

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Tablety potahované 3D tiskem a „alcohol-induced dose dumping effect“

Jana Jungrová

Bakalářská práce

2021

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Tablets coated by 3D printing and „alcohol-induced dose dumping effect“

Jana Jungrová

Bachelor thesis

2021

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jana Jungrová**  
Osobní číslo: **C18350**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Téma práce: **Tablety potahované 3D tiskem a „alcohol-induced dose dumping effect“**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši na téma „alcohol-induced dose dumping effect“ matricových tablet.
2. Připravte vybrané formulace matricových tablet a potáhněte je metodou FDM 3D tisku.
3. Prostudujte vliv alkoholu na odolnost potahu během disoluční zkoušky připravených tablet.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

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

Seznam doporučené literatury:

Veškerá dostupná odborná literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Alena Komersová, Ph.D.**  
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **26. února 2021**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

LS.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem Tablety potahované 3D tiskem a „alcohol-induced dose dumping effect“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury

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

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 měnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích 18. 7. 2021

---

Jana Jungrová

Ráda bych touto cestou poděkovala paní doc. Ing. Aleně Komersové, PhD. za vedení mé bakalářské práce, za pomoc a rady při jejím zpracování. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Kevinovi Matzickovi za odbornou pomoc a spolupráci v laboratoři. V neposlední řadě chci mé obrovské poděkování vyjádřit své rodině za podporu, vstřícnost a trpělivost.

## **ANOTACE**

Cílem této experimentální bakalářské práce bylo prostudovat možnosti 3D tisku pro potlačení „alcohol-induced dose dumping“ efektu u matricových tablet s účinnou látkou tramadol hydrochlorid.

Vybrané formulace (hydrofilní, lipofilní a směsná) matricových tablet byly připraveny metodou přímého lisování. U připravených tablet byly provedeny disoluční testy v kyselém a hydro-alkoholickém médiu (40 obj. % alkoholu) dle Českého lékopisu a vyhodnocen vliv alkoholu na uvolňování léčiva. S cílem eliminace vlivu alkoholu v disolučním médiu byla připravena další série tablet a tyto tablety byly potaženy metodou 3D tisku. Poté byl proveden disoluční test v hydro-alkoholickém médiu. Potahovým materiálem pro metodu 3D tisku byl polymer PVA. Disoluční chování potahovaných tablet v disolučním médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu bylo srovnáno s profilem nepotahovaných tablet. Uvolněné množství tramadol hydrochloridu bylo stanovováno pomocí UV/VIS spektrometrie. Získaná data byla kvantitativně vyhodnocena pomocí vhodných matematických modelů (model Weibull a kinetický model I. řádu). Na základě kinetických parametrů získaných nelineární regresní analýzou disolučních profilů byl vyhodnocen vliv potahu tablety na uvolňování léčiva v hydro-alkoholickém médiu a potlačení „alcohol-induced dose dumping“ efektu.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

matricové tablety, prodloužené uvolňování léčiva, tramadol hydrochlorid, 3D tisk, alcohol-induced dose dumping effect, disoluční testování

## **ANNOTATION**

The goal of this experimental bachelor's thesis was to study the possibilities of 3D printing in suppression the "alcohol-induced dose dumping" effect in matrix tablets with tramadol hydrochloride as active substance.

Selected formulations (hydrophilic, lipophilic and mixed) of matrix tablets were prepared by direct compression. The prepared tablets were subjected to dissolution tests in acidic and hydro-alcoholic medium (40% alcohol) according to the Czech Pharmacopoeia and then evaluated by the effect of alcohol on drug release. In order to eliminate the effect of alcohol in the dissolution medium, another series of tablets was prepared and these tablets were coated by 3D printing. Then a dissolution test was done in a hydro-alcoholic medium. The coating material for the 3D printing method was PVA polymer. Finally, the dissolution behaviour of both, the coated tablets in a dissolution medium containing 40% alcohol and the profile of the uncoated tablets were compared. The amount of released tramadol hydrochloride was determined under UV / VIS spectrometry. The received data were quantitatively evaluated by using suitable mathematical models (Weibull model and first-order kinetic model). Based on the kinetic parameters obtained by nonlinear regression analysis of dissolution profiles, the effect of the tablet coating on drug release in a hydro-alcoholic medium and suppression of the "alcohol-induced dose dumping" effect was evaluated.

## **KEYWORDS**

matrix tablets, prolonged drug release, tramadol hydrochloride, 3D printing, alcohol-induced dose dumping effect, dissolution testing



# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A OBRÁZKŮ .....	11
SEZNAM TABULEK.....	12
ÚVOD .....	14
1. TEORETICKÁ ČÁST .....	15
1.1 Matricové tablety s řízeným uvolňováním .....	15
1.1.1 Hydrofilní gelové matrice .....	16
1.1.2 Lipofilní matricové tablety.....	17
1.1.3 Polymerní nerozpustné matrice.....	18
1.2 3D tisk.....	19
1.2.1 Aplikace 3D tisku v oblasti medicíny a farmaceutické technologie .....	19
1.2.2 Techniky 3D tisku .....	21
1.2.3 Inkoustový tisk .....	22
1.2.4 Práškový tisk .....	22
1.2.5 Nozzle-Based Deposition.....	23
1.2.6 Fused Deposition Modeling - FDM .....	23
1.2.7 Extruze polotuhých materiálů – SSE .....	24
1.2.8 Stereolitografie – SLA .....	24
1.2.9 Selektivní laserové sintrování – SLS .....	25
1.3 Potahování 3D tablet.....	25
1.3.1 Cukerné obalování .....	27
1.3.2 Filmové obalování - potahování.....	27
1.3.3 Filmové obalování - tvorba obalu z organického roztoku polymeru .....	27
1.3.4 Filmové obalování - tvorba obalu z vodní disperze polymeru.....	27
1.3.5 Suché obalování .....	28
1.4 Alcohol-induced dose dumping effect .....	29
1.5 Disoluce pevných lékových forem.....	31

1.5.1	Disoluční přístroj s košíčkem.....	32
1.5.2	Disoluční přístroj s míchadlem .....	33
1.5.3	Disoluční přístroj s vratným válcem .....	33
1.5.4	Disoluční přístroj průtokovou celou.....	33
1.6	Matematické modely používané k vyhodnocení disolučního profilu .....	34
1.6.1	Kinetika I. řádu.....	35
1.6.2	Weibullův model.....	36
2.	EXPERIMENTÁLCÍ ČÁST.....	37
2.1	Laboratorní přístroje a pomůcky.....	37
2.2	Chemikálie .....	37
2.3	Použité PC programy .....	38
2.4	Příprava matricových tablet .....	38
2.5	Potahování tablet 3D tiskem .....	40
2.6	Disoluční test .....	41
2.6.1	Příprava disolučního média.....	41
2.6.2	Disoluční zkouška .....	41
2.7	UV-VIS spektrometrie .....	43
2.8	Vyhodnocení disolučního profilu.....	43
3.	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	44
3.1	Sestavení kalibrační přímky TH v médiu o pH 1,2 .....	44
3.2	Sestavení kalibrační přímky pro TH v kyselém médiu pH 1,2 s obsahem 40 obj.% alkoholu.....	45
3.3	Formulace F1 .....	46
3.4	Formulace F2 .....	48
3.5	Formulace F3 .....	50
4.	ZÁVĚR.....	52
5.	SEZNAM ZDROJŮ.....	54

## SEZNAM ILUSTRACÍ A OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1:</b> Typy matricových tablet, převzato z: [6] .....	16
<b>Obrázek 2:</b> Průřez tablety s hydrofilní maticí, převzato z: [10] .....	17
<b>Obrázek 3:</b> Polymerní nerozpustná matrice, převzato z: [3] .....	18
<b>Obrázek 4:</b> Schéma procesu 3D tisku, převzato z: [24] .....	21
<b>Obrázek 5:</b> Grafické znázornění různých technologií 3D tisku, převzato z: [25] .....	22
<b>Obrázek 6:</b> Tlaková mikrostříkačka (PAM), převzato z: [27] .....	23
<b>Obrázek 7:</b> Schématické znázornění Fused Deposition Modeling (FDM), převzato z: [27][28] .....	24
<b>Obrázek 8:</b> Příklady špatného potahování tablet, převzato z: [37] .....	26
<b>Obrázek 9:</b> Proces tvorby filmu vodné disperze polymeru, převzato z: [39] .....	28
<b>Obrázek 10:</b> Obrázek válcové nádoby s vratným válcem, převzato z: [59] .....	33
<b>Obrázek 11:</b> Schéma přístroje s průtokovou celou, převzato z: [51] .....	34
<b>Obrázek 12:</b> Forma pro lisování s vylisovanou matricovou tabletou .....	39
<b>Obrázek 13:</b> Ruční lis s lisovací formou .....	39
<b>Obrázek 14:</b> 3D tiskárna potahující matricovou tabletu materiálem PVA .....	40
<b>Obrázek 15:</b> Potažené matricové tablety materiálem PVA .....	40
<b>Obrázek 17:</b> Disoluční aparatura SOTAX AT 7 Smart .....	42
<b>Obrázek 18:</b> Matricové tablety v košíčkách po 18 hodinách disoluce .....	42
<b>Obrázek 19:</b> Matricové tablety po disoluční zkoušce .....	43
<b>Obrázek 20:</b> Kalibrační přímka (pH = 1,2 – bez alkoholu) – závislost absorbance na koncentraci TH .....	44
<b>Obrázek 21:</b> Kalibrační přímka (40% alkohol) - závislost absorbance na koncentraci TH ...	45
<b>Obrázek 22:</b> Disoluční profily formulace F1 .....	46
<b>Obrázek 23:</b> Původně potahované matricové tablety po disolučním testování – již bez potahu .....	47
<b>Obrázek 24:</b> Disoluční profily formulace F2 .....	48
<b>Obrázek 25:</b> Disoluční profily formulace F3 .....	50

## SEZNAM TABULEK:

<b>Tabulka 1:</b> Složení matricových tablet (uvedeno v hmotnostních %)	38
<b>Tabulka 2:</b> Koeficient determinace ( $R^2$ ) pro disoluční profily F1 formulace proložené modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2)	46
<b>Tabulka 3:</b> Výsledek regresní analýzy disolučních profilů formulace F1, proloženo modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2)	47
<b>Tabulka 4:</b> Koeficient determinace ( $R^2$ ) pro disoluční profily F2 formulace proložené modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2)	48
<b>Tabulka 5:</b> Výsledek regresní analýzy disolučních profilů formulace F2, proloženo modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2)	49
<b>Tabulka 6:</b> Koeficient determinace ( $R^2$ ) pro disoluční profily F3 formulace proložené modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2)	50

## SEZNAM ZKRATEK

API	aktivní farmaceutická složka
TH	tramadol hydrochlorid
AM	aditivní výroba
GIT	gastrointerstinální trakt
PVA	polyvinylalkohol
FDM	fused deposition modeling
PAM	proces 3D tisku z fúzovaného vlákna bez tavení
CIJ	inkoustový tisk
SSE	extruze polotuhých materiálů
LOM	laminated object manufacturing
SLS	selective laser sintering
DMLS	direct metal laser sintering
SLA	stereolitografie
ADD	alcohol-induced dose dumping effect

## ÚVOD

Interakce alkoholu a léků je závažný a v našem životě velmi častý problém. Spotřeba alkoholu je celosvětově velmi vysoká. Alkohol patří mezi tlumivé látky stejně jako například barbituráty, organická rozpouštědla (toluen) nebo opiáty. Kombinace alkoholu s určitými látkami vede k zesílení tlumivého efektu. To může způsobit negativní účinky zejména na centrální nervový systém. Příkladem látek, které interagují s alkoholem, jsou antidepresiva, opiáty, benzodiazepiny, antipsychotika, barbituráty nebo antialergetika. V krajních případech může interakce léčiva s alkoholem způsobit předávkování a riziko těžkých otrav nebo až smrt.

U lékových forem s prodlouženým uvolňováním léčiva vlivem alkoholu může dojít k předčasnému nebo nekontrolovatelnému uvolňování účinné látky z tablety. Tento jev se nazývá tzv. alcohol- induced dose dumping efekt. Tento efekt můžeme omezit potažením tablety vhodným potahovým materiálem, který bude odolný vůči alkoholu. Toho lze dosáhnout klasickými průmyslově používanými metodami, anebo pomocí metody 3D tisku. Aplikace 3D tisku se ve spojení s farmacií a výrobou léčiv neustále vyvíjejí a metody se zdokonalují. Hlavním přínosem 3D tisku v oblasti farmaceutické technologie je individualizace terapie (léčiva „na míru podle stavu pacienta“) a možnost přípravy modifikovaných a netradičních lékových forem. [1]

Tato bakalářská práce se zaměřuje na matricové tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva. Jako modelová účinná látka byl použit tramadol hydrochlorid. Správným výběrem a poměrem jednotlivých pomocných látek, tzv. excipientů, lze efektivně ovlivnit uvolňování účinné látky z matricové tablety. [2]

Cílem této bakalářské práce bylo připravit hydrofilní, lipofilní a směsné matricové tablety s účinnou látkou tramadol hydrochlorid, prostudovat jejich disoluční chování v kyselém a hydro-alkoholickém médiu a vyhodnotit vliv alkoholu na rychlost uvolňování léčiva. Poté formulace matricových tablet potáhnout polymerním materiálem PVA metodou 3D tisku a následně vyhodnotit vliv potahu na „alcohol- induced dose dumping“ efekt.

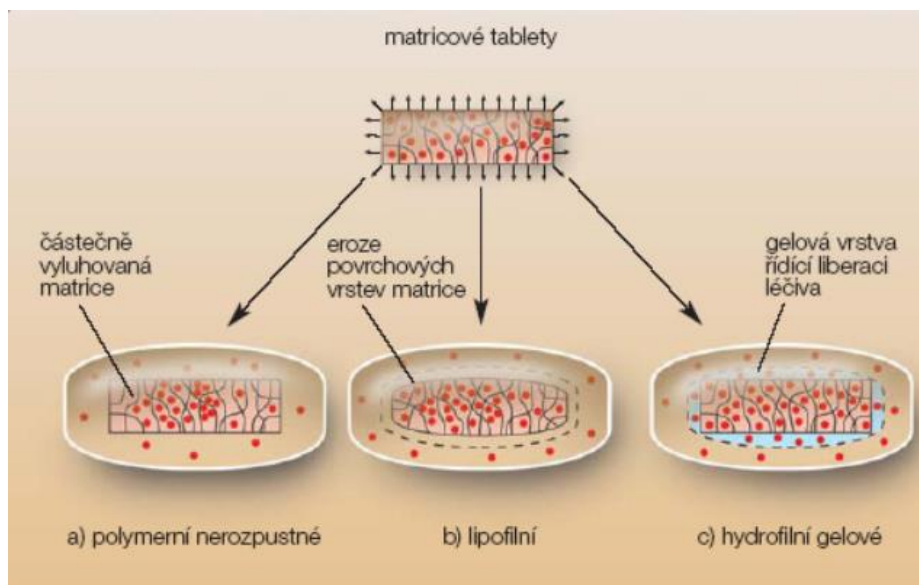
# 1. TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 Matricové tablety s řízeným uvolňováním

Pojem „řízené uvolňování léčiva“ se v mezinárodním názvosloví objevuje od 70. let 20. století, kdy nahradil a významově rozšířil dříve užívaný termín „prodloužené uvolňování“. Lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva jsou vyrobeny takovým postupem a v takové formě, aby zabezpečily terapeutickou hladinu léčivé látky po požadovaný časový interval. [3]

Formulace s řízeným uvolňováním léčiva se podává lokálně nebo systémově. Rychlost a doba uvolňování účinné látky závisí zejména na vlastnostech nosného polymeru. [4] Fyziologické podmínky, které mohou ovlivňovat řízené uvolňování, jsou zejména pH, lipofilní emulze, potrava a vyšší koncentrace střevních solubilizátorů, jako je například lecitin. [5] Lékové formy s řízeným uvolňováním se dělí na formy s prodlouženým, zpožděným a pulzním uvolňováním. Zpožděné a pulzní uvolňování léčivé látky patří mezi diskontinuálně řízené uvolňování léčiva. Léčivo se uvolňuje až po určité době od podání léku a využívá denních a nočních biorytmů. Při pulzním uvolňování se léčivo uvolňuje v tzv. pulzech. Využívá se v případě, kdy je potřeba podávat léčivo v přesně určených krátkých intervalech. To lze uplatnit např. u pacientů, kteří si aplikují inzulin. Pro vstřebávání léčivých látek, které se rozkládají v kyselém prostředí žaludku, dráždí žaludeční sliznici nebo vzbuzují zvracení, se uplatňuje zpožděné uvolňování. Zpožděné uvolňování zajišťuje, aby se absorpce léčiva uskutečnila ve střevním traktu. [3] [6] [7] [8]

Základem tablety s prodlouženým uvolňováním je obvykle matrice, která zpomaluje rozpouštění a dávka se uvolňuje požadovaným mechanismem a řízenou rychlostí. Prodloužené uvolňování léčiva lze zajistit různými druhy matrice nebo také obalem zpomalujícím rozpouštění. [3] Matricové tablety s prodlouženým uvolňováním působí jako jeden celek, kde záleží na vlastnostech nosné pomocné látky a léčivé látky. Matricové tablety se mohou dělit podle nosného pomocného polymeru na lipofilní, hydrofilní gelové a nerozpustné viz obr. 1. Matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva si v posledních letech získaly velkou oblibu díky snížení frekvence dávkování. Mezi další pozitiva patří minimalizování lokálních a systémových vedlejších účinků, zlepšení účinnosti léčby a lepší využití účinné látky. Matrice zvyšují stabilitu léčiva tím, že chrání aktivní látku před hydrolyzou a dalšími změnami v gastrointestinálním traktu. [3] [6]



**Obrázek 1:** Typy matricových tablet, převzato z: [6]

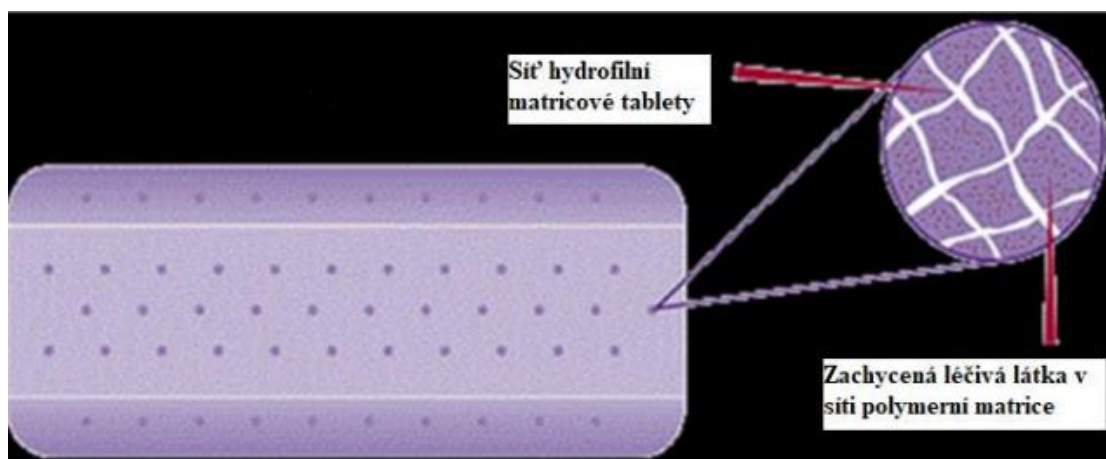
### 1.1.1 Hydrofilní gelové matrice

Hydrofilní gelové matrice obsahují nosné hydrofilní polymery, karbomery a další pomocné nosné látky (želatina, přírodní gummy). Hydrofilní polymery jsou zejména celulózové deriváty, příkladem může být methylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa nebo hydroxyethylcelulosa. [3][9]

Hydrofilní matricová tableta se v kontaktu s vodným prostředím nebo se šťávami GIT zvlhčuje a uvolňuje se počáteční dávka účinné látky z povrchu tablety (obr. 2). Tím je dosaženo terapeutické koncentrace v krevní plazmě. Současně se polymer na povrchu tablety začíná hydratovat a vytváří nabobtnalou vrstvu gelu. Tímto procesem začíná řízené uvolňování. Ochranná vrstva gelu umožňuje vodě nepřetržitě pronikat do tablety, aniž by se tableta rozpadla. Původní gelová vrstva se rozpouští, nahrazuje ji vrstva další, nová, která musí být pevná, aby zpomalovala difúzi a udržovala celistvost tablety. Koncentrace polymeru, chemická struktura a viskozita polymeru jsou faktory, které ovlivňují konzistenci povrchového gelu. [6] Proces a rychlost uvolňování závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech účinné látky a pomocných látek, na pevnosti tablety a její hydrataci.



Výhodou hydrofilních matric je jejich jednoduchá technologie přípravy. Uvolňování léčiva je minimálně závislé na fyziologických proměnných. Mezi nevýhody hydrofilních matric patří možná degradace a reakce aktivní látky s monomery nebo se zesíťnými látkami. Rychlost uvolňování léčiva se postupně snižuje se zmenšujícím povrchem tablety a snižující se koncentrací léčiva v tabletě. [9]



**Obrázek 2:** Průřez tablety s hydrofilní matricí, převzato z: [10]

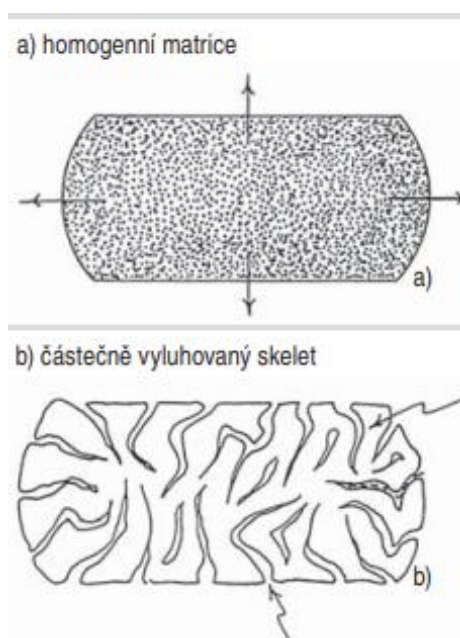
### 1.1.2 Lipofilní matricové tablety

Lipofilní matrice se vyrábí přímým lisováním, válcovým zhutněním nebo tavnou granulací. Lipofilní matrice obsahuje olej nebo vosk, mezi nejpoužívanější patří hydrogenované rostlinné oleje, sójový olej, bavlníkový olej, mikrokrystalický vosk a karnaubský vosk. [9]

Léčivá látka je rozptýlena v nosiči, uvolňování léčiva probíhá na základě eroze nebo zmenšování tablety díky hydrolýze a rozpouštění tuků a vosků. To se děje díky enzymům a změnám pH v GIT. Lipofilní matrice obsahují dále pomocné látky, které ovlivňují rychlost uvolňování léčiva. Řadí se mezi ně solubilizátory, modifikátory pH, lubrikanty a disintegranty. Ke zvýšení rychlosti rozpouštění účinných látek se využívají solubilizátory (např. polyethylenglykol), povrchově aktivní látky a modifikátory pH. [3] [6]

### 1.1.3 Polymerní nerozpustné matrice

Polymery nerozpustných matric mají pórovitou strukturu, která vytváří tzv. skelet, ve kterém je dispergovaná účinná látka viz obr. 3. Tento skelet napomáhá ke zpomalení uvolňování léčivé látky v GIT. Základní látkou tvořící skeletové matrice jsou nerozpustné polymery (např. polyvinylchlorid, polystyren nebo polyethylen). Rychlost uvolňování léčiva z matrice závisí především na pórovitosti matrice. Rychlost uvolňování lze ovlivnit přidáním hydrofilních pomocných látek, tzv. excipientů, koncentrací léčivé látky nebo rozpustností léčiva. Nerozpustné látky nebo také lipofilní látky snižují smáčivost tablety, to má za důsledek snížení rychlosti uvolňování léčivé látky. [3] [6]



**Obrázek 3:** Polymerní nerozpustná matrice, převzato z: [3]

## 1.2 3D tisk

Technologie 3D tisku, označovaná také jako aditivní výroba (AM), se poprvé objevila v 80. letech 20. století. Jejím spoluzakladatelem je Charles Hull, který v roce 1986 získal patent na SLA 3D tiskárnu vytvářející objekty postupným vytvrzováním polymerů pomocí UV laseru a fotopolymeru. [11]

3D tisk je technologie rychlého prototypování. V současné době má mnoho využití zejména v oborech jako stomatologie, stavebnictví, automobilový průmysl a letectví. V lékařských oborech a ve farmacii se 3D tisk uplatňuje teprve od 21. století. [12]

Podstatou této metody je nanášení jednotlivých po sobě jdoucích vrstev výchozího materiálu, kterým může být například termoplastický polymer. Ve farmacii nejběžnější a nejvíce používaná metoda se nazývá Fused Deposition Modeling (FDM). [13] Proces výroby 3D tištěných léků nabízí výhody, jako je možnost individualizace lékové terapie a snadná asociace různých účinných látek. [14]

### 1.2.1 Aplikace 3D tisku v oblasti medicíny a farmaceutické technologie

Přírodní vědy a inženýrství zaznamenaly velký pokrok s nástupem 3D tisku díky možnostem prozkoumávat netradiční geometrie, rychle opakovat konstrukční varianty a připravit relativně jednoduché komponenty zařízení. Jedna ze zásadních aplikací 3D tisku v oblasti farmacie a medicíny je výroba laboratorních předmětů a učebních pomůcek, které pomáhají studentům snadněji pochopit danou problematiku (například i medicínální pomůcky pro ilustraci složitých vědeckých pojmů). [15]

V medicíně má technologie 3D tisku velkou budoucnost v chirurgických aplikacích a modelování orgánových náhrad (například protézy, kostní štěpy, zubní protézy, cévní tkáň, uši, ale i uretické stenty). 3D tištěné struktury mohou pomoci pacientům při revitalizaci a rychlejším zotavení. Mezi další uplatnění 3D tisku v oblasti medicíny patří výroba antimikrobiálních obvazů s přísadou zinku, mědi nebo stříbra, které brání růstu patogenních mikroorganismů, jako jsou bakterie, houby a řasy. [16] Tyto obvazy pomáhají hojit infikované, chronické, pooperační rány a popáleniny. [17]

Revoluci v oblasti medicíny a farmacie mohou přinést nanogely a 3D tištěné hydrogely, které našly uplatnění v terapeutických implantátech, prsních náhradách a v léčbě rakoviny. 3D tištěné hydrogely jsou považovány za novou generaci hydrogelů schopných nejen

usnadňovat fyzickou podporu buněk, ale také podporovat buněčnou proliferaci, buněčnou diferenciaci i řízené uvolňování terapeutických látek a buněčných regulačních faktorů. 3D tištěné terapeutické implantáty používají různé typy materiálů, jako jsou kovy a polymery. To umožňuje zejména velkou flexibilitu při konstrukci implantátu (lepší přizpůsobení a velká škála různých tvarů ve srovnání s běžnými implantáty). [18] Nanogely připravené 3D tiskem se používají při lokálních onemocněních, hojení ran, regeneraci tkání/orgánů a detoxikaci. 3D tištěné nanogely také umožní rychlé vytvoření prototypů měkkých anatomických modelů pro předoperační chirurgické vyšetření pro kardiovaskulární, viscerální a neurologické operace. [1]

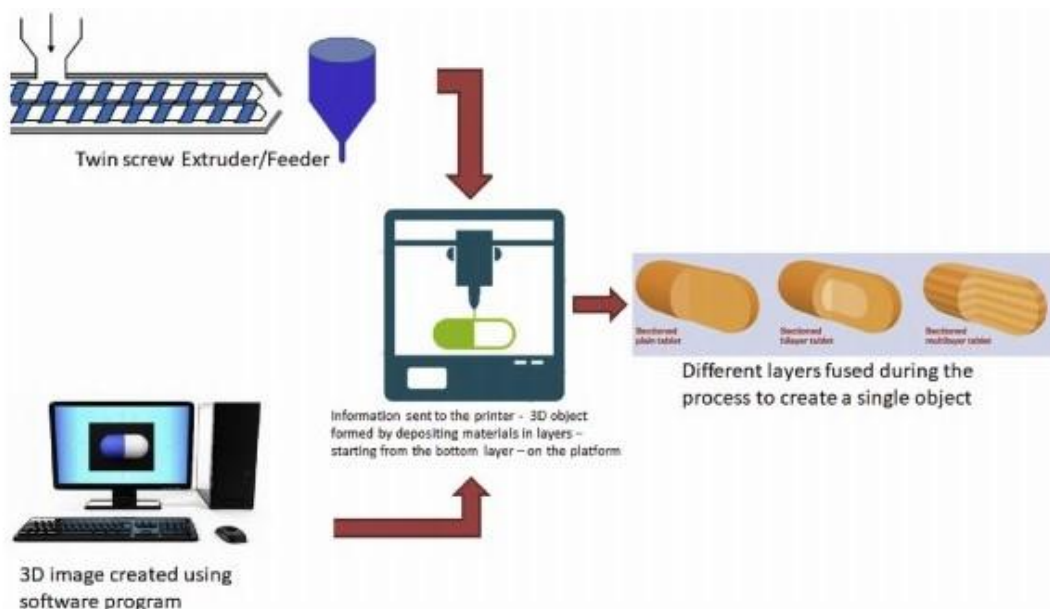
3D tisk ve farmacii má hlavní využití v klinických fázích výzkumu nových léčiv a v personalizované medicíně. Ve farmaceutickém průmyslu mnoho nově vytvořených léčiv nesplňuje parametry pro preklinický výzkum, kde je třeba zformulovat léčivo do lékové formy s vhodnými vlastnostmi. U léčiv, které splní požadavky pro preklinický výzkum, nastává fáze klinického hodnocení, kde je hlavním cílem u nové lékové formy zajistit snadné podání, biodostupnost a flexibilitu. Klasické výrobní postupy dále mají nízkou flexibilitu dávek a vysoké počáteční investice. Technologie 3D tisku snižuje náklady oproti klasickým výrobním postupům a urychluje celkový vývoj. Při přípravě personalizované medicíny lze 3D tisk považovat za metodu „par excellence“. 3D tisk dokáže efektivně ovlivnit parametry výsledné lékové formy, např. typ uvolňování a dávku léčiva, kompartmentalizaci více léčiv, tvar, velikost, anebo barva lékové formy. [19] Perorální lékové formy, které se vyrábí průmyslově metodou přímého lisování, neumožňují individualizaci terapie. Přímé lisování zahrnuje řadu chemických postupů, mezi které patří mletí, míchání, anebo granulace. Léčivá látka se z perorálních lékových forem uvolňuje například erozí, difúzí nebo jinými chemickými mechanismy. [20] [21]

Je důležité zmínit, že momentálně dostupné technologie 3D tisku nemohou s ohledem na rychlost a cenu výrobku konkurovat klasickým technologiím pro hromadnou výrobu. 3D tisk nabízí individuální design přizpůsobený pacientovi a výrobu farmaceutických produktů „na míru“. Bere se v úvahu věk, pohlaví a především stádium nemoci. [22] Nevýhodou 3D tisku je například špatná kompatibilita rozpouštědel s různými materiály, které lze vytisknout. Dále bývá problém při výběru vhodného tiskového procesu pro požadovanou chemickou aplikaci. [15] Většina polymerů používaných při 3D tisku vyžaduje použití vysokých teplot nebo rozpouštědel, aby se polymer roztavil nebo rozpustil. Mezi příklady takových polymerů patří polykaprolakton nebo kyselina polymléčná. [16] Některé techniky 3D tisku vytvářejí

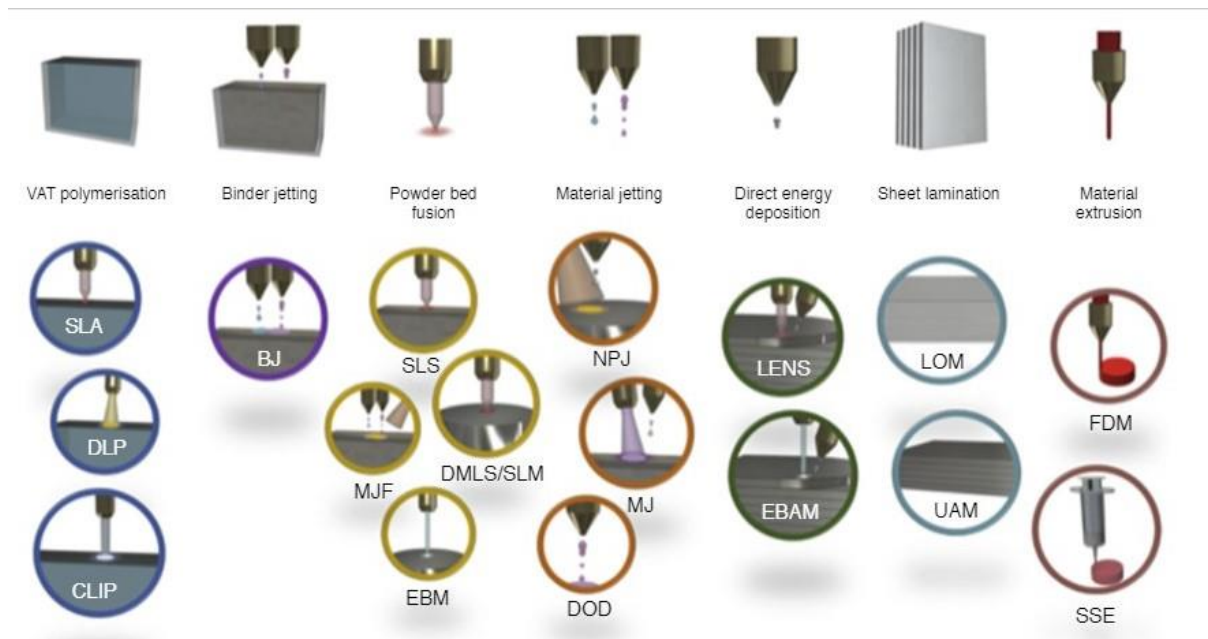
u tištěných výrobků drsný povrch, případně jiné špatné mechanické vlastnosti, se kterými se musí počítat při následné finální úpravě. [23]

### 1.2.2 Techniky 3D tisku

Léčivý přípravek (nebo jakýkoliv jiný výrobek) se pomocí metody 3D tisku vyrábí ve třech krocích (obr. 4). V prvním kroku se navrhuje a modeluje předloha/vzor pomocí softwarového programu. Obvyklým formátem je stereolitografický soubor, který popisuje geometrii povrchu výrobku. Ve druhém kroku se stereolitografický soubor zpracovává softwarem, který výrobek rozloží do několika vrstev a určí dráhu pohybu tiskové hlavičky. V tomto kroku je možné nadefinovat výšku jednotlivých vrstev, počet stěn, hustotu a geometrii výplně modelu. Ve třetím kroku výsledný soubor obsahuje souhrn tzv. G kódů. [19] Následné tisknutí léku probíhá formou nanášení materiálů do vrstev nad sebou. Probíhají zde i další operace jako například sušení, slinování nebo leštění. Jednotlivé vrstvy se během procesu spojí v jeden celek. V následujících odstavcích jsou popsány některé druhy technik 3D tisku (obr. 5). [24]



**Obrázek 4:** Schéma procesu 3D tisku, převzato z: [24]



**Obrázek 5:** Grafické znázornění různých technologií 3D tisku, převzato z: [25]

### 1.2.3 Inkoustový tisk

Při aplikaci metody inkoustového 3D tisku (PolyJet) je léčivo rozpuštěno ve vhodném rozpouštědle. Roztok je následně smíchán s pomocnými látkami pro okamžité nebo prodloužené uvolňování a s polymerním gelem. Vzniklá homogenní pasta je převedena do 3D tiskárny a tiskem vzniká produkt požadovaného objemu a tvaru. Inkoustový tisk lze rozdělit na nepřetržitý inkoustový tisk (CIJ) a inkoustový tisk typu drop-on-demand (DoD). [24]

### 1.2.4 Práškový tisk

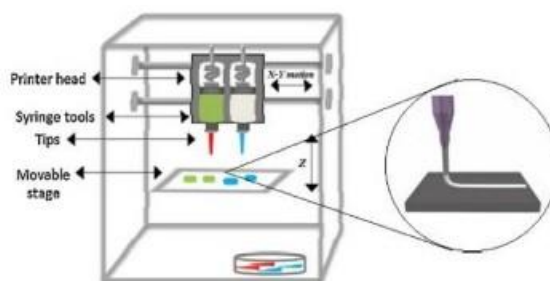
Práškový tisk je metoda 3D tisku, která patří do skupiny inkoustových tisků. Inkoustový paprsek nastříkává v malých kapičkách formulaci léčiva a pojiva na práškové lože. Kapičky mají přesně určenou velikost. [24] Práškové lože je tvořeno vrstvou pevných částic o velikosti 50 až 100  $\mu\text{m}$ . Po vytvoření 3D modelu se objekt tepelně upraví a navázaný prášek, který slouží jako podpůrný materiál se následně odstraní. [11] [26]

Hlavní výhodou tohoto tisku je, že léčivo může být v kapalně fázi. Navíc lék nebo pojivo mohou být nastříkány jako roztok nebo suspenze. [24]

### 1.2.5 Nozzle-Based Deposition

Tato metoda 3D tisku pracuje s pevnými látkami, které jsou smíchány s pojivem a následný 3D tisk probíhá přes trysku řízenou počítačovým programem. Tisk vytváří drsný, nepravidelný a vysoce porézní povrch vyráběného produktu.

Do této skupiny patří technika pressure-assisted microsyringes (PAM), která taví horkou rmpolymerních roztoků a disperzí. Výhoda PAM oproti jiným procesům je v možnosti pracovat nepřetržitým tokem a při pokojové teplotě. Jistou nevýhodou vytváří rozpouštědla, která bývají často toxická a způsobují ztrátu stability určitých API. Technika využívá polysacharidy, lipidy i bílkoviny. Mezi polysacharidy využívané v této metodě patří např. chitosan. [24][27][28]



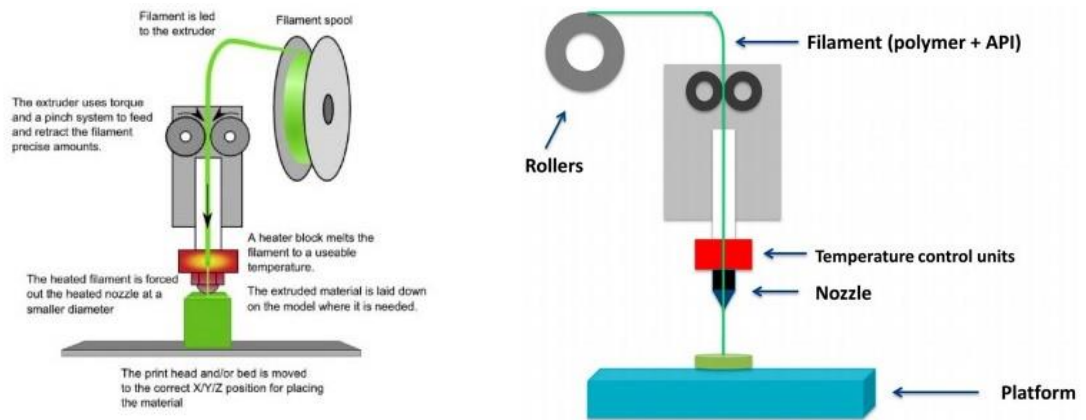
**Obrázek 6:** Tlaková mikrostříkačka (PAM), převzato z: [27]

### 1.2.6 Fused Deposition Modeling - FDM

FDM je metoda založená na extruzi z taveniny viz obr. 7. V současné době patří k finančně dostupným a často používaným technologiím 3D tisku. Technologie FDM využívá termoplastické polymery, jako je kyselina polymléčná (PLA) nebo polyvinylalkohol (PVA). Tryska je naprogramována na teplotu, která je vyšší než teplota tání materiálu. Příslušný použitý polymer se roztaví a vytlačuje se přes pohyblivou trysku. Usazuje se ve vrstvách ve formě jemných vláken. Po vytvoření první vrstvy se vytlačovací hlava posune nahoru o naprogramovanou vzdálenost, aby vytvořila následující vrstvu. Tisková hlava se pohybuje v soustavě x, y a z. Vrstva vzniklého vytištěného polymeru se nechá zatuhnout, aby vznikl tvar, který byl navržen v počítači.

Výhodou FDM oproti ostatním technikám 3D tisku je široká flexibilita, rychlost a nízké pořizovací náklady.

Mezi některé nevýhody patří omezené možnosti termoplastických materiálů s dobrými viskozitními vlastnostmi taveniny a nemožnost použití některých API kvůli vysokým teplotám procesu. Proto je nevhodná pro termolabilní látky. [19] [24] [28] [29] [30] [31]



**Obrázek 7:** Schématické znázornění Fused Deposition Modeling (FDM), převzato z: [27][28]

### 1.2.7 Extruze polotuhých materiálů – SSE

Technologie SSE tisku spočívá v extruzi polotuhých materiálů. Extrudovaný materiál je pneumaticky nebo mechanicky protlačován jehlou, ukládán do vrstev podobně jako v případě FDM. U metody SSE není nutná příprava vlákna nebo použití vyšších extruzivních teplot, jak je tomu u metody FDM. Je důležité sledovat optimalizaci a hodnocení reologických vlastností tištěného materiálu - viskozita a viskoelastické vlastnosti. [28] [32] [19]

### 1.2.8 Stereolitografie – SLA

Tato metoda je založena na řízeném tuhnutí tekutých fotopolymerizačních materiálů, které jsou schopny po ozáření laserem o příslušné vlnové délce tuhnout. Laser je řízen počítačem a pohybuje se v přesně definovaných drahách. Poté, co je dokončena první vrstva, platforma se zvedne o příslušnou výšku vrstvy a laser osvětluje další vrstvu tekutého materiálu. Po odvodnění a vymytí přebytečné pryskyřice se získá požadovaná struktura. Pro zlepšení mechanických vlastností se používá UV záření.

Značnou výhodou má tato technologie v možnosti zakomponování vysoké koncentrace léčiva do matrice. Musí však být splněn předpoklad vzájemného mísení s fotopolymerem. Nevýhodou je možnost využití malého spektra fotopolymerizujících pomocných látek. Ty musí vyhovovat požadavkům regulačních agentur. [19] [33]



### 1.2.9 Selektivní laserové sintrování – SLS

Selektivní laserové sintrování (slinování) je metoda, která se velmi podobá technologii tryskání pojiva. Oproti této technologii nejsou vrstvy práškového materiálu spojeny pojivem, ale slinuty pomocí laserového paprsku. Ten materiál natavuje a slinuje. Různého stupně slinutí lze dosáhnout změnou energie dodávané laserovým paprskem nebo rychlostí jeho pohybu. Z farmaceuticky akceptovatelných látek vhodných pro tuto technologii lze použít vosky, polymery nebo kopolymery jako jsou polyvinylalkohol a metakryláty. Slinutí lze zajistit i přidávkou vysoce absorbující látky nebo snížením množství potřebné energie.

Technologie SLS tisku byla ve farmaceutické technologii použita např. na přípravu tablet obsahujících paracetamol. [19] Z podstaty technologie vyplývá i omezená možnost použití světlocitlivých a termolabilních látek. [19] [34] [25] Limitujícím faktorem této techniky je omezená schopnost materiálu absorbovat potřebné množství energie, které je nutné pro slinutí v určitém teplotním intervalu. [19]

### 1.3 Potahování 3D tablet

První záznamy o obalování tablet jsou datovány do období mezi 9-11. stoletím. K obalování byly používány měděné pánve zavěšené nad ohněm. Z důvodu hořké chuti se léčivo obalovalo například pomocí rostlinného slizu, medu nebo cukru. [35]

Nejčastěji se potahují pevné (tuhé) lékové formy. Kromě tablet je možno potahovat i jiné lékové formy. Příkladem mohou být tobolky, mikročástice, granuláty nebo pelety. Tuhé lékové tablety se obalují zejména kvůli estetickým, technologickým a terapeutickým důvodům. Mezi estetické důvody patří zlepšení vzhledu přípravků a především maskování nepříjemné chuti a vůně. Zvýšení mechanické odolnosti, omezování degradace léčiva v žaludku nebo zvyšování stability pro ochranu léčiva před vnějším prostředím patří mezi technologické důvody. Jasným terapeutickým důvodem je snadné polknutí tablety nebo řízené uvolňování. [35] [36]

Při uvolňování účinné látky z potahované lékové tablety záleží na tloušťce nanesené obalové vrstvy, druhu a množství přidaného zvláčňovače, typu použitého potahovaného materiálu a interakci mezi obalem a účinnou nebo pomocnou látkou. [35] [36] Při nesprávném potahování tablet může docházet k různým problémům (obr. 8). Tablety mohou vykazovat nežádoucí vlastnosti: (1.) lepivost tablet, (2.) vrásčitý povrch, (3.) lámavost tablet, (4.) eroze povrchu tablety, (5.) odlepení povrchového filmu tablet, (6.) špatné zbarvení tablet, (7.) štěpení / eroze okrajů tablet, (8.) odbarvování tablet, (9.) odlišné zbarvení každé tablety. [37]



**Obrázek 8:** Příklady špatného potahování tablet, převzato z: [37]

Obalování tablet se nejčastěji provádí v obalovacích bubnech nebo ve fluidních aparaturách. Podle svých specifických vlastností se rozlišují tři typy obalovacích bubnů: válcový, perforovaný a vertikální. Při obalování pevných lékových forem v bubnech závisí kvalita výsledného produktu zejména na efektivitě sušení. Vyšší efektivitu lze docílit zvýšením teploty nebo zvýšením rychlosti otáčení bubnu. [35] [36] [38]

Dle použité výrobní technologie rozlišujeme:

- Cukerné obalování - dražování
- Filmové obalování - potahování
- Suché obalování

Každá metoda má svůj určitý postup a každá metoda se používá pro jinou lékovou formu. Pro výrobu obalených tablet je možné použít všechny tři zmíněné metody. Pro obalené tobolky, peletky nebo granuláty je nutno použít pouze technologii filmového obalování. [35] [36]

### **1.3.1 Cukerné obalování**

V prvním kroku se vytvoří izolační vrstva na jádře, která slouží jako bariéra proti vlhkosti. Následuje vytvoření krycí vrstvy, která je ze suspenze síranu vápenatého, uhličitanu vápenatého a mastku. Suspenze je uložena v roztoku sacharózy s arabskou želatinou při teplotě 60-70 °C. Krycí vrstvou se zaobalí hrany jader, což umožní jejich pravidelnější rotaci ve výrobním zařízení a rovnoměrné nanášení dalších obalových vrstev. Dalším nanášením obalových vrstev se vyplní nerovnosti obalu a vytvoří se hladký povrch. Konečný vzhled obalené tablety se získává barvením a leštěním obalu tablety. [35] [36]

### **1.3.2 Filmové obalování - potahování**

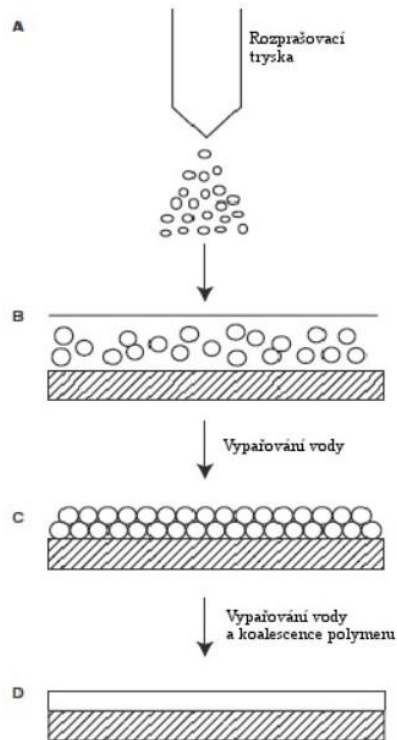
Jedná se moderní způsob výroby obalených léčivých přípravků. Na povrch jádra je nanesen lehký, tenký, stejnoměrný film. Mezi výhody této technologie patří vytvoření tenkého filmu, tím pádem i menší spotřeba obalovacího materiálu. Výrobní proces je možno automatizovat. Rozlišují se dva druhy filmového obalování, které jsou níže blíže popsány. [35] [36] [38]

### **1.3.3 Filmové obalování - tvorba obalu z organického roztoku polymeru**

Po nástřiku roztoku na povrch jader se rozpouštědlo odpařuje a koncentrace polymeru se zvyšuje. Koncentrace polymeru narůstá až do té doby, dokud se molekuly polymeru přestanou pohybovat a vytvoří se film. Mezi nevýhody této metody patří bezpečnostní rizika, vysoká cena rozpouštědel i zařízení a zejména negativní dopad na životní prostředí. [35] [36] [38]

### **1.3.4 Filmové obalování - tvorba obalu z vodní disperze polymeru**

V disperzi se polymer nachází ve formě jednotlivých oddělených částic (obr. 9). Tyto částice se k sobě během tvorby filmu musí přiblížit, splynout a vytvořit kontinuální vrstvu. Díky tvorbě obalu z vodné disperze je toxikologická inertnost rozpouštědla a zátěž na životní prostředí velmi nízká. Značnou nevýhodou může být například mikrobiální kontaminace, pomalejší proces sušení, citlivost procesu nebo přítomnost vody, která může ovlivnit stabilitu citlivých léčivých látek. [35] [36] [38]



**Obrázek 9:** Proces tvorby filmu vodné disperze polymeru, převzato z: [39]

### 1.3.5 Suché obalování

Při technologii suchého obalování se nanáší obalovací médium ve formě prášku nebo granulátu bez použití rozpouštědla. Jádra jsou poté zahříváním ošetřena tak, aby vznikl požadovaný obal. Suché obalování se používá zejména pro léčivé látky citlivé na vlhkost. Uvedená metoda má značná pozitiva, mezi která patří dlouhá životnost obalu, snížené výrobní náklady a téměř 100% využití obalového materiálu. S tím je úzce spjatá i menší časová náročnost a nižší spotřeba energie. [35] [36]

## 1.4 Alcohol-induced dose dumping effect

Konzumace alkoholických nápojů je v dnešní době nedílnou součástí životů mnoha lidí. Alkohol má podobné účinky jako anestetika, která navazují stav uvolnění, amnézii, sníženou odpovědnost až bezvědomí. Alkohol v lidském těle zvyšuje prostupnost sliznic, průtok krve do žaludku a střev. Alkohol může změnit rychlost a rozsah absorpce léčiva a následně ovlivnit farmakokinetický profil léčiva. [40]

Díky přítomnosti alkoholu v GIT může být mechanismus uvolňování léčiva z lékových forem s řízeným uvolňováním změněn nebo zcela ztracen. Rychlé uvolňování léku v krátkém časovém intervalu může způsobit vysokou kontrakci léku v krvi (Alcohol-Induced Dose Dumping Effect – ADD). V závislosti na terapeutickém indexu, farmakokinetice a terapeutické indikaci aktivní farmaceutické substance (API) mohou vzniknout kritické vedlejší účinky. Lékové formy s prodlouženým uvolňováním obsahují větší množství API než tablety s okamžitým uvolňováním. Proto jejich kinetika rozpouštění v přítomnosti alkoholu musí být testována. [41] Pokud je léková forma užívána v kombinaci s alkoholem, uvolňování léčiva z lékové formy i absorpce léčiva v organismu se může okamžitě zrychlit, což vede k předávkování. Předávkování může být doprovázeno útlumem, zhoršeným dýcháním, hypoxií až smrtí. Pokud jde o neopioidní léky, alkohol může zvýšit sedaci (prostřednictvím synergických interakcí), snížit motorické dovednosti a může vést k ortostatické hypotenzi.

Po perorálním podání léčiva současně s ethanolem, se hlavní část léčiva okamžitě rozpustí v žaludku. Po dostatečné retenční době se celé množství rozpuštěného léčiva nekontrolovaně posouvá do tenkého střeva, kde dochází k absorpci. Obecně nástup intestinální absorpce léčiva závisí hlavně na rychlosti vyprazdňování žaludku, která se může u zdravých jedinců individuálně lišit od 120 do 180 minut nalačno. Studie ukázaly, že v *in vitro* podmínkách je nezbytná disoluce v médiu s obsahem alkoholu po dobu 2 h, aby byla napodobena fyziologie žaludku (vyprazdňování) a bylo možno sledovat interakce ethanol-lék. [42] [43]

Alkohol může zvýšit rozpustnost a propustnost matrice nebo potahového materiálu. Díky tomu urychlí uvolňování léčiva a pozmění farmakokinetiku léčivého přípravku. Pokud dojde k těmto krokům, zvýší se plazmatická koncentrace léčiva nad doporučené terapeutické rozmezí. Tyto procesy vedou ke změně účinnosti a k nežádoucím účinkům. [40] Intenzivní zájem o tuto problematiku je spojen s případem PALLADON® z roku 2005. [44] Vlivem alkoholu na uvolňování účinné látky hydromorfonu z přípravku PALLADON® se zabývali autoři studie. [45] V rámci studie bylo podáváno zdravým pacientům 12 mg léčiva

PALLADON® s 240 ml 40 % alkoholického nápoje. Maximální plazmatická koncentrace se zvýšila šestinásobně oproti situaci, kdy je přípravek zapíjen vodou. [45] Tento případ a výsledky dalších studií přinesly nový pohled na lékové formy s prodlouženým uvolňováním účinné látky a odstartovaly celou řadu změn v technologii těchto lékových forem i v nařízeních FDA a EMA. [42]

Požadavky regulačních agentur Evropské unie (EMA) a Spojených států (FDA) na kontrolování léčiv spojené s ADD jsou rozdílné. FDA má zavedené testování v disolučním médiu, které obsahuje 40 obj. % ethanolu. EMA požaduje koncentraci alkoholu v disolučním médiu pouze 20 obj. %. Dosažení 40% koncentrace alkoholu v žaludku je poměrně obtížné, vyžaduje jednorázový příjem 240 ml alkoholického nápoje, který obsahuje 56 obj. % alkoholu. Toto drastické množství se předpokládá pouze v případech u tzv. „záchvatovitého pití“. Koncentrace 20 obj. % ethanolu v žaludečních šťávách je fyziologicky reálnější. [42] [46]

„Dose dumping“ vyvolaný alkoholem je kritickým parametrem, který je třeba vzít v úvahu při navrhování a vývoji formulací s modifikovaným uvolňováním. Některé modifikované pevné lékové formy mohou obsahovat účinné nebo pomocné látky, které jsou vysoce rozpustné v alkoholu. [42] V souvislosti s ochranou lékových formulací vůči alkoholu je třeba analyzovat fyzikální a chemické vlastnosti účinné látky i excipientů. Mezi klíčové vlastnosti patří zejména rozpustnost, smáčivost a bobtnavost. Smáčivost látky závisí na její chemické struktuře a hydrofilní nebo hydrofobní povaze. Čím lepší smáčivost povrchu matrice je, tím vyšší je rychlost penetrace. Dále záleží na mechanických vlastnostech API i pomocných látek a technologii výroby lékové formy. [41] [47]

Mechanická pevnost (tvrdość) finální lékové formy je dalším důležitým faktorem. Závisí na pórovitosti, kompaktnosti složení a na technologii použité k výrobě. Je známo, že kompresní síla silně ovlivňuje tvrdość matricových systémů. Vyšší mechanické pevnosti lze dosáhnout použitím zvýšených teplot a vysokých smykových sil. To má za následek snížení počtu pórů a následně zvýšenou kompaktnost lékové formy. Mechanická pevnost může zabránit zneužívání léku tím, že ztěžuje rozdrčení, žvýkání a rozpuštění. Poměr hydrofilních a hydrofobních skupin léčiva hraje zásadní roli pro chování při rozpouštění v různých rozpouštědlech. Polární molekuly jsou nejvíce rozpustné v polárních rozpouštědlech a nepolární molekuly v nepolárních rozpouštědlech. Rozpustnost ve vodě závisí na schopnosti molekul léčiva vytvářet vodíkové vazby s molekulami vody. Čím vyšší je podíl hydrofilní část molekuly ve srovnání s hydrofobní částí, tím větší rozpustnost má ve vodě. V alkoholu, který

má nižší kapacitu vodíkové vazby než voda, se rozpustnost snižuje. Ethanol je navíc ve srovnání s čistou vodou méně polární. To se odráží v rozdílných dielektrických konstantách. Pokud se do vody přidá ethanol, dojde ke snížení dielektrické konstanty ve vztahu k čisté vodě, a to zapříčiní zvýšení rozpustnosti ve vodě špatně rozpustného léčiva. Naproti tomu u vysoce rozpustných léčiv ve vodě se přidáním ethanolu sníží rozpustnost. Uvolňování léčiva zmatricových systémů je obecně řízeno různými efekty, mezi ně patří penetrace média do matrice, hydratace, bobtnání a difúze léčiva nebo eroze matrice. Rychlost uvolňování léčiva je do značné míry ovlivněna médiem, kterému je matricový systém vystaven. Pokud je polymer tvořící matricový systém rozpustný v alkoholu, matrice se okamžitě začne v alkoholickém prostředí rozpouštět. To vede k rychlému a nekontrolovatelnému uvolňování léčiva. Proto je nutný matricový systém, který odolává vlivu alkoholu a zůstává neporušený během procesu uvolňování léčiva. Hydrofilní polymery jsou široce používány jako pomocné látky pro přípravu hydrofilních matricových systémů s profily s řízeným uvolňováním. [43] [46] [47] [48] [49] [50] Některé z nich jsou nerozpustné v ethanolu a dá se předpokládat, že nebudou ovlivněny při požití léčiva současně s alkoholem. [43] [48] Vzhledem ke své hydrofilní povaze začnou polymery bobtnat při kontaktu s vodou a vytvářet gelovou vrstvu. Uvolňování léčiva je řízeno difúzí přes tuto vrstvu a erozními mechanismy. [49] [46] [47] [50]

## 1.5 Disoluce pevných lékových forem

První zpráva o disoluci je již z roku 1897. O tři roky později byla publikována závislost disoluce léčiva na rychlosti míchání roztoku, teplotě, složení disolučního média a uspořádání disolučního přístroje. [51] Disoluční (rozpouštěcí) studie určuje uvolňování léčiva z lékové formy v předepsané kapalině a v předepsaném čase. [52] Jedná se o jednu z hlavních charakteristik lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva. [51] Disoluční studie se zejména používají k hodnocení kvality léčivých přípravků, ale také pro detekci změn v aktivní farmaceutické složce (API). Jedná se o důležitou lékopisnou kontrolní metodu, která je nezbytná při registraci léku. [53] [54] Metoda se dále může používat ve vývoji nového léčiva, při formulaci nových lékových forem nebo při porovnávání biologické dostupnosti látky u dvou různých lékových forem. [54] Pomalé rozpouštění v tělních tekutinách u látek s prodlouženým uvolňováním limituje množství uvolněné látky pro absorpci a také snižuje množství látky přestupující skrze biologické membrány. [54] Před disolučním testem je důležité určit podmínky (teplotu, rychlost míchání nebo složení disolučního média). [53] [54] Na základě výsledků se hodnotí biologická dostupnost léčivé látky a bioekvivalence generických léků.

Při vývoji nového léčiva se zkouška disoluce využívá i k odhadu chování lékové formy v organismu. [51]

Z průběhu disoluční křivky je možné usoudit například typ uvolňování léčiva, typ řízeného uvolňování nebo mechanismus uvolňování léčiva. Disoluční křivky nejsou lineární, pouze kinetika 0. řádu má lineární závislost. [52]

Faktory, které ovlivňují průběh disoluce, jsou zejména složení a pH disolučního média, rychlost míchání a také teplota. [52] [55] Perorálně podané léky při průchodu v GIT se dostávají do styku s velkým množstvím látek, které mohou mít vliv na absorpci účinné látky. Hodnota pH, která se mění v závislosti na fyziologických vlastnostech daného organismu, má zásadní vliv na rozpustnost a rychlost rozpouštění látky, která postupuje trávicí trubici. [51] [55] Každý orgán má jinou hodnotu pH, například žaludek vykazuje hodnotu pH okolo 1,5- 5; dvanáctník 4,5- 6,5; tenké střevo 6- 7 a tlusté střevo má hodnotu mezi 5,5- 8. Hodnota pH těchto orgánů je dána fyziologickými vlastnostmi, složením a množstvím stravy. Jako disoluční média se používají roztoky, jejichž hodnota pH odpovídá pH těchto orgánů trávicí soustavy. Volba správného disolučního média má co nejpřesněji simulovat pH GIT. Hodnota pH disolučního média se proto volí v rozmezí mezi 1-7. Mezi nejpoužívanější disoluční média patří 0,1 M HCl nebo acetátové a fosfátové tlumivé roztoky o různém pH. Fosfátové pufrů upraví prostředí na požadované pH a současně mají optimální pufrací kapacitu. [53] [54]

Lékopisně určenými disolučními metodami pro perorální pevné lékové formy jsou disoluční přístroje s košíčkem nebo míchadlem, dále přístroje s vratným válcem nebo průtokovou celou. Přístroj s košíčkem nebo míchadlem se ve farmaceutickém průmyslu používá nejčastěji, používá se pro optimalizaci lékových formulací během jejich vývoje nebo pro kontrolu kvality. [56]

### **1.5.1 Disoluční přístroj s košíčkem**

Metoda je vhodná pro testování tablet, které mají tendenci lepit se na dno disoluční nádoby nebo plavat na hladině. Není však vhodná pro dezintegrující tablety. Ty obsahují vločky, které mohou ucpat póry košíčků, což má za následek snížení spolehlivosti výsledků testu. Přístroj je sestaven z hřídele, která je poháněna motorem, na jejímž konci je košíček, kde se nachází testovaná léková forma. Košíček je ponořen v disolučním médiu. Hřídel i košíček jsou nejčastěji vyrobeny z inertního materiálu. [53] [54] [56] [57]

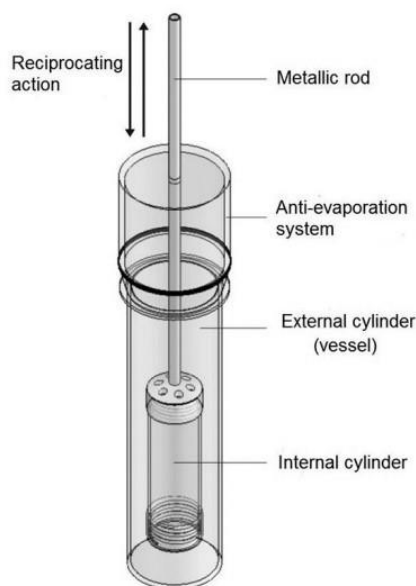


### 1.5.2 Disoluční přístroj s míchadlem

Metoda se používá zejména pro lékové formy, které neplavou nebo se nelepí na sklo nádoby. Disoluční přístroj s míchadlem, nazývaný také jako pádlový nebo pádelkový přístroj, funguje na stejném principu jako disoluční přístroj s košíčkem. Hlavní rozdíl oproti předešlému stroji je, že na konci hřídele má připevněno lopatkové míchadlo. Míchadlo je vyrobeno z nerezové oceli. Léková forma se nachází přímo v disolučním médiu. [54] [56] [57]

### 1.5.3 Disoluční přístroj s vratným válcem

Vratný válec se používá pro testování léčiv se zpožděným uvolňováním a také pro analýzu špatně rozpustných léčiv s okamžitým uvolňováním. Přístroj už je technicky složitější než předchozí dvě metody viz obr. 10. Soustava obsahuje několik válcovitých nádob, přitom v každé je jeden pohybující se vratný válec. Pohyb zajišťuje motor s hnacím zařízením. Dovnitř vratného válce se ukládá zkoumaná léková forma. Dno vratného válce tvoří síto, přes něj může volně protékat disoluční médium s rozpuštěnou léčivou látkou z lékové formy. [58] [59]

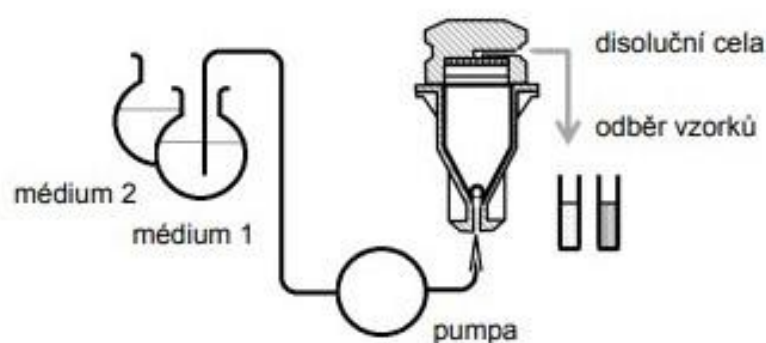


**Obrázek 10:** Obrázek válcové nádoby s vratným válcem, převzato z: [59]

### 1.5.4 Disoluční přístroj průtokovou celou

Tato metoda byla převážně navržena pro špatně rozpustné léčivé látky a pro perorální lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva. Systém se skládá z rezervoáru, který obsahuje disoluční médium a peristaltické nebo pístové pumpy. Ta vhání médium do vertikálně umístěné průtokové cely spolu s léčivou látkou za standartních teplotních podmínek. [51] Průtoková cely

má kuželovitou spodní část a vrchní část je válcovitá. Cela je vyrobena s průhledného nebo inertního materiálu. Zesodu je do cely pumpou vháněno disoluční médium ze zásobníku definovanou rychlostí. Spodní část cely je naplněna malými skleněnými kuličkami. Do této části se umístí zkoumaná léková forma, skleněné kuličky zajišťují laminární tok. Cela je ponořena do vodní lázně, která zajišťuje konstantní teplotu disolučního média. Neustálé proudění média zaručuje nízkou koncentraci léčiva v médiu, jak je tomu v GIT. K přístroji je napojeno několik zásobníků s médii, které mají rozdílné hodnoty pH, takže během testování může docházet ke změně pH a simulaci podmínek GIT. [51] [53] [54] Výše popsané schéma viz obr. 11.



**Obrázek 11:** Schéma přístroje s průtokovou celou, převzato z: [51]

## 1.6 Matematické modely používané k vyhodnocení disolučního profilu

Matematické modely slouží k vyhodnocení disolučního profilu a umožňují tak stanovit mechanismus a rychlost uvolňování léčiva z lékové formy. Z experimentálních dat disolučních profilů lze také zjistit difúzní koeficient nebo poločas uvolnění. Matematické modely jsou odvozené z teoretické analýzy probíhajících procesů a umožňují hlouběji porozumět disolučnímu procesu. Výsledkem disolučního testu je obvykle nelineární disoluční profil, výjimkou je kinetika 0. řádu, která je lineární. Příkladem matematických modelů popisujících nelineární disoluční profil je kinetika I. řádu, Weibullův model, Higuchiho model, Korsmeyer- Peppas model, Hixson-Crowellův model atd. [52] [10] [60]

V rámci mé experimentální bakalářské práce byl k popisu získaných disolučních profilů využit kinetický model I. řádu a empirický Weibullův model.

### 1.6.1 Kinetika I. řádu

První aplikace kinetiky I. řádu v souvislosti s disolučním procesem byla publikována roku 1967 Gibaldim a Feldmanem. Tento kinetický model byl navržen k popisu rychlosti uvolňování léčiva v závislosti na uvolněném množství. To v závislosti na čase klesá, a proto klesá i rychlost uvolňování. [52] [10] [60]

Kinetiku I. řádu lze zapsat pomocí diferenciální rovnice (1) [10] [52]:

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_1 \cdot A_{t(s)} \quad (1)$$

Rovnice (1) popisuje rychlost uvolnění účinné látky v závislosti na množství účinné látky v tabletě  $A_{t(s)}$  v čase  $t$ .

Po separaci proměnných, integraci a úpravě předchozí rovnice (1) lze získat vztah pro lineární závislost množství léčiva v tabletě na čase  $t$  rovnice (2) [10] [52]:

$$\ln A_{t(s)} = \ln A_0 - k_1 \cdot t \quad (2)$$

kde:  $A_0$ ... počáteční množství účinné látky v tabletě

$k_1$ ... rychlostní konstanta

$t$ ... čas

Rovnici (2) lze převést na rovnici (3) popisující rychlost uvolňování účinné látky v závislosti na množství již uvolněné léčivé látky v disolučním médiu  $Q_t$  (1). [52] [10]:

$$A_{t(l)} = A_\infty \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t}) \quad (3)$$

kde:  $A_{t(l)}$ ... množství uvolněného léčiva v čase  $t$

$A_\infty$ ... maximální uvolnitelné množství léčiva v čase  $t = \infty$

Rovnice (3) byla využita pro vyhodnocení experimentálních dat.

### 1.6.2 Weibullův model

Tento matematický model byl popsán roku 1951 Weibullem, následně byl roku 1972 upraven Langebucherem pro popis disolučního profilu média. Weibullův model může být aplikován na všechny druhy disolučních profilů. Je doporučován FDA pro porovnávání disolučních profilů matricových tablet. Weibullův model vyjadřuje následující rovnice (4) [52] [10]:

$$A_{t(t)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot t^n}) \quad (4)$$

kde:  $A_{t(t)}$  ... uvolněné množství léčiva v čase t

$A_{\infty}$ ... maximální uvolnitelné množství léčiva v čase  $t = \infty$

$k_w$ ... konstanta Weibullova modelu

n... parametr charakterizující tvar disoluční křivky

## 2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 Laboratorní přístroje a pomůcky

- Předvažovací váhy PT 210 (Sartorius, Göttingen, Německo)
- Analytické váhy Kern ALT 310-4AM (Kern&Sohn, Balingen, Německo)
- Homogenizátor RETSCH MM200 - Retsch, Haan, Německo
- Ruční lis H-62 - TRYSTOM spol. s.r.o., Olomouc, ČR
- Disoluční aparatura SOTAX AT 7 Smart (SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o., Allschwil, Švýcarsko)
- 3D tiskárna –FFF/FDM –Original Prusa i3 MK3S (Prusa Research s.r.o., Praha)
- UV/VIS spektrometr Agilent 8453 (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Německo)
- Forma pro lisování (PIKE Technologies, Madison, USA)
- Sušárna Memmert Model 600 (Memmert. Schwabach, Německo)
- Lékovky
- Kyvety  $d = 0,5$  cm (Fisher, Mnichov, Německo)
- Běžné laboratorní sklo

### 2.2 Chemikálie

- HCl, 35 % p.a. (Penta, Praha, ČR)
- NaOH (Penta, Praha, ČR; p. a. čistota)
- Ethanol 96 % p. a. (Lach-Ner s.r.o, Neratovice, ČR)
- Destilovaná a redestilovaná voda
- NaCl p. a. (Lach-Ner s.r.o., Neratovice, ČR)
- Tramadol hydrochlorid  $\geq 99$  % (HPLC) (Sigma Aldrich)
- Prosolv® SMCC90 (JRS Pharma, Rosenberg, Německo)
- Kollidon® SR (SIGMA-ALDRICH Co., Německo)
- Compritol® 888 ATO - Gattefossé, France
- Kolliwax® S (BASF SE- Ludwigshafen Germany)
- 0,2 mol/l NaCl: bylo naváženo 23,38 g NaCl. Navážka byla rozpuštěna v malém množství redestilované vody a objem byl doplněn na 2000,0 ml redestilovanou vodou.
- 0,2 mol/l HCl: bylo odměřeno 35,3 ml 35% HCl, smícháno s malým množstvím redestilované vody a objem byl doplněn na 2000,0 ml redestilovanou vodou

- disoluční médium pH 1,2: 500 ml 0,2 mol/l NaCl a 850 ml 0,2 mol/l HCl bylo smícháno a doplněno na objem 2000,0 ml redestilovanou vodou

## 2.3 Použité PC programy

- Graph Pad Prism 7.05
- MS Word
- PrusaSlicer®

## 2.4 Příprava matricových tablet

Metodou přímého lisování byly připraveny 3 formulace (hydrofilní, lipofilní a směsná) matricových tablet s účinnou látkou tramadol hydrochlorid. Procentuální složení jednotlivých formulací je uvedeno v Tabulce 1.

**Tabulka 1:** Složení matricových tablet (uvedeno v hmotnostních %)

Formulace	F1	F2	F3
Tramadol hydrochlorid	20	20	20
Kollidon® SR	50	-	25
Compritol® 888 ATO	-	50	25
Kolliwax	5	5	5
Prosolv® SMCC 90	25	25	25

Veškeré komponenty byly naváženy na analytických vahách. Následně byly kvantitativně převedeny do mísící patrony. Ve vibračním mlýnku byla provedena homogenizace s postupně se zvyšující intenzitou kmitů za sekundu (10, 13, 15) s celkovou délkou trvání při jedné frekvenci 1 minuta. Následně byla směs převedena do lisovací formy (obr. 12), kde bylo provedeno přímé lisování pomocí ručního lisu (obr.13). Po lisovacím procesu, který trval 5 minut při konstantní síle 8 kN, vznikly tablety válcovitého tvaru (obr. 12). Celková hmotnost pro jednotlivé tablety byla  $500 \pm 5$  mg. Pro každý disoluční test byly připraveny 3 tablety stejného složení s účinnou látkou tramadol hydrochlorid a 1 tableta bez účinné látky (slepá tableta, „blank“). Odpovídající množství účinné látky ve slepé tabletě bylo nahrazeno suchým pojivem Prosoolv® SMMC 90.



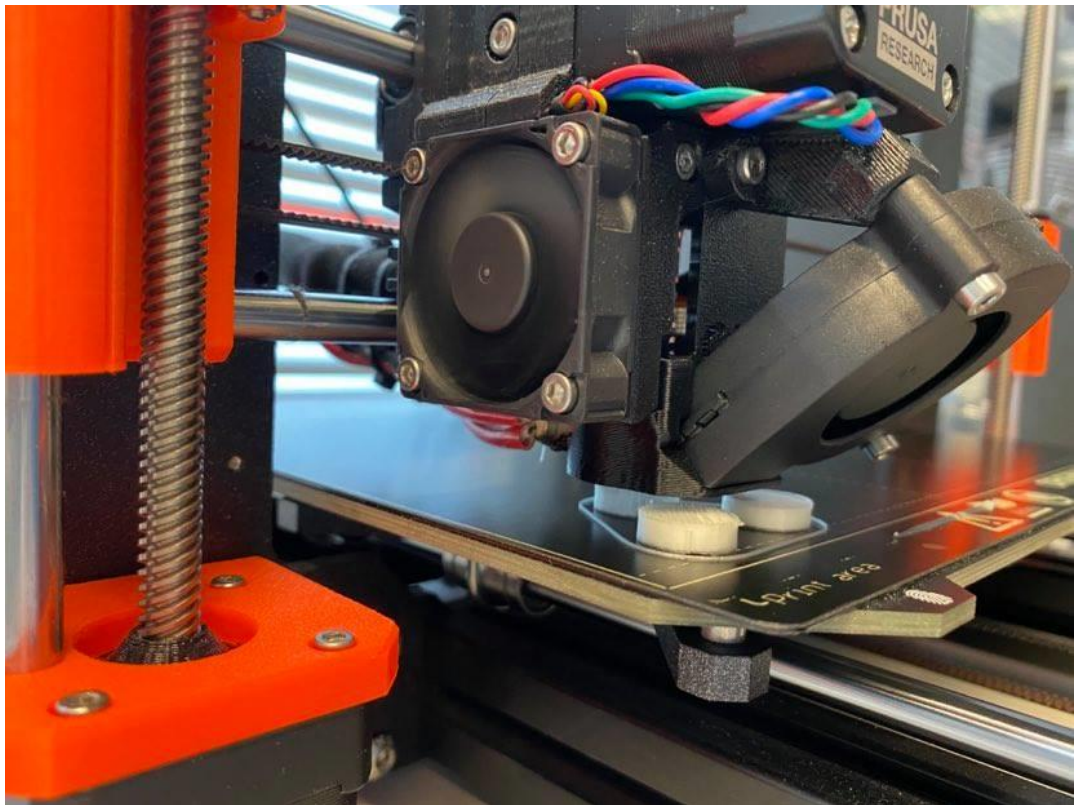
**Obrázek 12:** Forma pro lisování s vylisovanou matricovou tabletou



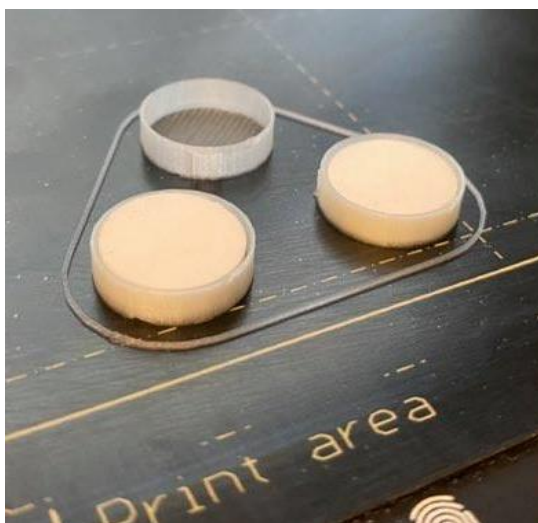
**Obrázek 13:** Ruční lis s lisovací formou

## 2.5 Potahování tablet 3D tiskem

Vlákno z materiálu PVA (komerčně dodávaný filament) bylo zavedeno do 3D tiskárny Original Prusa i3 MK3S (obr. 14). Po optimalizaci materiálových profilů v softwaru PrusaSlicer®, který obsahuje přednastavený profil pro PVA, bylo provedeno finální slicování a algoritmicizace tisku. Zvolený potah, vyrobený na 3D tiskárně, měl tloušťku potahu 0,3 mm a byl bez perforace (obr. 15).



**Obrázek 14:** 3D tiskárna potahující matricovou tabletu materiálem PVA



**Obrázek 15:** Potažené matricové tablety materiálem PVA



## 2.6 Disoluční test

### 2.6.1 Příprava disolučního média

Pro provedení disoluční zkoušky bylo připraveno kyselé disoluční médium o pH = 1,2. Toto médium bylo připraveno podle Českého lékopisu smícháním 500 ml 0,2 M roztoku NaCl a 850 ml 0,2 M roztoku HCl a doplněním redestilovanou vodou na objem 2000 ml.

Pro přípravu 500 ml média s obsahem alkoholu 40 obj. % bylo smícháno 300 ml disolučního média o pH= 1,2 a 200 ml 96 % ethanolu. [61]

### 2.6.2 Disoluční zkouška

Disoluční testy probíhaly pádelkovou metodou v disoluční aparatuře SOTAX AT 7 Smart (obr. 16). U disolučních testů bez alkoholu bylo do každé disoluční nádoby (tzv. žaludku) předloženo 900 ml kyselého disolučního média o pH 1,2. Teplota během disoluce byla udržována v rozmezí  $37 \pm 0,5$  ° C. Po vytemperování disolučního média byly tablety dané formulace vloženy do jednotlivých nádob žaludků a spuštěn disoluční test. Rychlost míchání byla nastavena na 50 rpm. Vzorky ke stanovení uvolněného množství tramadol hydrochloridu byly odebírány ze všech disolučních nádob dle nastaveného programu v určitých časových intervalech. Celkem bylo provedeno 22 odběrů v následujících intervalech: 3x po 10 minutách, 3x po 30 minutách a 16x po 60 minutách. Celková doba disoluce byla 18 hodin.

Disoluční testy v hydro-alkoholickém médiu probíhaly košíčkovou metodou za stejných podmínek (míchání, teplota, odběr vzorků) jako disoluční zkouška v kyselém médiu. Košíčky s tabletami po disoluci (18 hod.) jsou zobrazeny na obr. 17. Do 3 nádob bylo předloženo hydro-alkoholické médium - 300 ml disolučního média o pH 1,2 s 200 ml 96 % ethanolu. Po vytemperování média a vložení příslušných tablet byl zahájen disoluční test, který probíhal 2 hod. v hydro-alkoholickém médiu. Po dvou hodinách byly košíčky s tabletami přehozeny z alkoholového média do „žaludků“, ve kterých bylo 900 ml kyselého disolučního média o pH 1,2. Disoluční test trval celkově 18 hodin. Tablety po disoluci jsou zobrazeny na obr. 18.

Uvolněné množství tramadol hydrochloridu bylo následně stanoveno pomocí UV-VIS spektrometrie.



**Obrázek 16:** Disoluční aparatura *SOTAX AT 7 Smart*



**Obrázek 17:** Matricové tablety v košíčkách po 18 hodinách disoluce



**Obrázek 18:** Matricové tablety po disoluční zkoušce

## 2.7 UV-VIS spektrometrie

Pro stanovení množství uvolněného tramadol hydrochloridu ve vzorcích odebíraných během disolučního testu, byla použita analytická metoda UV/VIS spektrometrie. Hodnota absorbance byla odečítána metodou fixní vlnové délky (272 nm) s třibodovou korekcí pozadí v rozmezí 240-300 nm. Absorbance vzorků odebraných během disolučního testu z nádob obsahujících tablety s TH byla měřena proti slepému vzorku (blank). „Blank“ byl odebírán při disolučním testu ve stejných časových intervalech jako vzorky média z disolučních nádob obsahujících tablety s účinnou látkou.

## 2.8 Vyhodnocení disolučního profilu

Naměřené absorbance byly pomocí kalibrační přímky přepočítány na množství uvolněného léčiva. Pomocí programu GraphPad Prism byly sestaveny grafy závislosti množství léčiva (%) na čase (min). Byly získány disoluční profily pro každou formulaci při dané teplotě. Data byla poté vyhodnocována regresní analýzou s využitím matematických modelů kinetika I. řádu a Weibullův model.

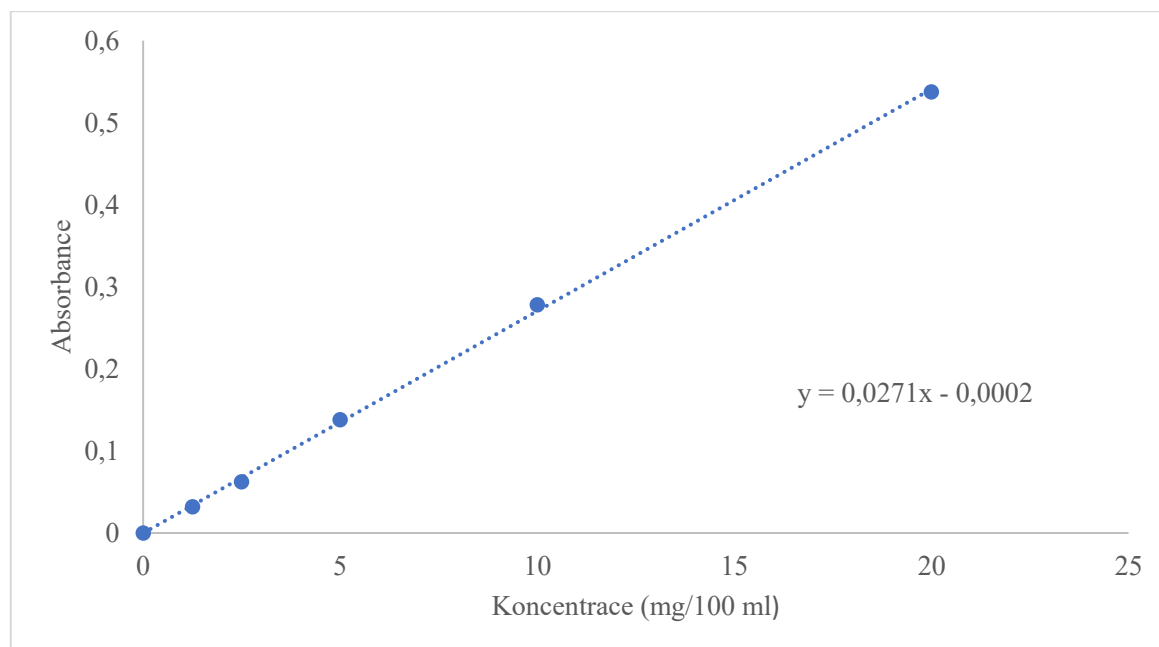
### 3. VÝSLEDKY A DISKUZE

#### 3.1 Sestavení kalibrační přímky TH v médiu o pH 1,2

Pro stanovení kalibrační přímky bylo připraveno 100 ml zásobního roztoku TH. Odpovídající množství tramadol hydrochloridu (20 mg) bylo naváženo na analytických vahách, kvantitativně převedeno do 100 ml odměrné baňky a doplněno po rysku a kyselým disolučním médiem o pH= 1,2. Jednotlivé roztoky kalibrační řady byly připraveny dvojkovým ředěním. Každý připravený roztok byl měřen při vlnové délce 272 nm s tříbodovou korekcí pozadí v rozmezí 240-300 nm proti slepému vzorku (čisté kyselé disoluční médium). Následně byl sestaven graf závislosti absorbance na koncentraci (obr. 20), ze kterého byla s použitím lineární regrese získána rovnice přímky

$$A = 0,0271c - 0,0002 \quad (5)$$

kde A je absorbance a c je koncentrace TH v mg/100 ml. Rovnice (5) byla použita pro výpočet množství uvolněného tramadol hydrochloridu.



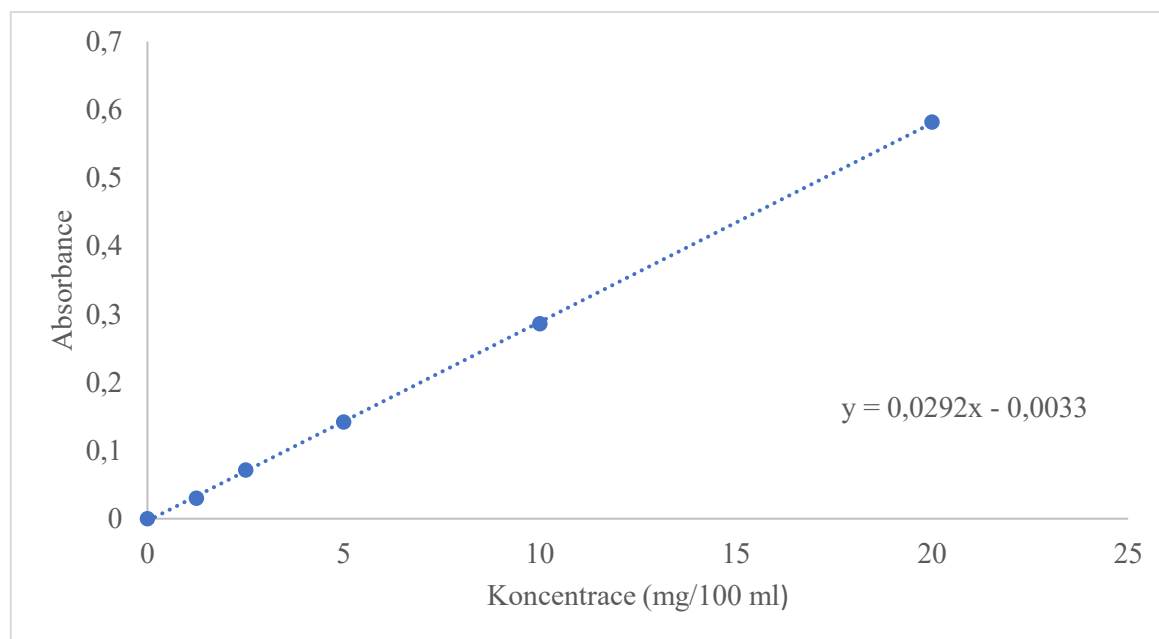
**Obrázek 19:** Kalibrační přímka (pH = 1,2 – bez alkoholu) – závislost absorbance na koncentraci TH

### 3.2 Sestavení kalibrační přímky pro TH v kyselém médiu pH 1,2 s obsahem 40 obj. % alkoholu

Bylo připraveno hydro-alkoholické disoluční médium o objemu 500 ml s obsahem 40 obj. % ethanolu. Odpovídající množství tramadol hydrochloridu (20 mg) bylo naváženo na analytických vahách, kvantitativně převedeno do 100 ml odměrné baňky a doplněno po rysku výše uvedeným hydro-alkoholickým disolučním médiem. Jednotlivé roztoky kalibrační řady byly připraveny dvojkovým ředěním. Každý připravený vzorek byl měřen při vlnové délce 272 nm s tříbodovou korekcí pozadí v rozmezí 240-300 nm proti slepému vzorku (čisté kyselé disoluční médium s obsahem alkoholu 40 obj. %). Následně byl sestaven graf závislosti absorbance na koncentraci (obr. 21), ze kterého byla s použitím lineární regrese získána rovnice přímky

$$A = 0,0292c - 0,0033 \quad (6)$$

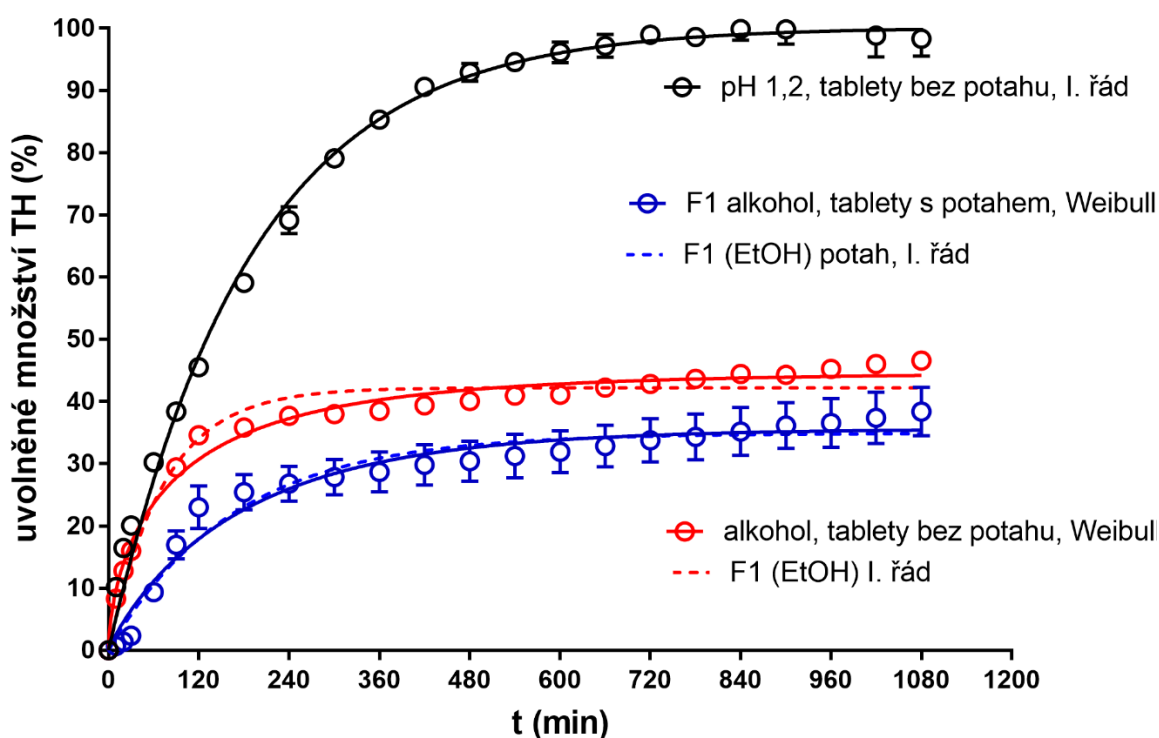
kde A je absorbance a c je koncentrace TH v mg/100 ml. Rovnice (6) byla použita pro výpočet množství uvolněného tramadol hydrochloridu.



**Obrázek 20:** Kalibrační přímka (40% alkohol) - závislost absorbance na koncentraci TH

### 3.3 Formulace F1

Tablety formulace F1 byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu popsaného v kap. 2.4. Poté byl proveden disoluční test dle kap. 2.5.2 a množství uvolněného léčiva bylo stanoveno analytickou metodou UV/VIS spektroskopie, viz kap. 2.6. Získaná data byla pomocí kalibrační přímky přepočítána na množství uvolněného TH (%). Disoluční profil F1 byl vyhodnocen pomocí matematického modelu kinetiky I. řádu a modelem Weibull. Na obrázku 22 je zobrazen vyhodnocený disoluční profil formulace F1 a v tabulkách 2 a 3 jsou uvedeny výsledky regresní analýzy.



Obrázek 21: Disoluční profily formulace F1

Tabulka 2: Koeficient determinace ( $R^2$ ) pro disoluční profily F1 formulace proložené modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2).

Dis. test/Formulace	$R^2$
Alkohol bez potahu	0,9848
Alkohol s potahem	0,9438
pH 1,2 bez potahu	0,9942

**Tabulka 3:** Výsledek regresní analýzy disolučních profilů formulace F1, proloženo modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2).

Dis. test /Formulace	$A_0$ (%)	n	$k_w$ , resp. $k_1$ ( $\text{min}^{-n}$ )
Alkohol bez potahu	$44,6 \pm 0,63$	$0,63 \pm 0,03$	$0,057 \pm 0,008$
Alkohol s potahem	$35,6 \pm 1,12$	$0,90 \pm 0,10$	$0,009 \pm 0,004$
pH 1,2 bez potahu	$100,2 \pm 0,70$	1	$0,0005 \pm 0,0002$

Disoluční profil formulace F1 bez potahu v pH 1,2 (černá křivka na obr. 22) byl vyhodnocen pomocí modelu kinetiky I. řádu. Na vyhodnocení disolučních profilů formulace F1 bez potahu i s potahem v alkoholovém médiu byl použit model Weibull i model kinetiky I. řádu (viz modrá a červená křivka na obr. 22).

Pro disoluční profil nepotahovaných tablet v přítomnosti alkoholu byla získána hodnota  $R^2 = 0,9848$ , pro profil potahovaných tablet v přítomnosti alkoholu  $R^2 = 0,9438$  a pro nepotahované tablety bez přítomnosti alkoholu  $R^2 = 0,9942$ . Vysoké hodnoty koeficientu determinace  $R^2$  (viz tab. 2) potvrzují správnost proložení disolučních profilů výše uvedeným statistickým i kinetickým modelem. Z grafu na obr. 22 vyplývá, že médium s obsahem 40 obj. % alkoholu výrazně zpomaluje uvolňování účinné látky z matricové tablety (negativní „dose dumping“ efekt). Tento jev je ještě výraznější u potahované tablety. Vzhled potahovaných tablet po provedeném disolučním testu v médiu s obsahem alkoholu je patrný z obr. 23. Maximální uvolněné množství tramadol hydrochloridu z potahovaných i nepotahovaných tablet v hydro-alkoholickém médiu je velmi nízké (35-40 %), což není výhodné z terapeutického ani ekonomického hlediska. O nízké rychlosti uvolňování léčiva z tablet svědčí i nízké hodnoty rychlostních konstant (viz tab. 2). Vyššího uvolněného množství účinné látky by bylo možné dosáhnout např. volbou směsného potahového materiálu (např. směs syntetického a přírodního polymeru) a úpravou struktury (porozity) potahu.

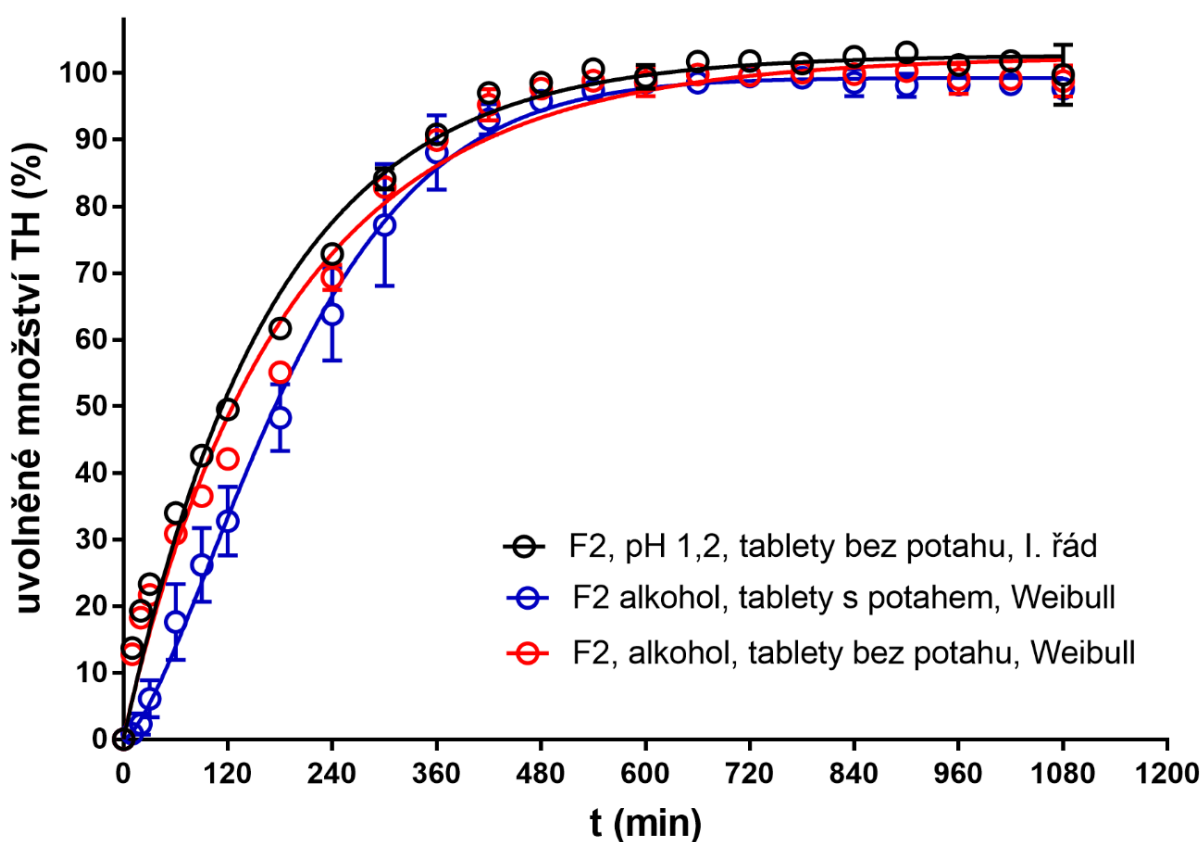


**Obrázek 22:** Původně potahované matricové tablety po disolučním testování – již bez potahu



### 3.4 Formulace F2

Tablety formulace F2 byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu popsaného v kap. 2.4. Poté byl proveden disoluční test dle kap. 2.5.2 a množství uvolněného léčiva bylo stanoveno analytickou metodou UV/VIS spektroskopie, viz kap. 2.6. Získaná data byla pomocí kalibrační přímky přepočítána na množství uvolněného TH (%). Disoluční profil F2 byl vyhodnocen pomocí matematického modelu kinetiky I. řádu a modelem Weibull. Na obr. 24 je zobrazen vyhodnocený disoluční profil formulace F2 a v tabulkách 4 a 5 jsou uvedeny výsledky regresní analýzy.



Obrázek 23: Disoluční profily formulace F2

Tabulka 4: Koeficient determinace ( $R^2$ ) pro disoluční profily F2 formulace proložené modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2).

Dis. test/Formulace	$R^2$
Alkohol bez potahu	0,9864
Alkohol s potahem	0,9938
pH 1,2 bez potahu	0,9893



**Tabulka 5:** Výsledek regresní analýzy disolučních profilů formulace F2, proloženo modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2).

Dis. test/Formulace	$A_0$ (%)	n	$k_w$ , resp. $k_1$ ( $min^{-n}$ )
Alkohol bez potahu	102,5 ± 1,456	0,9563 ± 0,0478	0,0066 ± 0,0016
Alkohol s potahem	99,3 ± 0,7812	1,437 ± 0,005611	0,00042 ± 0,00013
pH 1,2 bez potahu	102,7 ± 0,8846	1	0,0059 ± 0,00021

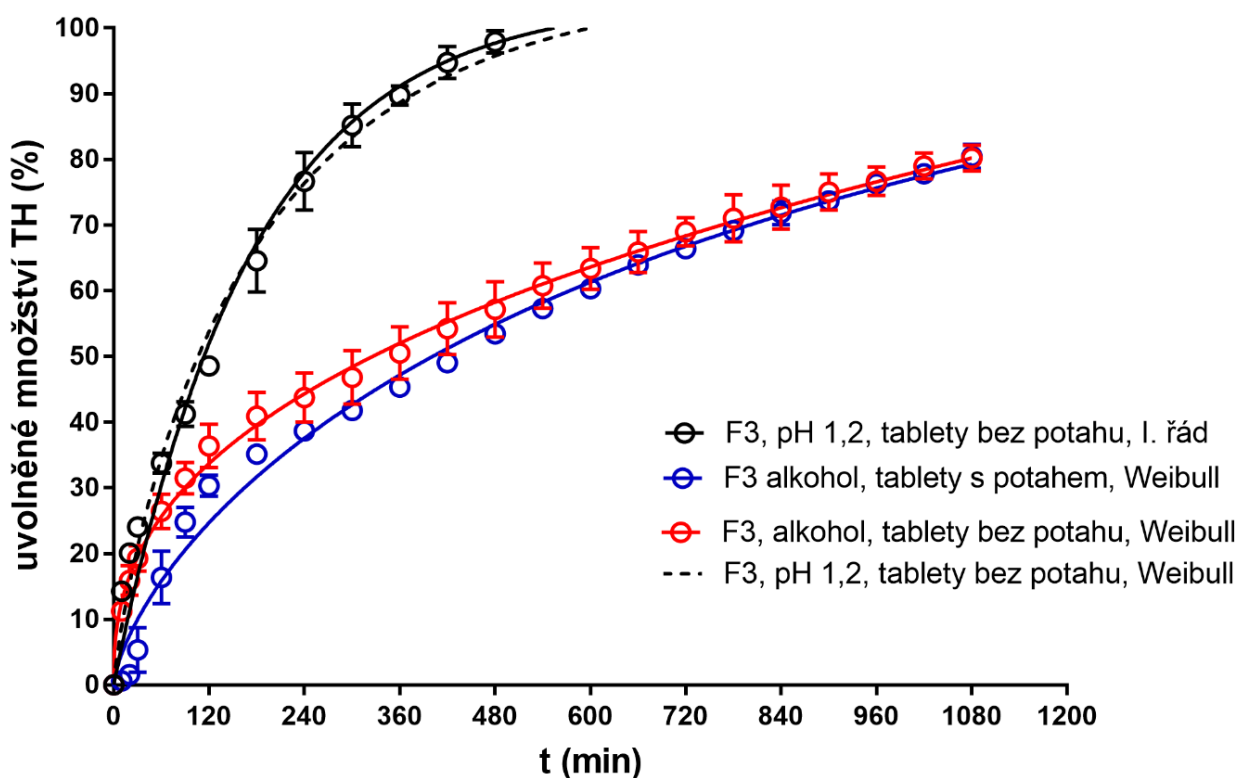
Disoluční profil formulace F2 bez potahu v pH 1,2 (černá křivka na obr. 24) byl vyhodnocen pomocí modelu kinetiky I. řádu. Na vyhodnocení disolučních profilů formulace F2 bez potahu i s potahem v alkoholovém médiu byl použit model Weibull. (viz modrá a červená křivka na obr. 24).

Pro disoluční profil nepotahovaných tablet v přítomnosti alkoholu byla získána hodnota  $R^2 = 0,9938$ , pro profil potahovaných tablet v přítomnosti alkoholu  $R^2 = 0,9893$  a pro nepotahované tablety bez přítomnosti alkoholu je  $R^2 = 0,9864$ . Vysoké hodnoty koeficientu determinace  $R^2$  (viz tab. 4) potvrzují správnost proložení disolučních profilů výše uvedeným statistickým i kinetickým modelem.

Maximální uvolněné množství tramadol hydrochloridu z potahovaných i nepotahovaných tablet v hydro-alkoholickém médiu je vysoké (99-103 %), což je výhodné z terapeutického i ekonomického hlediska. O srovnatelné rychlosti uvolňování léčiva z potahovaných i nepotahovaných tablet svědčí hodnoty rychlostních konstant (viz tab. 5). Ze získaných disolučních profilů je patrný výrazně menší vliv potahu na rychlost uvolňování léčiva než v případě formulace F1. Je zřejmé, že i u nepotahovaných tablet F2 má přítomnost alkoholu v disolučním médiu minimální vliv na uvolněné množství léčiva. Z toho plyne, že lipofilní matrice na bázi glyceryl behenátu je odolnější vůči působení alkoholu ve srovnání s hydrofilní matricí F1.

### 3.5 Formulace F3

Tablety formulace F3 byly připraveny metodou přímého lisování dle postupu popsaného v kap. 2.4. Poté byl proveden disoluční test dle kap. 2.5.2 a množství uvolněného léčiva bylo stanoveno analytickou metodou UV/VIS spektroskopie, viz kap. 2.6. Získaná data byla pomocí kalibrační přímky přepočítána na množství uvolněného TH (%). Disoluční profily formulace F3 byly vyhodnoceny pomocí matematického modelu kinetiky I. řádu a modelem Weibull. Na obr. 25 je zobrazen vyhodnocený disoluční profil formulace F3 a v tabulkách 6 a 7 jsou uvedeny výsledky regresní analýzy.



Obrázek 24: Disoluční profily formulace F3

Tabulka 6: Koeficient determinace ( $R^2$ ) pro disoluční profily F3 formulace proložené modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2).

Dis. test /Formulace	$R^2$
Alkohol bez potahu	0,9899
Alkohol s potahem	0,9887
pH 1,2 bez potahu	0,9899

**Tabulka 7:** Výsledek regresní analýzy disolučních profilů formulace F3, proloženo modelem Weibull (hydro-alkoholické médium) a kinetickým modelem I. řádu (pH 1,2).

Dis. test /Formulace	$A_0$ (%)	n	$k_w$ , resp. $k_1$ ( $\text{min}^{-n}$ )
Alkohol bez potahu	$\approx 80\%$	$0,4 \pm 0,04317$	$0,0006 \pm 0,022$
Alkohol s potahem	$\approx 80\%$	$0,7052 \pm 0,05103$	$0,008 \pm 0,001$
pH 1,2 bez potahu	$104,3 \pm 0,8825$	1	$0,0058 \pm 0,0002$

Disoluční profil formulace F3 bez potahu v pH 1,2 (černá křivka na obr. 25) byl vyhodnocen pomocí modelu kinetiky I. řádu a pomocí modelu Weibull. Na vyhodnocení disolučních profilů formulace F3 bez potahu i s potahem v alkoholovém médiu byl použit model Weibull (viz modrá a červená křivka na obr. 25).

Pro disoluční profil nepotahovaných tablet v přítomnosti alkoholu byla získána hodnota  $R^2 = 0,9899$ , pro profil potahovaných tablet v přítomnosti alkoholu  $R^2 = 0,9887$  a pro nepotahované tablety bez přítomnosti alkoholu je  $R^2 = 0,9899$ . Vysoké hodnoty koeficientu determinace  $R^2$  (viz tab. 6) potvrzují správnost proložení disolučních profilů výše uvedeným statistickým i kinetickým modelem. Z grafu na obr. 25 vyplývá, že médium s obsahem 40 obj. % alkoholu výrazně zpomaluje uvolňování účinné látky z matricové tablety (negativní „dose dumping“ efekt).

Maximální uvolněné množství tramadol hydrochloridu z potahovaných i nepotahovaných tablet v hydro-alkoholickém médiu je 80-104 %. O nízké rychlosti uvolňování léčiva z tablet svědčí nízké hodnoty rychlostních konstant (viz tab. 7). Z grafu na obr. 25 vyplývá, že potah z PVA neeliminuje vliv alkoholu na uvolňování TH z formulace F3. Je zřejmé, že snížení rychlosti uvolňování TH vlivem alkoholu je způsobeno interakcí matrice s alkoholem. K potlačení negativního „alcohol-induced dose dumping“ efektu by bylo vhodné zvolit polymerní potah s vyšší odolností vůči alkoholu, ale dostatečně rozpustný v kyselém prostředí.

## 4. ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo prostudovat vliv potahu zhotoveného metodou 3D tisku u vybraných matricových tablet s účinnou látkou tramadol hydrochlorid na „alcohol- induced dose dumping“ efekt.

V rámci studie byly připraveny 3 formulace tablet – hydrofilní, lipofilní a směsná hydrofilně-lipofilní. Každá formulace obsahovala 50 hm. % retardující složky. U hydrofilní formulace F1 byl jako retardující složka použit Kollidon® SR, lipofilní formulace byla na bázi glyceryl behenátu (Compritol® 888 ATO) a směsná hydrofilně-lipofilní formulace obsahovala Compritol® 888 ATO a Kollidon® SR v poměru 1 : 1. Tablety byly připravovány metodou přímého lisování.

Od každé formulace byly připraveny tablety bez potahu a s potahem zhotoveným z polymeru PVA pomocí 3D tiskárny. U všech formulací byl proveden disoluční test. Disoluční test trval 18 hodin. Nepotahované tablety byly testovány nejdříve v kyselém médiu o pH 1,2. Další nepotahované tablety byly podrobeny disolučnímu testování v kyselém médiu o pH 1,2 s obsahem alkoholu 40 obj. %. U tablet, které byly potaženy polymerním potahem na 3D tiskárně, byl proveden disoluční test pouze v hydro-alkoholickém médiu (médiu pH 1,2 s obsahem alkoholu 40 obj. %). Tyto testy probíhaly nejdříve 2 hodiny v médiu pH 1,2 s obsahem alkoholu 40 obj. % a následně byly tablety vloženy do kyselého média o pH 1,2, kde disoluce probíhala dalších 16 hodin.

Uvolněné množství účinné látky tramadol hydrochlorid z matricové tablety bylo stanovováno pomocí UV/VIS spektrometrie. Získané disoluční profily byly vyhodnoceny pomocí odpovídajících matematických modelů (kinetika I. řádu a/nebo statistický model Weibull). U většiny získaných disolučních profilů lépe vyhovoval model Weibull v porovnání s kinetickým modelem I. řádu. Na základě disolučních profilů a získaných parametrů regresní analýzy byl vyhodnocen efekt potahu tablety na alcohol-induced dose dumping efekt.

U formulace F1 (hydrofilní na bázi Kollidon® SR) bylo zjištěno, že přítomnost alkoholu v disolučním médiu způsobuje zpomalení uvolňování účinné látky- negativní „alcohol-induced dose dumping“ efekt. Maximální uvolněné množství tramadol hydrochloridu z potahovaných i nepotahovaných tablet v hydro-alkoholickém médiu je velmi nízké, což není výhodné z terapeutického ani ekonomického hlediska. U formulace F2 (lipofilní na bázi Compritolu® 888 ATO) je ze získaných disolučních profilů patrný výrazně menší vliv potahu na rychlost uvolňování léčiva než v případě formulace F1. Je zřejmé, že i u nepotahovaných tablet F2 má

přítomnost alkoholu v disolučním médiu minimální vliv na uvolněné množství léčiva. Z toho plyne, že lipofilní matrice je odolnější vůči působení alkoholu ve srovnání s hydrofilní matricí F1. U formulace F3 (hydrofilně-lipofilní na bázi Kollidon® SR a Compritol® 888 ATO) vyplývá, že potah z PVA neeliminuje vliv alkoholu na uvolňování TH. Je zřejmé, že snížení rychlosti uvolňování TH vlivem alkoholu je způsobeno interakcí matrice s alkoholem.

Studie ukázala, že u výše připravených formulací lze potlačit vliv alkoholu potahováním tablet metodou 3D tisku. Účinná látka se z matricových tablet začala uvolňovat až po 2h (po přehození košíčků s tabletami do čistého kyselého média bez alkoholu). U všech zkoumaných matricových tablet byl prokázán vliv potahu na „alcohol- induced dose dumping efekt“. U formulace F1, která vykazovala nízké uvolněné množství léčiva z potahovaných tablet, by bylo vhodné v další studii upravit složení nebo strukturu potahu, aby bylo dosaženo vyššího uvolněného množství léčiva.

## 5. SEZNAM ZDROJŮ

- [1] CHO, H.; JAMMALAMADAKA, U.; TAPPA, K. Nanogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications and Their Fabrication Using 3D Printing Technologies. *Materials (Basel)*. 2018, **11**(2), 1-15. Dostupné z: doi:10.3390/ma11020302
- [2] PEČEK, D. Využití analýzy textury při vývoji a hodnocení matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva. *Chemické listy* [online]. 2014, **108**, 483-487 [cit.2021- 06- 27]. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/507/507>
- [3] RABIŠKOVÁ, M.; FRIČOVÁ, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékařství* [online]. 2008, **4**(4), 186-190 [cit. 2021-03-17]. ISSN 1801-2434.
- [4] Controlled Release. GRUMEZESCU, A.; HOLBAN, A. *Biopolymers for Food Design - Handbook of Food Bioengineering: Application of Biopolymers in Microencapsulation Processes* [online]. Volume 20. Elsevier, 2018, s. 214 [cit. 2020-12-25]. ISBN 978-0-1281-1501-5. Dostupné z: [https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpBFDHFBV1/cid:kt011PRFR3/viewerType:khtml//root\\_slug:biopolymers-food-design/url\\_slug:controlled-release?b-q=Controlled%20release%20tablets&sort\\_on=default&b-subscription=true&b-group-by=true&page=24&b-sort-on=default&b-content-type=all\\_references&include\\_synonyms=no&view=collapsed&zoom=1&q=Controlled%20release%20tablets](https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpBFDHFBV1/cid:kt011PRFR3/viewerType:khtml//root_slug:biopolymers-food-design/url_slug:controlled-release?b-q=Controlled%20release%20tablets&sort_on=default&b-subscription=true&b-group-by=true&page=24&b-sort-on=default&b-content-type=all_references&include_synonyms=no&view=collapsed&zoom=1&q=Controlled%20release%20tablets)
- [5] ABRAHAMSSON, B.; ERIKSSON, I.; ERIKSSON, A.; ALBERY, I.; SJÖBERG, M. Food effects on tablet disintegration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. Mölndal, Sweden, 2004, **2-3**(22), 165-172 [cit. 2020-12-25]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098704000648?via%3Dihub#!>
- [6] RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia* [online]. 2007, (17), 188-192 [cit. 2021-03-17].
- [7] REDDY, J. R. K.; VERRA, J. M.; SALLEM, T.; CHETTY, C. M. S. Pulsatile Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* [online]. 2009, **1**(4), 109-115 [cit. 2021-03-18]. ISSN 0975-1459. Dostupné z:

[https://www.researchgate.net/publication/41394996\\_Review\\_on\\_Pulsatile\\_Drug\\_Delivery\\_Systems](https://www.researchgate.net/publication/41394996_Review_on_Pulsatile_Drug_Delivery_Systems)

[8] JAIN, D.; JAIN, V.; RICHA, R.; RANJIT, S. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. *Biomatter* [online]. 2011, **1**(1), 57-65 [cit. 2021-03-18]. ISSN 2159-2535. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/biom.1.1.17717?needAccess=true>

[9] Matrix tablets. BRUSCHI, M. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems.: Drug delivery systems* [online]. Woodhead Publishing Limited, 2015, s. 87-95 [cit. 2020-12-25]. ISBN 978-0-08-100112-7. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpSMDRPS02/strategies-modify-drug/strategies-modify-drug>

[10] COSTA, P.; LOBO, J. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Uropean journal of pharmaceutical sciences* [online]. 2001, **132**, 123-133 [cit. 2021-03-18].

[11] GROSS, B.; ERKAL, J.; LOCKWOOD, S.; CHEN, C.; SPENCE, D. Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. *Analytical Chemistry* [online]. 2014, **86**(7), 3240–3253 [cit. 2020-12-27].

[12] ALHNAN, M.; OKWUOSA, T.; SADIA, M.; WAN, K.; AHMED, W.; ARAFAT, B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical research* [online]. 2016, **33**(8), 1817–1832 [cit. 2020-12-27]. ISSN 0724-8741. Dostupné z: [doi:10.1007/s11095-016-1933-1](https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1)

[13] TAN, D.; MANIRUZZAMAN, M.; NOKHODCHI, A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics* [online]. 2018, **10**(4), 1-23 [cit. 2020-12-27]. Dostupné z: [doi:10.3390/pharmaceutics10040203](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203)

[14] CUNHA-FILHO, M.; RP ARAÚJO, M.; GELFUSO, G. M.; GRATIERI, T. FDM 3D printing of modified drug-delivery systems using hot melt extrusion: a new approach for individualized therapy. *Therapeutic Delivery* [online]. 2017, **8**(11) [cit. 2020-12-27]. ISSN 2041-6008.

- [15] CAPEL, A.; RIMINGTON, R.; LEWIS, M.; CHRISTIE, S. 3D printing for chemical, pharmaceutical and biological applications. *Nature Reviews Chemistry*. 2018, **2**, 422–436. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1038/s41570-018-0058-y>
- [16] JAMRÓZ, W.; SZAFRANIEC, J.; JACHOWICZ, R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 2008, **359**(176), 2–22. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>
- [17] KRISTEN, B. VitaVallis antimicrobial bandages. *Moscow News (in English); Minneapolis, Minn.* United States, Minneapolis, 2012, (75), 12 s. Dostupné také z: <https://search.proquest.com/docview/1266243932/D3C7F4F1B9CE4688PQ/1?accountid=17239#>
- [18] SERRANO, D.; TERRES, M.; LALATSA, A. Applications of 3D printing in cancer. *Journal of 3D Printing in Medicine*. London, 2018, **2**(3), 115–127. Dostupné z: [doi:10.2217/3dp-2018-0007](https://doi.org/10.2217/3dp-2018-0007)
- [19] ELBL, J.; MUSELÍK, J.; FRANC, F. VYUŽITÍ 3D TISKU PŘI PŘÍPRAVĚ A VÝROBĚ LÉKŮ. *Chemické listy* [online]. 2019, (113), 301306 [cit. 2021-04-01]. Dostupné z: [doi:file:///C:/Users/42072/Desktop/sse,%20sls,%20sla/3355-Article%20Text-4460-1-10-20190509.pdf](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.021)
- [20] KHALED, S. A.; BURLEY, J. C.; LEXANDER, M. R.; ROBERTS, C. J. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2014, **461**(1-2), 105-111 [cit. 2021-07-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.021>
- [21] KATSTRA, W. E.; PALAZZOLO, R. D.; ROWE, C. W.; GIRITLIOGLU, B.; TEUNG, P.; CIMA, M. J. Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™. *Journal of Controlled Release* [online]. 2000, **66**(1), 1-9 [cit. 2021-07-05]. ISSN 1683659. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00225-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00225-4)
- [22] MOHAN, K.. *Additive Manufacturing - Breakthroughs in Research and Practice: Recent Trends in 3D Printing of Dental Models: Rapid Prototyping in Dental Implants* [online]. IGI Global. 2020, s. 424-444 [cit. 2021-03-16]. ISBN 978-1-5225-9624-0.



- [23] WOOD, B. M.; GOODSHIP, V.; RUTH, B. *Design and Manufacture of Plastic Components for Multifunctionality - Structural Composites, Injection Molding, and 3D Printing: Multifunctionality in Additive Manufacturing* [online]. Elsevier, 2016, s. 171-204 [cit. 2021-03-16]. ISBN 978-0-323-34061-8.
- [24] KHATRIA, P.; SHAH, M.; VORA, N. Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2018, **46**, 148–155 [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177322471731105X?via%3Dihub>
- [25] AWAD, A.; TRENFIELD, S. J.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, A. W. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discov Today* [online]. 2018, **23**(8), 1547-1555 [cit. 2021-04-01]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644617305391?via%3Dihub>
- [26] GOOLE, J.; AMIGHI, K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, **499**(1-2), 376-394 [cit. 2020-12-28].
- [27] DE-LEYVA, Á.; LINARES, V.; CASAS, M.; CARABALLO, I. 3D Printed Drug Delivery Systems Based on Natural Products. *Pharmaceutics* [online]. 2020, **12**(7), 1-20 [cit. 2021-03-24]. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/342658821\\_3D\\_Printed\\_Drug\\_Delivery\\_Systems\\_Based\\_on\\_Natural\\_Products](https://www.researchgate.net/publication/342658821_3D_Printed_Drug_Delivery_Systems_Based_on_Natural_Products)
- [28] KONTA, A.; PIÑA, M.; SERRANO, D. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful?. *Bioengineering* [online]. 2017, **4**(4), 1-16 [cit. 2021-03-24]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952558/>
- [29] JABOOR, A.; OYEWUMI, M. 3D Printing Technology in Pharmaceutical Drug Delivery: Prospects and Challenges. *Journal of Biomolecular Research & Therapeutics* [online]. **4**(4), 1000141 [cit. 2021-03-24]. ISSN 2167-7956. Dostupné z: doi:10.4172/2167-7956.1000e141

- [30] VAEZI, M.; YANG, S. 2 - Freeform fabrication of nanobiomaterials using 3D printing. *Rapid Prototyping of Biomaterials* [online]. 2014, , 16-74 [cit. 2021-03-24]. ISSN 9780857095992. Dostupné z: doi:10.1533/9780857097217.16
- [31] SURESH, G.; NARAYANA, K. A Review on Fabricating Procedures in Rapid Prototyping. *International Journal of Manufacturing, Materials, and Mechanical Engineering* [online]. 2016, **6**(2), 23-40 [cit. 2021-03-24]. ISSN 2156-1680. Dostupné z: doi:10.4018/IJMMME.2016040102
- [32] AWAD, A.; TRENFIELD, S.; GAISFORD, S.; BASIT, A. W. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2018, **548**(1), 586–596 [cit. 2021-04-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.024>
- [33] MELCHELS, F.; FEIJEN, J.; GRIJPMAN, D. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials* [online]. 2010, **31**(24), 6121-6130 [cit. 2021-04-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.04.050>
- [34] FINA, F.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, A. W. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int. J. Pharm* [online]. 2017, **529**, 285-293 [cit. 2021-04-01]. Dostupné z: doi:10.1016/J.IJPHARM.2017.06.082
- [35] KOMÁREK, P.; RABÍŠKOVÁ, M. *Technologie léků*. 3. Praha: Galén, 2006. ISBN 8072624237.
- [36] COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. *Pharmaceutical Coating Technology*. London: Taylor& Francis e-Library, 2002. ISBN 978-0-203-01435-6.
- [37] ASHLAND. *Film Coating Troubleshooting Guide* [online]. [cit. 2021-04-21]. Dostupné z: <http://filmcoating-troubleshooting.com/>
- [38] FELTON, L. *Remington: Essentials of Pharmaceutics*. London: Pharmaceutical Press, 2013. ISBN 978 0 85711 105 0.
- [39] SWARBRICK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3 volume. CRC Press, 2006. ISBN 978-0-8493-9399-0.
- [40] NEWCORN, J.; STARK, J.; ADCOCK, S.; MCMAHEN, R.; SIKES, C. A randomized phase I study to assess the effect of alcohol on the pharmacokinetics of an extended-release

orally disintegrating tablet formulation of amphetamine in healthy adults. *Clinical Therapeutics* [online]. 2017, **39**(8) [cit. 2021-04-05]. ISSN 1695-1705. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.07.006>

[41] LOCHAŘ, V.; KOMERSOVÁ, A.; MATZICK, K.; SLEZÁKOVÁ, B.; BARTOŠ, M. The effect of alcohol on ionizing and non-ionizing drug release from hydrophilic, lipophilic and dual matrix tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal* [online]. 2020, **28**, 187-195 [cit. 2021-04-05].

[42] HUGHES, K.; GRAY, A.; ASGARZADEH, F. Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations. *Pharmaceutical Technology* [online]. 2015, **38**(10), 40-46 [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: <https://www.pharmtech.com/view/regulatory-considerations-alcohol-induced-dose-dumping-oral-modified-release-formulations>

[43] JEDINGER, N.; KHINAST, J.; ROBLEGG, E. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping – A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2014, **87**(2), 217-226 [cit. 2021-04-05].

[44] FIEBE, T. Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations. *Pharmaceutical Technology* [online]. 2015, **38**(10), 40-46 [cit. 2021-07-01]. Dostupné z: <https://www.pharmtech.com/view/regulatory-considerations-alcohol-induced-dose-dumping-oral-modified-release-formulations>

[45] FRIEBE, T.; ASGARZADEH, F.; GRAY, A.; HUGHES, K. Regulatory considerations for alcohol-induced dose dumping of oral modified-release formulations. *Pharmaceutical Technology Europe* [online]. 2015, **27**(10), 20-26 [cit. 2021-04-05]. Dostupné z: <https://search.proquest.com/scholarly-journals/regulatory-considerations-alcohol-induced-dose/docview/1806553317/se-2?accountid=17239>

[46] MOORE, C. M. *An FDA Perspective on Drug Development and the Global Regulatory Landscape: AAPS Annual Meeting*. Washington, DC, 2010.

[47] MEYER, R.; HUSSIAN, A. S. *Awareness Topic: Mitigating the Risks of Ethanol Induced Dose Dumping from Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms*. FDA's ACPS Meeting, 2005.

- [48] FAGERBERG, J.; AL-TIKRITI, Y.; RAGNARSSON, G. Ethanol Effects on Apparent Solubility of Poorly Soluble Drugs in Simulated Intestinal Fluid. *Molecular Pharmaceutics* [online]. 2012, **9**(7), 1942–1952 [cit. 2021-04-05].
- [49] Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems. QIU, Y.; LEE, P. I.; CHEN, Y. *Developing Solid Oral Dosage Forms 2nd Edition: Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems* [online]. New York: Pharmaceutical Theory and Practice, 2017, s. 519-554 [cit. 2021-04-05]. ISBN 9780128026373.
- [50] ANAND, O.; YU, L. X. Dissolution Testing for Generic Drugs: An FDA Perspective. *The AAPS Journal* [online]. 2011, **13**(3), 328-335 [cit. 2021-07-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9272-y>
- [51] JIRÁSKOVÁ, J.; WOLASCHKA, T.; ŘEHULA, T.; RABÍŠKOVÁ, M. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou cestou. *Chemické listy* [online]. 2015, **109**, 34-40 [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: [http://chemicke-listy.cz/docs/full/2015\\_01\\_34-40.pdf](http://chemicke-listy.cz/docs/full/2015_01_34-40.pdf)
- [52] MUSELÍK, J.; KOMERSOVÁ, A.; LOCHAŘ, V.; KUBOVÁ, K. Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva. *Chemické listy* [online]. **113**(5), 328-336 [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/3359/3315>
- [53] SEDLÁČKOVÁ, T. *Kinetika uvolňování tramadol hydrochloridu z lipofilních matricových tablet* [online]. Pardubice, 2020 [cit. 2021-04-19]. Diplomová práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická. Vedoucí práce Ing. Václav Lochař, PhD.
- [54] DVOŘÁČKOVÁ, K.; BAUTZOVÁ, T.; RUBÍŠKOVÁ, M. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické Listy* [online]. 2011, **105**, 50-54 [cit. 2021-04-19]. ISSN 1213-7103. Dostupné z: [http://chemicke-listy.cz/docs/full/2011\\_01\\_50-54.pdf](http://chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_50-54.pdf)
- [55] MAUGNER, J. W. Physicochemical Properties of Buffers Used in Simulated Biological Fluids with Potential Application for In Vitro Dissolution Testing: A Mini-review. *Dissolution Technologies* [online]. 2017, **24**(3), 38-51 [cit. 2021-04-19]. ISSN 1521-298X. Dostupné z: [http://dissolutiontech.com/issues/201708/DT201708\\_A03.pdf](http://dissolutiontech.com/issues/201708/DT201708_A03.pdf)

- [56] GRUBEROVÁ, L.; KRATOCHVÍL, B. Disoluční přístroje pro simulaci in vivo podmínek. *Chemické listy* [online]. 2015, **109**, 908-912 [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015\\_12\\_908-912.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015_12_908-912.pdf)
- [57] TODARO, V.; PERSOONS, T.; GROVE, G.; HEALY, A. M. Characterization and Simulation of Hydrodynamics in the Paddle, Basket and Flow-Through Dissolution Testing Apparatuses - A Review. *Dissolution Technologie* [online]. 2017, , 25-35 [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: [http://dissolutiontech.com/issues/201708/DT201708\\_A02.pdf](http://dissolutiontech.com/issues/201708/DT201708_A02.pdf)
- [58] WANG, Q.; FOTAKI, N.; MAO, Y. Biorelevant Dissolution: Methodology and Application in Drug Development. *Dissolut. Technol.* [online]. 2009, **16**(3), 6-12 [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: [http://dissolutiontech.com/DTresour/200908Articles/DT200908\\_A01.pdf](http://dissolutiontech.com/DTresour/200908Articles/DT200908_A01.pdf)
- [59] PEZZINI, B. R. Applications of USP apparatus 3 in assessing the in vitro release of solid oral dosage forms. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2015, **51**(2), 265-272 [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/Yf9HcgYnGfNv6q8x4cG7tLN/?lang=en>
- [60] NOVÁČKOVÁ, D. *Potenciál 3D tisku pro potlačení alcohol-induced dose dumping efektu matricových tablet s tramadol hydrochloridem* [online]. Pardubice, 2021 [cit. 2021-06-16]. Dostupné z: [file:///C:/Users/42072/Downloads/NovackovaD\\_Potencial\\_3D\\_AK\\_2021.pdf](file:///C:/Users/42072/Downloads/NovackovaD_Potencial_3D_AK_2021.pdf). Diplomová práce. Univerzita Pardubice. Vedoucí práce Doc. Ing. Alena Komersová, PhD.
- [61] *Český lékopis 2009* [online]. Praha: Grada, 2009 [cit. 2021-06-27].