

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Potenciál 3D tisku pro potlačení *alcohol-induced dose dumping* efektu
matricových tablet s tramadol hydrochloridem

Bc. Daniela Nováčková

Diplomová práce

2021

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

The potential of 3D printing for suppression of *alcohol-induced dose dumping*
effect of matrix tablets containing tramadol hydrochloride

Bc. Daniela Nováčková

Master thesis

2021

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

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Daniela Nováčková**
Osobní číslo: **C19543**
Studijní program: **N0914P360001 Bioanalytická laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Bioanalytická laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce: **Potenciál 3D tisku pro potlačení *alcohol-induced dose dumping* efektu matricových tablet s tramadol hydrochloridem**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši na téma „*Alcohol-induced dose dumping* efekt a možnosti jeho potlačení u pevných lékových forem“. Zaměřte se zejména na tablety s obsahem opiátů.
2. Připravte vybrané formulace matricových tablet a aplikujte 3D tisk pro vytvoření potahu na bázi hypromelózy.
3. Provedte disoluční testy potahovaných i nepotahovaných formulací v médiu s obsahem alkoholu.
4. Zhodnoťte vliv potahu na rychlost a mechanismus uvolňování tramadol hydrochloridu z připravených formulací.

Rozsah pracovní zprávy: **35 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

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

Datum zadání diplomové práce: **18. prosince 2020**

Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

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

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

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

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 5. 5. 2021

Bc. Daniela Nováčková

Velmi ráda bych poděkovala paní doc. Ing. Aleně Komersové, PhD. za vedení mé diplomové práce a za pomoc při jejím zpracování. Velmi si cením jejího milého, přátelského a laskavého jednání a morální podpory. Dále bych ráda poděkovala Ing. Kevinovi Matzikovi za kolegiální přístup v laboratoři, vynikající spolupráci a pomoc v jakékoliv nesnázi. V neposlední řadě chci mé obrovské poděkování vyjádřit své rodině a mým blízkým přátelům za podporu a trpělivost.

ANOTACE

Tato diplomová práce se zabývá potenciálem 3D tisku pro potlačení alcohol-induced dose dumping efektu matricových tablet s tramadol hydrochloridem, jakožto modelovou účinnou látkou.

Matricové tablety byly připraveny metodou přímého lisování. Jako retardující komponenta v tabletách byl použit Compritol® 888 ATO a jako lubrikant byl použit stearát hořečnatý. Pro potlačení alcohol-induced dose dumping efektu byly 3 formulace tablet potaženy pomocí metody 3D tisku. Pro potažení tablet byl použit celulózní polymer Affinisol™ HPMC HME 15 LV. Disoluční chování potahovaných tablet v disolučním médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu bylo srovnáno s profilem nepotahovaných tablet. Disoluční test byl proveden dle Českého lékopisu. Probíhal při teplotě lidského těla, tj. 37 °C, první dvě hodiny v médiu s obsahem alkoholu (40 obj. %, pH 1,2), poté byly tablety umístěny do disolučního média o pH = 1,2, simulující žaludek, již bez přítomnosti alkoholu. Uvolněné množství tramadol hydrochloridu bylo stanovováno pomocí UV/VIS spektrometrie a získaná data byla kvantitativně vyhodnocena pomocí vhodných matematických modelů. Na základě získaných kinetických parametrů byl vyhodnocen účinek potahu tablety a potlačení alcohol-induced dose dumping efektu.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

ANNOTATION

This master's thesis is focused on the potential of 3D printing for suppression of alcohol-induced dose dumping effect of matrix tablets containing tramadol hydrochloride as a model active substance.

Matrix tablets were prepared by direct compression. Compritol® 888 ATO was used as a retarding component in tablets and magnesium stearate was used as a lubricant. 3 tablet formulations were coated by the method of 3D printing to suppress alcohol-induced dose dumping effect. Cellulose polymer Affinisol™ HPMC HME 15 LV was used to coat the tablets. Dissolution behaviour of coated tablets in dissolution medium containing 40 vol. % of alcohol was compared with the profile of uncoated tablets. Dissolution test was realized according to the Czech Pharmacopoeia. The test was carried out at human body temperature, i.e. 37 °C, for the first two hours in an alcohol-containing medium (40 vol. %, pH 1.2), then the tablets were placed in a dissolution medium of pH = 1.2, simulating a stomach which was already without presence of alcohol. Released amount of tramadol hydrochloride was determined by UV/VIS spectrometry and obtained data were quantitatively evaluated using suitable mathematical models. Based on the obtained kinetic parameters, the effect of tablet coating and the suppression alcohol-induced dose dumping effect were evaluated.

KEYWORDS

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

OBSAH

ÚVOD	14
1. TEORETICKÁ ČÁST	16
1.1. Tramadol hydrochlorid.....	16
1.1.1. Vlastnosti TH	16
1.1.1.1. Farmakodynamické vlastnosti.....	17
1.1.1.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	17
1.2. Řízené uvolňování léčiva	18
1.3. Matricové tablety	18
1.3.1. Skeletové matricové tablety	19
1.3.2. Lipofilní matricové tablety.....	19
1.3.3. Hydrofilní matricové tablety	19
1.4. Disoluční testování.....	20
1.4.1. Metoda košíčková	21
1.4.2. Metoda pádelková	23
1.4.3. Metoda s průtokovou celou.....	23
1.4.4. Průběh disolučního testu	24
1.4.5. Disoluční testování v přítomnosti alkoholu – alcohol-induced dose dumping effect	25
1.4.6. Matematické modely používané k vyhodnocení disolučních profilů.....	27
1.4.6.1. Kinetika 0. řádu.....	27
1.4.6.2. Kinetika I. řádu.....	28
1.4.6.3. Weibull model.....	29
1.4.6.4. Korsmeyer-Peppas model	30
1.5. Excipienty pevných lékových forem.....	31
1.5.1. Kollidon® SR.....	31
1.5.2. Kollidon® 12 PF.....	32
1.5.3. Kolliwax® S.....	33
1.5.4. Stearát hořečnatý.....	33
1.5.5. Affinisol HPMC HME 15 LV.....	33
1.5.6. Compritol® 888 ATO	34
1.6. 3D TISK.....	34
1.6.1. Technologie 3D tisku	36
1.6.1.1. Fused Deposition Modeling (FDM).....	36

1.6.1.2.	Laminated Object Manufacturing (LOM).....	38
1.6.1.3.	Selective Laser Sintering (SLS)	39
1.6.1.4.	Direct Metal Laser Sintering (DMLS)	39
1.6.1.5.	Stereolitografie (SLA).....	39
1.6.1.6.	Tryskání pojiva.....	40
1.6.2.	3D tisk v lékařském inženýrství	40
1.6.3.	3D tisk ve farmacii	41
2.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	43
2.1.	Laboratorní přístroje a pomůcky	43
2.2.	Použité chemikálie	43
2.3.	Příprava a složení studovaných matricových tablet	44
2.4.	Extruze vlákna.....	47
2.5.	Potahování matricových tablet metodou 3D tisku	49
2.6.	Provedení disolučního testu	50
2.7.	UV/VIS spektroskopie	50
2.7.1.	Kalibrační přímka pro TH v kyselém prostředí pH = 1,2	51
2.7.2.	Kalibrační přímka pro TH v kyselém médiu pH = 1,2 s obsahem 40 obj. % alkoholu..	52
3.	VÝSLEDKY A DISKUZE	53
3.1.	Extruze vlákna.....	53
3.2.	Vyhodnocení disolučních profilů.....	55
3.2.1.	Formulace F1	55
3.2.2.	Formulace F2	59
3.2.3.	Formulace F3	62
4.	ZÁVĚR	64
5.	SEZNAM ZDROJŮ	66

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Molekula tramadol hydrochloridu – strukturní vzorec, převzato z [14].....	16
Obrázek 2: Enantiomery TH, převzato z [17].....	17
Obrázek 3: Princip eroze při uvolňování účinné látky z lipofilní matricové tablety, převzato.....	19
Obrázek 4: Hydrofilní matricová tableta, převzato z [23]	20
Obrázek 5: Disoluční přístroj SOTAX v laboratoři Fyzikální chemie na Univerzitě Pardubice	21
Obrázek 6: Metoda košíčková – košíček Obrázek 7: Dno košíčku	22
Obrázek 8: Košíček v testovací válcovité	22
Obrázek 9: Disoluční metoda pádelková	23
Obrázek 10: Stearát hořečnatý – strukturní vzorec, převzato z [42]	33
Obrázek 11: Příklad rozložení materiálu v jedné vrstvě kruhového průřezu tablety, převzato z [48] ...	35
Obrázek 12: Metoda FDM, převzato z [49].....	37
Obrázek 13: LOM – schéma, převzato z [53]	38
Obrázek 14: Metoda binder jetting (tryskání pojiva), převzato z [48].....	40
Obrázek 15: Homogenizátor Obrázek 16: Lisovací forma.....	45
Obrázek 17: Ruční lis.....	45
Obrázek 18: Nalisovaná tableta bez potahu Obrázek 19: Nalisovaná tableta s potahem	46
Obrázek 20: Extrudér – čelní pohled Obrázek 21: Extrudér – pohled z boku.....	48
Obrázek 22: Vlákno vytlačované tryskou extrudéru.....	48
Obrázek 23: 3D tiskárna Průša Obrázek 24: 3D tiskárna potahující	49
Obrázek 25: Kalibrační přímka (pH = 1,2 – bez alkoholu) – závislost absorbance na koncentraci TH	51
Obrázek 26: Kalibrační přímka (40% alkohol) - závislost absorbance na koncentraci TH	52
Obrázek 27: Ukázky vláken připravených extruzí čistého Affinisolu™ 15LV (1), čistého Affinisolu™ 100 LV (2), směsi z 80 % Affinisolu™ 15 LV, 10 % Kollidonu® 12 PF a 10 % Lubritose Mannitol	54
Obrázek 28: Disoluční profily formulace F1	56
Obrázek 29: Původně potahované matricové tablety po disolučním testování – již bez potahu, který se zcela rozpustil v médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu.....	58
Obrázek 30: Disoluční profily formulace F2	59
Obrázek 31: Disoluční profily formulace F3	62

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Doba průchodu látky, proměnlivá hodnota pH v GIT a návrhy pH pro disoluční zkoušku [převzato z 7]	24
Tabulka 2: Hodnoty parametru N a k tomu odpovídající mechanismy uvolňování účinné látky z tenké vrstvy [30, 33].....	30
Tabulka 3: Složení matricových tablet (uvedeno v hmotnostních %). Compritol® 888 ATO = COM, Tramadol hydrochlorid = TH, HPMC Methocel™ Premium K4M = K4M, Kollidon® SR = KSR, Stearát hořečnatý = MgST.....	46
Tabulka 4: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – F1.....	56
Tabulka 5: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – koeficient determinace – F1	56
Tabulka 6: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – F2.....	60
Tabulka 7: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – koeficient determinace – F2	60
Tabulka 8: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu I. řádu – nepotahované tablety F2 v kyselém prostředí s alkoholem.....	60
Tabulka 9: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – F3.....	63
Tabulka 10: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – koeficient determinace – F3 ...	63

SEZNAM ZKRATEK

TH – tramadol hydrochlorid

GIT – gastrointerstinální trakt

PVAc – polyvinylacetát

KSR – Kollidon® SR

MgSt – stearát hořečnatý

COM – Compritol® 888 ATO

K4M – HPMC Methocel™ Premium K4M

Aff – Affinisol™ HPMC HME 15 LV

FDM – Fused Deposition Modeling

LOM – Laminated Object Manufacturing

SLS – Selective Laser Sintering

DMLS – Direct Metal Laser Sintering

SLA – Stereolitografie

ÚVOD

Požívání alkoholických nápojů je rozšířené po celém světě. V posledních letech je ale velmi „populární“, obzvláště u pacientů trpících chronickými bolestmi a depresemi, řešit své trable alkoholem. Ten používají velmi často i k zapíjení předepsané medikace. Pokud tito pacienti užívají lékové formy s prodlouženým uvolňováním léčiva, může nastat problém v podobě tzv. alcohol-induced dose dumping efektu. Účinná látka se z tablety neuvolňuje tak, jak by měla, dochází k nekontrolovatelnému uvolňování či k předčasnému uvolnění veškeré účinné látky z tablety, což je spojeno s rizikem vážných nežádoucích účinků [1, 2].

Jedna z možností, jak úpravou lékové formy potlačit alcohol-induced dose dumping efekt, je potahování tablet materiálem odolným vůči alkoholu. Tento technologický proces může být realizován klasickými průmyslově používanými metodami, ale také metodami moderními, např. pomocí 3D tisku. 3D tisk je výrobní metoda známá přes 20 let. Hlavním rysem této metody je vrstvení výrobního materiálu na sebe, než vznikne konečný produkt. Z hlediska farmaceutického je hlavní výhodou 3D tisku individualizace terapie na konkrétního pacienta. Je možné zohlednit např. věk, pohlaví či stádium nemoci [3].

Riziko nežádoucích účinků spojené s alcohol-induced dose dumping efektem se týká zejména lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva, které obsahují vyšší dávku účinné látky. Mezi výhody řízeného uvolňování léčiva patří zabránění proměnlivé koncentrace léčiva v plazmě mimo terapeutické optimum a nižší frekvence dávkování léku. Kolísání koncentrace může způsobovat nežádoucí účinky [4, 6].

Diplomová práce je zaměřena na matricové tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva obsahující tramadol hydrochlorid jako modelovou účinnou látku. Matricové tablety jsou nejjednodušší léková forma, která se používá k prodlouženému uvolňování účinné látky. Tablety fungují jako jeden celek. Dle typu použitého retardujícího excipientu rozlišujeme matricové tablety skeletové (nerozpustné), hydrofilní a lipofilní. Tablety se připravují metodou přímého lisování [4-6].

Rychlost uvolňování léčiva z tablet se stanovuje pomocí disolučního testu. Disoluční testování je lékopisná metoda, která umožňuje stanovení tzv. disolučního profilu léčiva, tj. množství účinné látky uvolněné z tablety za určitý čas. Díky získaným hodnotám

rychlostních konstant a dalším kinetickým parametrům se dá určit např. mechanismus uvolňování účinné látky nebo vliv vybraných excipientů na disoluční profil [7].

Tato diplomová práce navazuje na mou práci bakalářskou, která byla zaměřena na studium disolučního chování matricových tablet na bázi chitosanu a Kollidonů. Studován byl vliv chitosanu a různých typů Kollidonů (SR, VA64) na mechanismus a rychlost uvolňování tramadol hydrochloridu z výše uvedených matricových tablet.

Cílem mé diplomové práce bylo připravit různé formulace matricových tablet s účinnou látkou tramadol hydrochlorid, připravené tablety potáhnout polymerním potahem z AffinisoluTM pomocí metody 3D tisku a kvantitativně vyhodnotit vliv potahu na alcohol-induced dose dumping efekt.

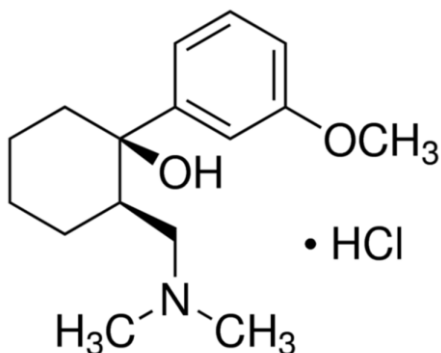
1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Tramadol hydrochlorid

Tramadol hydrochlorid (TH) je chemická látka působící jako analgetikum, neboli látka, která ulevuje od bolesti. Používá se u pacientů, kteří trpí chronickou bolestí, u všech věkových kategorií. Nejčastěji se však používá u starších onkologicky nemocných pacientů. Tato látka patří k jednomu z nejstarších analgetik a řadí se dle analgetického žebříčku, založeného Světovou zdravotnickou organizací (WHO), do II. stupně [8]. Do tohoto stupně se řadí slabá opioida. Do I. stupně se řadí neopioidní léčiva a do III. silně opioidní léčiva, jako je například morfin. Jeho účinek působení je takový, že v synaptické štěrbině neuronu blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu [9-12].

1.1.1. Vlastnosti TH

Sumární vzorec TH je $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$. Systematicky se bílá krystalická látka, rozpustná ve vodě či v methanolu při pokojové teplotě, nazývá (-)-cis-2-(dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyfenyl) cyklohexanol hydrochlorid [13]. Strukturální vzorec je uveden na obr. č. 1:



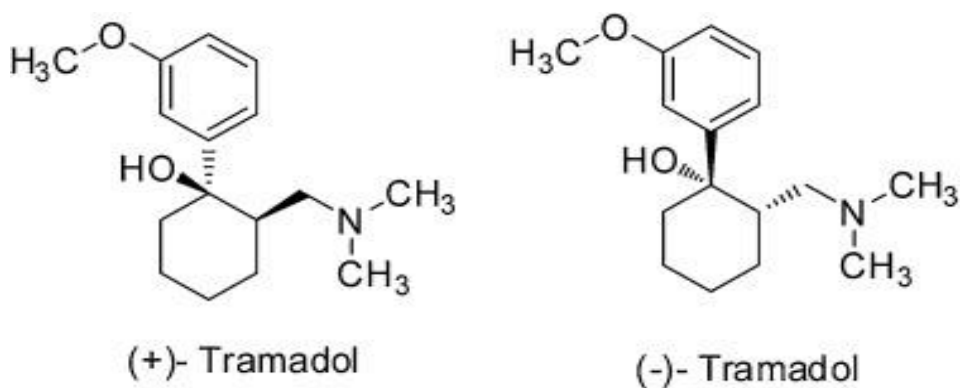
Obrázek 1: Molekula tramadol hydrochloridu – strukturální vzorec, převzato z [14]

1.1.1.1. Farmakodynamické vlastnosti

TH je metabolizován játry 2 cestami. První je O-demethylace na O-desmethyltramadol (M1) pomocí enzymu CYP2D6. Druhá cesta je N-demethylace, TH se přemění na N-desmethyltramadol (M2) pomocí enzymů CYP2B6 a CYP3A4. V plazmě se poté TH vyskytuje 5-6 hodin, zatímco maximální plazmatická koncentrace je po 1-2 hodinách. TH je vylučován z 90 % ledvinami a z 10 % stolicí [10, 15].

1.1.1.2. Farmakokinetické vlastnosti

TH je racemická směs dvou enantiomerů (viz obr. č. 2), (+) a (-). (-)-tramadol v postsynaptické štěrbině inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu. (+)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a to proto, že tento enantiomer a jeho metabolit +-O-desmethyl-tramadol jsou agonisty μ -opoidních receptorů [9, 10, 15, 16].



Obrázek 2: Enantiomery TH, převzato z [17]

1.2. Řízené uvolňování léčiva

Řízené uvolňování léčiva bylo zavedeno v 70. letech 20. století. Poprvé se tento termín v Českém lékopise objevil v roce 1997, další rozšířené termíny, jako jsou prodloužené uvolňování, pulzní či zpožděné, byly do Českého lékopisu přidány v roce 2002. V současné době se farmakologie zabývá řízeným uvolňováním léčiva čím dál tím více. Mezi hlavní výhody řízeného uvolňování léčiva z lékové formy patří zabránění kolísavé koncentraci léčiva v plazmě mimo terapeutické optimum. Kolísání je nežádoucí jev a způsobuje nežádoucí účinky. Řízeným uvolňováním léčiva z lékové formy tak mohou být nežádoucí účinky minimalizovány. Dále mezi výhody lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva patří snížená frekvence dávkování. Hlavním cílem prodlouženého uvolňování je, aby se požadovaná koncentrace léčiva dostala do krve co možná nejrychleji po podání léku a následně se co nejdéle udržela na požadované hladině i několik hodin. Mezi nevýhody však patří vysoké náklady na výzkum a vývoj léčiv a také možné ovlivnění rychlosti uvolňování léčiva potravou či průchodem žaludku nebo GIT [4-6, 18-20].

Počáteční dávka se nejčastěji uvolňuje z obalu tablety (v případě obalovaných tablet), další dávky mechanismem řízeného uvolňování. Každý pacient má odlišný fyziologický stav a odlišnou potřebu léku, proto je téměř nemožné vyrobit tabletu s ideálním profilem řízeného uvolňování. Prodloužené uvolňování léčiva umožňují tzv. matricové tablety nebo existují i další lékové formy, např. různé obalované tablety (pelety) [6, 18, 20, 21].

1.3. Matricové tablety

Matricové tablety jsou nejjednodušší léková forma užívaná k prodlouženému uvolnění léčiva. Tableta funguje jako jeden celek a účinná látka je rovnoměrně dispergovaná v objemu tablety. Uvolňování léčiva je řízeno retardantem, což je excipient (pomocná látka) nejčastěji polymerního charakteru. Tableta dále obsahuje i další excipienty (viz kapitola 1.5.) [22].

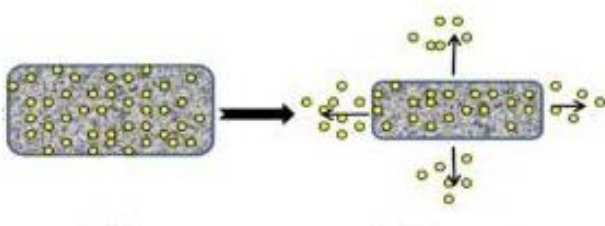
Dle typu materiálu, tvořícího matici, dělíme tyto tablety na tablety polymerní nerozpustné (skeletové), lipofilní, hydrofilní gelové a směsné matricové tablety (hydrofilně-lipofilní). Všechny tyto tablety jsou připravovány nejčastěji přímým lisováním. Lipofilní tablety mohou být připraveny i metodou sprejového chlazení či termoplastickou granulací [4, 5, 6, 23].

1.3.1. Skeletové matricové tablety

Skeletové tablety se tak nazývají proto, že nosný nerozpustný polymer (např. polyakrylát, ethylcelulóza) tvoří pevnou strukturu, která obsahuje póry. Účinná látka se uvolňuje skrze póry, které jsou vyplněny v podmínkách *in vivo* žaludeční šťávou a v podmínkách *in vitro* disolučním médiem. Snížit rychlost uvolňování účinné látky lze přidáním hydrofobní látky, která vyplní některé póry [4, 6].

1.3.2. Lipofilní matricové tablety

Lipofilní matricové tablety obsahují retardanty lipofilního charakteru, jako jsou tuky, mastné kyseliny, mastné alkoholy (např. acetylalkoholy) či jejich estery (např. glyceroldibehenát). Uvolňování účinné látky zde funguje na principu eroze (viz obr. č. 3). Tablety mají tendenci vylučovat vodu z vnitřního systému tablety. Tableta se po styku s médiem zmenšuje v důsledku hydrolýzy, rozpuštění tuků a dalších vlivů [4, 6, 23].

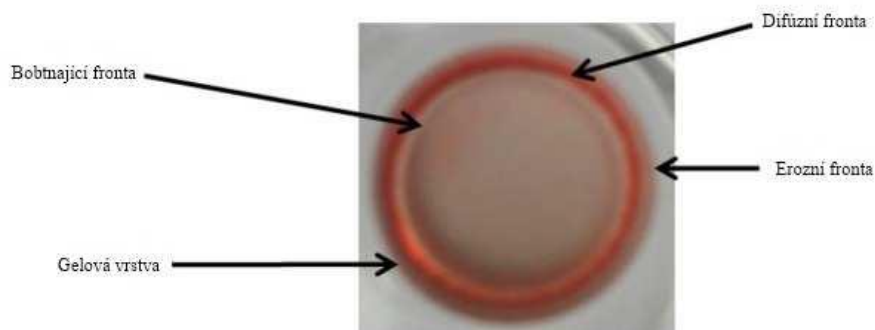


Obrázek 3: Princip eroze při uvolňování účinné látky z lipofilní matricové tablety, převzato z [23]

1.3.3. Hydrofilní matricové tablety

Hydrofilní matricové tablety (viz obr. č. 4) patří mezi nejvíce používané. Retardant těchto tablet je hydrofilního charakteru. Hydrofilní polymer bobtná při kontaktu s vodným prostředím nebo se šťávami GIT, tableta se zvlhčí a dojde k počátečnímu uvolnění léčivé látky z povrchu tablety. Na povrchu vznikne gelová vrstva, díky které je řízeno další uvolnění léčiva. Gelová vrstva propouští pomalu do matrice tablety vodu (tekutinu), která způsobí rozvolnění polymerních řetězců. Původní gelová vrstva se rozpustí a vznikne nová. Uvolnění

léčiva funguje na principu difúze, eroze či kombinací těchto dvou mechanismů. Objem tablety po celou dobu disoluce nezůstává stejný. Nejprve tableta zvětší svůj objem (nabobtná), poté se začne zmenšovat, až zcela zanikne [4, 6, 24].



Obrázek 4: Hydrofilní matricová tableta, převzato z [23]

1.4. Disoluční testování

Disoluční testování je lékopisná metoda testování léčiv, díky které se zjišťuje koncentrace uvolněné účinné látky z tablety v závislosti na čase. V průběhu disolučního testu se tableta rozpouští v disolučním médiu, které simuluje prostředí GIT lidského těla (změna pH v různých částech GIT, přídavek enzymů či povrchově aktivních látek). Podmínky pro testování jsou uvedeny v Českém lékopise [25]. Pro provedení disolučního testu jsou v Českém lékopise specifikovány zejména: metoda, složení disolučního média, objem disolučního média, jeho teplota, počet otáček a způsob a frekvence odebrání vzorku ke zjištění příslušné koncentrace vyloučené účinné látky. Koncentrace uvolněné účinné látky se poté stanovuje obvykle s využitím UV/Vis spektrometrie nebo HPLC (vysokoučinná kapalinová chromatografie). Provedení disolučního testu by mělo co nejvíce odpovídat podmínkám *in vivo*, zejména v GIT. První zmínka o disolučním testování byla zveřejněna v roce 1897 a první odbornou publikaci na toto téma vydali v roce 1900 Brunner a Tolloczko. V roce 1978 byly v Americkém lékopise (USP) zmíněny první podmínky pro disoluční testování matricových tablet s prodlouženým uvolňováním [7, 26-27].

Validovaných disolučních přístrojů používaných celosvětově v oblasti farmaceutického výzkumu i výroby je více. Jednou z renomovaných firem v této oblasti je i firma SOTAX, jejíž disoluční aparatura (viz obr. č. 5) byla použita na měření pro tuto diplomovou práci.



Obrázek 5: Disoluční přístroj SOTAX v laboratoři Fyzikální chemie na Univerzitě Pardubice

Lékopis definuje několik metod provedení disolučního testu. Základní tři jsou metoda košíčková, metoda pádelková a metoda s průtokovou celou. Metoda košíčková a pádelková mají stejné základní vybavení, a to válcovitou nádobu s kulatým dnem z borosilikátového skla o objemu 1 litr. Nádoba je uzavřená víkem, aby se zabránilo odpařování kapaliny, ve víku jsou otvory, které slouží pro vstup hnací hřídele do nádoby a pro případný manuální odběr vzorku či přidání disolučního média [25, 27].

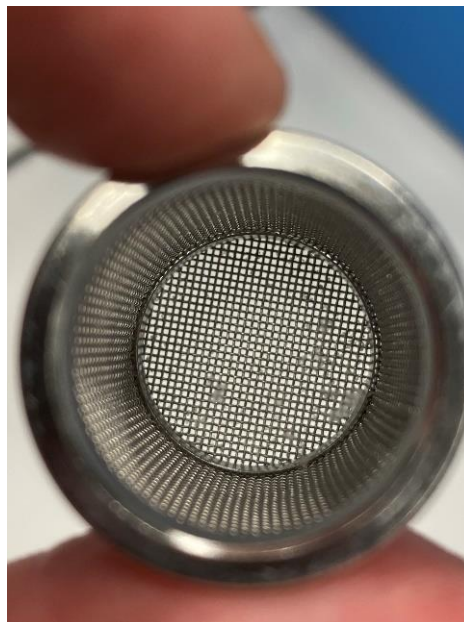
1.4.1. Metoda košíčková

Metoda košíčková se používá hlavně pro tablety, které se přilepují ke dnu disoluční nádoby anebo naopak plavou. Tato metoda se vyznačuje tím, že se při ní používají tzv.

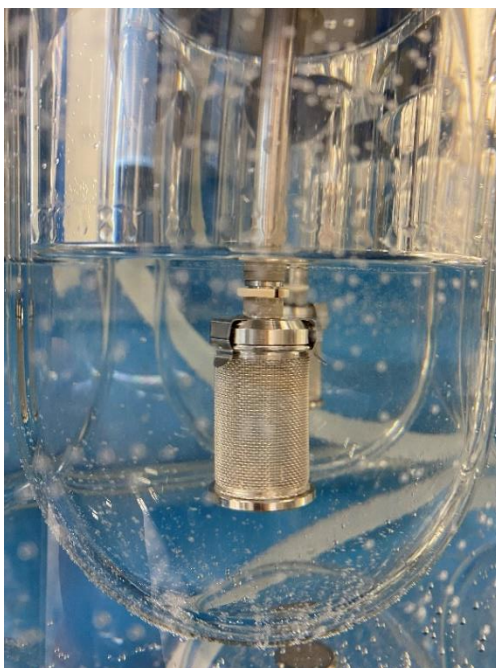
košíčky, což jsou malé válcovité síťkované nádoby umístěné na konci hnací hřídele, do kterých se umísťují tablety. Síťka košíčku je tvořena drátkem o průměru 0,254 mm, tvoří malé otvory, skrz které teče disoluční médium (viz obrázky č. 6, 7, 8) [25].



Obrázek 6: Metoda košíčková – košíček



Obrázek 7: Dno košíčku



Obrázek 8: Košíček v testovací válcovité nádobě simulující žaludek

1.4.2. Metoda pádelková

Metoda pádelková má na konci hnací hřídele umístěné místo košíčku pádelko (míchadlo) s 2 lopatkami (viz obr. č. 9). Míchání by mělo být pravidelné, plynulé a pádelko by mělo být umístěné přibližně 2,5 cm ode dna nádoby [25].



Obrázek 9: Disoluční metoda pádelková

1.4.3. Metoda s průtokovou celou

Metoda s průtokovou celou se používá pro lékové formy špatně rozpustné či lipofilní a liší se od dvou předešlých celým přístrojem i jeho částmi. Je zde přítomna zásobní nádoba, obsahující disoluční médium, to je poháněno pumpou, která vhání disoluční médium do průtokové cevy. V průtokové cevě je umístěna studovaná léková forma [25, 26].

1.4.4. Průběh disolučního testu

V průběhu disolučního testu se uvolňuje účinná látka z lékové formy a vzorky s rozpuštěnou látkou se automaticky odebírají do zkumavek v různých časových intervalech, dle nastavené metody. Buď se odebrané množství nahradí čerstvým disolučním roztokem nebo se započítává jeho úbytek [7, 26].

Jak již bylo zmíněno, disoluční testování by mělo co nejvíce simulovat průchod GIT, proto se používá např. pro simulování žaludku disoluční kapalina, která má pH 1,2. Dle lékopisu obsahuje disoluční médium simulující žaludeční šťávu kyselinu chlorovodíkovou s přídavkem NaCl na úpravu iontové síly. Další návrhy pH pro disoluční zkoušku jsou uvedeny v tabulce č. 1 [7, 26-27]:

Tabulka 1: Doba průchodu látky, proměnlivá hodnota pH v GIT a návrhy pH pro disoluční zkoušku [převzato z 7]

Část GIT	Doba průchodu	pH hodnota zdravých dobrovolníků	Návrh hodnoty pH pro disoluční zkoušku
Žaludek	1-5 h	1,2-5	1,2 nebo 3
Dvanáctník	5-60 min	4,5-6,5	5,5
Proximální tenké střevo	3-5 h (celé tenké střevo)	6-7	6,8
Distální tenké střevo	3-5 h (celé tenké střevo)	6,5-7,5	6,8 s 7,5
Kolon	15-72 h	5,5-8	6,8

1.4.5. Disoluční testování v přítomnosti alkoholu – alcohol-induced dose dumping effect

Jak již bylo uvedeno na úvodu této práce, v posledních letech mají pacienti, hlavně trpící chronickou bolestí či pacienti trpící depresemi, tendenci bolest či depresi řešit právě alkoholem, a tím řešit své problémy. Při požívání alkoholických nápojů v kombinaci s léky (navzdory varování v příbalovém letáku léku) mohou nastat vedlejší účinky léku. Přítomnost alkoholu v žaludeční šťávě může vyvolat tzv. „dose dumping“ efekt – dojde k narušení či destrukci mechanismu řízeného uvolňování a účinná látka se z tablety uvolňuje nekontrolovatelně. Může dojít k uvolnění veškerého obsahu účinné látky v krátkém časovém intervalu, což způsobí zvýšení plazmatické koncentrace léčiva mimo terapeutické rozmezí. Tímto problémem se po celém světě zabývá mnoho institucí, např. FDA (Food and Drug Administration, USA) nebo EMA (European Medicines Agency, EU) i vědeckých týmů. Publikována byla řada odborných prací na toto téma zabývajících se různými aspekty požití alkoholu v kombinaci s léčivem s řízeným uvolňováním [1, 2].

V roce 2020 byla publikována studie *in vitro*, ve které byl studován a kvantitativně vyhodnocen vliv přítomnosti alkoholu na uvolňování ionizujícího a neionizujícího léčiva z hydrofilních, lipofilních a hydrofilně-lipofilních matricových tablet [28]. FDA doporučuje testování disolučního chování léčiv s prodlouženým uvolňováním v disolučním médiu obsahujícím až 40 obj.% ethanolu, a to z důvodu možného „dumping“ efektu vyvolaného alkoholem [28].

Ve studii bylo srovnáváno disoluční chování matricových tablet založených na hypromelóze a/nebo glycerylbehenátu jako retardantu. Tablety obsahovaly stejné množství léčiva, ale jiný typ – ionizující tramadol hydrochlorid (TH) a neionizující pentoxifylin (PTX). Testy byly provedeny v kyselém prostředí o pH = 1,2 a v kyselém médiu s obsahem alkoholu - 20 a 40 obj. % [28].

Alkohol patří mezi hlavní faktory ovlivňující uvolňování léčiva v gastrointestinálním traktu (GIT). Čistý ethanol inhibuje vyprazdňování žaludku a některé perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním vykazují rychlejší uvolňování léčiva v přítomnosti požitého ethanolu kvůli vyšší rozpustnosti léčiva a/nebo excipientů v hydroalkoholickém prostředí. Díky přítomnosti alkoholu v GIT může být mechanismus uvolňování léčiva narušen, nebo

zcela destruován a rychlé uvolňování léčiva v krátkém časovém úseku může způsobit vysokou koncentraci léčiva v krvi a vyvolat tak „alcohol-induced dose dumping effect“. Uvolňování léčiva závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech hypromelózy a léčiva, na jejich poměrech v tabletě a dalších přítomných excipientech [28]. Ve studovaných matricových tabletách byly, kromě zmíněných účinných látek (tramadol hydrochlorid a pentoxifylin), použity látky: hypromelóza MethocelTM K4M Premium a/nebo glycerylbehenát Compritol® 888 ATO jako matricový systém, dále jako suché pojivo byl použit Prosolv® SMCC 90 a jako lubrikant byl použit stearát hořečnatý. Tablety byly připraveny metodou přímého lisování [28].

Touto studií bylo zjištěno, že pro hydrofilní a lipofilní formulaci obsahující TH přítomnost alkoholu v disolučním médiu snižuje rychlost uvolňování léčiva (pro obě formulace). Účinek alkoholu na lipofilní formulaci založenou na glycerylbehenátu je významnější. Uvolněné množství PTX z hydrofilní formulace založené na hypromelóze je v důsledku působení alkoholu pouze mírně nižší ve srovnání s kyselým médiem o pH = 1,2, ale lipofilní formulace založená na glycerylbehenátu je výrazně ovlivněna přítomností alkoholu. Obě formulace s TH (hydrofilní a lipofilní) a lipofilní formulace s PTX vykazují výrazný „alcohol dose dumping“ efekt [28].

Dále byla provedena studie [2], ve které bylo sledováno uvolňování tramadol hydrochloridu z různých komerčně dostupných léčiv po požití alkoholického nápoje. Studie byla prováděna s léčivy Ultram® ER, TriduralTM a T-long® při koncentraci alkoholu až 40 obj. %. Tato koncentrace alkoholu je přítomna např. v neředěných lihovinách, jako je vodka či whiskey [2].

Studie potvrdila zvýšené uvolňování tramadol hydrochloridu z tablet Ultram® ER a T-long® v přítomnosti alkoholu. Bylo zjištěno, že uvolněné množství TH je v pufru o pH = 6,8 s 20%-ním ethanolem zvýšeno z 47 % na 81 % a v přítomnosti 80%-ního ethanolu dokonce na 100 %. Naopak z tablety s prodlouženým uvolňováním tramadol hydrochloridu TriduralTM bylo uvolňování účinné látky v přítomnosti alkoholu sníženo. Tyto účinky byly dány hlavně díky rozdílné rozpustnosti některých složek tablety v alkoholu [2].

1.4.6. Matematické modely používané k vyhodnocení disolučních profilů

Při rozpouštění pevné lékové formy v tělních tekutinách a následném řízeném uvolňování v prostředí GIT dochází k mnoha fyzikálním jevům a interakcím. Pro kvantitativní popis těchto jevů se používají matematické modely. Popisují disoluční profily a z experimentálních dat lze získat důležité parametry, jako jsou např. poločas uvolnění, difúzní koeficient či rychlost uvolňování [29-32].

Existuje řada matematických modelů popisujících disoluční profily (kinetika nultého řádu, kinetika prvního řádu, Weibull model, Korsmeyer-Peppas model, Hixson-Crowellův model, Higuchiho model apod.). V rámci této experimentální diplomové práce byly k popisu získaných disolučních profilů použity tyto modely: kinetika prvního řádu a Weibull model [33].

1.4.6.1. Kinetika 0. řádu

U tohoto modelu se předpokládá, že systémy uvolňují účinnou látku konstantní rychlostí po určitou dobu. Rychlost uvolňování léčiva při tomto modelu je nezávislá na množství účinné látky v lékové formě. Rychlost, při které se účinná látka uvolní z pevné lékové formy, je popsána touto rovnicí [33]:

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_0 \quad (1)$$

kde: $A_{t(s)}$... množství léčiva v pevné lékové formě v čase t

Integrací dané rovnice získáme rovnici následující:

$$A_{t(l)} = A_0 + k_0 t \quad (2)$$

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

A_0 ... počáteční množství léčiva v disolučním médiu (většinou $A_0 = 0$)

k_0 ... rychlostní konstanta 0. řádu (s rozměrem množství léčiva/čas)

Kinetika 0. řádu se používá pro kvantitativní popis disoluce různých lékových forem (např. matricových tablet).

1.4.6.2. Kinetika I. řádu

Tento model, často využívaný pro kvantitativní popis disolučních profilů, lze zapsat rovnicí [31, 33]:

$$-\frac{dA_{t(s)}}{dt} = k_1 \cdot A_{t(s)} \quad (3)$$

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

Po integraci a úpravách dané rovnice získáme lineární závislost:

$$\ln A_{t(s)} = \ln A_0 - k_1 \cdot t \quad (4)$$

kde: A_0 ... počáteční množství léčiva v tabletě

k_1 ... rychlostní konstanta I. řádu s rozměrem čas^{-1}

t ... čas

Při disolučním testování používáme rovnici kinetiky I. řádu v následujícím tvaru, protože stanovujeme množství léčiva uvolněného do disolučního média:

$$A_{t(t)} = A_\infty \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t}) \quad (5)$$

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

A_∞ ... maximální uvolnitelné množství léčiva

Rovnici kinetiky I. řádu lze použít buď ke stanovení důležitých farmakokinetických parametrů v podmínkách *in vivo* (např. rychlostní konstanta eliminace léčiva) nebo ke kvantitativnímu popisu disoluce u různých lékových forem, např. matricových tablet, při sledování kinetiky *in vivo*.

1.4.6.3. Weibull model

Tento model se dá použít na popis a vyhodnocování více druhů disolučních profilů a je proto běžně používaný při zpracování disolučních dat. Obecnou empirickou rovnicí modelu popsal v roce 1951 Weibull a v roce 1972 upravil Langerbucher pro popis disolučních dat. Matematicky se dá vyjádřit tento model následovně [31, 33]:

$$A = A_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T)^d}{a}} \right] \quad (6)$$

V PC programech, např. GraphPad Prism, Origin, které se používají pro nelineární regresní analýzu disolučních profilů, se tento model obvykle používá ve tvaru následujícím (bez „lag time“):

$$A = A_0 - A_0 \cdot e^{-kt^d} \quad (7)$$

kde: A ... množství uvolněné účinné látky v čase t

A_0 ... počáteční množství účinné látky, které může být uvolněno z příslušné lékové formy

a ... časový parametr modelu

d ... parametr charakterizující typ křivky

Jestliže se $d = 1$, má křivka exponenciální tvar. Má-li křivka v počátečním úseku větší strmost než odpovídá exponenciále, $d > 1$. Je-li tvar křivky esovitý, $d < 1$ [31].

Tento model je empirický, není odvozen od kinetického základu, není tudíž vhodný pro samotný popis mechanismu disolučních procesů. Nedokáže dostatečně charakterizovat a popsat kinetické vlastnosti účinné látky. Proto je Weibull model používán spíše pro porovnání disolučních profilů, které popisují uvolnění účinné látky z matricové tablety [31, 33].

1.4.6.4. Korsmeyer-Peppas model

Korsmeyer-Peppas model je jednoduchý semi-empirický model, který byl odvozen v roce 1983. Model se používá hlavně ke zjištění mechanismu uvolňování léčiva. Tento model se dá vyjádřit následující rovnicí [30, 33]:

$$\frac{A_{t(t)}}{A_{\infty}} = a \cdot t^N \quad (8)$$

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

A_{∞} ... maximální uvolnitelné množství účinné látky

N ... parametr, určující mechanismus uvolňování účinné látky z lékové formy

(viz tabulka č. 2)

a ... konstanta, která charakterizuje strukturu a geometrii analyzované lékové formy

Tabulka 2: Hodnoty parametru N a k tomu odpovídající mechanismy uvolňování účinné látky z tenké vrstvy [30, 33]

Parametr N	Mechanismus uvolňování účinné látky	Rychlost jako funkce času
0,5	Fickův zákon	$t^{-0,5}$
$0,5 < N < 1,0$	Anomální transport	t^{N-1}
1,0	Case II transport	Kinetika nultého řádu
$N > 1$	Super case II transport	t^{N-1}

V prvním případě, je uvolňování účinné látky řízeno difúzí na základě Fickova zákona. Při anomálním transportu léčiva je mechanismus uvolňování účinné látky kombinací více transportních dějů. Pro tzv. Case II transport, je charakteristické, že rychlost uvolňování účinné látky odpovídá kinetice nultého řádu a uvolňování je obvykle řízeno bobtnáním nosného polymeru. V případě Super case II transportu se jedná o extrémní typ mechanismu, kdy jádro lékové formy je vystaveno tak velkým silám nabobtnalého gelu, že dochází k úplnému rozpadu jádra [31].

1.5. Excipienty pevných lékových forem

Excipienty, neboli farmaceutické pomocné látky, díky svým chemickým a fyzikálním vlastnostem napomáhají v tabletě různým procesům (viz dále). Látky musí být kompatibilní, měly by zlepšovat stálost přípravku při jeho podání, např. v kyselém žaludečním prostředí. Samy o sobě by neměly mít terapeutické a jiné biologické účinky, ale ovlivňují např. dobu trvání účinku účinné látky nebo její prodloužené uvolňování. Excipienty se dělí na:

- 1) konstitutivní látky, které tvoří základ léčivých přípravků a určují konstituci
- 2) stabilizující látky, které mají chemický či fyzikální stabilizující účinek
- 3) ovlivňující biologickou dostupnost
- 4) upravující smyslové vjemy

Mezi konstitutivní excipienty patří např. parafinový olej či silikony, které jsou základem lipofilních přípravků (mast, gel). Mezi látky stabilizující patří např. látky, které zvyšují viskozitu (algináty, methylcelulosa, polyvinylpyrrolidon – povidon). Mezi látky ovlivňující biologickou dostupnost patří např. pojiva, které slouží ke zlepšení vzájemné adheze částic tabletoviny. Dále se používají tzv. rozvolňovačla, což jsou látky, které umožňují uvolnění účinné látky z tablety. Mezi takové látky patří např. agar, algináty či mikrokrytalická celuloza. Kluzné látky jsou látky, které snižují tření mezi částicemi tabletoviny a usnadňují proces lisování. Patří mezi ně např. škrob či stearat hořečnatý. Do poslední kategorie – látky upravující smyslové vjemy, patří farmaceutická barviva, která upravují vzhled tablet.

V rámci této diplomové práce byly použity následující pomocné látky:

1.5.1. Kollidon® SR

Tento Kollidon je směs látek, jedná se o směs 80 % polyvinylacetátu, 19 % povidonu a 1 % dodecylsírany sodného a oxidu křemičitého. Povidon je dobře rozpustný ve vodě, polyvinylacetát je dobře rozpustný v N-methylpyrrolidonu. Kollidon® SR je slabě hygroskopický, dobře lisovatelný bílý prášek [34, 35]. Tento excipient se často používá v pevných lékových formách pro řízené uvolňování léčiva.

Byla provedena studie, ve které byly studovány matricové tablety s řízeným uvolňováním pelubiprofenu (PLB) obsahující 12,4 % Kollidonu® SR. PLB, neboli kyselina

2-[4-(oxocyklohexylidenmethyl) feny] propionová, je nesteroidní prozánětlivé léčivo (NSAID), které se široce využívá jak k léčbě osteoartrózy či revmatické choroby, tak k úlevě od bolesti. Jeho prozánětlivé účinky jsou v důsledku inhibice syntézy prostaglandinů. Dále také může způsobit inhibici aktivace cyklooxygenáz (COX). Jelikož PLB dosahuje maximální plazmatické koncentrace již po 1,5 hodině, je nutné časté dávkování. Proto se provádí klinické studie, ve které se testuje PLB s příměsí různých látek, umožňujících prodloužené uvolňování. Nalezení vhodného retardantu by umožnilo snížit dávkování. Ve studii byly použity různé excipienty, např. hypromelosa, ethylcelulóza nebo právě Kollidon® SR. Bylo prokázáno, že s příměsí Kollidonu® SR je uvolňování PLB z lékové formy dosahuje požadovaných kinetických parametrů v podmínkách *in vitro* [36].

1.5.2. Kollidon® 12 PF

Kollidon® 12 PF, neboli polyvinylpyrrolidon (PVP), je další excipient ze skupiny Kollidonů používaný k prodlouženému uvolňování. Byl patentován před více než 75 lety (na počátku r. 1939) chemikem Walterem Reppem, který pracoval v laboratoři BASF [37].

Kollidon® 12 PF je rozpustný ve vodě, je schopen tvořit vodíkové vazby s různými sloučeninami a zvýšit tak rozpustnost dané látky. Je nedráždivý pro pokožku a nezpůsobuje zdravotní rizika. PVP je bezbarvá látka, stabilní vůči změně pH a tepelně odolná [37, 38].

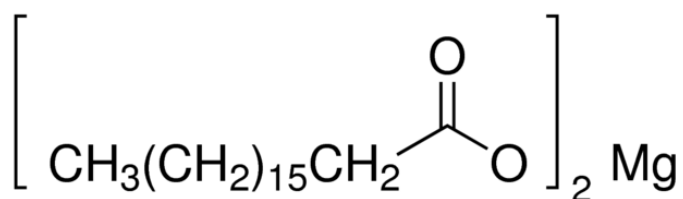
Vytváří póry v pevných lékových formách. V orálních kapalných a polotuhých lékových formách zvyšuje viskozitu. Tento excipient se dále používá v injekčních stříkačkách jako inhibitor krystalizace. Je vysoce rozpustný např. ve vodě či methanolu a má nízkou molekulovou hmotnost. Dále se používá jako solubilizační činidlo či jako inhibitor krystalizace [38].

1.5.3. Kolliwax® S

Tato látka se nachází v živočišném tuku, v kukuřici či v kokosu. Jedná se o lubrikant pro lékové formy, které se podávají perorálně. Z hlediska chemického se jedná o kyselinu stearovou, což je nasycená kyselina obsahující 18 uhlíků [39, 40].

1.5.4. Stearát hořečnatý

Stearát hořečnatý (viz obr. č. 10), $C_{36}H_{70}MgO_4$, patří mezi nejčastěji používané lubrikanty při přípravě matricových tablet. Lubrikanty snižují tvrdost tablet, protože snižují mezičásticové interakce, a usnadňují proces lisování. Bylo prokázáno, že při větším podílu stearátu hořečnatého v tabletě, dochází k pomalejšímu uvolňování účinné látky z lékové formy [40, 41].



Obrázek 10: Stearát hořečnatý – strukturní vzorec, převzato z [42]

1.5.5. Affinisol HPMC HME 15 LV

Affinisol HPMC, hydroxypropylmethylcelulóza, je celulóзовý polymer rozpustný ve vodě. Ve farmaceutickém průmyslu byl speciálně navržen pro přípravu pevných disperzí ve sprejovém sušení (SDD) nebo extruzí (HME). Svými vlastnostmi umožňuje dobrou tepelnou zpracovatelnost. Je vhodný pro tvorbu amorfních stabilních disperzí (ASD), zvyšuje rozpustnost špatně rozpustných léčiv, a tím i vyšší biologickou dostupnost. Používá se jak pro formulace s okamžitým uvolňováním, tak pro formulace s řízeným uvolňováním vyrobené přímým lisováním [43, 44].

1.5.6. Compritol® 888 ATO

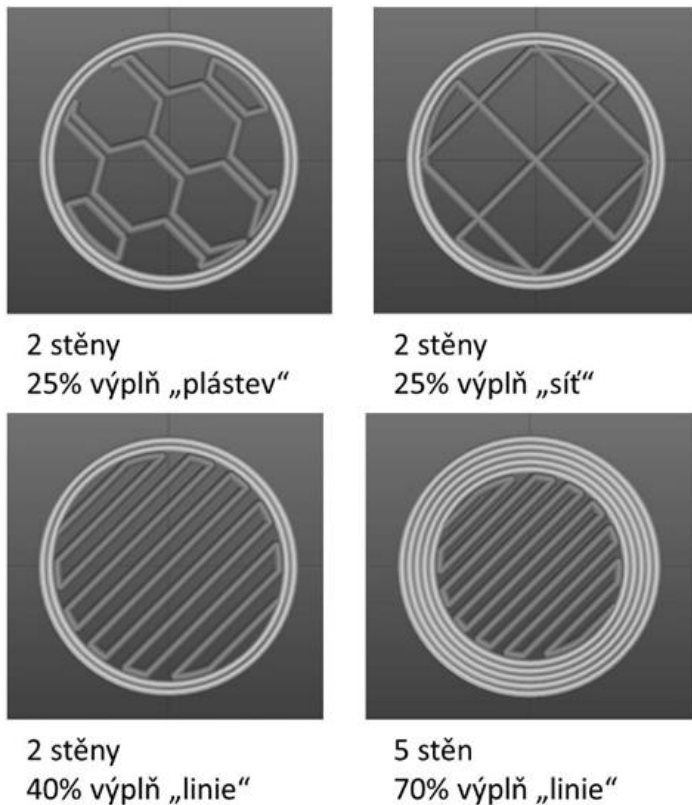
Compritol® 888 ATO, neboli glyceryldibehenát, je hydrofobní směs mono-, di- a tri-behenátu a glycerolu. Připravuje se esterifikací kyseliny behenové (mastná kyselina, obsahující 22 uhlíků). Compritol® 888 ATO se vyskytuje v různých formách: jemný bílý prášek, polotuhá peleta či téměř bílé vločky [45].

Používá se jako lubrikační činidlo (obvykle v koncentracích do 5 hm. %) při výrobě perorálních tablet a kapslí. V koncentracích nad 10 hm. % se často používá pro přípravu matricových tablet s prodlouženým uvolňováním účinné látky jako lipofilní retardant. Compritol® dokáže skrýt hořkou a nepříjemnou chuť, proto je také využíván v pevných lékových formách k úpravě chuti hořkých účinných látek [45].

1.6. 3D TISK

Metoda 3D tisku se poprvé objevila v 80. letech 20. století. Jak již název vypovídá, jedná se o výrobu trojrozměrných objektů. Objekty se tisknou z polymerního materiálu na základě modelu ze souborů CAD (Computer Aided Design). CAD je počítačový software, ve kterém se tvoří předlohy pro tisk. CAD model je převeden na mnoho tenkých vrstev z polymerního materiálu. Přístroj poté používá CAD data k postupnému vytvoření všech vrstev, dokud není výrobek hotový [3, 46, 47].

Častý používaný formát se vyznačuje koncovkou „.stl“ (stereolitografický soubor), který popisuje geometrii povrchu výrobku. Ten je následně zpracován softwarem (např. CAD - rozložení do jednotlivých vrstev (viz obr. č. 11), určení dráhy pohybu nástroje). V tomto kroku lze definovat mnoho parametrů (výšku vrstev, tloušťku stěn apod.) [3, 48].



Obrázek 11: Příklad rozložení materiálu v jedné vrstvě kruhového průřezu tablety, převzato z [48]

Existuje mnoho technologií 3D tisku, ale většinou všechny technologie fungují na stejném principu a to tak, že se přidávají jednotlivé vrstvy materiálu a z těchto vrstev se poté vytvoří výsledný objekt [49].

Výroba nějakého tělesa může trvat třeba i jen pár minut či hodin, v závislosti na velikosti výrobku. Mezi výhody patří nižší náročnost na součásti, 3D tiskárna vytvoří vše sama, není potřeba nějakého speciálního náradí. Dále může být v 3D tiskárně použito mnoho materiálů, jako jsou plasty, kovy, keramika [47].

Technika 3D tisku se ukázala jako velice universální hlavně tím, že díky ní lze zpracovat mnoho druhů materiálů. Mnoho druhů prášků, kovy, keramiku, polymery či hydrogely [50].

Existuje mnoho různých materiálů a technologií 3D tisku s různými postupy, základní kroky jsou však stejné. A to jsou tyto následující [47]:

- 1) Vytvoření modelu v počítačovém software CAD
- 2) Převod modelu z CAD na model STL – STL je formát, do kterého se ukládají modely z CAD, protože je mnoho typů softwarů CAD a každý typ ukládá geometrická data pro 3D tisk různě. Proto se to převádí do formátu STL, kde je to vše zkorigováno.
- 3) Rozdělení STL na jednotlivé vrstvy – speciální software rozdělí STL na vrstvy podél roviny XY, vrstvy se poté na sebe budou vrstvit po ose Z.
- 4) Sestavení dílu – tiskárna tiskne díl z modelu STL postupným vrstvením materiálů na sebe. Zde se liší technika k vytváření vrstev dle použité technologie.
- 5) Následné zpracování dílu – do tohoto kroku patří např. vytvrzení výrobku, pokud byl vyroben z fotocitlivého materiálu, čištění výrobku apod.

1.6.1. Technologie 3D tisku

Jak již bylo zmíněno, existuje mnoho typů technologií 3D tisku, jako např.: Selective Laser Sintering (SLS), Fused Deposition Modeling (FDM), Stereolitography (SLA), Exelctron Beam Melting (EBM), Laminated Object Manufacturing (LOM), Direct Metal Laser Sintering (DMLS) a mnoho dalších [49, 51, 52].

Nejjednodušší dělení je dle typu použitého materiálu k tisku na [46]:

- 1) Technologie na bázi pevné látky – FDM, LOM
- 2) Technologie na bázi prášku – SLS, DMLS
- 3) Technologie na bázi kapaliny – SLA

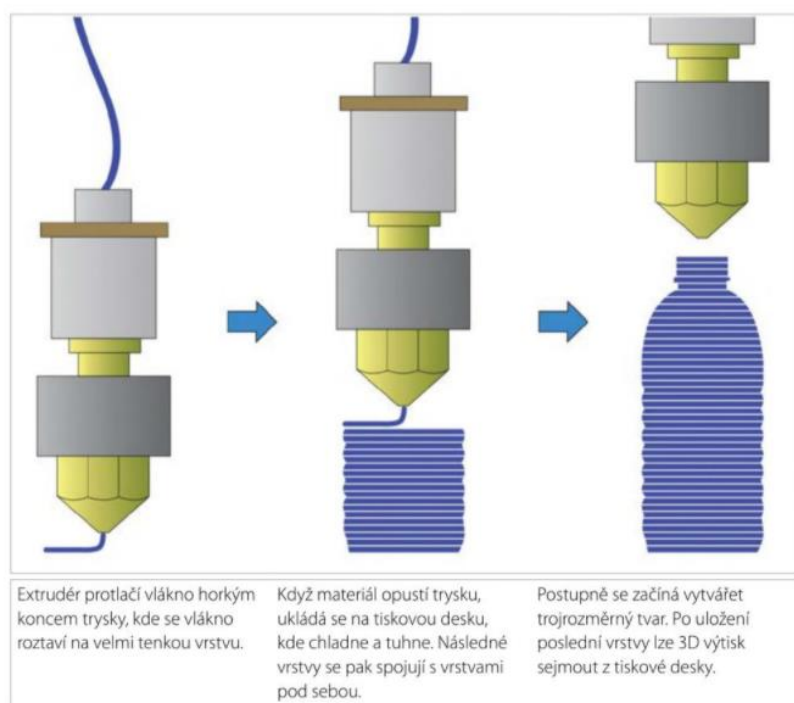
1.6.1.1. Fused Deposition Modeling (FDM)

Fused Deposition Modeling (FDM) – neboli modelování depozicí taveniny – někdy se také označuje zkratkou FFF (Fused Filament Fabrication – výroba z taveného vlákna). V současnosti se jedná o jednu z nejpoužívanějších technologií pro 3D tisk.

Tiskárna obsahuje tiskovou hlavu (extrudér), do které je pod tlakem zaváděno vlákno (fillament) z tiskového materiálu (např. termoplast). V hlavě se vlákno roztaví (např. 200 °C, teplotu lze měnit) a je vytlačováno tryskou ven. Tisková hlava se pohybuje nad „tiskovým stolem“ a vrství materiál na sebe, dokud nevznikne výsledný objekt (viz obr. č. 12). Výhodou této metody oproti ostatním metodám je rychlost, široká flexibilita a nízké pořizovací i provozní náklady [48, 49, 52].

Z hlediska farmaceutického lze dokonce zapojit i více trysek s různými druhy materiálu a vytvořit tak lékovou formu s obalovou vrstvou, s různým obsahem léčiva ve vrstvách nebo s více léčivy, která jsou vzájemně oddělena. Takto připravené tablety mají oproti tabletám připraveným přímým lisováním malý oděr a vysokou tvrdost, naopak ale delší rozpadavost, což může být výhodou u tablet s prodlouženým uvolňováním [48].

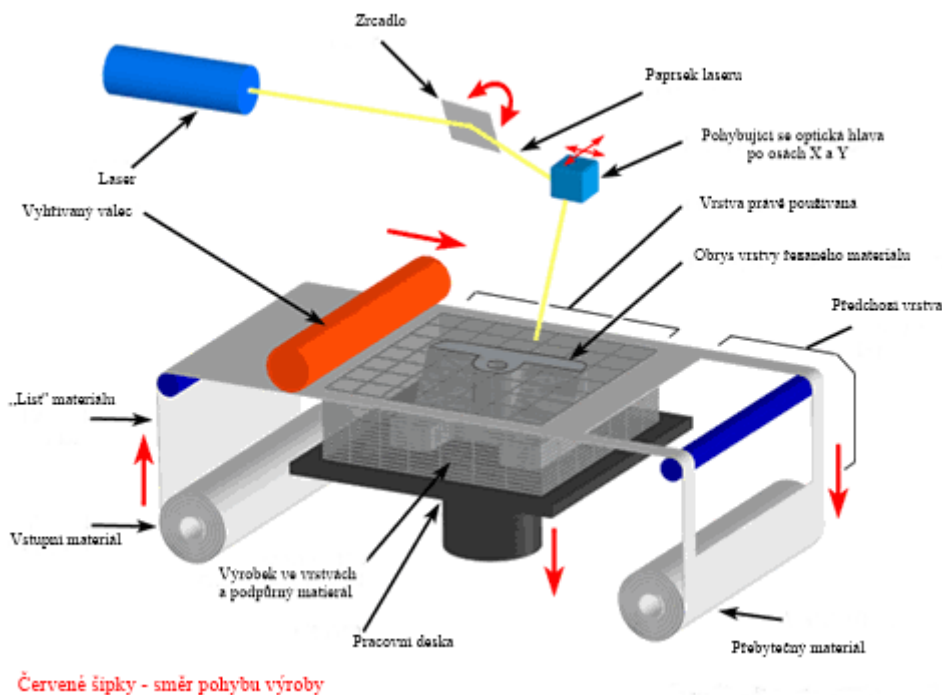
Mezi nevýhody patří nutnost přípravy výchozího vlákna s parametry vhodnými pro extruzi (dostatečná pevnost, ohebnost, nízká lomivost, normalizované rozměry dle použité tiskové hlavy). U této metody je potřeba vysoká teplota, což u některých látek pomocných i látek účinných může být výhodou (příprava pevné disperze u těžce rozpustných léčiv), u některých nevýhodou (u termolabilních látek) [48].



Obrázek 12: Metoda FDM, převzato z [49]

1.6.1.2. Laminated Object Manufacturing (LOM)

Tato metoda LOM (Laminated Object Manufacturing) byla vyvinuta americkou firmou Helysis. První komerčně dostupné materiály týkající se této metody byly publikovány v roce 1991. Hlavní komponentou této metody jsou tzv. listy, což jsou speciální plastové fólie nebo papír napuštěný zpevňující hmotou. Tyto listy se kladou na sebe. Jednotlivé vrstvy jsou pomocí CO₂ laseru oříznuty do požadovaného tvaru. Na vrstvu se poté natáhne papírová fólie s polyethylenem (lepidlo), která se pomocí nažhavených válců přitlačí k vrstvě předešlé, a tak dojde ke slepení vrstev. Fólie, která je přebytečná, je rozřezána pomocí laseru na čtverce a odstraněna. Tento postup se opakuje, není-li produkt vytištěn. Tato metoda má velkou výhodu – při tomto procesu není potřeba žádné chemické reakce, a tak není potřeba uzavřená komora, což je dobré pro vytváření větších modelů. Materiály potřebné k této metodě jsou levné a lehce dostupné. Netiskne ale tak přesně jako např. metody SLA nebo SLS a neumožňuje tisknout duté modely. Schéma této metody je na obr. č. 13 [46, 51, 53].



Obrázek 13: LOM – schéma, převzato z [53]

1.6.1.3. Selective Laser Sintering (SLS)

SLS metoda (Selective Laser Sintering - slinování) je metoda patřící do technologií na bázi prášku a patří mezi nejstarší metody 3D tisku. Byla vyvinuta v 80. letech 20. století doktorem Carlem Deckardem a patentovaná byla v roce 1989. Jako tiskový materiál se používají zrnka prášku, která jsou pomocí vysoce výkonného laserového paprsku tavena a spékána do požadovaného tvaru. Tvorba konečného objektu probíhá taktéž po vrstvách. Mezi výhody této metody patří, že lze použít velké množství komerčně dostupných materiálů, které jsou dodávány v prášku, a to mohou být kovy, plasty nebo sklo. Tato metoda je ale velmi energeticky náročná a zařízení bývá velmi drahé [48, 52, 54].

1.6.1.4. Direct Metal Laser Sintering (DMLS)

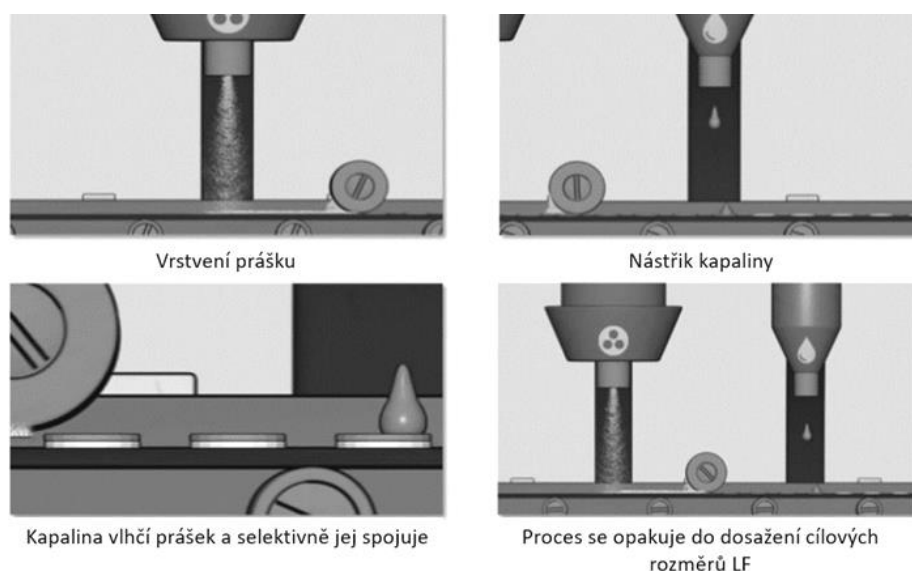
Metoda DMLS (Direct Metal Laser Sintering) byla vyvinuta v roce 1994. Jako materiál se zde používá jemný prášek kovů či slitin kovů (nerezová ocel, titan, bronz). Opět se zde materiál vrství. Dávkovací část zařízení nadávkuje předvolené množství prášku pro jednu vrstvu. Speciální rameno prášek rovnoměrně rozprostře na ocelovou plošinu a tam, kam dopadne laserový paprsek, je prášek roztaven. Při tomto kroku také dochází ke spečení podkladové vrstvy a následnému tuhnutí. Tento proces se opakuje, dokud není výrobek vytištěn [55].

1.6.1.5. Stereolitografie (SLA)

SLA metoda neboli stereolitografie byla vyvinuta v roce 1988 společností 3D Systems (USA). Její princip je podobný metodě SLS, rozdíl je v použitém tiskovém materiálu – zde se nepoužívá práškový materiál, ale kapalina (roztok). K vytvoření jednotlivých vrstev se využívá vysoce výkonný UV laser. Do kapaliny vytvrzované UV světlem laser vykresluje vrstvu. Když je vrstva vykreslena, vytištěný objekt se ponoří do polymeru a proces se opakuje [48, 52, 56].

1.6.1.6. Tryskání pojiva

Základem technologie tryskání pojiva (binder jetting) je nástřik pojiva na tenkou vrstvu práškového materiálu. Nejprve se rovnoměrně po celé pracovní ploše rozprostře prášek (pomocí pohyblivé stěrky) a následně se na prášek nastříkuje kapalina pomocí termálního elementu. Vznikne celistvá vrstva (po částečném rozpuštění a následném vysušení pevných látek, které jsou přítomny v prášku, nebo po vysušení látek rozpuštěných v nástřikové kapalině). Celistvá vrstva se následně znovu pokryje rovnoměrně další vrstvou prášku a děj se opakuje, dokud není vytvořený požadovaný tvar a velikost výrobku (viz obr. č. 14). Po skončení procesu se výrobek sejme mechanicky nebo pomocí proudu vzduchu [48].



Obrázek 14: Metoda binder jetting (tryskání pojiva), převzato z [48]

1.6.2. 3D tisk v lékařském inženýrství

Aditivní výroba (3D tisk) je výrobní metoda s dobrým potenciálem do budoucna, i v oblasti medicíny. Lze totiž díky ní vytvářet výrobky různých tvarů, které by jinak musely být vyráběny velmi složitými procesy (a z několika kusů oproti 3D tisku). Mezi výhody 3D tisku v lékařském inženýrství patří podstatné zkrácení výrobního cyklu či snížení hmotnosti výrobku až o 50 % (porézní struktury, odlehčený design). Metodou 3D tisku se vyrábí např. vnější fixátory, páteřní fixátory, onkologické náhrady či kloubní vložky. Kloubní náhrady jsou

teprve v testování. Tyto výrobky musí splňovat příslušné nařízení EU a nesou označení CE. Materiály se používají takové, které neškodí lidskému tělu. Mezi hlavní materiály používané pro 3D tisk v oblasti lékařství patří titan, jeho slitiny či polyethylen. V České republice se touto problematikou (3D tisk v lékařském inženýrství) zabývá firma ProSpon, se sídlem v Kladně, založená v roce 1992 [57, 58, 59].

1.6.3. 3D tisk ve farmacii

3D tisk je, jak již bylo zmíněno, přes 20 let známá metoda. Jejím hlavním rysem je skládání vrstev výrobního materiálu na sebe, než vznikne konečný produkt. Hlavní výhodou, co se týče farmaceutického průmyslu, je, že se přímo digitálně kontroluje tvar výrobku (lékové formy k perorálnímu použití) a je umožněna rychlá úprava parametrů tisku za účelem individualizace terapie. Klasický způsob výroby léčiv není dostatečně vhodný pro přípravu personalizovaného léku pro konkrétní osobu. A to např. kvůli vyššímu počtu výrobních kroků v průběhu výroby, nutnosti přítomnosti zkušeného personálu a použití nákladných zařízení. Léková forma vyrobená pomocí 3D tisku může tedy být „sestavována pro pacienta na míru“. Může se zohlednit věk, pohlaví či stádium nemoci. Dále za výhodu lze považovat dosažení některých vlastností lékové formy, které jsou při klasické výrobě dosažitelné obtížně (např. rozdělení léčiva v jednotlivých kompartmentech tablety) [3, 48, 60, 61].

Tablety pro perorální podávání jsou nejpoužívanější lékovou formou, a to díky jejich snadné výrobě i aplikaci. Tyto tablety se vyrábějí např. přímým lisováním, které zahrnuje procesy, jako je mletí, míchání, granulace apod. Průmyslově vyráběné tablety prakticky neumožňují individualizace terapie [62].

Perorální lékové formy mohou být vyráběny 3D tiskem tak, aby se léčivá látka uvolňovala z tablety pomocí různých mechanismů (např. eroze či difuze). Ve studii s tabletami obsahujícími fluorescein místo API bylo prokázáno, že 3D tisk umožňuje dosažení vyšší přesnosti při přípravě formulací (s ohledem na požadovaný profil uvolňování léčiva) než běžné techniky lisování [50].

Byla publikována také studie týkající se potahování matricových tablet glyceridy pomocí 3D tisku a to s požadavkem, aby uvolňování účinné látky bylo regulováno pouze

vlastnostmi povlaku, nikoli změnou složení samotné matricové tablety. Tablety byly potaženy pomocí 3D tiskárny v laboratoři, která se skládala z obdélníkového skla, tiskové hlavy se stříkačkou, jehly a topného systému. Následně byla provedena disoluce nepotažené a potažené matricové tablety ve dvou různých médiích. Nejprve v 0,1M HCl po dobu 1 hodiny, následně byl přidán fosfátový pufr (0,3M Na₂HPO₄) a pH upraveno na hodnotu 5,5. Po vyhodnocení bylo potvrzeno, že pomocí potahu bylo ovlivněno uvolňování léčivé látky, aniž by došlo ke změně složení samotné matricové tablety. Ukázalo se, že tato metoda je jednoduchým a spolehlivým nástrojem pro individuální doladění potřeb pacienta [3].

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. Laboratorní přístroje a pomůcky

- Analytické váhy – Kern ALT 310-4AM (Kern&Sohn, Balingen, Německo)
- Homogenizátor – Retsch MM20 (Retsch, Haan, Německo)
- Ruční lis – Trystom H-62 (Trystom spol. s.r.o., Olomouc, Česká republika)
- Forma pro lisování (PIKE technologies, Madison, USA)
- Sušárna – Memmert 600 (Memmert, Schwabach, Německo)
- Extrudér – Noztek Pro Filament Extruder (Noztek, Brighton, Velká Británie)
- 3D tiskárna – FFF/FDM – Original Prusa i3 MK3S (Prusa Research s.r.o., Praha)
- Disoluční aparatura – SOTAX AT 7 Smart (SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o., Allschwil, Švýcarsko)
- UV/Vis spektrofotometr – Agilent 8453 (Agilent Technologies Deutschland, Waldbronn, Německo)
- Kyveta 5 mm
- Běžné laboratorní sklo

2.2. Použité chemikálie

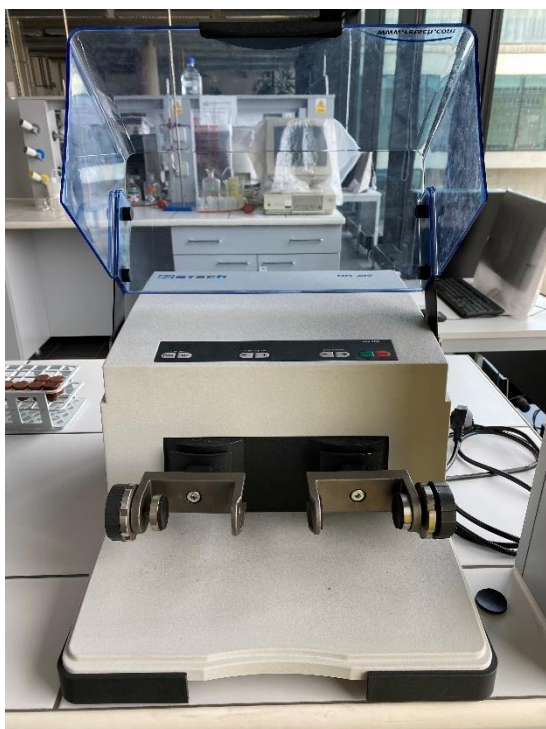
- Destilovaná voda
- Redestilovaná voda
- HCl – kyselina chlorovodíková (p. a. čistota, Penta s.r.o., Praha, Česká republika)
- NaCl – chlorid sodný (p. a. čistota, Lach-Ner, s.r.o., Neratovice, Česká republika)
- Ethanol (96% v/v, Lach-Ner, s.r.o., Neratovice, Česká republika)
- Tramadol hydrochlorid (Eur. Pharmacopoeia Reference Standard, Sigma Aldrich)
- Compritol® 888 ATO (Gattefossé, Francie)
- HPMC Methocel™ Premium K4M (Colorcon GmbH, Německo)
- Kollidon® SR (BASF, Ludwigshafen, Německo)
- Stearát hořečnatý (Sigma-Aldrich, Německo)

- Affinisol™ HPMC HME 15 LV (Dupont, Luzern, Švýcarsko)
- Affinisol™ HPMC HME 100 LV (Dupont Luzern, Švýcarsko)
- Kollidon® 12 PF (BASF, Ludwigshafen, Německo)
- Lubritose AN (Kerry, Norwich, NY)

Použitá disoluční média byla připravována na základě doporučení Českého lékopisu [25].

2.3. Příprava a složení studovaných matricových tablet

V rámci této diplomové práce byly studovány celkem 3 formulace bez potahu a stejné 3 formulace s potahem z Affinolu™. Složení je uvedeno v tabulce č. 3. Formulace bez potahu byly testovány v kyselém disolučním médiu a dále v kyselém disolučním médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu, formulace s potahem v kyselém médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu. Tablety byly připravovány přímým lisováním (ruční lis Trystom H-62), potah z Affinolu™ byl zhotoven metodou 3D tisku. Pro každou formulaci bylo nalisováno 6 tablet. 5 z nich bylo nalisováno s účinnou látkou tramadol hydrochlorid a jedna byla nalisována jako tzv. blank neboli slepý vzorek (účinná látka byla nahrazena daným množstvím Compritol® 888 ATO). Vše bylo váženo na analytických vahách Kern-ALT 310-4AM a celková hmotnost tablety byla 500 ± 5 mg. Po navážení všech složek tablety byla směs dána do homogénizátoru (Retsch MM20) (viz obr. č. 15), kde byla homogénizována po dobu 3 minut. První minutu homogénizace probíhala s frekvencí 10 kmitů/s, druhou minutu 13 kmitů/s a třetí minutu s frekvencí 15 kmitů/s. Po homogénizaci byla směs kvantitativně převedena do lisovací formy (viz obr. č. 16) a následně byla lisována pomocí ručního lisu (viz obr. č. 17) po dobu 5 minut za konstantní síly 8 kN. Na obrázku č. 18 je zobrazena vylisovaná tableta bez potahu před zahájením disolučního testování a na obrázku č. 19 tableta s potahem z 3D tiskárny.



Obrázek 15: Homogenizátor



Obrázek 16: Lisovací forma



Obrázek 17: Ruční lis



Obrázek 18: Nalisovaná tableta bez potahu

Obrázek 19: Nalisovaná tableta s potahem

Tabulka 3: Složení matricových tablet (uvedeno v hmotnostních %). Compritol® 888 ATO = COM, Tramadol hydrochlorid = TH, HPMC Methocel™ Premium K4M = K4M, Kollidon® SR = KSR, Stearát hořečnatý = MgST

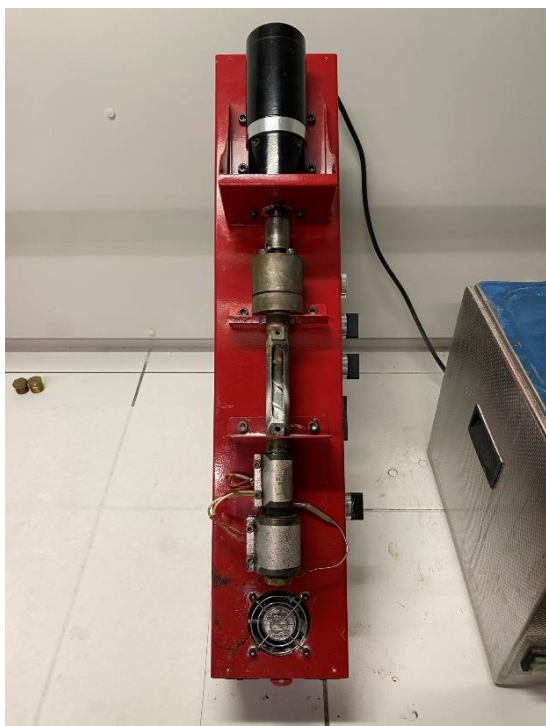
Formulace	COM	TH	K4M	KSR	MgST
F1	79	20	-	-	1
F2	59	20	20	-	1
F3	59	20	-	20	1

Jak již bylo zmíněno v úvodu této kapitoly, formulace bez potahu byly testovány v kyselém disolučním médiu a dále v kyselém disolučním médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu, a formulace s potahem v kyselém médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu. Cílem tohoto uspořádání disolučních testů bylo vyhodnotit disoluční chování tablet v závislosti na složení

média a vliv potahu na potlačení alcohol-induced dose dumping efektu. Celkem tedy byly provedeny 3 disoluční testy v kyselém prostředí (formulace bez potahu) a dalších 12 disolučních testů, u kterých byly tablety po 2 hod. disoluce v médiu s obsahem alkoholu přehozeny do kyselého média (formulace bez potahu i s potahem).

2.4. Extruze vlákn

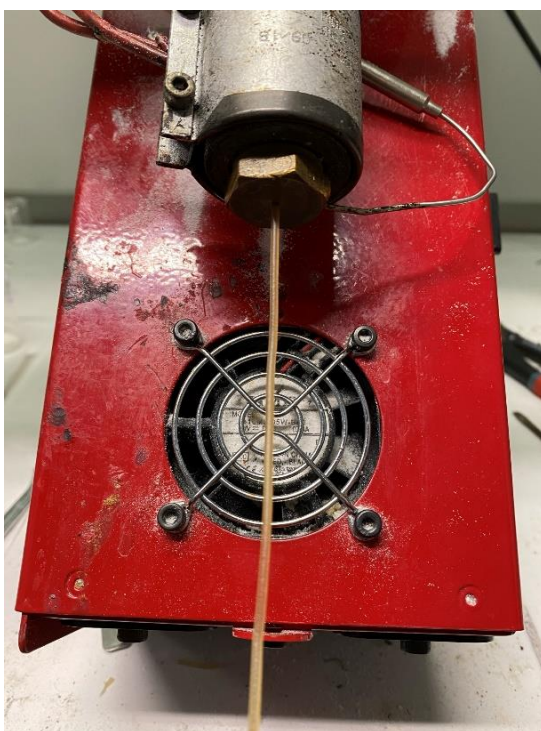
Pro úspěšnou výrobu potahu pomocí 3D tisku jsou klíčové vlastnosti vlákna (filamentu), ze kterého se potah vyrábí. V rámci této diplomové práce byla provedena také optimalizace procesu přípravy vlákna tzv. extruzí neboli HME (hot-melt extrusion) na extrudéru (viz obr. č. 20 a 21), a to s ohledem na složení vlákna a použitou teplotu tavení. Na extrudéru (Noztek Pro Filament Extruder) je nasýpací část, do které byl vložen polymerní materiál (Affinisol™) ve formě prášku. Prášek se pomocí hnacího motoru a šroubu dostal do části tavné (nastavené na konkrétní teplotu), kde se roztavil a skrz trysku byla tavenina vytlačována ven (viz obr. č. 22). Pro farmaceutické účely musí být vlákno vyrobeno z netoxických materiálů, které jsou schválené Evropským lékopisem a dalšími příslušnými orgány země. Je důležité najít optimální kombinaci látek, které umožní stabilní a reprodukovatelný proces HME. V současné době je omezený počet komerčně dostupných vláken pro farmaceutické účely.



Obrázek 20: *Extrudér – čelní pohled*



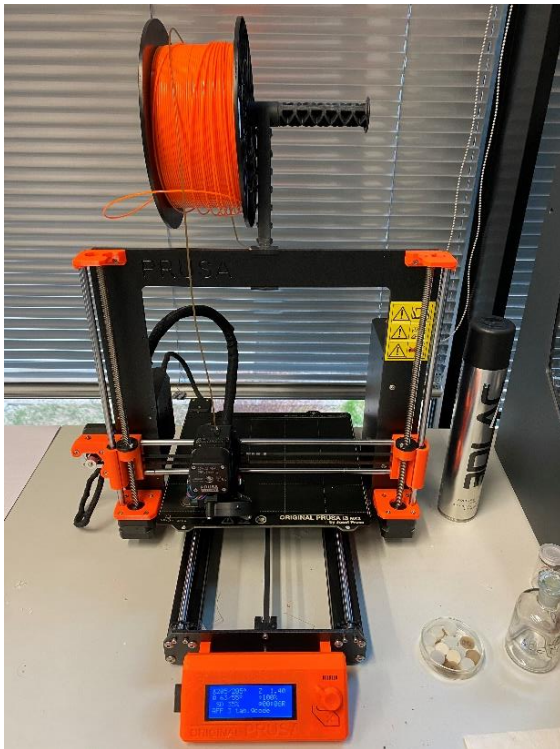
Obrázek 21: *Extrudér – pohled z boku*



Obrázek 22: *Vlákno vytlačované tryskou extrudéru*

2.5. Potahování matricových tablet metodou 3D tisku

Vyhotovené vlákno bylo zavedeno do 3D tiskárny Original Prusa i3 MK3S (viz obr. 23). Po proměření tloušťky a výšky tablet byly pomocí počítačového softwaru (PrusaSlicer®) nastaveny hodnoty pro tloušťku potahu. Potah by měl být dostatečně silný na to, aby bylo možné jej s dostatečnou přesností a reprodukovatelností vytisknout na 3D tiskárně, ale zároveň celková velikost tablety i s potahem musí být vhodná pro perorální podání pacientovi. V rámci optimalizace procesu potahování byly vyzkoušeny různé varianty i tloušťky potahu. Vzhledem ke skutečnostem uvedeným výše byl nakonec zvolen potah tloušťky 0,3 mm bez perforace, který byl realizován v několika krocích pomocí 3D tiskárny (viz obr. 24).



Obrázek 23: 3D tiskárna Průša



Obrázek 24: 3D tiskárna potahující matricovou tabletu

2.6. Provedení disolučního testu

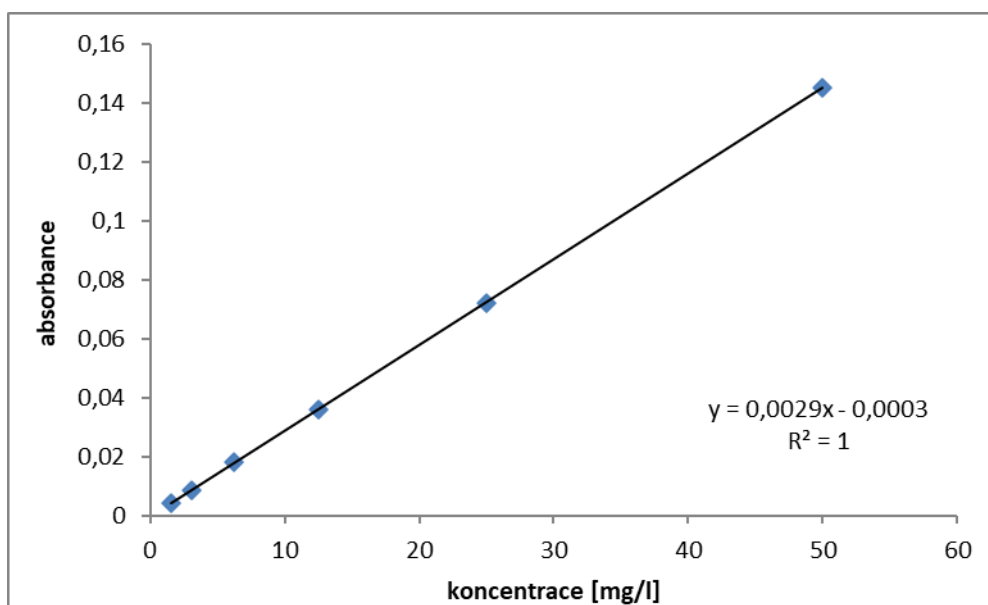
Všechny disoluční testy byly provedeny dle podmínek stanovených Českým lékopisem [25] košíčkovou metodou. Testy probíhaly v kyselém disolučním médiu a v kyselém disolučním médiu s obsahem alkoholu. Disoluční testy v kyselém médiu byly prováděny se 6 tabletami (+ blank), testy v přítomnosti alkoholu se 2x3 tabletami (+blank). Testy v médiu s obsahem alkoholu: 2 hodiny disoluce v médiu s obsahem 40% alkoholu, poté byly tablety i s košíčkem přehozeny do čistého média o $\text{pH} = 1,2$. Objem disolučního média s přítomností alkoholu byl 500 ml, bez přítomnosti alkoholu ($\text{pH} = 1,2$) byl 900 ml. Teplota disoluční lázně byla po celou dobu testování udržována na teplotě lidského těla, tj. $37 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$. Rychlost otáčení košíčků byla 50 otáček za minutu. Před zahájením disolučního testu byla vytemperována teplota média na $37 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ a následně byla přednastavená metoda spuštěna. V přesných časových intervalech byly automaticky odebírány vzorky o objemu 3 ml, ve kterých bylo stanoveno množství uvolněného TH pomocí UV/VIS spektrometrie. První 3 vzorky byly odebrány po 10 minutách, další 3 vzorky po 30 minutách (celkem 6 vzorků v prvních dvou hodinách v alkoholovém médiu). Následujících 16 vzorků bylo odebíráno po 60 minutách. Disoluční test celkem trval 18 hodin.

2.7. UV/VIS spektroskopie

Uvolněné množství tramadol hydrochloridu z matricové tablety bylo stanoveno pomocí analytické metody UV/VIS spektroskopie. Vzorek, který obsahoval uvolněnou účinnou látku, byl měřen proti tzv. blanku neboli slepému vzorku. Slepé vzorky byly odebírány ve stejných časových intervalech jako vzorky s účinnou látkou. Hodnota absorbance byla odečítána metodou fixní vlnové délky při 271 nm s tříbodovou korekcí pozadí (244 a 300 nm). Platnost Lambert-Beerova zákona ve studovaném koncentračním rozmezí byla ověřena. Následně byla koncentrace tramadol hydrochloridu přepočítána na základě kalibrační přímky. Získané závislosti koncentrace-čas byly matematicky vyhodnoceny.

2.7.1. Kalibrační přímka pro TH v kyselém prostředí pH = 1,2

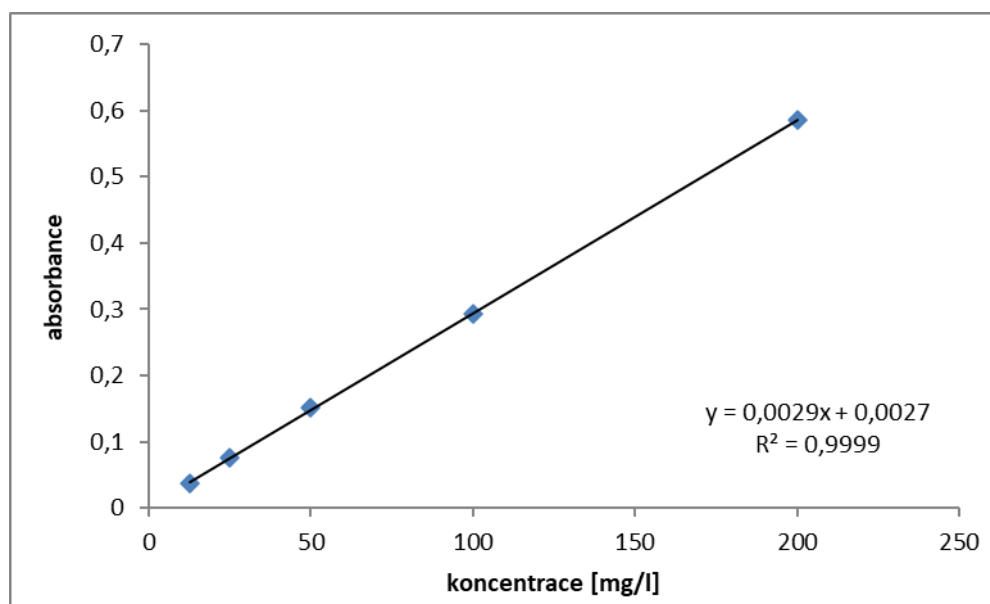
Kalibrační přímka byla měřena pomocí zásobního roztoku, který byl připraven navážením 5 mg tramadol hydrochloridu. Ten byl kvantitativně převeden do baňky o objemu 100 ml a následně byla baňka doplněna po rysku disolučním médiem o pH = 1,2. Roztok tak měl koncentraci 5 mg/100 ml. Z něj bylo dvojkovým ředěním připraveno dalších 5 roztoků. Celkem kalibrační řada měla tedy 6 vzorků (vždy s poloviční koncentrací), které byly UV/VIS spektrometricky proměřeny při vlnové délce 271 nm. Pro měření vzorků byla použita 5 mm kyveta. Z naměřených hodnot byla následně sestavena kalibrační přímka (viz obr. č. 25). Z grafu byla získána regresní rovnice, pomocí které bylo přepočítáváno uvolněné množství tramadol hydrochloridu.



Obrázek 25: Kalibrační přímka (pH = 1,2 – bez alkoholu) – závislost absorpance na koncentraci TH

2.7.2. Kalibrační přímka pro TH v kyselém médiu pH = 1,2 s obsahem 40 obj. % alkoholu

Postup pro kalibraci v médiu s obsahem alkoholu byl obdobný jako pro kalibraci v kyselém médiu o pH = 1,2. Koncentrace zásobního roztoku byla 20 mg/ 100 ml s ohledem na očekávané uvolněné množství TH. Roztoky byly doplňovány médiem s obsahem 40% ethanolu. Z naměřených hodnot byla sestavena kalibrační přímka (viz obr. č. 26). Následně byla lineární regresi získána rovnice kalibrační přímky, která byla použita k dalším výpočtům.



Obrázek 26: Kalibrační přímka (40% alkohol) - závislost absorbance na koncentraci TH

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

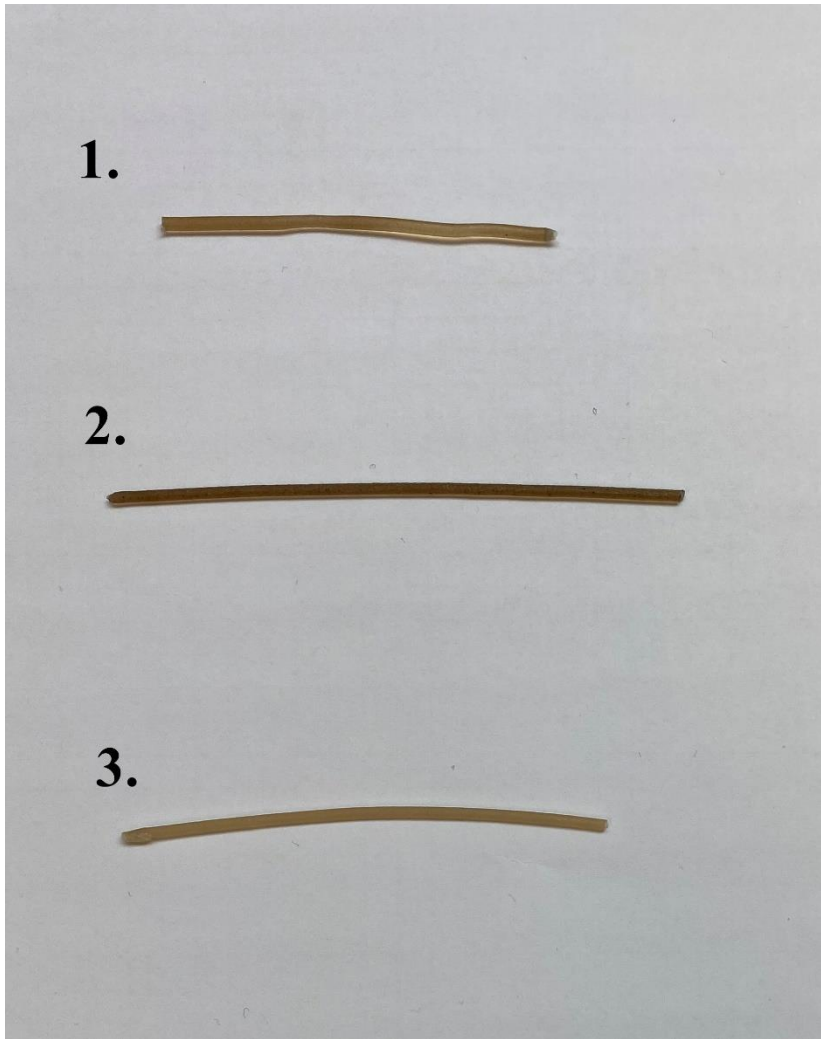
3.1. Extruze vlákna

Výroba vlákna je složitý proces, často s nejistými výsledky. Když už se podaří vlákno vyrobit na extrudéru, nemusí vykazovat pozitivní výsledek při zavedení do 3D tiskárny. Nejlepší výsledky přinesl čistý Affinisol™ HPMC HME 15 LV. Má dobré mechanické vlastnosti a nelepí se při zpracování při vyšších teplotách (ani v extrudéru, ani při zavedení do 3D tiskárny, kde se taví podruhé).

Dále bylo vyrobeno vlákno ze směsi Affinisol™ HPMC HME 15 LV a Kollidon® 12 PF. Po extruzi měl filament prokazatelné dobré vlastnosti k dalšímu zpracování vlákna na 3D tiskárně. Nelámal se a při extruzi se směs dobře tavila a procházela tryskou. Kvůli časové tísní a různým omezením, které způsobila pandemie Covidu-19, ale nebylo vlákno zpracováno na 3D tiskárně a nemohlo tak být použito jako další varianta potahu matricových tablet. Možnosti pro potahování tímto směsným vláknem s ohledem na potlačení alcohol-induced dose dumping efektu tak nebylo možno vyhodnotit.

Na obrázku č. 27 jsou vyobrazena finální vlákna. Vlákno č. 1 je vyrobeno z čistého Affinisolu™ HPMC HME 15 LV, při teplotě 174 °C. Vlákno č. 2 je vyrobeno z Affinisolu™ HPMC HME 100 LV při teplotě 195 °C. U vlákna č. 2 vyšší provozní teplota způsobovala degradaci (vlákno se pálilo a bylo hrubé nevhodné do 3D tiskárny) a byly přítomné nečistoty (rez ze šroubu extrudéru). Toto vlákno je oproti vlákně č. 1 výrazně tmavší.

Vlákno č. 3 je vyrobeno z 80 % Affinisolu™ HPMC HME 15 LV, z 10 % Kollidonu® 12 PF a z 10 % lubrikantu Lubritose Mannitol. Toto vlákno bylo extrudováno při teplotě cca 140 °C, bylo dobře protavené, pružné a dobře se dalo zavést do 3D tiskárny.



Obrázek 27: Ukázky vláken připravených extruzí čistého AffinisoluTM 15LV (1), čistého AffinisoluTM 100 LV (2), směsi z 80 % AffinisoluTM 15 LV, 10 % Kollidonu[®] 12 PF a 10 % Lubritose Mannitol

3.2. Vyhodnocení disolučních profilů

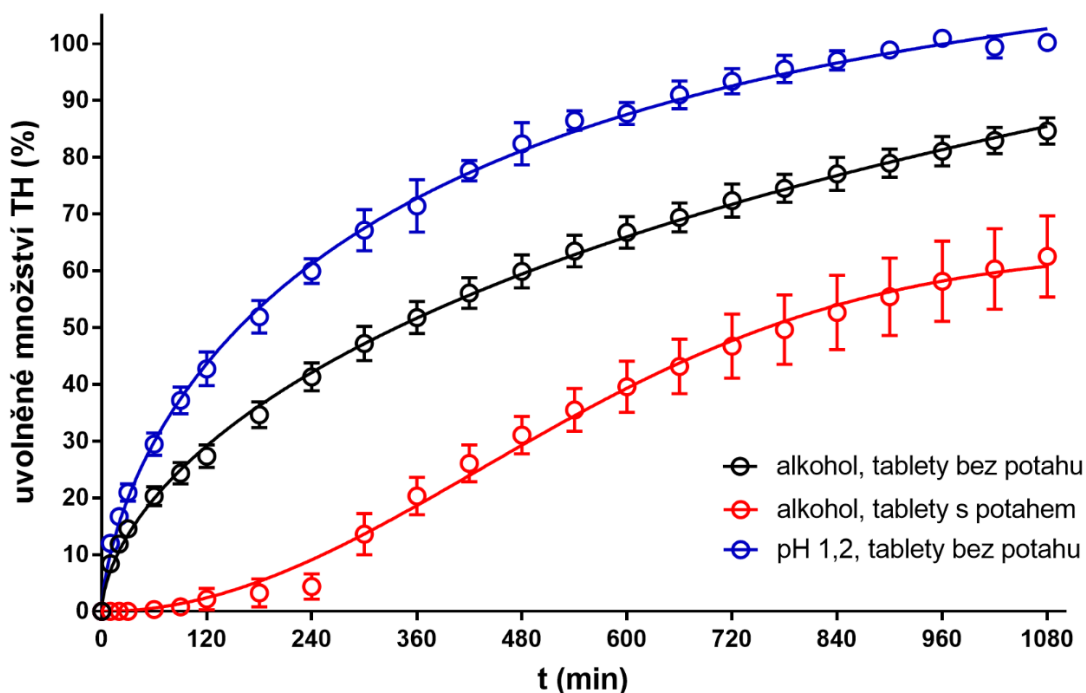
Pomocí naměřených dat (hodnoty absorbance přepočítané na koncentraci) byly získány disoluční profily, které byly následně kvantitativně vyhodnoceny pomocí kinetických modelů I. řádu a pomocí statistického modelu Weibull (rovnice č. 9 a 10). V tabulkách č. 4 – 10 jsou uvedeny jednotlivé parametry regresní analýzy. V grafech na obrázcích č. 28, 30, 31 je znázorněno uvolněné množství účinné látky tramadol hydrochloridu v závislosti na čase.

Model I. řádu:
$$A_{t(l)} = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t}) \quad (9)$$

Weibull model:
$$A = A_0 - A_0 \cdot e^{-(k_w t)^d} \quad (10)$$

3.2.1. Formulace F1

Formulace F1 obsahovala 79 % retardující komponenty Compritol® 888 ATO, 20 % účinné látky tramadol hydrochlorid (TH) a 1 % lubrikantu stearátu hořečnatého. Disoluční test tablet bez potahu byl proveden v kyselém prostředí o pH = 1,2 simulující žaludek (modrá křivka na obr. 28) a v kyselém prostředí s alkoholem (černá křivka na obr. 28). Tablety obalené potahem z Affinisolu™ HPMC HME 15 LV vytištěným metodou 3D tisku byly testovány pouze v médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu (červená křivka na obr. 28).



Obrázek 28: Disoluční profily formulace F1

Tabulka 4: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – F1

Dis. test/Formulace	A ₀ (%)	d	k _w (min ^{-d})
Alkohol/bez potahu	102,2 ± 34,4	0,595 ± 0,030	0,011 ± 0,001
Alkohol/s potahem	63,6 ± 3,2	1,996 ± 0,168	2,75 · 10 ⁻⁶ ± 2,72 · 10 ⁻⁶
pH 1,2/bez potahu	100,6 ± 4,2	0,658 ± 0,022	0,019 ± 0,002

Tabulka 5: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – koeficient determinace – F1

Disoluční test/Formulace	R ²
Alkohol/bez potahu	0,9953
Alkohol/s potahem	0,9792
pH 1,2/bez potahu	0,9961

Při regresní analýze disolučních dat bylo zjištěno, že všem profilům formulace F1 (obr. 28) nejlépe odpovídá statistický model Weibull. Pro disoluční profil nepotahovaných tablet v přítomnosti alkoholu byla získána hodnota $R^2 = 0,9953$, pro profil potahovaných tablet v přítomnosti alkoholu $R^2 = 0,9792$ a pro nepotahované tablety bez přítomnosti alkoholu je $R^2 = 0,9961$. Vysoké hodnoty koeficientu determinace R^2 (viz tabulka č. 5)) potvrzují správnost proložení disolučních profilů výše uvedeným statistickým modelem.

Z grafu na obr. 28 vyplývá, že médium s obsahem 40 obj. % alkoholu výrazně zpomaluje uvolňování účinné látky z matricové tablety (negativní dose dumping efekt). Uvolněné množství TH je v některých odběrových bodech až o 30 % nižší ve srovnání s disolucí v prostředí bez obsahu alkoholu. Je zde tedy patrné, že alkohol inhibuje uvolňování účinné látky z matricové tablety, což dokládají i hodnoty rychlostních konstant (viz tabulka č. 4)

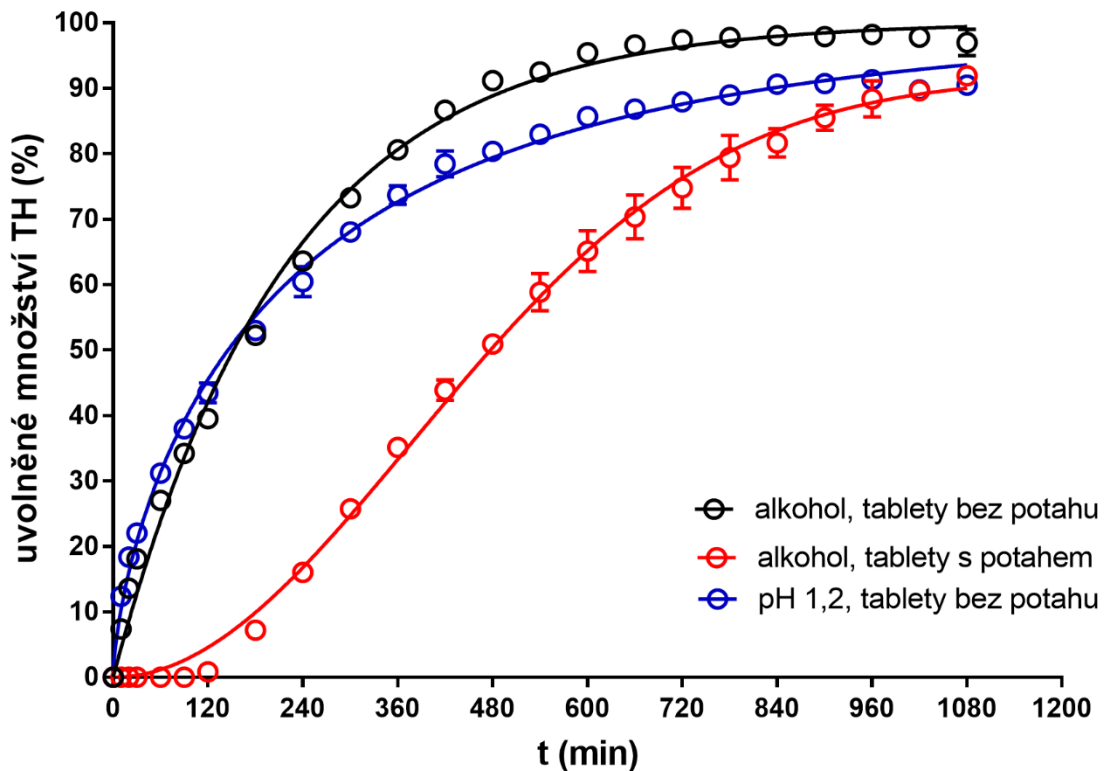
Z disolučního profilu potahovaných tablet F1 (červená křivka na obr. 28) je patrné, že tramadol hydrochlorid se z tablety začal uvolňovat cca po 2 hod disoluce, tedy poté, co byla tableta přesunuta z média s obsahem alkoholu do kyselého média o $\text{pH} = 1,2$. Potah se v alkoholovém médiu zcela rozpustil (viz obr. č. 29). Potah tedy v tomto případě splnil svou funkci a zabránil předčasnému uvolnění účinné látky z matricové tablety, a tedy možnému alcohol-induced dose dumping efektu. Celkové uvolněné množství účinné látky je však nízké (cca 60 % po 18 hod. disoluce), proto by bylo potřeba upravit složení (např. směsné vlákno) a případně strukturu (např. zvýšení porozity) potahu.



Obrázek 29: Původně potahované matricové tablety po disolučním testování – již bez potahu, který se zcela rozpustil v médiu s obsahem 40 obj. % alkoholu

3.2.2. Formulace F2

Formulace F2 obsahovala 59 % lipofilní retardující komponenty Compritol® 888 ATO a 20 % hydrofilního retardantu Methocel™ Premium K4M, 20 % účinné látky tramadol hydrochlorid, a 1 % lubrikantu starátu hořečnatého. Tato formulace byla testována třemi variantami disolučního testu. Nejdříve byl proveden disoluční test nepotahovaných tablet v kyselém médiu o pH = 1,2 (bez přítomnosti alkoholu). Dále byly nepotahované tablety F2 testovány v kyselém médiu s přítomností alkoholu. Třetí variantou byl disoluční test potahovaných tablet (potah z Affinisolu, který byl vytištěn metodou 3D tisku) opět v kyselém médiu o pH = 1,2 s přítomností alkoholu. Na obrázku č. 30 jsou disoluční profily všech 3 variant testování.



Obrázek 30: Disoluční profily formulace F2

Tabulka 6: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – F2

Dis. Test/Formulace	A ₀ (%)	d	k _w (min ^{-d})
Alkohol/s potahem	91,8 ± 1,3	1,979 ± 0,061	3,92 · 10 ⁻⁶ ± 1,41 · 10 ⁻⁶
pH 1,2/bez potahu	99,7 ± 1,9	0,693 ± 0,020	0,022 ± 0,002

Tabulka 7: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – koeficient determinace – F2

Disoluční test/Formulace	R ²
Alkohol/s potahem	0,9970
pH 1,2/bez potahu	0,9967

Tabulka 8: Výsledek regresní analýzy po aplikaci kinetického modelu I. řádu – nepotahované tablety F2 v kyselém prostředí s alkoholem

Dis. test/Formulace	A _∞ (%)	k ₁ (min ⁻¹)	R ²
Alkohol/bez potahu	100,2 ± 0,7	0,0045 ± 0,0001	0,9952

U disolučního testu nepotahovaných tablet bez přítomnosti alkoholu v médiu (modrá křivka na obr. 30) získanému profilu nejlépe vyhovoval model Weibull, kterým byl také disoluční profil proložen ($R^2 = 0,9967$). U varianty testu nepotahovaných tablet v médiu s přítomností alkoholu (černá křivka na obr. 30), profilu nejlépe vyhovoval kinetický model I. řádu ($R^2 = 0,9952$). Pro profil třetí varianty disolučního testu – potahované tablety v médiu s obsahem alkoholu (červená křivka na obr. 30) – je nevhodnějším model opět model Weibull ($R^2 = 0,9970$).

Formulace F2 obsahovala stejné množství retardující komponenty jako formulace F1, ale na rozdíl od F1, zde se jedná o směsnou matici tvořenou lipofilním (59 % Compritol® 888 ATO) i hydrofilním (20 % MethocelTM Premium K4M) retardantem.

Jak je patrné z obr. 30, účinná látka se uvolnila rychleji než z formulace F1. Zatímco u formulace F1 se u testování nepotahované tablety v kyselém médiu bez přítomnosti alkoholu uvolnila účinná látka po 960 minutách, u této formulace se účinná látka dostala téměř

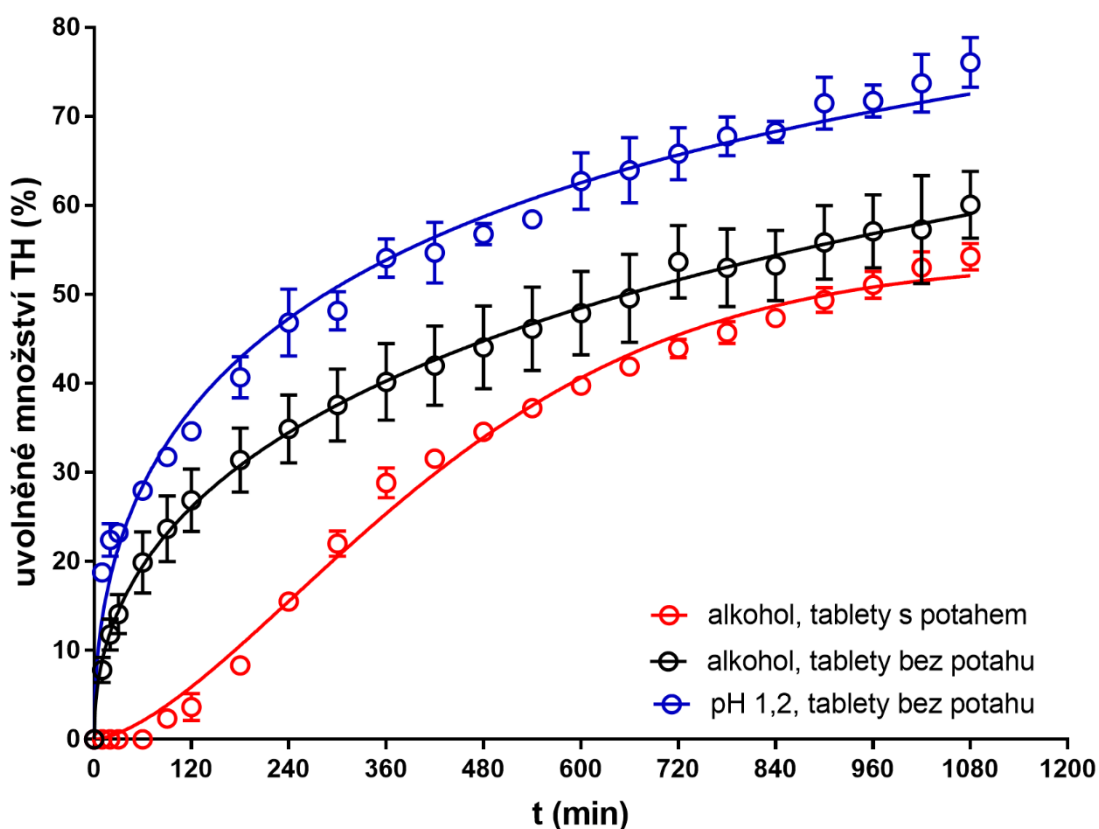
k maximu již po cca 840 minutách. U varianty testování v kyselém prostředí s přítomností alkoholu a bez potažení tablety se účinná látka u formulace F2 uvolnila cca po 600 minutách, u formulace F1 se ani po 1080 minutách neuvolnil celý obsah účinné látky. U testování potahovaných tablet v kyselém prostředí s přítomností alkoholu se účinná látka uvolnila cca z 90 % po 1080 minutách. Z výše uvedeného vyplývá, že nahrazení 20 % lipofilního retardantu retardantem hydrofilním (MethocelTM Premium K4M) urychluje uvolňování účinné látky tramadol hydrochloridu z matricové tablety.

Z grafu na obr. č. 30 je dále patrné, že formulace bez potahu se na začátku disolučního testu chovaly obdobně v kyselém médiu i v médiu s obsahem alkoholu (modrá a černá křivka na obr. č. 30). U testu v médiu s alkoholem, po přehození tablet do kyselého média o pH = 1,2 bez alkoholu (po 2 hod. testu) došlo k rychlejšímu uvolňování tramadol hydrochloridu z matricové tablety. Vlivem alkoholu patrně došlo k narušení mechanismu prodlouženého uvolňování – u varianty s alkoholem se účinná látka uvolnila téměř zcela po cca 600 minutách, zatímco u varianty bez přítomnosti alkoholu se uvolnění účinné látky k maximu blížilo cca okolo 840 minut.

Opět je zde vidět efekt potahu tablety. V prvních 120 minutách (alkoholové médium), se účinná látka neuvolnila téměř vůbec. Začala se uvolňovat až po přehození do čistého kyselého média bez přítomnosti alkoholu. Po 1080 minutách došlo k cca 85 % uvolnění množství TH. I v této formulaci potah splnil svou funkci a zabránil nežádoucímu rychlému uvolnění tramadol hydrochloridu z matricové tablety v přítomnost alkoholu.

3.2.3. Formulace F3

Formulace F3 obsahovala 59 % retardující komponenty Compritol® 888 ATO, 20 % účinné látky tramadol hydrochloridu, 20 % Kollidonu® SR a 1 % steáratu hořečnatého. Jedná se opět o hydrofilně-lipofilní matrici. I tato formulace byla studována ve třech variantách disolučního testu – nepotahované tablety v kyselém médiu bez alkoholu a v kyselém médiu s přítomností alkoholu, a následně potahované tablety (potah z Affinisolu vyrobený metodou 3D tisku) v kyselém médiu s obsahem alkoholu. Na obr. č. 31 jsou uvedeny získané disoluční profily vyhodnocené pomocí modelu Weibull. Výsledky regresní analýzy jsou uvedeny v tabulce č. 9 a 10.



Obrázek 31: Disoluční profily formulace F3

Tabulka 9: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – F3

Dis. test/Formulace	A ₀ (%)	d	k _w (min ^{-d})
Alkohol/bez potahu	112,0 ± 48,1	0,472 ± 0,060	0,028 ± 0,007
Alkohol/s potahem	53,7 ± 1,2	1,550 ± 0,070	6,97 · 10 ⁻⁵ ± 2,77 · 10 ⁻⁵
pH 1,2/bez potahu	100,0 ± -	0,467 ± 0,014	0,049 ± 0,004

Tabulka 10: Výsledek regresní analýzy po aplikaci modelu Weibull – koeficient determinace – F3

Disoluční test/Formulace	R ²
Alkohol/bez potahu	0,9733
Alkohol/s potahem	0,9934
pH 1,2/bez potahu	0,9818

Z grafu na obr. č. 31 je patrné, že přítomnost alkoholu v disolučním médiu výrazně zpomaluje uvolňování tramadol hydrochloridu z nepotahovaných tablet této hydrofilně-lipofilní formulace. Po 18 hod. disolučního testu se uvolnilo cca o 20 % účinné látky méně ve srovnání s testem v médiu bez alkoholu (negativní dose dumping efekt). Nižší rychlost uvolňování léčiva je zřejmá i z hodnot rychlostních konstant (viz tabulka č. 9).

I u této formulace byl prokázán efekt potahu z Affinisolu na uvolňování účinné látky z matricové tablety v přítomnosti alkoholu. Účinná látka se začala uvolňovat až v kyselém médiu, již bez přítomnosti alkoholu. Po 1080 minutách se z potažené tablety uvolnilo cca 50 % účinné látky, což je nevýhodné z hlediska terapeutického i ekonomického. Vzhledem k nízkému uvolněnému množství léčiva by stejně jako u formulace F1 bylo vhodné upravit složení (např. směsné vlákno) a případně strukturu (např. zvýšení porozity) potahu, což by umožnilo dosažení požadovaného disolučního profilu.

4. ZÁVĚR

Cílem této diplomové práce bylo provést studii potenciálu 3D tisku k potlačení alcohol-induced dose dumping efektu matricových tablet s účinnou látkou tramadol hydrochlorid. V rámci této studie byly připraveny 3 formulace tablet – jedna formulace lipofilní (F1) a dvě formulace hydrofilně-lipofilní (F2 a F3). Tablety byly připravovány metodou přímého lisování. Od každé formulace byly připraveny tablety bez potahu a s potahem zhotoveným z Affinisolu™ pomocí 3D tisku. Vlákno z Affinisolu™ bylo v rámci této diplomové práce připraveno extruzí, proces extruze byl optimalizován. Takto připravené vlákno bylo zavedeno do 3D tiskárny a pomocí počítačového softwaru byla připravena „šablona“, díky které byla následně tableta potažena. U všech připravených tablet byl proveden disoluční test. Nepotahované tablety byly testovány v kyselém médiu o pH 1,2 (simulace prostředí žaludku) a v kyselém médiu o pH 1,2 s obsahem alkoholu (40 obj. %). Potahované tablety byly testovány pouze v kyselém médiu, které obsahovalo alkohol. U těchto testů první dvě hodiny probíhal test v alkoholovém prostředí, následně byly tablety vloženy do kyselého média o pH = 1,2.

Disoluční testování bylo prováděno dle Českého lékopisu, test probíhal po dobu 1080 minut (18 hodin). Uvolněné množství účinné látky tramadol hydrochlorid z matricové tablety bylo stanovováno pomocí UV/VIS spektrometrie. Ze získaných dat byly sestaveny disoluční profily, které byly vyhodnoceny pomocí odpovídajících matematických modelů (kinetický model I. řádu, statistický model Weibull). U většiny získaných disolučních profilů lépe vyhovoval model Weibull ve srovnání s kinetickým modelem I. řádu. Na základě disolučních profilů a získaných parametrů regresní analýzy byl vyhodnocen efekt potahu tablety na alcohol-induced dose dumping efekt.

Bylo zjištěno, že přítomnost alkoholu v disolučním médiu u formulací F1 (lipofilní na bázi Compritolu® 888 ATO) a F3 (hydrofilně-lipofilní na bázi Compritolu® 888 ATO a Kollidonu® SR) způsobuje zpomalení uvolňování účinné látky – negativní alcohol-induced dose dumping efekt. U formulace F2 (hydrofilně-lipofilní na bázi Compritolu® 888 ATO a Methocel™ Premium K4M) byl potvrzen mírný pozitivní alcohol-induced dose dumping efekt. Studie ukázala, že u všech připravených formulací je možné potlačit vliv alkoholu potahováním tablet metodou 3D tisku. U všech potahovaných tablet se účinná látka tramadol

hydrochlorid v kyselém médiu za přítomnosti alkoholu neuvolňovala. Účinná látka se z matricové tablety začala uvolňovat až po přehození tablet do čistého kyselého média bez obsahu alkoholu, kde docházelo k postupnému rozpouštění potahu. U potahovaných tablet formulace F2 bylo celkové uvolněné množství TH po 18 hod. testu srovnatelné s tabletami nepotahovanými, ale potah způsobil snížení rychlosti uvolňování léčiva v první fázi disolučního testu.

U všech studovaných matricových tablet tak byl prokázán potenciál 3D tisku pro potlačení alcohol-induced dose dumping efektu. Vzhledem k nízkému uvolněnému množství léčiva z potahovaných tablet formulace F1 a F3 by bylo vhodné v rámci dalších studií upravit u těchto tablet složení potahu a případně i strukturu potahu, což by umožnilo dosažení požadovaného disolučního profilu.

5. SEZNAM ZDROJŮ

- 1) HUGHES, K., GRAY, A., ASGARZADEH, F., ROSIAUX, Y., HEBESTREIT, J., P., FRIEBE, T., P., FAHAM, A., YUNIS, M., Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations. *Pharmaceutical Technology* [online]. 2015, 2. 10. 2015, **38**(10), 40-46 [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <https://www.pharmtech.com/view/aceto-acquires-islechem>
- 2) TRAYNOR, M. J., BROWN, M., B., PANNALA, A., BECK, P., MARTIN, G., P., Influence of Alcohol on the Release of Tramadol from 24-h Controlled-Release Formulations During In Vitro Dissolution Experiments. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2008, **34**(8), 885-889 [cit. 2020-12-30]. ISSN 0363-9045. Dostupné z: [doi:10.1080/03639040801929240, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18618305/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18618305/)
- 3) TSINTAVI, E., REKKAS, D. M., BETTINI, R. Partial tablet coating by 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2020, **581** [cit. 2020-11-19]. ISSN 03785173. Dostupné z: [doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119298, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320302829](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320302829)
- 4) RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia* [online]. 2007, **2007**(2), 5 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/6-H-hD.magarticle.aspx>
- 5) DVOŘÁČKOVÁ, K.; Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. *Chemické listy* [online]. 2009, 2009, **2009**(103), 66-72 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: http://chemicke-listy.cz/docs/full/2009_01_66-72.pdf
- 6) RABIŠKOVÁ, M.; FRIČOVÁ V.; Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Solen* [online]. 2008, **4**(4), 186-190 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/lek-200804-0009_Peroralni_formy_s_rizenym_uvolnovanim_leciv.php
- 7) DVOŘÁČKOVÁ, K.; BAUTZOVÁ, T.; RABIŠKOVÁ, M. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické listy* [online]. 2011, **2011**(105), 50-54 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_50-54.pdf

- 8) Tematická příloha: Bolest: Analgetický žebříček WHO oslavil dvacetiny. *Medical Tribune* [online]. 2006, 11 9. 2006, **2006**(28) [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/9304-tematicka-priloha-bolest-analgeticky-zebricek-whooslavil-dvacetiny>
- 9) HAKL, M. Tramadol - nová léková forma s 24hodinovým účinkem. *Remedia* [online]. 2006, 2006, **2006**(4), 2 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2006/4-2006/Tramadol-nova-lekova-forma-s-24hodinovym-ucinkem/e-9o-9S-gF.magarticle.aspx>
- 10) NOSKOVÁ, P. Tramadol v orálně dispergovatelné formě. *Remedia* [online]. 2012, 2012, **2012**(4), 302-304 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2012/4-2012/Tramadol-v-oralne-dispergovatelne-forme/e-1dQ-1kd-1kF.magarticle.aspx>
- 11) HAKL, M.; ŠEVČÍK, P. Opioidní analgetika v léčbě chronické bolesti. *Remedia* [online]. 2012, **2012**(6), 408-411 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Opioidni-analgetika-v-lecbe-chronicke-bolesti/6-F-1oP.magarticle.aspx>
- 12) Tematická příloha: Bolest: Analgetický žebříček WHO oslavil dvacetiny. *Medical Tribune* [online]. 2006, 11 9. 2006, **2006**(28) [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/9304-tematicka-priloha-bolest-analgeticky-zebricek-who-oslavil-dvacetiny>
- 13) ABDELLATEF, H. E. Kinetic spectrophotometric determination of tramadol hydrochloride in pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2002, **29**(5), 835-842 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.1016/S0731-7085(02)00206-6. ISSN 07317085. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708502002066>
- 14) Tramadol hydrochloride. *Sigma-Aldrich* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/42965?lang=en&ion=CZ>
- 15) DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* [online]. 1997, **53**(Supplement 2), 18-24 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.2165/00003495-199700532-00006. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-199700532-00006>
- 16) BAMIGBADE, T.; LANGFORD, R. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain reviews* [online]. 1998, **5**(3), 155-182 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.1191/096813098668122984. ISSN 09681302. Dostupné z: <http://www.portico.org/Portico/article?article=pf1k4stk75>

- 17) SUBEDI, M.; BAJAJ, S.; KUMAR, M. S.; YC M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective [online]. 2019, **111**, 443-451 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.085. ISSN 07533322. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332218373694>
- 18) RABIŠKOVÁ, M. Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia* [online]. 2006, **2006**(4), 427-431 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-formy/Od-Galena-k-lekovym-systemum/6-H-gB.magarticle.aspx>
- 19) RAGHAVENDRA RAO, N. G.; RAJ, K. R. P.; NAYAK, B.S. Review on Matrix Tablet as Sustained Release. *Ijpras* [online]. 2013, **2**(3), 1-17 [cit. 2020-11-19]. ISSN 2277-3657. Dostupné z: <https://ijpras.com/storage/models/article/j2V3PIOXKkEhtpHYfvzWJDXuUhnSGD8fRIN37vOliB5F4w6ozvISSYRE6tRw/review-on-matrix-tablet-as-sustained-release.pdf>
- 20) Modification of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, 2015, , 15-28 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00002-3. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000023>
- 21) RABIŠKOVÁ, M. Pelety - moderní perorální léková forma. *Remedia* [online]. 2006, **2006**(6), 605-608 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-formy/Pelety-moderni-peroralni-lekova-forma/6-H-h8.magarticle.aspx>
- 22) CHAUDHARY, R. S.; PATEL, C.; SEVAK, V.; CHAN, M. Effect of Kollidon VA ® 64 particle size and morphology as directly compressible excipient on tablet compression properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2017, **44**(1), 19-29 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1080/03639045.2017.1371735. ISSN 0363-9045. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2017.1371735>
- 23) NOKHODCHI, A.; RAJA, S.; PATEL, P.; ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts* [online]. 2012, **2**(4), 175-187 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.5681/bi.2012.027. ISSN 2228-5652. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648939/>
- 24) MUHAMMAD, U. G.; BARBARA, R. C. Hydrophilic Matrices for Oral Control Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences* [online]. 2015, **3**(5), 103-109 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.12691/ajps-3-5-1. Dostupné z: <http://pubs.sciepub.com/ajps/3/5/1/>

- 25) *Český lékopis 2009* [online]. Praha: Grada, 2009 [cit. 2019-04-20].
- 26) JIRÁSKOVÁ, J.; ONDREJČEK, P.; WOLASCHKA, T.; ŘEHULA, M.; RABIŠKOVÁ, M. Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy* [online]. 2015, **2015**(109), 34-40 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/14037206-Aplikacni-moznosti-disolucni-metody-s-prutokovou-celou.html>
- 27) GRUBEROVÁ, L.; KRATOCHVÍL, B. Disoluční přístroje pro simulaci in vivo podmínek. *Chemické listy* [online]. 2015, **2015**(109), 908-912 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015_12_908-912.pdf
- 28) LOCHAŘ, V., KOMERSOVÁ, A., MATZICK, K., SLEZÁKOVÁ, B., BARTOŠ, M., MUŽÍKOVÁ, J., HADDOUCHI, S. The effect of alcohol on ionizing and non-ionizing drug release from hydrophilic, lipophilic and dual matrix tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal* [online]. 2020, **28**(2), 187-195 [cit. 2021-03-29]. ISSN 13190164. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jsps.2019.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.020)
- 29) SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2013, **453**(1), 12-24 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.04.044. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313003451>
- 30) SUVAKANTA, D.; PADALA, N. M.; LILAKANTA, N.; PRASANTA, Ch. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Polish Pharmaceutical Society* [online]. 2010, **67**(3), 217-223 [cit. 2019-04-20]. ISSN 0001-6837. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/af23/bccc9e6e51de59badd779b94388271148d70.pdf>
- 31) Mathematical models of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [online]. Elsevier, 2015, 2015, , 63-86 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9. ISBN 9780081000922. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081000922000059>
- 32) KOMERSOVÁ, A.; LOCHAŘ, V.; MYSLÍKOVÁ, K.; MUŽÍKOVÁ, J.; BARTOŠ, M. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2016, **95**, 36-45 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.08.002. ISSN 09280987. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098716302913>

- 33) COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2001, **13**(2), 123-133 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1. ISSN 09280987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098701000951>
- 34) Kollidon® SR. *BASF* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollidon-SR.html>
- 35) FUSSENEGGER, B. Kollidon® SR: A polyvinyl acetate based excipient for DC sustained-release oral dosage forms. *ResearchGate* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/240634792_KollidonR_SR_A_polyvinyl_acetate_based_excipient_for_DC_sustained-release_oral_dosage_forms
- 36) SONG, S., H., CHAE, B., R., SOHN, S., I., et al. Formulation of controlled-release pelubiprofen tablet using Kollidon® SR. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, **511**(2), 864-875 [cit. 2020-12-29]. ISSN 03785173. Dostupné z: [doi:10.1016/j.ijpharm.2016.07.074, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316307244](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316307244)
- 37) PVP (polyvinylpyrrolidon). In: *BASF* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://pharmaceutical.basf.com/global/en/drug-formulation/products/polyvinylpyrrolidone.html>
- 38) Kollidon® 12 PF. In: *BASF* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://pharmaceutical.basf.com/global/en/drug-formulation/products/kollidon-12-pf.html>
- 39) NANJWADE, B. K.; MHASE, S. R.; MANVI, F.V. Formulation of Extended-Release Metformin Hydrochloride Matrix Tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [online]. 2011, **10**(4), 375-383 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.4314/tjpr.v10i4.2. ISSN 1596-9827. Dostupné z: <http://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/69542>
- 40) WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2010, **75**(1), 1-15 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.01.007. ISSN 09396411. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641110000093>

- 41) KATIKANENI, P. R.; UPADRASHTA S. M.; NEAU, S. H.; MITRA, A. K. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1995, **123**(1), 119-125 [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.1016/0378-5173(95)00060-V. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/037851739500060V>
- 42) Magnesium stearate. *Sigma-Aldrich* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/magnesiumstearate5912455704011?lang=en&ion=CZ>
- 43) AFFINISOL™ HPMC HME 15LV. In: *Pharma Excipients* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.pharmaexcipients.com/product/affinisol-hpmc-hme-15lv/>
- 44) KHATRI, P., KATIKANENI, P., DESAI, D., MINKO, T., Evaluation of Affinisol® HPMC polymers for direct compression process applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2018, **47**, 461-467 [cit. 2020-12-29]. ISSN 17732247. Dostupné z: doi:10.1016/j.jddst.2018.08.018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224718305793>
- 45) ABURAHMA, M., H., BADR-ELDI, S., M. Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals. *Expert Opinion on Drug Delivery* [online]. 2014, 11(12), 1865-1883 [cit. 2021-5-3]. ISSN 1742-5247. Dostupné z: doi:10.1517/17425247.2014.935335, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25152197/>
- 46) PALERMO, E.. What is Laminated Object Manufacturing? *Live Science* [online]. 2013, 9.10.2013 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://www.livescience.com/40310-laminated-object-manufacturing.html>
- 47) Additive Fabrication. *Custompart.net* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.custompartnet.com/wu/additive-fabrication>
- 48) ELBL, J., MUSELÍK, J., FRANC, A. VYUŽITÍ 3D TISKU PŘI PŘÍPRAVĚ A VÝROBĚ LÉKŮ. *Chemické listy* [online]. 2019, 12.10.2018, **2019**(113), 301-306 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/3355>
- 49) KLOSKI, L., W., KLOSKI, N. *Začínáme s 3D tiskem* [online]. Brno: Computer Press, 2017 [cit. 2020-11-19]. ISBN 978-80-251-4876-1.

- 50) KATSTRA, W.E, PALAZZOLO, R. D., ROWE, C.W., GIRITLIOGLU, B., TEUNG, P., CIMA, M.J. Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™. *Journal of Controlled Release* [online]. 2000, **66**(1), 1-9 [cit. 2020-11-19]. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/S0168-3659(99)00225-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10708873/>
- 51) KEREČANINOVÁ, Z. Nekonvenční metody obrábění 10. díl. *Mmspektrum* [online]. 2008, 17.12.2008, (12) [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://www.mmspektrum.com/clanek/nekonvencni-metody-obrabeni-10-dil.html>
- 52) Informace o technologiích 3D tisku. *Easycnc* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.easycnc.cz/inpage/informace-o-technologiich-3d-tisku/>
- 53) Laminated Object Manufacturing (LOM). *Custompart.net* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.custompartnet.com/wu/laminated-object-manufacturing>
- 54) Selective Laser Sintering. *Custompart.net* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.custompartnet.com/wu/selective-laser-sintering>
- 55) Direct Metal Laser Sintering. *Custompart.net* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.custompartnet.com/wu/direct-metal-laser-sintering>
- 56) Stereolithography. *Custompart.net* [online]. [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.custompartnet.com/wu/stereolithography>
- 57) 3D tisk v lékařském inženýrství. *Mmspektrum* [online]. 2018, 11.4.2018, **2018**(4) [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <https://www.mmspektrum.com/clanek/3d-tisk-v-lekarskem-inzenyrstvi.html>
- 58) ProSpon: vývoj, výroba a distribuce nástrojů a implantátů pro ortopedii, chirurgii i traumatologii. *ProSpon* [online]. 2016 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.prospon.cz/o-spolecnosti>
- 59) 3D tisk. *ProSpon* [online]. 2016 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: <http://www.prospon.cz/3d-tisk>

- 60) OKWUOSA, T., C., PEREIRA, B., C., ARAFAT, B., CIESZYNSKA, M., ISREB, A., ALHNAN, M., A. Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy. *Pharmaceutical Research* [online]. 2017, **34**(2), 427-437 [cit. 2020-11-19]. ISSN 0724-8741. Dostupné z: doi:10.1007/s11095-016-2073-3, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943014/>
- 61) SKOWYRA, J., PIETRZAK, K., ALHNAN, M., A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2015, **68**, 11-17 [cit. 2020-11-19]. ISSN 09280987. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejps.2014.11.009, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25460545/>
- 62) KHALED, S., A., BURLEY, J., C., ALEXANDER, M., R., ROBERTS, C., J. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2014, **461**(1-2), 105-111 [cit. 2020-11-19]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2013.11.021, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313010144>