



G. Matijašić*

Sveučilište u Zagrebu
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Marulićev trg 19
10 000 Zagreb

Super-H kapsula – 3D-tiskana kapsula s više odjeljaka za kontroliranu dostavu djelatne tvari

Uvod

3D-tisak u farmaceutskoj industriji novi je trend koji daje bezbrojne mogućnosti u prilagođavanju doziranja lijekova prema potrebama pacijenata. Proizvodnja oralnih doziranih oblika 3D-tiskom ne može s ekonomskog aspekta konkurirati konvencionalnim metodama masovne proizvodnje. Međutim, osnovne prednosti 3D-tiskanja leže u proizvodnji malih količina lijekova, od kojih svaki ima prilagođenu dozu, oblik, veličinu i karakteristike oslobađanja.¹ Takva proizvodnja lijekova smatra se korakom u personaliziranom pristupu liječenju u kojem se “osluškuju” potrebe pojedinog pacijenta. Godine 2015. odobrena je i komercijalizirana prva 3D-tiskana tableta za liječenje epilepsije (Spritam®).² Ta se tehnologija ubrzano širi u farmaceutskoj industriji, tako da danas postoji već desetak farmaceutskih proizvoda (Kaletra, Abbott; Rezulin, Pfizer), implantata (Ozurdex, Alorgan) te medicinskih pomagala (Nuvaring, Merck). Nove trendove potvrđuje i akt koji donosi američka Agencija za hranu i lijekove, s uputama o tehničkim zahtjevima u proizvodnji medicinskih naprava aditivnom tehnologijom.³ Prihvaćanjem inovativnih tehnologija poput 3D-tiska farmaceutska industrija mogla bi doživjeti revoluciju u proizvodnji.

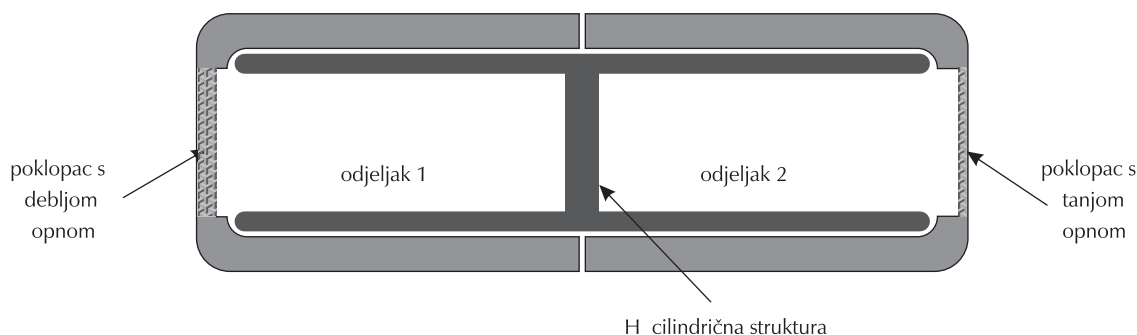
Put od ideje do kapsule

Ideja o 3D-tiskanju tableta na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije započela je prije gotovo dvije godine entuzijazmom Matije Gretića, mag. ing. cheming., asistenta u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. Prvobitna ideja zvučala je jednako zanimljivo kao i nedostižno s obzirom na postojeću

opremu i financiranje. Međutim, prva tableta ipak je otisnuta na opremi kolege Domagoja Vrsaljka kao i na 3D-printerima kućne izrade Marka Kranjčića i Tina Rahelića. Probni otisci napravljeni su upotrebom tehnologije taložnog sraščivanja (FDM) i komercijalno dostupnim polimerima koji nisu bili pogodni za oralno doziranje zbog svoje otpornosti na uvjete u gastrointestinalnom sustavu. Tako je započeo naš put u primjeni 3D-tiska u farmaceutskoj industriji i razvoju personaliziranih oralnih doziranih oblika. Istraživanje je krenulo u dva smjera. Prvi uključuje razvoj farmaceutskih materija za 3D-tisak. To su materijali u obliku tzv. *filamenata* u koje je ugrađena djelatna tvar (API, engl. *active pharmaceutical ingredient*), a FDM tehnologijom moguće je proizvesti dozirni oblik. Drugi je dio istraživanja usmjeren na razvoj novih modela (dozirni oblik) koji će omogućiti kontrolu oslobađanja sadržaja samo svojom geometrijom, bez potrebe za dodatkom pomoćnih tvari nužnih za konvencionalne formulacije. Takvi oblici sadržavali bi jednu djelatnu tvar ili njih nekoliko, ovisno o geometriji, ali i potrebama pacijenata za doziranjem. Od ideje do realizacije i potvrde primjenjivosti modela nizom ispitivanja *in vitro*, prošlo je dosta vremena zbog opsega istraživanja, ali i nedostatnih resursa. U različitim su fazama istraživanja bili uključeni i studenti u okviru završnih i diplomskih radova, a posebno je važno istaknuti doprinose Anne Poropat i Josipa Vinčića, koji su radili upravo na razvoju *Super-H kapsule*.

Super-H kapsula

Model kapsule, koji je nazvan *Super-H* zbog svoje strukture (slika 1), pokazao se pogodnim za istovremenu dostavu dviju djelatnih tvari kao i kontrolu vremena njihovog oslobađanja.



Slika 1 – Presjek *Super-H kapsule*

* Prof. dr. sc. Gordana Matijašić
e-pošta: gmatijas@fkit.hr

Super-H capsule
Multicompartmental 3D printed capsule for controlled drug delivery

Authors:
 GORDANA MATIJAŠIĆ
 e-mail: gmatija@pki.hr
 MATIJA GRETIĆ
 e-mail: mgreti@pki.hr
 ANNA POROPAT
 e-mail: aporopat@pki.hr
 JOSIP VINČIĆ
 e-mail: jvincic@pki.hr

PRETIMEX
 University of Zagreb
 Faculty of Chemical Engineering and Technology
 Marulić trg 15, HR-10000 Zagreb
 Phone: +385 1 6091 281
 Fax: +385 1 4097 200
 e-mail: office@pki.hr
 web: http://www.pki.hr

The Super-H capsule is designed for controlled delivery of the active pharmaceutical ingredient (API). It is printed using the fused deposition modeling 3D printer, and poly(vinyl alcohol) as a printing material. The Super-H capsule comprises three separate parts: a central cylindrical H-structure and two caps with membranes of different thickness. The capsule has a diameter of 11.2 mm and a length 19.4 mm. Figure 1. shows the cross-section of Super-H capsule. CAD model with dimensions is shown in the Figure 2. Due to the different membrane thickness it is possible to control the moment of drug release.

Figure 1. Diagram of the Super-H capsule structure showing: Lijevi poklopac / Left cap, Desni poklopac / Right cap, Odjeljak I / Compartment I, Odjeljak II / Compartment II, 0.5 mm opna / 0.5 mm membrane, 0.3 mm opna / 0.3 mm membrane, H cilindrična struktura (baza) / Central cylindrical H-structure (body).

Figure 2. Diagram showing the printing process: Izbočina / Ridge (11.2 mm diameter), Pregrada debljine 1.5 mm / Spacing thickness 1.5 mm, Udobljenje / Dent, Poklopac / Cap, H-struktura baze / H-structure.

Organized by:
 ZAGREB INVENTORS ASSOCIATION

Supported by:
 THE CITY OF ZAGREB
 CROATIAN CHAMBER OF ECONOMY

Slika 2 – Posterska prezentacija inovacije na Sajmu MTE 2019



Slika 3 – Matija Gretić s osvojenim priznanjima

Kapsula je tiskana upotrebom 3D-printera tehnologijom taložnog sraščivanja (FDM), a kao materijal je upotrijebljen poli(vinil-alkohol). *Super-H kapsula* sastoji se od tri odvojena dijela: središnje cilindrične H-strukture i dva poklopca s opnama različite debljine. Odabir odgovarajuće opne omogućuje odabir trenutka u kojemu će doći do oslobađanja sadržaja jednog spremnika. Vrijeme oslobađanja moguće je predvidjeti ovisno o debljini opne na temelju predloženog matematičkog modela. Nadalje, prednost *Super-H kapsule* je njezina modularnost jer je na istu bazu (H-struktura) moguće kombinirati poklopce različite debljine opni, te na taj način postići različita vremena oslobađanja za pojedinu djelatnu tvar. Ispitivanja *in vitro* provedena su i u biorelevantnim fluidima koji simuliraju različite uvjete u probavnom traktu.

Priznanje

Rezultate istraživanja predstavio je Savez inovatora Zagreba u suradnji s Hrvatskim savezom inovatora i Hrvatskom gospodarskom komorom na Sajmu inovacija MTE 2019 koji se održao od 21. do

23. veljače 2019. u Kuala Lumpuru, Malezija (slika 2). Inovacija je osvojila zlatnu medalju Sajma kao i dvije posebne nagrade: Zlatnu medalju saveza najboljih inovatora Saudijske Arabije HUIF i Posebnu nagradu Malezijskog saveza inovatora MACRI (slika 3). Inovatori Gordana Matijašić, Matija Gretić, Anna Poropat i Josip Vinčić primili su priznanja u Savezu inovatora Zagreba.

Literatura

1. S. J. Trenfield, A. Awad, A. Goyanes, S. Gaisford, W. A. Basit, 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care, *Trends Pharmacol. Sci.* **39** (2018) 440–451, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006>.
2. URL: <https://www.spritam.com/#/patient/> (pristup 18. 3. 2019.)
3. U.S. Food and Drug Administration, Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, December 2017.