



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

# **Vaistų 3D spausdinimo technologijos optimizavimas**

Baigiamasis magistro projektas

---

**Gintarė Janulevičiūtė**

Projekto autorė

**vyr.m.dr. Edvinas Krugly**

Vadovas

---

**Kaunas, 2021**



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

## **Vaistų 3D spausdinimo technologijos optimizavimas**

Baigiamasis magistro projektas

Chemijos inžinerija (6211EX020)

---

**Gintarė Janulevičiūtė**

Projekto autorė

**vyr.m.dr. Edvinas Krugly**

Vadovas

**vyr.m.d. Tadas Prasauskas**

Recenzentas

---

**Kaunas, 2021**



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

Gintarė Janulevičiūtė

## **Vaistų 3D spausdinimo technologijos optimizavimas**

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama(s) kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi(s) Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – Universitetas) intelektualinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei Universiteto akademinės etikos kodekse nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjęs (-usi);
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Universitete galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta(s) iš Universiteto, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Gintarė Janulevičiūtė

*Patvirtinta elektroniniu būdu*



## Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Tvirtinu:  
Cheminės technologijos fakulteto dekanas  
prof. K. Baltakys

Suderinta:  
Aplinkosaugos technologijos katedra  
Doc. Violeta Kaunelienė

Dekano potvarkis Nr. ST18-F-02-03, 2021-04-15

2021 m. vasario mėn. 25 d.

### Baigiamojo magistro projekto užduotis

Projekto tema	Vaistų 3D spausdinimo technologijos optimizavimas	
Darbo tikslas ir uždaviniai	Darbo tikslas – naudojant 3D spausdintuvą, pagaminti teofilino tabletes ir palyginti su tradiciniu būdu pagamintų tablečių charakteristikomis.  Darbo uždaviniai: <ol style="list-style-type: none"><li>1. parinkus teofilino tablečių matricą pagaminti tabletes, su skirtingoms polimero ir plastifikatoriaus sudėtimis;</li><li>2. įvertinti pagamintų tablečių mechanines savybes;</li><li>3. išanalizuoti gautų tablečių masės, skersmens ir pločio vidutinį pasiskirstymą ir atlikti statistinių duomenų analizę;</li><li>4. išanalizuoti Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektrus, termogravimetrinės analizės termogramas, difrakcines kreives ir įvertinti tablečių matricos molekulinis virsmus;</li><li>5. atlikti teofilino atsipalaidavimo kinetikos analizę.</li></ol>	
Reikalavimai ir sąlygos	Turi būti visos privalomos baigiamojo projekto sudėtinės dalys kaip nurodyta dekanu 2021 m. vasario 24 d. potvarkiu Nr. V25-02-03 patvirtintuose „Pirmosios pakopos Cheminė technologija ir inžinerija ir antrosios pakopos Chemijos inžinerija studijų programų baigiamųjų projektų rengimo ir gynimo metodiniuose reikalavimuose“.	
Vadovas	vyr.m.dr. Edvinas Krugly (vadovo pareigos, vardas, pavardė, parašas)	2021-02-25 (data)
Užduotį gavau:	Gintarė Janulevičiūtė (studento vardas, pavardė)	2021-02-25 (parašas, data)

Janulevičiūtė Gintarė. Vaistų 3D spausdinimo technologijos optimizavimas. Magistro baigiamasis projektas / vadovas dr. Edvinas Krugly; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis: Inžinerijos mokslai, Chemijos inžinerija.

Reikšminiai žodžiai: adityvinė gamyba, vaistai, teofilinas, farmacija.

Kaunas, 2021. 66 p.

### **Santrauka**

Pramoniniu būdu gaminamos geriamosios tabletės pasižymi šalutiniais poveikiais, kuriais skundžiasi, įvairaus amžiaus grupių pacientai, bei žmonės, kuriems reikalingos skirtingų vaistų dozės. Nustatyta, kad 35-40 % visų mirčių lemia neatsakingas vaistų vartojimo ir tų vaistų sukelti šalutiniai poveikiai. Šio darbo tikslas parodyti adityvinės gamybos privalumus ir galimybes individualių vaistų gamyboje.

Tiriamąjį darbo metu pateikiami palyginamieji tyrimai tarp rankiniu būdu pagamintų ir 3D atspausdintų tablečių. Darbe aprašomos suformuotos teofilino tabletės, parenkant skirtingas sorbitolio, laktozės, manitolio ir polivinilo alkoholio sudėtis. Ištyrus pagamintų teofilino tablečių mechanines savybes nustatyta, kad 3D būdu atspausdintos tabletės yra labiau atsparios dilumui. Mechaniškai tvirčiausios rankiniu būdu pagamintos tabletės yra, kai naudojama 35 % polivinilo alkoholio (mol.masė 83 tūkst.) ir 20 % laktozės. 3D spausdinimo būdu pagamintos tabletės yra tvirčiausios, kai naudojama 40 % polivinilo alkoholio (mol.masė 85 tūkst.) ir 15 % sorbitolio, taip pat naudojant 35 % polivinilo alkoholio (mol.masė 20-30 tūkst.) ir 20 % laktozės. Išanalizavus Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektrus, termogravimetrinės analizės termogramas ir Rentgeno difraktometrijos duomenis, nustatyta, kad medžiagų molekulės yra stabilios apdorojamoje 30 °C 3D spausdinimo temperatūroje. Neaptikta jokių specifinių pokyčių junginių struktūrose bei tablečių formavimo metu, cheminė sudėtis nekinta. Ištyrus teofilino tablečių atsipalaidavimo kinetika, nustatyta, kad per 30 min atsipalaiduoja 61,8 % teofilino ir išvengiama staigaus vaisto atpalaidavimo.

Janulevičiūtė Gintarė. Optimization of Pharmaceutical 3D Printing. Master's Final Degree Project / supervisor dr. Edvinas Krugly; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Study field and area: Engineering Sciences, Chemical Engineering.

Keywords: additive manufacturing, drugs, theophylline, pharmacy.

Kaunas, 2021. 66 p.

### **Summary**

Industrially produced oral tablets have side effects that are complained of by patients of all ages, as well as people who need different doses of medication. It has been found that 35-40% of all deaths are caused by irresponsible drug uses. The aim of this work is to show the advantages and possibilities of additive manufacturing in the personalized medicines.

The research study presents comparative studies between hand-made and 3D-printed tablets and describes the formed theophylline tablets by selecting different compositions of sorbitol, lactose, mannitol and polyvinyl alcohol. The analysis of the mechanical properties of the produced theophylline tablets showed that 3D-printed tablets are more resistant to abrasion. The mechanically strongest hand-made tablets are when 35% polyvinyl alcohol (83K) and 20% lactose are used. Tablets made by 3D printing are the strongest when using 40% polyvinyl alcohol (85K) and 15% sorbitol, as well as using 35% polyvinyl alcohol (20-30K) and 20% lactose. Analysis of Fourier transform infrared spectra, thermogravimetric analysis thermograms and X-ray diffractometry data showed that the molecules of the materials are stable at a processing 3D printing temperature of 30 °C. No specific changes were observed in the structures of the compounds and during the formation of the tablets, the chemical composition did not change. The analysis of drugs release shows that 61,8% of theophylline was released within 30 minutes and sudden release of the drug was avoided.

## Turinys

<b>Lentelių sąrašas .....</b>	<b>8</b>
<b>Paveikslų sąrašas .....</b>	<b>9</b>
<b>Santrumpų ir terminų sąrašas .....</b>	<b>11</b>
<b>Įvadas.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Literatūros apžvalga .....</b>	<b>13</b>
1.1 Personalizuota medicina.....	13
1.2 Personalizuota farmacija .....	14
1.3 3D spausdinimo taikymas farmacijoje ir vaistų pernašoje .....	15
1.4 3D spausdinimo technologijos taikymas farmacijoje.....	18
1.5 Polimerinės medžiagos naudojamos vaistų spausdinime, jų savybės .....	21
1.6 Būdingos savybės atspausdintiems 3D vaistams.....	22
1.7 Tyrimų apžvalga kokie vaistai spausdinami ir kokiomis savybėmis pasižymi.....	24
1.8 Kokiais metodais tiriami atspausdinti vaistai .....	26
1.9 Kokie iššūkiai kyla .....	27
<b>2. Tiriamoji dalis.....</b>	<b>29</b>
2.1 Medžiagos ir aparatūra .....	29
2.2 Tyrimo metodai .....	31
2.2.1 Tablečių matricos gamyba.....	31
2.2.2 Furjė transformacinė infraraudonųjų spindulių spektroskopija mišinių analizė .....	32
2.2.3 Terminė analizė .....	32
2.2.4 Rentgeno difraktometrija .....	32
2.2.5 3D spausdintuvo parametrų nustatymas .....	32
2.2.6 Tablečių gaminimas rankiniu būdu .....	33
2.2.7 Tablečių masės ir matmenų skaičiavimai .....	33
2.2.8 Drėgmės kiekio tyrimas .....	35
2.2.9 Skenuojantis elektroninis mikroskopas .....	35
2.2.10 Tablečių kokybės rodiklių nustatymas .....	35
2.2.11 Vaisto atsipalaidavimo tyrimas .....	35
2.3 Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	38
2.3.1 Tablečių 3D projektavimas, gamyba ir tablečių gaminimas rankiniu būdu.....	37
2.3.2 Tablečių masės, skersmens ir pločio charakteristikos .....	37
2.3.3 Medžiagų ir mišinių FTIR tyrimai .....	42
2.3.4 Medžiagų ir mišinių RSDA tyrimai .....	44
2.3.5 Termogravimetrinės analizės tyrimų rezultatai .....	45
2.3.6 SEM nuotraukos šiurkštumas ir mechaninės savybės .....	47
2.3.7 Vaisto atsipalaidavimo kinetika .....	52
<b>3. Inžinerinė dalis.....</b>	<b>54</b>
<b>4. Darbuotojų sauga ir sveikata.....</b>	<b>56</b>
4.1 Darbuotojų asmens apsaugos priemonės .....	56
4.2 Pirmosios pagalbos ir priešgaisrinės priemonės.....	57
<b>Išvados .....</b>	<b>58</b>
<b>Literatūros sąrašas .....</b>	<b>59</b>
<b>Priedai.....</b>	<b>64</b>

## Lentelių sąrašas

<b>1.1 lentelė.</b> Vaistų dozavimo formos gaminamos 3D spausdinimo būdu.....	23
<b>1.2 lentelė.</b> 3D spausdinimo technologijų privalumų ir trūkumų apibendrinimas.....	27
<b>2.1 lentelė.</b> Tiriamojo eksperimento metu naudotos medžiagos.....	29
<b>2.2 lentelė.</b> Eksperimentiniuose tyrimuose naudota aparatūra.....	29
<b>2.3 lentelė.</b> Tablečių gaminimui skirtų matricių sudėtis.....	32
<b>2.4 lentelė.</b> Apskaičiuotas procentinis vandens kiekis rankiniu būdu pagamintose tabletėse ir standartinė paklaida.....	38
<b>2.5 lentelė.</b> Apskaičiuotas procentinis vandens kiekis 3D būdu pagamintose tabletėse ir standartinė paklaida.....	40
<b>4.1 lentelė.</b> Tiriamojo darbo metu, naudotų individualių asmens apsaugos priemonių ženklavimas	56
<b>4.2 lentelė.</b> Tyrimo metu naudotų medžiagų pavojingumo, atsargumo frazės ir jų žymėjimas .....	57



## Paveikslų sąrašas

<b>1.1 pav.</b> Tradicinio ir individualaus gydymo palyginimas.....	13
<b>1.2 pav.</b> Daugiakomponenčių tablečių kompozicija, su įterptais penkiais vaistais, principinė schema .....	15
<b>1.3 pav.</b> Transderminio pleistro dizainas su mikro–adatomis.....	17
<b>1.4 pav.</b> (A) tinklelio CAD dizainas, (B) atspausdintas tinklelio pluoštas, (C) tinklelio pluošto vaizdas 25X (D) SEM nuotrauka, tinklelio akis su gentamicidu 1000X .....	17
<b>1.5 pav.</b> Farmacijos srityje taikomos 3D spausdinimo sistemos.....	18
<b>1.6 pav.</b> Spausdinimo injekcijomis tipai, (A) nuolatinio veikimo ir (B) spausdinimo pagal poreikį, principinė veikimo schema.....	19
<b>1.7 pav.</b> Lydyto nusėdimo modeliavimo (FDM) principinė spausdinimo schema.....	20
<b>1.8 pav.</b> Lazeriu paremtos spausdinimo sistemos, stereolitografinio metodo grafinė iliustracija.....	21
<b>1.9 pav.</b> Lazeriu paremtos spausdinimo sistemos, skaitmeninės šviesos projekcijos grafinė iliustracija .....	21
<b>1.10 pav.</b> Vaistų geometrinių formų rūšys .....	23
<b>1.11 pav.</b> Atspausdintos daugiafunkcinės tabletės, (a) cilindro forma (b) žiedo forma.....	24
<b>1.12 pav.</b> Daugiafukcinės tabletės sluoksnių pasiskirstymas. (a) Optinis šviesos mikroskopas (b) <i>Raman</i> žemėlapis.....	24
<b>1.13 pav.</b> Atspausdintos atviros sistemos tabletės su 25 %, 50 %, 75 % užpildu ir uždaros sistemos tabletė. Iš kairės į dešinę .....	25
<b>1.14 pav.</b> Geriamosios koncepcijos, želatinos pagrindo vaisto forma, paracetamolis (mėlynas), ibuprofenas (raudonas) .....	25
<b>1.15 pav.</b> Žmogaus raktikaulio rentgeno nuotrauka (a) prieš lūžį, (b) po lūžio, (c) po gydymo, naudojant įtvarą. d) 24x mikroskopo vaizdas, (e) žmogaus raktikaulio lūžis, (f) raktikaulio kaulas po gydymo .....	26
<b>2.1 pav.</b> PAM tipo 3D spausdintuvo nuotrauka, tablečių gaminimo metu .....	33
<b>2.2 pav.</b> Rankinis tablečių gaminimo aparatas, 1 – aparato viršus, 2 – aparato anga.....	33
<b>2.3 pav.</b> Tablečių skersmens ir pločio matavimai (A) skersmuo, (B) plotis.....	34
<b>2.4 pav.</b> Tabletės principinė schema .....	37
<b>2.5 pav.</b> Tabletės 3D grafinis vaizdas, suprojektuota cilindro formos.....	37
<b>2.6 pav.</b> Sluoksnių išdėstymas .....	37
<b>2.7 pav.</b> Medžiagos pokytis, įvertinus vandens kiekį .....	38
<b>2.8 pav.</b> Masių pasiskirstymas tarp skirtingos sudėties tablečių, įvertinus vandens kiekį.....	39
<b>2.9 pav.</b> Gautų skirtingos sudėties tablečių skersmens ir pločio pasiskirstymas .....	39
<b>2.10 pav.</b> 3D matricos masės pokytis, įvertinus vandens kiekį.....	40
<b>2.11 pav.</b> Masių pasiskirstymas tarp skirtingos sudėties 3D tablečių, įvertinus vandens kiekį.....	41
<b>2.12 pav.</b> Gautų skirtingos sudėties 3D tablečių skersmens ir pločio pasiskirstymas .....	41
<b>2.13 pav.</b> F2 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % sorbitolio, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino .....	42
<b>2.14 pav.</b> F4 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % laktozės, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino .....	43
<b>2.15 pav.</b> F5 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % manitolio, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino .....	43
<b>2.16 pav.</b> F2 matricos difrakcinės kreivė: T – teofilinas, S – sorbitolis, P – polivinilo alkoholis ....	44

<b>2.17 pav.</b>	F4 matricos difrakcinės kreivė: T – teofilinas, L – laktozė, P – polivinilo alkoholis .....	45
<b>2.18 pav.</b>	F5 matricos difrakcinės kreivė: T – teofilinas, M – manitolis, P – polivinilo alkoholis...	45
<b>2.19 pav.</b>	TGA terminė analizė, teofilino, PVA, sorbitolio ir F2 mišinio termograma .....	46
<b>2.20 pav.</b>	TGA terminė analizė, teofilino, PVA, laktozės ir F4 mišinio termograma .....	46
<b>2.21 pav.</b>	TGA terminė analizė, teofilino, PVA, manitolio ir F5 mišinio termograma .....	46
<b>2.22 pav.</b>	Rankiniu būdu pagamintų tablečių SEM nuotraukos 6, 300, 3000 kartus padidintas vaizdas .....	48
<b>2.23 pav.</b>	Atsparumas dilumui ir tablečių nusitrynimo tyrimai .....	49
<b>2.24 pav.</b>	3D atspausdintų tablečių SEM nuotraukos 6, 300, 3000 kartus padidintas vaizdas .....	50
<b>2.25 pav.</b>	Atsparumas dilumui ir tablečių nusitrynimo tyrimai .....	51
<b>2.26 pav.</b>	Teofilino koncentracijos kalibracinė kreivė .....	52
<b>2.27 pav.</b>	Teofilino atsipalaidavimo kinetika, F3 sudėties tabletėse.....	52
<b>3.1 pav.</b>	3D teofilino tablečių gamybos technologinė schema.....	54

## **Santrumpų ir terminų sąrašas**

### **Santrumpos:**

PAM – 3D spausdinimas, naudojant mikro-švirškštus su slėgiu;

FDM – 3D spausdinimas, naudojant lydytą nusėdimo modeliavimą;

FT-IR – Furjė transformacija infraraudonųjų spindulių;

TGA – termogravimetrinė analizė;

RSDA – Rentgeno difraktometrija;

AFI- aktyvus farmacinis ingredientas;

F1-F7 – pagamintų tablečių žymenys;

SEM – skenuojantis elektroninis mikroskopas.

### **Terminai:**

Teofilinas – vaistas skirtas kvėpavimo takų atpalaidavimui (AFI);

Plastifikatorius – priedas, skirtas suteikti medžiagoms elastingumą ar plastiškumą perdirbimo metu;

Adityvinė gamyba – tai gamybos metodas, kurio metu sluoksnis po sluoksnio gaminami trimačiai objektai;

3D spausdintuvas – trimačio bet kokios formos objekto spausdinimas iš skaitmeninės laikmenos.

## **Įvadas**

Remiantis 2005-2019 metų duomenimis pastebimas mokslinės literatūros straipsnių gausa, aprašančių adityvinės gamybos pritaikymą farmacijos srityje. Viena iš priežasčių – pramoniniu būdu gaminami vaistai neatitinka individualaus žmogaus poreikių. Individualios medicinos integravimas į tradicinę vaistų gamybą yra neekonomiškas ir reikalaujantis daug fizinių ir finansinių išteklių.

Individualios medicinos poreikis atsirado, dėl padidėjusių šalutinių poveikių, kurie atsiranda dėl vaistų perdozavimo ar per mažos jų dozės. Pavyzdžiui, vartojant per didelę dozę teofilino skirtą kvėpavimo takų atpalaidavimui, gali pasireikšti tokie simptomai: traukuliai, širdies ritmo problemos, pykinimas ir t.t. Įvairaus amžiaus žmonių grupėms kyla rizika dėl vaistų netinkamo vartojimo dėl įtemto darbo grafiko, atminties sutrikimų ar kitų sveikatos problemų, todėl svarbu kiekvienam žmogui individualiai parinkti tik jam skirtas vaistų dozes.

Adityvinės gamybos būdai gali palengvinti individualių vaistų gamybos įvedimą į tradicinę sveikatos priežiūros sistemą. Platus 3D spausdinimo būdų pasirinkimas leidžia dirbti su įvairiomis biologinėmis medžiagomis: termoplastikais, guma, maisto medžiagomis, plastilinu, silikonais, bet koks metalo lydiniais.

**Darbo tikslas** – naudojant 3D spausdintuvą, pagaminti teofilino tabletes ir palyginti su tradiciniu būdu pagamintų tablečių charakteristikomis.

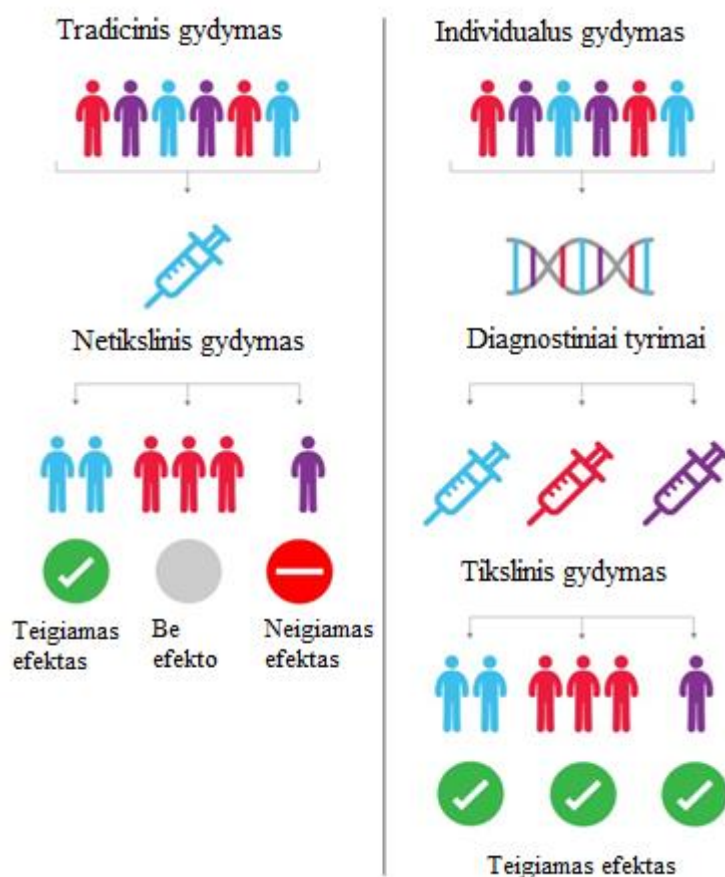
### **Darbo uždaviniai:**

1. parinkus teofilino tablečių matricą pagaminti tabletes, su skirtingoms polimero ir plastifikatoriaus sudėtimis;
2. įvertinti pagamintų tablečių mechanines savybes;
3. išanalizuoti gautų tablečių masės, skersmens ir pločio vidutinį pasiskirstymą ir atlikti statistinių duomenų analizę;
4. išanalizuoti Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektrus, termogravimetrinės analizės termogramas, difrakcines kreives ir įvertinti tablečių matricos molekulinis virsmus;
5. atlikti teofilino atsipalaidavimo kinetikos analizę.

## 1. Literatūros apžvalga

### 1.1 Personalizuota medicina

Personalizuota medicina (PM) – pritaikomas individualus gydymas konkrečiai ligai gydyti, taikant genetikos, epigenomikos ir klinikinės informacijos duomenis [29]. PM remiantis genetinė informacija, leidžia tiksliau nustatyti, kuris gydymo metodas yra tinkamas pacientui, todėl sumažėja išlaidos, laiko sąnaudos, pagerinama paciento gyvenimo kokybė ir pailginama gyvenimo trukmė [2]. Taip pat, taikant personalizuotą mediciną, ligas įmanoma nustatyti ankstyvame etape, panaudojant esamus biologinius žymenis ir nustatčius ankstyvuosius genominius ir epigenominius ligos veiksnius [44]. PM daugiausiai orientuota į prevencinę mediciną ir sprendžia tik reaktyvius, bet ir aktyvius veiksnius, pavyzdžiui, svarbus įvertinti mutacijas, kurios sukelia atsparumą tam tikriems gydymo būdams [52]. Maždaug 20 – 30 % krūties vėžio gydymui yra naudojamas herceptinas, tačiau kai kurie pacientai yra atsparūs herceptinui, dėl HER2 geno mutacijos [52]. Taigi PM nesiekia sukurti pacientams naujų vaistų, bet siekia suskirstyti asmenis į pogrupius, kuriems pasireiškia specifinės reakcijos [52].



1.1 pav. Tradicinio ir individualaus gydymo palyginimas [51]

Molekulinėje medicinoje, taikant tikslines molekulinės terapijas, monokloninius antikūnus (Mab), siekiama molekulinio būdu gydyti reumatoidinį artritą, ankilozuojantį spondilitą, psoriazinį artritą ir uždegimines žarnų ligas [54]. Šiuo metu imunoterapijoje plačiai tiriamos *ex vivo* modifikacijos. „Sipuleucel“ („Provence“) gydymo metu iš paciento kraujo išskiriamos dendritinės ląstelės, kurios

inkubuojamos ir brandinamos, esant prostatos rūgšties fosfatazei (PRF), kuri 95 % atvejais nustatoma prostatos vėžinių ląstelių paviršiuje [29]. Kai šios modifikuotos dendritinės ląstelės suleidžiamos pacientui, jose esanti PRF duoda signalą imuninei sistemai pulti savo paties vėžį [29].

Šiuo metu yra keletas išsūkių personalizuotos medicinos realizavimui rinkoje [18]. Farmacijos kompanijos turės investuoti į naujų diagnostikos metodų kūrimą, kuris leis optimizuoti gydymo pasirinkimą ir trukmę [18]. Mokslininkų užduotis išanalizuoti molekulių mechanizmus bei suprasti sąveiką tarp tam tikrų ligų [14], [23]. Ekonominis iššūkis – optimizuoti sąnaudų ir pelno santykį [15]. Būtina išspėsti saugumo ir prieinamumo klausimus, norint užtikrinti pacientų konfidencialumą [30]. Galiausiai yra sisteminių ir politinių problemų, susijusių su ryšiais tarp vyriausybės mokslinių tyrimų ir reguliavimo agentūrų [13].

## 1.2 Personalizuota farmacija

Farmacijoje sparčiai auga individualizuotos medicinos tyrimai ir analizės. Šiuo metu aktualiausia tyrimų sritis yra individualus vaistų dozavimo parinkimas ir su tuo kylantys iššūkiai. Individualaus dozavimo poreikis atsirado dėl pacientų įvairovės: amžiaus, svorio ir ligos sunkumo ir t.t [38]. Medicinoje reikalaujama vaisto dozės modifikavimas, kuris atitiktų paciento individualius poreikius ir taip būtų galima sumažinti riziką šalutiniams poveikiams. Nustatyta, kad 75 – 85 % nepageidaujami gydymo reiškiniai pasireiškia dėl netinkamo dozavimo ar dėl netinkamų dozių derinių [7].

Pirmenybė teikiama vaistams, kurie yra geriamieji t.y., tabletės, kapsulės, kurios sudaro 40 % visų vaistų [59]. Geriamosios kietosios dozavimo formos yra saugios, jas paprasta naudoti bei laikyti [59]. Pramoninėje vaistų gamyboje nėra galimybės lanksčiai keisti dozių stiprumą ar vaistų derinius [2]. Be to, norint įgyvendinti personalizuotų vaistų gamybą pramoniniu būdu, reikalingas didelis kapitalas keliems įrengimams, didelis darbo vietų skaičius ir reikalaujama aukštos kvalifikacijos operatoriai [2]. Sudėtingi gamybos etapai (malimas, maišymas, granuliavimas, džiovinimas ir kt.) daro procesą per sudėtingą, norint plačiai gaminti individualizuotus vaistus [2].

Nors šiuo metu PM turi daug apribojimų ir neaiškumų, tačiau šios srities tyrimai gali suteikti daug naudos ateityje [48].

Geresnis vaistų pasirinkimas. Kiekvienais metais tūkstančiai amerikiečių miršta nuo nepageidaujamų reakcijų į vaistus, o daugiau nei du milijonai žmonių hospitalizuojami. Nors vaistai paprastai būna kruopščiai peržiūrimi ir išbandomi prieš patvirtinant, dažnai negalima numatyti, kaip tam tikras asmuo reaguos į konkretų agentą. Farmagenomika gali nuspėti galimus šalutinius poveikius ir į juos atitinkamai reaguoti.

Saugesnės dozavimo galimybės. Laikantis maisto ir vaistų administracijos nurodymais ir klinikinių tyrimų reikalavimais, visiems pacientams vaisto dozė yra standartinė arba atsižvelgiama į kepenų ar inkstų funkcijas, svorį ir amžių, tačiau šie parametrai gali būti nepakankami. Dėl genetinių pokyčių organizme, standartinė vaisto dozė gali būti kenksminga, tačiau gydytojai, naudodami farmakogenomokos duomenis ir parinkdami optimalią dozę, gali išvengti su tuo siejamų problemų.

Vaistų kūrimo tobulinimas. Farmacijos kompanijos dažnai turi praleisti metus, kol yra atliekami naujojo vaisto klinikiniai tyrimai, kol vaistą galima tiekti į rinką. Farmakogenomika gali padėti farmacijos, diagnostikos ir prietaisų įmonėms optimizuoti tyrimus, iš anksto žinant, kokie galimi

genetiniai pokyčiai, dėl kurių atsiras nepageidaujama reakcija į vaistą arba, dėl kurių vaistas bus neveiksmingas. Tai pagreitins klinikinius tyrimus ir visą gydymo procesą.

Prieš įvedant mediciną, paremtą žmogau genetinė informacija, į rinką, būtina sukurti naujas plėtros ir tobulinimo technologijas, išsiaiškinti teisinius ir etinius klausimus, sukurti naujas mokymosi programas sveikatos priežiūros specialistams ir šviesti visuomenę apie genetinių tyrimų reikšmę ligoms gydyti [48].

### 1.3 3D spausdinimo taikymas farmacijoje ir vaistų pernašoje

3D spausdinimo technologija, palyginti su įprasta vaistų gamyba, turi keletą naudų tobulinant personalizuotą farmaciją [11]:

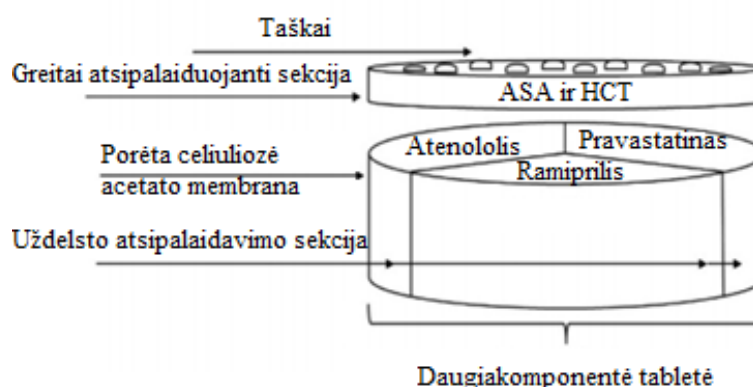
- lankstus vaisto dozės keitimas;
- galima išgauti įvairias formas;
- integruojami į sudėtį skirtingi veiklieji farmaciniai ingredientai.

Sudėtinga konkuruoti su masine farmacijos gamyba, nes su 3D spausdinimo technologija pagaminamos produkcijos kiekis yra gerokai mažesnis [11].

#### 1.3.1. Geriamieji vaistai

Gaminant geriamuosius vaistus, tradiciniu būdu atliekamas maišymas, lydymas, frezavimas ir suspaudimas, naudojant brangią įrangą. Taip pat paminėtina, kad šiems procesams yra reikia kvalifikuotų operatorių [36]. Toks procesas yra brangus ir neekonomiškas, jei pagaminama produkcija skirta mažai klientų grupei [36]. Taip pat yra kitų problemų, susijusių su gaminių netikslumais (brokuoti gaminiai) ir homogeniškumu [36].

Privalumai naudojant 3D spausdinimą personalizuotoje medicinoje, kaip alternatyvą tradiciniai medicinai yra lankstus vaisto dozės koregavimas, parenkant skirtingas formas bei sluoksnius, galima keisti vaisto atsipalaidavimo trukmę, be to norint pagaminti personalizuotus vaistus, 3D spausdinimas yra pigesnis nei tradicinis metodas, nes nėra reikalinga daug skirtingų įrenginių [16].



1.2 pav. Daugiakomponentinių tablečių kompozicija, su įterptais penkiais vaistais, principinė schema [11]

Adityvinės gamybos metodais galima pagaminti daugiakomponentę tablete (angl. *Polypills*), tokiu būdu su viena tablete galima vienu metu gydyti kelias ligas o tradiciniu būdu to pasiekti neįmanoma [2].

### 1.3.2. Plėvelės

Oru disperguojamoji plėvelė (ODP) geriamųjų vaistų tipas, kuri patekusi į žmogaus organizmą tuojau pat suyra ir vaistas yra atpalaiduojamas [42]. Šios plėvelės naudojamos, kai rijimo procesas laikomas sudėtingu t.y. pacientams, kuriems yra nustatyta geriatrija, vaikams arba žmonėms turintiems psichikos sutrikimų [42]. Įprastai ODP gaminamos įvairiais būdais, pavyzdžiui, tirpiklio liejimo būdu, HME, pusiau kietu liejimu, kietos dispersijos ekstruzija, elektrostatinio sukimo technologija arba valcavimu [4]. Plėvelės gaminimo metu svarbu parinkti hidrofilinius polimerus, nes šie gali geriau formuoti plėveles ir pagerina jų tirpumą [12]. Pritaikant skirtingas 3D spausdinimo technologijas ir naudojant įvairius hidrofilinius polimerus galima pagaminti labai plonas ir daugiasluoksnes plėveles, kurias sunku pagaminti naudojant įprastus metodus [12].

### 1.3.3. Įtvarai

Trimatės porėtos konstrukcijos yra skirtos nukreipti audinių augimą, ląstelių prisitvirtinimui ir kaulinių audinių atkūrimui [27]. Šie įtvarai gaminami naudojant tradicinius metodus t.y., poregono modelis, HME, injekcija liejimo būdu, tirpiklių liejimas ir džiovinimas šaldant [27]. Pagrindinis šių metodų trūkumas yra mikro – struktūrų neužbaigtumas [27]. Naudojant 3D spausdinimo technologiją galima pagaminti akytas įtvarų konstrukcijas, naudojant biomedžiagas, turinčias anatomines formas, suderinamas su kiekvieno paciento ortopedine struktūra [27]. Įtvarai yra atspausdinti su įvairiomis biomedžiagomis, pavyzdžiui: PVA, PCL, PLGA ir Ti lydiniais [26]. Taip pat kaulų įvairūs gydomieji terapiniai vaistai buvo integruoti į įtvarų konstrukcijas, kad galėtų efektyviai atlikti osseo-genetines funkcijas [26]. Be to, šios specialios biologinės įtvarų konstrukcijos pagreitina kaulų regeneraciją [26].

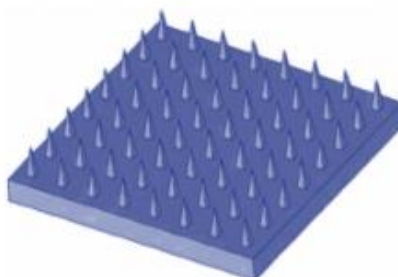
### 1.3.4. Implantai

Implantai yra įtaisai, pritvirtinami paviršiuje arba išorėje, skirti palaikyti skirtingus kūno organus ir tiekti gydomąsias medžiagas [11]. Implantams gaminti yra naudojamos biomedžiagos: PVA, PLA, PVP, PCL, PEG, kurios naudojamos įvairioms ekstruzijos ir fotopolimerizacijos technologijoms [11]. Metaliniai implantai taip pat yra gaminami lazerio ir elektronų pluošto technika, tačiau metalinė konstrukcija, kuri nėra padengta jokia apsaugine medžiaga, gali sukelti restenozę [11]. Todėl svarbu į metalinių implantų konstrukcijas įtraukti atibiotikus ir priešuždegiminius vaistus, siekiant geresnės osseo-integracijos [8]. Implantų dengimas atliekamas gręžimo, panardinimo, purškimo ar tirpiklio dangų metodais [47]. Tačiau šie būdai pasižymi atsparumu heterogeniškumui ir bloga paviršiaus kokybe, dėl kurių atsiranda įtrūkimų [47]. Šiam trūkumui išspręsti galima surinkti monosluoksni, kuris adsorbuotųsi ant SLM būdu atspausdinto implanto [47]. Lyginant su įprastu mišinio suspaudimo būdu, 3D spausdintuvu pagaminti implantai pasižymi universalumu, be to, su šiuo metodu galima išvengti komplikacijų, susijusių su periprotezine sąnarių infekcija (PJI) [20]. Atspausdinti implantai yra estetiški, pritaikomi kiekvienam žmogui ir universalios struktūros [20].



### 1.3.5. Transderminiai pleistrai

Transderminis pleistras yra medicininis lipnus pleistras, kuris užklijuojamas ant odos paviršiaus ir vaistinė medžiaga patenka į kūną tam tikroje odos vietoje [21]. Jie yra lengvai klijuojami, nebrangūs, galima naudoti ant įvairios kūno vietos ir galima koreguoti vaisto atpalaidavimo intervalą [21]. Transderminiai pleistrai turintys mikro–adatas yra vieni iš labiausiai naudojamų pleistru, kurie naudojami vaistams pernešti [21].

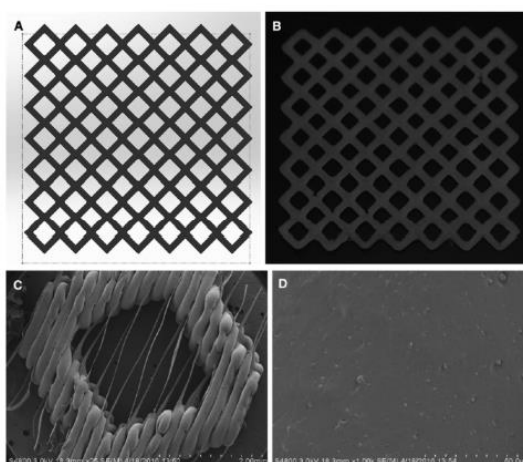


**1.3 pav.** Transderminio pleistro dizainas su mikro–adatomis [11]

Mikro–adatos gaminamos naudojant mikro–elektromechaninių sistemų metodus, tokius kaip fotolitografija, plonos plėvelės nusodinimas, sausas ir šlapias ofortas [11]. Naudojantis šiais metodais negalima sukurti produkto, kurį būtų galima tiksliai naudoti ant išlenktų paviršių [11]. Šį trūkumą galima panaikinti su AM metodais (SLA, DLP, CLIP) [11]. Vaistai skausmui malšinti ar vėžio terapija galėtų būti atlikti su 3D spausdintoms mikro–adatomis pagal odos paviršiaus nelygumus [11].

### 1.3.6. Tinkleliai

Tinkleliai yra chirurginis paviršius, skirtas sutvirtinti organus, gydyti išvaržas ar dubens atkūrimui [31]. Jie yra stiprūs, gerai sukimba su audiniais, padėdami jiems augti [31]. Tinkleliams gaminti dažniausiai naudojamas polipropilenas, tačiau dažnai pasireiškia šalutiniu poveikiu t.y. lėtiniu skausmu ir infekcijomis [31]. Siekiant sumažinti šalutinius poveikius 3D spausdinimo būdu, buvo integruotas antibakterinis vaistas – levofloksacinas [11]. Nustatyto geresnės anti-infekcinės savybės bei geresnės tinklelio mechaninės savybės [11].



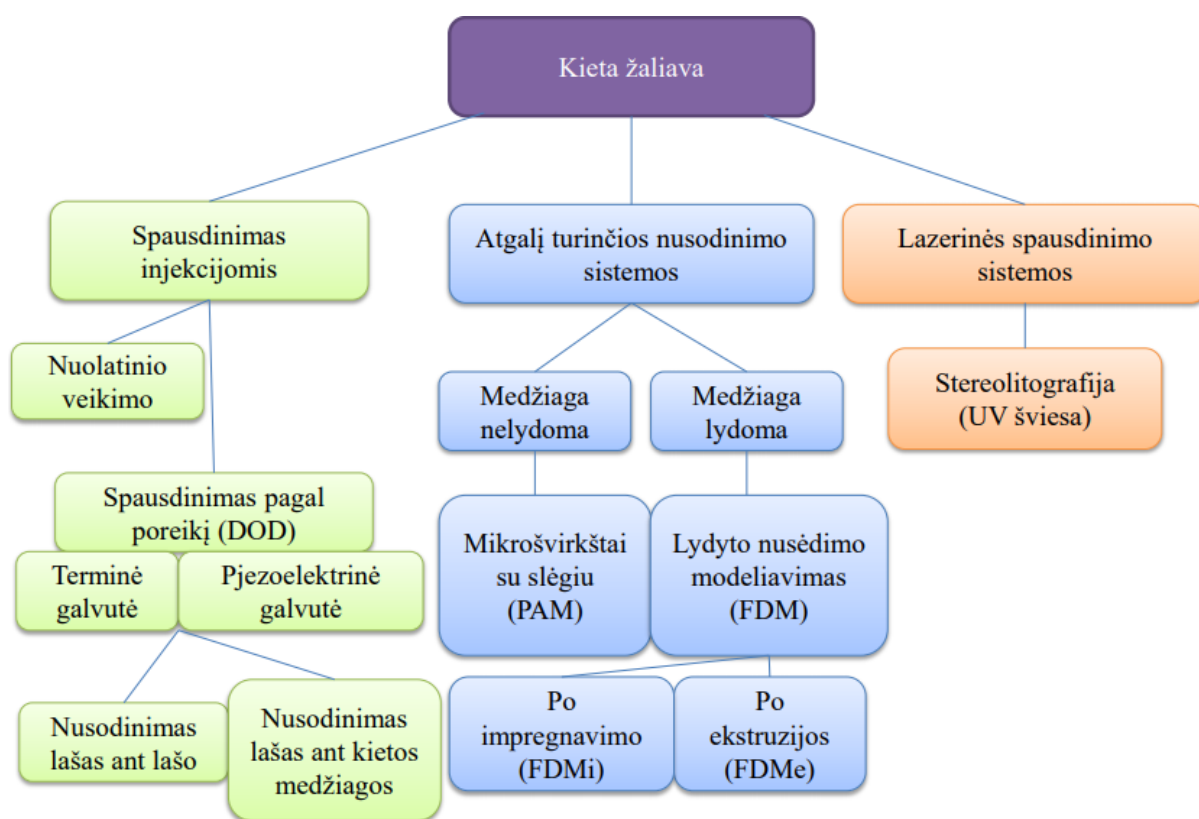
**1.4 pav.** (A) tinklelio CAD dizainas, (B) atspausdintas tinklelio pluoštas, (C) tinklelio pluošto vaizdas 25X (D) SEM nuotrauka, tinklelio akis su gentamicidu 1000X [11]

### 1.3.7. Kateteriai

Kateteriai skirti tiekti vaistines medžiagas tiesiogiai į kraują, per venas [35]. Dabartinėje kateterių gamyboje išlydytas polimeras liejamas į guminę formą, kurioje jis sukietėja [45]. Toks vulkanizavimo procesas su infraraudonąja spinduliuote reikalauja daug laiko, taip pat susiduriama su infekcijomis dializuojamiems pacientams [45]. Pasitelkus adityvinę gamybos technologija, galima pagaminti kateterius, kurie būtų priešuždegiminiai iš biologiškai suderinamų medžiagų, tokių kaip TVA, TPU ir PLA [11].

### 1.4 3D spausdinimo technologijos taikymas farmacijoje

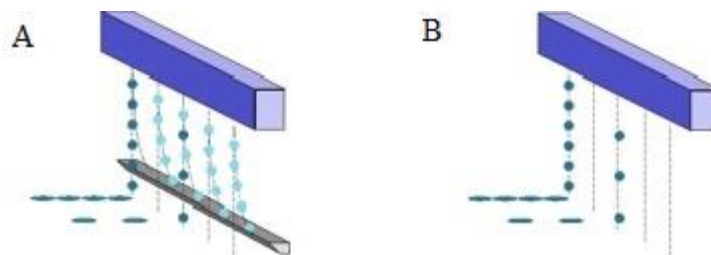
Įvairios 3D spausdinimo sistemos buvo sukurtos atsižvelgiant į naudojamą energiją ir medžiagą bei kitas mechanines charakteristikas [34]. Farmacijos srityje taikomos 3D spausdinimo sistemos yra: injekcinis spausdinimas, atgalį turinčios nusodinimo sistemos, lazerinės spausdinimo sistemos, kurias galima suskirstyti į kelis pogrupius priklausomai nuo medžiagų ir energijos šaltinių (1.5 pav.) [19].



1.5 pav. Farmacijos srityje taikomos 3D spausdinimo sistemos [19]

**Spausdinimą paremtą injekcijomis** (angl. *Printing-based inkjet (IJ) system*) sudaro dviejų tipų technologijos: nuolatinio veikimo injekcinis spausdinimas (angl. *continuous inkjet printing (CIJ)*) ir spausdinimas pagal poreikį (angl. *drop-on-demand printing (DOD)*) [34]. CIJ technologija sukuria nepertraukiamą medžiagos srautą naudojant 50-80 μm skersmens angą ir aukšto slėgio siurbį [34]. O DOD technologija tiekia lašelius 10-50 μm, 1-70 pL tūrio [34]. Abi IJ sistemos turi spausdinimo galvutę ir reikia valdyti susidarymo greitį, dydį, intervalą ir skysčio klampą [34]. DOD sistemoje galima naudoti dviejų tipų spausdinimo galvas: termines arba pjezoelektrines galvutes [34]. Terminiam DOD, dar vadinamame burbuliukų spausdinimu, medžiaga kaitinama ir susidaro

burbuliukai, kurie iš galvutės išstumia medžiagą [34]. Pjezoelektriniame DOD, staigus pjezoelektrinių kristalų formos pasikeitimas lemia staigų tūrio pasikeitimą, sukuriant akustinį impulsą, kuris yra reikalingas išstumti medžiagą [34]. Šis pjezoelektrinis DOD metodas gali būti naudojamas su įvairiais skysčiais, tuo tarpu terminis DOD metodas taikomas tik lakiesiems skysčiams [34]. Be to, atsižvelgiant į tai, kad terminis metodas pasiekia iki 300 °C temperatūrą, tai gali sukelti vaistų irimą o pjezoelektrinį DOD metodą galima eksploatuoti kambario temperatūroje, esant mažiau lakiųjų ir daugiau biologiškai suderinamų skysčių [34]. Daroma išvada, kad pjezoelektrinis DOD metodas gali būti labiau tinkamas farmacinių preparatų tyrimams [34].

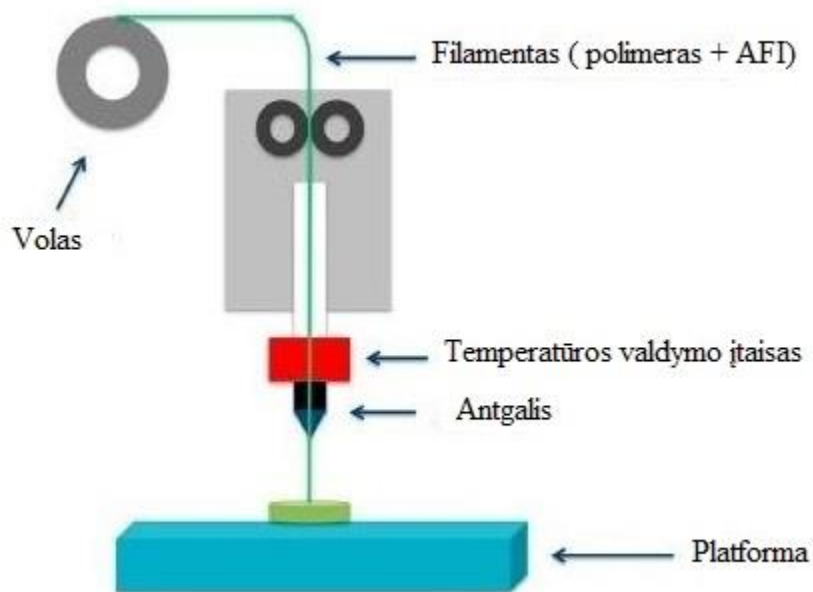


**1.6 pav.** Spausdinimo injekcijos tipai, (A) nuolatinio veikimo ir (B) spausdinimo pagal poreikį, principinė veikimo schema [60]

DOD technologiją dar galima suskirstyti į dvi dalis, vadinamas nusėdimas lašas ant lašo (angl. *drop-on-drop deposition*) ir nusėdimas lašo ant kietos medžiagos (angl. *drop-on solid deposition*) [34]. Nusodinant lašą ant lašo, spausdintuvo galvutė išstumia lašus vienas ant kito, kad gautų vientisą sluoksnį ir gaunamas didelės raiškos 3D struktūrą [34]. Šiuo tiesioginio IJ spausdinimo būdu galima pagaminti mikroskopines vaistų tiekimo sistemas, turinčias įvairias geometrijas [34].

Spausdinamas skystis turėtų būti tinkamas purškimui ir turi greitai sustingti [34]. Fizinės savybės taip pat svarbios spausdinamajam skysčiui, pavyzdžiui: klampa ir lakumas, kad skystis nenutekėtų ir purkštukai neužsikimštų [34]. Kietasis nusodinimas taip pat vadinamas lašų milteliais, nes paskleidžia kietas medžiagas (miltelius) ant platformos viršaus ir purškia rišančiąją medžiagą ant miltelių [34]. Tada platforma nuleidžiama ir vėl paskleidžiamas naujas miltelių sluoksnis, procesas kartojamas kol sukuriama 3D produktas [34]. Sluoksnio storis ir tarpai tarp jų turi būti optimizuoti, kad sluoksniai būtų geriau sukibę [34]. Miltelių sluoksnio ir rišančios medžiagos reaktyvumas bei miltelių topologinės savybės yra lemiami veiksniai farmacinių produktų kokybei [34].

**Atgalį turinčios nusodinimo sistemos** (angl. *Nozzle-based deposition systems*) yra tinkama alternatyva atsižvelgiant į tai, kad labiausiai paplitusio IJ metodo trūkumai yra nepakankamas kietumas, šiurkštus paviršius ir mažas vaistų įkrovimas [34]. Užtuot rišančioji medžiaga būtų tiekama ant miltelių sluoksnio, purkštuvu paremtose nusodinimo sistemose kieti komponentai sumaišomi su riškliu prieš 3D spausdinimą ir mišinys tiekiamas tiesiogiai į galvutę [46]. Šis metodas skirstomas į: lydyto nusėdimu modeliavimą (FDM) ir mikro–švirktai su slėgiu (PAM) [34]. Metodai pasirenkami atitinkamai lydant arba nelydant medžiagą [34]. FDM yra viena iš dažniausiai naudojamų 3DP technikų ir yra iširta daugelyje sričių, įskaitant farmaciją, maisto produktus ir bioinžineriją [34]. FDM būdu išlydytas termoplastikas yra išspaudžiamas per aukštos temperatūros purkštuką ir tolygiai nusodinamas ant plokštelės (1.7 pav.) [46].

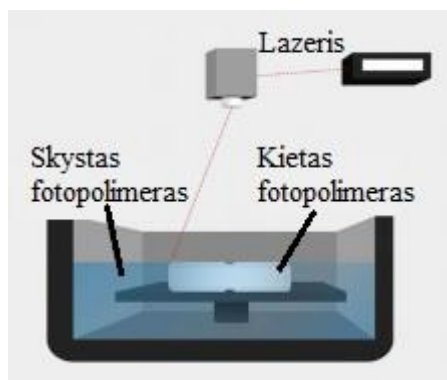


**1.7 pav.** Lydyto nusėdimo modeliavimo (FDM) principinė spausdinimo schema [61]

Farmacijos produktuose aktyvus farmacinis ingredientas (AFI) ir termoplastikas sumaišomi inkubuojant tirpiklyje arba prieš tai ištirpinami tinkamoje temperatūroje prieš išstumiant filamentą [61]. FDM yra nebrangus gamybos procesas ir turi pranašumų, nes ši technika leidžia kurti sudėtingas vaistų struktūras, kurių sudėtinga geometrija ir pagaminti produktai yra mechaniškai stiprūs, taip pat yra galimybė modifikuoti vaisto išleidimo profilius [61]. Tačiau yra ir keletas trūkumų, kurie riboja jo farmacijos paskirtį, pavyzdžiui, aukšta veikimo temperatūra ir mažas asortimentas biologiškai skaidžių termoplastinių polimerų pasižyminčių geromis ekstruzinėmis, lydalo klampumo, savybėmis [34].

PAM yra dar viena purkštukais paremta nusodinimo sistema, kur klampios ir pusiau skystos medžiagos išspaudžiamos pro mikro–švirkštą [34]. Šis švirkštas gali judėti kaip IJ spausdintuvo galvutė o pusiau skysta medžiaga yra išleidžiama veikiant suslėgtu oru [34]. PAM technologija leidžia sukurti 5-10  $\mu\text{m}$  ar mažesnę mikro–struktūrą [34]. Ši sistema taip pat leidžia kurti sudėtingas vaistų tiekimo sistemas ir yra pranašesnis už kitus metodus, nes medžiagos srautas yra nuolatinis, esant kambario temperatūroje [34]. Tačiau naudojamų tirpiklių kiekis gali sukelti saugos ir stabilumo problemų gamybos ir džiovavimo etapais [34].

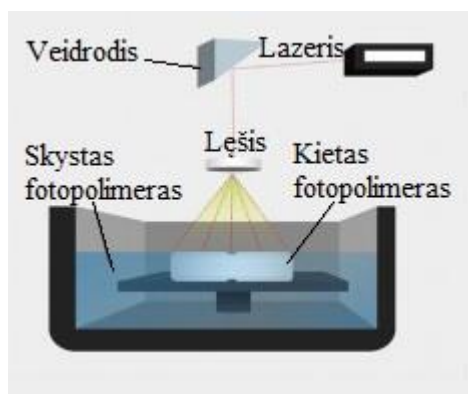
**Lazeriu paremtose spausdinimo sistemose** (*angl. Laser-based writing systems*) stereolitografija (SLA) yra lazerinis spausdinimo būdas, kuris buvo pirmasis komerciškai prieinamas, gaminant kietas vaistines formas [19]. SLA būdu 3D objekto gamybos metu yra kontroliuojama skystos dervos fotopolimerizacija [19]. Skystu fotopolimeru pripildytame inde yra kilnojama platforma [19]. Pirmasis sluoksnis pradedamas netoli skysto fotopolimero paviršiaus, sluoksniams kylant į viršų bandinys yra palaipsniui panardinamas, kad sekantis sluoksnis būtų taip pat netoli paviršiaus [19]. Procesas kartojamas tol, kol gaunamas vientisas 3D produktas (1.8 pav.) [34].



**1.8 pav.** Lazeriu paremtos spausdinimo sistemos, stereolitografinio metodo grafinė iliustracija [19]

SLA technologija turi didelę skiriamąją gebą, kuri leidžia išgauti sudėtingas bandinių struktūras, taip pat bandinys vėsinamas spausdinimo metu, todėl šis metodas taikomas termolabilioms vaistinėms medžiagoms [19]. Labai svarbu pasirinkti tinkamą fotopolimerą, kuris greitai sustingtu paveikus ultravioletine šviesa ir nebūtų kenksmingas žmogui [19].

Skaitmeninė šviesos projekcija (DLP) yra nauja 3DP technika, panaši į SLA, kuri taip pat naudoja skystas fotopolimerines dervas ir lazerio pagalba gaunamas produktas (1.9 pav.) [19]. Skirtumas nuo SLA tai, kad DLP yra naudojamas skaitmeninis veidrodinis įtaisas, kuriame vienu metu valdomi milijonai atspindžių, kurie pagamina iš karto visą sluoksnį, todėl žymiai sutrumpėja vieno sluoksnio spausdinimo laikas [19].



**1.9 pav.** Lazeriu paremtos spausdinimo sistemos, skaitmeninės šviesos projekcijos grafinė iliustracija [19]

Taip pat yra daugybė kitų 3DP technologijų: daugialypis modeliavimas, laminuotų objektų gamyba ir kt., kurie šiuo metu nėra taikomos farmacinių produktų gamybai, tačiau turi potencialą ateities tyrimas [34].

### **1.5 Polimerinės medžiagos naudojamos vaistų spausdinime, jų savybės**

Farmacinių medžiagų spausdinimui 3D būdu, naudojami termoplastiniai polimerai, kaip vaistų nešėjai ir termo-atsparios vaistų molekulės [3]. Dažniausiai naudojami polimerai, naudojant FDM technologija – polivinilpirolidonas (PVP), polivinilas alkoholis (PVA) ir polilaktinė rūgštis (PLA) [3]. Proceso parametrai, kuriuos reikia kontroliuoti FDM, yra užpildymo tankis, spausdinimo greitis, sluoksnio aukštis ir antgalio bei platformos temperatūra [3]. Aktyvios farmacinė medžiaga, tokios kaip prednizonas, teofilinas ir kt. gali būti sumaišoma su polimeru, impregnavimo būdu (žinomu kaip FDMi) arba sumaišyti ir ekstruzijos būdu pagaminami filamentų siūlus [3]. Pagal

poreikį yra galimos kitos pagalbinės medžiagos, pavyzdžiui plastifikatoriai (sorbitolis, laktozė, D-Manitolis), kurios suteikia gaminamam filamentui elastingumą ir plastiškumą, bei netirpūs užpildai, antioksidantai ir kt., kurie išlaiko gaminio fizikines ir chemines savybes [3].

**Polilaktinė rūgštis (PLA)** yra netirpus, sintetinis, bioskaidus polimeras. Šis termoplastikas yra stiprus, netoksiškas, nes jo monomerai gali būti pagaminti iš cukraus fermentacijos būdu. Manipuliuojant mechaniniu stabilumu ir kristalizacijos laipsniu galima reguliuoti vaisto išsiskyrimą PLA kapsulėse. Taip pat šis polimeras yra trapi medžiaga, nustatyta, kad ties lūžio riba PLA prailgėja mažiau nei 10 %, o tai apriboja polimero panaudojimą esant didesniai įtempimui [3].

Polilaktinė rūgštis yra chiralinė molekulė, todėl turi keturias formas. Perspektyviausios farmacijos srityje yra PLLA ir PDLLA. PLLA lydymosi temperatūra apie 175 °C, Tg 60–65 °C ir mechaninis stiprumas 4,8 Gpa o PDLLA turi šiek tiek mažesnę Tg - 55–60 °C, mechaninis stiprumas - 1,9 Gpa. PLA polimeras rūgštyje gali būti tris valandas, todėl jis tinka vaistams, kuriems būdingas uždelstas atpalaidavimas[3].

**Polivinilo alkoholis (PVA)** yra biologiškai suderinamas, vandenyje brinkstantis, tirpus sintetinis termoplastikas, kurio Tg 85 °C, lydymosi temperatūra yra 180 °C (iš dalies hidrolizuotas) iki 228 °C (visiškai hidrolizuotas), o iš dalies hidrolizuoto klampa svyruoja nuo 3,4 mPa·s iki 52 mPa·s. PVA polimeras tinka greitai atsipalaiduojančioms tabletėms, lengvai tirpsta druskos rūgštyje. Taip pat jei PVA kapsulė sumodeliuota iš apskritimų, tai atitolina vaistinės medžiagos atsipalaidavimo laiką [3].

**Polivinilpirolidono (PVP)** polimero struktūroje esantys hidrofiliniai ir hidrofobiniai komponentai, lemia jo tirpumą junginiuose. Jis yra tirpus vandenyje, bei kituose organiniuose tirpikliuose. Dėl vandenilinių jungčių PVP gali sudaryti mažos molekulinės masės junginius. Polivinilpirolidono Tg priklauso nuo jo molekulinės masės, esant 175 °C ir 100 000 molekulinei masei pasiekimas stabilizavimas [3].

Polimerinės medžiagos yra svarbios formuojant galutinį produktą, jo dozę ir medžiagos perdirbimo galimybes. Todėl svarbu atsižvelgti į polimerinių medžiagų fizikines ir chemines savybes, norint pagaminti tinkamų savybių vaistus [3].

### **1.6 Būdingos savybės atspausdintiems 3D vaistams**

Poringumas. Su 3D spausdinimu galima pagaminti porėtas ir kompleksines kietąsias vaistines formas, kurias sunku išgauti tradiciniu presavimo būdu. Tokios porėtos struktūros gali būti suprojektuotos taip, jog sąveikaujant su tirpikliu, per kelias sekundes jos ištirptų. Pavyzdžiui, FDM būdu polimerinė medžiaga kaitinama ir ekstruzijos būdu nusodinama ant plokštelės. Šio proceso metu yra sukuriama anizotropinės porų struktūros, dėl kurių pakinta vaisto išsiskyrimo kinetika. Taip pat vingiuotumas, sujungiamumas, porų forma, dydis ir orientacija yra svarbūs parametrai apibūdinantys skysčio srautą farmacinėje tabletėje [28].

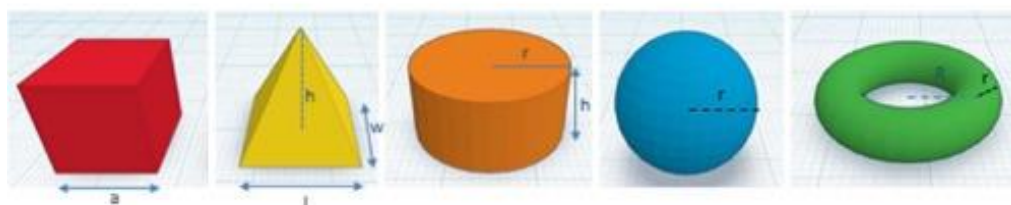
Vaisto atsipalaidavimas. Naudojant 3D spausdinimo technologiją vaistų gamyboje, galima gaminti įvairių tipų dozavimo formas nuo greito atsipalaidavimo tablečių iki osmosinių vaistų perdavimo sistemų [22].

**1.1 lentelė.** Vaistų dozavimo formos gaminamos 3D spausdinimo būdu [22]

Dozavimo forma	3D spausdinimo technologija
Greito atsipalaidavimo tabletė	FDM
Burnoje disperguojanti plėvelė	FDM
Kintantis atpalaidavimas	FDM
Vienalytis ilgas tabletės atpalaidavimas	FDM
Pulsuojantis atpalaidavimas	FDM
Dvifazės tabletės	3D spausdinimas paremtas ekstruzija
Daugiafunkcinės tabletės	3D spausdinimas paremtas ekstruzija
Greitai suyranti	3D spausdinimas miltelių pagrindu (PB)
Nulinio laipsnio atpalaidavimo tabletės	<i>TheriForm™</i> (3D spausdinimas injekcijomis)
Vidinis tabletės atsipalaidavimas	FDM
Tabletės su polimerinėmis nanokapsulėmis	FDM

Tradicinėje tablečių gamyboje yra šie gamybos etapai: granuliavimas, džiovinimas, frezavimas, presavimas ir dengimas. Šiose etapuose yra daug parametrų (granuliavimo laikas, džiovinimo laikas, malimo greitis, suspaudimo jėga ir t.t.), kuriuos reikia stebėti ir teisingai parinkti norint gauti tikslinį produktą. Naudojant 3D spausdinimą pagrindiniai proceso kintamieji yra spausdinimo greitis užpildymas, antgalio ir plokštelės temperatūros bei spausdinimo raštas. Proceso paprastumas leidžia gaminti įvairias vaistines formas per trapesnį laiką ir naudojant mažiau energijos [22].

Vaisto geometrija/ forma: Vaisto išsiskyrimą galima modifikuoti, keičiant formą, tuo pačiu ir paviršiaus plotą. Formos gali būti kubo, piramidės, cilindro, rutulio, sferos. Vaisto išsiskyrimas priklauso nuo paviršiaus ploto ir tūrio santykio [17].



**1.10 pav.** Vaistų geometrinių formų rūšys [17]

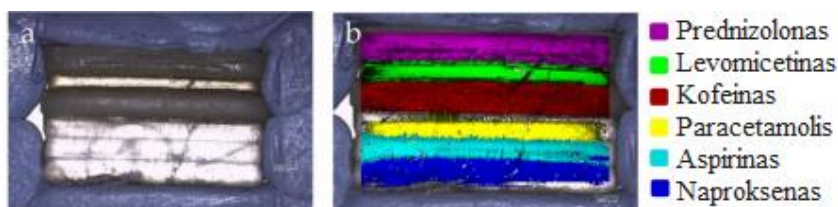
Nustatyta, kad piramidės forma greičiausiai atpalaiduoja vaistą o rutulys ir cilindras išskiria lėčiausiai. 3D technologijoje galima modeliuoti įvairių formų gaminius ir lanksčiai, kurti norimą produktą [17].

### 1.7 Tyrimų apžvalga kokie vaistai spausdinami ir kokiomis savybėmis pasižymi

Su 3D spausdintuvu pagaminta daugiasluoksnė, daugiafunkcinė tabletė, kurioje integruoti šeši vaistai, naudojant stereolitografinį metodą. Daugiafunkcinės tabletės, kurios savo struktūroje turi šešis skirtingus vaistus (paracetamolis, naproksenas, kofeinas, aspirinas, prednizolonas ir levomicetinas), naudojant SLA spausdinimo technologiją. Šio tyrimo metu yra pateikiamas SLA 3D spausdinimo technologijos taikymas polifarmacijoje (1.11 pav., 1.12 pav.) [40].



1.11 pav. Atspausdintos daugiafunkcinės tabletės, (a) cilindro forma (b) žiedo forma [40]



1.12 pav. Daugiafunkcinės tabletės sluoksnių pasiskirstymas. (a) Optinis šviesos mikroskopas (b) *Raman* žemėlapis [40]

Šiame tyrime analizuojama šios daugiafunkcinių tablečių savybės ir vaistų išsiskyrimas, keičiant geometriją (cilindro ir žiedo formos) [40]. Polifarmacija yra aktuali esant dideliui vaistų kiekiui vienam pacientui, dėl ko padidėja rizika plano nesilaikymui ir netinkamam vaistų vartojimui [40].

Naujo dizaino pregabalino tabletės, kurios gali plūduriuoti skrandyje bei palapsniui išskiriančios vaistą, naudojant 3D suldyto nusėdimo metodą (FDM) [25]. 2019 metų tyrime suprojektuota plūduriuojanti su ilgu atspalaidavimu sistema, naudojant FDM [25]. Esant skirtingam užpildymui 25 %, 50 %, 75 % suprojektuotos ir atspausdintos tabletės [25]. Filamentų ir tablečių charakteristikai apibūdinti yra naudojami šie metodai: FTIR, DSK, XRPD, TGA [25]. Rezultatai parodė, kad, pakeitus tabletės dizainą, vaisto stabilumas ir kristališkumas po spausdinimo nepakito [25].

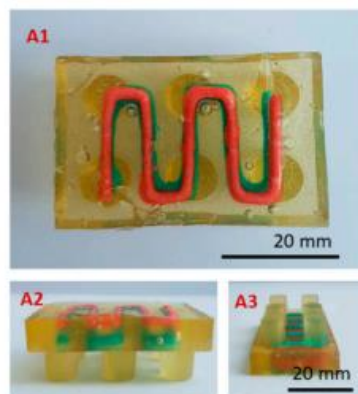




**1.13 pav.** Atspausdintos atviros sistemos tabletės su 25 %, 50 %, 75 % užpildu ir uždaros sistemos tabletė. Iš kairės į dešinę [25]

Tirpimo tyrimas parodė, kad vaistas greičiau išsiskiria esant mažesniems užpildymo procentams [25]. Apibendrinama, kad FDM spausdinimas yra tinkamas projektuoti ir gaminti plūduriuojančias vaistines formas su norimu vaisto atpalaidavimo profiliu [25].

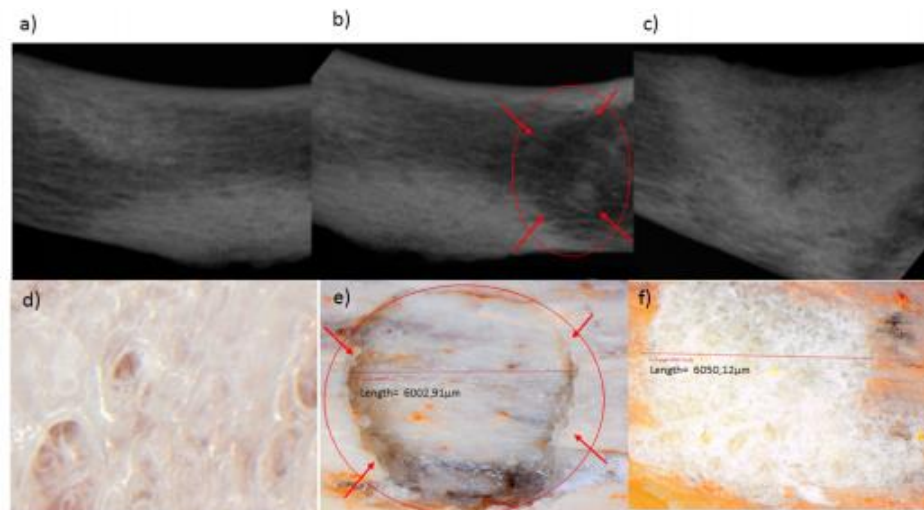
Naujos minkštosios dozės turinčio turinčios įterpus vaistus, kurios gali būti naudojamos pediatrijoje [39]. Šiame tyrime yra gaminamos į „Lego™“ panašios kramtomos detalės, kurios gaminamos iš valgomos minkštos medžiagos želatinos [39]. Į formą įterpta paracetamolis ir ibuprofenas [39]. Atsižvelgiant į vaisto išvaizdą, modulinį pobūdį, paprastą dozės pritaikymą ir geometriją bei įvairių medžiagų galimą įtraukimą, ši nauja dozavimo formos koncepcija turi perspektyvų pediatrijos srityje, švelni tekstūra ir saldus skonis gali padėti vaikų gydymui [39].



**1.14 pav.** Geriamosios koncepcijos, želatinos pagrindo vaisto forma, paracetamolis (mėlynas), ibuprofenas (raudonas) [39]

Pademonstruota galimybė naudoti e-3DP (angl. *Embedded three-dimensional printing*) metodą, gaminant kramtomas minkštas dozavimo formas, kurios skirtos skirtingoms amžiaus grupėms, turinčioms rijimo sutrikimus [39].

3D pseudo-kaulų vaistų įtvarai, kaulų audinių inžinerijoje [24]. 3D biospausdinimo būdu pagamintas pseudo-kaulo įtvaras, kuris skirtas vaistų pernešimui [24]. Atkurtas analogiškas žmogaus kaulo stiprumas ir žmogaus kaulo poringumas [24]. Šio įtvaro dizainas suprojektuotas, naudojant kompiuterinę programinę įrangą (CAD) o tolesnis įtvaro optimizavimas ir pritaikymas atliktas, naudojant MATLAB programinę įrangą ir dirbtinius neuroninius tinklus (ANN) [24].



**1.15 pav.** Žmogaus raktikaulio rentgeno nuotrauka (a) prieš lūžį, (b) po lūžio, (c) po gydymo, naudojant įtvarą. d) 24x mikroskopo vaizdas, (e) žmogaus raktikaulio lūžis, (f) raktikaulio kaulas po gydymo [24]

Įvarai charakterizuojami atliekant cheminius, morfologinius ir *in vitro* tyrimus, siekiant įvertinti implanto elgesį integravus kaulo lūžio vietoje [24]. Įvertinus pseudo-kaulo matricos stiprumą nustatyta, kad 99 % kietumas ir 98 % atsparumas atitinka, lyginat su tikru žmogaus kaulu [24].

### 1.8 Kokiais metodais tiriami atspausdinti vaistai

3D spausdinimo pritaikymas pridėtinės vertės produktų gamyboje išaugo farmacijos pramonėje ir moksliniuose tyrimuose, atsižvelgiant į jų ateities perspektyvas [1]. Integruojant produktus rinkoje bei atliekant mokslinius tyrimus būtina įvertinti jų sąveiką ir išanalizuoti jų savybes [1]. Pagrindiniai komponentų ir galutinių produktų analizės metodai – reologiniai, šiluminiai ir mechaniniai [1].

Reologinių metodų tyrimų rezultatas nustatyti skysčių, pusiau kietų ar kietų produktų takumą ir deformaciją, veikiant išorinėmis jėgomis ir keičiant temperatūrą. Šis metodas leidžia nustatyti gaminio stabilumą ir vidinių ryšių tvirtumą, vientisumą [43]. Gauti duomenys analizuojami iš reogramos kreivės, iš kurios charakterizuojama medžiagų savybės ir pritaikymo galimybės [1].

Šiluminė analizė tiria medžiagų šiluminius virsmus, veikiant temperatūra. Atsižvelgiant į norimą rezultatą yra naudojami skirtingi metodai: termogravimetrinė analizė (TGA), termomechaninė analizė (TMA), diferencinė skenuojamoji kalorimetrija (DSK), dinaminė mechaninė analizė (DMA). Tyrimų rezultatas nustatyti fizikinius medžiagų virsmus, masės ir fizikinių matmenų kitimus ir mechanines savybes. [1]

Dinaminė mechaninė analizę skirtas nustatyti bandinių įtempimo modulį bei pailgėjimą lūžio metu. Dažniausiai naudojamas hidraulinis presas, kuriame suspaudžiama medžiaga ir matuojamas jos deformacijos savybės, trapumas, plastiškumas ir standumas. Galutiniai duomenys analizuojami pagal įtempio ir deformacijos kreives. [1]

Taip pat reikalingi biologiniai *in Vivo* ir *in Vitro* tyrimai, kurių metu nustatomas produkto suirimas ir ištirpimas bei sąveika organizme. Diagnostiniai tyrimai priklauso nuo to kas yra tiriama ir kokio rezultato siekiama. [1]

## 1.9 Kokie iššūkiai kyla

Integravus 3D spausdinimą į mediciną, ši inovacija gali paspartinti skaitmeninės sveikatos priežiūros revoliuciją, teikiant pacientams individualius vaistus ir gydymo metodus. Tačiau, kaip ir visos naujos technologijos sveikatos sektoriuje yra priimamos ilgai ir su daugybe iššūkių, siekiant išlaikyti pacientų saugumą. Norint paspartinti 3D spausdinimo pritaikymą praktikoje, reikalingi tvirti įrodymai, kad tai bus naudinga ir saugu ne tik pacientams, bet ir kasdien technologijas naudojantiems gydytojams. Kol kas 3D spausdinti vaistai buvo tirti *in Vitro* ir *in Vivo* su gyvūnais 2005 m [2].

Pirmiausiai, šis metodas susideda iš dviejų etapų terminio apdorojimo (ekstruzijos ir spausdinimo), kurių metu yra aukšta temperatūra (dažniausiai  $> 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), dėl ko padidėja tikimybė, kad vaistinė medžiaga suirs ir praras savo veikliąsias savybes. Dabartiniais tyrimais nustatyta, kad temperatūrą galima sumažinti iki  $40\text{-}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , o ateityje prognozuojama apie spausdinimą kambario temperatūroje [37].

Kitas reikalavimas, kad spausdintuvai turi būti pritaikyti naudoti granules ar miltelius kaip žaliavą. Šiuo metu yra keletas FDM spausdintuvų, kurie naudoja granules, tačiau šiuo atveju reikia sumažinti medžiagos atvėsimo trukmę, optimizuoti sluoksnių užpildymą ir išvengti su spausdinimu susijusių iškraipymų [37].

Atsižvelgiant į paslaugos kainą ir prieinamumą, FDM spausdintuvai yra gerai pritaikomi individualizuotų dozių gamyboje vaistinėse ar ligininėse. Sklandžiam sistemos veikimui būtų reikalingas paciento duomenų siuntimas, sveikatos priežiūros specialistui, kad šis galėtų peržiūrėti paciento istoriją skaitmeniniu būdu. Gavus ir įvertinus duomenis, gydytojas galėtų pagaminti paciento poreikiams pritaikytą medicinos receptą, kurio užklausa būtų išsiųstas FDM 3D spausdintuvui. Šio sistemos pritaikymui būtina suderinti programinę įrangą, kuri siųstų tikslią informaciją tiek iš paciento gydytojui, tiek iš gydytojo spausdintuvui ir būtina išspręsti duomenų saugos klausimus, apsaugant paciento informaciją. Šiam tikslui įgyvendinti reikalinga komunikacija tarp naujų technologijų kūrėjų, programinės įrangos kūrėjų, sveikatos priežiūros specialistų ir reguliavimo agentūros, kuri standartizuotų procesus visame sektoriuje [2].

Šiuo metu komerciniai FDM spausdintuvai neatitinka geros gamybos praktikos (GGP) reikalavimų, taigi tai reikalauja kokybės kontrolės matavimų, kad šis procesas būtų saugus žmonėms [2].

### 1.2 lentelė. 3D spausdinimo technologijų privalumų ir trūkumų apibendrinimas [2]

Technologija	Privalumai	Trūkumai
Stereolitografija (SLA)	<ul style="list-style-type: none"><li>Galimi maži objektai ir sluoksniai.</li><li>Didelis tikslumas ir skiriamoji geba.</li><li>Pranašesnis už visus kitus 3D spausdinimo būdus.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Po spausdinimo kietėja.</li><li>Kancerogeninė oligomerų rizika ir ribotas skaičius galimų dervų.</li><li>Brangi įranga.</li><li>Ilgas spausdinimo laikas.</li></ul>

## 1.2 lentelės tęsinys

3D spausdinimas miltelių pagrindu (PB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Didelis pradinių medžiagų pasirinkimas.</li> <li>• Procesas gali vykti kambario temperatūroje.</li> <li>• Gaunama poringesnė tabletė.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po spausdinimo būtina džiovinti.</li> <li>• Greitai suyrančios tabletės (mažas kietumas).</li> <li>• Reikia specializuoto miltelių įrenginio.</li> <li>• Miltelių nuostoliai.</li> </ul>
Selektyvus kietinimas lazeriu (SLS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontroliuojama vidinė mikrostruktūra ir poringumas.</li> <li>• Galima sukurti vieną produktą, kuriame būtų nevienodas poringumas ir mikrostruktūra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po spausdinimo reikalinga apdaila.</li> <li>• Ribotas sukibimo greitis.</li> <li>• Didelės energijos sąnaudos.</li> </ul>
Lydyto nusėdimo modeliavimas (FDM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plačiai prieinami ir pigūs spausdinimo įrenginiai.</li> <li>• Po spausdinimo nereikia jokių papildomų procesų.</li> <li>• Mechanškai atsparus produktas.</li> <li>• Tolygios struktūros ir formos produktas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reikalinga aukšta temperatūra.</li> <li>• Turi būti iš anksto paruošiamos gijos.</li> <li>• Tik termoplastiniai polimerai.</li> </ul>
3D spausdinimas ekstruzijos pagrindu (EXT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesas gali vykti kambario temperatūroje.</li> <li>• Vienoje tabletėje galimi skirtingi išleidimo modeliai.</li> <li>• Iki 90 % vaisto įkrovimas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mažas kietumas ir didelis trapumas.</li> <li>• Reikia džiovinti po spausdinimo.</li> <li>• Ribota skiriamoji geba.</li> <li>• Sunku kontroliuoti pusiau kietų medžiagų srautą.</li> </ul>

Lentelėje pateikiami pagrindiniai 3D spausdinimo technologijų privalumai ir trūkumai. Kol kas 3D spausdinimo medžiagos, spalvos ir paviršiaus apdaila yra ribota, lyginat su tradiciniu tablečių gaminimu. SLA 3D spausdinimo būdu, medžiagų pasirinkimas apribotas fotopolarizuojamais oligomerais. FDM atveju naudojami tik termoplastiniai polimerai, kad produktą būtų galima pagaminti ekstruzijos būdu per karštą antgalį [2].

## 2. Tiriamoji dalis

### 2.1 Medžiagos ir aparatūra



Eksperimentinio darbo metu naudoti plastifikatoriai, polimeras, teofilinas, lubrikantas ir kitos medžiagos nurodytos 2.1 lentelėje.

**2.1 lentelė.** Tiriamojo eksperimento metu naudotos medžiagos

Medžiaga	Charakteristikos
Parteck® MXP polivinilo alkoholis	Merck KGaA, Vokietija
Mowiol® 4-98 polivinilo alkoholis	Mw ~27,000; Kuraray Europe GmbH, Vokietija
D-Sorbitolis	≥98%; Merck KGaA, Vokietija
α-laktozės monohidratas	Merck KGaA, Vokietija
D-manitolis	≥98% Merck KGaA, Vokietija
Teofilinas	Merck KGaA, Vokietija
Mg stearatas (lubrikantas);	Lubrikantas
Druskos rūgštis	1M

Tyrimų metu naudotos įrangos sąrašas, paskirtis ir pagrindinės charakteristikos pateiktos 2.2 lentelėje.



**2.2 lentelė.** Eksperimentiniuose tyrimuose naudota aparatūra

Nr.	Įrangos pavadinimas	Apibūdinimas	Nuotrauka	Šaltinis
1.	Malūnėlis <i>Standart CG9220</i>	Nerūdijančio plieno kavamalė, skirta smulkinti birioms medžiagoms		–
2.	Svarstyklės <i>RADWAG MXA 5</i>	Svarstyklių tikslumas 0,000001 g.		–

## 2.2 lentelės tęsinys

3.	Inkubatorius <i>memmerf</i>	Prietaisas skirtas tablečių džiovinimui		–
4.	Chromatografijos sistema Shimadzu 2020 (LCMS)	Identifikuojamos mažos koncentracijos		[50]
5.	SEM: Skenuojantis elektroninis mikroskopas QUANTA200FEG	Mikroskopas naudojamas SEM S-3400N, Hitachi, Vokietija		[56]
6.	Sistema SPECTRUM GX 2000, horiz. atspindžio sistema HART ACCESSORY FOR SPECTRUM GX	Spektrometras naudojamas pralaidumo matavimuose.		[57]
7.	Rentgeno difraktometras D8 Advance, Bruker AXS, Vokietija	Skirtas miltelinio tipo medžiagų ir sluoksnių tyrimams		[55]
8.	3D spausdintuvas	Lydyto nusėdimo modeliavimo, PAM tipo spausdintuvas		–
9.	Rankinis tablečių gaminimo prietaisas	Talpa ~1-2 g.		–

## 2.2 lentelės tęsinys

10.	Skaitmeninis mikroskopas Andonstar AD206	Paviršiaus šiurkštumo nustatymui ir kitiems bandinio morfologijos tyrimams		–
11.	TGA 4000, Perkin Elmer, JAV	Keramikinė krosnis, maksimali temperatūra 1000 °C.		[58]
12.	Friabiliatorius Erweka TA	Būgno skersmuo 200 mm. Jo viduje 20° kampu yra pritvirtintos 12 mentelių. Būgnas pritvirtintas prie horizontalios prietaiso ašies, kuri sukasi 25±1 aps./min greičiu.		–

Kita tyrimuose naudota pagalbinių įranga: stikliniai indai, pipetės, sietas (200 μm), plaktukas, švirkštai (10ml).

## 2.2 Tyrimo metodai

### 2.2.1 Tablečių matricos gamyba [10]

Kiekvienos matricos sudėtis F1-F7 aprašyta 2.3 lentelėje. Teofilinas (aktyvi farmacinė medžiaga) ir polimeras (PVA mol.masė 20-30 tūkst., Parateck® [MXP, mol.masė 75 tūkst.], PVA mol. masė 83 tūkst.), be kitų priedų, pasveriami ir sumaišoma, naudojant malūnelį (2.2 lentelė nr. 1). Polimeras be kitų priedų yra atskirai malamas ir išsijojamas per sietą, atskiriant didesnes nei 200 μm frakcijas. Sijojimas ir malimas kartojamas, kol gaunamos vienodo dydžio polimero dalelės.

Plastifikatoriai: atitinkamai sorbitolis, D-manitolis, laktozė pasveriami, išsijojama ir suberiama į bendrą indą, pagal nurodytą mišinio sudėtį. Geresniam medžiagos ištekėjimui iš adatos, pridedama magnio stearato.

Gaminant tabletes rankiniu būdu į 10 g kiekvieno mišinio pridedama 2 ml dejonizuoto vandens ir maišoma 30 sekundžių.

Gaminant tabletes 3D būdu, prieš įkeliant į 12 mm skersmens metalinį švirkštą („Hyrel 3D“, Atlanta, JAV), į kiekvieną mišinį buvo pridedama vandens santykiu 1:1.

### 2.3 lentelė. Tablečių gaminimui skirtų matricių sudėtis

Nr.	Produktas	Polimeras	Plastifikatorius	Teofilinas	Lubrikantas	Vanduo
F1	PVA-sorbitolis 25 %	Parateck® MXP (30 %)	Sorbitolis (25 %)	40 %	5 %	2 ml (3D tabletėms 1:1)
F2	PVA-sorbitolis 20 %	Parateck® MXP (35 %)	Sorbitolis (20 %)			
F3	PVA-sorbitolis 15 %	Parateck® MXP (40 %)	Sorbitolis (15 %)			
F4	PVA-laktozė 20 %	Parateck® MXP (35 %)	Laktozė (20 %)			
F5	PVA-D-manitolis 20 %	Parateck® MXP (35 %)	D-manitolis (20 %)			
F6	PVA 20-30K laktozė 20 %	PVA 20K-30K (35 %)	Laktozė (20 %)			
F7	PVA 83K laktozė 20 %	PVA 8-88 (35 %)	Laktozė (20 %)			

Pagamintos receptūros laikomos sandariai uždarytuose plastikiniuose maišeliuose arba buteliukuose, kambario temperatūroje.

#### 2.2.2 Furjė transformacinė infraraudonųjų spindulių spektroskopija mišinių analizė [41]

FTIR analizė naudojama mišiniuose esančių junginių analizei arba ištirti mėginių sudėtį. Paimama po 500 mg kiekvieno komponento ir pagamintų mišinių ir su spektrometru (2.2 lentelė, nr. 6) atliekama Furjė transformacinė infraraudonųjų spindulių spektroskopinė mišinių analizė, diapozone nuo 4000 iki 400  $\text{cm}^{-1}$ . Gauti duomenys apdorojami *Microsoft Excel* programa.

#### 2.2.3 Terminė analizė [10]

Terminei analizei (1.8 skyrius) sausi tablečių mėginiai analizuojami termogravimetrine analize, TGA metodu (2.2 lentelė, nr. 11). Matavimai atliekami azoto aplinkoje, skenuojant nuo 34 °C iki 600 °, esant 10 °C  $\text{cm}^{-1}$  greičiui. Gauti duomenys apdorojami *Microsoft Excel* programa.

#### 2.2.4 Rentgeno difraktometrija [33]

Miltelių Rentgeno difraktometrija (2.2 lentelė, nr. 7) naudojama norint įvertinti 3D spausdintose tabletėse, modelinio vaisto, fizinę formą ir užpildą. Naudojama Ni filtruota Cu K $\alpha$  spinduliuotė. Detektoriaus judėjimo greitis 0,02 °, intensyvumo 0,5 s, anodo įtampa 40 kV, srovė 40 mA. RSDA analizės tikslumas  $2\theta = 0,01$  °. Gauti duomenys apdorojami *Microsoft Excel* programa.

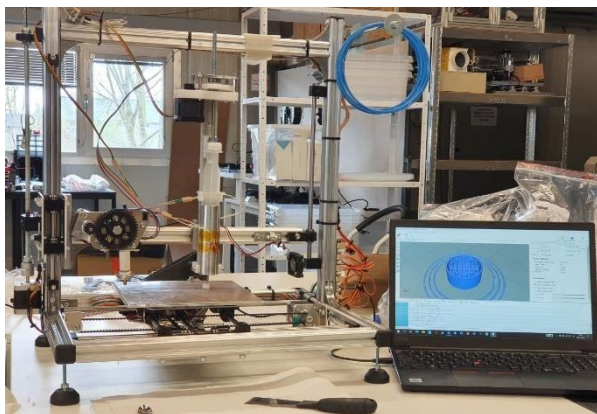
#### 2.2.5 3D spausdintuvo parametrų nustatymas [33]

Tabletės dydis ir forma projektuojama naudojant „Autodesk®“, „3ds Max Design 2019“ („Autodesk, Inc.“, JAV) programinę įrangą. Naudojant *Solidworks* programinę įrangą, suprojektuota cilindro formos tabletės schema perkeliama į adityvinės gamybos rinkmeną „Slic3r“ (1.3 versija). Toliau schema perkeliama į atviro kodo programą *Repetier Host*, kurioje nurodomi spausdinamos tabletės ir 3D spausdintuvo parametrai.

Spausdinamos tabletės parametrai: sluoksnio storis 0,3 mm, pirmo sluoksnio storis 0,5 mm, greičio perimetras 50 %, užpildymo greitis 7 mm/sek., judėjimo greitis 15 mm/sek., pirmo sluoksnio



susidarymo greitis 7 mm/sek. Purkštuko skersmuo 1,19 mm. (14G gelsvai žalsvas 1,55 mm, 16G pilka spalva 1,32 mm).

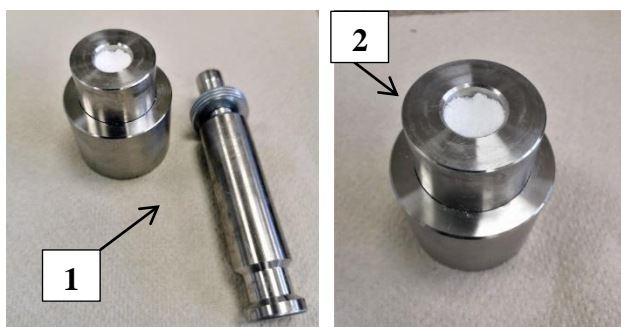


**2.1 pav.** PAM tipo 3D spausdintuvo nuotrauka, tablečių gaminimo metu

„Hyrel System 30M“ („Hyrel 3D“, Atlanta, JAV) su 25 dydžio moduline galvute ir naudotas 16 dydžio nerūdijančio plieno antgalis. Geresniam sukibimui naudota akrilo plokštė, kaip pagrindas. Spausdinimo galvutės nustatymams užprogramuoti, naudota „Repetrel“ (3.0 versija) programinė įranga. Spausdintuvo galvutės parametrai: antgalio skersmuo 1,194 mm, z sluoksnio storis 0,3 mm, variklio impulsų dažnis 2,3 impulsai/nL, užpildas 100 %, medžiagų srauto daugiklis 1.2.

### 2.2.6 Tablečių gaminimas rankiniu būdu

Tablečių gaminimui rankinių būdu paimama 500 mg pasirinkto mišinio ir supilama į aparato angą. Su plaktuku kalama per aparato viršų iki tol kol susidaro tabletės forma (maždaug 30-50 smūgių).



**2.2 pav.** Rankinis tablečių gaminimo aparatas, 1 – aparato viršus, 2 – aparato anga

Tabletės skersmuo 12 mm plotis 2-4 mm. Tabletės džiovinamos 24 val. kambario temperatūroje.

### 2.2.7 Tablečių masės ir matmenų skaičiavimai [53]

Pagaminamos kiekvienos receptūros po 5 tabletes jos pasveriamos su svarstyklėmis (2.2 lentelė, nr. 2) 0,001 g tikslumu. Apskaičiuojamas masių aritmetinis vidurkis (1), vidutinis kvadratinis nuokrypis (2), vidutinė kvadratinė paklaida (3), (4) ir procentinis nuokrypis (5).

Apskaičiuojamas aritmetinis vidurkis:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_n}{n}, \quad (1)$$

čia  $\bar{x}$  – aritmetinis vidurkis;  $x_n$  – tyrimo duomenys;  $n$  – bandymo pakartojimų skaičius.

Apskaičiuojama vidutinė kvadratinė paklaida:

$$S = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}, \quad (2)$$

čia  $S$  – vidutinis kvadratinis nuokrypis, %.

Apskaičiuojama aritmetinio vidurkio vidutinė kvadratinė paklaida  $s$ :

$$s = \frac{S}{\sqrt{n_n}}, \quad (3)$$

Apskaičiuojama aritmetinio vidurkio pasikliautoji vidutinė kvadratinė paklaida:

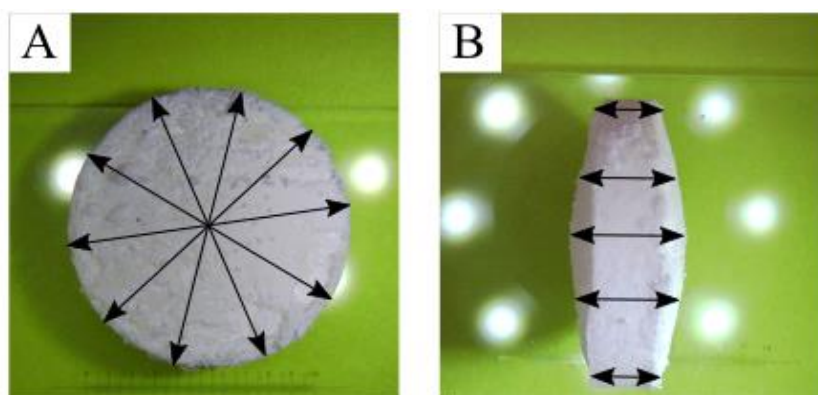
$$\Delta \bar{x} = s \cdot t, \quad (4)$$

čia  $t$  – Stjudento koeficientas. Atliekant 5 pakartojimus, Stjudento reikšmė – 2,57. Atliekant 3 pakartojimus, Stjudento reikšmė – 3,18.

Apskaičiuojamas procentinis nuokrypis, %:

$$d = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}}, \quad (5)$$

Tablečių skersmuo ir plotis buvo įvertintas naudojant mikroskopą (2.2 lentelė nr. 10). Vaizdas buvo analizuojamas su „ImageJ“ programine įranga. Skersmenį ir plotį matuojame 5 skirtingose vietose (2.3 pav.).



**2.3 pav.** Tablečių skersmens ir pločio matavimai (A) skersmuo, (B) plotis

Duomenų patikimumui apskaičiuoti, nustatytas aritmetinis vidurkis (1), vidutinis kvadratinis nuokrypis (2), vidutinė kvadratinė paklaida (3) ir procentinis nuokrypis (5).

### 2.2.8 Drėgmės kiekio tyrimas [10]

Pagamintos tabletės pasveriamos (svarstyklėmis, 2.2 lentelė, nr. 2) 0,001 tikslumu ir laikomos 24 valandas 40 °C temperatūroje. Po 24 valandų bandiniai pasveriami ir tyrimas kartojamas 3 dienas iš eilės, vis matuojant masę.

Apskaičiuojamas masių aritmetinis vidurkis (1), vidutinis kvadratinis nuokrypis (2), vidutinė kvadratinė paklaida (3), procentinis nuokrypis (5) ir procentinis vandens kiekis (6), (7). Atliekant 4 pakartojimus *Stjudento* reikšmė – 2,78.

Apskaičiuojamas procentinis vandens kiekis:

$$a = \frac{x_1 \cdot 100}{x_4}, \quad (6)$$

$$b = 100 - a, \quad (7)$$

čia a – sausa medžiaga, %, b – vandens kiekis, %.

### 2.2.9 Skenuojantis elektroninis mikroskopas [10]

Tablečių paviršius buvo įvertinta naudojant skenuojančią elektroninę mikroskopiją (2.2 lentelė, nr. 5) esant 3 kV įtampai. Vaizdas priartinamas 6, 300 ir 3000 kartų ir duomenys analizuojami su „ImageJ“ programine įranga.

### 2.2.10 Tablečių kokybės rodiklių nustatymas [9]

Mechaninio tvirtumo ir atsparumo nusitrynimui tyrimai. Tablečių dilumo tyrimas atliekamas – friabiliatoriumi *Erweka TA* (2.2 lentelė, nr. 12). Kiekvieno būgno apsisukimo metu tabletė sukasi, slysta ir krinta ant būgno sienelių arba viena ant kitos. Pasveriami 3 tabletės, sudedama į prietaiso būgną. Svėrimo tikslumas – 0,001 g. Būgnui apsisukus 100 kartų (4 min.), tabletės išimamos, nuvalomos dulkės nuo jų ir pasveriamos 0,001 g tikslumu. Apskaičiuojamas dilumas (8) ir nusitrynimasis (9). Apskaičiuojamas masių aritmetinis vidurkis (1), vidutinis kvadratinis nuokrypis (2), vidutinė kvadratinė paklaida (3).

Atsparumas dilumui (P) apskaičiuojamas iš formulės:

$$P = 100 - \frac{G_H - G_K}{G_H} \cdot 100 \% \quad (8)$$

Tablečių nusitrynimasis (U) apskaičiuojamas pagal formulę:

$$U = \frac{G_H - G_K}{G_H} \cdot 100 \% \quad (9)$$

čia  $G_H$  - pradinis tablečių svoris (g);  $G_K$  - tablečių svoris po nusitrynimimo (g).

### 2.2.11 Vaisto atsipalaidavimo tyrimas [33]

Vaistų atsipalaidavimo kinetikos analizė vykdoma su 2.2 lentelėje, nr. 4 esančia įranga. Norint išmatuoti teofilino koncentraciją tabletėse reikalinga kalibracinė kreivė. Šiam tikslui gaminami

etaloniniai tirpalai, kai teofilino koncentracija yra 0,4000 mg/ml; 0,2000 mg/ml; 0,1000 mg/ml; 0,0500 mg/ml; 0,0250 mg/ml; 0,0125 mg/ml ir nustatomas piko plotas (s.v.), esant tam tikrai teofilino koncentracijai.

Toliau atliekamas tablečių tirpimo eksperimentas 37 °C, 0,1 M HCL tirpale (500 ml), 50 aps./min. Tam tikrais laiko intervalais (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70 min) paimamas mėginys ir analizuojamas su *Shimadzu* HPLC sistema su UV/VIS detektoriais.

Iš pikų plotų gautų iš chromatogramos, naudojant kalibracijos koeficientą, buvo suskaičiuotos teofilino koncentracijos. Lygtis teofilino koncentracijos apskaičiavimui:

$$y = 9 \cdot 10^{-8}x, \quad (10)$$

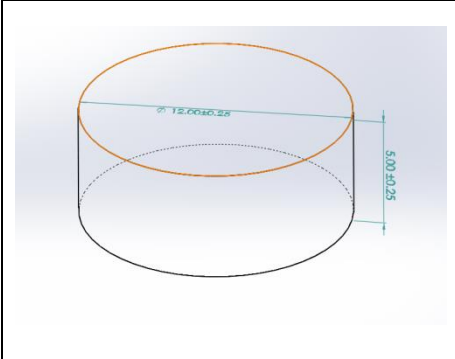
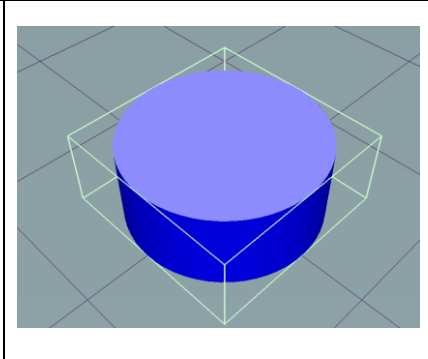
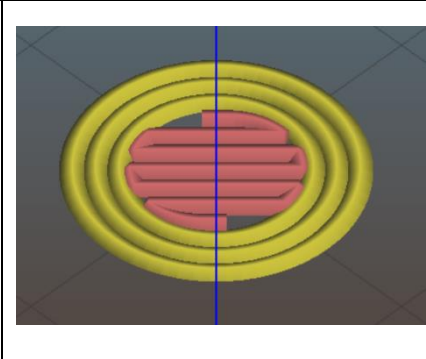
čia  $y$  – teofilino koncentracija (mg/ml);  $x$  – piko plotas (s.v.).

## 2.3 Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

Eksperimentinio tiriamojo darbo metu buvo siekiama palyginti rankiniu būdu pagamintų teofilino tablečių parametrus su 3D atspausdintomis tabletėmis. Parenkant skirtingą polimero ir plastifikatoriaus kiekį kiekviename bandinyje pagal 2.2 lentelėje pateiktas mišinių sudėtis.

### 2.3.1 Tablečių 3D projektavimas, gamyba ir tablečių gaminimas rankiniu būdu

Pagal 2.2.5 skyriuje esančią metodiką suprojektuota tabletės principinė schema (sluokšnių išdėstymas, forma, skersmuo ir plotis).

		
<b>2.4 pav.</b> Tabletės principinė schema	<b>2.5 pav.</b> Tabletės 3D grafinis vaizdas, suprojektuota cilindro formos	<b>2.6 pav.</b> Sluokšnių išdėstymas

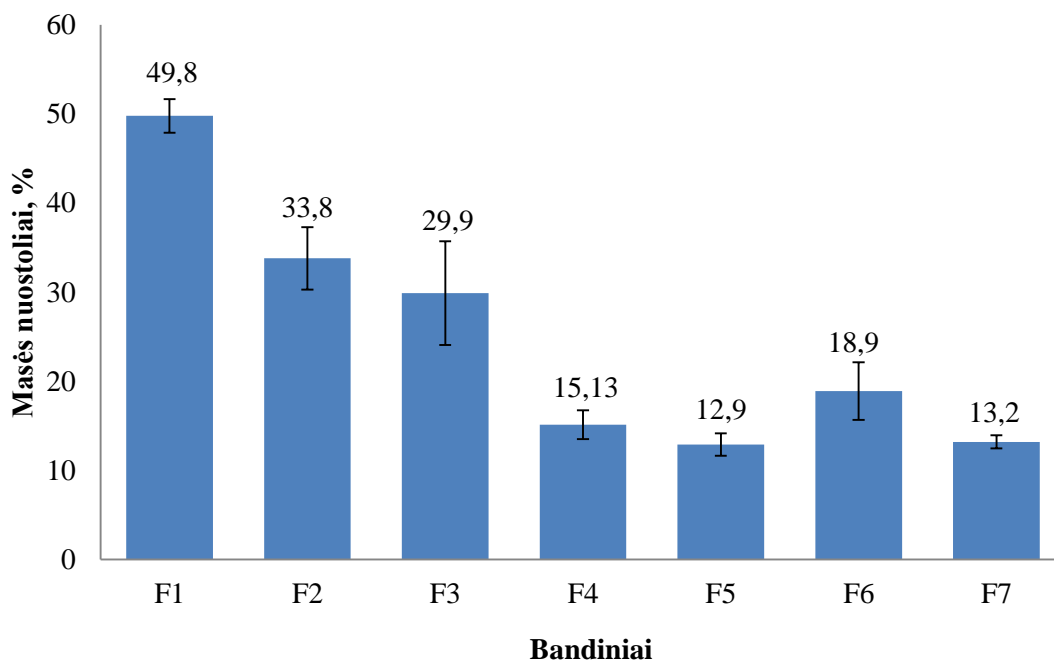
3D tabletė suprojektuota  $12\pm 0,25$  mm skersmens,  $5\pm 0,25$  mm pločio (2.4 pav.). Šio tyrimo metu pasirinkta cilindro formos 3D tabletės (2.5 pav.). Sluoksniai išdėstomi trimis apskritimais o tabletės centras užpildomas „gyvatėlės“ būdu (2.6 pav.). Toks sluokšnių išdėstymas pasirinktas, kad išorinė sienelė būtų tvirtesnė ir atsparesnė gniuždymui.

Pagal 2.2.6 skyriuje esančią metodiką, pagamintos tabletės rankiniu būdu F1–F7. Gaminant 3D tabletes nepavyko pagaminti F1 ir F7 sudėčių, todėl buvo tiriamos tik F2–F6 tablečių sudėtys.

### 2.3.2 Tablečių masės, skersmens ir pločio charakteristikos

Pagal 2.2.7 esančią metodiką analizuojami, rankiniu būdu pagamintų tablečių fizikiniai ir geometriniai parametrai. Gaminant tabletes rankiniu būdu, buvo fiksuoti medžiagos nuostoliai maišymo metu. Pasvėrus 500 mg miltelių mišinio masės medžiagos nuostoliai yra tokie: F1 – 48,5 %, F2 – 31,7 % ir F3 – 28,2 %, F4 – 12,7 %, F5 – 10,9 %, F6 – 15,4 % ir F7 – 8,77 %.

Pastebima, kad F1-F3 bandiniuose mažėjant sorbitolio kiekiui nuo 25 % iki 15 %, masės nuostoliai mažėja. Mažiausiai prarandama tablečių matricos masės F4, F6 ir F7 bandiniuose naudojant laktozę (20 %) ir PVA (35 %) (2.7 pav.).



**2.7 pav.** Medžiagos pokytis, įvertinus vandens kiekį, F1-F7 – tradiciniu būdu pagamintos tabletės

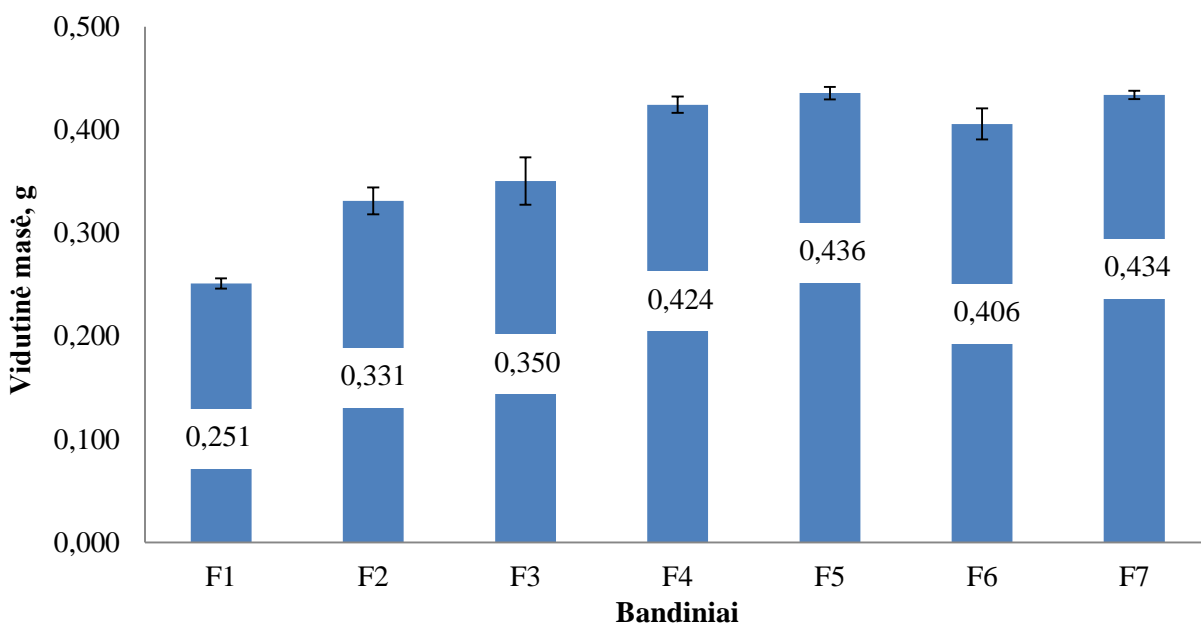
Apibendrinus 2.7 paveiksle pateiktus duomenis, daroma išvada, kad mažiausiai prarandama medžiagos parinkus F7 sudėtį, o daugiausiai – F1 sudėtį.

Apskaičiuotas vandens kiekis tabletėse pagal 2.2.8 skyriuje esančią metodiką (2.4 lentelė). Didžiausias vandens kiekis gautas F6 ( $4,08 \pm 0,006$  %) ir F7 ( $4,84 \pm 0,009$  %) tabletėse, mažiausias F5 ( $2,10 \pm 0,003$  %) ir F3 ( $2,42 \pm 0,003$  %) tabletėse.

**2.4 lentelė.** Apskaičiuotas procentinis vandens kiekis rankiniu būdu pagamintose tabletėse ir standartinė paklaida

Tabletės pavadinimas	Vandens kiekis, %	Paklaida
F1	2,70	0,003
F2	2,90	0,003
F3	2,42	0,003
F4	2,67	0,005
F5	2,10	0,003
F6	4,08	0,006
F7	4,84	0,009

Pagamintų tablečių masių pasiskirstymas, įvertinus vandens kiekį, nurodytas 2.8 paveiksle. Didžiausias nukrypimas nuo vidurkio, kuris yra 0,388 g, gautas F1 tabletėse  $0,251 \pm 0,005$  g, mažiausias nukrypimas yra F3 tabletėse  $0,350 \pm 0,023$  g. Remiantis Europos farmakopėja tarp atskirų tablečių masės ir vidutinės masės, leidžiami masės nukrypimai, kurių masė  $\geq 0,3$  g  $\pm 5$  %. Visų tirtų tablečių vidutinės masės standartinė paklaida kinta nuo  $\pm 0,004$  iki  $\pm 0,023$ .

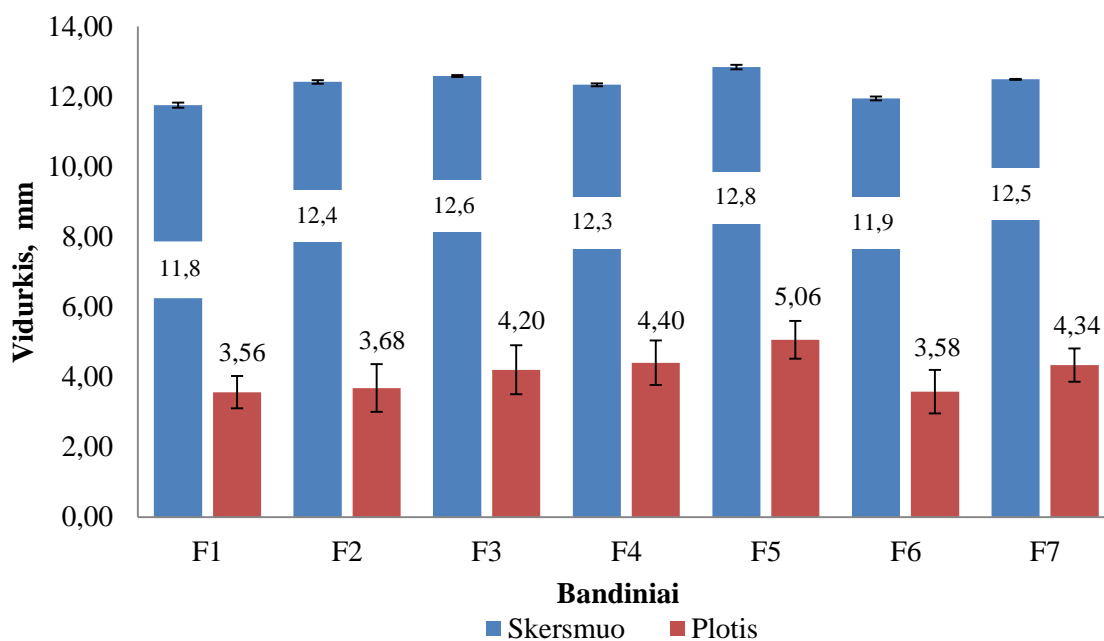


**2.8 pav.** Masių pasiskirstymas tarp skirtingos sudėties tablečių, įvertinus vandens kiekį, F1-F7 – tradiciniu būdu pagamintos tabletės

Pagal 2.2.7 skyriuje esančią metodiką analizuojami tablečių skersmenų ir pločių vidurkiai. Apskaičiuotas tablečių skersmens vidurkis –  $12,3 \pm 0,044$  mm. Mažiausias skersmuo gautas F1 bandinyje ( $11,75 \pm 0,075$  mm) o didžiausias – F5 ( $12,84 \pm 0,061$  mm) (2.9 pav.).

Apskaičiuotas tablečių pločio vidurkis –  $4,12 \pm 0,548$  mm. Mažiausias plotis gautas F1 bandinyje  $3,56 \pm 0,461$  mm o didžiausias – F5 ( $5,06 \pm 0,540$  mm) (2.9 pav.).

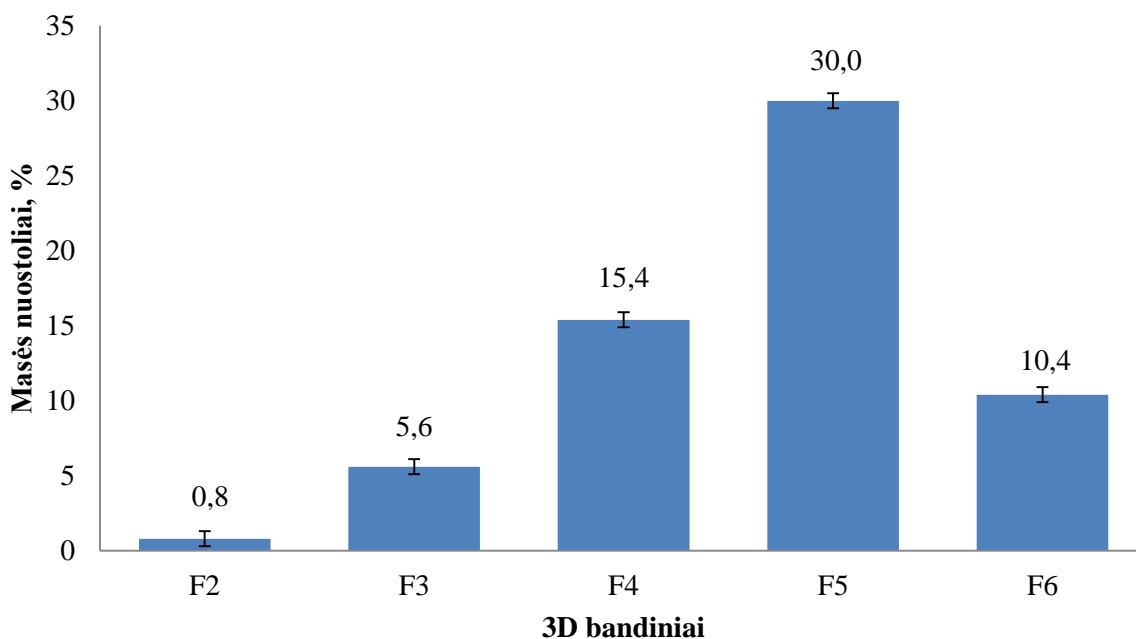
Apibendrinant gautų tablečių matmenis t.y. masę, skersmenį ir plotį, daroma išvada, kad skirtingų sudėčių tabletės tarpusavyje nepanašios, o vienodos sudėties tabletėse pastebimas vidutines mases, skersmens ir pločio pasikartojimas.



**2.9 pav.** Gautų skirtingos sudėties tablečių skersmens ir pločio pasiskirstymas, F1-F7 – tradiciniu būdu pagamintos tabletės

Toliau analizuojamos 3D atspausdintų tablečių matmenų charakteristikos ir lyginamos su rankiniu būdu gautų tablečių matmenimis. Apskaičiavus tablečių masės nuostolius, gaminat tabletes 3D spausdinimo būdu, nustatytas didžiausias masės pokytis F5 tabletėse, kai pokytis nuo pradinės masės (500 mg) sumažėjo 30 %, o gautas procentinis nuokrypis yra 7,27 %. Mažiausias masės nuostolis gautas F2 tabletėse, kai pokytis nuo pradinės masės yra 0,8% (2.10 pav.).

Lyginant su rankiniu būdu gautų tablečių masės nuostoliais, pastebima, kad prarandama mažiau medžiagos esant F2 ( 42 karto), F3 (5 karto), F6 (2 karto) sudėtims. Didesni masės nuostoliai gauti F4 ir F5 sudėtyse.



**2.10 pav.** 3D matricos masės pokytis, įvertinus vandens kiekį, F2-F6 –3D spausdinimo būdu pagamintos tabletės

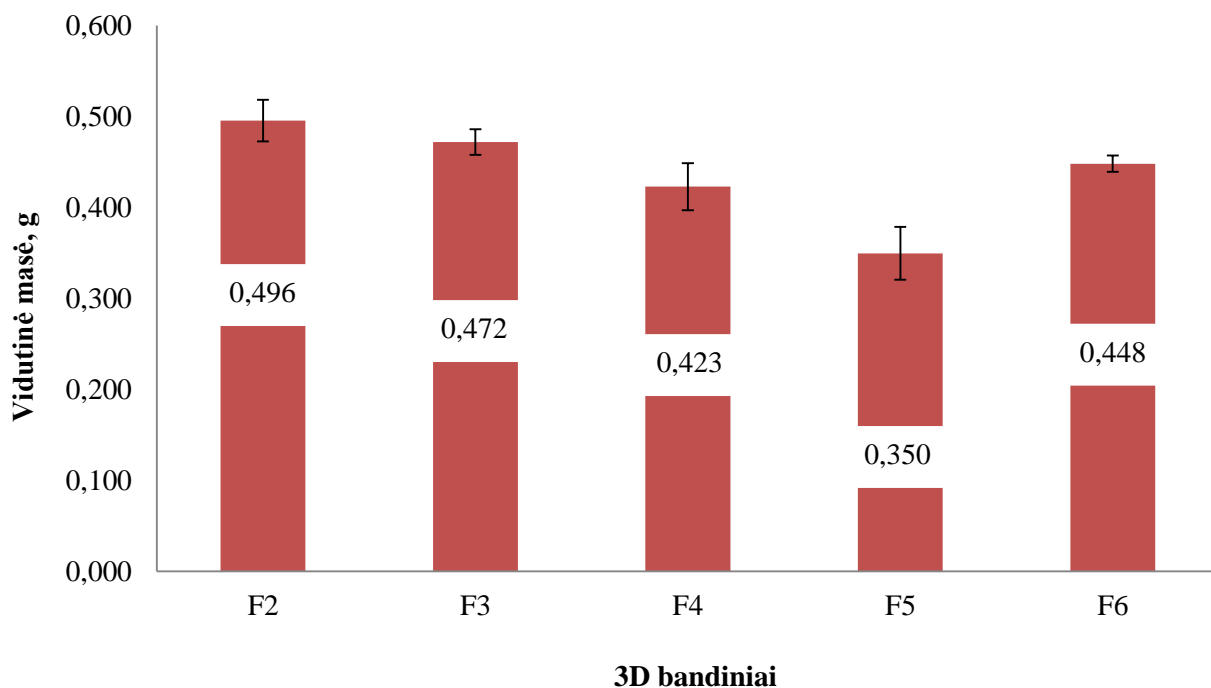
Toliau apskaičiuotas vandens kiekis 3D atspausdintose tabletėse (pagal 2.2.8 metodą) (2.5 lentelė). Didžiausias vandens kiekis gautas F2 ( $22,8 \pm 0,056$  %) ir F4 ( $17,6 \pm 0,031$  %) tabletėse, mažiausias F6 ( $8,4 \pm 0,016$  %) tabletėse.

**2.5 lentelė.** Apskaičiuotas procentinis vandens kiekis 3D būdu pagamintose tabletėse ir standartinė paklaida

Tabletės pavadinimas	Vandens kiekis, %	Paklaida
F2	22,8	0,056
F3	12,5	0,024
F4	17,6	0,031
F5	14,7	0,021
F6	8,4	0,016

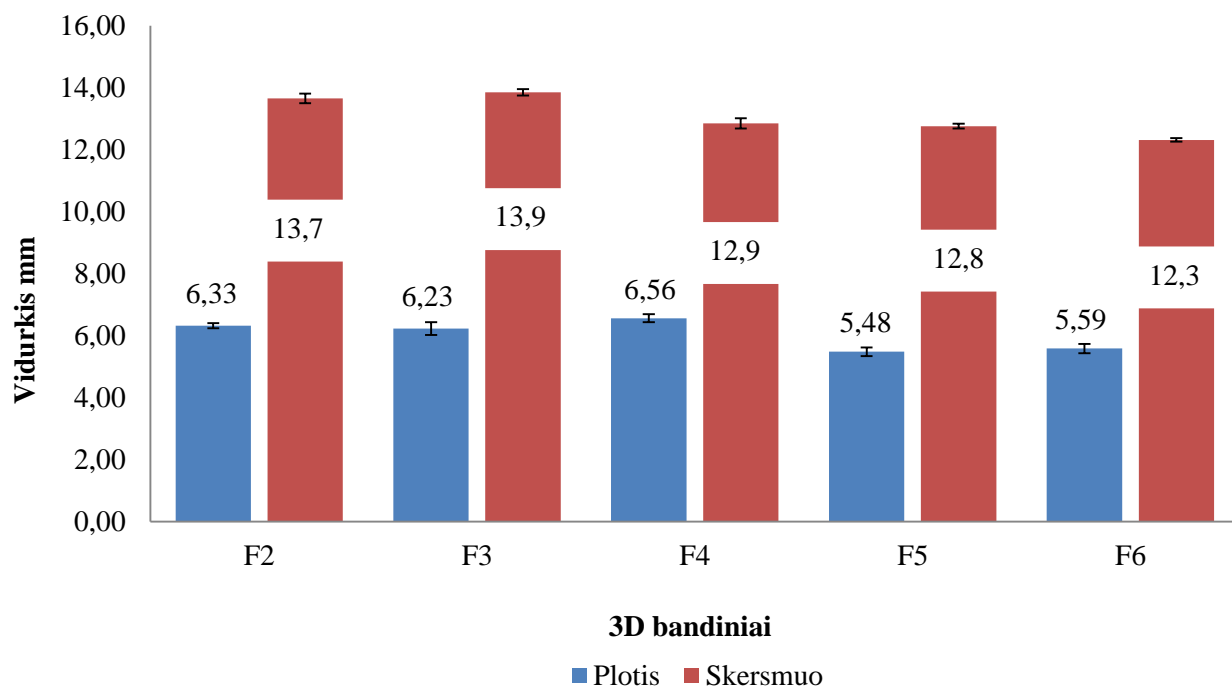


Gautų 3D tablečių masių pasiskirstymas, esant skirtingoms sudėtimis bei įvertinus vandens kiekį, nurodytas 2.11 paveiksle. Didžiausias nukrypimas nuo vidurkio, kuris yra 0,438 g, gautas F5 tabletėse  $0,350 \pm 0,029$  g, mažiausias nukrypimas yra F6 tabletėse  $0,448 \pm 0,009$ g.



**2.11 pav.** Masių pasiskirstymas tarp skirtingos sudėties 3D tablečių, įvertinus vandens kiekį, F2-F6 – 3D spausdinimo būdu pagamintos tabletės

Lyginant su tos pačios sudėties rankiniu būdu pagamintomis tabletėmis, F2, F3, F6 3D tablečių masės gautos didesnės, nei tokios pat rankiniu būdu pagamintos tabletės ( 2.8 pav. ir 2.11 pav.).



**2.12 pav.** Gautų skirtingos sudėties 3D tablečių skersmens ir pločio pasiskirstymas, F2-F6 – 3D spausdinimo būdu pagamintos tabletės

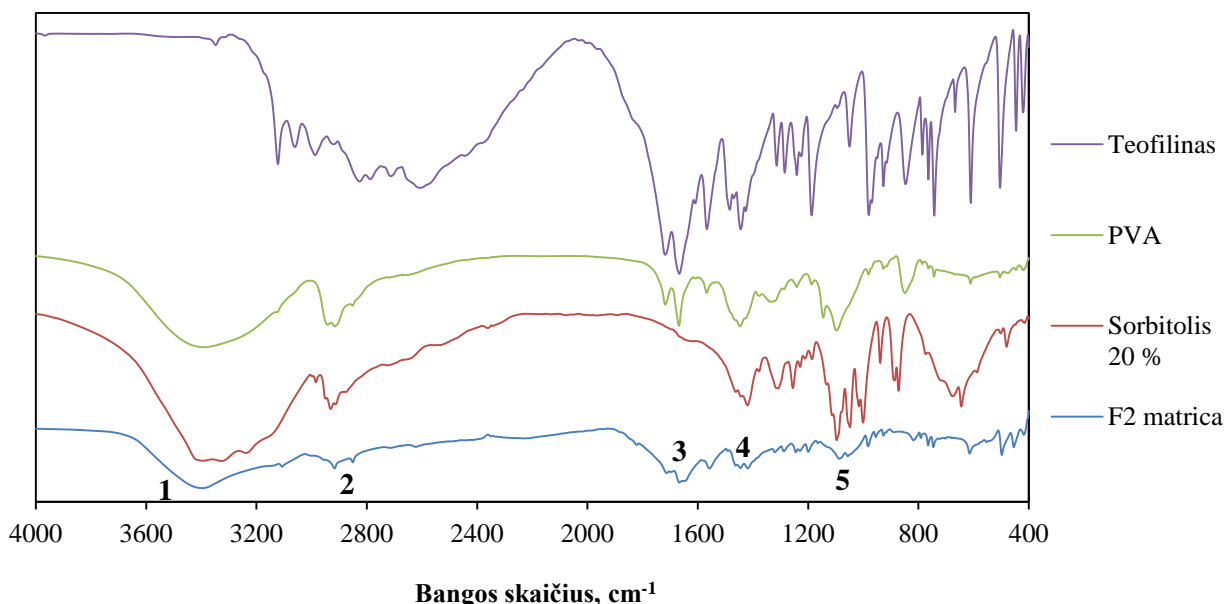
Nustatant 3D spausdinimo parametrus, buvo siekiama gauti tabletes, kurios būtų skersmens  $12 \pm 0,25$  mm, ir pločio  $5 \pm 0,25$  mm. Gautos 3D tablečių forma, dėl didelio vandens kiekio, nukrypo nuo numatytų ribų. Didžiausias skersmuo gautas F3 tabletėse ( $13,9 \pm 0,103$  mm), mažiausias – F6 ( $12,3 \pm 0,057$  mm). Didžiausias plotis gautas F4 tabletėse ( $6,56 \pm 0,131$  mm), mažiausias – F5 ( $5,48 \pm 0,143$  mm). Nėra tiesioginės priklausomybės, tarp skersmens ir pločio (2.12 pav.).

### 2.3.3 Medžiagų ir mišinių FTIR tyrimai

Norint įvertinti atskirų komponentų pokyčius mišiniuose, nustatytos būdingos funkcinės grupės F1-F7 matricose (pagal 2.2.2 metodą).

2.13 paveiksle pavaizduota F2 matricos sudėtis, kai 20 % sorbitolio, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino. Paveiksle pirmu numeriu pažymėtoje vietoje, ties  $3400 \text{ cm}^{-1}$  pastebima plati valentinių virpesių juosta būdinga alkoholiams (-OH funkcinė grupė). Antru numeriu pažymėtoje vietoje į dešinę nuo  $3000 \text{ cm}^{-1}$ , matoma keletas skirtingo intensyvumo valentiniai virpesiai, kurie būdingi sotiesiems angliavandeniliams. Trečiu numeriu pažymėtoje vietoje, tarp  $1850-1650 \text{ cm}^{-1}$  matomos juostos būdingos tik karboksigrupę turintiems junginiams ( $\text{C}=\text{O}$ ). Ketvirtu numeriu pažymėtoje vietoje,  $1445 \text{ cm}^{-1}$  ir  $1419 \text{ cm}^{-1}$  matomos sugertiems juostos būdingos karboksimetilengrupėms ( $-\text{CH}_2-$ ). Penktuoju numeriu pažymėtoje vietoje, matyti skirtingo intensyvumo virpesiai  $1320-670 \text{ cm}^{-1}$ , kurie būdingi viengubiesiems (C-H, N-H) ryšiams.

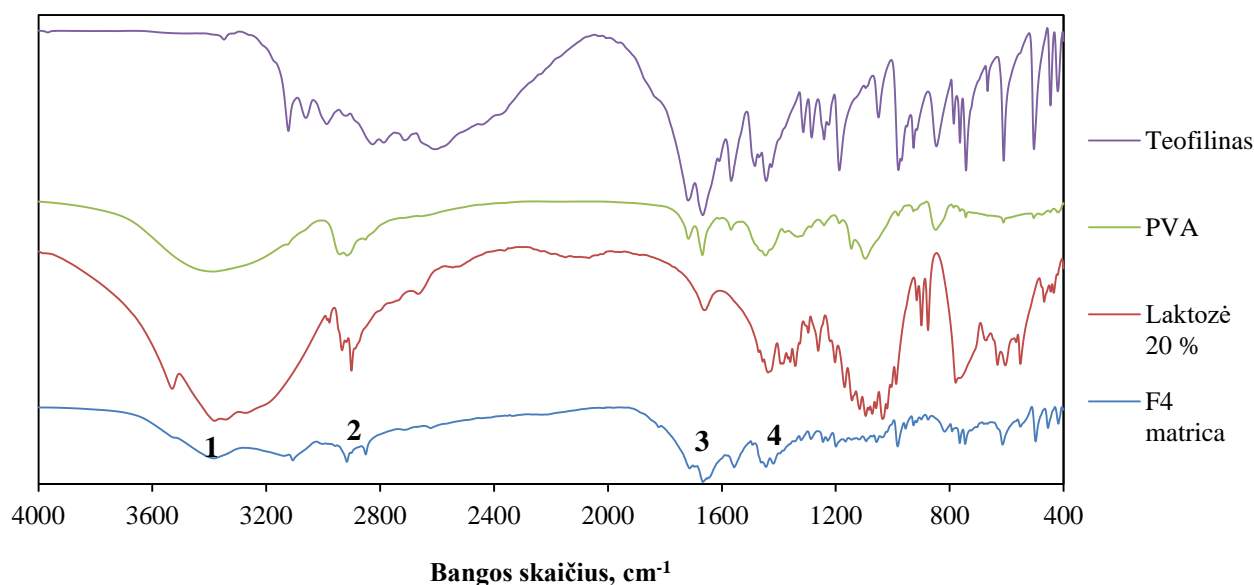
Išanalizavus F2 matricos FT-IR spektrą, bei šios sudėties atskirų komponentų spektrus, darome išvadą, kad šiame mišinyje nėra pastebimi specifiniai pokyčiai junginių struktūroje bei pastebimos teofilinui ir polivinilo alkoholiui ir sorbitoliui, būdingos funkcinės grupės.



2.13 pav. F2 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % sorbitolio, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino

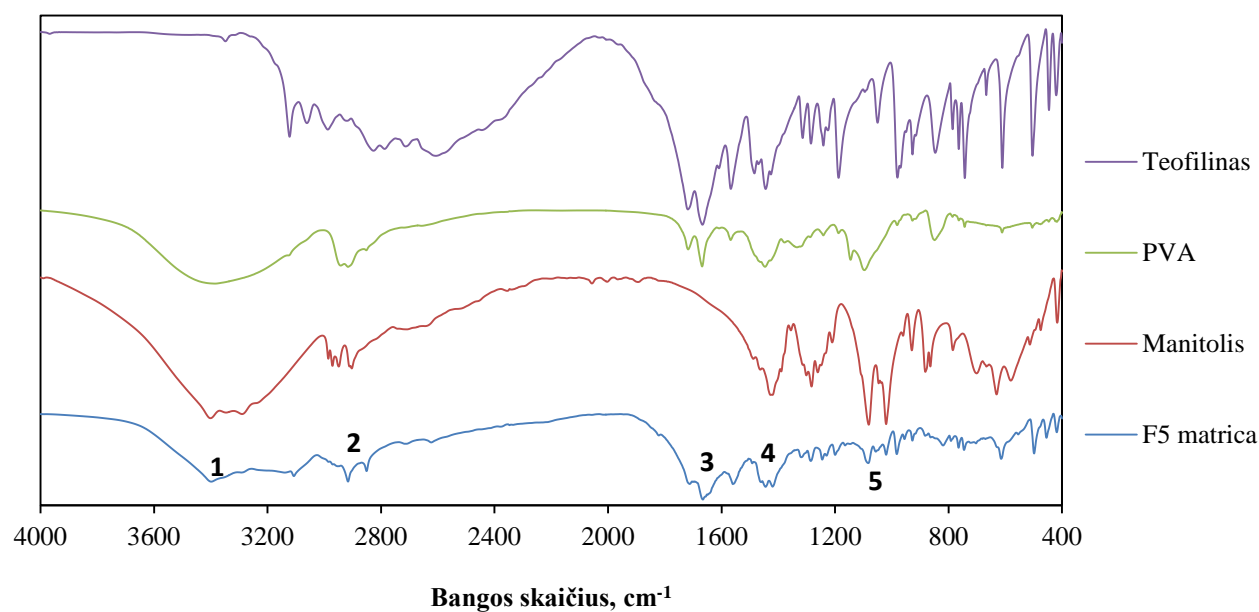
2.14 paveiksle pavaizduota F4 matricos sudėtis, kai 20 % laktozės, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino. Paveiksle pirmu numeriu pažymėtoje vietoje, ties  $3400 \text{ cm}^{-1}$  pastebima plati valentinių virpesių juosta būdinga alkoholiams (-OH funkcinė grupė). Antru numeriu pažymėtoje vietoje į dešinę nuo  $3000 \text{ cm}^{-1}$ , matoma keletas skirtingo intensyvumo valentiniai virpesiai, kurie būdingi

sotiesiems angliavandeniliams. Trečiu numeriu pažymėtoje vietoje, tarp 1850-1650  $\text{cm}^{-1}$  matomos juostos būdingos tik karboksigrupę turintiems junginiams ( $\text{C}=\text{O}$ ). Ketvirtu numeriu pažymėtoje vietoje, 1445  $\text{cm}^{-1}$  ir 1419  $\text{cm}^{-1}$  matomos sugertiems juostos būdingos karboksimetilengrupėms ( $-\text{CH}_2-$ ).



**2.14 pav.** F4 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % laktozės, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino

2.15 paveiksle pavaizduota F5 matricos sudėtis, kai 20 % manitolis, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino. Kadangi manitolis ir sorbitolis yra izomerai, gautų spektrų duomenys yra identiški, skiriasi tik intensyvumas, kur F5 matricoje pastebimi didesnio intensyvumo virpesiai.



**2.15 pav.** F5 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % manitolio, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino

F1, F3, F6, F7 matricų spektrai nurodyti 1 priede. Šiuose mišiniuose nėra pastebimi specifiniai pokyčiai junginių struktūroje bei pastebimos teofilinui ir polivinilo alkoholiui ir atitinkamiems plastifikatoriams, būdingos funkcinės grupės.

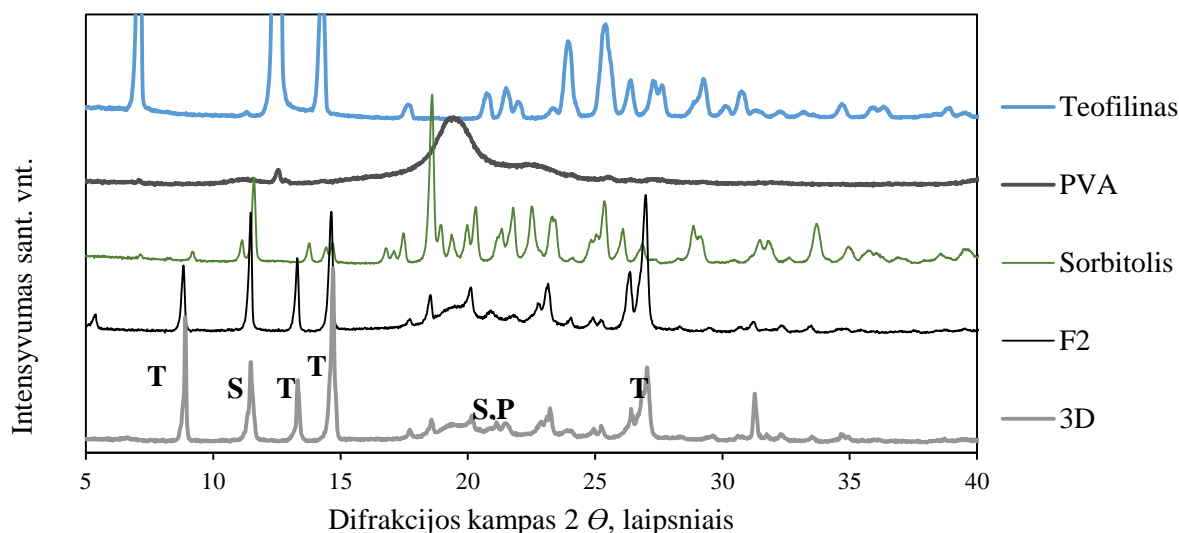
### 2.3.4 Medžiagų ir mišinių RSDA tyrimai

Analizuojamos 3D tablečių ir matricos sudėties pokyčiai, naudojant sorbitolį, laktozę ir manitolį (pagal 2.2.4 metodą). 2.4.13, 2.4.14, 2.4.15 paveiksluose pavaizduota atitinkamai F2, F4, F5 matricų sudėčių difraktogramos.

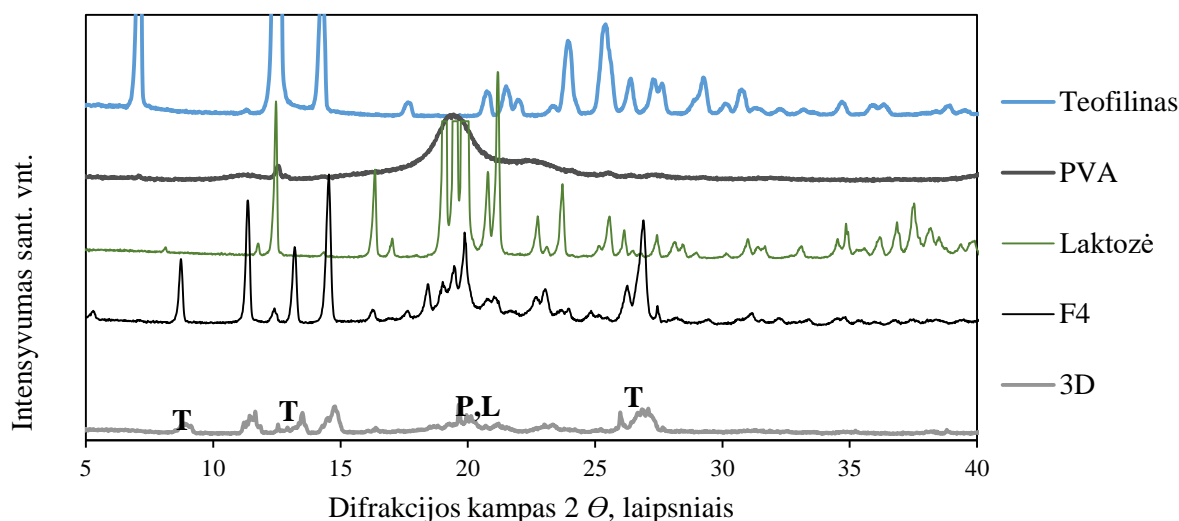
Analizuojant F2 sudėties difraktogramas, matomos teofilinui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 8,9; 13,4; 14,6; 26,9 laipsniais. Sorbitoliui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 11,5; 20,2; 23,8; 31,4 laipsniais. Polivinilo alkoholiui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 19,6 laipsniais (2.16 pav.).

Analizuojant F4 sudėties difraktogramas, matomos teofilinui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 8,9; 14,7; 26,9 laipsniais. Laktozei būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 12,5; 13,5; 19,6 laipsniais. Polivinilo alkoholiui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 20,0 laipsniais (2.17 pav.).

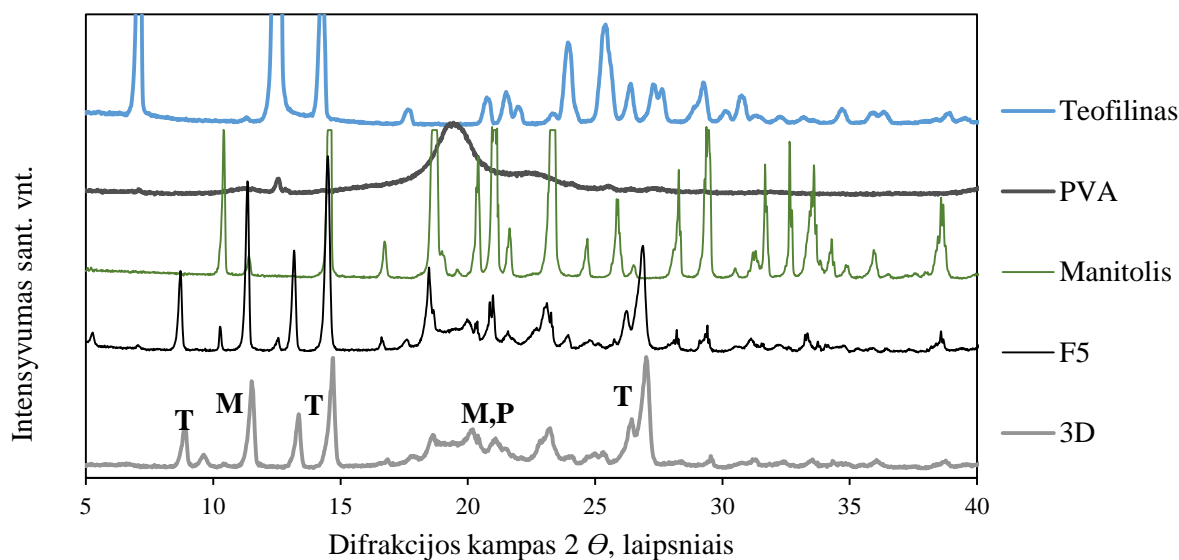
Analizuojant F5 sudėties difraktogramas, matomos teofilinui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 8,9; 13,3; 14,6; 27,0 laipsniais. Manitoliiui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 11,5; 18,6; 20,1 laipsniais. Polivinilo alkoholiui būdingi difrakcijos kampai  $2\theta$ : 19,3 laipsniais (2.18 pav.).



**2.16 pav.** F2 matricos difrakcinės kreivė: T – teofilinas, S – sorbitolis, P – polivinilo alkoholis; F2 – spausdinimo matrica



**2.17 pav.** F4 matricos difrakcinės kreivė: T – teofilinas, L – laktozė, P – polivinilo alkoholis; F4 – spausdinimo matrica

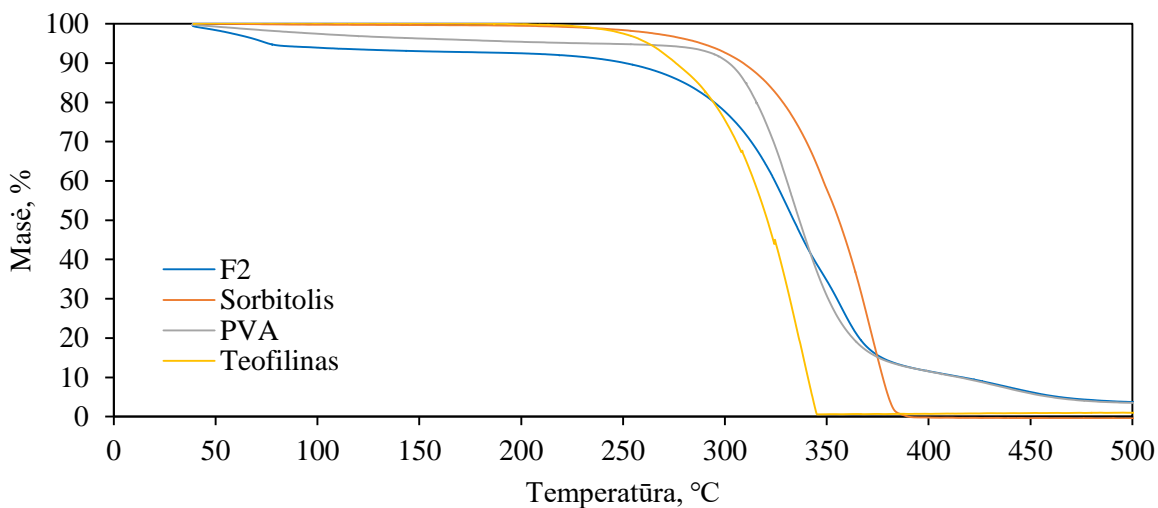


**2.18 pav.** F5 matricos difrakcinės kreivė: T – teofilinas, M – manitolis, P – polivinilo alkoholis; F5 – spausdinimo matrica

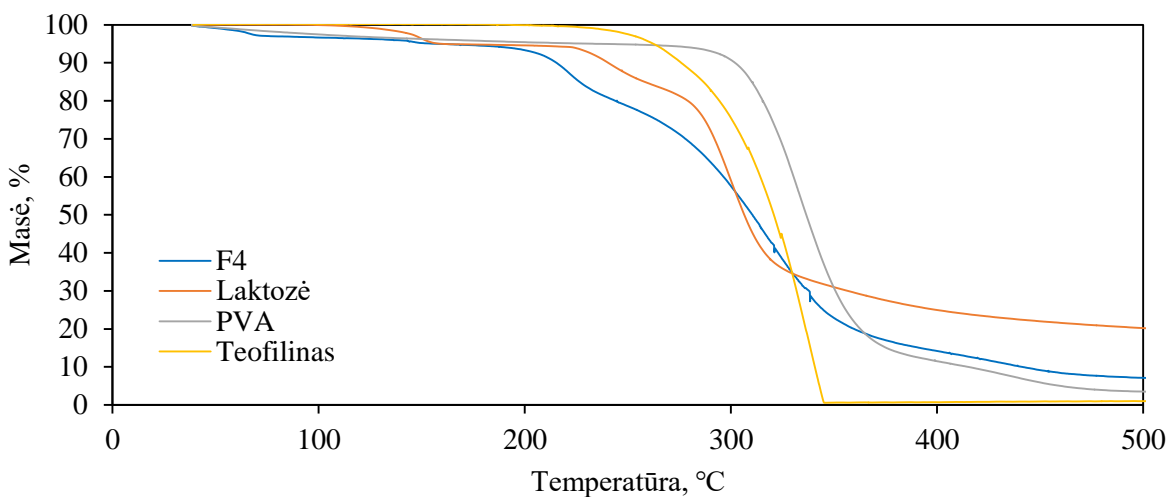
Lyginant rankiniu būdu pagamintų tablečių RSDA kreives su 3D tabletėmis, matome, kad jų spektruose nėra pastebimi žymūs pokyčio, todėl daroma išvada, kad 3D spausdinimas, gamybos metu, nepakeičia teofilino tabletės cheminės sudėties.

### 2.3.5 Termogravimetrinės analizės tyrimų rezultatai

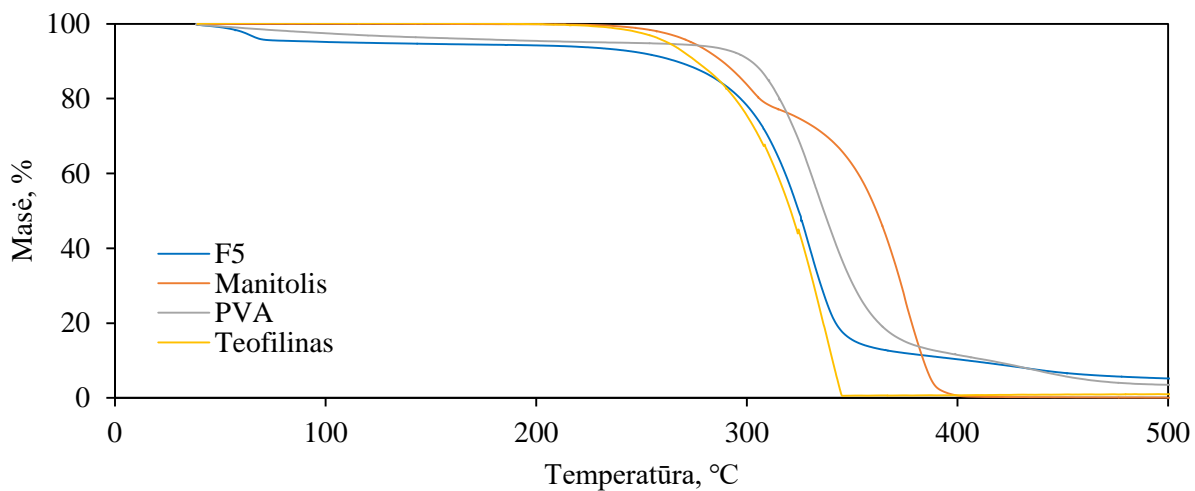
Atlikta sausų medžiagų TGA analizę (pagal 2.2.3 metodą). 2.19, 2.20, 2.20 paveiksluose atitinkamai nurodytos sudėties turinčios skirtingus plastifikatorius (sorbitolis, laktozė ir manitolis). Termogramos parodė, kad visos mišinių ir atskirų komponentų molekulės yra stabilios 30 °C apdorojamoje temperatūroje.



**2.19 pav.** TGA terminė analizė, teofilino, PVA, sorbitolio ir F2 mišinio termograma



**2.20 pav.** TGA terminė analizė, teofilino, PVA, laktozės ir F4 mišinio termograma



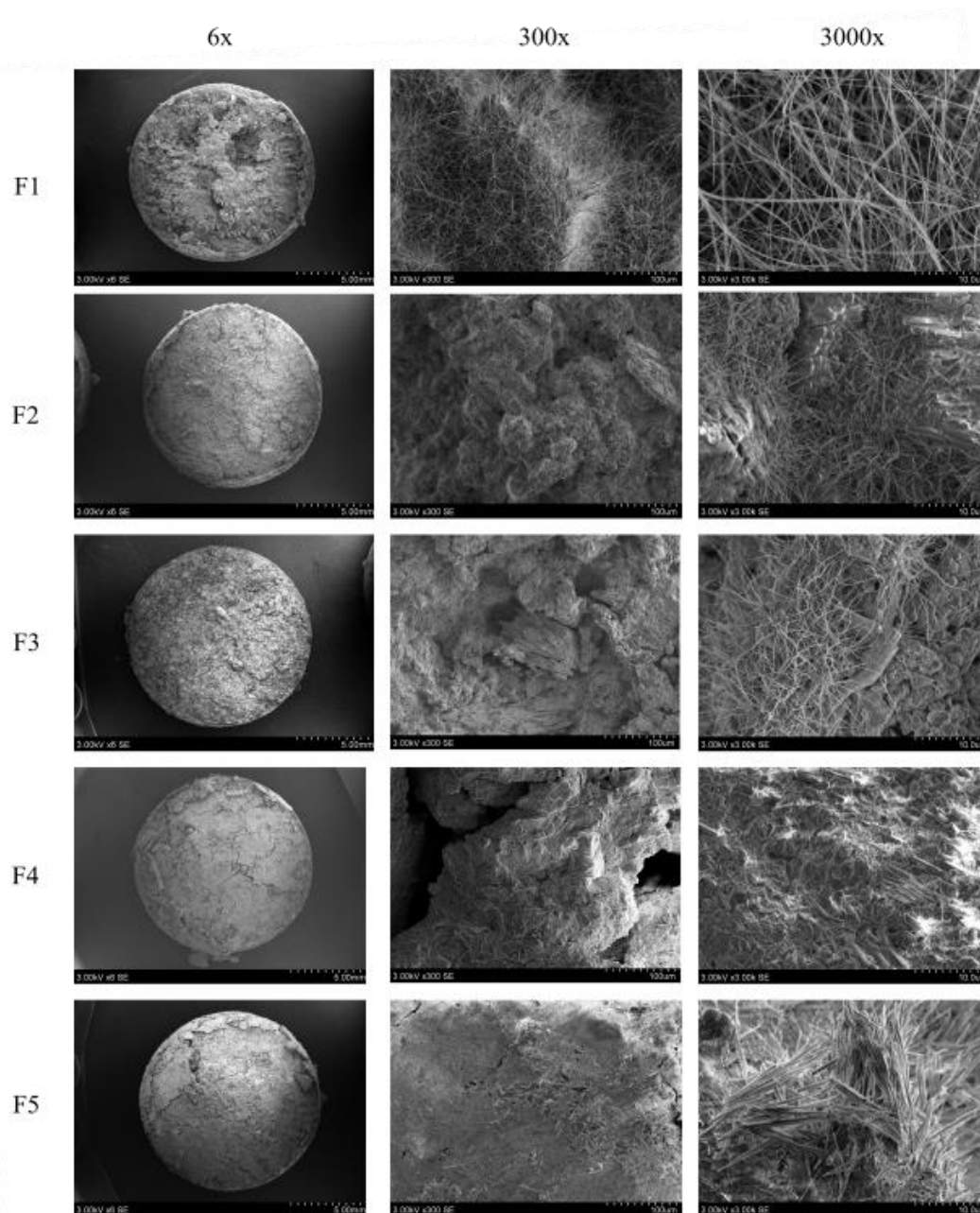
**2.21 pav.** TGA terminė analizė, teofilino, PVA, manitolio ir F5 mišinio termograma

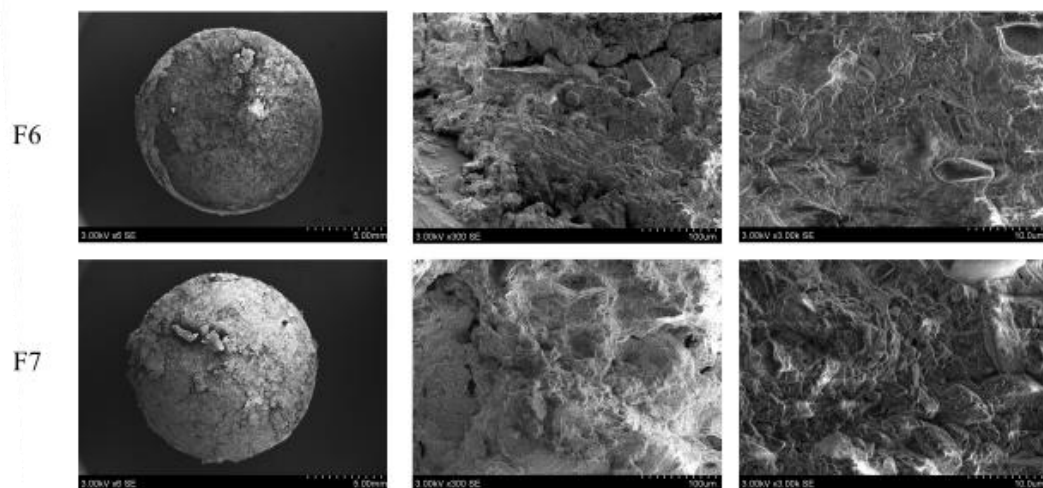
Nustatyta, kad maždaug apie <5 % 3D tabletės prarado savo masės, dėl vandens išgaravimo.

## 2.3.6 SEM nuotraukos šiurkštumas ir mechaninės savybės

### 2.3.6.1 Rankiniu būdu pagamintų tablečių SEM nuotraukų analizė

Pagal 2.2.9 skyriuje esančią metodiką, vizualiai analizuojamos SEM nuotraukos (6 kartus padidintas vaizdas) geriausias sukibimas matomas F4, F5 ir F7 tabletėse. F1, F2, F3, F6 tabletėse matomas nutrupėjimas ir pastebimas paviršius šiurkštumas (2.22 pav.).





**2.22 pav.** Rankiniu būdu pagamintų tablečių SEM nuotraukos 6, 300, 3000 kartus padidintas vaizdas

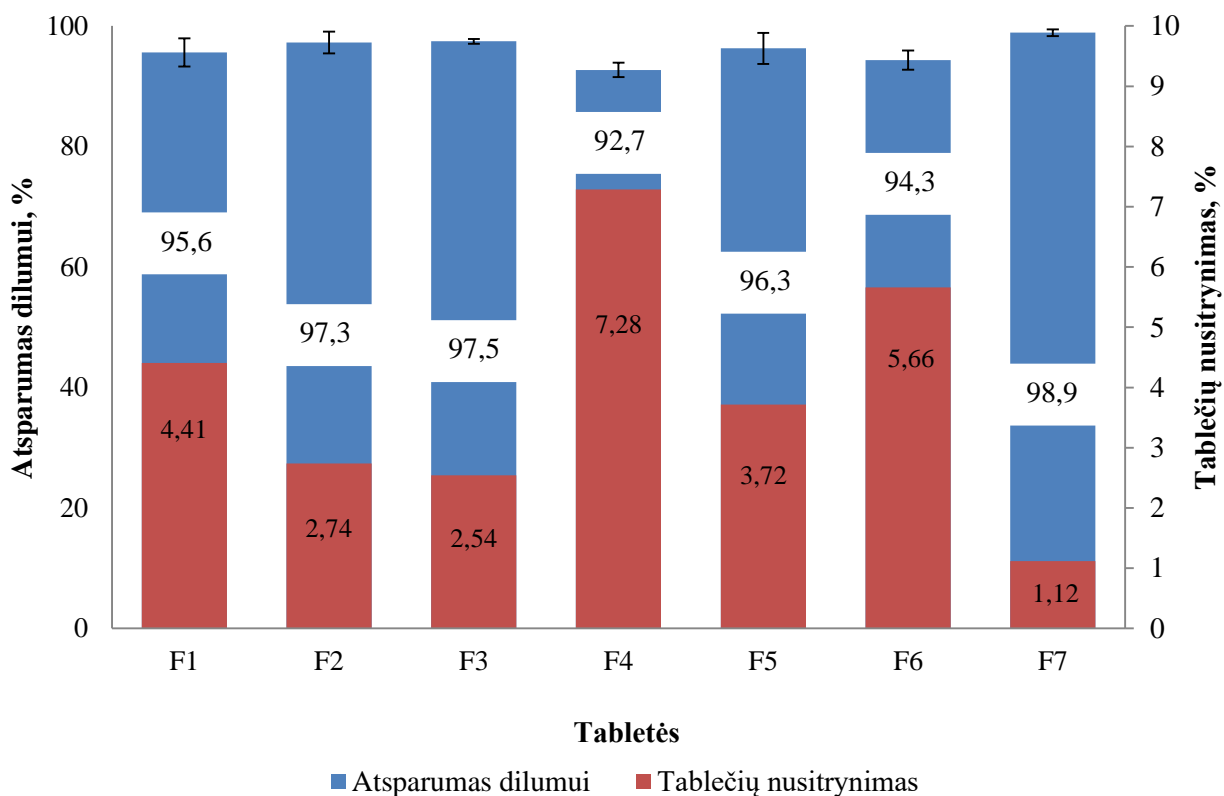
F1, F2, F3 bandiniuose esant 3000 kartų padidintam vaizdui matyti susidariusios gijos, daroma prielaida, kad gijos susidarė dėl intensyvaus malimo. Šiuose bandiniuose buvo naudotas kaip plastifikatorius sorbitolis, pagal moksliniuose straipsniuose pateiktą informaciją matomi kristalai panašūs į gijas [32]. F4 bandinyje esant 300 kartų padidintam vaizdui pastebimi gilūs tarpai tabletėje, kurie mažina tabletės sukibimą ir tvirtumą smūgiams (2.22 pav.). F5 tabletės paviršius vizualiai lygiausias lyginant su kitais bandiniais, šios tabletės plastifikatorius yra D-manitolis. Esant 3000 kartų padidintam vaizdui, paviršiuje matyti aštrūs kristalai, pagal mokslinėje literatūroje analizuotus straipsnius galima teigti, kad paviršiuje esantys kristalai yra D-manitolio kristalai [6]. F6 ir F7 panašaus paviršiaus, kaip ir F4, taip pat šių bandinių paviršius pasižymi didesniu šiurkštumu ir turi didesnius tarpus paviršiuje. Kadangi F4, F6, F7 plastifikatorius yra laktozė, galima teigti, kad tai lemia didesnį paviršiaus šiurkštumą lyginant su kitais bandiniais.

Vizualiai išanalizavus SEM nuotraukas, daroma išvada, kad didžiausią įtaką paviršiaus šiurkštumui ir vientisumui daro plastifikatoriaus pasirinkimas.

#### 2.3.6.2 Rankiniu būdu pagamintų tablečių kokybiniai rodikliai

Norint nustatyti tablečių kokybinius rodiklius, apskaičiuojamas atsparumas dilumui ir tablečių nusitrynimasis (pagal 2.2.10 metodą). Nedengtų tablečių dilumas atliekamas, remiantis Europos farmakopėjos (Ph. Eur. 01/2016:20907) straipsnio „Nedengtų tablečių dilumas“ reikalavimus.





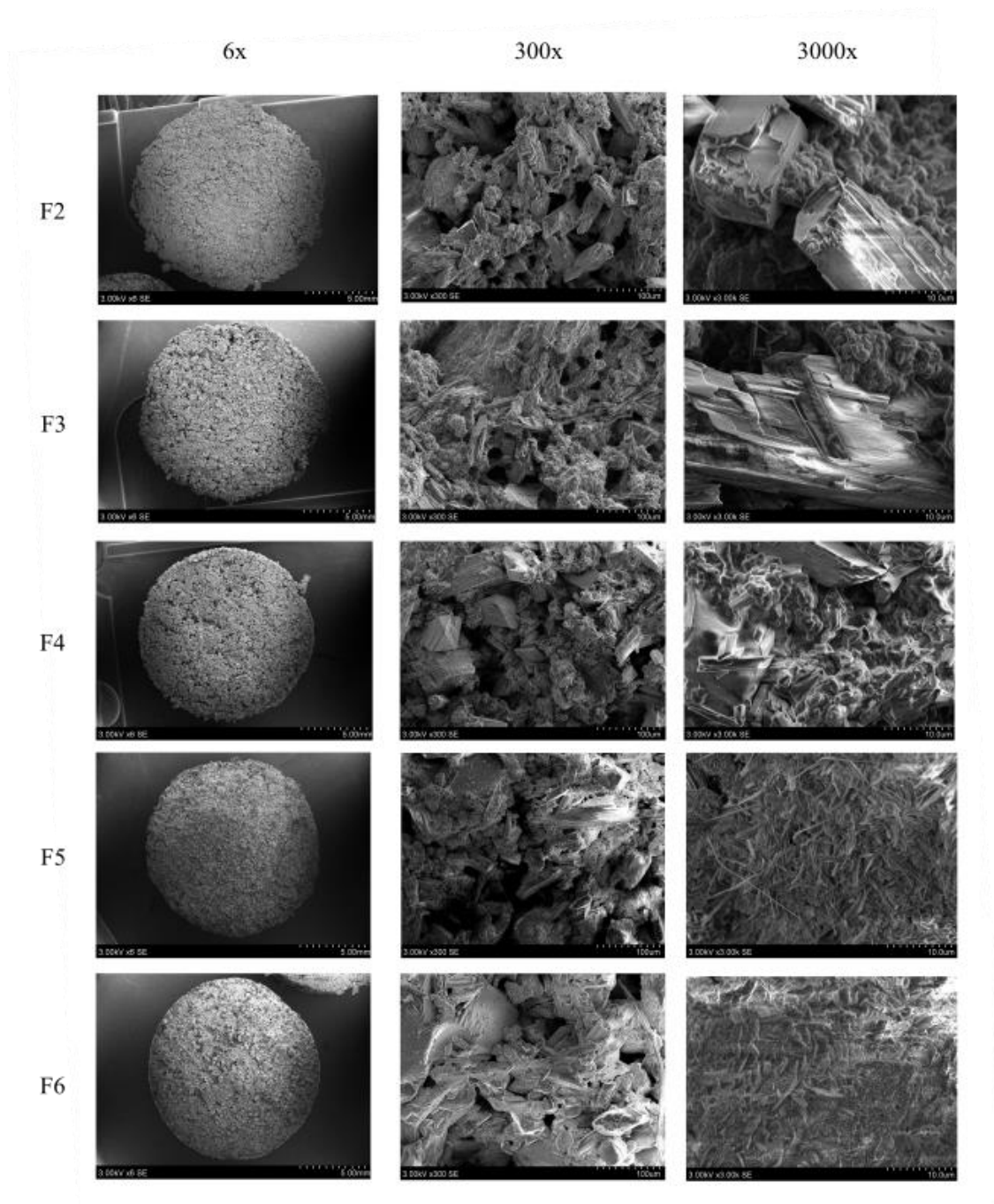
**2.23 pav.** Rankiniu būdu pagamintų tablečių kokybiniai rodikliai, F1-F7 – tradiciniu būdu pagamintos tabletės

Tabletės atitinka testo reikalavimus, jei dilumas yra ne didesnis nei 1 proc., o atsparumas nusitrynimui ne mažesnis nei 99 proc. Apskaičiavus dilumą ir nusitrynimą, gauti duomenys pavaizduoti 2.23 paveiksle. Pagaminus rankiniu būdu tabletes, nei viena sudėtis neatitinka reikalavimu. Daroma išvada, kad nedengtos tabletės pagamintos rankiniu būdu nėra atsparios mechaninei jėgai. Mažiausiai atsparios tabletės yra F4, kurių atsparumas dilumui  $92,7 \pm 1,17$  %, o tablečių nusitrynimai  $7,28 \pm 1,17$  %. Galima teigti, kad F4 didžiausias nusitrynimai ir dilumas gautas, todėl, kad šių tablečių paviršiuje yra plačios ertmės, kurios ir rodo tablečių nevientisumą ir pažeidžiamumą smūgiams (2.22 pav.). Labiausiai atsparios tabletės F7, kurių atsparumas dilumui  $98,9 \pm 0,551$  %, o tablečių nusitrynimai  $1,12 \pm 0,551$  %.

### 2.3.6.3 3D būdu pagamintų tablečių SEM nuotraukos

Pagal 2.2.9 skyriuje esančią metodiką vizualiai įvertintas, 3D spausdinimo būdu, pagamintų tablečių šiurkštumas ir paviršiaus lygumas.

Analizuojant 6 kartus padidintą vaizdą, geriausiai išgauta 3D tabletės cilindro forma F4, F5 ir F6 bandiniuose. Šiuo atveju naudojant plastifikatorių sorbitolį, gautos tabletės yra didesnio skersmens. 300 ir 3000 kartus padidintose SEM nuotraukose, matyti paviršiaus šiurkštumas, pastebimai didesnis, nei tos pačios sudėties rankiniu būdu pagamintose tabletėse (2.24 pav.).

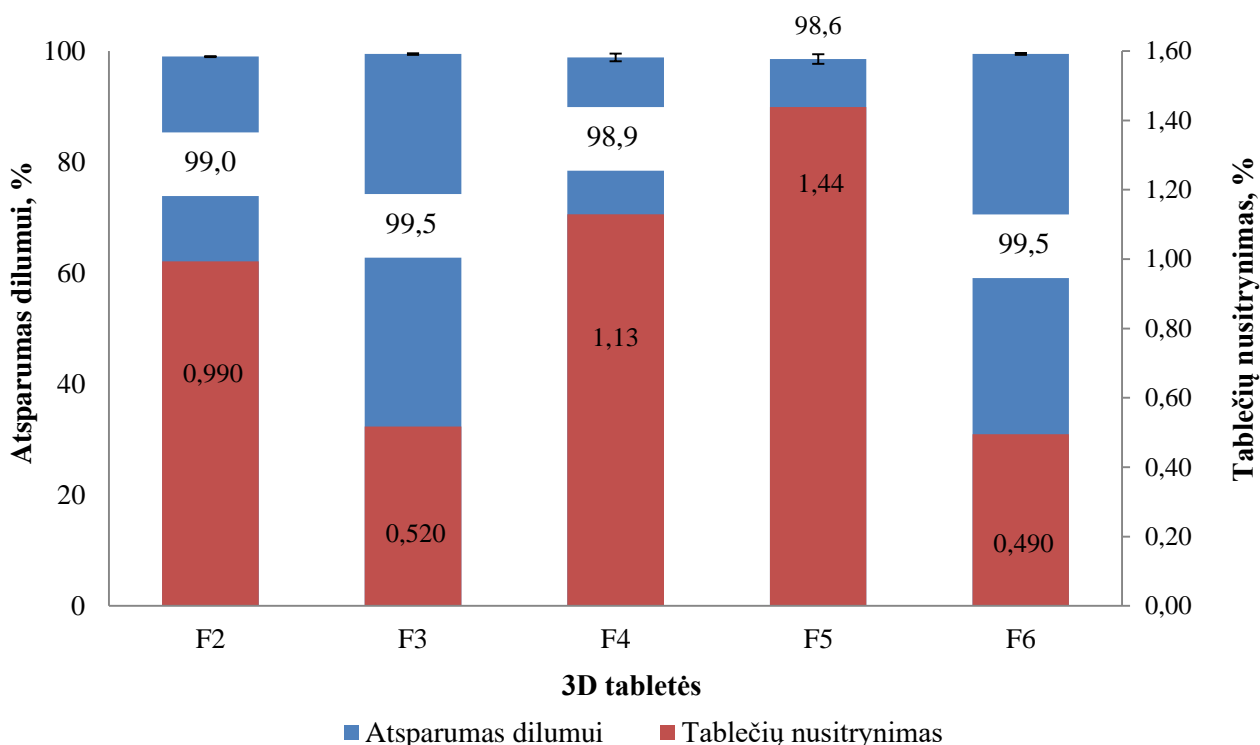


**2.24 pav.** 3D atspausdintų tablečių SEM nuotraukos 6, 300, 3000 kartus padidintas vaizdas

Norint įvertinti ar SEM nuotraukose matomas šiurkštumas, daro įtaką tablečių nusitrynimui ir dilumo atsparumui, tiriami 3D tablečių kokybiniai rodikliai.

### 2.3.6.4 3D pagamintų tablečių kokybiniai rodikliai

Pagal 2.2.10 skyriaus metodiką, apskaičiuoti tablečių kokybiniai rodikliai (atsparumas dilumui ir tablečių nusitrynimui tyrimai) (2.25 pav.).



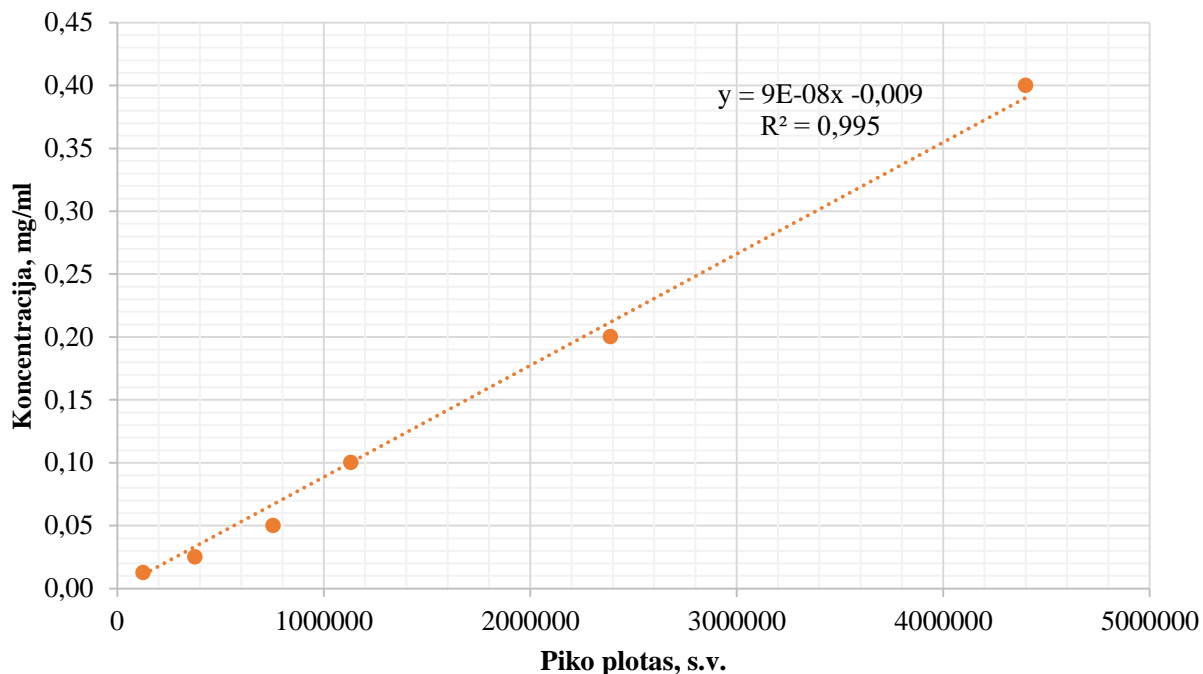
**2.25 pav.** 3D pagamintų tablečių kokybiniai rodikliai, F2-F6 – 3D spausdinimo būdu pagamintos tabletės

Pagaminus tabletes 3D spausdinimo būdu, pastebima, kad visos F2-F6 sudėčių tabletės yra atsparesnės dilumui, nei tos pačios sudėties rankiniu būdu pagamintos tabletės. Daroma išvada, kad 3D būdu pagamintos tabletės yra labiau atsparios mechaninei jėgai. Mažiausiai atsparios tabletės buvo F5, kurių atsparumas dilumui  $98,6 \pm 0,872$  %, o tablečių nusitrynimai  $1,44 \pm 0,872$  %. Labiausiai atsparios tabletės F3, kurių atsparumas dilumui  $99,5 \pm 0,144$  %, o tablečių nusitrynimai  $0,520 \pm 0,144$  % ir F6, kurių atsparumas dilumui  $99,5 \pm 0,163$  %, o tablečių nusitrynimai  $0,490 \pm 0,163$  %.

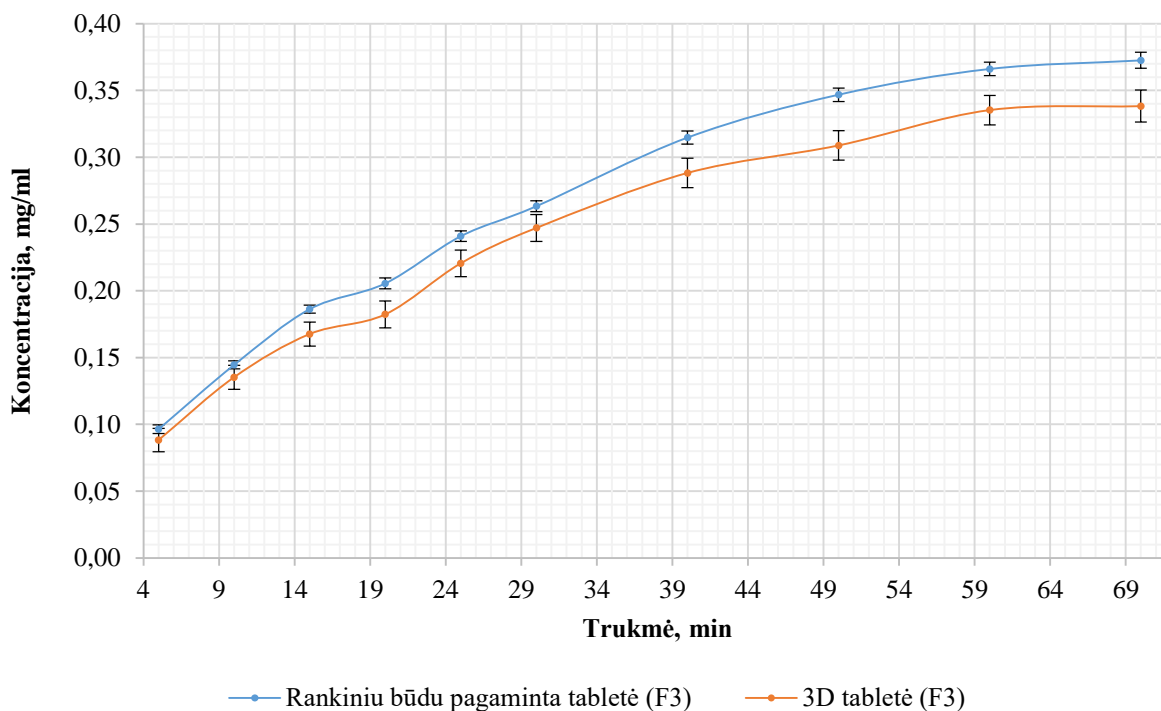
Apžvelgus panašių tyrimų mokslinius straipsnius, kuriuose tiriamas gautų 3D tablečių nusitrynimai, dažniausia nėra įvertinama standartinė paklaida tarp tų pačių bandinių [49],[10]. Šio tyrimo metu įvertinama standartinė paklaida ir matyti, jog F4 ir F5 tabletės neatitinka nusitrynimui reikalavimų, tačiau žvelgiant į tos pačios sudėties tablečių nusitrynimą, jis kinta F4 tabletėje  $\pm 0,693$  %, o F5 tabletėje  $\pm 0,872$  %. Todėl galima teigti, kad F2, F3, F4, F5, F6 sudėtys yra tinkamos, norint pagaminti pakankamu stiprumo 3D tabletes.

### 2.3.7 Vaisto atsipalaidavimo kinetika

Pagal 2.2.11 skyriaus metodiką, sudaryta teofilino koncentracijos kalibracinė kreivė (2.26 pav.). Naudojant *trendline Excel* funkcija, išvesta linijinė regresijos lygtis ir apskaičiuotos bandiniuose esančio teofilino koncentracijos. Gautas variacijos koeficientas  $R^2$  0,995.



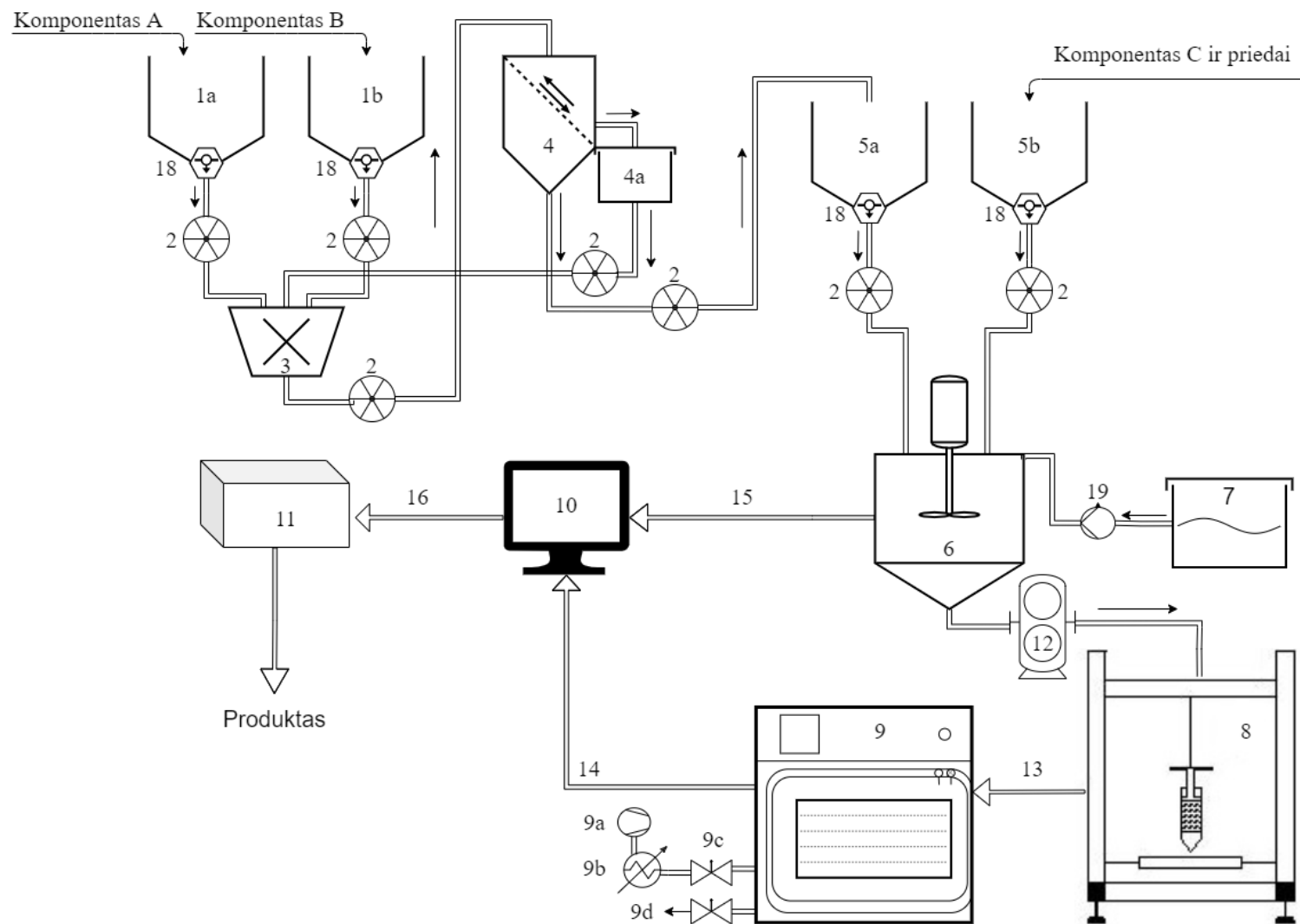
2.26 pav. Teofilino koncentracijos kalibracinė kreivė



2.27 pav. Teofilino atsipalaidavimo kinetika F3 sudėties tabletės

Remiantis moksline literatūra, daroma išvada, kad pagamintoms tabletėms būdingas vienalytis ilgas tablečių atpalaidavimo pobūdis (angl. *Sustained release*) [5] (2.27 pav.). Pagal gautus duomenis tarp rankiniu būdu pagamintų tablečių ir 3D tablečių nėra statistškai reikšmingo skirtumo.

### 3. Inžinerinė dalis



**3.1 pav.** 3D teofilino tablečių gamybos technologinė schema: 1a, 1b – žaliavų bunkeriai; 2 – rotoriniai vožtuvai; 3 – peilinis malūnas; 4 – vibracinis sijotuvai; 4a – stambioji frakcija; 5a, 5b – apdorotų medžiagų bunkeriai; 6 – periodinio veikimo maišyklė; 7 – vandens rezervuaras; 8 – 3D spausdintuvas; 9 – vakuuminė džiovyklė; 10 – mišinių/tablečių analizė; 11 – pakavimas; 12 – krumpliaratinis siurblys; 13 – tablečių perkėlimas į džiovinimą; 14 – tablečių analizė; 15 – tablečių matricos analizė; 16 – juostinis transporteris pakavimui; 17 – produkto pakavimas ir transportavimas; 18 – medžiagų tiekimo sensorius; 19 – hidraulinis siurblys

3D teofilino tablečių gamybos technologinėje schemoje pateikta gamybos eiga, sudaryta iš keturių pagrindinių srautų: žaliavų atvežimas; žaliavų apdorojimas; vaistų gamyba ir analizė; pagamintų vaistų pakavimas ir transportavimas (3.1 pav.).

Norint pagaminti 10 kg produkto apskaičiuojami reikalingi žaliavų ištekliai. Pagal F1 sudėtis: polivinilo alkoholis 30 %, sorbitolis 25 %, teofilinas 40 %, lubrikantas 5 %.

Skaičiavimai:

$$\text{Polimero (B)} = \frac{10 * 30}{100} = 3,0 \text{ kg},$$

$$\text{Plastifikatoriaus (A)} = \frac{10 * 25}{100} = 2,5 \text{ kg},$$

$$\text{Teofilino (C)} = \frac{10 * 40}{100} = 4,0 \text{ kg},$$

$$\text{Lubrikantas (priedas)} = \frac{10 * 5}{100} = 0,5 \text{ kg}.$$

Iš pradžių vyksta žaliavų apdorojimas smulkinant ir išgaunant vienodo dydžio žaliavų miltelius. Žaliavų bunkeriuose (1a, 1b) esantys sensoriai (18) paleidžia reikiamą plastifikatoriaus (A) ir polimero (B) kiekį ir rotorinių vožtuvų pagalba (2) žaliavų srautai juda į peilinį malūną (3). Sumaltos žaliavos tiekiamos į vibracinį sijotuvą, kuriame išsijotos medžiagos tiekiamos į apdorotų medžiagų bunkerį (5a), o likusi stambioji frakcija (4a) tiekama atgal į peilinį malūną (3) ir smulkinimo procesas kartojamas.

Iš apdorotų žaliavų bunkerių (5a, 5b) tiekama polimero ir plastifikatoriaus mišinys (A ir B) bei teofilinas (C) kartu su priedais (lubrikantais) į periodinio veikimo maišyklę. Maišant maišyklėje iš vandens rezervuaro (7) tiekiamas kambario temperatūros vanduo per hidraulinį siurbį (19) santykiu 1:1. Paimamas mėginys tablečių matricos mėginys (15) ir vykdomi tyrimai kokybei įvertinti. Toliau gauta homogeniška suspensija tiekama per krumpliaratinį siurbį (12) į 3D spausdintuvą (8), kuriame 30 °C temperatūroje yra spausdinamos tabletės.

Toliau vykdomi teofilino tabletės apdorojimo etapai. Pagamintos 3D tabletės perkeliamos į vakuuminę džiovyklę (9), kurioje džiovinama 24 valandas 40 °C temperatūroje. Po džiovinimo tabletės toliau pakartotinai išanalizuojamos kokybei įvertinti. Gavus teigiamus rezultatus atitinkančius paciento poreikį, tabletės supakuojamos ir transportuojamos klientams (11).

### 3.1 Rekomendacijos

Prieš įdiegiant 3D teofilino tablečių spausdinimo technologiją, reikalingi tolimesni tablečių optimizavimo tyrimai susieti su vandens kiekio optimizavimu tabletėse, siekiant išgauti pastovų ir vienodą 3D tablečių skersmenį ir plotį. Iširti vaisto atpalaidavimo kinetiką, parenkant kitas geometrines formas (kubo, piramidės, sferos, rutulio).

#### 4. Darbuotojų sauga ir sveikata

Eksperimentinio darbo metu, cheminės technologijos fakulteto laboratorijose, dėl savo bei kitų darbuotojų sveikatos, gali naudotis prietaisais bei cheminėmis medžiagomis asmenys, kurie yra pilnamečiai. Prieš darbą laboratorijoje būtina apsivilkti darbo drabužius (chalatą) susipažinti su laboratorijoje esančia įranga, naudojimosi instrukcijomis, avarinio atvejo metu žinoti pirmosios pagalbos vaistinėlės, gaisro gesinimo priemonės vietas, patikrinti ar įrenginiai bei laboratorijos inventoriai yra tvarkingas, ar yra būtinos cheminių medžiagų neutralizavimo priemonės, taip pat svarbu prieš darbo pradžią įjungti vėdinimo sistemą. Darbo vietoje nevalgyti, nelaikyti asmeninių daiktų, nerūkyti, nevartoti alkoholinių gėrimų bei narkotinių medžiagų. Kilus pavojams sveikatai nedelsiant kreiptis į tiesioginį vadovą ar įgaliotą asmenį.





Tiriamąjį darbo metu profesinės rizikos veiksniai yra, kai netvarkinga darbo vieta, oro užterštumas, dujos, garai, aerozoliai, elektros srovė, nepakankamas darbo vietos apšvietimas, kenksmingos cheminės medžiagos ar jų preparatai, netvarkingai palikti įrenginiai, judančios įrenginių dalys, kurios nėra uždengtos, aukšta temperatūra, įkaitę įrenginiai, gaisro grėsmė. Darbuotojas turi būti aprūpintas visomis asmens reikalingomis apsaugomis (akiniai, pirštinės, kaukės/respiratoriai), kurios užtikrintų darbo kokybę ir asmens saugumą.

Dirbant tik traukos spintoje jeigu darbo metu naudojamos agresyvios ar nuodingos medžiagos. Atlikus darbus laboratorijoje patalpas galima palikti tik išitinkinus, jog visi įrenginiai yra išjungti, darbo vieta yra švari ir visos cheminės medžiagos yra joms skirtose saugyklose.

##### 4.1 Darbuotojų asmens apsaugos priemonės

Tiriamąjį darbo metu, siekiant užtikrinti darbo aplinkos ir esančių darbuotojų saugumą, būtina naudoti asmens atsargumo priemones, kūno bei akių apsaugas. 4.1 lentelėje nurodytos apsaugos priemonės, skirtos asmens saugumui užtikrinti.



**4.1 lentelė.** Tiriamąjį darbo metu, naudotų individualių asmens apsaugos priemonių ženklavimas

Individualios apsaugos priemonės	Ženklavimas
Akių/ veido apsaugos priemonės	
Odos apsaugos priemonės. Pirštinės patikrinamos pagal EN 374 reikalavimus	
Kvėpavimo takų apsaugos priemonės	
Apsauginiai drabužiai, chalatas	

Eksperimentinio darbo metu naudotos yra kenksmingos medžiagos, kurios yra aprašytos pagal reglamentą (EB) Nr. 1907/2006. 4.2 lentelėje, pagal saugos duomenų lapuose nurodytą informaciją, aprašytos medžiagų pavojingumo ir atsargumo frazės bei jų žymėjimai.



#### 4.2 lentelė. Tyrimo metu naudotų medžiagų pavojingumo, atsargumo frazės ir jų žymėjimas

Medžiaga	Pavojingumo frazės	Atsargumo frazės	Žymėjimas
Teofilinas	Toksiška prarijus (H301)	Po šios medžiagos naudojimo kruopščiai nuplauti įrankius, paviršius ir kitus naudotus daiktus (P264); Naudojant šį produktą, nevalgyti, negerti ir nerūkyti (P270); prarijus, patekus ant odos ar plaukų, įkvėpus, patekus į akis, patekus ant drabužių, esant sąlyčiui arba jeigu numanomas sąlytis, nedelsiant skambinti į apsinuodijimų kontrolės ir informacijos biurą/ kreiptis į gydytoją (P301 + P310); medžiagą laikyti užrakintą saugykloje (P405); turinį/ talpyklą šalinti (P501).	
Druskos rūgštis	Gali ėsdinti metalus (H290)	Laikyti tik originalioje pakuotėje (P234); Absorbuoti išsiliejusią medžiagą, siekiant išvengti materialinės žalos (P390)	

Kitos naudotos medžiagos (polivinilo alkoholis, sorbitolis, laktozė, manitolis) tiriamojo darbo metu nėra reglamentuojamos, kaip pavojingos žmogaus sveikatai ir nėra reikalaujami specialūs žymėjimai. Tačiau yra bendri nurodymai pirmajai pagalbai ir priešgaisrinėms priemonėms.

#### 4.2 Pirmosios pagalbos ir priešgaisrinės priemonės

Patekus bet kuriai medžiagai ant odos, ją įkvėpus ar prarijus, pagal saugos duomenų lapus, reikia nuvilti užterštus drabužius, įleiskite gryno oro. Patekus medžiagai ant odos ar į akis nuplauti vandeniu. Prarijus išskalauti burną. Abejotiniais atvejais arba neišnykstant simptomams kreipkitės medicininės pagalbos/ į gydytoją.

Tinkamas gesinimo priemonės pritaikykite prie gaisro aplinkos – purškimas, putos, sausi gesinimo milteliai, anglies dioksidas (CO<sub>2</sub>), tačiau negesinti vandens srove.

## Išvados

1. Suformuotos teofilino tabletės tradiciniu ir 3D spausdinimo būdais, procentiškai parinkant skirtingas plastifikatoriaus (sorbitolio, laktozės, manitolio) ir polimero (polivinilo alkoholio) sudėtis.
2. Įvertinus pagamintų tablečių atsparumą dilumui ir tablečių nusitrynimą, nustatyta, kad rankiniu būdu pagamintos teofilino tabletės yra mažiau atsparios mechaniniams veiksniams, kurių atsparumas dilumui – nuo  $92,7 \pm 1,17$  % iki  $98,9 \pm 0,551$  %, o 3D tablečių – nuo  $98,6 \pm 0,872$  % iki  $99,5 \pm 0,163$  %.
3. Išanalizavus pagamintų teofilino tablečių mases, skersmenis ir pločius bei atlikus statistinių duomenų analizę, nustatyta kad tablečių vienodumą lemia vandens kiekis matricoje ir plastifikatoriaus pasirinkimas.
4. Išanalizavus F1-F7 matricų Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektrus nustatyta, kad šiuose mišiniuose nėra pastebimi specifiniai pokyčiai junginių struktūrose bei pastebimos teofilinui, polivinilo alkoholiui ir atitinkamam plastifikatoriui būdingos funkcinės grupės. Termogramos parodė, kad visos F1-F7 mišinių ir atskirų komponentų molekulės yra stabilios apdorojamoje  $30$  °C 3D spausdinimo temperatūroje. Remiantis Rentgeno difraktometrijos duomenimis, nustatyta, kad tablečių matricos ir 3D tablečių difraktogramos rezultatai yra vienodi, o tablečių formavimo metu, cheminė sudėtis nekinta.
5. Ištyrus vaisto atsipalaidavimo kinetiką, nustatyta, kad pagamintoms tabletėms būdingas vienalytis ilgas tablečių atpalaidavimo pobūdis: per 30 min atsipalaiduoja 61,8 % teofilino ir išvengiama staigaus vaisto atpalaidavimo.

## Literatūros sąrašas

1. AHO, J. ir kt. Roadmap to 3D-Printed Oral Pharmaceutical Dosage Forms: Feedstock Filament Properties and Characterization for Fused Deposition Modeling. In *Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2019. Vol. 108, no. 1, p. 26–35. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354918307160>>.
2. ALHNAN, M.A. ir kt. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. In *Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 33, no. 8, p. 1817–1832.
3. AZAD, M.A. ir kt. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. In *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020. Vol. 12, no. 2, p. 124. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/12/2/124>>.
4. BALA, R. ir kt. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. In *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2013. Vol. 3, no. 2, p. 67–76. .
5. BORANDEH, S. ir kt. Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. In *Advanced Drug Delivery Reviews* [interaktyvus]. 2021. Vol. 173, p. 349–373. [žiūrėta 2021-05-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X21001010>>.
6. CARES, M. ir kt. Physicochemical characterization of D-mannitol polymorphs; generation and surface energy analysis by inverse gas chromatography. In . 2014. .
7. COHEN, J.S. Ways to minimize adverse drug reactions. Individualized doses and common sense are key. In *Postgraduate Medicine*. 1999. Vol. 106, no. 3, p. 163–168, 171–172.
8. COX, S.C. ir kt. Adding functionality with additive manufacturing: Fabrication of titanium-based antibiotic eluting implants. In *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2016. Vol. 64, p. 407–415.
9. DESU, P. ir kt. AN EMERGING TREND ON BILAYER TABLETS. In . 2017.
10. DORES, F. ir kt. Temperature and solvent facilitated extrusion based 3D printing for pharmaceuticals. In *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2020. Vol. 152, p. 105430. [žiūrėta 2021-05-08]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098720302190>>.
11. DURGA PRASAD REDDY, R. - SHARMA, V. Additive manufacturing in drug delivery applications: A review. In *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020. Vol. 589, p. 119820. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851732030805X>>.
12. EHTEZAZI, T. ir kt. The Application of 3D Printing in the Formulation of Multilayered Fast Dissolving Oral Films. In *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 107, no. 4, p. 1076–1085.
13. FERREIRA, C.G. ir kt. Brazilian health-care policy for targeted oncology therapies and companion diagnostic testing. In *The Lancet. Oncology* . 2016. Vol. 17, no. 8, p. e363–e370.
14. FULLERTON, S.M. ir kt. Finding a place for genomics in health disparities research. In *Public Health Genomics*. 2012. Vol. 15, no. 3–4, p. 156–163.

15. GYAWALI, B. - SULLIVAN, R. Economics of Cancer Medicines: For Whose Benefit? In *The New Bioethics: A Multidisciplinary Journal of Biotechnology and the Body*. 2017. Vol. 23, no. 1, p. 95–104.
16. GOYANES, A. ir kt. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. In *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2016. Vol. 234, p. 41–48. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916303145>>.
17. GOYANES, A. ir kt. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. In *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2015. Vol. 494, no. 2, p. 657–663. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517315003890>>.
18. HAMBURG, M.A. - COLLINS, F.S. The Path to Personalized Medicine. In *New England Journal of Medicine* [interaktyvus]. 2010. Vol. 363, no. 4, p. 301–304. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1056/NEJMp1006304>>.
19. HORST, D. 3D Printing of Pharmaceutical Drug Delivery Systems. In *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences*. 2018. Vol. 1, p. 1–5.
20. HUANG, W. ir kt. Levofloxacin implants with predefined microstructure fabricated by three-dimensional printing technique. In *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. Vol. 339, no. 1–2, p. 33–38. 21. KAUSHIK, S. ir kt. Lack of pain associated with microfabricated microneedles. In *Anesthesia and Analgesia*. 2001. Vol. 92, no. 2, p. 502–504.
22. KHATRI, P. ir kt. Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. 2018. Vol. 46, p. 148–155. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177322471731105X>>.
23. KHOURY, M.J. - GALEA, S. Will Precision Medicine Improve Population Health? In *JAMA*. 2016. Vol. 316, no. 13, p. 1357–1358.
24. KONDIAH, P.J. ir kt. A 3D Bioprinted Pseudo-Bone Drug Delivery Scaffold for Bone Tissue Engineering. In *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020. Vol. 12, no. 2, p. 166. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/12/2/166>>.
25. LAMICHHANE, S. ir kt. Customized Novel Design of 3D Printed Pregabalin Tablets for Intra-Gastric Floating and Controlled Release Using Fused Deposition Modeling. In *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, no. 11.
26. LIM, S.H. ir kt. 3D printed drug delivery and testing systems - a passing fad or the future? In *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018. Vol. 132, p. 139–168.
27. LIU, W. ir kt. Low-temperature deposition manufacturing: A novel and promising rapid prototyping technology for the fabrication of tissue-engineered scaffold. In *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2017. Vol. 70, no. Pt 2, p. 976–982.
28. MARKL, D. ir kt. Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: A review. In *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2018. Vol. 538, no. 1, p. 188–214. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318300231>>.

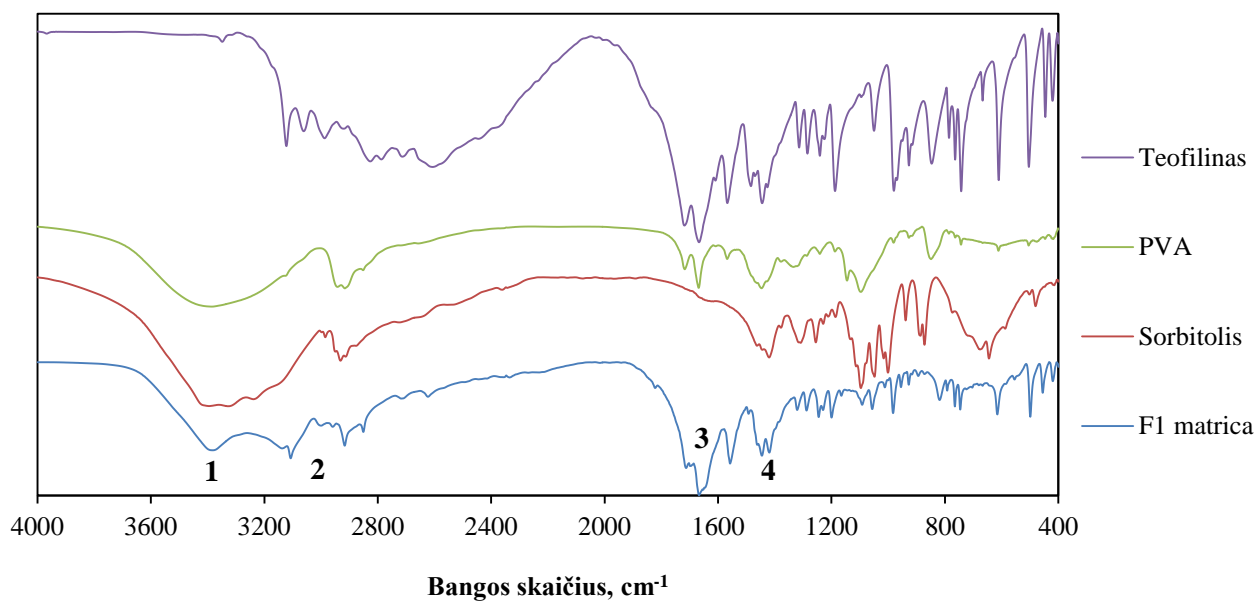
29. MATHUR, S. - SUTTON, J. Personalized medicine could transform healthcare (Review). In *Biomedical Reports* [interaktyvus]. 2017. Vol. 7, no. 1, p. 3–5. [žiūrėta 2021-03-24]. Prieiga per internetą: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2017.922/abstract>>.
30. MAUGHAN, T. The Promise and the Hype of „Personalised Medicine“. In *The New Bioethics: A Multidisciplinary Journal of Biotechnology and the Body*. 2017. Vol. 23, no. 1, p. 13–20.
31. MOHAMMED, A. ir kt. Additive Manufacturing Technologies for Drug Delivery Applications. In *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020. Vol. 580, p. 119245. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320302295>>.
32. NEZZAL, A. ir kt. Polymorphism of sorbitol. In *Journal of Crystal Growth* [interaktyvus]. 2009. Vol. 311, no. 15, p. 3863–3870. [žiūrėta 2021-04-29]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022024809005806>>.
33. OKWUOSA, T.C. ir kt. A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets. In *Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 33, no. 11, p. 2704–2712.
34. PARK, B.J. ir kt. Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives. In *Journal of Pharmaceutical Investigation* [interaktyvus]. 2019. Vol. 49, no. 6, p. 575–585. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1007/s40005-018-00414-y>>.
35. PETERFREUND, R.A. - PHILIP, J.H. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. In *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013. Vol. 10, no. 8, p. 1095–1108.
36. PRAVIN, S. - SUDHIR, A. Integration of 3D printing with dosage forms: A new perspective for modern healthcare. In *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* . 2018. Vol. 107, p. 146–154.
37. PROCOPIO, A. - TEWARI, D. Chapter 2 - Opportunities and challenges of 3D-printed pharmaceutical dosage forms. In SHEGOKAR, R.Sud. *Drug Delivery Trends* [interaktyvus]. [s.l.]: Elsevier, 2020. p. 15–44. [žiūrėta 2021-05-05]. ISBN 978-0-12-817870-6 Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012817870600002X>>.
38. RAIJADA, D. ir kt. A step toward development of printable dosage forms for poorly soluble drugs. In *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 102, no. 10, p. 3694–3704.
39. RYCERZ, K. ir kt. Embedded 3D Printing of Novel Bespoke Soft Dosage Form Concept for Pediatrics. In *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2019. Vol. 11, no. 12, p. 630. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/11/12/630>>.
40. ROBLES-MARTINEZ, P. ir kt. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. In *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, no. 6.
41. SCOUTARIS, N. ir kt. 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. In *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2018. Vol. 35, no. 2, p. 34. [žiūrėta 2021-05-24]. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1007/s11095-017-2284-2>>.

42. STEGEMANN, S. ir kt. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. In *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. Vol. 430, no. 1–2, p. 197–206.
43. STELMAKIENĖ, A. Puskiečių formuluočių su natūralios kilmės medžiagomis modeliavimas, reologinis ir biofarmacinis vertinimas : daktaro disertacija : biomedicinos mokslai, farmacija (08B). In [interaktyvus]. 2017. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/96322>>.
44. TEŽAK, Ž. ir kt. US FDA and personalized medicine: in vitro diagnostic regulatory perspective. In *Personalized Medicine* [interaktyvus]. 2010. Vol. 7, no. 5, p. 517–530. [žiūrėta 2021-03-24]. Prieiga per internetą: <<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pme.10.53>>.
45. THOMPSON, S. ir kt. Catheter-related blood stream infections in hemodialysis patients: a prospective cohort study. In *BMC nephrology*. 2017. Vol. 18, no. 1, p. 357.
46. TLEGENOV, Y. ir kt. A dynamic model for current-based nozzle condition monitoring in fused deposition modelling. In *Progress in Additive Manufacturing* [interaktyvus]. 2019. Vol. 4, no. 3, p. 211–223. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1007/s40964-019-00089-3>>.
47. VAITHILINGAM, J. ir kt. Functionalisation of Ti6Al4V components fabricated using selective laser melting with a bioactive compound. In *Materials Science and Engineering: C* [interaktyvus]. 2015. Vol. 46, p. 52–61. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493114006341>>.
48. VOGENBERG, F.R. ir kt. Personalized Medicine. In *Pharmacy and Therapeutics* [interaktyvus]. 2010. Vol. 35, no. 10, p. 560–576. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957753/>>.
49. WEN, H. ir kt. Structure-Based Gastro-Retentive and Controlled-Release Drug Delivery with Novel 3D Printing. In *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2019. Vol. 20, no. 2, p. 68. [žiūrėta 2021-05-08]. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1208/s12249-018-1237-3>>.
50. Chromatografijos sistema Shimadzu 2020 (LCMS). In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-05-17]. Prieiga per internetą: <[https://apcis.ktu.edu/lt/site/katalogas?cat\\_id=9598&more=6355&type=1](https://apcis.ktu.edu/lt/site/katalogas?cat_id=9598&more=6355&type=1)>.
51. Drugs that work – personalised medicine brings a healthcare revolution | CDP Blog. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-04-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.cambridge-design.com/news-and-articles/blog/the-drugs-now-work>>.
52. Frontiers | Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer | Oncology. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00062/full>>.
53. KIEKYBINIŲ DUOMENŲ INTERNETINIUOSE ARCHYVUOSE ANALIZĖ. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-05-24]. Prieiga per internetą: <[http://www.lidata.eu/index.php?file=files/mokymai/kiek1/kiek1.html&course\\_file=kiek1\\_3\\_2.htm](http://www.lidata.eu/index.php?file=files/mokymai/kiek1/kiek1.html&course_file=kiek1_3_2.htm)>.
54. MABS: targeted therapy tailored to the patient’s need | British Journal of Nursing. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.magonlineibrary.com/doi/abs/10.12968/bjon.2015.24.Sup16a.S4>>.

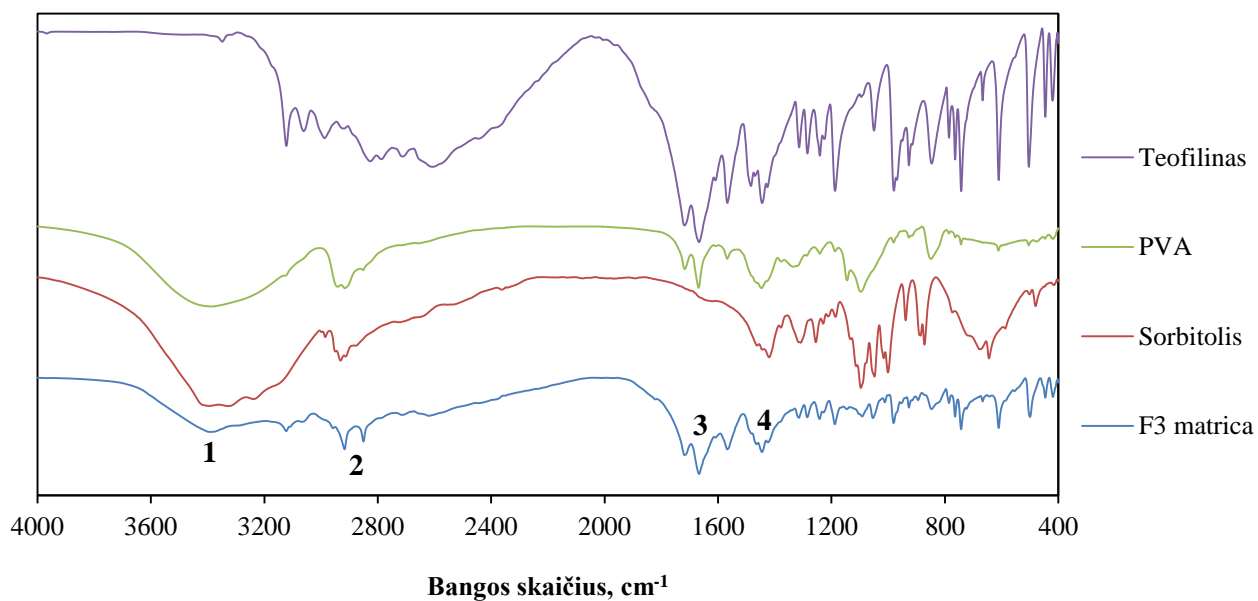
55. Rentgeno difraktometras skirtas miltelinio tipo medžiagų ir sluoksnių tyrimams ADVANCE D 8. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://apcis.ktu.edu/lt/site/katalogas?more=6402>>.
56. SEM: Skenuojantis elektroninis mikroskopas QUANTA200FEG. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://apcis.ktu.edu/lt/site/katalogas?more=6737>>.
57. Sistema SPECTRUM GX 2000, Horiz.atspindžio sistema HART ACCESSORY FOR SPECTRUM GX. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://apcis.ktu.edu/lt/site/katalogas?more=6297>>.
58. TGA 4000 System, 100-240V/50-60Hz-N5370210|PerkinElmer. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-05-13]. Prieiga per internetą: <<https://www.perkinelmer.com/product/tga-4000-system-100-240v-50-60hz-n5370210>>.
59. Top 10 Drug Delivery Technologies Market (2010 - 2015), Market Research Report: MarketsandMarkets. In [interaktyvus]. [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per internetą: <<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/top-10-drug-delivery-technologies-112.html>>.
60. What is „Drop-on-Demand“ Printing? | Engineered Printing Solutions |. In *Engineered Printing Solutions* [interaktyvus]. 2019. [žiūrėta 2021-04-18]. Prieiga per internetą: <<https://epsvt.com/what-is-drop-on-demand-printing/>>.
61. What Is FDM 3D Printing? [Quick and Simple Explanation]. In *3D Beginners* [interaktyvus]. 2021. [žiūrėta 2021-05-05]. Prieiga per internetą: <<https://www.3dbeginners.com/what-is-fdm-3d-printing/>>.

## Priedai

### 1 priedas. Medžiagų ir mišinių FTIR tyrimai

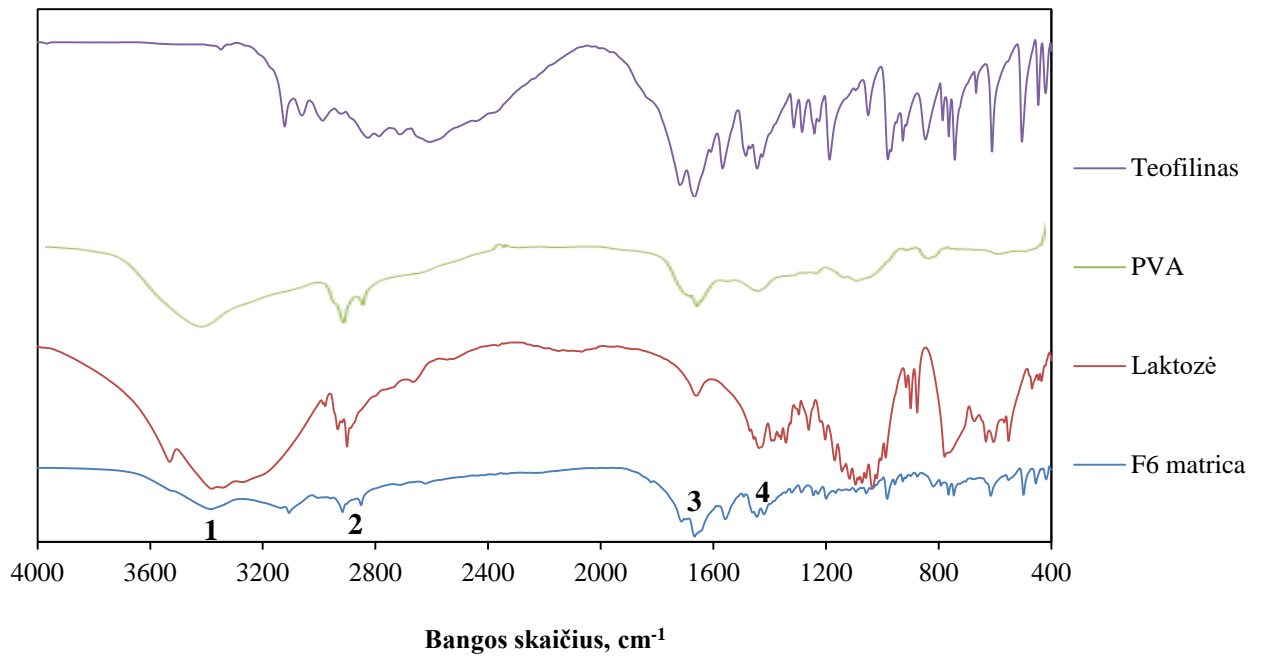


**1.1 pav.** F1 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 25 % sorbitolio, 30 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino

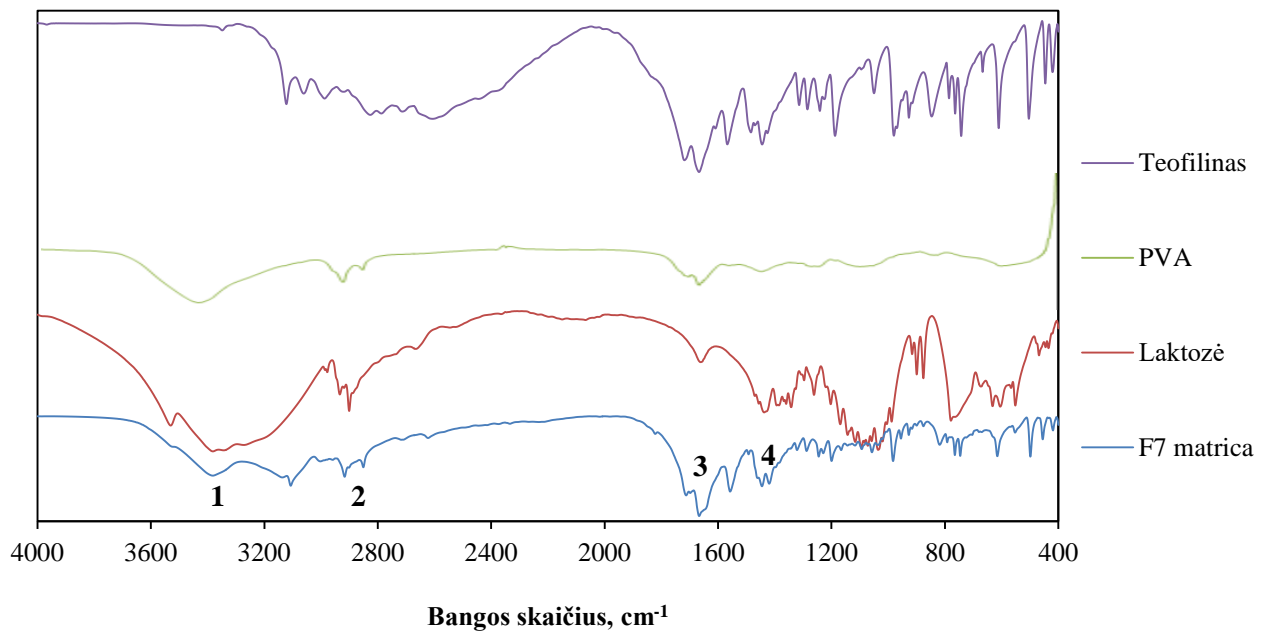


**1.2 pav.** F3 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 15 % sorbitolio, 35 % polivinilo alkoholio, 40 % teofilino





**1.3 pav.** F6 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % laktozės, 35 % polivinilo alkoholio (mol.masė 20-30 tūkst.) , 40 % teofilino



**1.4 pav.** F7 matricos FT-IR spektras, kai sudėtyje yra 20 % laktozės, 35 % polivinilo alkoholio (mol.masė 83 tūkst.), 40 % teofilino

## 2 priedas. Moksliniai pasiekimai magistro studijų metu

### Moksliniai projektai:

2019 10 – 2020 04 projektas finansuojama iš priemonės Nr. 09.3.3-LMT-K-712-16 „Mokslininkų, kitų tyrėjų, studentų mokslinės kompetencijos ugdymas per praktinę mokslinę veiklą“ veiklos „Studentų gebėjimų vykdyti MTEP veiklą ugdymas“.



Igyvendinant 2014–2020 metų Europos Sąjungos fondų investicijų veiksmų programos 9 prioriteto „Visuomenės švietimas ir žmogiškųjų išteklių potencialo didinimas“ 09.3.3-LMT-K-712 priemonės „Mokslininkų, kitų tyrėjų, studentų mokslinės kompetencijos ugdymas per praktinę mokslinę veiklą“ veiklos „Studentų gebėjimų vykdyti MTEP veiklą ugdymas“ poveiklės „Studentų gebėjimų ugdymas vykdant tyrimus semestro metu“ VU GMC Biotechnologijos institute vykdomas projektas „Splaisingo veiksnio U2AF įtaka su neurodegeneracinėmis ligomis siejamų APP ir Tau iRNR izoformų susidarymui hipoksinėse smegenų ląstelėse“ (kodas 09.3.3.- LMT-K-712-16-0268)

Projekto trukmė – 2019.10.11 – 2020.04.30

Mokslinio tyrimo vadovas – GMC Biotechnologijos instituto vyresnysis mokslo darbuotojas dr. Arvydas Kanopka

Studentas – Kauno technologijos universiteto Chemijos inžinerijos magistrantūros studijų programos 1 kurso studentė Gintarė Janulevičiūtė