amlodipina iz 3D štampanih tableta serije F.....	73
4.2.2.3.	Modelovanje brzine oslobađanja lekovite supstance u zavisnosti od sastava filamenata i primenjenih parametara štampe primenom alata dubokog učenja.....	81
5.	Zaključak.....	83
6.	Literatura.....	87
7.	PRILOZI.....	96
7.1.	Spisak radova koji čine deo doktorske disertacije.....	97
7.2.	Biografija autora.....	98

1. Uvod

1.1. Šta je 3D štampa?

Trodimenzionalno štampanje (engl. *three-dimensional printing*, 3DP) ili aditivna proizvodnja, je jedno od dostignuća četvrte industrijske revolucije, a čiji je cilj proizvodnja različitih fizičkih objekata korišćenjem računarskog dizajna (CAD) u postupku slojeva "izgradnje" objekta sloj po sloj (Trenfield i sar., 2018).

Dostupno je nekoliko tehnika 3D štampanja. Međutim, bez obzira na korišćenu 3D tehniku, proizvodnja 3D štampanog objekta uključuje sledeće korake:

- a) Projektovanje i kreiranje 3D objekta korišćenjem kompjuterskog projektovanja (CAD);
- b) Izvoz 3D modela u format datoteke koji može da prepozna štampač koji je obično u obliku stl fajla
- c) Ovaj 3D model se zatim učitava u softver štampača i generiše slojeve koji će biti odštampani.
- d) Izrada 3D objekta uzastopnim nanošenjem nekoliko slojeva materijala koji se koristi prema primenjenoj tehnici štampe. (Parulski i sar., 2021)

U farmaciji, 3D štampa pruža mogućnost izrade personalizovanih lekova, što znači prelazak sa pristupa označenog kao „jedna veličina za sve“, na personalizaciju koja omogućava: fleksibilno podešavanje doze u skladu sa individualnim potrebama pacijenata, kombinacije više lekova, prilagođeni profil oslobađanja leka, a time i poboljšanu adherencu (Trenfield i sar., 2018). Štampa sloj po sloj omogućava stvaranje složenih kompozicija i geometrija. Zbog svoje velike fleksibilnosti i svestranosti, ova tehnologija se takođe može koristiti za kreiranje doznih oblika koji sadrže više od jednog aktivnog sastojka i imaju složene profile oslobađanja u skladu sa potrebama pacijenata (Kotta i sar., 2018).

Aditivna proizvodnja (engl. *additive manufacturing*, AM) sve više podstiče razvoj medicinskih sredstava i farmaceutskih proizvoda prilagođeno u skladu sa zahtevom lekara i prilagođeno potrebama pacijenata u kliničkom kontekstu zbog svoje lakoće upotrebe, brzine izrade i pristupačnosti. Mogućnost prilagođavanja profila oslobađanja leka i doze 3D štampane tablete jednostavnom promenom geometrije pomoću CAD-a, kao i mogućnost štampe lekova i medicinskih sredstava proizvedene FDM tehnikom ili mrežaste implante koristeći ekstruziju topljenjem (HME), otvara širok spektar medicinskih aplikacija za 3DP (Mathew i sar., 2020).

3D štampa je našla brojne primene u inženjeringu, umetnosti i proizvodnom sektoru. U oblasti medicine, tehnologija 3D štampanja je omogućila proizvodnju medicinskih proizvoda i opreme po meri, kao i prilagođavanje isporuke lekova prema potrebama pacijenata (Klein i sar., 2013, Gross i sar., 2014). Bioštampanje tkiva i organa, prilagođeni implantati i proteze, anatomski modeli za hiruršku pripremu i farmaceutska istraživanja u vezi sa otkrivanjem lekova, isporukom i doznim oblicima su neke od glavnih medicinskih primena 3D štampanja (Kotta i sar., 2018).

Prvu 3D štampanu tabletu, Spritam® (Aprecia Pharmaceuticals) odobrila je Američka uprava za hranu i lekove 2015. godine. Spritam® tablete kao aktivnu supstancu sadrže levetiracetam, a proizvode se primenom patentirane ZipDose® tehnologije zasnovane na fuziji sloja praška pomoću uređaja koji nanosi aktivnu supstancu i ekscipijense sloj po sloj, "kap-na-prašak" depozicijom. Utvrđeno je da je efikasnost ove oralno-disperzibilne tablete slična kao kod konvencionalnih tableta, ali je postignuto veliko poboljšanje u pogledu olakšanog gutanja i veće brzine rastvaranja lekovite supstance zbog

porozne strukture matriksa koji se u kontaktu sa salivom izuzetno brzo raspada (Konta i sar., 2017; Hsiao i sar., 2017 i Aprecia).

1.2. Tehnike 3D štampanja

Prema Američkom društvu za ispitivanje i materijale (ASTM),

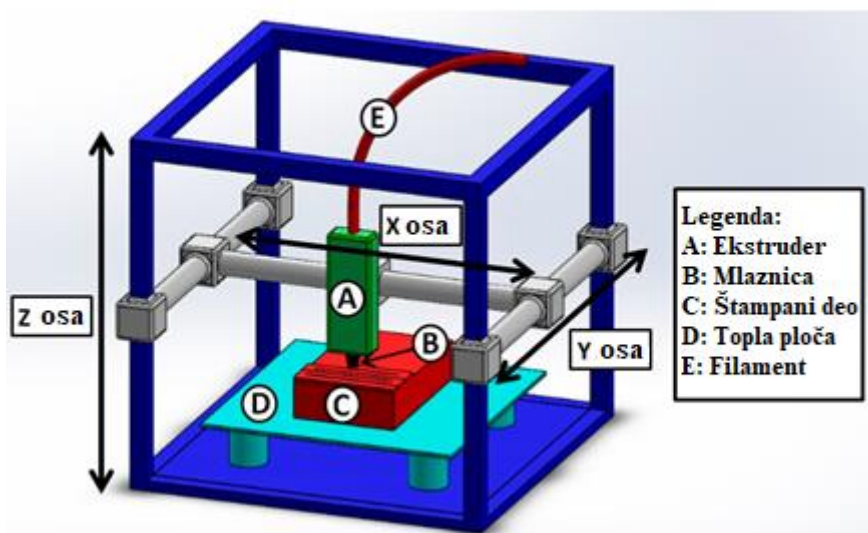
U skladu sa ASTM¹ standardima, dostupne tehnike 3D štampe klasifikovane su u sledećih sedam grupa: (i) vezivna 3D štampa, (ii) fotopolimerizacija, (iii) fuzija praškastog supstrata, (iv) ekstruzija materijala, (v) nanošenje materijala primenom usmerene energije (vi) laminacija folija i (vii) direktna 3D štampa (Madla i sar., 2018). U nastavku su navedene osnovne karakteristike različitih tehnika 3D štampanja (Alghamdi i sar., 2021; Ligon i sar., 2017; Daminabo i sar., 2020 i Madla i sar., 2018):

- (i) **Vezivna 3D štampa (eng. *Binder jetting*)** je aditivni proizvodni proces u kome se tečno vezivno sredstvo selektivno nanosi na praškaste materijale. Inkjet štampa u prašku (eng. *Powder bed inkjet*) spada u ovu kategoriju.
- (ii) **Fotopolimerizacija (eng. *Vat photopolymerization*)** je aditivni proizvodni proces u kome tečni fotopolimer selektivno očvršćava polimerizacijom aktiviranom svetlošću. Digitalna obrada svetlosti (DLP) i stereolitografija (SLA) se mogu grupisati u ovu kategoriju.
- (iii) **Fuzija praškastog supstrata (eng. *Powder bed fusion*)** je aditivni proizvodni proces u kome toplotna energija (obebeđena, na primer, laserom ili elektronskim snopom) selektivno spaja delove sloja praška. Selektivno lasersko sinterovanje (SLS), selektivno sinterovanje metala (SLM) i mašinska obrada elektronskim snopom (EBM) spadaju u ovu kategoriju.
- (iv) **Ekstruzija materijala (eng. *Material extrusion*)** je aditivni proizvodni proces u kome se materijal selektivno dozira kroz mlaznicu. Deponovanje istopljenog filameta (engl. *Fused deposition modeling*, FDM) i ekstruzija gela/pasta spadaju u ovu kategoriju.
- (v) Nanošenje materijala primenom usmerene energije (**eng. *Directed energy deposition***) je aditivni proizvodni proces u kome se fokusirana toplotna energija koristi za spajanje materijala topljenjem. Ova tehnologija se često naziva drugim nazivima, kao što su laserski projektovano oblikovanje (LENS), direktno taloženje metala (DMD) i proizvodnja aditiva elektronskim snopom (EBAM), u zavisnosti od specifične primene ili metode (Saboori i sar., 2019).
- (vi) **Laminacija folija (eng. *Sheet lamination*)** je aditivni proizvodni proces u kome se folije materijala spajaju zajedno da formiraju objekat. Proces se može kategorisati na osnovu tehnike laminiranja koja se koristi za spajanje folija, kao što je proizvodnja laminiranih objekata (LOM), proizvodnja ultrazvučnih aditiva (UAM) ili laminacija plastičnih ploča (PSL).
- (vii) **Direktna 3D štampa (eng. *Material jetting*)** je aditivni proizvodni proces u kome se kapljice tečnog materijala selektivno ispuštaju na platformu za štampu. *Inkjet* štampa, *Polijet* i *Thermojet* spadaju u ovu kategoriju.

¹ ASTM - American Society for Testing and Materials

1.3. Deponovanja istopljenog filameta (engl. *Fused Deposition Modelling, FDM*)

Deponovanje istopljenog filameta (FDM) predstavlja najčešće korišćenu metodu 3D štampe. U ovoj tehnici se 3D štampani objekat konstruiše korišćenjem filameta koji su prethodno pripremljeni iz odgovarajućih termoplastičnih materijala. Filament se topi u mlaznici štampača pri kontrolisanoj temperaturi. Sukcesivnim nanošenjem slojeva istopljenog filameta nastaje zadati objekat (Awad i sar., 2018). Osnovno podešavanje FDM-a je ilustrovano na slici 1.

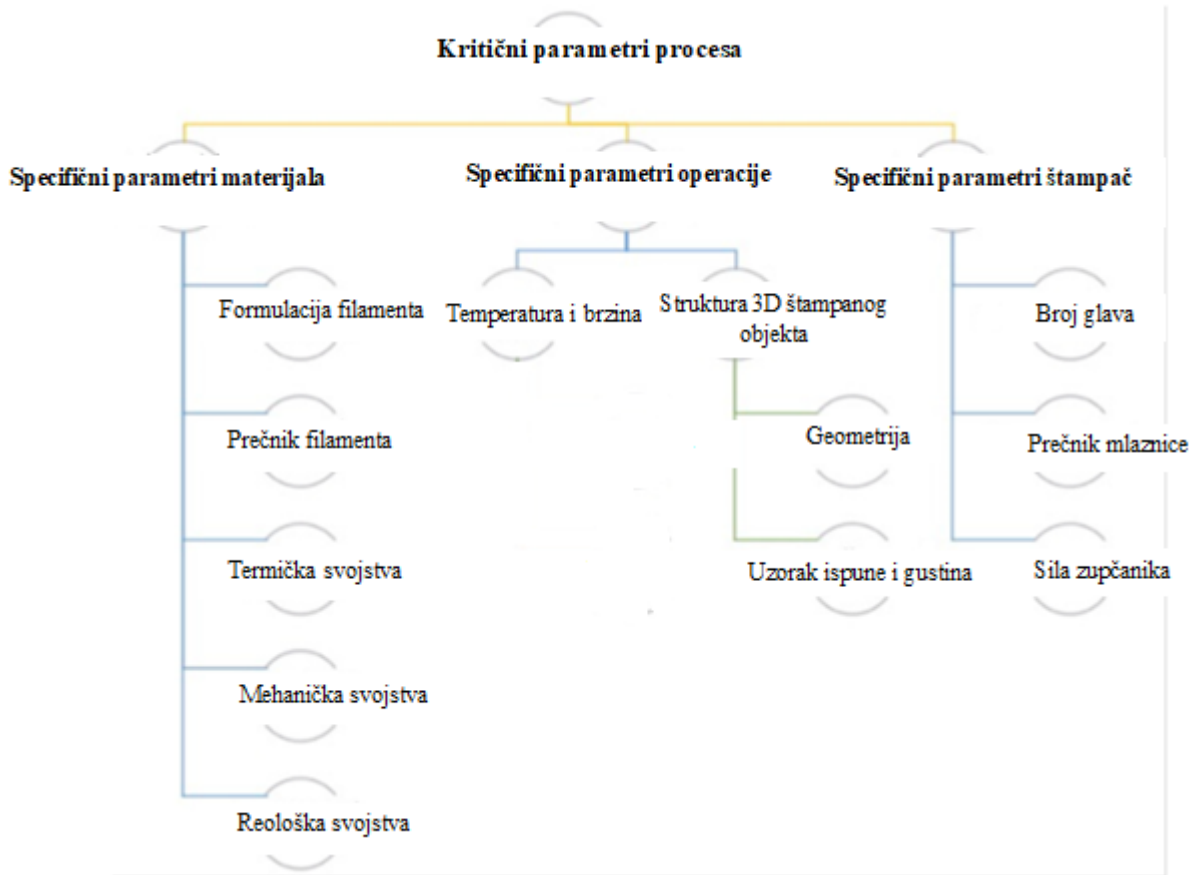


Slika 1. Šematski prikaz tipične postavke deponovanja istopljenog filameta (FDM), preuzeto i prilagođeno (Mazzanti i sar., 2019).

Tehnika deponovanja istopljenog filameta ima brojne prednosti, među kojima je pouzdan pristup za proizvodnju objekata različitog oblika i veličine koji ne zahteva upotrebu skupih kalupa ili alata. Procedura je jednostavna i obezbeđuje da se materijali efikasno troše, što rezultira minimalnim otpadom (Rahim i sar., 2019).

Izazovi u vezi sa primenom FDM tehnike mogu se klasifikovati u tri tipa u zavisnosti od toga da li se odnose na: (i) izbor i karakteristike materijala, (ii) radne parametre ili (iii) dizajn i konstrukciju štampanja (Nasreddin i sar., 2018) (**Slika 2**). Parametri specifični za materijal su povezani sa fizičko-hemijskim svojstvima filameta, kao što su termička, mehanička i reološka svojstva. Radni parametri obuhvataju uslove štampanja, kao i dizajn objekta, koji su prethodno softverski definisani (Parulski i sar., 2021). Jedan od glavnih nedostataka tehnologije FDM 3D štampe su visoke temperature potrebne tokom procesa ekstruzije i štampanja koje mogu izazvati degradaciju materijala koji se koriste u formulaciji (Alhnan i sar., 2016). Ovo je važno pri odabiru sastojaka formulacije, posebno lekovite supstance. Parametri specifični za uređaj su specifične karakteristike modela korišćenog 3D štampanja (Goole i sar., 2016, Aho i sar., 2018, Nasreddin i sar., 2018, Sheoran i sar., 2019, Garzon-Hernandez i sar., 2020 i Carlier i sar., 2019).

Kritični parametri procesa u trodimenzionalnom štampanju deponovanja istopljenog filameta (FDM) navedeni su na slici 2.



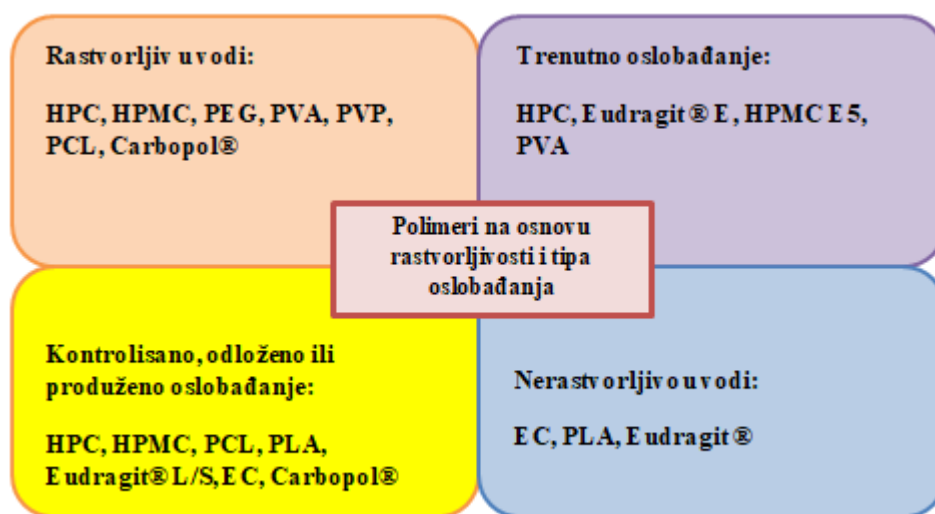
Slika 2. Kritični parametri procesa u trodimenzionalnom štampanju deponovanja istopljenog filameta (FDM), preuzeto i prilagođeno (Parulski i sar., 2021)

1.4. Polimeri koji se mogu koristiti u 3D štampi deponovanjem istopljenog filamenta

Od suštinskog značaja za primenu FDM štampe u razvoju farmaceutskih proizvoda je izbor polimera prikladnih za ekstruziju i 3D štampanje, poznavanje njihovih svojstva, kao i ponašanje različitih kombinacija polimer-aktivna supstanca i na koji način utiču na proces štampanja (Azad i sar., 2020).

Različiti polimeri su korišćeni u FDM štampi za pripremu filamenata. Različiti tipovi polimera, se koriste u 3D štampanim sistemima za isporuku lekova (Lu i sar., 2018).

Polivinil alkohol (PVA), polimlečna kiselina (PLA) i polivinilpirolidon (PVP) tradicionalno su najčešće korišćeni polimeri farmaceutskog kvaliteta za FDM. Drugi polimeri, kao što su etri celuloze (hidroksipropilceluloza (HPC); hidroksipropilmetilceluloza (HPMC); etilceluloza (EC); hidroksipropil metilceluloza acetat sukcinat (HPMCAS)) i derivati akrilata (npr., Eudragit®), nedavno su počeli da se koriste u ovoj vrsti štampe (Pereira i sar., 2020).

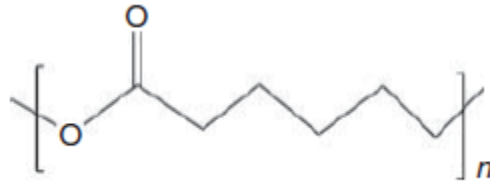


Slika 3. Pregled polimera na osnovu rastvorljivosti u vodi i tipa oslobađanja leka, preuzeto i prilagođeno (Azad i sar., 2020)

(Rowe i sar., 2009) sa oralnim LD50 kod miša, pacova i zečeva >40 mg/kg, 100 mg/kg i 1040 mg/kg, respektivno (DrugBank online, Povidone).

1.4.3. Polikaprolakton (PCL)

Polikaprolakton je biorazgradivi polimer iz porodice poliestera koji se proizvodi polimerizacijom monomera u prisustvu inicijatora (Lu i sar., 2018 i Espinoza i sar., 2019). Tačka topljenja PCL-a je 60°C, a temperatura staklastog prelaza -60°C (Long i sar., 2017). Osim što je biorazgradiv i bioresorbabilan, ima dobra viskoelastična i reološka svojstva, stoga je pogodan za razvoj terapijskih sistema (Sinha i sar., 2004, Vert i sar., 1992 i Espinoza i sar., 2019).

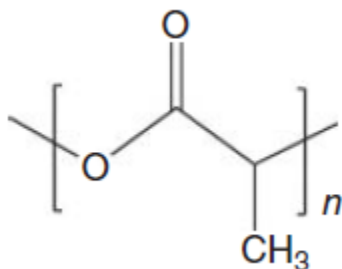


Slika 6. Hemijska struktura PCL-a. Preuzeto iz (Lu i sar., 2018)

1.4.4. Polimlečna kiselina (PLA)

PLA se može pripremiti različitim procesima polimerizacije iz mlečne kiseline uključujući: polikondenzaciju, polimerizaciju otvaranja prstena i direktnim metodama kao što su azeotopska dehidratacija i enzimski polimerizacija (Garlotta i sar., 2001). PLA i njegovi derivati imaju dobru rastvorljivost u dioksanu, acetonitrilu, hloroformu, metilen hloridu, 1,1,2-trihloroetanu i dihlorsirćetnoj kiselini. Svi oni imaju nisku rastvorljivost u hladnom etil benzenu, toluenu, acetonu i tetrahidrofurano, ali se rastvorljivost povećava kada se rastvarači zagreju i dostignu temperaturu ključanja. Prijavljena je loša rastvorljivost u vodi, alkoholima (npr. metanolu, etanolu), propilen glikolu i nesupstituisanim ugljovodonicima (npr. heksanu i heptanu) (Farah i sar., 2016).

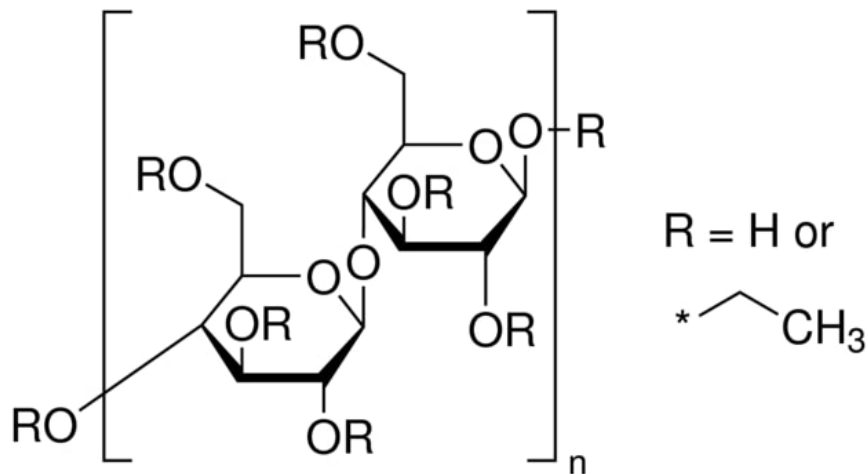
PLA homopolimer ima tačku topljenja od 150–175 °C i temperaturu staklastog prelaza od 55 °C (Prasad i sar., 2015 i Farah i sar., 2016).



Slika 7. Hemijska struktura PLA. Preuzeto iz (Lu i sar., 2018)

1.4.5. Etilceluloza (EC)

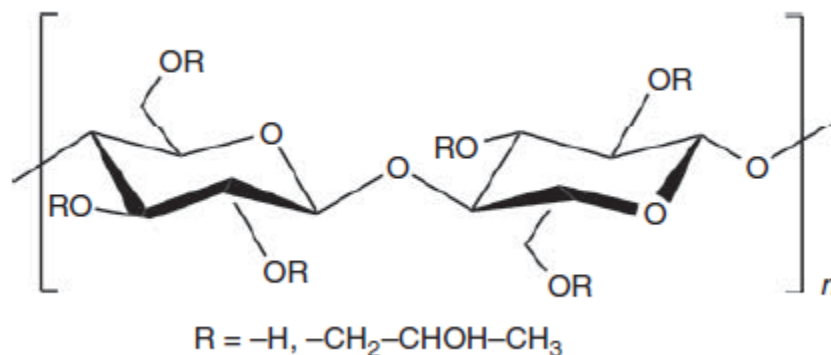
Celuloza je linearni polimer sastavljen od ostataka glukopiranoze, gde su jedinice povezane 1,4-b-glikozidnim vezama, a etilceluloza (EC) je etil etar celuloze. EC je rastvorljiv u velikom broju organskih rastvarača (alkoholi, ketoni i policiklični aromatični ugljovodonici), ali je nerastvorljiv u vodi, glicerol ili propilen glikolu (Wasilewska i sar., 2019). Temperatura staklastog prelaza EC je 133° C (Sakellariou i sar., 1985). Etil celuloza se generalno smatra netoksičnim, nealergenim i neiritirajućim materijalom (Rowe i sar., 2009).



Slika 8. Hemijska struktura etilceluloze. Preuzeto iz (Merck, Ethyl cellulose)

1.4.6. Hidroksipropilceluloza (HPC)

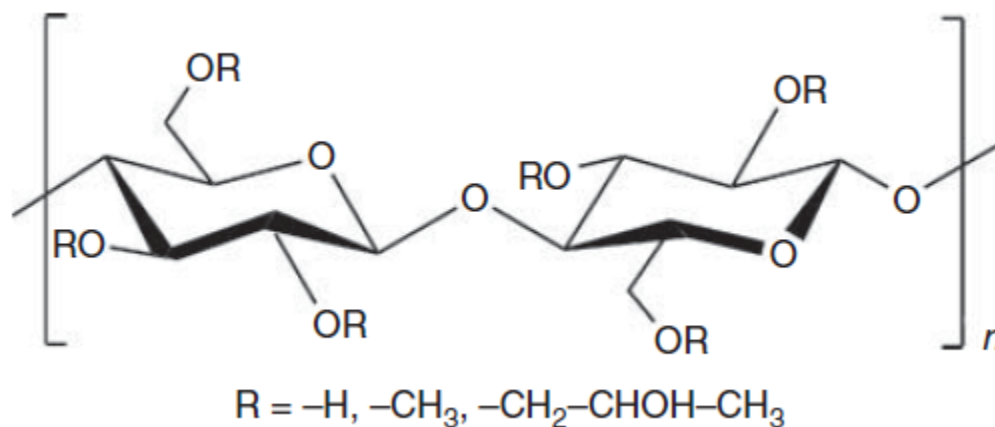
HPC je praktično nerastvorljiva u etanolu (95%) i u etru, rastvara se u rastvoru natrijum- hidroksida (1 prema 10) i stvara viskoznan rastvor. HPC se ne rastvara, ali bubri u vodi. Postoji veliki broj tipova HPC koje imaju različite veličine čestica i nivoe supstitucije (Rowe i sar., 2009). HPC je derivat celuloze koji nastaje hidroksipropilacijom hidroksilnih supstituenata kroz reakciju između alkalne celuloze i propilen oksida pod specifičnim uslovima (Pereira i sar., 2020). Temperatura staklastog prelaza HPC je 111 °C (LaFontaine i sar., 2016 i Meena i sar., 2014).



Slika 9. Hemijska struktura HPC-a. Preuzeto iz (Lu i sar., 2018)

1.4.7. Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC)

Hidroksipropilmetilceluloza, poznata i kao hipromeloza je rastvorljiva u hladnoj vodi, praktično nerastvorljiva u vrućoj vodi, hloroformu, etanolu (95%) i etru, ali rastvorljiva u smešama etanola i dihlorometana, smešama metanola i dihlorometana i smešama vode i alkohola. Tačka topljenja je 190-200°C, a temperatura staklastog prelaza 170-180°C (Rowe i sar., 2009).



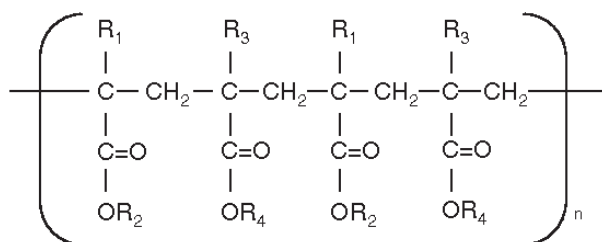
Slika 10. Hemijska struktura HPMC. Preuzeto iz (Lu i sar., 2018)

Affinisol™ HPMC HME je hidroksipropilmetilceluloza specijalno dizajnirana kao ekscipijens za process ekstruzije topljenjem. Kao rezultat toga, koristi se u ekstruziji topljenjem, u formulaciji amorfnih čvrstih disperzija sa slabo rastvorljivim lekovitim supstancama. Affinisol™ HPMC HME obezbeđuje fleksibilnost procesa ekstruzije topljenjem (Nutrition and Biosciences).

Prasad i saradnici (2019) su koristili Affinisol™ 15LV za proizvodnju filamenata sa paracetamolom za proizvodnju čvrstih doziranih oblika štampanih tehnikom deponovanja istopljenog filameta (FDM). Kadry i saradnici (2018) su koristili HPMC za proizvodnju filamenata sa diltiazemom, koji su korišćeni za štampanje tableta sa različitim gustinama punjenja i obrazaca štampe. Studija je pokazala da je HPMC bio stabilan na temperaturama ekstruzije i štampanja.

1.4.8. Poli(met)akrilati

Eudragit® poli(met)akrilat polimeri su kopolimeri dobijeni od estara akrilne i metakrilne kiseline, čija su fizičko-hemijska svojstva određena vrstom i brojem funkcionalnih grupa (R). Postoje dve vrste Eudragit polimera u zavisnosti od njihove rastvorljivosti u digestivnim tečnostima: rastvorljivi polimetakrilati; među kojima su Eudragit L, S, FS i E i nerastvorljivi polimetakrilati, kao što su Eudragit RL i RS sa alkalnim i Eudragit NE sa neutralnim grupama (Joshi i sar., 2013). Eudragiti se smatraju biorazgradivim i netoksičnim sa temperaturom staklastog prelaza između 9 i >150°C. Eudragit E je rastvorljiv ispod pH 5.5, Eudragit L i S su rastvorljivi iznad pH 6 i 7, respektivno, a rastvorljivost neutralnih tipova Eudragit RL i RS su pH nezavisne (Thakral i sar., 2013). Sve vrste Eudragit-a imaju dobre termoplastične osobine i visoku termostabilnost. Kao rezultat toga, oni su prikladni za upotrebu u ekstruziji topljenjem i sušenju raspršivanjem (Evonik).

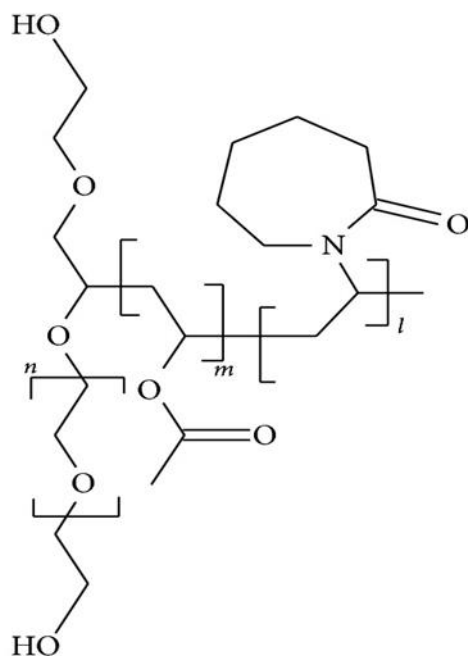


Eudragit Grade	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
E	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃ , C ₄ H ₉
L and S	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
RL and RS	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻
NE 30D	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅
L 30 D-55 and L 100-55	H, CH ₃	H	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅

Slika 11. Hemijska struktura Eudragita. Preuzeto iz (Thakral i sar., 2013)

1.4.9. Polivinil kaprolaktam-polivinil acetat-polietilen glikol graft kopolimer (PCL-PVAc-PEG))

Soluplus® (polivinil kaprolaktam-polivinil acetat-polietilen glikol graft kopolimer (PCL-PVAc-PEG)), je graft kopolimer sastavljen od polietilen glikola, polivinil acetata i polivinil kaprolaktama. Ima nisku higroskopsnost i temperatura staklastog prelaza je oko 70°C (Hardung i sar., 2010).

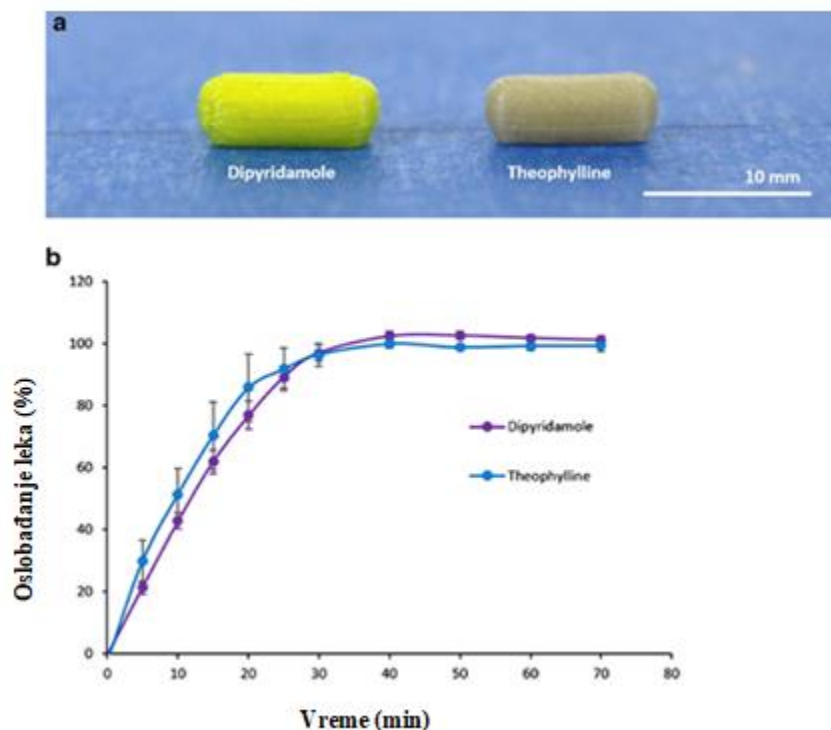


Slika 12. Hemijska struktura Soluplus-a. Preuzeto iz (Hardung i sar., 2010)

1.4.10. Primeri primene polimera u FDM 3D štampanju

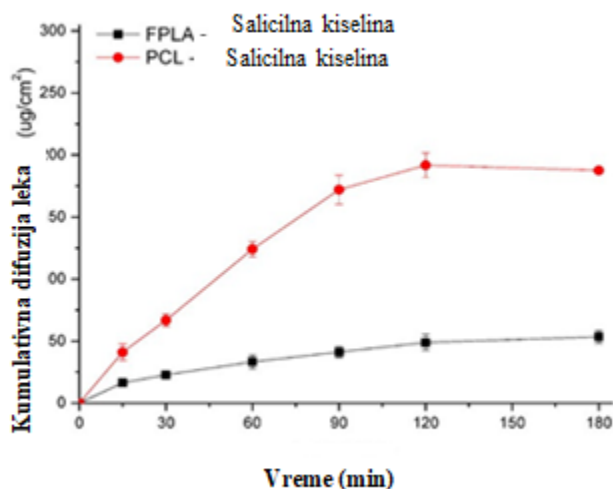
U dosada objavljenoj naučnoj literaturi, prikazana su istraživanja mogućnosti primene velikog broja polimera u izradi filamenata koji se mogu koristiti za štampanje tableta primenom tehnike deponovanja istopljenog filameta (FDM).

PVP je korišćen za pripremu filamenata sa teofilinom ili dipiridamolom izrađenih ekstruzijom topljenjem (Okwuosa i sar., 2016). Temperatura ekstruzije bila je 90°C. FDM 3D štampanje je bilo moguće na temperaturama od 110°C i tablete sa trenutnim oslobađanjem su uspešno odštampane (**slika 13a**). In vitro ispitivanje brzine rastvaranja je izvedeno u apraturi sa rotirajućom lopaticom. Ispitivanje je izvedeno korišćenjem 900 mL 0.1 M HCl na 50 rpm i $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Rezultati su pokazali da je više od 85% dipiridamola i teofilina oslobođeno u toku 30 minuta ispitivanja (Okwuosa i sar., 2016).



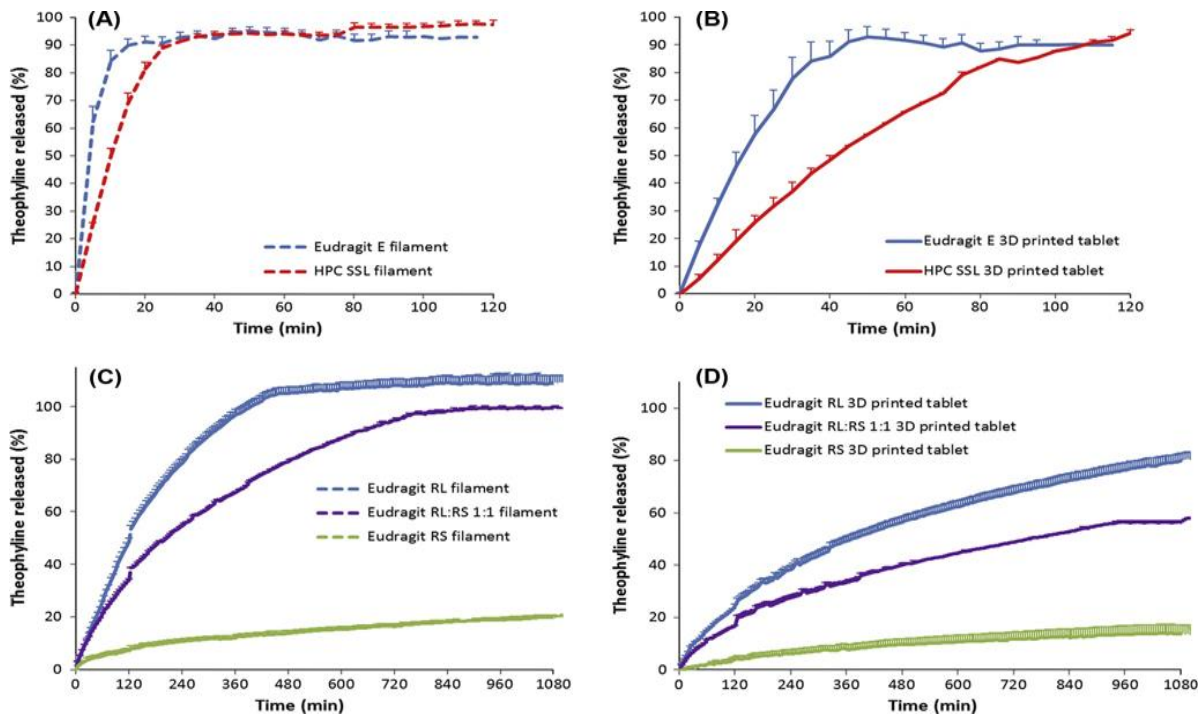
Slika 13. (a) 3D štampane tablete sa dipiradamolom i teofiiinom i (b) In vitro profil rastvaranja teofilina i dipiridamola iz 3D štampanih tableta sa PVP-om preuzeto i prilagođeno (Okwuosa i sar., 2016).

U studiji Goyanesa i autora (2016a) polimlečna kiselina (PLA) i polikaprolakton (PCL) su korišćeni za izradu maske za primenu na koži. Filamenti “napunjeni” lekom (salicilnom kiselinom) proizvedeni su ekstruzijom topljenjem, a zatim su filamenti korišćeni kao materijal za FDM 3D štampanje. Filamenti izrađeni od PLA i lekovite supstance su ekstrudirani na temperaturi od 190°C, a temperatura štampanja je bila 230°C. Filament izrađen od PCL i lekovite supstance je ekstrudiran na 60°C, a temperatura štampanja je bila 170°C. U ovoj studiji, štampanje sa PLA filamentima je bilo uspešnije u poređenju sa PCL filamentima. Odštampani uzorak PCL-salicilne kiseline pokazao je veću brzinu oslobađanja leka od PLA-salicilne kiseline (**Slika 14**) (Goyanes i sar., 2016a).



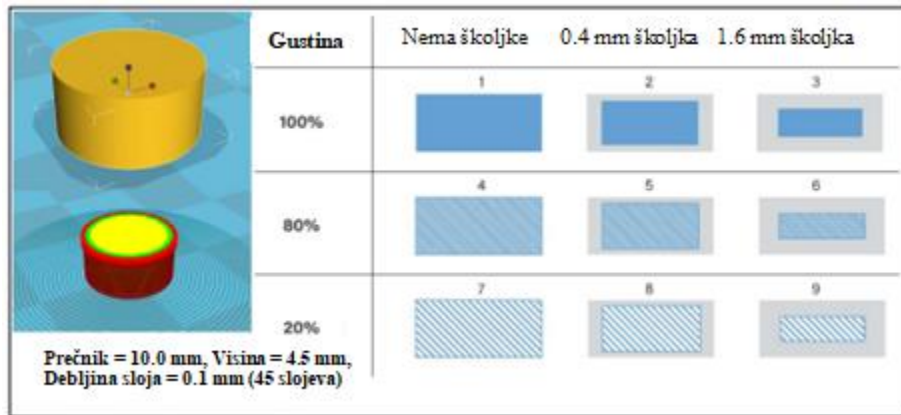
Slika 14. Kumulativna difuzija salicilne kiseline iz FDM 3D štampanih maski sa salicilnom kiselinom, preuzeto i prilagođeno (Goyanes i sar., 2016a)

Pietrzak i sar., (2015) su koristili HPC i različite vrste Eudragit-a za pripremu filamenata sa teofilinom, ekstruzijom topljenjem. Temperatura ekstruzije se kretala od 110-120°C. Tablete teofilina su štampane u obliku kapleta na temperaturama u rasponu od 140-170°C za filamente sa Eudragit-om i na temperature od 160°C za filamente izrađene sa HPC-om. In vitro ispitivanje brzine oslobađanja leka za sve 3D štampane kapsule su sprovedene u aparaturi sa rotirajućom lopaticom, pri brzini rotiranja lopatice od 50 o/min. Svaki eksperiment je izveden u triplikatu, u 750 mL simuliranog želudačnog soka bez enzima (0.1 M HCl, pH 1.2) tokom 2 h, nakon čega je usledilo 14-časovno ispitivanje u fosfatnom puferu pH 6.8. Rezultati su pokazali da se HPC i Eudragit E mogu koristiti za izradu filamenata kada je potrebno postići trenutno oslobađanje lekovite supstance. Najveći deo lekovite supstance je iz ovih filamenata oslobođen u toku 25 minuta od početka ispitivanja. Međutim, oslobađanje lekovite supstance je usporeno nakon 3D štampanja. Ovo može biti zbog gubitka površine polimernog filameta ili modifikacije distribucije lekovite supstance unutar polimernog magtriksa tokom procesa 3D štampanja. Korišćenjem polimera Eudragit RS i Eudragit RL postignuto je produženo oslobađanje lekovite supstance (**Slika 15**).



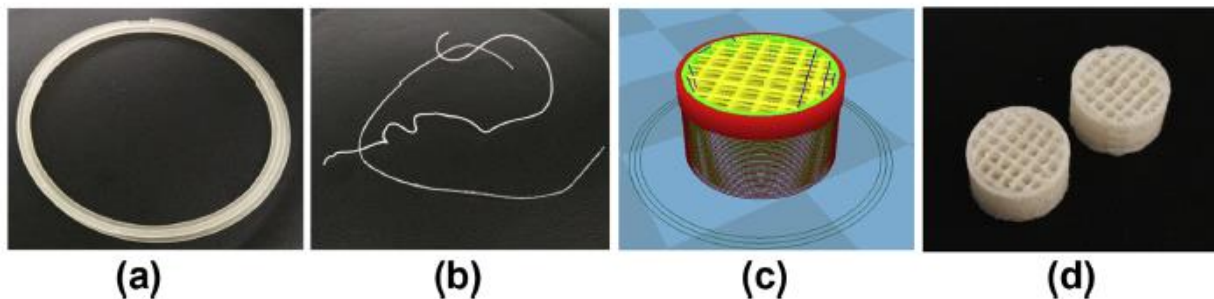
Slika 15. In vitro profile oslobađanja teofilina iz FDM 3D štampanih tableta u poređenju sa oslobađanjem iz filamentata izrađeni sa polimerima sa trenutnim oslobađanjem: Eudragit E i HPC SSL (A i B), i polimerima sa produženim oslobađanjem: Eudragit RL, Eudragit RS (C i D) i njihovih 1 :1 smeša (preuzeto iz Pietrzak i sar., 2015).

Zhang i saradnici, (2017a) su koristili HPMC i Soluplus® za pripremu filamenata sa paracetamolom ekstruzijom topljenjem. Paracetamol, Soluplus® i HPMC su kombinovani u masenom odnosu 1:2:7. Devet formulacija tableta sa različitim gustinama štampe unutrašnjeg jezgra i debljinom spoljašnjeg omotača uspešno je odštampano korišćenjem FDM-3D štampača (slika 16). Temperatura ekstruzije je bila 160°C, a temperatura štampanja 200°C. Uspešno su proizvedene tablete sa kontrolisanim oslobađanjem različite 3D strukture.



Slika 16. Dizajn 3D tableta sa različitim debljinama spoljašnjih omotača i gustinom unutrašnjeg jezgra, preuzeto i prilagođeno (Zhang i sar., 2017a)

Yang i sar. (2018) su pripremili filamente sa produženim oslobađanjem ibuprofena, koristeću smešu etilceluloze i drugih ekscipijenasa. Dobijeni filamenti su zatim korišćeni za štampanje tableta korišćenjem FDM tehnike (slika 17). Sadržaj leka, ekscipijensi koji modifikuju oslobađanje leka, gustina punjenja i debljina “ljuske” (ovojnice tablete), imali su uticaj na profil oslobađanja leka. Oslobađanje leka u toku 24 sata je postignuto dodavanjem određene količine modifikatora oslobađanja i podešavanjem obrasca štampe, gustine punjenja i debljine ljuske modela.



Slika 17. Tipičan izgled a) HME filamenata (ibuprofen=20%, EC:HPMC=3/1), b) filamenata za štampanje (štampanih na 175 °C, 60 mm/s), c) STL modela i d) štampanih tableta (gustina punjenja=25%; visina sloja=0.20 mm, debljina ljuske =0.4 mm), preuzeto iz (Yang i sar., 2018).

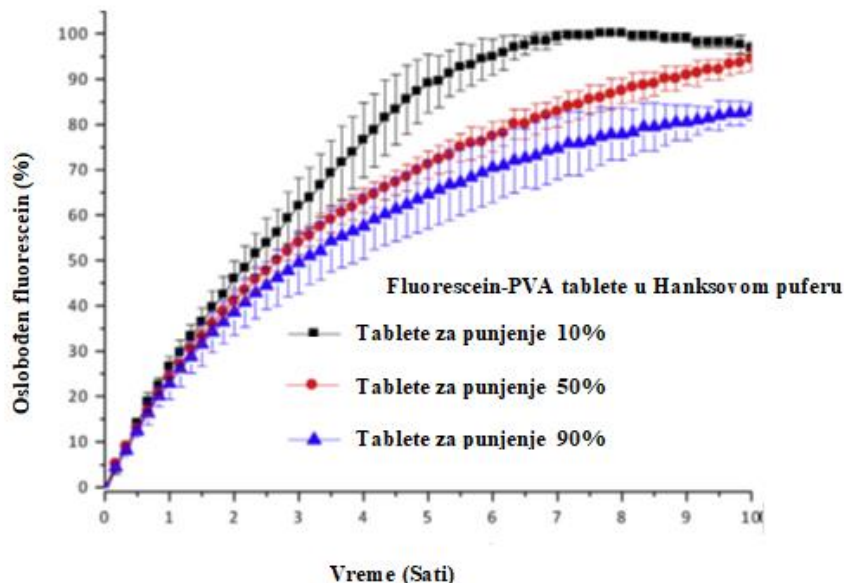
1.4.11. Primena PVA u 3D štampanju

Brojni objavljeni radovi koji koriste PVA kao polimer za proizvodnju filamenata sa lekovitom supstancom za štampanje željenih farmaceutskih oblika ukazuju na pogodnost ovog polimera za upotrebu u tehnici FDM 3D štampe.

Goyanes i saradnici (2014) su koristili PVA za izradu 3D štampanih tableta sa fluoresceinom (0.29% v/v). Tablete su štampane korišćenjem komercijalno proizvedenih PVA filamenata, kojima je fluorescein dodat na taj način što su PVA filamenti potapani u etanolni rastvor aktivne supstance. Temperatura na kojoj je filament otapan u toku štampe bila je 220 °C. Procenat punjenja pri štampi je varirao (0, 10, 25, 50 ili 90 i 100%). Izrađene tablete su bile prečnika 10 mm i mehanički čvrste. Rezultati ispitivanja su pokazali da se masa i dimenzije tableta povećavaju sa povećanjem procenta punjenja. Ispitivanje brzine rastvaranja fuloresceina je izvedeno za tablete sa 10, 50 i 90% punjenja (**slika 18**). Dobijeni profili rastvaranja pokazuju da se brže oslobađanje leka postiže kod uzoraka sa niskim procentom punjenja (**slika 19**).



Slika 18. Izgled 3DP tableta sa različitim procentom punjenja (s leva na desno; pogled odozgo, osnova, unutrašnji i bočni) (preuzeto i prilagođeno iz Goyanes i sar., 2014)



Slika 19. Profili brzine rastvaranja fluoresceina iz 3DP tableta sa različitim procentima punjenja, preuzeto i prilagođeno (Goyanes i sar., 2014)

Goyanes i saradnici (2015b) su takođe istraživali mogućnost primene FDM tehnike za štampanje tableta različitih oblika. Uspešno je štampano pet različitih geometrija: kocka, piramida, cilindar, sfera i torus (**slika 20**), od prethodno pripremljenih PVA filamenata “napunjenih” paracetamolom.



Slika 20. Slike 3DP proizvedenih tableta sa konstantnom (A) površinom, (B) odnosom površina/zapremina i (C) masom (skala bar u cm). Preuzeto iz (Goyanes i sar., 2015b)

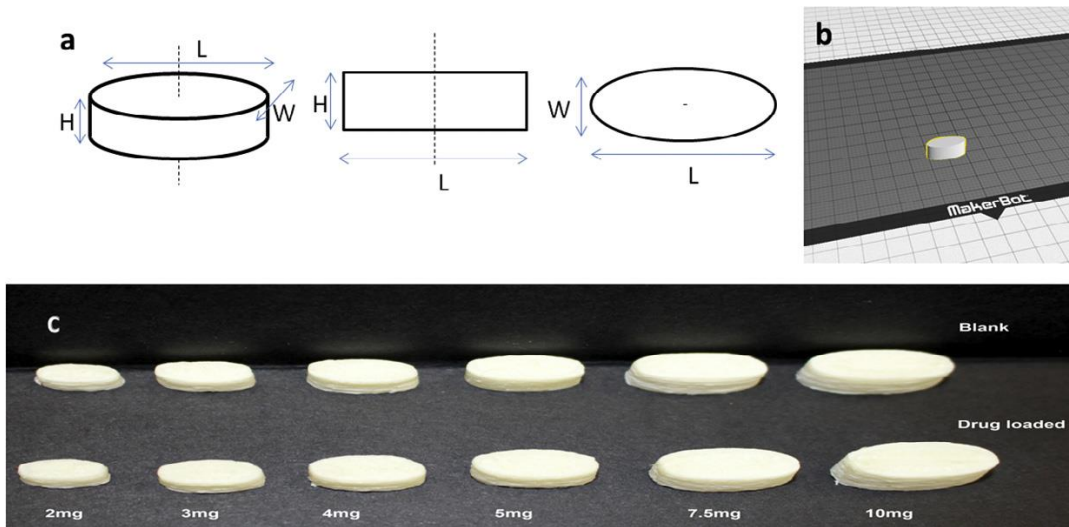
U drugoj studiji, Goyanes i sar., (2016b) štampani su kapsule paracetamola i kofeina (**slika 21**) FDM tehnikom koristeći prethodno pripremljene PVA filamente izrađene sa paracetamolom i kofeinom.



Slika 21. S leva na desno, Slika HPMC kapsule veličine 4 (VCAPSTM Capsugel); 3D štampana 8.2% paracetamol-PVA kapleta i 3D štampana 9.5% kofein-PVA kapleta (skala u cm). Preuzeto iz (Goyanes i sar., 2016b)

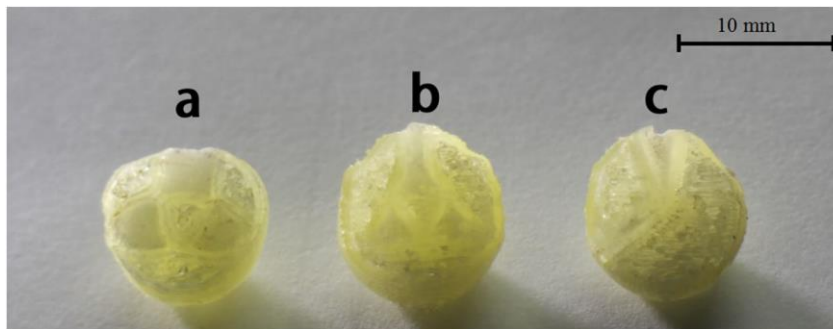
Skowrya i sar., (2014) su štampani tablete sa produženim oslobađanjem prednizolona FDM tehnologijom koristeći PVA filament. U PVA filamente je inkorporiran prednizolon inkubacijom u

zasićenom metanolnom rastvoru tokom 24 sata. Temperatura štampe je bila 250 °C da bi se održao konstantan protok PVA filameta napunjenih prednizolonom. Tablete pravilnog oblika elipse su uspešno odštampane (slika 22).



Slika 22. (a) Dizajn 3D štampanih tableta, (b) prikazana slika tableta kako se vidi u MakerVare-u i (c) prazne tablete (gore) i tablete sa prednizolonom (dole) na bazi PVA, preuzeto iz (Skowyra i sar., 2014)

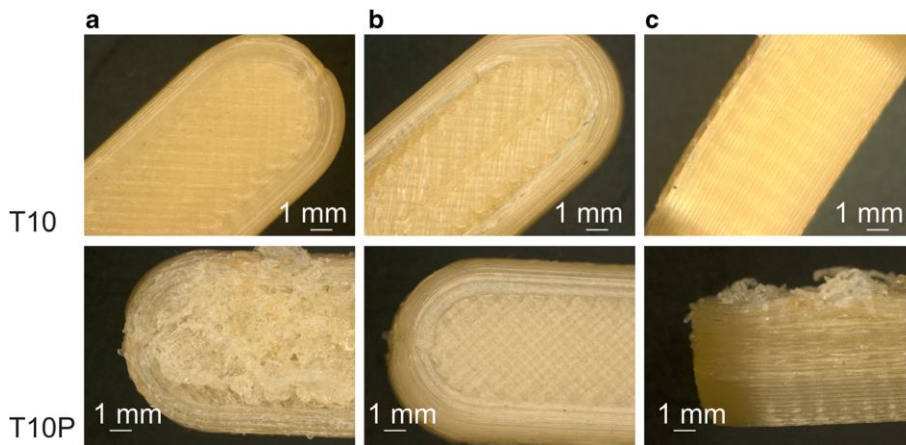
Xu i sar., (2019) su koristili PVA za izradu 3D štampanih tableta paracetamola sa tri tipa unutrašnje geometrije (*Cylinder*, *Horn* i *Reversed Horn*) (Slika 23). U pogledu brzine oslobađanja aktivne supstance, iz tableta sa tri vrste struktura mogući su različiti profile brzine oslobađanja lekovite supstance.



Slika 23. Fotografije 3D štampanih tableta sa tri modela. (a) Model cilindra, (b) Model sirene, (c) Model reverzne sirene. Preuzeto iz (Xu i sar., 2019)

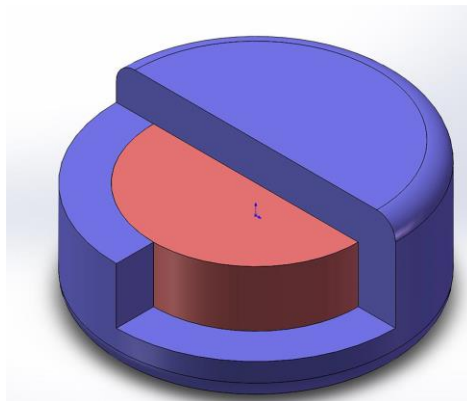
PVA je takođe korišćen za izradu 3D štampanih tableta sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance koje sadrže 10% i 20% v/v karvedilola i haloperidola (Wei i sar., 2020).

Matijašić i saradnici, (2019) su izradili tablete dronedaron hidrohlorida sa kontrolisanim oslobađanjem primenom FDM tehnologije. Pripremljeno je pet različitih smeša koje sadrže različite odnose dronedaron hidrohlorida, polietilen glikola i polivinil alkohola u filamentu. Jedna smeša je bila u obliku praška, a četiri u obliku čvrste disperzije.



Slika 24. Mikrografije tableta; a) gornja strana, b) donja, c) bočna strana, preuzeto iz (Matijašić i sar., 2019)

Li i sar., (2017) su odšampali terapijski sistem sa dve komore koji čini tableta u tableti (DuoTablet) (**slika 25**). Svaka tableta je sadržala različit sadržaj glipizida. Terapijski sistemi su šampani od prethodno pripremljenih PVA filamenata izrađenih sa glipizidom ekstruzijom topljenjem.

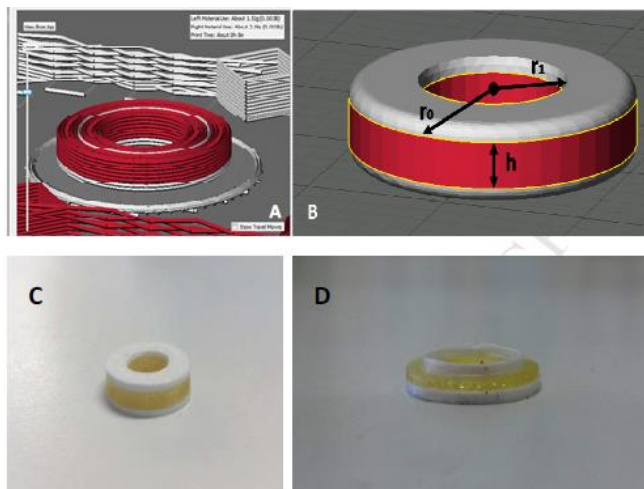


Slika 25. 3D prikaz šampanog terapijskog sistema: poprečni presek. Preuzeto iz (Li i sar., 2017)



Slika 26. Izgled 3D šampanih tableta: s leva na desno, terapijski sistem sa 2.18% glipizida u spoljašnjem sloju i praznim jezgrom; sa 2.18% glipizida u spoljašnjem sloju i 4.76% glipizida u jezgru; i sa praznim spoljnim slojem i 4.76% glipizida u jezgru. Preuzeto iz (Li i sar., 2017)

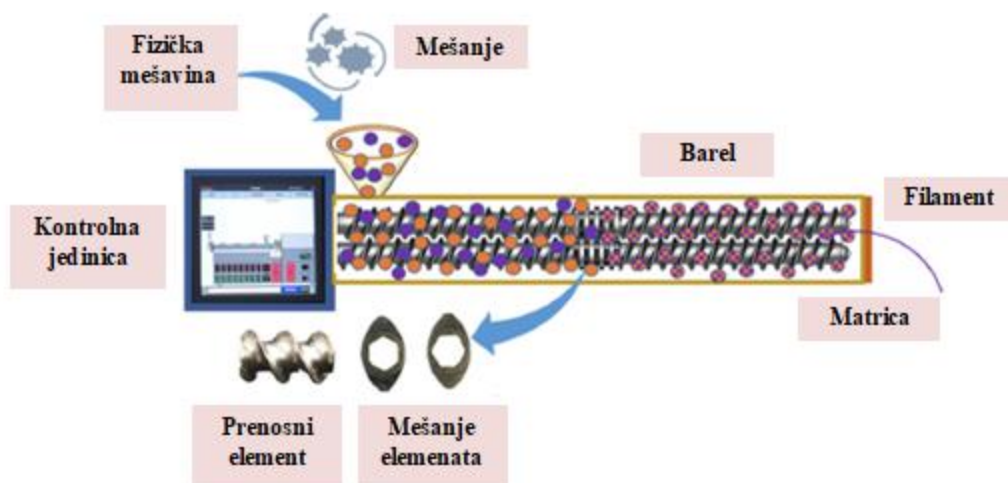
Gioumouxouzis i sar. (2017) su izradili tablete u obliku šupljeg cilindra sa tri odeljka. Unutrašnji deo je bio sastavljen od PVA, manitola i hidrohlorotiazida, a spoljašnji od polimlečne kiseline (**slika 27**). Tablete su štampane FDM tehnikom od prethodno pripremljenih filamenata koji sadrže PVA, manitol i hidrohlorotiazid ekstruzijom topljenjem.



Slika 27. A. MakerWare® .stl model 3D PVA-PLA formulacije šupljeg cilindra sa tri odeljka sa unutrašnjim vezivnim PLA prstenom, B. Dizajn koji prikazuje karakteristične dimenzije (h , r_0 , r_1) 3D PVA-PLA formulacije, C. 3D štampani PVA-PLA štampani dozni oblik sa tri odeljka i D. Polukonstruisani 3D štampani PVA-PLA oblik sa tri odeljka. Preuzeto iz (Gioumouxouzis i sar. 2017)

1.5. Ekstruzija topljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion, HME*)

Ekstruzija topljenjem omogućuje izradu filamenata koji predstavljaju proizvod ujednačenog oblika i sastava, pogodan za FDM štampu (Crowley, i sar., 2007) U tehnici deponovanja istopljenog filameta, HME je proces proizvodnje filamenata (Bandari i sar., 2021). Detaljna ilustracija HME procesa u proizvodnji filamenata je prikazana na **slici 28**.



Slika 28. Proizvodnja HME filameta, preuzeto i prilagođeno (Bandari i sar., 2021)

Teorijski pristup razumevanju HME procesa je generalno povezan sa podelom procesa ekstruzije na četiri faze: (1) dovod ekstrudata, (2) prenošenje mase i ulazak u matricu, (3) protok kroz matricu, (4) izlaz iz matrice i dalje obrade (Breitenbach i sar., 2002).

Prednosti HME tehnike uključuju sledeće karakteristike: (1) predstavlja kontinuirani proces, (2) dobar protok materijala, (3) predstavlja tehniku bez upotrebe rastvarača, (4) povećava rastvorljivost i biološku raspoloživost slabo rastvorljivih lekovitih supstanci, (5) nije potrebna naknadna obrada, (6) široka primena u farmaceutskoj industriji, (7) korisna za aktivne supstance koji nisu kompresibilne, (8) relativno termodinamički stabilna tehnika i (9) izloženost kiseoniku u ekstruzionom kanalu je ograničena (Patil i sar., 2016).

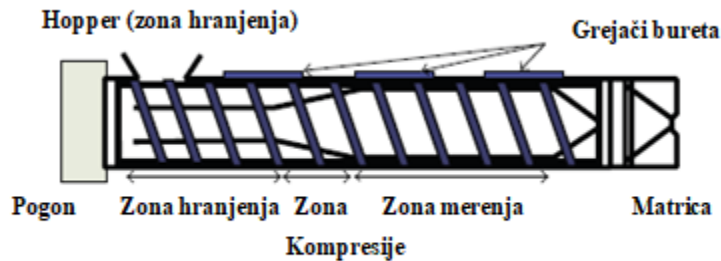
Međutim, HME ima određenih nedostataka. Glavni nedostaci HME uključuju činjenicu da se materijali izlažu povišenim temperaturama u toku procesa (potrebno je razmotriti stabilnost leka, polimera i njihove smeše), upotrebu ograničenog broja polimera, kao i nemogućnost upotrebe termolabilnih supstanci (Grunhagen i sar., 1995 i Singhal i sar., 2011).

U farmaceutskoj industriji, HME se koristi za različite primene, kao što je (i) povećanje brzine rastvaranja i bioraspoloživosti slabo rastvorljivih lekovitih supstanci formiranjem čvrste disperzije ili čvrstog rastvora, (ii) kontrola ili modifikacija oslobađanja leka, (iii) maskiranje ukusa gorkih lekovitih supstanci i (iv) izrada različitih tankih filmova (Maniruzzaman i sar., 2012; Morales i sar., 2011).

Karakteristike materijala, procesa i opreme mogu značajno uticati na performanse procesa ekstruzije. Svojstva materijala obuhvataju: termička svojstva aktivnog farmaceutskog sastojka i polimera, mešljivost polimera i aktivne supstance, viskozitet i udeo aktivne supstance. Parametri procesa i

opreme uključuju: konfiguraciju i elemente puža, oblik i prečnik matrice, obrtni moment i pritisak, temperaturu procesa, brzinu pomaka i brzinu rotacije puža (Bandari, i sar., 2021).

Postoje ekstruderi sa jednim i dva puža. Jednpužni ekstruder (**slika 29**) radi u kontinualnom režimu i posebno je pogodan za visoko viskozne materijale, jer je u stanju da generiše veoma visoke pritiske tokom ekstruzije. Dvopužni ekstruder ima dva sklopa mešalice postavljene na paralelne osovine koji se rotiraju zajedno u istom smeru rotacije (korotirajuće) ili u suprotnom smeru (Censi i sar., 2018 i Breitenbach i sar., 2002)



Slika 29. Šematski dijagram jednpužnog ekstrudera, preuzeto i prilagođeno (Andrews i sar., 2009).

Upotreba HME u farmaceutskoj industriji zahteva uključivanje niza funkcionalnih ekscipijenasa i složene smeše aktivnih sastojaka u formulaciji, koja treba da poseduje sledeće karakteristike (Crowely i sar., 2007, Verreck i sar., 2012 i Repka i sar., 2012):

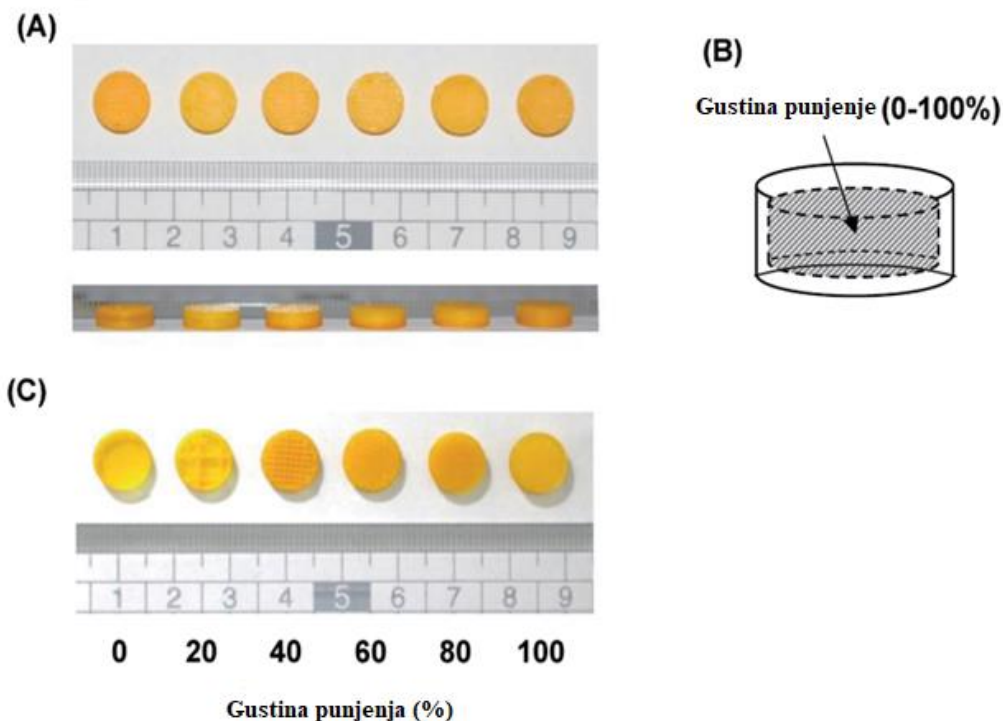
1. moraju zadovoljiti iste nivoe čistoće i bezbednosti kao oni koji se koriste u tradicionalnim farmaceutskim oblicima;
2. moraju biti u stanju da se lako deformišu unutar ekstrudera i očvrstnu pri izlasku iz njega;
3. moraju biti termostabilni i održavati prihvatljivu fizičku i hemijsku stabilnost tokom HME procesa i nakon toga, tokom dugotrajnog skladištenja;
4. željeno *in vitro* oslobađanje i *in vivo* performanse treba da se postignu konačnim doziranim oblikom.

1.6. Parametri 3D štampe

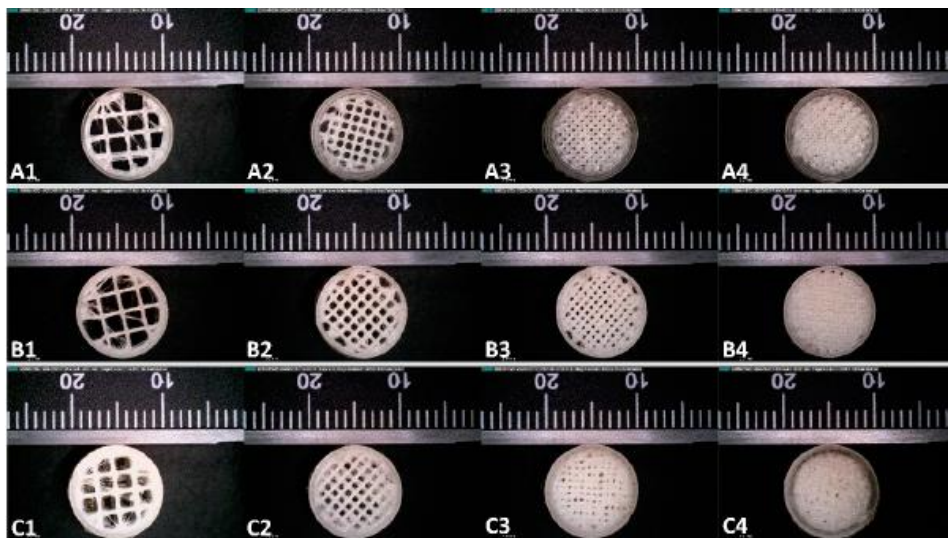
FDM štampa predstavlja inovativnu metodu za izradu tableta koja se intenzivno istražuje, uz poseban fokus na ispitivanje uticaja procesnih parametara na karakteristike tableta, prvenstveno na mogućnost postizanja ciljane brzine rastvaranja lekovite supstance. Ispitivani parametri uključuju: visinu sloja, orijentaciju građenja, tip obrazac štampe, gustinu punjenja, prečnik mlaznice, temperaturu mlaznice i platforme za izgradnju (Banjanin i sar., 2018). Alafaghani i saradnici (2017) su koristili filamente polimlečne kiseline (PLA) za štampanje uzoraka i istraživanje parametara procesa FDM. Ispitivani parametri su bili pravac građenja modela, brzina štampanja, temperatura ekstruzije, visina sloja, procenat punjenja (20, 50, 80 i 100%) i obrazac štampe (linearni, dijamantski i heksagonalni). Dobijeni rezultati su pokazali da parametri FDM procesa utiču na mehanička svojstva i tačnost dimenzija 3D štampanog uzorka. Yadav (2019) je takođe istraživao uticaj procesnih parametara (gustina punjenja, gustina materijala i temperatura ekstruzije) FDM štampe na mehanička svojstva FDM štampanih tableta koristeći različite materijale.

Softver kojim se modeluje objekat koji će biti štampan i podešavaju parametri štampe, pruža mogućnost podešavanja različitih parametara pre štampanja. Ova podešavanja obuhvataju variranje parametara kao što su: kvalitet štampe, omotač štampanog oblika, volumen i gustina punjenja, materijal koji se koristi za štampu, brzinu i način kretanja glave štampača, brzinu hlađenja ploče za štampu (Ultimaker support). Svaka postavka uključuje različite parametre koji se mogu menjati, na primer, podešavanja kvaliteta uključuju visinu sloja, početnu visinu sloja i širinu linije štampe; podešavanja "školjke" ili omotača štampanog oblika, koji podrazumevaju debljinu zida štampanog oblika i debljinu vrha/dna. U podešavanjima materijala, mogu se podesiti temperatura štampanja i temperatura ploče za izradu. Podešavanja punjenja uključuju gustinu punjenja i obrazac štampe.

Gustina punjenje (engl. *infill density*), ili procenat ispune, je po definiciji parametar štampe koji kontroliše procenat štampanog regiona unutar zidova i gornjih i donjih slojeva objekta koji se štampa (Thakkar i sar., 2020). U farmaceutskoj oblasti, različite objavljene studije proučavale su uticaja gustine punjenja (Goyanes i sar., 2014, 2015a). Tagami i saradnici (2017) su pripremili tablete na bazi PVA sa različitim gustinama punjenja (0, 20, 40, 60, 80 i 100%) koristeći FDM tehniku (**slika 30**). Rezultati su pokazali da tablete sa manjom gustinom punjenja plutaju u vodenom rastvoru i njihov sadržaj kurkumina ima tendenciju da se brže rastvara. Thakkar i saradnici (2020) su istraživali uticaj gustine punjenja i međusobno ga povezivali sa oslobađanjem ibuprofena iz matriksa hidroksipropil metilceluloza acetat sukcinata (HPMC-AS), kako matematički, tako i eksperimentalno. Tablete različite gustine punjenja (20–80%) i identičnih dimenzija, štampane su za svaki polimer FDM tehnikom (**slika 31**). Verstraete i saradnici (2017) su razvili dozirane oblike na bazi termoplastičnog poliuretana (TPU) sa visokim udelom lekova (>30%, v/v), FDM tehnikom štampe. Odštampane su tablete različite gustine punjenja (25, 50, 75 i 100%). Potencijal produženog oslobađanja aktivne supstance iz 3D štampanih doziranih oblika i uticaj parametara štampanja na oslobađanje leka ispitivani su *in vitro*. Zaključeno je da na kinetiku oslobađanja *in vitro* utiču sastav matriksa i gustina punjenja tablete.



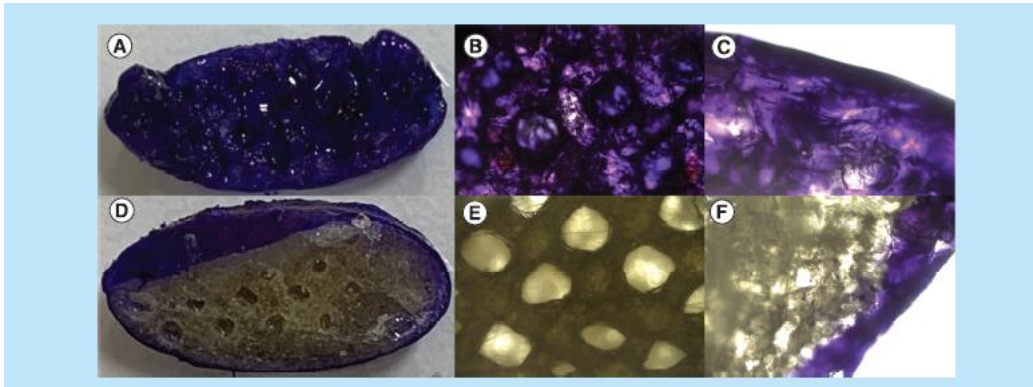
Slika 30. 3D štampane tablete sa gustinom punjenja u rasponu od 0 do 100% (A) Izgled 3D štampane tablete. (B) Šematski dijagram tableta. (C) Slike poprečnog preseka tableta. Prečnik i debljina svih tableta su podešeni na 10 i 3 mm, respektivno. Uslovi štampanja za softver za 3D štampanje su bili sledeći: temperatura štampanja, 160°C; protok, 120%. Preuzeto i prilagođeno (Tagami i sar., 2017)



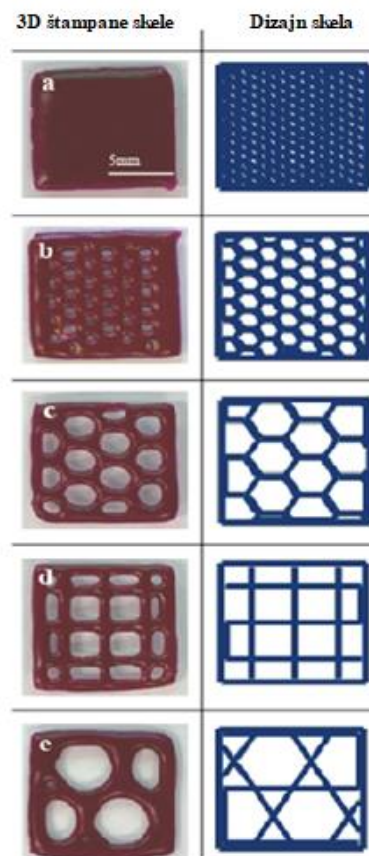
Slika 31. Digitalna mikroskopija 20% v/v ibuprofena napunjenih (A) HPMC-AS HG 3-D štampanih tableta sa 20% gustine punjenja (A1), 40% gustine punjenja (A2), 60% gustine punjenja (A3), i 80% gustine punjenja (A4). (B) HPMC-AS MG 3-D štampane tablete sa 20% gustine punjenja (B1), 40% gustine punjenja (B2), 60% gustine punjenja (B3), 80% gustine punjenja (B4). (C) HPMC-AS LG 3-D štampane tablete sa 20% gustine punjenja (C1), 40% gustine punjenja (C2), 60% gustine punjenja (C3) i 80% gustine punjenja (C4), preuzeto iz (Thakkar i sar., 2020)

U većini objavljenih istraživanja je zaključeno da je brže oslobađanje leka sa manjim procentom punjenja. Međutim, ostaje debata u vezi sa uticajem **obrasca štampe (engl. infill pattern)**, koji još uvek nije temeljno istražen. **Obrazac štampe (engl. infill pattern)** 3D štampanih tableta je unutrašnji deo koji predstavlja prepoznatljiv dizajn slojeva koji će se štampati da bi se proizvela željena 3D štampana tableta. Softver svakog FDM štampanja pruža veći broj različitih obrazaca štampe. Softver Ultimaker Cura 3.2.1 (Ultimaker, Holandija) pruža sledeće obrasce štampe: mreža, linije, trouglovi, trišestougao, kubni, kubna podela, oktet, četvrtina kubika, koncentrični, cik-cak, krst, krst 3D i žiroid (eng. *grid, lines, triangles, tri-hexagon, cubic, cubic subdivision, octet, quarter cubic, concentric, zigzag, cross, cross 3D and gyroid*). Nukala i saradnici (2019) su istraživali dva tipa obrazaca štampe, heksagonalni i dijamantski, u tabletama štampanim FDM tehnikom korišćenjem PVA filamenata napunjenih hidrohlorotiazidom (**slika 32**). Tablete sa heksagonalnim obrascem štampe bile su permeabilnije za medijum u poređenju sa tabletama sa dijamantskim obrascem štampe, koje su pokazale samo površinsku permeaciju. Tablete sa dijamantskom ispunom su imale veću tvrdoću u odnosu na heksagonalne. Na vreme dezintegracije i oslobađanje rastvaranja takođe je uticao obrazac štampe. Chapman i sar. (2020) su ispitali uticaj tri različita obrasca štampe (saće, mrežasta i linearna) na oslobađanje aktivne supstance 3D štampanih skafolda (**slika 33**). Prema rezultatima kumulativnog oslobađanja aktivne supstance tokom 50 sati, najveće oslobađanje leka je primećeno u obrascu štampe mreže, praćenom linearnom i šemom saća. Venâncio i sar. (2021) su istraživali efekat tri geometrije obrazca štampe (krst, zvezda i mreža) na sadržaj i oslobađanje aktivne supstance. Zaključeno je da je unakrsna geometrija imala nešto brže i potpunije oslobađanje aktivne supstance. Uticaj obrasca štampe takođe su ispitali Kadry i sar. (2018), ukazujući da je brže oslobađanje aktivne supstance postignuto sa heksagonalnim obrascem štampe. Buyukgoz, i sar. (2020) su ispitali pet opcija dizajna tableta za prilagođavanje doze i oslobađanja aktivne supstance koristeći tehniku FDM 3D štampanja. Dalje, Pires, i sar. (2020) su analizirali efekat podešavanja štampanja uz primenu eksperimentalnog dizajna za optimizaciju karakteristika finalnog štampanog farmaceutskog proizvoda, a Ćwikla i sar. (2017) su analizirali uticaj parametara štampanja na odabrana mehanička svojstva 3D štampanih uzoraka. Alhijaj i sar. (2019) su istraživali koji parametri obrade imaju uticaj na atribut kvaliteta 3D štampanih farmaceutskih oblika (masa, dimenzije i ukupna ponovljivost štampe). U nedavnoj studiji, Sharma, i sar. (2021) su istraživali uticaj parametara procesa uključujući brzinu štampanja, procenat punjenja i debljinu sloja na brzinu rastvaranja aktivne supstance iz 3D štampanih tableta.

Debljina zida (engl. wall thickness) i broj slojeva zida su jedno od podešavanja softvera za štampač Ultimaker Cura 3.2.1 (Ultimaker, Holandija). Ova karakteristika omogućava modifikovanje debljine zida željenog 3D štampanog modela. Debljina zida i broj slojeva zida su međusobno povezani. Podešavanjem debljine zida, softver Ultimaker Cura automatski izračunava broj zidnih slojeva, što je vrednost debljine zida podeljena širinom linije zida. Broj zidnih slojeva je definisan kao broj zidova. Veća vrednost će proizvesti čvršći model i smanjiti mogućnost curenja, a niže vrednosti mogu smanjiti vreme štampanja i troškove izrade filamenata (Ultimaker support). Uticaj debljine omotača prethodno je ispitan proizvodnjom tableta obloženih enterosolventnim omotačem. Štampane su tablete sa povećanjem debljine zida (0.17, 0.35, 0.52, 0.70 ili 0.87 mm). Dobijeni rezultati ukazuju da je deblji sloj zida važan za postizanje zaštite jezgra u kiseloj sredini (Okwuosa i sar., 2017). Dakle, debljina zida ima značajan uticaj na brzinu rastvaranja aktivne supstance (Kadry i sar., 2018; Yang i sar., 2018).



Slika 32. Mikroskopske slike FDM 3D štampanih kapsula. (A) Makroskopska struktura HekCap-a nakon uzdužnog reza. (B) Mikroskopska slika centra HekCap-a. (C) Mikroskopska slika ivice HekCap-a. (D) Makroskopska struktura DiaCap nakon uzdužnog reza. (E) Mikroskopska slika centra DiaCap-a. (F) Mikroskopska slika ivice DiaCap-a. DiaCap: kapleta sa dijamantskim uzorkom; HekCap: kapleta sa heksagonalnim uzorkom. Preuzeto iz (Nukala i sar., 2019)



Slika 33. Poređenje 3D štampanih skele i njihovog dizajna. (a) Saće 60%, (b) Saće 30%, (c) Saće 15%, (d) Mreža 15%, (e) Linearno 15%, preuzeto i prilagođeno (Chapman i sar., 2020)

1.7. Duboko učenje

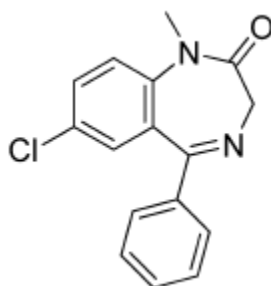
Duboko učenje (engl. *deep learning*), predstavlja vrstu mašinskog učenja, a bavi se algoritmima inspirisanim strukturom i funkcijom ljudskog mozga koji se nazivaju veštačke neuronske mreže (engl. *Artificial neural networks* - ANN). Neuronske mreže dubokog učenja razlikuju se od “jednostavnih” neuronskih mreža na osnovu broja skrivenih slojeva kroz koje se prenose podaci, kao i broj neurona u skrivenim slojevima. Neuronske mreže čine okosnicu algoritama dubokog učenja. Uspešno se koriste više od dvadeset godina u formulaciji i razvoju procesa (Ibrić i sar., 2002, Miletić i sar., 2014, Madžarević i sar., 2019, Millen i sar., 2020). Danas je duboko učenje prepoznato kao koristan alat u optimizaciji i predviđanju ciljnog profila kvaliteta proizvoda u Pharma 4.0 konceptu. Prednost veštačkih neuronskih mreža u odnosu na metodologiju eksperimentalnog dizajna je mogućnost istovremenog modelovanja velikog broja promenljivih. Pored toga, moguće je uspostaviti složene odnose između zavisnih i nezavisnih promenljivih. Postoji nekoliko tipova veštačkih neuronskih mreža i algoritama za učenje, kao i brojne mogućnosti za arhitekturu mreže (Ibrić i sar., 2012).

Kontrolom veličine i oblika tablete (preko odnosa SA/V), kao i kontrolom parametara štampanja, može se uticati na brzinu rastvaranja aktivne supstance. U literature je opisan pokušaj da se izgradi “prostor za dizajn” za PVA-baklofen FDM štampane tablete, koristeći 3^2 puni faktorijalni eksperimentalni dizajn (Palekar i sar., 2018). Kao nezavisne promenljive, varirani su dimenzije tablete i obrazac štampe, dok su zavisne promenljive bile vreme potrebno za 50% oslobađanja leka (D50) i 85% oslobađanja leka (D85). Modelovane su površine odgovora koje opisuju odgovarajuće modele DoE. Međutim, glavni nedostatak primene eksperimentalnog dizajna u poređenju sa veštačkim neuronskim mrežama kao alatom za mašinsko učenje je to što su matematički modeli koji se koriste u DoE previše jednostavni i neadekvatni da opišu složene odnose između ulaznih i izlaznih parametara. Štaviše, u DoE, svaki izlaz ima poseban model; nije moguće imati jedan model za više izlaza. Sa druge strane, u modelovanju ANN, ne postoji ograničenje za broj izlaza u jednoj mreži. Pored toga, ANN se mogu modelovati iz podataka koji nisu strukturirani i planirani kao u DoE.

Nedavno je dizajniran novi softverski alat pod nazivom M3DISEEN da ubrza proces razvoja FDM formulacije korišćenjem tehnika mašinskog učenja. Prikupljen je skup podataka sa 614 formulacija, korišćenjem FDM tehnike štampe, sa 145 različitih materijala. Korišćeno je šest različitih tehnika mašinskog učenja za istraživanje i modelovanje skupa podataka. Modeli su napravljeni da predvide četiri ključna parametra procesa: temperaturu ekstruzije, mehaničke karakteristike filameta, temperaturu štampe i mogućnost štampanja (Elbadawi i sar., 2020).

1.8. Diazepam

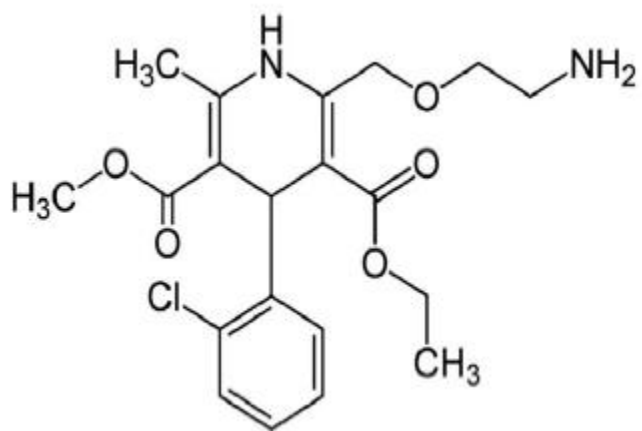
Diazepam je model aktivna supstanca koja je izabrana za izradu tableta deponovanjem istopljenog filameta. Diazepam je anksiolitik iz grupe benzodiazepina; može se davati u zavisnosti od indikacije u dozama od 5mg do 20 mg (SKL-Diazepam). Kao visoko rastvorljiva i visokopermeabilna supstanca, diazepam pripada klasi 1 Biofarmaceutskog sistema klasifikacije (BSK) (Papich i sar., 2015).



Slika 34. Hemijska struktura diazepama, preuzeto iz (Calcaterra i sar., 2014)

1.9. Amlodipin

Amlodipin je izabran kao druga model supstanca koja će biti korišćena u eksperimentalnom radu. Amlodipin je indikovano za hipertenziju, hroničnu stabilnu anginu pektoris i vazospastičnu (Prinzmetalovu) anginu (SKL- Amlodipin). Amlodipin se obično dozira jednom dnevno zbog njegovog dugog poluvremena eliminacije. Obično se preporučuje početna doza od 5 mg sa maksimalnom dnevnom dozom od 10 mg. Kod starije populacije i opacijenata sa insuficijencijom jetre preporučuje se početna doza od 2.5 mg (Fares i sar., 2016). Amlodipin pripada klasi 3 Biofarmaceutskog sistema klasifikacije (Papich i sar., 2015).



Slika 35. Hemijska struktura amlodipina, preuzeto iz (Giorgetti i sar. 2014)

2. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je ispitivanje mogućnosti primene tehnologije 3D štampe u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika tehnikom deponovanja istopljenog filameta, uz naglasak na ispitivanje mogućnosti pripreme filamenata koji sadrže lekovitu supstancu primenom ekstruzije rastopa i modelovanje uticaja dizajna modela i parametara 3D štampe na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz štampanih tableta primenom savremenih metoda mašinskog učenja.

- Cilj prvog dela istraživanja bio je izrada i karakterizacija printabilnih filamenata sa diazepamom ili amlodipinom primenom tehnologije ekstruzije rastopa, bez i uz dodatak ekscipijenasa (natrijum-skrobglikolat i hipromeloza HME 4M).
- Cilj drugog dela istraživanja bio je ispitivanje uticaja parametara štampanja na karakteristike dobijenih tableta. Kao parametri štampe varirani su: gustina punjenja (20, 70 ili 100%), obrazac štampe (linije, cik-cak, koncentrični, kubni i trošestougaoni), debljina zida tablete, oblik/geometrija tablete i dodatak ekscipijenasa.
- Cilj trećeg dela istraživanja bio je modelovanje i predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance iz štampanih tableta primenom savremenih alata mašinskog učenja.

3. Eksperimentalni deo

3.1. Materijali

Kao aktivne supstance u eksperimentalnom radu korišćeni su diazepam (Ph.Eur. 10.0) i amlodipin (Ph.Eur. 10.0). Polivinil alkohol (PVA) Parteck® MXP (Merck, Nemačka) veličine čestica (D50) 60-80 µm, prosečne molekulske mase približno 32000 je korišćen kao osnovni polimer za izradu filamenata i komercijalni PVA (3D Republika, Srbija). Kao dodatni ekscipijensi u izradi tableta korišćeni su: natrijum-skrobglikolat (SSG) (JRS Pharma, Nemačka), i hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) (Affinisol™ HPMC HME 4M, Colorcon Inc. SAD). Sve ostale supstance korišćene u ovoj studiji bile su analitičkog kvaliteta.

3.2. Metode

3.2.1. Priprema i karakterizacija PVA filamenata

3.2.1.1. Priprema PVA filamenata

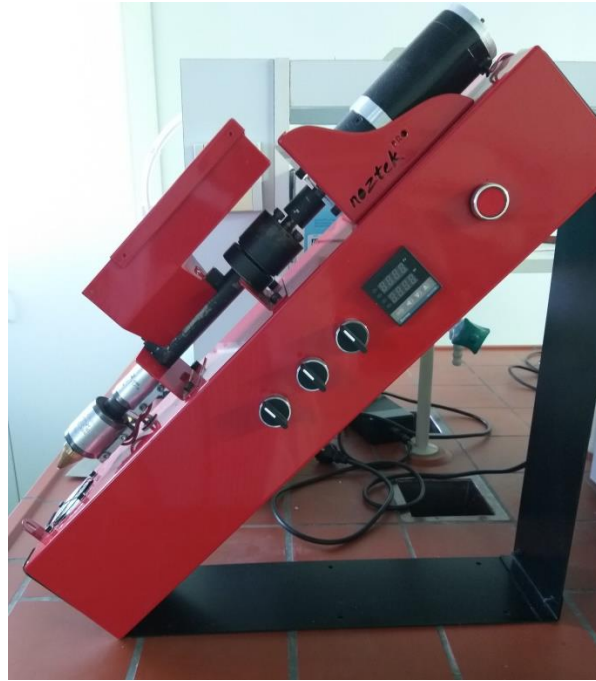
U okviru eksperimentalnog rada, pripremljena su dva seta uzoraka:

- za pripremu seta uzoraka P korišćeni su filamenti koji su sadržali 97.5% PVA i 2.5% diazepam kao model lekovite supstance.
- za pripremu seta uzoraka F korišćeni su filamenti koji su sadržali PVA, SSG i HPMC 4M u različitim odnosima, uz ukupni udeo od 97.5 % i 2.5% amlodipina kao model lekovite supstance. Sastav pripremljenih filamenata prikazan je u **tabeli 1**.

Tabela 1. Sastav filamenta sa amlodipinom

Formulacija	Amlodipin (%)	PVA (%)	SSG (%)	HPMC HME 4M (%)
F _A	2.5	97.5	-	-
F _B	2.5	87.5	10	-
F _C	2.5	87.5	-	10
F _D	2.5	77.5	10	10

Odmerene količine izabranih lekovitih supstanci i ekscipijenasa homogeno su izmešane u laboratorijskom uređaju za mešanje praškova (Powder mixer Farmalabor Tech, Italija) tokom 3 minuta pri brzini od 50 obrtaja u minuti. Pripremljene smeše su zatim ekstrudirane korišćenjem ekstrudera filamenta sa jednim pužem (Noztec Pro ekstruder, Noztec, UK). Temperatura ekstruzije bila je 205°C za uzorke sa diazepamom, dok je za pripremu filamenata sa amlodipinom temperatura ekstruzije podešavana u zavisnosti od sastava, u rasponu od 150-160 °C. Izgled korišćenog uređaja prikazan je na **slici 36**.



Slika 36. Ekstruder filameta sa jednim pužem, Noztec Pro (Noztec, UK)

3.2.1.2. Ispitivanje mehaničkih karakteristika filamenata

Uzorci ekstrudiranih filamenata (n=5) su sakupljeni i isečeni na segmente dužine 45 mm. EZ-LX Compact Table-Top Testing Machine (Shimadzu, Japan) je korišćena za ispitivanje mehaničkih svojstava ekstrudiranih filamenata primenom testa "savijanja u tri tačke". Svaki filament je postavljen na držač uzorka uređaja sa razmakom od 25 mm. Brzina kretanja sečivo bila je 2 mm/s. Za prikupljanje i analizu podataka korišćen je softver TrapeziumX verzija 1.5.2 (Shimadzu, Japan).

Uporedo su analizirana mehanička svojstva komercijalnih PVA filamenata (3D Republika, Srbija).

Parametri koji su posmatrani su maksimalna sila (N), maksimalni napon (N/mm²), maksimalni pomeraj (mm) i napon loma (N/mm²). Napon loma je izračunat prema jednačini:

$$\sigma = \frac{8LF}{\pi D^3} \quad (1)$$

gde je:

σ - napon

F- sila

L- rastojanje između donjih nosača

D- prečnik filamenta

3.2.1.3. Određivanje količine inkorporirane lekovite supstance u filamentima

Za određivanje količine inkorporirane lekovite supstance u filamentima, izabrani uzorci su usitnjeni, odmerena je količina uzorka koja odgovara ukupnoj masi od oko 150 mg i dispergovana u 30 ml etanola (96%). Uzorci su mešani u vodenom kupatilu Grant LSB18 (Grant, UK) na $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ tokom 24 sata da bi se obezbedilo da se celokupna količina inkorporirane lekovite supstance rastvori. Uzorci su zatim filtrirani i koncentracija diazepama, odnosno amlodipina određena je UV spektrofotometrijski, na 241 nm i 239 nm, respektivno (UV-VIS spektrofotometar Evolution 300, Thermo-Fisher Scientific, UK).

3.2.1.4. Termalna analiza ispitivanih uzoraka

Termalna analiza fizičkih smeša koje odgovaraju sastavu uzoraka serije F (**tabela 1**) izvedena je korišćenjem DSC1 instrumenta (Mettler Toledo, Giessen, Nemačka). Tačno odmereni 3-8 mg uzorka zagrevani su u probušenoj aluminijumskoj posudi u okviru temperaturnog opsega od 25 do 250°C , sa brzinom zagrevanja od $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ i protokom gasa azota od 50 ml/min.

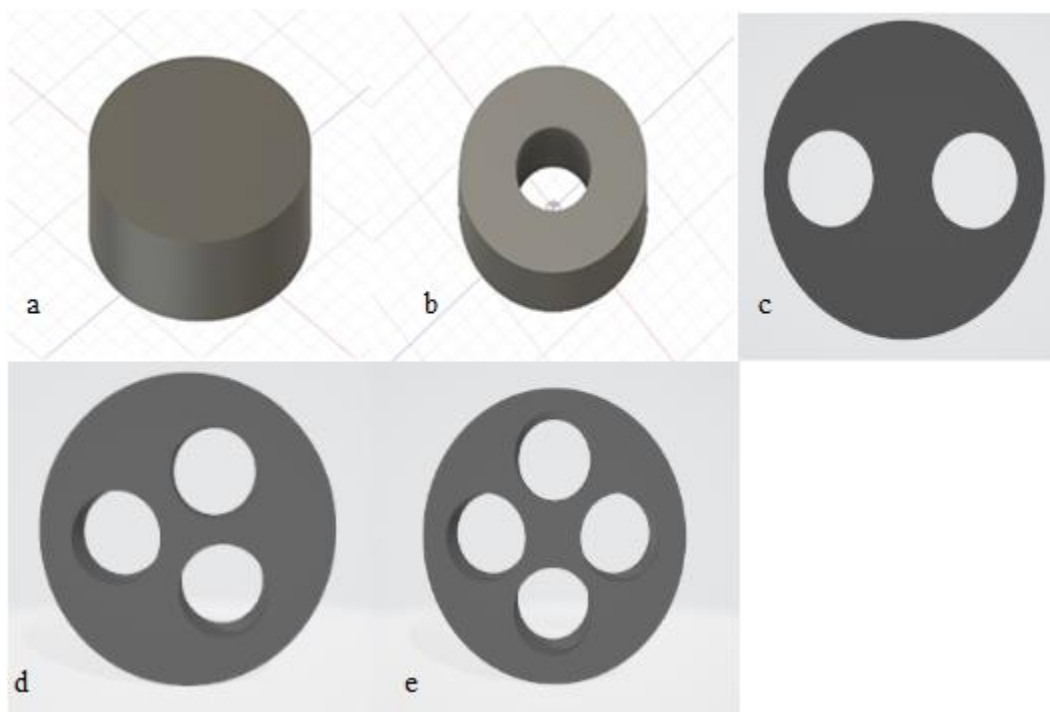
3.2.2. Štampanje i karakterizacija 3D štampanih tableta

3.2.2.1. Dizajn i štampanje tablet

U okviru prvog seta eksperimenata (serija uzoraka P), prethodno pripremljeni filament koji su sadržali PVA i diazepam kao model lekovitu supstancu korišćeni su za štampanje tableta cilindričnog oblika bez i sa različitim brojem šupljina, uz primenu različitih obrazaca štampe i gustine punjenja. Izgled dizajniranih 3D modela prikazan je na **slici 37**. Korišćeni su linearni i cik-cak obrazac štampe i različite gustine punjenja: 20, 70 ili 100 %.

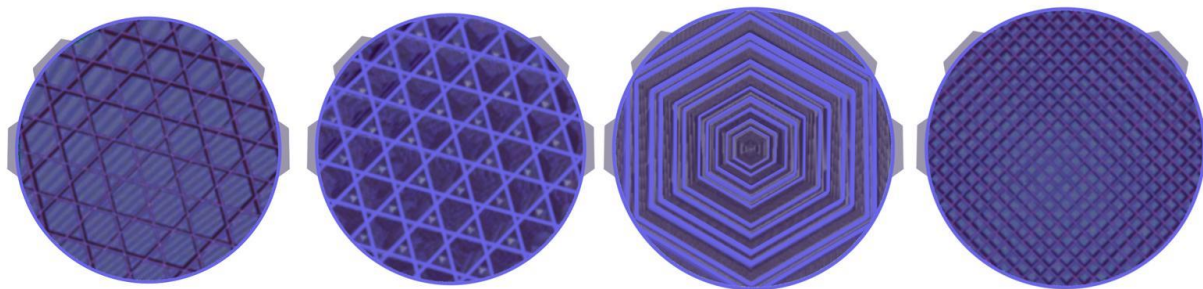
U okviru drugog seta eksperimenata (serija uzoraka F), prethodno pripremljeni filament koji su sadržali PVA kao osnovni polimer, bez i uz dodatak natrijum-skrobglikolata i hipromeloze i amlodipin kao model lekovitu supstancu korišćeni su za štampanje tableta cilindričnog oblika prečnika 10 mm, debljine 3 mm. Korišćeni su različiti obrasci štampe: (i) cik-cak, (ii) kubni, (iii) koncentrični i (iv) trišestougao, kao i različite debljine spoljašnjeg zida (engl. *shell*) štampanih objekata: 1, 2 ili 3 mm. Izgled dizajniranih 3D modela prikazan je na **slici 38**.

Za dizajn 3D modela korišćen je softver Autodesk Fusion 360, 2.0.8809 (Autodesk Inc, SAD). Dizajnirani 3D objekti izvezeni su u vidu stereolitografske datoteke (.stl) u softver za 3D štampač Ultimaker Cura 3.2.1 (Ultimaker, Holandija).

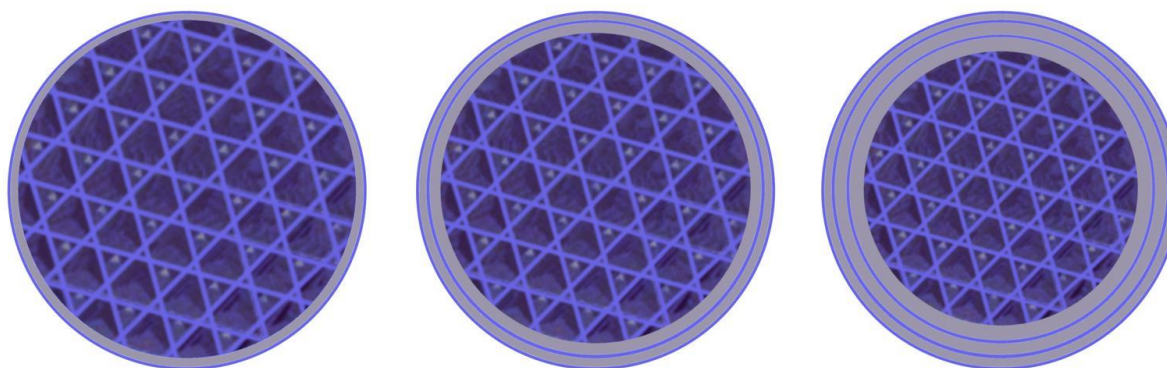


Slika 37. Izgled modela za 3D štampu tableta.

a

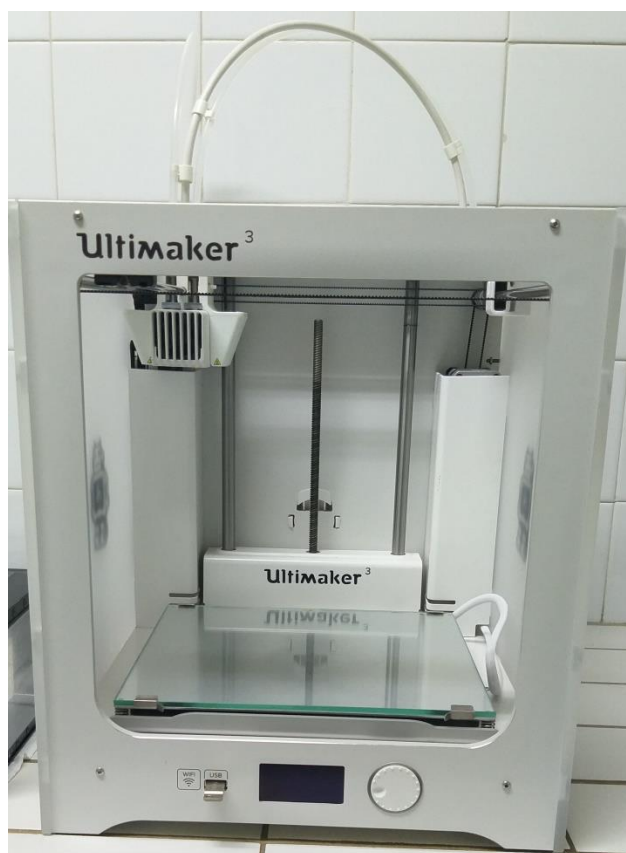


b



Slika 38: (a) Prikaz različitih obrazaca štampe korišćenih za izradu tableta serije uzoraka F (sa leva na desno): tri-šestougao, kubni, koncentrični i cik-cak (Ultimaker Support); (b) Prikaz uticaja debljine zida na preostalu površinu koja je dostupna za obrazac štampe (sa leva na desno): debljina zida od 1, 2 i 3 mm;

Tablete su štampane korišćenjem Ultimaker 3 FDM štampača (Ultimaker, Holandija) i jezgra za štampu BB 0.8 mm (korišćenje izabranog jezgra za štampu omogućilo je da filament lako prođe kroz mlaznicu i da se spreči začepljenje mlaznice). Temperatura štampe je bila 185 °C za uzorke serije P, dok je za izradu uzoraka serije F, temperature štampe varirana u rasponu 180 - 190 °C, kako bi se postiglo rastapanje filamentnog materijala. Temperatura radne ploče podešena je na 70 °C u prvom setu i 80°C u drugom setu eksperimenata, kako bi se osiguralo da tableta ostane na radnoj ploči tokom štampanja. Izgled Ultimaker 3 FDM štampača prikazan je na **slici 39**.



Slika 39. Ultimaker 3 FDM štampač (Ultimaker, Holandija)

3.2.2.2. Određivanje mase i dimenzije tableta

Masa štampanih tableta serije P (sa diazepamom) izmerena je na analitičkoj vagi (Sartorius BP 210D, Sartorius Nemačka). Dimenzije štampanih tableta izmerene su pomoću nonijusa (Vogel, Nemačka) i izražene kao srednja vrednost deset merenja.

Kako bi se procenio uticaj oblika, površine i zapremine tablete na brzinu rastvaranja lekovite supstance, za svaku formulaciju tableta izračunati su površina (SA) i odnos površine i zapremine tablete (SA/V).

3.2.2.3. Ispitivanje strukture štampanih tableta

Struktura štampanih tableta ispitivana je primenom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) poprečnog preseka tableta. Ispitivani uzorci su obloženi legurom zlata na 30 mA tokom 100 s na uređaju za nanošenje raspršivanjem BAL-TEC SCD 005 (Leica Microsystems, Nemačka). Fotomikrografije uzoraka snimljene su Jeol JSM-6390LV skenirajućim elektronskim mikroskopom (Jeol, Japan), pri odgovarajućim uvećanjima.

3.2.2.4. *In vitro* ispitivanje brzine oslobađanja lekovite supstance

Za ispitivanje brzina oslobađanja diazepama, odnosno amlodipina iz tableta korišćene su aparatura sa lopaticom pri brzini od 50 rpm, odnosno aparatura sa korpicom pri brzini od 100 rpm, redom (Erveka DT 600, Erveka, Nemačka). Kao medijum je korišćeno 900 mL 0.1 M HCl tokom 8 h na $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Apsorbanca rastvorenog diazepama i amlodipina je merena UV-spektrofotometrijski (Evolution 300, Thermo-Fisher Scientific, UK) na talasnoj dužini od 241 nm i 239 nm, respektivno. Ispitivanja su sprovedena sa po tri tablete i prikazana kao srednja vrednost \pm standardna devijacija.

Da bi se odredila kinetika oslobađanja lekovite supstance, eksperimentalno dobijeni profili oslobađanja uklapani su u četiri matematička modela, uključujući kinetiku nultog reda, prvog reda, Higuchi i Korsmeier-Peppas model (jednačine (2)-(5)). Konstanta brzine oslobađanja (k), koeficijent determinacije (R^2) i eksponent difuzije (n) su parametri koji su korišćeni za procenu.

$$\text{Kinetika nultog reda: } Q = k_0 \cdot t \quad (2)$$

$$\text{Kinetika prvog reda: } \ln M = \ln M_0 - k_1 \cdot t \quad (3)$$

$$\text{Higuchi model: } Q = k_H \cdot t^{1/2} \quad (4)$$

$$\text{Korsmeier-Peppas model: } Q = k \cdot t^n \quad (5)$$

gde je:

M - nerastvorena količina lekovite supstance nakon vremena t (%)

M_0 - nerastvorena količina lekovite supstance na početku procesa rastvaranja (%)

Q - količina leka rastvorenog posle vremena t (%)

n - eksponent difuzije koji ukazuje na mehanizam oslobađanja leka

k_0 , k_1 , k_H i k - konstante oslobađanja lekovite supstance za odgovarajuće modele.

U slučaju cilindričnih tableta, vrednost $n \leq 0.45$ odgovara mehanizmu Fikove difuzije, $0.45 < n < 0.89$ odgovara ne-Fikovom transportu i $n = 0.89$ odgovara transportu slučaja II, dok $n > 0.89$ odgovara transportu super slučaja II ili oslobađanje nultog reda (Bruschi i sar. 2015).

Poređenje profila oslobađanja je urađeno model nezavisnom metodom, korišćenjem faktora sličnosti (f_2) (jednačina 6).

$$f_2 = 50 \times \log_{10} \left| \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2}{n}}} \right| \quad (6)$$

gde je:

n - broj vremena uzorkovanja

R_t i T_t – količina rastvorene lekovite supstance iz referentnog i test preparata u vremenu t

Vrednost f_2 veća od 50 (50–100) ukazuje na sličnost ispitivanih profila brzine oslobađanja (Diaz i sar., 2015).

3.2.3. Modelovanje i predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance primenom alata dubokog učenja

3.2.3.1. Analiza seta uzoraka P

S ciljem vizualizacije podataka pre obrade, rezultati dobijeni ispitivanjem uzoraka serije P analizirani su primenom samoorganizovane mape (SOM), kao nenadziranog tipa veštačke neuronske mreže. Za razvoj i vizuelizaciju SOM-a primenjen je softver Peltarion[®] (Sinapse, Švedska).

Kao ulazne promenljive izabrani su:

X1 - obrazac štampe (linearni ili cik-cak)

X2 - gustina punjenja (20, 70 ili 100%)

X3 – odnos površine i zapremine tablete (SA/V)

Obrazac štampe je predstavljao kategorijsku varijablu, dok su ostale nezavisne promenljive bile numeričke.

Kao zavisno promenljive (izlazi), analiziran je procenat oslobađene lekovite supstance nakon 30, 60, 120, 240 i 480 minuta (Y1-Y5), kao i vrednost eksponenta difuzije n izračunata na osnovu Korsmeier-Peppas modela (Y6).

Nakon obuke, SOM su predstavljene u obliku heksagonalnih dijagrama. Pogled SOM-e je predstavljen kao veći broj regiona – mapleta. Heksagonalna ćelija u mapletu predstavljala je SOM čvor. Svaki čvor je bio povezan sa određenim brojem tačaka podataka kojima je najbliži. Pravilo učenja za SOM bilo je Kohonenovo pravilo sa početnom stopom učenja od 0.5.

Da bi se izgradio model koji bi mogao da opiše uticaj gustine punjenja i odnosa površina/zapremina na oslobađanje diazepama iz PVA filamenata, primenjene su neuronske mreže, kao alat za duboko učenje. Neuronske mreže su razvijene korišćenjem TIBCO Statistica[®] Software 13.5.0 (StatSoft Inc). Podaci iz 21 eksperimentalne serije podeljeni su u trening, validaciju i test skup (10:3:2). Neuronska mreža tipa višeslojnog perceptrona (engl. *Multilayer perceptron*, MLP) je obučena korišćenjem algoritma za propagaciju unazad. Najbolja mreža je izabrana na osnovu najmanjih RMS vrednosti za skup podataka za obuku, validaciju i testiranje.

3.2.3.2. Analiza seta uzoraka F

S ciljem vizualizacije podataka pre obrade, rezultati dobijeni ispitivanjem uzoraka serije F analizirani su primenom samoorganizovane mape (SOM), kao nenadziranog tipa veštačke neuronske mreže. Za razvoj i vizuelizaciju SOM-a primenjen je softver Peltarion[®] (Sinapse, Švedska).

Kao ulazne promenljive izabrani su:

X1 - obrazac štampe (cik-cak, kubni, tri-šestougaoni, koncentrični)

X2 – prisustvo natrijum-skrobglikolata (0 ili 10%)

X3 – prisustvo hipromeloze (0 ili 10%)

Kao zavisno promenljive (izlazi), analiziran je procenat oslobođene lekovite supstance nakon 60, 120 i 180 minuta (Y1-Y3). SOM su predstavljeni kao heksagonalni dijagrami, dok su heksagonalne ćelije predstavljale SOM čvorove. Pravilo učenja za SOM bilo je Kohonenovo pravilo sa početnom stopom učenja od 0.5.

4. Rezultati i diskusija

4.1. Izgled i mehaničke karakteristike ekstrudiranih filamenata

4.1.1. Filamenti serije P

Filamenti serije P, koji su se sastojali iz 97.5% PVA i 2.5% diazepama bili su bledo žute boje, glatke površine i ujednačenog prečnika, $D=2.8 (\pm 0.02)$ mm što je omogućilo lako istiskivanje mase u toku procesa 3D štampe. Prilikom određivanja sadržaja lekovite supstance u filamentima pokazano je da različiti delovi filameta koji se koriste za štampanje tableta pokazuju zanemarljive varijacije sadržaja lekovite supstance, odnosno da je postignut zadovoljavajući stepen homogenosti ekstrudata.

Izgled pripremljenog PVA filameta koji je sadržao 2.5% diazepama prikazan je na **slici 40**, a odgovarajuće mehaničke karakteristike dobijene testom savijanja u tri tačke, prikazane su u **tabeli 2**, uporedo sa karakteristikama komercijalno dostupnih PVA filamenata (3D Republika, Srbija).

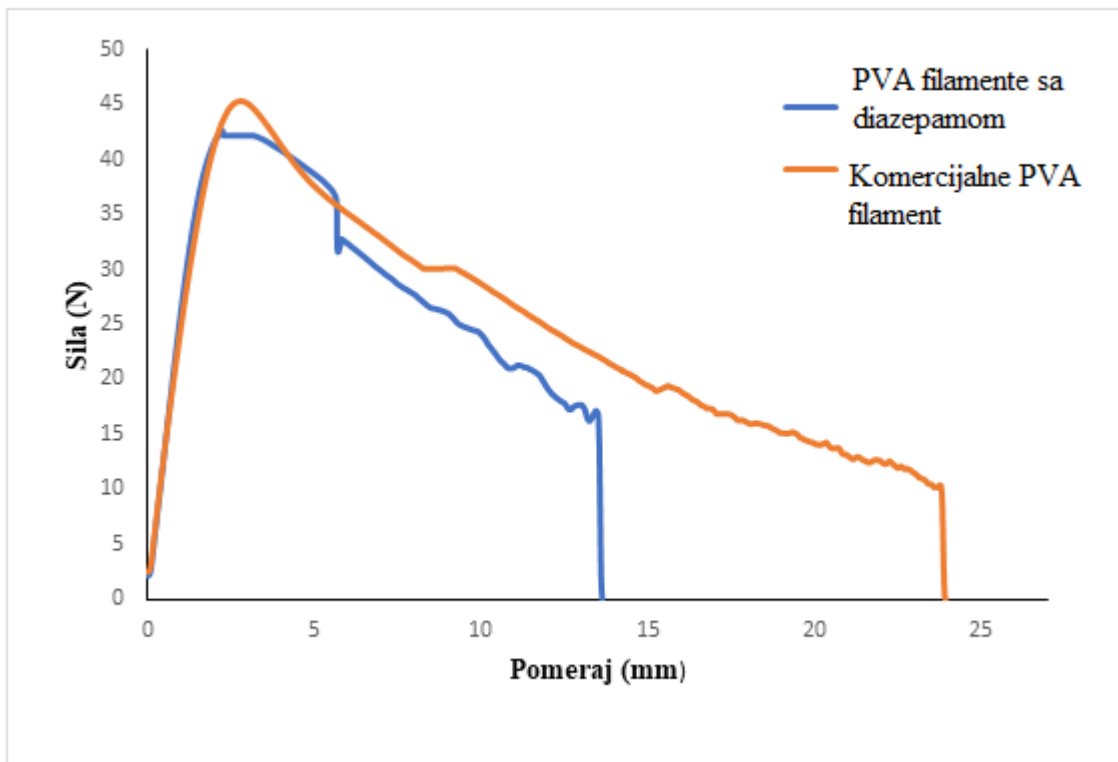


Slika 40. Izgled filameta serije P (jedinica skale je *cm*)

Tabela 2. Mehaničke karakteristike PVA filament serije P i komercijalnog PVA filament (3D Republika, Srbija)

Filament	Maksimalna sila (N)	Maksimalni napon (N/mm ²)	Maksimalni pomeraj (mm)	Napon loma (N/mm ²)
P	43.38 ± 10.29	102.29 ± 24.27	2.58 ± 0.35	87.93 ± 6.88
Komercijalni uzorak (3D Republika, Srbija)	45.35 ± 2.11	106.93 ± 4.99	2.80 ± 0.06	36.62 ± 8.82

Rezultati testa savijanja pokazali su da dodatak diazepamom kao lekovite supstance ne utiče značajno na maksimalnu silu, maksimalni napon i maksimalni pomeraj kao mehanička svojstva ispitivanih filamenata, s obzirom da su dobijene vrednosti bile slične vrednostima uočenim kod komercijalnih PVA filamenata. Međutim, vrednost napona loma bila je značajno veća u slučaju uzorka sa diazepamom u odnosu na komercijalne PVA filamente. Grafički prikaz pokazuje da je za lomljenje filamenata sa diazepamom potreban kraći pomeraj (**Slika 41**). Pomeraj je razdaljina koju je graverza prešla dok se filament nije slomio. Kod filamenata sa diazepamom traverza je prešla kraću razdaljinu i filament se slomio. Kod komercijalnih filamenata traverza je prešla dužu razdaljinu.



Slika 41. Kriva sila – pomeraj za PVA filamente sa diazepamom (serija P) i komercijalne PVA filament (3D Republika, Srbija)

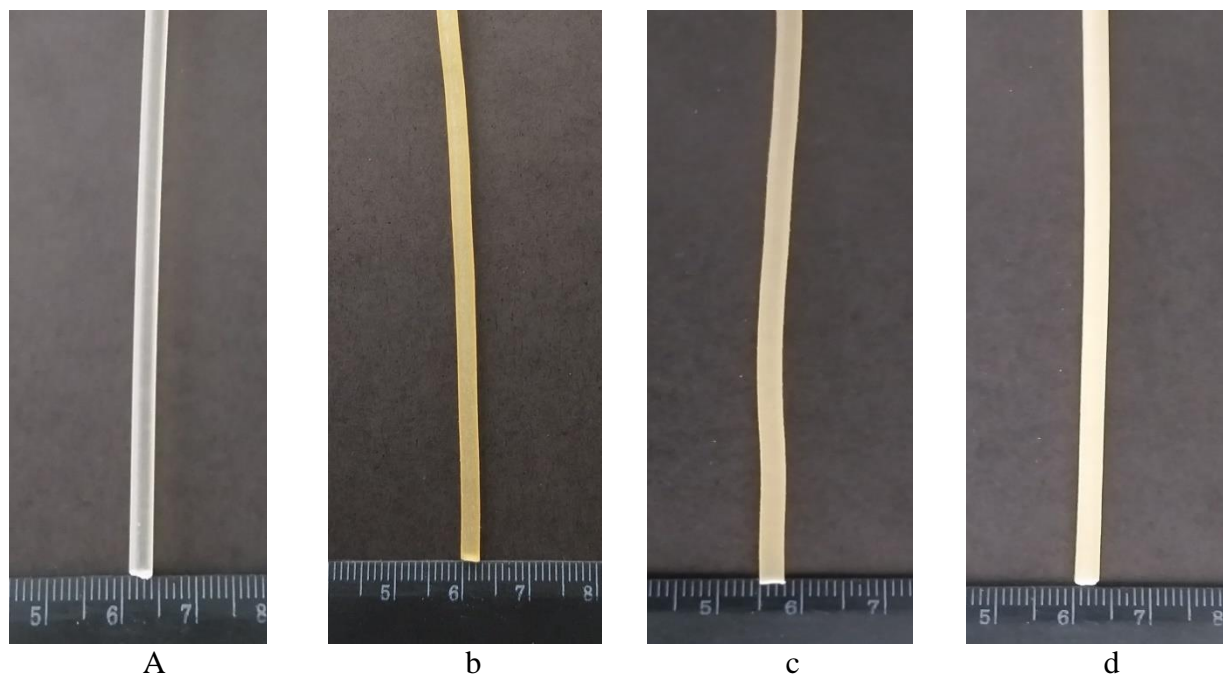
Preliminarni rezultati su pokazali da se i PVA filament sa diazepamom i komercijalni PVA filament mogu uspešno štampati (“printabilni” su) i da za njihovu primenu s ciljem štampanja tableta nije potreban dodatak plastifikatora.

4.1.2. Filamenti serije F

Filamenti serije F, koji su sadržali PVA i amlodipine bez i u kombinaciji sa natrijum-skrobglikolatom ili hipromelozom, bili su, u zavisnosti od sastava, različite nijanse žute boje, glatke površine, dok je prečnik filamenata varirao u rasponu od 2.80 do 3.03 mm. Prilikom određivanja sadržaja lekovite supstance u filamentima pokazano je da različiti delovi filamenta koji se koriste za štampanje tableta pokazuju zanemarljive varijacije sadržaja lekovite supstance, odnosno da je postignut zadovoljavajući stepen homogenosti ekstrudata. Količina inkorporiranog amlodipina u filamentima bila je 2.5%.

Određivanjem sadržaja amlodipina u filamentima dobijeni su rezultati koji pokazuju da su filamenti homogeni i da se lekovita supstanca ravnomerno dispergovala u polimeru.

Izgled pripremljenih filamenata prikazan je na **slici 42**, a njihov prečnik i mehaničke karakteristike u **tabeli 3**.



Slika 42. Izgled filamenata serije F: a) uzorak F_A ; b) uzorak F_B ; c) uzorak F_C i d) uzorak F_D (jedinica skale je *cm*)

Tabela 3. Prečnik i mehaničke karakteristike filamenata serije F

Filament	Prečnik (mm) (n=3)	Maksimalna sila (N)	Maksimalni napon (N/mm ²)	Maksimalni pomeraj (mm)	Napon loma (N/mm ²)
F_A	3.00 ± 0.03	59.13 ± 3.56	1019.25 ± 61.40	9.69 ± 0.54	999.32 ± 73.07
F_B	2.95 ± 0.05	40.08 ± 4.43	740.12 ± 81.96	8.96 ± 0.32	740.21 ± 81.96
F_C	2.85 ± 0.05	61.68 ± 3.66	962.78 ± 56.13	9.40 ± 0.35	947.30 ± 27.48
F_D	2.80 ± 0.05	48.28 ± 12.12	923.81 ± 31.92	9.16 ± 0.36	913.02 ± 21.21

Iako su filamentni bili sličnog sastava, a vrednosti maksimalne sile istog reda veličine, vrednosti ostalih mehaničkih karakteristika su se višestruko razlikovale između uzoraka serije P (sa diazepamom) i serije

F (sa amlodipinom). Kada se uporedi napon loma između filamenata iz serije P i komercijalnih PVA filamenata, može se videti da je dodavanje diazepama dovelo do povećanja napona loma. Međutim, kod filamenata u seriji F, napon loma je bio izuzetno povećan u poređenju sa komercijalnim PVA filamentima i filamentima iz serije P. To znači da su filament koji sadrže amlodipin imali veći napon loma. Može se zaključiti da svaka supstanca dodata formulaciji može dovesti do promene mehaničkih karakteristika filamenata.

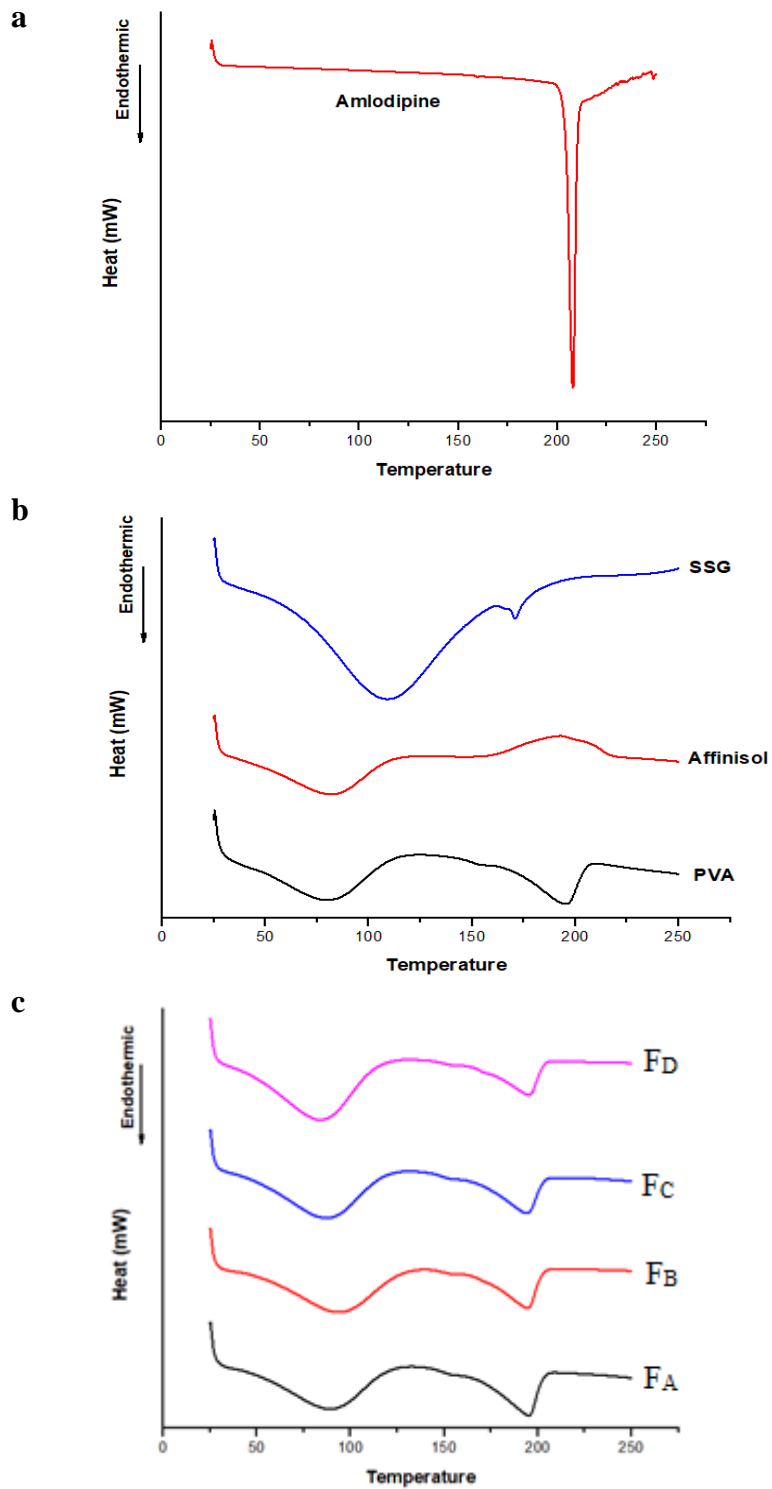
Unutar serije uzoraka F, uočava se da najniže vrednosti maksimalne sile, maksimalnog napona, maksimalnog pomeraja i napona loma pokazuje uzorak koji sadrži 10% natrijum-skrobglikolata. Dodatak 10% hipromeloze, kao i kombinacija 10% natrijum-skrobglikolata i 10% hipromeloze nije dovela do značajnih razlika u pogledu mehaničkih karakteristika ispitivanih filamenata.

Prema Zhang i sar. (2017b), optimalne karakteristike filamenata pogodnih za štampanje podrazumevaju visok napon loma i veliki pomeraj. Dobijeni rezultati su u skladu sa našim ranije objavljenim rezultatima (Đuranović i sar. 2020) gde je pokazano da filament sa maksimalnim pomerajem većim od 1.09 mm mogu uspešno da se štampaju. Takođe, Korte i Quodbach (2018b) su pokazali da je maksimalni pomeraj veći od 1.12 mm jedan od prediktora uspešnog štampanja. Može se zaključiti da je dodatak izabranih model lekovitih supstanci, diazepama i amlodipine, iako u relativno malom udelu od 2.5%, doveo do promene mehaničkih svojstva filamenata, koja, međutim, nije uticala na njihovu sposobnost štampanja. Dodatak natriju-skrobglikolata i hipromeloze takođe je u određenoj meri uticao na mehanička svojstva filamenata bez uticaja na proces štampanja.

Termalna analiza pojedinačnih komponenta, kao i fizičkih smeša ekscipijenasa lekovite supstance i ekscipijenasa koji ulaze u sastav filamenata za izradu tableta serije F sprovedena je kako bi se ispitala potencijalne interakcije sa lekovitim supstancama, kao i između izabranih ekscipijenasa. Na slici 43 prikazani su termogrami amlodipina, pojedinačnih ekscipijenasa (PVA, HPMC HME M4, SSG), kao i njihovih smeša. Sastav ispitivanih fizičkih smeša odgovarao je sastavu filamenata koji su korišćeni za izradu tableta serije F.

Amlodipin je pokazao oštru endotermu sa maksimumom na 207.8 °C što odgovara topljenju kristalne forme amlodipina. Široke endoterme, primećene na termogramima ekscipijenasa, su tipične za amorfne polimere gde se tokom zagrevanja dešava nekoliko termalnih događaja, kao što je staklasti prelaz, isparavanje apsorbirane vode i relaksacija polimera.

Termogrami svih fizičkih smeša odgovaraju termogramu čistog PVA, čime je pokazano da su komponente formulacije dobro izmešane i formiraju jednofazni sistem pri zagrevanju. U skladu sa navedenim, očekuje se formiranje jednofazne čvrste disperzije tokom ekstruzije topljenjem i daljeg procesa FDM štampe. Termalna analiza filamenata i tableta nije mogla da se izvede zbog velike krutosti filamenata.



Slika 43(a-c). DSC termogramski analizirani uzorci: a) amlodipin, b) PVA, HPMC HME 4M (Affinisol) i SSG i c) fizičke smеше (F_A-F_D).

4.2. Karakteristike 3D štampanih tableta

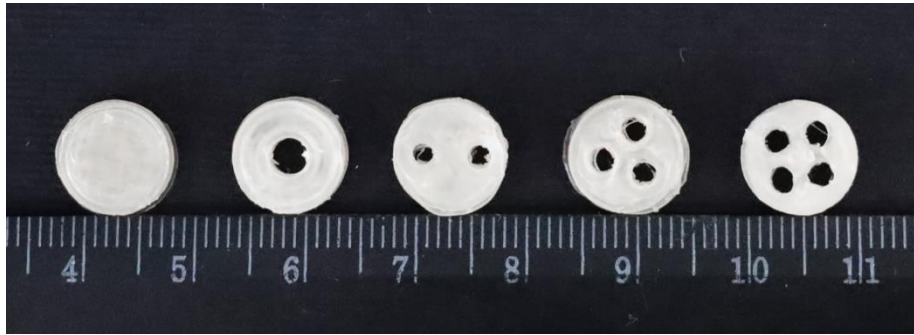
4.2.1. Tablete serije P

PVA filamenti sa diazepamom pripremljeni u okviru prve faze eksperimentalnog rada korišćeni su za 3D štampanje tableta različitog oblika, uz primenu različitih obrazaca štampe i gustine punjenja.

Izrađen je ukupno 21 uzorak štampanih tableta sa diazepamom. U tabeli 4 prikazani su parametri štampe korišćeni prilikom izrade uzoraka tableta serije P, kao i odgovarajuće vrednosti površine (SA), odnosa površine i zapremine (SA/V) i masa štampanih tableta. Izgled štampanih tableta serije P prikazan je na slici 44.

Tabela 4. Parametri 3D štampe uzoraka tableta serije P

Uzorak	Oblik	Obrazac štampe	Gustina punjenja (%)	Prečnik šupljine (mm)	SA (mm ²)	SA/V	Masa (mg ± SD)
P1	cilindar	Linija	70	-	251.20	1.06	259.36 ± 8.12
P2	cilindar	Linija	100	-	251.20	1.06	343.15 ± 12.37
P3	cilindar	Linija	20	-	251.20	1.06	249.23 ± 2.62
P4	cilindar	Cik-cak	70	-	251.20	1.06	263.23 ± 10.12
P5	cilindar	Cik-cak	100	-	251.20	1.06	26790 ± 1.77
P6	cilindar	Cik-cak	20	-	251.20	1.06	251.13 ± 13.71
P7	cilindar sa 1 šupljinom	Linija	70	4	263.76	1.33	213.36 ± 8.61
P8	cilindar sa 1 šupljinom	Linija	100	4	263.76	1.33	216.70 ± 11.38
P9	cilindar sa 1 šupljinom	Linija	20	4	263.76	1.33	195.63 ± 13.07
P10	cilindar sa 1 šupljinom	Cik-cak	70	4	263.76	1.33	214.20 ± 14.43
P11	cilindar sa 1 šupljinom	Cik-cak	100	4	263.76	1.33	221.40 ± 9.87
P12	cilindar sa 1 šupljinom	Cik-cak	20	4	263.76	1.33	180.65 ± 5.42
P13	cilindar sa 2 šupljine	Cik-cak	70	1.5	272.39	1.21	181.86 ± 33.37
P14	cilindar sa 2 šupljine	Cik-cak	100	1.5	272.39	1.21	210.26 ± 17.99
P15	cilindar sa 2 šupljine	Cik-cak	20	1.5	272.39	1.21	156.96 ± 20.84
P16	cilindar sa 3 šupljine	Cik-cak	70	1.5	282.99	1.28	151.76 ± 15.68
P17	cilindar sa 3 šupljine	Cik-cak	100	1.5	282.99	1.28	161.30 ± 16.90
P18	cilindar sa 3 šupljine	Cik-cak	20	1.5	282.99	1.28	148.40 ± 18.81
P19	cilindar sa 4 šupljine	Cik-cak	70	1.5	293.59	1.36	190.30 ± 14.88
P20	cilindar sa 4 šupljine	Cik-cak	100	1.5	293.59	1.36	192.40 ± 16.77
P21	cilindar sa 4 šupljine	Cik-cak	20	1.5	293.59	1.36	186.30 ± 4.50



Slika 44. Izgled 3D štampanih tableta sa diazepamom (serija uzoraka P)

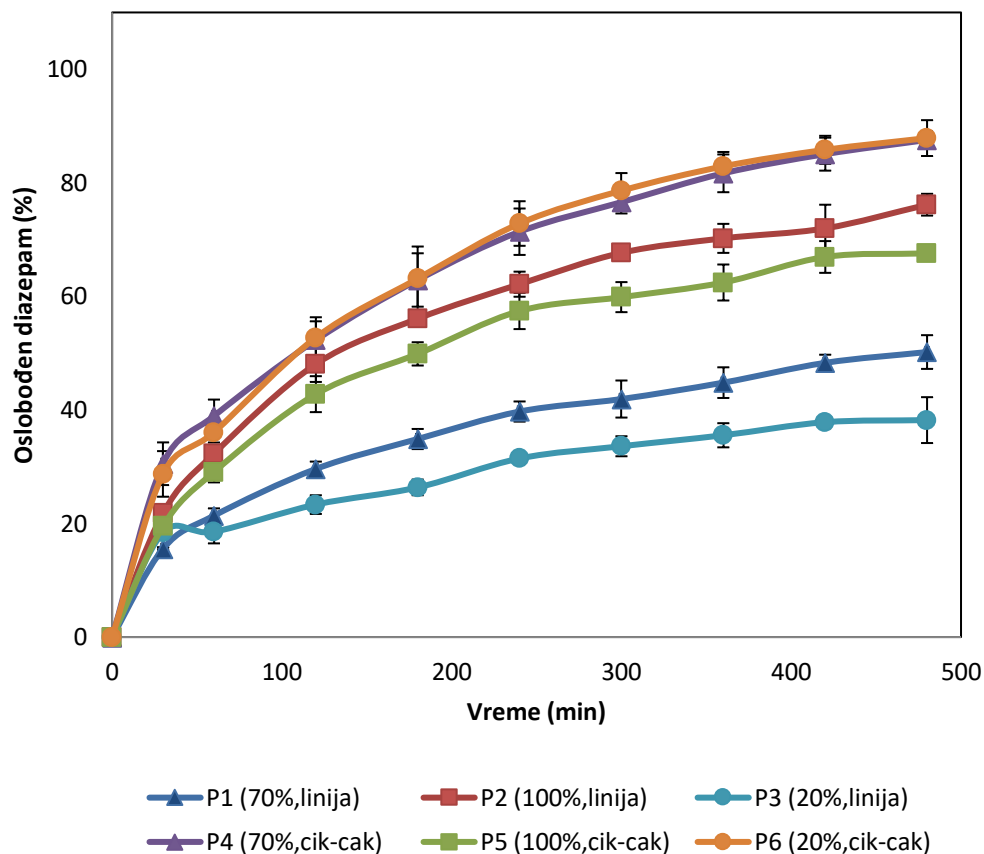
Dimenzije izrađenih tableta bile su u skladu sa dimenzijama dizajniranog 3D modela. Prečnik izrađenih tableta varirao je u rasponu od 9.96 do 10.06 mm, a debljina od 2.93 do 3.03 mm. Ovakvi rezultati u skladu su sa rezultatima koje su objavili Wei i sar. (2020), koristeći PVA za izradu 3D štampanih tableta sa karvedilolom i haloperidolom i ukazuju na prednost primene PVA kao polimera za 3D štampanje tableta.

Kada se posmatraju uzorci tableta štampani primenom istog obrasca štampe, ali sa različitim gustinama punjenja uočava se da veća gustina punjenja rezultira povećanjem mase tableta, što je u direktnoj korelaciji sa količinom inkorporirane lekovite supstance, a time i njene doze. Na taj način se sadržaj diazepamoma u tabletama kretao u rasponu od 2 do 10 mg, iako su dimenzije tableta ostale nepromenjene.

Interesantno je da se promenom gustine punjenja tableta može postići promena mase tablete, a time i doze aktivne supstance po tableti, bez promene dimenzija tablete. Ovo je od izuzetnog značaja prilikom prilagođavanja doze lekovite supstance u tableti potrebama individualnog pacijenta, jer omogućava da se isključivo podešavanjima softvera i parametara štampe podesi doza leka u tabletama istog oblika i veličine i izrađenim od istog filameta.

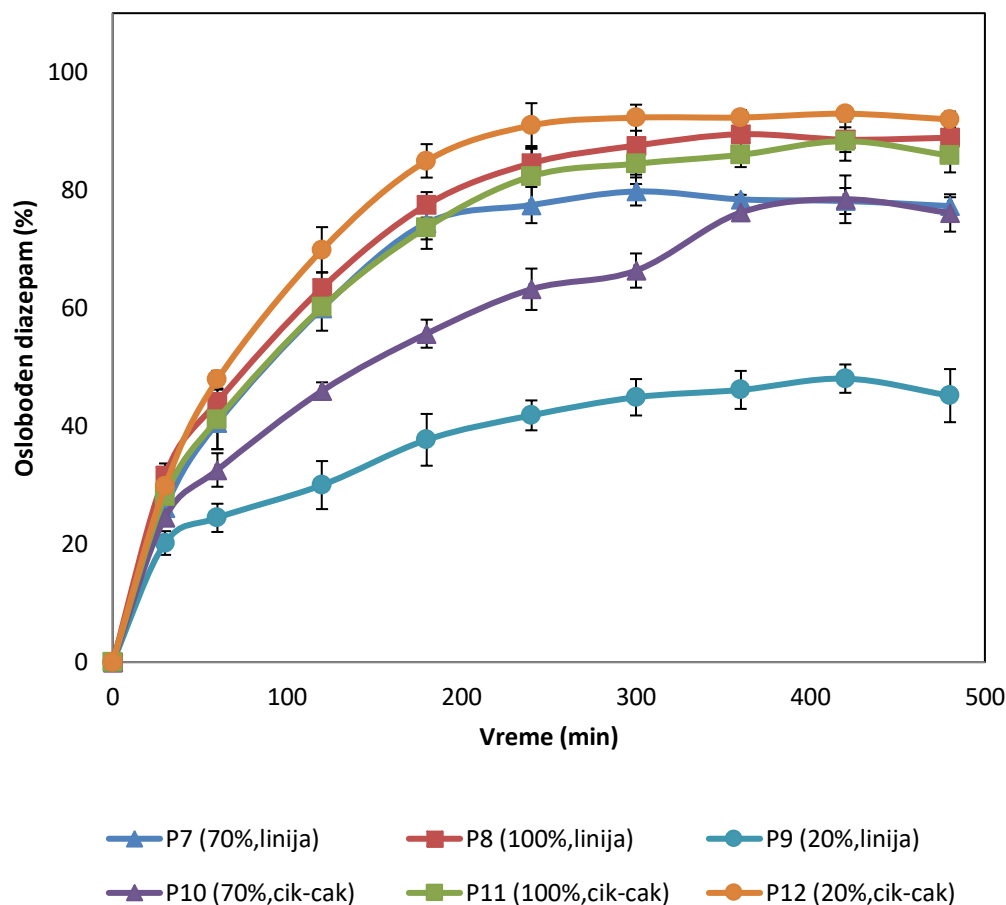
4.2.1.1. Brzina oslobađanja diazepamoma iz 3D štampanih tableta serije P

In vitro profili brzine oslobađanja diazepamoma iz 3D štampanih cilindričnih tableta serije P izrađenih uz primenu različitih obrazaca štampe i sa različitim gustinama punjenja (uzorci P1- P6) prikazani su na slici 45. Dobijeni rezultati ukazuju da je, pri istoj gustini punjenja, brzina oslobađanja diazepamoma bila veća u slučaju tableta štampanih cik-cak obrascem štampe. Uočava se da je uticaj obrasca štampe najveći pri gustini punjenja od 20%, pri čemu se primenom cik-cak obrasca štampe postiže najbrže oslobađanje (u slučaju uzorka P6 nakon 8 sati ispitivanja oslobođena je celokupna količina lekovite supstance), dok se primenom linearnog obrasca štampe postiže sporo i nepotpuno oslobađanje, pri čemu je nakon 8 sati ispitivanja oslobođeno manje od 40% lekovite supstance (uzorak P3). U slučaju tableta štampanih primenom cik-cak obrasca štampe, profili oslobađanja diazepamoma iz tableta izrađenih sa gustom punjenja 20% i 70% bili su međusobno gotovo podudarni (uzorci P4 i P6). Uticaj obrasca štampe bio je najmanje izražen kod uzoraka koji su izrađeni sa gustom punjenja od 100% (uzorci P2 i P5).



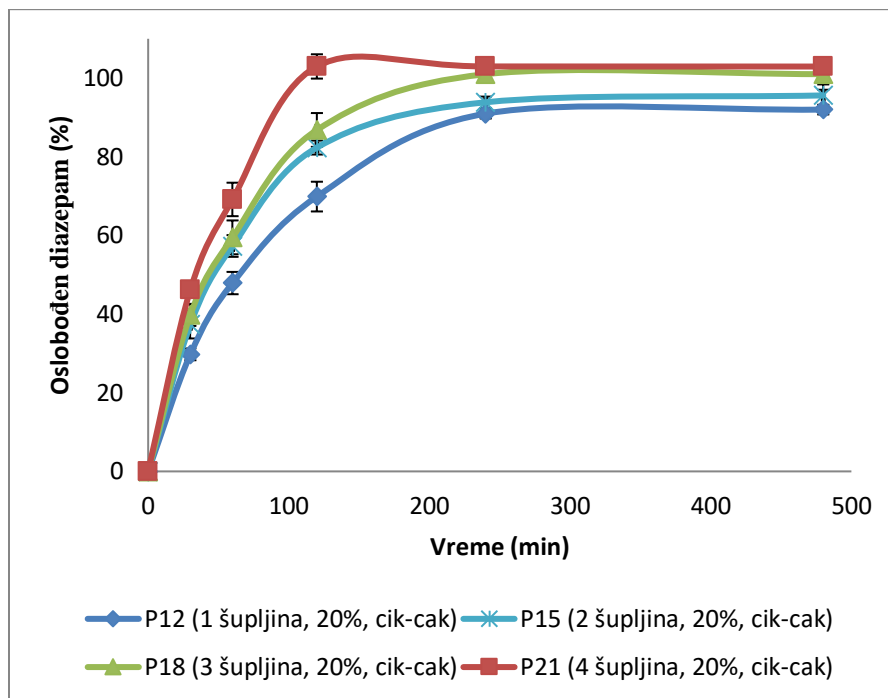
Slika 45. Profili oslobađanja diazepamima iz 3D štampanih cilindričnih tableta sa različitim gustinama punjenja (20, 70 i 100%) izrađenih primenom različitih obrazaca štampe (linija ili cik-cak).

Na slici 46 prikazani su profili brzine oslobađanja diazepamima iz uzoraka 3D štampanih tableta oblika cilindra sa centralnom šupljinom prečnika 4 mm izrađeni primenom različitih obrazaca štampe, uz različitu gustinu punjenja. Oslobađanje diazepamima iz tableta sa centralnom šupljinom bilo je, generalno, brže nego u slučaju ispunjenih tableta istih dimenzija. Ovakvi rezultati u skladu su sa povećanjem slobodne površine tablete koja je u kontaktu sa medijumom, kao i povećanim SA/V odnosom koji je kod cilindričnih ispunjenih tableta iznosio 1.06, dok je kod tableta sa centralnom šupljinom bio čak 1.33. I u ovom slučaju uočava se da je uticaj obrasca štampe najveći pri gustini punjenja od 20%, pri čemu se primenom cik-cak obrasca štampe postiže najbrže oslobađanje (u slučaju uzorka P12 je već nakon 4 sata ispitivanja oslobođena gotovo celokupna količina lekovite supstance), dok se primenom linearnog obrasca štampe postiže sporo i nepotpuno oslobađanje, pri čemu je nakon 8 sati ispitivanja oslobođeno oko 50% lekovite supstance (uzorak P9). Uticaj obrasca štampe bio je najmanje izražen kod uzoraka koji su izrađeni sa gustinom punjenja od 100% (uzorci P8 i P11) kod kojih su bez obzira na obrazac štampe dobijeni gotovo podudarni profile oslobađanja diazepamima.



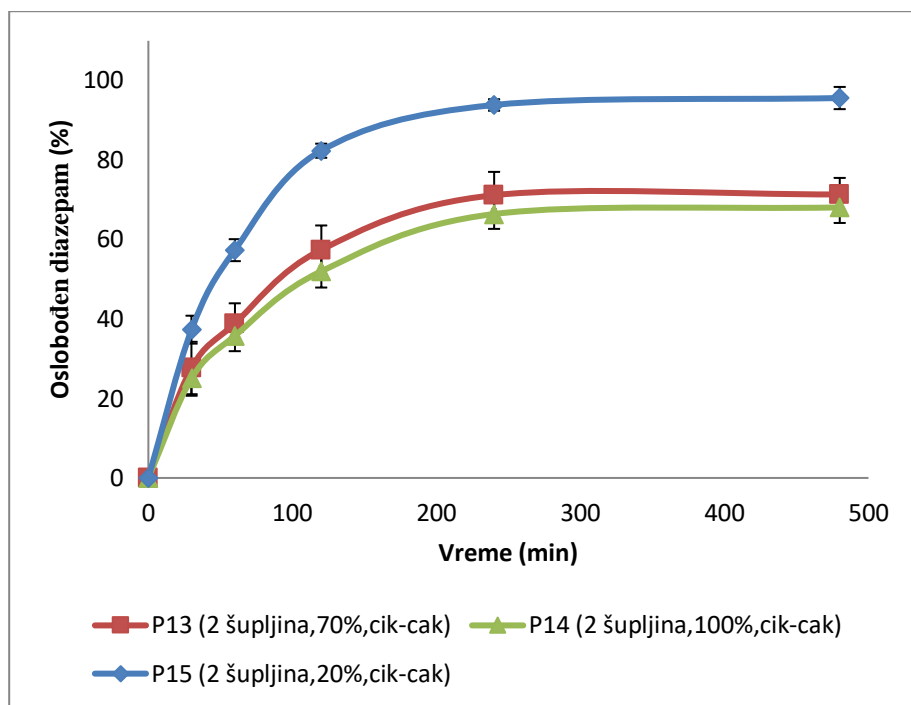
Slika 46. Profili oslobađanja diazepamima iz 3D štampanih tableta sa jednom šupljinom i različitim gustinama punjenja (20, 70 i 100%) izrađenih primenom različitih obrazaca štampe (linija i cik-cak)

Na slici 47 prikazani su profili oslobađanja diazepamima iz tableta različite geometrije (cilindar sa jednom, dve, tri ili četiri šupljine) sa gustinom punjenja 20% izrađenih primenom cik-cak obrasca štampe. Iako je za sve četiri geometrije tableta postignuto relativno brzo oslobađanje lekovite supstance (više od 90% oslobođeno nakon 4 sata ispitivanja), najbrže oslobađanje uočava se kod uzoraka sa četiri šupljine. Najsporije oslobađanje lekovite supstance uočeno je u slučaju tableta sa jednom šupljinom, odnosno brzina oslobađanja lekovite supstance bila je proporcionalna kontaktnoj površini tablete, ali ne i SA/V odnosu ispitivanih uzoraka.

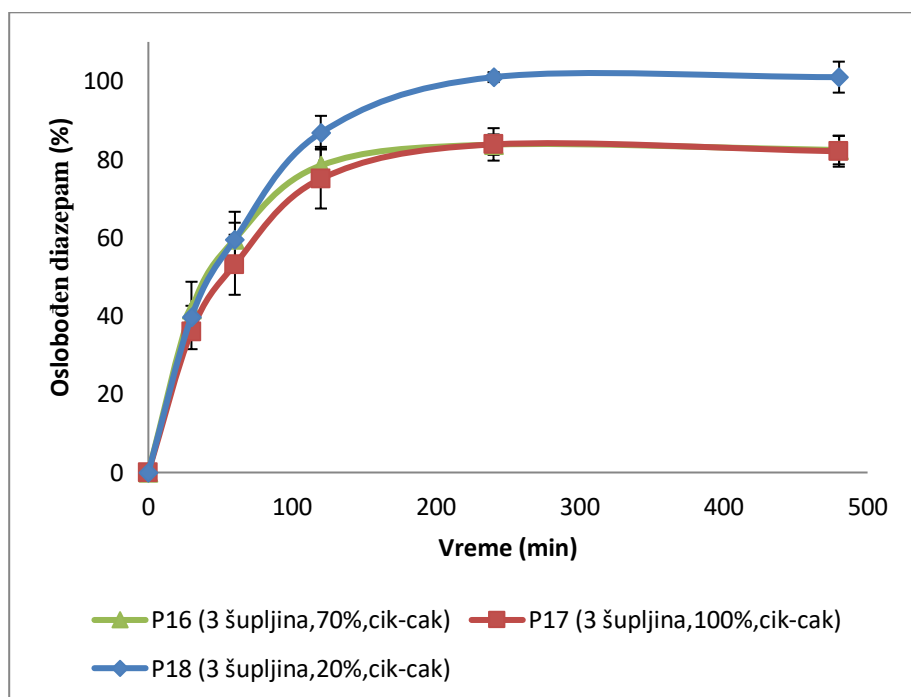


Slika 47. Profili rastvaranja 3DP tableta sa različitim brojem šupljina (različiti SA/V odnos), sa 20% gustina punjenja i cik-cak obrazac štampe

Na slici 48 prikazani je uticaj gustine punjenja na profil oslobađanja diazepamima iz štampanih tableta različitih geometrija izrađenih primenom cik-cak obrasca štampe. Najveća brzina oslobađanja uočena je kod uzoraka sa najmanjom gustinom punjenja (20%). Razlika između uzoraka sa gustinom punjenja 70 i 100% bila je manje izražena bez obzira na geometriju tableta. Ovo se može objasniti činjenicom da je štampana tableta, sa gustinama punjenja 70% i 100%, uvek imala istu masu i površinu, bez obzira na gustinu punjenja. Slično ponašanje su uočili i Korte i Quodbach, 2018a. Uticaj gustine punjenja na brzinu oslobađanja leka je veći pri manjim procentima gustine punjenja (Fanous i sar. 2021). Plato faza oslobađanja diazepamima je u slučaju uzorka P21 dostignuta za 2 sata. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je sa ciljem postizanja brzog oslobađanja lekovite supstance potrebno primeniti manju gustinu punjenja, uz primenu cik-cak obrasca štampe i izbor geometrije tableta sa povećanom površinom koja se može postići dizajnimanjem šupljina unutar 3D štampanih tableta.

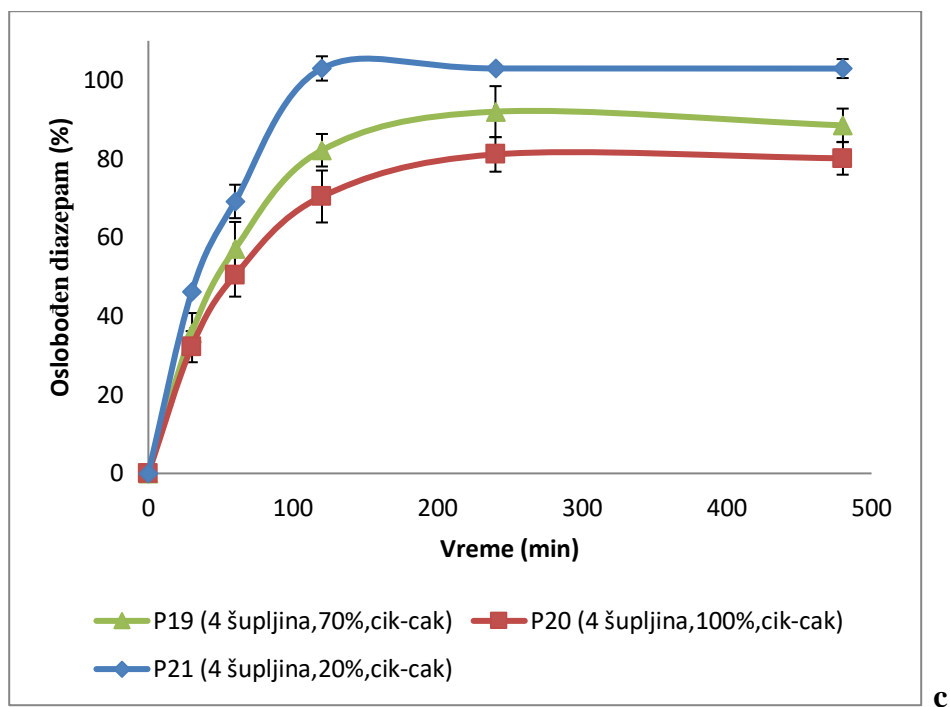


a



b

Slika 48 (a-b). Profili oslobađanja diazepamama iz 3D štampanih tableta različite geometrije sa različitim gustinama punjenja izrađenih uz primenu cik-cak obrasca štampe



Slika 48 (c). Profili oslobađanja diazepamama iz 3D štampanih tableta različite geometrije sa različitim gustinama punjenja izrađenih uz primenu cik-cak obrasca štampe

Eksperimentalno dobijeni profili oslobađanja diazepama iz uzoraka tableta serije P analizirani su primenom četiri matematička modela: model nultog reda, model prvog reda, Higuchi i Korsmeier-Peppas model. Kinetika oslobađanja procenjivana je na osnovu vrednosti koeficijenta determinacije (R^2) dobijenih za različite modele i eksponenta difuzije (n) prikazanih u **tabeli 5**.

Tabela 5. Pregled parametara koji karakterišu kinetiku oslobađanja diazepama iz tableta serije P

Uzorak	Model				
	Nulti red	Prvog reda	Higuchi	Korsmeier-Peppas	
	R^2	R^2	R^2	R^2	n
P1	0.9370	0.8442	0.9915	0.9964	0.4221
P2	0.8839	0.7756	0.9664	0.9790	0.4454
P3	0.9625	0.9299	0.9805	0.9519	0.3009
P4	0.9305	0.8551	0.9885	0.9964	0.3945
P5	0.8846	0.7779	0.9666	0.9798	0.4478
P6	0.9129	0.8329	0.9795	0.9902	0.4270
P7	0.6639	0.6060	0.8071	0.8957	0.3947
P8	0.7699	0.7003	0.8906	0.9474	0.3869
P9	0.8554	0.8116	0.9395	0.9738	0.3289
P10	0.9143	0.8356	0.9762	0.9910	0.4345
P11	0.7811	0.7022	0.8987	0.9489	0.4190
P12	0.6987	0.6243	0.8364	0.9072	0.4045
P13	0.6610	0.6121	0.8051	0.8991	0.3445
P14	0.7272	0.6609	0.8587	0.9279	0.3675
P15	0.6719	0.6002	0.8118	0.8873	0.3257
P16	0.5197	0.4886	0.6744	0.8055	0.2267
P17	0.5371	0.5077	0.6938	0.8249	0.2847
P18	0.8396	0.7613	0.9334	0.9340	0.4399
P19	0.5120	0.4804	0.6688	0.8010	0.3044
P20	0.5949	0.5415	0.7460	0.8486	0.3098
P21	0.6779	0.6361	0.8082	0.8941	0.3803

Na osnovu izračunatih vrednosti koeficijenta determinacije, i Korsmejer-Pepasov model i Higučijev model su uspešno primenjeni s ciljem opisivanja kinetike oslobađanja diazepama iz ispitivanih 3D štampanih tableta. Vrednost koeficijenta difuzije n ukazuje na mehanizam oslobađanja lekovite

supstance iz tableta. Izračunate vrednosti parametra n manje od 0.45 ukazuju da je kinetika oslobađanja lekovite supstance iz ispitivanih tableta kontrolisana difuzijom. Prema profilima oslobađanja leka koji su prikazani na slikama 44-47, očigledno je da se kinetika oslobađanja lekovite supstance razlikuje za različite uzorke, što ukazuje na uticaj ispitivanih parametara (obrazac štampe, gustina punjenja i odnos SA/V) na brzinu oslobađanja lekovite supstance, pri čemu je mehanizam oslobađanja kontrolisana difuzija lekovite supstance.

U slučaju profila oslobađanja diazepama iz formulacija P1 i P8, gde je dobijeno najsporije oslobađanje, uklapanjem u kinetičke modele, oslobađanje leka je bilo najbliže kinetici nultog reda (**tabela 5**). Kod uzoraka tableta sa jednom šupljinom oslobađanje lekovite supstance bilo je brže u poređenju sa tabletama oblika ispunjenog cilindra. Najbrže oslobađanje lekovite supstance postignuto je u slučaju uzorka P12 izrađenog primenom cik-cak obrasca štampe uz gustinu punjenja 20%. Kada se posmatra brzina oslobađanja lekovite supstance iz tableta izrađenih primenom linearnog obrasca štampe, najbrže oslobađanje postignuto je iz tableta sa gustinom punjenja 100%, zatim 70%, a najsporije sa 20%. Kod tableta u obliku ispunjenog cilindra i cilindra sa jednom šupljinom, najsporije oslobađanje lekovite supstance je primećeno kod formulacija P3 i P9 izrađenih primenom linearnog obrasca štampe uz gustinu punjenja 20%.

Najveće razlike u brzini oslobađanja između ispitivanih uzoraka uočene su kada je gustina punjenja bila 20%, dok se pri gustini punjenja 100%, ne primećuju velike razlike. Ovakvi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima, prema kojima kompaktnost tablete i interakcija površine sa medijimom igra značajnu ulogu u brzini oslobađanja lekovite supstance (Lamichhane i sar. 2019). Brže oslobađanje leka iz tableta sa cik-cak obrascem štampe može biti posledica većeg stepena kontakta između tablete i medijuma za rastvaranje. Ranije je pokazano da uzorci izrađeni primenom heksagonalnog obrasca štampe pokazuju najbrže oslobađanje lekovite supstance, dok tablete sa obrascem štampe u obliku dijamanta pokazuju najsporije oslobađanje (Kadry i sar. 2018).

U okviru tehnike FDM 3D štampanja mogu se koristiti različiti obrasci štampe (linija, mreža, trouglovi, koncentrični, cik-cak, krstovi itd.) koji zavise od tipa korišćenog štampača, tako da bi ispitivanje uticaja obrazaca štampe različitih štampača moglo da bude od interesa kao još jedan način za prilagođavanje brzine oslobađanja lekovite supstance.

Upoređujući odnos SA/V između cilindričnih ispunjenih tableta i tableta sa jednom šupljinom, uočeno je da što je veći SA/V odnos, to je brže oslobađanje lekovite supstance. Međutim, ova proporcionalnost nije važila u slučaju uzoraka štampanih tableta čija je geometrija podrazumevala veći broj šupljina manjeg prečnika. Naime, tablete sa jednom šupljinom većeg prečnika imali su nešto manju ukupnu površinu u odnosu na uzorke sa većim brojem šupljina, dok je njihov odnos SA/V bio nešto veći u odnosu na tablete sa dve ili tri šupljine, ali manji u odnosu na tablete sa četiri šupljine.

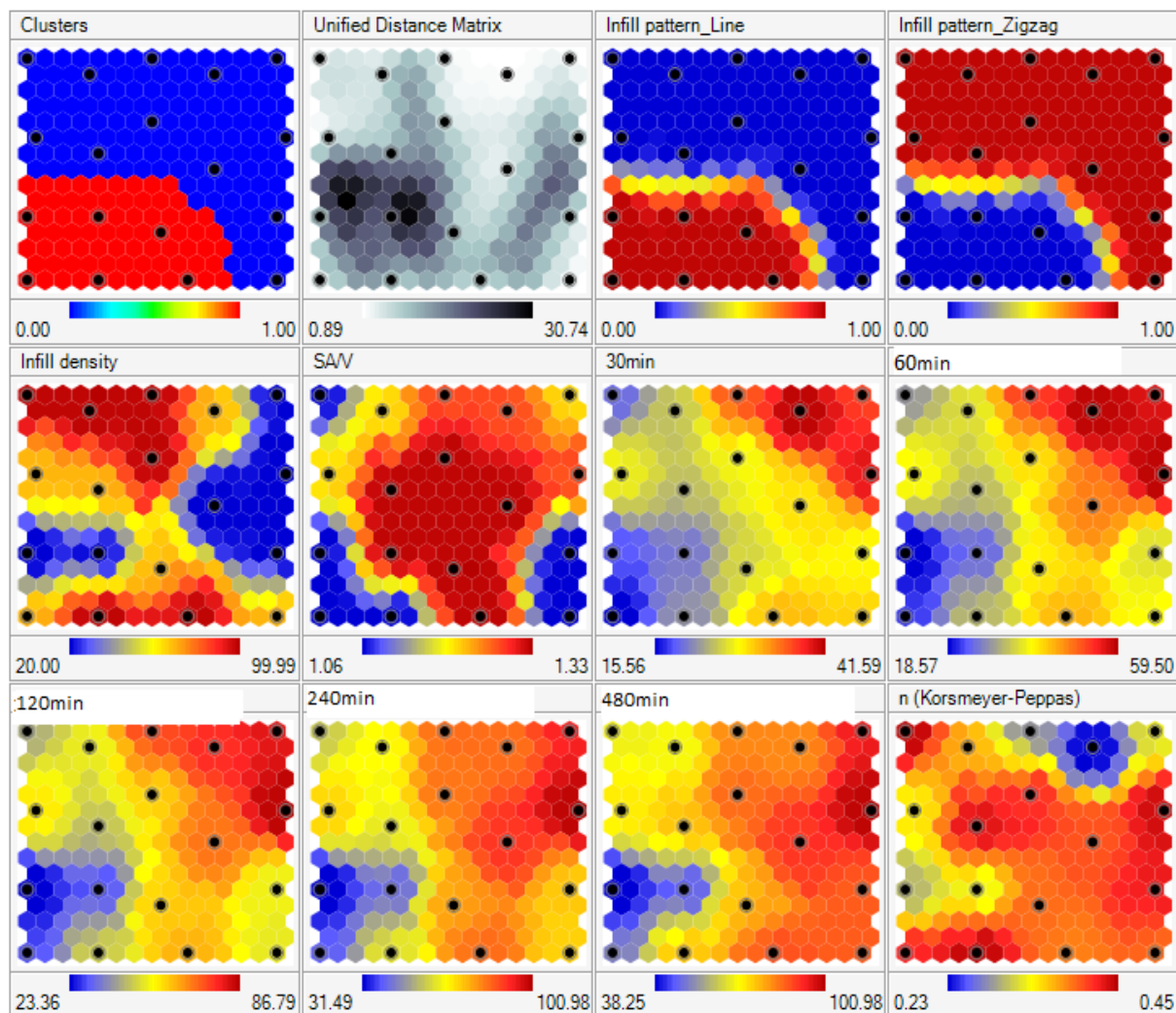
Uticaj gustine punjenja u tabletama pripremljenim korišćenjem cik-cak šablona bio je u skladu sa očekivanjima - primećeno je brže oslobađanje lekovite supstance kod uzoraka sa nižom gustinom punjenja. Slične rezultate su prethodno objavili Goyanes i sar. (2014, 2015a) koristeći komercijalne PVA filamente napunjene lekovitom supstancom i štampane u tablete sa različitim gustinom punjenja (10, 50 ili 90%) pri čemu su dobijeni profili pokazali brže oslobađanje lekovite supstance u slučaju uzoraka sa manjom gustinom punjenja.

4.2.1.2. Modelovanje brzine oslobađanja lekovite supstance u zavisnosti od primenjenih parametara štampe primenom alata dubokog učenja

S ciljem modelovanja brzine oslobađanja diazepama iz ispitivanih uzoraka 3D štampanih tableta izrađenih primenom različitih obrazaca štampe, uz različite gustine punjenja i različite odnose SA/V korišćene su samoorganizujuće mape (SOM) kao vrsta nenadgledanog učenja.

Skup podataka je obuhvatio tri ulazna parametra/nezavisno promenljive: X1 - obrazac štampe; X2 - gustina punjenja i X3 - odnos SA/V, dok su kao izlazni parametri/zavisno promenljive analizirani procenti oslobođenog diazepama nakon 30 (Y1), 60 (Y2), 120 (Y3), 240 (Y4) i 480 (Y5) minuta, kao i vrednost Korsmayer-Peppasovog eksponenta brzine difuzije n (Y6).

Broj, veličina i pozicija jedinica (čvorova) u mapletu daju informacije o distribuciji podataka. Skala boja koja se kreće od minimalnih do maksimalnih vrednosti promenljivih daje nam informacije o grupisanju podataka. Rezultati SOM-a su predstavljeni na slici 49.



Slika 49. Samoorganizovane mape koje pokazuju uticaj promenljivih na procenat oslobađanja lekovite supstance (crne tačke predstavljaju svojstva istih čvorova)

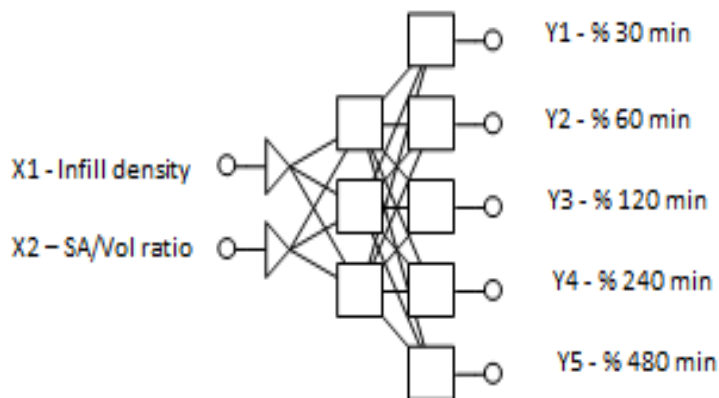
Interpretacija korelacije između različitih karakteristika bila je moguća posmatranjem jedinica na istom delu površine mape. Svaka crna tačka na samoorganizujućoj mapi predstavljala je jedan uzorak/formulaciju (jednu eksperimentalnu probu), dok se vrednosti promenljivih (ulaza i izlaza) mogu vizuelno posmatrati po boji, prema skali boja na svakoj mapi. Na primer, ako je poželjno brže oslobađanje leka (više od 50% oslobađanja posle 60 minuta –Y2), to je crna tačka u gornjem desnom uglu mape za promenljivu Y2. Obrazac štampe trebalo bi da bude cik-cak, gustina punjenja 20%, a eksponent difuzije lekovite supstance (n) bi bio 0.3, što ukazuje na Fikov mehanizam difuzije. Takođe možemo da predvidimo koliki bi bio procenat oslobođene lekovite supstance za tu formulaciju u drugim vremenskim tačkama. Analizom mapa moguće je predvideti karakteristike formulacije u okviru prostora za dizajn definisanog SOM-om. Prema analizi SOM-a, zaključeno je da cik-cak obrazac štampe daje brže oslobađanje lekovite supstance. Zbog toga je izabran kao obrazac štampe za dalje modelovanje.

Sledeći korak u modelovanju bio je razvoj veštačke neuronske mreže koja bi mogla pouzdano da opiše uticaj gustine punjenja i odnosa SA/V na oslobađanje lekovite supstance. Podaci su podeljeni u tri skupa: trening, validacioni i set za testiranje. Podatke je mreža birala nausmično, tako da trening obuhvata približno 70% podataka (15 formulacija), validacija 20% (4 formulacije) i testiranje 10% podataka (2 formulacije). Nekoliko MLP mreža, sa različitim arhitekturama, algoritmima učenja i aktivacionim funkcijama je obučeno i testirano (**tabela 6**). Pored toga, svaka MLP mreža je testirana sa različitim skrivenim i izlaznim aktivacionim funkcijama (logistička, tangencijalna, eksponencijalna). Najbolja mreža je izabrana na osnovu najmanjih RMS vrednosti za skup podataka za obuku, validaciju i testiranje.

Mreža sa najboljim performansama bila je višeslojni perceptron MLP (2-3-5), sa tri sloja: prvi, ulazni sloj se sastojao od dva neurona (što odgovara mreži sa dva ulaza); drugi sloj se sastojao od tri skrivena neurona; treći sloj se sastojao od pet neurona (što odgovara pet izlaza). Šematski prikaz arhitekture mreže predstavljen je na slici **50**.

Tabela 6. MLP arhitekta i karakteristike pojedinih slojeva mreže.

	Broj čvorova	Funkcija aktivacije	Postsinaptička funkcija	Funkcija greške
1. sloj	2	linearna	linearna	zbir kvadrata
2. sloj	3	logistička	linearna	zbir kvadrata
3. sloj	5	logistička	linearna	zbir kvadrata

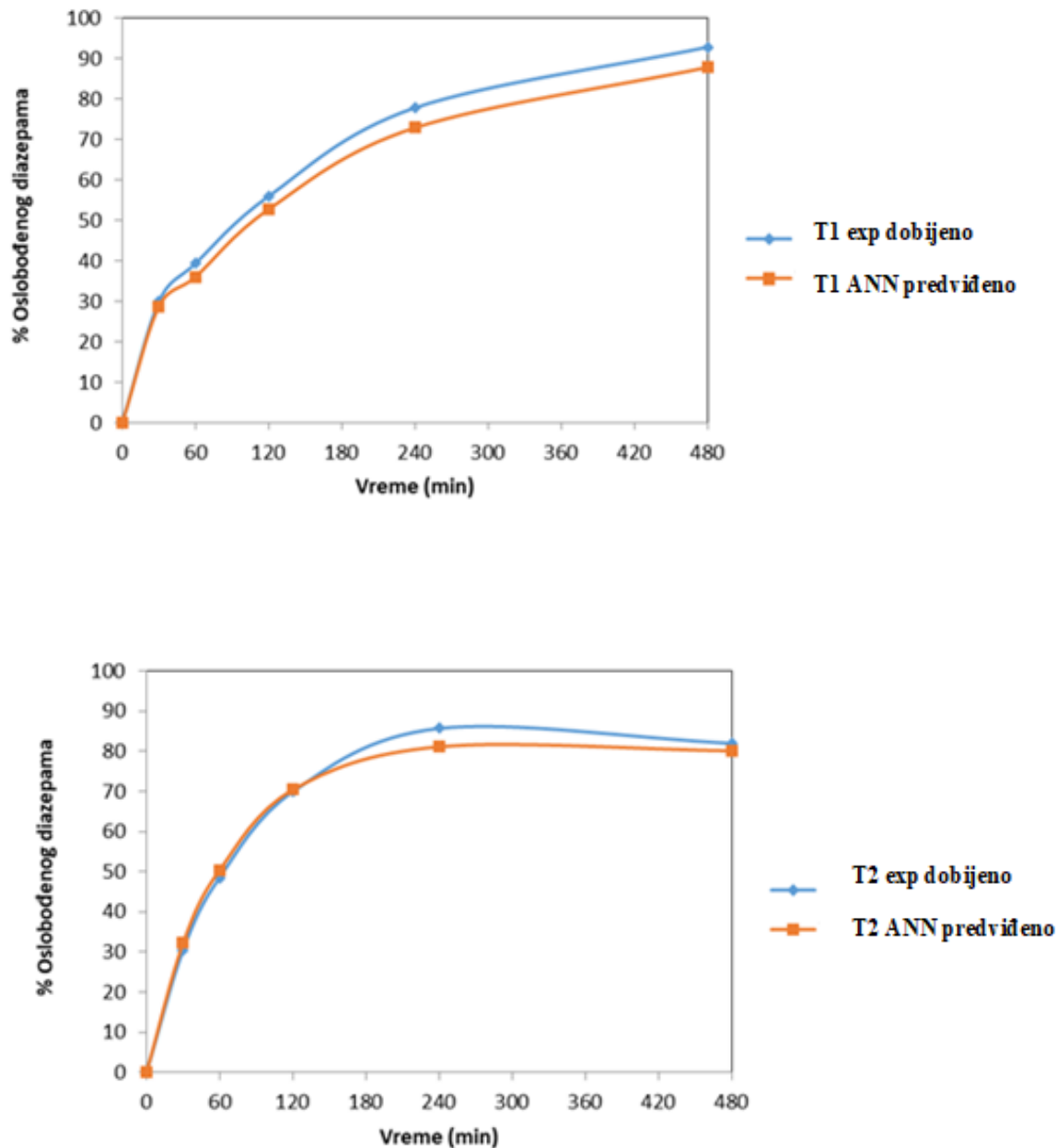


Slika 50. MLP (2-3-5) arhitektura mreže

MLP mreža je trenirana kroz 100 epoha, koristeći *back propagation* algoritam. Sažetak karakteristika mreže je predstavljen u tabeli 4. Posle obuke, vrednosti za RMS grešku bile su 0.143 za set za trening, 0.140 za set za validaciju i 0.093 za set za testiranje. Ove vrednosti su pokazale da je mreža adekvatno obučena i da je bila u stanju da predvidi oslobađanje diazepama iz izrađenih 3D štampanih tableta.

Sposobnost obučene neuronske mreže da predvidi profile oslobađanja diazepama iz 3D štampanih tableta testirana je za dve test formulacije. Međusobno su, na osnovu izračunatih vrednosti faktora sličnosti f_2 , upoređeni profili oslobađanja diazepama u odnosu na profile predviđene korišćenjem obučene mreže.

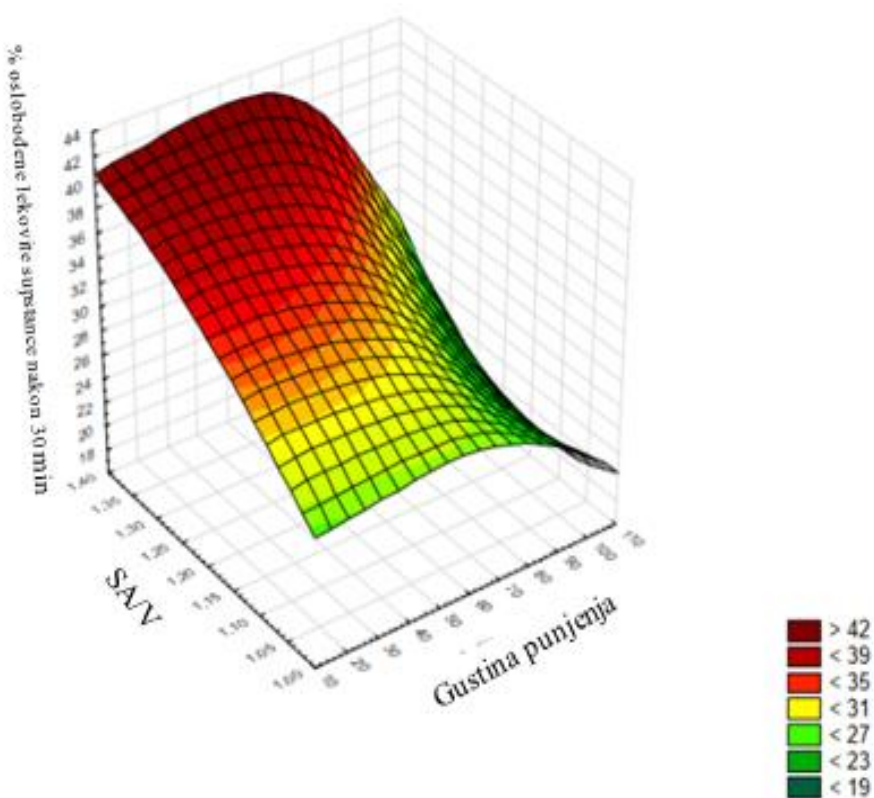
Profili oslobađanja diazepama (eksperimentalno posmatrani naspram predviđenih) su predstavljeni na slici 51. Vrednosti izračunatih faktora sličnosti bile su 70.24 i 77.44 za formulacije Test1 i Test2, respektivno. Predviđeni profili rastvaranja bili su slični eksperimentalno uočenim. Dobijeni rezultati su u skladu sa publikovanim radovima, pokazujući da pravilno obučene, validirane i testirane ANN pokazuju odličnu mogućnost predviđanja profila oslobađanja lekovite supstance (Ibrić i sar., 2002; Madžarević i sar., 2019, Ibrić i sar., 2012).



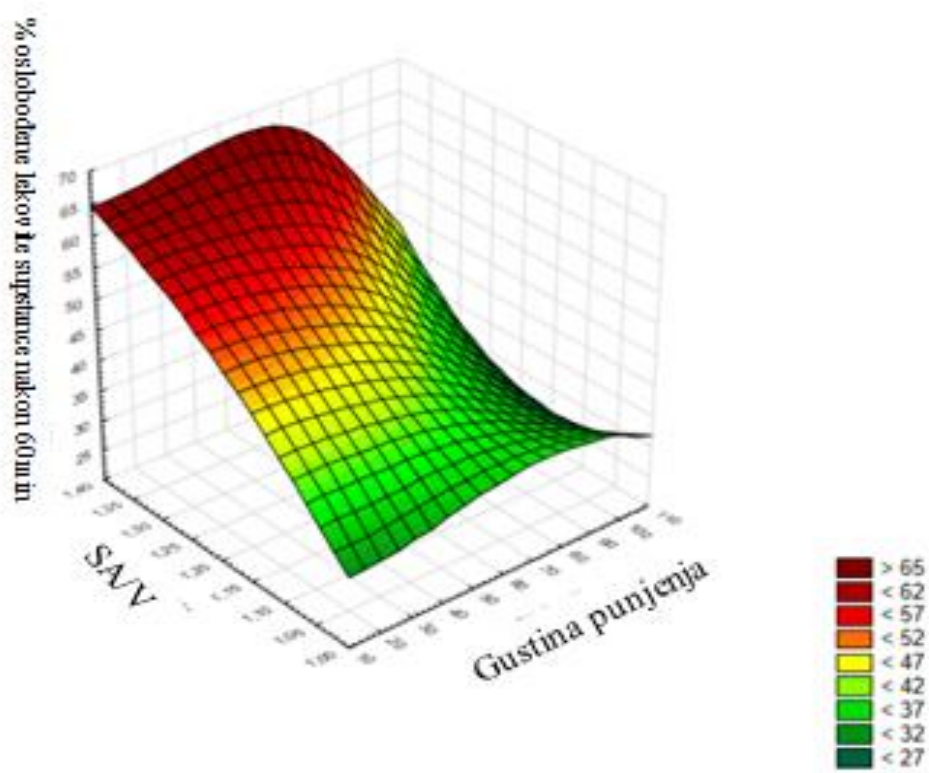
Slika 51. Eksperimentalno dobijeni i profili oslobađanja diazepamata predviđeni korišćenjem trenirane MLP mreže

Na **slici 52 (a-e)** predstavljene su površine odgovora koje prikazuju predviđene odgovore mreže Y1-Y5 (procenat lekovite supstance oslobađen nakon unapred određenih vremenskih intervala) kao funkcija gustine punjenja i odnosa SA/V. Konstruisani dijagrami omogućavaju razmatranje i izbor opsega parametara gustina punjenja i odnos SA/V pri kojima će brzina oslobađanja lekovite supstance biti u ciljanim granicama. Na primer, brže oslobađanje lekovite supstance se u svim vremenskim tačkama dobija u oblasti nižih vrednosti gustine punjenja i sa višim vrednostima odnosa površina/zapremina.

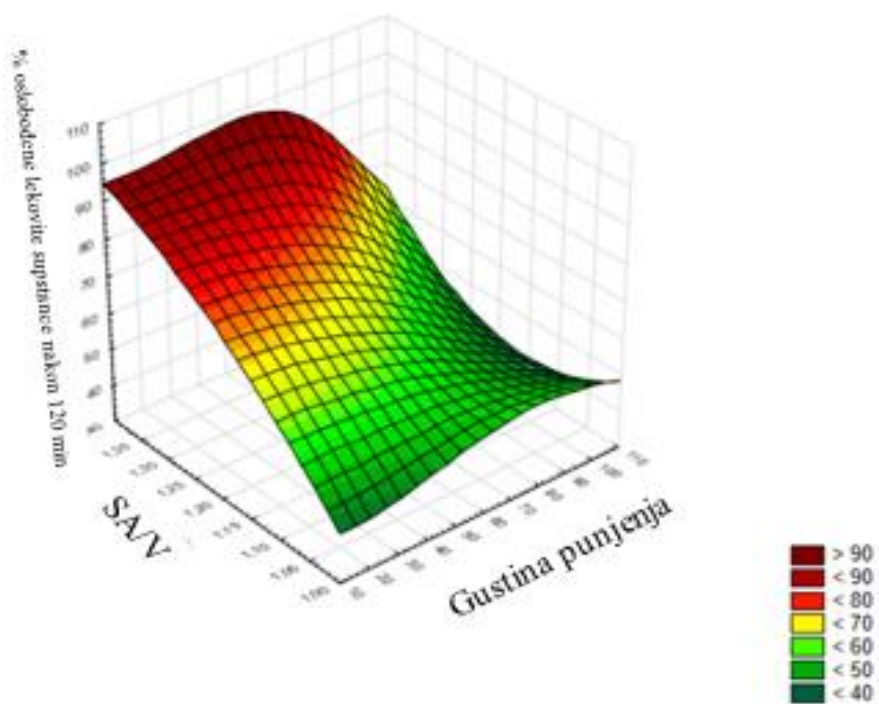
Površine odgovora su pokazale maksimum pri višim vrednostima gustine punjenja i višim vrednostima odnosa SA/V. Tako se najbrže oslobađanje leka predviđa kod tableta sa sledećim parametrima štampe: gustina punjenja ispod 50% i odnos SA/V veći od 1.30. Ove površine odgovora mogu se koristiti za definisanje prostora za dizajn (engl. *design space*), u smislu *Quality by Design* pristupa razvoju leka za diazepam FDM tablete štampane od istog filameta. Prostor za dizajn koji je definisan gustinom punjenja i odnosom SA/V kao ulaznim parametrima, može se koristiti za razvoj i izradu diazepam FDM tableta sa različitim, unapred definisanim profilima brzine oslobađanja. Dobijeni rezultati su potvrdili sposobnost obučene MLP mreže da predvidi profile oslobađanja lekovite supstance u istraživanom prostoru za dizajn. Značajna prednost odabrane i obučene MLP neuronske mreže je istovremeno predviđanje ukupnog profila rastvaranja lekovite supstance u zavisnosti od vrednosti ulaznih parametara.



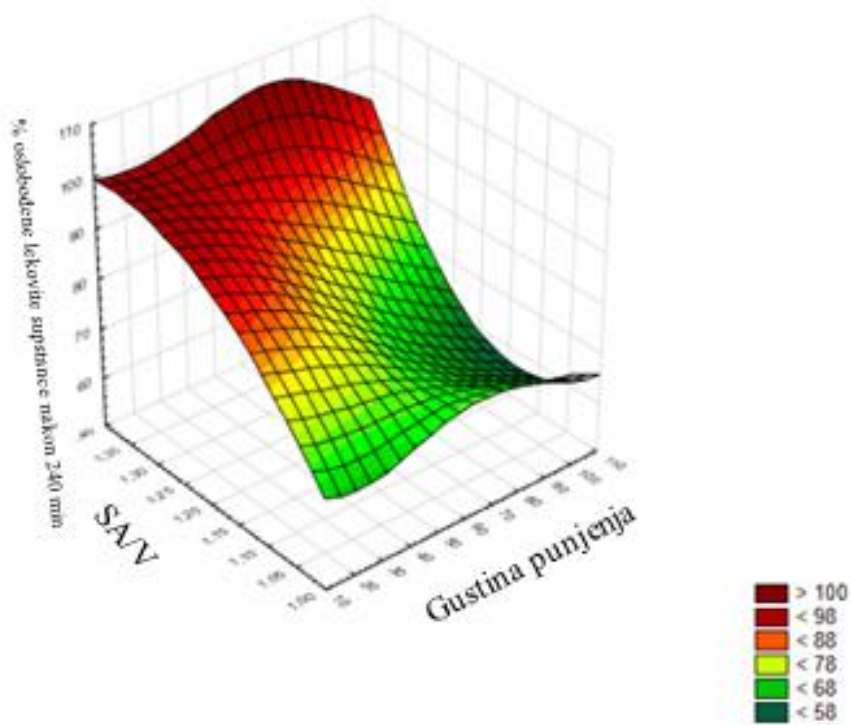
Slika 52 (a). Površina odgovora koja predstavlja uticaj gustine punjenja i odnosa SA/V na procenat oslobođene lekovite supstance nakon 30 minuta



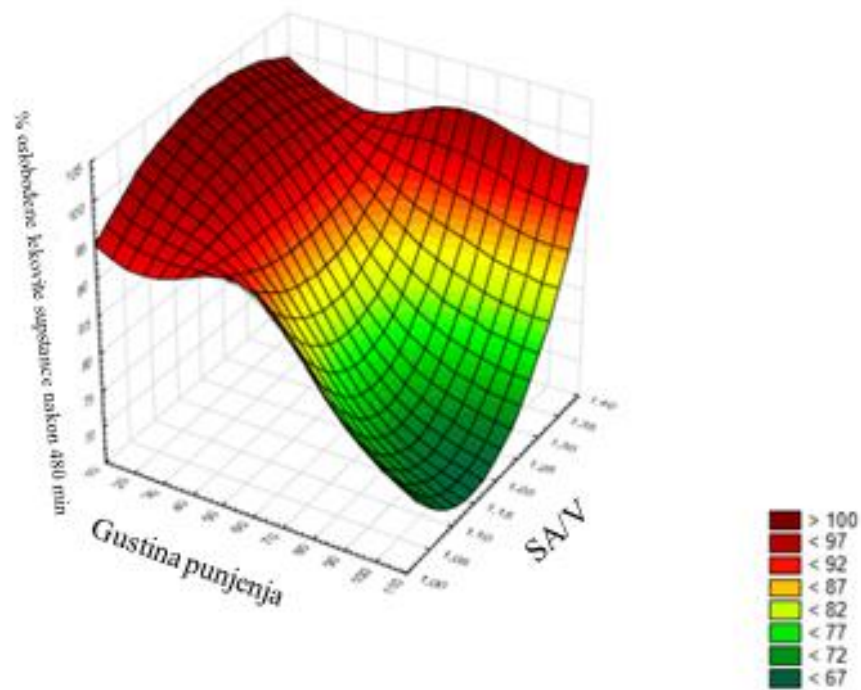
Slika 52 (b). Površina odgovora koja predstavlja uticaj gustine punjenja i odnosa SA/V na procenat oslobođene lekovite supstance nakon 60 minuta



Slika 52 (c). Površina odgovora, koja predstavlja uticaj gustine punjenja i odnosa SA/V na procenat oslobođene lekovite supstance nakon 120 minuta



Slika 52 (d). Površina odgovora koja predstavlja uticaj gustine punjenja i odnosa SA/V na procenat oslobođene lekovite supstance nakon 240 minuta



Slika 52 (e). Površina odgovora koja predstavlja uticaj gustine punjenja i odnosa SA/V na procenat oslobođene lekovite supstance nakon 480 minuta

4.2.2. Tablete serije F

PVA filamenti sa amlodipinom, bez i uz dodatak natrijum-skrobglikolata i/ili hipromeloze pripremljeni u okviru prve faze eksperimentalnog rada korišćeni su za 3D štampanje tableta cilindričnog oblika, uz primenu različitih obrazaca štampe i gustine punjenja.

Izrađeno je ukupno 24 uzorka štampanih tableta sa amlodipinom. U **tabeli 7** prikazani su parametri štampe korišćeni prilikom izrade uzoraka tableta serije F.

Tabela 7. Parametri 3D štampe uzoraka tableta serije F

Uzorak	Filament	Obrazac štampe	Debljina zida (mm)	Broj slojeva zida
F1	F _A	Cik-cak	1	1
F2		Kubni	1	1
F3		Tri-šestougao	1	1
F4		Koncentrični	1	1
F5	F _B	Cik-cak	1	1
F6		Kubni	1	1
F7		Tri-šestougao	1	1
F8		Koncentrični	1	1
F9	F _C	Cik-cak	1	1
F10		Kubni	1	1
F11		Tri-šestougao	1	1
F12		Koncentrični	1	1
F13	F _D	Cik-cak	1	1
F14		Kubni	1	1
F15		Tri-šestougao	1	1
F16		Koncentrični	1	1
F17	F _B	Cik-cak	2	3
F18		Cik-cak	3	4
F19		Kubni	2	3
F20		Kubni	3	4
F21		Tri-šestougao	2	3
F22		Tri-šestougao	3	4
F23		Koncentrični	2	3
F24		Koncentrični	3	4

Da bi se obezbedio konstantan protok filameta kroz mlaznicu i sprečila blokada mlaznice, bilo je važno podesiti temperaturu štampanja. Temperatura štampanja bila je 190 °C za uzorke F1 - F4 u čiji sastav ulazi 97.5% PVA i 2.5% amlodipina. Za sve ostale uzorke (F5 - F24) potrebna je temperatura štampanja 180 °C. Dodatak hipromeloze HME 4M i natrijum-skrobglikolata doveo je do poboljšanja printabilnosti tableta, uz nešto nižu temperature štampe. Svi uzorci tableta su uspešno odštampani. Izgled štampanih tableta serije F prikazan je na slici 53.

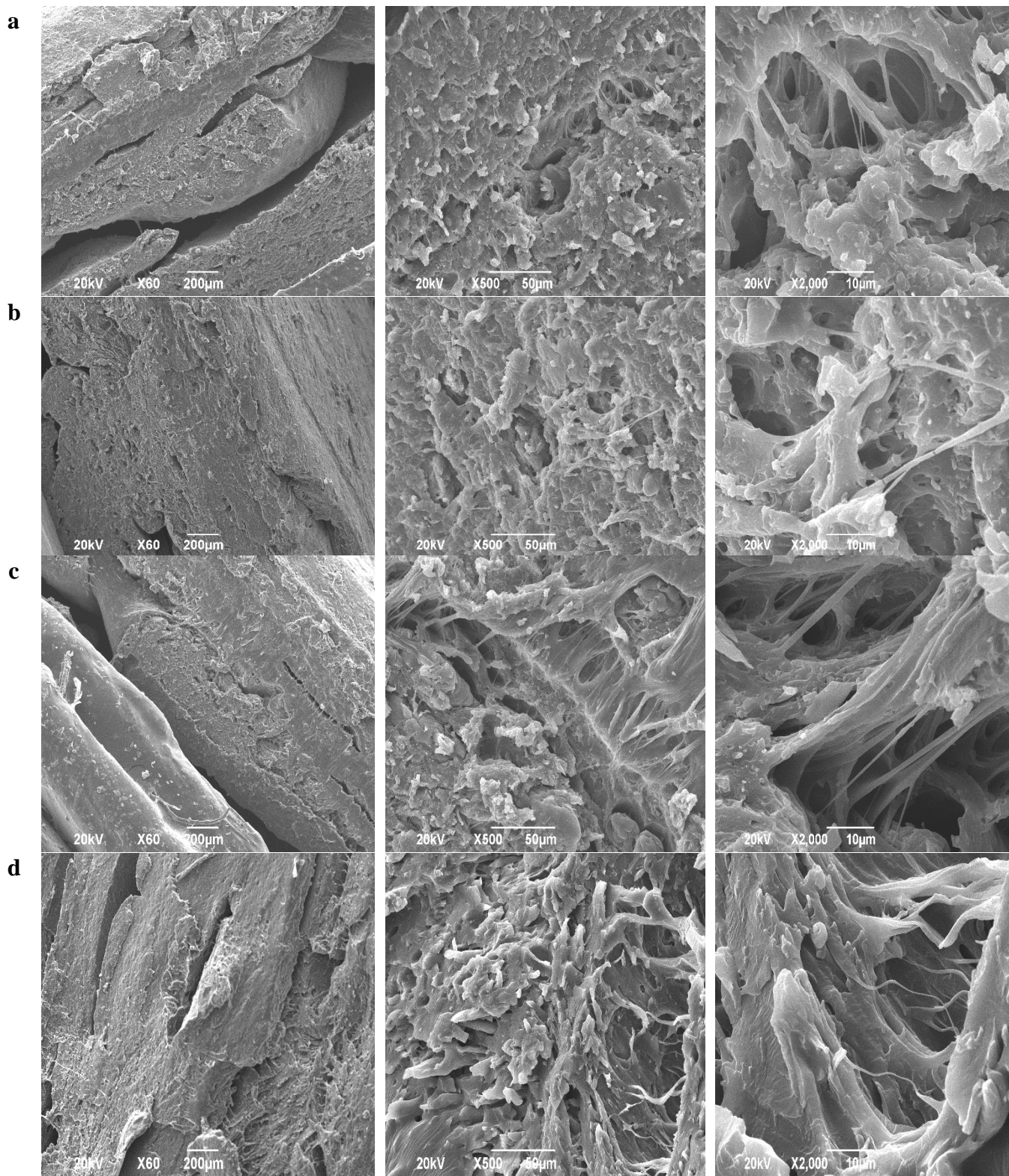
U skladu sa definisanim setom eksperimenata, uzorci tablet F1 - F16 imali su jednu liniju zida i debljinu zida od 1 mm. Uzorci tableta F17, F19, F21 i F23 imali su tri linije zida i debljinu zida od 2 mm, dok su uzorci tableta F18, F20, F22 i F24 imali 4 linije zida i debljinu zida od 3 mm, što se može uočiti na fotografijama izrađenih uzoraka prikazanim na slici 53.



Slika 53. Fotografije 3D štampanih tableta serije F sa različitom debljinom zida (s leva na desno, debljina zida 1 mm, 2 mm i 3 mm)

4.2.2.1. Struktura 3D štampanih tableta

U cilju uvida u unutrašnju strukturu 3D štampanih tableta, poprečni presek izabranih uzoraka posmatran je primenom skenirajuće elektronske mikroskopije. SEM mikrografije uzoraka tableta F9-F12, koji sadrži HPMC HME 4M, u uvećanju od 60, 500 i 2000 puta, prikazani su na **slici 54**. Iako su formulacije F9-F12 štampane primenom različitih obrazaca štampe, pri uvećanju od 60x jasno se uočavaju slojevi bez obzira na razlike u primenjenom obrascu štampe. Pri većim uvećanjima zapažaju se razlike u strukturi tableta izrađenih primenom različitih obrazaca štampe u pogledu poroziteta, što bi mogao da bude jedan od razloga za postizanje različitih brzina oslobađanja lekovite supstance. Pore u strukturi tablete rezultat su sukcesivnog nanošenja slojeva materijala prilikom 3D štampanja. Slična zapažanja su zabeležili Borujeni i saradnici, koji su posmatrali 3D štampane tablete karbamazepina i opisali prisustvo brojnih mikro-pora i neuređenost štampanih slojeva kod uzoraka tableta izrađenih tehnikom FDM štampanja (Borujeni i sar., 2020).

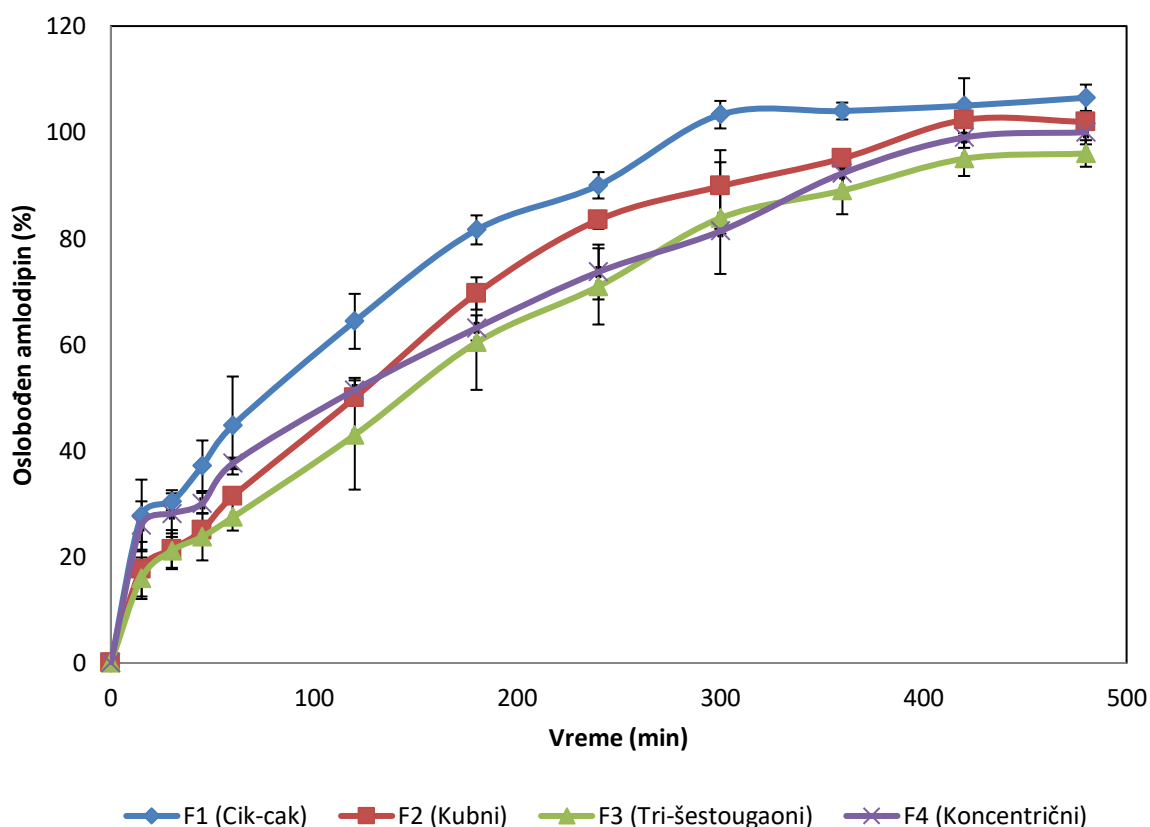


Slika 54. SEM mikrografije uzoraka tableta F9-F12 izrađenih primenom različitih obrazaca štampe: a) cik-cak, b) kubne, c) tro-šestougaone i d) koncentrične (sa leva na desno, uvećanje x 60, x 500 i x 2000)

4.2.2.2. Brzina oslobađanja amlodipina iz 3D štampanih tableta serije F

U okviru drugog seta eksperimenata, u kojima je kao aktivna supstanca korišćen amlodipin, cilj je bio da se pri konstantnoj gustini punjenja ispita uticaj primenjenog obrasca štampe i dodatih ekscipijenasa na brzinu oslobađanja lekovite supstance. U skladu sa rezultatima dobijenim u okviru ispitivanja uticaja gustine punjenja na brzinu oslobađanja, kao i podacima iz literature koji pokazuju da je poređenjem profila brzine rastvaranja lekovite supstance štampanih iz tableta sa različitim procentom punjenja (10, 50 ili 90%), brže oslobađanje uočeno kod uzoraka sa manjom gustinom punjenja (Goyanes i sar., 2014, 2015a), izabrana je gustina punjenja 20%. Niska gustina punjenja odabrana je kako bi se postiglo brže oslobađanje lekovite supstance.

Na **slici 55** prikazani su profili brzine oslobađanja amlodipina iz uzoraka F1-F4 koji su izrađeni primenom različitih obrazaca štampe (cik-cak, kubni, tri-šestougaoni i koncentrični) iz filamenata F_A koji su sadržali 97.5% PVA i 2.5% amlodipina.

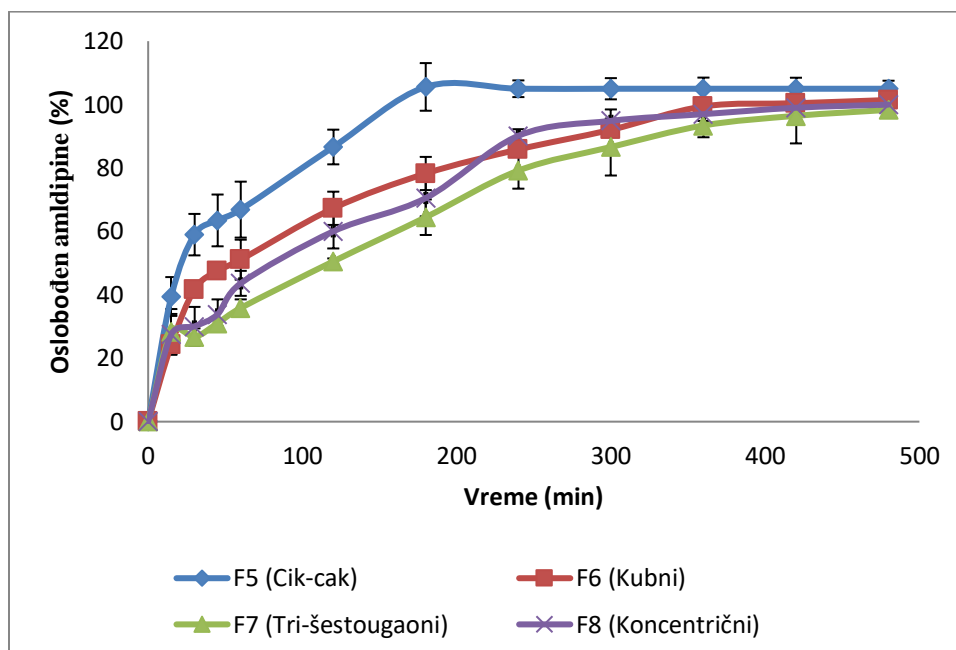


Slika 55. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta F1-F4 štampanih primenom različitih obrazaca štampe

Najbrže oslobađanje amlodipina uočeno je u slučaju uzorka F1 koji je izrađen primenom cik-cak obrasca štampe. Profili brzine oslobađanja amlodipina iz svih formulacija su poređeni na osnovu vrednosti faktora sličnosti f_2 . Izračunate vrednosti faktora sličnosti prikazane su u tabeli 8. Dobijeni

rezultati pokazuju da se profili brzine oslobađanja amlodipina iz uzorka tableta štampanih primenom kubnog, tri-šestougaonog i koncentričnog obrasca štampe mogu smatrati međusobno sličnim, dok je oslobađanje lekovite supstance iz uzoraka tableta dobijenih primenom cik-cak obrasca štampe bilo nešto brže.

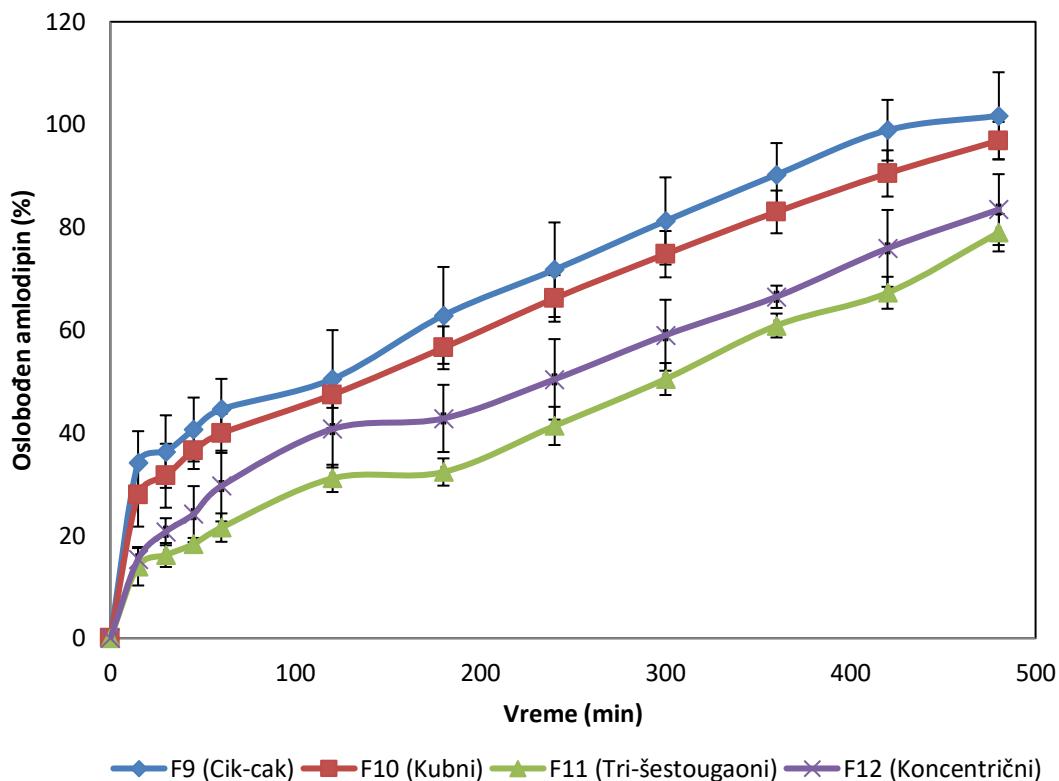
Na **slici 56** prikazani su profili brzine oslobađanja amlodipine iz uzoraka F5-F8 koji su izrađeni primenom različitih obrazaca štampe (cik-cak, kubni, tri-šestougaoni i koncentrični) iz filamenata F_B koji su sadržali 87.5% PVA, 10% SSG i 2.5% amlodipina.



Slika 56. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta F5-F8 koje sadrže 10% SSG štampanih primenom različitih obrazaca štampe

Uzorci koji sadrže natrijum-skrobglikolat pokazuju nešto brže oslobađanje lekovite supstance u odnosu na uzorke koji sadrže PVA kao jedini ekscipijens. U ovom slučaju, razlike između profila oslobađanja lekovite supstance iz uzoraka tableta izrađenih primenom različitih obrazaca štampe su manje izražene, što je u skladu sa izračunatim vrednostima faktora sličnosti (tabela 8).

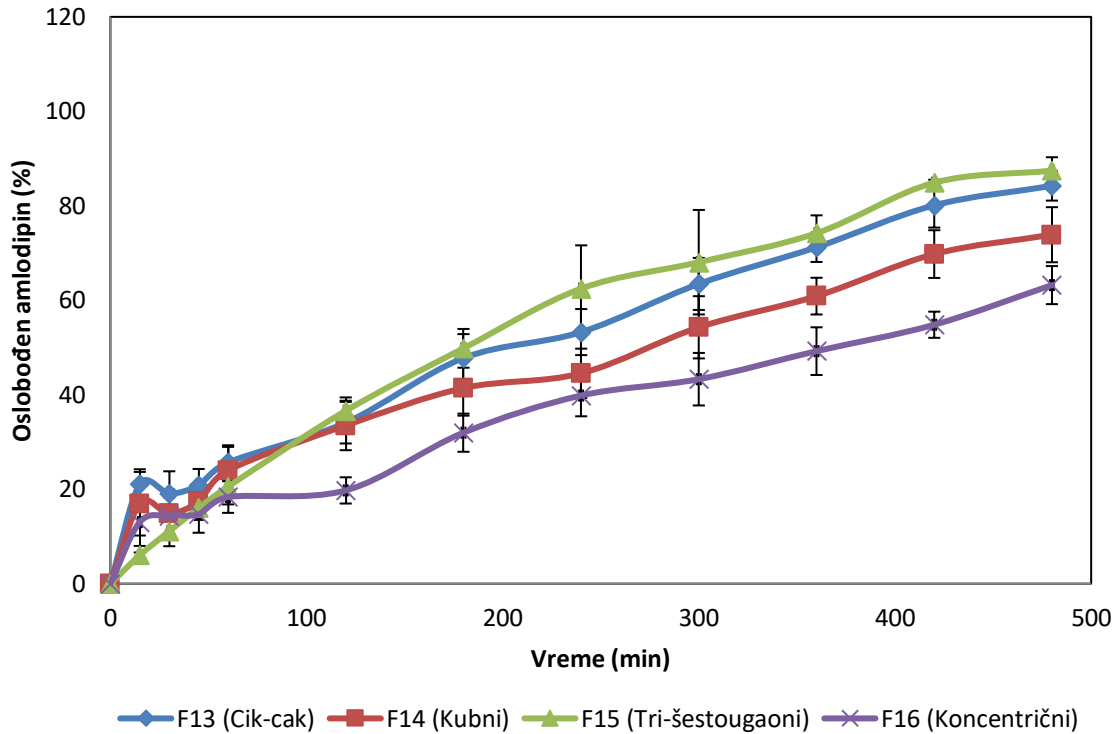
Na slici **57** prikazani su profili brzine oslobađanja amlodipina iz uzoraka F9-F12 koji su izrađeni primenom različitih obrazaca štampe (cik-cak, kubni, tri-šestougaoni i koncentrični) iz filamenata F_c koji su sadržali 87.5% PVA, 10% HPMC HME 4M i 2.5% amlodipina.



Slika 57. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta F9-F12 koje sadrže 10% HPMC HME 4M štampanih primenom različitih obrazaca štampe

Za razliku od dodatka natrijum-skrobglikolata kao superdezintegratora, prisustvo hidroksipropilmetilceluloze dovelo je do nešto sporijeg oslobađanja lekovite supstance u odnosu na uzorke koji su sadržali 97.5% polivinil alkohola. Uočava se i nešto jasnije ispoljen efekat primenjenog obrasca štampe, pri čemu je oslobađanje lekovite supstance najsporije iz uzoraka tableta F11 štampanih primenom obrasca štampe tri-šestougao, a najveća brzina oslobađanja i u ovom slučaju postignuta je kod uzoraka izrađenih primenom cik-cak obrasca štampe. Sličnosti i razlike između dobijenih profila procenjujane su na osnovu izračunatih vrednosti faktora sličnosti prikazanih u tabeli 8. Upoređivanjem profila oslobađanja amlodipina iz formulacija F_A može se videti da profili F1-F2, F1-F3 i F1-F4 nisu slični. Oslobađanje lekovite supstance bilo brzo iz formulacije F1, u slučaju kada je korišćen cik-cak obrazac štampe. Upoređivanjem profila formulacija F_B može se videti da profili F5-F6, F5-F7 i F5-F8 nisu slični, pri čemu je u izradi F5 formulacije korišćen cik-cak obrazac štampe. Međutim, profil F6-F7 takođe nije sličan, što bi moglo biti posledica efekta dodavanja superdezintegratora, natrijum skrobglikolata. Upoređujući profile formulacija F_C može se videti da profili F9-F11, F9-F12, F10-F11 i F10-F12 nisu slični, ali su F9-F10 i F11-F12 slični. Ovo je zbog efekta i obrasca štampe i prisustva hidroksipropilmetilceluloze, što je dovelo do sporijeg oslobađanja lekovite supstance. Formulacija F11 koja sadrži hidroksipropilmetilcelulozu i tri-šestougao obrazac štampe imala je najsporije oslobađanje. Upoređujući profile formulacija F_D može se videti da su profili F13-F14, F13-F15 i F14-F16 slični, ali F13-F16, F14-F15 i F15-F16 nisu slični. Ovo je zbog efekta obrasca štampe i dodavanja i natrijum skrobglikolata i hidroksipropilmetilceluloze.

Na **slici 58** prikazani su profili brzine oslobađanja amlodipina iz uzoraka F13-F16 koji su izrađeni primenom različitih obrazaca štampe (cik-cak, kubni, tri-šestougaoni i koncentrični) iz filamenata F_D koji su sadržali 77.5% PVA, 10% SSG, 10% HPMC HME 4M i 2.5% amlodipina.



Slika 58. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta F13-F16 koje sadrže 10% SSG i 10% HPMC HME 4M štampanih primenom različitih obrazaca štampe

Dobijeni rezultati pokazuju da je kombinovano prisustvo natrijum-skrobglikolata i hidroksipropilmetilceluloze HME 4M dovelo do dodatnog smanjenja brzine oslobađanja iz ispitivanih uzoraka štampanih tableta.

U literaturi se mogu naći rezultati istraživanja uticaja različitih ekscipijenasa na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz štampanih tableta. Pyteraf i sar., (2021) su ispitivali uticaj sredstva za raspadanje (krospovidon, kroskarmeloza-natrijum i natrijum-skrobglikolat) na profil oslobađanja ketoprofena iz 3D štampanih tableta pripremljenih od filamenata na bazi PVA. Zaključeno je da prisustvo dezintegratora dovodi do povećanja brzine oslobađanja lekovite supstance, pri čemu je oslobađanje ketoprofena bilo nešto sporije iz uzoraka sa natrijum-skrobglikolatom u odnosu na uzorke koji su sadržali druga dva dezintegratora. U studiji Hussain i sar., (2020) štampane su tablete kaptoprila koje sadrže natrijum-skrobglikolat, koristeći hidroksipropilcelulozu (HPC) kao osnovni polimer u sastavu filamenata, i pokazana je brza dezintegracija tableta, u period od 10 minuta. Shi i sar., (2021) su istraživali uticaj različitih modifikatora oslobađanja dodatih u udelu od 20% na kinetiku oslobađanja ibuprofena iz 3D štampanih tableta pripremljenih FDM tehnikom koristeći etilcelulozu kao polimernu matricu filamenata. Dobijeni rezultati su pokazali da je najbrže oslobađanje postignuto u slučaju formulacija koje sadrže HPMC, kao i da je oslobađanje lekovite supstance ubrzano korišćenjem PVA,

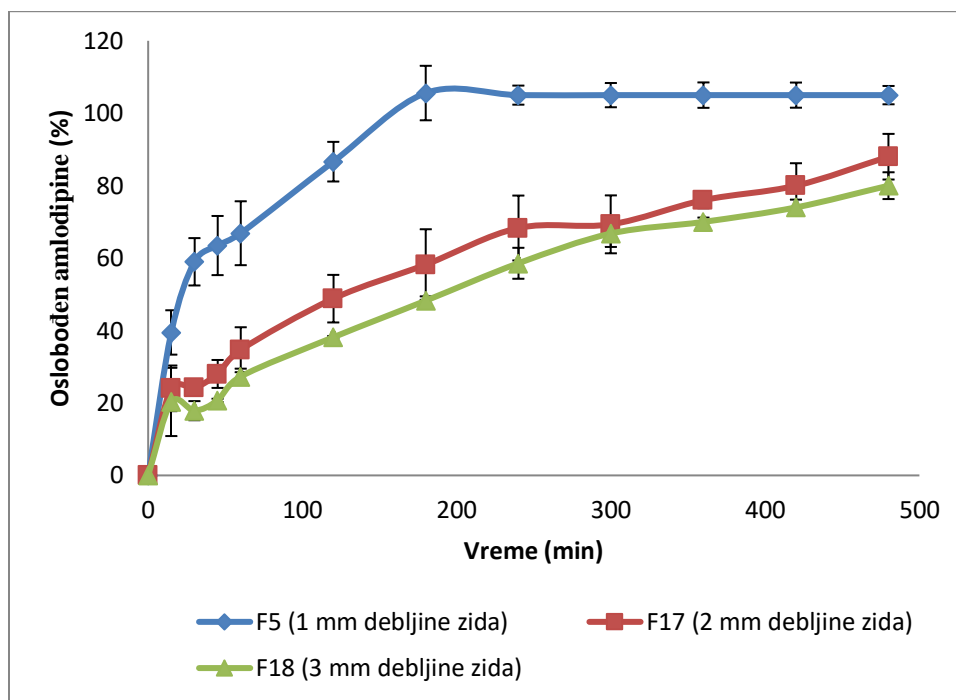
Soluplus®, PEG 6000 i Kolidon vinilacetat 64 (VA 64)/17PF/30, i da je dodatak Eudragit® RL PO/RS PO doveo do sporijeg oslobađanja lekovite supstance.

Rezultati dobijeni u ovom istraživanju donekle se razlikuju od rezultata objavljenih studija. Pokazano je da dodatak SSG dovodi do povećanja brzine oslobađanja lekovite supstance, dok je oslobađanje kod uzoraka koji su sadržali HPMC HME 4M bilo usporeno. Uočene razlike u uticaju dodatih ekscipijenasa na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz štampanih tableta ukazuju na to da je veoma teško doneti generalizovane zaključke. Treba imati na umu da svojstva polimera i lekovite supstance mogu uticati na profil brzine oslobađanja, ali je istovremeno potrebno uzeti u obzir i parametre procesa štampanja (prvenstveno uticaj gustine punjenja i primenjeni obrazac štampe). Proučavanje ovako složenih uticaja svakako je predmet budućih istraživanja.

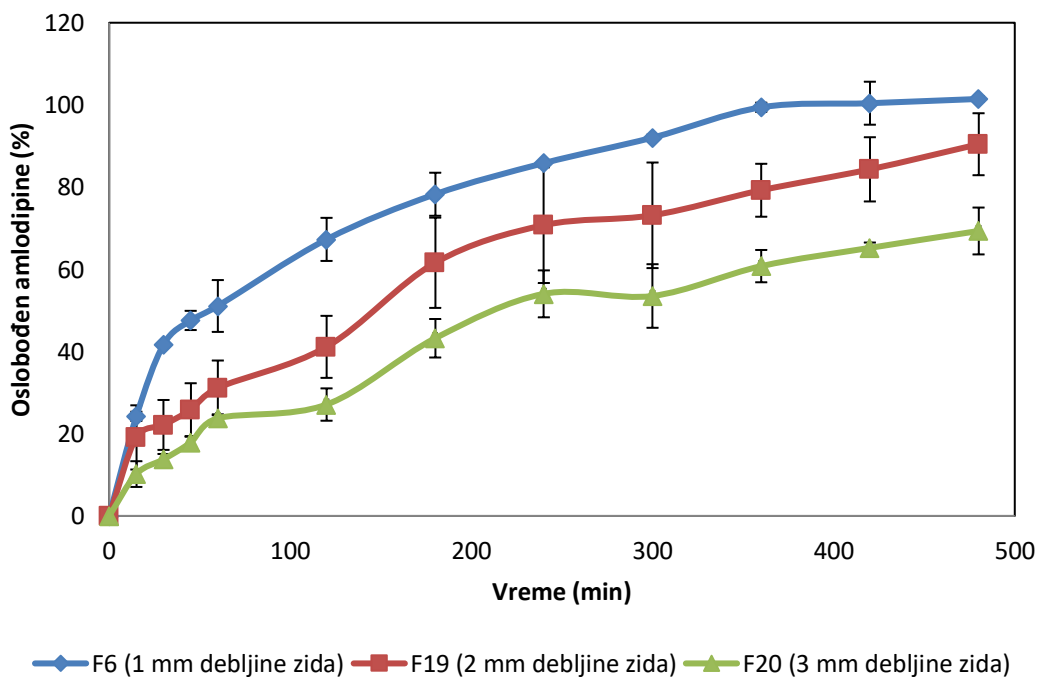
Tabela 8. Izračunate vrednosti faktora sličnosti f_2 za uzorke tableta serije F

Upoređeni uzorci	Faktor sličnosti
F1-F2	49.01
F1-F3	39.86
F1-F4	45.97
F2-F3	58.93
F2-F4	60.34
F3-F4	60.03
F5-F6	40.00
F5-F7	29.52
F5-F8	34.02
F6-F7	47.67
F6-F8	57.52
F7-F8	60.24
F9-F10	61.56
F9-F11	29.30
F9-F12	36.05
F10-F11	34.66
F10-F12	43.82
F11-F12	56.32
F13-F14	56.90
F13-F15	58.34
F13-F16	39.87
F14-F15	47.85
F14-F16	51.48
F15-F16	36.19

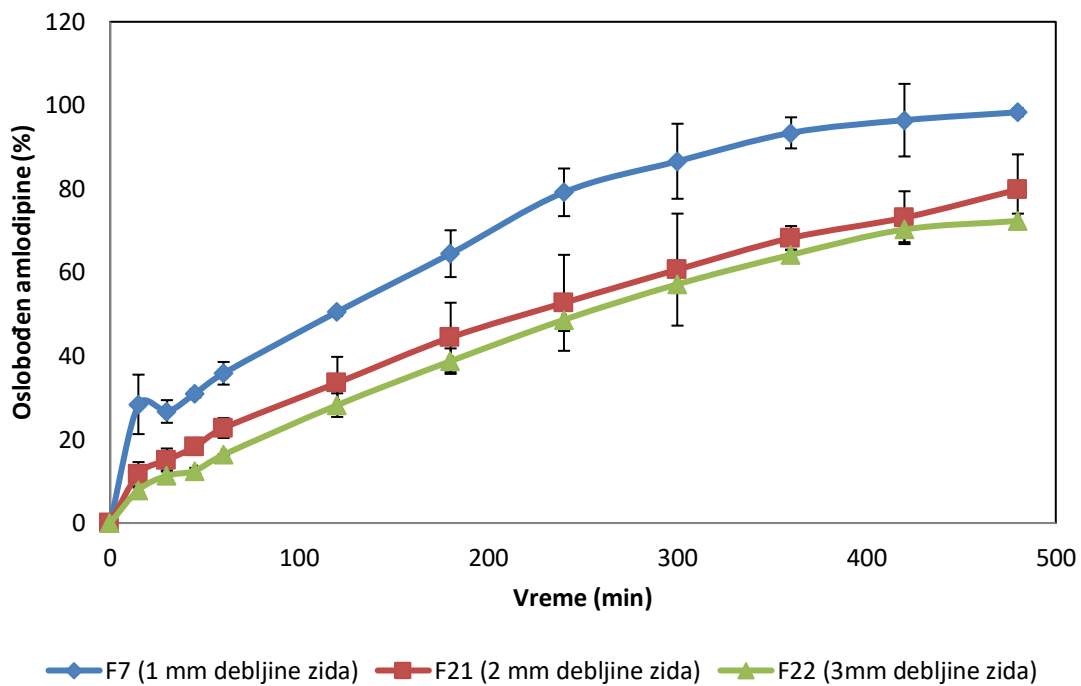
Uticaj debljine zida tablete na brzinu oslobađanja lekovite supstance ispitan je na primeru tableta izrađenih iz filamenata F_B koji sadrže natrijum-skrobglikolat kao sredstvo za raspadanje. Pored uzoraka debljine zida 1mm, štampani su i uzorci tableta debljine zida 2, odnosno 3 mm (uzorci F17-F24). Profili brzine oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta sa različitim debljinama zida prikazan je na slikama 59-62.



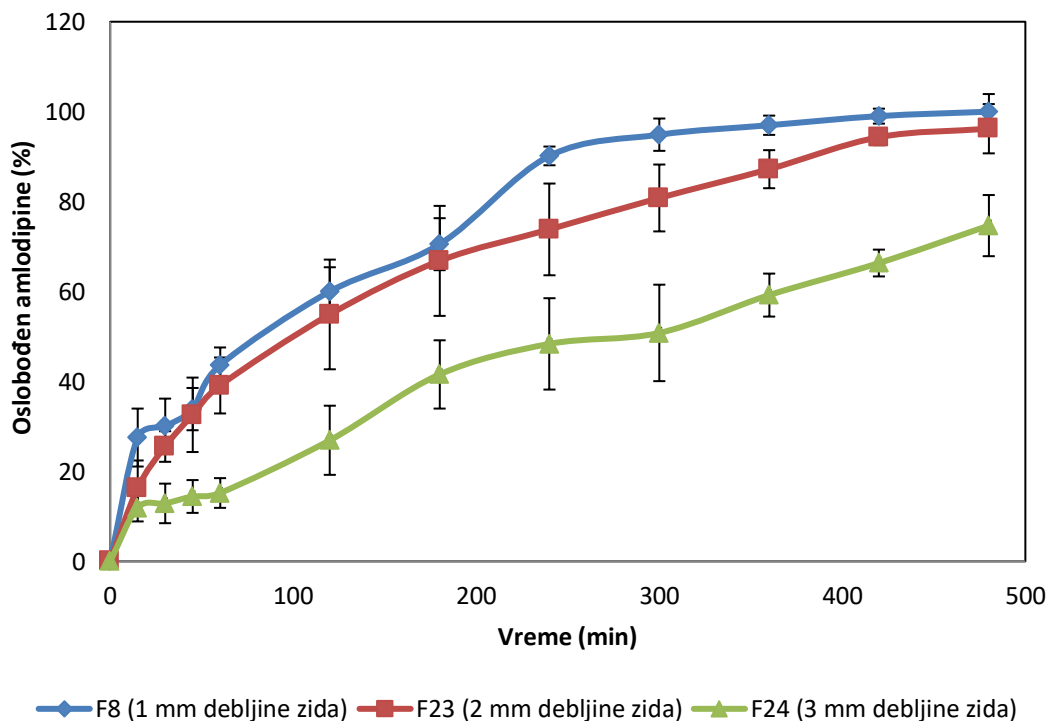
Slika 59. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta koje sadrže 10% SSG, štampanih primenom cik-cak obrasca štampe sa različitim debljinom zida



Slika 60. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta koje sadrže 10% SSG, štampanih primenom kubnog obrasca štampe sa različitim debljinama zida



Slika 61. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta koje sadrže 10% SSG, štampanih primenom tri-šestougaonog obrasca štampe sa različitim debljinama zida



Slika 62. Profili oslobađanja amlodipina iz uzoraka tableta koje sadrže 10% SSG, štampanih primenom koncentričnog obrasca štampe sa različitim debljinama zida

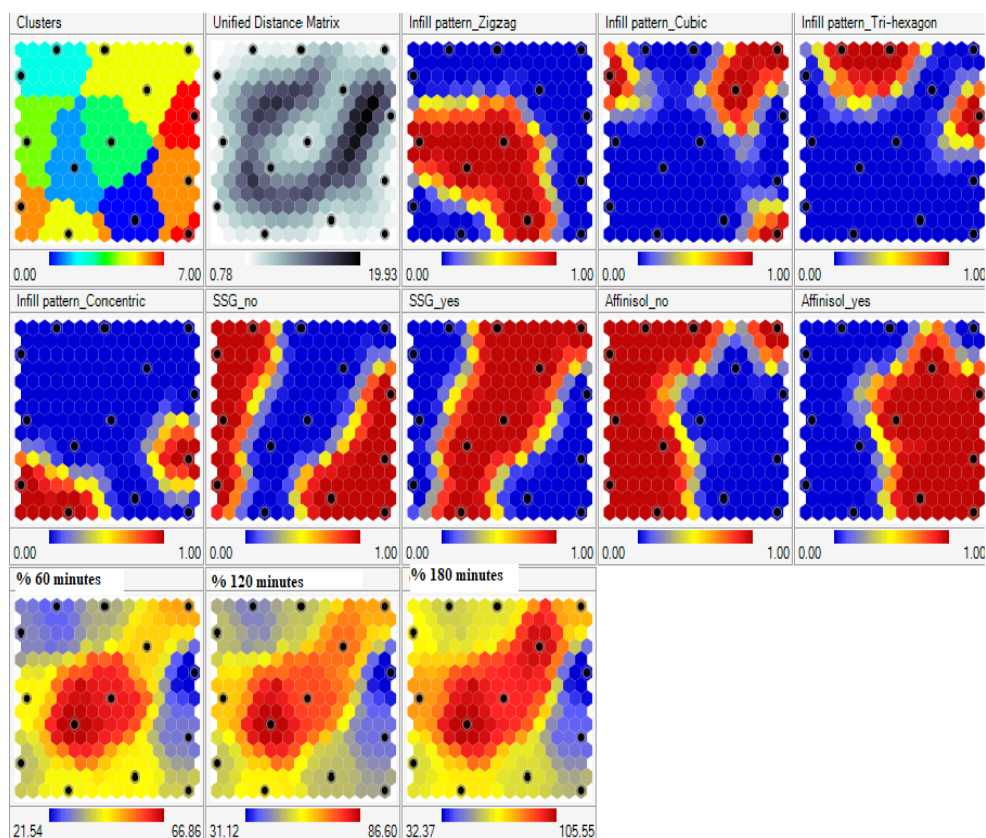
Dobijeni rezultati pokazuju da je uticaj debljine zida na oslobađanje lekovite supstance povezan i sa uticajem izabranog obrasca štampe. Brzina oslobađanja lekovite supstance bila je, generalno, manja kod uzoraka sa većom debljinom zida tablete. Pri tome, uticaj obrasca štampe bio je najmanje izražen kod uzoraka sa debljinom zida od 3 mm, s obzirom da je, pri konstantnom prečniku tableta, povećanje debljine zida podrazumevalo smanjenje zapremine jezgra tablete, tako da je manji obim oslobađanja lekovite supstance iz jezgra, a time i njegov doprinos celokupnoj kinetici oslobađanja lekovite supstance.

I drugi autori su ispitivali uticaj različitih obrazaca štampe (*diamond, linear, sharkfill, catfill, morrocanstar and hexagonal*) na profil oslobađanja lekovite supstance (Kadry i sar., 2018). Dobijeni profili oslobađanja diltiazema su pokazali brže oslobađanje kod uzoraka izrađenih primenom heksagonalnog obrasca štampe. Isti autori ispitivali su i uticaj broja slojeva i debljine zida koji nije sadržao lekovitu supstancu na njenu brzinu oslobađanja iz jezgra štampane tablete. U ovom istraživanju debljina zida bila je 0.3, 0.6, odnosno 0.9 mm. Pokazano je da debljina sloja ima značajan uticaj na brzinu oslobađanja i da je veće oslobađanje lekovite supstance postignuto kod uzoraka sa manjom debljinom zida. Yang i sar., (2018) su ispitivali uticaj debljine zida (0.4, 0.8 i 1.2 mm) kod tableta sa produženim oslobađanjem ibuprofena štampanim FDM tehnologijom. Dobijeni rezultati su pokazali da je sa povećanjem debljine zida na 1.2 mm došlo do smanjenja brzine oslobađanja lekovite supstance, ali nije bilo značajne razlike između uzoraka sa debljinom zida 0.4 i 0.8 mm.

Dobijeni rezultati ukazuju na složene uticaje različitih faktora formulacije i parametara štampe na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz 3D štampanih tableta i mogućnost optimizacije kinetike oslobađanja lekovite supstance pažljivim izborom procesnih parametara.

4.2.2.3. Modelovanje brzine oslobađanja lekovite supstance u zavisnosti od sastava filamenata i primenjenih parametara štampe primenom alata dubokog učenja

Kao pristup modelovanju rezultata dobijenih u okviru karakterizacije seta uzoraka F primenjene su samoorganizovane mape koje su korišćene za nenadgledano modelovanje podataka. Kao ulazne, nezavisne promenljive izabrani su: obrazac štampe (cik-cak, kubni, tri-šestougao, koncentrični) i prisustvo SSG i HPMC HME 4M kao ekscipijensa. Zavisne promenljive bile su procenat amlodipina oslobađenog nakon 60, 120 i 180 minuta ispitivanja. Dobijene samoorganizujuće mape prikazane su na slici 63.



Slika 63. Samoorganizovane mape (SOM) podataka o oslobađanju lekovite supstance iz serije uzoraka tableta F; crne tačke predstavljaju svojstva istih čvorova

Grupisanje podataka opisano je korišćenjem skale boja u rasponu od minimalnih vrednosti (plava oblast) do maksimalnih vrednosti (crvena oblast), dajući informacije o grupisanju podataka. Crna tačka na određenom delu mape predstavlja isti eksperiment na svakoj mapi. Ovo omogućava da se posmatra uticaj pojedinog faktora u svakoj eksperimentalnoj probi.

Uticaj pojedinačnih inputa može se lako uočiti i protumačiti posmatranjem oblasti u kojima su rezultati maksimalne vrednosti. Na primer, najveće oslobađanje amlodipina u svim tačkama predstavljeno je crvenom površinom u sredini mape. Uslovi pod kojima je ovo oslobađanje dobijeno mogu se videti na ulaznim mapama: takvo oslobađanje se dobija za uzorke koji sadrže SSG i koji su štampani primenom cik-cak obrasca štampe. Prisustvo HMPC HME 4M ne utiče na brzo oslobađanje amlodipina. Može se zaključiti da bi s ciljem postizanja brzog oslobađanja lekovite supstance trebalo izabrati cik-cak obrazac štampe, uz dodatak natrijum-skrobglikolata kao pomoćne supstance.

Na ovaj način se korišćenje samoorganizujućih mapa, kao alata za nenadgledano duboko učenje, može koristiti za “mapiranje” prostora za dizajn i odabir kvalitativnih nezavisno promenljivih. Takođe, ovo može biti posebno korisno u slučajevima velikog broja promenljivih, gde je teško sagledati pojedinačan uticaj svake promenljive.

5. Zaključak

U okviru ovog istraživanja ispitana je mogućnost primene tehnike deponovanja istopljenog filameta (engl. *Fused Deposition Modeling, FDM*) kao izabrane tehnologije 3D štampe u izradi čvrstih farmaceutskih oblika za peroralnu primenu i mogućnost pripreme filamenata koji sadrže lekovitu supstancu, i koji se smatraju osnovnom sirovinom u ovoj tehnici štampe, putem ekstruzije rastopa (engl. *Hot Melt Extrusion, HME*). Posebna pažnja posvećena je mogućnosti modelovanja i predviđanja brzine oslobađanja lekovite supstance iz 3D štampanih tableta u zavisnosti od primenjenih faktora formulacije i parametara štampe korišćenjem odgovarajućih alata za mašinsko učenje.

U prvoj fazi eksperimentalnog rada, fokus je bio na izradi PVA filamenata koji sadrže diazepam ili amlodipin model kao lekovitu supstancu, bez ili uz dodatak ekscipijena (natrijum-skrobglikolat i hipromeloza HME 4M). Filamenti su izrađeni metodom ekstruzije topljenjem. U okviru karakterizacije pripremljenih filamenata pokazano je sledeće:

- primenom tehnike ekstruzije rastvora uspešno su izrađeni PVA filamenti sa diazepamom i amlodipinom, homogenog sastava, glatke površine i ujednačenog prečnika što omogućava njihov prolazak kroz mlaznicu FDM 3D štampača;
- temperatura ekstruzije podešavana je u zavisnosti od sastava formulacije, pri čemu je za izradu filamenata sa diazepamom korišćena temperatura 205°C, a za izradu filamenata sa amlodipinom temperatura je bila u opsegu od 150 do 160°C;
- vrednosti mehaničkih parametara (maksimalna sila (N), maksimalni napon (N/mm²), maksimalni pomeraj (mm) i napon loma (N/mm²)) dobijeni ispitivanjem savijanja filamenata u tri tačke bili su u rasponu od 40.08 do 61.68 za maksimalnu silu, od 740.12 do 1019.25 za maksimalni napon, od 8.96 do 9.69 za maksimalni pomeraj i od 740.21 do 999.32 za napon loma i ukazali su na njihovu printabilnost, što je potvrđeno u kasnijim eksperimentima.

S ciljem ispitivanja uticaja geometrije tableta, gustine punjenja i obrasca štampe na karakteristike tableta dobijenih 3D FDM štampom i brzinu oslobađanja lekovite supstance, pripremljena je serija uzoraka P (21 uzorak) u čiji sastav ulazi 97.5% PVA i 2.5% diazepama. Dobijeni rezultati su pokazali:

- da se promenom gustine punjenja pri štampanju tableta može postići promena mase tablete, a time i doze lekovite supstance, koristeći iste filamente i bez promene dimenzija tablete. Ovo je od izuzetnog značaja za postizanje fleksibilnosti doziranja i prilagođavanja doze lekovite supstance u tableti potrebama individualnog pacijenta;
- da je brzina oslobađanja lekovite supstance proporcionalna površini tablete koja je u kontaktu sa medijumom i da se na nju može uticati promenom geometrije tableta, kao što je štampanje tableta cilindričnog oblika sa jednom ili više šupljina različitog prečnika;
- da se primenom manje gustine punjenja može postići veća brzina oslobađanja lekovite supstance, kao i da je pri manjim gustinama punjenja ispoljen veći uticaj izabranog obrasca štampe na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz 3D štampanih tableta;
- da se pri istom sastavu filamenata i gustini punjenja, veća brzina oslobađanja postiže primenom cik-cak obrasca štampe.

S ciljem ispitivanja uticaja dodatih ekscipijena, primenjenog obrasca štampe i debljine zida tablete na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz tableta dobijenih 3D FDM štampom primenom različitih obrazaca štampe, pri gustini punjenja od 20%, pripremljena je serija uzoraka F (24 uzorka) sa amlodipinom, uz dodatak natrijum-skrobglikonata i/ili hipromeloze HME 4M. Dobijeni rezultati su pokazali:

- da dodatak natrijum-skrobglikolata dovodi do povećanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz tableta, dok dodatak hipromeloze, odnosno kombinacija oba ekscipijensa dovodi do usporenog oslobađanja lekovite supstance;
- da povećanje debljine zida štampanih tableta dovodi do sporijeg oslobađanja lekovite supstance, pri čemu je, pri većim debljinama zida, zanemarljiv uticaj primenjenog obrasca štampe s obzirom da se, pri konstantnom prečniku tablete, sa povećanjem debljine zida smanjuje zapremina jezgra koje je formirano primenom različitih obrazaca štampe;
- da različiti faktori formulacije i parametri štampe mogu ispoljiti različite i složene uticaje na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz 3D štampanih tableta, te da je njihovim pažljivim izborom moguće postići optimizaciju kinetike oslobađanja lekovite supstance u skladu sa potrebama pacijenata.

Primenom odgovarajućih alata mašinskog učenja uspostavljena je veza između parametara procesa 3D štampanja kao ulaznih parametara i vrednosti parametara koji karakterišu kinetiju oslobađanja lekovite supstance iz ispitivanih uzoraka. Pokazano je da:

- samoorganizujuće mape (engl. *Self-organizing maps*, SOMs), kao vid nenadgledanog mašinskog učenja, predstavljaju koristan alat za vizuelizaciju veze između podataka (ulaza i izlaza), dok je neuronska mreža tipa višeslojnog perceptrona (engl. *multilayer perceptron*, MLP) bila korišćena za predviđanje svojstava oslobađanja leka;
- Skup podataka koji se sastoji od ulaza (obrazac štampe, gustina punjenja i odnos SA/V) i izlaza (procenat oslobađanja leka posle 30, 60, 120, 240 min, 480 minuta, kao i Korsmayer-Peppasovog eksponenta brzine oslobađanja leka n) je modelovan korišćenjem samoorganizujućih mapa (SOM), kao vrste nenadgledanog učenja.
- Interpretacija korelacije između različitih karakteristika bila je moguća posmatranjem jedinica na istom delu površine samoorganizujuće mape. Svaka crna tačka na mapi predstavljala je jednu formulaciju (jednu eksperimentalnu probu), dok se vrednosti promenljivih (ulaza i izlaza) mogu vizuelno posmatrati po boji, prema skali boja na svakoj mapi. Zaključeno je da, ako je poželjno brže oslobađanje leka (više od 50% oslobađanja posle 60 minuta) –Y2, obrazac štampe treba da bude cik-cak, gustina punjenja 20%, a eksponent oslobađanja leka (n) bi bio 0.3, što ukazuje na Fikov mehanizam difuzije. Takođe je moguće pretpostaviti koliki bi bio procenat oslobađanja leka za tu formulaciju u drugim vremenskim tačkama.
- Analizom mapa moguće je predvideti karakteristike formulacije u okviru prostora za dizajn definisanog SOM-om. Prema analizi SOM-a, zaključeno je da cik-cak obrazac daje brže oslobađanje leka. Zbog toga je izabran kao obrazac štampe za dalje modelovanje.
- Sledeći korak u modelovanju bio je razvoj veštačke neuronske mreže koja bi mogla pravilno da opiše uticaj gustine punjenja i odnosa SA/V na oslobađanje leka. Nekoliko MLP mreža, sa različitim arhitekturama, algoritmima učenja i aktivacionim funkcijama je obučeno i testirano. Pored toga, svaka MLP mreža je testirana sa različitim skrivenim i izlaznim aktivacionim funkcijama (logistička, tangencijalna, eksponencijalna). Najbolja mreža je izabrana na osnovu najmanjih RMS vrednosti za skup podataka za obuku, validaciju i testiranje.
- Mreža sa najboljim performansama bila je višeslojni perceptron MLP (2-3-5), sa tri sloja: prvi, ulazni sloj se sastojao od dva neurona (što odgovara sa dva ulaza); drugi sloj se sastojao od tri skrivena neurona; treći sloj se sastojao od pet neurona (što odgovara pet izlaza).
- MLP mreža je trenirana kroz 100 epoha, koristeći *back propagation* algoritam. Sažetak karakteristika mreže je predstavljen u tabeli 10.

- Posle obuke, vrednosti za RMS grešku bile su 0.143 za skup za trening, 0.140 za set za validaciju i 0.093 za skup za testiranje. Ove vrednosti su pokazale da je mreža adekvatno obučena i da je bila u stanju da predvidi oslobađanje leka iz tableta diazepama.
- Sposobnost obučene neuronske mreže da predvidi profile rastvaranja diazepama testirana je za dve test formulacije. Eksperimentalno su upoređeni profili rastvaranja diazepama u odnosu na profile predviđene korišćenjem obučene mreže korišćenjem faktora sličnosti f_2 . Dobijene vrednosti faktora sličnosti su veće od 50, što ukazuje da je obučena MLP mreža uspešno predvidela profile oslobađanja diazepama iz štampanih tableta.
- Neuronska mreža je predvidela površine odgovora, koje se mogu koristiti za definisanje prostora za dizajn (engl. *design space*), u smislu *Quality by Design* pristupa razvoju leka, za diazepam FDM tablete, štampane od istog filameta. Prostor za dizajn koji je definisan gustinom punjenja i odnosom SA/V kao ulaznim parametrima, može se koristiti za proizvodnju diazepam FDM tableta sa različitim, unapred određenim profilima leka. Dobijeni rezultati su potvrdili sposobnost obučene MLP mreže da predvidi profile oslobađanja leka u istraživanom prostoru za dizajn.
- Prednost odabrane i obučene MLP neuronske mreže je istovremeno predviđanje ukupnog profila rastvaranja leka u zavisnosti od vrednosti ulaznih parametara.
- Samoorganizovane mape su korišćene za nenadgledano modelovanje podataka drugog seta eksperimenta, u slučaju kada je amlodipine korišćen kao lekovita supstanca, a kao ulazne promenljive su bili obrasci štampe (cik-cak, koncentrične, kubne i trošestougane), kao i prisustvo ili odsustvo ekscipijenas (SSG i HPMC HME 4M). Zavisne promenljive su bili procenat amlodipina koji se oslobađa nakon 60, 120 i 180 minuta ispitivanja brzine oslobađanja
- Na osnovu dobijenih samoorganizujućih mapa je zaključeno da za brže oslobađanje amlodipina treba koristiti cik-cak obrazac štampe prilikom 3D štampe, kao i natrijum skrob glikolat kao pomoćnu supstancu.
- Na ovaj način se korišćenje samoorganizujućih mapa, kao alata za nenadgledano duboko učenje, može koristiti za “mapiranje” prostora za dizajn i odabir kvalitativnih nezavisno promenljivih. Takođe, ovo može biti posebno korisno u slučajevima velikog broja promenljivih, gde je teško sagledati pojedinačan uticaj svake promenljive.

6. Literatura

1. Aho, J., Bøtker, J. P., Genina, N., Edinger, M., Arnfast, L., Rantanen, J., 2018. Roadmap to 3D printed oral pharmaceutical dosage forms: Feedstock filament properties and characterization for fused deposition modeling. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 26–35, doi:10.1016/j.xphs.2018.11.012
2. Alafaghani, A., Qattawi, A., Alrawi, B., Guzman, A., 2017. Experimental Optimization of Fused Deposition Modelling Processing Parameters: A Design-for-Manufacturing Approach. *Procedia Manufacturing*, 10, 791–803. doi:10.1016/j.promfg.2017.07.079
3. Alghamdi, S. S., John, S., Choudhury, N. R., Dutta, N. K., 2021. Additive Manufacturing of Polymer Materials: Progress, Promise and Challenges. *Polymers*, doi:10.3390/polym13050753
4. Alhijaj, M., Nasereddin, J., Belton, P., Qi, S., 2019. Impact of Processing Parameters on the Quality of Pharmaceutical Solid Dosage Forms Produced by Fused Deposition Modeling (FDM). *Pharmaceutics*, 11(12), 633–. doi:10.3390/pharmaceutics11120633
5. Alhnan, M. A., Okwuosa, T. C., Sadia, M., Wan, K.-W., Ahmed, W., Arafat, B., 2016. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 33(8), 1817–1832. doi:10.1007/s11095-016-1933-1
6. Andrews, G. P., Margetson, D. N., Jones, D. S., McAllister, M. S., Diak, O. A., 2009. Hot-melt extrusion: an emerging drug delivery technology, *Pharmaceutical Technology Europe*, vol. 21, no. 1, pp. 24–27.
7. Aprecia. Zipdose® technology. Available from: <https://aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php> (Poslednji pristup 16. Aprila 2022)
8. Awad, A., Gaisford, S., Basit, A.W., 2018. Fused Deposition Modelling: Advances in Engineering and Medicine. Basit, A.W., Gaisford, S., (Eds.), *3D Printing of Pharmaceuticals. Advances in the Pharmaceutical Sciences Series book series (AAPS, volume 31)*, pp. 107-132
9. Azad, M. A., Olawuni, D., Kimbell, G., Badruddoza, A. Z. M., Hossain, M.S., Sultana, T., 2020. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials-Process Perspective. *Pharmaceutics*, doi: 10.3390/pharmaceutics12020124.
10. Bandari, S., Nyavanandi, D., Dumpa, N., Repka, M. A., 2021. Coupling hot melt extrusion and fused deposition modeling: Critical properties for successful performance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 172, 52–63. doi:10.1016/j.addr.2021.02.006
11. Banjani, B., Vladić, G., Pál, M., Dimovski, V., Adamović, S., Delić, G., 2018. Production factors influencing mechanical and physical properties of FDM printed embossing dies. In 9th international symposium on graphic engineering and design, doi: 10.24867/GRID-2018-p28
12. Borujeni, S.H., Mirdamadian, S.Z., Varshosaz, J., Taheri, A., 2020. Three-dimensional (3D) printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile. *Cellulose* 27, 1573–1589. doi: 10.1007/s10570-019-02881-4
13. Breitenbach, J., 2002. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. , 54(2), 0–117. doi:10.1016/s0939-6411(02)00061-9
14. Brusci, M.L., 2015 .Mathematical models of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, Woodhead Publishing, 63–86. doi:10.1016/b978-0-08-100092-2.00005-9
15. Buyukgoz, G.G., Soffer, D., Defendre, J., Pizzano, G. M., Davé, R. N. 2020. Exploring tablet design options for tailoring drug release and dose via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 591, 119987. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119987
16. Calcaterra, N. E., Barrow, J. C., 2014. Classics in Chemical Neuroscience: Diazepam (Valium). *ACS Chemical Neuroscience*, 5(4), 253–260. doi:10.1021/cn5000056
17. Carlier, E., Marquette, S., Peerboom, C., Denis, L., Benali, S., Raquez, J., Amighi, K., Goole, J., 2019. Investigation of the parameters used in fused deposition modeling of poly (lactic acid)

- to optimize 3D printing sessions, *International Journal of Pharmaceutics* 565, 367–377, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.008.
18. Censi, R., Gigliobianco, M., Casadidio, C., Di Martino, P., 2018. Hot Melt Extrusion: Highlighting Physicochemical Factors to Be Investigated While Designing and Optimizing a Hot Melt Extrusion Process. *Pharmaceutics*, 10(3), 89–. doi:10.3390/pharmaceutics10030089
 19. Chapman, A., Naseri, E., Wheatley, S., Tasker, R.A., Ahmadi, A., 2020. Investigation of the Effects of Infill Pattern and Percentage on Drug Release from 3D Printed Scaffolds *c d e* 1–2.
 20. Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Battu, S. K., McGinity, J. W., Martin, C., 2007. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I., 33(9), 909–926. doi:10.1080/03639040701498759
 21. Ćwikła, G., Grabowik, C., Kalinowski, K., Paprocka, I., Ociepka, P., 2017. The influence of printing parameters on selected mechanical properties of FDM/FFF 3D-printed parts. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 227, 012033. doi:10.1088/1757-899x/227/1/012033
 22. Daminabo, S.C., Goel, S., Grammatikos, S.A., Nezhad, H.Y., Thakur, V.K., 2020. Fused deposition modeling-based additive manufacturing (3D printing): techniques for polymer material systems. *Materials Today Chemistry*, 16, 100248–. doi:10.1016/j.mtchem.2020.100248
 23. DeMerlis, C.C., Schoneker, D.R., 2003. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). *Food and Chemical Toxicology*, 41(3), 319–326, doi:10.1016/s0278-6915(02)00258-2
 24. Diaz, D. A., Colgan, S. T., Langer, C. S., Bandi, N., Likar, M. D., Van Alstine, L. 2015. Erratum to: Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *The AAPS Journal*, 18(3), 792–792. doi:10.1208/s12248-015-9835-4
 25. DrugBank online, Povidone <https://go.drugbank.com/drugs/DB11061> (Poslednji pristup 15. Aprila 2022).
 26. Đuranović, M., Obeid, S., Madžarević, M., Cvijić, S., Ibrić, S. 2020. Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on printability and drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 120053. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120053
 27. Elbadawi, M., Castro, B.M., Gavins, F. K. H., Ong, J.J., Gaisford, S., Pérez, G., Basit, A.W., Cabalar, P., Goyanes, Á. 2020. M3DISEEN: A Novel Machine Learning Approach for Predicting the 3D Printability of Medicines. *International Journal of Pharmaceutics*, 119837. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119837
 28. Espinoza, S. M., Patil, H. I., Martinez, E. S. M., Pimentel, C. R., Ige, P. P., 2019. Poly-ε-caprolactone (PCL), a promising polymer for pharmaceutical and biomedical applications: Focus on nanomedicine in cancer. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1–42. doi:10.1080/00914037.2018.1539990
 29. Evonik. Eudragit® Setting benchmarks in oral solid dosage forms since 1954. Available online: https://healthcare.evonik.com/sites/lists/NC/DocumentsHC/Evonik-Eudragit_brochure.pdf (Poslednji pristup 14. Aprila 2022).
 30. Fanous, M., Bitar, M., Gold, S., Sobczuk, A., Hirsch, S., Funding, J. O., Imanidis, G. 2021. Development of Immediate Release 3D-Printed Dosage Forms for Poorly Water-Soluble Drugs by Fused Deposition Modeling: Study of Morphology, Solid State and Dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*. 120417. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120417
 31. Farah, S., Anderson, D. G., Langer, R., 2016. Physical and Mechanical Properties of PLA, and their Functions in Widespread Applications - a Comprehensive Review. *Advanced Drug Delivery Reviews*, S0169409X16302058–. doi:10.1016/j.addr.2016.06.012
 32. Fares, H., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., Lavie, C. J., 2016. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart*, 3(2), e000473–. doi:10.1136/openhrt-2016-000473

33. Garlotta, D., 2001. A Literature Review of Poly(Lactic Acid). , 9(2), 63–84. doi:10.1023/a:1020200822435 .
34. Garzon-Hernandez, S., Garcia-Gonzalez, D., Jérusalem, A., Arias, A., 2020. Design of FDM 3D printed polymers: An experimental-modelling methodology for the prediction of mechanical properties, Mater. Design. 188, doi: [10.1016/j.matdes.2019.108414](https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108414).
35. Giorgetti, L., Issa, M. G., Ferraz, H. G., 2014. The effect of dissolution medium, rotation speed and compaction pressure on the intrinsic dissolution rate of amlodipine besylate, using the rotating disk method. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 50(3), 513–520. doi:10.1590/S1984-82502014000300009
36. Gioumouxouzis, C. I. Katsamenis, O. L., Bouropoulos, N., Fatouros, D.G., 2017. 3D printed oral solid dosage forms containing hydrochlorothiazide for controlled drug delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology, S1773224717302721–. doi:10.1016/j.jddst.2017.06.008
37. Goole, J., Amighi, K., 2016. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. International Journal of Pharmaceutics, 376–394, S0378517315304622–. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.12.071
38. Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Basit, A. W., Gaisford, S. 2014. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. International Journal of Pharmaceutics. 476(1-2), 88–92. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.09.044
39. Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Hatton, G. B., Gaisford, S., Basit, A. W. 2015a. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 89, 157–162. doi:10.1016/j.ejpb.2014.12.003
40. Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A. W., Gaisford, S., 2016a. 3D Scanning and 3D Printing as Innovative Technologies for Fabricating Personalized Topical Drug Delivery Systems. Journal of Controlled Release, S0168365916303145–. doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.034
41. Goyanes, A., Kobayashi, M., Martínez-Pacheco, R., Gaisford, S., Basit, A. W., 2016b. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. International Journal of Pharmaceutics, 514(1), 290–295. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.06.021
42. Goyanes, A., Martinez, P. R., Buanz, A., Basit, A. W., Gaisford, S., 2015b. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. International Journal of Pharmaceutics, S0378517315003890–. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.069
43. Gross, B. C., Erkal, J. L., Lockwood, S. Y., Chen, C., Spence, D. M., 2014. Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. Analytical Chemistry, 86(7), 3240–3253. doi:10.1021/ac403397r .
44. Grunhagen, H. H., and Muller, O., 1995. Melt extrusion technology. Pharmaceutical Manufacturing International, vol. 1, pp. 167–170.
45. Haaf, F., Sanner, A., Straub, F., 1985. Polymers of n-vinylpyrrolidone: synthesis, characterization and uses, Polymer Journal. 17, 143–152, doi:10.1295/polymj.17.143
46. Hardung, H., Djuric, D., Ali, S., 2010. Combining HME & solubilization: Soluplus®—The solid solution. Drug Delivery Technology, 10, 20–27.
47. Hsiao, W. K., Lorber, B., Reitsamer, H., Khinast, J., 2017. 3D printing of oral drugs: A new reality or hype? Expert Opinion on Drug Delivery, 17425247.2017.1371698–. doi:10.1080/17425247.2017.1371698
48. Hussain, A., Mahmood, F., Arshad, M. S., Abbas, N., Qamar, N., Mudassir, J., Farhaj, S., Nirwan, J.S., Ghorri, M. U., 2020. Personalised 3D Printed Fast-Dissolving Tablets for

- Managing Hypertensive Crisis: In-Vitro/In-Vivo Studies. *Polymers*, 12(12), 3057. doi:10.3390/polym12123057
49. Ibrić, S., Djuriš, J., Parojčić, J., Djurić, Z. 2012. Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics*, 4 (4), 531-550. doi:10.3390/pharmaceutics4040531
 50. Ibrić, S., Jovanovi, M., Djuri, Z., Parojči, J., Solomun, L. 2002. The application of generalized regression neural network in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit® RS PO as matrix substance. *Journal of Controlled Release*, 82 (2-3), 213-222. doi:10.1016/S0168-3659(02)00044-5
 51. Joshi, M., 2013. Role of eudragit in targeted drug delivery. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 5: 58-62.
 52. Kadry, H., Al-Hilal, T. A., Keshavarz, A., Alam, F., Xu, C., Joy, A., Ahsan, F. 2018. Multi-purposable filaments of HPMC for 3D printing of medications with tailored drug release and timed-absorption. *International Journal of Pharmaceutics*, 544(1), 285–296. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.010
 53. Klein, G. T., Lu, Y., Wang, M. Y., 2013. 3D Printing and Neurosurgery—Ready for Prime Time?. *World Neurosurgery*, 80(3-4), 233–235. doi:10.1016/j.wneu.2013.07.009
 54. Konta, A. A., García-Piña, M., Serrano, D. R., 2017. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful?. *Bioengineering*, 4(4), 79–. doi:10.3390/bioengineering4040079
 55. Korte, C., Quodbach, J. 2018a. 3D-Printed Network Structures as Controlled-Release Drug Delivery Systems: Dose Adjustment, API Release Analysis and Prediction. *AAPS PharmSciTech*. 19(8), 3333-3342. doi:10.1208/s12249-018-1017-0
 56. Korte, C., Quodbach, J. 2018b. Formulation development and process analysis of drug-loaded filaments manufactured via hot-melt extrusion for 3D-printing of medicines. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(10), 1117-1127. doi:10.1080/10837450.2018.
 57. Kotta, S., Nair, A., Alsabeelah, N., 2018. 3D Printing Technology in Drug Delivery: Recent Progress and Application. *Current Pharmaceutical Design*, 24(42), 5039–5048. doi:10.2174/1381612825666181206123828
 58. Kurakula, M., Rao, K. G.S.N., 2020. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 102046–. doi:10.1016/j.jddst.2020.102046
 59. LaFontaine, J. S., McGinity, J. W., Williams, R. O., 2016. Challenges and Strategies in Thermal Processing of Amorphous Solid Dispersions: A Review. *AAPS PharmSciTech*, 17(1), 43–55. doi:10.1208/s12249-015-0393-y
 60. Lamichhane, S., Park, J. B., Sohn, D. H., Lee, S. 2019. Customized Novel Design of 3D Printed Pregabalin Tablets for Intra-Gastric Floating and Controlled Release Using Fused Deposition Modeling. *Pharmaceutics*, 11(11), 564. doi:10.3390/pharmaceutics11110564
 61. Li, Q., Wen, H., Jia, D., Guan, X., Pan, H., Yang, Y., Yu, S., Zhu, Z., Xiang, R., Pan, W., 2017. Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 525(1), 5–11. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.03.066
 62. Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M., Mülhaupt, R., 2017. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chemical Reviews*, acs.chemrev.7b00074–. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00074

63. Long, J., Gholizadeh, H., Lu, J., Bunt, C., Seyfoddin, A., 2017. Application of fused deposition modelling (FDM) Method of 3D printing in drug delivery. *Current Pharmaceutical Design* 23 (3): 433–439. doi: 10.2174/1381612822666161026162707.
64. Lu, M., 2018. Novel Excipients and Materials Used in FDM 3D Printing of Pharmaceutical Dosage Forms. *3D 4D Print. Biomed. Appl.* 211–237. Doi:10.1002/9783527813704.ch9
65. Madla, C.M., Trenfield, S.J., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A.W., 2018. 3D Printing technologies, Implementation and Regulation: An Overview (Eds.), *3D Printing of Pharmaceuticals. Advances in the Pharmaceutical Sciences Series book series (AAPS, volume 31)*, pp. 21- 40.
66. Madzarevic, M., Medarevic, D., Vulovic, A., Sustersic, T., Djuris, J., Filipovic, N., Ibric, S. 2019. Optimization and prediction of ibuprofen release from 3D DLP printlets using artificial neural networks. *Pharmaceutics*, 11 (10), 544. doi:10.3390/pharmaceutics11100544
67. Maniruzzaman, M., Boateng, J. S., Snowden, M. J., Douroumis, D., 2012. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–9. doi:10.5402/2012/436763
68. Mathew, E., Pitzanti, G., Larrañeta, E., Lamprou, D. A. 2020. 3D Printing of Pharmaceuticals and Drug Delivery Devices. *Pharmaceutics*, 12(3), 266. doi:10.3390/pharmaceutics12030266
69. Matijašić, G., Gretić, M., Kezerić, K., Petanjek, J., Vukelić, E., 2019. Preparation of Filaments and the 3D Printing of Dronedarone HCl Tablets for Treating Cardiac Arrhythmias. *AAPS PharmSciTech*, 20(8), 310–. doi:10.1208/s12249-019-1522-9
70. Mazzanti, V., Malagutti, L., Mollica, F., 2019. FDM 3D Printing of Polymers Containing Natural Fillers: A Review of their Mechanical Properties. *Polymers*, 11(7), 1094–. doi:10.3390/polym11071094
71. Meena, A., Parikh, T., Gupta, S. S., Serajuddin A. T. M., 2014. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion, II: cellulosic polymers. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 5(1):46–55.
72. Merck, Ethyl cellulose <https://www.sigmaaldrich.com/RS/en/product/usp/1265504> (Poslednji pristup 12. Februara 2022)
73. Miletić, T., Ibrić, S., Durić, Z. 2014. Combined Application of Experimental Design and Artificial Neural Networks in Modeling and Characterization of Spray Drying Drug: Cyclodextrin Complexes Drying Technology, 32(2), 167-179. doi:10.1080/07373937.2013.811593
74. Millen, N., Kovačević, A., Djuriš, J., Ibrić, S. 2020. Machine Learning Modeling of Wet Granulation Scale-up Using Particle Size Distribution Characterization Parameters *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 15 (4), 535-546. doi:10.1007/s12247-019-09398-0
75. Morales, J. O., McConville, J. T., 2011. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. , 77(2), 0–199. doi:10.1016/j.ejpb.2010.11.023
76. Nasereddin, J. M., Wellner, N., Alhijaj, M., Belton, P., Qi, S., 2018. Development of a Simple Mechanical Screening Method for Predicting the Feedability of a Pharmaceutical FDM 3D Printing Filament. *Pharmaceutical Research*, 35(8), 151–. doi:10.1007/s11095-018-2432-3
77. Nukala, P. K., Palekar, S., Solanki, N., Fu, Y., Patki, M., Sohatee, A. A., Trombetta, L., Patel, K. 2019. Investigating the application of FDM 3D printing pattern in preparation of patient-tailored dosage forms. *Journal of 3D Printing in Medicine*. 3(1), 23-37. doi:10.2217/3dp-2018-0028
78. Nutrition and Biosciences [https://www.pharma.dupont.com/pharmaceutical-brands/affinisol.html#:~:text=AFFINISOL%E2%84%A2%20HPMC%20HME%20is,ASDs\)%20with%20poorly%20soluble%20APIs](https://www.pharma.dupont.com/pharmaceutical-brands/affinisol.html#:~:text=AFFINISOL%E2%84%A2%20HPMC%20HME%20is,ASDs)%20with%20poorly%20soluble%20APIs). (Poslednji pristup 25. Julia 2022).

79. Okwuosa, T.C., Pereira, B.C., Arafat, B., Cieszynska, M., Isreb, A., Alhnan, M.A., 2017. Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy. *Pharm. Res.* 34, 427–437. doi: [10.1007/s11095-016-2073-3](https://doi.org/10.1007/s11095-016-2073-3)
80. Okwuosa, T.C., Stefaniak, D., Arafat, B., Isreb, A., Wan, K. W., Alhnan, M. A., 2016. A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets. *Pharmaceutical Research*, 33(11), 2704–2712. doi:10.1007/s11095-016-1995-0
81. Palekar, S., Nukala, P. K., Mishra, S. M., Kipping, T., Patel, K. 2018. Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen. *International Journal of Pharmaceutics*. 556, 106-116. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.11.062
82. Papich, M. G., Martinez, M. N., 2015. Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs: Challenges and Pitfalls. *The AAPS Journal*, 17(4), 948–964. doi:10.1208/s12248-015-9743-7
83. Parulski, C., Jennotte, O., Lechanteur, A., Evrard, B., 2021. Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: Where are we now? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 175, 113810. doi:10.1016/j.addr.2021.05.020
84. Patil, H., Tiwari, R. V., Repka, M. A., 2016. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 17(1), 20–42. doi:10.1208/s12249-015-0360-7
85. Pereira, G. G., Figueiredo, S., Fernandes, A. I., Pinto, J. F., 2020. Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. *Pharmaceutics*, 12(9), 795–. doi:10.3390/pharmaceutics12090795
86. Pietrzak, K., Isreb, A., Alhnan, M. A., 2015. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, S0939641115003306–. doi:10.1016/j.ejpb.2015.07.027
87. Pires, F. Q., Alves-Silva, I., Pinho, L. A. G., Chaker, J. A., Sa-Barreto, L. L., Gelfuso, G. M., Gratieri, T., Cunha-Filho, M., 2020. Predictive models of FDM 3D printing using experimental design based on pharmaceutical requirements for tablet production. *International Journal of Pharmaceutics*, 119728. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.11972
88. Prasad, E., Islam, M. T., Goodwin, D. J., Megarry, A. J., Halbert, G. W., Florence, A. J., Robertson, J., 2019. Development of a Hot-Melt Extrusion (HME) process to produce drug loaded Affinisol™ 15LV filaments for Fused Filament Fabrication (FFF) 3D printing. *Additive Manufacturing*, S2214860418307875–. doi:10.1016/j.addma.2019.06.027
89. Prasad, L. K., Smyth, H., 2015. 3D Printing Technologies for Drug Delivery: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1–35. doi:10.3109/03639045.2015.1120743
90. Pyteraf, J., Jamróz, W., Kurek, M., Szafraniec-Szczęsny, J., Kramarczyk, D., Jurkiewicz, K., Knapik-Kowalczyk, J., Tarasiuk, J., Wroński, S., Paluch, M., Jachowicz, R., 2021. How to obtain the maximum properties flexibility of 3d printed ketoprofen tablets using only one drug-loaded filament? *Molecules* 26. doi: [10.3390/molecules26113106](https://doi.org/10.3390/molecules26113106)
91. Rahim, T. N. A., T., Abdullah, A. M., Md Akil, H., 2019. Recent Developments in Fused Deposition Modeling-Based 3D Printing of Polymers and Their Composites. *Polymer Reviews*, 1–36. doi:10.1080/15583724.2019.1597883
92. Repka, M. A., Shah, S., Lu, J., Maddineni, S., Morott, J., Patwardhan, K., Mohammed, N. N., 2012. Melt extrusion: process to product. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(1), 105–125. doi:10.1517/17425247.2012.642365
93. Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition, Pharmaceutical Press, 564-565.

94. Saboori, A., Aversa, A., Marchese, G., Biamino, S., Lombardi, M., Fino, P., 2019. Application of Directed Energy Deposition-Based Additive Manufacturing in Repair. *Applied Sciences*, 9(16), 3316–. doi:10.3390/app9163316
95. Sakellariou, P., Rowe, R.C., White, E.F.T., 1985. The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating. *International Journal of Pharmaceutics*, 27(2-3), 267–277. doi:10.1016/0378-5173(85)90075-4
96. Sažetak Karakteristika Leka (SKL) – Amlodipin https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-01961-18-001.pdf (Poslednji pristup 25. Julia 2022)
97. Sažetak Karakteristika Leka (SKL) – Diazepam https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-02023-18-001.pdf (Poslednji pristup 25. Julia 2022)
98. Sharma, V., Shaik, K. M., Choudhury, A., Kumar, P., Kala, P., Sultana, Y., Shukla, R., Kumar, D., 2021. Investigations of process parameters during dissolution studies of drug loaded 3D printed tablets. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 235(5), 523–529. doi:10.1177/0954411921993582
99. Sheoran, A. J., Kumar, H., 2019. Fused Deposition modeling process parameters optimization and effect on mechanical properties and part quality: Review and reflection on present research, *Mater. Today Proc.* 21, 1659–1672, doi: [10.1016/j.matpr.2019.11.296](https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.11.296).
100. Shi, K., Salvage, J.P., Maniruzzaman, M., Nokhodchi, A., 2021. Role of release modifiers to modulate drug release from fused deposition modelling (FDM) 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 597, 120315. Doi: [10.1016/j.ijpharm.2021.120315](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120315)
101. Singhal, S., Lohar, V. K., and Arora, V., 2011. Hot-melt extrusion technique, *WebmedCentral Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, no. 1, Article ID 001459.
102. Sinha, V. R., Bansal, K., Kaushik, R., Kumria, R., Trehan, A. 2004. Poly--caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*. 278, 1–23. Doi: [10.1016/j.ijpharm.2004.01.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.01.044).
103. Skowrya, J., Pietrzak, K., Alhnan, M.A., 2014. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 5–11. Doi: [10.1016/j.ejps.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009)
104. Tagami, T., Fukushige, K., Ogawa, E., Hayashi, N., Ozeki, T., 2017. 3D Printing Factors Important for the Fabrication of Polyvinylalcohol Filament-Based Tablets. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(3), 357–364. doi:10.1248/bpb.b16-00878
105. Thakkar, R., Pillai, A. R., Zhang, J., Zhang, Y., Kulkarni, V., Maniruzzaman, M., 2020. Novel On-Demand 3-Dimensional (3-D) Printed Tablets Using Fill Density as an Effective Release-Controlling Tool. *Polymers*, 12(9), 1872–. doi:10.3390/polym12091872
106. Thakral, S., Thakral, N. K., Majumdar, D. K., 2013. Eudragit®: a technology evaluation. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(1), 131–149. doi:10.1517/17425247.2013.736962
107. Trenfield, S.J., Madla, C.M., Basit, A.W., Gaisford, S., 2018. The Shape of Things to Come: Emerging Applications of 3D Printing in Healthcare (Eds.), *3D Printing of Pharmaceuticals. Advances in the Pharmaceutical Sciences Series book series (AAPS, volume 31)*, pp. 1-19.
108. Ultimaker Support <https://support.ultimaker.com/hc/en-us/articles/360012607079-Infill-settings> (Poslednji pristup 6. Decembra 2021).
109. Venâncio, N., Pereira, G.G., Pinto, J.F., Fernandes, A.I., 2021. Influence of the Infill Geometry of 3D-Printed Tablets on Drug Dissolution. *Medical Sciences Forum*, 5, 15. Doi: [10.3390/msf2021005015](https://doi.org/10.3390/msf2021005015)

110. Verreck, G., 2012. The influence of plasticizers in hot-melt extrusion. In: Douroumis D, editor. Hot-melt extrusion: Pharmaceutical Applications. 1st ed. UK: John Wiley & Sons, Ltd; p. 93–112. doi:10.1002/9780470711415.ch5
111. Verstraete, G., Samaro, A., Grymonpré, W., Vanhoorne, V., Van Snick, B., Boone, M.N., Hellemans, T., Van Hoorebeke, L., Remon, J.P., Vervaet, C., 2017. 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes. *International Journal of Pharmaceutics*, S0378517317311298–. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.12.002
112. Vert, M., Li, S. M., Spenlehauer, G., Guerin, P., 1992. Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 3, 432–446. Doi: 10.1007/BF00701240.
113. Wasilewska, K., Winnicka, K., 2019. Ethylcellulose—A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. *Materials*, 12(20), 3386–. doi:10.3390/ma12203386
114. Wei, C., Solanki, N. G., Vasoya, J. M., Shah, A. V., Serajuddin, A. T. M., 2020. Development of 3D Printed Tablets by Fused Deposition Modeling Using Polyvinyl Alcohol as Polymeric Matrix for Rapid Drug Release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 109(4), 1558-1572. doi:10.1016/j.xphs.2020.01.015
115. Xu, X., Zhao, J., Wang, M., Wang, L., Yang, J., 2019. 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles 1–8. *Scientific Reports*, 9(1) doi: [10.1038/s41598-019-48921-8](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48921-8)
116. Yadav, D., Chhabra, D., Garg, K.R., Ahlawat, A., Phogat, A., 2019. Optimization of FDM 3D printing process parameters for multi-material using artificial neural network. *Materials Today: Proceedings*. 21, 1583-1591 doi:10.1016/j.matpr.2019.11.225
117. Yang, Y., Wang, H., Li, H., Ou, Z., Yang, G., 2018. 3D printed tablets with internal scaffold structure using ethyl cellulose to achieve sustained ibuprofen release. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, S0928098718300058–. doi:10.1016/j.ejps.2018.01.005
118. Zhang, J., Feng, X., Patil, H., Tiwari, R. V., Repka, M. A., 2017b. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 519(1-2), 186–197. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.12.049
119. Zhang, J., Yang, W., Vo, A. Q., Feng, X., Ye, X., Kim, D. W., Repka, M. A. (2017a). Hydroxypropyl Methylcellulose-based Controlled Release Dosage by Melt Extrusion and 3D Printing: Structure and Drug Release Correlation. *Carbohydrate Polymers*, S0144861717309360–. doi:10.1016/j.carbpol.2017.08.058

7. PRILOZI

7.1. Spisak radova koji čine deo doktorske disertacije

Obeid, S., Madžarević, M., Krkobabić, M., & Ibrić, S. (2021). Predicting drug release from diazepam FDM printed tablets using deep learning approach: Influence of process parameters and tablet surface/volume ratio. *International Journal of Pharmaceutics*, 601, 120507. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120507

Obeid, S., Madžarević, M., & Ibrić, S. (2021). Tailoring amlodipine release from 3D printed tablets: Influence of infill patterns and wall thickness. *International Journal of Pharmaceutics*, 610(8):121261. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121261

7.2. Biografija autora

Samih Obeid, državljanka Republike Sirije, rođena je 31.01.1995. godine u Amanu, Jordan. Zahvaljujući očevom diplomatskom radu imala je priliku da studira u različitim zemljama u svetu pohađajući osnovnu školu 'Norword Green Public School' u Velikoj Britaniji od 2000. do 2004. godine i nastavila u Damasku, Sirija, u 'Syrian Modern School' od 2005. do 2006. U Tunisu, Tunis, pohađala je srednju školu 'Arabic school' 2006. do 2011. godine. U Damasku, Sirija, pohađala je školu 'Omar Ben Abd Alaziz' i stekla diplomu srednje škole. Studije farmacije pohađala je od 2012. do 2017. godine. Diplomirala je juna 2017. godine na Medicinskom fakultetu, odsek Farmacija, Univerziteta u Novom Sadu u Srbiji sa prosečnom ocenom 9.40 i ocenom 10 na završnom ispitu, stekavši akademski naziv magistar farmacije. Dobila je stipendiju (Svet u Srbiji) i doktorske studije je upisala akademske 2018/2019. godine na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, modul Farmaceutska tehnologija. Državni ispit za dobijanje licence za magistra farmacije u Siriji je položila juna 2021. godine. Govori arapski, engleski i srpski jezik. Dobitnik je Godišnje nagrade Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, za najboljeg studenta doktorskih akademskih studija u 2021. godini.

Samih Obeid, a citizen of the Republic of Syria was born in 31.01.1995 in Amman, Jordan. Due to her father's work as a diplomat she had the opportunity to study in different countries around the world as she studied Primary school in 'Norword Green Public school' in Great Britain from 2000 to 2004 and continued in Damascus, Syria, in 'Syrian Modern School' from 2005 to 2006. In Tunis, Tunisia she studied High school from 2006 to 2011 in 'the Arabic school'. In Damascus, Syria she studied in 'Omar Ben Abd Alaziz School' and achieved High School Certificate. She studied Pharmacy from 2012 to 2017. She graduated in June 2017 at Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, University of Novi Sad in Serbia with an average grade 9.40 and with grade 10 at final exam, acquiring academic title MASTER IN PHARMACY. She was granted a scholarship (World in Serbia) and she enrolled in doctoral studies in 2018/2019 in Pharmaceutical technology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, module Pharmaceutical Technology. She passed the Syrian National exam in June, 2021. She Speaks Arabic, English and Serbian language. She achieved the Annual award of the Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, for the best student of doctoral academic studies in 2021.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Samiha Obeid
Број индекса 16/2018

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Ispitivanja uticaja dizajna modela i parametara 3D štampe
na brzinu rastvaranja lekovite supstance iz tablete dobijenih
tehnikom deponovanja istopljenog filameta.

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 23.6.2022

Потпис аутора



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Samiha Obeid

Број индекса 16/2018

Студијски програм Doktorske Akademske Studije, Farmaceutska

Наслов рада Ispitivanja uticaja dizajna modela i parametara 3D štampe na brzinu rastvaranja lekovite supstance iz tablete dobijenih

Ментор Dr Sc. Svetlana Ibrić tehnikom deponovanja istopljenog filameta

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 23.6.2022.

Потпис аутора



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Испитивања утицаја дизајна модела и параметара 3D штампе на брзину раствања лековите супстанце из tablete добијених техником депоновања истопљеног филamenta
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

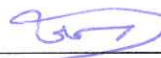
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 23.6.2022

Потпис аутора



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.