

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Vývoj a příprava tobolek metodou 3D tisk

Bakalářská práce

2020

Jiří Tlustoš

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jiří Tlustoš**
Osobní číslo: **C15072**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Téma práce: **Vývoj a příprava tobolek metodou 3D tisk**
Zadávající katedra: **Katedra fyzikální chemie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte stručnou literární rešerši na téma: příprava tobolek pro výrobu léčivých přípravků.
2. Popište možnosti využití 3D tisku při přípravě tobolek.
3. Navrhněte model tobolky a postup přípravy metodou 3D tisk.
4. Zhodnoťte vlastnosti tobolek připravených z různých materiálů.

Rozsah pracovní zprávy:

Rozsah grafických prací:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Václav Lochař, Ph.D.

Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce:

28. února 2020

Termín odevzdání bakalářské práce:

4. července 2020



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Libor Čapek, Ph.D.
vedoucí katedry

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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 6. 7. 2020

Jiří Tlustoš

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu mé bakalářské práce Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za odborné vedení a cenné připomínky. Nemalý dík patří také mé rodině, která mě při studiu plně podporovala.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá vývojem modelů tobolek určených pro výrobu metodou 3D tisk a testováním těchto vyvinutých tobolek připravených z materiálu PVA. V práci je popsána technologie FDM 3D tisku a možnosti jejího využití při přípravě tobolek. Je zde také nastíněno, co aplikace 3D tisku ve výrobním procesu léčiv může přinést. V práci je podrobně zmapován vývoj modelů tobolek, jejich příprava pomocí FDM 3D tisku a také testování těchto tobolek. Bylo vyvinuto a připraveno celkem šest typů tobolek, tyto tobolky byly charakterizovány a u tří typů vyvinutých tobolek byla provedena zkouška disoluce, ze které vyplynulo, že vyvinuté tobolky z materiálu PVA se v kyselém médiu rozpadají po 155 minutách, bylo by je tedy možné využívat jako enterosolventní tobolky nebo tobolky se zpožděným uvolňováním.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tobolky, 3D tisk, FDM, personalizovaná léčiva, řízené uvolňování léčiv

TITLE

Development and preparation of capsules using 3D printing

ANNOTATION

This Bachelor thesis deals with the development of capsule models intended for production using 3D printing and testing of these developed capsules made from PVA material. The technology of FDM 3D print and its features in usage for capsules production is described in this thesis. There is also brief description of benefits of this technology in pharmaceutical production in this thesis. The development of the capsules, their production using FDM 3D print and testing is described in detail. Six types of capsules were developed and produced. These capsules were distinguished and dissolution tests were carried out for three types of developed capsules. The result of the test was that, the developed capsules are dissolved in acid medium after 155 minutes, so they can be used as enterosolvent capsules or delayed – release capsules.

KEYWORDS

Capsules, 3D print, FDM, personalized pharmaceuticals, controlled release drugs

OBSAH

ÚVOD	13
1 Tobolky.....	15
1.1 Rozdělení.....	15
1.1.1 Tvrdé tobolky (<i>Capsulae durae</i>).....	15
1.1.2 Měkké tobolky (<i>Capsulae molles</i>).....	15
1.1.3 Tobolky s řízeným uvolňováním (<i>Capsulae cum liberatione modificata</i>).....	16
1.1.4 Enterosolventní tobolky (<i>Capsulae enterosolventes</i>)	16
1.1.5 Škrobové tobolky (<i>Capsulae amyloaceae</i>).....	16
2 Tvrdé tobolky	17
2.1 Charakteristika	17
2.1.1 Velikost.....	17
2.1.2 Typ tobolky podle spoje	18
2.1.3 Materiály	19
2.1.4 Barva.....	20
2.1.5 Ostatní úpravy materiálu nebo povrchu tobolek.....	20
2.2 Požadavky na suroviny pro výrobu.....	21
2.2.1 Voda.....	21
2.2.2 Želatina	21
2.2.3 Ostatní základní materiály (HPMC, pullulan, škrob).....	21
2.2.4 Excipienty	21
2.3 Výroba.....	21
2.3.1 Příprava hmoty.....	21
2.3.2 Vlastní výroba.....	22
2.4 Zkoušení [3]	22
2.4.1 Stejnóměrnost dávkových jednotek	23
2.4.2 Obsahová stejnoměrnost	24
2.4.3 Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem	24
2.4.4 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem.....	24
2.4.5 Disoluce	25
2.4.6 Rozpadavost.....	25
3 3D tisk a jeho využití při přípravě tobolek	26
3.1 Obecný princip 3D tisku	26
3.2 Obecný postup 3D tisku	26
3.3 Základní dělení technologií 3D tisku	27

3.4	Fused deposition modeling (FDM)	28
3.4.1	Princip FDM 3D tisku	28
3.4.2	Rozlišení FDM 3D tisku	28
3.4.3	Uspořádání a konstrukce FDM 3D tiskárny	28
3.4.4	Filamenty do FDM 3D tiskáren	29
3.4.5	Adaptace FDM 3D tisku pro farmaceutický průmysl	29
3.5	Možnosti využití 3D tisku při přípravě tobolek	30
3.5.1	Programovatelné řízené uvolňování a vícekomorové tobolky	30
3.5.2	Personalizace	31
4	Návrh modelu tobolek pro 3D tisk	32
4.1	Úkol	32
4.2	Použité prostředky pro práci	32
4.2.1	FDM 3D tiskárna: Original Prusa i3 MK3S	32
4.2.2	Filament: Prusament PLA (Prusa Orange) (Ø 1,75mm)	33
4.2.3	Filament: PrimaSELECT™ PVA+ (Ø 1,75mm)	33
4.2.4	CAD software: DesignSpark Mechanical	33
4.2.5	Tiskový software: PrusaSlicer	33
4.2.6	Přístroj pro testy disoluce: SOTAX AT 7SMART	33
4.3	Počátek vývoje tobolek pro 3D tisk	34
4.4	Test reprodukovatelnosti tisku	36
4.5	Závislost reálné tloušťky stěny na tloušťce stěny teoretického modelu	37
4.6	Komentář k rozměrům a vlastnostem tisknutých objektů	39
4.6.1	Přenositelnost navržených modelů na jiné materiály	39
4.7	Návrh modelů tobolek pro přípravu 3D tiskem z materiálu PVA	40
4.7.1	Rozvržení rozměrů tobolek	40
4.7.2	Charakterizace realizovaných modelů z materiálu PVA	42
4.7.3	Zpracování naměřených dat charakteristik připravených tobolek	43
4.7.4	Zhodnocení připravených tobolek	44
4.8	Návrh postupu přípravy tobolek z PVA metodou 3D tisk	45
4.8.1	Určení vhodné výšky vrstvy	45
4.8.2	Postavení tobolek během tisku	46
4.8.3	Použitá nastavení tisku a filamentu	46
5	Testy disoluce tobolek z materiálu PVA	48
5.1	Metoda	48
5.2	Test č. 1	49

5.3	Test č. 2	50
5.4	Test č. 3	52
5.5	Zhodnocení disolučních testů	53
5.6	Zhodnocení vlastností tobolek připravených z různých materiálů	54
ZÁVĚR		55
POUŽITÁ LITERATURA		57

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

OBRÁZEK 1: STANDARDNÍ ŽELATINOVÉ TOBOLKY VEL. 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5 (Z LEVA) [5]	17
OBRÁZEK 2: ŘEZ UZAVŘENOU TOBOLKOU TYPU CONI-SNAP™ A CONI-SNAP SUPRO™(VLEVO), UZAVÍRÁNÍ TOBOLKY TYPU CONI-SNAP™ (VPRAVO) [5]	19
OBRÁZEK 3: VÝROBA TVRDÝCH TOBOLEK: MÁČENÍ VÁLEČKŮ (VLEVO), SEŘIZOVÁNÍ STROJE (VPRAVO) [5]	22
OBRÁZEK 4: OBECNÝ POSTUP 3D TISKU	27
OBRÁZEK 5: FDM 3D TISKÁRNA ORIGINAL PRUSA I3 MK3S (VLEVO), TISKOVÁ HLAVICE (VPRAVO)	32
OBRÁZEK 6: PŘÍSTROJ PRO DISOLUČNÍ TESTY SOTAX AT 7SMART S AUTOMATICKÝM ODBĚREM VZORKŮ A KOLEKTOREM VZORKŮ	34
OBRÁZEK 7: KÓNICKÝ SPOJ: ŘEZ TEORETICKÝM MODELEM (VLEVO), NEPASUJÍCÍ SPOJ Z PVA (VPRAVO)	34
OBRÁZEK 8: VYLEPŠENÝ KÓNICKÝ SPOJ: ŘEZ PŘED UZAVŘENÍM (VLEVO), PO UZAVŘENÍ (VPRAVO).....	35
OBRÁZEK 9: TEST REPRODUKOVATELNOSTI TISKU: TESTOVACÍ PRSTENEC S ROZMĚRY A 10 VYTIŠTĚNÝCH EXEMPLÁŘŮ Z PVA (VLEVO), VYTIŠTĚNÉ EXEMPLÁŘE ZE SHORA (VPRAVO).....	36
OBRÁZEK 10: POROVNÁNÍ VÝTISKŮ PŘI TISKU JEDNOHO PRSTENCE (VLEVO) A DESETI PRSTENCŮ (VPRAVO).....	37
OBRÁZEK 11: TESTOVACÍ PRSTENCE PRO POROVNÁNÍ TEORETICKÉ A PRAKTICKÉ TLOUŠŤKY STĚNY.....	38
OBRÁZEK 12: GRAF ZÁVISLOSTI REÁLNÉ TLOUŠŤKY STĚNY NA JEJÍ NAVRŽENÉ TEORETICKÉ TLOUŠŤCE	38
OBRÁZEK 13: TRANSFORMACE TVARU TOBOLKY V PRŮBĚHU PŘÍPRAVY TISKU A TISKU: (A) NAVRŽENÝ MODEL VÍČKA TOBOLKY V DESIGNSPARK MECHANICAL, (B) SLICOVANÉ VÍČKO TOBOLKY V PRUSASLICER, (C) VYTIŠTĚNÉ VÍČKO TOBOLKY Z PVA.....	39
OBRÁZEK 14: VÝKRES TOBOLEK ŘADY A.....	41
OBRÁZEK 15: VÝKRES TOBOLEK ŘADY B.....	41

OBRÁZEK 16: TOBOLKA NAPLNĚNÁ BARVIVEM (VLEVO), BOBTNAJÍCÍ TOBOLKA (VPRAVO).....	44
OBRÁZEK 17: (A) SPRÁVNÁ VÝŠKA VRSTVY, (B) ŠPATNĚ ZVOLENÁ VÝŠKA VRSTVY	45
OBRÁZEK 18: DOBRÉ POSTAVENÍ TOBOLEK BĚHEM TISKU (VLEVO), POSTAVENÍ TOBOLEK, KTERÉ SE NEOSVĚDČILO KVŮLI DEFORMACI ŠPIČKY (VPRAVO).....	46
OBRÁZEK 19: SCHÉMA PŘÍSTROJE PRO ZKOUŠKU DISOLUCE, PRO TESTY Č. 1 A 2 BYLO POUŽITO USPOŘÁDÁNÍ UVEDENÉ VE SCHÉMATU, V TESTU Č. 3 BYLY VE VŠECH NÁDOBÁCH POUŽITY KOŠÍČKY.	49
OBRÁZEK 20: BOBTNÁNÍ, ROZPOUŠTĚNÍ A ROZPAD TOBOLKY B000, KTERÁ SE BĚHEM TESTU PŘILEPILA NA STĚNU TESTOVACÍ NÁDOBY.....	49
OBRÁZEK 21: TEST Č. 2 IHNEDE PO ZAHÁJENÍ.....	50
OBRÁZEK 22: TOBOLKA B0 V NÁDOBĚ Č. 2: TĚSNĚ PO ZAHÁJENÍ TESTU (VLEVO), 60 MINUT OD ZAHÁJENÍ TESTU (VPRAVO).....	51
OBRÁZEK 23: DEFORMACE DNA TOBOLKY (VLEVO), PRŮCHOD KULIČKY DNEM TOBOLKY (VPRAVO).....	51
OBRÁZEK 24: TEST Č. 3 IHNEDE PO ZAHÁJENÍ.....	52
OBRÁZEK 25: ZÁKAL VZNIKAJÍCÍ ROZPOUŠTĚNÍM PVA TOBOLKY (VLEVO), MĚKKÉ ZBYTKY TOBOLEK V KOŠÍČCÍCH (VPRAVO)	53
TABULKA 1: METRONOMIE ŽELATINOVÝCH TOBOLEK [4].....	18
TABULKA 2: STATISTIKA TESTU REPRODUKOVATELNOSTI TISKU.....	37
TABULKA 3: TABULKA NAMĚŘENÝCH HODNOT TLOUŠTĚK STĚN A TEORETICKÉ TLOUŠTĚKY TĚCHTO STĚN.....	38
TABULKA 4: NAVRŽENÉ ROZMĚRY TOBOLEK	42
TABULKA 5: ROZMĚRY REÁLNÝCH TOBOLEK Z MATERIÁLU PVA	43
TABULKA 6: PARAMETRY TISKU PRO MATERIÁL PVA	47
TABULKA 7: ZÁZNAM Z TESTU Č. 1.....	50
TABULKA 8: ZÁZNAM Z TESTU Č. 2.....	52
TABULKA 9: ZÁZNAM Z TESTU Č. 3.....	53

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ABS – akrylonitrilbutadienstyren

ASA – akrylonitril-styren-akryl

CAD – computer-aided design, česky: počítačem podporované projektování

ČL – Český lékopis

DOD – Drop on drop deposition, technologie 3D tisku

DOS – Drop on solid deposition, technologie 3D tisku

EC – ethylcelulosa

FDA – Food and Drug Administration, česky: Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

FDM – Fused deposition modelig, technologie 3D tisku

HIPS – high impact polystyrene, česky: houževnatý polystyrén

HPC – hydroxypropylcelulosa, hyprolosa

HPMC – hydroxypropylmethylcelulosa, hypromelosa

HPMCAS – hypromelosa acetát sukcinát

OBJ – Formát souboru

PC – polykarbonát

PEO – polyethylenglykol

PET – polyethylentereftalát

PLA – kyselina polymléčná

PVA – polyvinylalkohol

PVAc – polyvinylacetát

SLA – stereolitografie, technologie 3D tisku

SLM – Selective laser melting, technologie 3D tisku

SLS – Selective laser sintering, technologie 3D tisku

STL – Formát souboru

3DP – trojrozměrný tisk

ÚVOD

Tobolky jsou v současnosti jednou z nepoužívanějších pevných lékových forem a mezi pacienty i lékaři se díky jejich vlastnostem těší velké oblibě. Mezi jejich největší přednosti patří neutrální pach a chuť, vysoká variabilita barevných modifikací a potisků, díky nimž jsou léky pro pacienty dobře rozlišitelné a zabraňují tak nechtěným záměnám s jinými léčivými přípravky. Další nespornou výhodou tobolek je možnost přípravy personalizovaných léčivých přípravků plněných až v lékárně pacienta. Trend personalizace léčby může také pozitivně ovlivnit rychle se rozvíjející technologie 3D tisku. Mimo jiné mohou tobolky sloužit i pro výrobu nutričních doplňků.

O výrobu želatinových tobolek se jako první pokusili S. Dublanc a F. Mothes v roce 1833. Výrobní postup tehdy spočíval v namáčení rtuťové kapky v koženém váčku do želatinové hmoty, což byla technologie i v té době prakticky nevyužitelná vzhledem ke konkurenční, rychle se rozvíjející technologii lisování tablet. [1] Technologii výroby tobolek se i přes mnohá úskalí povedlo dotáhnout k dokonalosti a dnes díky tomu patří tobolky k lékové formě plně se vyrovnávající jiným pevným lékovým formám. Během tohoto vývoje došlo k rozštěpení výrobních postupů dvěma směry, produktem staršího směru jsou tobolky tvrdé (*Capsulae durae*) a mladším produktem jsou pak tobolky měkké (*Capsulae molles*). Dalšími rozličnými úpravami byly vyvinuty tobolky s řízeným uvolňováním. V souladu se stravovacími a filozofickými trendy moderní doby odmítajícími živočišné produkty rozšiřují farmaceutické společnosti zaměřující se na výrobu tobolek také portfolio materiálů, ze kterých tobolky vyrábějí. Dnešní paleta tobolek na trhu dostupných je tedy opravdu pestrá. Převážná rešeršní část této práce bude věnována tobočkám tvrdým, jelikož ty jsou technologicky dosažitelné metodou 3D tisku snadněji než tobolky měkké a také prostřednictvím této metody poskytují tvrdé tobolky nejširší spektrum možných modifikací geometrických i materiálových.

První myšlenka 3D tisku vznikla již v 70. letech dvacátého století, avšak prakticky použitelné technologie 3D tisku začaly vznikat až s rozvojem výkonné výpočetní techniky. Díky velkému rozvoji technologií 3D tisku v posledních třiceti letech začala na přelomu tisíciletí pronikat tato technologie také do farmaceutického a medicínálního průmyslu. Příkladem úspěšného využití 3D tisku ve zmíněných odvětvích může být výroba kostních implantátů nebo první 3D tištěný léčivý přípravek Spritam®. [2] Jak již bylo zmíněno, 3D tisk otevírá ve výrobě tobolek i jiných pevných lékových forem řadu nových možností. Mezi ty nejvýznamnější patří přesná realizace komplikovaných tvarů, která je jinou technologií jen stěží uskutečnitelná, kombinace více materiálů na specifických místech tobolek nebo vytvoření

vícekomorových tobolek s řízeným uvolňováním. Při správné realizaci těchto vizí by bylo možné připravovat pacientům takové léčivé přípravky, které budou uvolňovat obsah léčivých látek v přesně definovaných intervalech a v potřebném množství. V ideálním případě by pacient užíval například jednu kombinovanou tobolku ráno, která by svou konstrukcí zajistila potřebné uvolňování léčivých látek v průběhu celého dne. Zamezilo by se tak nechtěnému několikanásobnému užití a případně i nežádoucím lékovým interakcím v důsledku užití nevhodné kombinace léku. Lékař by tak mohl předepsat pacientovi dávku léčivé látky přesně odpovídající jeho potřebám a tělesné konstituci a na jejím základě by lékárna připravila vysoce personalizovaný léčivý přípravek zajišťující nejlepší možnou terapii.

V současné době je drtivá většina tobolek vyráběna z želatiny, menší část z hypromelosa a vegetariánská varianta je vyráběna z pollulanu, což je biopolymer vyráběný biotechnologickou přeměnou škrobu pomocí kvasinky *Aureobasidium pollulans*. Jelikož stávající technologie výroby tvrdých tobolek spočívá v máčení válcovitých tyčinek do tekuté hmoty a následném sušení vzniklých skořápek, není výběr základních materiálů pro výrobu tvrdých tobolek nijak veliký. Metoda 3D tisk počet použitelných materiálů potenciálně rozšiřuje. Filamenty (náplně do FDM 3D tiskáren) však musí splňovat celou řadu fyzikálních, chemických a materiálových požadavků a vzhledem k cíli použitelnosti vybraných filamentů ve farmacii vyvstávají také požadavky na rozpad v gastrointestinálním traktu a zdravotní nezávadnost použitých materiálů. V současnosti je technologicky proveditelná příprava tobolek metodou 3D tisk z materiálů PVA, HPMC a jiných. Tobolkám z materiálu PVA, jejich vývoji a testování je věnována převážná část této práce.

Cesta pevných lékových forem vyráběných metodou 3D tisk bude, jako snad u všech nových produktů v tak nepružném odvětví, kterým je díky svým požadavkům farmaceutická výroba, jistě trnitá. Bude třeba překonat mnohá úskalí nejen v oblasti materiálové, ale i v oblasti technologické, technologicko-ekonomické a kontrolní, jelikož 3D tisk zatím nepatří k metodám nejrychlejším a nejspolehlivějším. I přes všechny zmíněné překážky však tato cesta nabízí možnosti, které budou v budoucnu jistě oceněny a v případě nejpozitivnějšího scénáře mohou zcela pozměnit systém podávání léčivých přípravků, zlepšit tak celkové zdraví společnosti a zvýšit její životní úroveň.

Cílem této práce je návrh modelu tobolky a návrh postupu přípravy této tobolky metodou 3D tisk z materiálů PVA a PLA.

1 Tobolky

Definice podle ČL:

Jsou to pevné přípravky s tvrdými nebo měkkými obaly různých tvarů a velikostí, obvykle obsahující jednu dávku léčivé látky (léčivých látek). Jsou určeny pro perorální podání. [3]

1.1 Rozdělení

Český lékopis rozlišuje 5 typů tobolek:

1.1.1 Tvrdé tobolky (*Capsulae durae*)

Tvrdá tobolka se skládá ze dvou válcovitých částí, kdy každá část je z jedné strany otevřena a z druhé uzavřena polokulovitou slupkou. Vzájemným zasunutím obou částí do sebe (zpravidla jsou části opatřeny párovým zámečkem nebo se liší průměrem tak, aby do sebe mohly být těsně zasunuty) vzniká pevné kompaktní pouzdro. Je možné je plnit pevnými náplněmi ve formě prášku, pelet, mikrotobolek aj. lékových mikroforem, polotuhými i kapalnými náplněmi, které však nesmí reagovat nebo porušovat stěnu tobolky.

Tvrdé tobolky mohou být vyráběny a plněny v rámci jednoho výrobního podniku nebo mohou být prázdné a nezkompletované prodávány jako vstupní polotovary pro další výrobu.

Tvrdé želatinové tobolky patří k nejstaršímu typu tobolek. Jejich výrobou se zabývají společnosti Lonza Group AG (do roku 2017 Capsugel® S. A.) (Švýcarsko) a Eli Lilly & Co (USA). [1]

1.1.2 Měkké tobolky (*Capsulae molles*)

Měkké tobolky jsou útvary tvarem připomínající zaoblený osmistěn s viditelným spojením, vyrobené a plněné v jednom výrobním kroku. Náplň bývá převážně kapalná, nesmí být však založena na vodní bázi, a to z důvodu nežádoucí interakce se želatinovou stěnou. Materiálem pro výrobu stěny měkkých tobolek je želatinová hmota obsahující 44 % želatiny, 24 % glycerolu a 32 % vody [1], ze které jsou vylisovány pásy, které pokračují do tvářecího stroje. V tvářecím stroji jsou dva protisměrně rotující válce s výdutěmi (forma poloviny tobolky), na každý z válců je přiváděn pás z želatinové hmoty. Těsně nad meziválcovým prostorem je umístěno zařízení dávkující kapalnou náplň tak, že při dobré synchronizaci válců a dávkovače dochází stisknutím pásů válci k dokonalému uzavření kapalného obsahu do kompaktního želatinového pouzdra bez bublin či úniku kapalné náplně.

Alternativou jsou želatinové perly. Ty mají kulovitý tvar beze švu. Jsou vyráběny souběžným pulzním odkapáváním horké tekuté želatinové hmoty a náplně z koaxiálně uspořádaných hrotů plnicí jehly do chladicí parafinové lázně. [1]

Měkké želatinové tobolky vznikly téměř o sto let později než tobolky tvrdé. Technologii pro jejich výrobu se zabývá firma R.P. Scherer Technologies Inc. (USA). U nás se výrobou měkkých tobolek zabývá společnost Noventis s.r.o. [4]

1.1.3 Tobolky s řízeným uvolňováním (*Capsulae cum liberatione modificata*)

Tobolky s řízeným uvolňováním mohou být jak měkké, tak tvrdé. Řízené uvolňování léčivé látky je zajišťováno přítomností vhodných excipientů v obalu tobolky nebo v jejím obsahu, případně povrchovou úpravou tobolky nebo jejího obsahu. ČL rozlišuje tobolky se zpožděným uvolňováním a tobolky s prodlouženým uvolňováním.

Zajímavým typem tobolek s řízeným uvolňováním jsou plovoucí tobolky, ty byly vyvinuty na základě potřeby co nejdříve uvolňování léčivé látky v žaludku. Toho je docíleno pomalu se rozpouštějící tobolkou mající nižší hustotu než je obsah žaludku. [1]

1.1.4 Enterosolventní tobolky (*Capsulae enterosolventes*)

Enterosolventní tobolky jsou typem tobolek se zpožděným uvolňováním. Vyrábí se z měkkých i tvrdých tobolek acidorezistentní úpravou jejich povrchu nebo úpravou jejich náplně (např. mikrotobolek). Častá je varianta, kdy k rozpadu enterosolventní tobolky dochází již v žaludku, ovšem uvolnění léčivé látky z náplně nastává až ve střevech v důsledku vhodné úpravy náplně tobolky.

1.1.5 Škrobové tobolky (*Capsulae amylaceae*)

Škrobové tobolky, někdy též známé pod názvem „cachety“, jsou tvrdé tobolky vyráběné spojením dvou mělkých válcových částí připravených z oplátek z rýžové mouky. Dnes jsou škrobové tobolky již překonané tobolkami želatinovými.

2 Tvrdé tobolky

Definice podle ČL:

Obal tvrdých tobolek se skládá ze dvou předem vyrobených válcových částí, jejichž jeden konec je zakulacený a uzavřený, druhý je otevřený. [3]

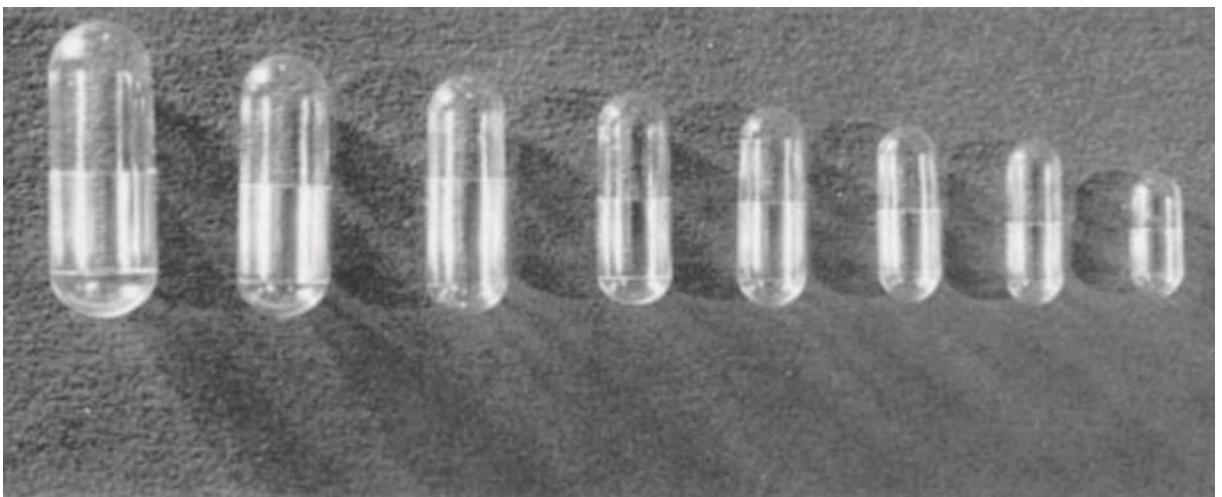
V následujícím textu je pod pojmem tobolka míněna vždy tvrdá tobolka, nebude-li uvedeno jinak. Text se zaměřuje převážně na obalovou část tobolky (válcovitou skořápku), nevyplývá-li z kontextu jinak. Válcovitá skořápka se skládá ze dvou párových částí, které do sebe zapadají a vytváří tak spoj. Tyto části jsou rozlišitelné a budou označovány pojmem tělo a víčko.

2.1 Charakteristika

Jak již bylo naznačeno v úvodu, tobolky se mohou lišit velikostí, typem spojovací části (teleskopickým spojem nebo zámečkem), materiálem, barvou, transparentností a případně i potiskem.

2.1.1 Velikost

V současnosti se vyrábí 8 velikostních variant tobolek, jsou značeny arabskými číslicemi 5 až 0 a kódy 00 a 000. Rozmezí jejich objemů [v tabulce (Tabulka 1) pod pojmem obsah] se pohybuje od 1,37 ml (největší s označením 000) do 0,13 ml (nejmenší s označením 5).



Obrázek 1: Standardní želatinové tobolky vel. 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5 (zleva) [5]

Tabulka 1: Metronomie želatinových tobolek [4]

Metronomie								
Velikost tobolky	Délka [± 0,4 mm]		Délka zavřené kapsle [± 0,4mm]	Vnější průměr kapsle [± 0,03 mm]		Dvojitá tloušťka stěny [± 0,05mm]	Průměrná hmotnost kapsle [mg ± 7%]	Objem kapsle [ml]
	vičko	tělo		vičko	tělo			
000	12,9 (12,5-13,3)	21,9 (21,5-22,3)	26,0 (25,7-26,3)	9,94 (9,91-9,97)	9,55 (9,52-9,58)	0,20	158 ± 10 mg (148 - 168)	1,37
00	11,80 (11,4-12,2)	20,10 (19,7-20,5)	23,4 (23,1-23,9)	8,56 (8,53-8,59)	8,23 (8,2-8,26)	0,20	122 ± 8 mg (114 - 130)	0,95
0	10,8 (10,4-11,2)	18,5 (18,1-18,9)	21,4 (21,0-21,9)	7,65 (7,62-7,68)	7,35 (7,32-7,38)	0,20	98 ± 7 mg (91 - 105)	0,68
1	9,8 (9,4-10,2)	16,5 (16,1-16,9)	19,3 (18,9-19,7)	6,95 (6,92-6,98)	6,63 (6,6-6,66)	0,20	76 ± 5 mg (71 - 81)	0,50
2	8,9 (8,5-9,3)	15,2 (14,8-15,6)	17,7 (17,3-18,2)	6,38 (6,35-6,41)	6,10 (6,07-6,13)	0,20	62 ± 4,5 mg (57,5 - 66,5)	0,37
3	8,1 (7,7-8,5)	13,5 (13,1-13,9)	15,8 (15,4-16,2)	5,85 (5,82-5,88)	5,58 (5,55-6,01)	0,18	49 ± 3,5 mg (45,5 - 52,5)	0,30
4	7,2 (6,8-7,6)	12,2 (11,8-12,6)	14,4 (14,0-14,8)	5,33 (5,3-5,36)	5,07 (5,04-5,1)	0,18	38 ± 3 mg (35 - 41)	0,21

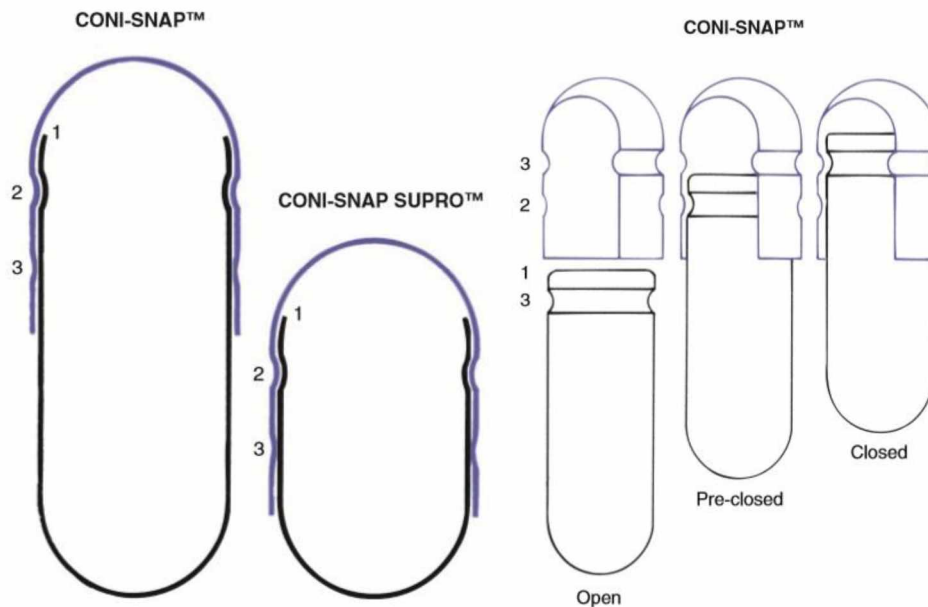
2.1.2 Typ tobolky podle spoje

Nejjednodušší variantou spoje těla a víčka tobolky je prosté teleskopické zasunutí víčka (větší průměr) na tělo (menší průměr), vnitřní průměr víčka a vnější průměr těla by se měly co nejméně odlišovat, aby se zasunutím víčka na tělo vytvořilo ucelené nepropustné pouzdro. Proti neúmyslnému i úmyslnému otevření se tobolka s tímto typem spoje nejčastěji opatřuje želatinovým páskem v místě spoje, čímž narůstá počet výrobních kroků. Aby se tohoto kroku ušetřilo, byly vyvinuty tobolky s různým typem zámku.

Tobolky typu *lock-caps* nebo *snap-fit* jsou tobolky, jejichž víčko i tělo jsou opatřeny jednou nebo dvěma pásovými zúženinami průměru po celém obvodu. Při zasunutí víčka na tělo tobolky dochází k „zacvaknutí“ obou částí a tobolka je tak dobře chráněna před neúmyslným otevřením. Problémy vznikající při plnění a zavírání tobolek, způsobené malými odchylkami v průměrech obou částí, jsou řešeny zúžením těla do kónického tvaru tzv. *coni-snap* (Obrázek 2).

Tobolky *coni-snap-supro* jsou variantou předchozího zmíněného typu. Řeší ochranu tobolky před úmyslným otevřením prodloužením víčka tak, aby překrývalo celou válcovitou část těla. Za kulovité ukončení těla tobolky je běžnými nástroji téměř nemožné tobolku přidržet a není tedy zpravidla možné dostat se k jejímu obsahu bez poškození stěn tobolky (Obrázek 2).

Tobolky *Eta-lock* mají oproti zmíněným typům navíc těsně pod pásovými zúženinami vzduchový kanálek, který umožňuje v důsledku zrychleného úniku vzduchu rychlejší uzavírání a tím i proces plnění. [1]



Obrázek 2: Řez uzavřenou tobolkou typu CONI-SNAP™ a CONI-SNAP SUPRO™(vlevo), uzavírání tobolky typu CONI-SNAP™ (vpravo) [5]

2.1.3 Materiály

Všechny materiály, ze kterých jsou nebo mají být tobolky vyráběny, musí splňovat požadavky na zdravotní nezávadnost, být rozpustné ve vodě a trávicích šťávách, být biodegradabilní a rozkládat se beze zbytků. Dále musí být tyto materiály schváleny oprávněnou autoritou.

Želatinová hmota je nejčastějším materiálem pro výrobu tobolek. Kromě vysokého podílu želatiny obsahuje také vhodné excipienty a vodu. Obsah vody ve tvrdých želatinových tobolkách by se měl pohybovat v rozmezí 12 až 15 %_{hm}. Nízký obsah vody způsobuje přílišnou křehkost, vysoký zase slepování tobolek. Pro úpravu mechanických vlastností se nejčastěji přidávají glycerol a sorbitol, jako antimikrobní přísada je přidávána směs methylparabenu a propylparabenu. [1]

Hypromelosa (HPMC) je polosyntetický biodegradabilní polymer. Má dobré mechanické, fyzikální a chemické vlastnosti a splňuje technologické požadavky pro výrobu tobolek. Je vhodnou neživočišnou alternativou k želatině, a proto si v dnešní době našly tobolky z HPMC svoje příznivce v řadách vegetariánů a veganů. Je to materiál ve farmaceutickém průmyslu již využívaný jako excipient. [6] [3]

Pollulan je polymer získávaný biotechnologickou přeměnou škrobu pomocí kvasinky *Aureobasidium pollulans*, dá se tedy označit za čistě přírodní materiál splňující technologické požadavky pro výrobu tobolek. [6]

Škrob je dnes již jako materiál pro výrobu tobolek překonaný.

Hyprolosa (HPC) je polymer využívaný ve farmacii jako excipient. [3] Je rozpustný ve vodě, splňuje technologické požadavky pro výrobu tobolek a je i vhodným materiálem pro výrobu filamentu pro 3D tisk. Výrobou tobolek z HPC metodou 3D tisk se zabývá organizace MultiplyLabs, komerčně však tyto tobolky ještě vyráběny nejsou. [7]

2.1.4 Barva

Tobolky patří asi k nejbarevnější pevné lékové formě. Tato vlastnost je ceněna zejména pro rychlou vizuální identifikaci léku, díky níž se snižuje riziko záměny s jiným léčivem. Někdy je vyzdvihován i pozitivní vliv barev na psychiku pacienta.

Další možností úpravy tobolky je přidavek opakní přísady (např. oxid titaničitý), která způsobí zneprůhlednění jinak transparentní tobolky a tím může chránit na světlo citlivý obsah.

Zabarvení tobolek je dosahováno přidavkem ve vodě rozpustných barviv nebo pigmentů přímo do hmoty, ze které je tobolka vyráběna, méně často pak potahem nebo povrchovou úpravou tobolky.

Potisk nepatří u tobolek k ničemu vzácnému, je vhodný zejména pro zlepšení identifikace léčiva a případně i k propagaci výrobce. Tobolku je možné opatřit jak axiálním, tak radiálním potiskem.

Je samozřejmostí, že veškerá barviva, pigmenty, opakní přísady a potiskové barvy musejí splňovat požadavek na zdravotní nezávadnost a musejí být schváleny oprávněnou autoritou.

2.1.5 Ostatní úpravy materiálu nebo povrchu tobolek

Možnou úpravou tobolky je buď úprava hmoty, ze které je tobolka vyráběna, nebo úprava jejího povrchu.

Úprava hmoty pro výrobu tobolek se liší v závislosti na použitém materiálu. Například pro výrobu želatinové tobolky je v důsledku nezanedbatelného obsahu vody i v již usušené tobolce nutný přídavek antimikrobních látek (parabenů). Lepších nebo nutných vlastností materiálů je tedy dosahováno přidavkem již zmíněných antimikrobních látek, chuťových a pachových korigencí, kluzných látek, rozvolňovadel a pomocných látek pro úpravu mechanických vlastností (např. sorbitol a glycerol v případě želatinových tobolek [1]).

Povrchové úpravy tobolek slouží k ochraně tobolky před otevřením (např. želatinový pásek v místě spoje), ke zlepšení kluzných vlastností (např. potah z HPMC [3]) nebo k řízení rozpouštění (např. enterosolventní potah z materiálu Eudragit® L i S [1]).

2.2 Požadavky na suroviny pro výrobu

2.2.1 Voda

Voda slouží při výrobě tobolek nejčastěji jako rozpouštědlo, v případě želatinových tobolek zůstává i v hmotě výsledné tobolky. Musí být demineralizovaná a sterilizovaná, tím je zajištěna její chemická a mikrobiologická čistota.

2.2.2 Želatina

Želatina je základní surovinou pro výrobu želatinových tobolek. Je získávána nejčastěji z hovězích nebo vepřových kůží, kostí a šlach buď alkalickou, kyselou nebo enzymatickou hydrolyzou kolagenu. Musí splňovat požadavky mechanicko-fyzikální (viskozita gelu, Bloomovo číslo), chemické (pH, izoelektrický bod) a požadavky na čistotu (sterilita, míra obsahu popela, nulový obsah těžkých kovů). [1]

2.2.3 Ostatní základní materiály (HPMC, pollulan, škrob)

Musí stejně jako v případě želatiny splňovat požadavky na fyzikální, mechanické a chemické vlastnosti těmto látkám vlastní a také požadavky na chemickou a mikrobiologickou čistotu, které je dosahováno zpravidla již při výrobě těchto materiálů.

2.2.4 Excipienty

Veškeré přídatné a pomocné látky použité k výrobě tobolek musí splňovat farmaceutické požadavky jim vlastní a musí být schváleny oprávněnou autoritou.

2.3 Výroba

Vlastní výroba tvrdých tobolek z jiných materiálů než je želatina je obdobná jako zde zmíněná technologie výroby, ale její postup a parametry jsou často chráněné know-how výrobní společnosti, a proto volně dostupných informací o výrobě jiných než želatinových tobolek není mnoho.

2.3.1 Příprava hmoty

Želatinová hmota pro výrobu tvrdých tobolek se připravuje rozpuštěním tuhé želatiny v demineralizované a sterilizované vodě při 65 °C v kotlích z nerezavějící oceli a přidávkem ostatních přísad (barviva, opakní přísady, antimikrobní látky etc.). Hmota je poté převedena do temperovaného rezervoáru. [1]



Obrázek 3: Výroba tvrdých tobolek: máčení válečků (vlevo), seřizování stroje (vpravo) [5]

2.3.2 Vlastní výroba

Výroba spočívá v máčení kovových válečků tvarem odpovídajícím tělům a víčkům tobolek do připravené želatinové hmoty viz Obrázek 3. Vrstva želatinové hmoty, která na válečku ulpí, je rotací válečků v proudu vzduchu vedena k vytvoření rovnoměrného filmu ztuhlé hmoty. Z kovových válečků jsou vzniklé skořápky želatinové hmoty sejímány a případně ořezávány na požadovanou délku. Takto vzniklé tobolky dále putují do sušícího zařízení (např. bubnová sušárna, kde jsou vysušeny na příslušnou vlhkost (12 až 15 %_{hm}). Po usušení jsou již tobolky připraveny k dalším úpravám, plnění nebo prodeji. [1]

2.4 Zkoušení [3]

ČL požaduje, aby tvrdé tobolky vyhověly těmto zkouškám¹:

- Stejnoměrnost dávkových jednotek²
- Obsahová stejnoměrnost
- Hmotnostní stejnoměrnost
- Disoluce
- Rozpadavost

¹ Všechny zkoušky týkající se tvrdých tobolek s výjimkou zkoušky rozpadavosti zkoušejí již naplněné tobolky, jejichž náplň obsahuje jednu nebo více léčivých látek. V této podkapitole je tedy pod pojmem tobolka rozuměno naplněná tvrdá tobolka.

² Dávkové jednotky jsou definovány jako lékové formy obsahující jednu dávku nebo část dávky léčivé látky v každé jednotce.

Některé zkoušky však nemusí být podle ČL provedeny, a sice pokud tobolky splňují v ČL uvedené podmínky a/nebo je-li to zdůvodněno a schváleno oprávněnou autoritou. To lze zdůvodnit zpravidla tím, že podstata některých zkoušek (např. disoluce) zahrnuje i podstatu zkoušky jiné (např. rozpadavost). Požadavky na jednotlivé zkoušky jsou popsány v následujícím textu.

Tobolky musí vyhovět zkoušce na stejnoměrnost dávkových jednotek, tu lze vynechat a nahradit ji, je-li to zdůvodněno a schváleno oprávněnou autoritou, zkouškou na obsahovou stejnoměrnost a/nebo hmotnostní stejnoměrnost.

Tobolky obsahující méně než 2 mg léčivé látky nebo tobolky, u kterých je hmotnost jejich náplně léčivou látkou tvořena méně než ze 2 %, musí vyhovět zkoušce B na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem. Je-li léčivých látek více, musí tobolky této zkoušce vyhovět pro všechny léčivé látky splňující požadavek uvedený na začátku odstavce.

Tobolky musí vyhovět zkoušce na hmotnostní stejnoměrnost jednodávkových lékových forem, je-li však předepsána zkouška na obsahovou stejnoměrnost pro všechny léčivé látky, zkouška na hmotnostní stejnoměrnost se nevyžaduje.

Tobolky musí vyhovět vhodné zkoušce disoluce pevných lékových forem, je-li tato předepsána.

Není-li předepsána zkouška disoluce, musí tobolky vyhovět zkoušce rozpadavosti.

2.4.1 Stejnoměrnost dávkových jednotek

Pojem „stejnoměrnost dávkových jednotek“ je definován jako míra stejnoměrnosti množství léčivé látky v dávkových jednotkách. [3]

Stejnoměrnost dávkových jednotek lze prokázat buď zkouškou na obsahovou stejnoměrnost anebo zkouškou hmotnostní proměnlivosti. Zkouška na obsahovou stejnoměrnost je využitelná ve všech případech, oproti tomu zkoušku hmotnostní proměnlivosti lze použít pouze pro tobolky obsahující 25 mg a více léčivé látky nebo tobolky, jejichž hmotnost jejich náplně je léčivou látkou tvořena ze 25 % a více.

Princip zkoušky hmotnostní proměnlivosti vychází z předpokladu rovnoměrného rozložení léčivé látky v obsahu tobolky, na jehož základě a na základě zjištěných hmotností obsahů jednotlivých tobolek a zjištěném obsahu léčivé látky v reprezentativním vzorku náplně tobolek jsou vypočteny předpokládané obsahy léčivé látky ve zkoušených dávkových jednotkách.

Vyhodnocení, tedy výpočet hodnoty přijatelnosti, je totožné s vyhodnocením obsahové stejnoměrnosti.

Postup zkoušky hmotnostní proměnlivosti je následující. Stanoví se obsah léčivé látky v reprezentativním vzorku šarže vhodnou analytickou metodou. Poté je vybráno nejméně 30 tobolek³, 10 z nich je přesně zváženo, přičemž je zaznamenána jejich identita. Poté je obsah tobolek vyprázdněn a je přesně zvážena hmotnost obalu. Pro jednotlivé tobolky je z rozdílu hmotností plné tobolky a jejího obalu vypočtena hmotnost obsahu tobolky. (podrobný postup a popis vyhodnocení je uveden v ČL ve stati Stejnoměrnost dávkových jednotek 2.9.40, strana 464–466).

2.4.2 Obsahová stejnoměrnost

Princip zkoušky obsahové stejnoměrnosti spočívá ve stanovení obsahu léčivé látky v jednotlivých dávkových jednotkách léčivého přípravku. Přípravek vyhoví zkoušce, jestliže se hodnota přijatelnosti pohybuje v uvedených mezích. (podrobný postup a popis vyhodnocení je uveden v ČL ve stati 2.9.40 Stejnoměrnost dávkových jednotek, strana 464–466)

2.4.3 Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem

Princip zkoušky obsahové stejnoměrnosti spočívá ve stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky v předepsaném počtu jednotek a určení, zda jsou obsahy v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu.

Přípravek vyhoví zkoušce, jestliže ne více než jeden obsah není mimo rozmezí 85 % a 115 % průměrného obsahu a žádný není mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu. (podrobný postup a popis vyhodnocení je uveden v ČL ve stati 2.9.6 Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem, zkouška B, strana 399)

2.4.4 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem

Princip zkoušky spočívá ve zvážení obsahů dvaceti jednotek zkoušených tobolek (postupuje se obdobně jako v případě zkoušky hmotnostní proměnlivosti). Přípravek vyhoví zkoušce, pokud se nejvýše dva obsahy tobolek liší o 10 % od průměrné hmotnosti, v případě, že průměrná hmotnost je méně než 300 mg nebo pokud se nejvýše dva obsahy tobolek liší o 7,5 % od průměrné hmotnosti, v případě že průměrná hmotnost je 300 mg nebo více. (podrobný postup a popis vyhodnocení je uveden v ČL ve stati 2.9.5 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem, strana 399)

³ Výběr tobolek čítá nejméně 30 tobolek, protože při nevyhovění zkoušce se provádí zkouška s dalšími tobolkami.

2.4.5 Disoluce

Zkouška disoluce pevných lékových forem zjišťuje, jak se léčivá látka z pevné dávkové jednotky (např. jedné tablety) uvolňuje. Používá se k tomu disoluční zařízení nejlépe s automatickým odběrem vzorků, vzorky jsou odebírány v daných časových intervalech a je v nich stanoven obsah dané léčivé látky vhodnou analytickou metodou. Výstupem této zkoušky je závislost uvolněné léčivé látky na čase tzv. disoluční profil, na jehož základě je zhodnoceno, zda je uvolňování léčivé látky ve shodě s požadavkem. Jako zařízení pro zkoušku disoluce lze použít pouze přístroje, které jsou v souladu s požadavky ČL. ČL rozlišuje čtyři přístroje pro zkoušku disoluce: Přístroj s košíčkem, Přístroj s míchadlem (pádlem), Přístroj s vratným válcem a Přístroj s průtokovou celou. (podrobný postup, vhodnost a popis zařízení a popis vyhodnocení je uveden v ČL ve stati 2.9.3 Disoluce pevných lékových forem, strana 390–396, Doporučení pro zkoušku disoluce jsou uvedena ve stejnojmenné stati 5.17.1 strana 851–853).

2.4.6 Rozpadavost

Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek zjišťuje, zda se tablety nebo tablety za daných experimentálních podmínek rozpadnou⁴ v tekutém mediu během předepsané doby. [3] Ke zkoušce je používáno vhodné zařízení v ČL uvedené jako Přístroj ke zkoušce rozpadavosti (podrobný postup, popis zařízení a popis vyhodnocení je uveden v ČL ve stati 2.9.1 Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek, strana 387–389)

⁴ Rozpadem není v případě zkoušky rozpadavosti myšleno úplné rozpuštění lékové jednotky. ČL považuje za úplný rozpad stav, kdy po lékové formě nezůstane žádný zbytek s patrným pevným jádrem.

3 3D tisk a jeho využití při přípravě tobolek

Pojem třídímenzionální tisk (3D tisk nebo 3DP) je definován Mezinárodní organizací pro normalizaci (ISO) takto: „výroba objektů prostorovou fixací materiálu prostřednictvím tiskové hlavičky, trysky nebo jiné tiskové technologie.“ (vlastní překlad autora) [8]

3D tisk je z metodologického hlediska výrobní technikou aditivní (inkrementální nebo přírůstková) což má oproti klasickým formativním a subtraktivním technikám svoje výhody, jako je úspora použitého materiálu (např. nevznikají odřezky a otřepy) a možnost velice přesné realizace geometrie, a dokonce i materiálového složení teoretického modelu⁵. Přesnost této realizace se může v případě metod jako je SLA pohybovat teoreticky i v řádech velikosti molekul monomeru. [2]

3.1 Obecný princip 3D tisku

Všechny současné metody technologií 3D tisku fungují na principu rozdělení virtuálního trojrozměrného objektu (navrženého v CAD softwaru) rovinou kolmou ke zvolené ose a po zvolené velikosti kroků na jednotlivé vrstvy, tento proces nazýváme slicing nebo slicování (z ang. slice – plátek). Tím se problém redukuje na řadu po sobě jdoucích dvojrozměrných tiskových úkonů odpovídajících tisku jednotlivých vrstev tak, jak po sobě při dělení virtuálního objektu následovaly.

3.2 Obecný postup 3D tisku

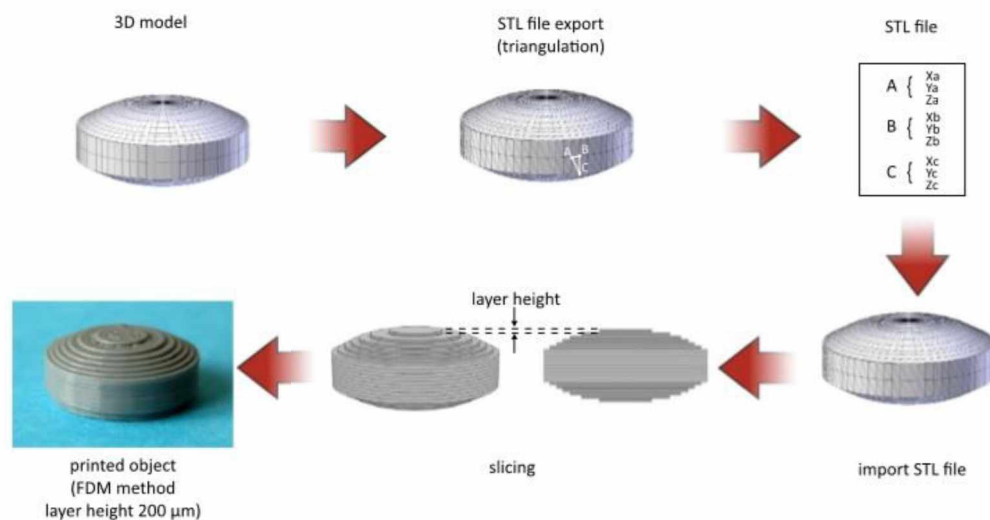
Obecně lze postup 3D tisku shrnout do šesti kroků (**Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**). Nejprve je navržen trojrozměrný objekt v CAD⁶ softwaru (např.: Autodesk[®] Inventor[®], DesignSpark Mechanical), ten je následně exportován do souboru formátu STL (při exportu do formátu STL v podstatě dochází k popisu tvaru objektu pomocí jeho triangulace a zaznamenání souřadnic vrcholů jednotlivých trojúhelníků ve trojrozměrném prostoru) nebo OBJ (při exportu do formátu OBJ dochází k popisu tvaru objektu převodem tohoto objektu na opsaný nebo vepsaný polyedr a zaznamenáním souřadnic jeho vrcholů a spojnic mezi vrcholy). Soubor ve vybraném formátu je importován do vhodného tiskového softwaru⁷ (např.: Cura, PrusaSlicer), zde jsou nastaveny veškeré předvolby tisku tiskovými metodami vlastní (např.: u technologie FDM jsou základními předvolbami teplota extrudéru, rychlost tisku etc.), také je zde zvolena poloha tištěného objektu a tím osa slicování, někdy je možné také volit velikost kroku slicování

⁵ Pojmem model je v této práci označován virtuální trojrozměrný objekt

⁶ Z anglického: computer-aided design, česky: počítačem podporované projektování

⁷ Pojmem tiskový software je v této práci vždy míněn software využívaný k zpracování vstupního modelu (3D objektu) např. ve formátu STL na G-code

(dle tiskové technologie). Z tiskového softwaru je po nastavení všech předvoleb exportován tzv. G-code, to je v podstatě seznam veškerých potřebných instrukcí pro danou tiskárnu, podle kterých je tiskárna schopna objekt vytisknout. Dále je G-code nahrán nebo poslán do tiskárny a podle postupu tiskárně vlastní je navržený objekt realizován, vytisknut. V závěru po dokončení tisku může následovat úprava objektu dle zvolené tiskové technologie (např.: očištění od tiskového materiálu u technologií DOS, SLA) nebo dle charakteru vytištěného objektu a charakteru materiálového uspořádání vytištěného objektu (např. povrchová úprava, odstranění tiskových vzpěr u technologie FDM).



Obrázek 4: Obecný postup 3D tisku

3.3 Základní dělení technologií 3D tisku

Podle toho, jak a za jakých skupenských stavů a tištěných materiálů tiskový úkon probíhá, rozděluje technologie 3D tisku na 3 základní typy a z nich vycházejících 6 podtypů:

- Prášková solidifikace
 - DOS (Drop on solid deposition)
 - SLS (Selective laser sintering) nebo SLM (Selective laser melting)
- Kapalná solidifikace
 - DOD (Drop on drop deposition)
 - SLA (Stereolithography)
- Extruze
 - FDM (Fused deposition modelig)

- Pressure assisted syringe⁸

Toto není výčet všech dnes existujících technologií 3D tisku, je to ovšem dostačující přehled technologií využitelných ve farmaceutickém průmyslu k výrobě pevných lékových forem zejména tablet. Jako nejvhodnější technologie pro výrobu tobolek se jeví extruzní technologie FDM, a proto jí je věnována převážná část této kapitoly.

3.4 Fused deposition modeling (FDM)⁹

Tato technologie se řadí k extruzním tiskovým¹⁰ technologiím využívajícím „Hot melt extruzi“ (HME). Tiskovým materiálem bývají nejčastěji termoplasty.

3.4.1 Princip FDM 3D tisku

Samotný tisk probíhá vytvářením („našleháváním“) tenkých vrstviček tiskové náplně (filamentu) tiskovou hlavicí nejprve na podložku a následně na předchozí vrstvy tak, že tvar a provedení vrstviček odpovídá danému řezu trojrozměrného objektu při slicování (softwarové rozdělení trojrozměrného objektu na dvojrozměrné řezy objektu), tisková hlavička se vždy po dokončení dané vrstvy zdvihne o výšku slicovacího kroku (výška vrstvy) a pokračuje vytvořením vrstvy následující. Tisk pokračuje tímto způsobem až do doby, než je nanášena poslední vrstva objektu.

3.4.2 Rozlišení FDM 3D tisku

Rozlišení této tiskové technologie se odvíjí od výšky slicovacího kroku a od vnitřního průměru trysky tiskové hlavičky. Při zachování polohy objektu jako při tisku a předpokladu, že tisk probíhá ve směru svislé osy od tiskové podložky, je rozlišení při pohledu z přední i boční strany (narys, bokorys) vždy limitováno výškou kroku¹¹, při pohledu ze shora (půdorys) je rozlišení limitováno rozměrem vnitřního průměru trysky tiskové hlavičky.¹²

3.4.3 Uspořádání a konstrukce FDM 3D tiskárny

FDM tiskárna se skládá z nosné konstrukce (rám), vyhřívané tiskové podložky, zdroje, řídicí desky, zařízení pro pohyb tiskové hlavičky, zařízení pro podávání filamentu a tiskové hlavičky, která se skládá z extrudéru zakončeného tiskovou tryskou, chladicího ventilátoru

⁸ Je to technika tisknoucím z polotekutých (viskózních) materiálů. Součástí tiskové hlavičky je zde stříkačka naplněná tisknutým materiálem, tento materiál je ze stříkačky vytlačován pomocí tlaku pístu stříkačky.

⁹ FDM je registrovanou ochrannou známkou Stratasys, Inc. [14] Někdy je tato technologie označována jako Fused filament fabrication (FFF), v principu se ovšem jedná o stejnou technologii [15].

¹⁰ Tiskem je v textu práce vždy míněn trojrozměrný tisk (3D tisk)

¹¹ Tloušťka vrstvy u tiskáren společnosti Prusa Research a.s. se pohybuje v rozmezí 0,05-0,35 mm, v závislosti na modelu a předvolbě tisku.

¹² Vnitřní průměr komerčně vyráběných trysek se pohybuje v rozmezí 0,2-0,6 mm.

a pomocných čidel. FDM tiskárna může být vybavena i více tiskovými hlavicemi nebo multimateriálovým podavačem filamentů, což umožňuje pohodlný tisk objektů složených z různých materiálů. Tiskový prostor může být též uzavřen v temperované skřini.

3.4.4 Filamenty do FDM 3D tiskáren

Materiál, ze kterého má být tištěný objekt vytvořen pomocí FDM tiskárny, musí být termoplastický a být zpracován ve formě filamentu (vlákna vhodného kruhovitého průřezu). Filament by měl mít po celé délce stejný průřez a stejné složení (vnitřní strukturu), neměl by obsahovat dutiny ani jiné materiálové defekty, neměl by být křehký ani příliš měkký a pružný.

Jako filamenty pro běžný tisk prototypů, designerských návrhů nebo mechanických součástí se používají vlákna z materiálů ABS, ASA, HIPS, PC, PET, PLA. [9] Jako podpůrný nosný materiál pro vzpěry se běžně používají filamenty z PVA, tento materiál je totiž ve vodě rozpustný. Stačí tedy vytištěný objekt ponořit do vody, nechat jej v ní dostatečně dlouho a podpůrná konstrukce je tak pohodlně odstraněna bez mechanických prostředků.

3.4.5 Adaptace FDM 3D tisku pro farmaceutický průmysl

Největší výzvou procesu adaptace FDM 3D tisku pro farmaceutický průmysl je vývoj vhodných filamentů splňujících běžné požadavky na filament, a navíc požadavky na dobrou rozpustnost ve vodě, zdravotní nezávadnost, biodegradabilitu, vhodné mechanické a fyzikální vlastnosti a homogenitu. Tyto vlastnosti si navíc materiál musí zachovat i po tisku (tepelné extruzi). Jako vhodné materiály pro výrobu filamentů pro farmaceutický FDM 3D tisk se ukázaly být polymery farmaceutické kvality: Kollicoat® IR, PEO, HPC, HPMC, PVA, Soluplus®, EC, Eudragit® RL, Eudragit® L a HPMCAS. [10] Dále je důležitý vývoj velmi spolehlivých farmaceutických FDM 3D tiskáren. U těchto zařízení budou nároky na kontrolu průběhu, rychlosti, přesnosti a reprodukovatelnosti tisku mnohonásobně vyšší než u běžných FDM 3D tiskáren. Vyvstanou také nové požadavky na testování produktů výše zmíněné technologie, bude třeba vyšší kontroly integrity produktů, geometrických odchylek od teoretického modelu a jiných vlastností. Posledním krokem pro praktickou aplikaci FDM 3D tisku ve farmaceutickém průmyslu bude vytvoření standardizovaných výrobních postupů a norem, jejich validace a rozšíření současného legislativního aparátu pro využití těchto technologií.

3.5 Možnosti využití 3D tisku při přípravě tobolek

Překotný vývoj technologií 3D tisku již umožnil uvedení prvních 3D tiskem připravených tablet na trh, jedná se o antiepileptikum Spritam® společnosti Aprelia® Pharmaceuticals připravený technologií DOS, tento přípravek byl schválen FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) roku 2016. [11]

3D tisk je v dnešních dnech již v mnoha oborech běžnou součástí projekčních nebo výrobních procesů. Ve farmaceutickém průmyslu je ale 3D tisk v průmyslovém měřítku zatím písní budoucnosti. Je to způsobeno oprávněně vysokými nároky na téměř všechny aspekty jak 3D tisku (jako výrobní technologie), tak materiálu, provedení a funkčnosti výrobků (jako léčivých přípravků). Jednou z nevýhod tiskových technologií typu DOS ve farmaceutickém průmyslu je jejich nízká univerzálnost způsobená vlivem podílení se léčivé látky na vlastnostech tisku a tím i na vlastnostech výsledného produktu, tablety. V případě takovýchto metod je tedy třeba hledat ideální nebo alespoň předpisům a účinku vyhovující kombinaci všech složek, což může být časově i finančně náročný úkol.

Řešením výše zmíněných problémů může být vývoj nových univerzálních lékových forem, jež se budou skládat z 3D tiskem připraveného obalu zajišťujícího integritu léčivého přípravku a vhodné uvolňování a z náplně obsahující léčivou látku. V současnosti takto univerzální lékovou formu představují tobolky. Jako nejvhodnější technologie 3D tisku pro přípravu tobolek se v současnosti jeví FDM.

Dnes ještě neexistují přímo farmaceutické 3D tiskárny ani validované postupy příprav tištěných lékových forem (vyjma Spritam®). Odborná veřejnost si však uvědomuje velký potenciál těchto technologií, a proto se výzkum v této disciplíně značně rozmáhá. Důkazem toho je i reakce amerického FDA, který vydal dokument s řadou technických doporučení pro technologie a výroby aditivní výroby. [12]

3.5.1 Programovatelné řízené uvolňování a vícekomorové tobolky

3D tisk umožňuje realizaci prakticky libovolně geometricky komplikovaných tvarů, to otevírá velké možnosti ve vytváření nových forem tobolek s řízeným uvolňováním. Je možná realizace vícekomorové tobolky s různou tloušťkou stěn jednotlivých komor. Vícekomorová tobolka tedy nabízí možnost využití pro vytvoření vícedávkové lékové formy (tobolka s pulzním uvolňováním). Je zde také možnost využití komor pro různé léčivé látky a „naprogramování“ tobolky tak, aby zajistila vhodné uvolňování vhodných léčivých látek

ve vhodnou dobu. FDM 3D tisk také nabízí využití multimateriálového tisku, to rozšiřuje možnosti řízení uvolňování.

Další možnost je vytvoření uzavřené vzduchové dutiny uvnitř tobolky tak, aby byla hustota tobolky nižší než hustota obsahu žaludku. Tímto by bylo docíleno plovoucí tobolky. Stěna komory tobolky obsahující náplň s léčivou látkou by byla kupříkladu v určitých místech zeslabena natolik, aby došlo v těchto místech vlivem postupného rozpouštění materiálu stěny k její perforaci, což by zajistilo pozvolné prodloužené uvolňování léčivé látky. Prodloužené uvolňování by v tomto případě bylo podpořeno zejména stabilní svislou polohou tobolky při vhodném umístění vzduchové dutiny.

Jeden z trendů výzkumu je zabudování léčivé látky přímo do filamentu. Tato cesta se zdá být vhodná pro individualizaci dávkování, což může pomoci zefektivnit terapii zejména pediatrické a geriatrické skupiny pacientů. Je však velmi komplikované připravit filament tak, aby v něm byla léčivá látka homogenně dispergována. Léčivá látka může negativně ovlivňovat tiskové vlastnosti filamentu nebo zahřátí při extruzi může ovlivnit formu a účinnost léčivé látky (přechody mezi krystalickou a amorfni strukturou). Léčivá látka také musí být dostatečně termostabilní, aby nedošlo k jejímu tepelnému rozkladu při extruzi. Je také třeba počítat s dvěma tepelně extruzními procesy, první při výrobě filamentu, druhý v průběhu tisku. Výhodou tohoto směru je pozvolné uvolňování léčivé látky z celé hmoty tobolky, jak tomu bývá v případě konvenčních matricových tablet, ovšem s tou výhodou, že je možné libovolně volit tvar takovéto tobolky a tím modifikovat rychlost uvolňování. Lze využít faktu, že tvar dané lékové formy má v důsledku rozdílného poměru plocha/objem u různých tvarů vliv na rychlost uvolňování. K rychlejšímu uvolňování tak dochází u tobolky tvaru pyramidy než u tobolky tvaru koule, protože poměr plocha/objem je v případě pyramidy větší než u koule. [2]

3.5.2 Personalizace

Největším přínosem implementace 3D tisku ve farmaceutickém průmyslu bude především personalizace farmakoterapie. V předchozí podkapitole bylo nastíněno několik možností, jak tuto technologii využít. Tyto možnosti lze také téměř libovolně kombinovat a tím lze dosáhnout opravdu sofistikovaných programovaných personalizovaných lékových forem zajišťujících nejlepší možnou terapii.

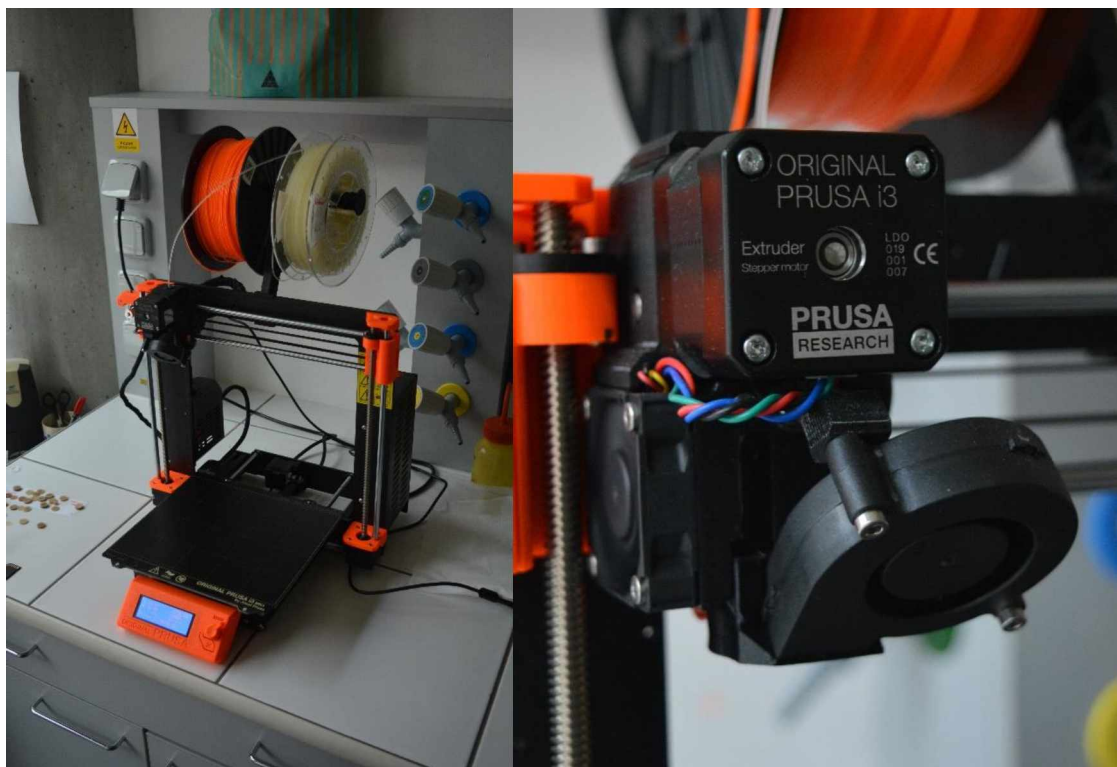
4 Návrh modelu tobolky pro 3D tisk

4.1 Úkol

Cílem bylo navrhnout pomocí CAD softwaru tobolku podobnou klasické želatinové tobolce. Navrhovaná tobolka by měla mít podobné vlastnosti jako klasická želatinová tobolka, tj. skládat se z těla a víčka, které bude možné jednoduše vytisknout. Dalším úkolem byla příprava navržených tobolek pomocí 3D tisku na 3D tiskárně Original Prusa i3 MK3S z filamentu Prusament PLA a následně z filamentu PrimaSELECT™ PVA+ nebo z jiného dostupného materiálu.

4.2 Použité prostředky pro práci

4.2.1 FDM 3D tiskárna: Original Prusa i3 MK3S



Obrázek 5: FDM 3D tiskárna Original Prusa i3 MK3S (vlevo), tisková hlavička (vpravo)

Jedná se o dostupnou FDM 3D tiskárnu vhodnou pro profesionální i hobby 3D tisk. Tato tiskárna nabízí dosti stabilní a spolehlivý 3D tisk, když přihlídneme k její pořizovací ceně. Standardně je vybavena tryskou o vnitřním průměru 0,4 mm, tato tryska je využita i pro tuto práci.

4.2.2 Filament: Prusament PLA (Prusa Orange) (Ø 1,75mm)

Je to filament vyráběný přímo výrobcem použité tiskárny. Materiál PLA se těší ve 3D tisku velké oblibě, je vhodný také zejména pro svou biodegradabilitu. Vhodné tiskové podmínky tohoto filamentu jsou: teplota extrudéru 215 °C, teplota tiskové podložky 60 °C.

4.2.3 Filament: PrimaSELECT™ PVA+ (Ø 1,75mm)

Tento filament (obecně filamenty z PVA) se běžně ve 3D tisku využívá jako podpůrný materiál (tisknou se z něho podpůrné konstrukce, které jsou po dokončení tisku odstraněny), je ve vodě rozpustný a v této práci je stěžejním materiálem pro výrobu tobolek metodou 3D tisk, které mají mít potenciální využití pro perorální podávání léčiv. Vhodné tiskové podmínky tohoto filamentu jsou: teplota extrudéru 210 °C, teplota tiskové podložky 60 °C.

4.2.4 CAD software: DesignSpark Mechanical

Je volně dostupný software určený především pro projektování objektů pro 3D tisk, k jeho uživatelskému ovládnutí nejsou nutné žádné předchozí znalosti projektování v CAD softwaru, všechny funkce jsou vcelku intuitivní. Neobsahuje však mnoho funkcí pro vytváření technických výkresů a dokumentace, není proto vhodný pro profesionální nebo pokročilé výzkumné úkoly vyžadující podrobnou dokumentaci. Umožňuje export navrženého objektu ve formátu STL.

4.2.5 Tiskový software: PrusaSlicer

Je snadno ovladatelný software vyvíjený přímo výrobcem používané tiskárny, je tedy s tiskárnou plně kompatibilní. V tomto softwaru lze otevírat soubory formátu STL. Po nastavení předvoleb tisku a exportu je výstupem tohoto softwaru G-code. Současná verze (PrusaSlicer-2.2.0) neumožňuje přímý tisk z počítače.

4.2.6 Přístroj pro testy disoluce: SOTAX AT 7SMART

Použitý přístroj se skládá ze sedmi testovacích nádob ponořených v temperační lázni a víka, jehož součástí je zařízení pro míchání a na něj napojená sestava hřidelí s možností upevnění košíčků nebo míchadel. Součástí sestavy, která byla pro tuto práci k dispozici, je také zařízení pro automatický odběr vzorků a kolektor vzorků.

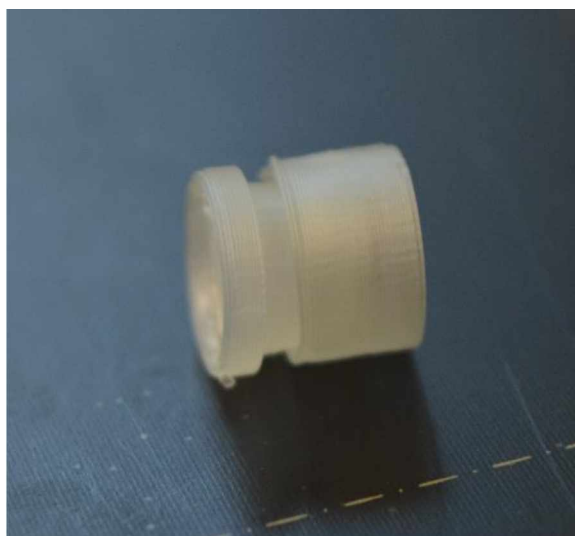
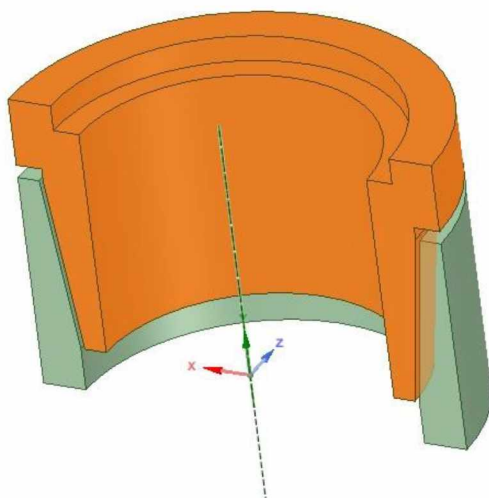


Obrázek 6: Přístroj pro disoluční testy SOTAX AT 7SMART s automatickým odběrem vzorků a kolektorem vzorků

4.3 Počátek vývoje tobolky pro 3D tisk

Největší výzvou při návrhu tobolky připravované 3D tiskem byl návrh funkčního, nejlépe nevratně uzavíratelného spoje těla a víčka tobolky. Vzhledem k teoretické nejmenší tloušťce stěny tobolky připravené 3D tiskem (0,4 mm) a v důsledku toho malé pružnosti této stěny není dost dobře možné využít typy spojů známé u běžných želatinových tobolek.

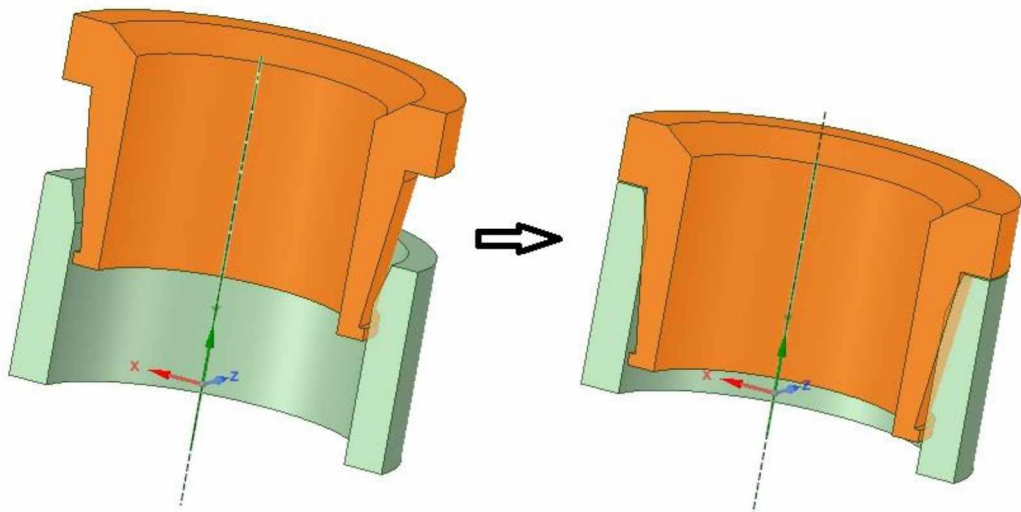
Jako první byl navržen spoj založený na principu kónického klínu (kónický spoj), jeho nevratné uzavření měla zajišťovat snaha materiálu objímky setrvat v původním tvaru i po zasunutí klínovité části spoje do objímky spoje. Ochranu před vyklouznutím klínovité části z objímky měla zajistit rýhovaná struktura (důsledek vrstvení materiálu při tisku) obou styčných stěn. Tento typ spoje byl sice funkční a k otevření tobolky s tímto spojem bylo nutno vynaložit jisté úsilí, avšak po přibližně jednom týdnu od uzavření se tento spoj otevíral již prakticky samovolně, a to pravděpodobně v důsledku únavy materiálu objímkové části spoje, která vedla k rozšíření objímkové části a tím způsobila nedostatečné semknutí styčných ploch.



Obrázek 7: Kónický spoj: řez teoretickým modelem (vlevo), nepasující spoj z PVA (vpravo)

Jako vhodné řešení nedostatků výše uvedeného spoje se ukázalo být jednak opatření užšího konce po vnějším obvodu kruhovitým rozšířením („zubem“) zajišťujícím svou pravděpodobnou částečnou deformací při uzavření spoje („zacvaknutí“) ochranu před otevřením, jednak zachování ryze válcovitého tvaru objímkové části spoje zajišťující svojí masivností větší mechanickou pevnost znemožňující patrnější roztažení objímky. Později byla vnitřní hrana objímky částečně zkosená, protože klínovitá část způsobovala při zacvaknutí přílišné napětí vyúsťující často k prasknutí objímkové části. Po tomto opatření již k prasknutí nedocházelo. V teoretickém modelu je patrný průnik obou těles při dokonalém uzavření tobolky, prakticky tento průnik samozřejmě není možný, projeví se však částečnou deformací obou částí v místě teoretického průniku, a tím je dosaženo jejich pevného a nevratného spojení.

Již při návrhu prostého kónického spoje byl nejprve navržen takový teoretický model, že obě části spoje do sebe zapadaly těsně. Po vytištění tohoto modelu však nebylo možné spoj zcela uzavřít, vytištěné části se totiž málo, ale patrně rozměrově lišily od teoretických. Byl tedy postupným zmenšováním klínovité části zkusmo nalezen odstup stěn částí, při jehož užití došlo k úplnému uzavření spoje tak, že do sebe obě části dobře zapadaly a držely v sobě. Z obrázku (Obrázek 8) je patrné, že zub teoretického modelu se stěny těla tobolky nedotýká. U praktického výtisku tohoto modelu však ke styku se stěnou a k žádoucí deformaci zubu dochází. Důvodem je určitá nepřesnost realizace teoretického modelu (bude objasněno níže).



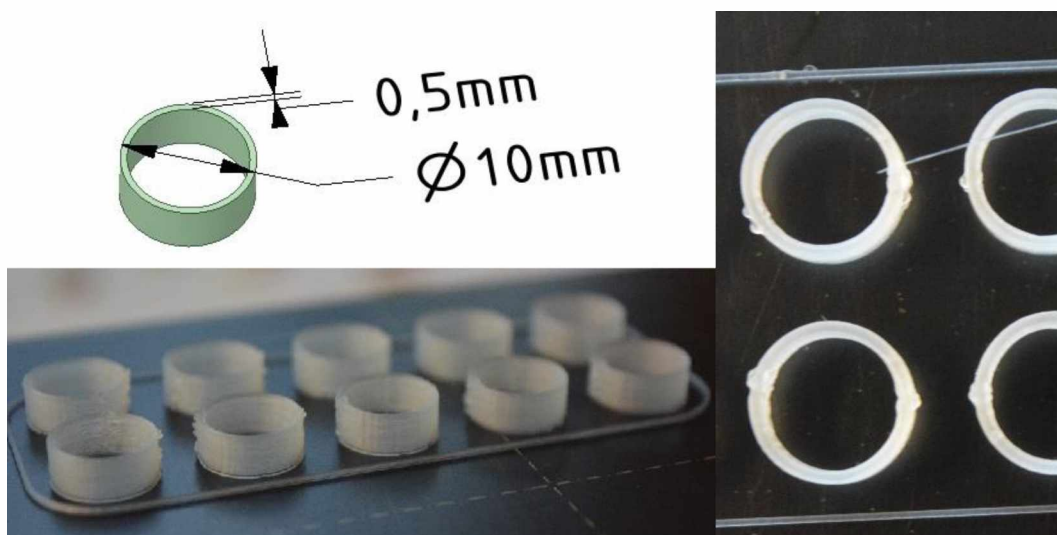
Obrázek 8: Vylepšený kónický spoj: řez před uzavřením (vlevo), po uzavření (vpravo)

Poznatek o rozměrové nepřesnosti 3D tisku byl podnětem k prozkoumání reprodukovatelnosti tisku, a také k prozkoumání závislosti skutečných rozměrů tištěných objektů na rozměrech teoretických modelů. Uvážíme-li, že 3D tiskárna, na které byly tobolky

připravovány, je určena spíše pro tisk větších objektů než jsou tobolky, a to přibližně desetkrát, mohli bychom také dospět k závěru, že tiskárna není pro vývoj a přípravu tobolek vhodná.

4.4 Test reprodukovatelnosti tisku

Testování reprodukovatelnosti tisku má v našem případě význam tehdy, je-li testován objekt přibližně stejných rozměrů jako jsou rozměry objektů navrhovaných, tedy rozměry tobolek.



Obrázek 9: Test reprodukovatelnosti tisku: testovací prstenec s rozměry a 10 vytištěných exemplářů z PVA (vlevo), vytištěné exempláře ze shora (vpravo)

Pro tento test byl jako testovací objekt zvolen prstenec o vnějším průměru 10 mm, síle stěny 0,5 mm a výšce 4 mm. Z materiálu PVA bylo vytištěno 10 takovýchto prstenců při výšce vrstvy 0,2 mm. Byla měřena tloušťka stěny na třech místech prstence a jako hodnota síly stěny daného prstence byl vzat aritmetický průměr těchto hodnot. Z naměřených dat tloušťky stěny byla vyhodnocena popisná statistika souboru prstenců, kde statistickou veličinou byla tloušťka stěny prstence v mm. Bylo zjištěno, že střední hodnota tloušťky stěny prstence je 0,6273 mm oproti teoretické tloušťce stěny 0,5 mm, to poukazuje na značnou nepřesnost realizace stěny v řádu desetin milimetru, což má patrně zásadní vliv na funkčnost navrhovaných spojů a také na čas rozpadu tobolky, protože tloušťka stěny tobolky bude patrně dosti zásadně ovlivňovat dobu, po kterou se bude stěna tobolky rozpouštět a v konečném důsledku i dobu, kdy dojde k uvolnění léčivé látky.

Důležité je zjištění, že 99 % hodnot tloušťky stěny se nachází v relativně úzkém rozmezí od 0,6135 mm do 0,6412 mm. 3D tisk na dostupné tiskárně lze tedy považovat za dostatečně reprodukovatelný. Statistika tloušťky stěny viz Tabulka 2.

Tabulka 2: Statistika testu reprodukovatelnosti tisku

Statistika tloušťky stěny	[mm]
Střední hodnota	0,6273
Chyba střední hodnoty	0,0043
Směrodatná odchylka	0,0135
Hladina spolehlivosti (99 %)	0,0139

Ze zjištěných skutečností vyplývá jednak, že tisk je dostatečně reprodukovatelný na to, aby mohl být využit k vývoji a přípravě tobolek, jednak, že realizace teoretického modelu není natolik přesná, aby bylo možno spoléhat na rozměrovou rovnocennost teoretických modelů a reálných výtisků. Pro lepší zmapování odlišností mezi modely a výtisky byla zjištěna závislost reálné tloušťky stěny na tloušťce stěny teoretického modelu.

Dalším důležitým poznatkem je, že lepších výsledků tisku zejména z materiálu PVA je dosaženo při tisku více kusů při jednom tisku (obecně je dostačující tisk většího objektu), tisková hlavice musí přejíždět od kusu ke kusu, tím vzniká časová prodleva, která umožňuje lepší zatuhnutí poslední vrstvy a tím i stabilnější tisk. Je sice možné upravit rychlost tisku, zpomalení tisku se však neukázalo být tak efektivní ve srovnání s tiskem více kusů (Obrázek 10).



Obrázek 10: Porovnání výtisků při tisku jednoho prstence (vlevo) a deseti prstenců (vpravo)

4.5 Závislost reálné tloušťky stěny na tloušťce stěny teoretického modelu

Tloušťka stěny je zásadním parametrem tobolky, jelikož determinuje dobu, po kterou bude tobolka z daného materiálu zachovávat svoji integritu, proto byla odlišnost tohoto parametru mezi modelem a výtiskem podrobena dalšímu zkoumání.

Pro vyšetření závislosti reálné tloušťky stěny na teoretické tloušťce byla z obou materiálů vytištěna řada prstenců stejných rozměrů jako v předchozím případě viz Obrázek 11, ovšem s tím rozdílem, že tloušťka stěny (vzdálenost mezi vnější a vnitřní stěnou prstence) narůstala

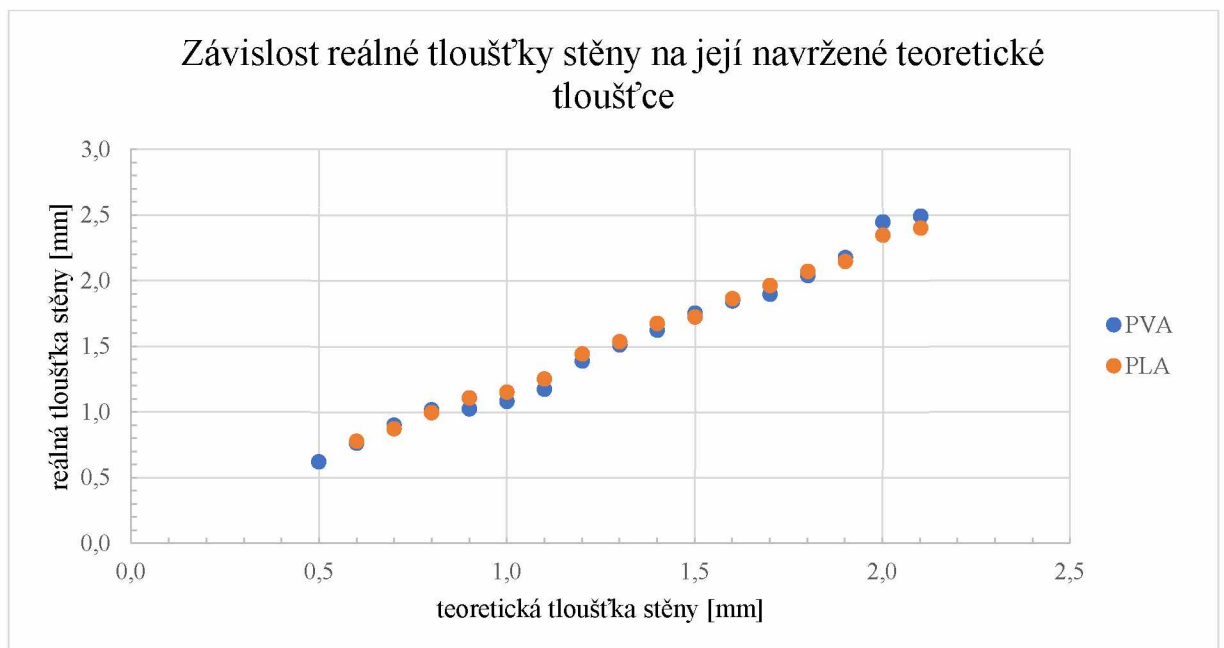
vždy o jednu desetinu milimetru od 0,4 mm do 2,1 mm. Některé exempláře (nejtenčí stěny) nebylo možno ani vytisknout. Prsteneček byl měřen na třech různých místech a za hodnotu tloušťky stěny byl považován aritmetický průměr všech tří naměřených hodnot.



Obrázek 11: Testovací prstence pro porovnání teoretické a praktické tloušťky stěny

Tabulka 3: Tabulka naměřených hodnot tlouštěk stěn a teoretické tloušťky těchto stěn.

Tloušťka stěny	[mm]																	
Teor.	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00	1,10	1,20	1,30	1,40	1,50	1,60	1,70	1,80	1,90	2,00	2,10
Reálná PLA	-	-	0,78	0,88	1,00	1,11	1,16	1,26	1,45	1,54	1,68	1,73	1,87	1,97	2,07	2,15	2,35	2,40
Reálná PVA	-	0,63	0,77	0,91	1,02	1,03	1,09	1,18	1,39	1,52	1,63	1,76	1,85	1,90	2,04	2,18	2,45	2,49



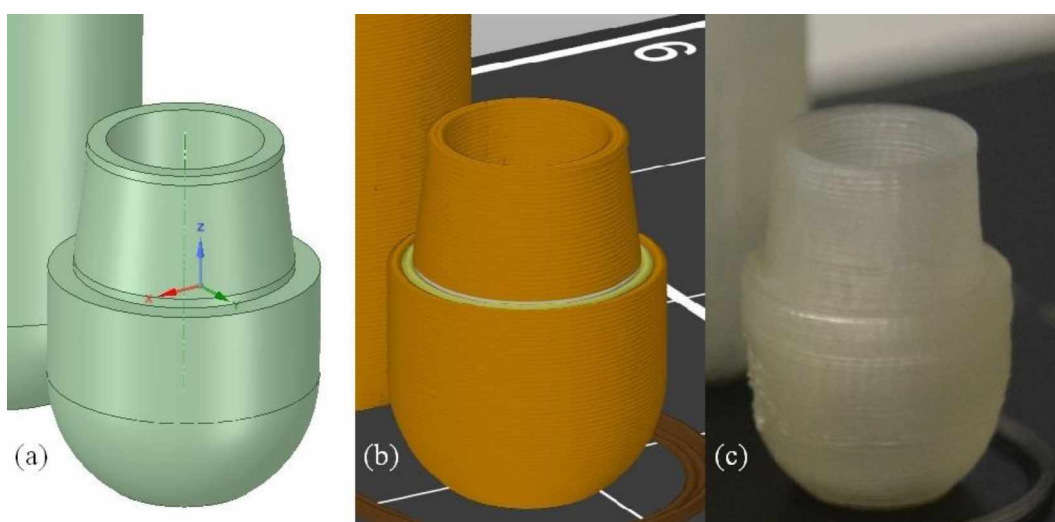
Obrázek 12: Graf závislosti reálné tloušťky stěny na její navržené teoretické tloušťce

Tloušťky stěn nejsou, jak by se mohlo zdát, pouze násobkem šířky tiskové stopy. 3D tiskárna dokáže pomocí vhodných metod (např.: lokální snížení průtoku, bodový nástřik) realizovat prakticky jakoukoliv tloušťku stěny. Z grafu závislosti tloušťky reálné stěny na tloušťce stěny teoretické je patrné přibližné lineární chování této závislosti. Odpovídalo by

zdravé úvaze, že se zvětšujícími se rozměry tištěného objektu se bude poměr rozměrů reálného výtisku ku rozměrům teoretického modelu zmenšovat.

4.6 Komentář k rozměrům a vlastnostem tisknutých objektů

Problematice rozměrů tisku a přesnosti realizace teoretických objektů by bylo třeba věnovat zvláštní pozornost. Tato problematika jako součást problematiky 3D tisku silně přesahuje rámec fyzikální chemie. Je třeba mít na paměti, že model navržený v CAD softwaru je jistým způsobem deformován exportem do STL a ten je následně opět deformován slicováním a převodem na G-code. Další deformace pak nastávají v důsledku nedokonalého 3D tisku, protože ten je také zatížen jistou chybou.



Obrázek 13: Transformace tvaru tobolky v průběhu přípravy tisku a tisku: (a) navržený model víčka tobolky v DesignSpark Mechanical, (b) Slicované víčko tobolky v PrusaSlicer, (c) vytisknuté víčko tobolky z PVA

Také problematikou pevnosti tištěných objektů, koherencí jednotlivých vrstev, strukturou objektů a dalšími vlastnostmi tištěných objektů je třeba se zabývat. Uvedené problematiky přesahují svou náročností i oborovou rozmanitostí rámec této práce.

4.6.1 Přenositelnost navržených modelů na jiné materiály

Původní strategie vývoje tobolek byla, jak je již zmíněno, návrh modelu tobolky s testy tisku na materiálu PLA a následný tisk zdařilého modelu z materiálu PVA. Tento postup se ukázal být nevhodný poté, co bylo zjištěno, že při tisku modelu dobře fungující tobolky (tobolka s pevným dobře uzavíratelným spojem) z PLA, z materiálu PVA je spoj tobolky volný a části tobolky při sobě nedrží tak, jak mají. Tento jev je objasněn dále.

Jak již bylo vysvětleno v předchozí podkapitole, rozměry tištěných objektů se mohou do jisté míry lišit od rozměrů jejich modelů. V našem případě se rozměrové odchylky od teoretických modelů pohybují v řádu desetin milimetru. Zajímavé je, že stejný objekt tištěný

z různých materiálů se od teoretického modelu odlišuje různě a někdy může být tato odchylka i dvojnásobná. Například z hodnot uvedených v tabulce (Tabulka 3) je odchylka reálné tloušťky stěny od teoretické tloušťky materiálu PLA dvojnásobná oproti téže odchylce materiálu PVA. Tento rozdíl mezi jednotlivými materiály je důsledkem rozdílných dilatací oněch materiálů při tepelné extruzi a rozdílných viskozit roztavených materiálů.

Důsledkem uvedené skutečnosti je fakt, že dobře fungující model (např. tobolky) vyvíjený zkusmo tiskem z jednoho materiálu už nemusí být stejně dobrý, připraví-li se výtisk tohoto modelu z materiálu jiného. Nelze tedy obecně předpokládat univerzálnost navržených modelů.

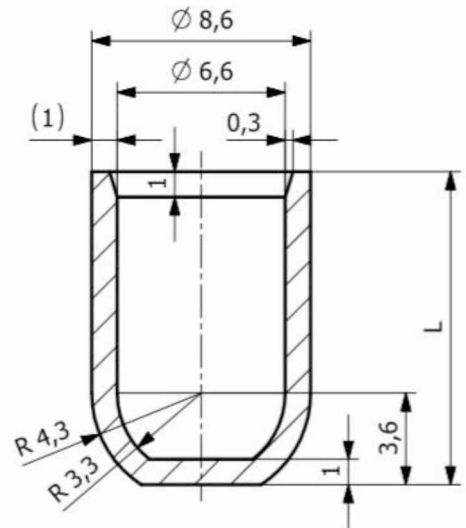
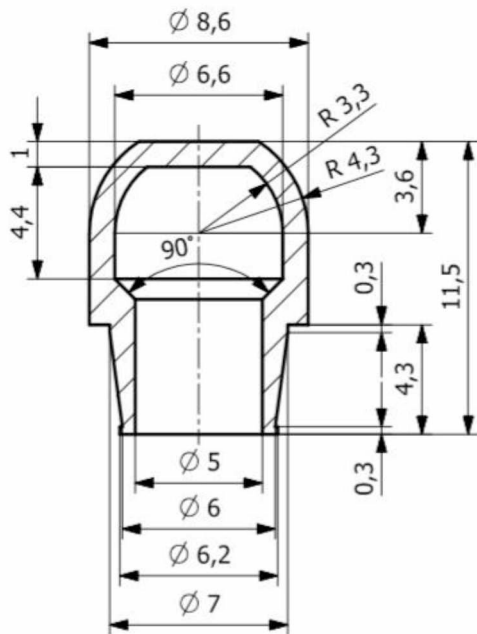
4.7 Návrh modelů tobolek pro přípravu 3D tiskem z materiálu PVA

Teoretická tloušťka stěny vyvíjené tobolky byla zvolena na 1 mm, bylo tak učiněno proto, že vykazuje jednu z nejmenších odchylek reálné tloušťky stěny od teoretické u výtisků z materiálu PVA.

Klasická tobolka se skládá z části kratší (víčka) a delší (těla). Umístění vylepšeného kónického spoje bylo zvoleno takto: vnitřní část kónického spoje je umístěna v prodloužení kratší části a tvoří tak víčko, vnější část spoje (objímková část) tvoří součást delší části, tvoří tak tělo. Tohoto uspořádání bylo užito pro usnadnění plnění většího těla.

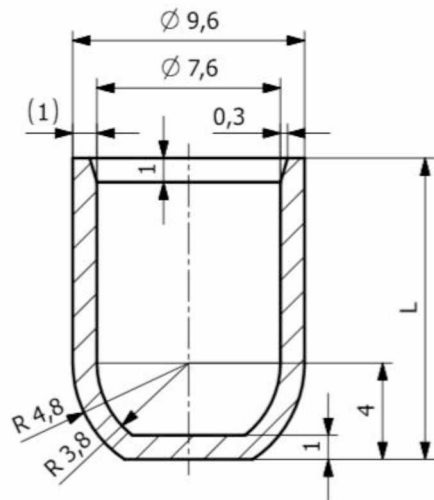
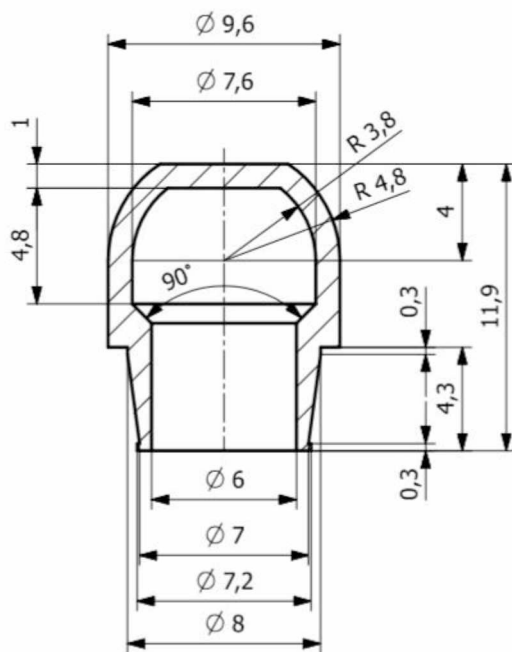
4.7.1 Rozvržení rozměrů tobolek

Byly navrženy dvě řady tobolek s označením A a B. Tobolky řady A mají teoretický vnější průměr 8,6 mm a tobolky řady B 9,6 mm. Tobolky řady A tak teoretickým průměrem odpovídají standardní tobolce velikosti 00 a tobolky řady B standardní tobolce velikosti 000. Každou řadu tobolek tvoří modely teoretické délky (délka uzavřené tobolky) 19,5 mm (označeno 0), 22,2 mm (označeno 00) a 25,2 mm (označeno 000). Značení délkového typu modelu tobolky tedy odpovídá délkám standardních tobolek se stejným označením. Výkresy modelových řad A a B, podle kterých je možno model přesně vytvořit, jsou uvedeny na následující straně (Obrázek 14 a Obrázek 15). Rozměry teoretických modelů jsou uvedeny v tabulce (Tabulka 4).



Verze	L
0	12,3
00	15,0
000	18,0







Obrázek 14: Výkres tobolek řady A



Verze	L
0	12,5
00	15,2
000	18,2

Obrázek 15: Výkres tobolek řady B

Tabulka 4: Navržené rozměry tobolek

	délkový typ	0	00	000
	délka [mm]	19,5	22,2	25,2
řada	vnější průměr [mm]	fotografie modelu (PLA)		
A	8,6			
B	9,6			

4.7.2 Charakterizace realizovaných modelů z materiálu PVA

Pro realizované modely tobolek z PVA byly zjišťovány tyto charakteristiky: vnější průměr, tloušťka stěny, délka uzavřené tobolky, vnitřní objem uzavřené tobolky, hmotnost. Vnitřní průměr byl dopočítán ze známého vnějšího průměru odečtením dvojnásobku síly stěny, jeho odchylka na hladině spolehlivosti 95 % byla vypočtena součtem této odchylky vnějšího průměru a dvojnásobku této odchylky síly stěny. Vnější průměr, síla stěny a délka uzavřené tobolky byly zjišťovány posuvným měřidlem, hmotnost byla zjišťována na analytických vahách pro kompletní tobolku (kompletem je myšleno tělo s víčkem, které však nejsou spojeny) při měření objemu.

Zjišťování skutečného objemu uzavřené tobolky bylo prováděno vážením prázdné kompletované tobolky a následným vážením této tobolky naplněné kapalinou o známé hustotě. Plnění tobolky měrnou kapalinou probíhalo naplněním obou částí tobolky injekční stříkačkou a poté uzavřením tobolky pod hladinou měrné kapaliny, v tobolce tak nebyla žádná vzduchová bublina, přebytečná kapalina uvnitř tobolky byla při uzavírání vytlačena ven a kapalina ulpělá na povrchu tobolky byla po vytažení z plnicí lázně osušena papírovou utěrkou. Vážení

probíhalo bezprostředně po naplnění a osušení. Při vážení tobolky před a po naplnění byla zaznamenávána její identita, rozdíl hmotností po a před naplněním tedy odpovídal přesné hmotnosti kapaliny uzavřené v tobolce.

Vhodnou kapalinou pro zjišťování objemu uzavřených tobolek z PVA se ukázal být stolní olej (slunečnicový). Při krátkodobém kontaktu PVA s tímto olejem nedošlo na rozdíl od kontaktu s vodou k žádné patrné interakci. Podrobně však tato interakce zkoumána nebyla. Hustota slunečnicového oleje při teplotě experimentu 23 °C byla stanovena pyknometricky (referenční kapalinou byla destilovaná voda, výpočet viz Rovnice 1) na 916,86 kg·m⁻³ tato hodnota se ukazuje být správná při porovnání s tabelovanou hodnotou.

$$\rho_{olej}^{296K} = \rho_{H_2O}^{296K} \cdot \frac{m_{olej}}{m_{H_2O}} = 997,54 \cdot \frac{23,2940}{25,3439} \cong 916,86 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3} = 0,91686 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$$

Rovnice 1: Výpočet hustoty slunečnicového oleje

4.7.3 Zpracování naměřených dat charakteristik připravených tobolek

Pro zjišťování uvedených charakteristik tobolek bylo vždy připraveno, dle v dalším textu uvedeného postupu, 6 exemplářů tobolek z PVA každého modelu. Data byla zpracována v tabulkovém procesoru Excel pomocí funkce Analýza dat: Popisná statistika. Vyhodnocené charakteristiky jsou uvedeny v následující tabulce (Tabulka 5), uvedené odchylky odpovídají hladině spolehlivosti 95 %.

Tabulka 5: Rozměry reálných tobolek z materiálu PVA

uzavřená tobolka A					
délkový typ	vnější průměr [mm]		vnitřní průměr [mm]		tloušťka stěny [mm]
		8,40 ± 0,038	6,23 ± 0,095	1,0861 ± 0,028	
	délka [mm]		objem [ml]		hmotnost [g]
0	19,75 ± 0,071	0,47 ± 0,007	0,59 ± 0,002		
00	22,52 ± 0,153	0,56 ± 0,006	0,67 ± 0,002		
000	25,47 ± 0,119	0,65 ± 0,010	0,74 ± 0,002		
uzavřená tobolka B					
délkový typ	vnější průměr [mm]		vnitřní průměr [mm]		tloušťka stěny [mm]
	9,43 ± 0,020	7,28 ± 0,074	1,0735 ± 0,027		
	délka [mm]		objem [ml]		hmotnost [g]
0	19,81 ± 0,072	0,63 ± 0,007	0,69 ± 0,002		
00	22,38 ± 0,085	0,75 ± 0,003	0,76 ± 0,002		
000	25,40 ± 0,098	0,89 ± 0,004	0,84 ± 0,002		

4.7.4 Zhodnocení připravených tobolek

Tobolky připravené z materiálu PVA metodou 3D tisk mají (již podle modelu) desetkrát větší tloušťku stěny, lze tedy předpokládat jejich menší vnitřní objem oproti vnitřnímu objemu jejich standardních želatinových obdób. Vnitřním objemem se navržené tobolky vyrovnají standardním tobolkám velikostí 1, 0 a 00. Délky tobolek připravených 3D tiskem mají až desetkrát menší odchylky, než je tomu u standardních želatinových tobolek, to je patrně důsledkem desetnásobné tloušťky stěny. Jejich vnější průměry vykazují odchylky podobné jako standardní želatinové tobolky. Hmotnosti tobolek jsou přibližně šestnásobné ve srovnání s délkově podobnými standardními želatinovými tobolkami.

Vylepšený kónický spoj tobolek byl upraven¹³ pro materiál PVA tak, že obě části vytištěných tobolek z PVA do sebe dobře zapadaly a tvořily pevný spoj. K otevření dobře uzavřené 3D tiskem připravené tobolky je nutno vynaložit několikanásobně větší úsilí než je tomu u standardních tobolek.

Stěna tištěné tobolky, ač složena z vrstev, je dostatečně celistvá a vylepšený kónický spoj je dostatečně těsný, takže si tobolka coby pouzdro zachovává svoji integritu. Nabobtnáním tobolky ve vodě (v horizontu jednotek minut) také dochází k utěsnění a slepení spoje, tobolka je tak ještě lépe chráněna před samovolným otevřením. Integrita tobolky byla testována takto: tobolka byla opatrně naplněna barvivem tak, aby nebyla z vnějšku znečištěna a poté byla vhozena do míchané kádinky s destilovanou vodou a bylo pozorováno, zda bude docházet k úniku barviva. K lehkému zbarvení lázně docházelo téměř vždy, toto zbarvení však nebylo známkou úniku barviva z tobolky, ale jednalo se o zbytky barviva ulpělé na povrchu a ve spáře spoje tobolky, které se tam dostaly při plnění.



Obrázek 16: Tobolka naplněná barvivem (vlevo), bobtnající tobolka (vpravo)

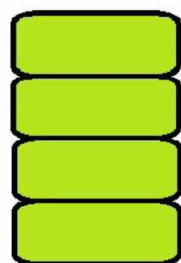
¹³ Úprava spočívala ve zúžení rezervního prostoru mezi vnitřní kónickou a vnější objímkovou částí spoje.

4.8 Návrh postupu přípravy tobolek z PVA metodou 3D tisk

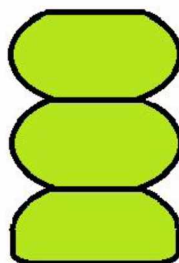
4.8.1 Určení vhodné výšky vrstvy

Výška vrstvy je jedním z parametrů, který se velkou měrou podílí na vlastnostech vytištěného objektu. Určuje strukturu stěny tobolky a tím i její pevnost. Určení správné výšky vrstvy je základem úspěšného 3D tisku.

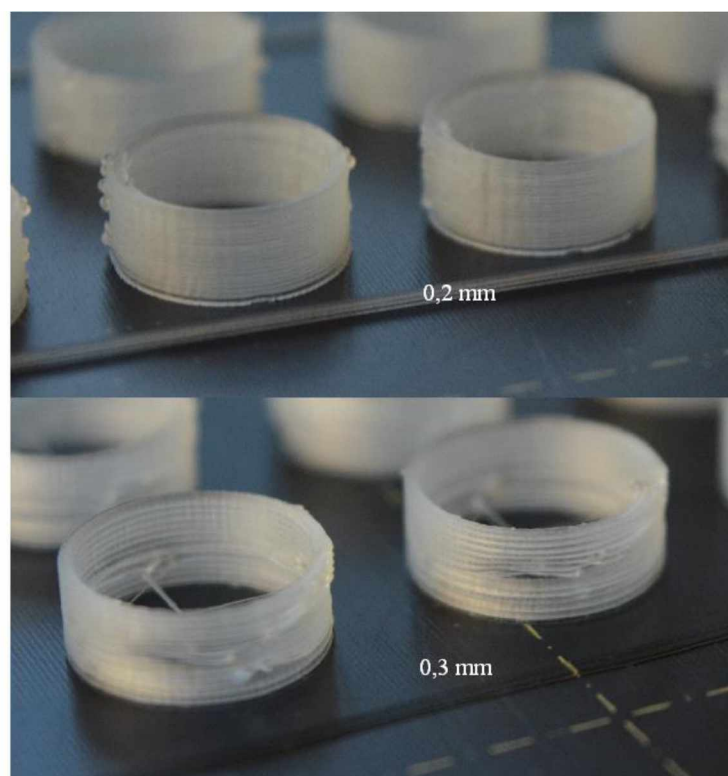
Uvažujeme-li trysku kruhového průřezu, útvar, který jí bezprostředně opouští, je válec o průměru totožném s vnitřním průměrem trysky. Vhodnou výškou vrstvy je zajištěna vhodná deformace (roztírání) vystupujícího válce, a tím i vhodná struktura stěny. Teoreticky maximální hodnotou výšky vrstvy je hodnota průměru trysky, v tomto extrémním případě je teoretická styčná plocha obou vrstev (rovnoběžných válců) nekonečně malá. Teoretickou minimální hodnotu výšky vrstvy určují vlastnosti tištěného materiálu. Se snižující se výškou vrstvy narůstá styčná plocha vrstev, to teoreticky zvyšuje pevnost v tahu. Uvážíme-li však, že snížením výšky vrstvy je pak stěna složena z více vrstev, a tedy i více spojů vrstev, které jsou jistě méně pevné než materiál celistvý, dospějeme k závěru, že se tím pevnost zároveň snižuje. Záleží tedy na tom, jakou měrou se oba jevy na výsledné pevnosti podílejí.



(a)



(b)



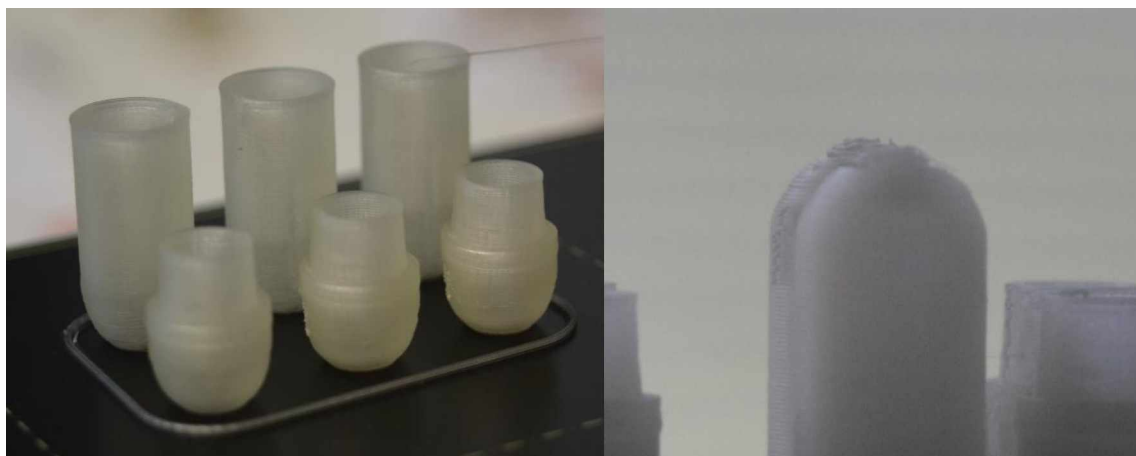
Obrázek 17: (a) Správná výška vrstvy, (b) špatně zvolená výška vrstvy

Na internetových fórech lze narazit na doporučení, která tvrdí, že optimálního tisku je dosaženo při použití výšky vrstvy $\frac{3}{4}$ vnitřního průměru trysky. V našem případě pro trysku

o vnitřním průměru 0,4 mm by tedy na základě tohoto doporučení měla být optimální výška vrstvy 0,3 mm. Tento poměr se však v praxi neosvědčil, jak je ukázáno na obrázku (Obrázek 17). V určitých částech testovacího prstence nedošlo ani ke spojení vrstev a tisk se pak stal nespolehlivým. Jako vhodná výška vrstvy se zdá být 0,2 mm, tedy $\frac{1}{2}$ vnitřního průměru trysky.

4.8.2 Postavení tobolek během tisku

Z počátku vývoje byly tobolky tisknuty od spojové části (dole) do polokulovitého zakončení (nahore). Toto postavení způsobovalo deformaci kónického spoje a také špatnou realizaci polokulovitého zakončení, viz Obrázek 18. Jako vhodnější se ukázalo postavení obrácené. Bylo samozřejmě nutné částečně seříznout polokulovitá zakončení, aby vznikla základní ploška, na které tobolka během tisku bude stát.



Obrázek 18: Dobré postavení tobolek během tisku (vlevo), postavení tobolek, které se neosvědčilo kvůli deformaci špičky (vpravo)

4.8.3 Použitá nastavení tisku a filamentu

Software PrusaSlicer má ve svých systémových nastaveních pro filamenty, nastavení přímo pro produkt PrimaSELECT™ PVA+. V tomto nastavení byla pro přípravu tobolek pozměněna hodnota teploty extrudéru (první vrstvy i ostatních vrstev) ze 195 °C na 210 °C. Nastavení tisku bylo založeno na systémovém nastavení: 0.20mm QUALITY MK3. Všechny důležité nebo pozměněné parametry jsou uvedeny v tabulce (Tabulka 6).

Pro tisk z materiálu PLA bylo použito systémové nastavení tisku 0.20mm QUALITY MK3 a systémové nastavení filamentu Prusament PLA bylo ponecháno beze změn.

Tabulka 6: Parametry tisku pro materiál PVA

Použité parametry pro přípravu tobolek z materiálu PVA		
Nastavení filamentu		
parametr	jednotka	hodnota (první vrstva/ostatní vrstvy)
Teplota extruderu	°C	210/210
Teplota tiskové podložky	°C	60/60
Nastavení tisku		
Vrstvy a perimetry		
parametr	jednotka	hodnota
Výška první vrstvy	mm	0,2
Výška vrstvy	mm	0,2
Perimetry svislé stěny (min.)	počet	2
Plné vrstvy vrchní vodorovné stěny	počet	5
Plné vrstvy spodní vodorovné stěny	počet	5
Zajištění tloušťky svislých stěn	-	ANO
Pozice švu	-	Nejbližší
Výplň		
Hustota výplně	%	100
Vzor výplně	-	Přímočará
Rychlost		
Perimetry	mm/s	45
Malé perimetry	mm/s	25
Vnější perimetry	mm/s	25
Výplň	mm/s	80
Plná výplň	mm/s	80
Vrchní plné výplně	mm/s	40
Mosty	mm/s	30
Výplň tenkých stěn	mm/s	40
Rychlost první vrstvy	mm/s	20
Šířka extruze		
Výchozí šířka extruze	mm	0,45
První vrstva	mm	0,42
Perimetry	mm	0,45
Vnější perimetry	mm	0,45
Výplň	mm	0,45
Plná výplň	mm	0,45
Vrchní plné výplně	mm	0,40

5 Testy disoluce tobolek z materiálu PVA

Byly provedeny celkem 3 testy disoluce vyvinutých tobolek. Pro testy byla vybrána řada B pro větší průměr a snadnější plnění. Testy byly provedeny na přístroji SOTAX AT 7SMART určeném pro zkoušku disoluce. Tento přístroj splňuje požadavky ČL. K testování je možno použít košíček (Dle ČL Přístroj 1) nebo pádlové míchadlo (Dle ČL Přístroj 2).

5.1 Metoda

Účelem zkoušky bylo zjištění, jakým způsobem bude v disolučním médiu o pH 1,2 (HCl, NaCl)¹⁴ při teplotě $37 \pm 0,5$ °C probíhat rozpad připravených tobolek a jak bude v téže médiu při stejných podmínkách probíhat uvolňování obsahu tobolek. K dobrému vizuálnímu pozorování rozpadu tobolek byly využity 3 přední testovací nádoby (číslo 2, 4 a 6) za použití pádlových míchadel. Rychlost rotace košíčků a míchadel byla nastavena 50 otáček za minutu.

Protože tobolky i po naplnění sypkým barvivem¹⁵ plovou, bylo navrženo, že pro vizuální pozorování rozpadu tobolek nebudou tobolky plněny barvivem, ale kuličkami ze šlechtěné oceli¹⁶.

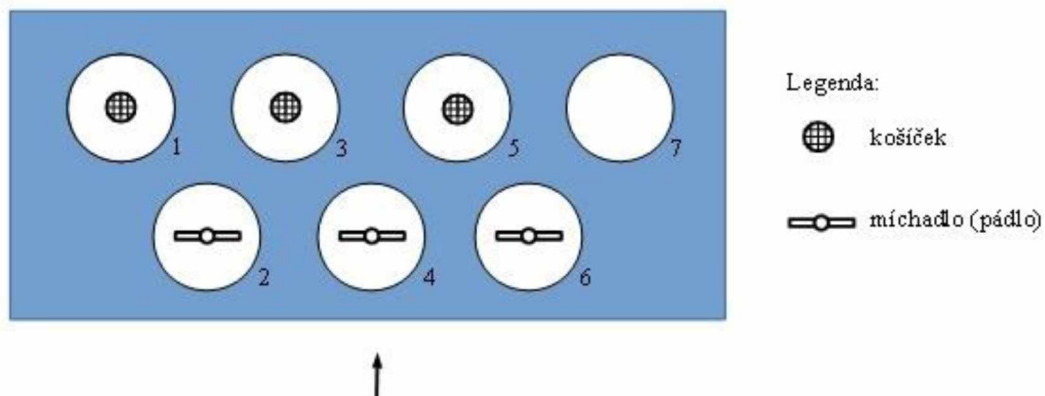
Pro testování uvolňování obsahu tobolek bylo, vzhledem k plování naplněných tobolek, použito košíčků. Tobolky naplněné barvivem, byly testovány v nádobách číslo 1, 3 a 5. Původně bylo zamýšleno, že uvolňování barviva bude pozorováno pomocí UV-VIS spektrofotometrie. Při prvním testu se ovšem ukázalo, že k uvolnění barviva dochází naráz a záznam disolučního profilu by tedy neměl velký význam. Byl tedy zaznamenáván pouze čas, kdy došlo k uvolnění barviva.

Při každém testu byly testovány dvě tobolky jednoho délkového typu, u jedné byl pozorován rozpad a u druhé uvolňování obsahu.

¹⁴ Medium bylo připraveno dle návodu uvedeného v doporučení ČL ke zkouškám disoluce.

¹⁵ Jako barvivo byla zvolena chinolinová žluť (absorpční maximum při $\lambda = 416$ nm) vzhledem k její dobré rozpustnosti a barvicím schopnostem.

¹⁶ ČL povoluje užít k zatěžkání lékové formy (přidržení u dna) malého volného kousku nereaktivního materiálu.

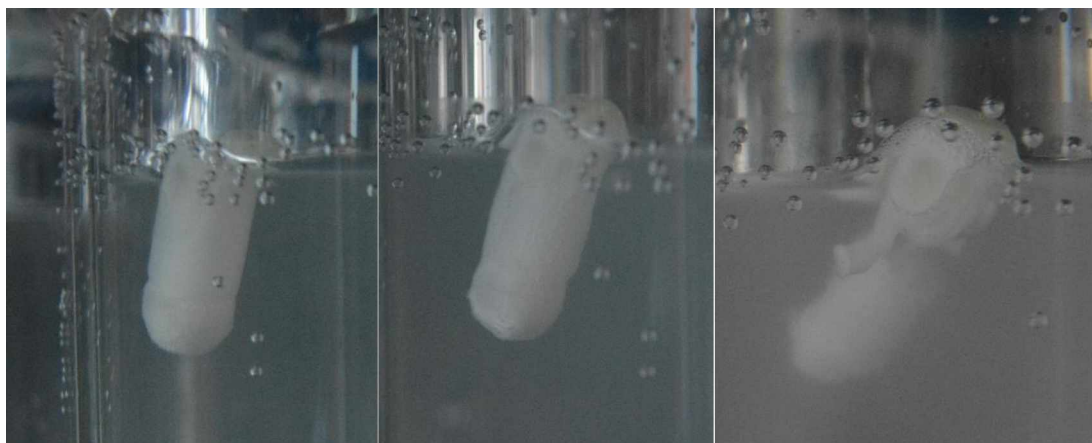


Obrázek 19: Schéma přístroje pro zkoušku disoluce, pro testy č. 1 a 2 bylo použito uspořádání uvedené ve schématu, v testu č. 3 byly ve všech nádobách použity košíčky.

5.2 Test č. 1

Tobolky určené pro pozorování rozpadu byly zatíženy jednou kuličkou ze šlechtěné oceli, to se ukázalo jako nedostačující, protože všechny tobolky po vhození do média plovaly na hladině, a po nabobtnání se nalepily na stěny nádoby nebo na hřídel.

Při Měření UV-VIS spektra odebraných vzorků z nádob 1, 3 a 5 bylo zjištěno, že hodnoty absorbance se změní pouze jednou skokově. Z toho bylo usouzeno, že k uvolnění obsahu tobolky dochází naráz a bude postačující zaznamenávat čas, kdy dojde k zbarvení média.



Obrázek 20: Bobtnání, rozpouštění a rozpad tobolky B000, která se během testu přilepila na stěnu testovací nádoby

V tomto testu nebyl čas rozpadu tobolek zaznamenán z toho důvodu, že tobolky plovaly, nebyly tak zcela ponořeny a získané údaje nelze považovat za směrodatné.

Tabulka 7: Záznam z testu č. 1

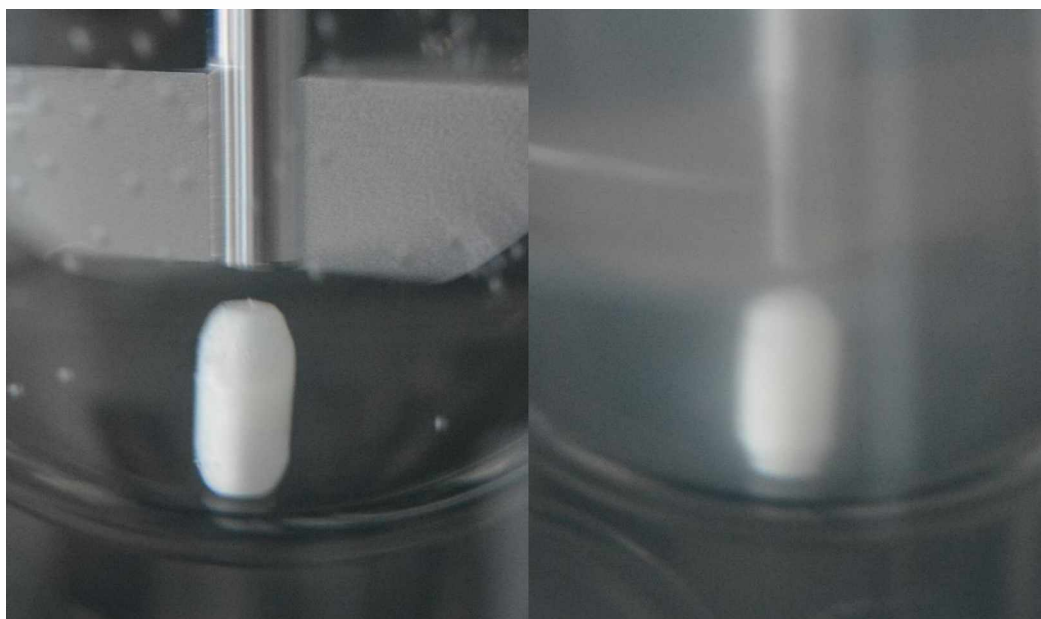
Test č. 1				
Čas zahájení testu: 9:07				
Nádoba	Typ tobolek	Test	Čas rozpadu/uvolnění	Doba do rozpadu/uvolnění [min]
1	B0	uvolnění	11:36	149
2	B0	rozpad	-	-
3	B00	uvolnění	11:50	163
4	B00	rozpad	-	-
5	B000	uvolnění	11:43	156
6	B000	rozpad	-	-
7	-	-	-	-

5.3 Test č. 2

Tobolky určené k pozorování rozpadu byly tentokrát zatíženy dvěma kuličkami ze šlechtěné oceli. Uvolnění barviva již bylo pozorováno pouze vizuálně. Nebyl tedy jako v předchozím případě spuštěn odběr vzorků.

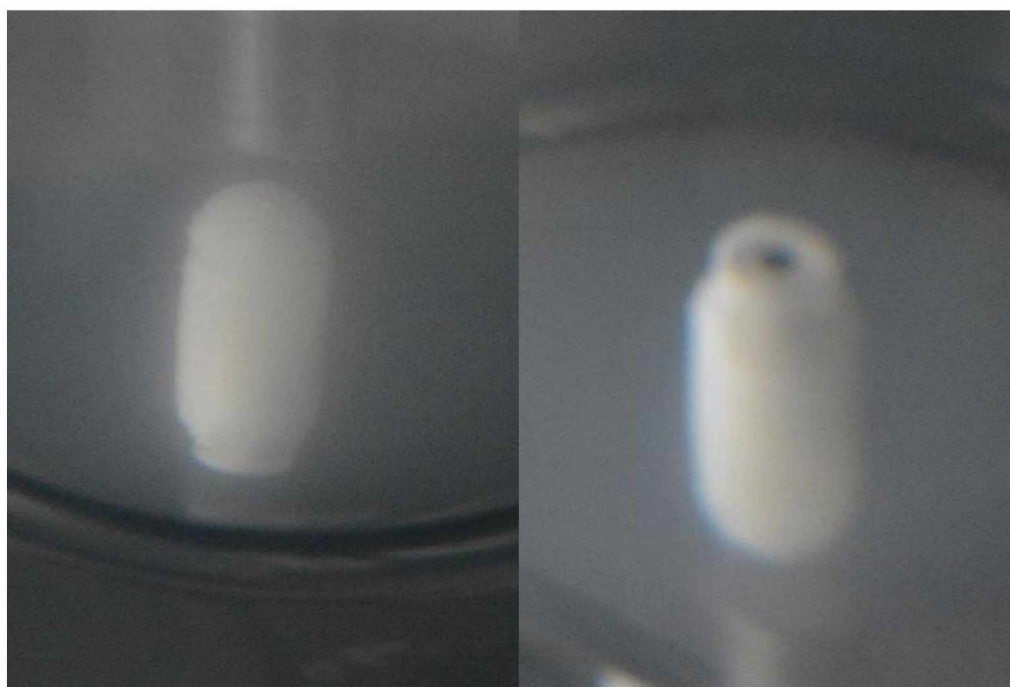


Obrázek 21: Test č. 2 ihned po zahájení



Obrázek 22: Tobolka B0 v nádobě č. 2: těsně po zahájení testu (vlevo), 60 minut od zahájení testu (vpravo)

Po nabobtnání a změknutí tobolky se ukázalo, že kulička svou hmotností v součinnosti s rotací tobolky projde dnem tobolky. Tento způsob zatížení, jelikož není rovnoměrné, se tedy ukázal jako nevhodný. Použitím kuliček totiž dochází k předčasnému narušení obalu, což ovlivní další vývoj rozpadu tobolky. Přesto, když porovnáme časy rozpadů těchto tobolek (rozpady byly zřetelné pouze v nádobách 4 a 6) zjistíme, že se téměř neliší od časů uvolnění barviva.



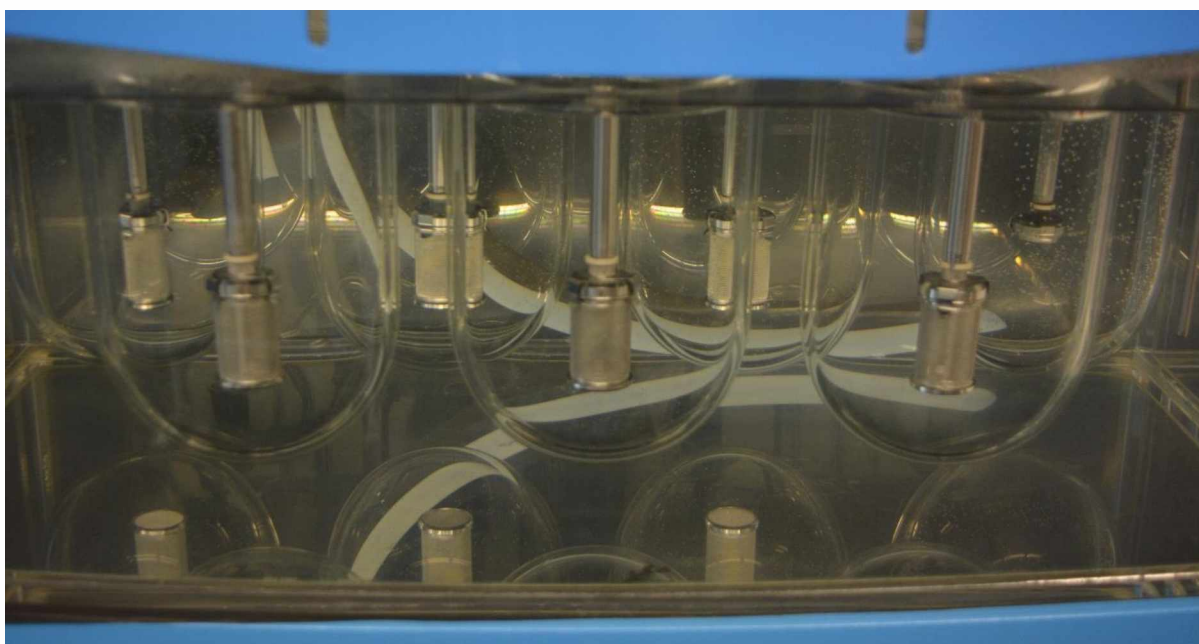
Obrázek 23: Deformace dna tobolky (vlevo), průchod kuličky dnem tobolky (vpravo)

Tabulka 8: Záznam z testu č. 2

Test č. 2				
Čas zahájení testu: 9:00				
Nádoba	Typ tobolky	Test	Čas rozpadu/uvolnění	Doba do rozpadu/uvolnění [min]
1	B0	uvolnění	11:53	173
2	B0	rozpad	-	-
3	B00	uvolnění	11:40	160
4	B00	rozpad	11:39	159
5	B000	uvolnění	11:34	154
6	B000	rozpad	11:40	160
7	-	-	-	-

5.4 Test č. 3

Z důvodů známých z předchozího testu byly pro pozorování rozpadu použity košíčky. V době, kdy se začíná tobolka rozpadat (doba známa z předchozích testů), již byl zákal tak pokročilý, že nebylo možné v košíčcích cokoli pozorovat. Po ukončení testu bylo možné v košíčcích a na víkách košíčků nalézt měkké zbytky stěn tobolky. Zpravidla se jednalo o nejsilnější část stěny tobolky, spoj.



Obrázek 24: Test č. 3 ihned po zahájení



Obrázek 25: Zákal vznikající rozpouštěním PVA tobolky (vlevo), měkké zbytky tobolek v košíčcích (vpravo)

Tabulka 9: Záznam z testu č. 3

Test č. 3				
Čas zahájení testu: 13:10				
Nádoba	Typ tobolky	Test	Čas rozpadu/uvolnění	Doba do rozpadu/uvolnění [min]
1	B0	uvolnění	15:40	150
2	B0	rozpad	-	-
3	B00	uvolnění	15:30	140
4	B00	rozpad	-	-
5	B000	uvolnění	15:46	156
6	B000	rozpad	-	-
7	-	-	-	-

5.5 Zhodnocení disolučních testů

Při rozpouštění PVA dochází k zákalu média, to ztěžuje pozorování i fotodokumentaci rozpadu tobolek z tohoto materiálu vyrobených. Dalším problémem testování těchto tobolek je jejich lepkavost.

Ze zjištěných dob rozpadů 3D tiskem připravených tobolek z PVA (vzaty pouze testy s barvivem, bez ohledu na délku tobolky¹⁷) byla vypracována popisná statistika, ze které vyplývá, že na hladině spolehlivosti 95 % se vytištěná tobolka připravená dle uvedeného

¹⁷ Zjištěná data dob rozpadů tobolek různých délek o stejné tloušťce stěny jsou v souladu s úvahou, že doba uvolnění obsahu tobolky nezávisí na délce tobolky.

postupu z uvedeného filamentu rozpadne v kyselém disolučním médiu o pH 1,2 (HCl, NaCl) při teplotě $37 \pm 0,5$ °C a otáčkách košíčku 50 otáček za minutu, za dobu $155,7 \pm 7,2$ minuty.

PVA tobolka je tedy pravděpodobně dostatečně acidorezistentní na to, aby mohla být dle ČL prohlášena za tobolku enterosolventní, k potvrzení této vlastnosti by však bylo třeba provést zkoušku rozpadavosti nebo disoluce pro enterosolventní tobolky přesně tak, jak je uvedeno v ČL.

5.6 Zhodnocení vlastností tobolek připravených z různých materiálů

Tobolky připravené z materiálu PLA sloužily v této práci pouze jako modelové a zkušební výtisky. PLA je materiál ve 3D tisku velmi rozšířen a je dostupný v mnoha barevných variantách ve formě filamentu. Tisk z tohoto materiálu je dobře prozkoumaný a spolehlivý, a proto tento materiál dobře posloužil při vývoji modelových spojů a modelových tobolek. PLA je sice biodegradabilní, není to ale materiál ve vodě rozpustný a je tedy nevhodný pro výrobu tobolek pro perorální užití.

Tobolky z materiálu PVA vyvinuté v této práci (tloušťka stěny 1 mm) se při teplotě 37 °C v kyselém disolučním médiu rozpadají po 140 minutách. Běžné tobolky z želatiny nebo HPMC se při stejné teplotě ve stejném médiu rozpadají do pěti minut. [13] Tento rozdíl je pochopitelně důsledkem pětinasobné tloušťky stěny PVA tobolek, nicméně je to rozdíl tak značný, že i u tobolek z PVA se stěnou tloušťky 0,2 mm (tloušťka stěny standardních typů tobolek) lze předpokládat delší čas rozpadu, než je tomu u tobolek z HPMC nebo z želatiny. Vyvinuté tobolky z PVA by tedy mohly být využívány jako tobolky enterosolventní nebo tobolky se zpožděným uvolňováním.

Zatímco u tobolek ze želatiny a HPMC nemá velký smysl se zabývat difuzí léčivé látky skrze stěnu kvůli krátké době, po kterou je tato tobolka celistvá, zabývat se tímto jevem u rezistentních tobolek z PVA smysl má. V případě vhodného systému léčivé látky a dané struktury PVA¹⁸ by bylo možno zajistit pozvolné uvolňování léčivé látky difuzí skrze nabobtnalou stěnu tobolky.

¹⁸ Vlastnosti PVA jsou dány obsahem zbytkových acetátových skupin v molekule (PVA je vyráběno z PVAc jeho hydrolyzou acetátových skupin [14]).

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce byla věnována především vývoji modelů tobolek a přípravě těchto tobolek metodou 3D tisk z materiálů PLA a PVA. Byly zde podrobně popsány jednotlivé kroky vývoje tobolek doplněné o úvahy a závěry podněcující další kroky vývoje. Cestu vývoje provázela početná úskalí, která byla překonávána zpravidla empiricky, byly však také nastíněny problematiky týkající se zmíněných úskalí, jejichž podrobné prozkoumání by mělo vést ke vzniku exaktní metody vývoje a výroby tobolek metodou 3D tisk. Mezi zmíněné problémy patří přesnost realizace tištěných objektů, pevnost tištěných objektů, koherence jednotlivých vrstev a struktura tištěných objektů. Po dokončení vývoje funkčního spoje byl navržen model tobolky, který byl rozpracován do šesti rozměrových variant, dvou řad po třech exemplářích, kde řady se lišily průměrem tobolky a jednotlivé exempláře svoji délkou, tloušťka stěny všech tobolek byla 1 milimetr vzhledem k dostupným možnostem tisku. Byl navržen postup přípravy těchto tobolek. Pro vyvinuté modely tobolek byla vypracována podrobná rozměrová analýza vytištěných tobolek z materiálu PVA navrženým postupem. Z této analýzy vyplynulo, že výroba tobolek technologií FDM 3D tisk je dostatečně reprodukovatelná. Tobolky řady B vytištěné z materiálu PVA byly podrobeny zkoušce disoluce, přičemž bylo zjištěno, že tyto tobolky uvolňují svůj obsah v kyselém disolučním médiu při teplotě 37 °C najednou v čase $155,7 \pm 7,2$ minuty od zahájení disoluční zkoušky, přičemž v tomto čase ještě zanechávají měkké zbytky obalu tobolky. Vyvinuté tobolky vytištěné z materiálu PVA si zachovávají, jak vyplynulo z disolučních testů svoji integritu po relativně dlouhou dobu, porovnáme-li je s tobolkami želatinovými a tobolkami z HPMC, a to i pokud bereme v úvahu jejich rozdílnou tloušťku stěny. Mohly by tedy najít využití jako tobolky se zpožděným uvolňováním nebo jako tobolky enterosolventní, jelikož kyselému médiu dobře a dlouho odolávají.

Rovněž byly vytištěny modely zmíněných šesti typů tobolek z materiálu PLA, ale vzhledem k tomu, že tento materiál není rozpustný ve vodě a tyto tobolky jsou tak ve farmaceutickém průmyslu pro perorální užití nevyužitelné, nebyla jim věnována větší pozornost.

Tato práce se také z části snaží odpovědět na otázku, zda je 3D tisk již dostatečně rozvinutou, spolehlivou a přesnou výrobní metodou pro aplikaci, tolik si žádající právě spolehlivost a přesnost, jako je farmaceutická výroba. Odpověď na tuto otázku rozhodně není jednoznačná. Na jednu stranu bylo ukázáno, že vyvinout a připravit funkční tobolky se zajímavými vlastnostmi je touto metodou sice možné, ale na stranu druhou je tato technologie v dnešní době ještě příliš pomalá na to, aby dokázala konkurovat běžným výrobním

technologiím současných tobolek. Jak již bylo zmíněno, potenciál, který 3D tisk v přípravě pevných lékových forem nabízí, je obrovský a zájem o jeho aplikaci ve farmaceutickém průmyslu stále vzrůstá, a proto autor věří, že v relativně krátkém časovém horizontu dojde k vývoji prvních produkčních farmaceutických 3D tiskáren.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] KOMÁREK, Pavel a Miloslava RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-7262-423-7.
- [2] JAMARÓZ, Witold, Joanna SZAFRANIEC, Mateusz KUREK a Renata JACHOWICZ. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2018, **2018**(35).
- [3] Ministerstvo zdravotnictví České republiky. *ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - Doplněk 2012*. Praha: GRADA Publishing, 2012. ISBN 978-80-247-5193-1.
- [4] Tvrdé želatinové tobolky. In: *Noventis* [online]. [cit. 2020-03-12]. Dostupné z: <https://www.noventis.cz/tvrde-zelatinove-tobolky>
- [5] ALLEN, Loyd V., Nicholas G. POPOVICH a Howard C. ANSEL. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. ISBN 978-0-7817-7934-0.
- [6] Build your own capsule. *Capsugel* [online]. [cit. 2020-03-12]. Dostupné z: <https://www.capsugel.com/build-your-own-capsule-emea>.
- [7] MELOCCHI, Alice, Federico PARIETTI, Giulia LORETI, Alessandra MARONI, Andrea GAZZANIGA a Lucia ZEMA. 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2015, **2015**(30), 360-367.
- [8] ISO/ASTM 52900:2015(en), „Additive manufacturing - General principles - Terminology,“ pp. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-1:v1:en>, 2018.
- [9] MATERIÁLOVÝ SLOVNÍK. *MATERIALPRO 3D* [online]. [cit. 2020-05-22]. Dostupné z: <https://www.materialpro3d.cz/materialovy-slovník/>
- [10] 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*. 2016, **2016**(509), 255-263.
- [11] TRENFIELD, Sarah J., Atheer AWAD, Alvaro GOYANES, Simon GAISFORD a Abdul W. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018, **2018**(5), 440-451.
- [12] *Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. In: . Rockville: Food and Drug Administration, 2017, ročník 2017, FDA-2016-D-1210. Dostupné z:

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-additive-manufactured-medical-devices>

- [13] CHIWELE, Irene, Brian E. JONES a Fridrun PODCZECK. The Shell Dissolution of Various Empty Hard Capsules. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*. 2000, **2000**(7), 951-956.
- [14] STRATASYS LTD. Stratasys Ltd. *Legal Documents* [online]. 2019 [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: <https://www.stratasys.com/legal/legal-information>.
- [15] HAN, Pu, Alireza TOFANGCHI, Anagh DESHPANDE, Sihan ZHANG a Keng HSU. An approach to improve interface healing in FFF-3D printed Ultem 1010 using laser pre-deposition heating. *Procedia Manufacturing*. 2019, **2019**, 672-677.
- [16] KOPEČNÁ, Bc. Hana. *Uvolňování PVA ze směsí PVA/PVC do vodných roztoků*. Zlín, 2010. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Vedoucí práce doc. Ing. Ivo Kuřitka, Ph.D.