

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Matricové tablety potahované metodou 3D tisku  
Diplomová práce

2021

Jana Macháčková

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

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Jana Macháčková**  
Osobní číslo: **C19559**  
Studijní program: **N1407 Chemie**  
Studijní obor: **Technická fyzikální chemie**  
Téma práce: **Matricové tablety potahované metodou 3D tisku**  
Zadávající katedra: **Katedra fyzikální chemie**

### Zásady pro vypracování

1. Vypracujte stručnou literární rešerši na téma: Potahování matricových tablet.
2. Připravte potahované matricové tablety metodou přímého lisování, potah proveďte metodou 3D tisku.
3. Připravené potahované tablety modifikujte následnou tepelnou úpravou.
4. Proveďte disoluční zkoušku matricových tablet v disolučním médiu o pH 1,2.
5. Na základě experimentálních dat porovnejte vliv způsobu přípravy na disoluční profil tablety.

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

Seznam doporučené literatury:

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

Datum zadání diplomové práce: **26. února 2021**  
Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2021**

L.S.

---

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

---

**prof. Ing. Libor Čapek, 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

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

V Pardubicích dne 18. 7. 2021

Jana Macháčková

## PODĚKOVÁNÍ

Je těžké vložit veškerý vděk do několika řádků textu, ale bylo by zbabělé se o to alespoň nepokusit, když mi po celou dobu studia pomáhalo hledat cestu vpřed tolik skvělých průvodců. Právě jim jsem vděčná za to, že si pro mě ukrojili ze svého času, rezervovali nemálo ze své trpělivosti a nešetřili svými podmětnými myšlenkami.

Zvláštní poděkování patří Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za odborné vedení a možnost realizovat experimentální část práce i v epidemiologicky komplikované situaci spojené s omezením laboratorní činnosti. Jeho postřehy, připomínky a doporučení, se kterými jsem odcházela z konzultací mi umožnily podívat se na věci jinak a dovést tuto práci do finální podoby.

Velmi vděčná jsem také ostatním členům farmakokinetické skupiny, kteří se mnou sdíleli své zkušenosti v laboratoři, zvláště pak Ing. Kevinovi Matzickovi, za pomoc s realizací experimentu, která vyžadovala mimo jiného seznámení s technikou 3D tisku a jeho aplikací na farmaceutické preparáty.

Jsem zavázaná své rodině a přátelům za veškerou podporu a inspirativní podmínky z různých oblastí napříč obory. Velkým přínosem pro mě byly zejména zkušenosti Lukáše Růžičky, DiS., který mi pomohl s osvojením 3D modelování a jeho aplikací v tisku třírozměrných struktur metodou FDM.

## **ANOTACE**

S cílem posoudit vliv přítomnosti obalu vytištěného metodou 3D tisku a následné tepelné úpravy na rychlost uvolňování účinné látky z matricového jádra byly zkoumány 3 různé formulace jader s glycerol dibehenátem připravené metodou přímého lisování. Potažené a tepelně upravené matrice byly podrobeny disoluční zkoušce v disolučním médiu o pH 1,2. Výsledky této zkoušky byly porovnány s výsledky zkoušek na nepotažených a potažených tabletách bez následné tepelné úpravy. Všechna disoluční data byla podrobena matematické analýze a hodnocena jednotlivě i ve vzájemném vztahu. Pro pozorované jevy byla předložena možná vysvětlení.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Potažené tablety, 3D tisk, disoluční testování, tepelná úprava, matricové tablety

## **TITLE**

Matrix tablets coated by 3D printing

## **ANNOTATION**

In order to describe the effect of the presence of a coating printed by 3D printing and the heat treatment of coated tablets on the release rate of the active substance from the matrix core, 3 different core formulations with glyceryl dibehenate prepared by direct compression were investigated. A dissolution test was performed on the coated heat-treated cores and the results were compared with the results of tests performed on uncoated and coated tablets without subsequent heat treatment. All dissolution data were processed in mathematical analysis and evaluated individually and in relation to each other. Possible explanations have been suggested for the results of the dissolution experiment.

## **KEYWORDS**

Coated tablets, 3D printing, dissolution testing, heat treatment, matrix tablets

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ.....	10
SEZNAM TABULEK A GRAFŮ .....	11
SEZNAM VELIČIN, ZNAČEK A ZKRATEK .....	12
ÚVOD .....	13
1. TEORETICKÁ ČÁST .....	17
1.1 Farmaceutický průmysl .....	17
1.2 Léčivo .....	17
1.3 Léčivý přípravek.....	18
1.4 Léková forma.....	18
1.5 Perorální lékové formy .....	18
1.6 Řízené uvolňování léčiva .....	19
1.7 Tablety .....	21
1.8 Matricové tablety.....	22
1.8.1 Polymerní nerozpustné matrice .....	23
1.8.2 Hydrofilní matrice.....	24
1.8.3 Lipofilní matrice .....	25
1.8.4 Směsné matrice .....	26
1.8.5 Vybrané materiály pro formulace matricových tablet.....	26
1.9 Potahované tablety.....	29
1.9.1 Význam potahovaných tablet.....	30
1.9.2 Typy potahovaných tablet.....	31
1.10 Techniky potahování.....	33
1.10.1 Konvenční techniky potahování tablet .....	34
1.10.2 Suché nanášení.....	37
1.11 Disoluční studie .....	45
1.11.1 Disoluční testování .....	46
1.11.2 Disoluční zařízení .....	46
1.11.3 Podmínky disoluce.....	47
1.11.4 Disoluční média .....	48
1.11.5 Teplota .....	48
1.11.6 Míchání .....	48
1.11.7 Průběh disoluční studie.....	49
1.11.8 Analytické nástroje .....	49
1.11.9 Vyhodnocení.....	50

2.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	54
2.1	Laboratorní technika (vybavení) .....	54
2.2	Chemikálie a použité suroviny .....	54
2.3	Software.....	55
2.4	Charakteristika formulací tabletových jader .....	55
2.5	Příprava matricových tablet (jader) .....	57
2.6	Návrh tištěného potahu.....	58
2.7	Implementace potahového modelu.....	60
2.8	Tepelná úprava .....	61
2.9	Příprava disolučního média .....	61
2.10	Provedení disolučních testů .....	62
2.11	Analýza vzorků odebraných v průběhu disoluční zkoušky .....	63
2.12	Vyhodnocování disolučních profilů.....	64
3.	VÝSLEDKY .....	64
3.1	Modely tištěných obalů .....	64
3.2	Realizace tištěného obalu z PVA .....	64
3.3	Tepelná úprava potažených tablet .....	67
3.4	Disoluční data .....	69
3.5	Analýza disolučních profilů .....	72
3.5.1	Disoluční profil formulace BF1 .....	72
3.5.2	Disoluční profil formulace F1b.....	73
3.5.3	Disoluční profil formulace F1.....	75
3.5.4	Disoluční profil formulace BF2.....	77
3.5.5	Disoluční profil formulace F2b.....	79
3.5.6	Disoluční profil formulace F2.....	80
3.5.7	Disoluční profil formulace BF3 .....	82
3.5.8	Disoluční profil formulace F3b.....	83
3.5.9	Disoluční profil formulace F3.....	84
4.	DISKUZE.....	87
	ZÁVĚR .....	98
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	99



## SEZNAM ILUSTRACÍ

Ilustrace 1 - Zpožděné uvolňování	20
Ilustrace 2 - Vliv snižující se rychlosti liberace na koncentraci léčiva v krvi	23
Ilustrace 3 - Liberace účinné látky z polymerní nerozpustné matrice	24
Ilustrace 4 - Liberace účinné látky z hydrofilní matrice	25
Ilustrace 5 - Liberace účinné látky z lipofilní matrice	26
Ilustrace 6 - Strukturní vzorec hydroxypropylmethylcelulózy	27
Ilustrace 7 - Strukturní vzorec glycerol behenátu	28
Ilustrace 8 - Strukturní vzorec polyvinylacetátu	29
Ilustrace 9 - Strukturní vzorec polyvinylpyrrolidonu	29
Ilustrace 10 - Osmoticky řízené uvolňování účinné látky	32
Ilustrace 11 - Uvolňování účinné látky skrze porézní obal	33
Ilustrace 12 - Uvolňování účinné látky z jádra potaženého gastrorezistentním obalem	33
Ilustrace 13 - Dělení technik potahování	34
Ilustrace 14 - Možné uspořádání bubnového zařízení	36
Ilustrace 15 - Fluidní zařízení	37
Ilustrace 16 - Dělení technik suchého nanášení podle principu	38
Ilustrace 17 - Injection molding	40
Ilustrace 18 - Lisovaná jádra připravená pro potažení	58
Ilustrace 19 - Schematické znázornění procesu 3D tisku	59
Ilustrace 20 - Dvoubarevné modely potažené tablety z PLA	59
Ilustrace 21 - Modely potažené tablety - otevřené	60
Ilustrace 22 - Modely potažené tablety - uzavřené	60
Ilustrace 23 - Proces potahování metodou 3D tisku	61
Ilustrace 24 - Zásobní roztoky pro přípravu disolučního média	62
Ilustrace 25 - Disoluční nádoba s košíčkem	62
Ilustrace 26 - 3D tisk malé série potahů v jednom cyklu se špatným uchycením vlákna	65
Ilustrace 27 - Prázdný potah vyhotovený metodou 3D tisku z PVA vlákna	66
Ilustrace 28 - Potahy z PVA s jedním vloženým lisovaným matricovým jádrem	66
Ilustrace 29 - Vady vzniklé v průběhu 3D tisku	67
Ilustrace 30 - Deformace iniciovaná tepelnou úpravou	68
Ilustrace 31 - Potažené tablety procházející tepelnou úpravou	68
Ilustrace 32 - Nepotažená jádra Formulace 1 po ukončení disoluční zkoušky	88
Ilustrace 33 - Potažená jádra řady 2 připravená na disoluční test	91
Ilustrace 34 - Potažená jádra Formulace 2 po disoluční zkoušce	91
Ilustrace 35 - Potažená a tepelně upravená jádra formulace 2 po disoluční zkoušce	91
Ilustrace 36 - Potažená jádra Formulace 3 po disoluční zkoušce kou	93
Ilustrace 37 - Jádra F3b po disoluční zkoušce - bez účinné látky a s účinnou látkou	96

## SEZNAM TABULEK A GRAFŮ

Tabulka 1 - Výrobci zařízení k potahování tablet	15
Tabulka 2 - Druhy tablet	22
Tabulka 3 - Formulace 1 a F1-B	55
Tabulka 4 - Formulace F2 a F2-B	56
Tabulka 5 - Formulace F3 a F3-B	56
Tabulka 6 - Uvolňování účinné látky z formulací řady 1	69
Tabulka 7 - Uvolňování účinné látky z formulací řady 2	70
Tabulka 8 - Uvolňování účinné látky z formulací řady 3	71
Tabulka 9 - Parametry modelů - nepotažené tablety Formulace 1	73
Tabulka 10 - Parametry modelů - potažené tablety Formulace 1	75
Tabulka 11 - Parametry modelů - potažené a tepelně upravené tablety Formulace 1	77
Tabulka 12 - Parametry modelů - nepotažené tablety Formulace 2	78
Tabulka 13 - Parametry modelů - potažené tablety Formulace 2	80
Tabulka 14 - Parametry modelů - potažené a tepelně upravené tablety Formulace 2	81
Tabulka 15 - Parametry modelů - nepotažené tablety Formulace 3	83
Tabulka 16 - Parametry modelů - potažené tablety Formulace 3	84
Tabulka 17 - Parametry nultého řádu - potažené a tepelně upravené tablety Formulace 3	84
Tabulka 18 - Parametry modelů - potažené a tepelně upravené tablety Formulace 3	85
Graf 1 - Zastoupení složek v nepotažených jádrech	57
Graf 2 - Disoluční profil řady BF1 proložený vybranými modely	73
Graf 3 - Disoluční profil řady F1b proložený vybranými modely	74
Graf 4 - Disoluční profil řady F1 proložený vybranými modely	76
Graf 5 - Disoluční profil řady BF2 proložený vybranými modely	78
Graf 6 - Disoluční profil řady F2b proložený vybranými modely	79
Graf 7 - Disoluční profil řady F2 proložený vybranými modely	81
Graf 8 - Disoluční profil řady BF3 proložený vybranými modely	82
Graf 9 - Disoluční profil řady F3b proložený vybranými modely	83
Graf 10 - Disoluční profil řady F3 proložený přímkou	85
Graf 11 - Disoluční profil řady F3 proložený vybranými modely	86
Graf 12 - Porovnání disolučních profilů Formulace 1	87
Graf 13 - Porovnání disolučních profilů Formulace 2	89
Graf 14 - Porovnání disolučních profilů Formulace 3	92
Graf 15 - Porovnání disolučních profilů nepotažených jader	94
Graf 16 - Porovnání disolučních profilů potažených tablet	95
Graf 17 - Porovnání disolučních profilů potažených a tepelně upravených tablet	97

## SEZNAM VELIČIN, ZNAČEK A ZKRATEK

$b$  - parametr rozšířeného Korsmeyer-Peppasova modelu

$c_{M,x}$  - hmotnostní koncentrace účinné látky v disoluční nádobě

$k_0$  - rychlostní konstanta nultého řádu

$k_{KP}$  - konstanta Korsmeyer-Peppasova modelu

$k_w$  - konstanta Weibullova modelu

$M$  - množství uvolňované účinné látky

$M_0$  - množství látky přítomné v disolučním médiu před  $t_0$  podle modelu nultého řádu

$M_{max}$  - parametr, Weibullova modelu, celkové množství látky dostupné pro uvolnění

$M_t$  - množství uvolněné látky ve sledovaném čase

$m_x$  - hmotnost uvolněné účinné látky

$n$  - parametr Korsmeyer-Peppasova modelu

$t$  - čas

$t_0$  - čas počátku disoluce

$T_t$  - parametr Weibullova modelu

$V_x$  - objem disolučního média v disoluční nádobě

$V_z$  - objem disolučního vzorku

$w$  - množství látky uvolněné z preparátu vztažené k celkovému množství obsažené látky

$\beta$  - parametr Weibullova modelu

Formulace 1, Formulace 2 a Formulace 3 - matricová jádra s účinnou látkou

F1-B, F2-B a F3-B – tabletová jádra bez účinné látky

BF1, BF2 a BF3 - řady nepotažených jader

F1b, F2b, F3b - řady potažených jader bez tepelné úpravy

F1, F2 a F3 - řady potažených jader s tepelnou úpravou

FDA – Food and Drug Administration

HME - hot melt extruze, proces vytlačování za horka

HPMC - hydroxypropylmethylcelulóza

PCL - polykaprolakton

PEG - polyethylenglykol

PLA - kyselina polymléčná

PVA - polyvinylalkohol

PVAc - polyvinylacetát

PVP - polyvinylpyrrolidon

SÚKL - Státní ústav pro kontrolu léčiv

## ÚVOD

Nejstarší zmiňovanou pevnou lékovou formou doloženou v historických pramenech jsou prosté prášky, ze kterých byly v pozdější době vytvářeny větší sférické částice označované v českém jazyce jako pilulky. Ty jsou někdy považovány za předchůdce dnes obvyklejších tablet, přestože se obě lékové formy vyvíjely od 19. století souběžně.<sup>[1]</sup> V této době se začaly lisováním z prášků připravovat také tablety. První zařízení určené k formování reprodukovatelných výlisků bylo patentováno už v roce 1843.<sup>[2]</sup> K lisování se později připojily i další techniky výroby, přesto je přímé lisování technikou nadále aktuální.<sup>[1]</sup> Prosté výlisky nevynikají přílišnou mechanickou odolností a problematická může být i jejich stabilita při skladování. Pro účinné látky vybraných vlastností je tato léková forma zcela nevyhovující.<sup>[2,3]</sup>

Potenciál pevných homogenních lékových forem, jako i tablet, může v různých směrech zlepšit nanesení obalové vrstvy. První doklady snahy o potahování pilulek za účelem usnadnit polykání či maskovat jejich chuť je doloženo již ze středověku. Záznam o potahování pilulek pochází například z díla perského polyhistora Abú Bakr Mohammed ibn Zakaríja ar-Rázího řečeného Rhazes. V něm je zmíněno využití slizu ze semen jitrocele indického k potahování pilulek s cílem maskovat jejich chuť.<sup>[1]</sup> Potahování tablet zlatem a stříbrem doložené z pozdější doby je někdy připisováno arabskému lékaři Avicennovi, nicméně první doložená zmínka o tomto postupu pochází až z roku 1626 z knihy *The Golden Fleece*. Text v této publikaci naznačuje, že pilulky potahované vzácnými kovy nebyly v Anglii té doby ničím neobvyklým a v evropské literatuře jsou podobné preparáty zmiňovány ještě do poloviny 20. století.<sup>[4]</sup> Ze středověku pochází dále zmínky o potahování pilulek dalšími kovy i mastkem, který se ve farmaceutické výrobě využívá dosud.<sup>[2]</sup>

Počátky vytváření obalů v podobě, v jaké se s nimi setkáváme dnes, můžeme zařadit do 19. století, ze kterého máme první zmínky o potahování pilulek cukrovými a želatinovými obaly. Zprvu se jednalo o poměrně časově náročné operace, protože obaly byly nanášeny na každou pilulku zvlášť. Vytvořené vrstvy byly navíc nerovnoměrné a produkce nebyla reprodukovatelná.<sup>[1]</sup> Na jejím zrychlení měl zásluhu M. Garnot, který v roce 1838 navrhl zařízení s několika dlouhými hroty pro uchycení pilulek před namáčením. Po nanesení obalu se pilulky ponechaly na hrotech, dokud obal neutuhl. Toto zařízení bylo upraveno v roce 1855 J. Denovialem v Anglii tak, že hroty byly připevněny k jedné podložce. Na každý z nich byla

nabodnuta jedna nepotažená pilulka a celá série připravených preparátů se máčela v potahovacím substrátu naráz.<sup>[5]</sup>

V dražovacích bubnech pro obalování pochutin v cukru nebo čokoládě bylo možné stejně obalit i léčivé preparáty, a to mnohem efektivněji, než jak to umožňovaly starší postupy. V rotujících bubnech vznikaly rovnoměrné cukrové obaly na velkém počtu pilulek zároveň.<sup>[5]</sup> Dražovací zařízení byla pro specifické potřeby farmaceutické produkce optimalizována, nicméně i tak získalo potahování preparátů cukrem na počátku 50. let 19. století silnou konkurenci v podobě potahování filmového. Nový postup nabízel možnost utvářet tenčí obalovou bariéru s různým složením, a navíc významně zkrátil procesní čas.<sup>[1]</sup> Zprvu se pro nanášení filmů zaváděly potahové formulace sestávající z polymerních částic rozptýlených v organických rozpouštědlech. Potahový materiál byl nanášen na pevné částice a díky povaze organických rozpouštědel docházelo k rychlému vysušení nanesené vrstvy. Toto výrazně zkrátilo procesní čas, nicméně od organických rozpouštědel bylo po čase upuštěno s ohledem na jejich toxicitu, hořlavost, environmentální profil a procesní náklady spojené s jejich recyklací. Pozdější utváření filmových potahů se zaměřilo na formulace založené na vodné bázi, přestože u nich bylo třeba optimalizovat odpařování vodné složky.<sup>[1,3]</sup>

Většina filmů je dnes vytvářena nastříkáním roztoku nebo suspenze na potahovaná jádra v potahovacích bubnech nebo fluidních komorách. Příklady vybraných producentů těchto zařízení jsou shrnuty v Tabulce 1. Vstupní suroviny jsou pro oba typy zařízení prakticky identické. Filmotvorná formulace obvykle zahrnuje polymer, změkčovač, barvivo a nosič, který je ve výrobním procesu vysoušen.<sup>[2]</sup> Volba surovin má dopad na vlastnosti vznikajících preparátů a je cestou k utváření léčiv s různými disolučními profily a dalšími specifickými vlastnostmi.<sup>[1,2,6]</sup>

Tabulka 1 - Výrobci zařízení k potahování tablet<sup>[2]</sup>

VÝROBCE	ZAŘÍZENÍ	ZEMĚ	TYP ZAŘÍZENÍ
<b>THOMAS ENGINEERING</b>	Accela cota	USA	potahovací buben
<b>BOSCH PACKAGING TECHNOLOGY</b>	Premier Coater 500	Velká Británie	potahovací buben
<b>FREUND VECTOR</b>	Hi-coaters	USA, Japonsko	potahovací buben
<b>DRIAM ANLAGENBAU GMBH</b>	Driacoater	Německo	potahovací buben
<b>IMA SUSTAIN ABILITY</b>	GS HT-HE-HP	Itálie	potahovací buben
<b>DUMOULIN</b>	IDA	Francie	potahovací buben
<b>LB BOHLE</b>	Film Coater	Německo	potahovací buben
<b>O'HARA TECHNOLOGIES</b>	Labcoat	Kanada	potahovací buben
<b>GEA GROUP AKTIENGESELLSCHAFT</b>	PMA	USA, UK, Švýcarsko	Fluidní
<b>GLATT</b>	GPCG, AGT	Německo, USA, Švýcarsko	Fluidní
<b>FREUND VECTOR</b>	Wurster Accelerator	USA	Fluidní
<b>ROMACO INNOJET</b>	VENTILUS	Německo, Francie, Brazílie	Fluidní

Zejména s cílem zlepšit terapeutické vlastnosti lékových forem začaly na konci 19. století vznikat první gastrorezistentní obaly, které oddalují uvolnění účinné látky v organismu.<sup>[2]</sup> Úplně první obal tohoto typu je připisován německému lékaři Paulovi Unnovi, který v roce 1884 publikoval přípravu pilulek potažených keratinem.<sup>[7,8]</sup> Obal tohoto typu byl patentován o rok později, nicméně enterosolventní přípravky vstoupily ve větší míře na trh až o několik let později. Většina z nich byla založena na použití šelaku.<sup>[1]</sup> V roce 1906 byly ve Velké Británii patentovány tobolky potažené tukem a v následujících letech také první obaly připravené za účasti různých derivátů celulózy.<sup>[1,8]</sup>

Mezi lety 1950 a 1970 přibývala na trhu léčiva s prodlouženým uvolňováním, jejichž formulace zahrnovala vosky a hydrofobní polymery. Jedny z prvních kapslí s prodlouženým uvolňováním představila společnost Smith Kline & French pod názvem Spansule® v roce 1952.<sup>[9]</sup> V roce 1964 navrhli Judah Folkman a David Long použití silikonových

implantátů pro prodloužené lokální uvolňování účinné látky. Jejich práce měla ohlas a otevřela další kapitolu ve vývoji lékových forem.<sup>[10]</sup>

Ke konci 20. století se vývoj pevných lékových forem s řízeným uvolňováním účinné látky těšil velké pozornosti. Počet patentů v této oblasti farmacie stoupl v roce 2005 oproti roku 2004 dokonce dvakrát a rostl i v dalších letech.<sup>[2]</sup> Mezi patenty byly i různé formulace matricových tablet a tablety s početnými typy potahů.<sup>[11]</sup> První filmem potahovaná tableta od společnosti Abbott Laboratories přišla na trh v roce 1954.<sup>[12]</sup> V této době začaly na trh pronikat také první matricové tablety. Jejich potenciál v oblasti řízené liberace se rozvíjí dodnes v závislosti na surovinách dostupných pro orální podání.<sup>[13]</sup> První perorálně podávaný přípravek s osmoticky řízeným uvolňováním účinné látky z potahované tablety představila v roce 1974 společnost Alza pod ochrannou známkou OROS®.<sup>[9]</sup>

V posledních letech je poptávka po bezrozpouštědlových technologiích, které by umožnily připravit potahy i pro látky citlivé na přítomnost rozpouštědel nebo snížily riziko mikrobiální kontaminace a náklady na výrobu v porovnání s konvenčními technikami.<sup>[12]</sup> Dosud bylo navrženo několik technik vesměs vycházejících z postupů ve farmaceutickém průmyslu již zavedených. Patří mezi ně lisování, jehož hlavními přednostmi je nízká procesní teplota a dostupnost prověřeným materiálům, i techniky příbuzné filmovému potahování, v nichž je namísto roztoku/suspenze nastříkována na pevná jádra tavenina obalového polymeru nebo naprašovány drobné polymerní částice.<sup>[14,15]</sup> Z plastikářského průmyslu byly přejaty technologie vstřikování, vytlačování za horka a fotopolymerace, která není sice dostupná pro mnoho farmaceutických polymerů, ale lze jí potahovat substrát i při nízkých teplotách.<sup>[16]</sup>

Velkému zájmu se v posledních letech těší 3D tisk. Tato metoda zahrnuje řadu různých technik, z nichž nejedna našla uplatnění i v oblasti farmacie a lze ji využít k přípravě tablet i jejich potahování.<sup>[17]</sup> První léčivo připravené metodou 3D tisku bylo schváleno pro uvedení na trh již v roce 2015 pod ochrannou známkou Spritam®.<sup>[2,9,18]</sup>

Cílem této práce je vytvořit potah pro lisované matricové tablety metodou 3D tisku, potažené matrice tepelně upravit a provést disoluční zkoušku v disolučním médiu s nízkým pH pro porovnání liberace účinné látky z nepotažených matric, potažených tepelně upravených preparátů a potažených preparátů bez tepelné úpravy.



# 1. TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 Farmaceutický průmysl

Farmaceutický průmysl patří mezi dynamicky se rozvíjející průmyslová odvětví. Zabývá se výrobou léčiv a léčivých přípravků a jeho aktivita je významně svázána s výzkumnou činností. Jedná se o odvětví s významným dopadem na kvalitu lidského života. Ve většině světa je jeho činnost podřízena státním autoritám. Touto autoritou je v České republice Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), který je podřízen ministerstvu zdravotnictví.<sup>[19]</sup>

Cílem státního dozoru je minimalizovat rizika spojená s užíváním léčiv. Všechny léky, které se dostanou na trh musí být registrované, přičemž jejich registrace je podmíněna splněním řady požadavků. Těm musí dostát nejen obsažená účinná látka, ale i ostatní použité suroviny, výrobní prostory a postupy. Lék musí přinášet vyšší terapeutický, diagnostický nebo preventivní přínos, než jaká je míra rizika spojená s jeho užitím.<sup>[20]</sup>

Státní dohled nad léčivem jeho registrací nekončí. Léčivo je monitorováno i posléze a případný výskyt nežádoucích účinků může vést i k jeho stažení z trhu.<sup>[20]</sup> Protože tato eventualita by mohla znamenat pro farmaceutickou společnost závažný problém, je vývoji léčivého přípravku věnována velká pozornost ve všech jeho fázích.

Není překvapivé, že stejně jako v jiných průmyslových odvětvích, i zde je vyvíjen neustálý tlak na zlepšování stávajících postupů a vývoj nových metod, které by vedly k lepším produktům vytvořeným s co nejnižšími finančními náklady.<sup>[3]</sup>

## 1.2 Léčivo

Za léčivo je považována látka, která může být využita v prevenci, léčbě nebo diagnostice onemocnění. Obecně je to tedy látka schopná vyvolat u medikovaného kýžený, obvykle farmakologický nebo imunologický, efekt. Vymezení samotného pojmu léčivo není však úplně jednoznačné.<sup>[21]</sup>

Z chemického hlediska se může jednat o chemické individuum nebo směs více různých sloučenin. Ty mohou být přírodního i syntetického původu a pro další zpracování se získávají izolací z přírodních surovin nebo postupy chemické syntézy.<sup>[2,21,22]</sup>

### 1.3 Léčivý přípravek

V rámci výrobního procesu se účinná látka spolu s plnivými a dalšími pomocnými látkami zpracovává do konkrétní lékové formy. Vzniká léčivý přípravek definovaných vlastností, který se po adjustaci stává lékem připraveným k distribuci a posléze k aplikaci pacientovi.<sup>[3,20]</sup>

### 1.4 Léková forma

Lékové formy můžeme rozdělit do skupin podle skupenství a dalších fyzikálních a chemických vlastností. Běžné je také užití klasifikace na základě způsobu aplikace.<sup>[20]</sup>

Podle cesty podání rozlišujeme léčivé přípravky podávané parenterálně (intravenózně, intramuskulárně, inhalačně, subkutánně, transdermálně, ...) a enterálně (perorálně či rektálně).<sup>[20]</sup> Způsob podání látky má významný vliv na rychlost nástupu účinku. Zatímco intravenózní podání je obvykle zárukou rychlého nástupu účinku, u oblíbeného perorálního podání je třeba předpokládat určité zpoždění mezi aplikací a dosažením terapeutického efektu. Toto zpoždění je dáno časem potřebným pro přestup léčiva přes řadu bariér uvnitř organismu a v případě pevných lékových forem i časem potřebným k jejímu uvolnění z jejich struktury.<sup>[18]</sup> Pro pacienty mohou být některé typy podání nepříjemné, což vede ke zvýšenému úsilí při hledání alternativních možností dostupných pro aplikaci a optimalizaci stávajících lékových forem, tak aby vyhovovaly kladeným požadavkům.

Vhodnou volbou pomocných látek lze stabilizovat a zároveň chránit účinnou látku před nežádoucími vlivy jako je vzduch a vzdušná vlhkost či záření. V případě perorálně podávaných léčiv může nabývat na významu i ochrana účinné látky při průchodu agresivním prostředím některých pasáží trávicího traktu, má-li dojít k její absorpci až distančně. Z pohledu aplikace zajišťuje správně zvolená léková forma snadné dávkování a v některých případech ovlivňuje také čas a rychlost uvolňování i distribuci účinné látky v těle skrze své fyzikálně-chemické vlastnosti.<sup>[18,20]</sup>

### 1.5 Perorální lékové formy

O perorálně podávané přípravky je velký zájem. Jejich užívání je obvykle snadné a pacient je zvládne sám bez nutnosti asistence zdravotníka.<sup>[1]</sup>

Existují různé typy perorálně podávaných lékových forem, které je možné dělit podle skupenství. Kapalně lékové formy jsou zastoupeny emulzemi a mixturami, což jsou přípravky s charakterem roztoku či suspenze. Mezi pevné lékové formy spadají prášky, tablety, kapsle (tobolky), dražé a různé typy tablet.<sup>[2,20]</sup>

Většina pevných kusových preparátů vzniká ze směsi účinné látky a dalších funkčních komponent. Složení celku udává vlastnosti a chování materiálu při zpracování ve výrobě a jeho obměnou lze ovlivnit i chování léčivého přípravku v podmínkách *in vivo*.<sup>[2]</sup>

Látky doprovázející léčivo v pevných lékových formách dělíme do skupin podle jejich významu. Plní se přidávají za účelem zvětšení vlastního objemu kusového preparátu, který obsahuje jen velmi malé množství účinné látky, než aby jej bylo možné samostatně zpracovat a pohodlně aplikovat. Další pomocné látky pomáhají stabilizovat účinnou látku a brání jejímu rozkladu či nežádoucím přeměnám při skladování, jiné upravují senzorycké vlastnosti. Vhodnými přísadami je možné maskovat nežádoucí chuť či zápach a přidání barviv může pomoci pacientům k lepšímu rozlišení jednotlivých léčivých preparátů.<sup>[20,22]</sup>

Vstupní suroviny a jejich poměr pro výrobu pevných lékových forem mohou být voleny s cílem dosáhnout předem definovaného koncentračního profilu léčiva v tělních tekutinách. Složení lékové formy lze modifikovat tak, aby docházelo k uvolňování účinné látky v předem zvoleném místě trávicího traktu a lze řídit i rychlost liberace.<sup>[13]</sup>

Pevné lékové formy je také možné opatřit ochranným či funkčním obalem. Ochranné obaly brání agresivním šťávám v přístupu k uzavřené látce, k jejímuž uvolnění dochází řízeně v jiné části trávicího traktu. U tobolek může tuto funkci plnit voskový obal, pro kapsle plněné práškem či granulátem je běžný obal želatinový. Místo uvolnění účinné látky je v těchto případech řízeno tloušťkou obalové vrstvy a použitým materiálem.<sup>[20,22]</sup>

## **1.6 Řízené uvolňování léčiva**

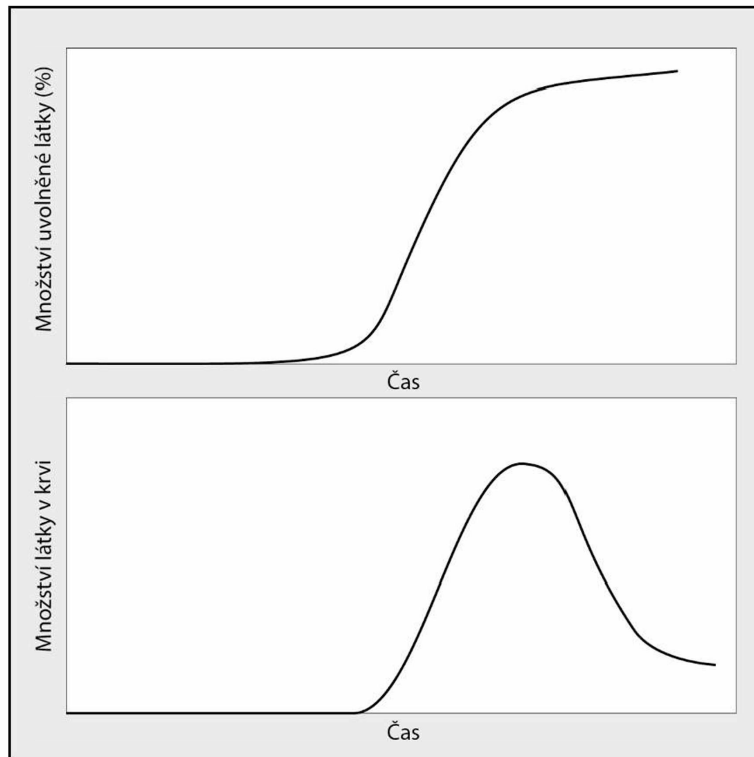
Přestože z pohledu rychlosti nástupu účinku není perorální podání zdaleka nejrychlejší, z pohledu některých indikací může být přestup účinné látky do tělních tekutin stále příliš rychlý. Rychlost nástupu a doba trvání účinku je dána její rozpustností v tělních tekutinách a farmakokinetickými vlastnostmi. Sleduje se absorpce, vazba na bílkoviny krevní plazmy, mechanismus a rychlost metabolizace či eliminace.<sup>[23,24]</sup>

Rychlost nástupu účinku lze řídit zásahem do různých úrovní transportu léčiva z lékové formy do místa účinku. U perorálního podání pevné lékové formy lze obvykle definovat 3 fáze tohoto transportu. Množství látky dostupné pro absorpci přes biomembrány trávicího traktu je řízeno dezintegrací, dezagregací a disolucí.<sup>[24]</sup>

Ve vodě dobře rozpustné hydrofilní látky se v závislosti na svých dalších vlastnostech mohou v trávicím traktu rychle absorbovat. V důsledku toho prudce vzroste jejich koncentrace

v krvi a nástup účinku je tedy rychlý. To může být výhodné například v případě léčiv indikovaných u akutních bolestí, avšak nevýhodné pro ty látky, u kterých potřebujeme z dlouhodobého hlediska udržovat v ideálním případě konstantní plazmatickou koncentraci. Takovými léčivy mohou být například antibiotika, jejichž terapeutický efekt je podmíněn plazmatickou koncentrací ve vymezeném terapeutickém rozmezí.<sup>[18]</sup> U léčiv tohoto typu je nutné redukovat výkyvy plazmatické koncentrace kontinuálním podáváním, dávkováním s vyšší frekvencí nebo upravit lékovou formu tak, aby liberace účinné látky byla pozvolná a trvala delší dobu. Za tímto účelem byly zavedeny přípravky s prodlouženým uvolňováním pracující na různých principech, které budou diskutovány dále.<sup>[13]</sup>

Dalšími typy řízené liberace jsou zpožděné a pulzní uvolňování. Tyto typy jsou na rozdíl od prodlouženého uvolňování diskontinuální.<sup>[13]</sup> Zpožděného uvolňování se využívá u přípravků, kde není žádoucí, aby došlo k uvolnění účinné látky již v prostředí žaludku skrze jeho nestabilitu při nízké hodnotě pH, nebo je-li třeba oddálit působení léčiva z terapeutických důvodů. Účinná látka liberovaná se zpožděním může začít působit například v průběhu noci nebo k ránu, zatímco pacient spí. Tento koncept je výhodný pro podávání léčiv v terapii nočních záchvatů či předčasného probouzení.<sup>[23]</sup>



*Ilustrace 1 - Zpožděné uvolňování*

Pulzní uvolňování umožňuje dosahovat opakovaně terapeutické koncentrace látky v tělních tekutinách po jediném podání léčiva. Tento typ řízeného podání je v porovnání s ostatními vhodný i pro aplikaci látek, na které vzniká tolerance. Může být žádoucí také při podávání látek jako je inzulin, který se v těle za normálních okolností uvolňuje pulzní sekrecí.<sup>[23]</sup>

Možnost řídit uvolňování účinné látky je výhodná s ohledem na frekvenci a čas podávání léčivého přípravku, což je pozitivně vnímáno zejména ze strany pacientů. Redukce ve výkyvech plazmatické koncentrace se odráží ve snížení rizika výskytu nežádoucích účinků.<sup>[23]</sup> Mezi nejvíce žádané formy s řízeným uvolňováním patří modifikované perorální tablety, a to zejména tablety opatřené potahem či formované z materiálů schopných řídit disoluci.

## 1.7 Tablety

Tablety jsou lékovou formou určenou k perorálnímu podání, která může obsahovat jednu nebo i více účinných látek. Některé se polykají celé (případně půlené), jiné rozpouští či dispergují před podáním ve vodě a vybrané přípravky se pro uvolnění účinné látky ponechají volně rozpustit v ústech.<sup>[25]</sup>

Velikost a geometrie tablet jsou variabilní. Obvykle se jedná o válce s malým poměrem výšky k průměru podstavy. Hrany válce mohou být zaoblené a dostupné jsou i preparáty čočkového tvaru. Pokud je možné tablety dělit za účelem podání nižší dávky léčiva, bývají tablety opatřeny dělicí rýhou. Přítomné mohou být také značky či nápisy, které usnadňují jejich identifikaci a rozlišují přípravky mezi sebou navzájem.<sup>[25]</sup>

Tablety se obvykle připravují lisováním z prášků či granulátů. Pro tento typ přípravy jsou charakteristické formulace zahrnující vedle účinné látky také látky pomocné, zejména pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující uvolňování a látky upravující sensorické vlastnosti (barviva, aromatické přísady). Vedle lisování je možné tablety připravovat také extruzí, tavením nebo nově i metodou 3D tisku. První léčivo vyráběné touto metodou se dostalo na trh v roce 2015.<sup>[2,18,25]</sup>

Pro ověření kvality prochází tablety zkouškami, které definuje lékopis v závislosti na jejich druhu. Jedná se zejména o zkoušky obsahové stejnoměrnosti, hmotnostní stejnoměrnosti, rozpadavosti a pro ověření mechanismu uvolňování účinné látky zkoušku disoluční.<sup>[3,25]</sup>

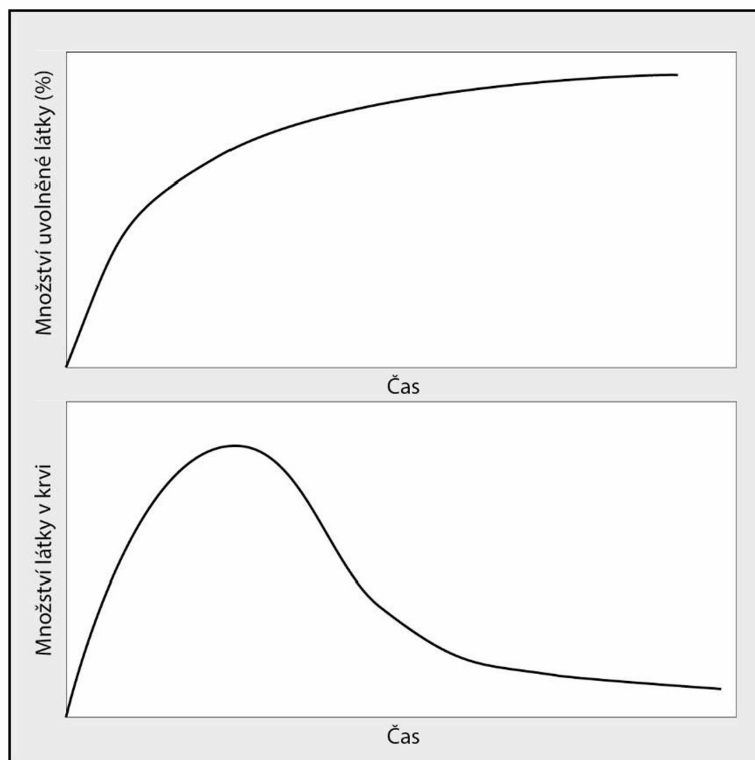
Tabulka 2 - Druhy tablet

<b>DRUHY TABLET PODLE ČESKÉHO LÉKOPISU<sup>[25]</sup></b>
<b>NEOBALENÉ TABLETY</b>
<b>OBALENÉ TABLETY</b>
<b>ŠUMIVÉ TABLETY</b>
<b>TABLETY PRO PŘÍPRAVU ROZTOKU</b>
<b>TABLETY PRO PŘÍPRAVU DISPERZE</b>
<b>ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY</b>
<b>TABLETY S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM</b>
TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM
TABLETY SE ZPOŽDĚNÝM UVOLŇOVÁNÍM
TABLETY S PULZNÍM UVOLŇOVÁNÍM
TABLETY SE ZRYCHLENÝM UVOLŇOVÁNÍM
<b>TABLETY PŮSOBÍCÍ V ÚSTECH</b>
(SUBLINGVÁLNÍ, BUKÁLNÍ, MUKO-ADHEZIVNÍ, ŽVÝKACÍ)

## 1.8 Matricové tablety

V matricových tabletách je účinná látka homogenně dispergována v inertním materiálu a její uvolňování probíhá v závislosti na jeho fyzikálně-chemických vlastnostech.<sup>[18,22,23]</sup> Jedná se o funkční celky, které jsou děleny podle povahy nosiče (vehikula) na hydrofilní, lipofilní a směsné. Vedle zařazení matricových tablet do jedné z těchto tří kategorií není neobvyklé ani vymezení dalších skupin těchto tablet na základě jiných vlastností.<sup>[2,13]</sup>

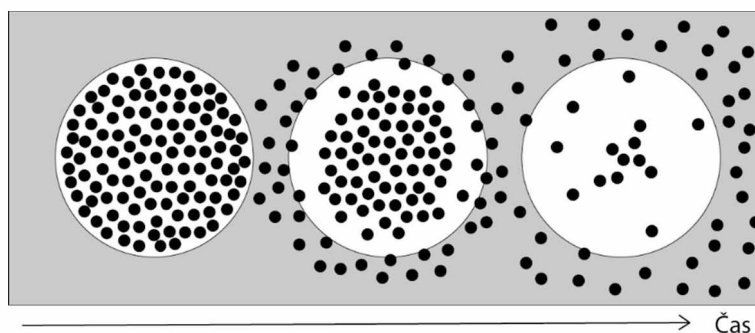
Početné typy matricových tablet přináší širokou škálu možností, jak ovlivnit liberaci léčiv v trávicím traktu. Obecnou nevýhodou všech těchto tablet ovšem zůstává postupné zpomalování rychlosti liberace v čase. Pro řešení tohoto problému byly navrženy změny v geometrii tablet a speciální nosiče z materiálů málo rozpustných při nízkých hodnotách pH.<sup>[13]</sup>



*Ilustrace 2 - Vliv snižující se rychlosti liberace na koncentraci léčiva v krvi*

### **1.8.1 Polymerní nerozpustné matrice**

Do této skupiny matricových tablet spadají tablety s hydrofilními i lipofilními nosiči nerozpustnými ve vodných roztocích připravené přímým lisováním z prášků nebo granulátu. Vstupní surovinu tvoří vedle účinné a nosné pomocné látky také další suroviny upravující její vlastnosti při zpracování a vlastnosti vzniklého produktu. Nerozpustný polymer tvoří skelet tablety, který při průchodu trávicím traktem nemění tvar. Léčivo rovnoměrně dispergované v tomto skeletu je z něho vyluhováno rozpouštědlem vstupujícím do jádra z okolí. Rychlost vyluhování závisí do značné míry na pórovitosti skeletu a rozpustnosti účinné látky. Aby mohla účinná látka skelet opustit, musí být póry vyplněny rozpouštědlem, do kterého látka přejde, než strukturu opustí. Rychlost uvolňování účinné látky se s časem mění v závislosti na tom, jak dlouhá je její cesta skrze tyto póry. Molekuly léčiva lokalizované blízko povrchu se uvolní rychle záhy po umístění tablety do disolučního prostředí. Po vyluhování povrchové oblasti tablety se uvolňování zpomalí v důsledku prodloužení cesty solvatovaných nebo suspendovaných částic účinné látky skrze porézní skelet. Uvolnění je tedy řízeno difuzí. [2,13,23,26]



*Ilustrace 3 - Liberace účinné látky z polymerní nerozpustné matrice*

Nejběžněji jsou nerozpustné matrice zhotovovány z ethylcelulózy nebo jiných nerozpustných polymerů jako jsou polyvinylpyrrolidon, polyakryláty, polyvinylchloridy a další. Pro výrobu jsou vhodné také některé kopolymery, například kationtové kopolymery ethylakrylátu, methylmethakrylátu a chloridu 2-(trimethylammonio)ethylmethakrylátu nabízené na trhu pod obchodním názvem Eudragit® RL a Eudragit® RS.<sup>[1,13,18,27]</sup>

Vyšší rychlost uvolňování lze očekávat u účinných látek s dobrou rozpustností ve vodě, která je v matrici kombinována s hydrofilními pomocnými látkami. Naopak přidání hydrofobních excipientů snižuje smáčivost matrice a uvolňování účinné látky je tak zpomaleno.<sup>[13,18]</sup>

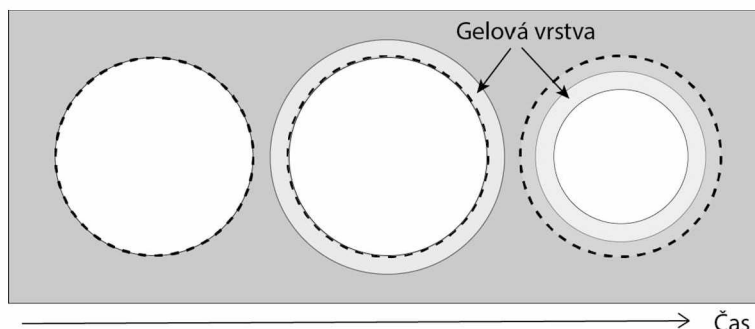
### **1.8.2 Hydrofilní matrice**

Vysoce hydrofilní nosiče při kontaktu s vodným médiem hydratují a v důsledku přijaté vody dochází ke změně objemu matrice. Rozpouštědlo se dostává mezi polymerní řetězce a rozvolňuje jejich strukturu. Hydratovaná vrstva tablety při tomto procesu zvětšuje svou mocnost a stává se bariérou mezi dosud nehydratovaným jádrem matrice a disolučním prostředím.<sup>[18]</sup> Tato bariéra má charakter gelu, a proto je možné setkat se u těchto typů matricových tablet s označením hydrofilní gelové matrice.<sup>[13]</sup>

Rychlost uvolňování účinné látky je u těchto matric řízena rychlostí tvorby gelové vrstvy a jejími fyzikálními vlastnostmi. Protože při počátečním kontaktu matrice s rozpouštědlem není přítomna žádná bariéra, rozpouštědlo proniká do struktury matrice odkud rychle vyluhuje účinnou látku. O této fázi uvolňování lze uvažovat jako o fázi uvolnění nárazové dávky. Rychlost procesu uvolňování se zpomaluje v závislosti na mohutnosti vznikající gelové bariéry, která se po určitém čase ustálí na konstantní tloušťce. Bariéra se postupně přesouvá ke středu matrice, jak se z její vnější vrstvy postupně uvolňují do okolí



její vlastní strukturální prvky. Po etapě objemového růstu, tak nastane etapa pozvolného zmenšování objemu až dojde k úplnému rozpuštění či degradaci matrice.<sup>[13,18]</sup>



*Ilustrace 4 - Liberace účinné látky z hydrofilní matrice*

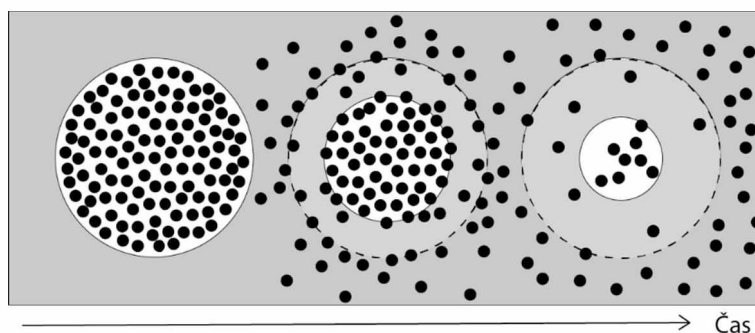
Při formulaci hydrofilních gelových matric je třeba volit takové pomocné látky, aby tvorba hydratované vrstvy byla dostatečně rychlá. Pokud se ještě před vytvořením gelového obalu dostane velké množství rozpouštědla do jádra tablety, lze očekávat jednak příliš rychlé uvolnění účinné látky a hrozí i rozpad její celistvé struktury.<sup>[18]</sup>

Pro tento typ matric jsou vhodné různé vysokomolekulární celulózové deriváty, zejména estery. Nejběžněji se užívá hydroxypropylmethylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, methylcelulóza i jiné. Hydrofilní matrice lze formovat také z vysokomolekulárních polymerů kyseliny akrylové síťovaných s polyalkenylethery cukrů nebo polyalkoholů (karbomery) či povidonu (poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethylen]) sestávající z lineárních řetězců 1-vinyl-2-pyrrolidonu. Z dalších nosných pomocných látek se ve formulacích vyskytují také kyselina alginová, želatina, xantanová guma, karagenan, guma ze semen rohovníku, polysacharid vyráběný deacylací chitinu nazývaný chitosan a synteticky vyráběný polyethylenglykol.<sup>[1,13,18]</sup>

Velká obliba hydrofilních matric je dána možností širokého uplatnění pro špatně i dobře rozpustné účinné látky ve spojení s relativně nízkými výrobními náklady a jednoduchostí výrobního procesu.<sup>[13]</sup>

### **1.8.3 Lipofilní matrice**

Běžné lipofilní matrice mohou být připravovány sprejovým chlazením, termoplastickou granulací i přímým lisováním z práškových směsí. Nosič léčiva je hydrofobní povahy (tuky, vosky) a rychlost uvolňování účinné látky závisí obvykle na rychlosti jeho eroze. Na rychlosti liberace se může do jisté míry podílet také rozpouštění matrice podpořené enzymy trávicího traktu a ve vybraných případech i porozita matricové struktury.<sup>[13,18]</sup>



*Ilustrace 5 - Liberace účinné látky z lipofilní matrice*

Porézní struktura hydrofobní matrice může vznikat sekundárně v disolučním prostředí, pokud je formulace lipofilní matrice obohacena o hydrofilní složku. Ta při kontaktu s vodným prostředím difunduje ze struktury. Vzniklé kanálky se vyplní rozpouštědlem a utvoří tak novou cestu, kterou může účinná látka matici opouštět.<sup>[18]</sup>

Přírodní lipofilní látky jako vosky a tuky jsou sice pro přípravu matic tohoto typu vhodné, nicméně během procesu výroby a skladování v nich může docházet k přeměnám, které mají dopad na vlastnosti produktu. Mastné kyseliny, alkoholy a jejich deriváty, například stearylalkohol, cetylalkohol, glycerolmonostearát a glyceroldibehenát, a jejich přírodní směsi, jako karnaubský nebo montanglykolový vosk tající při vyšších teplotách než je teplota tělesná jsou vhodnými surovinami, pokud jsou podchyceny případné problémy plynoucí z variability surovinového zdroje a změn, které v surovině probíhají během izolace a čištění.<sup>[1,13,23]</sup>

#### **1.8.4 Směsné matrice**

Kombinování materiálů hydrofilní a hydrofobní povahy vede ke vzniku nových typů nosičů vhodných pro aplikace různých léčiv s ohledem na jejich vlastnosti i terapeutické požadavky.<sup>[13]</sup>

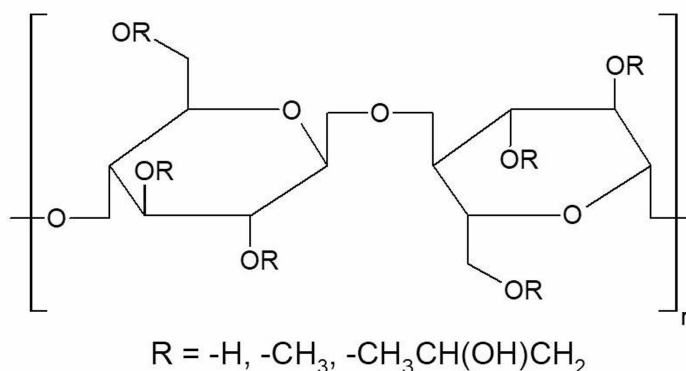
#### **1.8.5 Vybrané materiály pro formulace matricových tablet**

##### **Hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC)**

Tento derivát celulózy je pro farmaceutické aplikace dobře zavedený jako hydrofilní polymer, který při styku s vodou bobtná a vytváří gelovou strukturu. Pro jeho označení je běžně používán zkrácený název hypromelóza či zkratka HPMC.<sup>[1,28]</sup>

Vlastnosti tohoto celulózového derivátu se odvíjí od stupně substituce na monomerních jednotkách glukózy. Na nich jsou v různém poměru vázány methoxy- a hydroxypropoxylové skupiny. Poměr těchto substituentů připadajících na monomerní jednotku je spolu s molekulovou hmotností a dalšími parametry u komerčních produktů obvykle součástí

dokumentace. U produktů řady Methocel™ převažuje zastoupení methoxy skupin nad skupinami hydroxypropoxylovými a produkty jsou podle stupně substituce a vzájemného poměru obou substituentů kategorizovány do tříd označených písmeny E, K, F a J. V jednotlivých třídách jsou však polymery různých molekulových hmotností, a tedy i mírně odlišných materiálových vlastností. Pro potřeby některých nových technologií zaváděných pro lékové formulace je vhodný výše substituovaný derivát celulózy s nižším poměrem methoxy- skupin vůči skupinám hydroxypropoxylovým, dostupný pod označením Affinisol™. Zvýšení substitučního stupně je obecně spojeno s poklesem intermolekulárních sil. Výšesubstituované deriváty mají v důsledku toho obvykle nižší teplotu skleného přechodu, což je výhodné pro snazší zpracování například v procesu hot melt extruze (HME).<sup>[29,30]</sup>



*Ilustrace 6 - Strukturální vzorec hydroxypropylmethylcelulózy*

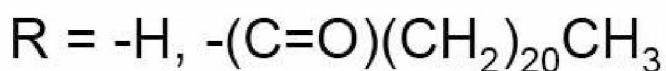
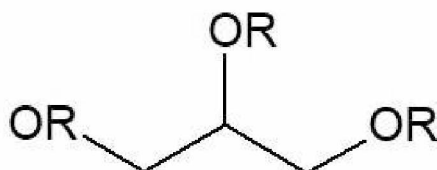
Mechanismus uvolňování účinné látky z matrice založené na HPMC je závislý na rychlosti tvorby gelové vrstvy. Rychlost hydratace a proces bobtnání ovlivňují vazby mezi monomerními jednotkami a viskozita koloidního vodného roztoku, který vzniká rozpuštěním materiálu. Jako excipient lze HPMC zařadit mezi inertní nosiče. Tento derivát celulózy není nosičem náboje a vedle toho je také stabilní v širokém rozmezí pH. Vykazuje resistenci i vůči působení řady enzymů.<sup>[1,28]</sup>

### **Glycerol behenát**

Glycerol behenát komerčně dostupný jako Compritol® 888 ATO, ve kterém dominuje diester (glycerol dibehenát), patří do skupiny lipofilních excipientů. Jedná se o ve vodě nerozpustný ester kyseliny behenové (dokosanové) a glycerolu s teplotou tání mezi 69 a 74 °C.

Jeho aplikace je stejně jako u mnoha dalších lipofilních excipientů zatížena riziky, která plynou z polymorfismu. Glycerol behenát může během zpracování a skladování přecházet mezi různými polymorfními formami a měnit tak své vlastnosti. Dopad tohoto procesu na liberaci

účinné látky je pro optimalizaci přípravy lékových forem z tohoto excipientu studován a charakterizován.



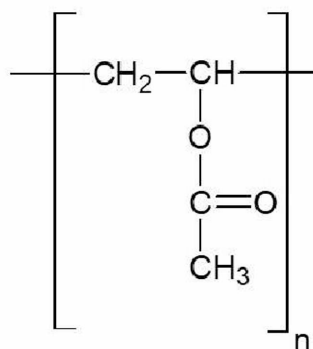
*Ilustrace 7 - Strukturní vzorec glycerol behenátu*

Jako lipofilní excipient odolný erozi se využívá pro přípravu směsných matricových tablet v kombinaci s hydrofilními ve vodě rozpustnými plnivými. Lipofilní složka tvoří nerozpustný skelet tablety, ze kterého je disoluční kapalinou vyluhována hydrofilní složka za vzniku porézní struktury. Účinná látka se uvolňuje z lékové formy difuzí skrze vzniklé kanálky.

Využití nachází tento ester v přípravě granulátů, matricových i potahovaných tablet. Zpracovat jej lze přímým lisováním i v procesu hot melt extruze (HME) a příbuzných technikách.<sup>[31]</sup>

### **Polyvinylacetát (PVAc)**

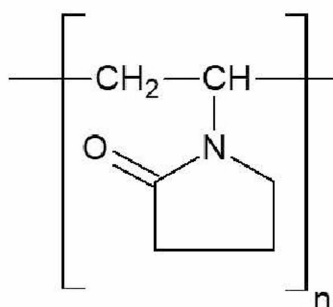
Tento ve vodě nerozpustný homopolymer se pro přípravu orálních lékových forem obvykle zavádí ve směsi. Velmi obvyklé je využití fyzikální směsi PVAc s ve vodě rozpustným polyvinylpyrrolidonem (PVP), která je dostupná pod komerčním označením Kollidon® SR. PVAc je v této směsi zastoupen přibližně 80 %. Téměř celých zbylých 20 % tvoří PVP. Dominantní složky jsou doprovázeny pomocnými látkami zajišťujícími stabilitu produktu. Uvolňování účinné látky z matric připravených z této směsi je nezávislé na pH a je řízeno rozpuštěním ve vodě rozpustného PVP, při kterém vznikají póry v nerozpustném skeletu tvořeném PVAc umožňující liberaci účinné látky uložené v objemové části preparátu.<sup>[28]</sup>



*Ilustrace 8 - Strukturální vzorec polyvinylacetátu*

### **Polyvinylpyrrolidon (PVP)**

Struktura tohoto homopolymeru je tvořena lineárními řetězci 1-vinyl-2-pyrrolidinonových monomerních jednotek. Stupeň polymerace, od kterého se odvíjí také molekulová hmotnost může být různý. PVP se obvykle distribuuje ve formě prášku, který musí být chráněn před vlhkostí, neboť má hygroskopické účinky. Zároveň je rozpustný ve vodě a v lékových formulacích obvykle plní funkci smáčedla. Bylo prokázáno, že má kýžený vliv na uvolňování špatně rozpustných léčiv z pevných lékových forem. Roztoky PVP mohou být také použity k tvorbě potahů a filmů.<sup>[28]</sup>



*Ilustrace 9 - Strukturální vzorec polyvinylpyrrolidonu*

## **1.9 Potahované tablety**

Struktura potahovaných tablet je heterogenní, tvořená jádrem uloženým v jedné nebo více obalových vrstvách. Tyto tablety lze proto nazývat také jako tablety obalované či alternativně tablety dražované v závislosti na charakteru obalové vrstvy. V české literatuře je často užíváno označení obdukety.<sup>[6,25,32]</sup>

Jádro obalované tablety tvoří většinou tabletový výlisek s konvenční geometrií. Obalová vrstva může být tvořena přírodními i syntetickými materiály nebo jejich směsmi. Může,

ale nemusí obsahovat účinnou látku, která se uvolňuje záhy po podání ještě před liberací účinné látky z uzavřeného jádra. Mocnost potahové vrstvy závisí na technice potahování jádra. Může mít charakter tenkého filmu nebo v případě některých obalovaných tablet představovat i desítky procent objemu výsledného preparátu.<sup>[6,25]</sup>

Tvar a velikost obdukety se odvíjí od velikosti jádra vstupujícího do procesu obalování/potahování. V úvahu připadá čoučkovitý, podlouhlý nebo zakulacený tvar. Velikost tablety by měla být uzpůsobena pro polykání vcelku a pro snazší užívání bývá upravena i struktura povrchu tablety. Ten je obvykle hladký a smí být i leštěný a opatřený značkami.<sup>[6,25]</sup>

Účinná látka se většinou uvolňuje z jádra po erozi nebo rozpuštění obalové vrstvy. V případě tablet s účinnou látkou dispergovanou v obalové vrstvě dochází k postupnému uvolňování této látky již v průběhu zmíněných procesů. Pokud je tableta opatřena speciálním typem obalu navrženým tak, aby jí mohlo prostupovat rozpouštědlo i v něm rozpuštěná účinná látka, je uvolňování řízeno permeací skrze tento obal.<sup>[6]</sup> Dalšími úpravami obalové struktury lze vytvářet lékové formy pro dosažení disolučních profilů různých charakteristik.<sup>[1]</sup>

### **1.9.1 Význam potahovaných tablet**

Existuje celá řada důvodů k nanášení obalových vrstev na tabletová jádra. Vedle těch estetických jsou tu také důvody terapeutické a technologické. Obal může mít funkci protektivní a jeho nanesením lze ošetřit některé problémy prostých lisovaných tablet.<sup>[1,6]</sup>

Atraktivita vzhledu obalované tablety může být zvýšena přidáním některého ze schválených barviv do materiálu obalové vrstvy. Za tímto účelem se přidávají do formulace ve vodě rozpustné barevné prášky či nerozpustné pigmenty jako oxid titaničitý nebo oxidy a hydroxidy železa.<sup>[1]</sup> Povrch obalové vrstvy je možné opatřit potiskem pro lepší identifikaci. Kombinace obou prvků (barva, potisk) je vítána zejména pacienty, kteří jsou odkázáni na užívání vícera různých preparátů.<sup>[1,6,13,20]</sup>

Kromě barviv mohou být součástí potahu i aroma a ochucovadla. Obal jakožto bariéra mezi jádrem tablety a prostředím ústní dutiny navíc znemožňuje cítit hořkou či jinak nepříjemnou chuť účinné látky, stejně jako i vnímat její případný zápach.<sup>[6,20]</sup>

Obal chrání vnitřní obsah tablety před vnějšími vlivy, které by mohly zapříčinit rozklad nebo nežádoucí přeměnu účinné látky. Ta musí zůstat stabilní a dostávat se k místu absorpce v takové formě, aby mohla vyvolat požadovaný efekt. Její stabilita může být ohrožena při skladování například kyslíkem či vzdušnou vlhkostí. Látky náchylné k inaktivaci v kyselém

prostředí žaludku lze chránit enterosolventními obaly. Obalové bariéry dělicí přípravek na více strukturních částí umožňují realizovat podání více vzájemně inkompatibilních látek v jedné lékové formě. V ní může jádro nést účinnou látku předurčenou pro zpožděné uvolnění, zatímco v obale může být inkorporována účinná látka pro uvolnění bezprostředně po podání. Tabletu lze bariérami dělit i na více strukturních oddílů pro různé látky.<sup>[6,20,33]</sup>

Vytváření obalových vrstev různé tloušťky a vlastností dává vzniknout řadě modifikací tablet různých se dosahovanými disolučními profily. Obalované tablety jsou běžnými kandidáty do skupiny lékových forem s řízeným uvolňováním účinné látky. Enterosolventní obaly odolné vůči kyselým žaludečním šťávám se využívají k potahování jader s účinnou látkou, která má být absorbována až v tenkém střevě.<sup>[6,13]</sup> Některé typy obalů se v prostředí zažívacího traktu chovají jako polopropustné membrány a řídí rychlost uvolňování účinné látky skrze difuzi. Příkladem takových obalů jsou tenké filmy z ethylcelulózy a dalších ve vodě nerozpustných polymerních látek. Zpomalit liberaci mohou také lipofilní obaly tvořené směsí vosků a tuků či pryskyřicemi.<sup>[1]</sup>

Benefitem přítomnosti obalu je zajištění mechanické odolnosti a stálosti jádra tablety během výrobního procesu, balení i přepravy a skladování. Chrání jádro před oděrem, světlem a může usnadňovat také balení. Povrchová úprava preparátu zlepšuje mobilitu tablety při adjustaci a usnadní také její polykání.<sup>[6,20]</sup>

Kombinací většího počtu obalů různého charakteru lze zajistit optimální ochranu účinné látky a řídit její uvolňování v trávicím traktu na více úrovních. V některých případech je nutné vytvoření vnitřní obalové vrstvy podmíněné možnou interakcí účinné látky s excipienty vnějšího, například enterosolventního, obalu.<sup>[32]</sup>

### **1.9.2 Typy potahovaných tablet**

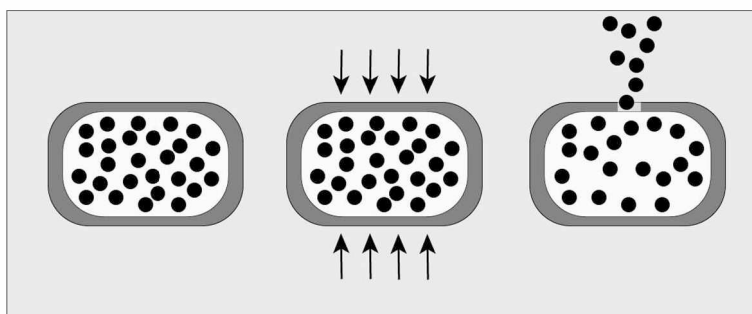
Charakteristické vlastnosti obalovaných tablet se odvíjí od technologie přípravy a složení obalové vrstvy. Ta může vznikat střídavým nanášením vlhčiv a plniv, pokrýváním jádra plnivy suspendovanými ve vlhčivech, nanášením disperzí filmotvorných látek, nalisováním práškové směsi na pevné jádro i dalšími speciálními postupy.<sup>[6]</sup>

Při různých technikách vznikají obalové vrstvy různé mohutnosti. Obaly mohou mít charakter poměrně mocného potahu s hmotností dosahující několik procent hmotnosti tablety jako celku nebo tenkého filmu, jehož vlastní hmotnost a objem jsou v porovnání k hmotnosti a objemu tablety zanedbatelné.<sup>[1,6]</sup>

Podle chování zvoleného obalového materiálu v disolučním médiu můžeme rozdělit obaly na nepropustné, semipermeabilní a permeabilní.<sup>[6]</sup>

Nepropustné obaly jsou nepropustné pro účinnou látku i rozpouštědlo a k uvolnění účinné látky dochází až po prvním kontaktu jádra tablety s disolučním prostředím, ve kterém se obal rozvolní nebo rozpustí. Čas potřebný pro uvolnění účinné látky se řídí tloušťkou a složením obalové vrstvy i vlastnostmi disolučního prostředí (pH, přítomnost enzymů, ...).<sup>[3]</sup>

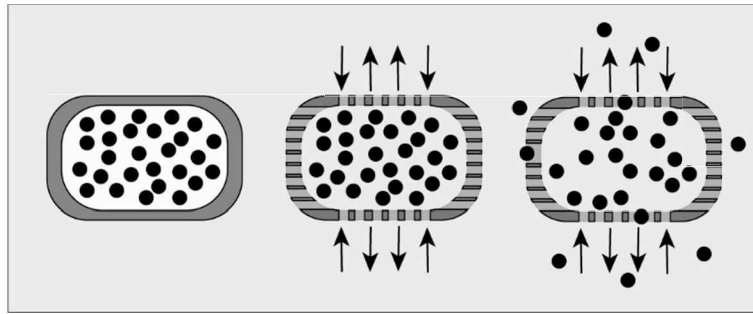
Semipermeabilní obaly jsou propustné pro rozpouštědlo, avšak nepropustné pro účinnou látku. V důsledku toho se v nitru tablety hromadí rozpouštědlo a roste osmotický tlak. Tento tlak řídí uvolňování účinné látky skrze malý otvor v obalové vrstvě. Ten může být vytvořen laserem a jeho průměr je v porovnání s velikostí preparátu malý. Léčivo přechází tímto otvorem z hypertonického prostředí do prostředí s nižším osmotickým tlakem, zatímco rozpouštědlo putuje skrze semipermeabilní membránu v opačném směru. Tento mechanismus udržuje zvýšený osmotický tlak uvnitř přípravku až do doby, kdy dojde téměř k vyčerpání účinné látky z jádra tablety a vyrovnání osmotického tlaku na obou stranách membrány. Výhodou potahovaných tablet uvolňujících účinnou látku na principu řízené osmózy je konstantní rychlost liberace.<sup>[13,18,23,26]</sup>



*Ilustrace 10 - Osmoticky řízené uvolňování účinné látky*

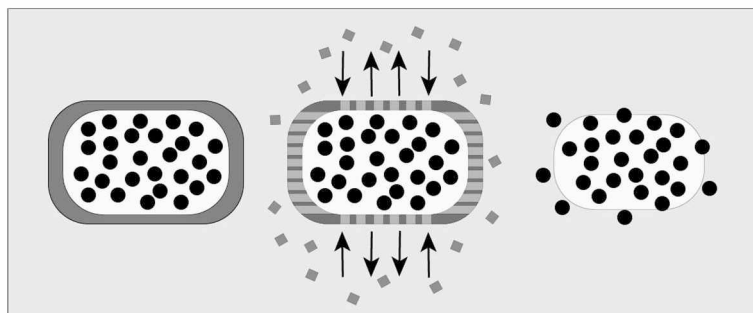
U permeabilních obalů je uvolňování účinné látky řízeno difuzí. Látka přechází z jádra tablety do disolučního prostředí obvykle skrze póry v obalové vrstvě, které vznikají při zvlhčení obalu obsahujícího vedle nerozpustných komponent také hydrofilní přísady. Tyto přísady přechází do vodného prostředí a uvolní cestu pro přestup rozpouštědla do tablety a rozpuštěné či suspendované látky v opačném směru.<sup>[13]</sup>





*Ilustrace 11 - Uvolňování účinné látky skrze porézní obal*

Speciální skupinou potahovaných tablet jsou tablety gastrorezistentní častěji označované jako enterosolventní nebo acidorezistentní. Obal těchto tablet je navržen tak, aby byl rezistentní vůči agresivnímu prostředí žaludku a k jeho solvataci či dezintegraci docházelo až v prostředí tenkého střeva. Důvodem pro jeho aplikaci je obvykle inaktivace účinné látky v kyselém prostředí či potřeba oddálit působení účinné látky od doby podání přípravku.<sup>[6,13,23,25]</sup>



*Ilustrace 12 - Uvolňování účinné látky z jádra potaženého gastrorezistentním obalem*

Obalované tablety lze dělit také z hlediska řízení liberace účinné látky. Enterosolventní obalované tablety spadají do skupiny tablet se zpožděným uvolňováním a tablety s permeabilními a semipermeabilními obaly lze zahrnout do skupiny lékových forem s prodlouženým uvolňováním. Liberaci řídí i mohutnost povrchového obalu a jeho fyzikálně-chemické vlastnosti.<sup>[23]</sup>

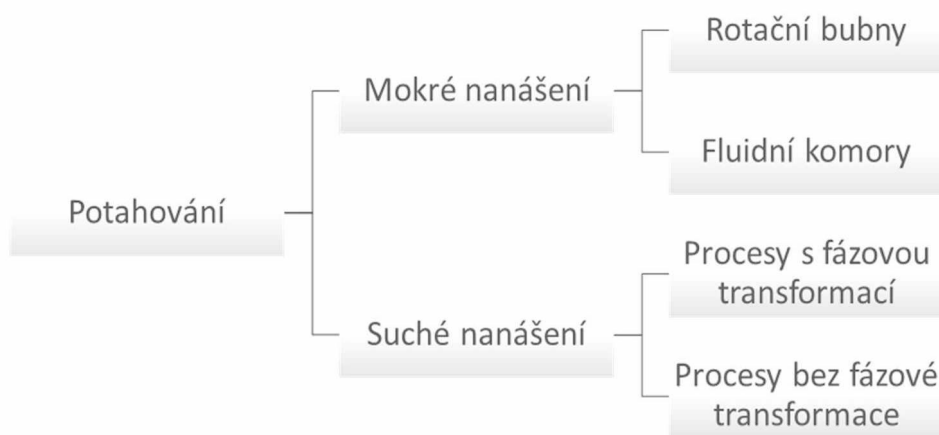
## 1.10 Techniky potahování

Potahování tablet se obvykle provádí v dražovacích respektive potahovacích bubnech nebo fluidních aparaturách. Novější techniky nanášení obalové vrstvy obvykle navazují na zavedené postupy, ale jsou mezi nimi i techniky vyžadující zavedení nových typů zařízení splňujících jejich specifické požadavky.<sup>[6]</sup>

Většina starších technik nanášení obalové vrstvy se neobejde bez asistence kapalných nosičů v obalové formulaci. Obalová vrstva je nanášena na jádro tablety ve formě roztoku nebo suspenze a kapalná složka je po nanesení vysoušena. Alternativou k technikám pracujícím s nějakou formou vlhčiva jsou takzvané suché techniky nanášení. Motivace k vývoji těchto technik vychází mimo jiné ze skutečnosti, že během kontaktu nepotažené lékové formy s roztokem nebo suspenzí obalových excipientů dochází k pronikání kapalin do nitra tablety. Pokud nedojde včas k jejich odvodu difuzí a jádro není vysušeno, kapalina uvězněná pod nepropustnou obalovou vrstvou může vyvolat nežádoucí přeměny v jádře.<sup>[6,34]</sup>

Původně hojně používaná organická rozpouštědla se z naneseného obalu snadno odvádějí. Vysoušení potahové vrstvy je rychlé a energeticky méně náročné, než tomu je u obalových směsí založených na vodné bázi. Nicméně požadavky na bezpečnost a šetrnost k životnímu prostředí vedly k upouštění od využívání organických rozpouštědel ve prospěch levnějších vodných roztoků a suspenzí, a později také k rozvoji technologií s absencí jakéhokoliv kapalného nosiče.<sup>[15]</sup>

Na základě uvedeného lze techniky obalování rozdělit do dvou skupin, na techniky zahrnující proces vysoušení a techniky sdružené pod označením dry coating (suché nanášení).



*Ilustrace 13 - Dělení technik potahování*

### **1.10.1 Konvenční techniky potahování tablet**

#### **Dražovací a potahovací bubny**

Jedním z nejjednodušších principů využívaných k vytváření obalů spočívá v nanášení směsi vlhčiva se suspendovaným nebo solvatovaným plnivem na tabletu a následném sušení. Obsah vlhčiva ve směsi potahového materiálu zpravidla nepředstavuje méně než 70 % jeho

hmotnosti. Vlhčivo přechází po nástřiku do proudu sušícího vzduchu a vysoušený obal tablety nabývá konečných vlastností.<sup>[15]</sup>

Vznik prvních obalovaných tablet byl podmíněn zlepšením senzorických vlastností těchto farmaceutických preparátů. Dražovací zařízení, ve kterých probíhala jejich výroba byla převzata z potravinářské produkce a v porovnání se stávající technikou trpěla řadou nedostatků. Některé z nich vyřešila úprava prvků těchto zařízení, například uzavření bubnu do prachotěsných skříní, zlepšení konvekce sušícího vzduchu zavedením různých typů trubic do nitra bubnu a záměna prostého polévání substrátu obalovou směsí za její rozprašování za účasti různých typů trysek. Přestože se některými z těchto úprav podařilo výrazně zkrátit procesní dobu, stále může být proces nanášení některých typů obalů poměrně zdlouhavý. Příkladem může být cukrové obalování, u něhož se podařilo zkrátit čas potřebný pro vysoušení obalové vrstvy z 5 dní na den.<sup>[1,6,15]</sup>

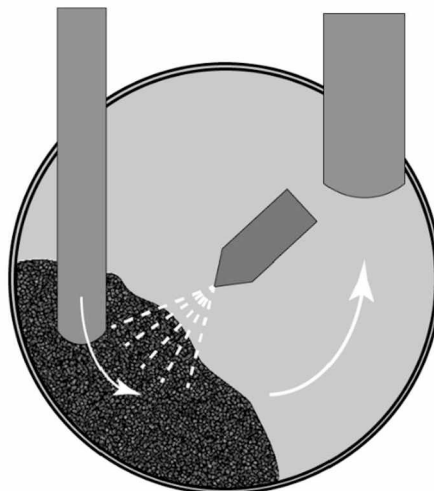
Ponorná (immerzní) trubice lokalizovaná v bubnu tak, aby přiváděla suchý vzduch mezi jádra zefektivnila vysoušení naneseného potahu. K ponorné trubici je v bubnu přidružena tryska rozprašující dražovací kapalinu. Přiváděný suchý vzduch odebírá rozpouštědlo z vlhkého potahu tablety. Odvod vlhkého vzduchu je realizován trubicí umístěnou nad tabletami.<sup>[6]</sup>

Jinou modifikací je zavedení ponorného meče. Stejně jako v případě zařízení s ponornou trubicí i zde je sušící vzduch přiváděn přímo mezi tablety. Jeho odvod je však realizován ze stejného místa, zatímco dražovací kapalina se na jádra nastříkuje tryskou umístěnou nad jejich úrovní.<sup>[6]</sup>

Dražovací bubny je možné podle konstrukce rozdělit na bubny válcové a perforované. Středová část prvního typu bubnů má tvar válce s postranním kuželovitým zúžením, které je na obou stranách ukončeno otvorem. Válcovitý buben je umístěn na rotujících válečcích, které jej uvádí do pohybu. Dražovací směs je do nitra válce přiváděna tryskou zavedenou do bubnu jedním z otvorů. Dostatečně účinné sušení je zajišťováno přívodem vzduchu z jednoho otvoru a jeho odsáváním otvorem druhým. Tyto bubny mohou mít různé velikosti a je možné je využít i k obalování velkých šarží o hmotnosti v řádu několika stovek kilogramů.<sup>[6]</sup>

Perforované bubny mají také tvar válce, ale jsou vybaveny pouze jedním čelním otvorem. Stěna bubnu je opatřena menšími otvory. Přívod vzduchu je realizován obvykle skrze čelní otvor a účelné proudění je zajištěno jeho odváděním přes menší otvory ve stěně bubnu. Směs vlhčiva s plnivem je uvnitř bubnu rozptylována tryskou. Proudící vzduch rozptýlenou

hmotu usměrňuje k jádrům a minimalizuje tak její ztráty. Tato zařízení existují v mnoha provedeních navržených specializovanými firmami.<sup>[1,6]</sup>

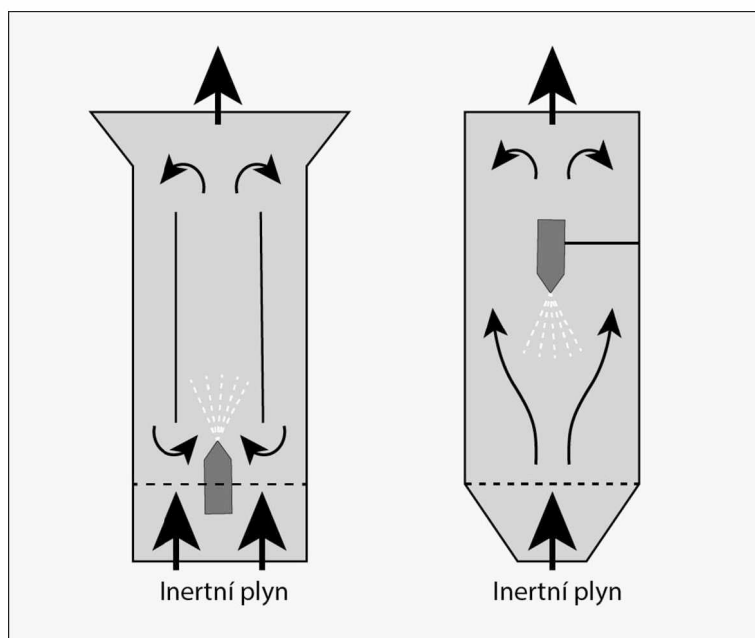


*Ilustrace 14 - Možné uspořádání bubnového zařízení*

Rozprašovací systémy v bubnech všech typů mohou být dvojího druhu. Rozprašovací systémy bez stlačeného vzduchu čerpají kapalinu silou přes trysku. Na rozhraní mezi tryskou a okolím dochází k nárazovému snížení tlaku, v důsledku čehož se kapalina rozptýlí. Velikost jednotlivých kapek nanášené směsi závisí na průměru trysky. Trysky s menším průměrem vytváří drobnější kapky, přesto se ale tento rozprašovací systém nehodí pro vytváření tenkých obalů. Rozprašovací systémy se stlačeným vzduchem jsou vhodné k nanášení tenkých vrstev. Velikost kapek je relativně malá a závisí na tvaru trysky, průměru jejího otvoru a tlaku vzduchu. Problém těchto systémů spočívá v drobných kapkách, které mohou začít tuhnout už během rozprašování.<sup>[6]</sup>

### **Fluidní zařízení**

Obalování tablet ve fluidní komoře přináší řadu výhod. Obalované tablety jsou udržovány ve vznosu proudem vzduchu. Řízeně se pohybují na vzduchovém polštáři, střídavě stoupají a klesají. Při tomto pohybu se dostávají do blízkosti trysek rozprašujících směsi potahového materiálu a vlhčiv. Ty mohou být v zařízení lokalizovány různě v horní i dolní části komory. Vzduch proudící kolem tablet nanese vrstvu materiálu na jádrech ihned vysouší. Tloušťku vrstvy lze řídit rychlostí jeho proudění, teplotou a úpravou parametrů trysky přivádějící potahovou kapalinu.<sup>[1,6]</sup>



*Ilustrace 15 - Fluidní zařízení*

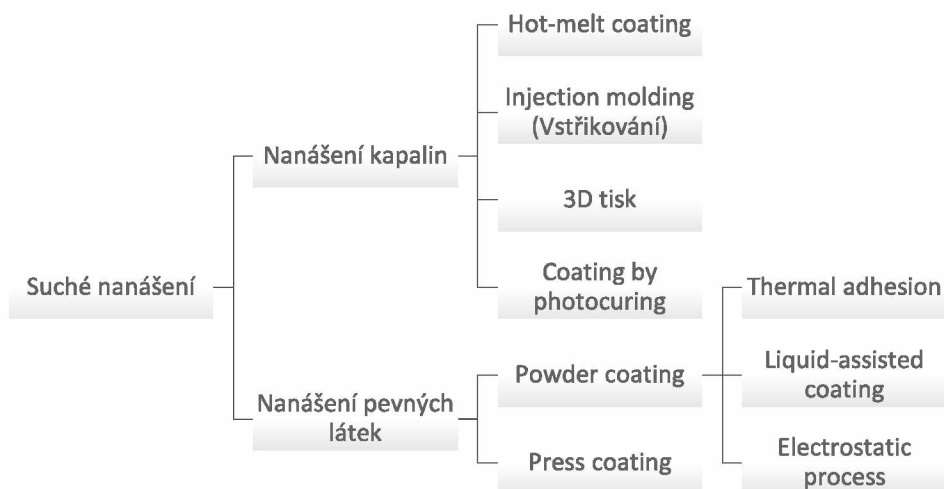
V jednom zařízení může existovat více fluidních oblastí. Částice na středu takového zařízení stoupají a na okrajích klesají. Proces je řízen skrze rozdílnou rychlost proudění vzduchu v různých segmentech komory. Vždy ovšem platí, že rychlost proudění se musí nacházet mezi rychlostí fluidizace a rychlostí odpovídající unášení částic z prostoru komory.<sup>[6]</sup>

### **1.10.2 Suché nanášení**

Techniky ze skupiny dry coating neobsahují ve vstupní potahové směsi médium, které by bylo třeba po nanesení obalové vrstvy vysoušet. Lze je dělit do dvou skupin podle povahy procesu ve vztahu ke vstupní surovině. První skupinou jsou metody do nichž vstupuje surovina jako kapalný prekurzor, který se během procesu přetváří na pevnou strukturu, nebo jako tavenina surovin tvořících obalovou vrstvu. Druhá skupina sdružuje metody, ve kterých je vstupní surovina k potahování přiváděna v pevném skupenství.<sup>[15]</sup>

Mnoho postupů, které je možné realizovat bez použití rozpouštědla, je založeno na použití termoplastických materiálů. Z těchto látek je možné vytvořit preparáty téměř libovolného tvaru. V některých případech lze termoplasty dopovat i účinnou látkou. Metody založené na termoplastických materiálech jsou vhodné zejména pro nanášení lipofilních vrstev zhotovených z tuků a vosků. U těchto látek je třeba brát zřetel na jejich variabilitu v závislosti na původu a změny, ke kterým v nich dochází během zpracování a skladování. Z tohoto pohledu je výhodnější zavedení syntetických termoplastů. Aplikace látek z této skupiny je bohužel často

omezena vysokou teplotou měknutí spojenou s nutností dopovat vstupní směsi dalšími pomocnými látkami schopnými snížit procesní teplotu.<sup>[8,15]</sup>



*Ilustrace 16 - Dělení technik suchého nanášení podle principu*

### **Technologie Hot-melt**

Tato bezrozpouštědlová technologie je po technické stránce v mnohém podobná konvenčním technikám pracujícím s roztoky či suspenzemi. Potahování se provádí v bubnových nebo fluidních zařízeních s tryskou, která jsou pro tento typ potahování upravena. Obalový materiál je ve formě taveniny tlačěn čerpadlem skrze trysku, která jej rozptyluje na potahovaný substrát. Rychlost nanášení je nižší, než je běžné u konvenčních technik potahování. Technologie hot-melt se hodí pro potahování krystalů účinné látky, pelet, tablet i kapslí. Teplota substrátu je nižší než teplota, při které je surovina přiváděna a tavenina na povrchu substrátu samovolně tuhne za vzniku konzistentního obalu.<sup>[32,33,34]</sup>

Proces je rychlý a přináší finanční úsporu v nákladech za vlhčiva. Zároveň je minimalizováno riziko mikrobiální kontaminace a další problémy spojené s kapalnými rozpouštědly, přitom možnost řídit uvolňování účinné látky skrze obaly vytvořené touto technologií není dotčena. Lze také maskovat nepříjemnou chuť či zápach z jádra tablety a zároveň jej obalem chránit. Obzvláště často je tato technologie spojována s ochrannou potaženého jádra před vlhkostí, protože většina takto vytvořených obalů má hydrofobní charakter.<sup>[32,34]</sup>

Největším problémem této technologie je poměrně úzká skupina vstupních surovin, které pro ni byly shledány jako vhodné. Požadované jsou za běžných podmínek pevné materiály s nízkou teplotou tání a zároveň dostatečně nízkou viskozitou taveniny, aby bylo možné je

za stálého ohřevu přivádět skrze trysku do pracovního prostoru zařízení. Na viskozitě je závislá i velikost vznikajících kapek a jejich adheze k povrchu substrátu. Neméně důležité je chování směsi obalových surovin během tuhnutí. Zatímco u konvenčních technik potahování jsou nanášeny na povrch substrátu obvykle částice amorfního charakteru, během tuhnutí taveniny dochází v tomto případě často ke krystalizaci. Na krystalické struktuře látky často výrazně závisí její objem, a pokud látka během tuhnutí přechází mezi různými pevnými formami, mohou vznikat na obalové vrstvě defekty nebo může být ohrožena její mechanická stabilita. K podobným důsledkům může vést i pozdější rekrystalizace metastabilních krystalických forem na stabilnější formy, například při skladování.<sup>[34]</sup>

Většina materiálů, které byly shledány jako vhodné pro potahování technologií hot-melt má hydrofobní charakter. To může komplikovat adhezi k jádru, nicméně z terapeutického pohledu přinést také řadu benefitů. Povrch tablety pokrytý lipofilním potahem usnadňuje polykání a v trávicím traktu oddaluje liberaci účinné látky. Lipofilní surovina může být navíc dopována hydrofilními excipienty či surfaktanty, kterými je možné liberaci účinné látky podle požadavků upravit. V takovém případě má vstupní směs obvykle charakter suspenze hydrofilní látky v lipofilní tavenině.<sup>[34]</sup>

### **Injection molding (Vstřikování)**

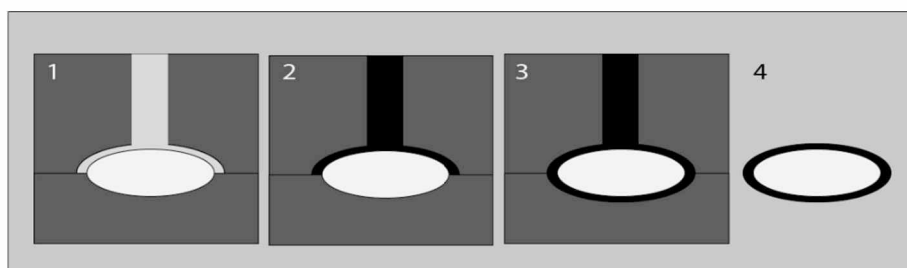
Vstřikování je výrobní metoda se širokým uplatněním v nejrůznějších průmyslových oblastech. Velké oblibě se těší zejména v oblasti zpracování plastů, kde zajišťuje rychlou a reprodukovatelnou kusovou výrobu. Skrze její neopomenutelný potenciál se jí dostalo pozornosti také v oblasti vývoje perorálních lékových forem.<sup>[15,35]</sup> Zde je její použití sice značně omezeno množstvím dostupných vstupních surovin, avšak vyhlídka rychlé a reprodukovatelné výroby s absencí přidaných rozpouštědel zvyšuje naděje této metody na další vývoj. Metoda byla již shledána jako vhodná pro přípravu homogenních i vícevrstvých perorálních přípravků a úspěšně byla testována také pro vytváření potahových vrstev schopných řídit liberaci účinné látky z perorálně podávaných tablet.<sup>[35,36]</sup>

Vstřikování je založeno na schopnosti materiálů přecházet vlivem vnějších podmínek mezi pevným skupenstvím a taveninou, která může být pod tlakem vstřikována do zpravidla dvoudílných forem v nichž řízeně tuhne. Vstupní surovina pro vstřikování je obvykle tvořená termoplastickou látkou, ve které mohou být rozpuštěny nebo suspendovány účinné látky a excipienty upravující její vlastnosti. Příprava vstupní směsi se často neobejde bez přidání plastifikátorů, které usnadňují zpracování svým vmezeřením mezi řetězce termoplastického

polymeru. Ovlivní tak chování směsi během zahřívání i reologické vlastnosti vzniklé taveniny.<sup>[1]</sup>

Mísení vstupních surovin probíhá za řízeného ohřevu v extrudéru. Teplota zpracování je dána vlastnostmi směsi a odvíjí se od teploty skelného přechodu a teploty tání termoplastu. Směs připravená pro vstřikování musí mít optimální viskozitu, aby bylo možné ji pod tlakem dávkovat do uzavřených forem. V nich je tavenina chlazená a řízeně tuhne. Rychlost chlazení může ovlivnit procesy probíhající uvnitř tuhnoucí látky. V potaz je třeba vzít možnost krystalizace i její kinetiku. Změny ve struktuře materiálu se mohou navenek projevit změnou v objemu i mechanických vlastnostech s dopadem na stabilitu výrobku. Po uplynutí časového intervalu vymezeného na chlazení je forma otevřena a hotový výrobek, jehož konečný tvar závisí na její geometrii, je z ní uvolněn.<sup>[35,36]</sup>

Pokud má být metodou vstřikování vyhotoven pouze potah tablety je do formy nejprve umístěno jádro a teprve posléze potahová tavenina. Ta nesmí jádro mechanicky ani jinak narušit, proto je třeba věnovat zvláštní pozornost tlaku aplikovanému při vhánění taveniny do formy i výběru surovin pro přípravu potahové směsi. Aplikovaný tlak nesmí deformovat jádro tablety, ale nesmí být ani příliš nízký, aby tavenina o dané tepelně závislé viskozitě vyplnila celé okolí tablety. Tavenina nesmí obsahovat složky chemicky reagující se složkami jádra tablety a její teplota musí být z pohledu tabletového jádra akceptovatelná. Jádro tablety může, ale nemusí být připraveno přímým lisováním.<sup>[36]</sup>



*Ilustrace 17 - Injection molding*

### **3D tisk**

Podobně jako metoda vstřikování, je i metoda 3D tisku dostupná početným geometrickým variantám lékových forem, které by konvenčními metodami nebylo možné zhotovit. Tisková hlava 3D tiskárny nanáší na základě digitálního modelu materiál do prostoru podle nastavených parametrů. Na rozdíl od rychlé kontinuální výroby, kterou slibuje výše zmíněné vstřikování, nabízí 3D tisk výhody spíše pro oblast výzkumu a personalisované medicíny. Výrobu lékových forem touto metodou lze bezprostředně řídit a modifikovat



a připravované preparáty mohou být upravovány na míru podle individuálních požadavků pacienta s ohledem na jeho věk, pohlaví, hmotnost a povahy terapie. Tato metoda je v oblasti farmacie relativně mladá. První léčivo vytvořené metodou 3D tisku bylo schváleno FDA (Food and Drug Administration) teprve v roce 2015. Protože se ale jedná o nástroj s velkým potenciálem, je tato metoda předmětem intenzivního výzkumu. Testuje se v oblasti vytváření celých lékových forem i možností, které přináší kombinace této metody s metodami již zavedenými. Příkladem takového mezistupně mezi 3D tiskem a stávající výrobou tablet je využití různých principů 3D tisku k vytváření obalů upravujících liberaci z uzavřené tablety.<sup>[15,33]</sup>

Z různých principů 3D tisku byly pro vytváření potahů studovány technologie FDM (Fused Deposition Modeling) někdy též pod označením FFF (Fused Filament Fabrication) a 3D tisk založený na extruzi. Zásadním rozdílem mezi těmito metodami je vstupní surovina a liší se i vybranými procesními parametry. První zmíněný typ 3D tisku využívá jako vstupní surovinu vlákno připravené v procesu hot melt extruze (HME), které je v tiskové hlavě 3D tiskárny převáděno na taveninu, zatímco do výrobního procesu druhé metody vstupuje surovina v sypkém stavu.<sup>[37,38]</sup>

Směs pro přípravu tabletových potahů obvykle zahrnuje termoplastický polymer, plastifikátor a případně také hydrofilní plnivo pro zformování porézní struktury v jinak lipofilním obalu. Mohou být obsaženy také další látky včetně tepelně stabilní účinné látky. Před vlastním 3D tiskem je obvykle směs ve formě prášku homogenizována. Vlastní průběh tisku je ovlivněn zejména vlastnostmi této směsi a procesními parametry zvolenými v ovládacím softwaru tiskárny. Proces ovlivňuje zejména teplota tání, tlak aplikovaný při nanášení materiálu, průměr a tvar trysky a rychlost tisku. Výhodou potahování touto metodou je možnost vytvářet v jednom kroku jádro tablety a zároveň funkční obal, a to díky tiskárnám s více tryskami schopnými nanášet více různých složek v jednom procesu. Stejně jako v případě metody vstřikování i touto metodou lze potahovat tablety připravené již zavedenými metodami a hodí se i k vytváření částečně potažených formulací, kdy nanesená vrstva polymerního materiálu zbrzdí liberaci účinné látky pouze na části preparátu. Plně i částečně potažené tablety přitom mohou být opatřeny obalem s parametry odpovídajícími potřebám konkrétního pacienta.<sup>[32,33,37,38]</sup>

Pro 3D tisk přípravků určených pro orální užití jsou často testovány ve farmacii již zavedené materiály, u kterých lze predikovat chování in vivo. Protože 3D tisk technologií FDM

je založen na procesu HME je vývoj obou technologií v materiálovém základu provázaný. Pro zajištění reprodukovatelnosti výroby probíhá výzkum zejména v oblasti synteticky připravovaných polymerních materiálů. V utváření orálních preparátů byly již testovány polyvinylalkohol (PVA), kyselina polymléčná (PLA), polykaprolakton (PCL), polyvinylpyrrolidon (PVP) a různé deriváty celulózy jako například hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), ethylcelulóza (EC) a acetát celulózy (CA). Jako změkčovadlo usnadňující zpracování se osvědčil zejména polyethylenglykol (PEG) o různé molekulové hmotnosti.<sup>[39,40,41,42]</sup>

V 3D tisku technologií FDM si rychle našly využití materiály na bázi PVA. PVA materiály se připravují hydrolýzou polyvinylacetátu. Jejich fyzikální vlastnosti se odvíjí od stupně polymerace, potažmo molekulové hmotnosti, a závisí také na procentu hydrolýzy polyvinylacetátu. Disponují dobrými mechanickými vlastnostmi nezbytnými pro formování vláken jako je pružnost a pevnost v tahu a zároveň jsou za normálních podmínek pevné. Pro 3D tisk je jejich hlavní výhodou nízká teplota tání a optimální viskozita taveniny. Patří mezi polymery rozpustné ve vodě. Této vlastnosti se využívá například při tvorbě dočasných vrstev pro potřeby modelářského 3D tisku. Ve farmacii to tento materiál spolu s jeho netoxicitou předurčuje pro tvorbu lékových forem s řízeným uvolňováním účinné látky. V organických rozpouštědlech jako je například ethanol se PVA materiály nerozpouští. Velkou nevýhodou této skupiny polymerů je hygroskopicitata. Jejich prášky, granulát i již zformovaná vlákna mají tendenci odjímat z okolí vodu. Tento problém je zásadní například pro přípravu lékových forem, které musí mít reprodukovatelné vlastnosti, k jejichž změně může v důsledku pohlcení vlhkosti dojít.<sup>[18,41]</sup>

### **Coating by photocuring (Fotopolymerační potahování)**

Většina bezrozpouštědlových metod dostupných pro potahování není vhodná pro potahování jader obsahujících termolabilní látky, protože jejich aplikace je závislá na ohřevu potahového materiálu k teplotám, při kterých dochází k fyzikální fázové přeměně potahové směsi a nežádoucím změnám ve struktuře molekul léčiva. Během fotopolymerace sice také dochází k přechodu mezi kapalným a pevným skupenstvím, avšak nikoliv vlivem dodaného tepla, nýbrž v důsledku chemické reakce iniciované zářením. Protože popsáný proces může být proveden i při laboratorních, či dokonce nižších, teplotách, získává fotopolymerace mezi ostatními zkoumanými metodami potahování výsadní postavení. Její využití je omezeno dostupnými funkcionalizovanými polymerními nebo monomerními prekurzory, které jsou schopné v přítomnosti iniciátoru vytvářet pevné polymerní mřížky. Reakce probíhá pouze při

ozáření a lze ji díky tomu snadno řídit. Na druhou stranu činí tento princip metodu nevhodnou pro potahování fotosenzitivních látek.<sup>[15,16,43]</sup>

Potahování pevných lékových forem fotopolymerační metodou lze realizovat v bubnech otevřených zdroji záření o vhodné vlnové délce, obvykle z UV nebo viditelné oblasti. Jako zdroj záření se běžně využívá střednětlaká rtuťová výbojka. Kapalný prekurzor je v bubnu nanášen na potahovanou lékovou formu a záření iniciuje chemickou reakci. Ta může probíhat radikálovým nebo iontovým mechanismem a její průběh je charakterizován třemi fázemi. Během iniciace spouštěné dopadajícím zářením vznikají v kapalně směsi reaktivní částice. Následuje fáze propagace, při které dochází k vytváření prostorové polymerní sítě. Tento proces je spojen s vytvořením pevné struktury obklopující vstupní lékovou formu. Proces je ukončen terminací. Ozařování je zastaveno a potažené produkty mohou být bezprostředně odebrány. Pro optimální průběh reakce je u některých látek nutné potlačit přítomnost kyslíku aplikací dusíkové atmosféry.<sup>[16,43]</sup>

Funkční potahy schopné řídit liberaci účinné látky z obaleného jádra mohou být založeny na různých principech nebo jejich kombinaci. Rychlost uvolňování účinné látky může být upravena počtem obalových vrstev, jejich mohutností a volbou prekurzoru. V potahu může být také přítomna hydrofilní látka, která při kontaktu s vodným prostředím lékovou formu opustí za vzniku porézní struktury. Tato látka je nanášena spolu s polymerním nebo monomerním prekurzorem účastnícím se polymerační reakce, procesu fotopolymerace se ale sama neúčastní. Ve vzniklé polymerní síti není tato látka kovalentně vázána a může ji proto snadno opustit. S rostoucím zastoupením této složky v polymerní síti roste porozita obalu přeneseného do vodného prostředí, a tedy i rychlost liberace. Úpravou poměru mezi polymerem tvořícím porézní skelet a póry formující složkou lze vytvářet různé modifikace lékových forem s řízeným uvolňováním účinné látky.<sup>[16,43]</sup>

### **Powder coating (Práškové potahování)**

Princip této metody je založen na roky prověřeném nanášení potahového materiálu suspendovaného nebo rozpuštěného v organickém či vodném rozpouštědle na tabletová jádra pohybuující se v rotujících bubnech či ve vznosu ve fluidních komorách. Ve vstupní směsi však není přítomno žádné vlhčivo, které by bylo třeba po nanesení vysoušet. Vstupní surovina obsahuje pouze homogenizovanou směs práškového polymeru a pomocných látek, která je tlakem, a případně i působením elektrické síly, směřována k substrátu, kde po nanesení podléhá fázové přeměně vyvolané dodáním tepla. Na povrchu jádra se utvoří konzistentní vrstva, která

při ochlazení utuhne za vzniku potahu s vlastnostmi závislými na vstupní surovině a procesních podmínkách.<sup>[15]</sup>

Existuje několik modifikací této metody. Zahrnují změny ve složení vstupní směsi či v působení sil, které se podílejí na procesu obalování. Principiálně nejjednodušší je prosté nanášení termoplastického materiálu na substrát. Nanášený materiál musí mít charakter jemného prášku, protože velikost částic je zcela zásadním parametrem pro adhezi nanášené vrstvy k podkladu. Pro aplikaci na jádra obsahující účinné látky s omezenou tepelnou stabilitou musí být splněn také požadavek na přijatelnou procesní teplotu, při které nehrozí inaktivace účinné látky. Teplota měknutí obalového termoplastu se musí nacházet dostatečně nízko. V čisté formě tuto podmínku splňuje jen málo farmaceuticky akceptovatelných polymerů.<sup>[15,44]</sup> Jednou z možností, jak lze uvedený problém obejít je přidání plastifikátoru, který sníží teplotu měknutí a teplotu skelného přechodu vybraného polymeru.

Plastifikátor je možné přidat v různých fázích výrobního procesu. Může být zpracován v přípravné fázi společně se zbytkem potahové směsi v procesu hot melt extruze, na který navazuje převedení suroviny na homogenní prášek. Ten vstupuje do procesu popsaného výše pro čistou látku.

Druhou možností je dávkování plastifikátoru do výrobního procesu vedle potahové suroviny. Ke spojení obou složek tak dochází až na substrátu. Přidání plastifikátoru zlepšuje adhezi materiálu k povrchu a umožňuje vytvářet na něm tenké filmy. Vedle toho však ovlivňuje i mechanické vlastnosti výsledného potahu, a proto je třeba zvolit vhodný poměr mezi všemi jeho složkami.<sup>[44]</sup>

Prosté nanášení sypké směsi pod tlakem na substrát má omezené možnosti z pohledu řízení mocnosti potahové vrstvy. Určitý posun v této oblasti přinesly metody využívající k nanášení prášku na substrát elektrostatických interakcí. Jedna z metod využívá pistole s elektrodou ve tvaru jehly ionizující kyslík z okolní atmosféry. Částice sypké směsi, které jsou pod tlakem směřovány k substrátu zachytávají při průletu ionizovanou látkou vzniklý náboj, což podpoří jejich pohyb a přilnutí k jeho povrchu. Po dosažení určité tloušťky nanášené vrstvy začnou na jejím povrchu převládat repulzní síly a růst mocnosti povrchové vrstvy ustane. Při dodání tepla vznikne konzistentní vrstva, která během chlazení tuhne za vzniku pevného kompaktního potahu.<sup>[44]</sup>

## **Press coating (Potahování stlačením)**

Vytváření potahu touto cestou zahrnuje několik kroků. Proces probíhá v tabletové formě opatřené razidly. V nejjednodušším uspořádání je do formy nasypána nejprve část směsi potahového materiálu a na ni umístěno předpřipravené jádro tablety. Jádro může být vytvořeno přímým lisováním z prášku i jinak. Forma je doplněna potahovým materiálem tak, aby bylo jádro tablety zcela zakryto. Následuje stlačení obsahu formy předvolenou silou mezi pohyblivými razidly, při kterém vznikají tablety s kompaktním nalisovaným obalem.<sup>[15]</sup>

Vlastnosti nalisovaných potahů jsou závislé na zvoleném potahovém materiálu, jeho vrstvě a síle, kterou razidla působí na stlačovaný obsah uvnitř formy. Kromě mechanických vlastností vzniklé lékové formy lze skrze volbu surovin a výrobních parametrů měnit také průběh disolučních křivek. Lze vytvářet lékové formy se zpožděným nebo prodlouženým uvolňováním modifikovaným obdobně jako u prostých matricových tablet. Metoda je dostupná i pro vytváření enterosolventních obalů.<sup>[2,14,15]</sup>

Mezi výhody této metody patří nízká procesní teplota a dostupná nabídka prověřených materiálů. Různá geometrie razidel umožňuje také dosahovat různého tvaru výlisků. Během procesu lisování však může docházet ke vzniku vad jako je nedokonalé obalení, nerovnoměrné pokrytí jádra obalovou vrstvou nebo dokonce destrukce jádra způsobená tlakem razidel. Některým procesním problémům lze předcházet úpravou výrobního zařízení, kterou navrhla Japonská společnost. Její technologie OSDrC<sup>®</sup> umožňující lisování tablety a obalu v jedné formě je vhodná i pro přípravu tablet s více jádry. Je tak možné připravit potahovanou tabletu, kterou lze na rozdíl od konvenčních potahovaných tablet dělit pro podání menší dávky účinné látky bez narušení terapeutického efektu řízeného obalovou bariérou.<sup>[45,46]</sup>

Bariéra řídící čas a rychlost uvolňování je obvykle vyhotovena z polymerního prášku a v kontaktu s disolučním prostředím dochází k jejímu rozpuštění, degradaci nebo hydrataci doprovázené tvorbou obalu s gelovitým charakterem. Liberace účinné látky z jádra tablety může být v důsledku toho řízena buď rozpadem či rozpuštěním obalové vrstvy nebo difuzí skrze vytvořený gelový povlak.<sup>[14]</sup>

### **1.11 Disoluční studie**

Disoluční nebo také rozpouštěcí studie je in vitro metoda využívaná k charakterizaci různých pevných lékových forem. Spočívá ve sledování množství uvolněné látky z lékové formy v čase v předepsaném množství kapaliny o definovaném složení. Má uplatnění ve vývoji nových léčiv i generických přípravků a je vhodným nástrojem rutinní analýzy doprovázející

výrobu. Využívá se zejména pro charakterizaci lékových forem s prodlouženým uvolňováním léčiva.<sup>[25,47,48,49]</sup>

V současnosti nachází uplatnění především v oblasti hodnocení farmaceutických preparátů, ale na jejím základě lze predikovat také biologickou dostupnost léčiva in vivo, hodnotit bioekvivalenci generických léků a je nepostradatelnou metodou ve vývoji nových formulací lékových forem k predikci jejich chování in vivo. Jako významná lékopisná kontrolní metoda bývá častou součástí registrační dokumentace doprovázející léčivo.<sup>[47,50]</sup>

Nejedná se o metodu podávající přesné informace o distribuci léčiva v organismu po podání účinné látky. Mechanismus tohoto procesu je složitější.<sup>[47]</sup> Liberaci účinné látky v organismu ovlivňuje například přítomnost potravy nebo změna teploty a pH v místě uvolňování. Řada z těchto faktorů je svázána s biorytmy. Transport léčiva přes bariéry trávicího traktu může přestup léčiva do organismu výrazně zpomalit v závislosti na mechanismu absorpce účinné látky. Průběh absorpce je závislý na struktuře látky potažmo jejích fyzikálně-chemických vlastnostech. Z uvedeného lze vyvodit význam disolučních testů zejména v predikci chování látek, u nichž je distribuce účinné látky v organismu řízena rychlostí liberace z lékové formy, a nikoliv rychlostí její absorpce na biomembránách.<sup>[2,47]</sup>

### **1.11.1 Disoluční testování**

Výstupem disolučních testů jsou grafy závislosti množství uvolněné látky na čase. Jak moc se tyto disoluční profily shodují s popisem uvolňování látky v organismu závisí na parametrech disolučního přístroje a jeho schopnosti komplexně se svými vlastnostmi přiblížit podmínkám in vivo. Mimo jiné i v zájmu rozvoje potenciálu této metody se studují různé parametry, které mají vliv na uvolňování léčiv v gastrointestinálním traktu včetně sekrece enzymů, objemu a složení žaludečních a střevních šťáv i čas setrvání částic v jednotlivých pasážích trávicího traktu a další faktory ovlivňující přechod látek z trávicího traktu do tělních tekutin.<sup>[48]</sup>

### **1.11.2 Disoluční zařízení**

Byla navržena různá konstrukční uspořádání disolučních zařízení. Ta můžeme rozdělit na zařízení s uspořádáním statickým a zařízení s uspořádáním dynamickým nebo podle počtu kompartmentů, ze kterých disoluční aparatury sestávají, na zařízení jednokompartimentová a vícekompartimentová. V běžné praxi se nejvíce uplatňují konstrukčně jednoduchá jednokompartimentová statická zařízení, jejichž provoz může být snadno automatizován.<sup>[48]</sup>

Přestože pro disoluční studie bylo navrženo mnoho různých uspořádání, Český lékopis v souladu s Evropským lékopisem v současné době zavádí pro testování farmaceutických preparátů pouze čtyři typy zařízení se statickým jednokompartmentovým uspořádáním zahrnující disoluční nádobu s:<sup>[47,48,49]</sup>

- košíčkem
- míchadlem (pádlem)
- vratným válcem
- průtokovou celou

Pro kontrolu kvality, reprodukovatelnosti farmaceutické výroby i optimalizaci lékových forem se obvykle používá přístrojů s košíčkem nebo míchadlem v jednoduchém uspořádání, které se nemusí v získaných disolučních profilech blížit chování lékových forem in vivo. Testování tablet bývá většinou realizováno v aparaturách s míchadly. Pro pelety a mikročástice se běžně volí testování košíčkovou metodou.<sup>[48,49]</sup>

V nedávných letech byly představeny také nelékopisné statické metody. Pro simulaci mechanických sil působících na lékovou formu v žaludku byla navržena úprava disolučního přístroje s míchadlem. Mechanické síly jsou zde simulovány přidáním polymerních kuliček do disolučního média.<sup>[48,51]</sup> Jiná úprava disolučního zařízení byla navržena pro studium vlivu smykového napětí na lékovou formu. V tomto modelu je tableta pevně ukotvena a mobilita disolučního média je vyvolána rotací kádinky. Na rozdíl od statických metod, jsou všechny dynamické metody nelékopisné a většinou vícekompartmentové. Cílí na simulaci fyziologického prostředí, kterého je dosahováno změnami vlastností disolučního prostředí v čase.<sup>[48]</sup>

Velikost a tvar disoluční nádoby má vliv na liberaci účinné látky, proto lékopis předepisuje pro košíčkovou a pádélkovou metodu jednotně disoluční nádoby válcového tvaru s půlkulatým dnem o objemu 1000 ml a stanoví i rozměrové parametry pro zbylé dva typy zařízení. Vedle toho charakterizuje i další části zařízení a průběh testování.<sup>[8,25]</sup>

### **1.11.3 Podmínky disoluce**

Neexistují univerzální podmínky pro testování všech lékových forem. Podmínky se pro každé stanovení volí individuálně, obvykle s ohledem na doporučení daná lékopisem. Důležitá je zejména volba složení a množství disolučního média. S tím souvisí také zvolení

vhodného typu disolučního zařízení. Podstatnými parametry jsou dále teplota, rychlost průtoku disoluční kapaliny, respektive intenzita míchání, celková doba trvání disoluce a množství vzorku, které je potřeba odebrat k analýze.<sup>[47]</sup> Metoda detekce uvolněné látky v odebraných vzorcích je volena s ohledem na vlastnosti liberované látky.

#### **1.11.4 Disoluční média**

Během provedení testu by nemělo dojít k nasycení disolučního roztoku účinnou látkou. Ve většině případů je množství rozpouštědla významně vyšší než množství, které by bylo nasyceno dávkou účinné látky obsaženou ve studovaném preparátu. Pro rozpuštění veškeré obsažené látky by měla stačit nejvýše jedna třetina celkového objemu média. Obvykle se volí objem v rozmezí od 500 ml do 1000 ml.<sup>[2,8,49]</sup>

Volba druhu média závisí na povaze účinné látky i formulaci preparátu. Může jím být voda, pufrovaný vodný roztok (obvykle s pH 4 až 8) nebo pro simulaci nízkého pH žaludku zředěná kyselina chlorovodíková.<sup>[8]</sup> V lékopise jsou definována média pro různá pH i média s přidavkem enzymů či povrchově aktivních látek.<sup>[48]</sup>

Před provedením testu by mělo být disoluční médium odplyněno, aby případné bubliny neulpívaly na povrchu lékové formy a nesnižovaly velikost kontaktní plochy mezi pevnou lékovou formou a disolučním médiem. Odvzdušnění lze provést ohřevem nebo filtrací přes membránové filtry. Nabízí se také použití ultrazvuku nebo probublávání média vybranými plyny.<sup>[3,52,53]</sup>

Množství média s uvolněnou látkou odebrané pro analýzu se nahrazuje stejným objemem čistého disolučního roztoku nebo se ve výsledcích počítá s jeho úbytkem. Některá automatizovaná zařízení kombinovaná s nedestruktivní metodou analýzy navrací kapalinu po analýze cirkulací zpět do disolučních nádob.<sup>[3,47]</sup>

#### **1.11.5 Teplota**

Udržení konstantní teploty během celého disolučního procesu je zajišťováno vodní lázní a je pro správný průběh disoluční studie zásadní. Český Lékopis povoluje maximální odchylku od předepsané hodnoty 0,5 °C. Většina disolučních studií se provádí při teplotě 37 °C.<sup>[8,25,47]</sup>

#### **1.11.6 Míchání**

Médium u povrchu lékové formy by mělo cirkulovat, aby koncentrace uvolněné látky v místě odběru měla vypovídající hodnotu. Vedle toho je rychlost liberace látky ovlivněna její



koncentrací v místě fázového rozhraní. Na koncentraci látky v různých bodech disoluční nádoby má vliv intenzita výměny disolučního média v jejím objemu i u povrchu lékové formy.

V zařízení s míchadlem (pádlem) je rychlost disoluce ovlivněna tvarem míchadla a frekvencí jeho otáček. Obvykle se rychlost míchání pohybuje v rozmezí mezi 50 až 100 otáčkami za minutu. Míchadlo bývá vyrobeno z nerezové oceli nebo jiného inertního materiálu. Jeho tvar a rozměrové parametry stanovuje pro testování léčiv lékopis.<sup>[8,25]</sup>

### **1.11.7 Průběh disoluční studie**

Obvykle se testuje větší množství preparátů pro získání reprezentativní časové závislosti liberace.<sup>[8]</sup> Zařízení jsou běžně konstruována pro testování většího počtu preparátů současně v oddělených disolučních nádobách integrovaných v jedné vodní lázni.<sup>[3]</sup> Každá studie by měla zahrnovat alespoň 3 nebo lépe 6 lékových forem stejné formulace.<sup>[1,49]</sup>

Počet odběrů vzorků média z nádob se zkoumanými preparáty a časové intervaly mezi nimi se volí pro různé typy lékových forem individuálně. O počtu odebraných vzorků rozhoduje i účel provedení studie a charakter liberace. Různá frekvence vzorkování může být vhodná pro okamžité a prodloužené uvolňování. Pro rutinní stanovení stačí analyzovat pouze několik vzorků odebraných ve vymezených časech, zatímco například pro studie bioekvivalence je nezbytné odebrat vzorků více.<sup>[3,49]</sup>

Odběr vzorků může být prováděn manuálně, ale pro zajištění odběru velkého počtu vzorků v různých časových intervalech je vhodnější zapojit do procesu automatizované zařízení, které odebírá vzorky z disolučních nádob přes vložené filtry. Filtry zachytí případné pevné částice, které by mohly rušit stanovení uvolněné látky.<sup>[1,25]</sup>

### **1.11.8 Analytické nástroje**

Analytické metody používané pro stanovení množství uvolněné látky ve vzorcích odebraných v různých časech lze rozdělit do čtyř kategorií.<sup>[50]</sup>

- spektrofotometrické metody
- chromatografické metody
- hmotnostní spektrometrie
- potenciometrické metody

Pro volbu vhodné metody jsou důležité hlavně citlivost, rozsah stanovení a selektivita vůči sledované látce. Dále se posuzují také možnosti automatizace a kompatibilita s disolučními médii.<sup>[50]</sup>

UV-VIS spektroskopie je vhodná pro sledování látek, které obsahují ve své molekule alespoň jeden chromofor.<sup>[1,50]</sup> Dekonvolucí spekter lze v některých případech provádět i vícesložkovou analýzu nebo odečíst vliv absorbance pomocných látek. Metodu lze aplikovat i *in situ*.<sup>[54]</sup> Velmi citlivými spektrálními metodami jsou fluorescenční a chemiluminiscenční analýza a za určitých okolností je možné aplikovat také méně citlivou Ramanovu spektroskopii nebo spektroskopii v oblasti infračerveného záření.<sup>[50]</sup>

Hmotnostní spektrometrie se obvykle aplikuje ve spojení s HPLC nebo plynovou chromatografií, tedy metodami, které rozdělí jednotlivé složky vzorku před vlastní analýzou. Tato metoda nevyžaduje přítomnost chromoforu v molekule, což je její hlavní přednost v porovnání s konvenčními spektrálními metodami.<sup>[54]</sup>

Pro stanovení látek kyselého nebo alkalického charakteru lze aplikovat potenciometrické metody. Pro přímé sledování koncentrace vybraných iontů lze použít iontově selektivní membránové elektrody. Toto stanovení je sice selektivní, ale relativně málo citlivé, a proto se v praxi příliš nevyužívá.<sup>[50]</sup>

### **1.11.9 Vyhodnocení**

Stanovení se obvykle provádí tak, že se vzorky s uvolněnou účinnou látkou porovnávají se vzorky odebranými od lékové formy s placebem. Tím je obvykle některý z excipientů použitých ve formulaci preparátu. Tento postup jistí metodu před zkreslením výsledků.<sup>[1]</sup> Množství uvolněné látky se obvykle uvádí v procentech vzhledem k celkovému množství látky obsažené v lékové formě. Výstupem testování je obvykle graf časového průběhu množství uvolněné látky.<sup>[25]</sup>

Získané závislosti (disoluční profily) se vyhodnocují obvykle za asistence specializovaných softwarů, které mají ve svých knihovnách předdefinované kinetické modely, jimiž lze uvolňování účinné látky z lékové formy popsat. Z parametrů vybraných modelů lze usuzovat na některé charakteristiky liberace. V některých případech může liberaci vystihovat prostý kinetický model prvního nebo dokonce nultého řádu, jindy jsou pro popis vhodnější specializované modely.<sup>[49,55]</sup>

### Model nultého řádu

Liberace účinné látky, kterou je možné popsat kinetikou prvního řádu, se vyznačuje konstantní rychlostí uvolňování nezávislou na množství již uvolněné látky. Model vychází z kinetické diferenciální rovnice, kde  $M$  je množství uvolňované látky a  $k_0$  rychlostní konstanta nultého řádu.<sup>[3,49]</sup>

$$\frac{dM}{dt} = k_0$$

Jednotka rychlostní konstanty se odvíjí od jednotky množství uvolňované látky a jednotky času. Například pro množství látky zavedené v miligramech proti času v hodinách platí pro rychlostní konstantu jednotka  $\text{mg}\cdot\text{hod}^{-1}$ .

Řešením diferenciální rovnice kinetiky nultého řádu vede na rovnici v níže uvedeném tvaru, kde  $M_t$  je množství uvolněné látky ve sledovaném čase  $t$ . Parametr  $M_0$  odpovídající v rovnici přímky úseku je charakterizuje množství látky přítomné v disolučním médiu před  $t_0$  (časem počátku disoluce).

$$M_t = k_0 \cdot t + M_0$$

Jednotlivé body v disolučním profilu lze u modelu nultého řádu proložit přímkou, kterou určuje směrnice a úsek. Tyto parametry se obvykle určují z disolučních dat lineární regrese a odpovídají ve výše uvedené rovnici  $k_0$  a  $M_0$ . Protože množství uvolněné látky je obvykle v  $t_0$  rovno nule, je možné rovnici uvádět i ve zjednodušeném tvaru s jedním parametrem. Tato rovnice je platná pro popis disolučních profilů, kde prokládá data přímkou protínající osu souřadnic v nulovém bodě.<sup>[3,49]</sup>

$$M_t = k_0 \cdot t$$

Kinetikou nultého řádu se řídí optimální systémy s prodlouženým uvolňováním účinné látky. Zejména v případě podávání antibiotik a dalších léčiv, u kterých je důležité udržování konstantní plazmatické koncentrace, je výhodné, pokud se jejich liberace řídí kinetikou nultého řádu. Model je vhodný také pro popis případů, ve kterých dochází k nárazovému uvolnění léčiva při prvním kontaktu pevné lékové formy s médiem, po kterém následuje uvolňování látky konstantní rychlostí.<sup>[49]</sup>

### Model prvního řádu

Pro proces probíhající kinetikou prvního řádu je charakteristická závislost rychlosti na množství sledované látky. V případě liberace lze sledovat pokles v rychlosti uvolňování účinné látky závislý na množství látky již uvolněné, přičemž platí, že s rostoucí koncentrací uvolněné

látky klesá rychlost liberace. Rovnice křivky, kterou kopírují disoluční data odpovídající tomuto modelu vychází z níže uvedeného diferenciálního vztahu, kde  $M$  je aktuální množství uvolňované látky v disolučním médiu a  $k_1$  je rychlostní konstanta modelu prvního řádu.

$$\frac{dM}{dt} = k_1 \cdot M$$

V odvozené rovnici je obvykle zaváděn parametr  $M_{\max}$ , který odpovídá celkovému množství látky dostupnému pro uvolnění. Množství uvolnění látky v daném čase  $t$  je pak v rovnici pro proložení dat vyjádřeno jako  $M_t$ .

$$M_t = M_{\max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$$

Jednotka rychlostní konstanty se odvíjí od jednotky časových údajů vstupujících do vyhodnocení. V případě, že je čas vyjádřen v hodinách, je jednotka rychlostní konstanty  $\text{hod}^{-1}$ .

Model prvního řádu lze linearizovat, nicméně proložení dat v linearizované podobě není spolehlivé z hlediska sledování odchylek, proto je vhodnější pracovat s daty v nelinearizované podobě a odchylky určovat v nelineární regresi.<sup>[49]</sup>

Liberace probíhající kinetikou prvního řádu není optimální pro lékové formy určené pro kontinuální prodloužené uvolňování a nehodí se tedy pro terapii vyžadující konstantní plazmatickou koncentraci účinné látky. Vyhovující je naopak pro léčbu akutních stavů. Modelu se obvykle blíží disoluce dobře rozpustných látek integrovaných v porézních polymerních maticích.<sup>[49,56]</sup>

### **Weibullův model**

Tento empirický model využívaný v různých vědních oborech se pro aplikaci k vyhodnocení disolučních dat používá v upravené formě, která vykazuje obecně dobrou shodu s experimentálními daty. Model je proto vhodný k porovnávání disolučních profilů a kvalitativní posuzování rozdílů mezi formulacemi. Nevychází z kinetického základu a nepopisuje ani žádný konkrétní transportní mechanismus.<sup>[49]</sup>

$$M_t = M_{\max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot t^\beta})$$

Rovnice modelové křivky zahrnují celkové množství látky dostupné pro liberaci ( $M_{\max}$ ), konstantu Weibullova modelu ( $k_w$ ), parametr  $\beta$  a množství uvolněné látky v čase  $t$  ( $M_t$ ), přechází na model prvního řádu, pokud platí  $\beta = 1$ . Parametr v exponentu je charakteristický

pro tvar křivky. Jednotka konstanty  $k_w$  závisí na exponentu  $\beta$  a jednotce, ve které je do rovnice zahrnut čas. Například pro čas zavedený v hodinách a  $\beta = 0,7$  platí jednotka  $\text{hod}^{-0,7}$ . [49,56]

Pro popis kinetiky zpožděného uvolňování nebo naopak okamžitého uvolnění určitého množství látky při prvním kontaktu preparátu s médiem lze základní tvar rovnice rozšířit zavedením parametru  $T_t$ . Pokud je tento parametr kladný charakterizuje prodlevu v uvolňování účinné látky. Nabývá-li záporných hodnot lze usuzovat na zrychlené uvolnění látky v důsledku burst efektu. [49]

$$M_t = M_{\max} \cdot \left(1 - e^{-k_w \cdot (t - T_t)^\beta}\right)$$

### Korsmeyerův-Peppasův model

Tento semi-empirický model může poskytnout informace o mechanismu uvolňování účinné látky. Jako závislá proměnná je v tomto modelu na levé straně rovnice poměr mezi množstvím uvolněné látky ( $M_t$ ) a celkovým množstvím látky dostupné pro liberaci ( $M_{\max}$ ). Její hodnota v čase  $t$  je dána konstantou  $k_{KP}$  a exponentem  $n$ . Hodnotě exponentu lze u dvourozměrných filmů přiřadit konkrétní mechanismus transportu. Pro  $n = 1$  platí, že rovnice přechází na rovnici modelu nultého řádu a rychlost uvolňování je tady nezávislá na čase. Jednotka konstanty  $k_{KP}$  má rozměr  $\text{hod}^n$ , pro případ, kdy je čas do rovnice zaváděn v hodinách a  $n$  je obecná hodnota parametru  $n$ . [49,57]

$$\frac{M_t}{M_{\max}} = k_{KP} \cdot t^n$$

Pro data, v nichž lze sledovat burst efekt lze aplikovat rovnici ve tvaru rozšířeném o parametr  $b$ .

$$\frac{M_t}{M_{\max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$$

Obě rovnice jsou vhodné pro popis liberace do 60 % z celkového množství obsažené účinné látky. [49,57,58]

## **2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **2.1 Laboratorní technika (vybavení)**

- Analytické váhy - Kern ALT 310-4AM (Kern&Sohn, Balingen, Německo)
- Předvážky Sartorius 210 (Sartorius, Německo)
- Oscilační mlýn MM 200 s mlecí nádobkou (Retsch, Haan, Německo)
- Výlisková forma (PIKE technologies, Madison, USA)
- Hydraulický lis H-62 (Trystom, Olomouc, Česko)
- FDM 3D tiskárna Original Prusa MINI+ (Prusa Research, Česko)
- FDM 3D tiskárna Original Prusa i3 MK3S (Prusa Research, Česko)
- Disoluční aparatura s kolektorem (Sotax Smart AT7, Pharmaceutical Testing s.r.o., Allschwil, Švýcarsko)
- Filtry Micro-flass fiber paper (Ahlstrom-Munksjö, Švédsko)
- UV/VIS spektrometr Agilent 8453, kyveta 0,5 cm (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Německo)
- Odměrné laboratorní sklo
- Posuvné měřítko
- Běžné laboratorní vybavení

### **2.2 Chemikálie a použité suroviny**

- Glycerol dibehenát (Compritol<sup>®</sup> 888 ATO)
- Hydroxypropylmethylcelulóza (METHOCEL<sup>™</sup> K4M)
- Fyzikální směs polyvinylacetátu a polyvinylpyrrolidonu (Kollidon<sup>®</sup> SR)
- Barevná PLA vlákna (Prusa Orange a Royal Blue)
- PVA vlákna (PrimaSELECT PVA+)
- Tramadol hydrochlorid (Sigma Aldrich)
- Kyselina chlorovodíková 35 % (Penta)
- Chlorid sodný p. a. (Lach-Ner s.r.o)
- Destilovaná voda
- Redestilovaná voda

## 2.3 Software

- ChemSketch (ACD/Labs)
- Microsoft Office 365®
- Zoner Photo Studio 17 (Zoner software)
- SolidWorks® 2019 (Dassault Systèmes)
- PrusaSlicer 2.3
- UV - Visible ChemStation (Agilent Technologies 95,02)
- OriginPro® 8.5 a OriginPro® 9 (OriginLab Corporation)

## 2.4 Charakteristika formulací tabletových jader

Pro experiment byly připraveny celkem 3 různé formulace matricových tablet s modelovou účinnou látkou (tramadolem hydrochloridem) dále označené Formulace 1, Formulace 2 a Formulace 3 a k nim analogické formulace, ve kterých byla účinná látka nahrazena plnivem, označené F1-B, F2-B a F3-B. Jednotlivé formulace byly zpracovány z práškových makromolekulárních materiálů s různou mírou lipofility. Ze surovin vytvořená matricová jádra byla rozdělena na tři podíly. Jedna třetina jader byla zachována bez obalu. Dvě třetiny jader byly potaženy PVA obaly a polovina z potažených tablet byla následně podrobena tepelné úpravě.

Formulace 1 zahrnuje jako dominantní složku lipofilní glycerol dibehenát (Compritol® 888) ve směsi s hydrofilní hydroxypropylmethylcelulózou (METHOCEL™ K4M). Ve formulaci bez účinné látky (F1-B) je tato nahrazena glycerol dibehenátem. Ve všech formulacích je malé množství stearátu hořečnatého, který plní funkci kluzné látky upravující vlastnosti směsi pro zpracování. Složení obou formulací je shrnuto v Tabulce 3 a procentuální zastoupení jednotlivých složek v jádrech Formulace 1 je porovnáno s Formulacemi 2 a 3 v Grafu 1.

*Tabulka 3 - Formulace 1 a F1-B*

<b>Látka</b>	<b>Formulace 1</b> Množství [mg]	<b>F1-B</b> Množství [mg]
<b>METHOCEL™ K4M</b>	100	100
<b>Compritol® 888</b>	295	395
<b>Tramadol hydrochlorid</b>	100	0
<b>Stearát hořečnatý</b>	5	5
<b>Celkové množství [mg]</b>	500	500

Ve formulacích 2 a F2-B je dominantní složkou také lipofilní glycerol dibehenát (Compritol® 888) doplněný o fyzikální směs hydrofilního povidonu a lipofilního polyvinylacetátu (Kollidon SR). Všechny formulace jsou nastaveny na cílovou hmotnost 500 mg, přičemž 5 % celkové hmoty připadá na stearát hořečnatý. Zastoupení jednotlivých složek ve Formulaci 2 a F2-B je shrnuto v Tabulce 4.

*Tabulka 4 - Formulace F2 a F2-B*

	<b>Formulace 2</b>	<b>F2-B</b>
<b>Látka</b>	Množství [mg]	Množství [mg]
<b>Kollidon® SR</b>	100	100
<b>Compritol® 888 ATO</b>	295	395
<b>Tramadol hydrochlorid</b>	100	0
<b>Stearát hořečnatý</b>	5	5
<b>Celkové množství [mg]</b>	500	500

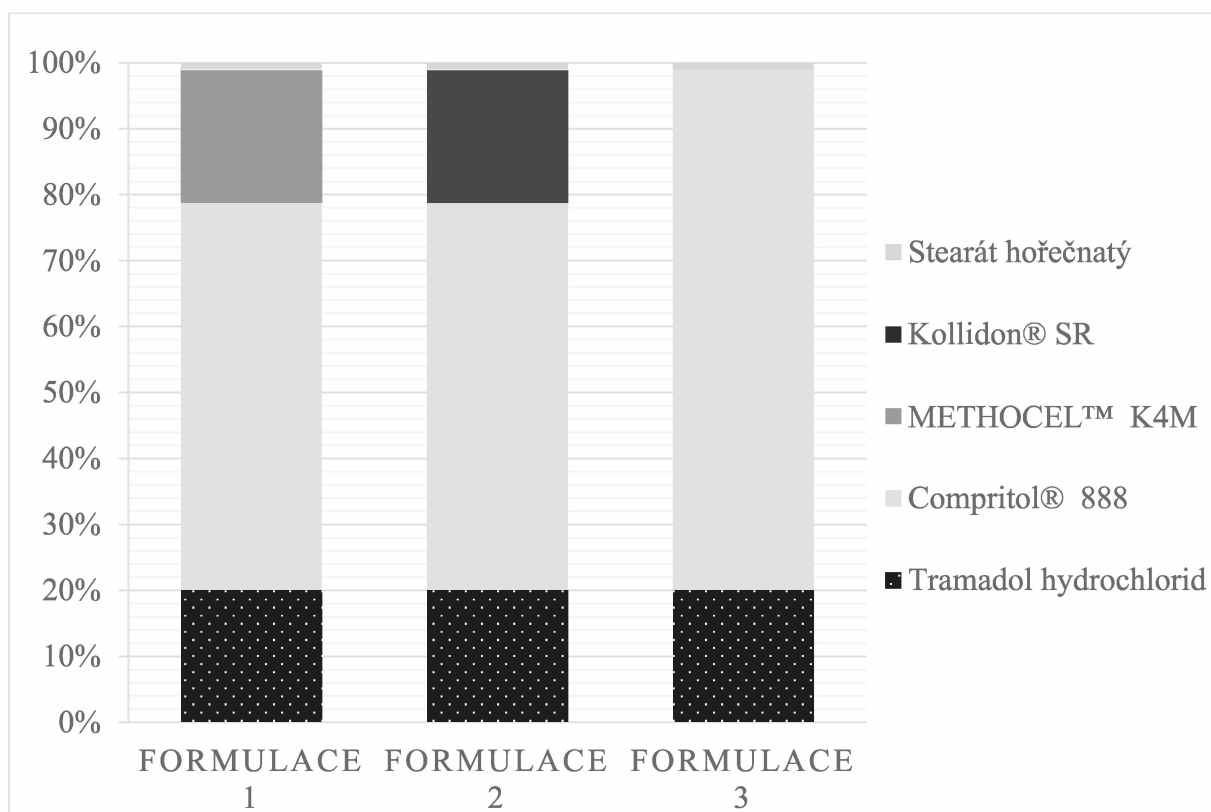
Lipofilní formulace Formulace 3 a F3-B zahrnují pouze jeden typ plniva. Vyznačují se absencí hydrofilní složky zastoupené mezi pomocnými látkami. Ve formulaci F3-B je tak zastoupen pouze lipofilní glycerol dibehenát (Compritol® 888 ATO) doplněný na cílovou hmotnost 5 mg stearátu hořečnatého. Formulace 3 zahrnuje rovněž pouze lipofilní plnivo, avšak přítomná účinná látka (tramadol hydrochlorid), která je hydrofilní povahy z ní činí formulaci se zastoupením hydrofilní i lipofilní komponenty. Složení formulací 3 a F3-B je podrobně shrnuto v Tabulce 5.

*Tabulka 5 - Formulace F3 a F3-B*

	<b>Formulace 3</b>	<b>F3-B</b>
<b>Látka</b>	Množství [mg]	Množství [mg]
<b>Compritol® 888 ATO</b>	395	495
<b>Tramadol hydrochlorid</b>	100	0
<b>Stearát hořečnatý</b>	5	5
<b>Celkové množství [mg]</b>	500	500

Zastoupení jednotlivých složek ve formulacích s účinnou látkou je ilustrováno pro nepotažená matricová jádra v Grafu 1. Je zřejmé, že ve všech jádrech je hlavní složkou glycerol dibehenát, který je ve formulacích 1 a 2 částečně nahrazen plnivem s vyšší mírou hydrofility. Všechna jádra obsahují stejné množství (100 mg) účinné látky.





Graf 1 - Zastoupení složek v nepotažených jádrech

## 2.5 Příprava matricových tablet (jader)

Metodou přímého lisování byly připraveny 3 série matricových tablet odlišných formulací. V každé sérii bylo vyhotoveno celkem 9 matricových tablet, přičemž ve třech výliscích z každé série byla účinná látka (tramadol hydrochlorid) nahrazena odpovídajícím množstvím plniva.

Příprava surovin pro jednotlivé výlisky byla provedena pro každý výlisek zvlášť. Jednotlivé práškové suroviny zastoupené v realizované formulaci byly naváženy na laboratorních analytických vahách Kern ALT 310-4AM s přesností na 4 desetinná místa a převedeny do kavity oscilačního mlýnu MM 200. Byla provedena homogenizace sypké směsi. Připravená surovina byla beze zbytku převedena do výliskové formy o průměru 13 mm a stlačena silou 8 kN. Pod tlakem hydraulického lisu byla ponechána po dobu 5 minut. Vzniklý výlisek byl po vyjmutí z formy vložen do označené lékovky a uzavřen víčkem zamezujícím působení vlhkosti a dalších vnějších vlivů. Všechna jádra byla skladována při stejných podmínkách.

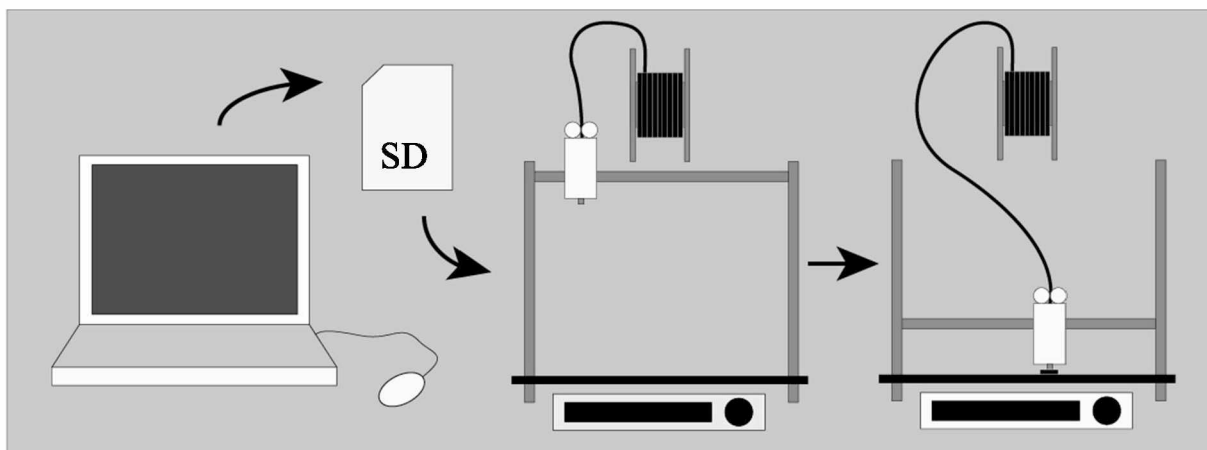


*Ilustrace 18 - Lisovaná jádra připravená pro potažení, jádro Formulace 1 (bez vad), dvě jádra Formulace 3 (vada na jednom z jader)*

Zhotovené výlisky byly rozděleny podle povahy následného zpracování tak, aby ve všech podílech byly zastoupeny shodným počtem jádra všech formulací. Všechny podíly byly skladovány před dalším zpracováním při laboratorní teplotě. Jedna třetina výlisků byla po 24 hodinách podrobena disolučnímu testu. Ostatní výlisky byly potaženy, a polovina z nich také tepelně upravena. Po provedení jmenovaných operací byly rovněž podrobeny disoluci.

## **2.6 Návrh tištěného potahu**

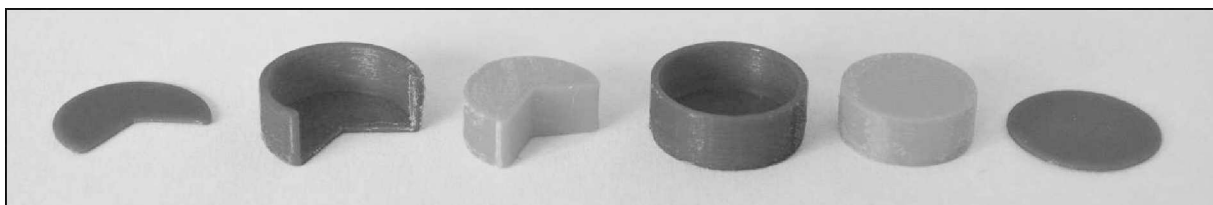
Pro tištěné obaly byl navržen digitální model vycházející z fixního průměru tablety a variabilní výšky závislé na míře komprese během lisování a vlastnostech a množství vstupních surovin. Návrh modelu v software SolidWorks byl proveden tak, aby bylo možné vedle výšky modifikovat také tloušťku stěny obalu, jakožto parametru určujícího rychlost liberace. Před tiskem byl model upraven v software PrusaSlicer 2.3 ve formátu 3MF. V této fázi byly zároveň definovány parametry tisku jako teplota tiskové podložky, teplota trysky pro nanesení první a dalších vrstev a také rychlost tisku. Připravený model včetně tiskových parametrů byly převedeny jako G-code ve formátu pro tiskárnu na datovou kartu.



*Ilustrace 19 - Schematické znázornění procesu 3D tisku*

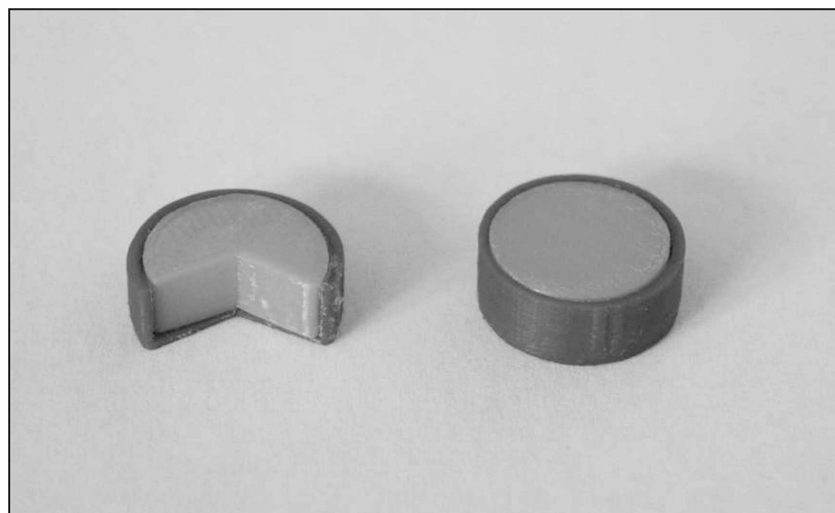
Podle digitálního modelu byl vytisknut fyzický model z PLA na tiskárně Original Prusa MINI+. Pro tisk byla pro lepší odlišení jádra a obalové části tablety zvolena barevná vlákna Prusa Orange a Royal Blue. Model byl navržen v reálném měřítku pro předpokládanou výšku jádra až 5 mm a vyhotoven ve dvou provedeních. Jedno provedení ilustruje cílovou strukturu jako celek. V druhém provedení je v celistvé struktuře proveden třetinový výřez odkrývající pohled do obalené tablety.

Parametry tisku byly zvoleny podle doporučení výrobce daného typu 3D tiskárny. Teplota podložky byla nastavena na 60 °C, teplota trysky pro nanesení materiálu o tloušťce vrstvy 0,2 mm na 215 °C. Modelové jádro tablety bylo vytvořeno nastavením vrstev s 15 % výplně objemové části objektu. Mocnost stěny modelového tabletového obalu byla zvolena tak, aby odpovídala dvěma perimetrům, tedy 0,4 mm. Dno a svrchní část obalu byly formovány nanesením dvou polymerních vrstev.



*Ilustrace 20 - Dvoubarevné modely potažené tablety z PLA*

Každý model sestává ze tří částí, zachycených na Ilustraci 20. Z nich lze sestavit celistvé modely prezentované v Ilustracích 21 a 22.



*Ilustrace 21 - Modely potažené tablety - otevřené*

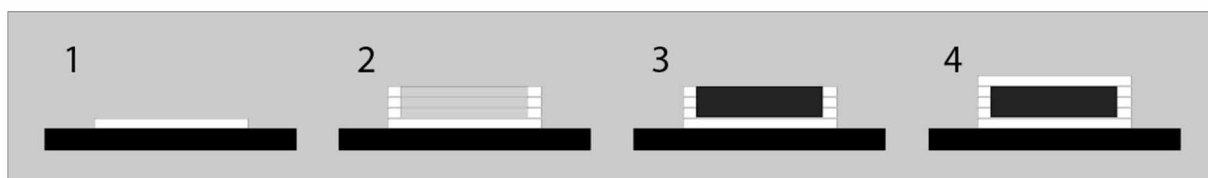


*Ilustrace 22 - Modely potažené tablety - uzavřené*

## **2.7 Implementace potahového modelu**

Pro realizace obalů z biokompatibilního PVA byl zvolen model s nejmenší dosažitelnou tloušťkou stěny tabletového potahu realizovatelnou na tiskárně Prusa i3 MK3S za použití vlákna PVA PrimaSELECT PVA+ o vstupním průměru 1,75 mm. Výška obalu byla volena s ohledem na výšku výlisku pro každé jádro individuálně. Parametry tisku byly nastaveny tak, aby byla výška první vrstvy (základny) 0,2 mm a výška následných vrstev 0,15 mm. Perimetr pro svislé stěny obalu byl nastaven na hodnotu 1 a pro vodorovné stěny obalu, tak aby odpovídal 2 vrstvám. Teplota podložky byla nastavena na 50 °C pro celou dobu průběhu tisku. Teplota trysky byla pro první i následné vrstvy nastavena na 192 °C. Rychlost tisku byla určena na 25 mm/s pro malé a vnější perimetry a 45 mm/s pro ostatní. Pro nanesení první vrstvy byla zvolena rychlost nižší (20 mm/s). Tisk výplně svrchní vrstvy byl proveden rychlostí 40 mm/s.

Proces obalení byl navržen pro realizaci ve 4 krocích. Nejprve bylo vytištěno dno tablety o definovaném průměru. V druhém kroku následoval tisk stěn obalu s počtem vrstev v závislosti na výšce lisovaného matricového jádra, která byla určena pro každý výlisek zvlášť posuvným měřítkem. Ve třetím kroku bylo lisované jádro vloženo do obalového skeletu a ve čtvrtém kroku zakryto svrchní tištěnou vrstvou obalu. Jednotlivé kroky jsou znázorněny v Ilustraci 23.



*Ilustrace 23 - Proces potahování metodou 3D tisku*

Obalené tablety byly odděleny od tiskové podložky a část z nich byla připravena pro následnou tepelnou úpravu. Zbylé byly před provedením disolučního testu uchovány v označených lékovkách při laboratorní teplotě.

## **2.8 Tepelná úprava**

Tepelná úprava tablet byla realizována na vybraných potažených tabletách v sušárně při konstantní teplotě 85 °C. Tato teplota byla vyšší než teplota tání čistého glycerol dibehenátu (majoritní složky zastoupené v jádře), ale nižší než teplota tání ostatních složek. Potažené tablety byly před úpravou umístěny na otevřené skleněné Petriho misky a vloženy do předehřáté sušárny, kde byly ponechány po 2 hodiny při předepsané teplotě. Po ukončení modifikačního procesu byly tablety ponechány v uzavřené sušárně po dobu 24 hodin a poté podrobeny disoluci.

## **2.9 Příprava disolučního média**

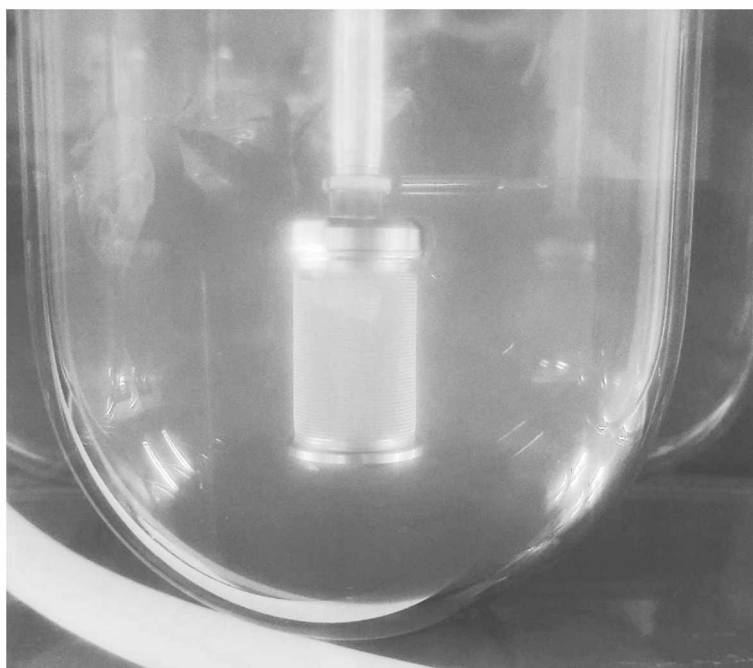
Disoluční médium o pH 1,2 bylo připraveno podle doporučení uvedených v Českém lékopise. Do zásobních nádob byly v prvním kroku připraveny roztoky HCl a NaCl. Zásobní roztok kyseliny chlorovodíkové byl připraven doplněním 36 ml 35% kyseliny chlorovodíkové redestilovanou vodou do objemu 2 litrů. Pro přípravu zásobního roztoku NaCl byly naváženy 4 g jemného prášku této soli, které byly rozpuštěny v redestilované vodě a převedeny do odměrné baňky. V ní byl roztok doplněn na objem 2 litrů. Zásobní roztok disolučního média byl připraven odměřením 500 ml zásobního roztoku NaCl a 850 ml zásobního roztoku HCl do 2 litrové odměrné baňky, která byla následně doplněna na svůj objem.



*Ilustrace 24 - Zásobní roztoky pro přípravu disolučního média a připravený zásobní roztok disolučního média*

## **2.10 Provedení disolučních testů**

Nepotažené matricové tablety i potažená jádra byla podrobena disoluční zkoušce. Ta probíhala v disoluční aparatuře Sotax Smart AT7 za identických podmínek pro všechny formulace jader a jejich následné úpravy. Pro testování bylo zvoleno uspořádání disoluční aparatury s košíčky, pro které byla stanovena rychlost otáčení na 50 ot./min.



*Ilustrace 25 - Disoluční nádoba s košíčkem*

Disoluční nádoby byly naplněny po 900 ml disoluční tekutiny o pH 1,2 pro simulaci kyselého prostředí žaludku a po provedení temperace na  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$  byla disoluce zahájena vložím tablet. Délka každého disolučního testu byla 18 hodin. V průběhu testu bylo od každého preparátu automaticky odebráno 22 vzorků podle zvoleného programu. První tři vzorky byly odebrány v intervalech po 10 minutách, tři následné po 30 minutách a další odběry byly realizovány po 1 hodině. Všechny vzorky prošly během odběru skrze odběrové filtry zachytávající případné pevné částice, které by mohly komplikovat stanovení metodou UV-VIS spektrometrie. Teplota média byla po celou dobu trvání testu udržována při  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ . Ve vzorcích odebrané množství disolučního média nebylo v průběhu testu nahrazováno.

## 2.11 Analýza vzorků odebraných v průběhu disoluční zkoušky

Automaticky odebrané vzorky byly analyzovány na UV/VIS spektrometru Agilent 8453 s odstupem několika hodin od odebrání. Analýza vzorků s obsahem účinné látky byla provedena proti vzorku odebranému od blankového preparátu analogického složení s absencí účinné látky. Absorbance vzorků převedených do kyvety o délce 5 mm byla určována při vlnové délce 272 nm s třibodovou korekcí na vlnové délky 240, 272 a 300 nm. Množství účinné látky ve vzorcích bylo stanoveno přepočtem z naměřené absorbance podle rovnice:

$$A = -0,00227 + 0,00275 \cdot c$$

kde:

$c$  – koncentrace účinné látky [mg/l]

$A$  – absorbance vzorku po odečtení absorbance pozadí [-]

Z nalezené koncentrace účinné látky v dílčích vzorcích bylo stanoveno celkové množství uvolněné účinné látky z daného typu tablety v čase odběru vzorku podle rovnice:

$$m_x = c_{M,x} \cdot V_x + \sum_{i=1}^{x-1} c_{M,x} \cdot V_z$$

kde:

$m_x$  – celková hmonost uvolněné účinné látky [mg]

$c_{M,x}$  – hmotnostní koncentrace účinné látky [mg/l]

$V_x$  – objem disolučního roztoku v čase odběru vzorku [l]

$V_z$  – objem odebraného vzorku [l]

Výsledky byly pro vynesení do grafu přepočteny na procentuální množství uvolněné látky proti celkovému množství účinné látky v preparátu a jsou shrnuty v Tabulkách 6 až 8.

## **2.12 Vyhodnocování disolučních profilů**

Disoluční data vynesena do grafů jako závislost procentuálního množství uvolněné látky proti času byla proložena vybranými matematickými modely. S ohledem na povahu preparátů byly zvoleny kinetické modely nultého a prvního řádu a dále také empirický Weibullův model a semi-empirický Korsmejerův-Peppasův model. Pro jednotlivé modely byly nalezeny charakteristické parametry a stanovena odchylka proložení v software OriginPro 8.5.

## **3. VÝSLEDKY**

### **3.1 Modely tištěných obalů**

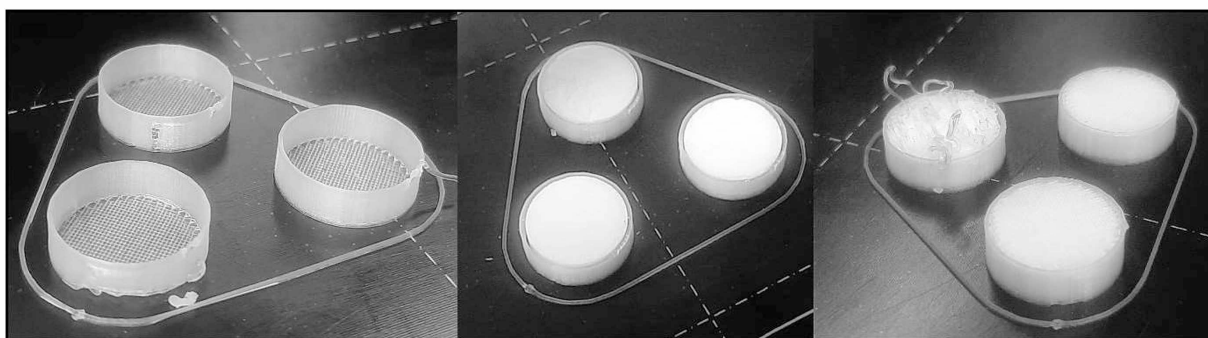
Realizace modelů tištěných z všestranně užívaného PLA poukázala na problematiku 3D tisku spojenou s vytvářením drobných objektů. Aby bylo dosaženo vymezených tvarových vlastností bylo třeba digitální model upravit tak, aby rozměry jednotlivých částí modelu odpovídaly násobkům rozměrů jednotlivých vrstev nanášených tiskovou hlavou tiskárny. Pro vytvoření vícedílného modelu bylo také třeba zohlednit rozměrovou toleranci pro tloušťku jednotlivých nanesených vrstev a nerovnost stěny vytištěného skeletu. Pouhou metodou 3D tisku bez zavedení dalších úprav nelze docílit hladkého povrchu. Aby bylo možné vložit do obalu jádro tablety, je nezbytná přítomnost alespoň malého manipulačního prostoru mezi stěnou obalu a stěnou jádra tablety. Stejně to platí i pro uzavření jádra tablety svrchní vrstvou obalu. Získané poznatky byly zohledněny v realizaci rozpustných obalů z PVA pro obalení lisovaných jader.

### **3.2 Realizace tištěného obalu z PVA**

Realizace tištěných obalů z PVA se v některých případech potýkala s problematickým přilnutím nanášeného materiálu k tiskové podložce, zejména poté, co byl povrch během operace čištění podložky odmaštěn ethanolem. V takovém případě byl tisk zastaven a proces tisku byl restartován.

Tištění jednotlivých potahů individuálně je možné, nicméně z pohledu času nevhodné. Pro urychlení procesu potahování byl navržen postup, při kterém je tisknut větší počet obalů paralelně vedle sebe. S ohledem na malé množství potahovaného substrátu byl tento počet nastaven na souběžný tisk pouhých 3 potahů v jednom cyklu.

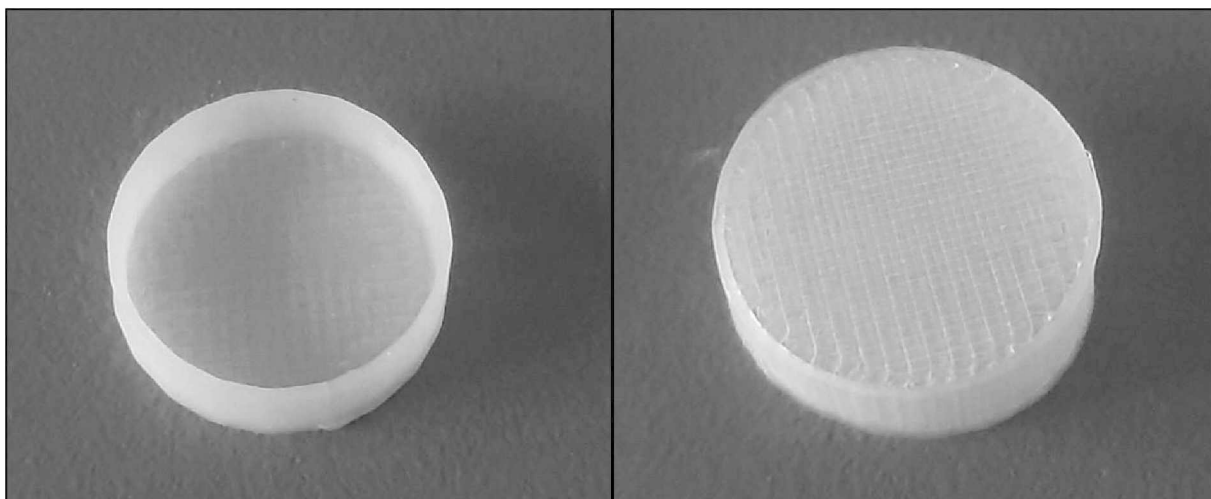




*Ilustrace 26 - 3D tisk malé série potahů v jednom cyklu se špatným uchycením vlákna během závěrečné operace*

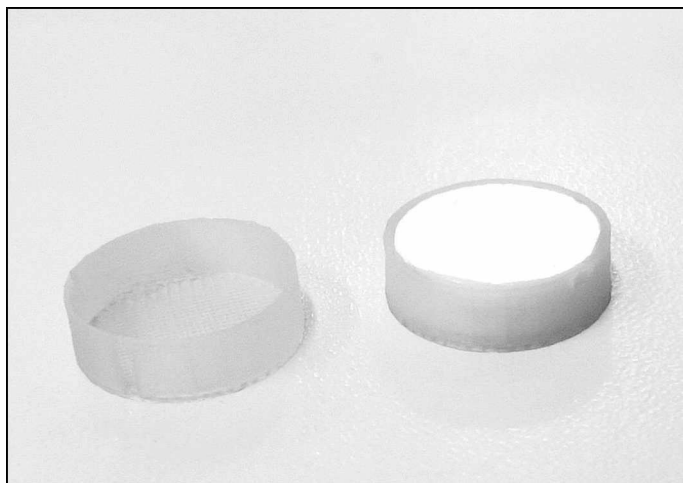
Pro tisk většího počtu potahů souběžně bylo nalezeno riziko spojené s přenosem chyb a také byly zjištěny určité komplikace vztahující se k variabilní výšce tablet. Pokud během tisku dojde ke špatnému uchycení nově nanesené vrstvy, může být tato vrstva stržena tiskovou hlavou a znehodnotit i zbylé nechybové struktury.

Výška tablet jednotlivých výlisků byla shledána jako příliš variabilní pro tisk uniformních potahů. V některých případech bylo z tohoto důvodu problematické obsazení všech 3 pozic pro potahování v jednom tiskovém cyklu. Významné rozdíly ve výškách tablet byly nalezeny nejen mezi formulacemi jednotlivých řad (Formulace 1 + F1-B, Formulace 2 + F2-B a Formulace 3 + F3-B), ale i mezi tabletami téže řady podle toho, zda obsahovaly či neobsahovaly účinnou látku. Zejména během potahování tablet s absencí účinné látky, které byly zastoupeny minoritně, zůstávaly některé vytvořené obaly nevyužité. Uzavírání neobsazených pozic pak bylo nejen materiálově neefektivní, ale vedlo i ke vzniku tiskových chyb. Ty znemožňovaly úspěšné uzavření sousedních pozic obsazených jádry. Z tohoto pohledu paralelní potahování sice zůstává perspektivní z důvodu úspory procesního času, avšak jeho zavedení je spojeno s rizikem většího výskytu tiskových chyb, které mohou ohrozit proces formace potahu i zcela znehodnotit potahované jádro.



*Ilustrace 27 - Prázdný potah vyhotovený metodou 3D tisku z PVA vlákna*

Jak je zřejmé z Ilustrace 27, vytvořený potah není zcela hladký a rozložení materiálu je nerovnoměrné. Tyto faktory mohou mít zcela jistě vliv na průběh disoluce odvíjející se od velikosti povrchu lékové formy a jeho morfologických i fyzikálně-chemických vlastností. Na celistvost obalu během skladování i disoluce má vliv soudržnost jednotlivých nanášených vrstev, která je kritická zejména při přerušení tisku. Tomu se nevyhneme při vkládání jádra do obalu v třetím kroku tisku. Právě v tomto kroku došlo v několika experimentech ke špatnému přilnutí vlákna na tenký okraj stěny obalu a celý proces potahování bylo třeba opakovat.

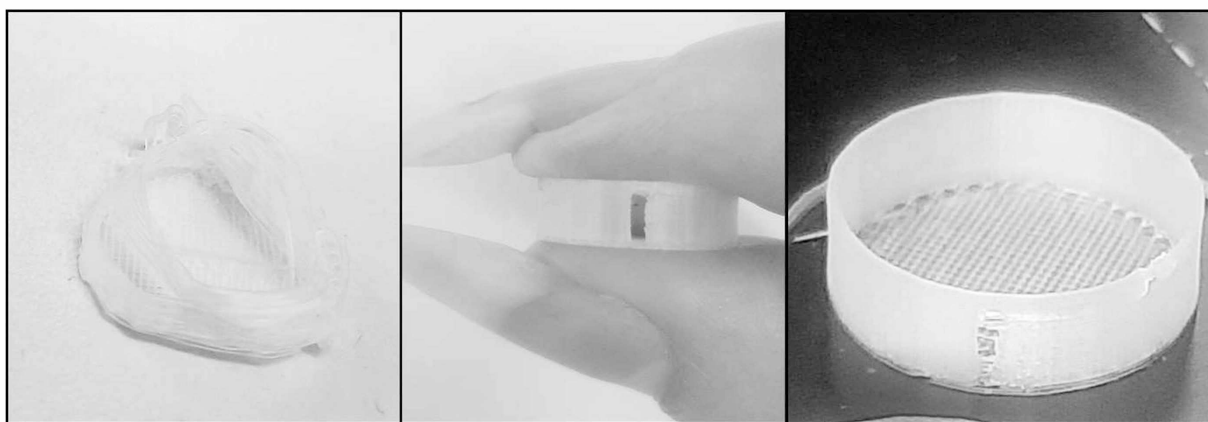


*Ilustrace 28 - Potahy z PVA s jedním vloženým lisovaným matricovým jádrem*

Omezení 3D tisku na násobky minimální výšky jedné vrstvy se ukázalo kritické v závěrečném kroku tisku. Nevhodně zvolený počet vrstev tvořících obvodové stěny tabletového obalu vedl k tvarovým deformacím. Podhodnocený počet vrstev, kdy bylo jádro tablety být jen nepatrně vyšší než výška již vytištěných obvodových stěn obalu, měl za následek

vyzvednutí nanášeného vlákna nad úroveň svrchní vrstvy tablety. Zde vlákno po zatuhnutí utvářelo nevzhledný útvar bránící úspěšnému uzavření tablety (Ilustrace 26 vpravo). Naopak, pokud stěna obepínající jádro tablety vystupovala třeba i zdánlivě nevýrazně nad úroveň tablety, vznikala při nanášení taveniny nad tabletové jádro propad. Celá struktura vrchní vrstvy se konvexně prohnila do tvaru laboratorního sklíčka a nepřilnula kvalitně v krajích k obvodové stěně tabletového obalu.

Pro optimální vlastnosti potahu je významná také rychlost tisku. Zatímco u větších objektů jsou obvykle drobné vady vzniklé nerovnoměrným nanesením suroviny při rychlejším vytlačování vlákna z tiskové hlavy nepostřehnutelné, v případě drobných objektů je třeba zohlednit souvislost mezi rychlostí tisku s homogenitou nanášení. Náchylné na výskyt tiskových chyb jsou zejména ty oblasti struktur, kde model vyžaduje po zařízení nějakou změnu, například přechod na úroveň vyšší vrstvy nebo prudkou změnu směru pohybu trysky. V případě obalů z PVA byl problematickým úsekem šev na stěně tablety, kde tisková hlava přecházela mezi jednotlivými vertikálními vrstvami. Tisk této oblasti omezoval rychlost tisku. Snaha o urychlení procesu v kroku 2 vedla k necelistvosti stěny obalu, jak je zachyceno na snímcích Ilustrace 29.

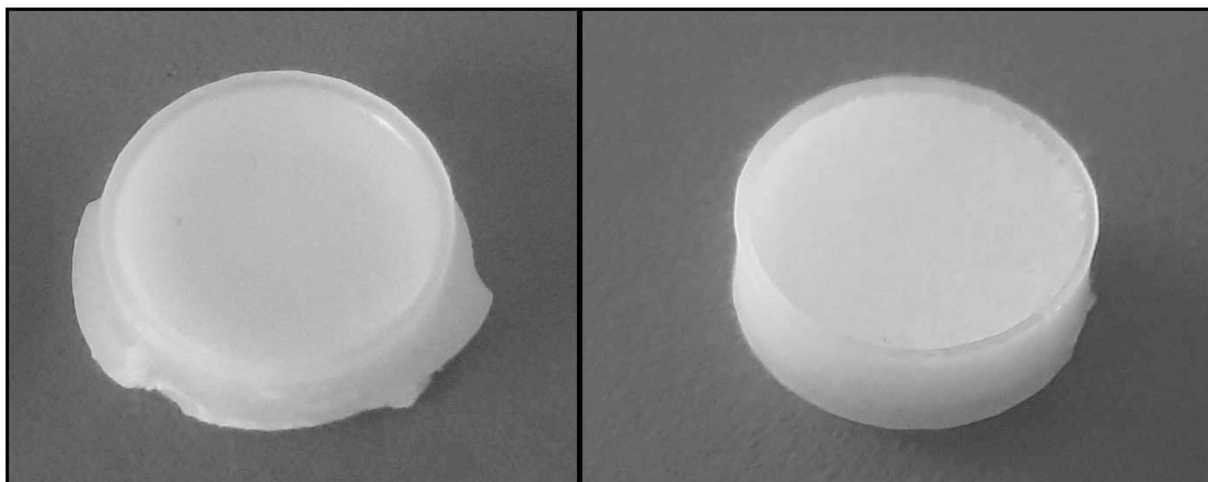


*Ilustrace 29 - Vady vzniklé v průběhu 3D tisku: deformace obalu vlivem špatného uchycení vlákna (vlevo), necelistvost stěny obalu v důsledku vysoké tiskové rychlosti*

### **3.3 Tepelná úprava potažených tablet**

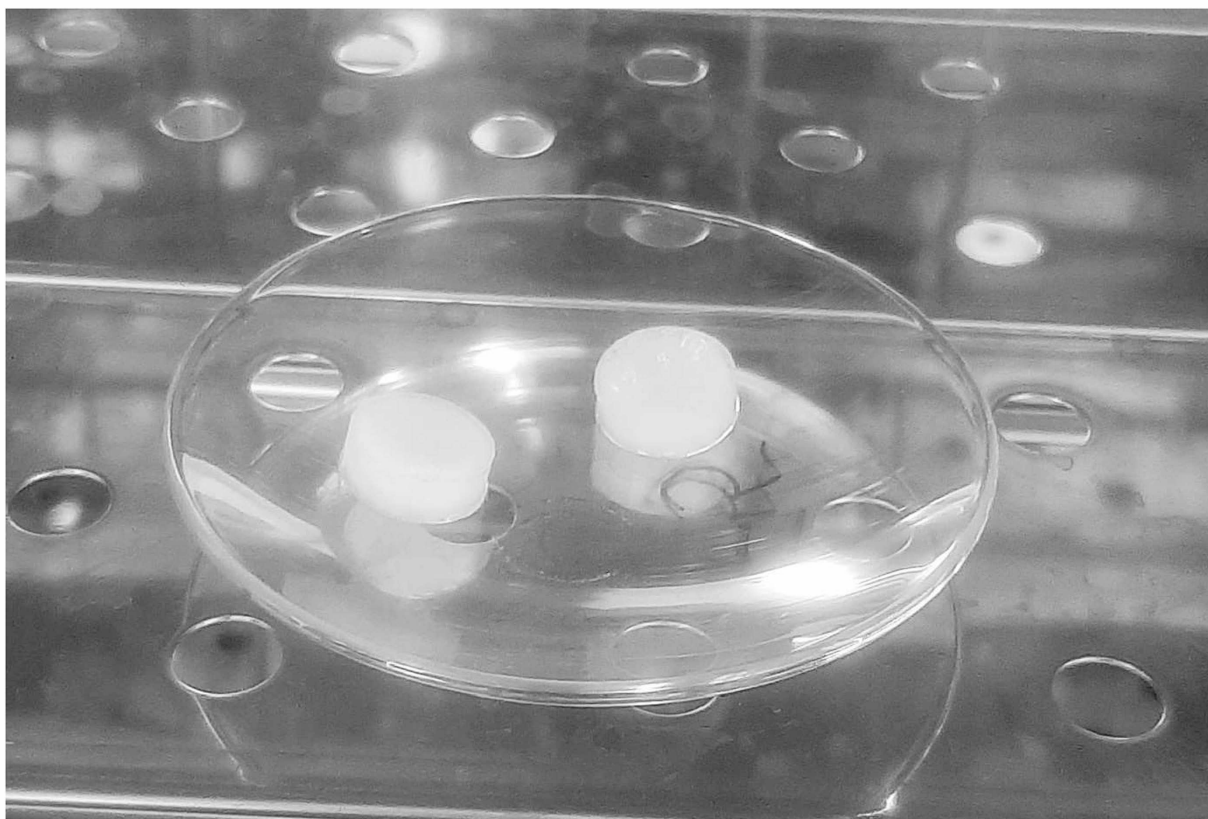
Tepelná úprava poukázala u části potažených tablet na nekompatnost tenkých tištěných obalů, kterými formulace tající při nižších teplotách během tepelné úpravy protékala. Utuhnoucí materiál obklopil během procesu obal tablety i z vnější strany a změnil tak povahu struktury. Přestože vzniklý útvar zachycený na Ilustraci 30 je neúčelný, lze v pozorovaném jevu sledovat určitý potenciál. Vytištěné obalové struktury by mohly sloužit i jako nosný skelet pro utváření složitějších kompozitních obalů tvořených vícero různými materiály. Vytištěná kostra

v kombinaci s nízkotající látkou má kompozitní charakter, kterého by nebylo možné prostým jednokrokovým tiskem nebo vléváním do formy dosáhnout.



*Ilustrace 30 - Deformace iniciovaná tepelnou úpravou*

Pro většinu tepelně upravených preparátů nebyla zaznamenána výraznější sensoricky detekovatelná změna. Pro lepší pochopení procesů probíhajících během tepelné úpravy by bylo třeba zavést další analytická stanovení, na jejichž základě by bylo možné posoudit příčiny konkrétních jevů pozorovaných v disolučních datech.



*Ilustrace 31 - Potažené tablety procházející tepelnou úpravou*

### 3.4 Disoluční data

Množství uvolněné účinné látky z jednotlivých formulací v čase odběru vzorku byla shrnuta v tabulkách. Data v těchto tabulkách jsou přiřazena konkrétnímu vzorku kombinací dvou zkratk oddělených pomlčkou. Zkratka BF náleží vzorkům nepotažených jader, Fb označuje tabletová jádra potažená PVA bez následné tepelné úpravy a F potažená jádra s provedenou tepelnou úpravou. Vzorky v rámci každé formulace jsou rozlišeny velkými písmeny (A, B).

*Tabulka 6 - Uvolňování účinné látky z formulací řady 1*

<b>t</b> <b>min</b>	<b>BF-A</b>	<b>BF-B</b>	<b>Fb-A</b>	<b>Fb-B</b>	<b>F-A</b>	<b>F-B</b>
	w	w	w	w	w	w
	%	%	%	%	%	%
<b>0</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>10</b>	12,14215	12,60164	0,69444	0,70249	0,85520	0,91335
<b>20</b>	17,80270	18,88357	0,81160	0,58271	1,09491	1,47021
<b>30</b>	21,17552	22,86496	0,80442	0,58272	1,09955	1,49609
<b>60</b>	30,24299	31,88026	5,02193	4,44966	8,28179	10,88605
<b>90</b>	36,98016	38,53025	18,29155	17,98181	8,65733	11,19863
<b>120</b>	42,09063	44,22643	26,75022	26,88362	17,13596	19,15719
<b>180</b>	51,52002	53,41848	42,72757	40,22908	29,95991	30,61421
<b>240</b>	58,14608	61,38062	53,35868	51,09352	40,52933	40,37271
<b>300</b>	66,61302	67,76745	61,98489	59,39482	49,71618	51,52180
<b>360</b>	71,61610	73,63719	69,87363	66,01692	55,95099	57,19154
<b>420</b>	75,84905	78,62941	76,91273	72,03416	64,56215	64,01866
<b>480</b>	78,47842	79,70764	85,23908	77,03123	67,84144	68,18342
<b>540</b>	80,95731	82,28707	86,56493	81,20670	74,04967	75,14254
<b>600</b>	83,40255	85,00470	91,12979	85,92498	75,36152	79,90466
<b>660</b>	84,94071	85,59750	93,00803	86,95770	81,76064	82,69082
<b>720</b>	86,26208	85,86177	94,65896	87,26915	84,25724	85,09725
<b>780</b>	87,54473	87,04838	95,52335	92,77894	86,65524	89,34176
<b>840</b>	88,56044	89,18477	98,94405	93,90738	89,20532	89,98120
<b>900</b>	88,90191	89,71450	100,71911	94,97396	90,18361	91,23150
<b>960</b>	89,99661	89,95520	100,70211	95,00778	92,17002	92,45820
<b>1020</b>	90,00905	89,98120	100,72001	96,02463	93,96915	93,68890
<b>1080</b>	90,71517	90,26530	100,71988	97,03287	93,96697	94,10258

Tabulka 7 - Uvolňování účinné látky z formulací řady 2

<b>t</b> <b>min</b>	<b>BF-A</b>	<b>BF-B</b>	<b>Fb-A</b>	<b>Fb-B</b>	<b>F-A</b>	<b>F-B</b>
	w %	w %	w %	w %	w %	w %
<b>0</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>10</b>	8,87007	8,65898	-3,54404	1,01356	0,95587	0,91928
<b>20</b>	11,84779	11,12557	0,90789	-0,51548	0,96539	0,98259
<b>30</b>	13,43488	12,95616	1,44270	1,00273	2,58285	1,02732
<b>60</b>	18,51455	17,28933	10,82357	5,49842	1,60612	1,76594
<b>90</b>	22,00391	21,27694	20,24605	10,97658	4,97060	5,05823
<b>120</b>	24,78023	22,21214	28,09552	16,43236	9,94688	9,00887
<b>180</b>	29,09305	26,82741	38,81134	25,66802	16,96792	16,73775
<b>240</b>	33,81984	29,22532	46,22051	32,81957	23,93216	23,69112
<b>300</b>	36,19618	33,27976	52,39392	38,84868	30,03135	29,61734
<b>360</b>	40,01834	37,10827	57,98747	44,83587	35,53315	35,12264
<b>420</b>	41,67925	38,55405	62,10020	49,27445	39,98439	39,45366
<b>480</b>	45,20400	40,97219	66,04741	53,50541	43,98520	40,47199
<b>540</b>	47,01997	43,29085	69,01643	57,94480	47,83393	43,73948
<b>600</b>	49,56853	44,20821	69,80229	61,04127	50,99301	48,33878
<b>660</b>	50,41405	45,69021	75,13749	64,13319	54,19413	54,26054
<b>720</b>	52,67125	46,95872	77,67761	68,13459	57,04517	54,43154
<b>780</b>	54,98249	48,30952	79,42809	70,28473	59,63525	60,05165
<b>840</b>	56,12096	49,39959	81,36072	72,98609	61,51849	62,16952
<b>900</b>	56,12788	53,14175	83,72952	75,26568	64,31490	65,02130
<b>960</b>	58,98795	53,81747	84,48952	77,77711	66,41167	-
<b>1020</b>	59,89515	54,58489	86,33909	79,13784	68,57123	68,50534
<b>1080</b>	62,35745	56,48412	88,02334	80,40448	71,19485	-

\* Data nahrazená v tabulce pomlčkou odpovídají vzorkům, které nebylo z technických důvodů možné vyhodnotit

Tabulka 8 - Uvolňování účinné látky z formulací řady 3

<b>t</b> <b>min</b>	<b>BF-A</b>	<b>BF-B</b>	<b>Fb-A</b>	<b>Fb-B</b>	<b>F-A</b>	<b>F-B</b>
	w %	w %	w %	w %	w %	w %
<b>0</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>10</b>	12,23182	12,43964	-	-	0,94200	0,80101
<b>20</b>	16,93569	17,68138	1,67501	0,81095	0,97676	0,80599
<b>30</b>	20,53217	21,97583	4,62092	0,94629	1,16339	1,30380
<b>60</b>	29,84381	30,76822	12,07195	6,20853	1,22994	1,36923
<b>90</b>	37,15895	38,63848	18,77069	12,89889	1,23804	1,42378
<b>120</b>	42,95827	44,53097	22,40145	17,21318	1,35660	1,49987
<b>180</b>	52,25295	53,44077	28,58924	22,80635	2,42706	2,23299
<b>240</b>	59,55680	60,77643	33,85237	27,08596	3,03680	2,71852
<b>300</b>	65,37041	68,81652	37,08561	30,23542	3,87387	3,46041
<b>360</b>	70,44127	73,63548	39,60937	32,23601	4,66243	4,45681
<b>420</b>	75,15272	77,70075	43,67464	36,50819	5,15216	5,08162
<b>480</b>	76,68274	83,58374	45,99505	38,69618	5,78459	5,63934
<b>540</b>	82,79247	86,16945	47,66336	41,73746	6,02526	6,10684
<b>600</b>	86,11938	87,47817	49,92074	43,21838	6,70216	6,84104
<b>660</b>	89,34499	90,94761	52,31378	45,39926	6,88624	7,27566
<b>720</b>	92,14100	93,09600	54,28184	47,10615	7,63056	7,74109
<b>780</b>	94,36069	95,24923	55,89289	48,85663	7,69617	7,89011
<b>840</b>	96,55836	96,23099	57,17411	49,81059	8,32198	8,29547
<b>900</b>	99,26126	97,28310	59,01070	51,81331	8,75852	8,81261
<b>960</b>	100,00240	99,19595	59,36323	52,81264	8,97218	8,95454
<b>1020</b>	99,99120	99,56365	61,67552	54,39184	9,33537	9,22609
<b>1080</b>	100,00210	99,99585	62,82297	55,49668	9,82570	9,74929

\* Data nahrazená v tabulce pomlčkou odpovídají vzorkům, které nebylo z technických důvodů možné vyhodnotit

### 3.5 Analýza disolučních profilů

Disoluční data byla vynesena do grafů a podrobena matematické analýze. Jejím cílem bylo popsání disolučních profilů metodami nelineární regresní analýzy. Nalezené odlišnosti mezi jednotlivými disolučními profily vypovídají o rozdílném průběhu liberace účinné látky ze strukturně i materiálově odlišných preparátů a poskytují náhled na mechanismus tohoto procesu.

Pro experimentální body vynesené v grafech byly hledány parametry modelů nultého a prvního řádu a dále také parametry modelů Wibull a Korsmeyer-Peppas. Aplikace jednotlivých modelů byla předem posouzena s ohledem na průběh uvolňování účinné látky zřejmý z grafu. Protože model Korsmeyer-Peppasův je vhodné aplikovat pouze na uvolnění prvních 60% účinné látky, byla sada experimentálních dat pro proložení tímto modelem upravena pro tento rozsah.

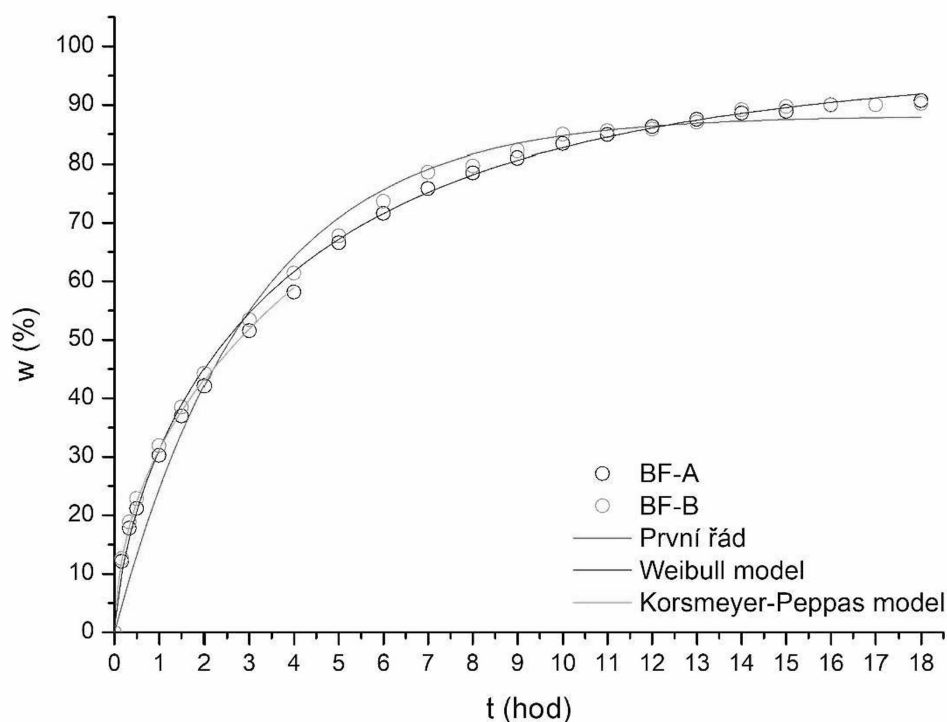
Proložení jednotlivých disolučních profilů zvolenými modely prezentovaná v oddílech 3.5.X jsou doprovázena nalezenými parametry shrnutými pro jednotlivé modely v tabulkách. Ty zahrnují rovněž informaci o nalezených odchylkách mezi hodnotami vypočtenými pro daný model a experimentálními body.

#### 3.5.1 Disoluční profil formulace BF1

Disoluční data získaná pro nepotažená matricová jádra v jejichž formulaci byla zastoupena lipofilní i hydrofilní složka zdánlivě kopírují exponenciální křivku. Nelineární regresní analýza ovšem ukázala, že kinetika prvního řádu nepopisuje disoluční profil tak výstižně, jako empirický Weibullův model. Pro tento model byl určen parametr  $\beta$  na 0,7, což ukazuje na odchylku od modelu kinetiky prvního řádu, pro kterou by  $\beta$  bylo rovno 1. Parametr Weibullova modelu  $T_1$  blízký se nule, dokumentuje skutečnost, že v tomto případě nedošlo k zrychlené liberaci při prvním kontaktu lékové formy s disoluční kapalinou.

Data odpovídající oblasti 0 až 60 % množství uvolněné látky byla dále proložena semi-empirickým Korsmeyer-Peppasovým modelem. V dané oblasti byly pro tento model nalezeny parametry proložení s rozšířeným koeficientem determinace ( $R^2$ ) a stanovena konstanta  $k_{KP}$  na hodnotu 36,37  $\text{hod}^{0,41}$ . Proložení disolučních dat jednotlivými modely je znázorněno v Grafu 2. Nalezené parametry jsou shrnuty v Tabulce 9.





Graf 2 - Disoluční profil řady BF1 proložený vybranými modely

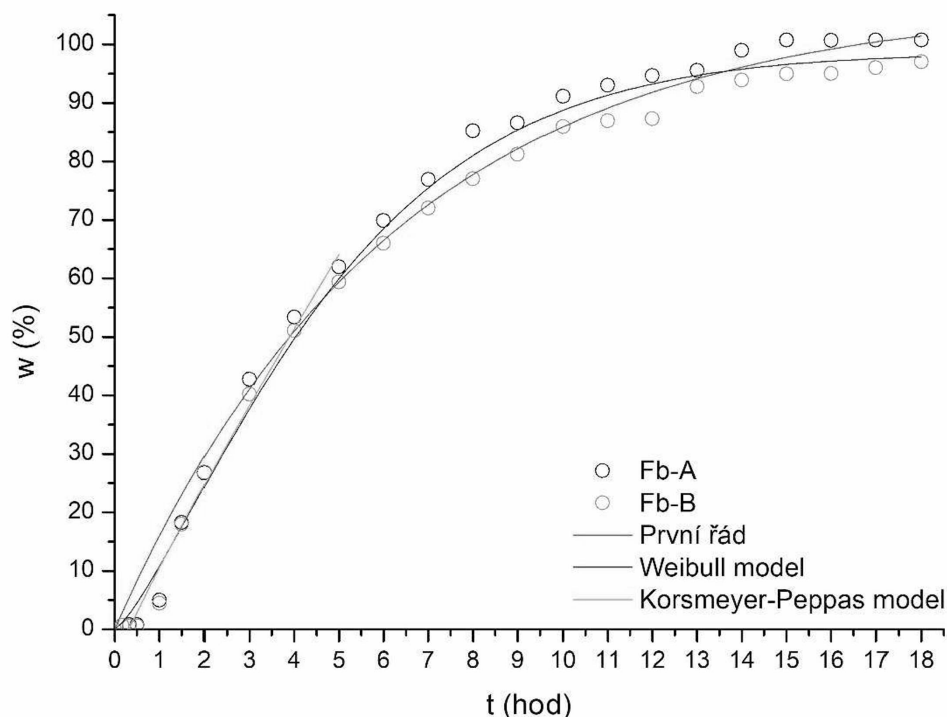
Tabulka 9 - Parametry modelů nalezené pro nepotažené tablety Formulace 1

První řád		Weibullův model		Korsmejerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t - T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	88,15461	$M_{max}$ [%]	97,72356	b	-5,12733
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,32548	$T_t$ [hod]	-0,00438	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	36,37158
$R^2$	0,97961	$\beta$	0,68974	n	0,40861
		$k_w$ [hod <sup>-<math>\beta</math>]</sup>	0,24876	$R^2$	0,99615
		$R^2$	0,9972		

### 3.5.2 Disoluční profil formulace F1b

Mezi potaženými jádry vzorků A a B je v disolučním profilu patrná odchylka v množství uvolněné látky v daném čase odběru, nicméně průběh uvolňování tramadolu hydrochloridu má v obou případech stejný charakter. Disoluční data kopírují křivku sigmoidního tvaru. Z toho lze vyvodit, že na počátku disoluce probíhalo uvolňování účinné

látky zanedbatelnou rychlostí a teprve po dosažení určité časové hranice došlo k jeho významnému urychlení.



*Graf 3 - Disoluční profil řady F1b proložený vybranými modely*

Přestože bylo zřejmé, že průběh uvolňování účinné látky není čistě exponenciální, byla disoluční data proložena modelem prvního řádu. Parametry nalezené nelineární regrese pro tento model jsou shrnuty v Tabulce 10 spolu s parametry nalezenými pro model Weibull, který vystihl disoluční data s větší přesností. Z parametru  $T_t$  tohoto modelu, jehož hodnota se blíží nule lze usoudit, že z pohledu modelových dat není uvolňování účinné látky zpožděno, přestože v experimentálních datech je určité zpoždění patrné. Nalezený parametr  $\beta$ , jehož hodnota je vyšší než jedna, ukazuje na skutečnost, že fitovací křivka má sigmoidní tvar.

Disoluční data byla v rozmezí uvolnění 0 – 60 % z množství účinné látky prokládána také křivkou podle Korsmeyer-Peppasova modelu. V dotčeném intervalu je rychlost uvolňování z pohledu modelu téměř nezávislá na čase, o čemž vypovídá parametr  $n$ , který by pro kinetiku nultého řádu byl roven jedné. Modelová data Korsmeyer-Peppasova modelu se však významně odchyľují od dat experimentálních, u nichž je v grafickém vynesení zřejmý

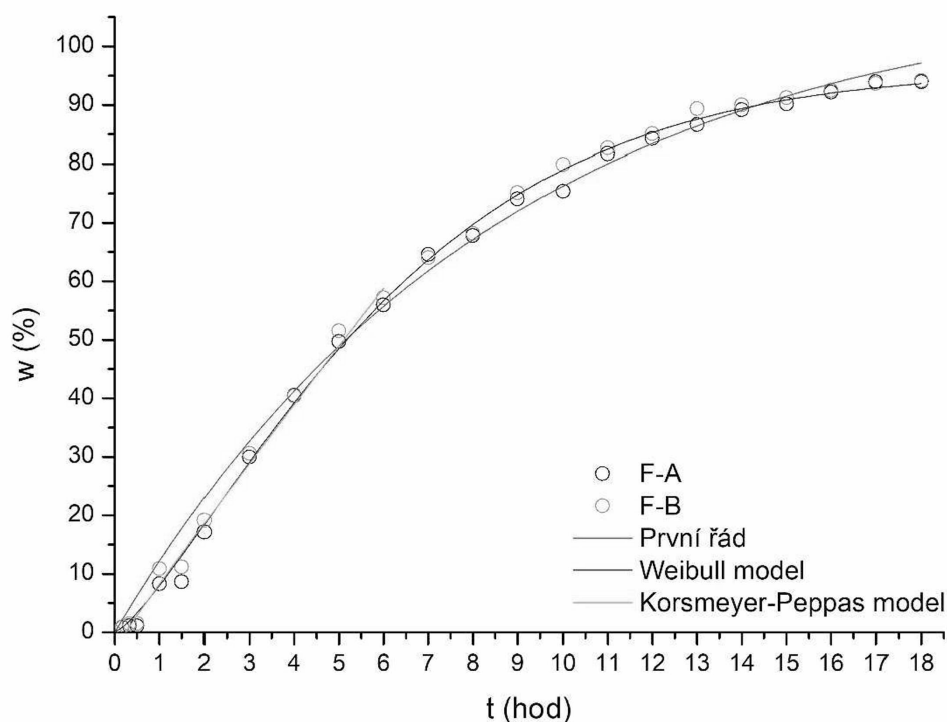
nelineární průběh liberace a dobrou shodu modelu s daty nenaznačuje ani rozšířený koeficient stanovení.

Tabulka 10 - Parametry modelů nalezené pro potažené tablety Formulace 1

První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t-T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	107,36722	$M_{max}$ [%]	98,53951	b	-5,87283
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,16097	$T_t$ [hod]	$-1,07384 \cdot 10^{-9}$	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	16,39241
$R^2$	0,98785	$\beta$	1,29936	n	0,90165
		$k_w$ [hod <sup>-<math>\beta</math>]</sup>	0,19021	$R^2$	0,97543
		$R^2$	0,99351		

### 3.5.3 Disoluční profil formulace F1

Stejně jako u neobalených a obalených preparátů s matricovým jádrem sestávajícím ze směsi lipofilního a hydrofilního excipientu je možné také v disolučním profilu nalezeném pro potažené a tepelně upravené preparáty sledovat zdánlivě exponenciální průběh uvolňování účinné látky. Ta se z obalené a tepelně upravené tablety uvolňuje relativně pozvolna a v čase ukončení disoluce (18 hodin) je uvolněna téměř zcela.



*Graf 4 - Disoluční profil řady F1 proložený vybranými modely*

Množství uvolněné látky v závislosti na čase nemá čistě exponenciální průběh. Na základě dat z prvních odebraných vzorků lze usuzovat na pomalejší uvolňování hydrofilního tramadolu z nehomogenního skeletu tablety v prvních minutách od spuštění testu. Nárůst rychlosti liberace je patrný už v prvních 2 hodinách disoluce, nicméně obal zřejmě řídí rychlost významným způsobem i nadále, protože množství uvolněné látky v čase roste pozvolna.

Naměřená data byla zpracována nelineárními regresními metodami a data vynesena do Grafu 4 byla proložena modelem prvního řádu, Weibullovým modelem a dále také Korsmejer-Peppasovým modelem. Poslední zmíněný model byl aplikován na data pouze v rozmezí od počátku disoluce do odběru vzorků provedeného po 6 hodinách od spuštění testu. Tento čas odpovídal uvolnění 55,95 % účinné látky z preparátu vzorku A a 57,19 % z preparátu vzorku B. Parametry nalezené nelineární regresní analýzou pro všechny aplikované modely jsou shrnuty v Tabulce 11.

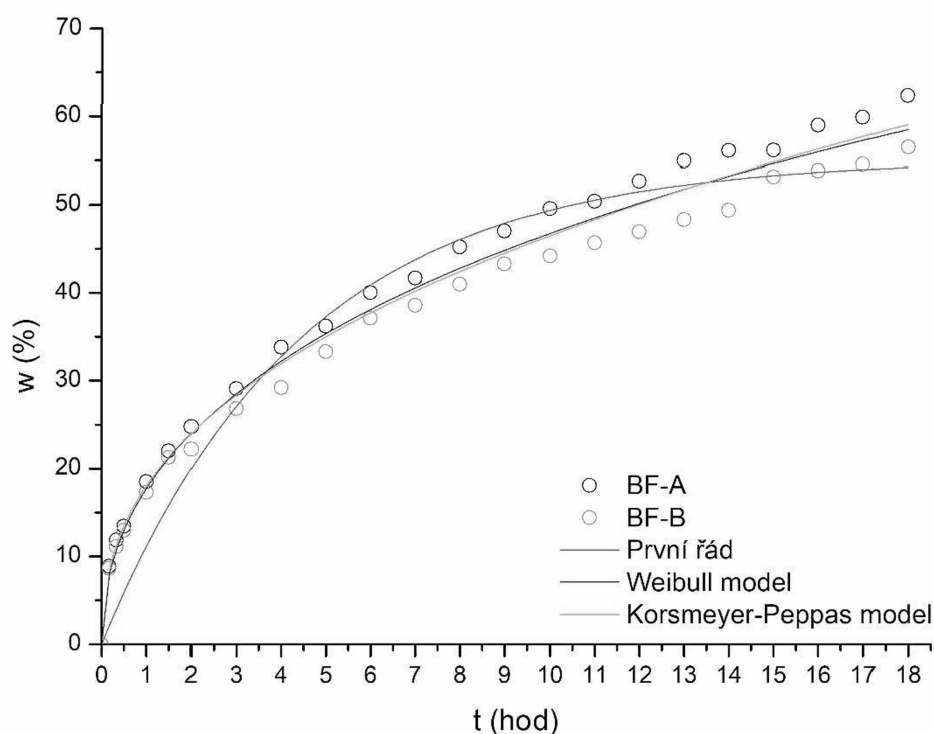
Tabulka 11 - Parametry modelů nalezené pro potažené a tepelně upravené tablety  
Formulace 1

První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t - T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	110,77007	$M_{max}$ [%]	95,93198	b	-2,74027
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,11655	$T_t$ [hod]	$-1,96699 \cdot 10^{-10}$	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	10,97483
$R^2$	0,9932	$\beta$	1,30148	n	0,96242
		$k_w$ [hod <sup>-β</sup> ]	0,15266	$R^2$	0,98949
		$R^2$	0,9983		

Z určených parametrů vyplývá, že nejlepšího proložení dat z pohledu směrodatné odchylky bylo dosaženo u Weibullova modelu. Jeho parametry vypovídají sigmoidnímu průběhu modelové křivky (parametr  $\beta > 1$ ) a absenci burst efektu (parametr  $T_t \approx 0$ ). Svým tvarem křivka tohoto modelu prokládá dobře data v celém sledovaném intervalu.

### 3.5.4 Disoluční profil formulace BF2

V průběhu 18 hodin trvajících disolučního testu došlo k uvolnění pouhých 60 % z celkového množství účinné látky obsažené v nepotažených jádrech řady BF2. Průběh uvolňování látky graficky znázorněný v Grafu 5 má zdánlivě exponenciální charakter a byl proložen křivkami odpovídajícími modelům prvního řádu, Weibull a Korsmeyer-Peppas. Pro jednotlivé modely byly nelineární regresní analýzou nalezeny parametry, které jsou shrnuty v Tabulce 12.



Graf 5 - Disoluční profil řady BF2 proložený vybranými modely

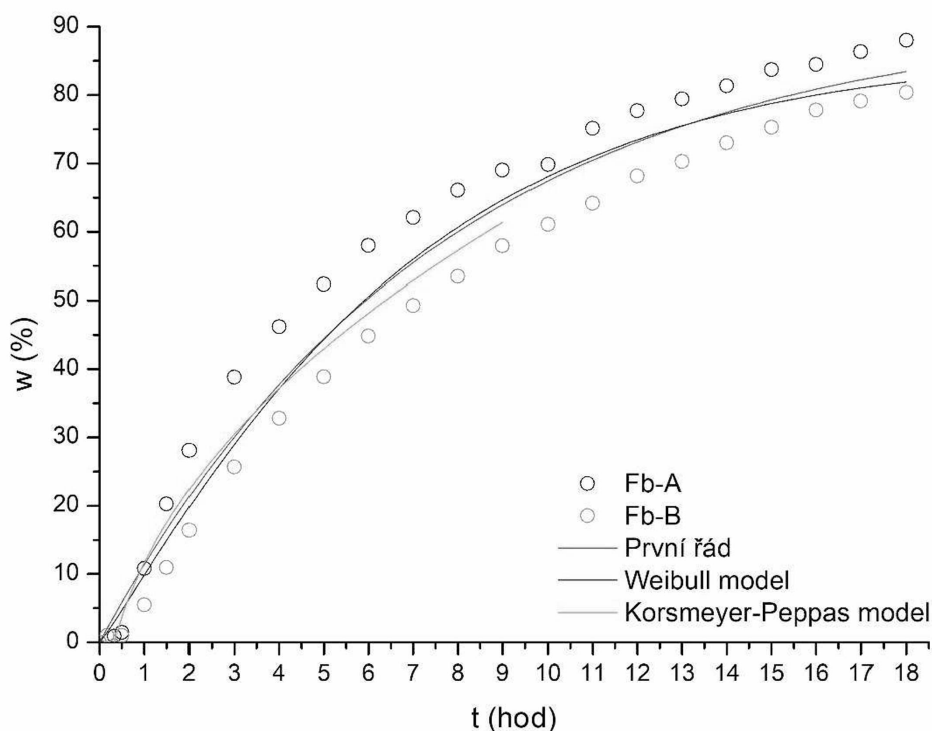
Model prvního řádu byl shledán jako nevhodný k popisu naměřených dat a příliš dobré shody nebylo dosaženo ani aplikací modelu Weibull, jehož parametr  $M_{max}$  byl pro nejlepší proložení z pohledu rozšířeného determinačního koeficientu určen na více než 150 %. Křivka vynesená na základě parametrů určených nelineární regrese experimentálních dat pro Korsmeyer-Peppasův model zdánlivě kopíruje křivku Weibullova modelu s podobnou odchylkou. Nalezené parametry pro všechny aplikované modely jsou shrnuty v Tabulce 12.

Tabulka 12 - Parametry modelů nalezené pro nepotažené tablety Formulace 2

První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t-T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	55,18586	$M_{max}$ [%]	158,03074	b	-0,55627
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,22496	$T_t$ [hod]	-2,3317 · 10 <sup>-33</sup>	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	18,57529
$R^2$	0,93429	$\beta$	0,46996	n	0,40338
		$k_w$ [hod <sup>-<math>\beta</math>]</sup>	0,01075	$R^2$	0,98204
		$R^2$	0,98505		

### 3.5.5 Disoluční profil formulace F2b

U jader potažených PVA je i v případě jader řady F2b možné podle očekávání sledovat zpomalení rychlosti liberace na počátku disolučního testu. Množství uvolněné látky z preparátů A a B v jednotlivých časech odběru je zřetelně odlišné, nicméně průběh uvolňování je pro oba vzorky analogický. V čase přibližně 1 hodinu od spuštění testu se rychlost liberace z obou vzorků významným způsobem zvýšila a množství uvolněné látky exponenciálně vzrostlo.



Graf 6 - Disoluční profil řady F2b proložený vybranými modely

Data vynesena do grafu závislosti množství uvolněné látky proti času odběru vzorku byla proložena křivkami odpovídajícími modelům prvního řádu, Weibull a Korsmeijer-Peppas, pro které byly nelineární regresí určeny parametry shrnuté v Tabulce 13. Rozšířený koeficient determinace poukazuje na nejlepší shodu s experimentem s kinetikou prvního řádu. Na ten poukazují i parametry nalezené u modelu Weibull, kde se  $\beta$  blíží jedné a  $T_i$  o malé záporné hodnotě nepoukazuje na zdržení liberace v čase. Přesto nelze říci, že by exponenciální křivka dobře popisovala data v celém rozsahu. Neprokládá dobře experimentální data v počáteční fázi disoluce. V této oblasti je nepatrně přesnější proložení Weibullovým modelem.

Tabulka 13 - Parametry modelů nalezené pro potažené tablety Formulace 2

První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t-T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	91,94651	$M_{max}$ [%]	86,31982	b	-17,83554
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,13212	$T_t$ [hod]	$-1,5156 \cdot 10^{-8}$	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	29,47334
$R^2$	0,9713	$\beta$	1,10789	n	0,4499
		$k_w$ [hod <sup>-<math>\beta</math>]</sup>	0,14879	$R^2$	0,93013
		$R^2$	0,96985		

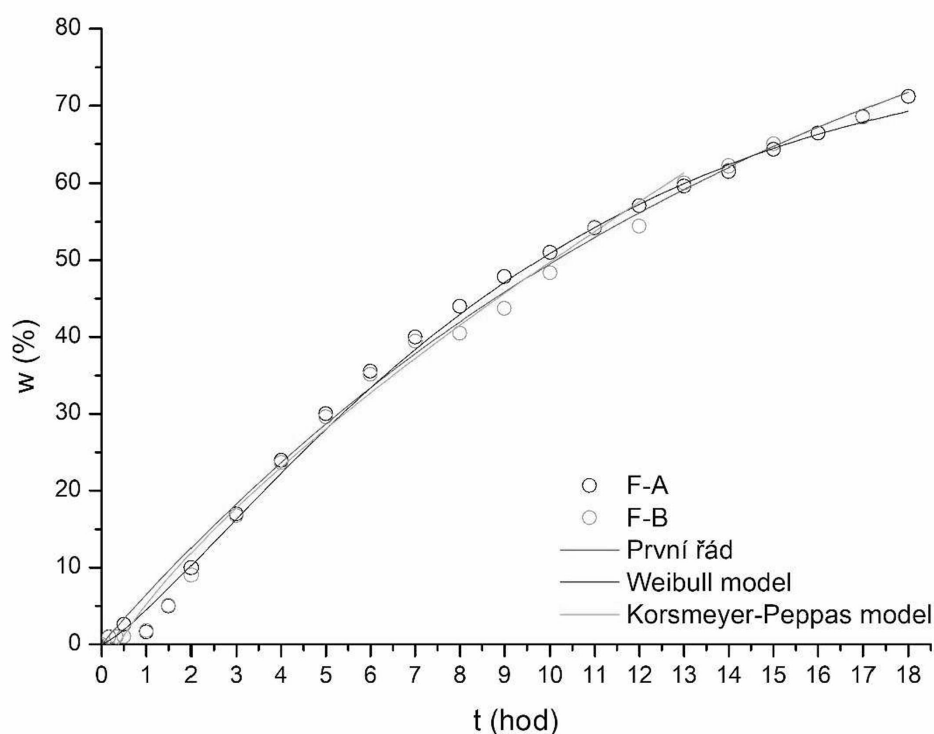
V souladu s očekáváním byla u všech modelů zjištěna citelná odchylka od experimentálních dat zapříčiněná rozptylem uvolněného množství ze zkoumaných vzorků A a B.

### 3.5.6 Disoluční profil formulace F2

Směsná jádra řady F2 potažená PVA, která prošla tepelnou úpravou vykazují v první hodině od spuštění testu zpomalení rychlosti liberace obdobně jako jádra F2b bez tepelné úpravy. Množství uvolněné látky v navazujícím časovém úseku však neroste tak rychle jako u preparátů bez tepelné úpravy a ani v čase ukončení testu (18 hodin) nedosahuje 100 %.

Disoluční data byla prokládána stejnými modely jako experimentální data tepelně neupravených preparátů. Křivka nejlépe popisující průběh disoluce náleží Weibullovu modelu, pro který byl nelineární regresní analýzou nalezen parametr  $\beta$  odpovídající sigmoidnímu průběhu a parametr  $M_{max}$  s hodnotou 77,7 %, jakožto maximálním množstvím uvolněné látky v nekonečném čase. Z pohledu rozšířeného koeficientu determinace dobře prokládá naměřená data také model prvního řádu, nicméně to platí pouze pro experimentální data mimo počáteční oblast, ve které je uvolňování látky zpomaleno a data kopírují spíše sigmoidní křivku než exponenciálu.





Graf 7 - Disoluční profil řady F2 proložený vybranými modely

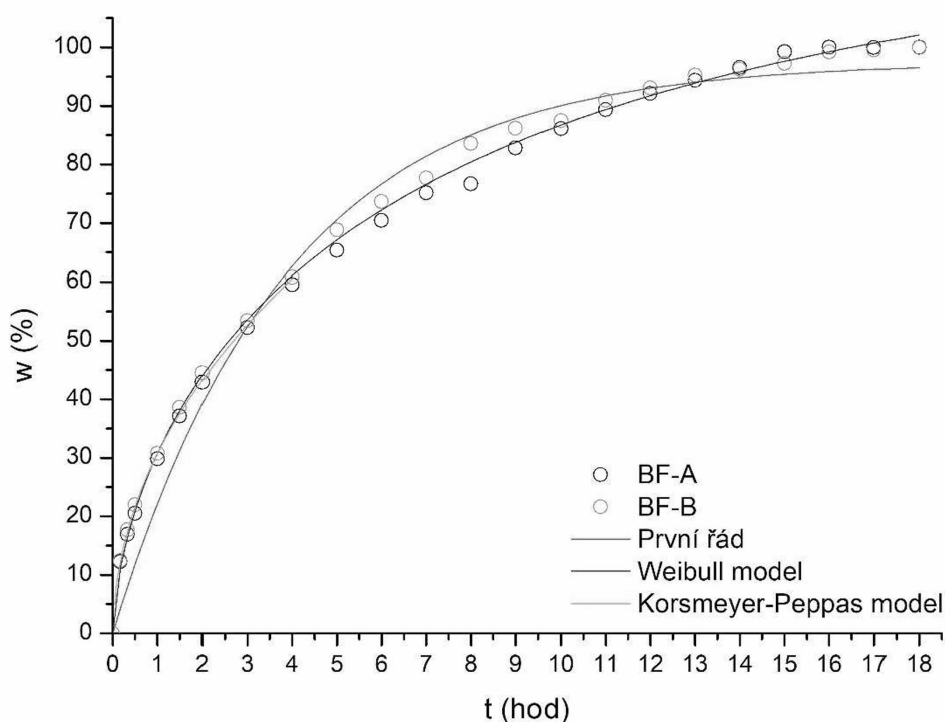
Proložení experimentálních dat prezentovaná v Grafu 7 odpovídají datům shrnutým v Tabulce 14, kde jsou zahrnuty také parametry nalezené pro Korsmeyer-Peppasův model, který byl vyhodnocen jako nejméně vhodný.

Tabulka 14 - Parametry modelů nalezené pro potažené a tepelně upravené tablety  
Formulace 2

První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t - T_i)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	105,1695	$M_{max}$ [%]	77,67918	b	-4,87949
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,06364	$T_i$ [hod]	$-6,62531 \cdot 10^{-10}$	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	10,10531
$R^2$	0,99362	$\beta$	1,25235	n	0,73308
		$k_w$ [hod <sup>-<math>\beta</math>]</sup>	0,10507	$R^2$	0,98864
		$R^2$	0,99627		

### 3.5.7 Disoluční profil formulace BF3

Tramadol hydrochlorid se z neobalených jader lipofilní povahy uvolňoval zdánlivě exponenciálně, jak je patrné z Grafu 8. Pro data vynesena do tohoto grafu se ovšem nepodařilo najít takové parametry modelu kinetiky prvního řádu, které by průběh disoluce uspokojivě popisovaly. Nejlepší nalezené proložení je znázorněno červenou křivkou v Grafu 8 a jeho parametry jsou uvedeny v Tabulce 15.



Graf 8 - Disoluční profil řady BF3 proložený vybranými modely

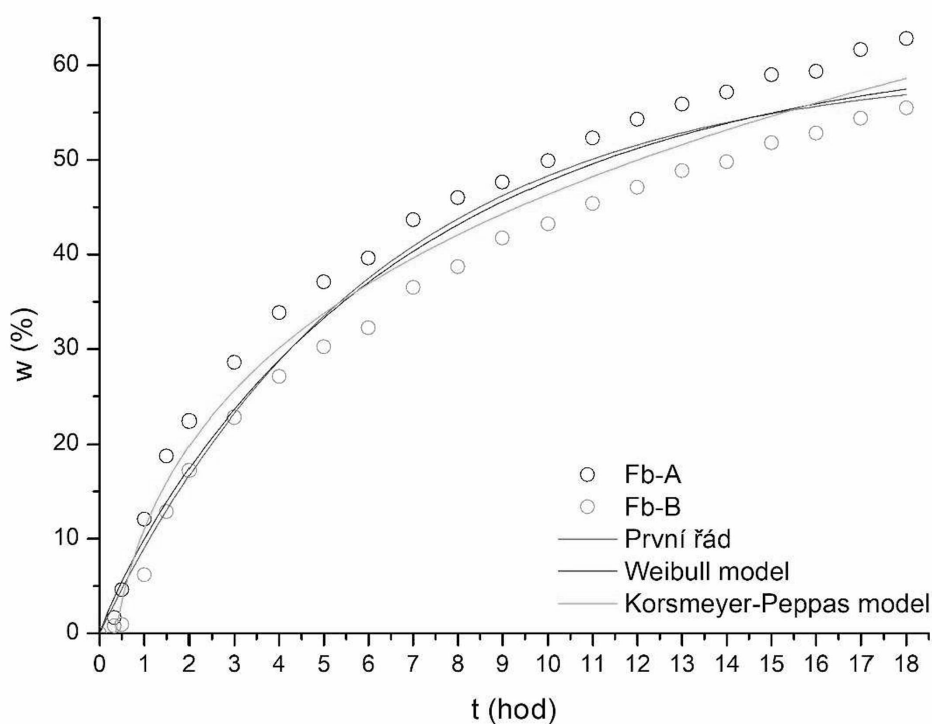
Na data byl aplikován také model Weibull a v oblasti počátku liberace (do 60 % z celkového množství obsažené účinné látky) také model Korsmejer-Peppas. Nejlepšího proložení bylo dosaženo křivkou Weibullova modelu. Pro tento model byl stanoven parametr  $M_{max}$ , který pro tento případ nemá fyzikální význam, protože přesahuje celkové množství účinné látky dostupné pro uvolnění z tablety. Průběh křivky modelu Weibull zde stejně jako u řady BF2 blízce kopíruje křivka Korsmejer-Peppasova modelu, pro kterou byla z pohledu matematické analýzy shledána jen nepatrně menší shoda než u Weibullova modelu, jak je zřejmé z Tabulky 15.

Tabulka 15 - Parametry modelů nalezené pro nepotažené tablety Formulace 3

První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t - T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	97,4554	$M_{max}$ [%]	123,82787	b	-2,75593
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,25744	$T_t$ [hod]	$-3,86493 \cdot 10^{-5}$	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	33,49497
$R^2$	0,97485	$\beta$	0,62556	n	0,45872
		$k_w$ [hod <sup>-β</sup> ]	0,13471	$R^2$	0,99793
		$R^2$	0,99811		

### 3.5.8 Disoluční profil formulace F3b

Mezi daty vzorků A a B získanými z disolučního testu potažených lipofilních jader je patrný rozdíl v množství uvolněné látky ve stejném čase odběru vzorku. V grafu lze zaznamenat pouze krátký časový interval pomalé liberace, po kterém následuje zvýšení rychlosti uvolňování účinné látky. Rychlost liberace u potažených jader přesto nedosahuje rychlosti liberace shledané u nepotažených matric stejného charakteru. Množství uvolněné látky roste pozvolna a ani v čase ukončení testu není dosaženo uvolnění 100 % obsažené účinné látky.



Graf 9 - Disoluční profil řady F3b proložený vybranými modely

Pro matematický popis experimentálních dat se nepodařilo z vybraných modelů (Prvního řádu, Weibullův model, Korsmeyer-Peppasův model) vybrat žádný, který by vystihoval veškerá data včetně počátečního úseku. Nejlepšího proložení bylo z pohledu směrodatné odchylky dosaženo u Weibullova modelu, avšak z pohledu analýzy reziduí nabízí vhodnější proložení křivka Korsmeyer-Peppasova modelu. Parametry nalezené nelineární regresní analýzou pro všechny aplikované modely jsou shrnuty v Tabulce 16.

Tabulka 16 - Parametry modelů nalezené pro potažené tablety Formulace 3

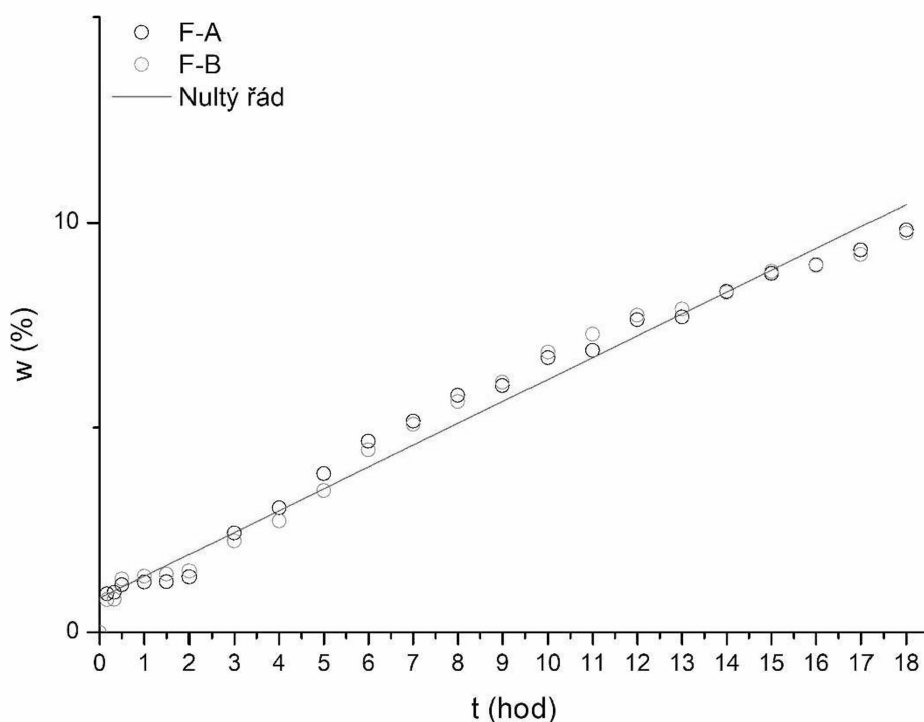
První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t-T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	60,10985	$M_{max}$ [%]	63,1912	b	-42,19854
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,16277	$T_t$ [hod]	$-5,7044 \cdot 10^{-9}$	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	53,21099
$R^2$	0,96625	$\beta$	0,91347	n	0,22109
		$k_w$ [hod <sup>-<math>\beta</math>]</sup>	0,14539	$R^2$	0,96476
		$R^2$	0,96646		

### 3.5.9 Disoluční profil formulace F3

Množství uvolněné látky z potaženého a tepelně upraveného matricového jádra nepřesáhl ani u jednoho ze vzorků 10 % z celkového množství obsažené látky. Rychlost uvolňování je v tomto případě zdánlivě nezávislá na čase. Na základě tohoto předpokladu byla experimentální data proložena přímkou a byly hledány parametry odpovídající kinetickému modelu nultého řádu.

Tabulka 17 - Parametry modelu nultého řádu nalezené pro potažené a tepelně upravené tablety Formulace 3

Nultý řád	
$M_t = k_0 \cdot t + M_0$	
Parametry	
$M_0$ [%]	0,837
$k_0$ [%·hod <sup>-1</sup> ]	0,53367
Odchylka $R^2$	0,98194

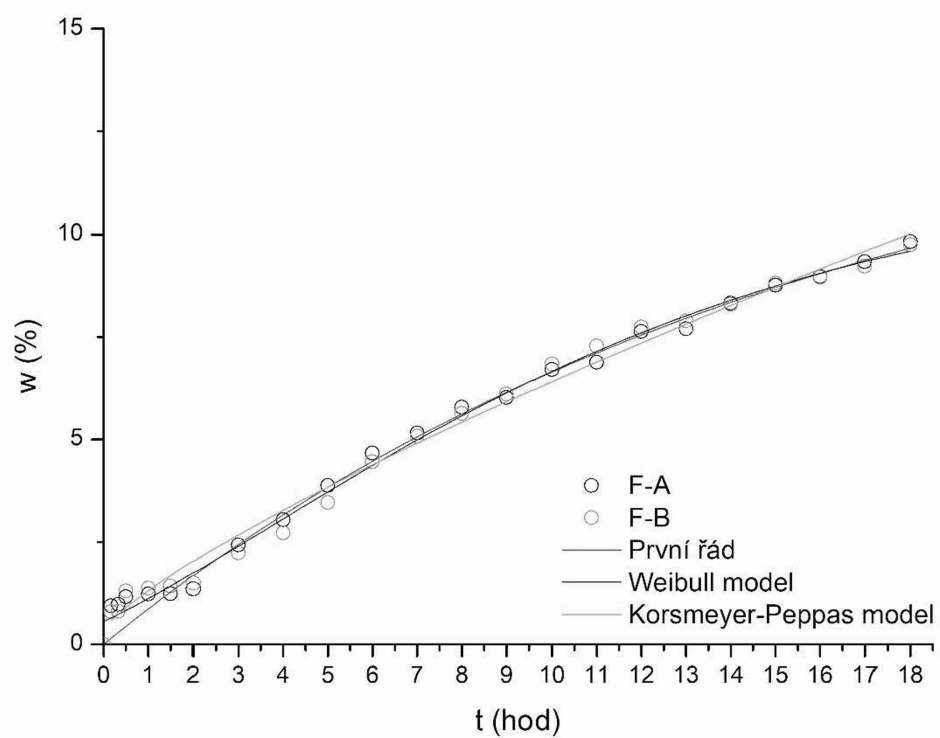


Graf 10 - Disoluční profil řady F3 proložený přímkou

Z Grafu 10 i Tabulky 17 je zřejmé, že průběh disoluce se se zvoleným modelem neslučuje příliš ideálně, nicméně vzhledem k příliš malému množství uvolněné účinné látky je popis dalšími vybranými modely zatížen velkou chybou přestože se může na základě rozšířeného koeficientu determinace zdát proložení těmito modely vhodnější. Výsledky regresní analýzy pro tyto modely jsou shrnuty v Tabulce 18 a graficky znázorněny v Grafu 11.

Tabulka 18 - Parametry modelů nalezené pro potažené a tepelně upravené tablety Formulace 3

První řád		Weibullův model		Korsmeyerův-Peppasův model	
$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$		$M_t = M_{max} \cdot (1 - e^{-k_w \cdot (t-T_t)^\beta})$		$\frac{M_t}{M_{max}} = k_{KP} \cdot t^n + b$	
Parametry		Parametry		Parametry	
$M_{max}$ [%]	14,37205	$M_{max}$ [%]	11,45153	b	0,33056
$k_1$ [hod <sup>-1</sup> ]	0,06204	$T_t$ [hod]	-1,46362	$k_{KP}$ [hod <sup>n</sup> ]	0,97842
Odchylka $R^2$	0,99032	$\beta$	1,39006	n	0,79324
		$k_w$ [hod <sup>-<math>\beta</math>]</sup>	0,079	Odchylka $R^2$	0,99067
		Odchylka $R^2$	0,99477		

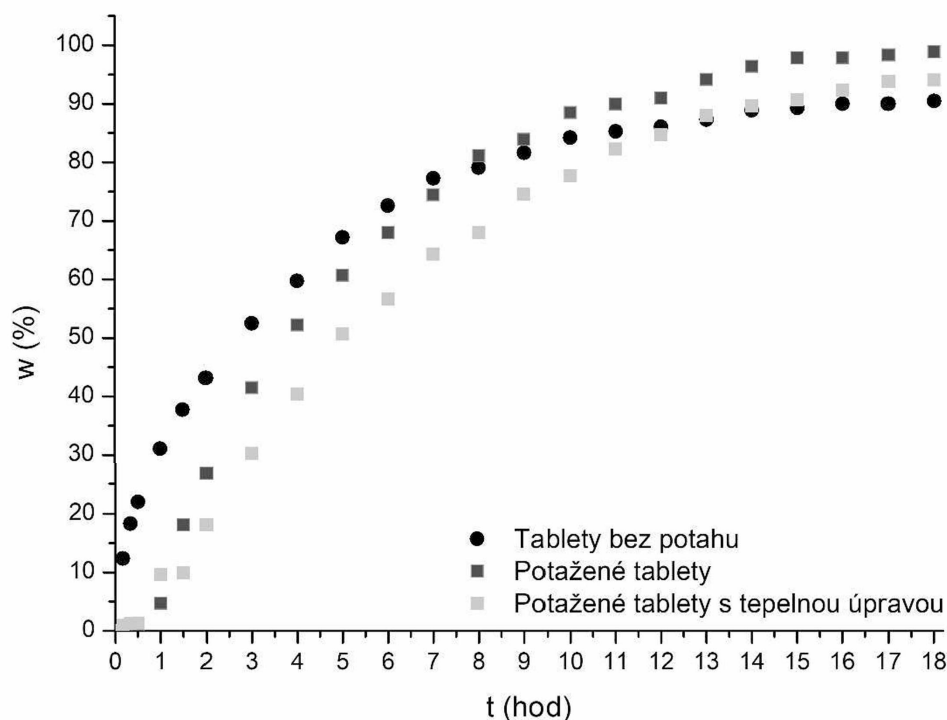


*Graf 11 - Disoluční profil řady F3 proložený vybranými modely*

#### 4. DISKUZE

Rychlost uvolňování účinné látky z preparátu je řízena přítomností/absencí polymerního potahu i složením lisované matrice. Profil zachycující uvolňování této látky v čase lze změnit také následnou úpravou potažené tablety.

Pro lisované matricové tablety zahrnující ve své formulaci hydrofilní hydroxypropylmethylcelulózu a lipofilní glycerol dibehenát bylo podle očekávání na počátku disoluce pozorováno nejrychlejšího uvolnění účinné látky z nepotažených matricových tablet. Ty během 18 hodin uvolnily pouze 90 % z obsažené účinné látky, což je překvapivé s ohledem na skutečnost, že u potažených jader identického složení bylo sledováno uvolnění veškerého množství této komponenty.

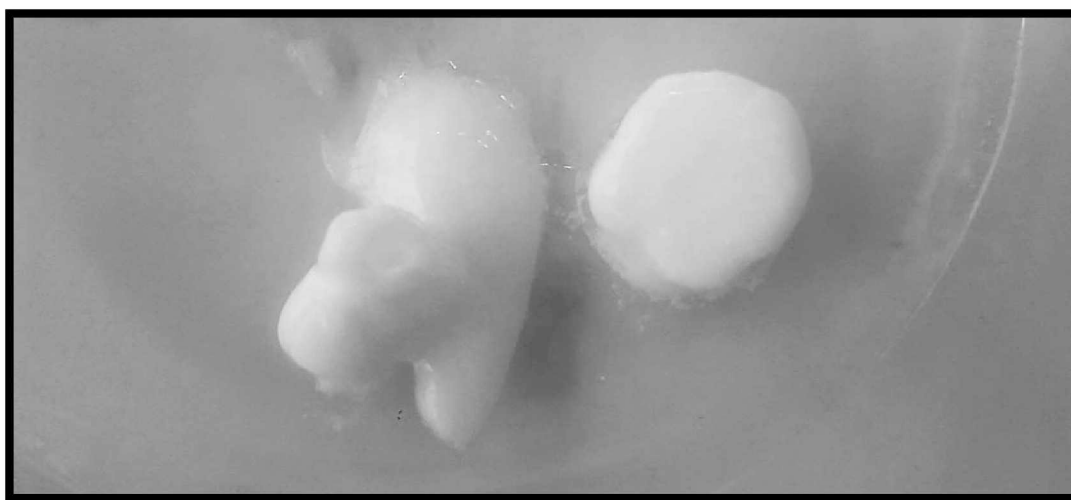


Graf 12 - Porovnání disolučních profilů Formulace 1

Tablety potažené PVA za využití metody 3D tisku sice uvolnily v disolučním médiu veškerou obsaženou účinnou látku, avšak liberace byla v čase opožděna. Zpoždění bylo nalezeno u jader obou potažených řad (F1b a F1) a není tedy závislé na (ne)provedení tepelné úpravy. Její provedení zpomalilo průběh uvolňování léčiva v následujících hodinách, což

dokládá pozvolný nárůst množství látky přítomné v disoluční kapalině, jak jej dokumentuje Graf 12. V něm je průměrné množství látky uvolněné z příslušné formulace vyneseno v závislosti na čase odběru vzorku.

Majoritní složkou v uvedené formulaci je lipofilní glycerol dibehenát, u něhož byl vysloven předpoklad, že uvolňování tramadolu hydrochloridu z jeho matricových struktur je řízeno difuzí skrze vznikající kanálky a zpomaluje s rostoucím poměrem mezi léčivem a hydrofobním plnivem.<sup>[59,60]</sup> Oproti tomu hypromelóza, rovněž obsažená ve formulaci, se vyznačuje tendencí v přítomnosti vodného média bobtnat a zvětšovat tak svůj objem. Lze proto předpokládat, že rychlost uvolňování hydrofilní účinné látky je závislá na rychlosti tohoto procesu a rozložení této komponenty v objemu tablety. Bobtnající derivát celulózy homogenně rozptýlený v matrici s glycerol dibehenátem by mohl narušovat celistvost tabletového jádra a zvyšovat tak dostupnost uzavřené účinné látky, což se projeví rychlejším uvolněním tramadolu z tabletové struktury. Takové chování bylo již pozorováno u směsných matric Compritolu® 888 s mikrokrystalickou celulórou.<sup>[59]</sup> Pro tento mechanismus u preparátů FB1 svědčí fakt, že fragmenty neobalených jader vyjmutých po provedení testu z disolučních nádob nebyly zcela kompaktní, jak dokládá Ilustrace 32.



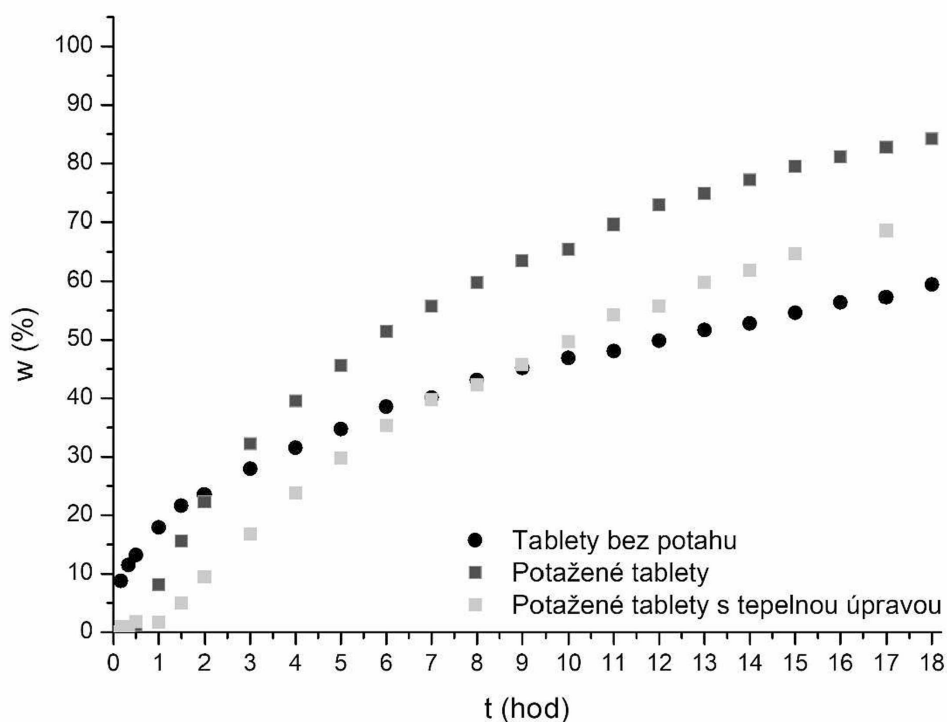
*Ilustrace 32 - Nepotažená jádra Formulace 1 po ukončení disoluční zkoušky*

Rozdíl v profilu uvolňování u potažených a nepotažených jader může být zapříčiněn změnou v rozložení dílčích komponent uvnitř jádra tablety během tepelného procesu nebo vmezeřením lipofilní složky do struktury obalu. Obalová vrstva méně smáčivá pro disoluční médium přetrvává na povrchu jádra déle a řídí transport mezi objemem média a jádrem po delší čas, zatímco je sama rozpouštěna. Přítomnost obalu také vymezuje prostor pro bobtnání hydrofilní složky jádra, což by vysvětlovalo rychlejší uvolnění účinné látky z potažené tepelně



neupravené formulace poté, co je obal rozvolněn. Jádra již nic nebrání expandovat do prostoru, což je spojeno s náhlým urychlením přestupu účinné látky do disoluční kapaliny.

Z tabletových jader, v nichž byla hydroxypropylmethylcelulóza nahrazena fyzikální směsí polyvinylacetátu s polyvinylpyrrolidonem nedošlo v žádném z experimentů k uvolnění veškeré účinné látky. Nejvíce účinné látky se napříč očekávání uvolnilo z potažených tepelně neupravených tabletových jader. Nepotažené matrice uvolňovaly účinnou látku záhy po prvním kontaktu s disolučním médiem. U potažených jader bylo shledáno drobné zpoždění v liberaci v porovnání s jádry nepotaženými. Zpoždění je znatelnější u potažených jader s tepelnou úpravou a je následováno pozvolnějším uvolňováním účinné látky, než je tomu u potažených, avšak tepelně neupravených jader.



Graf 13 - Porovnání disolučních profilů Formulace 2

Získané disoluční profily mohou být výsledkem změny v průběhu rozpouštění rozpustné složky směsného jádra tablety. Hydrofilní ve vodě rozpustný polyvinylpyrrolidon přechází obvykle z matricových struktur do rozpouštědla za vzniku kanálků, které umožní další uvolňování účinné látky z jádra tablety.<sup>[61]</sup> Jádro přitom zůstává kompaktní a účinná látka se uvolňuje pozvolna skrze vzniklé kanálky, jak je tomu u nepotažených tabletových jader řady BF2. U potažených jader může rozpouštění polyvinylpyrrolidonu a jeho přechod do objemu

rozpouštědla zpomalovat přítomnost PVA potahu. Uvolňování účinné látky je tak obalem v první fázi zpomaleno a následně dojde k prudkému nárůstu rychlosti liberace, která převyšuje rychlost liberace z nepotažených jader. Tento pozoruhodný jev by mohl být vysvětlen průnikem rozpouštědla skrze obal tablety za rostoucího osmotického tlaku uvnitř. Disoluční kapalina by tak částečně rozpustila polyvinylpyrrolidon ještě před odbouráním vnější bariéry a po jejím rozpuštění by mohla následovat fáze zrychlené tvorby kanálků provázená rychlou difuzí účinné látky z jader. Tento mechanismus by za daných předpokladů mohl být platný i pro liberaci účinné látky z potažených a tepelně upravených přípravků, u nichž bylo nalezeno významnější zdržení v nárůstu rychlosti liberace.

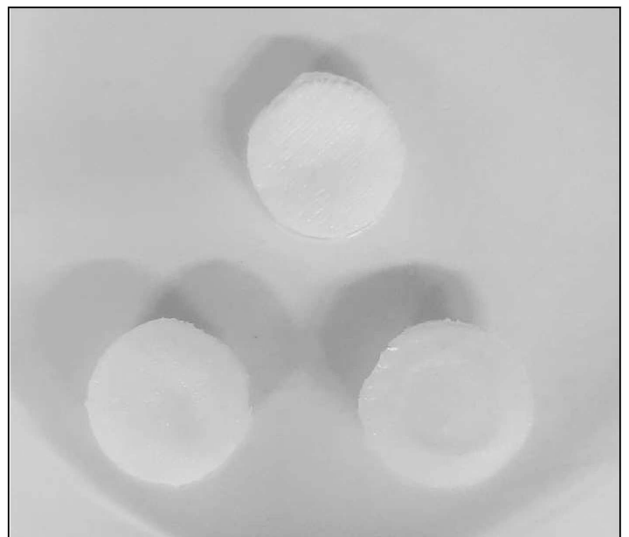
Jádra tablet této formulace zůstávala celistvá i po provedení disolučního testu. U obalených tepelně neupravených tablet byl zřetelný nedeformovaný válcovitý tvar. Tablety, které prošly před provedením testu tepelnou úpravou měly po disoluci tvar podobný se známkami mírné deformace, jak je patrné na Ilustracích 34 a 35. Rozdílný tvar ovšem příčinou odlišného průběhu disoluce zřejmě nebyl. V úvahu přichází interakce mezi jádrem a obalem (případně mezi jádrem a účinnou látkou), pro jejíž bližší popsání by bylo třeba další analýzy dějů probíhajících během tepelné úpravy.



*Ilustrace 33 - Potažená jádra řady 2 připravená na disoluční test*

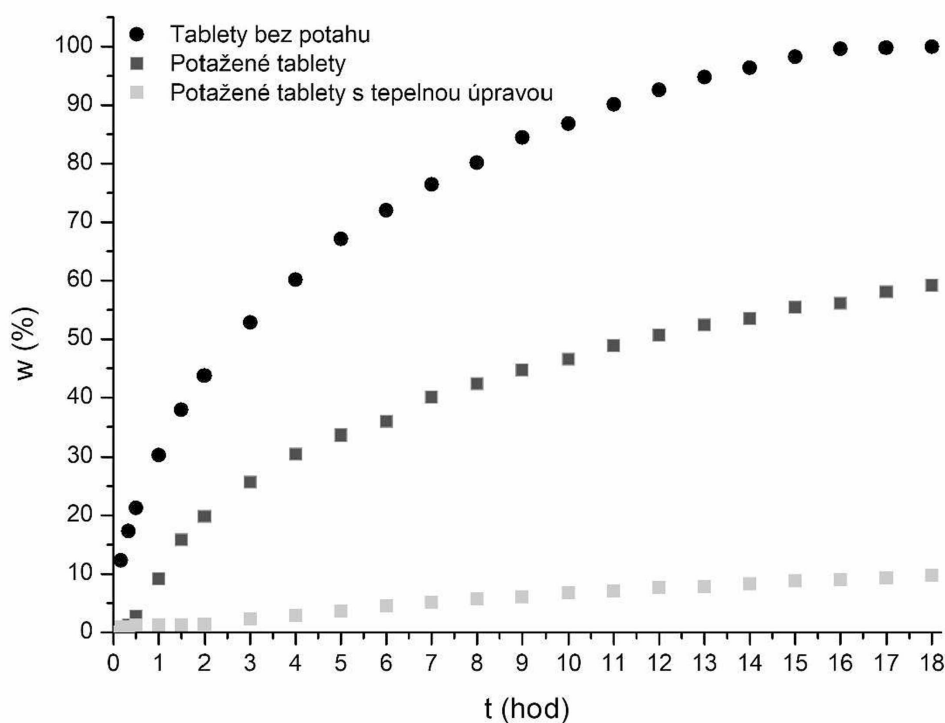


*Ilustrace 34 - Potažená jádra Formulace 2 po disoluční zkoušce (vlevo)*



*Ilustrace 35 - Potažená a tepelně upravená jádra Formulace 2 po disoluční zkoušce (vpravo)*

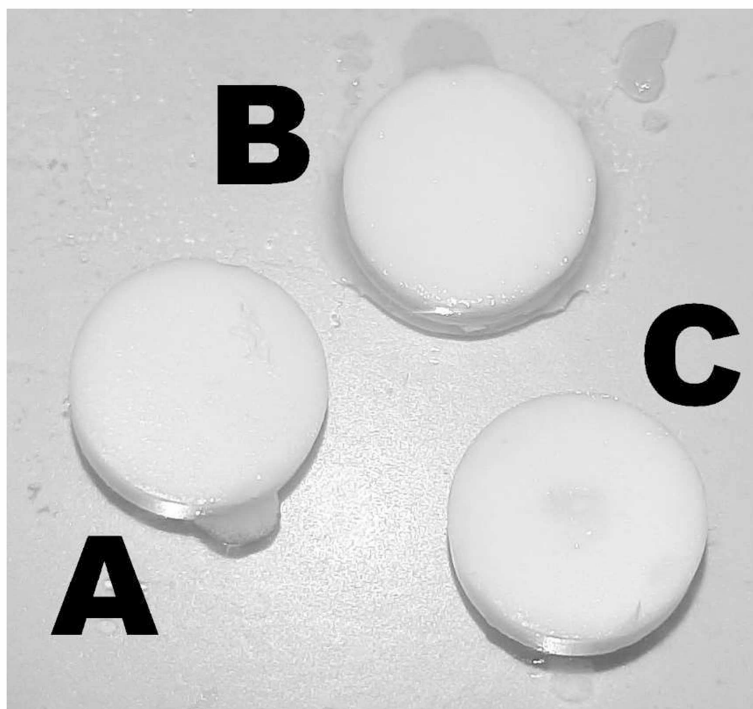
U lipofilních jader bylo shledáno, že celkové množství uvolněné látky z obalených a neobalených jader se významně liší. Zatímco na konci disolučního testu s neobalenými jádry bylo uvolněno veškeré množství účinné látky, u obalených jader to bylo jen 60 % a u obalených a tepelně upravených jen necelá desetina z celkového množství.



Graf 14 - Porovnání disolučních profilů Formulace 3

U obalených a tepelně neupravených jader byla liberace zřejmě zpomalena čistě přítomností fyzické bariéry mezi jádrem a disolučním médiem. Na počátku disoluce je proto v profilu patrné mírné zpoždění v uvolňování účinné látky, které by mohlo odpovídat času potřebnému pro proniknutí média skrze obal tablety, což je nezbytný krok pro uvolnění uzavřeného obsahu z kompaktního obalu, který přetrvává na povrchu tablety přinejmenším po dobu několika desítek minut, než je povolna rozpuštěn. Rozpuštění vnějšího obalu otevře cestu účinné látce z nitra tablety a disolučnímu médiu k jádru, ve kterém se tak mohou začít formovat kanálky. Déle by se dalo očekávat, že uvolňování látky bude řízeno pouze složením matrice a tedy, že rychlost liberace se vyrovná rychlosti liberace sledované u nepotažených tablet. K tomu ovšem v provedeném experimentu nedošlo, což by mohlo být vysvětleno ucpáváním vznikajících porů rozvolněnými molekulami PVA, které z části namísto do objemu

rozpouštědla přechází do struktury matrice, která není dopována žádnou hydrofilní komponentou, která by mohla dopad ucpávání kanálků zmírnit.

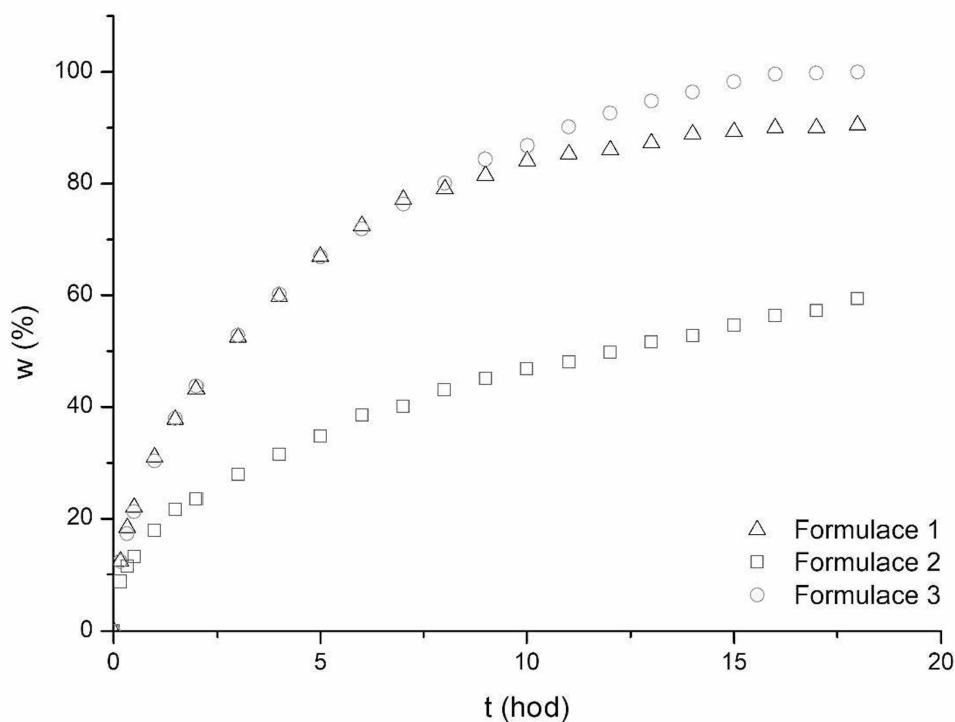


*Ilustrace 36 - Potážená jádra Formulace 3 po disoluční zkoušce (A, B - s účinnou látkou, C - bez účinné látky)*

Obalená a tepelně upravená jádra uvolnila v průběhu 18 hodin pouze zanedbatelné množství obsažené látky, což z dané formulace s touto úpravou činí zcela nevhodného kandidáta pro orální podávání léčiv. Rychlost uvolňování účinné látky byla v daném intervalu shledána nezávislou na čase. Liberace byla zřejmě řízena obalovým skeletem, který během tepelné úpravy vytvořil kompaktní celek s jádrem tablety. Povahu vazeb mezi obalem a jádrem lze z provedeného experimentu jen těžko určit. Pro její posouzení by bylo třeba další analýzy zahrnující studium struktury zúčastněných látek v závislosti na teplotě a posouzení, jak se tyto látky chovají, pokud jsou vystaveny vyšším teplotám ve vzájemném kontaktu. Z nalezeného profilu lze usuzovat, že v lipofilním jádře nevznikly takové kanálky, které by umožnily uvolnění účinné látky. Z Grafů 10 a 11 by bylo možné sledovat určité zpoždění v liberaci, které by mohlo vypovídat o delším čase potřebném pro rozpuštění PVA obalu, nicméně data získaná při tak nízkém uvolnění účinné látky nemohou být považována za dostatečně spolehlivý indikátor takového děje. Pokud se lipofilní obsah vmezeřil mezi ve vodě rozpustná vlákna obalu a snížil tak jeho smáčivost, mohlo být jádro déle nedostupné pro disoluční médium a po jeho proniknutí do struktury lipofilní matrice mohla být rychlost uvolňování významně zpomalena

přítomností molekul PVA. Výsledkem takového průběhu by bylo zanedbatelné množství uvolněné látky v poměrně dlouhém časovém intervalu.

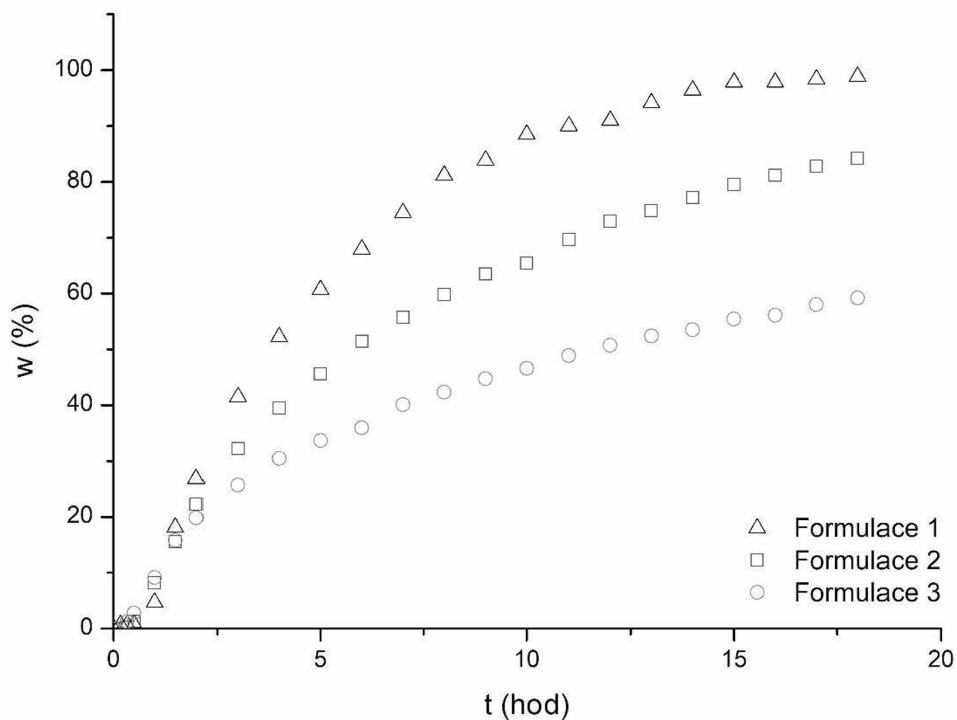
Mezi nepotaženými jádry různých formulací byly nalezeny odchylky v celkovém množství uvolněné látky. U všech bylo doloženo, že uvolňování účinné látky probíhá bezprostředně po prvním kontaktu jádra s disolučním médiem. Rychlost uvolňování je závislá na použitých excipientech. Podobný průběh disoluce byl sledován u směsných matric, v jejichž formulaci byla zahrnuta hypromelóza a glycerol dibehenát a matric, v nichž byl dominantní složkou lipofilní glycerol dibehenát. Oproti tomu neobalené tablety připravené ze směsi polyvinylacetátu, polyvinylpyrrolidonu a glycerol dibehenátu se vyznačovaly pomalejším uvolňováním účinné látky a během doby trvání testu u nich nebylo dosaženo uvolnění veškerého tramadolu hydrochloridu. Rozdíly mezi jednotlivými formulacemi jsou zřejmé v Grafu 15.



*Graf 15 - Porovnání disolučních profilů nepotažených jader*

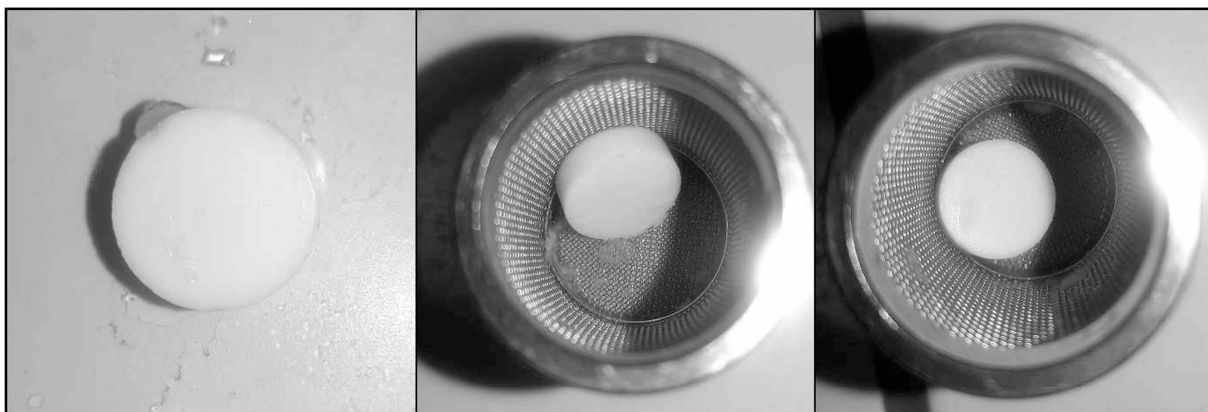
U všech potažených tepelně neupravených jader bylo zjištěno zpoždění v uvolňování účinné látky, které bylo mezi 30 a 180 minutami od spuštění testu vystřídáno zrychleným uvolňováním. Nejvyšší rychlosti liberace dosahovaly v testu tablety z řady F1b, které uvolnily

v průběhu testu také nejvyšší množství z celkového obsahu tramadolu. O něco pozvolnější liberace byla sledována u tablet z řady F2b.



*Graf 16 - Porovnání disolučních profilů potažených tablet*

Tablety řady F3b si udržely do konce experimentu (18 hodin) přibližně 40 mg účinné látky. Tato látka zřejmě zůstala uvězněna v rigidním lipofilním skeletu, který si do konce experimentu zachoval celistvost, jak dokumentuje série snímků v Ilustraci 37. Jako nosič tablety F3b poskytly k potenciálnímu využití pouze o něco málo více než polovinu transportované komponenty, což mohlo být způsobeno blokadou kanálků vznikajících v glycerol dibehenátu, která byla diskutována u porovnání disoluce jader Formule 3.

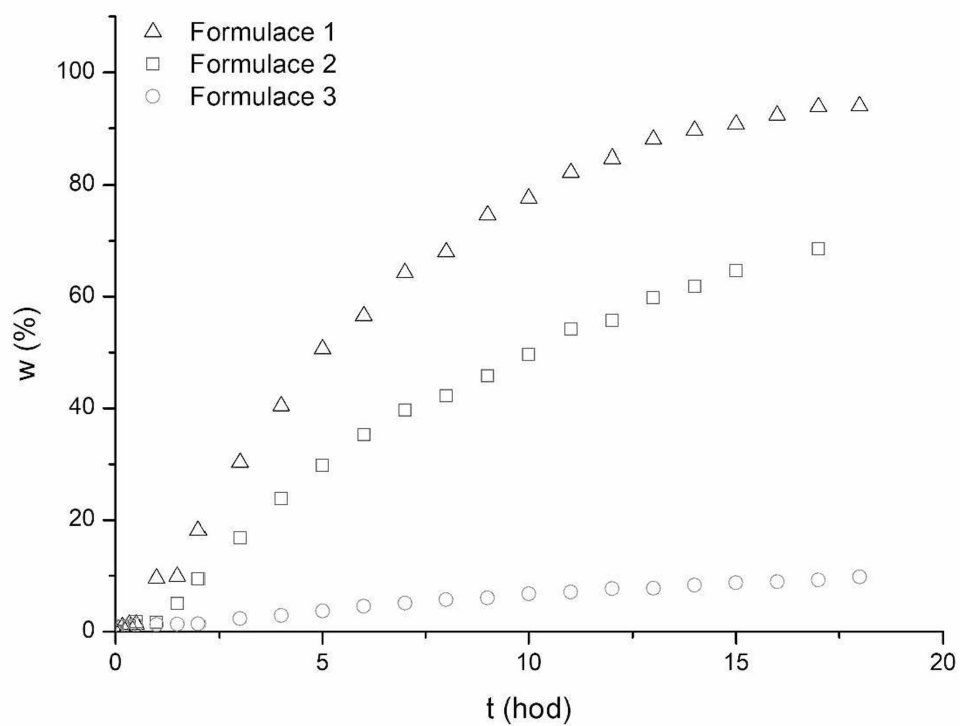


*Ilustrace 37 - Jádra F3b po disoluční zkoušce - bez účinné látky (vlevo), s účinnou látkou (A,B) (vpravo)*

Drobné odlišnosti v uvolňování účinné látky z jednotlivých tablet mohly být zapříčiněny bublinkami plynu, které ulpívaly v průběhu disolučního testu na povrchu preparátů a snižovaly tak velikost povrchu dostupného pro přestup účinné látky do média nebo v případě potažených jader také nestejnorodostí tabletových obalů. Oba zmíněné faktory mohly být příčinou citelného rozdílu mezi formulačně identickými vzorky (A, B) v řadách tablet F1b, F2b a F3b. Povrch potažených tablet bez tepelné úpravy v porovnání s nepotaženými tabletami a potaženými tabletami z řad F1, F2 a F3 byl hrubý a bublinky tak mohly snáze setrvat v jeho záhybech. Vliv na liberaci mohla mít i plocha potahu daná jeho tvarem v blízkém přiblížení. Napříč vzorky totiž nebylo dosaženo uniformity povrchu a velikost jeho plochy tak mohla být u vzorků téže řady různá.

Z potažených tabletových jader, která prošla tepelnou úpravou, se z pohledu uvolňování účinné látky jeví jako zcela nevhodná jádra z Formulace 3. Z celkového množství účinné látky se neuvolnilo během experimentu ani z jednoho ze zkoumaných vzorků více než 10 %. Rychlost uvolňování byla nízká a nezávislá na čase. Jádra z řady F1 uvolnila oproti tomu veškerou účinnou látku ještě před zakončením experimentu, čímž se významně odlišila od tablet z řady F2. U obou formulací (F1 a F2) byla nalezena podobnost spočívající v mírném opoždění nárůstu rychlosti uvolňování účinné látky, po kterém následovala pozvolná liberace. Ta byla rychlejší u vzorků z řady F1, jak dokládá Graf 17.





*Graf 17 - Porovnání disolučních profilů potažených a tepelně upravených tablet*

## ZÁVĚR

S cílem připravit potažené tablety metodou 3D tisku, tepelně je upravit a následně posoudit vliv postupu přípravy na průběh disoluce bylo studováno 9 různých typů preparátů různých se formulací matricového jádra nebo stupni jeho následné úpravy. Tři různé formulace matric s tramadolem hydrochloridem byly připraveny metodou přímého lisování. Dominantní složka, kterou byl ve všech formulacích glycerol dibehenát byla ve dvou formulacích částečně nahrazena hydrofilnějšími plnivy (hydroxypropylmethylcelulóza, směs polyvinylacetátu a polyvinylpyrrolidonu). Výlisky byly rozděleny na 3 rovné díly. Dvě třetiny byly potaženy metodou 3D tisku podle digitálního modelu navrženého tak, aby vyhovoval variabilním rozměrovým parametrům různých formulací. Jedna třetina takto potažených tablet byla upravena v tepelném procesu a všechny připravené preparáty byly podrobeny disolučnímu testu s dobou trvání 18 hodin. Disoluce byla provedena košíčkovou metodou v disolučním médiu o pH 1,2. Disoluční data byla zpracována metodami regresní analýzy a na základě nalezených parametrů vybraných matematických modelů byla data proložena jimi předepsanými křivkami. Disoluční profily byly porovnány mezi sebou a na základě zjištěných odlišností byl diskutován vliv potahu a tepelné úpravy na liberaci účinné látky.

U jader tvořených výhradně lipofilním glycerol dibehenátem bylo zjištěno, že množství uvolněné látky klesá se stupněm úpravy od neobalených jader až po obalená jádra s tepelnou úpravou. Jádra se zastoupením hydroxymethylpropylcelulózy uvolnila v 18 hodinách většinu z obsažené účinné látky nezávisle na provedených úpravách. Jádra se směsí polyvinylacetátu a polyvinylpyrrolidonu uvolnila mezi 50 a 90 % z obsažené účinné látky, přičemž nejvyšší uvolněné množství bylo pozorováno u potažených tablet. U všech potažených matricových jader bylo zjištěno zpoždění v nárůstu rychlosti liberace. Potažené a tepelně upravené preparáty se vyznačovaly pozvolnějším průběhem uvolňování tramadolu. Rychlost liberace z takto upravených jader, v nichž byl jediným plnivem glycerol dibehenát, byla tak nízká, že během 18 hodin nebylo dosaženo ani 10 % uvolnění účinné látky.

Na základě nalezených skutečností byla předložena možná vysvětlení popisující chování odlišných struktur během disolučního testu, k jejichž vyvrácení či ověření by mohla dopomoci termická analýza použitých surovin a jejich směsí nebo porovnání výsledků zahrnutých v této práci s výsledky experimentů provedených s alternativní účinnou látkou ve stejných tabletových strukturách. Pro posouzení vlivu samotného obalu tištěného metodou 3D tisku na průběh disoluce by bylo vhodné porovnat také obaly o různé mocnosti stěny potahu.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Felton, L. A. ed. (2013). *Remington: Essentials of Pharmaceutics*. London, England: Pharmaceutical Press.
- [2] Aulton, M. E. and Taylor, K. M. G. ed. (2017). *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines* (5th ed.). London, England: Elsevier Health Sciences.
- [3] Gibson, M. ed. (2016). *Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form* (2nd ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.
- [4] Bela, Z. (2006). *Who Invented 'Avicenna's Gilded Pills*. *Early Science and Medicine*, 11 (1): 1-10.
- [5] Griffenhagen, G., Sonnedecker, G. (1957). *Apothecary: A history of sugar coated pills and tablets*. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 18 (9): 553–555.
- [6] Komárek, P., Rabišková, M. (2006). *Technologie léků*. Praha: Galén.
- [7] Barbosa, J. A. C., Conway, R. B., Merchant, H. A. (2017). *Going Natural: Using polymers from nature for gastroresistant applications*. *British Journal of Pharmacy*, 2 (1): 14-30. doi.org/10.5920/bjpharm.2017.01.
- [8] Swarbrick, J. ed. (2007). *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (3rd ed.). London, England: Informa Healthcare.
- [9] Zhong, H., Chan, G., Hu, Y., Hu, H., Ouyang, D. (2018). *A Comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products*. *Pharmaceutics* 10 (4): 263.
- [10] Folkman, J., Long, D. M. (1964). *The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy*. *The Journal of Surgical Research* 4 (3): 139–142.
- [11] Bruschi, M. (2015). *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems: Modification of drug release*. Cambridge, England: Woodhead Publishing.
- [12] Bose, S., Bogner, R. H. (2007). *Solventless Pharmaceutical Coating Processes: Review*. *Pharmaceutical Development and Technology* 12 (2): 115–131.
- [13] Rabišková, M. (2007). *Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva*. *Remedia* 2007, 17: 188–192.
- [14] Conte, U., Maggi, L., Torre, M. L., Giunchedi, P., & Manna, A. L. (1993). *Press-coated tablets for time-programmed release of drugs*. *Biomaterials*, 14 (13): 1017–1023.
- [15] Foppoli, A. A., Maroni, A., Cerea, M., Zema, L., & Gazzaniga, A. (2017). *Dry coating of solid dosage forms: an overview of processes and applications*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (12): 1919–1931.
- [16] Bose, S., Bogner, R. H. (2007). *Solventless photocurable film coating: evaluation of drug release, mechanical strength, and photostability*. *AAPS PharmSciTech*, 8 (3): E57.
- [17] Kempin, W., Domsta, V., Brecht, I., Semmling, B., Tillmann, S., Weitschies, W., Seidlitz, A. (2018). *Development of a dual extrusion printing technique for an acid- and*

*thermo-labile drug*. European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 123: 191–198.

[18] Mastropietro, D., Park, K. a Omidian, H. (2017). *Polymers in Oral Drug Delivery*. In: Comprehensive Biomaterials II. (ed. P. Ducheyne), 430-444. Elsevier, 2017.

[19] *Farmaceutický průmysl, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Copyright © 2001 [cit. 28.03.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl>.

[20] Vaňková, D. (2012). *Chemie léčiv*. Ostrava: Pavko, 2012.

[21] Kolář, J., Ambrus, T., Špringer, V. (2010). *Názvosloví léčiv se zřetelem na lékopisné názvy*. Chemické listy, 104 (1): 27-32.

[22] Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (2012). *Barevný atlas farmakologie*. (překl. M. Wenke). Praha : Grada.

[23] C16. Rabišková, M., Fričová, V. (2008). *Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv*. Praktické lékárenství 4 (4): 186-190.

[24] C17. Vašířová, Z. (2017). *Faktory ovlivňující biologickou dostupnost léčiv*. Remedia. 2017, 3: 299-302.

[25] Ministerstvo zdravotnictví ČR (2009). *Český lékopis: Pharmacopoea bohemica*, Praha: Grada Publishing.

[26] Sinko, P. J., Martin, A. N., Singh, Y. (2011). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: Physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

[27] Mašková, E., Kubová, K., Vetchý, D. (2015). *Využití (meth)akrylátových kopolymerů v technologii matricových tablet s řízeným uvolňováním léčiva*. Chemické listy, 109: 14-20.

[28] Thakur, V. K., Thakur, M. K. ed. (2015). *Handbook of polymers for pharmaceutical technologies*. In Structure and Chemistry (Vol. 1) John Wiley & Sons, Scrivener Publishing LLC.

[29] Khatri, P., Katikaneni, P., Desai, D., Minko, T. (2018). *Evaluation of Affinisol® HPMC polymers for direct compression process applications*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 47: 461–467.

[30] Gustafsson, C., Bonferoni, M. C., Caramella, C., Lennholm, H., & Nyström, C. (1999). *Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 9 (2): 171–184.

[31] Jannin, V. Leccia, E., Rosiaux, Y., Doucet, J. (2018). *Evolution of the Microstructure of Sustained-release Matrix Tablets during Dissolution and Storage*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 80 (6). 1011.

- [32] Wang, X., Wang, P., Huang, C., Lin, X., Gong, H., He, H., Cai, C. (2017). *Hot-melt sub- and outercoating combined with enteric aqueous coating to improve the stability of aspirin tablets*. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12 (3): 266–278.
- [33] Tsintavi, E., Rekkas, D. M., Bettini, R. (2020). *Partial tablet coating by 3D printing*. *International Journal of Pharmaceutics*, 581 (119298), 119298.
- [34] Lopes, D. G., Salar-Behzadi, S., Zimmer, A. (2017). *Designing optimal formulations for hot-melt coating*. *International Journal of Pharmaceutics*, 533 (2): 357–363.
- [35] Zema, L., Loreti, G., Melocchi, A., Maroni, A., & Gazzaniga, A. (2012). *Injection Molding and its application to drug delivery*. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 159 (3): 324–331.
- [36] Desai, P. M., Puri, V., Brancazio, D., Halkude, B. S., Hartman, J. E., Wahane, A. V., Martinez, A. R., Jensen, K. D., Harinath, E., Braatz, R. D., Chun, J. H., Trout, B. L. (2018). *Tablet coating by injection molding technology – Optimization of coating formulation attributes and coating process parameters*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmac.: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 122: 25–36.
- [37] Okwuosa, T. C., Pereira, B. C., Arafat, B., Cieszynska, M., Isreb, A., & Alhnan, M. A. (2016). *Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy*. *Pharmaceutical Research*, 34 (2): 427–437. .
- [38] Algahtani, M. S., Mohammed, A. A., Ahmad, J., & Saleh, E. (2020). *Development of a 3D Printed Coating Shell to Control the Drug Release of Encapsulated Immediate-Release Tablets*. *Polymers*, 12 (6), 1395.
- [39] Xu, X., Zhao, J., Wang, M., Wang, L., Yang, J. (2019). *3D printed polyvinyl alcohol tablets with multiple release profiles*. *Scientific Reports*, 9 (1): 12487.
- [40] Algahtani, M. S., Mohammed, A. A., Ahmad, J., Saleh, E. (2020). *Development of a 3D Printed Coating Shell to Control the Drug Release of Encapsulated Immediate-Release Tablets*. *Polymers*, 12 (6): 1395.
- [41] Cerda, J. R., Arifi, T., Ayyoubi, S., Knief, P., Ballesteros, M. P., Keeble, W., Barbu, E., Healy, A. M., Lalatsa, A., Serrano, D. R. (2020). *Personalised 3D printed medicines: Optimising material properties for successful passive diffusion loading of filaments for fused deposition modelling of solid dosage forms*. *Pharmaceutics*, 12 (4): 345.
- [42] Okafor-Muo, O. L., Hassanin, H., Kayyali, R., ElShaer, A. (2020). *3D printing of solid oral dosage forms: Numerous challenges with unique opportunities*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109 (12): 3535–3550.
- [43] Jaimini, M., Jain, A., Sharma, S. K., & Mohan, S. (2014). *Solventless coating for Tablets: An alternative to conventional coating technique*. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 2 (2): 108–116.
- [44] Luo, Y., Zhu, J., Ma, Y., & Zhang, H. (2008). *Dry coating, a novel coating technology for solid pharmaceutical dosage forms*. *International Journal of Pharmaceutics*, 358 (1–2): 16–22.

- [45] Ozeki, Y., Watanabe, Y., Inoue, S., & Danjo, K. (2003). *Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC)*. International Journal of Pharmaceutics, 259 (1–2), 69–77.
- [46] Chandra, S., Sadhukan, S., Maiti, S., Ray, S. (2014). *OSDRC : A Revolution in Drug Formulation Technology*. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research, 4 (3): 259-263.
- [47] Jirásková, J., Ondrejček, P., Wolaschka, T., Řehula, M., Rabišková, M. (2015). *Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou*. Chemické listy 109: 34-40.
- [48] Gruberová, L., Kratochvíl, B. (2015). *Disoluční přístroje pro simulaci in vivo podmínek*. Chemické listy 109: 908-912.
- [49] Muselík, J., Komersová, A., Ločař, V., Kubová, K. (2019). *Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva*. Chemické listy, 113: 328–336.
- [50] Wang, Q., Ma, D., Higgins, J. P. (2006). *Analytical method selection for drug product dissolution testing*. Dissolution Technologies, 13 (3): 6–13.
- [51] Klančar, U., Markun, B., Baumgartner, S., Legen, I. (2013). *A novel beads-based dissolution method for the in vitro evaluation of extended release HPMC matrix tablets and the correlation with the in vivo data*. The AAPS Journal, 15 (1): 267–277.
- [52] Rohrs, B. R., Stelzer, D. J. (1995). *Deaeration Techniques For Dissolution Media*. Dissolution Technologies, 2 (2): 1–8.
- [53] Degenhardt, O. S., Waters, B., Rebelo-Cameirao, A., Meyer, A., Brunner, H., Tötl, N. P. (2004). *Comparison of the effectiveness of various deaeration techniques*. Dissolution Technologies, 11 (1): 6–11.
- [54] Wang, Q., Ma, D., Higgins, J. P. (2006). *Analytical method selection for drug product dissolution testing*. Dissolution Technologies, 13 (3), 6–13.
- [55] Mendyk, A., Jachowicz, R., Fijorek, K., Dorożyński, P., Kulinowski, P., Polak, S. (2012). *KinetDS: An Open Source Software for Dissolution Test Data Analysis*. Dissolution Technologies, 19 (1), 6–11.
- [56] Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., Chowdhury, P. (2010). *Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems*. Acta Poloniae Pharmaceutica, 67 (3): 217-23.
- [57] Costa, P., Sousa Lobo, J. M. (2001). *Modeling and comparison of dissolution profiles*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 13 (2): 123–133.
- [58] Gao, Z. (2011). *Mathematical modeling of variables involved in dissolution testing*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 100 (11): 4934–4942.
- [59] Obaidat, A. (2001). *Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52 (2), 231–235.

[60] Mahaparale, P., Kuchekar, B. (2015). *Development and evaluation of modified release wax matrix tablet dosage form for tramadol hydrochloride*. Asian Journal of Pharmaceutics, 9 (2), 102.

[61] Panikkarakayil, H., Nampoothiri, M., Kachappilly, G., Shameem, M., Pariyani, R., Anitha, Y. (2013). *Formulation optimization and evaluation of aceclofenac sustained release dosage form based on Kollidon sustained release*. Asian Journal of Pharmaceutics, 7 (1), 8.