

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Využití tiskových a nanosových technik pro přípravu léků

Jan Valíček

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jan Valíček**
Osobní číslo: **C11209**
Studijní program: **B3441 Polygrafie**
Studijní obor: **Polygrafie**
Název tématu: **Využití tiskových a nánosovacích technik pro přípravu léků**
Zadávající katedra: **Katedra polygrafie a fotofyziky**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se v patentové, vědecké a firemní literatuře s tématem přípravy léků pomocí tiskových, či nánosovacích technik.
2. Prostudujte problematiku zhotovení léků danými technikami a uveďte technologické postupy přípravy, případně složení aplikačních formulací a dosažené parametry léků.
3. Kriticky zhodnoťte výhody a nevýhody jednotlivých depozičních technik, resp. přístupů k aditivním technikám přípravy léků.

Rozsah grafických prací:
Rozsah pracovní zprávy:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Tomáš Syrový, Ph.D.**
Katedra polygrafie a fotofyziky

Datum zadání bakalářské práce: **21. února 2017**
Termín odevzdání bakalářské práce: **7. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím se zpřístupnění mé práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 07.07. 2017

Jan Valíček

Poděkování:

Poděkování patří vedoucímu bakalářské práce Ing. Tomáši Syrovému, PhD., za odborné vedení a především za ochotu a čas, kterou mi v průběhu zpracování této práce věnoval. Dále bych chtěl poděkovat mé rodině a přátelům za podporu, kterou mi projevili během mého studia.

Anotace

Téma bakalářské práce je zaměřeno na využití tiskových technologií, ve vztahu k produktům farmaceutického průmyslu, tj. tvorby lékových forem, či jiných souvisejících produktů. V práci je uvedena převážně výroba pevných lékových forem, které obsahují aktivní léčivou substanci. V tematicky uvedených studiích jsou hodnoceny také jejich parametry či vlastnosti, které ovlivňují profily uvolňování léků a všeobecnou vhodnost pro tisk systémů pro dodání léčiva do místa potřeby. Kromě tisku léků jsou zde uvedeny některé z dalších aplikačních využití polygrafických technik pro medicínské aplikace. Závěrečná část se zabývá možným potenciálem tiskových technologií pro tisk personalizovaných léků.

Klíčová slova

inkjet, 3D tisk, flexotisk, léčivá látka, léková forma, profily uvolňování léčiva, personalizovaná medicína

Annotation

The topic of my thesis is focused on the use of printing technologies in pharmaceutical production of dosage forms and similar products. Predominantly the production of solid dosage forms is shown in the thesis which contain active pharmaceutical ingredients. In some research articles which I have studied there is also evaluation of parameters or qualities which influence drug release profiles and generally suitable drug delivery systems. In the next part of the thesis there are mentioned another polygraphic techniques suitable for medical applications. The last part deals with possible potential of printing technologies for printing of personalized drugs.

Keywords

ink-jet, 3D printing, flexography, active pharmaceutical ingredients, dosage form, drug release profiles, personalized medicines

Obsah

Seznam zkratek a značek	10
Úvod.....	12
1 Konvenční výrobní postupy léků ve farmacii a jeho nedostatky	13
1.1 Farmaceutický průmysl.....	13
1.2 Výzkum a vývoj léčiva ve farmaceutickém průmyslu.....	14
1.3 Technologie výroby pevných lékových forem	17
1.4 Nedostatky při výrobě léků ve farmaceutickém průmyslu	18
1.5 Možné řešení těchto nedostatků.....	19
2 Tisk léků	21
2.1 Inkjet	23
2.1.1 Technologie inkjetového tisku.....	23
2.1.1.1 Metoda TIJ	23
2.1.1.2 Metoda PIJ	24
2.1.2 Aplikace technologie inkjet pro tisk lékových forem.....	25
2.1.3 Tiskové média inkjetového tisku pro výrobu lékových forem	27
2.1.4 Studie vlivu IJT na aplikační a funkční vlastnosti lékových forem.....	28
2.1.4.1 Studie parametrů inkoustové formulace s API při tisku	28
2.1.4.2 Studie chování inkoustové formulace s API na rozdílném substrátu	29
2.2 Flexotisk.....	30
2.2.1 Technologie flexotisku	30
2.2.2 Aplikace flexotisku pro tisk potahu lékové formy.....	31
2.2.3 Studie vlivu flexotisku na vlastnosti potahu lékové formy.....	32
2.3 3D tisk.....	33
2.3.1 Technologie 3D tisku.....	34
2.3.1.1 Metoda PBP	34

2.3.1.2	Metoda FDM a výroba polymerních vláken.....	34
2.3.1.3	Metoda SLA.....	36
2.3.1.4	Metoda SLS	36
2.3.2	Tisková média ve 3D tisku pro výrobu lékových forem	37
2.3.3	Studie vlivu 3D tisku na aplikační a funkční vlastnosti lékových forem	38
2.3.3.1	Studie řízeného uvolňování tištěné tablety s potahem.....	38
2.3.3.2	Studie vlivu geometrie na uvolnění tištěných tablet.....	39
2.3.3.3	Studie závislosti míry výplně tablety na profilech uvolňování.....	41
2.3.3.4	Studie zhotovení orálních lékových forem metodou 3D tisku SLA	42
3	Další aplikace 3D tisku v oblasti medicíny	43
3.1	Biotisk a tkáňové inženýrství.....	43
3.2	Protézy a implantáty	45
3.2.1	Metoda SLM	47
3.2.2	Metoda EBM.....	47
3.3	Medicínské modelování.....	48
4	Závěr	50
	Seznam obrázků.....	52
5	Reference	53

Seznam zkratk a značek

- API – Active pharmaceutical ingredients (aktivní farmaceutická ingredience = léčivá látka)
- CAD – Computer-aided design (počítačem podporované projektování)
- CT – Computed tomography (počítačová tomografie)
- DDS – Drug delivery system (systémy pro dodání léčiva do místa potřeby)
- DOD – Drop-on-demand (kapky vytvářené dle potřeby – „na požádání“)
- EBM – Electron beam melting (3D technologie tisku tavení elektronovým paprskem)
- EC – Ethylcelulóza
- EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky
- FDM – Fused deposition modeling (3D technologie tisku)
- GFS – Generické farmaceutické společnosti
- HME – Hot-melt extrusion (vytlačování za horka)
- HTS – High-Throughput Screening (vysokorychlostní screeningová metoda)
- IJT – Inkjetová tisková technologie
- LH – Loperamid hydrochlorid
- MES – Melt-electrospinning (elektrostatické zvlákňování za horka)
- MRI – Magnetic resonance imaging (magnetická rezonance)
- NK – Nosná konstrukce (přeloženo z angl. názvu scaffolds)
- ODF – Orodisperzní film
- PBP – Power bed printing (3D technologie tisku)
- PET – Polyethylentereftalát
- PG – Propylenglykol
- PIJ – Piezoelektrický inkjet
- PUL – Profil uvolňování léčiva (obecně používaný termín, je závislý na mnoha faktorech léčkové formy, léčivé látky i postupech výroby)
- PVA – Polyvinylalkohol
- RP – Rapid prototyping
(běžně používaný termín pro výrobu prototypů pomocí 3D technologií)
- SFF – Solid free form (3D technologie tisku)
- SLA – Stereolithographic printing (3D technologie tisku)
- SLM – Selective laser melting (3D technologie tisku selektivní laserové spékání)
- SLS – Selective laser sintering (3D technologie tisku)

STL – Stereolithography files

TI – Terapeutický index

TIJ – Termální inkjet

TIJ-SFD termální inkjet spray freeze-drying

TO – Terapeutické okno

VFS – Výzkumné farmaceutické společnosti

Úvod

V dnešní době se polygrafie rozrostla do mnoha různých oblastí, která už často s klasickou metodou přenosu barvy na potiskovaný materiál nemá mnoho společného. Ač mají v polygrafii stále majoritní zastoupení tiskoviny, jejímiž primárními funkčními vlastnostmi jsou přenos/zachování/sdělování informací, pozici si vytvářejí technologie materiálového tisku, které se uplatňují na poli různých průmyslových odvětví a převyšují tak funkci „pouhé“ informativnosti.

Jedno z takových průmyslových odvětví je farmaceutický průmysl. Během 20. století byl kladen stále větší důraz na hlubší proniknutí do tělesné struktury – od povrchové anatomie, přes rentgenové paprsky k fyziologii vnitřních orgánů a v současnosti až ke genetice. Tento pohled umožnil nemoci lépe definovat a specifikovat a výsledkem těchto změn byl přibývající počet diagnóz, vyvíjených a užívaných léků i medicínských specializací. Společnost se díky prohlubujícím znalostem uchyluje stále více k medicinalizaci a náklady spojené s lékovou politikou jsou v posledních letech čím dál více na vzestupu. Léky v dnešní době zasahují do všech aspektů života, jako jsou např. závislosti, stravování, pohybové aktivity i odpočinek. Jejich rozsáhlá aplikace však nezaručuje, že léky budou působit na každou diagnostikovanou nemoc, či u každého pacienta různého věku, rasy nebo pohlaví. Reakce na vývoj nových léčivých přípravků, tak kromě rozsáhlých aplikací zacílila i na konkrétního pacienta a vedla k vytvoření tzv. personalizované medicíny. Pojem personalizovaná medicína je často používaný pojem, ale nemá přesnou definici. Lze si pod tímto pojmem představit, že jde o dávkování a podání léků jednotlivcům bezpečným a účinným způsobem, tedy aby výsledná terapie dosáhla maximálního efektu. Pro tento účel jsou v současnosti vyvíjeny stále nové technologie, které by mohly léky udělat více personalizovanými. Jedny z variant, které jsou v současné době stále více zkoumány v oblasti dodávání léků, jsou právě tiskové technologie. Tato práce je zaměřena na momentálně dostupné tiskové technologie pro použití v medicíně, konkrétně pak ve farmaceutické oblasti a posouzen jejich přínos a potenciál pro personalizovanou medicínu a možnou vizi dodání léků ve 21. století.

1 Konvenční výrobní postupy léků ve farmacii a jeho nedostatky

1.1 Farmaceutický průmysl

Farmaceutický průmysl se skládá ze společností zabývajících se výzkumem, vývojem, výrobou a distribucí léků pro lidské nebo veterinární použití. Hlavní farmaceutické společnosti se propagují především jako výzkumné organizace, neboť vývoj nového farmaceutického přípravku je velmi časově náročný, velmi nákladný a vysoce rizikový, s velmi malou pravděpodobností úspěšného výsledku. Navzdory těmto uznávaným rizikům a nákladům spojeným s farmaceutickým vývojem se mnozí občané domnívají, že léky by měly být vyvíjeny tak, aby vyhovovaly všem lidským potřebám, a které by měly být poskytovány každému na základě této potřeby.[1]

Farmaceutický průmysl však kromě známých výzkumných farmaceutických společností (VFS) tvoří ve větší míře tzv. generické farmaceutické společnosti (GFS), které představují větší podíl na trhu a jsou z velké části neviditelné pro širokou veřejnost.[1] Jen v roce 2012 vzrostl tento segment o 8 miliard dolarů a generické léky dosáhly 84 % ze všech předepsaných receptů ve Spojených státech amerických.[3] Tyto GFS vznikly za účelem výroby a prodeje léčiva, jimž skončila patentová ochrana farmaceutického přípravku příslušící do té doby VFS. Podmínkou výroby a prodeje léčiva je dodržení výrobního postupu. GFS jsou nízkonákladové a tedy výrobky, které se rozhodnou vyrábět a prodávat, se již ukázaly jako cenné a komerčně úspěšné na trhu. GFS nepotřebují žádné náklady na výzkum a vývoj, ačkoliv některé z větších společností provádějí výzkum a vývoj s cílem zavést efektivnější a nižší náklady na výrobu. Přestože výroba v tomto průmyslu je vysoce regulovaná, jsou objemy výroby malé a výrobní náklady relativně nízké. Marketingové náklady jsou také velmi nízké, protože produkty jsou již dobře zavedené na trh s dobrou poptávkou. Většina léčiv na trhu jsou tedy vyráběny převážně GFS, tyto společnosti na rozdíl od VFS nemají nepovedený produkt. Naproti tomu stojí zmíněné VFS, které na rozdíl od GFS mají zřídka úspěšný produkt. VFS fungují úplně v odlišném obchodním modelu. Právě VFS přinášejí nová léčiva na trh. Investují miliardy dolarů do hledání nového léčiva, avšak většina těchto kandidátů na léčivo se nikdy nedostane na trh, protože v průběhu vývoje se zjistí, že léčivo nefunguje nebo má závažné nežádoucí účinky. Ve farmaceutickém průmyslu z hlediska nákladů dominují zejména klinické studie léčiv, které vycházejí z předklinického vývoje. Úspěšnost této části vývoje je extrémně nízká. Méně než 1 % těchto kandidátů na léčivo skončí v lékárně. Procentu úspěšnosti se nadále snižuje, neboť regulační požadavky se zvyšují a lidé, uvnitř či vně průmyslu, se čím dál častěji vyhýbají těmto rizikům.[1]

1.2 Výzkum a vývoj léčiva ve farmaceutickém průmyslu

Léčiva se od ostatních látek odlišují jejich specifickým účinkem na zvířatech, lidech, či jiných organismech a to v závislosti na jejich celkové bezpečnosti.

Identifikace nového léčiva začíná v předklinické studii, konkrétně výzkumem určitého onemocnění. To může být prováděno v rámci výzkumných laboratoří VFS nebo také akademických oblastí či vládních výzkumných organizacích. Hledání potenciálního léčiva začíná, jakmile se při výzkumu identifikuje specifický receptor nebo cíl v těle, který by přinesl pozitivní výsledky při léčbě určitého onemocnění. Cílem se může rozumět široká škála věcí, jako například konkrétní typ buňky, enzym, gen či proces. Jakmile je cíl vybrán, dalším krokem je identifikovat všechny látky, které by mohly mít nějaký regulační efekt na tento cíl.[1] Hledání tohoto potenciálního léčiva probíhá prostřednictvím vysoce výkonných screeningových technik. Jedná se o technologii High-Throughput Screening (HTS), která získala v posledních letech širokou popularitu ve vývoji léků a stala se pro toto odvětví standardní metodou ve farmaceutickém průmyslu. S HTS technologií lze ve velmi krátkém čase provést biochemické testy s velkým množstvím chemických látek. Výsledkem je identifikace malého množství látek, které by mohly vést k finálnímu léčivu a nakonec k farmaceutickému přípravku.[2] Další etapa se přesouvá z výzkumu do vývoje. Zde bude vývoj dalších deset let doprovázen prací potřebnou k tomu, aby mohl být léčivý přípravek předložen k registraci.[5] Dalšími kroky v procesu je snížení potenciálních kandidátů na léčivo na 3 až 4 látky. Dále je pomocí různých experimentů s použitím technik *in silico*, *in vitro* a *in vivo* snaha modifikovat molekulární strukturu léčiva různými způsoby v naději, že se zvýší účinnost a současně se sníží možné potenciální vedlejší účinky. Současně s tímto krokem se pracuje i na snášenlivosti použitých látek, kde se aktivní složka látky přeměňuje na formu, kterou by mohl pacient užít a látka by tak primárně ovlivnila cíl léčby. V následné části začínají klinické studie k posouzení kandidáta na výsledné léčivo. Do této části by měl již vstupovat jeden hlavní kandidát na léčivo a maximálně jeden náhradní. Souběžně s vědeckými činnostmi zde probíhá také množství dodatečných prací k posouzení obchodního potenciálu kandidáta. Klinické testy mají poskytnout odpovědi na dvě otázky, týkající se vývoje nového léku, a to zda lék funguje a pokud ano, tak jestli je bezpečný. Tato klinická studie kandidáta na lék trvá od 6 do 10 let, kdy dobu trvání určuje hlavně doba onemocnění s prodlouženým časem, který může být vyžadován k sestavení dostatečného počtu pacientů pro studii. Část klinických studií je dělena na fáze, kdy prvotně testované léčivo podstupuje testy u zvířat. Pokud jsou výsledky testu úspěšné,

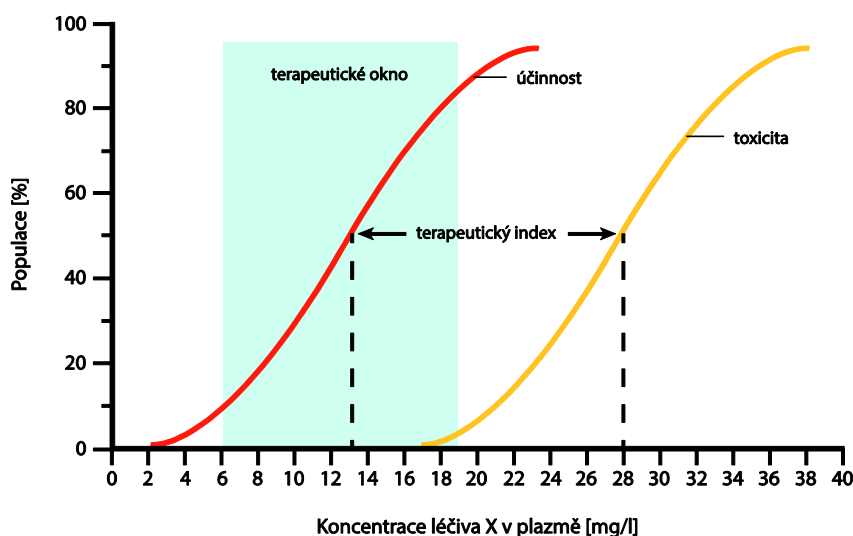
následují testy na skupině lidí.[1] Fáze jsou konkrétně 3. V první fázi se provádějí lidské zkoušky v malém měřítku (u méně než 100 osob).[5] V dalších dvou fázích už je to u skupin lidí postižených cílovým onemocněním, pro které je toto léčivo vyvíjeno, až v neposlední řadě na velkých skupinách pacientů, čítajících až 3000 osob. Ve veškerých těchto fázích se zpracovávají informace o léčebném postupu a shromažďují informace o nežádoucích účincích. Někteří analytici tvrdí, že je až 30% šance, že selhání kandidáta na léčivo nastává u těchto početných skupin testovaných pacientů. S tím dochází i k velkým ztrátám investic, času a výzkumného úsilí. Pokud kandidát na lék tedy dokončí všechny předešlé fáze klinických studií úspěšně, shromáždí výzkumná společnost všechny údaje o kandidátovi a připraví žádost příslušnému úřadu.[1] V Evropské unii dohlíží na proces schvalování léků Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA).[5] Za předpokladu úspěšné registrace, získá farmaceutický přípravek tak svůj název, který je odvozen od jeho účinné látky a začne být předepisován pacientům. Na závěr klinických studií se dohlíží nad bezpečností léčivého přípravku, který sleduje vzácné nebo dlouhodobé nežádoucí účinky u větší populace lidí, které by mohly nastat po delším časovém období užívání tohoto léčiva.[1]

Je třeba se taktéž zmínit o některých důležitých parametrech, které se vztahují k léčivému přípravku nebo určují reakci nemocného člověka na tento přípravek. Parametry souvisejí s výrobou lékových forem a podílejí se na výsledné kvalitě léčiva. Základní charakteristika léčiva je křivka dávka-účinek, ze které dostaneme důležité údaje nejen o účinku, ale také o bezpečnosti účinné látky. Provádějí se především v preklinickém hodnocení u pokusů na zvířatech.[25] Vyhodnocení spočívá v poměru TD_{50} (zkratka z angl. toxic dose) minimální množství léčiva, které způsobí nežádoucí účinky u 50 % populace k ED_{50} (z angl. effects dose), což je množství léčiva, které může produkovat požadovaný terapeutický účinek (léčebný účinek) u 50 % populace. Výsledný vztah se nazývá Terapeutický index (TI) viz. rovnice 1.[26]

$$TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}} \quad (1)$$

Léky, které mají vyšší TI, jsou bezpečnější ve srovnání s léky s nízkým TI, protože i drobná změna dávky u takových léků neovlivní negativní účinky při náhodného předávkování.[26] Další parametr podílející na bezpečnost léčiva je Terapeutické okno (TO), které uvádí rozmezí mezi minimální terapeutickou koncentrací C_{\min} (pro zajištění potřebného účinku) a minimální toxickou koncentrací léčiva v krvi C_{\max} (pro bezpečnou léčbu). Pokud nějaký

lék překročí hranici C_{max} , vyvolá toxické účinky a pokud lék není schopen překonat hranici C_{min} , pak dochází k selhání léčby. Úrovně léku by měla být vždy v rozmezí C_{min} a C_{max} , aby se dosáhlo terapeutického účinku bez rizika.[25] Dalším parametrem z oblasti farmakokinetiky je biologická dostupnost, je definována jako množství léčiva z dávky, která pronikne v nezměněné formě na místo účinku např. k receptoru. Biologická dostupnost perorálně podaných látek snižuje jednak nevstřebaný podíl, jednak podíl, který je z portální krve (uspořádání krevního oběhu, kdy krev protéká dvěma kapilárními řečišti zařazenými za sebou v sérii) vychytán a metabolizován v játrech.[27]



Obr. 1: Porovnání závislosti terapeutického indexu a terapeutického okna[55]

Se vznikem farmakokinetiky a vývoji nových lékových forem, roste význam technologie zpracování léčivé látky do léčivého přípravku. Především je řeč o perorální aplikaci, která představuje nejčastější cestu podání. U perorální lékové formy se tak můžeme setkat s dalšími významnými parametry, které například u matricových tablet s obalem, řídí uvolňování léčivé látky z matrice. Řeč je o prodlouženém a řízeném uvolňování. Lékové formy s prodlouženým uvolňováním a účinkem léčiva, předchůdci lékových forem s řízeným uvolňováním, byly předmětem zájmu již od roku 1950. Termín řízené uvolňování léčiva se objevuje od 70. let minulého století. Pod pojmem prodloužené uvolňování a prodloužený účinek léčiva se rozumí zabezpečení terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po požadovaný časový interval, tedy po dobu delší, než by vznikla po aplikaci jednotlivé dávky léčiva. Delší působení léčivé látky je umožněno specifickými farmaceutickými pomocnými látkami, speciálními technologickými postupy nebo jejich kombinací. Zpožděné uvolňování a opožděný účinek léčiva jsou výhodné v případech, že se má látka vstřebávat až ve střevním

traktu nebo tehdy, když se má oddálit působení léčiva. Pulzní uvolňování léčiva z jednoho léčivého přípravku je vhodné při potřebě opakované aplikace léčiva během dne (inzulín).[28][29] V této práci je používán také termín profily uvolňování léčiva (PUL), které souvisí s předchozími pojmy prodloužené a řízené uvolňování. PUL můžeme charakterizovat jako obecný termín, který závisí na mnoha faktorech, jenž se vztahuje na lékovou formu s léčivou látkou i na jejím výrobním procesu.

1.3 Technologie výroby pevných lékových forem

Tablety jsou nejběžnější pevnou lékovou formou. Vyrábí se buď přímým lisováním směsi léčiva s pomocnými látkami nebo lisováním granulátu připraveného suchou nebo mokrou granulací. Nejjednodušším a tedy i nejlevnějším postupem výroby tablet je přímé lisování práškové směsi léčiva s pomocnými látkami. U této metody není léčivá látka vystavena působení vlhkosti ani zvýšené teploty při sušení. Obsah rozkládaných produktů je proto nižší, stabilita léčiva vyšší. Uvolňování léčiva z tablety je jednostupňové, tableta se přímo rozloží na primární částice léčivé látky.[12]

Další metodou je příprava tablet lisováním granulátu. Granulát tvoří větší částice obsahující léčivo a pomocné látky. Granulát se připravuje suchou nebo mokrou granulací. Při suché granulaci se léčivá látka smísí s pomocnými látkami a směs se slisuje do velkých tablet nebo se stlačí do plochých pásků. Následně se pak tyto tablety či pásky rozmělní na částice vhodné velikosti.[12] Při mokré granulaci dochází k několika vzájemně se ovlivňujícím procesům. Nejdůležitější z nich je vznik, růst a rozpad granulí. Na začátku procesu je suchá směs granulovaného materiálu složena z účinných a pomocných látek důkladně promíchána. Jakmile je tato jemná prášková směs zvlhčena (ke směsi se přidá pojivo, které se nejčastěji zvlhčuje vodou), vznikají zárodky vlhkých granulí. Následným hnětením vlhké směsi obsahující rozpuštěné pojivo dochází k intenzivnímu růstu a zpevnování granulí. Současně však v promíchané směsi dochází k rozpadu granulí, zvláště těch největších. V závěrečné fázi mokré granulace přechází směs do rovnovážného stavu procesů růstu a rozpadu granulí.[13] Tablety připravené lisováním granulátu mají rovnoměrnější složení a lepší mechanické vlastnosti než tablety získané přímým lisováním. Jejich rozpad v žaludku nebo střevech je dvoustupňový: tableta se nejprve rozpadne na granule a ty se pak rozloží na primární částice léčivé látky.[12]

Tablety se dále lisují v lisech s jednou nebo více raznicemi. Raznice jsou opatřeny horním a dolním razídkem z vysoce kvalitní nerezové oceli, jenž může být potažena vrstvič-

kou polymeru s antiadhesivními vlastnostmi. Tyto raznice se pomocí násypky naplní práškovou směsí nebo granulátem, poté se směs tlakem horního a dolního razidla slisuje. Výlisek je pak z raznice vytlačen a proces se opakuje. Výlisky z tabletového lisu se někdy používají již jako hotové produkty, jindy slouží jako polotovar k přípravě potahovaných tablet.[12]

1.4 Nedostatky při výrobě léků ve farmaceutickém průmyslu

Jak už bylo v předchozí části zmíněno, vývoj nového farmaceutického přípravku je spojen s dlouhými časovými lhůtami, v řádech roků a velkými náklady, v řádech milionů až miliard dolarů. Je tedy pro tyto VFS nezbytné, aby jejich potenciální kandidát na lék byl úspěšně uveden na trh, vytvořil tak dostatečný příjem, a pokryl tyto vývojové náklady i náklady na předchozí neúspěšný výzkum. Jinými slovy musí existovat dostatečně velký počet pacientů, kteří tento lék potřebují a jsou schopni za něj také zaplatit. Proto není v tomto ohledu nikterak překvapující, že VFS investují do výzkumu chronických onemocnění ve vyspělém světě, jako jsou například: rakovina, demence, diabetes, hypertenze atd., přičemž však nevěnují dostatečnou pozornost nemocem, které postihují malý počet pacientů. To nevyhnutelně vede k tomu, že žádná z komerčních organizací se nebude těmito chorobami zabývat, jednoduše proto, že tito pacienti jsou pro farmaceutický průmysl z hlediska výnosu nevyhovujícími. VFS proto bývají často obviňovány, že neinvestují v určitých oblastech, zejména v rozvojových zemích, do výzkumu a vývoje léčiv, protože by měly malý zisk. Realita však spočívá v tom, že investice do takových oblastí by nevyhnutelně směřovala k bankrotu, neboť zde náklady přesahují příjmy, a to i v případě, že by mohl být vynalezen úspěšný výrobek.[1]

V posledních letech se objevuje další ekonomický problém. Antibiotika se používají k léčbě infekcí u většiny populace, tudíž se považují za běžný léčebný přípravek masově využívaný. V této oblasti se však dosáhlo stádia, že se vývoj nových léčiv zmenšil a to ze dvou důvodů. Jeden z důvodů spočívá v obtížné identifikaci sloučeniny, která rychle zabíjí infekční buňky v krátkých časových intervalech, zatímco je neškodná pro každou jinou buňku. Avšak hlavní důvod je ekonomický. Antibiotika jsou užívána pacienty po velmi krátkou dobu a objemy prodeje jsou nyní nedostatečné pro pokrytí potřebných nákladů na vývoj. To se zhoršuje i se skutečností, že jakékoli nové antibiotikum je nyní předepsáno šetrně, aby byla minimalizována resistance pacienta vůči nim. Hledají se tedy řešení, která by poskytla financování v této oblasti.[1]

Další problém je spojen s výrobou léčivých přípravků. Jedná se především o orální tablety, které jsou nejrozšířenější a taktéž nejoblíbenější lékovou formou na trhu. Perorální

tablety jsou v současné době připravovány standardizovanými postupy, jako je míchání, mletí, suchá a mokrá granulace práškových složek a jejich lisování do výsledných tablet. Každý z těchto uvedených výrobních kroků může způsobit potíže, jako je degradace účinné látky v léčivu nebo také změnu tvaru léčiva, což může dále vést k problémům s formulací či dokonce i k selhání várky.[6] Další problémy můžou nastat při lisování tablet, kdy raznice tabletového lisu nemusí být práškovou směsí rovnoměrně zaplněny a výsledkem pak jsou nepříjemně velké rozdíly v hmotnosti tablet. Jindy mohou velké rozdíly v sypné hmotnosti jednotlivých složek způsobit, že jejich směs není homogenní. V takovém případě nadměrně kolísá obsah účinné látky v tabletě.[12]

Jako další nedostatek při výrobě léků lze uvést současné standardizované lékové formy. Tyto lékové formy jsou mnohdy velmi nevhodné pro individuální dávkování pro jednotlivé pacienty. Vychází to z potřeb upravit terapeutický index léčiva na míru pro každého pacienta různého věku, a pro ty, kteří konzumují více léků najednou. S tím souvisí i další problém u současných komerčně využívaných postupů výroby léčiv, který se potýká s překážkami, kdy má vysoce účinná aktivní látka (API z angl. názvu active pharmaceutical ingredients), obsažená v lékové formě, nízkou rozpustnost, malé TO, nízkou biologickou dostupností a nízkou stabilitu.[7]

Je zde třeba taktéž zmínit, že v souvislosti s terapeutickým indexem je potřeba taktéž řešit problém týkající se PUL. Tradiční lisované lékové formy jsou často vyráběny z homogenní směsi aktivních látek a látek pomocných a bývají tedy omezeny většinou jednoduchými PUL. [6]

1.5 Možné řešení těchto nedostatků

V této kapitole je třeba zmínit některá z možných řešení předešlých problémů, jako je například zavedení pružné výroby, omezení počtu výrobních kroků u tradiční výroby, zhotovení širšího spektra lékových forem s různými vlastnostmi a využití nových technologických postupů. Pružnost výroby může přispět k rychlejšímu vývoji a předklinickému testování nových formulací. To samozřejmě v návaznosti poskytne rychlé přípravy lékových forem pro klinické testy a umožní flexibilní výrobu lékových forem na požádání, což omezí potřebu úvah o dlouhodobé stabilitě lékové formulace. V této souvislosti se jako schůdná cesta jeví použití tradičních tiskových technologií, jako je například levný a každodenně spotřebiteli používaný inkjet nebo průmyslový flexotisk, případně kombinace obou z nich. Tyto tiskové technologie stále postupují pokrokově vpřed, aby umožnili řešit vývoj a výrobu léčiv na zakázku a plnit

budoucí individuální potřeby různých pacientů, či skupin pacientů.[7] Další technologie, která by mohla řešit problémy z PUL je 3D tisková technologie. Touto tiskovou technologií lze vytvořit bariéru mezi jednotlivými aktivními látkami v lékové formě a taktéž vyrábět lékové formy složitých geometrických tvarů s porézní strukturou, čímž lze takto usnadnit a ve výsledku i regulovat PUL.[6]

Je zde také potřeba zmínit, že některé farmaceutické společnosti se začaly dělit o své knihovny chemických sloučenin, což ostatním vědcům umožnilo prozkoumat jejich slibné kandidáty na léky, které samotné společnosti nemohou promítnout do komerčního vývoje. To umožňuje charitativním nadacím, vládním agenturám a akademickým pracovníkům sledovat vývoj v těchto oblastech a podílet se na řešení možných nových postupů a výzev ve farmaceutickém průmyslu.[4]

2 Tisk léků

Na počátku 90. let vedly velké investice do rozvoje klinické medicíny k objevení stovky genů, které se různě podílí na lidské nemoci. Výzkumníci identifikovali genovou proměnlivost pacientů, odezvu na léčbu u těchto pacientů a začali se cíleně zaměřovat na molekulární příčiny některých onemocnění. Možnost běžného screeningu genomiky pacientů, společně s kontinuálním vývojem diagnostických testů, založených na genetice nebo na jiných mechanismech, definovaly směr k lepším možnostem personalizace medicíny. Právě úspěch personalizované medicíny závisí především na diagnostických testech pacientů, kterým se na základě toho může úspěšně stanovit cílená terapie. Národní institut zdraví (USA) a Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (USA)[20] mají díky těmto možnostem společnou vizi personalizované medicíny, kdy se společně soustředí na nejlepší způsob, jak vyvíjet nové terapie a optimalizovat předepisování správných léků ve správný čas a ve správné dávce.[20]

S příchodem genomiky do farmaceutické oblasti se začala zvyšovat pozornost směrem k tiskovým technologiím, které by mohly napomoci při vývoji léků s individuálním dávkováním. Pojem personalizovaná medicína však znamená mnohem více než jen léčba metabolických onemocnění. Podle Hippokrata je individuální léčba zaměřena na léčbu osoby, nikoliv na odstranění příznaků onemocnění. Toto prohlášení by mělo rozšířit pozornost na skupiny pacientů, jako jsou např. geriatřičtí pacienti, kteří často potřebují přizpůsobit léčbu kvůli rychlé změně jejich fyziologických a metabolických funkcí nebo pediatričtí pacienti, kde je obvykle potřeba rozdělit jednotlivou dávku léku před podáním, neboť dávkování je založeno na tělesné hmotnosti pacienta, což platí zejména u vysoce účinných léčiv s nízkým TI. Personalizovaný lék může být proto jeden ze způsobů, jak jednotlivcům poskytnout léky bezpečným a účinným způsobem, na rozdíl od masově distribuovaných léků.[35]

Hlavní myšlenka použití tiskových technologií se orientuje na vývoj a výrobu farmaceutických přípravků na míru, aby splňovaly předpoklady personalizačních potřeb pacientů. To znamená výrobu na zakázku a léky na zakázku, což může být přínosem pro každého pacienta a poskytne řešení farmaceutickému průmyslu a lékárnám v uspokojení potřeb distribuce léků na míru individuálnímu pacientovi.[21] Tiskové technologie ve farmaceutickém průmyslu představují elegantní nástroj pro navrhování jednoduchých, levných, strukturovaných a přizpůsobených systémů pro dodání léčiva (DDS z ang. překladu drug delivery systems).[35] V závislosti na použité technologii lze dosáhnout velmi vysoké přesnosti přípravy požadovaného poměru účinné směsi a pomocných látek na vhodný substrát nebo do nitra substrátu, což umožní přípravu jednoduchých či vícenásobných dávkovacích forem s vysokými

užitnými vlastnostmi. Účinnou směs zde můžeme chápat jako léčivou látku či jako API.[21] Jedná se o jednu či více látek, které mají schopnost interagovat s organismem a výsledkem této interakce je rozpoznání chorob, ochrana před nimi, zmírnění příznaků onemocnění a jejich léčení.[24] Pomocné látky (expicienti) spolu s API tvoří pevnou lékovou formu a ovlivňují její chování a vlastnosti. Formují tvar a objem tablety, usnadňují výrobu, obalují tabletu, urychlují rozpad tablety, stabilizují složení léků atd.[23] Například inkjetovou tiskovou technologií (IJT) můžeme produkovat kapky inkoustu s účinným léčivem v rámci pikolitrů a přenést tak léčivo na potiskovaný substrát ve velmi malých dávkách, či strukturách. Kromě konvenčních tiskových technologií (inkjet, flexotisk) lze tisk léků realizovat i 3D tiskovými technologiemi. 3D tisk umožňuje skládání sekvenčních vrstev do výsledného objektu, které mohou mít prakticky jakýkoliv tvar nebo geometrii. Například vlákno z biokompatibilního materiálu, ve kterém je zakomponováno léčivo může sloužit k výrobě vícesložkových tablet s řízenými PUL.[21]

Již v roce 1996 Wu et. al. publikoval první použití tiskové metody k tisku DDS. Jednalo se o 3DP technologii založenou na metodě solid free-form (SFF). Jako modelová léčiva se použily dvě barviva v matrici biokompatibilního polymeru. Jednalo se o methylenovou modř a alizarinovou žluť. Rychlost uvolňování barviva a doba uvolnění byly řízeny změnou složení matrice a množství barviva v polymerní matrici. Materiál použitý na matrici byl polyethylenoxid a polykaprolakton. Následná spektrofotometrická analýza potvrdila reprodukovatelné výsledky uvolňování barviva z matrice.[22]

Prvním 3DP tištěným léčivým přípravkem, který získal souhlas FDA a byl v roce 2015 uveden na komerční trh. Jedná se o antiepileptikum Spiritam jež obsahuje účinnou látku levetiracetam. Jedno z možných použití je při léčbě pacientů starších 4 let trpící záchvaty epilepsie. Spiritam se dodává ve čtyřech dávkách: 250 mg, 500 mg, 750 mg a 1000 mg. Hlavní výhodou Spiritamu, je jeho rozpuštění v tekutině, uvádí se rychlost až 11 s. Je možné jej snadno rozpustit přímo v ústech, či zapít malým množstvím vody, nebo jej nechat rozpustit ve sklenici vody, tudíž poskytuje výhody pro pacienty s obtížemi polykání, jako jsou starší osoby či děti.[30] Princip tisku je realizován pomocí 3DP metody Power bed printing (PBP) viz. kap. 5.1.1.[31]



Obr. 2: První 3D tištěná tableta Spiritam[31]

2.1 Inkjet

Lord Rayleigh v 19. století diskutoval o základech inkjetového systému, kdy popisoval spojitý proud kapaliny, který se po určitém čase rozděluje do jednotlivých kapek. Tento koncept byl vyvinut do technologie současného inkjetového tisku, které využívá dva základní principy řízení tvorby proudu kapek, označované jako kontinuální a drop-on-demand (DOD). Technologie DOD využívá na rozdíl od kontinuální technologie k tisku pouze ty kapky, které mají tvořit výsledný obraz. Vystřelení kapek je realizováno na základě generovaných elektrických impulzů z digitálních tiskových podkladů. Tisková technologie DOD, jak už naznačuje anglický výraz, je v češtině označována jako kapky, které jsou vytvářeny dle potřeby – „na požádání“. Vytvořené kapky mají přibližně stejný průměr, jako je průměr ústí trysky v tiskové hlavě. V metodě DOD je tedy snadné dosáhnout malého průměru kapek v hodnotách až 2 pl, což nabízí velký potenciál pro velmi přesné nanášení kapalin. DOD díky své relativní jednoduchosti, nižším nákladům a vysoké přesnosti je jako technologie upřednostňována na trhu stolních tiskáren a také se řadí mezi nejčastěji používané technologie pro tiskové aplikace. DOD lze z hlediska generování kapek inkoustu rozdělit na dvě základní technologie, které jsou používány pro farmaceutické aplikace. Jedná se o termální inkjetový tisk (TIJ) a piezoelektrický inkjetový tisk (PIJ).[45],[48]

2.1.1 Technologie inkjetového tisku

2.1.1.1 Metoda TIJ

Při TIJ je hnací silou pro tvorbu kapky tlak par odpařené kapalně fáze inkoustu. Tisková hlava obsahuje topné tělísko (odporový prvek – rezistor), který je umístěn v blízkosti trysky a při průchodu elektrického proudu dojde k prudkému ohřátí topného tělíska až na teplotu přibližně

300 °C. Při tomto ohřátí dojde k odpaření malého množství inkoustu, nukleaci a následnou expanzi výparů z inkoustu v podobě přehřáté vzduchové bubliny. Díky expanzi výparů dojde k růstu tlaku (nad 12 MPa), který způsobí vytlačení inkoustu ve formě kapky z trysky tiskové hlavy rychlostí až 10 m/s. Objem kapek se pohybuje v rozmezí 2 – 180 pl. Při poklesu tlaku způsobeném snížením objemu inkoustu dojde k doplnění inkoustu ze zásobníku. Na vlastnosti inkoustu se kladou speciální požadavky. Je důležité, aby inkoust nezasychal na topném tělísku a neměnil svoje vlastnosti v důsledku periodického tepelného namáhání v tiskové hlavě. Také závisí na poloze topného tělíska v tiskové hlavě. Při použití TIJ k výrobě pevných orálních lékových forem, se výše teploty topného tělíska při tisku zdá být nepřiměřená, z hlediska některých tepelně citlivých API. Avšak prudké ohřátí trvá jen několik milisekund a pouze méně než 0,5 % roztoku (z celkového roztoku tvořeného API s rozpouštědlem) je vystaveno takovéto teplotě a následnému odpařování. Teplota celého roztoku je tak závislá na teplotě varu směsi použitých rozpouštědel. Tato skutečnost vysvětluje absenci chemické degradace API během tiskového procesu, což činí technologii TIJ vhodnou pro produkci DDS. Co se týče použití rozpouštědel, je technologie TIJ snadněji použitelná pro tisk vodných roztoků, což omezuje použití některých API, které jsou rozpustné pouze v organických rozpouštědlech. TIJ tiskové hlavy díky vysoké hustotě trysek a malé tiskové kapce poskytují vysoce kvalitní tisk a jsou poměrně levné. V porovnání s ostatními typy tiskových hlav je rychlost tisku však nižší. Také životnost i spolehlivost je v porovnání s piezoelektrickými hlavami nižší.[7],[48]

2.1.1.2 Metoda PIJ

PIJ systém využívá k vystřelení kapek z tiskové hlavy tzv. obrácený piezoelektrický jev. Při tomto jevu se využívá schopnost některých krystalických látek měnit rozměr při přivedení elektrického napětí do krystalu. Po odstranění napětí se krystal vrací do původního tvaru. Rozměrové změny tvaru krystalu jsou mechanicky převedeny na objemové změny tiskového kanálu. Tím dojde ke vzniku tlakových změn v inkoustu, jenž vyplňuje tiskový kanál. Technologický problém však představuje relativně malá rozměrová změna piezoelektrického materiálu. Aby došlo k výslednému vystřelení kapky, využívá se efekt akustické rezonance. Tlakové změny inkoustu v tiskovém kanálu vyvolané náběžnou a sestupnou hranou řídicího signálu jsou sečteny a výsledná tlaková vlna vypudí inkoust z tiskové trysky. Po navrácení krystalu do původního tvaru se tiskový kanál naplní inkoustem ze zásobníku. Podle způsobu deformace piezoelektrického prvku rozeznáváme smrštění (squeeze), stlačení (push), ohyb (bend) a stříh (shear). V dnešní době jsou využívány poslední dva typy. Typický objem kapek se u PIJ pohybuje od 30 do 500 pl. PIJ tiskové hlavy jsou z hlediska rozsahu použitých

inkoustů takřka univerzální, tudíž je tato technologie vhodnější k použití organických rozpouštědel pro tisk roztoků s API. Nevýhodou PIJ tiskových hlav je jejich vysoká cena.[31],[48]

2.1.2 Aplikace technologie inkjet pro tisk lékových forem

IJT má ve farmaceutické oblasti velký potenciál, neboť nabízí možnost uložení různých druhů materiálů na různé typy nosných substrátů (jako jsou např. tablety nebo orální filmy). S tím je spojena další výhoda IJT, což je schopnost dávkovat stejnoměrné kapičky (v rozmezí pikolitrů) a umístit je na substrát s vysokou přesností, za pomoci řízeného procesu počítačem. Nicméně jsou kladeny určité nároky na inkoustovou formuli, která musí být navržena precizně ve vztahu k viskozitě a povrchovému napětí, aby byl zaručen nepřetržitý tisk a vysoká reprodukovatelnost formujících se kapek inkoustu. V poslední době se objevuje mnoho zpráv týkajících se použití IJT při výrobě léků a díky schopnosti produkovat jednorázové lékové formy by vývoj této technologie mohl znamenat budoucnost výroby personalizovaných dávek pro pacienty.[45],[46]

Již v roce 2000 byly inkjetové tiskové hlavy začleněny do 3D tisku v technologii SFF, kde se jimi nanášel tekutý pojivový materiál (rozpuštěný polymerní materiál v alkoholu), který způsobil spojení jednotlivých vrstev práškových částic (prášek API) mezi sebou.[47] Inkjetové tiskové hlavy jsou v současnosti rovněž používány v metodě PBP k výrobě a produkci Spiritamu viz. kap. 5.1.1.

Největší potenciál IJT se jeví v personalizované medicíně, tedy k přípravě jednorázových dávek léčiva. Metoda by spočívala v přímém nanesení roztoku nebo suspenze API a excipientů na nosný materiál, jako jsou porézní substráty nebo biologicky odbouratelné fólie (např. perorální oplatka), které by nabídly nové způsoby výroby perorálních dávkových forem. Tím by se také mohli různě upravovat PUL v závislosti na molárních poměrech použitých API a směsí polymerů. Doktoři by pak mohli stanovit přesnou dávku léku, kterou pacient potřebuje a prostřednictvím softwaru odeslat tyto informace do lékárny, kde by byl příslušný lék vytištěn a připraven k výdeji pro pacienta.[45]

Jedna ze studií od autorů Yoon Yen a spol. uvádí použití IJT pro výrobu částicových DDS (kapky, roztoky nebo práškové směsi určené k inhalaci). Jelikož zde není pevný substrát (podklad) integrován do součásti DDS, nemůžou být tyto metody zcela považovány za tisk lékové formy.[7] V této studii se zabývají použitím IJT k výrobě mikro-kapsulí, které by mohly v budoucnu být použity pro tvorbu a dodání proteinového léčivého přípravku. Metoda

použitá v této studii spočívá ve tvorbě tenké vrstvy biologicky odbouratelné, polymerní membrány, která z vnější části pokrývá hydrofilní jádro. Princip tvorby mikro-kapsulí je založen na dvou inkjetových tryskách, kde jejich trajektorie je přesně nasměrována tak, aby zajistila vzájemnou kolizi mezi každou dvojicí kapek. Přitom jedna z trysek produkuje vodný roztok (jádro) a druhá z trysek polymerní roztok (obal). Po srážce mezi párem kapek se polymerní roztok spontánně rozprostřel po povrchu vodní kapky a vytvořil membránu. V této studii se posuzoval vliv použitých rozpouštědel polymerního roztoku pro úspěšnou tvorbu mikro-kapsulí.[49]

Další studie od autorů Wunlapa Mueannooma a spol. uvádí metodu termálního inkjetu spray freeze-drying (TIJ-SFD), která využívá kombinaci technologie TIJ s procesem zvaným spray freeze-drying (SFD). U procesu SFD dochází k atomizaci roztoku do mrazící kapaliny (používá se kapalný dusík), kde dojde k následné lyofilizaci částic. Proces SFD je jedna z metod, která lze využít pro vytvoření suchého prášku pro inhalaci. Problematika vytvoření tohoto prášku pro inhalaci byla rozebrána v některých studiích. Důvodem jsou složité postupy v tvorbě formulace v inhalační terapii. Pro úspěšnou terapii, která spočívá v aplikaci aerosolového prášku do dolních cest dýchacích, musí mít léčivá látka průměr pod 6 μm . Zavedené postupy využívají princip adheze léčivé látky s určitým nosičem (excipientem). Avšak výsledná účinnost léčivé látky je závislá právě na vlastnostech a interakcích s tímto excipientem. Z toho důvodu je vyvíjeno řešení, které by se obešlo bez excipienta, aby se eliminovala závislost na vlastnostech povrchu, interakcích a celkově požadavků na použitý nosič. Jedno z možných řešení je právě použití kombinace TIJ a SFD. TIJ má potenciál v procesu plicního podání léčivé složky, neboť může produkovat velmi malé objemy kapek (menší než 0,1 ml). Navíc by tyto vyrobené kapky byly bez excipientů.

K realizaci tisku metodou TIJ-SFD byla použita tiskárna Hewlett-Packard Deskjet 340, která byla pro tento proces modifikována. Změny zahrnovaly montáž tiskové kazety na externí podstavec a vynechání senzoru pro podávání papíru. Tisková kazeta byla namontována 3 cm nad povrch kádinky s tekutým dusíkem. Inkoust byl nahrazen vodným roztokem složeného z deionizované vody a API – salbutamol sulfát. Během tiskového procesu bylo vyžadováno 40 až 50 cyklů k výrobě dostatečného materiálu pro lyofilizaci. Každý cyklus trval 1 minutu a mezi každým cyklem byl doplňován kapalný dusík. Po provedení všech cyklů se nechal kapalný dusík odpařit. Jakmile bylo odpaření dokončeno, výsledný vzorek byl přenesen do mrazicího boxu, kde se nechal dosušit.[51]

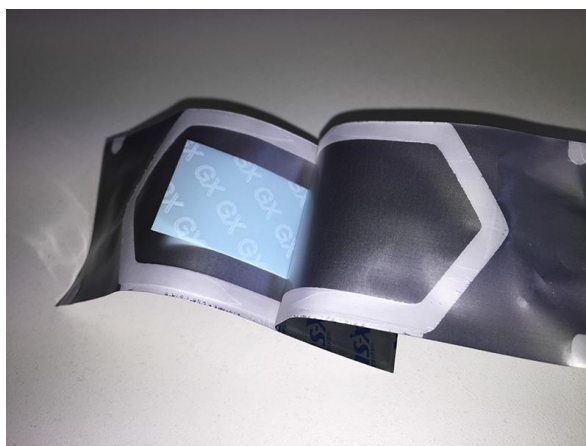
2.1.3 Tiskové média inkjetového tisku pro výrobu lékových forem

Ve studiích o použití IJT k tisku lékových forem bylo v celém procesu zahrnuto mnoho druhů použitých materiálů. Z hlediska inkoustové formulace můžeme rozlišit rozpouštědlo nebo směs více rozpouštědel a použitou složkou API. Tato výsledná formulace se podílí na realizaci tisku. Co se týče potiskovaných substrátů, můžeme je všeobecně charakterizovat na natírané a nenatírané papíry, polymerní fólie či jedlé substráty.

Rozpouštědla používaná v inkoustové formulaci můžeme také rozlišit dle použité technologie IJT nebo k použité složce API. Pro TIJ se používá směs rozpouštědel, kde nejčastěji používaná složka je voda. Jako další rozpouštědla a modifikátory můžeme zde kromě vody uvést: propan-1,2-diol (propylenglykol, zkratka PG) nebo propan-1,2,3-triol (glycerol). Poměr namíchaných složek rozpouštědel odpovídá míře rozpustnosti použitého API a výsledným požadavkům na složení roztoku. Naproti tomu u PIJ se ve větší míře a procentuálním zastoupení látek ve směsi používají organická rozpouštědla. Můžeme zde kromě výše uvedených složek uvést navíc etanol.

Ohledně API uvedených v různých studiích rozeznáváme modelové léčiva, tedy barviva a účinné látky. Jako použité barvivo je uveden riboflavin. Použité účinné látky jsou propranolol hydrochlorid, kofein, loperamid hydrochlorid (LH) a rasagilin mesylát.

Ve většině vědeckých prací se používá k přípravě perorálních lékových forem pevný substrát (nosná podložka). Za účelem výzkumu přilnavosti jednotlivých roztoků s API na pevném substrátu jsou používány tyto materiály: nenatíraný bezdřevý papír, dvakrát a třikrát natíraný papír; polymerní fólie – PET; orodisperzní filmy (ODF), které zahrnují jedlé substráty, mezi které patří: hydroxypropyl-celulóza a fondánové listy (jedlý papír).[7],[45]



Obr. 3: Komerční orodisperzní film[21]

2.1.4 Studie vlivu IJT na aplikační a funkční vlastnosti lékových forem

2.1.4.1 Studie parametrů inkoustové formulace s API při tisku

Část této studie byla zaměřená na parametry inkoustu s rozpuštěným API pro přípravu vhodné formulace k tisku. Jako API byly použity ke studii práškový kofein a LH. Z rozpouštědel byla použita voda a etanol. Z hlediska rozpustnosti API je kofein mírně rozpustný ve vodě a málo rozpustný v etanolu, zatímco LH je málo rozpustný ve vodě a snadno rozpustný v etanolu. Z tohoto důvodu byl etanol zvolen jako hlavní složka pro formulaci inkoustu pro LH a pro kofein byla vybrána jako hlavní složka voda. Zvolená hlavní rozpouštědla však nebyla vhodná pro tisk bez dalších úprav. Proto se přidalo do obou roztoků zvlhčovač PG, které modifikovalo viskozitu, povrchové napětí a rychlost odpařování rozpouštědel na hodnoty, které zaručovaly schopnost vytištění těchto inkoustových formulací. Rychlost odpařování rozpouštědla bylo zapotřebí upravit hlavně u formulace inkoustu s LH na bázi etanolu, neboť jeho teplota varu byla 78,5 °C. Špatně zvolená rychlost odpařování by mohla způsobit zablokování trysky. Naměřená viskozita inkoustu s LH byla 3,6 mPa.s a inkoustu s kofeinem 2,6 mPa.s. Povrchové napětí u inkoustu s LH bylo 25,7 mN/m a inkoustu s kofeinem 50,7 mN/m. Tisk byl proveden na PIJ tiskárně při teplotě 30 °C. Pro PIJ tiskárnu jsou typické předešlé hodnoty inkoustové formulace v rozmezích 1–30 mPa.s (viskozita) a 25–50 mN/m (povrchové napětí). Obecně však platí, že každá tiskárna má od výrobce předepsané požadavky na vlastnosti inkoustu pro dosažení optimálního výkonu. V této studii byly pro tiskárnu Dimatix doporučeny parametry inkoustu: viskozita 10 – 12 mPa.s a povrchové napětí 28 – 33 mN/m. Při procesu tiku se u obou formulací inkoustů projeví rozdíly ve vypuzení kapek z trysky. Příčinou byly jejich rozdílné hodnoty povrchového napětí. U formulace inkoustu s LH se po vypuzení kapka prodloužila a vytvořila tzv. chvost (z angl. tail), který se následně (během letu) oddělil od hlavní části kapky a vytvořil tak nežádoucí satelitní mikrokapičky. Inkoustová formulace s kofeinem zase vytvořila satelitní mikrokapičky již v počáteční fázi u vypuzení z trysky. V této studii nebyl ani jeden z používaných inkoustů optimálním pro tvorbu kapek. Ze závěrečného hodnocení studie vyplývá, že příprava inkoustové formulace s léčivem, závisí na různých parametrech, jako je rozpustnost API s rozpouštědlem, reologie, povrchová energie a rychlost odpařování rozpouštědla. Správně zvolené parametry tak ovlivňují množství inkoustu s API na potiskovaném substrátu, což souvisí s velikostí kapky při její generaci. Ve studii při tiskovém procesu se ukázalo, že velikost kapky mírně roste se zvyšujícím se povrchovým napětím a klesající viskozitou inkoustu. Pro každou navrženou inkoustovou formulaci je zapotřebí počáteční validace parametrů, aby byla zajištěna přesná dávka API.[54]

2.1.4.2 Studie chování inkoustové formulace s API na rozdílném substrátu

Tato vědecká studie se zaměřuje na využití inkjetu pro tisk API na tři různé typy substrátů. API použité ve studii je rasagilin mesylát, který je komerčně využíván k léčbě příznaků parkinsonovy nemoci. Inkoustová formulace byla připravena rozpuštěním API v roztoku vody a PG. API vykazovalo úplné rozpuštění v roztoku. Pro inkoustovou formulaci nebyl použit jako rozpouštědlo etanol, neboť v důsledku jeho rychlého odpaření (teplota varu 78,5 °C) v trysce TIJ, by mohlo dojít k blokaci trysky vykrystalizovaným léčivem z nasyceného roztoku. Pro tiskový experiment byla použita modifikovaná tiskárna TIJ (Canon Pixema MP495). Hlavní testovací substrát u této studie byl jedlý ODF, který byl pro tuto studii vyroben z hydroxypropylmethylcelulózy, krosповidonu, glycerolu a vody. Výsledná suspenze byla nanášena na nosnou podložku z PET materiálu. Jako dodatečný testovací substrát byl použit papír (80 g/m²) a transparentní, voděodolná fólie. Ihned po vytištění první vrstvy inkoustu na testované substráty byl měřen kontaktní úhel kapky, jenž charakterizuje smáčivost inkoustu vůči jednotlivým pevným substrátům. Kontaktní úhel inkoustu byl na papíru 69 °, na transparentní fólii měl hodnotu 61,4 ° a na ODF 34,4 °. Hodnoty kontaktních úhlů byly naměřeny ihned po nanášení inkoustu na substrát. Následně bylo sledováno chování inkoustu na jednotlivých substrátech v určitých časech po vytištění. V případě papíru inkoust postupně penetroval do jeho struktury a kontaktní úhel se rapidně snížil. U transparentní fólie se tvar kapky od vytištění na substrát nezměnil, kontaktní úhel zůstal stejný. Kontaktní úhel u ODF byl ihned po vytištění výrazně nižší než u dodatečných testovacích substrátů, což by naznačovala přítomnost hydrofilní hydroxypropylmethylcelulózy jako hlavní složka ODF. Avšak po několika sekundách od vytištění se kapka nerovnoměrně rozprostřela po povrchu ODF, kdy jedna část kapky penetrovala do substrátu (střed kapky), zatímco druhá část zůstala na substrátu (okraje kapky). Celkem bylo na každý substrát nanášeno 9 vrstev inkoustu s API, což odpovídalo stejnému počtu tiskových cyklů (průchodů strojem). Po každé vrstvě bylo vyhodnocováno množství nanášeného API na substrátu. Studie zaznamenala téměř lineární závislost mezi rostoucím počtem tiskových cyklů a množstvím nanášeného API pouze u papíru. Největší odchylka od lineární závislosti byla pozorována po čtyřech a více tiskových cyklech u ODF. Snížení množství nanášeného léčiva na ODF po vícenásobném tiskovém cyklu mělo několik důvodů. Jeden z uvedených důvodů byl ten, že při vedení papíru přes podávací válce v tiskovém stroji docházelo vlivem smykových sil k rozmazání inkoustu s API, jenž nepenetroval do struktury ODF. Kromě toho byl tisk na ODF proveden bez oddělení nosné PET podložky, což mělo za následek větší tloušťku ODF substrátu vůči papíru či fólii a došlo tak k fyzickému kontaktu mezi ODF a tiskovou hlavou. V důsledku toho došlo opět k rozmazání

tisku na povrchu substrátu a ke snížení množství API. Efekt rozmazání tisku nebyl patrný pouze u papíru, neboť došlo k penetraci inkoustu s API do jeho struktury. Všechny testovací substráty byly po vytištění a usušení pokryty obalovým materiálem ze strany tisku. I na tomto obalovém materiálu byla u substrátů ODF a transparentní fólie detekována přítomnost API, což znamená, že adheze API u substrátů nebyla dostatečná. Typická terapeutická dávka rasagilin mesylátu je 1,36 mg. Toto množství bylo dosaženo po 7 tiskových cyklech pro substrát papíru a transparentní fólie. Pro ODF bylo potřeba k tomuto dosažení 8 tiskových cyklů. Ze závěru studie vyplývá, že pro získání terapeutické dávky API v jedné lékové formě je zapotřebí více nanesených vrstev inkoustu na substrát, protože TIJ je schopen přenést jen velmi malé množství inkoustu s API na jednotku plochy (přibližně 0,4 μ l). Taktéž zde hraje roli složení inkoustu, které v této studii nebylo ideální, což mělo za následek nerovnoměrné smáčení jedlých ODF. Nicméně použití jedlých ODF, jako substrát pro TIJ, se jeví jako vhodný pro výrobu personalizovaných léků. Je však třeba upravit ODF tak, aby měl vlastnosti podobné papírovému substrátu, konkrétně byl porézní, pro lepší penetraci inkoustu do matrice a s dostatečnými mechanickými vlastnostmi.[50]

2.2 Flexotisk

Flexotisk je další tisková technologie, která byla studována pro tisk léčivé látky na pevný substrát a také jako potahová metoda pro tisk polymerní vrstvy na pevnou dávkovou formu s řízenými PUL.[7]

2.2.1 Technologie flexotisku

Flexotisk je metoda tisku z výšky, kde vyvýšená místa slouží jako reliéf, ze kterého se realizuje tisk. Reliéf je vytvořen různými procesy v závislosti na použitém materiálu tiskové formy. Tiskové formy pro flexotisk jsou buď pryžové, nebo fotopolymerní. Z hlediska přípravy se mohou dělit na ploché (rovinné štočky) nebo válcové v podobě návleků (sleeve). Pro uchycení rovinných štoček na tiskový (formový) válec se nejčastěji používají oboustranně lepicí pásy, případně se štočky připevňují na návleky, které se nasadí na formový válec za pomoci vzduchových polštářů. Reliéfní vzor na tiskové formě se smáčí barvou při kontaktu s aniloxovým válcem, který se skládá z rovnoměrně rozložených, malých, rytých jamek, které jsou při tisku nosičem barvy. Nanášení barvy na tiskovou formu zajišťuje barevník, jehož systém může mít různé typy konstrukcí. Jako příklady konstrukcí můžeme uvést systém pou-

živající barevníkového (brodíciho) válce, který nanáší přes nanášecí válec barvu na aniloxový válec nebo systém aniloxového válce se stěrku nebo bez stěrky. Moderní výkonné stroje jsou vybavené barevníkem s komorovým stěračem. Nanášecí válec nebo stěrka (negativní) zajišťují, aby jednotlivé jamky byly zaplněny dostatečným množstvím barvy. Na závěr je tlakový válec přiložen k válci formovému za relativně malého tlaku (do 200 N) a tištěný obraz je následně přenesen na potiskovaný substrát.

Kvalitu výsledné reprodukované předlohy na potiskovaném substrátu lze ovlivnit několika parametry. Kromě hustoty jamek aniloxového válce se na kvalitě tisku dále podílejí: správné nastavení přitlaku tlakového válce, fyzikální vlastnosti barvy (viskozita, povrchové napětí, rychlost odpařování) a rovněž potiskovaný substrát (povrchové vlastnosti, drsnost a pórovitost). Viskozita flexotiskových barev se pohybuje mezi 50 a 500 mPa. Tloušťka mokrého barevního filmu se pohybuje v rozmezí od 0,5–8 μm . Typická rychlost tisku dosahuje až 600 m/min, což je ve srovnání s metodou IJT podstatně vyšší. Flexotisk lze použít k tisku na širokou škálu substrátů včetně papíru, plastu, folií a ODF. Taktéž je to všestranná technologie v ohledu na použití různých druhů formulací barev (na bázi vody či rozpouštědel).[7],[48]

2.2.2 Aplikace flexotisku pro tisk potahu lékové formy

Ve vědecké studii od autorů Natalja Genina a spol. je rozebrána kombinace technologií PIJ a flexotisku. Nejdříve je metodou PIJ vytištěn roztok s modelovými léky (API) na tři různé substráty, které jsou následně pomocí flexotisku potaženy polymerním tiskovým roztokem. Potah zakládající se na polymerním roztoku obsahoval 5 hmot. % ethylcelulózu (EC) rozpuštěné v etanolu. Začlenění flexotisku do tohoto procesu je kvůli problematickému tisku potahu inkjetem, neboť viskózní polymerní roztok by způsobil ucpání trysky a nebylo by možné jej vytisknout. Kromě toho poskytl flexotisk dostatečně silnou bariéru okolo lékové formy, neboť bylo možné použít vyšší koncentraci EC v roztoku, což má pozitivní vliv na řízené PUL.[46]

Tiskový proces potahu byl realizován na flexotiskové laboratorní tiskárně IGT Global Standard Tester 2. Parametry použitého aniloxového válce pro přenos barvy (roztoku): úhel jamek 45° , objem jamek 20 ml/m^2 a hustota sítě jamek 40 l/cm . Tlak mezi aniloxovým a formovým válcem byl 100 N, zatímco tlak mezi formovým válcem a potiskovaným substrátem 50 N. Rychlost tisku byla 0,5 m/s. Pro studie vlivu potahu na uvolňování léčiva bylo na obou stranách substrátů vytištěno 5 – 30 vrstev EC.[46]



Obr. 4: Tiskárna IGT Global Standard Tester 2[52]

2.2.3 Studie vlivu flexotisku na vlastnosti potahu lékové formy

Cílem této studie bylo studovat PUL na různých porézních papírových substrátech a srovnávacím referenčním PET substrátu. Jako modelové API byly použity propranolol hydrochlorid a riboflavin fosforečnan sodný. Papírové substráty byly v této studii použity jak nenatírané bezdřevé, tak natírané inkjetové papíry. Kinetika uvolňování léčiva ze substrátu byla nejdříve testována bez potažení voděodolnou fólií z EC prostřednictvím flexotisku. Výsledky ukázaly, že propranolol hydrochlorid se zcela uvolnil ze všechny typů papíru za 10 minut. Rozdíly v rychlosti uvolňování v závislosti na použitém papírovém substrátu se u tohoto API téměř nelišily. Kinetika uvolňování u riboflavinu z papírových substrátů byla ve srovnání s propranololem pomalejší. Patrný rozdíl v rychlosti uvolňování v závislosti na substrátu vykazoval natíraný inkjetový papír. V prvních minutách byla rychlost uvolňování nejvyšší, následně se rychlost zpomalila a ustálila. To mělo za následek, že část inkoustu s API pronikla do struktury natíraného papíru, což zpomalilo uvolňování léčiva a druhá část inkoustu s API zůstala na povrchu substrátu, což naopak vedlo k rychlému uvolňování léčiva. Nicméně rozpouštění obou modelových API ze všech papírových substrátů bylo rychlé a nevedlo k prodlouženému uvolňování. Proto byly nanесeny různé počty vrstev EC prostřednictvím flexotisku, které vytvořily bariéru kolem papírových substrátů. EC inkoustová formulace měla viskozitu 71 mPa.s a povrchové napětí 21,4 mN/m. Tloušťka jedné potahové vrstvy byla 100–200 nm. Ve studii byly zkoumány PUL pro 5 a 30 vrstev. Tendenci prodloužit uvolňování léčiva vykazovala studie u obou API a výrazně pak byla doba uvolňování zpomalena u silněj-

ší polymerní membrány (30 vrstev). U riboflavinu se při silnější vrstvě EC ukázalo, že prodloužené uvolňování léčiva bylo do jisté míry ovlivněno potahem. To souviselo s mírou rozpustnosti obou API v potahovém roztoku EC s etanolem, kdy propranolol hydrochlorid je rozpustný v etanolu, zatímco riboflavin je v alkoholu špatně rozpustný. Výsledkem tak bylo, že propranolol migroval do potahového filmu EC při tiskovém cyklu u flexotisku, což usnadnilo rychlejší difúzi léčiva z matrice a tedy rychlejšímu uvolňování. Kinetika uvolňování u riboflavinu byla v této studii výrazně zpomalena oproti uvolňování propranololu při 30 vrstevém potahu EC. Ze studie dále vyplývá, že referenční substrát PET nebyl vhodný pro potahování vrstvou EC, neboť při tiskovém procesu flexotiskem, došlo k odstranění části naneseného inkoustu s léčivem na povrchu PET fólie. V závěru studie lze uvést, že potahové vrstvy EC nanesené na substráty s formulací inkoustu a API by mohly poskytnout adekvátní bariéru s řízenými profily uvolňování, pokud budou splněny požadavky na vhodně vybrané API a vhodný porézní substrát. Použití potahu o různé tloušťce může také potenciálně zvýšit stabilitu sloučenin, které jsou náchylné k reakci s kyslíkem a maskovat nepříjemnou chuť hořkých API.[46]

2.3 3D tisk

V dnešní době může být pojem Rapid Prototyping (RP) často zaměňován s obecným označením 3D tisk. Jelikož je proces 3D tisku jednou z mnoha stávajících technologií RP, lze jej tedy nadefinovat jako zastřešující termín, pod kterým můžeme zahrnout celou řadu výrobních procesů. První metoda RP byla vyvinuta na začátku 90 let, kdy sloužila k výrobě prototypů nových modelů a stala se nezbytný nástroj v oblasti výzkumu a vývoje. Technologie RP využívá konstrukci modelu Computer-aided design (CAD), který je exportován do příslušného formátu SLT. Soubor CAD popisuje geometrii a velikost dílů, které mají být konstruovány.[35] Formát stereolithography files (STL) kóduje pouze povrchové data objektu, které mají být vytištěny. Dále také vyžaduje tloušťku povrchu, výplň a definovanou teplotu, aby se vytisknul požadovaný objekt.[33] Takto připravená data jsou pak načtena do speciálního softwaru RP. Virtuální model je rozdělen do vrstev s definovaným nastavením vzdálenosti jednotlivých vrstev. Dále se navrhne podpurná konstrukce pro vytváření modelu a pro oddělení modelu od nosné desky.[38] Jelikož u procesů 3D tisku se nevyžaduje žádné obrábění, neboť všechny procesy jsou založeny na digitálně řízeném nanášení materiálu vrstva po vrstvě, může být RP označován taktéž jako aditivní (přídavná) výroba nebo jako proces SFF.[35]

Pro modelování 3D konstrukcí je třeba zvolit uživatelsky přívětivý 3D software, který umožní vytvořit modely v požadované kvalitě.[37] Při tisku lékových forem se lze například setkat s těmito grafickými programy: Autodesk Meshmixer 2014[34], AutoCAD 2014[32], MakerWare Software.[36]

2.3.1 Technologie 3D tisku

2.3.1.1 Metoda PBP

Metoda 3D tisku PBP spočívá v nanesení kapalného roztoku pojiva inkjetovou tiskovou hlavou na tenkou vrstvu prášku, kdy dojde ke spojení této vrstvy a následující vrstvy naneseného prášku. Tento proces se několikrát opakuje, což vede k vysoce poréznímu a rychle dispergujícímu léku. Tato metoda se používá u výroby Spiritamu, kdy je začleněna do tiskového procesu ZipDose, který je optimalizován pro množstevní výrobu. Proces zahrnuje dopravu prášku na dopravním pásu, kde je tiskárnami PBP po jeho dráze nanášeno pojivo. Postupně se zvyšuje tloušťka tablety. Na konci pásu jsou tablety protřepány a zachyceny, zatímco nespojený prášek se recykluje a je opětovně použit do nového procesu.[31] Nevýhodou PBP je problematický tisk různých geometrických tvarů, obzvláště je obtížné budování dutin.[34] Kromě konceptu 3D tisku PBP, byl zaznamenán následný vývoj několika technologií v oblasti 3D tiskáren, jenž má potenciál pro použití ve farmaceutickém průmyslu.[31]

2.3.1.2 Metoda FDM a výroba polymerních vláken

Fused-filament printing nebo také Fused deposition modeling (FDM) je další typem technologie, která má velký potenciál při tisku léků.[31] Spočívá v tisku tavnými vlákny z polymerního materiálu o tloušťce 1,75 – 3 mm, které jsou protlačovány skrze vyhřívanou tiskovou trysku o průměr 50 – 100 μm . Vlivem tepla dochází k měknutí nebo tavení hmoty, kterými se následně tiskne. Tisková hlava se pohybuje v ose x a y, a nanáší polymer na desku, která po každém cyklu klesne níže a nanáší se další vrstva polymeru až do výsledného 3D objektu. Stavební deska je chladnější než teplota tiskové trysky, tudíž polymer se při kontaktu s ní ochladí a ztuhne. Pohyb tiskové hlavy je řízen softwarem tiskárny. Výhoda FDM technologie je možnost tisknout objekty s dutými prostory, relativně nízké pořizovací náklady tiskárny (cena se pohybuje kolem 500 – 2000 USD) a možnost tisknout širokou škálou polymerních materiálů.[33] U této technologie je taktéž důležité, jak bude API zabudováno do deponovaného polymeru.[32]

Vzhledem k rostoucímu zájmu technologie FDM se výroba vláken stala důležitou oblastí výzkumu. Proto bylo zkoumáno nejen použití různých materiálů např. polyvinylalkohol (PVA), polyethyltereftalát (PET), polyamid, termoplastický polyurethan, ale také různé fyzikálně/mechanické vlastnosti vláken např. barva, odolnost či pružnost. Ve farmaceutické oblasti byly provedeny pokusy na vláknech dostupných na trhu, v zavedení léčivé látky namáčením nebo extruzí.[40] Výhody pro technologii 3D tisku jsou v této oblasti značné, neboť lze průmyslově vyráběná vlákna upravit před započítáním samotného tisku. Lze tedy dopředu znát koncentraci léčivé látky v tiskovém vlákně. Koncentrace není však příliš vysoká a výroba takto upravených vláken je stále předmětem výzkumu. Rozeznáváme dvě základní metody výroby vlákna s léčivem.[33]

První metoda je tzv. pasivní difúze, kdy je průmyslově vyrobené vlákno z PVA materiálu vloženo do alkoholového roztoku s léčivou látkou. Alkoholová složka v roztoku je tzv. zaváděcí látka, která způsobí, že se léčivá látka rozpustí a polymerní vlákno nabobtná. Roztok bývá míchán například magnetickým míchadlem po určitou dobu a za určité teploty. V zásadě platí, že nedochází k chemické interakci polymer – léčivo, lék pasivně difunduje do polymerního vlákna a zachytává se v něm až do fáze vyjmutí vlákna z roztoku a jeho sušení. Některé z alkoholových rozpouštědel např. etanol má degradační účinky na PVA vlákno, tudíž může dojít k porušení nebo poškození fyzické integrity původního vlákna. Po vyjmutí vlákna z roztoku a usušení (např. sušení 1,5 hodiny při 60 °C) se vlákno do zahájení tisku umístí ve vakuovém exikátoru. Zmíněná metoda však umožňuje jen velmi nízké nanesení léčiva na polymer.[36],[41]

Druhá metoda je výroba polymerního vlákna již se zabudovaným léčivem. Jedná se o metodu hot-melt extrusion (HME). Tato metoda vytlačování taveniny bez použití rozpouštědel je kontinuální nástroj pro výrobu polymerních tyčí, pelet a vláken s léčivou látkou. Proces HME spočívá ve smíchání průmyslového polymerního granulátu s práškem léčiva v určitém poměru. V jedno-šnekovém či dvoj-šnekovém extruderu dojde k tavení obou složek a následného generování tavného kompozitního vlákna vytlačováním. Vytlačování je prováděno skrze štěrbinu (trysku), což vede ke konstantnímu průměru monofilu. Je několik možností zabudování léčiva do polymeru. Léčivo se buď při procesu extruze roztaví společně s polymerem nebo se rozpustí v roztaveném polymeru a nebo je dispergováno v roztaveném polymeru. Je třeba také hlídat u některých léčivých látek jejich degradaci při zvýšené teplotě. Získaná extrudovaná vlákna jsou v rámci ochrany umístěna do vakuového exikátoru až do doby tisku.[42],[33] HME je široce používanou technologií zpracování polymerních vláken

ve farmaceutickém odvětví. Tímto způsobem se dosáhne vyššího obsahu léčiva v polymerním vlákně než je tomu u metody pasivní difúze.[32]



Obr. 5: Extruder pro 3D tisk Noztek Pro[39]

2.3.1.3 Metoda SLA

Stereolithographic printing (SLA) je další metoda technologie 3DP, která byla zkoumána k výrobě orálních tablet. Je založena na principu vytvrzování zářením polymerovatelných formulací prostřednictvím laseru. Laserový paprsek o určité vlnové délce je usměrněn do nádoby se směsí monomerů a oligomerů a fotoiniciátorů, což způsobí lokalizovanou polymerizaci. Po vytvrzení jedné vrstvy se platforma posune vertikálně o tloušťku další vrstvy a proces se opakuje, dokud se nevytvoří výsledný 3D objekt vrstva po vrstvě. Při tisku metodou SLA je důležitá energie dodávaná laserem, jež je ovlivněna výkonem světelného zdroje, rychlost snímání, čas expozice a množství fotoiniciátoru ve fotopolymeru. Hlavní výhodou metody SLA je jeho všestrannost, neboť léčivo může být před tiskem smícháno s fotopolymerem a po tiskovém procesu je zachyceno ve vytvrzené matici. Dalšími výhodami je rozlišení, které je větší než u ostatních 3DP technik a minimální zahřívání během tisku, což může vést k dobrému zapouzdření tepelně nestabilních léčiv v matici. Metoda SLA má však nevýhodu týkající se používaných fotopolymerů, kdy látky vykazují znatelnou toxicitu. Proto existuje jen málo studií o využití metody tisku SLA k výrobě orálních tablet.[34]

2.3.1.4 Metoda SLS

Selective laser sintering (SLS) je metoda 3DP, která je založena na spékání navrstveného prášku pomocí vysoce výkonného laseru. Poté je nanášena nová vrstva prášku a proces se opakuje, buduje se vrstva za vrstvou a tím se vytváří výsledný 3D objekt. SLS lze použít k vytváření kovových, plastových a keramických předmětů. Rozlišení je omezeno pouze na přesnost laseru a jemnost prášku, takže je možné vytvořit detailní a jemné struktury tímto ty-

pem tiskárny.[6] Zatím nejsou žádné příklady použití metody SLS k tisku farmaceutických tablet, ale vzhledem k tomu, že jde o metodu spékání prášku bez přítomnosti rozpouštědel, je zřejmé, že tato technologie má v oblasti tisku léků velký potenciál.[31]

2.3.2 Tisková média ve 3D tisku pro výrobu lékových forem

V této části jsou uvedeny některé ze základních materiálů, které byly použity ve studiích k výrobě tablet pro DDS. Z hlediska použité 3D tiskové technologie FDM, ve které tvoří tiskové médium tavné vlákno, jsou pro tuto technologii použity komerčně vyráběné tiskové struny z různých polymerních materiálů. Jedná se o materiály např. kyselina polymléčná, Akrylonitrilbutadienstyren nebo také materiál PVA. Ve studiích je používán zejména materiál PVA (molekulový vzorec $(C_2H_4O)_n$), na němž je pomocí různých metod přidána léčivá látka. Předností tohoto materiálu je jeho jednoduchá zpracovatelnost na 3D tiskárnách, kvalita tisku i při náročných detailech a výborné vrstvení tisknutého objektu. Je biologicky rozložitelný (ve vodném prostředí) a biokompatibilní, což je bezpečné pro lidi i zvířata a celkově pro životní prostředí. Při tisku nezapáchá. Má vysokou pevnost v tahu a pružnost. Je málo termoplastický a rozkládá se nad teplotou 200°C. Za určitých podmínek je schopen se rozpustit i ve vodě a bývá používán pro tisk podpůrných konstrukcí. Pro tiskový proces se PVA dodává navinuté na cívce o průměru vláken 1,75 mm pro celkovou délku 330 m nebo průměr vláken 2,85 mm pro délku 120 m. Tisková (pracovní) teplota se udává v rozmezí 190 – 220 °C.[33],[43],[44]

Jako účinné látky, které se zabudovaly do polymerního vlákna, se za tímto účelem používaly: budesonid (M_w 430,53 g/mol),[32] paracetamol (M_w 151,16 g/mol), kofein (M_w 194,19 g/mol),[33] a modelové léčivo fluorescein.[36]

Dále je třeba taktéž zmínit, že u metody pasivní difúze je navíc používána zaváděcí látka, neboť účinná látka je nanášena na PVA z roztoku. Jsou používány alkoholové složky, jako je absolutní etanol (100% etanol, bezvodý) nebo metanol. Použití metanolu jako zaváděcí látky, bylo založeno na schopnosti rozpustit léčivo a nabobtnat PVA vlákna bez rozpouštění nebo poškození fyzické integrity původních vláken.[36],[41]

Při použité technologii 3D tisku SLA se jako tiskové médium používá fotopolymer s přísadkou léčivé látky. Na přípravu fotopolymerní formulace se používají polymerní materiály typu polyethylenglykol diakrylát a polyethylenglykol. K těmto složkám je přidán fotoiniciátor difenyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) fosfinoxid.[34]

2.3.3 Studie vlivu 3D tisku na aplikační a funkční vlastnosti lékových forem

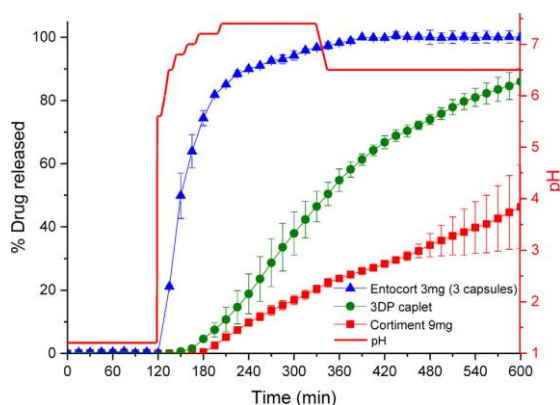
Dostupné studie uvádějí zatím 2 technologie 3D tisku, které se použily k výrobě tiskové lékové formy obsahující léčivou látkou. Nejvíce rozšířená je technologie FDM, která poskytla různé studie zaměřené především na PUL a možné využití těchto lékových forem pro personalizovanou medicínu. Jedna z vědeckých studií se zaměřila i na použití 3D tiskové technologie SLA s cílem zhodnotit vhodnost této technologie pro výrobu lékových forem se zabudovaným léčivem a posouzením PUL charakteristik.[31]

V následných kapitolách budou popsány a posouzeny některé z vědeckých studií, využívající technologie 3D tisku FDM a SLA. Hlavním cílem těchto výzkumů je vývoj léčiv, jejichž dávkování by odpovídalo individuálním potřebám každého pacienta. Taktéž se dá říci, že každý pacient, každá nemoc i následná léčba vyžaduje specifický PUL. Tudíž vědci vyvíjejí úsilí v oblasti DDS, aby vytvořili lékovou formu s řízenými profily uvolňování, která by poskytla léčbu v místě potřeby u každého pacienta.[34],[42]

2.3.3.1 Studie řízeného uvolňování tištěné tablety s potahem

Studie se zaměřovala na řízené uvolňování kortikosteroidu budesonidu (API), který se v praxi aplikuje perorálním užitím proti léčbě zánětu střev. Při perorálním užití má nízkou biologickou dostupnost a je potřeba jej dopravit do místa potřeby, tedy do tenkého střeva. Proto je třeba co nejvíce prodloužit trvání účinku, skrze řízené uvolňování a zamezit rozpadu tablety během cesty do místa potřeby. Použitá 3D technologie byla FMD, s komerčně dostupným vláknem PVA o průměru 1,75 mm. Zabudování API na PVA vlákno bylo pomocí technologie HME (dvou-šnekový extruder). Tisková teplota 190 °C, teplota při extruzi vlákna 170 °C. Budesonid je dle termické analýzy stabilní při těchto teplotách, tudíž nejevil známky degradace. Tavné vlákno obsahovalo 4,14 hmot. % budesonidu, předpokládalo se 5 hmot. %. Při tisku se již hodnota složení neměnila. Tato ztráta byla způsobena při manipulaci se vstupními surovinami a také při procesu HME (ulpění směsi na stěnách extruderu). Vytištěná léková forma měla rozměry $X = 12,49$ mm, $Y = 4,64$ mm, $Z = 4,46$ mm a byla 100 % vyplněna. Následně byla tableta ve speciálním zařízení potažena roztokem, který odolával kyselým podmínkám v žaludku. Vytištěná tableta, spolu se dvěma komerčně dostupnými tabletami budesonidu (Cortiment1, 9 mg a Entocort1 CR, 3 mg) byla testována *in vitro* v modelu, který simuluje střevní podmínky ve trávicí soustavě. Po rozpuštění pláště u tištěné lékové formy, došlo k uvolňování léčiva. Kinetika uvolňování léčiva rozpuštěného ve vodě a bobtnání polymeru se řídí dvěma mechanismy: difúzí léčiva a degradací polymeru (povrchová eroze). Rozpust-

nost léčiva a povaha excipientů jsou faktory, které ovlivňují, jaký mechanismus dominuje. U 3D tištěného produktu došlo k začátku uvolnění po 1 hodině v tenkém střevě (po změně pH). Léčivo se poté uvolňovalo pozvolně, po dobu 150 minut a uvolnilo se 85 % budesonidu. Komerční léčivo Entocort1 se začalo uvolňovat po 15 minutách v tenkém střevě a uvolnilo se během 2 hodiny 90 % léčiva, kdy pouze 10 % se dostalo do tlustého střeva. Druhé testované komerční léčivo Cortiment1 se začalo uvolňovat po více jak hodině v tenkém střevě a poté se uvolňovalo pozvolna po dobu 10 hodin, kdy se však uvolní jen 50 % budesonidu. V závěru studie lze uvést, že kombinací FMD a HME se zhotovil nový produkt, který odpovídá střední hodnotě PUL mezi komerčními tabletami a má potenciál při léčbě zánětlivého onemocnění střev.[32]



Obr. 6: Rozdíly v uvolňování komerčních léků a 3D vytištěného léku[32]

2.3.3.2 Studie vlivu geometrie na uvolnění tištěných tablet

V další studii je obdobně použita kombinace FDM s HME pro zabudování léčivé látky do PVA vlákna. Ovšem tato studie cílí na použití 3D tisku k výrobě složitých geometrických tvarů, které by konvenčními technologiemi pro výrobu orálních tablet byly velmi náročné. Používal se zde jedno-šnekový extruder, s teplotou extruze 180 °C. Jako léčivá látka byl použit paracetamol (teplota tání 168 °C). Teoretické zastoupení léčivé látky ve vlákně po procesu HME mělo být 5 hmot. %. Skutečný obsah byl 3,95 hmot. %. Pokles obsahu léčiva byl pravděpodobně způsoben ulpěním paracetamolu na stěnách extruderu. Byla provedena termální analýza čistého PVA a PVA se zabudovaným léčivem, pro pochopení, jak je léčivo začleněno do polymeru. Paracetamol měl teplotu tání 168 °C a výrazně začínal degradovat od 200 °C. PVA mělo teplotu tání mezi 175–200 °C a degradovat začínalo od 260 °C. Teplota tiskové hlavy při tisku byla 180 °C. Z analýzy vyplývá, že při teplotě 168 °C k žádnému tavení PVA s léčivou látkou nedocházelo, tudíž bylo léčivo dispergováno v polymerní matici ve formě

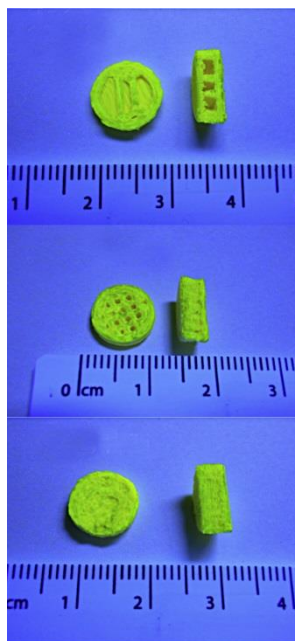
tuhého roztoku. Taktéž se ukázalo, že PVA je stabilizátorem paracetamolu, neboť k žádné znatelné ztrátě hmotnosti nedocházelo. V následně vytištěné tabletě byl obsah paracetamolu 3,78 hmot. %, což znamená, že došlo k malé degradaci léčiva vlivem tiskové teploty. Vytištěné tablety byly tvarů: jehlan, krychle, válec, koule a torus. Následné testy rozpustnosti ukázaly, že geometrie tablet hraje důležitou roli v definici PUL. Byly provedeny 3 druhy testů s ohledem na parametry tablet. V prvním testu se všechny tvary tablet vytiskly s konstantní plochou povrchu. Rychlost uvolňování léčiva byla v následujícím pořadí (od nejrychlejšího): jehlan, torus, kostka, koule a válec. Doba potřebná k uvolnění 90 % léčiva z tablety byla u jehlanu 2 hod., z válce a koule 12 hod. Toto pořadí odpovídá poměru hodnot plocha povrchu/objem, kde má jehlan (při $V = 231,3 \text{ mm}^3$) nejvyšší hodnotu a koule (při $V = 442,3 \text{ mm}^3$) nejnižší. V dalším testu byly použity stejné tvary tablet s konstantním poměrem hodnot plocha povrchu/objem. Pořadí rychlosti uvolňování (od nejrychlejšího): koule a kostka, torus, válec, jehlan. U většiny tvarů se doba uvolnění pohybovala mezi 2 – 3 hod., pouze jehlan vykazoval dobu uvolnění 9 hod. Skutečnost, že časy rozpouštění nejsou zcela totožné, naznačuje, že zde hraje roli eroze PVA matrice při určování kinetiky uvolňování léčiva. Při posledním testu byly stejné tvary vytištěny s konstantní hmotností. Doba uvolňování byla u všech tvarů velmi podobná. V závěru studie lze uvést, že pečlivým výběrem tvaru a velikosti se dají ovlivnit PUL *in vitro*, ale i čas průchodu *in vivo*. Kinetika uvolňování léčiva z tablety vykazuje závislost spíše na poměru plochy povrchu/objemu, což naznačuje, jaký vliv může mít výsledná geometrie na PUL. Zhotovení různých tvarů objektů 3D tiskem může mít potenciál při návrhu nových lékových forem se specifickými vlastnostmi či zacílením na různá místa v trávící soustavě.[53]



Obr. 7: Geometrické tvary 3D tablet (v cm) při konstantním povrchu (A), konstantním poměru hodnot plocha povrchu/objem (B) a konstantní hmotnosti (C)[53]

2.3.3.3 Studie závislosti míry výplně tablety na profilech uvolňování

V této studii se zabývali sledováním kinetiky rozpustnosti modelového léku v závislosti na změně stupně vyplnění lékové formy. I zde bylo použito komerčně dostupné PVA vlákno, které nebylo z počátku jakkoliv upravováno. Tisk byl prováděn metodou FMD. Jako modelový lék byl zde zvolen fluorescein, který byl vybrán na základě nízké molekulové hmotnosti, dobré rozpustnosti v řadě rozpouštědel a pro snadnou analýzu pod UV zářením (pro určení jeho umístění v polymerním vlákne). Fluorescein byl zabudován do PVA pomocí metody pasivní difúze. Při této metodě došlo k tomu, že voda jako rozpouštědlo, se ukázalo nevhodné, protože PVA vlákno se v něm začalo rozpouštět po 10 minutách a po usušení se nevrátilo do původní morfologie ani rozměrů. Z toho důvodu byl použit etanol. Obsah zabudovaného léčiva v látce byl nízký, pouze 0,29 hmot. %. Při tisku (teplota 220 °C) nedošlo k degradaci léčiva, protože teplota tání fluoresceinu je 320 °C. Tablety byly vytištěny s různým stupněm vyplnění. Tableta s 0% vyplněním byla dutá, zatímco se 100% zcela vyplněná. S měnícím se podílem vyplnění se však měnily i další parametry tablety (rostla jejich hmotnost a fyzické rozměry). Tablety byly ve tvaru válce s původně konstantními rozměry. Při testech rozpustnosti *in vitro* v tekutině, která simuluje prostředí ve střevě, byly vybrány tablety s nízkou (10%), střední (50%) a vysokou (90%) výplní. Výsledky testu ukázaly, že s rostoucím procentem vyplnění, klesá rychlost uvolňování léčivé látky. Tablety s 10% výplní vykázaly uvolnění po 6 hod., s 50% výplní po 15 hod. a s 90% výplní po 20 hod. Z této studie je patrné, že uvolňování léčiva je způsobeno erozním procesem polymeru.[36]



Obr. 8: Podélné a příčné řezy 3D tištěných tablet s různým vyplněním (v cm)[36]

2.3.3.4 Studie zhotovení orálních lékových forem metodou 3D tisku SLA

Cílem této studie bylo posouzení vhodnosti technologie 3D tisku pro tisk pevných orálních tablet s možnostmi řízeného uvolňování. Jako jedna z léčivých látek byl zvolen paracetamol, neboť je tepelně nestabilní, což se ukázalo v jedné ze studií viz. kap. 5.3.2. Léčivá látka byla zcela rozpuštěna v roztoku tvořící biodegradovatelné polymery s fotoiniciátorem. Při procesu tisku nedocházelo ke krystalizaci léčivé látky, ani nebyla zpozorována žádná její degradace. Vytisknuté tablety byly testovány *in vitro* v modelu, který simuluje žaludeční a střevní podmínky v trávicí soustavě. Z výsledků tohoto testu bylo zjištěno, že kinetika uvolňování léčiva začíná v žaludeční oblasti a pokračuje do střevní oblasti a uvolňování léčiva není ovlivněno změnou hodnoty pH, jak je tomu u studie v kap. 5.3.1. Léčivo se uvolňovalo po dobu 10 hodin a množství uvolněné látky záleželo na použitých koncentracích jednotlivých složek polymerů tvořících roztok. Jinými slovy, snížením koncentrace jedné ze složek polymeru v roztoku, můžeme snížit stupeň síťování polymerů a tím zvýšit rychlost uvolňování paracetamolu. V závěru studie lze uvést, že ve srovnání s metodou FMD, SLA potlačuje degradaci léčiva a nabízí tak alternativní cestu k výrobě tablet, které obsahují léčivé látky citlivé na změnu teploty. Zároveň metoda SLA může být považována za vhodný způsob výroby perorálních lékových forem s PUL a také pro personalizovanou medicínu.[34]

3 Další aplikace 3D tisku v oblasti medicíny

3.1 Biotisk a tkáňové inženýrství

Selhání tkáně nebo orgánů v důsledku stárnutí, nemocí, nehod a vrozených vad je kritickým medicínským problémem. Současná léčba spočívá převážně v transplantaci orgánů od žijících nebo již zemřelých dárců. Nicméně existuje však velký nedostatek lidských orgánů použitelných k transplantaci. Nemalé náklady na samotnou transplantaci orgánů a následnou pooperační kontrolu vycházely v roce 2012 na více jak 300 miliard dolarů. Další problém je ten, že se také špatně tento dárců orgánů shání. Eliminovat problém by mohlo použití buněk, odebraných z transplantovaného orgánu z těla pacienta a na základě toho by se vytvořil orgán náhradní. Tím by se i minimalizovalo riziko, že bude taková transplantovaná tkáň či orgán u pacienta odmítnuta a odpadala by také potřeba celoživotního užívání léků typu imunosupresiv. Léčba založená na tkáňovém inženýrství a regenerační medicíně usiluje o potenciální řešení nedostatku orgánů. Tradiční strategie tkáňového inženýrství užívá proces izolování kmenových buněk ze vzorků tkáně, který je dále smíchán s růstovým faktorem, nechá se rozmnožit v prostředí laboratoře a nanést na nosnou konstrukci (NK), která se po transplantaci postará o rychlé rozmnožení a sloučení s fungující tkání. Tuto strategii významně podporují přednosti 3D tiskových technologií jako je 3D biotisk, který lze využít k reprodukci buněk a biomateriálů.[6]

3D biotisk vyžaduje v počáteční fázi s názvem pre-biotisk zobrazení, digitální návrh a výběr vhodného materiálu. Za nejběžnější zobrazovací technologie v medicíně jsou považovány počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). Po tomto medicínském zobrazení se provádí tomografická rekonstrukce, aby se dosáhlo segmentace 2D obrazů pro vykonstruovaný proces vrstva-po-vrstvě. Nakonec je pomocí digitálních úprav vytvořen soubor typu STL zahrnující 3D návrh orgánu, tkáně nebo cílového objektu a přenesen do tiskárny. Volba materiálu se řídí použitou tiskárnou a finálním požadavkem na konečný výrobek.[8] Další fází ještě před realizováním samotného bio-tisku je proces izolace a rozlišení kmenových buněk specifických pro daný orgán. Kmenovými buňkami se následně naplní tiskové zásobníky bio-tiskárny spolu s buňkami cév a podpůrnými médii a vše se následně vloží do tiskárny k realizaci samotného tisku. Po provedení bio-tisku se tento vytištěný orgán umístí do bioreaktoru před procesem transplantace. Postup bio-tisku orgánu popsany výše souvisí s IJT, která je v 3D bio-tiskových systémech nejčastěji používaná. Metoda inkjetového bio-tisku nanáší „bio-inkoust“ v podobě kapiček živých buněk nebo bio-materiálů na potiskovaný substrát podle digitálních dat k reprodukci lidské tkáně nebo orgánu. IJT s více tiskovými hlava-

mi může být použita k nanášení různých buněčných typů, jako jsou specifické buňky orgánů a svalových buněk, které jsou nezbytné pro výrobu různobuněčných tkání a orgánů.[6]

Již v roce 2008 jeden z průkopníků profesor Makoto Nakamura vytvořil pracovní bio-tiskárnu, na které dokázal vytisknout bio trubičku podobnou krevní cévě. Dalším z průkopníků bio-tisku byla společnost Organovo, která spolupracovala se společností Invetech. Tyto společnosti se již od roku 2008 podílejí na vývoji bio-tiskárny s názvem NovoGen MMX Bioprinter.[9] Tato 3D tiskárna obsahuje dvě roboticky řízené tiskové hlavy, kdy jedna slouží pro nános lidských buněk a druhá pro nános hydrogelu, NK nebo nosných matic.[10] Princip je takový, že nejprve se vytvoří jedna vrstva NK na bázi vody vyrobená z kolagenu, želatiny nebo jiných hydrogelů, do níž se pak vstříkují kapičky bio-inkoustu, které tvoří agregáty desítek tisíc buněk. Následně se postup opakuje způsobem, že se tvoří vrstva za vrstvou. Poté dojde vlivem přírody k tomu, že se tyto bio-kapičky pomalu spojí do jednoho objektu, například tkáně, kdy se okolní NK rozpustí nebo je jinak odstraněn. Společnost Organovo ukázala, že při svém procesu tisku bio-inkoustem, není nutné tisknout všechny detaily tkáně či orgánu, protože jakmile jsou příslušné buňky umístěny na správná místa v blízkosti sebe, příroda již tuto práci dokončí za ně. Tato skutečnost je podpořena faktem, že buňky obsažené v bio-inkoustu jsou schopny po tisku se samy přeskupit. To uvádí i experiment, kdy byly bio-tiskem tištěny krevní cévy, jež obsahovaly ve formulaci bio-inkoustu agregované směsi buněk endotelu, hladkého svalstva a fibroblastu. Jakmile byl přiveden bio-inkoust na pozici do tiskové hlavy, buňky se mezi sebou samovolně přeskupovaly a to se dělo bez technologického zásahu.[9]

Další výzkumný tým s dlouhodobým cílem vyrobit lidské orgány na požádání vytvořil Envisiontec Bioplotter.[9] Společnost Envisiontec zahájila svůj výzkum na poli medicínského výzkumu a výroby v roce 2000 a aktuálně vlastní tři různé 3D bio-tiskárny. Jeden z jejich 3D tiskových strojů je 3D-Bioplotter Starter Series pro zpracování velkého množství biomateriálů. Pomocí 3D CAD modelů a pacientových dat z CT se navrhne a definuje vnitřní 3D struktura NK. 3D-Bioplotter má kapacitu vyrábět NK s použitím široké škály materiálů, od měkkých hydrogelů, přes polymery až po tvrdou keramiku a kovy. Komplexní vnitřní struktura implantátu může být snadno navržena pomocí softwaru 3D-Bioplotter pro kontrolu mechanických vlastností, zvýšení adheze buněk, jakož i zlepšení průtoku živin skrze póry v tištěném implantátu. Proces tiskového stroje využívá vzduchu nebo mechanického tlaku, kdy kapalina, tavenina, pasta nebo gel je vytlačován ze zásobníku skrze špičku jehly ve směrech x, y, z, aby vytvořil 3D objekt. Teplotní rozsah tiskové hlavy je v rozsahu od 30 °C do 250 °C. Všechny modely těchto 3D tiskáren byly navrženy pro použití ve sterilní, biologicky bezpečné skříni,

splňující standardy pro klinické zkoušky.[11] Bio-tisk postupně vstupuje do lékařských aplikací a je zde pro něj velký potenciál. Zahrnuje to taktéž produkci náhradních orgánů podle specifikací jednotlivých pacientů, neboť každý vytištěný orgán bude vytvořen z kultury buněk daného pacienta, čímž se riziko odmítnutí orgánů při transplantaci rapidně sníží. Pokud vývoj a výzkum nových a stávajících metod v oblasti bio-tisku a tkáňového inženýrství bude fungovat i nadále, je zde pravděpodobnost, že by tento vývoj mohl přinést významnou inovaci v daném odvětví. Někdy v příštích deseti letech, mohou lékaři léčit poranění tím, že na ně budou nanášet ve vrstvách buňky z tiskárny, aby docílili potřebné regenerace poškozené tkáně přímo na těle pacienta.[9]

3.2 Protézy a implantáty

Další způsob využití tisku ve zdravotnictví je výroba implantátů a protéz, které lze tímto způsobem vyrábět v libovolné geometrii, prostřednictvím převodu rentgenových, MRI nebo CT snímků na digitální tisková data. 3D tisk se úspěšně využil v oblasti zdravotnictví, aby se standardní i komplexní na míru přizpůsobené protézy končetin a chirurgické implantáty vyrábily během 24 hodin. Právě schopnost rychle vyrábět implantáty a protézy pro pacienty je trvalým problémem v ortopedii, kde standardní výroba často není vhodná pro všechny pacienty, zvláště v náročnějších případech jako jsou dentální, páteřní či kyčelní implantáty.[6] V závislosti na typu opracování materiálu jsou kladeny další požadavky na kvalitu výroby. Při běžném způsobu výroby, obrábění různých typů materiálů, dochází ve velké míře ke vzniku vedlejšího odpadu z produktu, čímž se zvyšují celkové výrobní náklady jednak za materiál, jednak na používání různých typů nástrojů.[14]



Obr. 9: Chronologie použití 3D tištěných implantátů[17]

Pacienti s poškozením kyčelního nebo kolenního kloubu, kterým způsobená bolest zasahuje do každodenních činností i přes veškerou léčbu, mohou být uživateli rekonstrukční operace kloubu, tzv. artroplastiky. Artroplastika je chirurgický zákrok, ve kterém jsou nemocné části kloubu odstraněny a nahrazeny umělými částmi (protézami). Cílem tohoto zákroku je zvýšená mobilita, zlepšení funkce kloubu a zmírnění bolesti. Jedno z možných řešení, jak vyrobit tyto ortopedické implantáty je použit 3D tisk na bázi kovového prášku. Při 3D tisku lze tvar a design implantátů individuálně přizpůsobit, aby byl co nejvíce vhodný pro příjemce. Taktéž se významně snižuje plýtvání materiálu ve srovnání s tradičními metodami výroby. Základní charakteristika kovových ortopedických implantátů je následující:

1. biokompatibilita vedoucí k přirozenému růstu buněk na NK
2. podobné mechanické vlastnosti se stávající tkání v oblasti implantátu
3. vhodná pórovitost pro růst buněk a kanály pro přepravu živin a odpadu
4. atraktivní povrchová morfologie pro připevnění a následný růst buněk. [14]

Z hlediska biokompatibility, která závisí na použitých materiálech a výrobním procesu, se jako nejvhodnější jeví titan a jeho slitiny. Navíc je důležité, aby ortopedické implantáty napodobovaly mechanické vlastnosti kostí, aby se maximalizovalo jejich využití v těle. Rozdílnost mechanických vlastností mezi implantátem a kostí mohou vést k mnoha nežádoucím účinkům, kdy by mohlo v poslední fázi dojít k ovlivnění fixace a dlouhověkosti implantá-

tu. Řešením jsou právě porézní titanové struktury, které mají blízké mechanické vlastnosti ke stávajícím kostem.[14]

Jako nejvhodnější technologii, se pro vytvoření implantátu jeví 3D tisk, který dokáže vytvářet složité struktury kovové NK s vnitřním celulárním průřezem vrstvy po vrstvě. Metody 3D tisku selektivní laserové tavení (SLM) a tavení elektronovým paprskem (EBM) jsou založeny na technologii RP. V obou procesech jsou využívány vysokoenergetické paprsky pro tavení částic prášku vrstvy po vrstvě do konečného produktu.[14] Hlavním rozdílem mezi SLM a EBM je zdroj energie – EBM využívá elektronové paprsky, SLM využívá paprsky laserové.[16]

3.2.1 Metoda SLM

Metoda SLM využívá k navržení výsledného 3D modelu počítačový software CAD. Tento 3D model je následně rozdělen do mnoha tenkých vrstev dvourozměrných obrazů. V tomto systému se používá slinování jednotlivých vrstev vláknovým laserem Yb:YAG o průměru 100 μm , s maximálním výkonem 200 W, který skenuje rychlostí 7000 mm/s v inertní argonové atmosféře. Následně dle těchto údajů jednotlivých dvourozměrných obrazů poskytovaných počítačem, laserový paprskem postupně spéká vrstvu titanového prášku, čímž vzniká předepsaná dvourozměrná kovová konstrukce. V dalším kroku se plošina pohybuje vertikálně dolů, což umožňuje nanést další práškovou vrstvu o tloušťce až 30 μm . Opět laserový paprsek taví druhou vrstvu, kdy celý proces pokračuje opakovaně až do vytvoření konečné 3D kovové struktury. Vyroběný vzorek je následně z plošiny odstraněn a za pomoci acetonu, isopropylalkoholu a destilované vody vyčištěn v ultrazvukové čističce, aby se odstranily zbytky nezpracovaného prášku přilepené ke stěnám vzorku. Později, po osušení, je vzorek vystaven tepelnému zpracování při 1300 $^{\circ}\text{C}$ v inertní argonové atmosféře, aby se vyhladil jeho povrch. Aby se zajistila bioaktivita, jsou titanové vzorky máčeny v roztoku NaOH po dobu 24 hodin a následně v roztoku HCl po dobu 3 hodin.[15]

3.2.2 Metoda EBM

Metoda EBM, založena na tavení titanového prášku za použití elektronového paprsku, vytváří na rozdíl od metody SLM rychlejší slinutí titanové práškové vrstvy. Jednotlivé části vzorku jsou navrženy v aplikaci CAD konkrétně v programu ProEngineer a ve formátu *.stl přeneseny do EBM stroje. EBM zařízení se skládá z hlavy elektronového paprsku s wolframovým

vlákmem, nádobou s práškem, rozmetadlem a sestavovacím stolem. Paprsek elektronů prochází skrze dvě magnetická pole, kdy první jej usměrňuje do požadovaného tvaru a druhé jej nasměruje do cílové polohy. Kinetická energie elektronů se přeměňuje po dopadu na titan na energii tepelnou a spojuje kovové částice prášku dohromady. Elektronový paprsek je ovládán v souladu s daty jednotlivých vrstev vygenerovaných ze vstupního CAD souboru. Jakmile se vrstva prášku roztaví a ztuhne, rozloží se další vrstva prášku a proces se opakuje až do dokončení všech částí výsledné konstrukce. Mimo jiné celý proces výstavby konstrukce probíhá ve vakuové komoře, která zajišťuje, aby se titanové částice nedostaly do kontaktu s kyslíkem a jinými látkami v běžné atmosféře a nedošlo k jejich znečištění.[16]

3D tisk na bázi kovového prášku má vysoký potenciál na poli biomedicíny. Jeho schopnost vytvářet konstrukčně složité a vysoce pórovité vzory, které napodobují vlastnosti přirozeně se vyskytujících struktur (v kostech), se nedá srovnat s tradičními výrobními metodami. Žádný výrobní postup však není dokonalý a 3D tisk zůstává stále nákladný a náchylný ke komplikacím. Faktory, podporující růst buněk (jako je vysoká pórovitost a velikost pórů na vnějším povrchu vzorku), jsou v rozporu s potřebou silných mechanických vlastností. Odvodit vztah mezi těmito faktory a navrhnout ideální implantát je časově a variabilně náročný proces. Dalším nedostatkem 3D tisku je neschopnost vyrovnat se vysokému objemu produkce tradičními výrobními metodami.[14]

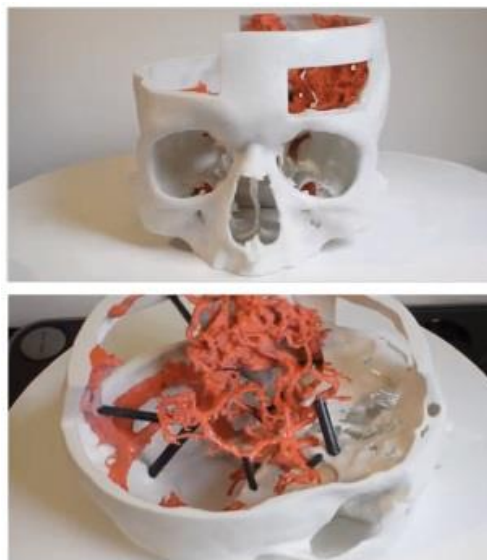
3.3 Medicínské modelování

Ručně vyráběné medicínské modely a modely lidských kostí a tkání jsou většinou drahé a ojedinělé. Lékaři a zdravotničtí pedagogové testují a využívají technologii 3D tisku, aby medicínské modely zlevnily a rozšířily. 3D tištěné modely se používají již léta pro vzdělávání budoucích lékařů a zdravotnického personálu. Taktéž mohou být užity ve složitých chirurgických zákrocích pro chirurgické plánování, či mohou být použity k vysvětlení operačních procedur pacientům.[18]

Při zdravotnickém vzdělávání může být takový 3D model neocenitelný. Student může na vlastní oči vidět určitou patologii nebo části anatomie člověka a diskutovat o konkrétním případě s modelem v ruce, což může vést k hlubšímu porozumění problematice.[18] Výzkumníci z Japonské Univerzitní Nemocnice v Kobe použili 3D model jater pro plánování jaterní transplantace. Studovali při tom jak nejefektivněji vyoperovat játra z těla dárce s minimální ztrátou tkáně a co nejlépe je umístit do dutiny břišní daného příjemce. 3D model vyrobili z částečně průhledných akrylových pryskyřic nebo materiálu na bázi polyvinylalko-

holu, který ve vnitřní části obsahoval vodu. Struktura modelu byla podobná živé tkáni, což umožnilo realističtější proniknutí chirurgické čepele.[6]

S rostoucí náročností chirurgických zákroků se mnozí lékaři spoléhají na individualizované operační postupy a 3D chirurgické modely pro naplánování operace. Chirurgické plánování pomáhá lékařům pochopit strukturální prvky anatomie, s nimiž se potkají během operace. Z CT nebo MRI snímků lze například vytisknout model jater, který umožňuje prostudovat vnitřní strukturu orgánu, umístění nádoru nebo přesně vidět umístění cév. Operační tým může díky takové pomoci rozhodnout o přesném postupu operace, aniž by klíčové rozhodnutí odložil až na sál. Tím se zkracuje délka operace, dochází k finančním úsporám a především ke snižování chirurgických komplikací i rychlejšímu zotavování pacientů. V roce 2013 bylo zhotoveno 70 000 chirurgických plánů prostřednictvím 3D tisku.[19] 3D neuro-anatomické modely mohou být zvláště užitečné pro neurochirurgy, protože znázorňují některé z nejsložitějších struktur v lidském těle. (náhled na obr. 9) Složitě i skryté vztahy mezi mozgovými nervy, cévami, mozgovými částmi a architekturou lebky může být obtížně interpretováno výhradně na základě radiografických 2D obrazů. V tak komplexní anatomii, dokonce i malá chyba v orientaci může mít potenciálně fatální následky.[6]



Obr. 10: 3D model používaný při chirurgickém plánování[6]

3D tiskové modely taktéž slouží ke vzdělávání pacientů. Pacienti jsou často před chirurgickým zákrokem nervózní a zmateni lékařskou terminologií, často si plně neuvědomují jaká nemoc jim je diagnostikována a co je nutné pro léčení udělat. Lékař může prostřednictvím 3D tištěných modelů pacientovi ukázat, kde je problém a jaký bude zvolený postup léčby. Pacienti budou tím více uvolnění a budou chápat celý postup procedury.[18]

4 Závěr

Cílem práce je rešerše v oblasti využití tiskových technik pro medicínské aplikace, konkrétně pro tvorbu lékových forem. Pro individuální zdraví člověka hrají integrální roli léky a jejich úspěšná léčba. Odlišní pacienti (novorozenci, děti, dospívající, dospělí a postarší osoby) vyžadují odlišné režimy dávkování, neboť reagují odlišně na poskytovanou terapii. Řada vědeckých pracovníků se tak snaží docílit personalizovaných léčiv, které by uspokojili individuální potřeby těchto jednotlivců, či skupin pacientů. Technologické řešení tohoto rychle rostoucího trendu personalizovaných léčiv z pohledu flexibilní výroby by mohly tiskové technologie, jejichž využití by přispělo k realizaci individuální léčby a poskytnulo řešení farmaceutickým firmám, lékárnám a nemocnicím v uspokojení budoucích potřeb individuálních léků. V posledním desetiletí jsou tak tiskové technologie zkoumány pro tisk produkce personalizovaných léků, neboť standartní výrobní procesy nejsou uzpůsobeny na adaptabilní dávkování léčivých látek.

Jedna ze studovaných potenciálních řešení problémů s flexibilitou dávky a úpravou vlastností PUL je v možnostech nanášet inkoust s API na pevné jedlé substráty typu ODF, prostřednictvím IJT a flexotisku. IJT umožňuje dávkovat malé objemy kapek s nízkou koncentrací API na ODF substrát, čímž dovoluje takto vyrobit pevné orální tablety s nízkými terapeutickými dávkami, vhodné například pro pacienty dětského věku. Navíc kombinací s flexotiskem lze zajistit potažení lékové formy bariérovou vrstvou, která umožňuje prodloužit uvolňování léčiva, což může usnadnit zacílení API do trávicí soustavy a do místa potřeby. U IJT je však třeba vzít v úvahu několik faktorů, které významně ovlivňují výrobu pevných lékových forem. Především je to formulace inkoustu, kde jsou kladeny požadavky na viskozitu a povrchové napětí. Dalšími parametry jsou také vhodnost použitého rozpouštědla, rychlost odpařování a správná koncentrace API v roztoku. V neposlední řadě je důležitá volba zvoleného substrátu pro tisk. Obdobně je tomu i u flexotisku, který navíc oproti IJT umožňuje tisk viskózních tiskových formulací, ale naopak postrádá možnost dávkování personalizovaného množství inkoustu s API na substrát. Budoucí vize by tak mohla spočívat v modifikovaných stolních inkjetových tiskárnách pro výrobu léků, které by mohly pacientům poskytnout individuální lékové formy s obsaženým API v lékárně na požádání.

Další studovaná možnost výroby DDS je kromě pevných lékových forem i výroba částicových DDS, tedy roztoků či kapek určených k inhalaci. Studie uvádí, že je kombinace metody TIJ s technologií SFD schopna výroby částic určených k inhalaci. Pokud budou další výzkumy slibné, je možné uvažovat o TIJ jako o potenciální metodě pro inhalační terapie.

Pro tisk pevných lékových forem s flexibilním dávkováním, řízeným PUL a zacílením terapie na konkrétní místo v těle je v poslední době hojně studována také technologie 3D tisku. Kromě technologie PBP, která je v současné době využívána pro výrobu komerčního léku Spiritam, vědecké studie se převážně zaměřují také na technologii FDM a výrobu polymerních vláken s obsaženou API prostřednictvím metody HME. Tato technologie má velký budoucí potenciál pro pacienty, kteří by si mohli v programu nastavit aktuálně potřebné množství léčivé látky s dobou jeho působení a takto zhotovený lék si vytiskli i sami doma. 3D tisk také umožňuje pracovat s API, které mají nízký TI a nízkou biologickou dostupnost. Největší výhoda pro možné budoucí aplikace 3D tištěných lékových forem však spočívá v možnostech řízených PUL a dopravě léčiva do místa potřeby. PUL jsou závislé na množství faktorů, které lze pomocí 3D tisku řídit dle individuálních potřeb pro danou lékovou formu. Může se tak jednat o faktory zabudování léčiva do matrice, jeho koncentraci, stupni vyplnění lékové formy, tvaru, velikosti, objemu a plochy lékové formy a mnoha dalších faktorech. Schopnost takto upravovat vlastnosti lékových forem do jisté míry ovlivňuje i dopravu léčiva do místa potřeby. Jedna z budoucích vizí by tak mohla využívat 3D tisk k výrobě tzv. smart drugs, tedy chytré kapsle, která by umožnila zacílit lék do místa potřeby *in vivo*, kde by následně podle okolních signálů na danou infekci zahájila individuální terapii.

Seznam obrázků

Obr. 1: Porovnání závislostí terapeutického indexu a terapeutického okna	16
Obr. 2: První 3D tištěná tableta Spiritam.....	23
Obr. 3: Komerční orodisperzní film.....	27
Obr. 4: Tiskárna IGT Global Standard Tester 2	32
Obr. 5: Extruder pro 3D tisk Noztek Pro[39]	36
Obr. 6: Rozdíly v uvolňování komerčních léků a 3D vytištěného léku.....	39
Obr. 7: Geometrické tvary 3D tablet (v cm) při konstantním povrchu (A), konstantním poměru hodnot plocha povrchu/objem (B) a konstantní hmotnosti (C)	40
Obr. 8: Podélné a příčné řezy 3D tištěných tablet s různým vyplněním (v cm).....	41
Obr. 9: Chronologie použití 3D tištěných implantátů	46
Obr. 10: 3D model používaný při chirurgickém plánování.....	49

5 Reference

- [1] TAYLOR, David. *The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development* [online]. s. 1 [cit. 2017-04-14]. DOI: 10.1039/9781782622345-00001. Dostupné z: <http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781782622345-00001>
- [2] SZYMAŃSKI, Paweł, Magdalena MARKOWICZ a Elżbieta MIKICIUK-OLASIK. Adaptation of High-Throughput Screening in Drug Discovery—Toxicological Screening Tests. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2012, **13**(12), 427-452 [cit. 2017-04-16]. DOI: 10.3390/ijms13010427. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/13/1/427/>
- [3] BOEHM, Garth, Lixin YAO, Liang HAN a Qiang ZHENG. Development of the generic drug industry in the US after the Hatch-Waxman Act of 1984. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [online]. 2013, **3**(5), 297-311 [cit. 2017-04-16]. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.07.004. ISSN 22113835. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211383513000762>
- [4] CRESSEY, Daniel. Data sharing aids the fight against malaria. *Nature* [online]. 2012-2-14, , - [cit. 2017-04-16]. DOI: 10.1038/nature.2012.10018. ISSN 1744-7933. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature.2012.10018>
- [5] BERKMAN, Henk a Marco EUGSTER. Short on drugs: Short selling during the drug development process. *Journal of Financial Markets* [online]. 2017, **33**, 102-123 [cit. 2017-05-16]. DOI: 10.1016/j.finmar.2017.02.001. ISSN 13864181. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138641811630163X>
- [6] Ventola, C. (2014). Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics*, [online] 39(10), p.704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697>
- [7] KOLAKOVIC, Ruzica, Tapani VIITALA, Petri IHALAINEN, Natalja GENINA, Jouko PELTONEN a Niklas SANDLER. Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery* [online]. 2013, **10**(12), 1711-1723 [cit. 2017-04-03]. DOI: 10.1517/17425247.2013.859134. ISSN 1742-5247. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2013.859134>
- [8] SHAFIEE, Ashkan a Anthony ATALA. Printing Technologies for Medical Applications. *Trends in Molecular Medicine* [online]. 2016, **22**(3), 254-265 [cit. 2017-04-03]. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.01.003. ISSN 14714914. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471491416000149>
- [9] BARNATT, Christopher. *ExplainingTheFuture* [online]. [cit. 2017-04-17]. Dostupné z: <http://www.explainingthefuture.com/bioprinting.html>

- [10] *Invetech* [online]. [cit. 2017-04-17]. Dostupné z: <http://www.invetech.com.au/portfolio/life-sciences/3d-bioprinter-world-first-print-human-tissue>
- [11] *ENVISIONTEC* [online]. [cit. 2017-04-17]. Dostupné z: <https://envisiontec.com/3d-printers/3d-bioplotter>
- [12] *Chemie léčiv* [online]. Masarykova univerzita [cit. 2017-04-17]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/el/1431/jaro2012/C8790/um/31610507/Farm06.pdf>
- [13] BĚLOHLAV, Zdeněk. *Chemické listy* [online]. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2004 [cit. 2017-04-17]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2004_12_1146-1152.pdf
- [14] TAN, X.P., Y.J. TAN, C.S.L. CHOW, S.B. TOR a W.Y. YEONG. Metallic powder-bed based 3D printing of cellular scaffolds for orthopaedic implants: A state-of-the-art review on manufacturing, topological design, mechanical properties and biocompatibility. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2017, **76**, 1328-1343 [cit. 2017-06-03]. DOI: 10.1016/j.msec.2017.02.094. ISSN 09284931. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493116315235>
- [15] PATTANAYAK, Deepak K., A. FUKUDA, T. MATSUSHITA, et al. Bioactive Ti metal analogous to human cancellous bone: Fabrication by selective laser melting and chemical treatments. *Acta Biomaterialia* [online]. 2011, **7**(3), 1398-1406 [cit. 2017-06-03]. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.09.034. ISSN 17427061. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706110004447>
- [16] PARTHASARATHY, Jayanthi, Binil STARLY, Shivakumar RAMAN a Andy CHRISTENSEN. Mechanical evaluation of porous titanium (Ti6Al4V) structures with electron beam melting (EBM). *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* [online]. 2010, **3**(3), 249-259 [cit. 2017-06-03]. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2009.10.006. ISSN 17516161. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751616109001210>
- [17] THOMAS, Daniel a Deepti SINGH. 3D printing in surgery – The evolving paradigm-shift in surgical implants on demand. *International Journal of Surgery* [online]. 2017, **42**, 58-59 [cit. 2017-06-14]. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.04.027. ISSN 17439191. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919117303394>
- [18] 3D Printing for Medical and Anatomical Models. *Http://nectar3d.com* [online]. 2017 [cit. 2017-05-14]. Dostupné z: <http://nectar3d.com/2017/03/31/3d-printing-for-medical-and-anatomical-models/>

- [19] *Využití 3D tisku ve zdravotnictví* [online]. Centrum 3D tisku 3Dees [cit. 2017-05-14]. Dostupné z: <http://www.helpnet.cz/sites/default/files/soubory/kollerova-50613.pdf>
- [20] Margaret A. Hamburg, M.D a Francis S. Collins, M.D., Ph.D. *The Path to Personalized Medicine* [online]. DOI: 10.1056/NEJMp1006304. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1006304#t=article>.
- [21] PREIS, Maren, Joerg BREITKREUTZ a Niklas SANDLER. Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2015, **494**(2), 578-584 [cit. 2017-05-14]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.032. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315001325>
- [22] WU, Benjamin M., Scott W. BORLAND, Russell A. GIORDANO, Linda G. CIMA, Emanuel M. SACHS a Michael J. CIMA. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. *Journal of Controlled Release* [online]. 1996, **40**(1-2), 77-87 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.1016/0168-3659(95)00173-5. ISSN 01683659. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168365995001735>
- [23] LENKA SEILEROVÁ a HANA BRUSOVÁ. *Polymorfy a jiné pevné formy farmaceutických pomocných látek: Chemické listy* [online]. [cit. 2017-06-15]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_06_438-444.pdf
- [24] *Jištění kvality technologických procesů* [online]. Dostupné také z: <https://old.vscht.cz/kot/resources/studijni-materialy/jk-p-001/prezentace.ppt>
- [25] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.
- [26] Dr Khezar Hayat. *Therapeutic Window and Therapeutic Index* [online]. 2014. Dostupné z: <http://medimoon.com/2014/12/therapeutic-window-and-therapeutic-index/>
- [27] *Institut Galenus* [online]. Dostupné z: <http://www.galenus.cz/clanky/rejstrik/biologicka-dostupnost>
- [28] Doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc. *Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva* [online]. 2007. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rozenym-uvolnovanim-leciva/6-H-hD.magarticle.aspx>
- [29] doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc a PharmDr. Vítězslava Fričová. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství* [online]. **2008**. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/lek-200804-0009_Peroralni_formy_s_rozenym_uvoloovanim_leciv.php

- [30] RAMNARAIN, Rohan. 3D-Printed Drug Delivery and Applications for Improved Patient Compliance. *Pharmacy & Pharmacology International Journal* [online]. 2016, **4**(6), - [cit. 2017-06-19]. DOI: 10.15406/ppij.2016.04.00099. ISSN 23796367. Dostupné z: <http://medcraveonline.com/PPIJ/PPIJ-04-00099.php>
- [31] GAISFORD, Simon. 3D printed pharmaceutical products. *3D Printing in Medicine* [online]. Elsevier, 2017, s. 155 [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100717-4.00007-7. ISBN 9780081007174. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081007174000077>
- [32] GOYANES, Alvaro, Hanah CHANG, Daniel SEDOUGH, Grace B. HATTON, Jie WANG, Asma BUANZ, Simon GAISFORD a Abdul W. BASIT. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2015, **496**(2), 414-420 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.039. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315303082>
- [33] GOYANES, Alvaro, Jie WANG, Asma BUANZ, Ramón MARTÍNEZ-PACHECO, Richard TELFORD, Simon GAISFORD a Abdul W. BASIT. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Molecular Pharmaceutics* [online]. 2015, **12**(11), 4077-4084 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510. ISSN 1543-8384. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510>
- [34] WANG, Jie, Alvaro GOYANES, Simon GAISFORD a Abdul W. BASIT. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, **503**(1-2), 207-212 [cit. 2017-06-20]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.016. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517316302150>
- [35] GOOLE, Jonathan a Karim AMIGHI. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, **499**(1-2), 376-394 [cit. 2017-06-20]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.071. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315304622>
- [36] GOYANES, Alvaro, Asma B.M. BUANZ, Abdul W. BASIT a Simon GAISFORD. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2014, **476**(1-2), 88-92 [cit. 2017-06-20]. DOI:

- 10.1016/j.ijpharm.2014.09.044. ISSN 03785173. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517314006991>
- [37] *List of Best 3D Printing Software* [online]. Dostupné také z: <http://www.3ders.org/3d-software/3d-software-list.html>
- [38] *Nekonvenční metody obrábění 9. díl* [online]. [cit. 2017-06-21]. Dostupné z:
<http://www.mmspektrum.com/clanek/nekonvencni-metody-obrabeni-9-dil.html>
- [39] *The Noztek Pro Pellet & Powder Filament Extruder for 3D Printing* [online]. [cit. 2017-07-05]. Dostupné z: <http://www.noztek.com/product/the-noztek-pro-abs-and-pla-filament-extruder-for-3d-printers/>
- [40] MELOCCHI, Alice, Federico PARIETTI, Alessandra MARONI, Anastasia FOPPOLI, Andrea GAZZANIGA a Lucia ZEMA. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, **509**(1-2), 255-263 [cit. 2017-06-22]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.036. ISSN 03785173. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517316304161>
- [41] SKOWYRA, Justyna, Katarzyna PIETRZAK a Mohamed A. ALHNAN. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2015, **68**, 11-17 [cit. 2017-06-22]. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.11.009. ISSN 09280987. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098714004370>
- [42] MOULTON, Simon E. a Gordon G. WALLACE. 3-dimensional (3D) fabricated polymer based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* [online]. 2014, **193**, 27-34 [cit. 2017-06-22]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.07.005. ISSN 01683659. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016836591400474X>
- [43] DUCHÁČEK, Vratislav. *Polymery: výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. Vyd. 2., přeprac. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2006. ISBN 80-7080-617-6.
- [44] *Materialpro3D* [online]. [cit. 2017-06-23]. Dostupné z:
<https://www.materialpro3d.cz/materialovy-slovník/pva/>
- [45] ALOMARI, Mustafa, Fatima H. MOHAMED, Abdul W. BASIT a Simon GAISFORD. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2015, **494**(2), 568-577 [cit. 2017-06-24]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.006. ISSN 03785173. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517314008941>

- [46] GENINA, Natalja, Daniela FORS, Hossein VAKILI, et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2012, **47**(3), 615-623 [cit. 2017-06-24]. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.07.020. ISSN 09280987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098712002989>
- [47] ROWE, C.W, W.E KATSTRA, R.D PALAZZOLO, B GIRITLIOGLU, P TEUNG a M.J CIMA. Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing™. *Journal of Controlled Release* [online]. 2000, **66**(1), 11-17 [cit. 2017-06-24]. DOI: 10.1016/S0168-3659(99)00224-2. ISSN 01683659. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365999002242>
- [48] KAPLANOVÁ, Marie. *Moderní polygrafie*. Praha: Svaz polygrafických podnikatelů, 2009. ISBN 978-80-254-4230-2.
- [49] YEO, Y. A new process for making reservoir-type microcapsules using ink-jet technology and interfacial phase separation. *Journal of Controlled Release* [online]. 2003, **93**(2), 161-173 [cit. 2017-06-26]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2003.08.021. ISSN 01683659. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365903004206>
- [50] GENINA, Natalja, Eva Maria JANßEN, Armin BREITENBACH, Jörg BREIT-KREUTZ a Niklas SANDLER. Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2013, **85**(3), 1075-1083 [cit. 2017-06-26]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.03.017. ISSN 09396411. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641113001069>
- [51] MUEANNOOM, Wunlapa, Amon SRISONGPHAN, Kevin M.G. TAYLOR, Stephan HAUSCHILD a Simon GAISFORD. Thermal ink-jet spray freeze-drying for preparation of excipient-free salbutamol sulphate for inhalation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2012, **80**(1), 149-155 [cit. 2017-06-27]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.09.016. ISSN 09396411. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093964111100292X>
- [52] *Global Standard Tester 2* [online]. [cit. 2017-06-27]. Dostupné z: <http://www.igt.nl/igt-testers/ink/global-standard-tester-2-690474757>
- [53] GOYANES, Alvaro, Pamela ROBLES MARTINEZ, Asma BUANZ, Abdul W. BASIT a Simon GAISFORD. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2015, **494**(2), 657-663 [cit. 2017-06-29]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.069. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315003890>

- [54] GENINA, Natalja, Daniela FORS, Mirja PALO, Jouko PELTONEN a Niklas SANDLER. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates—Effect of print density in inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2013, **453**(2), 488-497 [cit. 2017-06-30]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.06.003. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313004924>
- [55] *Pharmacodynamics* [online]. [cit. 2017-07-07]. Dostupné z: https://classconnection.s3.amazonaws.com/344/flashcards/4074344/png/screen_shot_2014-08-19_at_123326_am-147EC8AABB0460893EE.png