

Univerzita Pardubice

Fakulta Chemicko-Technologická

Využití FDM 3D tisku při přípravě pevných lékových forem

Bakalářská práce

2022

Monika Miklová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Monika Miklová**
Osobní číslo: **C19029**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Využití FDM 3D tisku při přípravě pevných lékových forem**
Téma práce anglicky: **Utilization of 3D printing for the preparation of solid dosage forms**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte rešerši na téma „Možnosti využití 3D tisku ve farmaceutické technologii“ a zaměřte především na přípravu matricových tablet a tobolek.
2. Využijte vlákna na bázi hypromelózy pro přípravu vybraných pevných lékových forem.
3. U připravených lékových forem proveďte disoluční testy s modelovým léčivem.
4. Získané disoluční profily kvantitativně vyhodnoťte pomocí vhodných matematických modelů.
5. Diskutujte vliv metody přípravy na disoluční chování studovaných lékových forem.
6. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce.

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: **28. února 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Využití FDM 3D tisku při přípravě pevných lékových forem jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

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

V Pardubicích dne 8. 6. 2022

Monika Miklová

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D. za odborné konzultace a vynikající přístup při vypracování této práce. Také bych ráda poděkovala Ing. Kevinu Matzickovi za ochotu a zkušené poznatky a v neposlední řadě patří velké poděkování mé rodině za vřelou podporu po celou dobu studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá využitím 3D tisku metodou FDM při výrobě pevných lékových forem a testováním navržených tobolek připravených z materiálu PVA, Affinisol a kombinací Affinisolu s Pektinem. Na základě požadavků Českého lékopisu pro případné uvedení léčiva na trh bylo provedeno několik zkoušek 3D tištěných tobolek. Konkrétně byly provedeny disoluční testy jednotlivých tablet plněných laktózou a kofeinem při teplotě 37 °C. Výsledkem těchto zkoušek byly disoluční profily kofeinu, jež byl ve studii použit jako účinná látka. Disoluční profily byly následně vyhodnocovány metodou kalibrační přímky. Součástí další zkoušky bylo zjištění hodnoty Swelling indexu a pozorování rozpadu připravených tobolek v disolučním médiu. Následně byla provedena hmotnostní a rozměrová analýza pro zjištění odchylek jednotlivých tištěných tablet.

KLÍČOVÁ SLOVA

3D tisk, FDM, polyvinylalkohol, Affinisol, pektin, disoluce, personalizovaná medicína

TITLE

Utilization of 3D printing for the preparation of solid dosage forms.

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with the use of 3D printing by FDM in the production of solid dosage forms and testing of the designed capsules prepared from PVA, Affinisol and a combination of Affinisol and Pectin. Based on the requirements of the Czech Pharmacopoeia for possible marketing of the drug, several tests of 3D printed capsules were performed. In particular, disolution tests of individual lactose- and caffeine-filled tablets were performed at 37 °C. These tests resulted in disolution profiles of caffeine, which was used as the active ingredient in the study. The disolution profiles were subsequently evaluated using the calibration line method. Further testing included the determination of the Swelling Index value and observation of the disintegration of the prepared capsules in the dissolution medium. Finally was performed mass and dimensional analysis to determine the variation of the individual printed tablets.

KEYWORDS

3D printing, FDM, Polyvinyl alcohol, Affinisol, Pectin, Disolution, Personalized medicine

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ	1
SEZNAM TABULEK	2
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	3
ÚVOD	14
1 TEORETICKÁ ČÁST	15
1.1 3D tisk	15
1.1.1 Historie 3D tisku	15
1.2 3D tisk ve farmaceutických technologiích	15
1.2.1 Vývoj	16
1.2.2 Možnosti využití 3DP při přípravě lékových forem	16
1.2.3 Příprava různých lékových forem formou 3D tisku	17
1.3 Polymery pro 3D tisk	17
1.3.1 Polosyntetické a přírodní polymery	17
1.3.1.1 Hydroxypropylmethylcelulóza (hypromelóza, HPMC).....	17
1.3.1.1.1 Affinisol®.....	18
1.3.1.2 Alginát (sůl kyseliny alginové)	18
1.3.1.3 Pektin (PEC).....	19
1.3.2 Syntetické polymery	20
1.3.2.1 PVA.....	20
1.3.2.2 PLA (kyselina polymléčná).....	22
1.3.2.3 Soluplus®.....	22
1.4 Techniky 3D tisku	23
1.4.1 Stereolitografický tisk (SLA).....	23
1.4.2 Tryskání pojiva (Binder Jetting)	24
1.4.2.1 ZipDose® technologie	27
1.4.3 Nanášení tryskáním (Material Jetting).....	28

1.4.4	Metoda vytlačování filamentu	28
1.4.4.1	HME.....	28
1.4.4.2	FDM	30
1.4.4.3	PAM.....	32
1.5	Disoluční testy.....	33
1.6	Personalizovaná léčba	34
2	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	36
2.1	Cíle práce	36
2.2	Použité chemikálie	37
2.2.1	Chemikálie pro přípravu filament.....	37
2.2.2	Chemikálie pro plnění tobolek.....	37
2.2.3	Chemikálie pro přípravu disolučních médií.....	37
2.3	Použité přístroje a pomůcky	37
2.4	Použitý software.....	38
2.5	Experimentální postupy	38
2.5.1	Příprava tobolek.....	38
2.5.2	Příprava disolučních médií	40
2.5.3	Zkouška disoluce	40
2.5.4	Swelling index	40
2.5.5	Pozorování rozpadu tobolek	41
2.5.6	Rozměrová analýza.....	41
2.5.7	Stanovení uvolněného množství kofeinu pomocí UV VIS spektrometrie.....	42
3	VÝSLEDKY A DISKUSE.....	43
3.1	Disoluční studie připravených tobolek.....	43
3.2	Swelling index.....	46
3.3	Rozpad tobolek s laktózou	49
3.4	Rozměrová a hmotnostní analýza	53

3.4.1	Rozměrová analýza.....	53
3.4.2	Hmotnostní analýza	55
4	ZÁVĚR.....	57

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: <i>Strukturní vzorec Affinisolu</i> ^[12]	18
Obrázek 2: <i>Strukturní vzorec alginátu (kyseliny alginové) s provázáním G-bloků</i> ^[13]	19
Obrázek 3: <i>Interakce mezi Chitosanem a Pektinem</i> ^[15]	20
Obrázek 4: <i>Struktura PVA</i> ^[17]	21
Obrázek 5: <i>Komerční využití PVA v biomedicínském a farmaceutickém průmyslu</i> ^[16]	21
Obrázek 6: <i>Struktura PLA</i>	22
Obrázek 7: <i>Struktura Soluplus®</i> ^[21]	23
Obrázek 8: <i>Fáze tiskového procesu při metodě „Binder jetting“</i> ^[22]	25
Obrázek 9: <i>Schéma procesu 3D tiskové technologie metodou „Binder jetting“</i> ^[23]	26
Obrázek 10: <i>Technologie tryskání pojiva ZipDose® od firmy Aprecia</i> ^[2]	27
Obrázek 11: <i>Schéma typického extrudéru</i> ^[25]	29
Obrázek 12: <i>Schematické zobrazení 3D tisku metodou FDM</i> ^[5]	31
Obrázek 13: <i>Disoluční aparatura Sotax AT 7 Smart</i>	38
Obrázek 14: <i>Tištěné tobolky (vel. 000)</i>	40
Obrázek 15: <i>Podmínky testu pro zjištění hodnoty Swelling indexu</i>	41
Obrázek 16: <i>Měřené rozměry tobolek</i>	42
Obrázek 17: <i>Množství uvolněného kofeinu přepočtené na % v závislosti na čase v disoluční médium o pH 1,2 (2 h)</i>	43
Obrázek 18: <i>Množství uvolněného kofeinu přepočtené na % v závislosti na čase v disoluční médium o pH 1,2 (2 h) s následným přehozením do pH 6,8</i>	44
Obrázek 19: <i>Množství uvolněného kofeinu přepočtené na % v závislosti na čase v disoluční médium o pH 1,2</i>	45
Obrázek 20: <i>Shrnutí všech provedených disolučních zkoušek tobolek vel. 000 v daných podmínkách</i>	46
Obrázek 21: <i>AFF tobolky po disoluci v pH 1,2 (2 h) a po 24 h v sušárně</i>	49
Obrázek 22: <i>AFF tobolky po disoluci v pH 1,2 (2 h), pH 6,8 (2 h) a po 24 h v sušárně</i>	49
Obrázek 23: <i>Vybrané fotografie z pozorování času rozpadu PVA tobolky plněné laktózou</i>	50
Obrázek 24: <i>Vybrané fotografie z pozorování času rozpadu AFF tobolky plněné laktózou</i>	51
Obrázek 25: <i>Vybrané fotografie z pozorování času rozpadu A-PEC tobolky plněné laktózou</i> ..	52
Obrázek 26: <i>Označení velikostí tobolek dostupných na trhu.</i> ^[32]	55

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: <i>Srovnání technologie FDM a PAM</i> ^[5]	33
Tabulka 2: <i>Plnění tobolek o různých materiálech (Polyvinylalkohol, Affinisol, Pektin) k disolučním zkouškám</i>	39
Tabulka 3: <i>Potřebné hodnoty zjištěné během experimentu k výpočtu Indexu bobtnání (SR), Míry absorpce disolučního média (AR) a Remaining mass (zbývající hmoty tobolky) (RM) ...</i>	47
Tabulka 4: <i>Výsledné hodnoty Indexu bobtnání, Míry absorpce disolučního média a Remaining mass (zbývající hmoty tablety)</i>	48
Tabulka 5: <i>Průměrné hodnoty jednotlivých rozměrů tobolek z materiálu PVA</i>	53
Tabulka 6: <i>Průměrné hodnoty jednotlivých rozměrů tobolek z materiálu Affinisol</i>	54
Tabulka 7: <i>Průměrné hodnoty jednotlivých rozměrů tobolek z materiálu A-PEC</i>	54
Tabulka 8: <i>Hmotnosti jednotlivých částí tobolek a celé tobolky z materiálů PVA, AFF, A-PEC</i>	56

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ABS	Akrylonitrilbutadienstyren
AM	Aditivní výroba
API	Active Pharmaceutical Ingredient – aktivní farmaceutická substance
AFF-PEC	Označení tobolky z materiálu AFF + 5% PEC pro zjednodušení
AR	Míra absorpce disolučního média
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BJ	Binder Jetting
CAD	Computer Aided Design
CS	Chitosan
ČL	Český lékopis
FDA	Food and Drug Administration
FDM	Fused Deposition Modeling (Tavené depoziční modelování)
HME	Hot Melt Extrusion
HPMC	Hypromelóza
K_{ow}	Rozdělovací koeficient oktanol/voda
LF	Léková forma
LA	Kyselina mléčná
MIT	Massachusetts Institute of Technology
PA	Polyamidová vlákna
PAM	Pressure-assisted microsyringe (Tlakový mikrotisk)
PC	Polykarbonát
PCL	Polykaprolakton
PEC	Pektin
PEG	Polyethylenglykol
PEGDA	Polyethylen-glykoldiakrylát
PEGDMA	Polyethylenglykoldimethakrylát
PEO	Polyethylenoxid
PHEMA	Poly(2-hydroxyethyl-methakrylát
PLA	Kyselina polymléčná
PM	Personalizovaná medicína
PPF/DEF	Poly(propylenfumarátu)/diethyl-fumarát
PVA	Polyvinylalkohol

PVCL	Polyvinylkaprolaktam
RM	Zbývající hmotnost (Remaining mass)
SLA	Stereolitografický tisk
SLS	Selective Laser Sintering
SR	Swelling index (Index bobtnání)
Tg	Teplota skelného přechodu
Tm	Teplota tání
3DP	3D tisk

ÚVOD

Tato bakalářská práce je věnována využití FDM 3D tisku při výrobě pevných lékových forem. Rešeršní část je zaměřena především na metody 3D tisku vhodné pro výrobu matricových tablet a polymery, které jsou k těmto účelům využívány. Součástí experimentální části jsou pak disoluční testy připravených lékových forem s modelovou účinnou látkou. Dále pak zjišťování hodnot Swelling indexů jednotlivých formulací, pozorování jejich rozpadu v disolučním médiu o pH 1,2 a hmotnostní a rozměrová analýza. Modelovou API je v této práci kofein, který bývá běžně součástí léků.

Ačkoliv je nám známo několik odlišných metod 3D tisku užívaných pro farmaceutické technologie, jejich podobnost je v několika základních krocích.^[1] Obecný princip fungování 3D tisku je založen na vytvoření digitálního 3D modelu prostřednictvím počítačového softwaru Computer Aided Design (CAD). Model vytvořený v tomto programu je následně exportován ve formě souboru nazývaného g-kód a „rozřezán“ na tenké vrstvy, které jsou tištěny vrstvu po vrstvě do finální podoby požadovaného výrobku. G-kód je možné si představit jako 3D model převedený do formy pokynů pro tiskárnu, díky kterým je produkt následně tištěn.^[2;3]

Materiály pro 3D tisk mohou být ve formě granulátu, filament či roztoků, v závislosti na použité metodě tisku. Tištěné produkty mohou poté vyžadovat další následné zpracování jako například sušení, leštění nebo slinování. 3D tisk má díky své finanční dostupnosti a možnosti rychlé modifikace výroby potenciál nahradit v případě personalizované léčby velkokapacitně vyráběné léky. Tištěné tablety či tobolky tak mohou být uzpůsobeny individuálním potřebám pacientů.^[1]

V současnosti jsou metodami 3D tisku vyráběny především pevné lékové formy, tedy tablety, pilulky a kapsle podávané pacientům perorálně tzn. prostřednictvím dutiny ústní.^[4]

Metody využití 3D tisku pro farmaceutický průmysl, a především pro přípravu personalizovaných lékových forem s řízeným uvolňováním se v posledních letech dynamicky rozvíjejí. Příznivá budoucnost 3D tisku je také díky možné kombinaci více účinných látek (API) v jedné tabletě/tobolce zejména při přípravě lékových forem pro chronicky nemocné pacienty. Dávka jednotlivých API může být nastavena přímo dle potřeb pacienta.^[5]

3D tisk představuje alternativu k tradičním lékovým formám a dává tak možnost flexibilní přípravy personalizovaných tablet, kde jsou dosavadní technologické postupy po finanční i praktické stránce nedostačující.^[5]

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 3D tisk

1.1.1 Historie 3D tisku

Vznik této technologické metody je datován na počátek 80. let 20. století, kdy Charles Hull vynalezl metodu 3D tisku a nazval ji stereolitografií (SLA).^[6] Metoda byla patentována v roce 1986 a jedná se tak o vůbec první metodu 3DP. Hull později založil firmu 3D Systems, která uvedla na trh první komerčně dostupnou 3D tiskárnu. V současné době jsou již 3D tiskárny dostupné široké veřejnosti.^[6;7]

Během let bylo vyvinuto mnoho dalších metod 3DP. Mezi ty nejstarší řadíme SLS (Selective Laser Sintering), kde tisk probíhá pomocí laseru, tisk s materiálem ve formě prášku a tisk metodu FDM (Fused Deposition Modeling), který využívá jako tiskový materiál polymery a je hojně používanou a oblíbenou metodou i dnes.^[6;7]

1.2 3D tisk ve farmaceutických technologiích

Technologie 3DP je poměrně mladou metodou a původně byla vyvinuta pro účely leteckého, automobilového a spotřebního průmyslu. Ve farmaceutické praxi se 3DP nachází ve vývojové fázi, avšak dnes už poměrně pokročilé.^[1] Díky své multidisciplinární integraci se 3D tisk jeví jako vhodná forma moderní výroby a je považován za počátek nové průmyslové revoluce.^[8]

Potenciál 3DP pramení z poměrně rychlé a finančně příznivé modifikace výroby v případě produkce menších šarží. Z tohoto důvodu se nabízí zaměření technologie 3DP pro specializovanou výrobu, kde je kladen důraz na rychlou přípravu lékových forem (LF) s odlišným obsahem účinné látky, způsobem a rychlostí distribuce API, různé velikosti, tvaru, geometrie (např. dutá, potahovaná či vícevrstvá tableta), hustotu finální formy a rychlosti uvolňování účinné látky dle potřeb jednotlivých pacientů. Mimo jiné je obrovskou výhodou možnost přípravy lékové formy obsahující více druhů API, které se v organismu mohou uvolňovat požadovanou rychlostí. V oblasti personalizované medicíny nemohou klasické a mnohdy léta neměněné farmaceutické procesy metodě 3DP konkurovat.^[9;10]

Různorodost, s jakou lze požadované LF připravovat, je možné využít také ve vývojové a preklinické fázi hodnocení nových léčiv, kde metoda 3D tisku podstatně snižuje počáteční náklady.^[9]

1.2.1 Vývoj

Doposud používané farmaceutické výrobní postupy jsou uzpůsobeny hromadné produkci, což je po finanční stránce výhodné, ale právě velkokapacitní produkce omezuje možnost různých dávkových kombinací a rozsah nabízených dávek komerčně dostupných přípravků. Tento fakt motivoval ke změně používaných výrobních technik a přispěl tak k rozvoji 3DP. [5]

V průběhu let bylo vyvinuto několik metod 3DP využívaných pro farmaceutickou výrobu. K těm nejstarším patří metoda tisku na práškové lože (zahrnuje tisk tekutého pojiva na tenké práškové lože), která se řadí ke specifickým metodám 3D tisku a byla vyvinuta v roce 1992 Sachsem a kolektivem na Massachusetts Institute of Technology (MIT). Další relativně dlouho známou technologií je metoda kontinuálního inkoustového tisku, která byla poprvé použita o několik let později v roce 1996. [5]

V souvislosti se zvýšením intenzity užívání 3DP ve zdravotnictví i farmacii zřídil National Institute of Health (Národní institut zdraví) v roce 2014 databázi, jež je pomocí otevřeného zdrojového kódu dostupná a umožňuje tak přístup k lékařským a anatomickým modelům. [6]

Největším zlomovým okamžikem v oblasti výroby léčiv bylo schválení 3D-tištěného léku s názvem Spritam® (levetiracetam) agenturou FDA (Food and Drug Administration) v srpnu roku 2015. [1] Zmiňovaný lék je užíván v pevné perorální lékové formě a řadíme ho do kategorie antiepileptik. Je indikován jako doplňková terapie při léčbě záchvatů u pacientů s epilepsií a vyrábí ho americká firma Aprezia Pharmaceuticals Company s využitím vlastní technologie ZipDose®. [11]

ZipDose® technologie je speciálně navržena pro pacienty s polykacími obtížemi a pacienty, kteří zapomínají na pravidelné užívání svých léků. Navržená technologie výroby přípravku s využitím 3D tisku umožňuje vyhnout se nežádoucímu kolísání koncentrace léčiva a neúčinné terapii. [11]

Do schválení výše zmiňovaného přípravku bylo možné tisknout pouze lékařské pomůcky a nástroje. S uvedením přípravku Spritam® na trh zájem o technologii 3D tisku při výrobě léčiv patřičně vzrostl. [5;11]

1.2.2 Možnosti využití 3DP při přípravě lékových forem

Primárním využitím 3D tisku ve farmaceutické technologii je příprava LF pro perorální podání, případně pak pro krytí na rány či inzerty. Díky flexibilitě metody hovoříme u léčiv o již zmíněné personalizované medicíně. Metoda 3DP má nezanedbatelný potenciál i v klinických fázích

výzkumu nových léčiv. Stále rostoucí tlak na farmaceutické společnosti ohledně zvyšování množství produkovaných léčiv, které úspěšně projdou preklinickými studiemi a dostanou se tak až k samotnému pacientovi, nutí urychlovat výzkumnou a vývojovou část procesu. V tomto případě jsou překážkou zdlouhavé a velice nákladné klasické výrobní procesy. 3DP je tedy nadějí pro zefektivnění procesu vývoje nových léčiv. [9]

1.2.3 Příprava různých lékových forem formou 3D tisku

Metodami 3DP jsou připravovány především pevné lékové formy, tedy tablety a tobolky. Díky implementaci těchto technologií do farmaceutického průmyslu je možné vyrobit různé modifikace pevných lékových forem, jako jsou například tablety s řízenými profily uvolňování léčiva (pulzní, lineární či prodloužené). [10]

Mimo jiné lze připravit lékem plněné mikrožehly pro transdermální (podání prostřednictvím kůže) indikaci. Při transdermálním podání medikamentů eliminujeme nežádoucí degradaci a primární metabolizaci léčiva v trávicím traktu a zvýšíme tak jeho účinnost. Navíc při použití biodegradabilních polymerů se vyhneme potížím v případě zlomení hrotu jehly a její dislokace v kůži. [10]

Probíhá také intenzivní vývoj v oblasti přípravy mikročástic inhalačních lékových forem, kde probíhají složité děje za použití superkritické tekutiny. [10]

1.3 Polymery pro 3D tisk

Nezbytnou součástí výroby tablet formou 3D tisku je správný výběr polymeru a pomocných látek. [5] Za účelem 3DP jsou některé (např.: hydroxypropylmethylcelulóza, PVA, PLA) polymerní materiály dostupné ve formě filamentů, další polymery se připravují do formy filament extruzí. Proces extruze je detailněji popsán v kap. 2.4.4.

Polymery mohou hrát u pevných lékových forem, především tablet, tobolek a kapslí, hned několik rolí, mezi něž patří funkce dezintegračního činidla, lisovacího činidla, plniva, pojiva a další. Rovněž můžeme polymer použít v souvislosti s řízeným uvolňováním léčiva, se kterým se dnes již běžně setkáváme. [5]

1.3.1 Polosyntetické a přírodní polymery

1.3.1.1 Hydroxypropylmethylcelulóza (hypromelóza, HPMC)

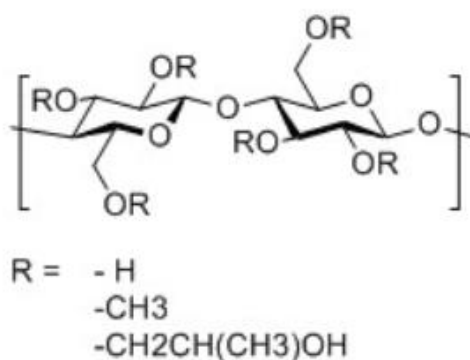
Hydroxypropylmethylcelulóza je polymer vhodný mj. pro tvorbu pevných disperzí s API. Jedná se o bobtnavý polymer rozpustný ve vodě. [5;12] Zvyšuje schopnost prodlouženého uvolňování léčivých látek a z hlediska 3DP je vhodný především pro tisk metodou PAM. [5]

1.3.1.1.1 Affinisol®

Affinisol® (Obr. 1) představuje vlákno na bázi hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) vhodné pro tisk metodou extruze. Jedná se o polymer rozpustný ve vodě, který je dodáván ve formě bílého až špinavě bílého prášku. [12]

Příznivou vlastností Affinisolu® HPMC HME (pro extruzi) je široké rozmezí pro možné tepelné zpracování a zvýšená rozpustnost v organických rozpouštědlech. Možnost zpracování v širokém rozmezí teplot je zapříčiněna nižší teplotou skelného přechodu (T_g) okolo 115 °C a jeho stabilitou vůči tepelné degradaci až do teplot nad 250 °C. Kombinace těchto vlastností činí z Affinisolu® HPMC HME vynikající volbu pro formulaci špatně rozpustných léčiv, mezi něž řadíme například přípravky II. a IV. třídy dle Biopharmaceutical Classification System (BCS). Následkem lepší rozpustnosti API (např. díky tvorbě pevné disperze s polymerem) je také zvýšení biologické dostupnosti léčiva jak s okamžitým, tak řízeným uvolňováním. Affinisol® je dostupný ve 3 třídách lišících se molekulovou hmotností, kdy v závislosti na potřebách formulace můžeme vybrat tu nejvhodnější. [12]

Další výhodnou vlastností Affinisolu® je snížená absorpce vzdušné vlhkosti. Zmíněný jev může mít nepříznivý vliv na účinnost a fyzikální stabilitu konečného léčivého přípravku. [12]



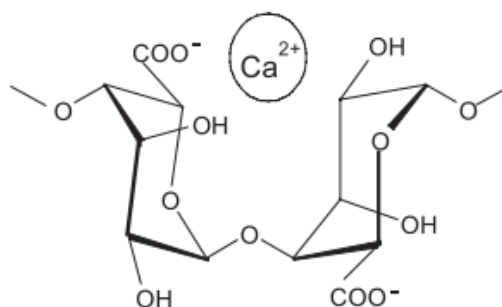
Obrázek 1: Strukturní vzorec Affinisolu [12]

1.3.1.2 Alginát (sůl kyseliny alginové)

Alginát (sůl kyseliny alginové) (Obr. 2) je polysacharid získávaný z hnědých mořských řas, ve kterých působí jako stavební složka buněčných membrán. Z chemického hlediska hovoříme o lineárním polymeru složeném z monomerů α -L-guluronátu (G) a β -D-mannuronátu (M). Zmíněné zbytky kyselin se vážou do tří typů bloků (homopolymerní M-blok, homopolymerní G-blok, heteropolymerní MG-bloky) a jejich jednotlivý podíl se může lišit v závislosti na druhu mořské řasy, ze které je látka izolována. [13;14]

Alginát je díky svým karboxylovým skupinám rozpustný v neutrálním a bazickém prostředí. Disponuje také velice nízkými toxickými vlastnostmi, což jsou důvody k širokému biomedicínskému využití. Jednou z nejběžnějších aplikací je použití v různých lékových formách jako pomocná látka. [14]

Ve farmaceutickém průmyslu se nejčastěji využívá alginát sodný, tedy sodná sůl kyseliny alginové, která se vyskytuje ve formě bílého nebo světle žlutohnědého prášku bez chuti a zápachu. Využívá se jako nosný polymer pro prodloužené uvolňování léčiva. Další formou jsou alginátové hydrogely využívané při léčbě a hojení ran prostřednictvím konstrukce obvazů. V tomto případě několik studií potvrzuje zvýšenou biologickou dostupnost léčiv zapouzdřených v alginátových hydrogelech ve srovnání s volně aplikovaným léčivem přímo v místě léze a zapříčiňuje tak vyšší účinnost hojení. [13;14]



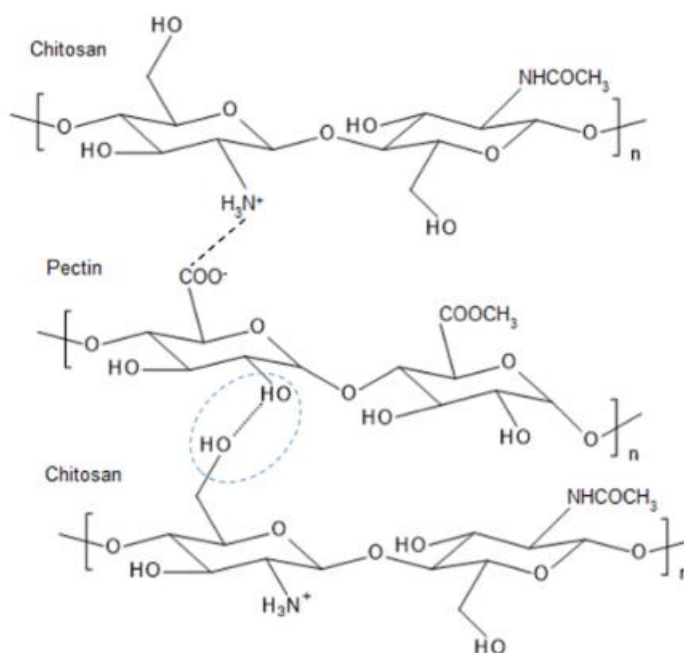
Obrázek 2: Strukturní vzorec alginátu (kyseliny alginové) s provázáním G-bloků [13]

1.3.1.3 Pektin (PEC)

Pektiny představují skupinu přírodních aniontových polysacharidů extrahovaných ze stěn rostlinných buněk, kde jsou zodpovědné především za jejich flexibilitu. Základní stavební složkou pektinu je kyselina α -D-galakturonová. Tato kyselina je vázána (1→4) glykosidickými vazbami do lineárních řetězců. [13;15]

Pektiny lze rozdělit do dvou skupin na základě množství esterifikovaných karboxylových skupin kyseliny α -D-galakturonové a to na pektiny s vysokým (stupeň esterifikace >50 %) a nízkým obsahem methoxylových skupin (stupeň esterifikace <50 %). Počet esterifikovaných karboxylových skupin ovlivňuje vlastnosti zmiňovaného polymeru a obecně vchází v platnost pravidlo: čím vyšší stupeň methylace karboxylových skupin, tím je molekula hydrofobnější. Tento jev je ovšem nežádoucí, jelikož hydrofobní látky se hůře rozpouštějí ve vodném prostředí a dochází k agregaci jednotlivých molekul. Důsledkem je tak zpomalování procesu uvolňování léčiva v organismu, a proto se zmíněný jev v průběhu zpracování odstraňuje. [13]

Pektiny jsou díky své biokompatibilitě a mukoadhezivním vlastnostem užívány ve farmaceutické technologii jako nosné polymery pro výrobu hydrofilních matricových tablet nebo jako stabilizátory emulzí či suspenzí. V souvislosti s 3DP jsou často pro farmaceutické účely pektiny kombinovány s chitosanem (CS) (Obr. 3) za účelem cíleného transportu léčiva v organismu. Mimo jiné lze také vytisknout 3D hydrogelové scaffoldy pro hojení ran, jež mají několik výhod. Především je možné přizpůsobit dávky účinné látky individuálním potřebám pacienta a velkým pozitivem je i snadno proveditelná úprava rozměrových vlastností od plochy, tloušťky až po velikost pórů. [13;15]

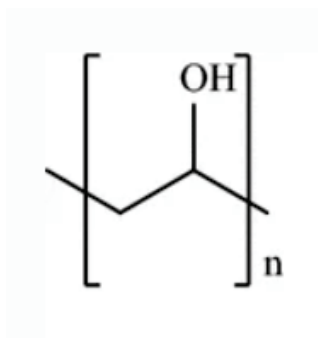


Obrázek 3: Interakce mezi Chitosanem a Pektinem [15]

1.3.2 Syntetické polymery

1.3.2.1 PVA

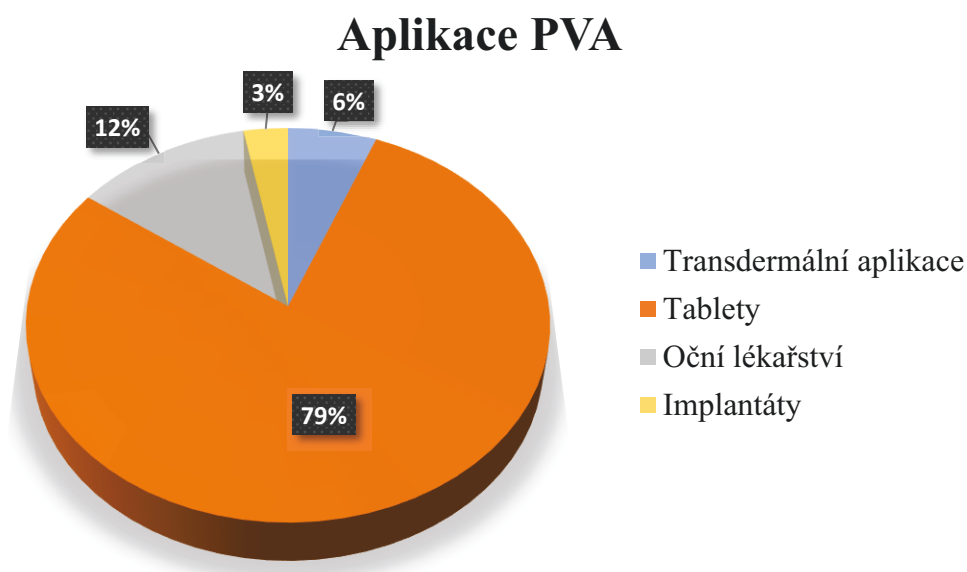
Polyvinylalkohol (PVA) (Obr. 4) je komerčně dostupný syntetický biokompatibilní polymer s lineární strukturou, často používaný při 3DP metodou FDM (Fused Deposition Modeling). Je dobře rozpustný ve vysoce polárních a hydrofilních rozpouštědlech, jako je voda, dimethylsulfoxid, ethylenglykol a další. Vyznačuje se také vlastnostmi jako je inertnost a stabilita. [5;16;17]



Obrázek 4: *Struktura PVA* ^[17]

Široká škála využití PVA (Obr. 5) v biomedicínských a farmaceutických aplikacích je založena především na netoxických vlastnostech, bobtnavosti a již zmíněné biokompatibilitě a dobré rozpustnosti ve vodě. Obecně slouží PVA jako pojivo, prostředek pro regulaci uvolňování nebo polymerní nosič pro amorfni pevné látky. Dále mají vlákna na bázi PVA využití při navrhování lékových forem léčivých přípravků. ^[10;16;17]

Setkat se s ním můžeme ve formě hydrogelů, které lze obecně navrhnout jako matrici či zásobníkové platformy pro podávání léčiv pro perorální, transdermální, bukalní, intramuskulární nebo rektální užití. ^[16;17] Díky snadné rozpustnosti v kyselině chlorovodíkové (tedy v žaludku) je vhodný především pro tablety a tobolky s okamžitým uvolňováním. Řízeného uvolňování je možné dosáhnout několika způsoby, jako je navržení tobolky ve formě řady soustředných kruhů (ty uvolňování zpožďují), při vyšší koncentraci PVA nebo přidavkem kopolymerů. ^[5;16]

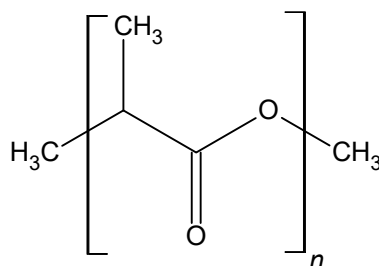


Obrázek 5: *Komerční využití PVA v biomedicínském a farmaceutickém průmyslu* ^[16]

1.3.2.2 PLA (kyselina polyléčná)

V oblasti 3D tisku je PLA (Obr. 6) nejpoužívanějším polymerem (díky komerčně dostupným vláknům pro 3DP) a využívá se především pro tisk metodou FDM. Představuje nejrozsáhleji zkoumaný a využívaný biologicky odbouratelný alifatický polyester. Jedná se o nerozpustný termoplast s vysokou pevností, vyznačující se netoxickými vlastnostmi. PLA lze vyrobit z přírodních obnovitelných materiálů prostřednictvím fermentace cukru. [5] Častá aplikace PLA ve farmaceutickém průmyslu vyplývá z degradace látky do formy bezpečných produktů, jako je CO₂ a H₂O a meziproductu – kyseliny mléčné (LA), jež je přirozeným metabolitem cukru a nehromadí se tak v životně důležitých orgánech. [18]

Na základě chirálních vlastností se PLA vyskytuje ve čtyřech formách, z nichž PLLA (Poly(L-mléčná kyselina)) a PDLLA (racemická směs PLLA a PDLA) jsou perspektivní pro farmaceutické aplikace. [5] Zajímavou studií je například použití metody vkládání léčiva do chirurgického stehu na bázi PLA. [18]



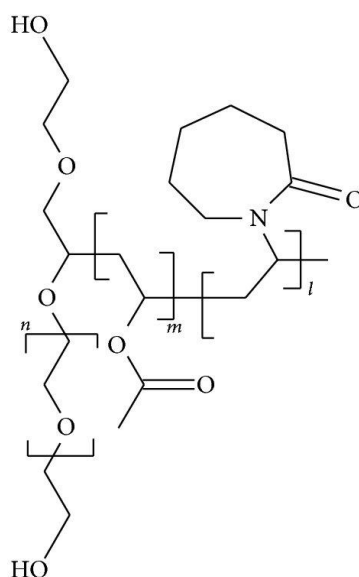
Obrázek 6: *Struktura PLA*

1.3.2.3 Soluplus®

Jedná se o polymerní solubilizátor (rozpouštědlo) s amfifilní chemickou strukturou ve formě bílých až mírně nažloutlých granulí se slabým charakteristickým zápachem. Představuje štěpný kopolymer skládající se z polyethylenglykolu (PEG), polyvinylacetátu (PVAc) a polyvinylkaprolaktamu (PVCL) (Obr. 7). [5;19]

Byl navržen společností BASF speciálně pro tuhé roztoky, kde díky svému bifunkčnímu charakteru působí jako matricový polymer, který je současně schopen zvýšit rozpustnost ve vodném prostředí špatně rozpustných API, což zvýší jejich biologickou dostupnost. [5;19] Pevné disperze představují velký potenciál v oblasti zlepšení rozpustnosti a rychlosti rozpouštění špatně rozpustných léčiv. Limitující je zde termodynamická nestabilita amorfních látek projevující se v průběhu skladování. Řešení tohoto problému je nastíněno použitím polymerů jako nosičů s pokročilými vlastnostmi (např. amfifilní charakter, povrchově aktivní, hydrofilní a neiontové) mezi něž patří také Soluplus®. [20] Mimo jiné lze přípravek Soluplus® využít pro

potahování pevných lékových forem a díky nižší teplotě skelného přechodu (T_g – přibližně 70 °C) a tedy i nižší teplotě nutné pro extruzi materiálu dochází k menšímu namáhání API. [19]



Obrázek 7: *Struktura Soluplus®* [21]

1.4 Techniky 3D tisku

Následující kapitola nastiňuje především techniky 3D tisku využitelné pro vývoj a přípravu léčivých přípravků. K často zmiňovaným technologiím patří následující metody: stereolitografie (SLA), tisk selektivním laserovým sintrováním (SLS), inkoustový tisk a v posledních letech nejvíce rozvíjený tisk na bázi vytlačování zahrnující metodu FDM (do českého jazyka přeloženou jako depozice termoplastického materiálu tavením – tzv. tavené depoziční modelování) a metodu PAM (v překladu označenou jako tlakový mikrotisk). [2;5]

Volbu vhodné technologie doprovází několik rozhodovacích procesů. V první řadě je důležité určit vhodné dávkování a následné aplikace léčiva, které zamýšlíme. Poté následuje rozhodování o použitých materiálech a parametrech procesu. [5]

1.4.1 Stereolitografický tisk (SLA)

Jedná se o nejstarší metodu 3DP používanou již od roku 1987, která je známá také pod názvem fotopolymerizace a je využívána pro 3DP fotopolymerizovatelných hydrogelů. Technologie využívá tekuté fotopolymerizační materiály (např. tekuté pryskyřice), které jsou vystavovány ultrafialovému záření nebo jinému vysokoenergetickému světelnému zdroji, jež je schopen vyvolat polymerační reakce. [1;2]

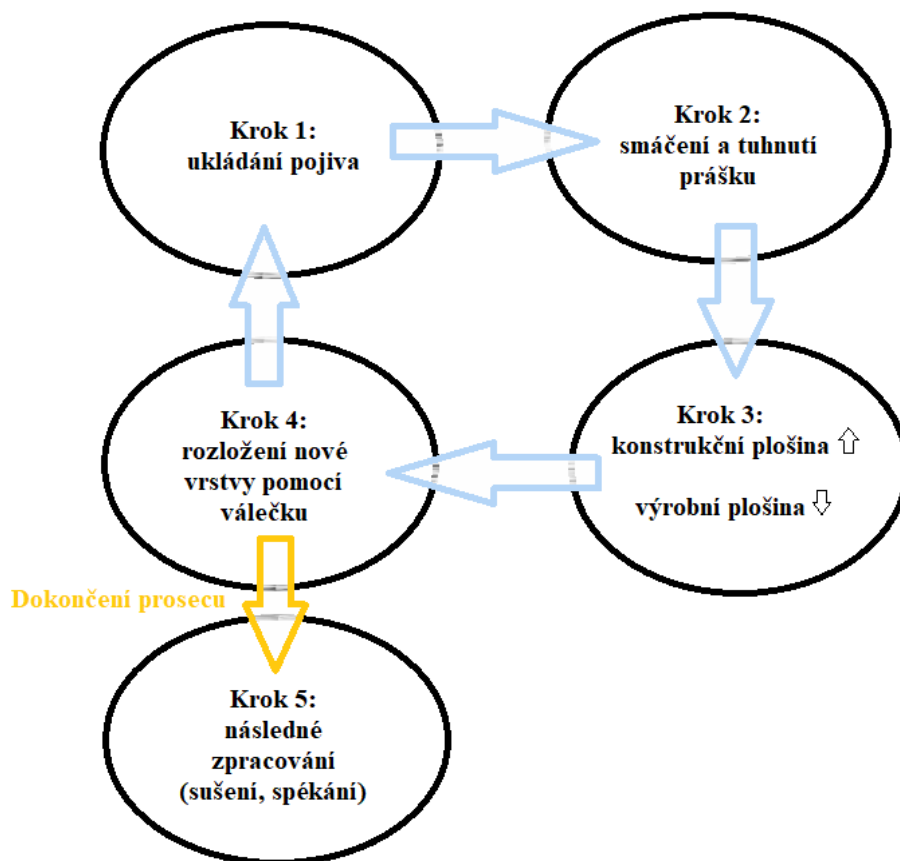
Obvykle se setkáváme s uspořádáním, kdy je v lázni fotopolymeru ponořena základní platforma osvětčovaná ze spodní části paprskem laseru. Tento paprsek se pohybuje v drahách vymezených tvarem daného výrobku. Jakmile je dokončena fotopolymerizace příslušné vrstvy, platforma se zvedne přesně o výšku této vrstvy a laserový paprsek začne osvětčovat následující vrstvu tekutého materiálu. Občas se můžeme setkat s případy, kdy je po vyjmutí z lázně výsledný produkt ještě dotvrzován prostřednictvím UV záření. [2]

K přednostem SLA patří zejména rychlost tisku, jedná se o nejrychlejší 3D tiskárny s nejvyšším rozlišením, které jsou na trhu dostupné. Další výhodou je eventualita zakomponování vysoké koncentrace API do matrice (v případě, že je vzájemně mísitelná s fotopolymerem). Na druhou stranu hlavním omezením této techniky je potřeba fotopolymerizovatelných surovin splňujících požadavky regulačních agentur. Tyto materiály jsou ve farmaceutické výrobě poměrně vzácné. Dalším omezením je fakt, že zbytky používaných pryskyřic mohou představovat toxikologické riziko, jelikož nevytvrzený materiál je chemicky odlišný od vytištěného produktu a může obsahovat funkční skupiny, jež mohou být genotoxické. [1]

Jako potenciálně využitelné materiály pro tento typ 3D tisku jsou například polyethylenglykoldiakrylát (PEGDA), poly(2-hydroxyethyl)methakrylát (PHEMA), polyethylenglykoldimethakrylát (PEGDMA) nebo polypropylenfumarát/diethylfumarát (PPF/DEF). [2]

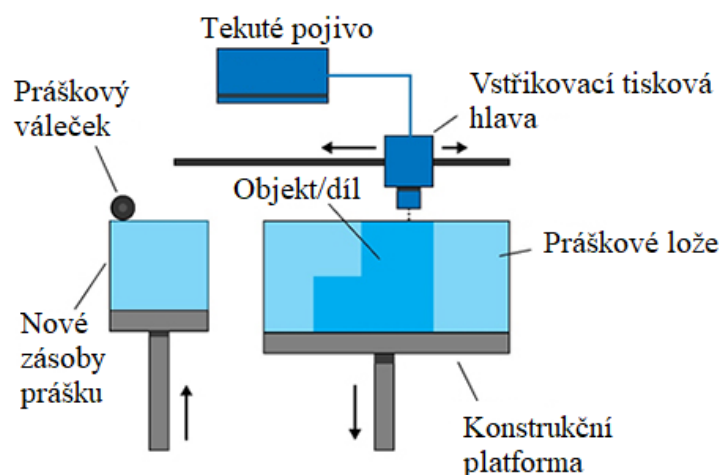
1.4.2 Tryskání pojiva (Binder Jetting)

Binder jetting (BJ), nebo také nanášení inkoustu na práškové lože, představuje technologii původně navrženou k rychlému tisku lékařských nástrojů. [22] Dnes je tato metoda již hlavní technologií 3D tisku k výrobě farmaceutických látek. Proces je obecně složen z pěti kroků (Obr. 8) a jsou zde používány dva materiály – práškový materiál a pojivo, kdy pojivo působí jako lepidlo mezi vrstvami prášku. Pojivo je ve většině případů kapalnou formou a prášek představuje stavební materiál. Vhodnými materiály pro BJ jsou polymery (PA – polyamidová vlákna, PC – polykarbonát, ABS – akrylonitrilbutadienstyren), sklo či nerezová ocel. [1;22;23]



Obrázek 8: Fáze tiskového procesu při metodě „Binder jetting“ [22]

Základním principem technologie (Obr. 9) je nástřik kapaliny na tenkou vrstvu práškového materiálu tzv. práškového lože. Střídavě je nanášena vrstva prášku (stavebního materiálu) a na ni vrstva kapaliny (pojiva). Princip nástřiku kapaliny je totožný s běžnými inkoustovými tiskárnami a probíhá prostřednictvím termálního či piezoelektrického elementu (příslušné tiskové hlavy). Tento proces je následován částečným rozpuštěním a vysušením pevných látek vyskytujících se ve vlhčené práškové směsi či vysušením látek rozpuštěných v nástřikové kapalině a dochází tak ke vzniku spojené kompaktní vrstvy, která je poté překryta další práškovou vrstvou. BJ tedy představuje podobně jako ostatní tiskové technologie cyklicky se opakující proces [2;23] a stability výsledného objektu je často dosahováno pomocí technologie termálního spékání, při níž jsou odstraněny zbytky těkavých rozpouštědel. [22]



Obrázek 9: Schéma procesu 3D tiskové technologie metodou „Binder jetting“ [23]

Složení léčiv a pojiv je nastříkáváno v malých kapičkách při přesných rychlostech, pohybech a velikostech na výše zmíněné práškové lože. Nevázaný (volný) prášek zde slouží k podpoře volně stojící či porézní struktury a po skončení celého procesu je nezbytné jej odstranit od požadované struktury mechanicky nebo proudem vzduchu, jelikož podobně jako u ostatních metod založených na práškové technologii (např. SLS), je tištěný objekt v práškovém loži samonosný. [1;2;23]

Kapalná část uvnitř tiskárny může obsahovat pouze pojivo, práškové lože naproti tomu zase aktivní složku (API) s ostatními pomocnými látkami a v alternativním případě lze API nastříknout na práškové lože ve formě roztoku či suspenze nanočástic. [1]

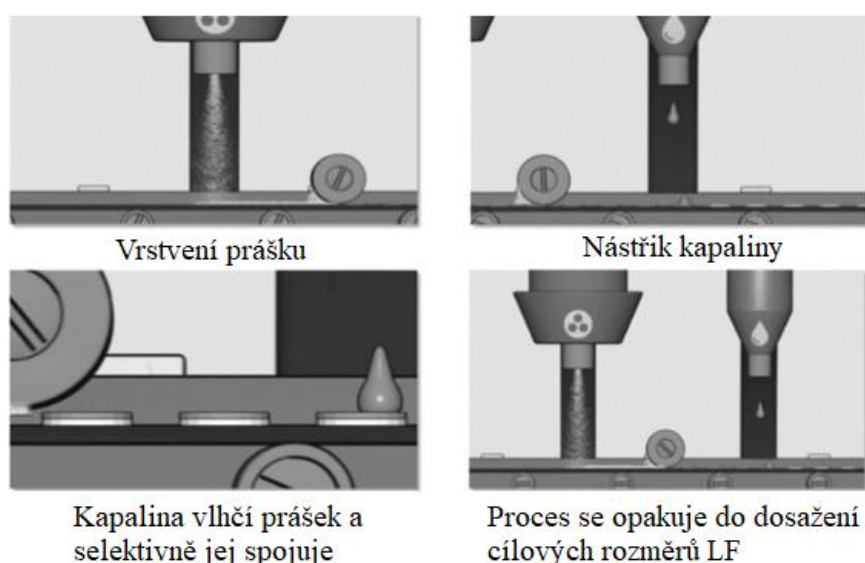
Tento proces má několik společných rysů s granulací, tedy klasickou farmaceutickou metodou výroby pevných LF. Mezi zmíněné společné faktory můžeme zařadit např. mechanismy tuhnutí při nanášení pojiva – tvorba pojivových můstků mezi jednotlivými částicemi nebo spojování částic rozpouštěním a rekrystalizace. Dalším jednotným aspektem je důležitost volby vhodného rozpouštědla a možnost ovlivnění polymorfní formy API po rozpouštění prostřednictvím vlastností prášku. Na základě těchto podobností se jedná o proces již běžně využívaný ve farmaceutické výrobě. [1]

Jako kritický parametr metody je uváděna distribuce velikosti částic prášku a jeho měrný povrch. Výhodou je naproti tomu široký rozsah zpracovatelných surovin (např. PEO, PCL, HPMC, laktóza, polysorbát, glycerin atd.). Metoda dále nabízí vynikající přesnost, díky níž je umožněno vyrábět předměty s velmi složitou geometrií, které by bylo běžnými výrobními postupy obtížné či nemožné získat. [1;2;22] V neposlední řadě je nutné zmínit flexibilitu dávkování kapalně formy (pojiva). Například prostřednictvím většího množství distribuované

kapaliny na povrchu pevné lékové formy můžeme docílit intenzivnějšího spojení pevných částic a vytvořit tak tabletu s pevnějším a tvrdším povrchem a současně nenarušit (zachovat vyšší) porozitu zbylého objemu LF. V některých výjimečných případech je možné dávkovat kapalinu pouze na povrch práškové vrstvy LF a výsledkem je vznik pevného obalu s obsahem volného prášku. Na základě nedokonalostí technologie může ale dojít v době nástřiku k vychýlení proudu kapek z požadovaného směru a následně tak k tvorbě volných aglomerátů při kontaktu s práškovou vrstvou. Dochází ke spojení částice prášku a pojiva mimo připravovanou tabletu a výsledkem je znemožnění recyklace materiálu, proto je přítomné aglomeráty nezbytné odstranit (např. síťováním jsou před opakovaným použitím volného prášku rozmělněny).^[2]

1.4.2.1 ZipDose® technologie

Technologie Binder Jetting (BJ) se stala první schválenou metodou pro výrobu registrovaného léčiva Spritam® technologií ZipDose® (Obr. 10) firmou Aprecia Pharmaceuticals. Uvedený přípravek vykazuje v porovnání s klasickými výlisky vyšší porozitu zapříčiňující rychlejší rozpad a disoluci (rozpouštění), ale současně také vyšší oděr a nižší tvrdost. V tomto konkrétním případě kdy je jako kapalina využita směs vody, glycerolu a nižšího alkoholu (např. methanol, ethanol, propanol) se jeví jako vhodná pojiva látky rozpustné ve vodě (např. sorbitol, manitol, povidon). Pro úpravu dalších vlastností je do kapaliny přidávána pomocná látka (surfaktant polysorbát – úprava smáčivosti) a do práškové směsi např. mikrokrytalická celulosa; krosopovidon, kroskarmelosa jako rozvolňovadla nebo koloidní oxid křemičitý jako kluzivo, případně pak ochucovadla a sladidla.^[2]



Obrázek 10: Technologie tryskání pojiva ZipDose® od firmy Aprecia^[2]

1.4.3 Nanášení tryskáním (Material Jetting)

V případě, že 3D tisk zahrnuje inkoustové trysky, není nutná přítomnost práškového lože. Inkoustové trysky mají možnost tisknout volné struktury, které postupně tuhnou kapku po kapce. Proces si lze představit podobně jako tvorbu krápníků. K běžně tryskaným materiálům patří roztavené polymery a vosky, pryskyřice vytvrzované UV zářením, suspenze a složité vícesložkové kapaliny. Na rozdíl od nanášení pojiva může být tato metoda náročnější na realizaci, jelikož je závislá na parametrech a vlastnostech kapek (např.: dráha letu a dopadu, smáčivost povrchu). Naproti tomu užitečnost této metody plyne z možnosti tisku mikročástic. [1]

1.4.4 Metoda vytlačování filamentu

Jedná se o nejrozšířenější z metod 3D tisku založenou na vytlačování materiálu pomocí trysek. Zvyšující se zájem o metodu extruze (v letech 2015-2019 byla pozornost vědeckých výzkumů a článků zaměřená na tuto metodu z 83,17% ve srovnání s ostatními metodami) [5] vzbudilo především několik pozitivních vlastností, jako je jednodušší vybavení za finančně příznivou cenu a v neposlední řadě široké spektrum vstupních materiálů. Kromě roztavených biodegradabilních polymerů lze pro extruzní metody využít jako vstupní suroviny také silikony nebo koloidní suspenze a další polotuhé látky. [1]

Ve srovnání s metodou, kdy je pojivo nanášeno, také není nutné práškové lože a tisk je možný na jakýkoliv substrát. Na druhou stranu, na základě této skutečnosti, vyžadují extrudované látky z důvodu chybějícího práškového lože přebytek nosného materiálů tzv. „raftu“ sloužícího k udržení (podpoře) rozpracovaných výrobků. Dalším omezením této metody jsou vyšší teploty procesu, kdy může dojít k nežádoucí degradaci polymeru. [1]

Jak již bylo zmíněno v úvodu kapitoly 2.4. Techniky 3D tisku, metodu extruze lze rozdělit na dva základní typy a to *tavné depoziční modelování* (FDM – Fused Deposition Modeling) a *tlakový mikrotisk* (PAM).

Princip metody spočívá v počítačem řízené výrobní metodě, která nanáší materiál vrstvu po vrstvě přes trysku a vytváří tak 3D strukturu s řízeným složením a stavbou (architekturou). [5]

1.4.4.1 HME

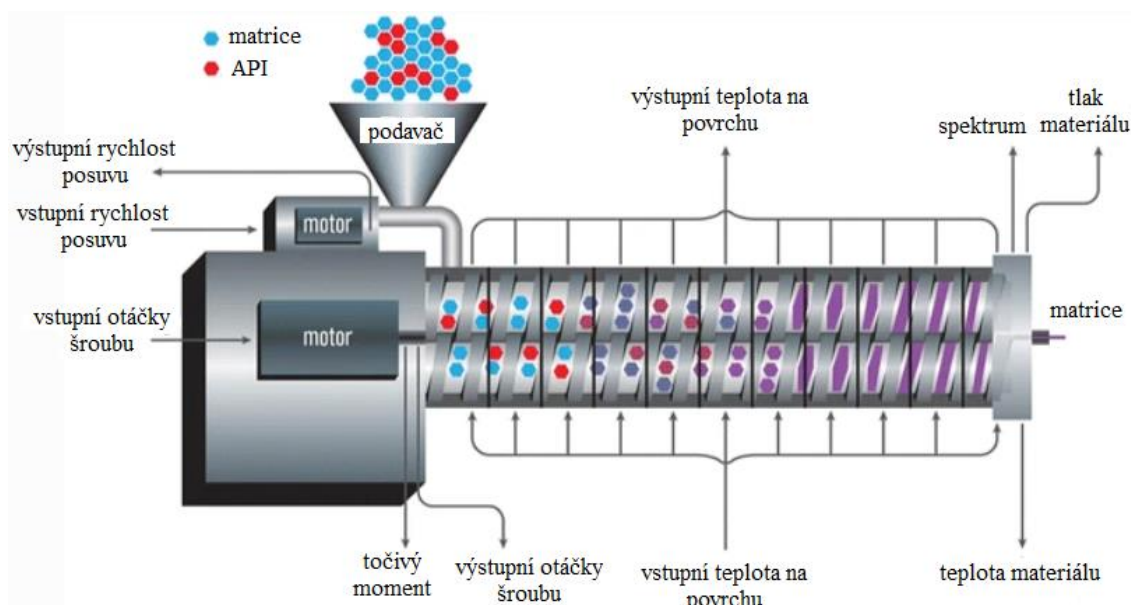
Hot melt extrusion (HME) v překladu vytlačování nebo také extruze za tepla pronikla do farmaceutického průmyslu počátkem 70. let 20. století. Představuje kontinuální farmaceutický proces zpracování polymerních materiálů nad jejich teplotou skelného přechodu (T_g) (v některých případech i nad teplotou tání – T_m) za účelem dosažení směsí termoplastických

pojiv a/nebo polymerů a účinných látek na molekulární úrovni. Uvedený tepelný proces přemění krystalické léčivé látky na amorfní produkty stabilizované polymerními nosiči s rovnoměrným tvarem a hustotou, což vede ke zvýšení rozpustnosti API špatně rozpustných ve vodě. [24;25;26]

Oproti konvenčním farmaceutickým výrobním procesům může HME nabídnout několik výhod, za něž považujeme efektivnější a kratší dobu k dosažení požadovaného produktu, snížení ekologické náročnosti v důsledku eliminace použití rozpouštědel a vyšší biologickou dostupnost zpracované API. Na základě uvedených příznivých vlastností se HME vyskytuje jako alternativa k dalším tradičním technikám pro výrobu LF. [24;25]

HME se využívá v několika průmyslových odvětvích a ve farmaceutickém průmyslu slouží k dispergaci API v matrici na molekulární úrovni, čímž vznikají pevné roztoky a je tak umožněno vytvořit systémy pro podávání špatně rozpustných léčiv (např. Rezulin, Kaletra, Norvir, Onmel) [26] nebo pro specializované LF. Mimo jiné byla metoda HME využita pro podávání rozpustných léků za účelem maskování chuti. [24;25]

Vytlačovací zařízení tzv. extrudéry (Obr. 11) je možné rozdělit do tří základních skupin (radiální síta, válcové a šnekové extrudéry a beranidla), přičemž pro farmaceutický průmysl jsou nejdůležitější šnekové extrudéry (jedno- a dvoušnekové). V průběhu extruze tlačí rotující šneky dodávaný materiál dopředu směrem k matrici a materiál je změkčován třecím teplem vyvíjeným kontaktem se stěnou zařízení. Dodávaný materiál dosáhne konce šneku ve viskózním stavu a následně je vytlačen přes otvor (či matrici) do požadovaného tvaru. [25]



Obrázek 11: Schéma typického extrudéru [25]

Klíčovou záležitostí celého procesu HME představuje výběr vhodného polymeru. Vhodné se jeví především polymery s vysokou rozpouštěcí schopností, protože umožní rozpouštění velkého množství léčiv a jsou založeny na různých monomerech a chemických strukturách (např. kopolymery, amfifilní kopolymery) a také solubilizátory a plastifikátory. Polymery musí také vykazovat termoplastické vlastnosti a být tepelně stabilní při vhodné teplotě extruze. Kritickým faktorem se zde stává teplota skelného přechodu (T_g) a tání (T_m). Schopnost polymeru podléhat extruzi je tedy stanovena především T_g , T_m a viskozitou taveniny. [24;25]

Důraz zde není kladen pouze na výběr polymeru, ale rovněž jsou vyžadovány vhodné vlastnosti také od řady pomocných látek (např. plniva, nosné polymery, změkčovadla, stabilizační látky) a komplexní směsi účinných látek, které jsou do složení přípravku zahrnuty. Konkrétně tedy musí složky splňovat stejnou úroveň čistoty a bezpečnosti jako v případě látek používaných v tradičních lékových formách, musí se uvnitř extrudéru snadno deformovat a při výstupu z něj tuhnout, musí být termostabilní a vyskytovat se v mezích přijatelné fyzikální a chemické stability během procesu i v průběhu skladování a požadavky na uvolňování a účinnost by měly být dosaženy pomocí finální LF. [24;25]

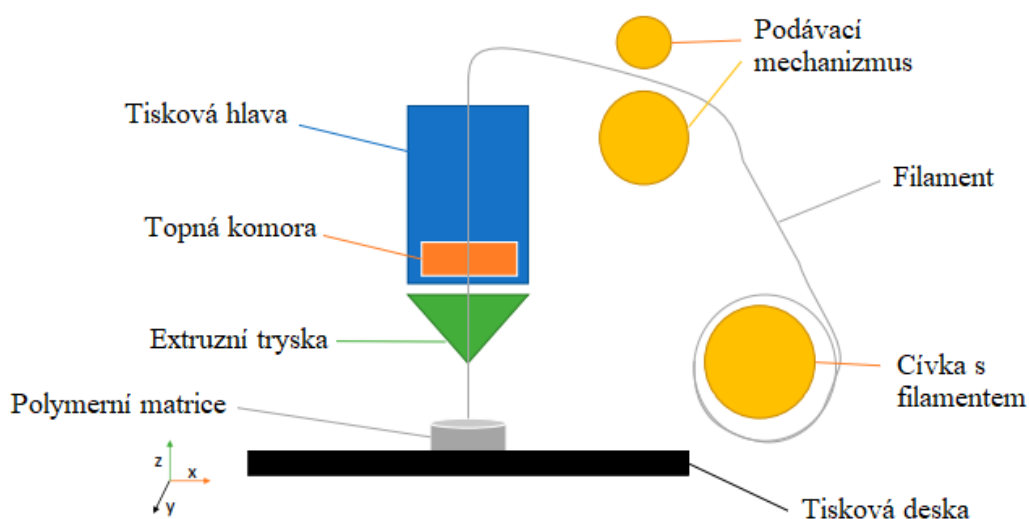
Jako téměř každá technologická metoda má i HME určitá omezení. Hlavní nedostatek představuje především omezení extruze tepelnou stabilitou složek. Z tohoto důvodu je prostřednictvím HME náročné připravit amorfní formulace léčivých látek s vysokým bodem tání. Naproti tomu látky s nízkým bodem tání jsou omezeny svými fyzikálními vlastnostmi (stabilitou). [26]

1.4.4.2 FDM

Metoda Fused Deposition Modeling (FDM) nebo také Fused Filament Fabrication (FFF) patří k nejčastěji používaným nízkonákladovým technikám 3DP a je založena na extruzní depozici termoplastických materiálů. Ve srovnání s dalšími metodami 3DP přináší výhody ve formě rychlého a flexibilního tisku spojeného s nízkými provozními i pořizovacími náklady. Navíc lze při procesu tisku použít několik trysek najednou s odlišnými materiály a vyrobit tak speciální tablety s různým obsahem API ve vrstvách nebo dokonce s několika API v jedné LF. V porovnání s tabletami vyrobenými lisováním jsou tablety vyrobené metodu FDM daleko tvrdší a méně náchylné k oděru, naproti tomu ale vykazují delší rozpadavost, což je limitující faktor léčiv s okamžitým uvolňováním. Uvedené omezení je možné eliminovat např. změnou geometrie (tablety s kanálky – tato forma je lisováním téměř nedosažitelná) nebo využitím pomocných látek. [1;2]

K vytlačování se využívá tuhého polymerního vlákna (filamentu) a tím se také metoda liší od ostatních vytlačovacích metod, jež používají především kapalné nebo polotuhé formulace. Vhodnými a komerčně dostupnými filamenti farmaceutické kvality pro FDM jsou především PLA, PVA a akrylonitrilbutadienstyren. Konkrétně v oblasti farmaceutického tisku jsou termoplastické polymery užívány jako nosiče léčiv pro tepelně odolné molekuly léčiv. [1;10]

Princip FDM spočívá v tříkrokovém procesu, kdy první fází je roztavení nebo změkčení termoplastického vlákna prostřednictvím topných těles a vytlačení tohoto materiálu. Následně je vlákno nanášeno po vrstvách do formy výsledného 3D objektu a v poslední fázi tuhne důsledkem ochlazení materiálu zpět do pevné formy. Metoda FDM je schematicky vyobrazena níže (Obr. 12). [1;10]



Obrázek 12: Schematické zobrazení 3D tisku metodou FDM [5]

V případě tisku pomocí FDM je nezbytné kontrolovat hned několik parametrů, jako například hustotu výplně, rychlost tisku a teplotu trysky pro dosažení požadovaného výsledku. Konkrétně v případě farmaceutických přípravků je možné začlenit API do struktury polymerního vlákna tzv. impregnací (FDMi) nebo může API s polymerem tvořit vlákna až během extruze (byla provedena studie s léčivem jako je např. Prednisolon a Theofylin). Tato integrace FDM a HME proběhla ve snaze rozšířit škálu materiálů použitelných k výrobě filamentů pro FDM. V případě zařazení HME je extrudér umístěn před trysku tiskárny a výsledkem je materiál s větší flexibilitou. Další výhodou uvedeného postupu je možnost použití amorfních pevných disperzí jako tiskového materiálu. [1;10]

Jak technologie FDM, tak technologie HME (příprava vlákna) mají společný aspekt, kterým je vytlačování vstupního materiálu přes matici či trysku. Na základě této skutečnosti je nezbytné

dbát na správné reologické vlastnosti používaného materiálu pro usnadnění jeho zpracování. Důležitou roli zde hraje především průměr trysky a tepelné vlastnosti vstupního materiálu (např.: měrná tepelná kapacita, tepelná vodivost, teplota skelného přechodu). Parametry zpracování pro FDM by měly být optimalizovány pro každý jednotlivý materiál tak, aby docházelo k přesnému nanášení materiálu a dostatečnému vytvoření vazby mezi jednotlivými vrstvami a byla tak zajištěna dostatečná pevnost produktu. Ve srovnání s HME ale probíhá FDM tisk při vyšších teplotách (přibližně o 20-50 °C vyšší), což může mít za následek nežádoucí degradaci dodávaného filamentu (polymeru a API).^[10]

Metoda FDM se také ukázala jako vhodný nástroj k výrobě prototypů bobtnavých (erodovaných) materiálů pro kapslové formy.^[27]

1.4.4.3 PAM

Tato metoda byla původně využívána v tkáňovém inženýrství pro tvorbu měkkých tkáňových scaffoldů, ale v posledních letech pronikla i do oblasti farmaceutických aplikací. Pro tisk jsou využívány polotuhé látky (gely, pasty), které jsou kontinuálně vytlačovány vrstvu po vrstvě (jako v jiných případech 3DP) pomocí nástrojové hlavy na bázi stříkačky. Vytlačování je obvykle založeno na pneumatickém (tlakovzdušném) mechanickém a solenoidovém pístu. Polotuhé látky obsahují optimální směs polymeru, rozpouštědla a dalších funkčních pomocných látek (jsou-li nezbytné) s vhodnými reologickými vlastnostmi, které je činí vhodnými pro tisk.^[5]

V případě PAM nejsou vyžadovány vysoké teploty jako u předchozí metody FDM, ale omezení zde vyplývá z nezbytnosti sušení tablety po tisku, které může být doprovázeno smrštěním či deformací produktu tisku. Je také nutné zvolit vhodné podmínky tisku, aby vytištěné vrstvy byly schopny unést tíhu těch následujících a produkt se tak nezhroutil. Kompletní srovnání FDM a PAM je nastíněno v dalším textu (Tab. 1).^[5]

Tabulka 1: Srovnání technologie FDM a PAM [5]

	FDM 3DP	PAM 3DP
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • nízkonákladová technologie • není nutné žádné následné zpracování • kvalitnější struktura výsledného výrobku 	<ul style="list-style-type: none"> ○ zpracování při pokojové teplotě ○ je dosaženo vysoké dávky léčiva ○ vhodné pro tablety s více API
OMEZENÍ	<ul style="list-style-type: none"> • nezbytnost vysokoteplotního zpracování což není vhodné pro tepelně labilní léčiva • nutnost kroků před zpracováním vlákna • nedostatek vhodných biodegradabilních/ biokompatibilních termoplastických polymerů • v důsledku vysoké teploty zpracování může dojít k degradaci API 	<ul style="list-style-type: none"> ○ nutnost následného zpracování sušením ○ vliv reologických polymeru vlastností na tvorbu struktury a proces tisku ○ rozlišení tisku je závislé na velikosti trysky ○ v důsledku použití organických rozpouštědel se může vyskytnout toxicita a nestabilita léčiva

1.5 Disoluční testy

Podmínky disoluční zkoušky jsou vymezeny v Českém lékopise (ČL) (Cit. 28) pod kapitolou s názvem Metody farmaceutické technologie (kap. 2.9). K těmto metodám řadíme také například zkoušky rozpadavosti, pevnost tablet, hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem, mikroskopické hodnocení kontaminace částicemi a další. [28]

Disoluční zkouškou se stanovuje množství uvolněné látky z pevné lékové formy (např. tobolek, čípků, tablet) v předepsané kapalině tzv. disolučním médiu/kapalině a předepsaném čase. V případě, že není předepsána a schválena určitá metoda pro konkrétní přípravek, je možné

použit přístroje s míchadly nebo košíčky a ve zvláštních případech přístroje s průtokovou celou. [28]

Pro průkaznost jedinečných vlastností rozpouštění lékové formy by se měl postup rozpouštění odvíjet od fyzikálně-chemických vlastností zkoušené lékové formy. Mezi tyto vlastnosti ovlivňující rozpouštění patří například rozpustnost ve vodě, vliv teploty na rozpustnost, ionizační konstanta, ionizační síla, rozdělovací koeficient oktanol/voda (K_{ow}) a další. [28;29]

Obecně jsou všechny části přístroje, které přicházejí do styku s přípravkem či disolučním médiem po chemické stránce inertní – vyrobeny z nerez oceli a neabsorbují tak hodnocené látky, nereagují ani neinterferují se zkoušeným vzorkem. Mimo jiné žádná část přístroje a jeho příslušenství nesmí vykazovat známky rotací, vibrací či výkyvy hnací hřídele. Primárně je vhodné použití přístroje umožňujícího současně pozorování přípravku a míchání během zkoušky. [28]

1.6 Personalizovaná léčba

Personalizovaná medicína (PM) je poměrně nově vznikající technologický obor zdravotní péče, jejímž cílem je poskytnout léčbu přizpůsobenou každému pacientovi individuálně v závislosti na jeho potřebách. Tento obor staví na faktu, že každý jedinec je jiný. Vyskytují se biologické rozdíly (např. různé genetické deformace), fyzické odlišnosti (např. odlišná výška a váha), každý žije v odlišném prostředí a má jiné návyky (např. konzumace různě vyvážené či nevyvážené stravy). Navíc přesto, že trpí jedinci stejným onemocněním, neznamená, že průběh bude totožný a každý může potřebovat odlišnou medikaci. [30] Jinými slovy se jedná o stratifikaci pacientů na základě biomarkerů, které mají být nápomocné při terapeutickém rozhodování a celý tento proces vede k vyšší adhezenci. [1]

Pojem personalizované medicíny je také někdy spojován s personalizovaným návrhem lékové formy, kde je proces díky 3DP výrazně usnadněn, jelikož je úprava digitálních návrhů jednodušší než úprava fyzického zařízení. Mimo jiné v případě 3D tisku lékových forem v malém měřítku jsou provozní náklady zanedbatelné. [1]

Mezi základní faktory přizpůsobení patří dávkování a celková doba trvání uvolňování léčiva, kdy můžeme na základě velikosti, stádia onemocnění a různých tělesných podmínkách upravit dávkování pro konkrétního pacienta. V souladu s pokrokem vědy a medicíny se stále více ukazuje důležitost produkce tablet s odlišnými profily uvolňování pro efektivní léčbu různých stavů. Například konstantní rychlost uvolňování léčiva v závislosti na čase je podstatnou vlastností, jelikož jsou léčiva účinná pouze v úzkém rozmezí koncentrací a jakékoli výkyvy

jsou nežádoucí a vedou k neúspěšné terapii či předávkování. Dalším podstatným odvětvím PM je začlenění více API do jedné tablety a příprava tzv. „polypilulí“. [1;30]

PM se tak snaží odbourat nedostatky hromadně vyráběných perorálních lékových forem, které jsou v předem definované síle vybrány na základě klinických studií tak, aby způsobovaly terapeutický účinek u co největší části populace. Např. lék Fluoxetin – výrobcem zvolená dávka byla 20 mg pro hromadnou výrobu, jelikož účinkovala u 64 % pacientů cílové populace, u 54 % byl ale účinek prokázán již při 5 mg a spolu s nižší dávkou byl zaznamenán výrazný pokles nežádoucích účinků. Z výše uvedeného příkladu je zjevná neflexibilita fixních dávkových forem. Požadavek na široké spektrum dávkových forem se vyskytuje především v oblasti pediatrické a geriatrické populace. [31]

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Cíle práce

Cílem bakalářské práce bylo prostudovat a charakterizovat vlastnosti a provést disoluční zkoušky tobolek připravených alternativní metou 3D tisku na FDM tiskárně Original Prusa i3 MK3S z materiálů: PVA, Affinisol a Affinisol + 5 % PEC (AFF-PEC) k potenciálnímu využití ve farmaceutickém průmyslu. Studie byla provedena za účelem výzkumu odolnosti tobolek vůči kyselému pH žaludku pro použití LF plněných lyofilizátem bakterií a dosažení tak uvolňování léčiva až ve střevě.

Součástí práce byly také další studie, jež jsou na základě Českého lékopisu (Cit. 28) nezbytné k potenciálnímu uvedení léčiva na trh. K těmto provedeným studiím patří vizuální pozorování LF v disolučním médiu, jehož výsledkem je zjištění aplikovatelnosti metody k přípravě tobolek případně jiných lékových forem, rozměrová analýza tobolek, která slouží pro zjištění rozměrových odchylek jednotlivých tištěných kusů a reprodukovatelnosti tisku a zjištění hodnoty Swelling indexu (tzv. indexu bobtnání).

2.2 Použité chemikálie

2.2.1 Chemikálie pro přípravu filament

- PrimaSelect PVA (Prusa Research a.s., Praha, ČR)
- AFFINISOL HPMC HME 15 LV (DuPont, s. r. o., Specialty Electronic Materials Switzerland GmbH, Luzern, Švýcarsko)
- PEC (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, USA / product of Denmark)

2.2.2 Chemikálie pro plnění tobolek

- kofein (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, USA / product of Germany)
- laktóza monohydrát (Dr. Kulich Pharma, s. r. o., Hradec Králové ČR)

2.2.3 Chemikálie pro přípravu disolučních médií

- chlorid sodný p. a. (Lach-Ner, s. r. o., Neratovice, ČR)
- kyselina chlorovodíková 35 % p. a. (PENTA s. r. o., Praha, ČR)
- dihydrogenfosforečnan draselný p. a. (Lach-Ner, s. r. o., Neratovice, ČR)
- hydroxid sodný p. a. (Lach-Ner, s. r. o., Neratovice, ČR)
- redestilovaná voda

2.3 Použité přístroje a pomůcky

- extrudér Noztek Touch (Noztek, Shoreham, UK)
- FDM 3D tiskárna Original Prusa i3 MK3S (Prusa Research a.s., Praha, ČR)
- analytické váhy KERN ALT 310-4AM (KERN & Sohn GmbH, Balingen, Německo)
- homogenizátor Mixer Mill MM200 (Retsch GmbH, Haan, Německo)
homogenizační nádoba (komůrka mlecí 10 ml, nerez. Ocel) pro MM200
- disoluční aparatura Sotax AT 7 Smart (Solution for Pharmaceutical Testing – Sotax AG, Allschwill, Švýcarsko)
košíčky pro aparaturu Sotax AT 7 smart

+



Obrázek 13: Disoluční aparatura Sotax AT 7 Smart

- UV-Vis spektrometr Aligent 8453 (Aligent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Waldbronn, Německo)
kyveta z křemenného skla 5 mm
- poloautomatická mikropipeta 0,5 – 5 ml Transferpette S (Brand GmbH & Co. KG, Wertheim, Německo)
- běžně používané laboratorní sklo a pomůcky
- digitální posuvné měřítko 0 – 150 mm/0,01 mm (Extrol® Premium)

2.4 Použitý software

- Autodesk Fusion 360 – návrh 3D tobolek (Autodesk, Inc., San Rafael, USA)
- Prusa slicer – optimalizace podmínek 3DP, export g-kódu (Prusa Research a.s., Praha, ČR)
- GraphPad Prism – statistické vyhodnocení dat (GraphPad Software, San Diego, USA)

2.5 Experimentální postupy

2.5.1 Příprava tobolek

Tobolky k 3DP byly navrženy v systému Autodesk Fusion 360 a následně byla provedena optimalizace podmínek a parametrů pro tisk. Výška jedné vrstvy byla nastavena na 0,1 mm, filament byl protlačován přes trysku o tloušťce 0,4 mm, PVA: teplota trysky – 195 °C, teplota podložky – 60 °C, AFF a AFF-PEC: teplota trysky – 200 °C , teplota podložky – 100-105 °C.

Metodou 3DP byly připraveny tobolky tří různých typů materiálů 2 velikosti (000,0): PVA, Affinisol, Affinisol + 5% PEC (AFF-PEC), přičemž v případě PVA byl použit komerčně

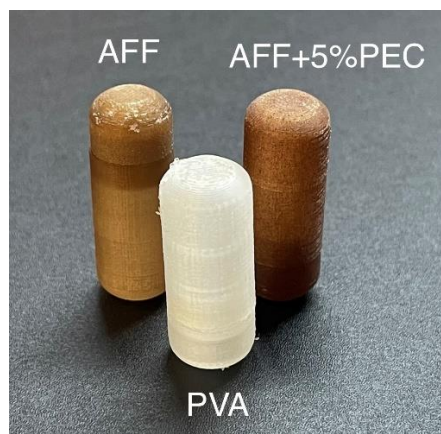
dostupný filament (firemní produkt PrimaSelect PVA), v ostatních dvou případech bylo vlákno extrudováno z materiálu AFFINISOL HPMC HME 15 LV (DuPont, s. r. o.) a PEC (Sigma-Aldrich, Co.). Pro disoluční studie byly tobolky plněny laktózou (Dr. Kulich Pharma, s. r. o.) a kofeinem (Sigma-Aldrich, Co.) v poměru 9:1. Schéma plnění tobolek je shrnuto v Tabulce 2.

Tabulka 2: Plnění tobolek o různých materiálech (Polyvinylalkohol, Affinisol, Pektin) k disolučním zkouškám

Materiál	Velikost tobolky	Laktóza (mg)	%	Kofein (mg)	%	Celková hmotnost náplně (mg)
PVA	000	450	90	50	10	500
Affinisol	000	450	90	50	10	500
AFF-PEC	000	450	90	50	10	500
PVA	0	180	90	20	10	200

Tobolky byly připraveny ze dvou částí prostřednictvím FDM 3D tiskárny Original Prusa i3 MK3S z uvedených materiálů. Jednotlivé složky náplně tobolek byly naváženy na analytických vahách do homogenizační nádoby v poměrech uvedených v Tabulce 2. Laktóza byla použita jako plnivo a kofein jako modelová účinná látka. Následně byla homogenizační nádoba umístěna do homogenizátoru, kde probíhalo mísení složek po dobu 3 minut dle následujícího schématu: 1 min – 15 kmitů/s, 1 min – 13 kmitů/s, 1 min – 10 kmitů/s.

K disolučním zkouškám byly homogenní směsi plněny 3 tobolky, tedy 2 formulace s totožným složením a 1 blank (tzv. slepý pokus). V případě blanku byla vynechána účinná látka (kofein), kterou ve formulaci nahradilo plnivo (laktóza) v totožném množství. Tobolka bez účinné látky je nutná k pozdější analýze vzorků pomocí UV-Vis spektrometru, kde bylo po disoluci stanovováno množství uvolněné účinné látky z připravených tobolek.



Obrázek 14: Tištěné tobolky (vel. 000)

2.5.2 Příprava disolučních médií

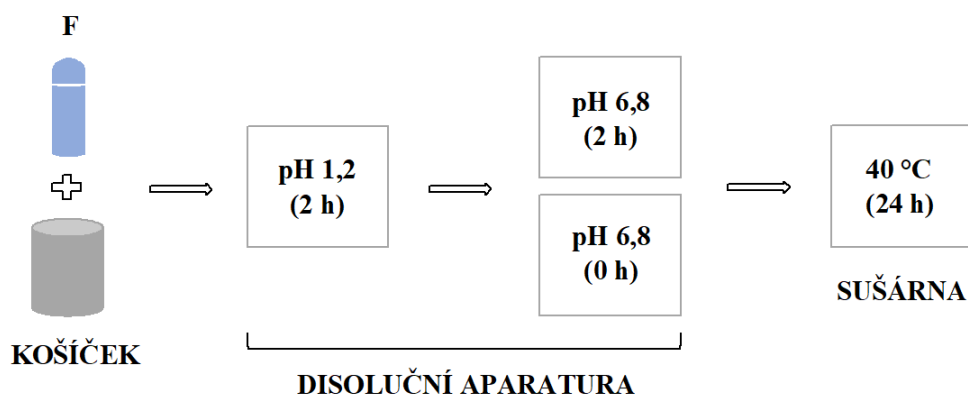
Disoluční média byla připravena podle požadavků Českého lékopisu (cit. 25). Konkrétně byla vybrána média o pH 1,2 (roztok 850 ml HCL + 500 ml NaCl), jež simuluje prostředí žaludečních šťáv a 6,8 (roztok 500KH₂PO₄ a 224 ml NaOH) pro simulaci prostředí střev (GIT).

2.5.3 Zkouška disoluce

K disolučním zkouškám byla použita aparatura Sotax AT 7 Smart (Obr. 13). Disoluce byly provedeny u tobolek z výše uvedených materiálů vždy v počtu 2 + 1, tedy 2 tobolky s účinnou látkou (kofein) a 1 referenční tobolka bez účinné látky (blank) jak již bylo zmíněno. Přesné plnění tobolek je uvedeno v Tabulce 2. Podmínky disoluce byly nastaveny následovně: byla použita metoda s košíčky, teplota $37 \pm 0,5$ °C, objem disolučního média 900 ml, rychlost otáček 100 rpm, čas disoluce 10 h, kdy pH 1,2 2 h, následně přehození košíčků s tobočkami do pH 6,8. Výjimkou byly tobolky z materiálu PVA, kdy disoluce probíhala pouze v médiu pH 1,2 po dobu 2 h.

2.5.4 Swelling index

K určení hodnoty Swelling indexu, tedy indexu bobtnání byla použita aparatura Sotax AT 7 Smart (Obr. 13) nastavená na rychlost 100 rpm a teplotu $37 \pm 0,5$ °C v režimu off-line (bez odběru vzorků) s použitím 3 tobolek. Nejprve byly tobolky vloženy do košíčků a zváženy na analytických vahách (i samostatná tobolka). Košíčky s tobočkami byly vloženy do nádob v disoluční aparatuře („žaludků“), do nichž bylo odměrným válcem odměřeno 900 ml média požadované hodnoty pH. Podmínky disoluce jsou uvedeny na Obrázku 15.



Obrázek 15: Podmínky testu pro zjištění hodnoty Swelling indexu

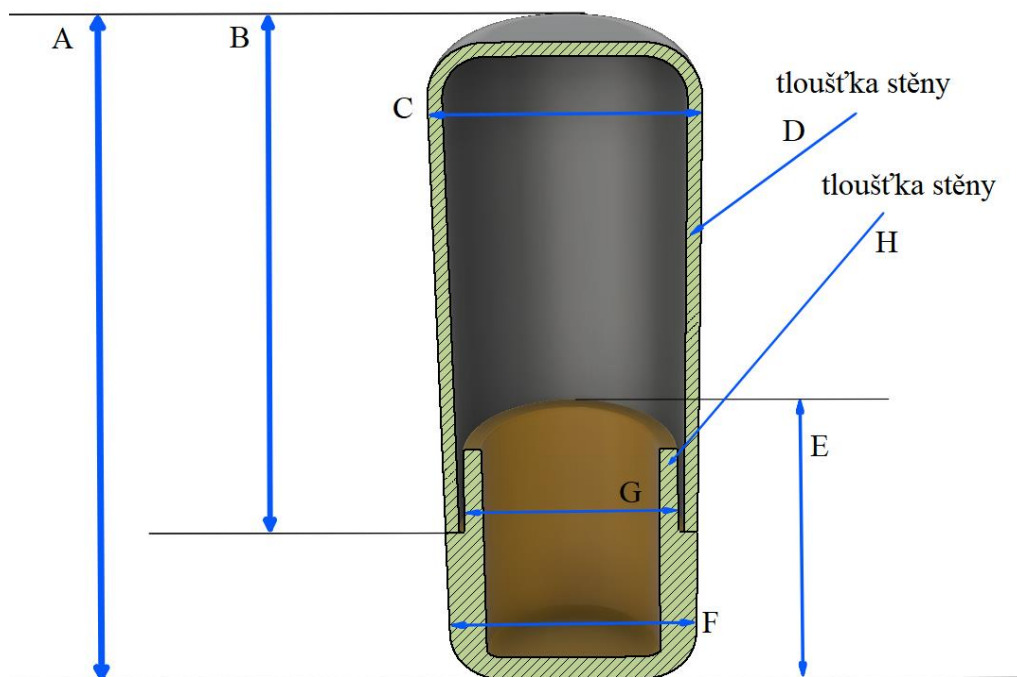
Po vytažení z disolučního média byly košíčky pomocí filtračního papíru lehce osušeny od tohoto média a zváženy opět na analytických vahách. Poté byly košíčky vloženy do sušárny vyhřáté na 40 °C na dobu 24 h. Po 24 h v sušárně byly košíčky naposled zváženy pro dosažení všech potřebných hodnot k výpočtu Swelling indexu.

2.5.5 Pozorování rozpadu tobolek

Rozpad tobolek byl pozorován v aparatuře Sotax AT 7 Smart (Obr. 13) v disolučním médiu o pH 1,2. Proces rozpouštění a eroze tobolky byl zaznamenáván v definovaných časových intervalech uvedených v kap. 4.3. vyhodnocených na základě výsledků disolučních zkoušek.

2.5.6 Rozměrová analýza

V rámci práce byla provedena rozměrová analýza obou částí tobolek každého z materiálů na 10 kusech pomocí digitálního posuvného měřítka. Každý z rozměrů byl proměřen pětkrát (reprodukovatelnost výsledku). Všechny měřené rozměry jsou uvedeny na Obrázku 16. Celá tobolka: A – výška; Top (horní část tobolky): B – výška, C – šířka, D – tloušťka stěny; Body (spodní část): E – výška, F – šířka vnější části, G – šířka vnitřní části, H – tloušťka stěny.



Obrázek 16: Měřené rozměry tobolek

2.5.7 Stanovení uvolněného množství kofeinu pomocí UV VIS spektrometrie

Všechny během disoluce odebrané kapalně vzorky byly analyzovány metodou UV-Vis spektrometrie v kyvetě o velikosti 5 mm. Analýza jednotlivých vzorků byla vždy provedena proti slepému vzorku (bez kofeinu) odebranému ve stejném čase a byly získány hodnoty absorpance při vlnové délce 273 nm s třibodovou korekcí pozadí v rozmezí 245-359 nm. Vlnová délka 273 nm představuje absorpční maximum účinné látky (kofeinu). Pro určení množství uvolněné látky během disoluce do disolučního média v jednotkách koncentrace bylo nutné nejprve provést kalibrační závislost kofeinu. V našem případě metodou kalibrační přímky.

Metoda kalibrační křivky:

Pro zjištění kalibrační křivky byla připravena řada roztoků o koncentraci 20, 10, 5, 2,5 a 1,25 mg kofeinu/100 ml. Připravené vzorky byly proměřeny a vyhodnoceny UV/Vis spektrometrem. Ze zjištěných hodnot byl sestaven graf, v němž byla vynesena závislost absorpance na koncentraci kofeinu a jednotlivé body byly proloženy přímkou. Výsledkem této lineární závislosti byly následující rovnice, které byly použity pro přepočítání absorpance na koncentraci uvolněného kofeinu.

$$\text{pH 1,2: } A = 0,0190574 c - 0,00121875 \quad \text{kde } c \text{ [mg/l]}$$

$$\text{pH 6,8: } A = 0,0147285 c + 0,00222417 \quad \text{kde } c \text{ [mg/l]}$$

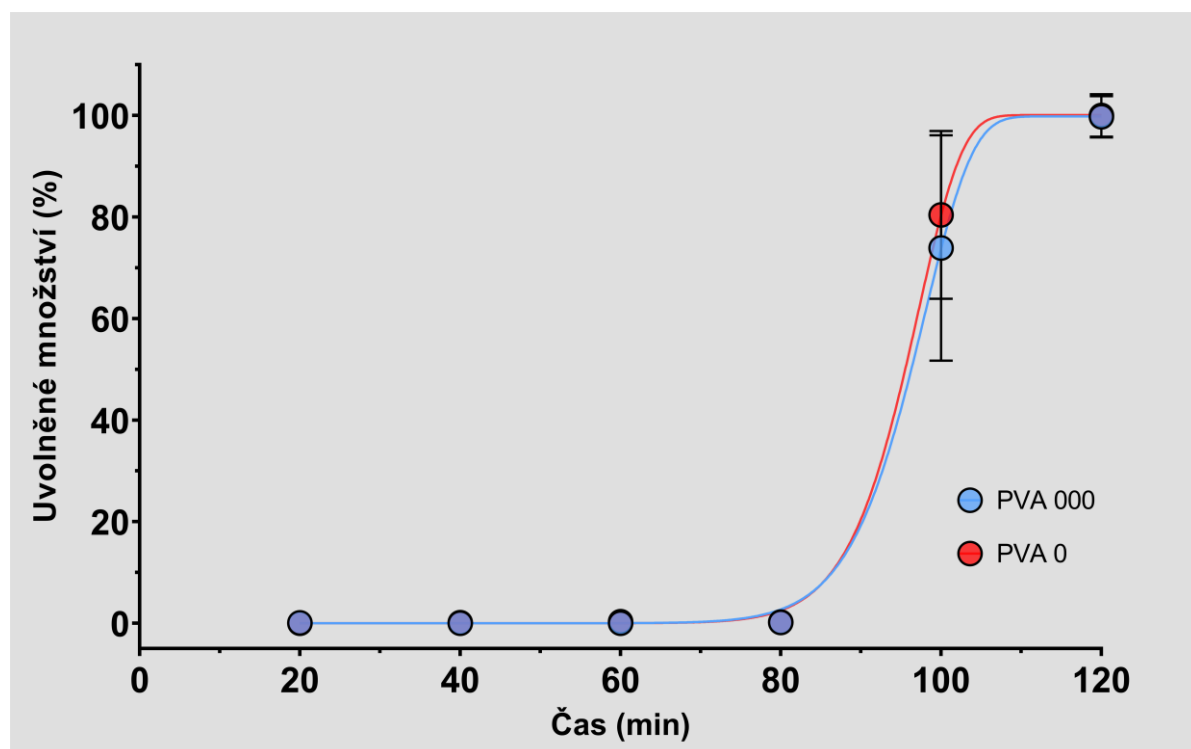
3 VÝSLEDKY A DISKUSE

3.1 Disoluční studie připravených tobolek

Naměřené absorbance byly pomocí metody kalibrační přímky přepočteny na množství kofeinu uvolněného v % v jednotlivých časech odběru vzorků. Následně byly ze zjištěných hodnot vytvořeny disoluční profily proměřených formulací v disolučních médiích o pH 1,2 a pH 6,8.

Všechny získané disoluční profily vykazují esovitý tvar, kdy nejprve dochází pouze k malému uvolňování kofeinu v řádu jednotek procent, následně pak dojde během několika minut k uvolnění prakticky celého množství účinné látky a v okamžiku, kdy je uvolněno prakticky veškeré množství dochází k postupnému uvolňování posledních zbytků kofeinu.

Disoluční profil PVA tobolek vel. 0 a 000 zobrazuje Obrázek 17. Vzorky byly v obou případech odebírány v intervalu po 20 min po dobu 2 h, celkem tedy 6 odběrů.

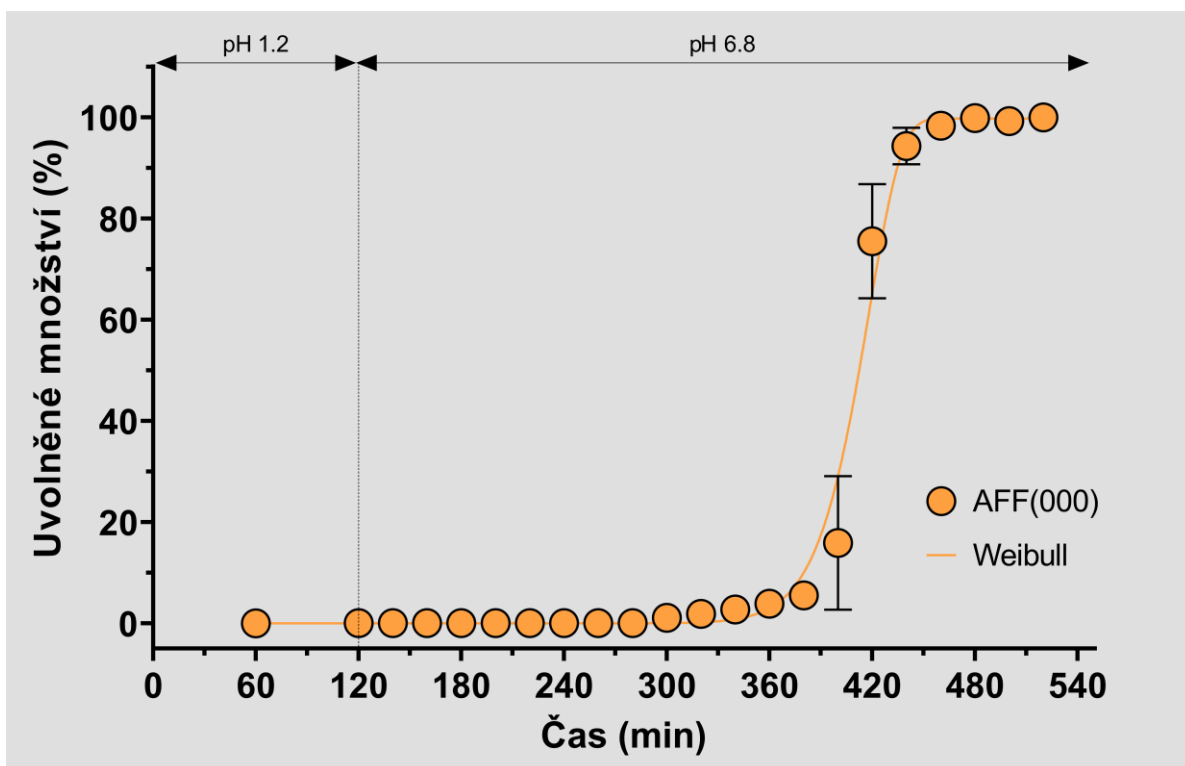


Obrázek 17: Množství uvolněného kofeinu přepočtené na % v závislosti na čase v disolučním médiu o pH 1,2 (2 h), PVA tobolek

Pro srovnání byla provedena jedna disoluce tobolek PVA velikosti 0 (200 mg náplně) a bylo prokázáno, že velikost tobolek příliš neovlivňuje proces uvolňování kofeinu. K průkaznému uvolnění kofeinu došlo v průběhu 100.min v disolučním médiu o pH 1,2 a během následujících 20 min se uvolnilo veškeré množství účinné látky. Vynesené hodnoty v grafu ukazují, že

k uvolnění účinné látky došlo skokově a poměrně rychle nikoli pozvolna jako je tomu například v případě AFF-PEC tobolek. Doba disoluce je oproti AFF a AFF-PEC tobolek výrazně kratší, jelikož se jedná o materiál rozpustný ve vodě.

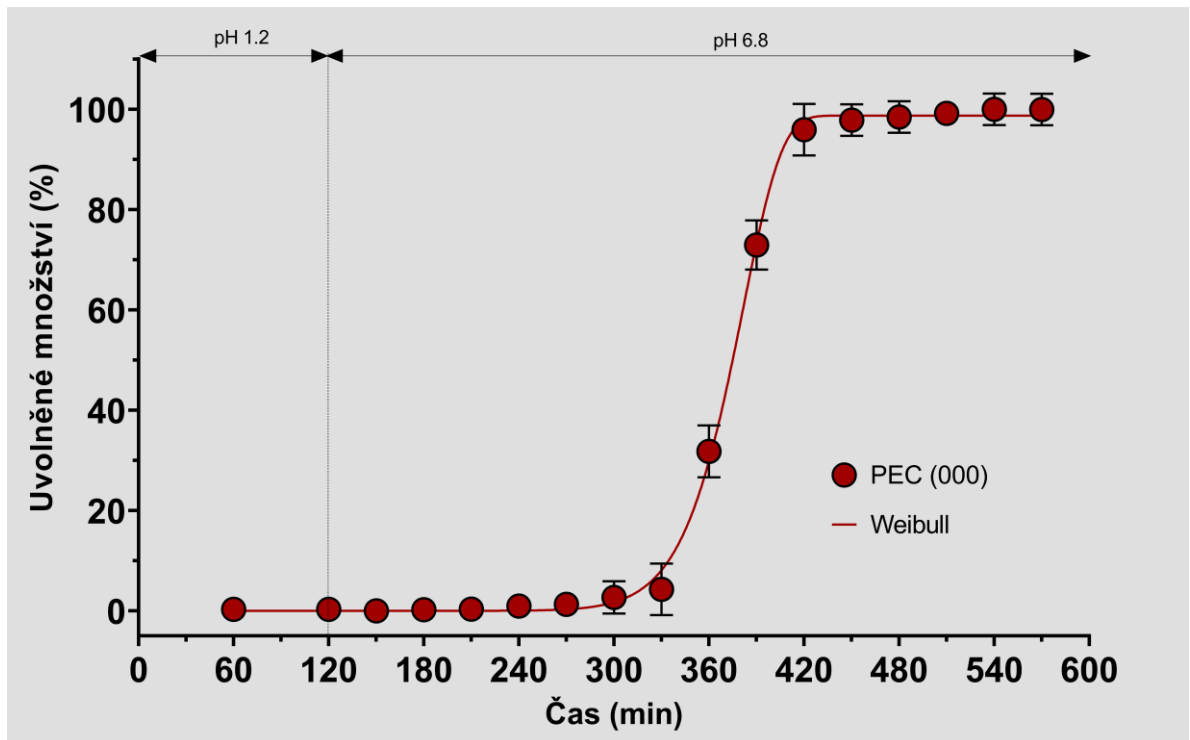
Disoluční zkouška AFF tobolek probíhala již s přehozením média pH 1,2 do média o pH 6,8. Vzorky byly odebírány po 20 min, celkem tedy 26 odběrů. Disoluční profil (Obr. 18) zobrazuje pro přehlednost v pH 1,2 pouze některé, jelikož zde nedocházelo k uvolňování kofeinu.



Obrázek 18: Množství uvolněného kofeinu přepočtené na % v závislosti na čase v disoluční médium o pH 1,2 (2 h) s následným přehozením do pH 6,8, AFF tobolek

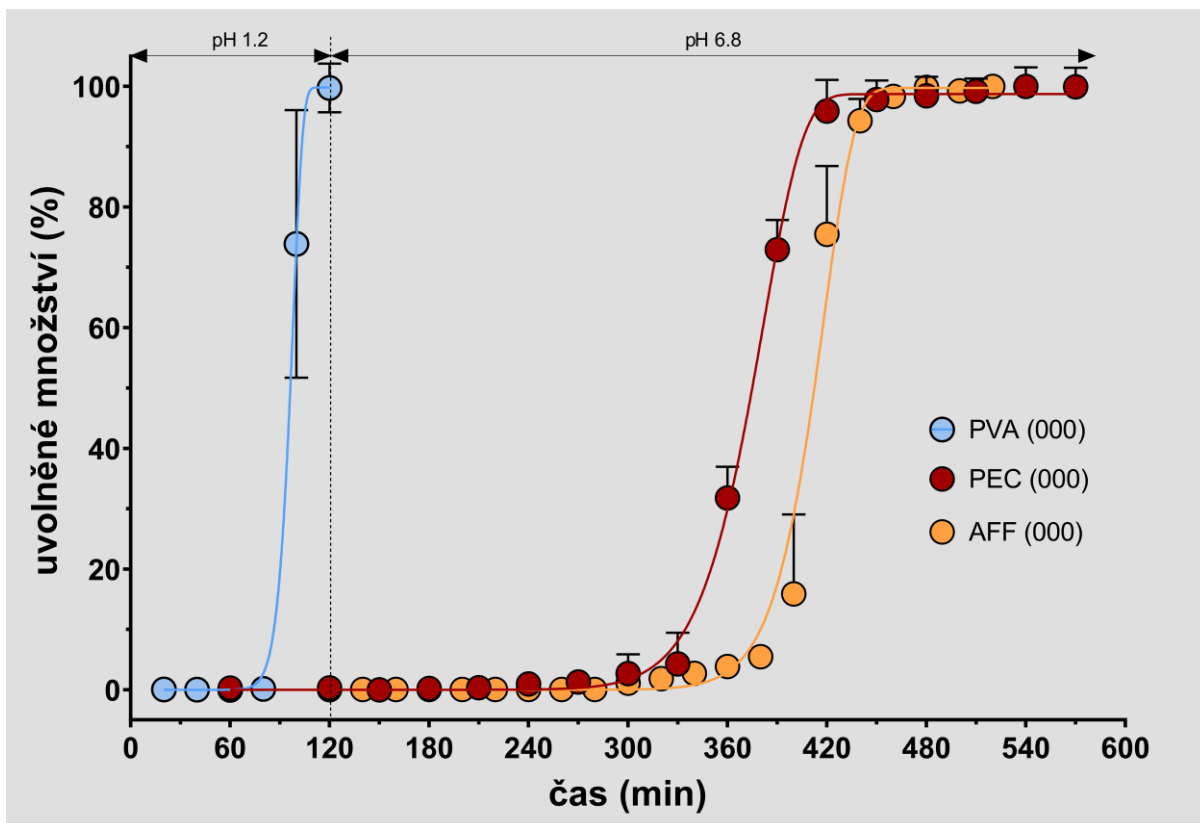
Uvolňování účinné látky z AFF tobolek probíhalo velice pozvolně a od 340.min do 380.min disoluce pozorujeme uvolnění pouze v řádech jednotkách procent. Následně došlo k výraznému skoku a během 2 odběrů bylo zjištěno uvolnění téměř celého množství kofeinu.

Vzorky byly při disoluční zkoušce AFF-PEC tobolek odebírány každých 30 min, celkem 20 odběrů. Pro přehlednost jsou ze stejného důvodu jako v předchozím případě v pH 1,2 uvedeny pouze některé hodnoty (Obr. 19)



Obrázek 19: Množství uvolněného kofeinu přepočtené na % v závislosti na čase v disoluční médium o pH 1,2 PEC (=AFF-PEC) tobolek

Do 330. min od zahájení disoluce AFF-PEC tobolek bylo uvolňování kofeinu prakticky nulové a následně došlo během hodiny a půl ke skokovému uvolnění téměř veškerého jeho množství modelového léčiva.



Obrázek 20: Shrnutí všech provedených disolučních zkoušek tobolek vel. 000 v daných podmínkách, tobolky PVA, AFF a PEC (=AFF-PEC)

Z Obrázku 20 je patrné, že kofein z PVA tobolek se uvolní podstatně dříve než z tobolek AFF a AFF-PEC. Také je viditelné, že kofein se uvolňuje z AFF tobolek pozvolněji a později než z tobolek AFF-PEC. Pomalejší uvolnění je způsobeno větší pevností AFF vlákna.

3.2 Swelling index

Zjišťování hodnot Swelling indexu bylo dle podmínek uvedených na Obrázku 15 provedeno vždy na 3 nenaplněných formulacích u tobolek z materiálu AFF a AFF-PEC. Důvodem vyřazení tobolek vyrobených z PVA byly výsledky disolučních testů, kdy se tobolky ze zmíněného materiálu po dvou hodinách v pH 1,2 rozpadly.

Tobolky byly během experimentu váženy i s košíčky uzpůsobenými pro disoluci. Hodnoty zjištěné během experimentu při vážení před disolucí (w_0), po disoluci a osušení košíčku od média (w_T) a po vyjmutí ze sušárny (w_D) jsou uvedeny v Tabulce 3. Zjištěné hodnoty a rovnice pro výpočet Indexu bobtnání (rovnice (1)), Míry absorpce disolučního média (rovnice (2)) a Remaining mass (zbývající hmoty tobolky) (rovnice (3)) byly použity k výpočtům v Tabulce 4.

$$SR [\%] = \frac{w_T - w_0}{w_0} \times 100 \quad (1)$$

$$AR [\%] = \frac{w_T - w_D}{w_D} \times 100 \quad (2)$$

$$RM [\%] = \frac{w_D}{w_0} \times 100 \quad (3)$$

Pro srovnání hodnot a zjištění vlivu geometrie a tvaru jednotlivých formulací byla provedena také jedna studie na 3 kusech potahů vytištěných metodou FDM z materiálu AFF-PEC.

Tabulka 3: *Potřebné hodnoty zjištěné během experimentu k výpočtu Indexu bobtnání (SR), Míry absorpce disolučního média (AR) a Remaining mass (zbývající hmoty tobolky) (RM)*

Materiál	Formulace	pH	w₀ (g)	w_T (g)	w_D (g)
AFF	F1	1,2	9,955	10,776	9,731
	F2	1,2	9,995	10,734	9,885
	F3	1,2	9,943	10,693	9,830
AFF	F1	1,2+6,8	10,018	10,738	9,755
	F2	1,2+6,8	9,940	10,595	9,638
	F3	1,2+6,8	9,933	10,611	9,641
AFF-PEC	F1	1,2	9,949	10,692	9,780
	F2	1,2	10,019	10,808	9,831
	F3	1,2	9,897	10,593	9,689
AFF-PEC	F1	1,2+6,8	9,952	10,675	9,683
	F2	1,2+6,8	9,960	10,607	9,677
	F3	1,2+6,8	10,097	10,790	9,832
AFF-PEC (Potah)	F1	1,2+6,8	9,515	9,936	9,331
	F2	1,2+6,8	9,464	9,603	9,212
	F3	1,2+6,8	9,609	9,911	9,422

Tabulka 4: Výsledné hodnoty Indexu bobtnání, Míry absorpce disolučního média a Remaining mass (zbývající hmoty tablety)

Materiál	Index bobtnání (%)		Míra absorpce disolučního média (%)		Remaining mass (%) (zbývající hmota tablety)	
AFF	8,24	7,73	10,74	9,37	97,74	98,50
	7,39		8,59		98,90	
	7,55		8,78		98,87	
AFF	7,19	6,87	10,08	10,02	97,38	97,13
	6,59		9,93		96,96	
	6,83		10,06		97,06	
AFF-PEC	7,47	7,46	9,33	9,53	98,30	98,10
	7,87		9,94		98,12	
	7,04		9,33		97,90	
AFF-PEC	7,27	6,87	10,25	9,87	97,30	97,28
	6,49		9,60		97,16	
	6,86		9,74		97,37	
AFF-PEC (Potah)	4,42	3,01	6,48	5,30	98,06	97,82
	1,47		4,25		97,34	
	3,14		5,19		98,06	

Studii bylo zjištěno, že geometrie a tvar testovaných formulací výrazně neovlivňuje zbývající hmotu formulace (F) po disoluci (RM) v pH 1,2 (2 h) a 6,8 (2 h). Toto tvrzení ovšem neplatí v případě zjištěných hodnot Indexu bobtnání (SR) a Míry absorpce disolučního média (AR). Zde je již vliv geometrie a tvaru F viditelný a hodnoty těchto dvou veličin rostou přímo úměrně s plochou F, která je ve styku s disolučním médiem.

Dále můžeme říci, že pH a tedy i délka (čas) disoluce, má vliv na AR a RM, kdy s rostoucí délkou disoluce klesá RM, ale roste AR. Současně ale hodnota AR není lineární a při pH 6,8 je její nárůst daleko nižší, než při pH 1,2. Můžeme tedy předpokládat, že v pH 1,2 se bude tobolka v závislosti na vyšší hodnotě AR rozpouštět rychleji než v pH 6,8.

Obecně jsou hodnoty Indexů bobtnání a Míra absorpce disolučního média nízké a zapříčiňují tak zůstatkovou hmotnost formulací mezi 98-99 % původní hodnoty, protože čím méně tobolka bobtná a čím méně absorbuje dané disoluční médium, tím méně se rozpouští a tím více tobolky na konci disoluce zůstane nerozpuštěno. Nízké hodnoty zmíněných indexů jsou v souladu s disolučními zkouškami, kdy se tobolky rozpouštěly až po několika hodinách.



Obrázek 21: *AFF* tobolky po disoluci v pH 1,2 (2 h) a po 24 h v sušárně



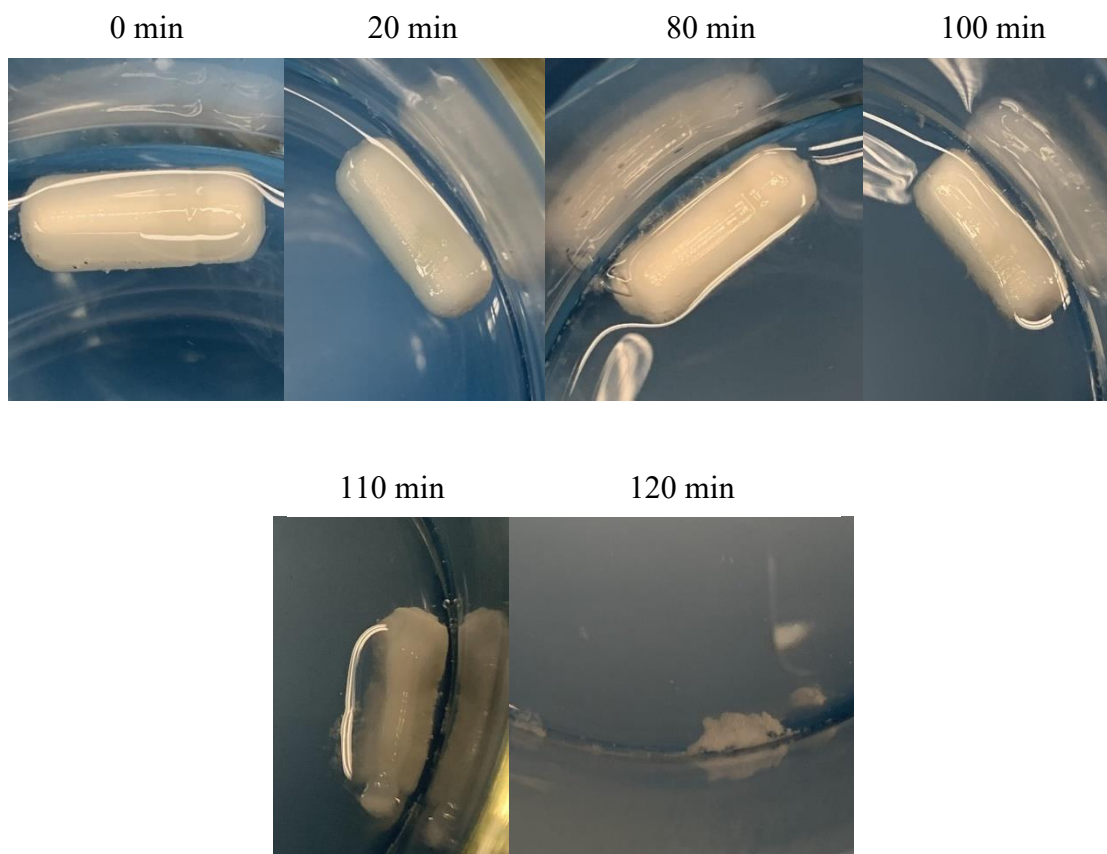
Obrázek 22: *AFF* tobolky po disoluci v pH 1,2 (2 h), pH 6,8 (2 h) a po 24 h v sušárně

3.3 Rozpad tobolek s laktózou

Tobolky byly pozorovány v disoluční aparatuře Sotax AT 7 Smart (Obr. 13) v offline režimu, tedy bez odběru vzorků a byly naplněny pouze laktózou bez přídavku kofeinu, jelikož v tomto případě nebylo potřeba pozorovat míru uvolňování API z tobolky, ale pouze její rozpad, a tedy odolnost materiálu vůči kyselému prostředí žaludku (pH 1,2). Tobolky byly do disoluční aparatury umístěny volně bez košíčků.

Na základě výsledků disolučních profilů bylo možné zpočátku záznamy pořizovat v méně častých intervalech. V čase, kdy došlo při disolučních studiích k výraznějšímu uvolňování kofeinu byly snímky pořizovány častěji pro dokonalejší určení času rozpadu.

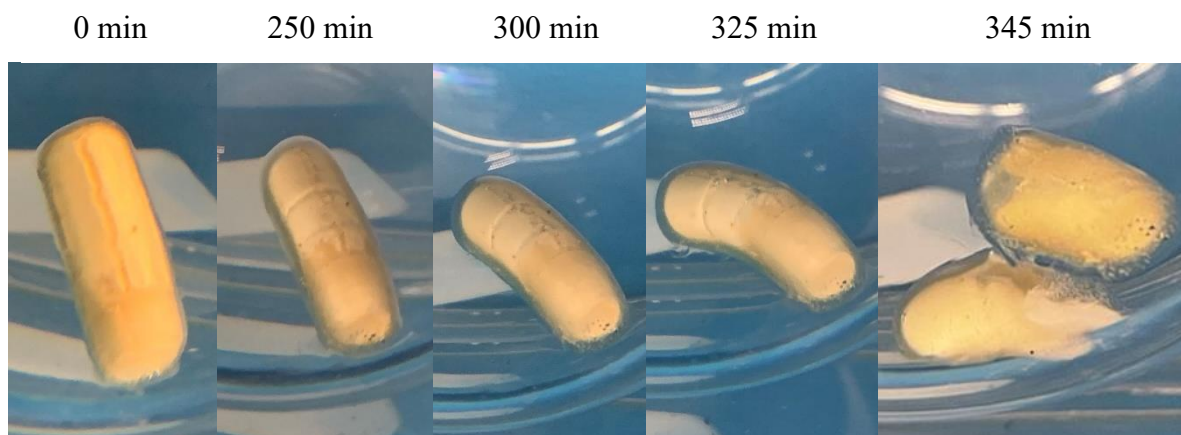
Pro srovnání byl pozorován rozpad PVA tobolek. Tato část experimentu také potvrdila výsledky disolučních testů, a tedy brzký rozpad tobolky. Fotografie byly pořízeny v těchto časech: 0 min, 5 min, 20 min, 40 min, 60 min, 70 min, 80 min, 90 min, 100 min, 110 min, 120 min. Na Obrázku 23 jsou pro přehlednost zobrazeny pouze některé z nich.



Obrázek 23: Vybrané fotografie z pozorování času rozpadu PVA tobolky plněné laktózou

Materiál PVA je ve vodě rozpustný a čas rozpadu PVA tobolky byl tedy daleko kratší než v případě AFF a AFF-PEC. K viditelným změnám struktury dochází kolem 100.min od zahájení disoluce, kde můžeme vidět rozpouštění materiálu a počátky ztráty původního tvaru tobolky. V tomto čase bylo také během disolučních zkoušek (Kap. 4.1) zaznamenáno uvolnění kofeinu. Z Obrázku 19 je zřejmé, že již během 20.min docházelo k zakalení disolučního média vlivem rozpouštění PVA, ale nedocházelo k viditelným změnám struktury a tvaru tobolky. Zakalení disolučního média je pro tento materiál charakteristické na rozdíl od rozpouštění AFF a AFF-PEC tobolek. 110 min od zahájení experimentu se tobolka již rozpadla a došlo k jejímu rychlému rozpouštění. Během následujících 10 min zůstalo z tobolky pouze několik zbytků.

V případě AFF tobolky byly snímky pořízeny v těchto časech: 0 min, 100 min, 200 min, 250 min, 300 min, 315 min, 325 min, 335 min a 345 min. Pro ilustraci bylo vybráno několik pořízených fotografií v uvedených časových intervalech (Obr. 24).

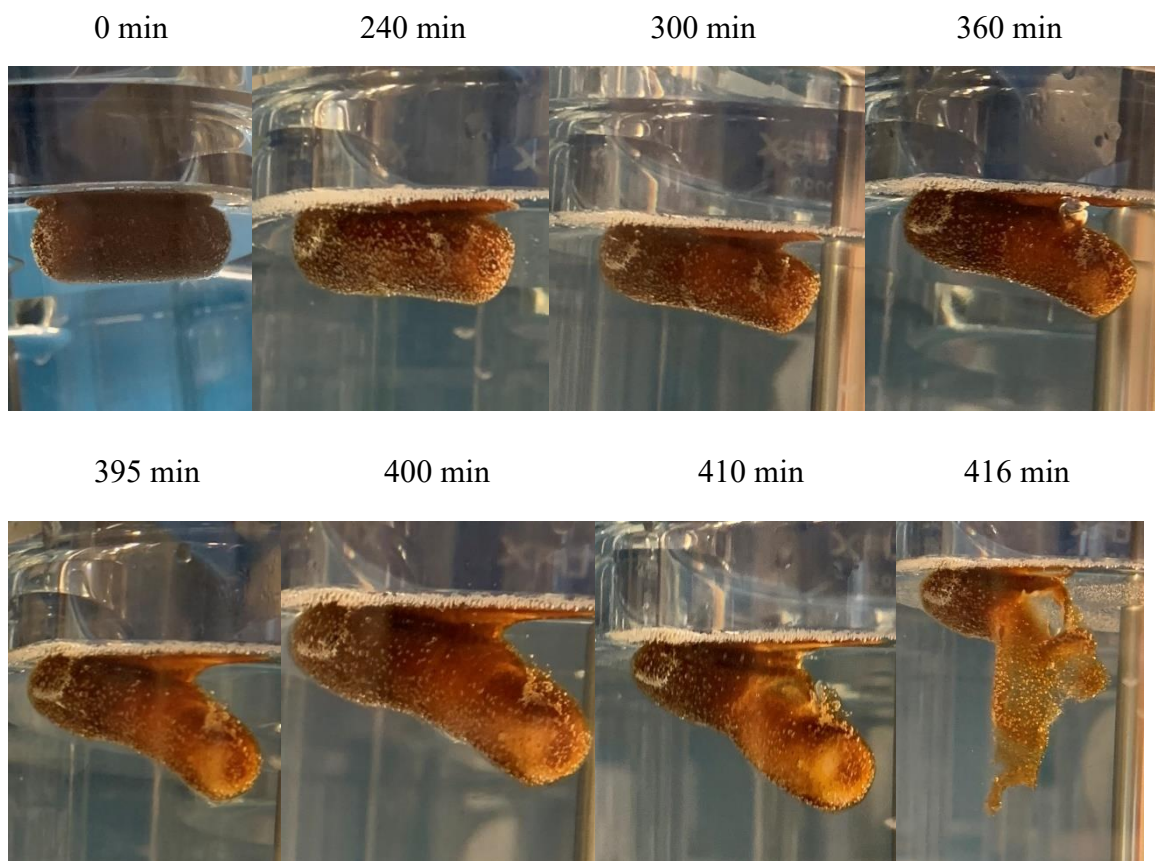


Obrázek 24: Vybrané fotografie z pozorování času rozpadu AFF tobolky plněné laktózou

Během experimentu v disolučním médiu o pH 1,2 byl zjištěn čas rozpadu AFF tobolky a to na 345 min od zahájení. V tomto čase došlo v průběhu disolučních zkoušek (Kap. 4.1) k pozvolnému uvolňování kofeinu. Na rozdíl od tobolky AFF-PEC došlo k viditelné a poměrně náhlé erozi tobolky, ale převážná část náplně byla stále chráněna obalem (AFF) a nedošlo k jejímu celkovému uvolnění do disolučního média. Tento aspekt může být způsoben faktem, že filament AFF použitý k tisku je pevnější a hutnější. Proto došlo k jeho rozlomení nikoli postupnému povolování a natahování jako v případě AFF-PEC.

Počátečních 250 min pozorování nebyly viditelné výrazné změny sledované tobolky. První viditelný náznak rozpouštění materiálu v disolučním médiu byl zřejmý v čase kolem 300 min, kdy tobolka postupně vlivem média bobtnala, začala ztrácet svůj rovný tvar a pozvolna přecházela do tvaru banánu výrazně viditelném v 325.minutě pozorování. V tomto okamžiku byla tloušťka materiálu již příliš tenká pro udržení původního tvaru, ale stále dostatečně pevná, aby držela pohromadě. Změna tvaru tobolky naznačila, že v několika následujících minutách dojde k protržení materiálu a rozpadu tobolky.

Snímky tobolky z AFF-PEC byly pořízeny v následujících časech: 0 min, 60 min, 120 min, 180 min, 240 min, 260 min, 280 min, 300min, 360 min, 385 min, 395 min, 400 min a 410 min a 416 min. Vybrané fotografie jsou součástí Obrázku 25.



Obrázek 25: Vybrané fotografie z pozorování času rozpadu AFF-PEC tobolky plněné laktózou

Čas rozpadu AFF-PEC tobolky v disolučním médiu o pH 1,2 byl při pozorování stanoven na 416 min.

Při pozorování rozpadu tobolky AFF-PEC byly v porovnání s AFF tobolkou zjištěny odlišnosti v rozpouštění materiálu a způsobu rozpadu. V čase 300 min od zahájení zkoušky byly zpozorovány první změny původní struktury (zde stejně jako u AFF), kdy materiál začal slábnout a tobolka tak ztrácela původní tvar. Během 360.min došlo k protržení materiálu, ale nikoli k jeho náhlé erozi jako v případě AFF tobolky. Tobolka stále držela pohromadě, ale na základě poškození celistvosti jejího obalu docházelo k průniku disolučního média k náplni. Materiál se v tomto případě nerozlomil náhle, jak již bylo zmíněno, ale docházelo k jeho postupnému slábnutí a natahování až do 416.min, kdy se materiál protrhl a celý obsah tobolky byl tak uvolněn do disolučního média.

V obou případech (AFF, AFF-PEC) bylo kritických posledních 20 min, kdy během této doby přešla tobolka z tvaru s výrazným zaoblením až k úplnému rozpadu.

3.4 Rozměrová a hmotnostní analýza

V rámci experimentu byla provedena rozměrová a hmotnostní analýza u jednotlivých kusů tištěných tobolek a velikost tobolek byla srovnána s léčivý již dostupnými na trhu (Obr. 22).

3.4.1 Rozměrová analýza

Z dat vyobrazených v Tabulce 5, 6 a 7 je zřejmé, že odchylky vzniklé v rámci jednotlivých měření jsou poměrně malé a na základě těchto výsledků můžeme potvrdit reprodukovatelnost tisku při přípravě menších šarží.

Označení jednotlivých rozměrů použitých v Tabulce 5, 6 a 7 je uvedeno na Obrázku 16.

Tabulka 5: Průměrné hodnoty jednotlivých rozměrů tobolek z materiálu PVA

PVA								
F	ROZMĚRY (mm) - PRŮMĚR							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	23,92	17,01	9,54	0,88	9,94	9,62	7,93	0,89
2	23,87	16,97	9,51	0,93	9,83	9,55	7,89	0,84
3	23,60	17,06	9,55	0,92	10,00	9,56	7,90	0,89
4	23,69	16,95	9,57	0,85	9,89	9,52	7,94	0,87
5	23,99	16,98	9,56	0,91	9,92	9,61	7,92	0,84
6	23,91	16,98	9,60	0,88	9,89	9,53	7,94	0,92
7	24,09	16,98	9,56	0,91	9,74	9,62	7,89	0,86
8	23,84	16,79	9,54	0,84	9,80	9,56	7,88	0,81
9	23,81	16,97	9,55	0,89	9,80	9,62	7,90	0,85
10	24,00	17,00	9,58	0,87	9,78	9,66	7,93	0,84
PRŮMĚR	23,90	16,97	9,56	0,89	9,86	9,59	7,91	0,86
SMĚRODATNÁ ODCHYLKA	0,13209	0,06443	0,02231	0,02608	0,07422	0,04284	0,01992	0,0289

Tabulka 6: Průměrné hodnoty jednotlivých rozměrů tobolek z materiálu Affinisol

AFF								
F	ROZMĚRY (mm) - PRŮMĚR							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	25,78	18,88	9,37	0,77	9,86	9,19	7,70	0,97
2	25,82	18,90	9,36	0,81	9,89	9,17	7,68	0,98
3	25,64	18,93	9,37	0,78	9,94	9,14	7,69	1,09
4	25,60	18,88	9,37	0,80	9,90	9,08	7,65	1,03
5	25,60	18,88	9,36	0,82	9,89	9,11	7,60	1,02
6	25,64	18,85	9,35	0,82	9,91	9,17	7,63	1,02
7	25,69	18,88	9,38	0,80	9,91	9,17	7,67	1,05
8	25,62	18,86	9,41	0,79	9,89	9,10	7,70	1,02
9	25,65	18,89	9,38	0,77	9,90	9,15	7,65	1,06
10	25,73	18,82	9,41	0,80	9,90	9,08	7,68	1,02
PRŮMĚR	25,67	18,88	9,38	0,80	9,90	9,13	7,66	1,03
SMĚRODATNÁ ODCHYLKA	0,070	0,026	0,016	0,017	0,019	0,036	0,028	0,033

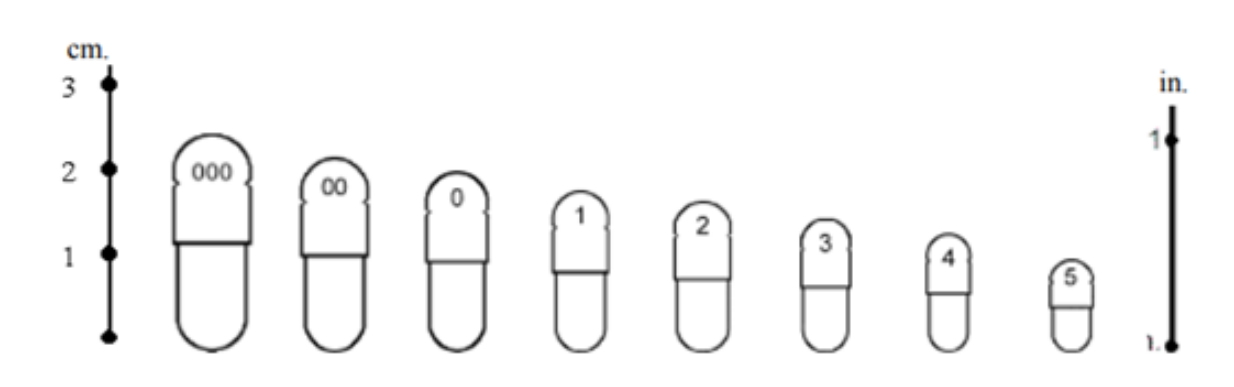
Tabulka 7: Průměrné hodnoty jednotlivých rozměrů tobolek z materiálu AFF-PEC

AFF-PEC								
F	ROZMĚRY (mm) - PRŮMĚR							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	26,12	18,96	9,53	0,93	10,06	9,25	7,74	1,02
2	25,85	18,95	9,51	0,87	9,93	9,30	7,81	1,04
3	25,99	18,97	9,56	0,92	9,99	9,23	7,72	1,04
4	26,16	18,99	9,54	0,91	9,86	9,32	7,80	1,03
5	25,95	19,13	9,50	0,95	10,01	9,31	7,78	1,03
6	26,08	18,86	9,51	0,93	9,95	9,30	7,77	1,03
7	26,08	19,03	9,53	0,92	10,08	9,31	7,81	1,03
8	26,15	19,07	9,59	0,89	9,92	9,26	7,81	1,01
9	26,09	19,10	9,54	0,95	9,89	9,28	7,77	0,99
10	26,09	19,09	9,58	0,93	9,83	9,33	7,74	0,98
PRŮMĚR	26,06	19,02	9,54	0,92	9,93	9,29	7,77	1,02
SMĚRODATNÁ ODCHYLKA	0,08729	0,07765	0,02753	0,02271	0,07559	0,02893	0,02923	0,01958

V rámci našeho experimentu byl k tisku tobolek z PVA použit komerčně dostupný filament PrimaSelect PVA (Prusa Research a.s., Praha, ČR) a materiál pro tisk tobolek z AFF a AFF-PEC byl extrudován v naší laboratoři. Srovnání směrodatných odchylek při měření tobolek z jednotlivých materiálů ukázalo, že filameny extrudované v laboratoři prokázaly srovnatelné a v některých případech dokonce menší odchylky od průměrné hodnoty než

filament komerčně dostupný. Extruze vlastního vlákna má tedy příznivý vliv na tvar tištěných tobolek a u rozměrů AFF: A, B, C, D, E, F a AFF-PEC: A, D, F, H prokázala, že přesnost tištěných tobolek z námi extrudovaných vláken je větší než v případě použití komerčně dostupného filamentu z PVA. Je tedy možné filameny případně upravovat dle potřeb.

V případě porovnání námi tištěných tobolek a tobolek vel. 000 (Obr. 26) dostupných na trhu rozměry A (celková délka tobolky), C případně F (šířka obou částí tobolky) vypovídají, že námi tištěné tobolky jsou menší než největší na trhu dostupné LF a potenciálně jsou tedy vhodné k perorálnímu užití bez velkých potíží.



Obrázek 26: Označení velikostí tobolek dostupných na trhu ^[32]

3.4.2 Hmotnostní analýza

Hmotnosti uvedené v Tabulce 8: X – hmotnost horní části tobolky „Top“, Y – hmotnost spodní části tobolky „Body“, Z – hmotnost celé tobolky byly proměřeny u totožných tobolek jako jejich rozměry.

Tabulka 8: Hmotnosti jednotlivých částí tobolek a celé tobolky z materiálů PVA, AFF, AFF-PEC

PVA				AFF			
F	HMOTNOST (g)			F	HMOTNOST (g)		
	X	Y	Z		X	Y	Z
1	0,4339	0,2625	0,6964	1	0,4361	0,3365	0,7726
2	0,4384	0,2601	0,6985	2	0,4304	0,3347	0,7651
3	0,4192	0,2771	0,6963	3	0,4233	0,3370	0,7603
4	0,4253	0,2657	0,6910	4	0,4357	0,3363	0,7720
5	0,4167	0,2550	0,6717	5	0,4393	0,3385	0,7778
6	0,4326	0,2520	0,6846	6	0,4455	0,3362	0,7817
7	0,4107	0,2516	0,6623	7	0,4381	0,3372	0,7753
8	0,4354	0,2652	0,7006	8	0,4439	0,3384	0,7823
9	0,4240	0,2741	0,6981	9	0,4347	0,3365	0,7712
10	0,4343	0,2547	0,6890	10	0,4404	0,3353	0,7757
PRŮMĚR	0,4271	0,2618	0,6889	PRŮMĚR	0,4368	0,3367	0,7735
SMĚRODATNÁ ODCHYLKA	0,008	0,008	0,011	SMĚRODATNÁ ODCHYLKA	0,006	0,001	0,006

AFF-PEC			
F	HMOTNOST (g)		
	X	Y	Z
1	0,4543	0,3350	0,7893
2	0,4447	0,3402	0,7849
3	0,4524	0,3292	0,7816
4	0,4572	0,3458	0,8030
5	0,4573	0,3482	0,8055
6	0,4473	0,3459	0,7932
7	0,4585	0,3578	0,8163
8	0,4596	0,3352	0,7948
9	0,4608	0,3318	0,7926
10	0,4595	0,3354	0,7949
PRŮMĚR	0,4552	0,3405	0,7956
SMĚRODATNÁ ODCHYLKA	0,005	0,008	0,009

Hmotnost tobolek souvisí také s přesností jejich rozměrů a výsledky hmotnostní a rozměrové analýzy korespondují. Nejpřesnější hodnoty vykazují tobolky z AFF, dále AFF-PEC a nejméně přesnými zůstávají PVA tobolky. Vzhledem k přihlédnutí k faktu, že filament pro výrobu tobolek z AFF a AFF-PEC byl extrudován a pro tobolky z PVA byl využit komerčně dostupný filament vyplývá, že samotný 3D tisk může být zatížen jistými odchylkami.

4 ZÁVĚR

Byly provedeny disoluční zkoušky 3D tištěných tobolek z materiálu PVA (vel. 000, 0), AFF (vel. (000) a AFF-PEC (vel. 000) přičemž pro tisk tobolek z PVA byl použit komerčně dostupný filament a ostatní vlákna byla extrudována v laboratoři. Následně byly u zmíněných tobolek zjištěny hodnoty Indexu bobtnání, Míry absorpce disolučního média a Zbývající hmoty tablety po disoluci. Byl zjištěn čas rozpadu jednotlivých formulací a také jejich hmotnostní a rozměrová analýza.

Z vyhodnocení disolučních zkoušek pomocí UV-Vis spektrometru a přepočtu absorbancí na koncentrace vyplynulo, že AFF tobolka je vůči disolučním médiím nejodolnější a k uvolňování kofeinu zde došlo později než u tobolky z materiálu PVA a AFF-PEC. Také zde docházelo k odlišnostem v mechanismu uvolňování účinné látky, kdy se kofein v případě AFF tobolek uvolňoval pozvolněji než u AFF-PEC a naopak u AFF-PEC formulací došlo k dřívějšímu a náhlejšímu skokovému uvolnění. PVA tobolky při disoluci nebyly schopny odolat kyselému pH a k uvolnění kofeinu došlo 100 min od zahájení experimentu.

Při vyhodnocování Indexů bobtnání, Míry absorpce disolučního média a Zbývající hmotnosti tobolky bylo zjištěno, že tvar a geometrie dané formulace příliš neovlivňuje Zbývající hmotu tobolky, ale vliv je viditelný v případě hodnot Indexu bobtnání a Míry absorpce disolučního média, kdy tyto hodnoty rostou přímo úměrně se zvětšující se plochou formulace, jež je v kontaktu s disolučním médiem. Dále byl zkoumán vliv pH na Míru absorpce disolučního média, kdy nárůst této veličiny v pH 1,2 a 6,8 nebyl lineární. V pH 6,8 byla Míra absorpce nižší, a tedy i rozpouštění formulace pomalejší. Obecně se u všech testovaných formulací prokázaly nízké hodnoty Indexu bobtnání a Míry absorpce disolučního média, jelikož se jedná o materiály ve vodě málo rozpustné. Tuto skutečnost také potvrzují několikahodinové disoluční zkoušky.

Ze zkoušky rozpadu tobolek s laktózou v disolučním médiu o pH 1,2 vyplynulo, že k rozpadu AFF-PEC tobolky došlo později než v případě AFF, ale narušení vnější struktury, a tedy i uvolňování obsahu AFF-PEC formulace nastalo přibližně o 56 min dříve než zmíněný rozpad, kdežto poškození struktury AFF tobolky a její eroze nastaly najednou.

Výsledky hmotnostní a rozměrové analýzy prokázaly, že přesnost tisku extrudovaných vláken (AFF a AFF-PEC) je v mnoha případech přesnější než tisk pomocí komerčně dostupného filamentu (PVA).

Na základě výsledků všech zkoušek by bylo zajímavé měnit podmínky tisku např. tisknout tobolky s širší stěnou a sledovat tak vliv uvedené změny na provedené zkoušky.

SEZNAM LITERATURY

1. NORMAN, James, MADURAWA, Rapti D., MOORE, Christine M. V., KHAN, Mansoor A., KHAIRUZZAMAN, Akm. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **2017**, *108*, 39-50.
2. ELBL, Jan, MUSELÍK, Jan, FRANC, Aleš. Využití 3D tisku při přípravě a výrobě léků. *Chemické listy*. **2019**, *113* (5), 301-306.
3. AdditiveFabrication (Rapid prototyping, tooling). ManufacturingCostEstimation [online]. [cit. 2022-03-14]. Dostupné z: <http://www.custompartnet.com/wu/additivefabrication>
4. Tablety a kapsle. In: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze [online]. Aktualizováno: 9.2.2017, Praha. [cit. 2022-03-09]. Dostupné z: <https://www.vscht.cz/popularizace/doktorandi-pisou/tablety>
5. AZAD, Mohammad A., OLAWUNI, Deborah, KIMBELL, Georgia, BADRUDDOZA, Abu Z. M., HOSSAIN, Md. Shahadat, SULTANA, Tasnim. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. *Pharmaceutics*. **2020**, *12* (2), 124.
6. VENTOLA, Lee C. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics*. **2014**, *39*(10), 704-711.
7. DEANS, Matthew, KALASKAR, Deepak M., ed. *3D Printing in Medicine*. Duxford: Elsevier, 2017. ISBN 978-0-08-100717-4.
8. ROY, Debopriyo, BRINE, John. 3D Printing for Multidisciplinary Education: A Technology with Diverse Potential. *INTED2017: 11TH INTERNATIONAL TECHNOLOGY, EDUCATION AND DEVELOPMENT CONFERENCE*. **2017**, 1000-1010.
9. ELBL, Jan, MUSELÍK, Jan, FRANC, Aleš. Využití 3D tisku při přípravě a výrobě léků. *Chemické listy*. **2019**, *113* (5), 301-306.
10. PRASAD, Leena K, SMYTH, Hugh. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **2016**, *42*(7), 1019-1031.
11. Projects: Spritam (levetiracetam) for the Treatment of Epilepsy. *Clinical Trials Arena* [online]. London: ALL RIGHTS RESERVED, **2022**, 30.6.2016 [cit. 2022-03-04]. Dostupné z: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/spritam-levetiracetam-epilepsy/>

12. Brochure Pharma Solutions Affinisol™ HPMC HME for Hot Melt Extrusion. Available online: https://www.pharma.dupont.com/content/dam/dupont/amer/us/en/nutrition-health/general/pharmaceuticals/documents/Download_Affinisol%20HPMC%20HME%20Brochure.pdf (accessed on 20 October 2021).
13. SEDLÁKOVÁ, M., RABIŠKOVÁ, M., SPILKOVÁ J. Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet. *Česká a slovenská farmacie*. **2006**, 55 (1), 4-11.
14. HARIYADI, Dewi Melani, NAZRUL, Islam. Current Status of Alginate in Drug Delivery. *Advances in pharmacological and pharmaceutical sciences* [online]. 2020, **2020**(8886095), 1-16 [cit. 2022-03-28]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2020/8886095>
15. LONG, Jingjunjiao, EXTEBERRIA, Alaitz E., NAND, Ashveen V., BUNT, Craig R., RAY, Sudip, SEYFODDIN, Ali. A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery. *Materials Science and Engineering: C*. **2019**, 104, 109873.
16. MUPPALANENI, srinath. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *Journal of Developing Drugs* [online]. **2013**, 02(03), - [cit. 2022-03-31]. DOI:10.4172/2329-6631.1000112. ISSN 23296631
17. BLAJOVAN, Roxana, LEDEȚI, Ionut, VLASE, Gabriela, LEDEȚI, Adriana, VLASE, Titus. Study of thermal induced excipient–excipient interactions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* [online]. **2016**, 126(1), 171-179 [cit. 2022-03-31]. DOI:10.1007/s10973-016-5348-3. ISSN 1388-6150.
18. LIU, Shuqiang, YU, Juanjuan, LI, Huimin, WANG, Kaiwen, WU, Gaihong, WANG, Bowen, LIU, Mingfang, ZHANG, Yao, WANG, Peng, ZHANG, Jie, WU, Jie, JING, Yifan, LI, Fu, ZHANG, Man. Controllable Drug Release Behavior of Polylactic Acid (PLA) Surgical Suture Coating with Ciprofloxacin (CPFX)—Polycaprolactone (PCL)/Polyglycolide (PGA). *Polymers*. **2020**, 12(2), 288. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/polym12020288>.
19. Technical Information BASF We create chemistry Soluplus® online: <https://pharma.basf.com/products/soluplus> (accessed Aug 2019).
20. SHAMMA, Rehab N., BASHA, Mona. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technology*. **2013**, 237, 406-414.

21. PAAVER, Urve, Ingrid TAMM, Ivo LAIDMÄE, Andres LUST, Kalle KIRSIMÄE, Peep VESKI, Karin KOGERMANN a Jyrki HEINÄMÄKI. Research Article Soluplus Graft Copolymer: Potential Novel Carrier Polymer in Electrospinning of Nanofibrous Drug Delivery Systems for Wound Therapy. *BioMed Research International* [online]. **2014**, 2014(5):789765, 1-7 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: doi:10.1155/2014/789765.
22. TRENFIELD, Sarah J., MADLA, Christine M., BASIT, Abdul W., GAISFORD, Simon. Binder Jet Printing in Pharmaceutical Manufacturing. *3D Printing of Pharmaceuticals*. **2018**, 31, 41-54.
23. Additive Manufacturing Research Group: Binder Jetting. *Loughborough University* [online]. Loughborough: Loughborough University, ©2022, 2021 [cit. 2022-04-25]. Dostupné z: <https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/binderjetting/>
24. Hot Melt Extrusion. ThermoFisher Scientific [online]. 2019 [cit. 2022-04-27]. Dostupné z: <https://www.thermofisher.com/cz/en/home/industrial/pharma-biopharma/drug-formulation-manufacturing/hot-melt-extrusion.html>
25. PATIL, Hemlata, TIWARI, Roshan V., REPKA, Michael A. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*. **2016**, 17, 20–42. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0360-7>
26. LANG, Bo, MCGINITY, James W., WILLIAMS, Robert O. III. Hot-melt extrusion--basic principles and pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. **2014**, 40(9), 1133-55. Doi: 10.3109/03639045.2013.838577.
27. MELOCHI, Alice, PARIETTI, Federico, MARONI, Alessandra, FOPPOLI, Anastasia, GAZZANIGA, Andrea, ZEMA, Lucia. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics*. **2016**, 509, 255-263.
28. Český lékopis 2017: Pharmacopoea Bohemica MMXVII (Ph. B. MMXVII). 1.-4. díl, Evropská část, Národní část. Praha: Grada Publishing, 2017. s. 4904. ISBN 978-80-271-0500-7.
29. GRAY, Vivian A., ROSANSKE, Thomas W. Dissolution. In: RILEY, Christopher M., ROSANSKE, Thomas W., REID, George L. Specification of Drug Substances and Products: Development and Validation of Analytical Methods. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Ltd., 2020, s 682. ISBN: 978-0-08-102824-7.

30. TAN, Yan J. N., Wai P. YONG, Jaspreet S. KOCHHAR, Jayant KHANOLKAR, Xiukai YAO, Yajuan SUN, Chi K. AO a Siowling SOH. On-demand fully customizable drug tablets via 3D printing technology for personalized medicine. *Journal of Controlled Release*. **2020**, 322(1), 42-52.
31. ALOMARI, Mustafa, MOHAMED, FATIMA H., BASIT, Abdul W., GAISFORD, Simon. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *International Journal of Pharmaceutics*. **2015**, 494, 568-577.
32. Capsules Connection. Capsule Size Chart [online]. Prescott: Capsule Connection, 2015 [cit. 2022-06-16]. Dostupné z: <https://capsuleconnection.com/capsule-sizing-info/>.