

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Enterosolventní lékové formy a 3D tisk

Adéla Pospíšilová

Bakalářská práce

2022

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Enteric dosage forms and 3D printing

Adéla Pospíšilová

Bachelor thesis

2022

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Adéla Pospíšilová**
Osobní číslo: **C19191**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Enterosolventní lékové formy a 3D tisk**
Téma práce anglicky: **Enteric Dosage Forms And 3D Printing**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma „Směrování léčiv do různých částí gastrointestinálního traktu“.
2. Připravte vybrané druhy matricových tablet metodou přímého lisování a s využitím vhodných polymerních materiálů vytvořte enterosolventní obal metodou 3D tisku.
3. Provedte disoluční testy připravených tablet a kvantitativně je vyhodnoťte.
4. Diskutujte vliv polymerního obalu na disoluční chování tablet.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

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

Seznam doporučené literatury:

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

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

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

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Enterosolventní lékové formy a 3D tisk 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 26.6.2022

Adéla Pospíšilová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla velmi ráda poděkovat vedoucí mé bakalářské práce doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D. za její odborný přístup a trpělivost. Velice si vážím cenných rad a poznatků, které mi při zpracovávání této práce ochotně předávala. Dále bych chtěla poděkovat své rodině, která mě při studiu podporovala.

ANOTACE

Tato práce přináší nové poznatky z disoluční studie enterosolventně potahovaných tablet. Studie byla provedena na matricových tabletách připravených metodou přímého lisování s modelovou účinnou látkou. Tablety byly potahovány metodou 3D tisku. Testovány byly tablety hydrofilního charakteru (nosný polymer Affinisol™) a lipofilního charakteru (na bázi Compritol® 888 ATO).

Jako potahový materiál byl použit Affinisol™, Affinisol™ s přidavkem pektinu (5 hm. %) a PVA. Cílem studie bylo zjistit, zda potahované tablety odolají kyselému pH žaludku a jsou schopny zajistit transport léčiva do střeva. Z tohoto důvodu byla použita během disoluční studie média s pH 1,2 a 6,8, která odpovídají přirozenému prostředí v těle, a to žaludku a střevu. Disoluční testy probíhaly při teplotě $37 \pm 0,5$ °C a veškeré postupy byly v souladu s Českým lékopisem (Český lékopis 2017, Praha: Grada Publishing).

Získané disoluční profily, které popisují chování tablet při průchodu GIT, byly matematicky vyhodnoceny s použitím nelineární regresní analýzy. Výsledky jsou diskutovány zejména s ohledem na odolnost potahů v kyselém pH.

KLÍČOVÁ SLOVA

enterosolventní obal, 3D tisk, disoluční test, řízené uvolňování léčiva

ANNOTATION

The thesis presents new findings based on a dissolution study of enterosolvent-coated tablets. The study was conducted on matrix tablets prepared by direct compression with a model active ingredient. The tablets were coated by the 3D printing method. Tablets of hydrophilic nature (Affinisol™ carrier polymer) and lipophilic nature (based on Compritol® 888 ATO) were tested.

Affinisol™, Affinisol™ with added pectin (5 hm. %) and PVA were used as coating material. The study aimed to determine whether the coated tablets can withstand the acidic pH of the stomach and are able to provide drug transport to the intestine. For this reason, media pH 1.2 and 6.8, which correspond to the natural environment in the body, namely the stomach and intestine, were used during the dissolution study. The dissolution tests were carried out at $37 \pm 0,5$ °C, and all procedures were in accordance with the Czech Pharmacopoeia.

The obtained dissolution profiles, which describe the behaviour of the tablets during passage through the GIT, were mathematically evaluated using non-linear regression analysis. The results are discussed especially with respect to the resistance of the coatings in acidic pH.

KEYWORDS

enterosolvent coating, 3D printing, dissolution test, controlled drug release

OBSAH

<i>Úvod</i>	15
1. Teoretická část	16
1.1 Obecné pojmy	16
1.1.1 Farmakologie	16
1.1.2 Léčivo	16
1.1.3 Léčivý přípravek	16
1.1.4 Léková forma	16
1.1.4.1 Klasifikace lékových forem	17
1.2 Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva	17
1.2.1 Druhy řízeného uvolňování	18
1.3 GI trakt	18
1.3.1 Vstřebávání léčiva v GI traktu	19
1.4 Biologická dostupnost léčiva	20
1.4.1 Ovlivnění biologické dostupnosti	20
1.5 Kolonické podání léčiv	21
1.6 Enterosolventní lékové formy	22
1.6.1 Způsoby potahování.....	23
1.7 3D tisk	23
1.7.1 Vývoj 3D tisku.....	24
1.7.2 Postup 3D tisku.....	24
1.7.3 Druhy 3D tisku	25
1.7.3.1 Tryskání pojiva.....	25
1.7.3.2 Selektivní laserové sintrování – SLS	26
1.7.3.3 „Fused deposition modeling“ – FDM	26
1.7.3.4 Extruze polotuhých materiálů – SSE	27
1.7.3.5 Stereolitografie – SLA	27
1.7.4 Polymery pro 3D tisk.....	27
1.7.4.1 Syntetické polymery.....	28
1.7.4.2 Biopolymery.....	29
1.8 Disoluční (rozpuštěcí) studie	32
1.9 Matematické vyhodnocení	32
Weibull model.....	33
2. Experimentální část	34

2.1	Použité materiály.....	34
2.1.1	Laboratorní přístroje a pomůcky	34
2.1.2	Použité chemikálie.....	34
2.1.2.1	Použité programy	35
2.2	Složení a příprava studovaných matricových tablet.....	35
2.3	Potahování tablet metodou 3D tisku	37
2.3.1	Složení a příprava disolučních médií.....	39
2.3.1.1	Disoluční médium obsahující kyselinu chlorovodíkovou (pH = 1,2).....	39
2.3.1.2	Fosforečnanové disoluční médium (pH = 6,8).....	40
2.4	Disoluční test.....	40
2.5	UV/VIS spektroskopie	42
2.6	Výsledky a diskuze	42
2.6.1	Formulace F1	42
2.6.2	Formulace F2.....	44
	<i>Závěr</i>.....	46
	<i>Použitá literatura</i>	47

Seznam obrázků

Obrázek č. 1: pH gastrointestinálních tekutin. Převzato a upraveno z [14].....	20
Obrázek č. 2: Hlavní strukturní kostra polymerů Eudragit. Převzato z [22]	29
Obrázek č. 3: Obecné rozdělení biopolymerů. Převzato a upraveno z [24]	29
Obrázek č. 4: Homogenizátor.	36
Obrázek č. 5: Ruční lis.....	36
Obrázek č. 6: 3D tiskárna.	38
Obrázek č. 7: Vložené tablety do struktury potahu.	38
Obrázek č. 8: Hotové potažené tablety.	38
Obrázek č. 9: Testované tablety s potahem (1, 2 a 4) a bez potahu (3) před disolučním testem.	39
Obrázek č. 10: Disoluční aparatura (s košíčky).....	41
Obrázek č. 11: Lipofilní tablety po disolučním testu.....	41
Obrázek č. 12: Hydrofilní tablety po disolučním testu.....	41

Seznam tabulek

Tabulka 1: Složení tablet, hm. % zastoupení jednotlivých složek.....	36
Tabulka 2: Přehled studovaných tablet.	37
Tabulka 3: Přehled odběrů.....	41
Tabulka 4: Vyhodnocení statistického modelu (Weibull) pro F1 (s i bez potahů)....	43
Tabulka 5: Vyhodnocení statistického modelu (Weibull) pro F1 (s i bez potahů)....	45

Seznam grafů

Graf 1: Statistické (Weibull) modely pro tablety F1 (s i bez potahů).....	44
Graf 2: Statistické (Weibull) modely pro tablety F2 (s i bez obalů).....	45

Seznam zkratek

3D	Trojrozměrný, z angl. three dimensional
API	Aktivní farmaceutická substance, z angl. active pharmaceutical ingredient
CA	Acetát celulózy, z angl. cellulose acetate
CAB	Acetát butyrát celulózy, z angl. cellulose acetate butyrate
CAP	Acetát ftalát celulózy, z angl. cellulose acetate phthalate
EC	Ethylcelulóza, z angl. ethylcellulose
EMA	Evropská léková agentura
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, z angl. European Medicines Agency
FDM	Fused deposition modeling
GI	Gastrointestinální
HA	Kyselina hyaluronová, z angl. hyaluronic acid
HPC	Hydroxypropylcelulóza, z angl. hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcelulóza, z angl. hydroxypropylmethylcellulose
HPMCAS	Hydroxypropylmethylcelulóza acetylsukcinát , z angl. Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate
HPMCP	Hydroxypropylmethylcelulóza Hypromelóza ftalát, z angl. hypromellose phthalate
ISO	Mezinárodní organizace pro normalizaci, z angl. International Organization for Standardization
LF	Léková forma
LP	Léčivý přípravek
PDLA	Poly-D-laktid, z angl. poly-D-lactide
PDLLA	Poly-D, L-laktid, z angl. poly-D, L-lactide
PEG	Polyethylenglykol, z angl. polyethylene glycol
PEGDMA	Polyethylenglykol dimethakrylát, z angl. polyethylene glycol dimethacrylate
PEO	Polyethylenoxid, z angl. polyethylene oxide
PGA	Kyselina polyglykolová, z angl. poly(glycolic acid)
PHEMA	Polyhydroxyethylmethakrylát, z angl. polyhydroxyethylmethacrylate
PLA	Kyselina polyléččná, z angl. polylactic acid
PLGA	Kopolymer kyseliny glykolové a mléčné, z angl. poly(lactic-co-glycolic acid)
PLLA	Poly-L-laktid, z angl. poly-L-lactide
POE	Polyoxyethylen, z angl. polyoxyethylene

PVA	Polyvinylalkohol, z angl. polyvinyl alcohol
SLA	Stereolitografie, z angl. stereolithography
SLS	Selektivní laserové sinterování, z angl. selective laser sintering
SSE	Extruze polotuhých materiálů, z angl. semi-solid extrusion

Úvod

Jak už vyplývá z názvu této práce, hlavním tématem, kterým se bakalářská práce zabývá, jsou lékové formy s enterosolventními obaly. V rámci bakalářské práce byly metodou přímého lisování připraveny matricové tablety, které byly následně potahovány speciálními potahy. Tableta patří mezi nejčastější LP podávané perorálním způsobem pacientům, kteří jsou omezováni nějakou chorobou.

Studovaným materiálem v této práci byly tedy matricové tablety s tramadol hydrochloridem jako modelovou ve vodě vysoce rozpustnou účinnou látkou. Jedná se o opioidní analgetikum syntetického původu. Matrice byly lipofilního a hydrofilního charakteru.

Cílem práce bylo prostudovat disoluční chování potahovaných i nepotahovaných tablet v odpovídajících médiích, matematicky vyhodnotit získané disoluční profily a nalézt vhodný enterosolventní potah pro studované tablety.

Tisk speciálních enterosolventních potahů probíhal na 3D tiskárnách. Disoluční testy byly provedeny v disolučních médiích s hodnotami pH 1,2 a 6,8, které odpovídají pH žaludku a tenkého střeva.

1 Teoretická část

1.1 Obecné pojmy

1.1.1 Farmakologie

Farmakologie je lékařský vědní obor, jehož název se odvozuje od řeckých slov *pharmakon* = léčivo a *logos* = věda. Počátky farmakologie sahají do dávné historie. Zrod prvních knih a pracovišť s tímto pojmenováním se datuje do 19. století. Farmakologie se zabývá vlivem léčiva na organismus, mechanismem jejich působení a „osudem“ léčiva v těle pacienta. Léčivo po podání vyvolá terapeutický efekt, ale často také nežádoucí vedlejší účinky. Tudíž s farmakologií je v blízké souvislosti toxikologie. [2,3]

1.1.2 Léčivo

Léčivo je pojem, který se ve farmakologii hojně používá a jeho definice se nachází v zákoně o léčivech. Díky jeho účinkům dochází k prevenci či k zmírnění průběhu choroby a odstranění příznaků nemoci. Pojem „léčivo“ zahrnuje léčivé látky i jejich směsi a léčivé přípravky (LP). Často se zaměňuje s termínem lék. Toto označení se přeneslo do běžné slovní zásoby, ale není legislativně zakotveno. Lékem se stává takové léčivo, které jednoznačně způsobí interakci s daným organismem a je podáno ve správný čas, doporučenou cestou a vyhovujícím dávkováním. [4,2]

1.1.3 Léčivý přípravek

Léčivý přípravek (LP) se výrobními postupy zpracovává do určité lékové formy (LF). Jedná se o léčivé přípravky s danou šarží, které jsou vyráběné farmaceutickým průmyslem. Podle použití se LP rozdělují na humánní a veterinární. Připravený léčivý přípravek pro pacienta musí obsahovat příbalovou informaci, instrukce k dávkování a čitelný název. [3,2]

1.1.4 Léková forma

Léková forma (LF) se skládá z vlastní léčivé látky a látek pomocných. Jedná se o výslednou podobu zpracování těchto látek, která je podávána pacientovi. Různými typy lékových forem se zabývá farmaceutická technologie. U LF musí být splněny

požadavky na farmaceutickou a biologickou dostupnost léčiva, fyzikálně-chemické vlastnosti a uvolňování léčivé látky z tablet a další požadavky regulačních autorit. Typ LF závisí na místě podání a jeho cíli. ^[1,4]

Léčivá látka je složka lékové formy, která je zodpovědná za celý léčivý účinek. Může se jednat jak o přírodní, tak i o syntetické substance. Často se označují jako API (z angl. *Active Pharmaceutical Ingredient*). Kromě API léková forma dále obsahuje pomocné látky (excipienty), které upravují různé vlastnosti dané lékové formy. Excipienty nevykazují léčebný účinek, ale mají vliv např. na vzhled, chuť, pevnost. Mezi pomocné látky patří barviva, antioxidanty, želatina, methylcelulóza aj. ^[2,4]

1.1.4.1 Klasifikace lékových forem

Existuje řada druhů lékových forem. Členění do skupin a podskupin se odvozuje na základě vlastností léčivé látky, lékové formy nebo na základě způsobu podání. Způsob podání ovlivňuje farmakodynamickou odezvu. Ovlivňuje tedy nejen rychlost a rozsah absorpce, ale také charakter účinku. Léčivo se může podávat enterálně (podání uskutečňované prostřednictvím GI traktu, léčivo se dostává do střeva), parenterálně (při tomto podání se trávicí trakt obchází) nebo lokálně (podání je spojeno pouze s určitým místem těla). ^[4,5,6] Další dělení je na například podle generace léčiva ^[1] nebo podle skupenství. Jsou vyráběny tuhé (tablety, tobolky), polotuhé (masti, gely) i kapalné (injekce, infúze) LF. ^[4,7]

1.2 Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva

Perorální podání dané lékové formy je nejčastější a perorální lékové formy jsou předmětem intenzivního bádání od druhé poloviny 20. století. Díky značnému rozvoji citlivých analytických technik, farmakokinetiky a biofarmacie se objevují a rozvíjí nové perorální lékové formy a také roste význam lékových forem s prodlouženým a řízeným uvolňováním a účinkem léčiva. ^[8] Po podání „klasických“ perorálních léků, které se podávají vícekrát za den, mohou vznikat komplikace v důsledku kolísavé hladiny dané léčivé látky v krvi. Pokud nebylo dodrženo dané terapeutické optimum, může dojít k nežádoucím účinkům léčiva, nebo k neléčení pacienta. Tyto důsledky byly základem pro vývoj lékových forem s prodlouženým uvolňováním a účinkem léčiva a poté pro lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva. ^[9]

1.2.1 Druhy řízeného uvolňování

K navození hladiny léčivé látky, která vyvolá léčebný účinek během delšího časového úseku, než by zabezpečila aplikace jedné dávky léčiva, se používají lékové formy s *prodlouženým uvolňováním léčiva*.^[9, 10] Jednou z možností farmaceutické technologie, jak zajistit prodloužené uvolňování léčiva, je speciální obal. Jako potahové materiály se využívají nerozpustné polymery (např. ethylcelulóza, polyakryláty) a speciální pomocné látky. Druhá možnost, která může zajistit prodloužené uvolňování API, je polymerní matrice. Matricová tableta se chová jako jeden systém. Podle druhu vehikula (nosný polymer) se dělí matricové tablety do několika skupin: polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové, popř. směsné.^[9]

Pokud je potřeba časově oddálit účinek léčivé látky, preferují se lékové formy zajišťující tzv. *zpožděné uvolňování léčiva* a opožděný účinek. Takový typ LP se předepisuje např. pacientům, které omezuje během noci nespavost a také záchvat spojený s astmatem.^[9] Pro tento druh přípravku je rozhodující obal, který řídí zpožděné uvolňování léčivé látky. Proces je úzce spojen s variabilním pH GI traktu a se závislostí rozpustnosti speciálního acidorezistentního (žaludeční šťávě odolávajícího) potahu na pH.^[9, 11]

Třetí typ řízeného uvolňování léčiva, tzv. *pulzní uvolňování*, se uplatňuje např. u diabetiků léčených inzulinem aplikovaným v denních dávkách. Jedná se o přerušovaný účinek léčivé složky projevující se po aplikaci jednoho LP. První část léčivé látky se uvolní hned po aplikaci a druhá dávka po nabobtnání mezivrstvy vyrobené ze speciálních polymerů.^[9]

1.3 GI trakt

Důležitou částí lidského těla je GI trakt. Pod pojmem GI trakt se skrývá trávicí trubice, která je dlouhá 10–12 m, a skládá se z pěti hlavních částí (ústa, jícen, žaludek, tenké a tlusté střevo). Stěna trávicí trubice je tvořena čtyřmi soustřednými vrstvami. Podstatnou úlohu v GI traktu hraje přítomnost HCl (nízké pH), která je produkována slizniční vrstvou. Jedná se o nejvnitřnější stěnu GI trubice s velmi důležitými žlázami pro vylučování již zmiňované kyseliny chlorovodíkové.

Potrava je přijímána ústy, následně pokračuje do dalších částí GI traktu. Jícnem putuje do rozšířené části trávicí trubice-žaludku. Jedná se o svalový vak, který je uložen v dutině břišní. Jeho tvar není stálý, mění se na základě množství potravy,

ale nejčastěji zaujímá tvar písmene „J“. Tento dutý orgán zajišťuje celou řadu funkcí. Nejpodstatnějším úkolem je rozklad tráveniny. V žaludku je potrava míchána a chemicky rozkládána pomocí eliminované žaludeční šťávy obsahující kyselinu chlorovodíkovou a enzymy. Vyskytují se zde žaludeční proteázy, lipázy, sacharidázy a peptidázy.

Dále se potrava přemísťuje do tenkého střeva. Tenké střevo je struktura se třemi různými částmi (duodenum, jejunum a ileum) a jeho délka zaujímá podstatnou část GI traktu (kolem 6–7 m). Na vnitřním povrchu střeva se nacházejí typické drobné prstovité útvary, tzv. klky. Tyto formace zvětšují povrch výstelky a absorbují více nutrienty (živiny). Z toho vyplývá hlavní funkce tenkého střeva: napomáhá ke vstřebávání většiny živin, ale i jiných látek. Tudíž se jedná také o zásadní místo pro absorpci léčiva enterosolventní lékové formy. Dalším předpokladem pro trávení potravy v tenkém střevě je přítomnost žlučových kyselin, které sem putují ze žlučovodu společně se žlučí. [14, 31, 32, 33]

Neméně důležitou částí GI traktu je kolon. Zde nepůsobí trávicí enzymy jako tomu bylo u tenkého střeva, ale anaerobní bakterie, které ve velkém počtu osidlují povrch kolonu. Tyto mikroorganismy v poslední části GI traktu fungují jako producenti redukčních a hydrolytických enzymů. Hlavním úkolem tlustého střeva je koncentrovat přiváděnou taveninu do stolice. [31,32]

1.3.1 Vstřebávání léčiva v GI traktu

GI trakt zajišťuje mnoho funkcí, jako jsou mimo jiné vstřebávání a zpracování potravy a léků a hospodaření s živinami. Léčiva jsou absorbována několika druhy mechanismů. Hlavní způsob je pasivní difúzní mechanismus, jehož hnací silou je gradient koncentrace. Léčiva představují hlavně slabé kyseliny a zásady a podle toho se liší primárním místem vstřebávání. Hlavním místem, kde dochází ke vstřebávání slabých kyselin, je žaludek. U slabé zásady se absorpce projevuje v tenkém střevě, což je zapříčiněno hodnotou pH v daných prostředích. V tenkém střevě lipidová část léčiva, která ztělesňuje neionizovanou frakci, prochází pasivními mechanismy přes membránu. Důležitými faktory jsou pH média léku a pK_a , které určují velikost neionizované frakce. Druhým způsobem transportu je přenos přes speciální transportní proteiny, tzv. nosiče. Tímto způsobem jsou transportována léčiva, která se vyznačují hydrofilními vlastnostmi. [14, 31, 32, 33]

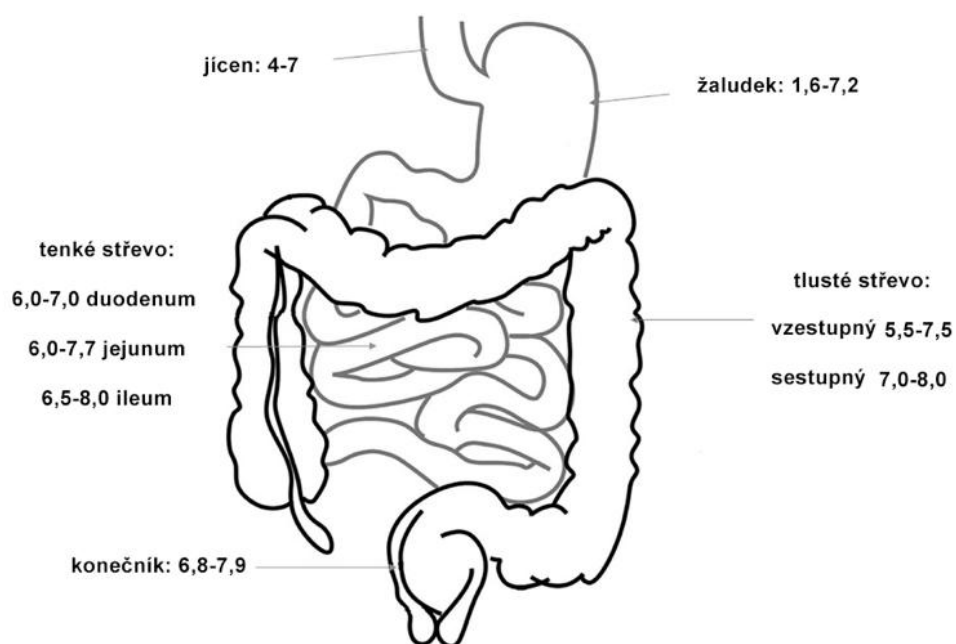
1.4 Biologická dostupnost léčiva

Biologická dostupnost je množství léčiva z dávky obsažené v podaném léčivém přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní (často metabolicky nezměněné) formě do systémového krevního oběhu. Tudíž se jedná o kvantitativní vlastnost. Její hodnota záleží na lékové formě a způsobu podání. Hodnota biologické dostupnosti se může vyjadřovat ve dvou číselných podobách. A to buď relativně (jako část dávky od 0 do 1), nebo se hodnota přepočítává na procenta (od 0 do 100 %).

1.4.1 Ovlivnění biologické dostupnosti

Povaha gastrointestinálních tekutin

Pro biologickou dostupnost je důležité složení tekutin v GI traktu, které má vliv na jejich pH. Části gastrointestinálního traktu vykazují různé hodnoty pH, které se mění z kyselého až na přibližně neutrální. V horní části tenkého střeva pH dosahuje hodnoty 5,5 a v ileokolonické oblasti už hodnota pH činí 7,5. Tato čísla jsou důkazem, že gastrointestinální pH je zatíženo intra- i inter-individuální variabilitou. [14] Na počátku tlustého střeva se díky bakteriální mikroflóře, která vytváří kyselé fermentační produkty, vyskytuje nízké pH. Hodnoty pH se pohybují od 5,5 až do 8,0. [31,32] Pokud se léčivo neuvolní, nenastalo ideální pH pro rozložení daného enterosolventního potahu. [14]



Obrázek č. 1: pH gastrointestinálních tekutin. Převzato a upraveno z [14]

1.5 Kolonické podání léčiv

Do kolonu se často přivádí léčivo, jelikož činnost tlustého střeva mohou omezovat různé choroby (od zánětů až po nádory a polypy). První způsob podání léčiva do kolonu je přes konečník, kdy se obchází trávicí trubice. Při rektální aplikaci se využívají čípky a klyzma. Ale bohužel jen v malých počtech případů se dostane léčivá látka až do horních částí kolonu (sestupný tračník nebo proximální část). Člověk může užívat léky směřované do kolonu také perorální cestou například z důvodu aplikace chronoterapeutické procedury, nebo naopak z důvodu léčení nějakých chorob samotného tlustého střeva. Jedná se o méně problémový způsob aplikace LP než zmiňovaný rektální. Léčiva směřovaná do kolonu jsou ale během průchodu GI traktem ovlivňována celou řadou faktorů (jak kladně, tak i záporně). Léčivo prochází trávicím traktem poměrně dlouho a doba transportu skrz tenké střevo se dá poměrně dobře odhadnout (tento fakt představuje značnou výhodu pro kolonické podání). Na rozpad léčiva má také vliv samotné prostředí tlustého střeva. Aplikaci léčiv do kolonu ovlivňuje hodnota kolonického pH a tlaku, přítomnost mikroorganismů osidlujících jeho sliznici a výskyt enzymů s nízkou proteolytickou aktivitou.

Pokud je perorálně podávané léčivo směřováno do kolonu, tak část LF musí být citlivá na okolní pH, aby došlo k uvolnění léčivé látky. K léčivům směřovaným do kolonu se přidávají speciální druhy polymerů, které jsou vysoce citlivé a také odolné v prostředí tenkého střeva a žaludku.

V prvním případě se dané LP směřované do kolonu obalují do speciálních obalů vyrobených z Eudragitů, nebo také z methakrylátových polymerů. K rozpadu těchto obalů dochází z důvodu změny pH, nebo naopak je desagregace způsobena díky velmi úzké vrstvě obalu. Z toho vyplývá, že na uvolňování léčivé látky má vliv také tloušťka speciálního potahu. V dalším případě k rozvolnění léčivé látky dochází až po styku LP s bakteriální mikroflórou. Veškerému enzymatickému působení v předchozích částech GI traktu jsou odolné hydrofilní materiály, a to hlavně proteinového nebo polysacharidového charakteru, ale také syntetické polymery s azo vazbou uvnitř molekuly (kopolymery 2-hydroxyethyl-methakrylátu se styrenem). Ale proti redukci a hydrolýze způsobené bakteriálními mikroorganismy naopak odolné nejsou.

Další možností je využití hydrofilních bobtnajících polymerů nebo erodující lipofilní látky. U tohoto druhu léčiv se musí správně odhadnout čas rozpadu LP, aby

k cílenému nabobtnání docházelo právě v tlustém střevě. Dále se LF vyrábí s přísávkem nerozpustných polymerů. Princip uvolňování léčivých látek z těchto odolných léčiv je založen na změnách tlaku. V kolonu se nachází vysoký tlak, tudíž zde dochází k rozptýlení účinné látky. Důležitou matricovou složkou mohou být také mukoadhezivní polymery. Na základě jejich přítomnosti dochází k delšímu kontaktu LP se sliznicí kolonu. [31, 32]

1.6 Enterosolventní lékové formy

Jedná se o lékové formy, které jsou potaženy enterosolventním obalem. Mezi lékové formy, které se potahují enterosolventně, spadají tablety, kapsle, pelety, granule a mikrokapsle. [14] Enterosolventně (acidorezistentně) obalený léčivý přípravek musí odolat nízkému pH žaludku (1,2–5) a přítomnosti trávicích enzymů a GI traktem projít až ke střevní sliznici, kde se postupně uvolňuje daná léčivá látka. Enterosolventní lékové formy se používají v případech, kdyby podaná účinná látka mohla způsobit podráždění žaludeční výstelky. Enterosolventní potah dále umožňuje specifické uvolňování léčivé látky, chrání před nestabilitou léků v kyselém prostředí, eliminuje nepříjemné pachové a chuťové vjemy. Některá léčiva jsou cíleně směřována do střev. [7,14]

Pro výrobu enterosolventního potahu jsou důležité zejména dva parametry, a to hmotnost a druh použitého polymeru. Musí se zhotovit takový enterosolventní potah, který bude obsahovat 2–3× více polymeru než běžný obal a bude složen z polymeru zajišťujícího účel potahu. [14] Vyrábí se z látek, které jsou odolné vůči kyselinám (acidorezistentní), tudíž jsou inaktivní ke kyselé žaludeční šťávě, a zároveň rozpustné v pH střev.

Existuje řada acidorezistentních polymerů, kterými se dá daná léková forma potahovat. Většinou ve svých strukturách obsahují specifický počet karboxylových skupin, které udávají rozpustnost. Používají se polymery buď syntetického, nebo přírodního charakteru. Rozdělují se do čtyř skupin: polymethakryláty, deriváty celulózy, polyvinylóvé deriváty a jiné materiály. [14, 31, 32, 33]

Na enterosolventní lékové formy se od vzniku pohlíželo různě. Na začátku vývoje někteří autoři zastávali názor, že enterosolventní povlak způsobuje zhoršenou biologickou dostupnost. Na druhou stranu některé současné studie diskutují

o zlepšující se biologické dostupnosti. Nicméně tyto nejasné domněnky představují iniciativu k výzkumu, který si klade za cíl vznik vyhovujícího povlaku. [14]

1.6.1 Způsoby potahování

Existuje mnoho principů pro potahování lékových forem. K nejvíce používaným metodám náleží fluidní potahování, dražování, potahování horkou taveninou, zhutňování, elektrostatické potahování a alternativní techniku představuje 3D tisk.

Při dražování se k potahování používá roztok, nebo disperze, která se nastříká na tablety a následně vytvoří povrchovou vrstvu. Rozpouštědlo (vodné nebo organické) se odstraní sušícím systémem. Metoda se používá pro potahování cukrem nebo filmem.

Fluidní nátěr je proces, kde se nanáší tenký rovnoměrný potah na lékové formy. Využívají se systémy s fluidním ložem. Zahrnuje nástřik roztoku, nebo disperze, odpařování rozpouštědla a transformaci do fluidního lože horkým vzduchem.

Při technice zhutňovacího nátěru se využívá speciální lisovací stroj. Kompaktní potah se lisuje kolem jádra tablety. Pokud látky nesnáší teplo nebo rozpouštědlo, tak tato technika je jedna z možností k jejich zpracování.

Tavný povlak reprezentuje další používanou techniku pro potahování. Základem je použití obalových materiálů, které se vyznačují nízkým bodem tání (40–60 °C). Při procesu se nevyužívají rozpouštědla, ale naopak jsou součástí pomocné látky na bázi lipidů. [14]

1.7 3D tisk

Tisk 3D objektů patří mezi aditivní výroby. Podstatou 3D tisku je skládání jednotlivých vrstev materiálu do konečné podoby. 3D tisk si počíná jako univerzální nástroj pro produkci širokého spektra forem a zařízení s bohatou strukturou a geometrií. Proces se vyznačuje vysokou mírou flexibility. Jedná se o výrobní technologii, která se využívá v mnoha odvětvích jako je letecký průmysl, elektronika, automobilový průmysl, průmyslové stroje, zubní lékařství a není výjimkou také farmaceutický průmysl. [15, 16, 17, 18]

Předpokládá se, že 3D tisk bude mít velký dopad na rozvoj v oblasti nových lékových forem a zejména personalizované léčby, jelikož může být formulován lék

„na míru“ pro pacienty se specifickými potřebami farmakoterapie. Pomocí 3D tisku se dají zhotovit pevné lékové formy s konkrétním tvarem, velikostí, typem liberace, obsahem léčivé látky a možností kompartmentace (rozdělení léčiva v LF). K výhodám 3D tisku se řadí jak už zmiňovaná snadná úprava vlastností lékové formy, tak i digitální kontrola výrobku, produkce prototypů a komplexních lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva a s požadovaným disolučním profilem. [15, 16, 18]

1.7.1 Vývoj 3D tisku

První myšlenka spojovaná s 3D tiskem se datuje do 70. let, kdy se nanášel práškový materiál do vrstev, které ztvrdly za pomoci vysokoenergetického paprsku. Během 80. let byl zapsán patent o postupu vytvoření trojrozměrného objektu. Následovalo období s další snahou o vývoj a vznik nových technik a patentů. V roce 1992 se na Massachusetts Institute of Technology „zrodil“ 3D tisk jako takový. Za vznikem stojí Sachs a kol. [16] 3D tisk byl také následně formulován v mezinárodních normách, jejichž tvorbou se zabývá Mezinárodní organizace pro normalizaci (ISO). Pro výrobu prvních léčiv se využívala technika inkoustového tisku. Zásadním mezníkem ve farmaceutickém průmyslu pro tuto aditivní výrobu se stalo schválení prvního 3D tištěného léku od SPRITAM. [15, 16, 17] Rok 2012 se zapisuje tím, že vznikalo mnoho vědeckých prací na toto téma, zvýšilo se množství citací a různých aplikací jak ve vědě, tak i v inženýrství. [17] Dnes 3D tisk představuje obor, který se neustále intenzívně rozvíjí. Technika 3D tisku se stala se v rámci farmaceutického trhu výkonným a průlomovým objevem. [15, 17]

1.7.2 Postup 3D tisku

Pro splnění cíle, za kterým se skrývá výroba 3D tištěného objektu, je nutno uskutečnit několik kroků. K výrobě potřebujeme skener k převádění 3D dat do digitální podoby, software ke zpracování dat ze skeneru a zařízení pro výrobu požadovaného předmětu.

Nezbytná fáze pro zhotovení modelu je vytvoření návrhu dané struktury speciálním softwarem. Následuje jeho uložení ve specifických formátech, nejčastěji se vytváří tzv. stereolitografický soubor, jehož koncovka vyplývá z názvu („.stl“). Pokud se navrhují modely se složitější strukturou, je možno využít i další typy formátů. Připravený soubor se vkládá do softwaru, který dokáže zpracovat hotový návrh.

Rozčlení návrh vrstvu po vrstvě a připraví směr a dráhu chodu pro pohyb nástroje. Než začne samotný proces výroby, volí se speciální parametry jako jsou např. výška vrstvy, charakteristika výplně a mezní hranice teplot a mnoho dalších parametrů. Nakonec se vše i se zvolenými vlastnostmi uloží do souboru nazývaného jako G kód. Následně se tento výsledek pošle do softwaru samotné 3D tiskárny, která převede připravené instrukce do konečné podoby 3D produktu. [15, 17, 18]

1.7.3 Druhy 3D tisku

Během minulých let se metody 3D tisku intenzivně vyvíjely. V roce 2017 bylo určeno 7 základních variant 3D tisku, avšak ne všechny metody se používají ve farmaceutickém průmyslu. V následujícím textu bude stručně popsáno pět metod 3D tisku, které se využívají k výrobě LF. LF připravené metodou 3D tisku musí, stejně jako léčiva připravená klasickými postupy, splňovat podmínky FDA kladené na pevné lékové formy. [15, 19]

1.7.3.1 Tryskání pojiva

Tato metoda patří k nejvíce rozšířeným metodám 3D tisku ve farmacii. Tomu nasvědčuje fakt, že první léčivý přípravek, který byl schválen FDA a registrován, byl vyroben tímto procesem. Jedná se o antikonvulzivum Spritam.

Často je tento typ 3D tisku nazýván práškovým tiskem, nebo se používá označení „Powder bed printing“. Proces této výroby je cyklický. Neustále se vytvářejí kompaktní vrstvy, které se skládají z prášku a kapaliny. Jednotlivé cykly jsou rozděleny do několika základních kroků. Prvním krokem tohoto druhu tisku je rovnoměrné rozmístění prášku. Prášek se skládá z rozvolňovadel, kluziv, sladidel a dalších příměsí. Tato směs ztěsňuje hlavní materiál pro výrobu produktu a také základ, na který se kapalina může nastříkovat. Princip tohoto charakteristického kroku vyplývá i z názvu metody. Složení nástřikové kapaliny je rozmanité. Obsahuje směs vody, glycerolu a alkoholů, která je doplněna pomocnými látkami (povrchově aktivní látky a mazadla). Po rozpuštění, vysušení a přilnutí vrstev se vytváří kompaktní produkt. Zbytky kolem produktu se musí mechanicky nebo proudícím vzduchem odstranit.

Každá technika 3D tisku má své výhody a nevýhody. Práškový tisk není výjimkou. Jednou z výhod této metody je možnost přípravy tvrdší tablety, pokud dojde k pevnějšímu propojení první práškové vrstvy. [15,20]

1.7.3.2 Selektivní laserové sintrování – SLS

Jak vyplývá z názvu této metody, základním krokem je sintrování. Na rozdíl od práškového tisku se nepoužívá ke spojování pojivo, ale laser, jehož paprsky spékají jednotlivé vrstvy do ucelené podoby. Se sintrováním a laserem úzce souvisí vysoká energie. Tudíž podmínkou výroby je použití vhodných odolných materiálů, které se musí bedlivě vybírat. Mezi vhodné a dostatečně rezistentní látky patří vosky, PVA nebo také methakryláty. Mezi nevhodné látky patří světlocitlivé a termolabilní materiály (např. resiny-syntetické pryskyřice).

Další podobností s metodou práškového tisku je produkce různě pevných tablet, zde za podmínky použití rozdílné intenzity slinutí. Stupeň slinutí lze ovlivnit několika faktory, mezi které patří změna vnitřní energie laserového paprsku nebo také rychlost pohybu laseru.

Za použití laserového paprsku byly např. vyrobeny enterosolventní tablety na bázi acidorezistentních látek, které způsobily uvolnění léčivé látky až ve střevních sliznicích. Účinnou látkou byl paracetamol a další pomocnou látkou pigment Candurin®. Paracetamol v jednotlivých 100 gramových formulacích zaujímal 5, 20 nebo 35 % z celkové hmotnosti tablety. Bylo zjištěno, že tablety s vyšším obsahem paracetamolu vykazují specifickou tvrdost, porozitu a požadovanou rychlost disoluce. [15,21]

1.7.3.3 „Fused deposition modeling“ – FDM

Název tohoto typu 3D tisku se v češtině většinou označuje termínem „depozice termoplastického materiálu tavením“. Materiály jsou v FDM také skládány na tiskovou platformu po vrstvách. Vstupním materiálem pro 3D tisk touto metodou je polymerní vlákno (filament), které je připraveno např. extruzí. Některé druhy vláken jsou komerčně dostupná (např. PVA, PLA). Polymerní materiál, ze kterého je vlákno extrudováno, musí splňovat několik vlastností (flexibilita, nízká lomivost a dostatečná pevnost). Připravená vlákna mají průměr dle průměru trysky extrudéru (např. 1,75 mm)

a musí vykazovat dostatečnou pevnost a flexibilitu, aby je bylo možné zavést do 3D tiskárny.

FDM je rychlá, flexibilní a finančně méně náročná technika 3D tisku. Využívá se k obalování lékových forem několika vrstvami s rozdílným obsahem léčivé látky z důvodu možnosti zapojení různých materiálů do trysek.

Pro přípravu LF s rychlým rozpadem a uvolněním léčivé látky, je metoda FDM většinou nevýhodná, protože tímto procesem dochází k produkci vysoce tvrdých a dlouho rozpadajících se tablet. Řešením je výroba tablet s vnořenými kanálky (hydrochlorothiazidové), nebo přidání vhodných pomocných látek (rozvolňovadel). [15, 20]

1.7.3.4 Extruze polotuhých materiálů – SSE

Principem metody je opět skládání vrstev na sebe pomocí extruze polotuhých materiálů. Vstupní materiál prochází extruzním nástavcem (např. speciální jehlou) díky vynaloženému tlaku (stlačování vzduchu nebo pístu). Jednou ze zásadních vlastností využívaného materiálu je vyšší viskozita. [15]

1.7.3.5 Stereolitografie – SLA

Klíčovým krokem tohoto druhu 3D tisku je fotopolymerace, která je ovlivňována energií pocházející z laserového paprsku. Z toho vyplývá, že důležitým prvkem stereolitografie je speciální laser.

Tato metoda se principem neliší od ostatních, tudíž objekt se i zde vytváří po vrstvách. Objekty se skládají ze speciálních materiálů citlivých na světlo. Používají se např. PEGDA, PHEMA a PEGDMA. Po nanesení každé vrstvy se využívá laserový paprsek. Daná lampa se umísťuje pod vytvářený objekt. Osvětlení představuje impuls pro zahájení polymerace a následuje tuhnutí materiálu. Zhotovený produkt se nakonec vyjímá z lázně a může být finálně upraven pomocí UV záření. [15, 20]

1.7.4 Polymery pro 3D tisk

Polymery používané při 3D tisku se dělí na syntetické, polosyntetické a přírodní. [18]

1.7.4.1 Syntetické polymery

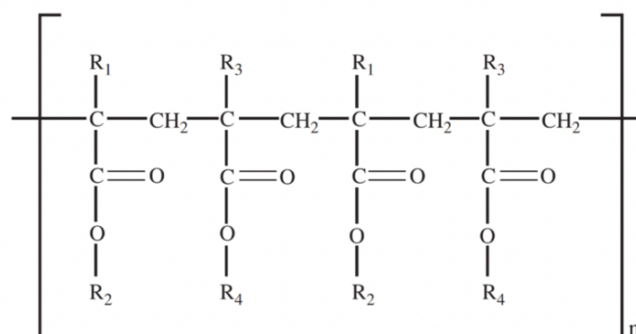
Carbopol®

Jedná se o zesíťovaný polymer, který je odvozen od kyseliny polyakrylové. Existuje řada typů těchto vysokomolekulárních látek. U techniky PAM v 3D tisku se využívá typ Carbopol® 971P a 974P. Liší se jak viskozitou, zesíťováním, tak i použitím. Carbopol® 971P je tekutý jako med a jeho viskozita činí 4 000–11 000 cP (0,5 % hmotn. suspenze). Tento lehce zesíťovaný polymer se používá pro tablety s řízeným uvolňováním a také pro perorální tekutiny a suspenze. Druhý typ je naopak vysoce zesíťovaný polymer s viskozitou 29 400–39 400 cP (0,5 % hm. suspenze). Tudíž se vyskytuje v podobě vysoce viskózních gelů používaných k výrobě tablet s prodlouženým uvolňováním. ^[16]

Eudragit®

Jednotlivé druhy Eudragitů se označují písmeny (Eudragit E, L, S, D, RL nebo RS). Jedná se o syntetické polymery s různými poměry tří látek (kyselina methakrylová, estery kyseliny methakrylové, dimethyl-aminoethylmethakrylát). Eudragity obsahují základní strukturu, která je na obrázku číslo 2. Na základní kostru se váží substituenty, které udávají specifické vlastnosti (např. způsob uvolňování léčiva). Eudragity jsou amorfní a netoxické, termostabilní, dobře mísitelné a termoplastické. Nevyrábí se jen jako roztoky, ale i jako prášky, granule či disperze.

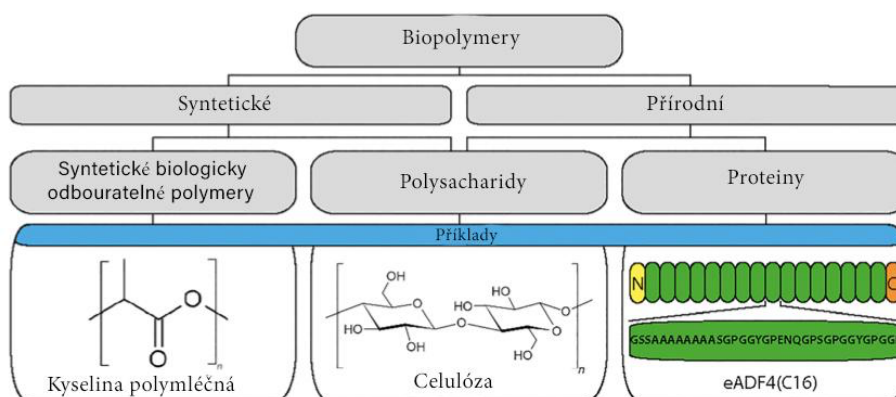
Existuje velký počet typů Eudragitů používaných k vývoji různých profilů uvolňování. Eudragit® E vykazuje okamžité uvolňování v žaludečních šťávách (rozpouští se do pH 5), jelikož obsahuje kationtový monomer, který s anionty v žaludku tvoří soli. Rozpustnost forem L, S a FS závisí na hodnotě pH. Jako povlakové polymery vyžadují pH větší než 5,5 a mají možnost se rozpouštět v různých částech GIT, a tak určují specifické uvolňování. Eudragit® L a S jsou určeny pro léky se zpožděným uvolňováním léčivé látky a často se aplikují na výrobu enterosolventního povlaku. Eudragit® FS spíše dodává léčivo do tlustého střeva. Eudragit® RL a RS jsou vhodné pro časově řízené uvolňování (opožděné a prodloužené). ^[15, 22, 23]



Obrázek č. 2: Hlavní strukturální kostra polymerů Eudragit. Převzato z [22]

1.7.4.2 Biopolymery

Jedná se o speciální třídu polymerů a o unikátní látky, které jsou schopny plnit nesčetné množství funkcí. Biopolymery se snaží konkurovat tradičním syntetickým polymerům v rámci jejich využití ve farmacii a využívat svých specifických mechanických vlastností a svoji bezkonkurenční obnovitelnost. Klasifikace biologicky odbouratelných polymerů je naznačeno na obrázku číslo 3. [18,24]



Obrázek č. 3: Obecné rozdělení biopolymerů. Převzato a upraveno z [24]

Kyselina polymléčná (PLA)

Jak už vyplývá z názvu, základ tohoto materiálu tvoří kyselina mléčná (organická hydroxykyselina vznikající mléčným kvašením). Vyrábí se chemickou syntézou z L- a D- kyseliny mléčné, ale může podléhat v lidském těle biodegradaci. Tento rozklad na kyselinu mléčnou trvá okolo 2 až 3 let.

Z důvodu chiralit je PLA známa ve třech stereoizomerech (PLLA, PDLA, PDLLA). Jak je vidět na obrázku 3, netvoří cyklickou strukturu, ale pouze alifatický řetězec s termoplastickými vlastnostmi. Nerozpustnost a až tříhodinová inaktivita ke kyselému prostředí je příčinou jedné z mnoha aplikací, která se týká výroby léčiv se

zpožděným uvolňováním. Díky znamenitému potenciálu a uplatnění ve výzkumu patří mezi populární potahové materiály. [16, 18, 25]

Polyvinylalkohol (PVA)

PVA vykazuje biokompatibilitu, termoplasticitu a dobrou rozpustnost ve vodě. Polyvinylalkohol se využívá pro výrobu léčiv s okamžitým uvolňováním, jelikož kyselina chlorovodíková tento syntetický lineární polymer snadno rozpouští. Naopak pokud chceme vyrobit kapsle pro zpožděné uvolňování, musí mít strukturu do tvaru soustředných kruhů. PVA je obecně považována za bezpečnou látku. V souvislosti s 3D tiskem se nejčastěji využívá při FDM metodě. [16, 18, 26]

Kyselina polyglykolová (PGA)

Jedná se o polymer hydrofilní povahy s opakujícími se molekulami kyseliny glykolové. PGA může být syntetického, nebo přírodního původu v závislosti na typu vazby (γ nebo α vazba). Izomer γ -PGA vzniká přírodní cestou. Mikroorganismy (bakterie) jej tvoří při procesu kvašení. Naopak izomer α -PGA je uměle vyráběný polymer, je připravován chemickou syntézou. [18]

Kopolymer kyseliny glykolové a mléčné (PLGA)

Tento kopolymer může podléhat hydrolyze v těle. Což má za následek štěpení (rozklad) doprovázené vznikem dvou produktů: kyseliny mléčné a kyseliny glykolové. Následnou metabolizací a dalšími procesy jsou tyto látky odváděny ven z těla. Proto EMA (Evropská léková agentura) a FDA zařadily tuto látku do skupiny obecně bezpečných materiálů. PLGA se využívá nejen k přípravě léků s řízeným uvolňováním, ale i k výrobě umělých orgánů a tkání. [18]

Estery celulózy

Organické estery jako jsou CA, CAP, HPMCAS, CAB, HPMCP se používají ve farmaceutickém průmyslu. Tyto biodegradovatelné polymery plní funkce enterosolventních obalů, ochucovadel, filmů, plniv a činidel pro prodloužené uvolňování. [29]

Ethylcelulóza (EC)

Na základě některých výhodných vlastností (především termoplasticity) se ethylcelulóza (EC) využívá hlavně v metodě FDM. Před samotným použitím se upravuje v acetonu, nebo se přidávají změkčovadla. Tento termoplastický polymer se využívá nejen k výrobě léčiv pomocí 3D tisku, ale ve farmaceutické technologii jako plnivo, pojivo, ochucovalo a látka pro potahování. EC je ve vodě nerozpustná. [16, 29]

Hydroxypropylcelulóza (HPC)

HPC se může vyskytovat ve variantách s různou viskozitou, což se využívá k profilování léků s řízeným uvolňováním léčivé složky. Hodnota viskozity roztoků HPC roste s klesající teplotou. Jedná se o prášek, který se nerozpouští v organických rozpouštědlech, ale je rozpustný ve studené vodě. Vysokomolekulární varianta HPC vykazuje schopnost bobtnání a tvorby gelu, proto se využívá pro matrice s řízeným uvolňováním léčiva. Také se používá jako pojivo, potahový materiál, zahušťovadlo a emulgátor. [16, 29]

Hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC, hypromelóza)

Ve farmaceutické technologii dobře využitelnou vlastností tohoto polymeru je bobtnatelnost v důsledku dobré rozpustnosti ve studené vodě. Naopak v horké vodě, v chloroformu nebo v etheru se HPMC jeví jako nerozpustná. Pokud dosáhne HPMC určité vyšší teploty, může proběhnout proces gelace, který má vliv na stabilitu 3D tištěných léčiv. Jedná se o hydrofilní polymer s bílou až krémovou barvou bez chuti a zápachu. Molekulová hmotnost HPMC činí kolem 10 až 1 500 kDa. V jeho struktuře se nachází O-methylovaná a O-(2-hydroxypropylovaná) celulóza. V pH od 3,1 do 11 je hypromelóza stabilní, pouze když dojde k jejímu vysušení, tak vykazuje hygroskopické vlastnosti. Patří mezi látky, které se ve farmaceutickém průmyslu nejvíce zkoumají. Přidává se jako pojivo do tablet, solubilizátor do léčiv a zahušťovadlo do kapalných LF. Také nese velký potenciál pro tvorbu filmů a formulací s řízeným uvolňováním. Při složitém procesu uvolňování léčiva, které zahrnuje rozpouštění léčiva a jeho následnou difúzi ve vytvořené gelové vrstvě, z nosného vehikula je uplatňována řada dynamických dějů. Pokud roste průměrná molekulová hmotnost daného polymeru, tak následkem je zpomalování uvolňování léčiva. Další důležitou vlastností pro uvolňování účinné složky je také viskozita HPMC. Se stoupající viskozitou se zpomaluje vylučování léčivé látky. Podle druhu

lčiva se uplatňují různé principy, kterými se daná účinná složka uvolňuje. U hydrofobních lčiv to je gelová eroze, naopak u rozpustných LF působí na uvolňování difúze. Při použití v 3D tisku se k HPMC mohou přidávat změkčovadla (polyethylenglykol, triethylcitrát nebo triacetin), aby se vyráběné filamenty lépe extrudovaly. Rizikem je ale ovlivnění rychlosti pohybu LF v GI traktu díky této přidané složce. [16, 29, 30]

Speciálním typem HPMC je Affinisol™ HME, který je určen pro extruzi. Jedná se o polymer s viskozitou taveniny vhodnou pro přípravu filamentu pro 3D tisk. Affinisol™ HME je stabilní v širokém rozmezí teplot. Pevné LF připravené z Affinisol™ HME vykazují lepší stabilitu ve srovnání s klasickou HPMC díky nižší hygroskopicitě. [29]

1.8 Disoluční (rozpouštěcí) studie

Během výzkumu nových API a vývoje nových lékových forem, a to především LF s řízeným uvolňováním lčiva, se provádí disoluční studie. Výsledky z disoluční studie charakterizují chování lékové formulace v prostředí *in vitro* a jsou základem pro predikci chování *in vivo*. Korelace mezi výsledky (*in vitro/in vivo*) může být nesnadná, jelikož disoluční test nereprezentuje skutečnou situaci. Výsledkem disolučního testu je tzv. disoluční profil, který popisuje mechanismus a rychlost uvolnění účinné látky z LF.

Veškeré podmínky provedení disolučních testů jsou zakotveny v lékopisech. [36] Testy se provádí v předepsané kapalině (disoluční médium/roztok) za teploty $37 \pm 0,5$ °C. Důležitými parametry, které ovlivňují disoluci, jsou pH, viskozita a iontová síla médií, osmotický tlak a výskyt povrchově aktivních látek nebo enzymů. Lékopisně jsou stanovena kritéria a limity, kterým daná LF forma musí vyhovět.

Existují čtyři varianty disolučních přístrojů, od kterých jsou odvozeny jednotlivé metody. Jedná se o aparaturu s košíčkem, míchadlem, průtokovou celou a vratným válcem. Využití košíčků nebo pádel je nejčastější varianta. [12, 13, 34]

1.9 Matematické vyhodnocení

Disoluční profily z provedených disolučních testů se vyhodnocují pomocí různých matematických modelů. Na základě získaných kinetických parametrů

získáme informaci, jakým způsobem a rychlostí se uvolňuje určité léčivo z LF. Existují různé typy modelů, kterými lze vyhodnocovat disoluční profily. K vlastnímu vyhodnocení se využívá nelineární regrese za přesně definovaných kritérií. V některých případech se mocninná nebo logaritmická funkce transformuje do lineární formy, avšak linearizace může ovlivnit rozložení chyb. Lineární disoluční profil bez transformace reprezentuje pouze kinetika 0. řádu. [34,35]

Disoluční profily získané v rámci této bakalářské práce byly kvantitativně vyhodnocovány pomocí Weibullova modelu.

Weibull model

Tento statistický model byl odvozen roku 1951. [37] V roce 1972 byl upraven pro popis disolučního profilu. [38] Weibull model se dá aplikovat na široké spektrum disolučních profilů. Existuje několik podob tohoto modelu. Základní tvar Weibullova modelu vyjadřuje rovnice (1), rozšířený tvar rovnice (2)

$$M_t = M_\infty(1 - \exp(-k_w t^\beta)) \quad (1)$$

$$M_t = M_\infty(1 - \exp(-k_w(t - T_t)^\beta)) \quad (2)$$

kde je M_t uvolněné množství léčivé látky v čase t , M_∞ maximální uvolnitelné množství léčivé látky, k_w rychlostní konstanta Weibullova modelu s rozměrem $\text{čas}^{-\beta}$, T_t „lag time“ (prodleva na počátku disoluce, než dojde uvolnění počátečního množství API), parametr β charakterizuje tvar profilu. [34,35] Weibull model se nejčastěji využívá při vyhodnocování profilů s prodlouženým a zpožděným uvolňováním léčivé složky.

2 Experimentální část

V rámci experimentální části bakalářské práce bylo studováno disoluční chování potahovaných hydrofilních a lipofilních matricových tablet s ohledem na odolnost potahu v kyselém médiu. Jako modelové léčivo byl použit ve vodě vysoce rozpustný tramadol hydrochlorid. Tablety byly potahovány metodou 3D tisku. Jako potahové materiály byly zvoleny PVA, Affinisol™ a Affinisol™ s přidávkem pektinu (5 hm. %).

Cílem bylo připravit vybrané matricové tablety metodou přímého lisování, potáhnout je pomocí 3D tisku a otestovat stabilitu (odolnost) potahovaných tablet v disolučních médiích o daných hodnotách pH. Tato média simulovala přirozené prostředí GIT, kterému LP směřovaný do tenkého střeva musí odolat (průchod tablety GI traktem a jeho výkyvy pH, především nízké pH žaludku).

2.1 Použité materiály

2.1.1 Laboratorní přístroje a pomůcky

- Analytické váhy: Kern ALT 310-4AM (*Kern&Sohn, Balingen, Německo*)
- Homogenizátor: Retsch MM20 (*Retsch, Haan, Německo*)
- Forma pro lisování (*PIKE technologies, Madison, USA*)
- Ruční lis: Trystom H-62 (*Trystom spol. s.r.o., Olomouc, Česká republika*)
- Extrudér: Touch (*Noztek, Shoreham by Sea, Spojené království*)
- Disoluční aparatura: SOTAX AT 7 Smart (*SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o., Allschwil, Švýcarsko*)
- Skleněné mikrovláknové filtry GF/D (*Whatman, GE Healthcare Life Sciences, Chicago, USA*)
- UV/VIS spektrometr HP Agilent 8453 (*Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Německo*)
- Kyveta 5 mm
- Laboratorní sklo

2.1.2 Použité chemikálie

- Redestilovaná a destilovaná voda
- Prosolv® SMCC90 (*JRS Pharma, Rosenberg, Německo*)
- Tramadol hydrochlorid p.a. (*Sigma Aldrich*)
- HCl 35 % p.a. (*Lach-Ner s.r.o, Neratovice, ČR*)

- NaCl p.a. (*Lach-Ner s.r.o, Neratovice, ČR*)
- NaOH p.a. (*Lach-Ner s.r.o, Neratovice, ČR*)
- Dihydrogenfosforečnan draselný p.a. (*Lach-Ner s.r.o, Neratovice, ČR*)
- Compritol® 888 ATO (*Gattefossé sas, Saint-Priest, Francie*)
- Kolliwax S (*BASF SE, Ludwigshafen, Německo*)
- Affinisol™ HPMC HME 15LV (*DuPont, Luzern, Švýcarsko*)
- Pectin from citrus peel (*Sigma Aldrich*)
- 3D-print filament PVA + (*Prima Creator, Malmo, Švédsko*)

2.1.2.1 Použité programy

- GraphPad Prism 9.3.1
- Microsoft Excel

2.2 Složení a příprava studovaných matricových tablet

Pomocí metody přímého lisování byly připraveny hydrofilní a lipofilní formulace daného složení (viz tabulka 1). Hmotnost tablety byla $500 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$, tablety měly průměr 13 mm. Pro každou zkoušku byly připraveny celkem 3 tablety s účinnou látkou (TH) a 1 tableta, ve které byla API substituována plnivem (blank).

V tabulce 1 je shrnuto procentuální zastoupení API a excipientů studovaných formulací. Jednotlivé komponenty byly navažovány na analytických váhách. Jako modelová účinná látka byl v této práci použit tramadol hydrochlorid. Jako retardující složka umožňující prodloužené uvolňování API byl použit glycerol dibehenát (Compritol® 888 ATO) a hypromelóza (Affinisol™). Pro formulaci F1 byl použit hydrofilní polymer Affinisol™ a do lipofilní formulace (F2) byl použit Compritol® 888 ATO. Do tablet byl jako mazadlo přidáván Kolliwax® za účelem snížení tření při lisování. Jako směsné suché pojivo byl použit Prosolv® SMCC 90. Jedná se o koprocesované suché pojivo na bázi mikrokrytalické celulózy s přísávkem koloidního oxidu křemičitého.

Všechny práškové složky byly v daném pořadí kvantitativně převedeny do mísicí patrony homogenizátoru (obrázek 4). Homogenizace probíhala tříkrokově v minutových intervalech s rostoucí intenzitou třepání: 10, 13 a 15 kmit/s. Po smísení složek byla homogenizovaná směs kvantitativně převedena do lisovací formy

a vložena do lisu (obrázek 5). Lisování probíhalo pět minut s použitím lisovací síly 8 kN. Poté byla tableta vyjmuta z lisovací formy a vložena do lékovky uzavřené víčkem.

	Affinisol®	Compritol® 888 ATO	Tramadol hydrochlorid	Kolliwax®	Prosolv® SMCC 90
F1	50	0	20	5	25
F1 blank	50	0	0	5	45
F2	0	50	20	5	25
F2 blank	0	50	0	5	45

Tabulka 1: Složení tablet, hm. % zastoupení jednotlivých složek.



Obrázek č. 4: Homogenizátor.



Obrázek č. 5: Ruční lis.

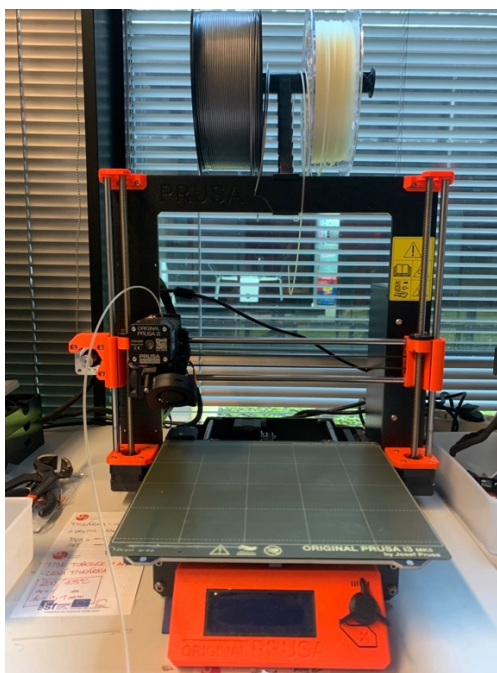
2.3 Potahování tablet metodou 3D tisku

Připravené tablety byly potahovány pomocí 3D tisku třemi druhy polymerních potahů. Série 3 tablet (+ blank) potažených stejným materiálem byla vždy testována v rámci jednoho disolučního testu. Jako potahový materiál byl použit Affinisol™, Affinisol™ s přídavkem 5 % pektinu a PVA. Vlákna (filamenty) na bázi Affinolu™ byla připravována extruzí v laboratoři, PVA filament je dodáván komerčně. Proces extruze byl optimalizován.

Připravená vlákna byla zaváděna do 3D tiskárny (obrázek 6) a dle připraveného návrhu se začal tisknout po jednotlivých vrstvách potah. Nejdříve byla v několika vrstvách vytištěna spodní pevná část obalu a poté boční stěny. Následně byl 3D tisk přerušen a do obalu byla vložena vylisovaná tableta (F1, nebo F2). Po vložení tablety byl proces tisku obnoven a tableta byla uzavřena do celistvého obalu. Tento postup částečně ilustrují obrázky č. 7 a 8. Připravené tablety pro disoluční test jsou znázorněny na obrázku č. 9. Liší se barvou, která se odvíjí z použitého potahového materiálu.

Druh tablety	Druh potahu
F1	-
F1	PVA
F1	Affinisol™
F1	Affinisol™ s přídavkem pektinu (5 hm. %)
F2	-
F2	PVA
F2	Affinisol™
F2	Affinisol™ s přídavkem pektinu (5 hm. %)

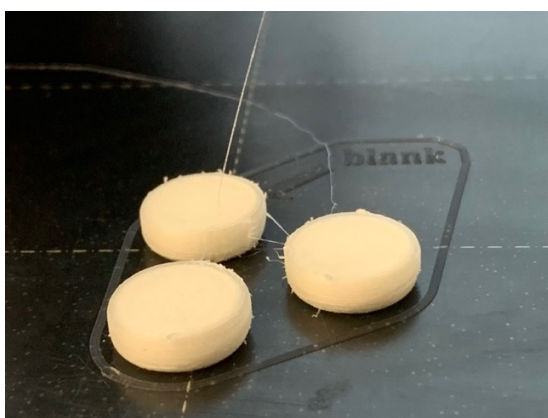
Tabulka 2: Přehled studovaných tablet.



Obrázek č. 6: 3D tiskárna.



Obrázek č. 7: Vložené tablety do struktury potahu.



Obrázek č. 8: Hotové potažené tablety.



Obrázek č. 9: Testované tablety s potahem (1, 2 a 4) a bez potahu (3) před disolučním testem.

- 1) Tableta potažená potahem z Affinisolu™
- 2) Tableta potažená potahem z Affinisolu™ s přísávkem pektinu (5 hm. %)
- 3) Tableta bez potahu
- 4) Tableta potažená potahem z PVA

2.3.1 Složení a příprava disolučních médií

Pro spuštění disolučních testů je nezbytná příprava příslušných disolučních médií, která simulují prostředí dané části GIT. Bakalářská práce se zabývá testováním enterosolventně potahovaných tablet směřovaných do tenkého střeva. Z toho vyplývá volba disolučních médií. První disoluční médium (pH 1,2): simulovalo prostředí žaludku, kterým daná tableta putuje. Druhé médium simuluje prostředí střeva (pH 6,8): tedy místo, kde by mělo dojít k rozpuštění potahu a uvolnění účinné látky. Příprava disolučních médií probíhala v souladu s Českým lékopisem 2017. [36]

2.3.1.1 Disoluční médium obsahující kyselinu chlorovodíkovou (pH = 1,2)

Během přípravy byl dodržen postup, který udává Český lékopis. [36] Příprava kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,2 mol/l: do odměrné baňky o objemu 2000 ml bylo odměřeno 35,3 ml 35 % HCl a doplněno po rysku redestilovanou vodou. Příprava roztoku NaCl o koncentraci 0,2 mol/l: 23,38 g NaCl bylo naváženo, kvantitativně převedeno do odměrné baňky o objemu 2000 ml a doplněno po rysku redestilovanou vodou. Z takto připravených roztoků bylo připraveno kyselé disoluční médium (2 litry) smícháním 500 ml 0,2 M roztoku NaCl, 850 ml 0,2 M roztoku HCl, zbylý objem byl doplněn po rysku redestilovanou vodou.

2.3.1.2 Fosforečnanové disoluční médium (pH = 6,8)

Příprava fosforečnanového média byla provedena dle Českého lékopisu. ^[36] Příprava dihydrogenfosforečnanu draselného o koncentraci 0,2 mol/l: 54,4 g KH_2PO_4 bylo naváženo, kvantitativně převedeno do odměrné baňky o objemu 2000 ml a doplněno po rysku redestilovanou vodou. Příprava roztoku NaOH o koncentraci 0,2 mol/l: 8 g NaOH bylo naváženo, kvantitativně převedeno do odměrné baňky o objemu 1000 ml a doplněno po rysku redestilovanou vodou. Z takto připravených roztoků bylo připraveno kyselé disoluční médium (2 litry) smícháním 500 ml 0,2 M roztoku KH_2PO_4 , 224 ml 0,2 M roztoku NaOH, zbylý objem byl doplněn po rysku redestilovanou vodou.

2.4 Disoluční test

Disoluční testy byly prováděny dle pravidel a postupů zakotvených v Českém lékopise. ^[36] Bylo provedeno celkem 8 disolučních testů v aparatuře SOTAX AT7 Smart v uspořádání s košíčky (obrázek 10), a to ve dvou typech disolučních roztoků (pH 1,2 a 6,8).

Do disolučních nádob bylo odměřeno 900 ml disolučního média. Čtyři disoluční nádoby obsahovaly kyselé médium (3 tablety s API + blank) a tři disoluční nádoby fosforečnanové médium. Na disoluční aparatuře byla nastavena předem definovaná metoda, která odpovídala předpokládanému disolučnímu profilu: frekvence otáčení košíčků 50krát za minutu, teplota $37 \pm 0,5$ °C, celková doba disolučního testu 24 hod. Po vytemperování disoluční lázně na nastavenou teplotu byly do nádob s kyselým médiem (4) vloženy košíčky s tabletami (3 tablety s API + blank) a byl spuštěn disoluční test. Do zkumavek kolektoru byly v nastavených časových intervalech automaticky odebírány vzorky o objemu 3 ml. Průběh automatických odběrů je uveden v tabulce číslo 3. Po 2 hodinách disoluce v kyselém prostředí byly košíčky s tabletami přehozeny do nádob s médiem o pH 6,8 (blank o pH 6,8 do externí temperované lázně) a test pokračoval dalších 22 hodin.

Na obrázcích 11 a 12 jsou snímky tablet jednotlivých formulací ihned po ukončení 24hodinového disolučního testu. Lipofilní tablety částečně udržují původní tvar díky použité matici, naopak hydrofilní formulace se rozpustí.

počet odběrů	druh disolučního média	časový interval [min]
3	kyselé	po 10
3	kyselé	po 30
22	fosforečnanové	po 60

Tabulka 3: Přehled odběrů



Obrázek č. 10: Disoluční aparatura (s košíčky).



Obrázek č. 11: Lipofilní tablety po disolučním testu.



Obrázek č. 12: Hydrofilní tablety po disolučním testu.

2.5 UV/VIS spektroskopie

Stanovení uvolněného množství modelového léčiva z jednotlivých formulací bylo provedeno na základě UV/VIS spektroskopie při vlnové délce 271 nm s korekcí pozadí v rozmezí 244–300 nm. Všechny vzorky byly proměřovány proti slepému vzorku (blank). Získané hodnoty absorbance byly přepočteny na koncentraci uvolněné léčivé složky metodou kalibrační křivky. Níže uvedené kalibrační rovnice byly převzaty z předchozích studií provedených na Katedře fyzikální chemie.

Kalibrační rovnice pro disoluční roztok o pH 1,2:

$$A = 0,00275 c - 0,00227 \quad (3)$$

Kalibrační rovnice pro disoluční roztok o pH 6,8:

$$A = 0,00281 c + 1,8375 \times 10^{-2} \quad (4)$$

kde A je absorbance a c je koncentrace v jednotkách [mg/l].

2.6 Výsledky a diskuze

Po 24hodinovém disolučním testu jednotlivých hydrofilních a lipofilních tablet s potahem i bez potahu, byly získány jednotlivé disoluční profily, které byly vyhodnoceny nelineární regresí pomocí Weibullova modelu v počítačovém programu GraphPad Prism.

2.6.1 Formulace F1

Retardující složkou formulace F1 byl Affinisol™ (50 %), tablety dále obsahovaly 5 % Kolliwaxu® (lubrikant) a 25 % směsného suchého pojiva Prosolv® SMCC90. Jako modelová účinná látka byl použit ve vodě dobře rozpustný tramadol hydrochlorid (20 %).

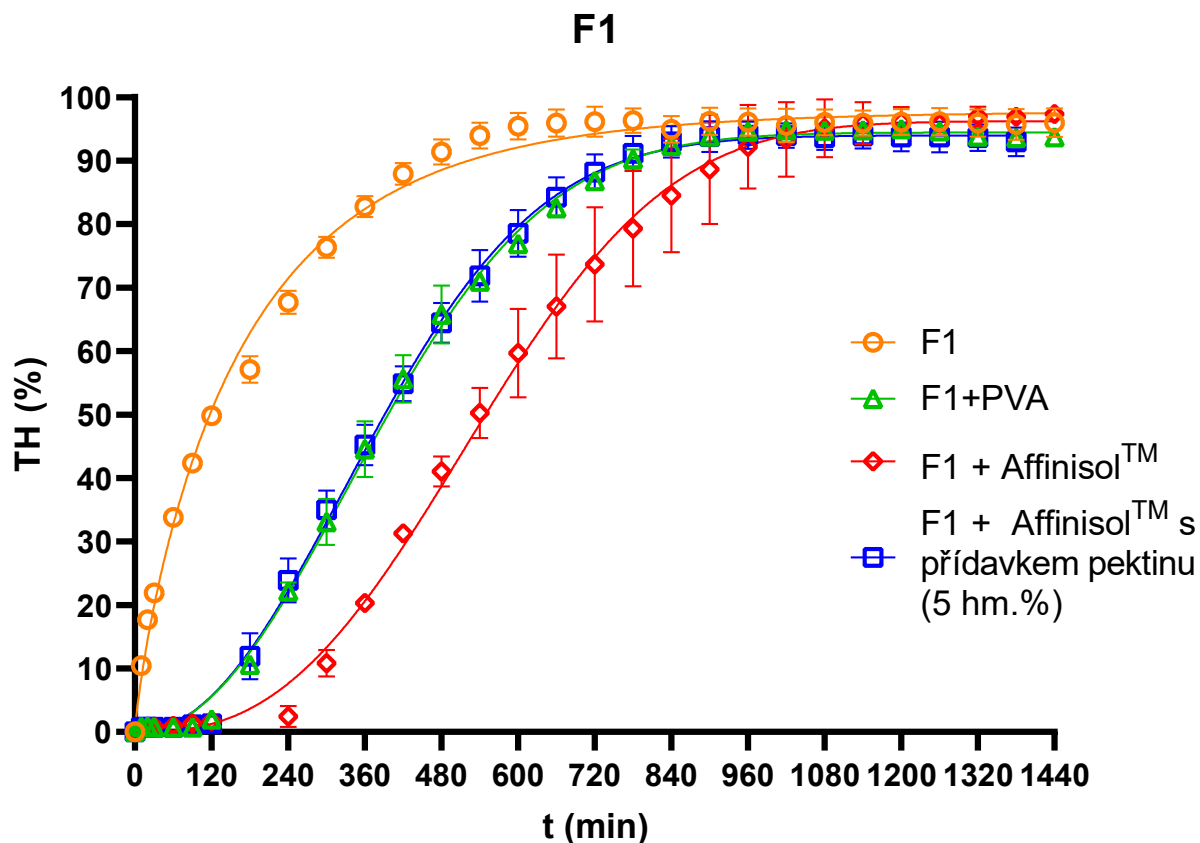
U tablet formulace F1 byl proveden kombinovaný disoluční test: 2 hodiny v disolučním médiu o pH 1,2, následně byly košíčky s tabletami přeneseny do vytemperovaného média o pH 6,8 a test pokračoval dalších 22 hodin. Tato změna pH v průběhu disolučního testu simulovala průchod tablety přes GIT. V rámci studie

byly provedeny disoluční testy tablet bez potahu a tablet potahovaných různými polymerními materiály (viz tabulka 2).

Získané disoluční profily formulace F1 byly vyhodnoceny pomocí nelineární regrese v programu GraphPad Prism (graf č. 1). K vyhodnocení byl použit model Weibull. Získané kinetické parametry jsou uvedeny v tabulce 4. Z grafu č. 1 je patrný rozdíl v disolučním chování potahovaných a nepotahovaných tablet. Model Weibull s dostatečnou přesností vystihuje získaná disoluční data, o čemž svědčí vysoké hodnoty koeficientu R^2 . Bylo zjištěno, že uvolňování léčivé látky z tablety bez potahu je rychlejší než u tablet s enterosolventním potahem. Tento efekt byl také předpokládán. Studované obaly chrání tabletu před kyselým prostředím v žaludku (médium s pH 1,2), a to po dobu 2 hod. Důležitým výsledkem disoluční studie u formulace F1 je fakt, že pro tablety s potahem z PVA a s potahem z Affinisol™ s přídatkem 5 hm. % pektinu byly získány shodné disoluční profily. Z toho vyplývá, že je možné nahradit syntetický materiál (PVA) za materiál polosyntetický (HPMC-Affinisol™) s přídatkem přírodní složky (pektin), což je při případném použití tohoto druhu potahu ve farmaceutické technologii pro pacienty značnou výhodou. Lze předpokládat, že tyto polymerní materiály budou vhodné i k dalším aplikacím ve farmaceutickém průmyslu.

Formulace	M_{∞} (%)	β	k_w (min ^{-β)}	R^2
F1	97,71 ± 0,66	0,01268 ± 0,0018	0,847 ± 0,025	0,9934
F1 + PVA	94,43 ± 0,45	2,488×10 ⁻⁶ ± 6,77×10 ⁻⁷	2,110 ± 0,045	0,9982
F1 + Affinisol™ s přídatkem 5 % pektinu	93,95 ± 0,51	2,380×10 ⁻⁶ ± 8,11×10 ⁻⁷	2,123 ± 0,057	0,9972
F1 + Affinisol™	94,22 ± 0,58	4,312×10 ⁻⁶ ± 3,18×10 ⁻⁸	2,639 ± 0,117	0,9919

Tabulka 4: Vyhodnocení statistického modelu (Weibull) pro F1 (s i bez potahů).



Graf 1: Statistické (Weibull) modely pro tablety F1 (s i bez potahů).

2.6.2 Formulace F2

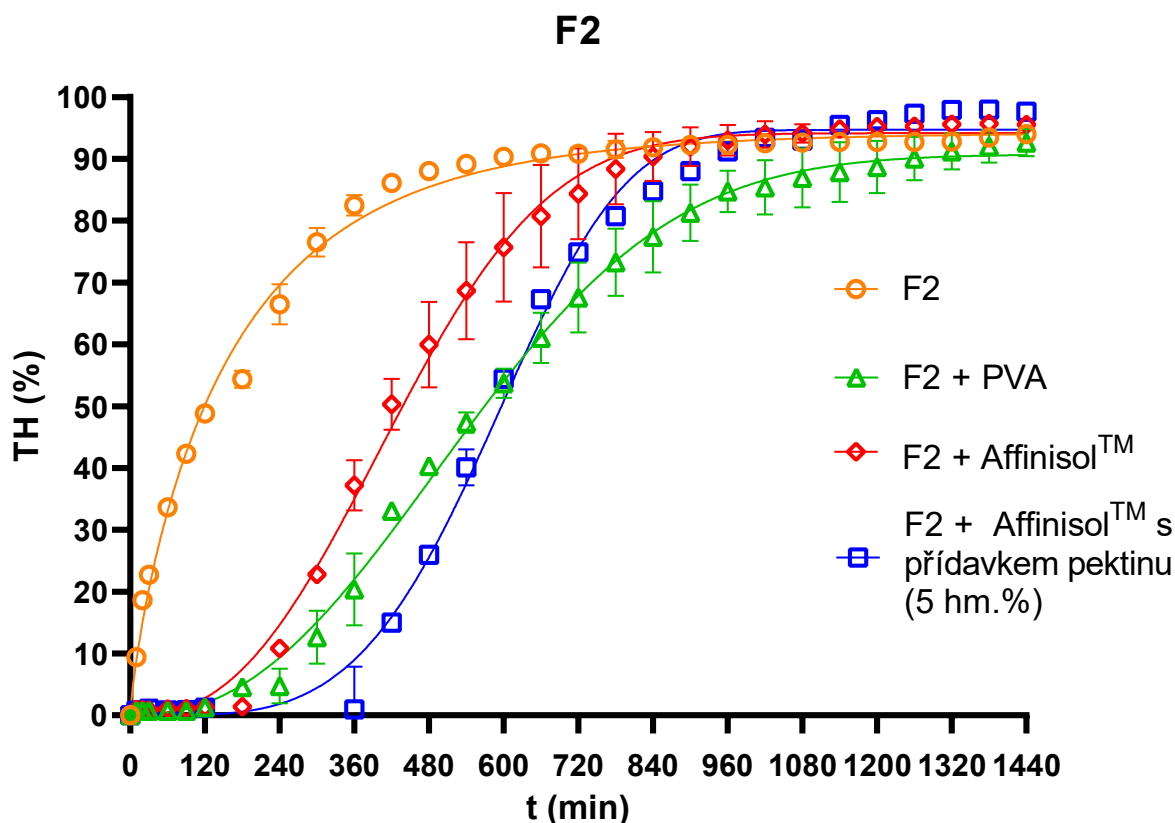
Formulace F2 obsahovala stejně jako u formulace F1 20 % modelové účinné látky (tramadol hydrochlorid), dále směsné suché pojivo Prosolv® (25 %), mazadlo Kolliwax® (5 %) a 50 % retardující složky Compritol® 888 ATO. Jednalo se o formulaci lipofilního charakteru. Průběh disolučního testu byl shodný s postupem u formulace F1, získané disoluční profily byly vyhodnoceny nelineární regresí pomocí Weibullova modelu (graf č. 2). Souhrn kinetických parametrů je uveden v tabulce 5.

Z výsledků je zřejmé, že potahované tablety (všechny druhy potahů) v disolučním médiu s pH 1,2 po dobu 2 hod neuvolňují účinnou složku, tudíž připravené potahy jsou acidorezistentní a splňují podmínky pro potenciální transport léčiva do střeva. V médiu o pH 6,8 dochází k výraznému (téměř lineárnímu) nárůstu uvolněného množství léčiva. Při vizuálním sledování disolučního testu bylo zřejmé, že dochází k degradaci enterosolventních obalů a k postupnému uvolňování tramadolu hydrochloridu. Disoluční profily tablet s jednotlivými druhy obalů prokazují rozdílný průběh uvolňování léčiva (viz graf č. 2). Nejúčinnějším enterosolventním potahem byl

potah z Affinisol™ s přidavkem 5 % pektinu, který odolal působení kyselého žaludečního média téměř po dobu 6 hodin. Z disolučního profilu nepotahovaných tablet je patrný razantní nárůst uvolněného množství modelového léčiva ihned po kontaktu tablety s kyselým disolučním médiem a po 6 hodinách disoluce bylo z nepotahovaných tablet uvolněno více než 80 % účinné složky tablety.

Formulace	M_{∞} (%)	β	k_w (min ^{-β)}	R^2
F2	94,23 ± 0,59	0,01486 ± 0016	0,822 ± 0,022	0,9943
F2 + PVA	90,70 ± 0,90	3,353×10 ⁻⁶ ± 1,74×10 ⁻⁷	2,315 ± 0,083	0,9943
F2 + Affinisol™	94,14 ± 0,77	1,921×10 ⁻⁷ ± 1,27×10 ⁻⁷	2,497 ± 0,108	0,9932
F2 + Affinisol™ s přidavkem 5 % pektinu	96,32 ± 0,63	5,342×10 ⁻¹² ± 6,26×10 ⁻¹²	4,016 ± 0,183	0,9937

Tabulka 5: Vyhodnocení statistického modelu (Weibull) pro F1 (s i bez potahů).



Graf 2: Statistické (Weibull) modely pro tablety F2 (s i bez obalů).

Závěr

Cílem práce bylo prostudovat disoluční chování hydrofilních a lipofilních potahovaných i nepotahovaných tablet v odpovídajících médiích, matematicky vyhodnotit získané disoluční profily a nalézt vhodný enterosolventní potah pro studované tablety.

Modelovým ve vodě dobře rozpustným léčivem v obou typech formulací byl tramadol hydrochlorid. Byly používány hydrofilní a lipofilní vehikula: Affinisol™ HME a Compritol® 888 ATO. Tablety byly připravovány metodou přímého lisování a potahovány metodou 3D tisku. Jako potenciální enterosolventní potahové materiály byly studovány: PVA, Affinisol™ HME a Affinisol™ HME s přídavkem 5 % pektinu. Získané disoluční profily byly vyhodnoceny pomocí nelineární regrese a diskutovány zejména s ohledem na stabilitu (odolnost) potahu v kyselém disolučním médiu.

U všech aplikovaných potahovaných materiálů nedocházelo v kyselém pH (po dobu 2 hod) k uvolňování účinné látky. Důležitým poznatkem je podobnost disolučních profilů hydrofilních tablet potahovaných PVA a Affinisolem™ s přídavkem 5 % pektinu. Z toho vyplývá, že je možné nahradit syntetický materiál (PVA) za materiál polosyntetický (HPMC-Affinisol™) s přídavkem přírodní složky (pektin), což je při případném použití tohoto druhu potahu ve farmaceutické technologii pro pacienty značnou výhodou. Lze předpokládat, že studované polymerní materiály budou vhodné i k dalším aplikacím ve farmaceutickém průmyslu.

Použitá literatura

1. Martínková, J. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů.*; Praha: Grada, **2007**; ISBN 978-80-247-1356-4.
2. Švihovec, J.; Bultas, J.; Anzenbacher, P.; Chládek, J.; Příborský, J.; Slíva, J.; Votava, M. (Eds.) *Farmakologie.*; Illustrated Barták, M.; Praha: Grada Publishing, **2018**; ISBN 978-80-247-5558-8.
3. Martínková, J. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*, 2nd ed.; Praha: Grada Publishing, 2018; ISBN 978-80-247-4157-4.
4. Hampl, F.; Rádl, S.; Paleček, J. *Farmakochemie*, 2nd ed.; Praha: Vydavatelství VŠCHT, **2007**; ISBN 978-80-7080-639-5.
5. Dostálek, M. *Farmakokinetika.*; Praha: Grada, 2006; ISBN 80-247-1464-7.
6. Wermuth, C.G. *Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd ed.; Elsevier, **2008**; ISBN 978-0-12-374194-3. Available online:
<https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt007B2E81/practice-medicinal-chemistry/gi-motility-gastric-emptying>
7. Tovey, G.H. Tovey, Geoffrey D. *Pharmaceutical Formulation - The Science and Technology of Dosage Forms.*; Royal Society of Chemistry, **2018**; ISBN 978-1-84973-941-2. Available online:
https://app.knovel.com/kn/resources/kpPFTSTDF4/toc?issue_id=kt011TX4M8&hierarchy=undefined
8. Rabišková, M. Vliv perorálních lékových forem na uvolňování a účinek léčiva. *Scripta medica* **1996**, 67, 313–318.
9. Rabišková, M.; Fričková, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství* **2008**, 4, 186–190. [[CrossRef](#)]
10. Chalabala, M.; Rabišková, M. Technologie lékových systémů, vztah k terapii a potřebám trhu. *Scripta medica* **1996**, 70, 16–18.
11. Komárek, P.; Rabišková, M. *Technologie léků.*; Praha: Galén, 2006; ISBN 80-7262-423-7.
12. Dvořáčková, K.; Bautzová, T.; Rabišková, M. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chem, Listy* **2011**, 105, 50–54. [[CrossRef](#)]
13. Vetchý, D.; Rabišková, M.; Švarcová, M.; Sýkora, T.; Häring, A. Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v

- kardiologii na základě disoluční studie. *Praktické lékařství* **2006**, *4*, 188–191. [[CrossRef](#)]
14. Maderuelo, C.; Lanao, J.M.; Zarzuelo, A. Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2019**, *138*, 105019. [[CrossRef](#)]
15. Elbl, J.; Muselík, J.; Franc, A. Využití 3D tisku při přípravě a výrobě léků. *Chem. Listy* **2019**, *113*, 301–306. [[CrossRef](#)]
16. Azad, M.A.; Olawuni, D.; Kimbell, G.; Badruddoza, A.Z.M.; Hossain, M.S.; Sultana, T. Polymers for Extrusion – Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials-Process Perspective. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 124. [[CrossRef](#)]
17. Jamróz, W.; Szafraniec, J.; Kurek, M.; Jachowicz, E. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res.* **2018**, *35*, 176. [[CrossRef](#)]
18. Lupuleasa, D.; Draganescu, D.; Hincu, L.; Tudosa, C.P.; Cioaca, D. Biocompatible Polymers for 3D Printing. *Farmacia* **2018**, *66*, 5. [[CrossRef](#)]
19. Al-Dulimi, Z.; Wallis, M.; Tan, D.K.; Maniruzzaman, M.; Nokhodchi, A. 3D printing technology as innovative solutions for biomedical applications. *Drug Discovery Today.* **2021**, *26*, 360–383. [[CrossRef](#)]
20. Gaisford, S. 3D printed pharmaceutical products. *3D Printing in Medicine*, **2017**, 155–166.
21. Fina, F.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.B. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, *529*, 285–293. [[CrossRef](#)]
22. Santos, J.D.; Silva, G.S.D.; Velho, M.C.; Beck, R.C.R. Eudragit®: A Versatile Family of Polymers for Hot Melt Extrusion and 3D Printing Processes in Pharmaceutics. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1424. [[CrossRef](#)]
23. Naiserová, M.; Kubová, K.; Vysloužil, J.; Bernatoniene, J.; Brokalaktis, I.; Vetchý, D. (Meth)acrylate copolymers of Eudragit® type in oral tablet technology. *Čes. slov. Farm.* **2019**, *68*, 183–197. [[PubMed](#)]
24. Strassburg, S.; Mayer, K.; Scheibel, T. Functionalization of biopolymer fibers with magnetic nanoparticles. *Physical Sciences Reviews*. Available online: <https://doi.org/10.1515/psr-2019-0118> (accessed on 3 December 2020)

25. Tagami, T.; Nagata, N.; Hayashi, N.; Ogawa, E.; Fukushige, K.; Sakai, N.; Ozeki, T. Defined drug release from 3D-printed composite tablets consisting of drug-loaded polyvinylalcohol and a water-soluble or water-insoluble polymer filler. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *543*, 361–367. [\[CrossRef\]](#)
26. Gupta, S.; Webster, T.J.; Sinha, A. Evolution of PVA gels prepared without crosslinking agents as a cell adhesive surface. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2011**, *22*, 1763–1772. [\[CrossRef\]](#)
27. Pelras, T.; Glass, S.; Scherzer, T.; Elsner, C.; Schulze, A.; Abel, B. Transparent low molecular weight poly (ethylene glycol) diacrylate-based hydrogels as film media for photoswitchable drugs. *Polymers* **2017**, *9*, 639. [\[CrossRef\]](#)
28. Ulery, B.D.; Nair, L.S.; Laurencin, C.T. Biomedical applications of biodegradable polymers. *J. Polym. Sci. Part B* **2011**, *49*, 832–864. [\[CrossRef\]](#)
29. Giri, B.R.; Poudel, S.; Kim, D.W. Cellulose and its derivatives for application in 3D printing of pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Investigation* **2021**, *51*, 1–22. [\[CrossRef\]](#)
30. Kadry, H.; Al-Hilal, T.A.; Keshavarz, A.; Alam, F.; Xu, Ch.; Joy, A.; Ahsan, F. Multi-purposable filaments of HPMC for 3D printing of medications with tailored drug release and timed-absorption. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *544*, 285–296. [\[CrossRef\]](#)
31. Dvořáčková, K.; Franc, A.; Kejdušová, M. Směrování léčiv do tlustého střeva. *Chem. Listy* **2013**, *107*, 522–529. [\[CrossRef\]](#)
32. Janovská, L.; Vetchý, D.; Rabišková, M. Nové systémy pro targeting léčiv tlustého střeva. *Čes. Slov. Farm.* **2006**, *55*, 203–209. [\[CrossRef\]](#)
33. Barbosa, J.A.C.; Abdelsadig, M.S.E.; Conway, B.R.; Merchant, H.A. Using zeta potential to study the ionisation behaviour of polymers employed in modified-release dosage forms and estimating their pKa. *International Journal of Pharmaceutics-X* **2019**, *1*, 100024. [\[CrossRef\]](#)
34. Muselík, J., Komersová, A., Ločař, V., Kubová, K. Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva. *Chem. Listy* **2019**, *113*, 328–336. [\[CrossRef\]](#)

35. Costa, P., Sousa Lobo, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2001**, *13*, 123–133. [\[CrossRef\]](#)
36. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Český lékopis 2017. *Praha: Grada Publishing* **2017**; ISBN 978-80-271-0500-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Weibull, W. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability. *Journal of Applied Mechanics* **1951**, *18*, 293–297.
38. Langenbucher, F. Linearization of Dissolution Rate Curves by Weibull Distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1972**, *24*, 979–981.