

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

3D tisk lékových forem s obsahem biopolymerů

Karolína Kynclová

Bakalářská práce

2021

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Karolína Kynclová**
Osobní číslo: **C17122**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Téma práce: **3D tisk lékových forem s obsahem biopolymerů**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Zpracujte stručnou literární rešerši na téma: 3D tisk lékových forem s obsahem biopolymerů.
- 2) Prostudujte jednotlivé metody 3D tisku z hlediska použití biopolymerů při přípravě lékových forem.
- 3) Navrhněte vhodný model lékové formy realizovatelný metodou 3D tisku.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Václav Lochař, Ph.D.**
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem 3D tisk lékových forem s obsahem biopolymerů 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 směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 23. 6. 2021

Karolína Kynclová v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce panu Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za jeho odbornou pomoc, trpělivost a poskytnutí materiálu, které mi pomohly při zpracování práce. Dále bych také chtěla poděkovat firmě Printerhood s.r.o. za pomoc při realizaci tisku.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá 3D tiskem lékových forem s obsahem biopolymerů. V první kapitole jsou popsány druhy lékových forem a způsoby jejich dělení. Druhá kapitola je výčet biopolymerů, které byly pro 3D tisk již použity a třetí kapitola obsahuje metody 3D tisku k tomu použité. Poslední část práce se věnuje návrhu dvou pevných lékových forem, jejich výrobě metodou 3D tisku a ověření jejich mechanických vlastností.

KLÍČOVÁ SLOVA

3D tisk, biopolymery, lékové formy

TITLE

3D printing of drugs containing biopolymers

ANNOTATION

This bachelor thesis focuses on the topic of 3D printing of dosage forms containing biopolymers. The first chapter describes types of dosage forms and their classification. The second chapter is a list of biopolymers that have already been used for 3D printing and the third chapter describes the 3D printing methods used to do so. The last part of this thesis describes the designing of two solid dosage forms, their production by 3D printing, and verification of their mechanical properties.

KEYWORDS

3D printing, biopolymers, dosage forms

OBSAH

ÚVOD	12
1 LÉKOVÉ FORMY	15
2 BIOPOLYMERY	18
2.1 Polysacharidy	18
2.1.1 Chitosan	19
2.1.2 Alginát sodný	20
2.1.3 Guarová guma	20
2.1.4 Xantanová guma	21
2.1.5 Arabská guma	22
2.1.6 Karagenan	23
2.1.7 Pektin	24
2.2 Bílkoviny	25
2.2.1 Kolagen	26
2.2.2 Želatina	26
2.3 Biodegradovatelné polymery	26
2.3.1 Polykaprolakton (PCL)	27
2.3.2 Polymléčná kyselina (PLA)	28
2.3.3 Polyglykolová kyselina (PGA)	28
2.3.4 Kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové (PLGA)	29
2.3.5 Polyvinylalkohol (PVA)	29
3 3D TISK	31
3.1 Proces tisku	31
3.2 Druhy 3D tisku používané k tisku lékových forem s obsahem biopolymerů	32
3.2.1 Binder Jetting (BJ)	32
3.2.2 Fused deposition modeling (FDM)	34
3.2.3 Pressure-assisted microsyringe (PAM)	35
3.2.4 Selective laser sintering (SLS)	36
4 NÁVRH MODELU LÉKOVÉ FORMY METODOU 3D TISKU	38
4.1 Úkol	38
4.2 Použité FDM 3D tiskárny	38

4.2.1 Original Prusa i3 MK3S	38
4.2.2 Creality Ender-3	39
4.3 Použité filamenty	40
4.3.1 Creality PLA filament	40
4.3.2 PrimaSELECT™ PVA+ filament	41
4.4 Použitý CAD software	41
4.5 Použité slicery	41
4.5.1 PrusaSlicer	41
4.5.2 Ultimaker Cura 4.5	41
4.6 Návrh pevných lékových forem pro 3D tisk	41
4.7 Realizace 3D tisku	44
ZÁVĚR	48
POUŽITÁ LITERATURA	49

SEZNAM ZKRATEK

API – aktivní farmaceutická substance

ASTM – American Society for Testing and Materials

BJ – Binder jetting, technologie 3D tisku

CAD – computer-aided design, česky počítačem podporované projektování

DPPO – difenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)fosfinoxid

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

FDM – Fused deposition modeling, technologie 3D tisku spadající pod Material extrusion

GIT – gastrointestinální trakt

HME – Hot melt extrusion, česky vytlačování za tepla

HPMC – hydroxypropylmethylcelulóza

LF – léková forma

ME – Material extrusion, technologie 3D tisku

PAM – Pressure-assisted microsyringe, technologie 3D tisku spadající pod Material extrusion

PBF – Powder bed fusion, technologie 3D tisku

PCL – polykaprolakton

PEG – polyethylenglykol

PEGDA – polyethylenglykol diakrylát

PGA – kyselina polyglykolová

PLA – polymléčná kyselina

PLGA – kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové

PVA – polyvinylalkohol

PVP – polyvinylpyrrolidon

ROP – polymerace za otevření kruhu cyklického monomeru

SLS – Selective laser sintering, technologie 3D tisku spadající pod Powder bed fusion

STL – Standard triangle language, formát souboru

UV – ultrafialové

3DT – 3D tisk

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Řízené uvolňování a prodloužený účinek ^[11]	16
Obrázek 2: Cesty léčivé látky z LF 3. generace k místu účinku ^[13]	17
Obrázek 3: Deacetylace chitinu – výroba chitosanu ^[19]	19
Obrázek 4: Strukturní vzorec alginátu ^[21]	20
Obrázek 5: Strukturní vzorec guarové gumy ^[25]	21
Obrázek 6: Strukturní vzorec xantanové gumy ^[27]	22
Obrázek 7: Strukturní vzorce kappa, iota a lambda karagenanu ^[31]	23
Obrázek 8: Strukturní vzorec pektinu a celulózy ^[33]	24
Obrázek 9: Výroba polykaprolaktonu ^[39]	27
Obrázek 10: Strukturní vzorec polymléčné kyseliny ^[42]	28
Obrázek 11: Hydrolýza kyseliny polyglykolové na monomer kyseliny glykolové ^[40]	29
Obrázek 12: Výroba kopolymeru kyseliny polymléčné a polyglykolové ^[45]	29
Obrázek 13: Částečně a zcela hydrolyzovaný polyvinylalkohol ^[47]	30
Obrázek 14: Schéma BJ tiskárny ^[52]	33
Obrázek 15: Schéma FDM tiskárny ^[58]	35
Obrázek 16: Schéma PAM tiskárny ^[52]	36
Obrázek 17: Schéma SLS tiskárny: a) vertikálně pohyblivá stavební platforma, b) selektivně slinutá prášková vrstva, c) zdroj laserového paprsku, d) optický prvek, e) zásobník s práškem, f) distribuční čepel ^[54]	37
Obrázek 18: 3D tiskárna Prusa i3 MK3S.....	39
Obrázek 19: 3D tiskárna Creality Ender-3.....	40
Obrázek 20: Výkres lékové formy A.....	42
Obrázek 21: Výkres lékové formy B.....	42
Obrázek 22: Detail spoje lékové formy A.....	43
Obrázek 23: Detail spoje lékové formy B.....	43
Obrázek 24: Vzhled jednotlivých částí lékové formy A a B v softwaru Fusion 360.....	44
Obrázek 25: Vzhled jednotlivých částí lékové formy A (1. řádek) a lékové formy B (2. řádek) v softwaru Ultimaker Cura 4.5.....	44
Obrázek 26: Léková forma A z materiálu PLA.....	45
Obrázek 27: Léková forma A z materiálu PVA.....	46
Obrázek 28: Léková forma B z materiálu PVA.....	46

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Studie 3D tisku lékových forem ^[7]	13
Tabulka 2: Přírodní biopolymery a jejich monomery	18
Tabulka 3: Proteinogenní aminokyseliny ^[35]	26
Tabulka 4: Technické parametry tiskárny Prusa i3 MK3S	38
Tabulka 5: Technické parametry tiskárny Creality Ender-3	39
Tabulka 6: Rozměry lékových forem A a B.....	42

ÚVOD

Historie 3D tisku (3DT) sahá do roku 1984, kdy spoluzakladatel firmy 3D Systems Inc. se sídlem v Jižní Karolíně, Charles Hull, vynalezl metodu tvorby objektů pomocí vytvrzování polymerů působením UV záření, stereolitografii. Hull tak vytvořil první komerční přístroj pro 3D tisk. Přestože se 3D tisk stal populárním až v posledním desetiletí, tato metoda ukázala, že lze tuto myšlenku skutečně realizovat. ^[1]

V současnosti se již 3D tisk pro svoji univerzálnost, přesnost, rychlost a jednoduchost výroby využívá běžně v relativně mnoha oborech. ^[2] Největší pozornost je dnes v průmyslu věnována 3DT z kovových materiálů. Touto metodou jsou dnes vyráběny například formy pro lisování plastů a díly pro automobilový, letecký i kosmický průmysl. V posledních několika letech metoda 3DT úspěšně proniká i do medicíny. Nejprve se tisku využívalo k výrobě zubních náhrad v 90. letech 20. století. Dnes lze 3DT využít například při výrobě kompenzačních pomůcek, protéz, či naslouchadel. Vědci také zkoumají možnost spojení technologie 3DT a technologie pěstování kmenových buněk či náhrady poškozených orgánů. ^[3] V roce 2015 začala Švédská společnost Cellink prodávat první standardizovaný bioinkoust k tisku modelů lidských tkání, což by mohlo pomoci zavedení 3DT v tomto oboru do běžné praxe. Tento bioinkoust je složen z alginátových a hydratovaných celulóзовých nanovláken. Morfologicky je podobný kolagenu, což poskytuje savčím buňkám prostředí, které se podobá jejich přirozenému prostředí.

Značným předmětem zkoumání odborné veřejnosti je také využitelnost 3DT k výrobě lékových forem. Prvním a jediným 3D tištěným léčivým přípravkem, který schválil Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA (FDA) se stal v srpnu 2015 Spritam. Jedná se o lék společnosti Aprelia Pharmaceuticals určený pro pacienty trpící epilepsií. Při tisku je rovnou zohledněna předepsaná, zpravidla velmi vysoká dávka aktivní farmaceutické substance (API). Kromě personalizovaného dávkování má tableta oproti té běžně lisované i další výhodu: díky specifické struktuře se mnohem rychleji rozpouští a tudíž je schopná dodat léčivou látku do těla pacienta dříve. Z výše zmíněného je tedy evidentní hlavní výhoda 3DT v případě tisku lékových forem (LF), kterou je možnost přípravy personalizovaných léků a to v relativně malém množství. Využitím 3DT lze poměrně snadno a levně změnit geometrii LF a velikost podané dávky, čímž se mění také uvolňování a účinek API. Tato možnost je obzvláště zajímavá v případě dětské a geriatrické populace. Zároveň lze personalizací snížit nežádoucí účinky léků, obzvláště pak u léčiv s úzkým terapeutickým oknem. Další výhodou je možnost přípravy LF s obsahem více API, které se mohou uvolňovat nezávisle na sobě, čehož lze využít zejména

u pacientů trpících více zdravotními problémy. [4] Dále je výzkum zaměřen na možnost výroby medicínských inzertů obsahujících léčivou látku, polymerních filmů a dalších. Ve valné většině případů je použita technologie 3D tisku FDM tisk.[6]

Tabulka 1: Studie 3D tisku lékových forem [7]

Typ 3DT	Léková forma	Cíl studie	API	Pomocné látky
BJ	tableta	LF s kompartmenty	methylenová modř, alizarinová žluť	polyethylenoxid, polykaprolakton
	tableta	LF s okamžitým uvolňováním	paracetamol	manitol, povidon, oxid křemičitý, laktosa
	tableta	LF s uvolňováním nultého řádu	pseudoefedrin	PVP, HPMC
FDM	tobolka	LF s řízeným uvolňováním	budesonid	PVA
	tableta	LF s uvolňováním nultého řádu	hydrochlorothiazid	PVA, manitol, PLA
	orodispergovatelny film	filmy rozpustné v ústech	aripiprazol	PVA
	vaginální inzert	vliv tvaru inzertu na uvolňování	progesteron	PLA, polysorbát, polykaprolakton
SSE	kompartimentová tableta	LF s řízeným uvolňováním	nifedipin, glipizid, kaptopril	HPMC
SLS	tableta	LF s řízeným uvolňováním	paracetamol	Kollicoat® IR, Eudragit® L, Candurin®
SLA	tableta	LF s uvolňováním nultého řádu	paracetamol	PEGDA, PEG 300, DPPO

Momentálně dostupné technologie 3DT mohou sice s ohledem na rychlost a cenu výroby standardizovaných léčivých přípravků stále jen těžko konkurovat klasickým technologiím pro hromadnou výrobu, nicméně možnost rychlé a relativně nízkonákladové modifikace výroby v malých šaržích činí z 3DT velice zajímavý nástroj pro výrobu lékových forem. Asi největší přínos by mohl mít v nemocničních lékárnách. [7]

Při samotném 3DT lékových forem s obsahem biopolymerů je však třeba překonat jisté překážky. Čisté biopolymery mají obvykle horší reologické vlastnosti a nižší mechanickou

pevnost než syntetické polymery, což omezuje jejich tisknutelnost. Aby byly biopolymery vhodnější pro použití v procesu tisku, lze je modifikovat pomocí síťování, čímž se zpevní. Posílení biopolymerní struktury následované procesem 3D tisku by mohlo otevřít nové vyhlídky tím, že umožní tvorbu 3D konstrukcí s vylepšenými funkcemi a přesnějšími geometriemi. [8]

1 LÉKOVÉ FORMY

Léková forma je konečná podoba léčivého přípravku, v níž je podáván. Jde o směs aktivní farmaceutické substance a pomocné látky (excipientu).

Pomocné látky nemají žádný léčebný účinek a jejich hlavní funkcí je umožnit nebo usnadnit výrobu, uchovávání a podávání léků. Zároveň mohou svými vlastnostmi příznivě ovlivnit uvolňování léčivé látky, rozpad lékové formy v organismu apod. Dělí se podle funkce, kterou zastávají. Mezi základní patří například pojiva, potahovadla, rozvolňovadla, retardanty pro řízené uvolňování. Jako excipienty se ve farmacii hojně využívají polymery.

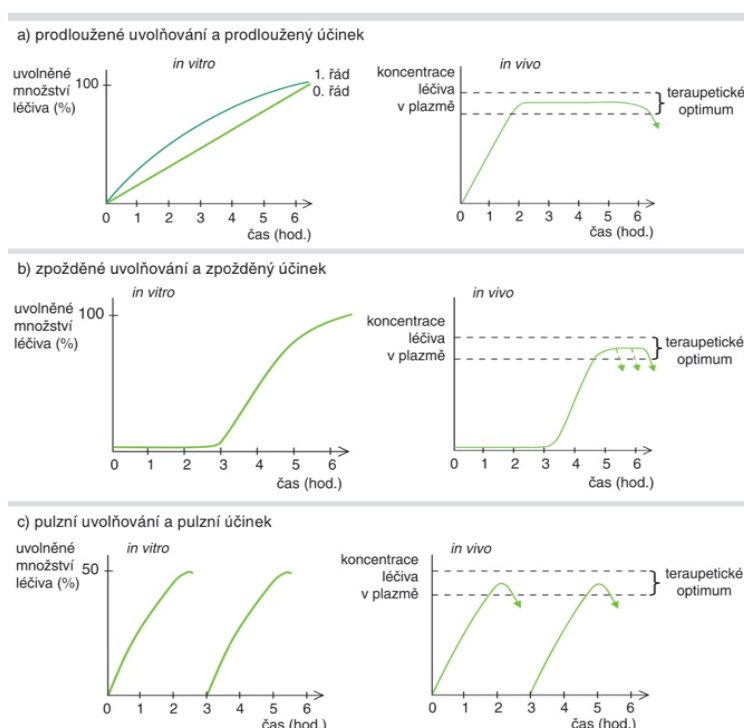
Lékové formy se dělí na pevné, polotuhé a tekuté lékové formy. Mezi pevné lékové formy řadíme tablety, měkké želatinové kapsle, tvrdé želatinové kapsle (tobolky), pastilky a další. Do polotuhých lékových forem můžeme zařadit krémy, gely a pasty. Kapky, sirupy, injekční přípravky, emulze a infuzní přípravky řadíme mezi tekuté lékové formy. ^[9]

Lékové formy však můžeme rozlišit i podle způsobu podání na enterální a parenterální. Enterálním podáním se rozumí podání přes trávicí trakt, ať už perorálně, rektálně, či například sondou do žaludku. Parenterální podání, tedy podání mimo trávicí trakt je například podání intravenózní, subkutánní, intramuskulární, inhalační a topické aplikace.

Dále lze lékové formy dělit na lékové formy první, druhé a třetí generace. Do lékových forem 1. generace se řadí přípravky, u kterých po aplikaci dochází k rychlému uvolnění léčiv. Pod 2. generaci spadají lékové formy s řízeným uvolňováním léčiv. Tato skupina se dále dělí na lékové formy s kontinuálním (prodlouženým) a diskontinuálním (zpožděným a pulzním) uvolňováním léčiva. Prodloužené uvolňování léčiva znamená zabezpečení terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po dobu delší, než by nastala při aplikaci jednotlivé dávky léčiva. Ideálně by mělo uvolňování léčiva probíhat kinetikou nultého řádu, kdy se do organismu uvolňuje za jednotku času stále stejné množství léčiva. Disoluční křivka má tvar přímky. Méně vhodné, ale povolené, je také uvolňování léčiva kinetikou prvního řádu, kdy se uvolňuje největší množství léčiva po aplikaci a s časem uvolněné množství klesá. ^[10]

Prodloužené uvolňování je nejčastěji zabezpečováno lékovou formou typu matricová tableta. Matricové tablety se opět dělí na několik typů. Základem polymerních nerozpustných matric jsou nerozpustné polymery, které po slisování dávají vznik pevnému pórovitému skeletu, který zajišťuje zpomalené rozpouštění dispergované látky v gastrointestinálním traktu a tím také její prodlouženou absorpci a účinek. Lipofilní matricové tablety jsou založené na tucích a voscích. Uvolňování API, která je dispergována v nosiči se děje na základě eroze v důsledku hydrolýzy, rozpouštění tuků a vosků vlivem působení enzymů a změny pH v GIT. ^[11]

U hydrofilních gelových matric jsou pomocnými nosnými látkami hydrofilní polymery. Ty při styku s vodným prostředím (a tedy i v GIT) bobtnají za tvorby gelové vrstvy. Na povrchu gelové vrstvy dochází ke ztrátě integrity polymeru a jeho uvolňování v podobě molekul nebo shluků, tedy k erozi. Difuzí gelovou vrstvou se uvolňují léčiva dobře rozpustná ve vodě, erozí špatně rozpustná léčiva. [12] Zpožděné uvolňování léčiva je výhodné tehdy, když se má oddálit působení léčiva. Lékové formy se zpožděným uvolňováním využívají proměnlivé hodnoty pH v gastrointestinálním traktu. Opožděný účinek většinou zabezpečují obaly, jejichž rozpustnost závisí na pH. Pulzní uvolňování léčiva je zase výhodné při potřebě fyziologické opakované denní aplikace léčiva. [11]



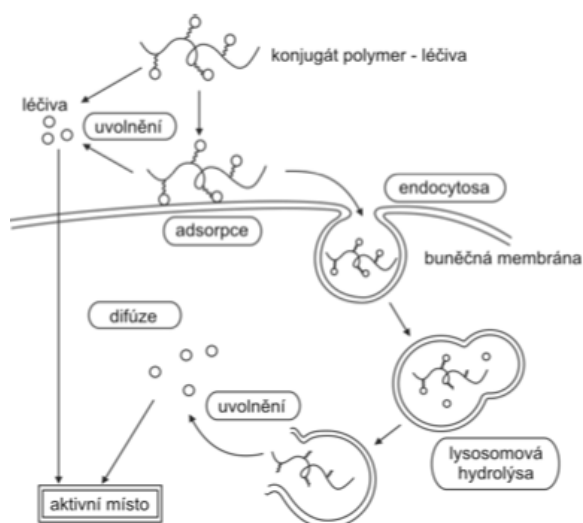
Obrázek 1: Řízené uvolňování a prodloužený účinek [11]

Lékové formy 3. generace mají schopnost přivést léčivo v nezměněné formě na místo působení při snížené distribuci do nežádoucích částí organismu. V současné době jsou tuhé perorální lékové formy 3. generace ve stádiu výzkumu, avšak bylo dosaženo určitých úspěchů při parenterální aplikaci především cytostatických látek k léčbě nádorových onemocnění. [10]

Jako nosiče léčiva pro cílenou distribuci se navrhly a dále zkoumají lipozomy, lipoproteinové, erytrocytové a polymerní nosiče opatřené skupinou, která způsobuje cílení, např. specifickým peptidem pro cílovou buňku. [10][13]

Pokud je nosičem polymer, nazýváme tuto formu léčiva polymerní proléčivo. Polymerní proléčivo je forma léčivé látky, která je během transportu krevním řečištěm neaktivní – aktivuje se až na místě jeho účinku. [14] Jde o konjugát polymeru a léčiva, opatřený směřující molekulou.

Průnik léčiva do buňky probíhá difúzí uvolněného léčiva nebo endocytózou celého konjugátu. [13] Kovalentní vazba mezi léčivem a polymerem musí být tedy štěpitelná hydrolyticky, nebo enzymaticky, tj. lyzozomálními enzymy. [15]



Obrázek 2: Cesty léčivé látky z LF 3. generace k místu účinku [13]

Japonský lékař H. Maeda a kol. však také objevil, že cévy zásobující nádor propouštějí na rozdíl od normálních cév z krevního řečiště i makromolekuly, které se tak v nádorech hromadí. To vysvětluje proč i nesměrovaná polymerní léčiva mívají lepší farmakologický účinek než nízkomolekulární cytostatika. [15]

2 BIOPOLYMERY

Polymery obecně jsou makromolekulární látky, které se skládají z monomerů. Přírodním monomerem může být například aminokyselina, monosacharid, či nukleotid. Syntetickým monomerem je například ethylen. Každý monomer je schopen se vázat na minimálně 2 další monomery. Polymery složené z monomerů stejného chemického složení nazýváme homopolymery, polymery složené z více než jednoho druhu monomerů nazýváme heteropolymery. Biopolymery jsou netoxické biokompatibilní (nevyvolávající negativní reakci organismu) biodegradovatelné (rozložitelné působením biologických činitelů – mikroorganismů) látky. Termín biopolymer může značit biodegradovatelný polymer, který pochází z přírodních zdrojů. Mezi ty řadíme polymery rostlinného původu a živočišného původu a produkty mikrobiální fermentace. Chemicky se jedná o bílkoviny, polysacharidy a nukleové kyseliny. Biopolymerem je však také syntetický polymer, který je biodegradovatelný. Takovým polymerem je například polymléčná kyselina (PLA).^[16]

Tabulka 2: Přírodní biopolymery a jejich monomery

Biopolymer	Typ	Monomer
polysacharid	homo- a heteropolymer	monosacharid
bílkovina	heteropolymer	aminokyselina
nukleová kyselina	heteropolymer	nukleotid

Biopolymery jsou díky jejich biokompatibilitě vhodnými pomocnými látkami při přípravě LF. Navíc až na výjimky pocházejí z obnovitelných zdrojů, což je v dnešní době také důležitým aspektem.^[16]

Nejčastěji zmiňovanými biopolymery pro 3DT lékových forem jsou polyvinylalkohol a kyselina polymléčná. Dalšími jsou chitosan, alginát sodný, guarová guma, želatina, karagenan, xantanová guma, pektin, arabská guma, kolagen, polykaprolakton, polyglykolová kyselina a kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové.

2.1 Polysacharidy

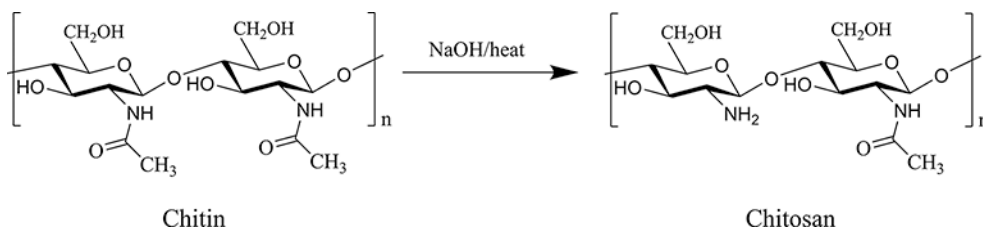
Polysacharidy jsou nejběžnějšími biopolymery v přírodě. Většina polysacharidů se nachází v rostlinách, ve kterých mají zásobní (především škrob) a stavební (především celulóza) funkci. Jsou také syntetizovány řasami a některými bakteriemi. Skládají se

z monomerů monosacharidů, které jsou navzájem spojené glykosidickou vazbou. Struktura může být lineární nebo větvená. [17]

2.1.1 Chitosan

Chitosan je nejznámější a nejvyužívanější derivát polysacharidu chitinu. Skládá se z $\beta(1\rightarrow4)$ spojených částí 2-amino-2-deoxy-D-glukopyranosy a 2-acetamido-2-deoxy-D-glukopyranosy. Molekula chitosanu má kladný náboj, s polyanionty tvoří polyelektrolyty. Existují 4 krystalické polymorfy chitosanu, které byly objeveny rentgenostrukturální analýzou. Tři jsou hydratované (tendonová forma, forma II a L2) a jedna nehydratovaná. Ta vzniká zahříváním hydratovaného chitosanu na teplotu 200 °C. Nehydratované krystaly ztrácejí funkci biomateriálů a mohou být využity jako inertní pryskyřice. [18]

V přírodě se vyskytuje v malém množství u hub rodu *Aspergillus* a *Mucor*. [13] Získává se z chitinu jeho alkalickou N-deacetylací několika hodinovým varem s 40-50% hydroxidem sodným nebo draselným nebo enzymaticky působením N-deacetylasy. Obecně lze říci, že pokud je obsah N-acetylových skupin nižší než 50%, hovoříme již o chitosanu.



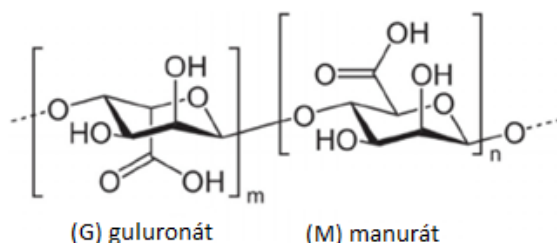
Obrázek 3: Deacetylace chitinu – výroba chitosanu [19]

Chitosan má mukoadhezivní a antimikrobiální účinky. Antimikrobiální účinky vzrůstají s klesajícím pH. Důležitým faktorem je také molekulová hmotnost chitosanu. Tokura a spol. objevili, že chitosan o vyšší molekulové hmotnosti téměř zcela inhibuje aktivitu E. Coli, zatímco chitosan o nižší molekulové hmotnosti je inaktivní.

Ve farmacii se využívá zejména při přípravě LF s řízeným uvolňováním a LF s cílenou distribucí léčiva. Mezi lékové formy obsahující chitosan patří gely, granule, mikrosféry, tablety, atd. Při lokální aplikaci podporuje chitosan hojení kůže, čehož lze využít k výrobě filmů ke krytí ran. Chitosanové filmy jsou charakteristické dobrou absorpcí vody, biokompatibilitou a propustností kyslíku. [20]

2.1.2 Alginát sodný

Alginát je polysacharid pocházející z hnědých mořských řas. Je složen z monomerů 1,4- α -L-gulurové (G) a D-mannuronové kyseliny (M), které jsou propojeny β -1,4 nebo α -1,4-glykosidickou vazbou. Poměr M a G monomerů se může lišit v závislosti na řase, ze které pochází.

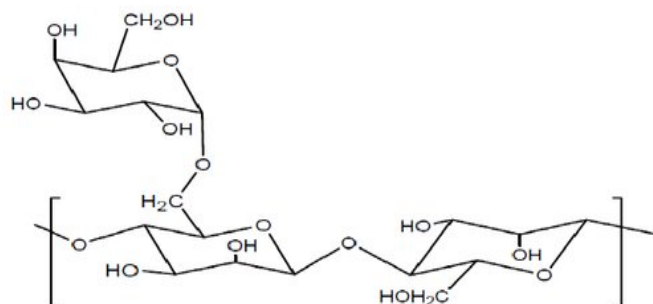


Obrázek 4: Strukturální vzorec alginátu [21]

Alginát sodný, který je dobře rozpustný ve vodě, je nejpoužívanějším alginátem ve farmaceutickém průmyslu. Jedná se o bílý nebo světle žlutohnědý prášek bez chuti a zápachu. Ve farmacii se používá v perorálních i parenterálních lékových formách. Využívá se jako pojivo a rozvolňovadlo. Pro svou schopnost tvořit za přítomnosti vápenatých, barnatých či strontnatých kationtů ve vodném prostředí gel se využívá jako nosný polymer k řízenému uvolňování léčiv při výrobě hydrofilních matric a k léčbě ran a popálenin. Může být také použit při přípravě lékových forem s cílenou distribucí. Dále se uplatňuje jako stabilizátor při tvorbě suspenzí, emulzí a krémů. Nízkomolekulární algináty se uplatňují jako nosiče ve vodě málo rozpustných léčiv. Algináty na částicích léčiv tvoří obal, čímž je činí hydrofilnějšími a tedy biologicky dostupnějšími. [22] [23] [24]

2.1.3 Guarová guma

Guarová guma, též známá jako guar, je polysacharid, který se získává z endospermu semen luštěniny *Cyamophis tetragonoloba* po oddělení klíčku a povrchové vrstvy. Jedná se o bílý nebo žlutobílý prášek nevýrazné chuti. Guarová guma je galaktomanan – tedy je složena z galaktózy a manózy. Hlavní lineární řetězec je tvořen jednotkami β -(1,4)-D-manózy a na některé z těchto mananových jednotek je glykosidickou vazbou vázána α -(1,6)-D-galaktóza. Řetězec také obsahuje cukry s minoritním zastoupením a to D-xylózu, D-glukózu a D-ramnózu.

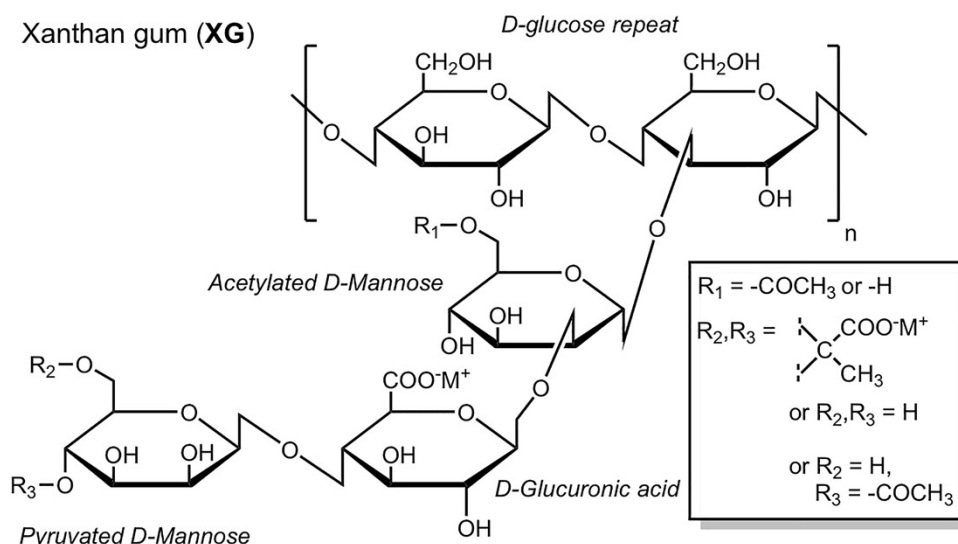


Obrázek 5: Strukturální vzorec guarové gumy [25]

V potravinářském průmyslu se používá zejména jako zahušťovadlo. Dále brání vstřebávání cholesterolu a tuků ze střeva. Je tak i vhodným léčebným doplňkem v boji proti obezitě, cukrovce a zvýšené hladině cholesterolu. Ve farmacii se využívá jako stabilizátor emulzí, látka ovlivňující rheologické vlastnosti krémů, pojivo nebo rozvolňovadlo. Využívá se také jako nosný polymer při výrobě hydrofilních matricových systémů, což je však limitováno neřízeným stupněm hydratace galaktomananu. Tato jeho negativní vlastnost se odstraňuje úpravou polymeru alkalickými hydroxidy, čímž se zvýší stupeň hydratace i kapacita bobtnání polymeru. [23] [26]

2.1.4 Xantanová guma

Xantanová guma je polysacharid, fermentační produkt gramnegativních aerobních bakterií *Xanthomonas campestris*. Jedná se o bílý nebo krémově zbarvený prášek. Makromolekulární řetězce xantanové gumy se skládají z asi 2000 pravidelně se opakujících jednotek, přičemž každou jednotku tvoří pět cukerných zbytků – dva β-D-glukózové, dva D-manóзовé a jeden zbytek kyseliny D-glukuronové. Hlavní lineární řetězec obsahuje pouze zbytky β-D-glukózy, které jsou vzájemně propojené glykosidickými vazbami v polohách 1 a 4. Postranní řetězce obsahují jednotku kyseliny D-glukuronové mezi dvěma D-manóзовými jednotkami. Ve struktuře je také přítomna kyselina pyrohroznová, která je vázána na koncovou D-manózu. Vnitřní manóзовá jednotka v postranním řetězci obsahuje acetylovou skupinu.



Obrázek 6: Strukturální vzorec xantanové gumy [27]

Xantanové roztoky jsou již při nízké koncentraci xantanové gumy vysoce viskózní. Mají výbornou teplotní stabilitu. Jejich viskozita je v podstatě konstantní v teplotním rozpětí 10-80 °C. Xantanová guma je rovněž odolná proti enzymatickému působení α -amylasy, celulasy, pektinas a proteas. Za tuto její vysokou stabilitu jsou zodpovědné postranní řetězce, které chrání hlavní lineární řetězec.

Uplatňuje se jako excipient v perorálních a topických léčkových formách. Využívá se především jako látka zvyšující viskozitu nebo nosný polymer při výrobě matricových tablet. [23] [28]

2.1.5 Arabská guma

Arabská guma je substituovaný kyselý arabinogalaktan, obsahující malé množství dusíkatých látek. Jde o sušený exudát, který samovolně vytéká nebo se získává nařezáváním kůry dřevin *Acacia senegal* a *Acacia seyal*. Dřeviny *Acacia sp.* vylučují arabskou gumu při nedostatku živin nebo při poranění. Základní stavební jednotkou je *D*-galaktóza, *L*-arabinóza, *L*-ramnóza a menší množství kyseliny glukuronové. Hlavní řetězec tohoto polysacharidu je složený z jednotek β -*D*-galaktózy, které jsou spojené β -(1,3)-glykosidickými vazbami. Postranní řetězce se vyskytují na všech zbytcích β -*D*-galaktózy řetězce hlavního. Gummy *Acacia Seyal* a *Acacia senegal* se skládají ze stejného cukerného zbytku, avšak *Acacia seyal* obsahuje menší množství dusíku, kyseliny glukuronové a ramnózy.

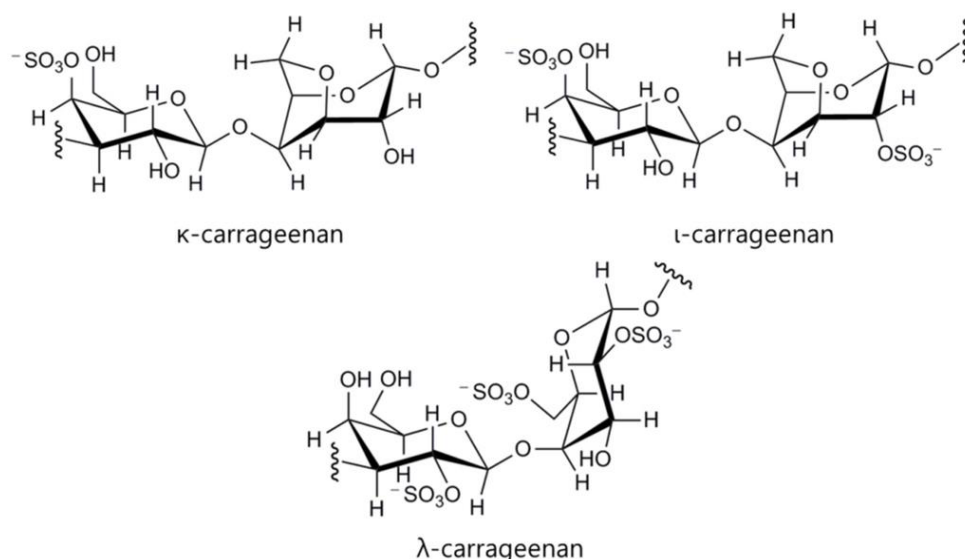
Arabská guma je ve vodě dobře rozpustná. Viskozita je jako u všech kyselých polysacharidů ovlivněna hodnotou pH prostředí a přítomností elektrolytů, kdy nejvyšší je při pH 4,5-8,0. V přítomnosti elektrolytů viskozita slábne.

Ve farmacii slouží jako stabilizátor emulzí a suspenzí pro perorální a topické léčivé formy. Využívá se také jako pojivo při výrobě tablet a nosný polymer při výrobě léčivých forem s řízeným uvolňováním léčiva. [29] [30]

2.1.6 Karagenan

Karagenan je sulfonovaný heteropolysacharid. Jedná se o bílý až žlutohnědý prášek. Získává se extrakcí stélek červených mořských řas rodu *Rhodophyceae*. Tvoří ho podjednotky D-galaktózy a 3,6-anhydro-galaktózy částečně esterifikované kyselinou sírovou. Tyto lineární řetězce jsou spojené α -(1,3) a β -(1,4) glykosidickou vazbou. V řetězci se rovněž mohou nacházet jiné cukerné zbytky jako je glukóza a xylóza a substituenty jako je methyl a pyruvát.

Je známo 8 typů karagenanů, ovšem mezi průmyslově nejvyužívanější řadíme κ -karagenan, λ -karagenan a ι -karagenan, které se od sebe liší stavební jednotkou, resp. počtem či polohou sulfátových skupin. V přítomnosti příslušných kationtů (K^+ , Ca^{2+}) tvoří κ -karagenan a ι -karagenan při styku s vodou gely. λ -karagenan vykazuje daleko vyšší stupeň esterifikace a ve své molekule neobsahuje 3,6-anhydro-galaktózu, čímž se zvyšuje jeho rozpustnost ve vodě a tvorba gelu se omezuje. Využívá se proto jako excipient zvyšující viskozitu.



Obrázek 7: Strukturální vzorce kappa, iota a lambda karagenanu [31]

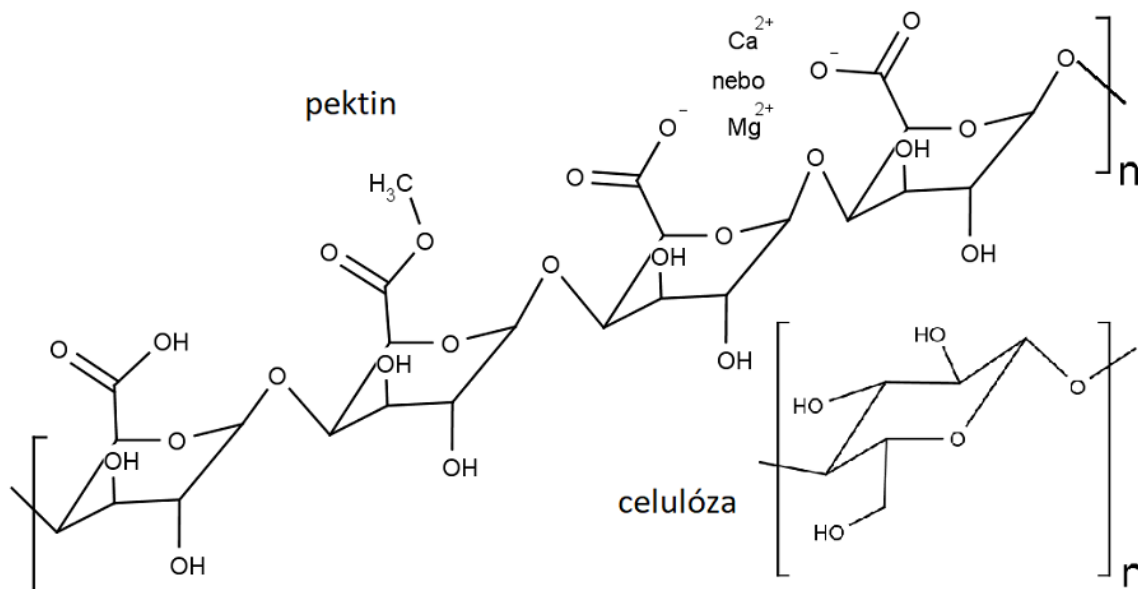
Karagenan se v potravinářství používá jako zahušťovadlo, emulgátor a přírodní stabilizátor. Vysoké dávky karagenanu však způsobují vznik vředů na střevech. Ve farmacii se

karagenany využívají v kombinaci s jinými polymery či samostatně pro výrobu hydrofilních matricových tablet s řízeným uvolňováním léčiv. Použití karagenanu je nyní mířeno na výrobu cíleného nosiče léčiv proti rakovině. [23] [31] [32]

2.1.7 Pektin

Pektiny jsou aniontové polysacharidy rostlinného původu, nacházející se společně s celulózą v buněčných stěnách rostlin, a to ve střední lamelle a primární stěně. Zdrojem pektinů je zejména kůra citrusových plodů. Základní stavební jednotkou pektinů je kyselina α -D-galakturonová, která je vázaná (1 \rightarrow 4) glykosidickými vazbami do lineárních řetězců. Vyskytují se zde rovněž větvené postranní řetězce, ve kterých se běžně vyskytuje L-arabinóza a D-galaktóza. Určitá část řetězce galakturonových kyselin bývá vždy esterifikována methanolem.

Stupeň esterifikace ovlivňuje vlastnosti tohoto polymeru a to zejména rozpustnost ve vodě. Platí, že se vzrůstající methylací karboxylových skupin nabývají molekuly pektinu hydrofobnější charakter. Proto se rostlinný materiál nejprve podrobí kyselé hydrolyze při teplotě 70-90 °C, čímž dojde k deesterifikaci a vzniku pektinů s nižším obsahem methylesterů, které se již ve vodě rozpouštějí. Pektiny s nízkým obsahem methylesterů tvoří v přítomnosti Ba^{2+} , Sr^{2+} , Ca^{2+} a Mg^{2+} kationtů gely.



Obrázek 8: Strukturální vzorec pektinu a celulózy [33]

Ve farmaceutickém průmyslu má pektin významné využití, neboť má schopnost ovlivňovat hladinu cholesterolu v krvi. Denní dávka minimálně 6 gramů pektinu má velký vliv

na snížení hladiny cholesterolu. Pektin také působí jako profylaktická látka proti otravě jedovatými kationty. Jeho schopnosti snižování rychlosti trávení ve střevech se dále využívá v léčbě poruch, které souvisejí s přejídáním. Poslední dobou se pektin začal využívat jako prebiotikum. Velké množství střevních bakterií využívá metabolizujícího pektinu ke svému růstu. Dále se pektiny používají jako stabilizátory emulzí a suspenzí a gely jako masťové základy. Je možné je uplatnit i při výrobě hydrofilních matricových tablet s řízeným uvolňováním, přičemž uvolňování je ovlivněno typem použitého pektinu. Pektin, jakožto aniontový polysacharid má s kationtovým polysacharidem – např. chitosanem schopnost tvořit v prostředí o pH 3-6 nerozpustný polyelektrolytový komplex. V horní části zažívacího traktu tedy dochází ke zpomalenému uvolňování léčiv, čehož lze využít v systémech určených pro cílený transport léčiv do tlustého střeva. [23] [34]

2.2 Bílkoviny

Bílkoviny jsou biopolymery, které se účastní většiny chemických pochodů v těle. Základní stavební jednotkou pro tvorbu bílkovin jsou aminokyseliny. Aminokyseliny jsou organické kyseliny, které obsahují alespoň jednu aminoskupinu ($-NH_2$) a jednu karboxylovou skupinu ($-COOH$). V přírodě se vyskytuje více než 300 aminokyselin, avšak pouze 22 z nich je proteinogenních (α -L-aminokyseliny). Část těchto aminokyselin je tělo schopno syntetizovat samo a označujeme je tedy neesenciální aminokyseliny. Zbytek je nutný zajistit v potravě a označujeme je tedy esenciální aminokyseliny. Aminokyseliny jsou v makromolekulách bílkovin spojené peptidickou vazbou mezi karboxylovou skupinou jedné aminokyseliny a aminoskupinou následující aminokyseliny. Pokud je počet aminokyselin v molekule 2-100, jedná se o peptid. Při počtu >100 aminokyselin hovoříme již o bílkovinách. [35] [36]

Tabulka 3: Proteinogenní aminokyseliny ^[35]

Esenciální aminokyseliny	Podmíněně esenciální aminokyseliny	Neesenciální aminokyseliny
fenylalanin	arginin	alanin
isoleucin	histidin	kyselina asparagová
leucin		cystein
lysin		kyselina glutamová
methionin		glutamin
threonin		glycin
tryptofan		prolin
valin		serin
		tyrosin
		(selenocystein)

2.2.1 Kolagen

Kolagen je nejčastěji se vyskytující živočišná bílkovina. Tvoří základ pojivových tkání, kterými jsou vaziva, chrupavky a kosti. Je známo celkem 27 typů kolagenu, přičemž 11 z nich bylo nalezeno v lidských tkáních. Představuje až 30 % bílkovin v těle.

Roztoky kolagenu se ve farmacii používají jako nosiče léčiv. Tyto roztoky se získávají rozložením nerozpustného vlákna kolagenu působením specifických enzymů ve vodném prostředí. Dochází tak ke štěpení telopeptidů, což jsou zesíťované části kolagenu. Gely vznikají při pH roztoků nad nebo pod isoelektrickým bodem kolagenu.

2.2.2 Želatina

Želatina je ve vodě rozpustná bílkovina, která se získává hydrolyzou kolagenu. Ve farmacii se želatina využívá především k výrobě tobolek, čípků, tablet, pastilek a můžeme ji také využít jako nosiče léčiv. V tabletách se využívá želatiny jakožto zvlhčovač a pojiva. Nízkomolekulární želatina se využívá pro perorální podání, např. ve formě suchých sirupů ke zrychlenému uvolnění léčiva. ^{[37] [38]}

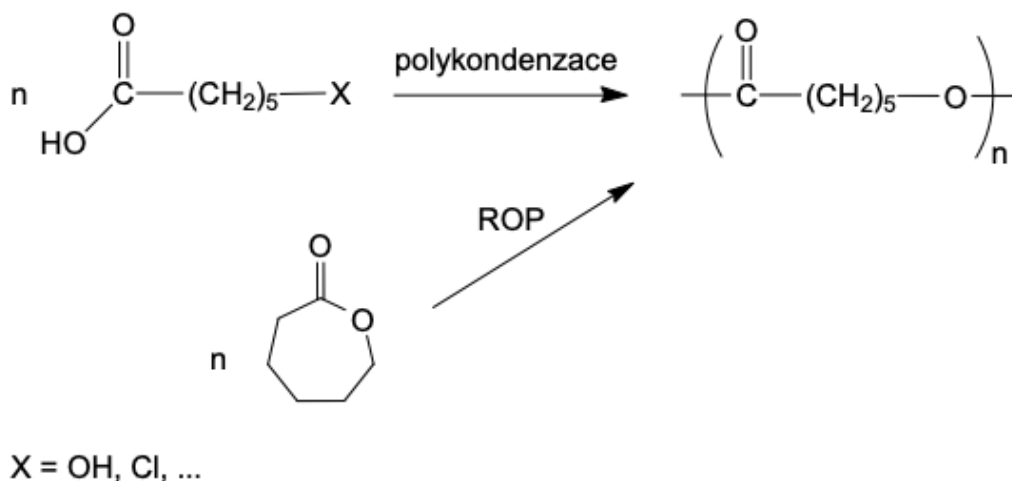
2.3 Biodegradovatelné polymery

Biodegradovatelné polymery jsou polymery polosyntetického nebo syntetického původu, které se v organismu specificky degradují na produkty normálního metabolismu nebo

na produkty, které mohou být z organismu kompletně eliminovány. Mezi nejvýznamnější biodegradovatelné polymery používané v medicínských aplikacích patří alifatické polyestery. Používané jsou jak homopolymery (PLA, PGA, PCL), tak kopolymery (PLGA). Dále je možné využít také PVA.

2.3.1 Polykaprolakton (PCL)

Poly(ϵ -kaprolakton) je plně biologicky degradovatelný termoplastický hydrofobní semikrystalický polyester. PCL se vyrábí klasickou polykondenzací nebo polymerací za otevření kruhu cyklického monomeru (ROP) ϵ -kaprolaktonu. Získává se z ropných produktů nikoliv z obnovitelných zdrojů.



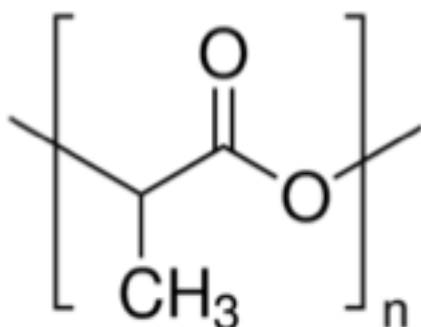
Obrázek 9: Výroba polykaprolaktonu ^[39]

PCL je využíván jak ve farmacii, tak v medicíně. Vyrábí se z něj materiály na sešívání vnitřních orgánů, implantáty a používá se také jako nosič léčiv v tabletách s řízeným uvolňováním API. Jeho nižší rychlost degradace a vstřebávání však limituje použití homopolymeru PCL jako nosiče konkrétních léčiv. Komerčně se využívá obzvláště jako kopolymer například s PLA a PGA, čímž se ovlivňuje rychlost degradace. Obecně platí, že kopolymery mají nižší teplotu tání než homopolymery a jejich citlivost k degradaci je vyšší. ^[39]

[40] [41]

2.3.2 Polymléčná kyselina (PLA)

Polymléčná kyselina je termoplastický hydrofobní alifatický polyester, vyráběný polymerací kyseliny mléčné, která vzniká mléčným kvašením cukrů. Lze syntetizovat dvěma hlavními způsoby, kterými jsou polykondenzace kyseliny mléčné a polymerace s otevřením kruhu (ROP) laktidů – cyklických dimerů kyseliny mléčné. Na rozdíl od PCL je vyráběná z obnovitelných zdrojů. Vzhledem k chirální povaze laktidu se vyskytuje ve třech izomerních formách: Poly-L-Laktid (PLLA), Poly-D-Laktid (PDLA) a Poly-D,L-Laktid (PDLLA). Každá z forem se liší vlastnostmi v závislosti na obsahu a uspořádání daných izomerů v řetězci, což umožňuje vhodnou kopolymerací jednotlivých laktidů kontrolovat řadu vlastností polymeru. Zatímco pro většinu komerčních aplikací je žádanější forma PLLA, v medicínských a farmaceutických aplikacích je díky schopnosti rychlejší degradace žádanější PDLLA.

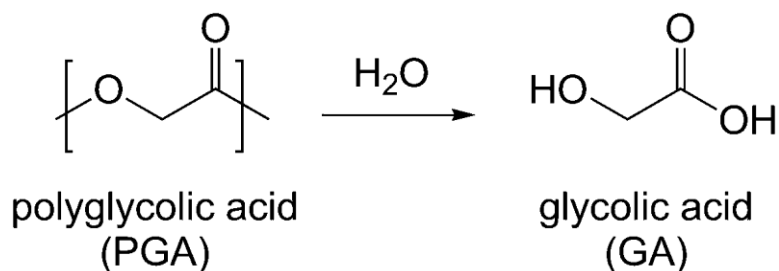


Obrázek 10: Strukturní vzorec polymléčné kyseliny ^[42]

PLA se hojně využívá jako obalový materiál zejména pro potraviny a při výrobě textilních vláken. Ve farmacii se využívá především u systémů s řízeným uvolňováním léčiv. Tento polymer je také atraktivní pro metodu mikroenkapsulace různých chemických látek, či pro výrobu nanovláken ke krytí ran. ^{[42] [43]}

2.3.3 Polyglykolová kyselina (PGA)

Polyglykolová kyselina je semikrystalický relativně hydrofobní termoplastický polyester. Vyrábí se polymerací za otevření kruhu (ROP) cyklického diesteru kyseliny glykolové. Kvůli vysoké míře krystalizace je rozpustná pouze v některých vysoce fluorovaných organických rozpouštědlech jako je například hexafluoroisopropanol. PGA se vyznačuje velmi dobrou mechanickou pevností a pružností. Je rozkládána nejen biodegradací, ale i hydrolytickou degradací, která má největší vliv na pokles její mechanické pevnosti.



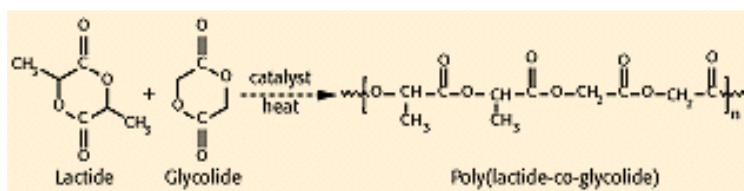
Obrázek 11: Hydrolyza kyseliny polyglykolové na monomer kyseliny glykolové ^[40]

Ve farmacii se využívá především v systémech pro řízené uvolňování. Vzhledem k její náchylnosti vůči hydrolyze a rychlé degradaci nacházejí uplatnění především její kopolymery.

[44] [45]

2.3.4 Kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové (PLGA)

PLGA patří v oblasti medicíny k nejúspěšnějším kopolymerům. Jak již z názvu vypovídá, vyrábí se kopolymerizací monomerů PLA a PGA, čímž lze rozšířit rozsah vlastností homopolymeru. Je dobrým nosičem pro mnoho API a vhodnou látkou pro perorální formy s cíleným uvolňováním léčiv. Využívá se především při léčbě nádorových onemocnění, ve vakcínách a také při řízeném uvolňování růstových hormonů. ^{[45] [46]}



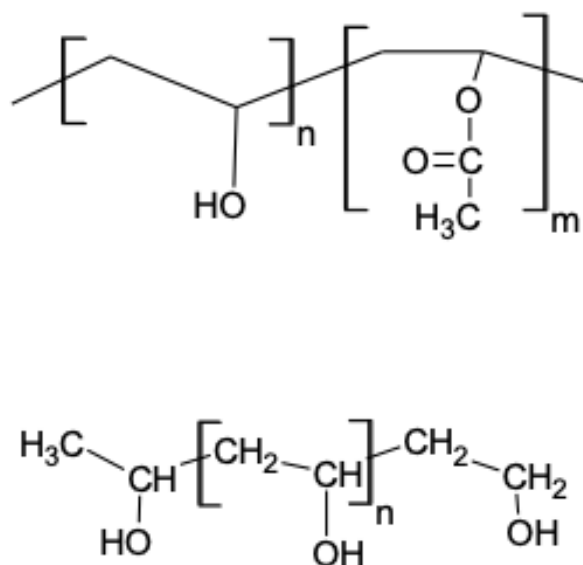
Obrázek 12: Výroba kopolymeru kyseliny polymléčné a polyglykolové ^[45]

2.3.5 Polyvinylalkohol (PVA)

Polyvinylalkohol je bílý hydrofilní krystalický polymer. Struktura PVA je tvořena hlavním uhlíkovým řetězcem s bočními hydroxylovými skupinami, které spolu tvoří 1,3-glykolovou strukturu. Objevují se v ní však i acetylové zbytky tvořící 1,2-glykolovou strukturu. Jeho fyzikální, chemické a mechanické vlastnosti závisí na poměru hydroxylových a esterových skupin. Nezískává se z monomeru, jelikož vinylalkohol neexistuje. Produktem všech reakcí, ze kterých by mohl vinylalkohol vzniknout je acetaldehyd, neboť dochází k přesmyku z enol na keto formu. Získává se proto hydrolyzou jiného polyvinylesteru, zejména polyvinylacetátu. PVA může být rozdělen na částečně a plně hydrolyzovaný. S rostoucí hydrolyzou se zvyšuje

také odolnost k vodě, pevnost v tahu, odolnost k rozpouštědlům a adheze k hydrofilním povrchům.

PVA nachází ve farmaceutických a medicínských aplikacích široké uplatnění díky jeho kompatibilitě s léčivými přípravky a schopnosti tvořit ve vodném prostředí gel. Využívá se v očním lékařství k výrobě kontaktních čoček a spolu s polyethylenglykolem a hydroxypropymethylcelulózou k výrobě umělých slz. Používá se také pro výrobu transdermálních léčiv v matricových a rezervoárových systémech. Nejčastěji se však využívá v hydrofilních matricových tabletách jako pojivo a retardující složka. [47]



Obrázek 13: Částečně a zcela hydrolyzovaný polyvinylalkohol [47]

3 3D TISK

Aditivní výroba, kolokviálně nazývaná 3D tisk, je způsob výroby 3D objektů z digitálního souboru, k čemuž dochází nanášením materiálu vrstvu po vrstvě. Existuje několik technologií 3DT klasifikovaných do mnoha skupin. Podle ASTM norem je rozdělujeme do 7 kategorií:

- **Material Jetting**
 - Selektivní nanášení kapalného stavebního materiálu, který je následně vytvrzen UV světlem.
- **Binder Jetting**
 - kapalně pojivo je selektivně nanášeno ke spojení práškových materiálů
- **Material Extrusion**
 - Materiál je protlačován ve formě filamentů skrz tavící trysku.
- **Stereolitography**
 - Kapalným ftopolymer je selektivně vytvrzován polymerací aktivovanou světlem.
- **Powder bed fusion**
 - Materiál v podobě jemnozrnného prášku je nanášen celoplošně a dále selektivně spékán zdrojem tepla, nejčastěji laserem.
- **Directed energy deposition**
 - Ke spojování materiálu tavením se využívá zdroj tepla, nejčastěji opět laser.
- **Sheet lamination**
 - Objekt je skládán postupným vrstvením kovových či papírových plátů, které jsou poté ultrazvukově svařovány a laserem ořezávány do potřebného tvaru. ^[48] ^[49]

3.1 Proces tisku

Celý proces začíná tvorbou virtuálního modelu. K tomu se využívají takzvané Computer Aided Design (CAD) programy, kterých je nespočet. Patří k nim například jednoduchý online software Tinkercad či složitější Fusion 360. Ten model převede do formátu STL. Před tiskem se STL soubor dále vloží do slicing programu, který ho převede do G-code. G-code je programovacím jazykem číslicového řízení. Používá se v Computer Aided Manufacturing (CAM) programech k řízení automatizovaných obráběcích strojů, včetně CNC strojů a 3D tiskáren. Přestože slicing programy nejsou striktně kategorizovány jako CAM software, plní stejnou funkci. ^[50] Slicery také umožňují přizpůsobit tisk tvorbou podpěr, určením výšky vrstvy

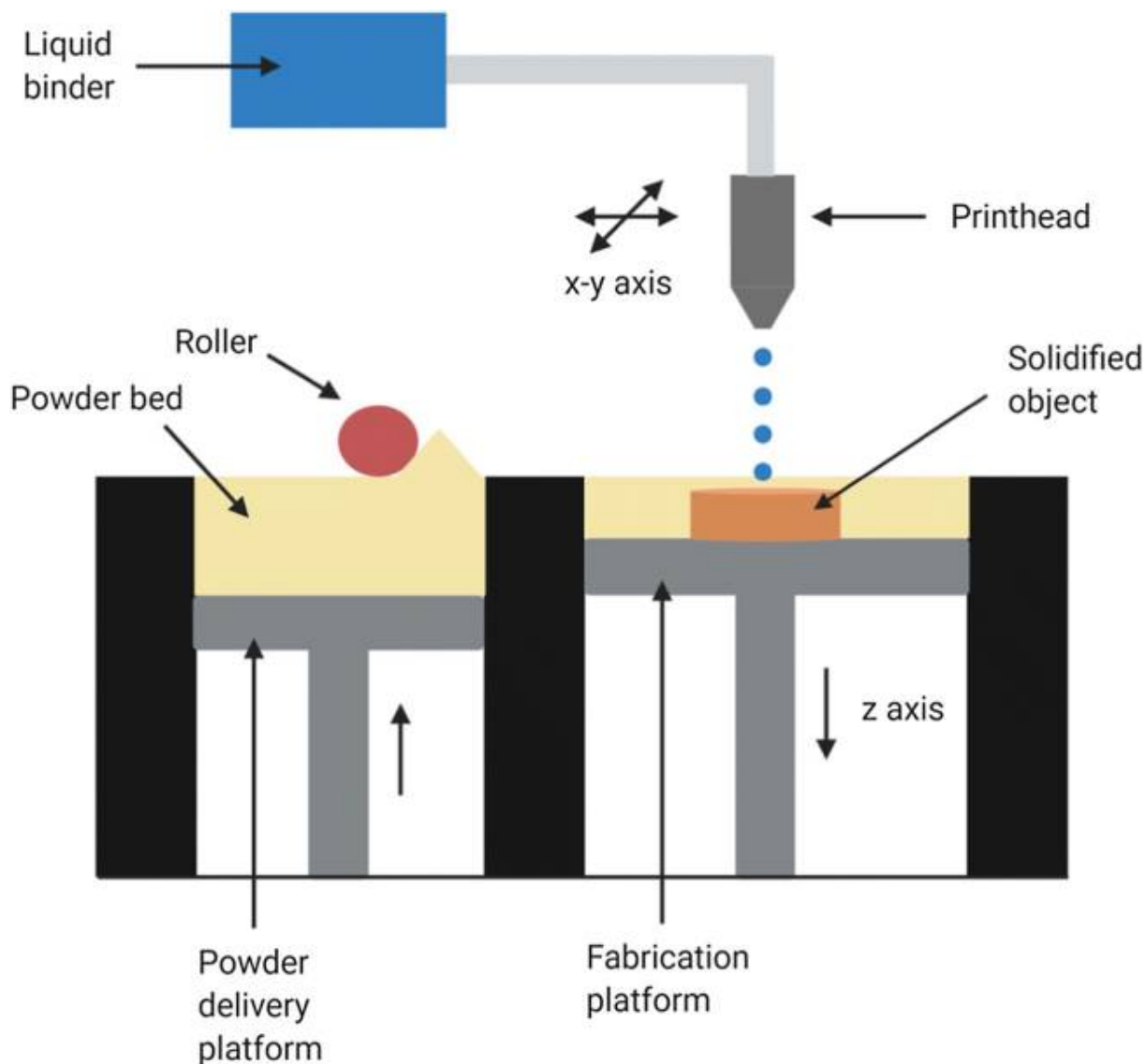
a změnou orientace. Po vygenerování G-code je třeba 3DT správně kalibrovat. Následně již dochází k samotnému tisku. Hotový produkt lze ve většině případů ihned používat, avšak v některých případech je třeba dalších úprav.

3.2 Druhy 3D tisku používané k tisku lékových forem s obsahem biopolymerů

Ve studiích zabývajících se 3D tiskem lékových forem s obsahem biopolymerů se setkáváme především s typy Binder jetting (BJ), Material extrusion (ME) a Powder bed fusion (PBF). ME je díky nízké ceně, možnosti tisku dutých objektů a použití velkého množství polymerů nejvíce užívanou formou 3DT. Dále se v této práci dělí na Pressure-assisted microsyringe (PAM) a Fused deposition modeling (FDM/FFF). Zástupcem PBF je v tomto případě Selective laser sintering (SLS).^[51]

3.2.1 Binder Jetting (BJ)

BJ, neboli česky tryskání pojiva funguje na principu vstřikování kapalného pojiva z tiskové hlavy do selektivních oblastí práškového materiálu. Při tvoření každé vrstvy je na celou tiskovou plochu válečkem rovnoměrně nanesen prášek, který je následně v požadovaných oblastech spojen kapalným pojivem. Nástřik pojiva je zajištěn principem, který je shodný s běžnými inkoustovými tiskárnami, tedy pomocí termálního nebo piezoelektrického elementu. Jakmile dojde ke ztuhnutí pojiva, stavební platforma je snížena o výšku jedné vrstvy a proces se opakuje.



Obrázek 14: Schéma BJ tiskárny ^[52]

Pojiva fungují na třech různých principech. Do první kategorie spadá například silikonové lepidlo, u něhož funkci implikuje již jeho název. Další dokáží vyvolat reakci mezi jednotlivými složkami prášku, čímž je spojí. Obvykle jde o rozpouštědlo/směs rozpouštědel, které způsobí nabobtnání polymerního prášku a tím jejich interdifúzi a spojení. Jedná se například o deionizovanou vodu. Poslední samy reagují s práškem a opět se tím spojí. V některých případech je samotné pojivo součástí prášku. Alternativně se jako pojiva používají polymerní disperze. V extrémních případech může být kapalné pojivo při výrobě LF dávkováno pouze na povrch práškové vrstvy, čímž vznikne pevný obal s obsahem volného prášku. Tato metoda vyžaduje velké množství práškového materiálu, ale není třeba použití podpůrného materiálu, protože sama prášková vrstva podporuje nově vznikající vrstvy. BJ umožňuje vývoj vysoce přesných mikrostruktur a je tedy zvláště užitečný při tvorbě degradovatelných scaffoldů

pro tkáňové inženýrství a při vývoji řízeného uvolňování léčiv. Je také využitelný při výrobě implantátů jakožto lékových transportních systémů.

První, FDA schválený 3D tištěný lék Spritam od Aprezia Pharmaceuticals byl vyroben využitím právě této metody v roce 2015. Společnost dala své technologii název ZipDose.^[52]

BJ může být využit k tisku v podstatě jakýchkoliv polymerů ve formě prášku. Zatímco hydrofilní prášky vyžadují vodná pojiva, hydrofobní prášky lze spojit použitím organických rozpouštědel. Mezi hydrofobní biopolymery patří například kyselina polymléčná a polykaprolakton. Mezi hydrofilní řadíme například polyvinylalkohol (PVA), alginát sodný, deriváty celulózy.^{[53] [54] [55] [56]}

3.2.2 Fused deposition modeling (FDM)

FDM je technologie 3DT z kategorie Material extrusion. Princip techniky FDM je natavování termoplastického materiálu ve formě tenkého vlákna (filamentu) navinutého na kruhovou cívku. Z ní je filament vtačován do vyhřívané trysky, která je součástí tiskové hlavy. Působením tepla se materiál stává tvárným a je tiskovou hlavicí pohybem v osách X a Y nanášen na vyhřívanou podložku. Po dokončení každé vrstvy se tisková hlavička zdvihne o výšku dané vrstvy a pokračuje v nanášení vrstvy další. FDM tiskárny využívají dva druhy materiálu – modelovací a podpurné, které lze využít v případě tisku komplexnějších tvarů.^[57]

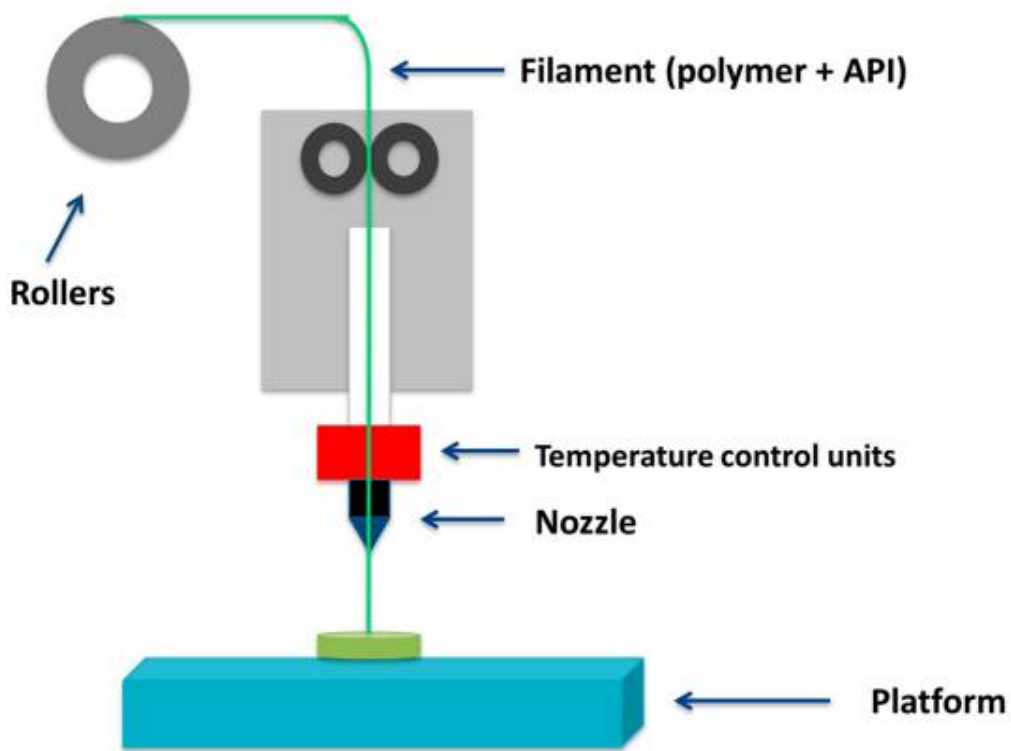
K tvorbě filamentu se obvykle využívá hot melt extruze, pomocí které lze vytvořit i filament obsahující API. HME sloučí krystalickou API a polymer a vytvoří amorfni pevnou disperzi. V této formě má API vyšší rozpustnost. Z tohoto důvodu se HME využívá hlavně v případě málo rozpustných API, jako je amoxicilin. Dalším možným procesem přípravy filamentu s obsahem API je namočení již extrudovaného filamentu do roztoku s obsahem dané API, což však neumožní tvorbu filamentu o vysoké koncentraci API.

Při tisku polymerů je do vlákna možné přidávat plastifikátory, které snižují teplotu skelného přechodu polymeru a zmírňují tím podmínky pro tavení. To je výhodné v případě tisku léků podléhajících termální degradaci.

FDM je považován za vůbec nevhodnější metodu 3DT lékových forem. Jeho značnou nevýhodou je však nemožnost tisku termolabilních léčiv. Nejčastěji se ve farmacii využívá k výrobě perorálních lékových forem a implantátů jakožto lékových transportních systémů. Mezi největší výhody této technologie patří:

- Možnost výroby léků s vysokou koncentrací API,
- poměrně nízké náklady na výrobu,

- geometrická variabilita umožňující kontrolované uvolňování léčiv. [4]
[55] [56] [57]



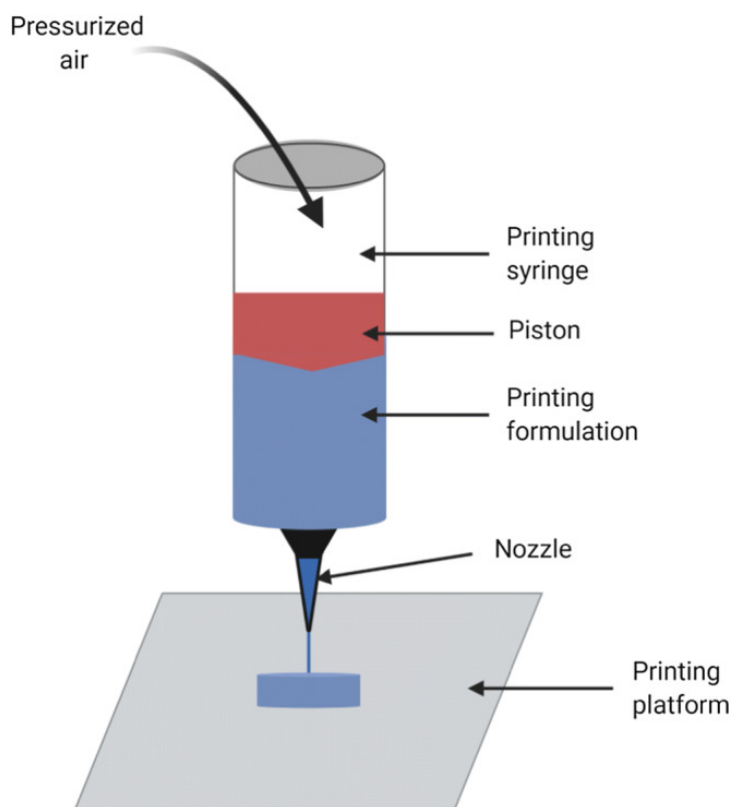
Obrázek 15: Schéma FDM tiskárny [58]

FDM technologie využívá při tisku termoplasty. Termoplasty jsou polymery, které mohou být taveny a poté opět uváděny do pevného stavu, přičemž tyto teplotou dané změny tvárnosti mohou nastávat opakovaně. Jsou to látky složené z lineárních řetězců, které jsou u sebe drženy pouze slabými vazebnými interakcemi. Při zahřívání tyto interakce slábnou a polymer měkne. Mezi nejčastěji používané farmaceutické biopolymery pro FDM patří PLA a PVA. Autoři několika studií také zkoumali možnost využití těchto biopolymerů ve směsi s dalšími ke zlepšení jejich vlastností pro dané lékové formy. [53] [56]

3.2.3 Pressure-assisted microsyringe (PAM)

PAM je druhá technologie 3DT z kategorie Material extrusion, založená na extruzi polotuhých materiálů. Ty jsou pomocí stlačeného vzduchu protlačovány tryskou a ukládány vrstvu po vrstvě jako v případě FDM. PAM nevyžaduje oproti FDM použití vysokých extruzních teplot a odpadá také nutnost přípravy vlákna, což je jeho hlavní výhodou. Je ovšem třeba věnovat vyšší pozornost optimalizaci reologických vlastností materiálu, které určují

reprodukovatelnost výroby. Materiály použité pro PAM musí obsahovat optimální množství polymeru, rozpouštědel a dalších funkčních excipientů (jsou-li potřeba), které tyto vhodné vlastnosti zajišťují. Z důvodu použití rozpouštědel je zásadní sušení po procesu tisku, které by mohlo mít za následek zmenšení nebo deformaci výsledného produktu. [7][52]



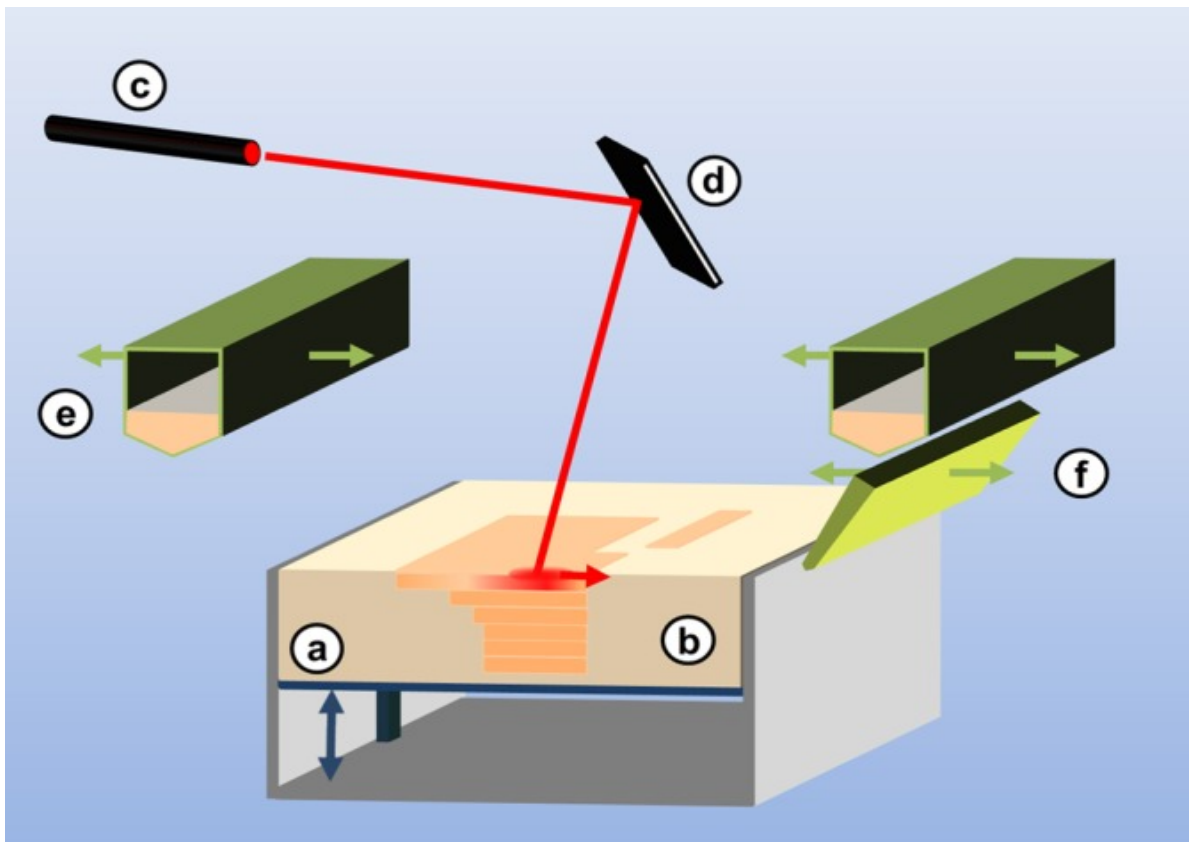
Obrázek 16: Schéma PAM tiskárny [52]

Nejčastěji zmiňovanými biopolymery v literatuře, která se zabývá technologií PAM jsou polykaprolakton, kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové, chitosan, alginát sodný a pektin. Dále se také využívají želatinové a alginátové bioinkousty. [5][63]

3.2.4 Selective laser sintering (SLS)

SLS je ve farmacii nejčastěji využívaným zástupcem technologie powder bed fusion. Funguje na podobném principu jako technologie BJ, avšak práškový materiál je selektivně slinut pomocí laserového paprsku, nikoli spojen pojivem. Při SLS tisku můžeme principiálně využít jakéhokoli prášku, který působením tepla měkne nebo se taví. Nejčastěji jsou jimi kovy, avšak zvyšuje se i využití termoplastů, obzvláště pak v biomedicínských aplikacích.

Limitujícím faktorem je omezená schopnost materiálu absorbovat potřebné množství energie nutné pro slinutí v použitém teplotním intervalu.



Obrázek 17: Schéma SLS tiskárny: a) vertikálně pohyblivá stavební platforma, b) selektivně slinutá prášková vrstva, c) zdroj laserového paprsku, d) optický prvek, e) zásobník s práškem, f) distribuční čepel [54]

Využití technologie SLS je hojně zkoumáno v případě zubních náhrad a jiných medicínských pomůcek, avšak pouze malé množství studií se zabývá výrobou lékových forem. Mezi materiály použité v těchto studiích patří především polykaprolakton a polyvinylalkohol. [7] [53] [54]

4 NÁVRH MODELU LÉKOVÉ FORMY METODOU 3D TISKU

4.1 Úkol

Zadáním bylo navrhnout v CAD softwaru pevné duté lékové formy pro perorální podání API o různých rozměrech a tvarech, které by se měly skládat ze dvou částí (těla a víčka). Další částí zadání byl jejich tisk na 3D tiskárně typu FDM, Original Prusa i3 MK3S z filamentu Creality PLA a dále po ověření jejich tisknutelnosti na tiskárně Creality Ender-3 z filamentu PrimaSELECT™ PVA+.

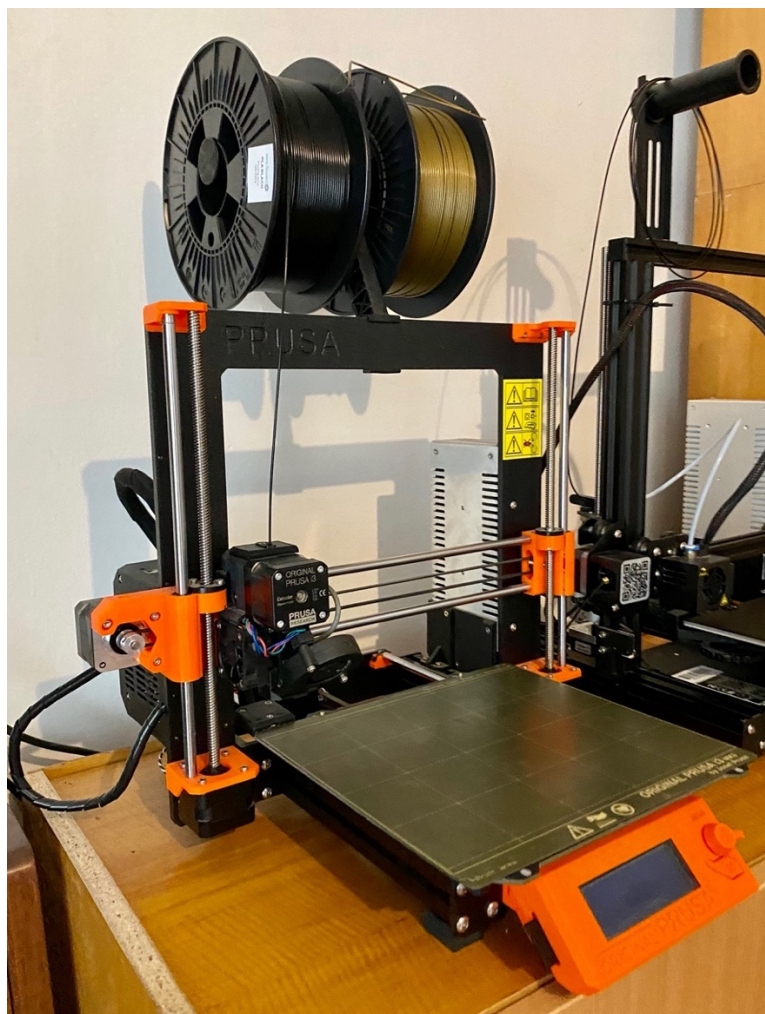
4.2 Použité FDM 3D tiskárny

4.2.1 Original Prusa i3 MK3S

Jedná se o 3D tiskárnu typu FDM, vhodnou i pro profesionální použití. Velkou předností je magnetická tisková podložka, kterou lze snadno sejmout z tiskové plochy a automatická kalibrace tiskárny. Záporům jsou její poměrně časté mechanické nedostatky tisknutých objektů. Hlavní zajímavostí je, že samotná tiskárna je z velké části vyrobená pomocí stejného modelu tiskárny. Tiskárnu lze rozšířit pomocí řešení Multi-Material Upgrade 2S, který disponuje možností simultánního tisku z až 5 různých barevných kombinací stejného typu filamentu. Minimální průměr trysky je u této tiskárny 0,25 mm, maximální 1 mm.

Tabulka 4: Technické parametry tiskárny Prusa i3 MK3S

velikost tiskové plochy [cm]	25 x 21 x 21
minimální výška vrstvy [mm]	0,05
minimální průměr trysky [mm]	0,25
průměr filamentu [mm]	1,75 (standardizovaný rozměr)
maximální teplota trysky [°C]	300
maximální teplota podložky [°C]	120



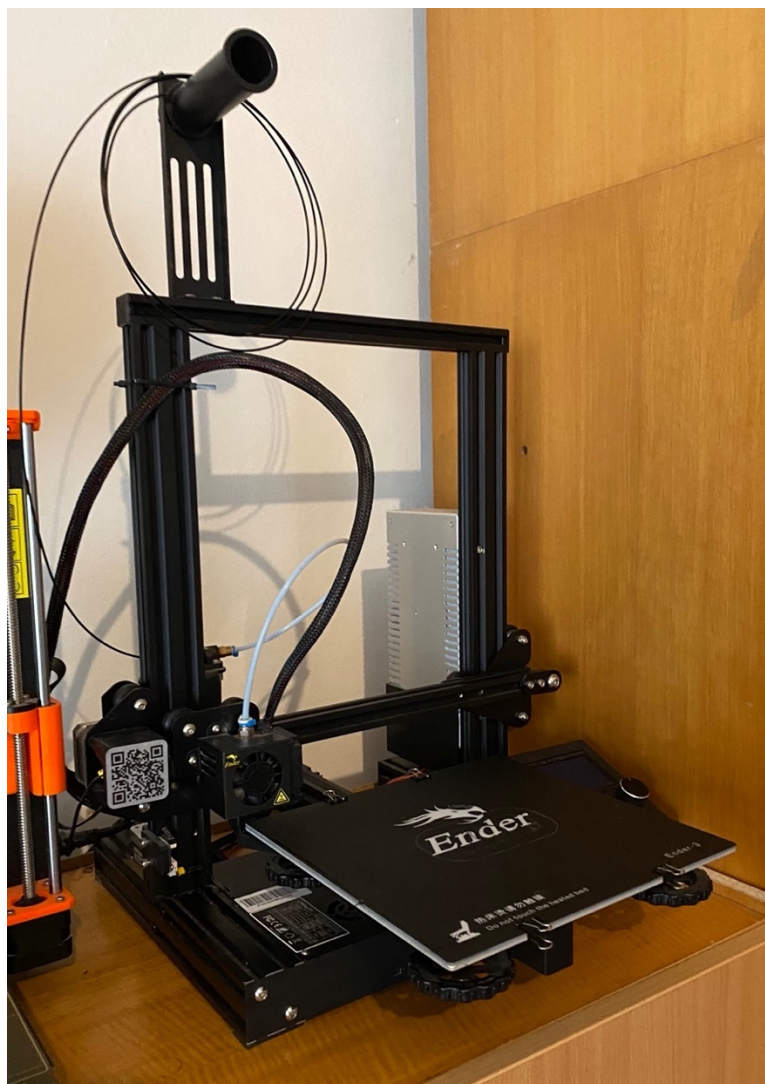
Obrázek 18: 3D tiskárna Prusa i3 MK3S

4.2.2 Creality Ender-3

Tiskárna Creality Ender-3 je dalším zástupcem FDM 3D tiskáren, která je vhodná především pro začátečníky. Je tomu tak obzvláště díky její nižší pořizovací ceně a nízkým nákladům na údržbu. Minimální průměr trysky je 0,2 mm, maximální 1 mm.

Tabulka 5: Technické parametry tiskárny Creality Ender-3

velikost tiskové plochy [cm]	25 x 23,5 x 23,5
minimální výška vrstvy [mm]	0,08
minimální průměr trysky [mm]	0,2
průměr filamentu [mm]	1,75 (standardizovaný rozměr)
maximální teplota trysky [°C]	260
maximální teplota podložky [°C]	110



Obrázek 19: 3D tiskárna Creality Ender-3

4.3 Použité filamenty

4.3.1 Creality PLA filament

Filamenty PLA jsou jedním z nejběžnějších typů vláken používaných pro FDM tisk. Jde o filament o průměru 1,75mm. Vhodná teplota extruderu pro tento filament je 215 °C, podložky 60 °C. V tomto experimentu byly použity 2 barevné kombinace (růžová a bílá) pro lepší optické rozdělení jednotlivých částí pevné lékové formy. PLA filament je ve vodě nerozpustný a v této práci byl použit k ověření tisknutelnosti navržené lékové formy.

4.3.2 PrimaSELECT™ PVA+ filament

PVA filament je ve vodě rozpustný materiál, který se běžně využívá k tvorbě podpěr pro 3D tiskárny Dual Extruder. Taková tiskárna disponuje dvěma extrudery, z nichž jsou extrudovány dva odlišné typy materiálu. Tato možnost je výhodná v případě tisku složitějších struktur, u kterých by mechanické odstraňování podpěr mohlo znehodnotit výrobek. Vhodná teplota extruderu pro tento filament je 210 °C, podložky 60 °C. Je to materiál hygroskopický a je tedy nutné ho skladovat v suchém prostředí.

4.4 Použitý CAD software

K návrhu lékové formy byl použit software Fusion 360. Jde o pro studenty volně dostupný CAD/CAM/CAE software od společnosti Autodesk s velkou škálou funkcí, které mohou být využity jak začátečníky, tak profesionály. Výstupní formát je STL.

4.5 Použité slicery

Slicer je tiskový software, který přijímá soubory ve formátu STL. Po nastavení parametrů tisku pak převede model do formátu G-code, což je vstupní formát pro 3D tiskárnu.

4.5.1 PrusaSlicer

PrusaSlicer je software vyvíjený výrobcem tiskárny Original Prusa i-3 MK3S a byl tedy použit při tisku na této tiskárně.

4.5.2 Ultimaker Cura 4.5

Tento software byl použit při tisku na Creality Ender-3.

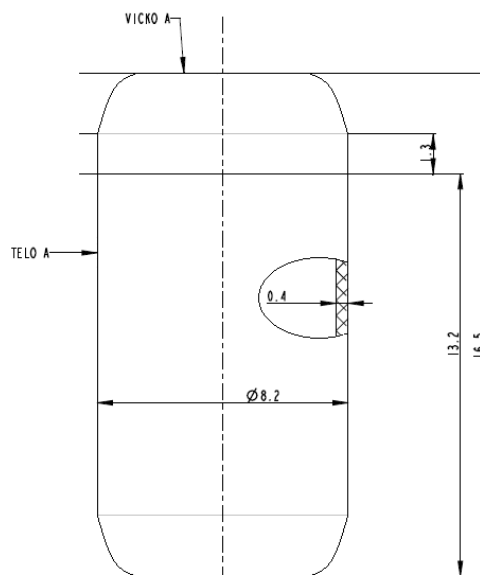
4.6 Návrh pevných lékových forem pro 3D tisk

Tvary zvolené v tomto experimentu jsou totožné s tvary konvenčně užívaných lékových forem a to tvary tobolky (typ A) a tablety (typ B). Pro lepší reprodukovatelnost tisku byly základny obou částí tobolky zploštělé. Obě LF se skládají z větší části (těla) a menší části (víčka), přičemž poměr výšky víčka a těla byl optimalizován s ohledem na maximalizaci objemu plněné látky. Velikost navrhovaných lékových forem byla zvolena intuitivně a to tak,

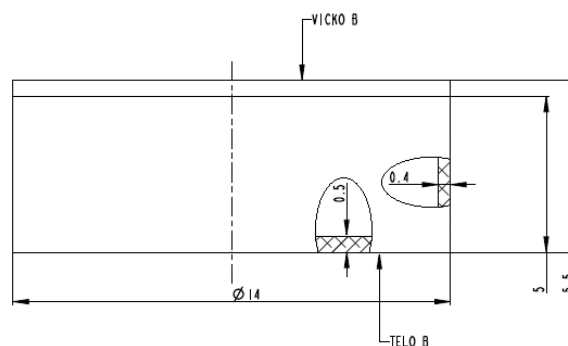
aby byla vhodná pro perorální podání. Jednotlivé rozměry LF jsou zaznamenány v následující tabulce 6.

Tabulka 6: Rozměry lékových forem A a B

	léková forma A	léková forma B
celková výška [mm]	16,5	5,5
výška víčka [mm]	4,3	1,7
výška těla [mm]	13,2	5
vnější průměr [mm]	8,2	14
vnitřní průměr [mm]	7,4	13,2
objem plnění těla [ml]	0,48	0,44

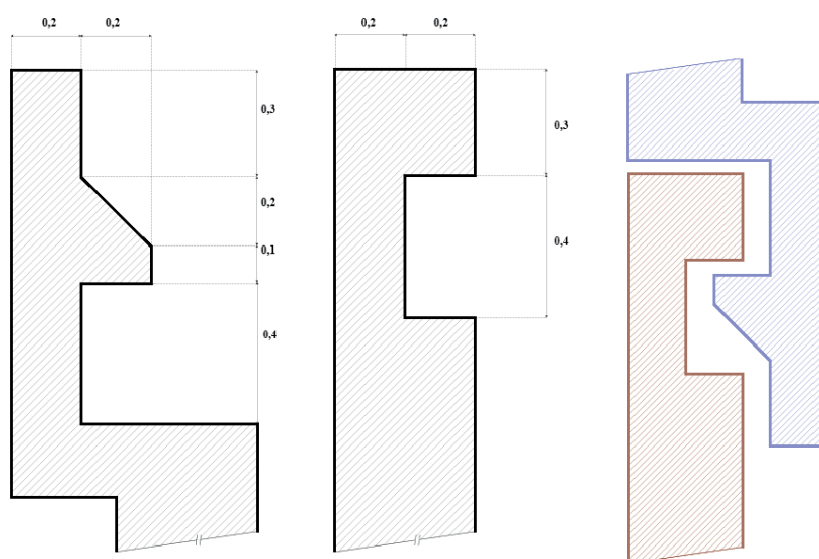


Obrázek 20: Výkres lékové formy A

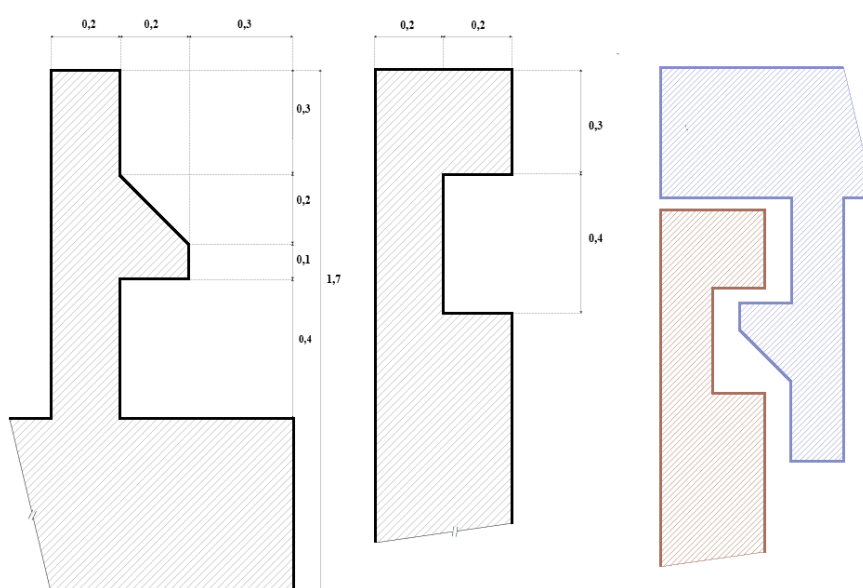


Obrázek 21: Výkres lékové formy B

Největší výzvou pro samotný vývoj pevné lékové formy byl návrh nevratně uzavíratelného spoje, jehož teoretické rozměry by bylo možné zachovat při samotném 3D tisku bez větších odchylek. Spoj funguje na principu tzv. „dračího zuby“. Tento princip spočívá v pružném zaskočení zkoseného ozubu menší části LF do drážky větší části LF. Tvar spojovacího ozubu byl konzultován s odborníky v oblasti 3D tisku. V důsledku toho se navržený spoj ukázal jako funkční a trvanlivý již při prvním provedení a dále byl vývoj zaměřen na precizování vnějšího tvaru lékových forem.



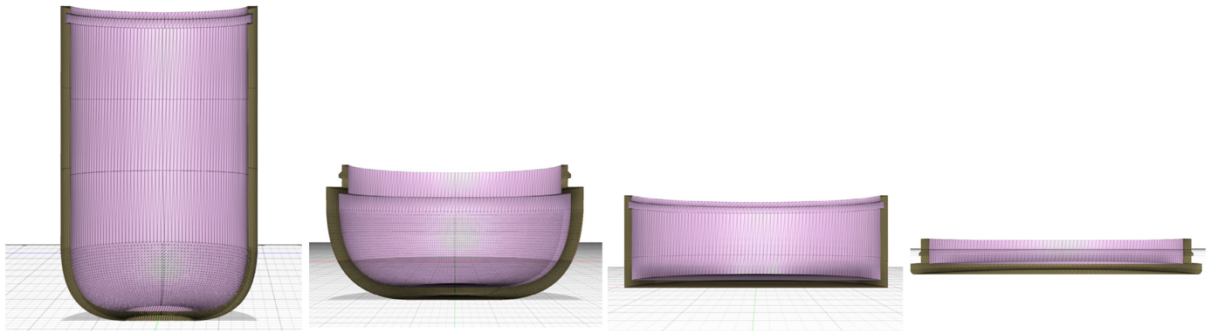
Obrázek 22: Detail spoje lékové formy A



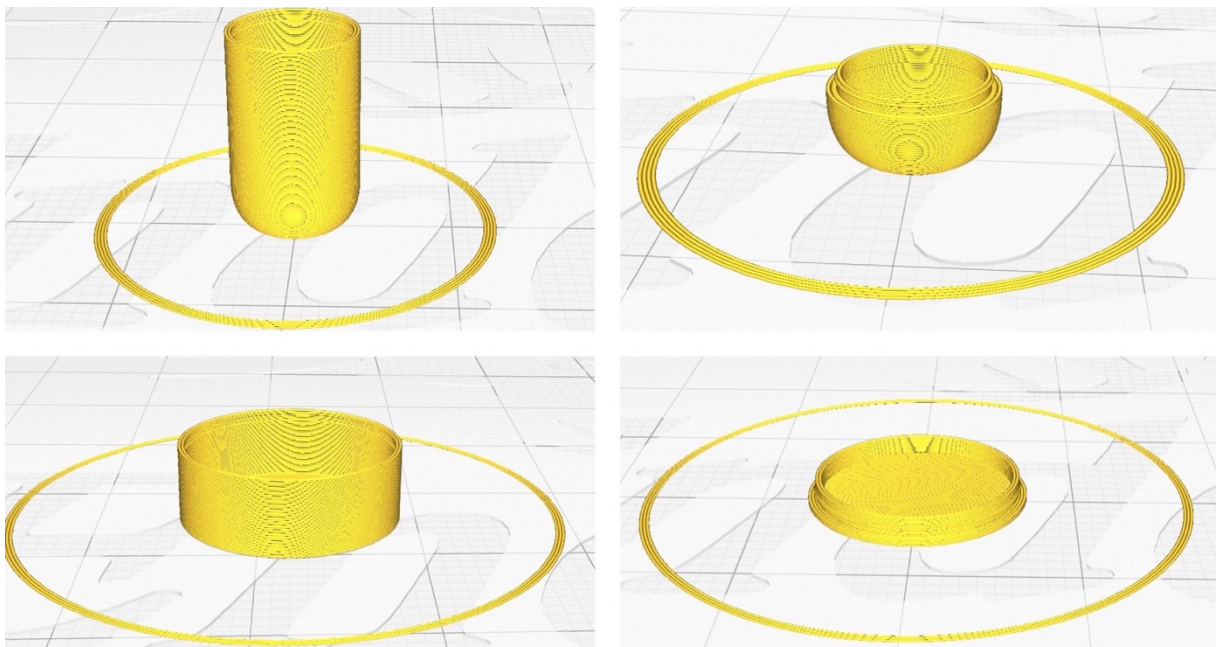
Obrázek 23: Detail spoje lékové formy B

4.7 Realizace 3D tisku

Obě lékové formy byly navrženy v CAD softwaru Fusion 360 a dále převedeny do G-code v programu PrusaSlicer v případě tisku z PLA filamentu a v programu Ultimaker Cura 4.5 při tisku z PVA filamentu.

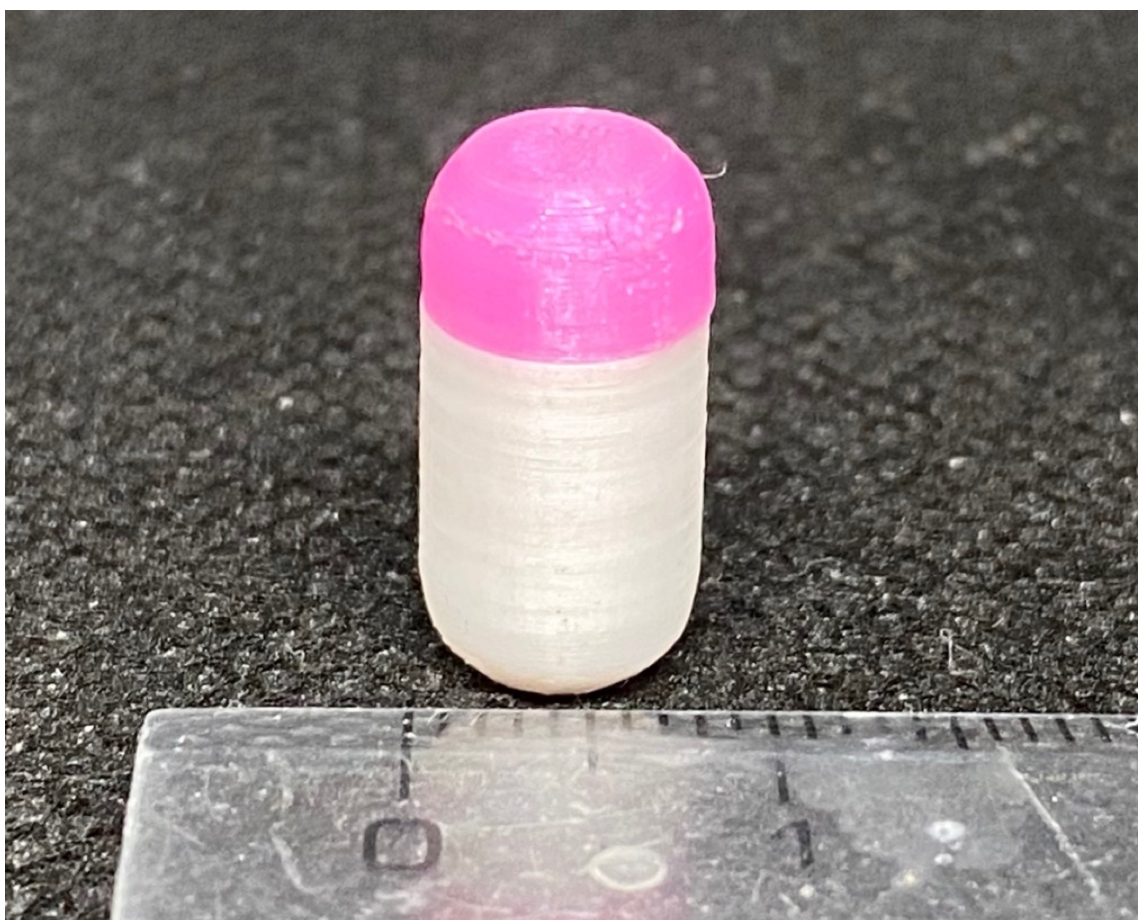


Obrázek 24: Vzhled jednotlivých částí lékové formy A a B v softwaru Fusion 360

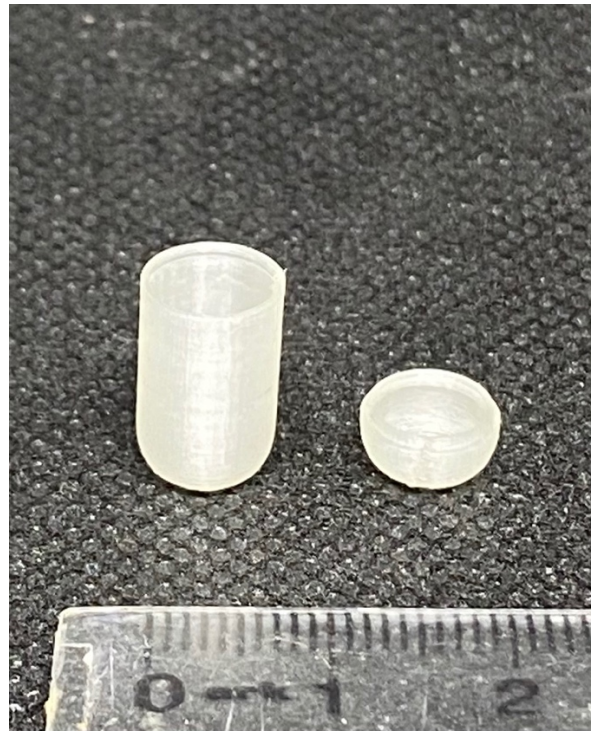


Obrázek 25: Vzhled jednotlivých částí lékové formy A (1. řádek) a lékové formy B (2. řádek) v softwaru Ultimaker Cura 4.5

První tisk proběhl za použití jednoho z nejdostupnějších a nejspolehlivějších materiálů – PLA na tiskárně Prusa i3 MK3S. S ohledem na použitý materiál byla teplota trysky nastavena na 215°C, teplota podložky na 60 °C . Tisk probíhal rychlostí 20 mm/s a výška vrstvy byla 0,1 mm. Tímto krokem došlo k ověření tisknutelnosti a funkčnosti navržené LF, především pak jejích spojů. PLA je materiál biodegradovatelný, avšak samotná LF nemůže být vytvořena za použití tohoto materiálu z důvodu jeho hydrofobního charakteru. Následný tisk probíhal tedy již za použití materiálu PVA a to na tiskárně Creality Ender-3. Tato tiskárna disponuje menším minimálním průměrem trysky 0,2 mm, což je žádoucí při zvolené tloušťce stěny 0,4 mm. Teplota trysky byla v tomto případě nastavena na 210 °C, ostatní parametry se shodovaly.



Obrázek 26: Léková forma A z materiálu PLA



Obrázek 27: Léková forma A z materiálu PVA



Obrázek 28: Léková forma B z materiálu PVA

Obě navržené duté pevné lékové formy z PVA filamentu je možné ireverzibilně zavírat, přičemž k uvolnění spoje z důsledku stárnutí materiálu nedochází ani 2 měsíce po zhotovení

LF. Na výrobcích jsou přítomné drobné kosmetické vady vnějšího tvaru, které ovšem neovlivňují jejich funkčnost. Navržené lékové formy se tedy zdají být vhodnými k plnění. Jejich funkčnost by však bylo dále vhodné ověřit disolučním testem.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce byla zaměřena na poznatky z oblasti 3D tisku lékových forem s obsahem známých biopolymerů. Nedostatkem technologie 3D tisku je pomalá výroba, která zatím nedokáže konkurovat běžným výrobním procesům lékových forem. Jeví se však jako vhodná alternativa pro výrobu malého množství personalizovaných léků. Přestože je ke zdokonalení 3D tisku biopolymerů zapotřebí ujit ještě dlouhou cestu a veškeré poznatky jsou dostupné pouze ve formě studií, s postupem poznání lze očekávat zvýšený zájem o jejich využití jako excipientů v 3D tištěných lékových formách. Biopolymery jsou totiž obecně pro tělo bezpečnější než polymery syntetické. Vzhledem k tomu se jejich využití zvyšuje i v medicínských aplikacích. Některé lze díky jejich pozitivním účinkům na organismus uplatnit i jako samotné účinné látky. Biopolymery, které se zdají být vhodnými pro 3D tisk i technologie 3D tisku k tomu způsobily byly v práci shrnuty.

Další částí této práce je samotný vývoj pevných lékových forem a jejich výroba technologií 3D tisku. Navržené lékové formy se skládají z dutého těla a víčka, aby je bylo následně možné naplnit směsí s léčivem. Očekávalo se, že nejobtížnější bude návrh miniaturního spoje, který by se ireverzibilně uzavíral. Nakonec se ukázalo, že již první navržený spoj je plně funkční a splňuje všechny požadavky na použitelnost. Pro tisk byla použita tiskárna z kategorie Fused deposition modeling. Tato technologie zvládla bez větších problémů tisk navržené lékové formy včetně miniaturního spoje. Modelovým materiálem byl polyvinylalkohol, což je biodegradovatelný hydrofilní polymer vhodný pro perorální podání. Jeho použitím je možné zajistit prodloužené uvolňování léčiv z těla lékové formy difuzí či erozí skrze nabobtnalý polymer. Takto se chová většina známých biopolymerů. Při použití hydrofilního biopolymeru v prášku i obalu by uvolňování záviselo nejprve na bobtnání obalu a poté samotné směsi. Modifikace uvolňování pomocí biopolymerů je možná také použitím polyelektrolytových komplexů. Na tomto principu by v budoucnu mohla být založena personalizace léků v nemocničních lékárnách. Té by mohlo být docíleno nejen vydáním léčiv s přesným obsahem dané léčivé látky, ale také tvorbou jejich směsí, které by přesně vyhovovaly momentálním požadavkům konkrétních pacientů.

Metoda 3D tisku se jeví jako perspektivní a bude se nepochybně v oblasti farmaceutické technologie nadále rozvíjet, zejména v souvislosti s rozšiřujícím se používáním biopolymerů.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] MOC, P., 2015. *3D tisk*. Plzeň. Diplomová práce. Západočeská univerzita v Plzni. Fakulta pedagogická.
- [2] HEINDL M., 2011. *3D tisk*. Plzeň. Bakalářská práce. Západočeská univerzita v Plzni. Fakulta elektrotechnická.
- [3] ŠKOPÍK J., 2014. *Biotisk v lékařství na vzestupu* [online]. *Technický týdeník*. [cit. 2021-04-02]. Dostupné z: https://www.technickytydenik.cz/rubriky/archiv-medicinska-technika/biotisk-v-lekarstvi-na-vzestupu_25955.html
- [4] ASAD A., et al., 2020. *3D Printing in Pharmaceutical Sector: An Overview, Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices* [online]. *IntechOpen*. [cit. 2021-04-02]. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/pharmaceutical-formulation-design-recent-practices/3d-printing-in-pharmaceutical-sector-an-overview?fbclid=IwAR0fXaB2NkZfSYz6a6kgA9hoN2fRqPxZtDHqprLQQKrcua99BulvKMzmjHE%29%29%29>
- [5] AGUILAR-DE-LEYVA Á., et al., 2020. *3D Printed Drug Delivery Systems Based on Natural Products* [online]. *Pharmaceutics* 12(7): 620. [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/7/620/htm>
- [6] GIOUMOUXOUZIS C., et al., 2019. *Recent advances in pharmaceutical dosage forms and devices using additive manufacturing technologies* [online]. *Drug Discovery Today* 24. [cit. 2021-04-08]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644618302162?via%3Dihub#bib0240>
- [7] ELBL J., et al., 2019. *Využití 3D tisku při přípravě a výrobě léků*. *Chemické listy* 113 (301-306). [cit. 2021-04-08].
- [8] SHAHBAZI M., et al., 2021. *Current Status in the Utilization of Biobased Polymers for 3D Printing Process: A Systematic Review of the Materials, Processes, and Challenges* [online]. *ACS Appl. Bio Mater.* 4 (325-369). [cit. 2021-04-27]. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsabm.0c01379>

- [9] MAJEROVÁ, D., 2014. *Lékové formy* [online prezentace]. [cit. 2021-04-29]. Dostupné z: <https://www.vscht.cz/files/uzel/0005766/Lékové+formy.pdf?redirected>
- [10] VETCHÝ, D., et al., 2005. *Moderní perorální lékové formy používané v neurologii* [online]. *Neurologie pro praxi* (218, 220). [cit 2021-04-29]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2005/04/09.pdf>
- [11] RABIŠKOVÁ, M., et al., 2008. *Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv* [online]. *Praktické lékařství* 4(4) (186-189). [cit. 2021-04-29]. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2008/04/09.pdf>
- [12] CAHOVÁ T., 2012. *Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva*. Pardubice. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická.
- [13] VAVŘÍKOVÁ E., et al., 2009. *Chitosan a jeho farmaceutické aplikace* [online]. *Chemické listy* 103 (56-65). [cit. 2021-04-29]
- [14] GRUSOVÁ, L., 2012. *Syntéza a charakterizace konjugátu isoniazidu s poly(ethylenglykol)-b-poly(L-lysinem)*. Pardubice. Diplomová práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická.
- [15] ŘÍHOVÁ B., 2003. *Polymerní cytostatika* [online]. *Vesmír* 82, 498. [cit. 2021-04-29]. Dostupné z: <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2003/cislo-9/polymerni-cytostatika.html>
- [16] STRASSBURG S., et al., 2020. *Functionalization of biopolymer fibers with magnetic nanoparticles* [online]. *De Gruyter*. [cit. 2021-05-03]. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/psr-2019-0118/html>
- [17] KLANICOVÁ B., 2008. *Rostlinné polysacharidy a jejich význam v potravinářském průmyslu*. Brno. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [18] WEISEROVÁ E., 2007. *Chitosan a jeho využití v potravinových doplňcích*. Zlín. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [19] RUIZ G., et al., 2017. *Chitosan, Chitosan Derivates and their Biomedical Applications* [online]. *IntechOpen*. [cit. 2021-05-05]. Dostupné z:

<https://www.intechopen.com/books/biological-activities-and-application-of-marine-polysaccharides/chitosan-chitosan-derivatives-and-their-biomedical-applications>

- [20] ŘIHÁČKOVÁ, B., 2016. *Charakterizace vybraných polyelektrolytových komplexů metodami strukturní a termické analýzy*. Brno. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [21] Mikolášová, K., 2017. *Studium bariérových a transportních vlastností vybraných polyelektrolytů v hydrogelových maticích pomocí difúzních technik*. Brno. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [22] RABASOVÁ M., 2020. *Studium přímo lisovatelných tabletovin s kombinací chitosanu a silicifikované mikrokrystalické celulosy*. Hradec Králové. Diplomová práce. Univerzita Karlova. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.
- [23] SEDLÁKOVÁ, M., et al., 2006. *Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních maticových tablet* [online]. *Čes. Slov. Farm.* 55 (4-11). [cit. 2021-05-06]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2006-1/prirodni-polymery-pro-formulaci-hydrofilnich-maticovych-tablet-3233/download?hl=cs>
- [24] DEWI MELANI, H., et al., 2020. *Current Status of Alginate in Drug Delivery* [online]. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. [cit. 2021-05-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428837/>
- [25] JAIN, N., et al., 2013. *Guar Gum in Hydraulic Fracturing in Indian Shale Mines*. [online]. *ResearchGate*. [cit. 2021-05-07]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/236862080_Guar_Gum_in_Hydraulic_Fracturing_in_Indian_Shale_Mines/figures?lo=1
- [26] SLADKOVÁ, V., 2011. *Vliv stabilizátorů a dalších složek na výslednou kvalitu sypkých směsí pro výrobu zmrzlin*. Brno. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [27] HUTCHISON, J., et al., 2019. *Structure of xanthan gum (XG) with substructural components denoted*. [online]. *PLOS*. [cit. 2021-05-10]. Dostupné z: https://plos.figshare.com/articles/figure/Structure_of_xanthan_gum_XG_with_substructural_components_denoted/_9779873/1

- [28] ŠKVAŘILOVÁ, V., 2014. *Vybrané hydrokoloidy ve výrobě termizovaných tvarohových dezertů*. Zlín. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [29] RADKOVIČOVÁ, R., 2014. *Aditiva na bázi polysacharidů upravující texturu*. Zlín. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [30] PROCHÁZKOVÁ, A., 2011. *Charakteristika vybraných hydrokoloidů využitelných v mléčných výrobcích*. Zlín. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [31] POLEDŇÁKOVÁ, H., 2017. *Teplotní závislost karagenanu a hyaluronanu*. Brno. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [32] BAČOVÁ, H., 2012. *Texturní vlastnosti tavených sýrů vyrobených s použitím binárních směsí karagenanu a alginátu*. Zlín. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [33] DVOŘÁK, O., *Chemická struktura pektinu a celulózy*. [online]. Akademon. [cit. 2021-05-13]. Dostupné z:
<https://archiv.akademon.cz/Article/ImageDetail?name=Sehrana%20dvojka%20zroutu&source=1217&imageLink=source/obr/celopektin.png>
- [34] ODSTRČILOVÁ, E., 2015. *Pektin - Jeho vlastnosti a využití v průmyslu*. Brno. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [35] DVOŘÁKOVÁ, K., 2019. *Syrovátkový protein ve výživě člověka*. Brno. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Lékařská fakulta.
- [36] PEČ, P., 2011. *Proteiny, peptidy a aminokyseliny*. [online prezentace]. Univerzita Palackého v Olomouci. Přírodovědecká fakulta. [cit. 2021-05-15]. Dostupné z:
<http://ibiochemie.upol.cz/WebGraphics/biochemie/download/Modul-01A.pdf>
- [37] DRGOVÁ, M., 2017. *Využití přírodních polymerních materiálů ve farmacii a lékařství*. Zlín. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [38] Dostupné z: <https://www.hages.cz/katalogy/zelatina.pdf>

- [39] SMRČKOVÁ, M., 2009. *Polymerace a kopolymerace e-kaprolaktonu pomocí organických a organokovových katalyzátorů*. Brno. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [40] BADOŠEK, M., 2018. *Využití přírodních polymerů pro řízené uvolňování léčiv*. Pardubice. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická.
- [41] NEUMAYEROVÁ, Z., 2010. *Polykaprolakton, jeho syntéza, charakterizace a degradabilita*. Brno. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická.
- [42] PETŘÍKOVÁ, A., 2014. *Možnosti mikroenkapsulace chemických substancí v matrici PLA*. Zlín. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [43] VIDA, M., *Studium využití esterů kyseliny mléčné pro přípravu laktidů a PLA*. Brno. Diplomová práce. Vysoké učení technologické v Brně. Fakulta chemická.
- [44] *Materiály pro tkáňové inženýrství*. [online prezentace]. Liberec. Technická univerzita v Liberci. Fakulta textilní. [cit. 2021-05-19]. Dostupné z: https://nanoed.tul.cz/pluginfile.php/6427/mod_resource/content/0/6_Materiály%20I.pdf
- [45] CHVOJKA, J., 2007. *Vliv rozpouštědla na elektrostatické zvlákňování kopolymeru PLGA*. Liberec. Diplomová práce. Technická univerzita v Liberci. Fakulta textilní.
- [46] TEICHMANNOVÁ, K., 2018. *Nanomateriály z biodegradabilních polymerů využitelné jako „drug delivery system“*. Pardubice. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická.
- [47] KLOFÁČ, J., 2011. *Uvolňování PVA ze směsí s PA do vodných roztoků*. Zlín. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Fakulta technologická.
- [48] ISO/ASTM 52910:2018(en) *Additive manufacturing — Design — Requirements, guidelines and recommendations*. ISO. Dostupné z: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso-astm:52910:dis:ed-1:v2:en>
- [49] MEIN, S. 2020. *Understanding the Seven Types of Additive Manufacturing*. [online]. Firetrace. [cit. 2021-05-21]. Dostupné z: <https://www.firetrace.com/fire-protection-blog/additive-manufacturing#ded>

- [50] REDWOOD, B. *The Additive Manufacturing Process*. [online]. HUBS. [cit. 2021-05-20]. Dostupné z: <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/additive-manufacturing-process/>
- [51] AZAD, M., 2020. *Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials-Process Perspective* [online]. *Pharmaceutics* 12(2):124. [cit. 2021-05-20]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028732/>
- [52] VAZ, M., et al. 2021. *3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine*. [online] *AAPS PharmSciTech* vol. 22, (1) 49. [cit. 2021-05-23]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811988/#CR53>
- [53] JAIN, A., et al., 2018. *Role of Polymers in 3D Printing Technology for Drug Delivery – An Overview* [online]. *Current Pharmaceutical Design* 24(42):4979-4990. [cit.2021-05-23] Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585543/>
- [54] LIGON, C., et al. 2017. *Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing*. [online] *Chemical reviews* 117 (15). [cit. 2021-05-23]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553103/#sec8.3>
- [55] ZHANG, J., et al. 2018. *Pharmaceutical Additive Manufacturing: a Novel Tool for Complex and Personalized Drug Delivery Systems*. [online] *AAPS PharmSciTech* 19 (8). [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283689/>
- [56] ANDREW K., et al., 2019. *Application of Micro-Scale 3D Printing in Pharmaceutics*. [online]. *Pharmaceutics* 390. [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/8/390/htm>
- [57] KASAL, O., 2013. *Aplikace metody FDM pro výrobu bezpečnostní krytky střešního nosiče* [online]. Brno. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta strojního inženýrství.
- [58] KONTA, A., et al., 2017. *Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful?* [online]. *Bioengineering* 4 (4), 79. [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746746/#!po=0.7352>