

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Příprava tablet pomocí 3D tisku

Bakalářská práce

2021

Adéla Šemberová

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Adéla Šemberová**
Osobní číslo: **C18431**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Příprava tablet pomocí 3D tisku**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte stručnou literární rešerši na téma: 3D tisk ve farmaceutickém průmyslu.
2. Prostudujte metody 3D tisku vhodné pro přípravu tablet.
3. Navrhněte postup přípravy tablet metodou 3D tisk.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

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

Seznam doporučené literatury:

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

Datum zadání bakalářské práce: **26. února 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem Příprava tablet metodou 3D tisku 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 7. 7. 2021

Adéla Šemberová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za jeho cenné rady, vstřícnost a trpělivost při odborném vedení mé bakalářské práce. Rovněž bych chtěla poděkovat rodině, přátelům za jejich podporu při studiu a psaní mé závěrečné práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou tablet pomocí 3D tisku. V úvodní teoretické části se zaměřuje na objasnění základních pojmů ohledně metody 3D tisku. Pozornost je věnována metodám ve farmaceutickém průmyslu, ve kterém hraje roli přijatelnost či nepřijatelnost použitelnosti těchto metod pro přípravu tablet, které jsou v teoretické části také zmíněny. V další části práce je zakomponován návrh postupu přípravy tablety metodami 3D tisku a nadále diskutována jejich využitelnost v personalizované medicíně.

KLÍČOVÁ SLOVA

3D tisk, 3D tisk ve farmaceutickém průmyslu, personalizovaná medicína, tablety

TITLE

Prepare tablets using 3D printing

ANNOTATION

This Bachelor thesis deals with the preparation of tablets models using 3D printing. The first theoretical part is focuses for explanation the basic terms and concepts regarding the 3D printing method largely in the pharmaceutical industry. General roles in the pharmaceutical industry one qualities like appropriateness or unsuitability of using these methods for the preparation of tablets. In the next part of the work is the design of the set up procedure for tablet. Next step is determining, if the tablet is suitable for using in personalized medicine in the pharmaceutical market.

KEYWORDS

3D print, 3D printing in farmaceutical industry, personalized medicine, tablets

OBSAH

OBSAH	7
SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....	10
ÚVOD	11
1 3D tisk	13
1.1 Obecný princip 3D tisku.....	13
1.2 Obecný postup 3D tisku	13
1.3 Základní rozdělení 3D tisku	14
1.4 Materiály do tiskáren	15
1.5 Tisk ve farmaceutickém průmyslu	15
1.5.1 Práškový potisk	16
1.5.2 Stereolitografický tisk (SLA)	16
1.5.3 Modelování roztavené depozice – FDM	16
1.6 Techniky 3D tisku vhodné pro přípravu tablet.....	17
1.6.1 Inkoustový tisk	17
1.6.2 Tisk tavným vláknem (FDM).....	18
1.6.3 Proces vytlačování tavného vlákna s využitím dvou hlav.....	19
2 Tablety.....	20
2.1 Vlastnosti a význam tablet.....	20
2.2 Rozdělení	21
2.2.1 Orální tablety.....	21
2.2.2 Perorální	22
2.2.3 Tablety s řízeným uvolňováním.....	23
2.3. Složení tablet.....	25
2.4 Specifikace a standardy kvality.....	25
2.4.1 Hmotnostní stejnoměrnost.....	26
2.4.2 Tloušťka a tvrdost	26
2.4.3 Obsahová stejnoměrnost	26
2.4.4 Disoluční zkouška	27
2.4.5 Rozpadavost	27
2.5 Výroba.....	27
3 Příprava tablet metodou 3D tisku.....	29

3.2 Přizpůsobitelné tablety	29
3.2.1 Využitelné metody 3D tisku.....	30
3.3. Příprava a postup výroby tablet.....	31
3.4. Zhodnocení.....	37
ZÁVĚR.....	38
POUŽITÁ LITERATURA.....	39

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Obecný postup 3D tisku ^[11]	14
Obrázek 3: Znázornění 3D geometrie (krychle, pyramida, válec, koule, torus) ^[20]	19
Obrázek 4: Příklady tablet různých tvarů.....	20
Obrázek 5: TIM systém ^[24]	21
Obrázek 6: Obecné schéma výroby tablet ^[28]	28
Obrázek 7: Schéma personalizované medicíny ^[31]	29
Obrázek 8: Stručné schéma přípravy tablet.....	32
Obrázek 9: Schéma technologické výroby	32
Obrázek 10: Znázornění společných prvků.....	33
Obrázek 11: Povlak matricové tablety	34
Obrázek 12: Druhá část navrhované tablety, matrice s léčivou složkou.....	34
Obrázek 13: Princip seskupení tablety do jednoho celku	35
Obrázek 14: Tableta jako celek.....	35
Tabulka 1: Přehled uvedených typů tablet a příklady jejich farmaceutického využití.....	25

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

API – Pharmaceuticals Ingredients – Aktivní farmaceutické substance

CAD – computer-aided design, česky – projektování podporované počítačem

ČL – Český lékopis

DOS – Drop on solid deposition

DOD – Drop on drop deposition

FDM – Fused deposition modeling, česky – Modelování roztavené depozice

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

GIT – Gastrointestinální trakt

HME – Holt melt extruze – tavení extrudovaného polymerního vlákna

HPC – hydroxypropylceluloza

HPMC – hydroxypropylmethylceluloza

IJP – In-jet printing – Inkoustový tisk

OBJ – formát souboru

ODT – Orodispergovatelné tablety

PCL – polykaprolakton

PEO – polyethylenglykol

PLA – kyselina polymléčná

PLGA – kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové

PVA – polyvinylalkohol

SLA – stereolitografie - stereolitografický tisk, technologie 3D tisku

STL – formát souboru

3DP – trojrozměrný tisk

ÚVOD

V současné době se s velkým potenciálem na trhu populárních trendů farmaceutického průmyslu, rozmohla metoda využití 3D tisku pro tvorbu tablet, tzv. „personalizované medicíny“, kde se jedná o přizpůsobení léku potřebám konkrétního pacienta. Personalizovaná medicína přináší pacientům řadu výhod, což je klíčový faktor pro budoucí zlepšení léčby onemocnění.^[1]

3D tisk zahrnuje několik výrobních technologií od vytlačování až po laserové zpracování. Umožňuje tak zpracovávání materiálů pro aplikace do měkkých tkání až po tuhé protézy. Využití této metody nachází uplatnění v různých aspektech lékařských oblastí, např. plánování modelů v chirurgické oblasti, tkáňové inženýrství a biomedicínské účely.^[2]

Počátky 3D technologie můžeme zahrnout do 80. let dvacátého století, kdy Charles „Chuck“ Hull byl prvním komu je připisován vynález 3D tiskárny, roku 1983. Tato technologie však začala být použitelná až s rozvojem výkonné výpočetní techniky. Během posledních let se díky velkému rozvoji tato technologie na přelomu tisíciletí, začala rozmáhat také do farmaceutického a medicínálního průmyslu. Příkladem úspěchu techniky může být první komerčně vyráběný 3D tištěný přípravek, společností Aprexia Pharmaceuticals, lék na epilepsii jménem Spritam®.^[3]

Vývojem této metody se otevírají nové dveře s řadou možností využití technologie a s výsledky, u kterých obyčejnými metodami přesné realizace nelze dosáhnout, ať už se jedná o kombinaci materiálů užívaných při této technologii, přesné zhmotnění komplikovaných tvarů, bezpečnost, výkon, tvorba jak už zmíněné personalizované medicíny, léčivé přípravky s řízeným uvolňováním, atd.^[4]

Mezi nejrozšířenější, oblíbené a zároveň nejčastěji podávané lékové přípravky patří tablety a kapsle. Jedná se o pevné lékové formy podávány pacientovi perorálně tzv. podávány ústy. Tablety jako takové, obsahují kromě účinné látky také látky pomocné, které se přidávají dle svých nejrůznějších funkcí. Obecně se však jedná o látky, které v podávaném množství a v aplikaci nezpůsobují vlastní terapeutický účinek, neléčí.^[5]

Velká popularita tablet je způsobována v podstatě jejich snadnou výrobou, dobrou snášenlivostí pro pacienta a také ve srovnání s nepříjemnostmi při použití injekce, snadné a bezbolestné užití. Jsou zhotovovány z prášků prostřednictvím mnoha jednorázových či vícenásobných kompresních procesů, jako je např. granulace, frézování, míchání. K výrobě takových tablet dochází ve velkých centralizovaných závodech pomocí lisů, které

se markantně po více než století nezměnily. Jedná se tedy o výrobní cestu nevhodnou pro jak už zmíněnou a důležitou personalizovanou medicínu. Tím se dostáváme k vývoji nových tiskových technologií, které utvářejí budoucnost designu medicíny. Moderní technika jako je inkoustový tisk, přímý tisk inkoustu na rovný povrch, pro výrobu ve 2D řadě, přístup který by následně mohl být použit pro promítání optimálního složení látky a poté zařazován pomocí 3D tisku. Niklas Sandler provedl výzkum prostřednictvím této metody k uložení kofeinu, theofylinu a paracetamolu na různé povrchy, uložení těchto látek ve srovnání s typickým lékovým zatížením v tabletách (cca 500mg) bylo velmi malé (řádově cca 200 μ g). Problém nízkého zatížení léčiv byl řešen použitím již zmíněnými nízkonákladovými 3D tiskárnami, teď již vyvinutými natolik, že cesta k personalizované medicíně není takovou překážkou jako v minulých letech.^[6]

Cílem práce byla na základě zjištěných informací snaha o navržení postupu přípravy tablet metodami 3D tisku. Nadále je v této kapitole vysvětlena personalizovaná medicína, a v ní porovnávány jednotlivé metody 3D tisku vhodných, využitelných a aplikovatelných tímto směrem.

1 3D tisk

Technologie trojrozměrného tisku, obecný termín, který popisuje různé metody vytváření objemových modelů, tiskem vrstvy po vrstvě. Jedná se o aditivní výrobní techniku (přírůstková nebo inkrementální). Ve srovnání s tradičními stavebními metodami má tato technika značné výhody. Především jde o kratší dobu výstavby, výrazné snížení nákladů na energii využitím méně energeticky náročných strojů, a s tím je i výrazně snížena produkce materiálového odpadu, přesná realizace geometrie, využití nových materiálů a přesnost této realizace.^[4,8]

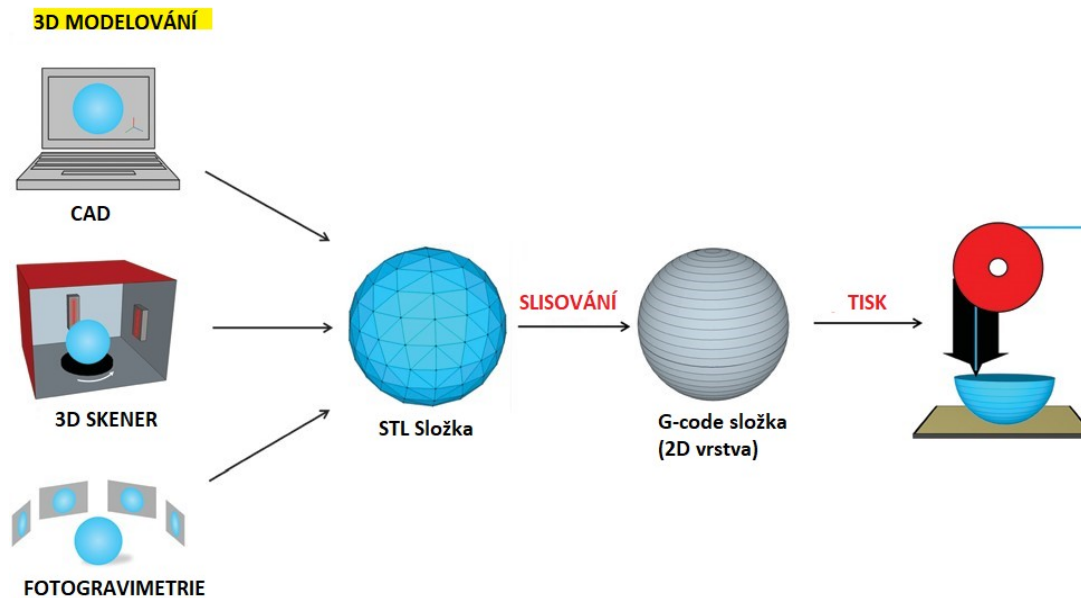
1.1 Obecný princip 3D tisku

Základním principem technologie trojrozměrných objektů (3DP) je jejich rozdělení ve virtuálním prostředí, ve kterém jsme schopni vytvářet a navrhovat objekty (CAD software), rovinou kolmou ke zvolené ose a po zvolené velikosti kroků na jednotlivé vrstvy, tzv. slicování nebo slicing. Tím mohou být objekty generovány postupným tiskem/ukládáním po sobě jdoucích dvourozměrných (2D) obrazů ve více vrstvách, tak jak po sobě při dělení následovaly.^[4,9]

1.2 Obecný postup 3D tisku

Pro tisk na 3D tiskárně je zapotřebí si nejprve navrhnout vizuální trojrozměrný objekt např. v CAD softwaru, 3D skeneru nebo fotogrammetrickou procedurou. Model pak musí být následně exportován do souboru formátu STL tzv. triangulace modelu (při převedení dochází k ukládání a zaznamenávání informací o povrchu, souřadnic vrcholů jednotlivých trojúhelníků modelu ve 3D prostoru), či formátu OBJ (popis tvaru modelu jeho převodem na vepsaný nebo opsaný polyedr a zaznamenávání souřadnic jeho vrcholů a spojnic mezi nimi). Soubor ve vybraném formátu je rozřezán na vrstvy, a před samotným importem do tiskárny jsou voleny parametry tisku např. volba rychlosti, teploty, polohy tištěného objektu a tím osa slicování.^[11] Kvalita tisku je také udávána samotnou tiskárnou, která by měla být řádně připravena k provozu. Z tiskového souboru jsou pak veškerá data exportována na tzv. G-code, ve kterém jsou uvedeny všechny potřebné pokyny a instrukce pro danou tiskárnu sloužící k vytisknutí navrženého objektu.^[4,8] V úplném závěru po dokončení samotného tisku může následovat úprava objektu, která spočívá např. v očištění, tepelnému zpracování, odstranění podpor a další povrchové úpravy, leštění a obrábění.^[4,8,10]

3D tisk má mnoho dílčích technologií, u kterých mohou být využívány různé materiály a techniky k zhotovení 3D objektu. Postup výroby se dělí na jednotlivé etapy, které jsou v rámci možností pro všechny kategorie 3D tisku stejné a mohou se lišit pouze konečnou úpravou.^[10]



Obrázek 1: Obecný postup 3D tisku ^[11]

1.3 Základní rozdělení 3D tisku

Tiskárny pro 3D tisk můžeme rozdělit na tři základní typy. Dle toho, jak zhmotňují 3D objekt, pomocí jakých tištěných materiálů, a za jakých skupenských stavů tisk probíhá. Dále je také můžeme rozčlenit na strojní a průmyslové. Výčet těchto technologií je dostačující pro technologie 3D tisku, při výrobě lékových forem, převážně tablet, využívaných ve farmaceutickém průmyslu.^[4,12]

- Extruze
 - FDM (Fused deposition modeling)
- Solidifikace
 - Kapalná
 - SLA (Stereolithography)
 - DOD (Drop on drop deposition)
 - Prášková
 - SLS (Selective laser sintering)
 - DOS (Drop on solid deposition)

1.4 Materiály do tiskáren

Volba materiálu se liší v závislosti na použité 3D tiskárně. Užití materiály jsou zároveň schvalovány FAD, americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv. Zde budou diskutovány takové materiály, které se používají převážně ve farmaceutickém průmyslu, a proto také po nich bude vyžadováno specifických vlastností. Jedná se o biokompatibilitu, biologická rozložitelnost, zdravotní nezávadnost, dobrá rozpustnost ve vodě, vhodné mechanické a fyzikální vlastnosti, homogenita. Materiály jako PCL, používaný v tkáňovém inženýrství, PLA (termoplastický polyester), pocházející z obnovitelných zdrojů (kukuřice, škrob, kořeny) užívaný pro výrobu šroubů, tyčí, síťovin sloužící k implantacím. PLGA, kopolymer složený z PLA a polyglykolové kyseliny, kde závislost na jejich poměru má vliv na výsledný kopolymer (např. odlišné degradační profily a mechanické vlastnosti).^[13]

1.5 Tisk ve farmaceutickém průmyslu

Technika 3D tisku byla z počátku používána k vývoji léků s okamžitým uvolňováním. Díky porézní struktuře lékových přípravků je toto okamžité uvolňování zpomalováno, proto se pracuje na začlenění pomocných částí (gradientů) pro kontrolu uvolňování. Jedná se zejména o doručovací systém s využitím osmózy, za účelem uvolňování více způsoby. Snaha strukturovaného rozpadu pevné perorální dávky za účelem uložení různých částí látky v různých regionech (lumen). V současnosti se pracuje na sloučení dvou rozsáhlých technologií, jako je nanotechnologie a technologie 3D tisku. S nanotechnologií se pojí výhoda přesnějšího cílení léčiva v organismu a lepší biologická dostupnost. V této oblasti je však stále zapotřebí výzkumu.^[14]

Ve farmaceutickém průmyslu je 3D tisk využíván pro přípravu různých farmaceutických výrobků jako např. vícevrstvé tablety, rychle se rozpadající tablety, implantáty, mikro-jehly, a další. Hlavní výhodou 3D tisku je dříve nedosažitelná personalizace medikamentů, ve kterém se množství léku přizpůsobuje podle požadavků pacienta, jedná se o trpělivější a zlepšený léčebný režim.^[14]

Výrobní farmaceutické cesty jsou navrženy tak, aby umožňovaly hromadnou tvorbu velkého počtu jednotlivých dávkových forem. Tím lze tvrdit, že u technologie 3D tisku jsou kladem nižší výrobní náklady, ale s omezením rozsahu dávek či jejich kombinace. Mezi další výhody 3DP patří flexibilita, bezpečnější terapie a menší časová náročnost ve srovnání s konvenčními technikami.^[4,15]

1.5.1 Práškový potisk

Práškový potisk nebo také „Powder bed printing“ využívá nástřík inkoustovou hlavou přes tenkou vrstvu prášku roztokem kapalného pojiva. Získává tím kontakt s práškovým lůžkem a částice jsou takto přilnuty k sobě. Jakmile se tiskne první vrstva, rozprostírá se po stávající vrstvě nová a celý proces se opakuje. Po dokončení lze předmět vyjmout z „postele“ a přebytečný nenavázaný prášek odstranit. Tento typ tisku má značnou nevýhodu a to takovou, že není schopen tisknout duté objekty, ale je užíván k tvorbě lékového přípravku Spritam®, antiepileptika s velkým obchodním potenciálem. Uváděn na trh jako orodispergovatelná tableta (ODT). Jeho tablety obsahují slabě vázané částice prášku, které se při styku s poměrně malým nebo žádným množstvím vodného prostředí rychle rozptýlí.^[15]

1.5.2 Stereolitografický tisk (SLA)

Stereolitografie funguje na podobném principu jako tisk FDM. Dochází zde k fotopolymerizaci (světlem aktivované polymerizaci) pomocí pryskyřice. Pryskyřice je držena v nádrži a laser je zaměřen na určitou ohniskovou hloubku. Přesunutím laseru po rastrovém vzoru se pryskyřice zpevní a dojde k vytvoření první základní vrstvy tištěného objektu. Nádrž na sestavení objektu se posune o danou vrstvu nahoru, celý proces se opakuje a vytváří objekt tzv. vrstvou po vrstvě. Fotopolymerizovatelné chemické látky mívají značnou toxicitu a existuje jen málo perorálních tablet vyráběné tiskem SLA.^[15]

1.5.3 Modelování roztavené depozice – FDM

Technologie „Fused deposition modeling“ patří mezi tiskové metody extruzivní, které využívají „Hot melt extruzi“ (HME) s termoplasty jako nejvíce využívanými materiály.^[4]

Základním principem této metody je užití extrudovaného polymerního vlákna, které je roztaveno (změkčeno) v tiskárně a ukládáno na stavební ploše. Teplota desky je chladnější než teplota tiskové hlavy, aby polymer při kontaktu s ní zatuhl. Následně se filament (vlákno) ukládá vrstvou po vrstvě na předchozí tak, aby tvar a provedení odpovídalo danému řezu 3D modelu. Tímto je dáno i rozlišení této technologie, které se právě odvíjí od výšky slicovacího kroku (výšky vrstvy) od vnitřního průměru trysky tiskové hlavy. Tisk buď probíhá ve směru svislé osy od tiskové podložky s rozlišením limitovaným výškou kroku při pohledu s přední a boční strany nebo limitace rozměrem vnitřního průměru trysky hlavy s pohledu shora.^[4,15]

Metodou je možné vytvářet léky v různých geometrických tvarech, kterých není běžně dosahováno při zhutňování prášku. Toto zkonkretizoval Goyanes společně s dalšími vědci, kteří vytištěním několika tablet v různých tvarech např. koule, pyramidy a anuloidu

jednotlivými změnami rozměrů buď za konstantního poměru plochy k objemu, nebo konstantní plochy k povrchu dokazovali, že při postupném testování rozpuštění se změnami poměrů nastoupila změna i profilů uvolňování léčiva. Tímto bylo potvrzeno, že tisk perorálních tablet umožňuje rychlé modifikace a přizpůsobení kinetiky uvolňování léčiva.^[16]

Ze známých 3D dostupných tiskáren, modelování s tekutou depozicí nabízí bezprostřední potenciál pro výrobu jednotkových dávek. Schopnosti, které stojí dále za zmíněním je tisk dutých objektů, řady polymerních vláken a možnost smíchání aktivního léčiva a polymeru do pevné disperze tzn. tištěná dávkovací forma je naložena lékem. To bylo prokázáno u tablet obsahujících fluorescein, 4-aminosalicylát a 5-aminosalicylát. Avšak procentuální zatížení léku bylo nízké, zvolila se alternativní metoda se začleněním léčiva do polymerních vláken, již výše zmíněná „Hot melt extruze“. Metoda pro přípravu široké škály farmaceutických léčiv jako jsou transdermální náplasti, implantáty, granule, transmulární filmové systémy, tisk zdravotnických potřeb, atd.^[16]

Velkou výzvou této metody bylo najít vhodné filamenty splňující běžné požadavky na filament spolu s požadavky ve farmaceutickém průmyslu (Kapitola 1.5). Materiál by si měl své vlastnosti zachovávat i po provedeném tisku. Vhodnými pro FDM 3D tisk se ukázaly být materiály polymerní farmaceutické kvality: PVA, HPC, HPMC, Kollicoat®, PEO a Soluplus®. Spolehlivé by nadále měly být i 3D tiskárny užívané k HME, na které se kladou nároky (přesnosti, kontroly průběhu, rychlosti či reprodukovatelnosti) několikanásobně vyšší než u běžných FDM tiskáren, společně také s novými požadavky na testování a kontroly integrity produktů, odchylky od teoretických modelů, atd.^[16,17]

1.6 Techniky 3D tisku vhodné pro přípravu tablet

Hnací síla vytvářející budoucnost naší medicíny spočívá ve vývoji jednotlivých lékových forem léčivých přípravků přizpůsobených pacientovi, ve velkém měřítku. Tisková technologie má v tomto odvětví velký potenciál, ať už se jedná o inkoustový tisk nebo 3D tisk s převážným užitím tavného vlákna.^[18]

1.6.1 Inkoustový tisk

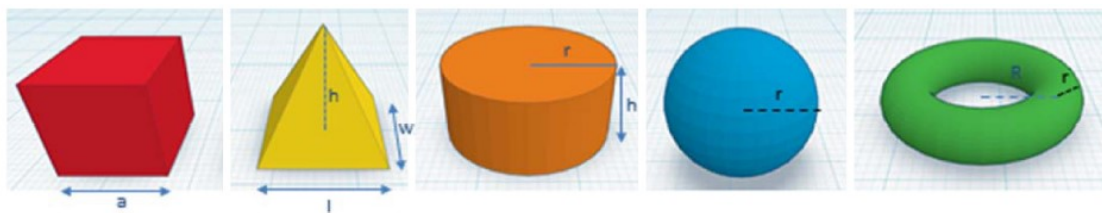
Pevné dávkovací formy jako tablety, jsou otevřené personalizovanému dávkování pomocí štěpení, čímž může docházet ke změnám obsahu léčiva jednotlivých částí, změně biologické dostupnosti, pokud se zpracovává tableta s kontrolovaným uvolňováním nebo enterickým povlakem. Tímto je dán potenciál inkoustového tisku. Může být použit k uložení roztoků

depozitních léčiv v různém množství nebo koncentraci na nosič, jako je jádro tablety. V komerční výrobě užitím IJP dochází k usnadnění celkové hromadné výroby jednotkových dávkových forem v širším rozsahu dávek, než by bylo možné využitím běžných prostředků. Technologie IJP je vhodná pro nanášení lékových forem, převážně roztoků na ploché základy, dále výroba léčivých přípravků s řízeným uvolňováním, k vytvoření transdermálních náplastí pro léčbu plísňových infekcí, regenerativní medicína nebo tisková příprava částic přímo. Další alternativní aplikace tohoto tisku je příprava vdechovatelných částic roztoku léků do tekutého dusíku. Kapky (tvořené tiskárnou) při kontaktu s tekutým dusíkem zamrzají. Následnou lyofilizací byla voda zbavena svých pórovitých částí, aby lék s ideálními (aerodynamickými) vlastnostmi mohl být podán do plic.^[15,18]

1.6.2 Tisk tavným vláknem (FDM)

U tablet relevantních ve farmaceutickém průmyslu je důležité, respektive nutné, začlenit lék do polymerních vláken a to před samotným krokem výroby. Může se jednat o různá polymerová vlákna, již dříve zmíněná, ale jedním z nejčastěji užívaných jsou PVA a PLA polymery, které jsou komerčně dostupné. Pro přípravu filamentů naložených léčivou je dobré vzít v úvahu tepelnou stabilitu, aby nedošlo k rozkladu léčiva při výrobě filamentu či v průběhu extruze (samotného tisku). Kvalitativní vlastnosti filamentu mají klíčovou roli při vývoji tištěné dávkovací formy metodou FDM, stejně tak jako volba extrudéru a parametrů procesu. Pro zlepšení tisknutelnosti se užívají vhodné matricové polymery, plniva a změkčovadla. Ve výsledku dochází k výrobě vláken s vysokým zatížením léčiva a dobrými dále využitelnými mechanickými vlastnostmi.^[19]

Výhodou takto směřovaného procesu je pozvolné uvolňování léčiva z celé pevné lékové formy (tableta, tobolka, kapsle), kde je možno libovolně volit tvar této formy a tím i modifikovat rychlost uvolňování. K nejpomalejšímu rozpuštění léku docházelo u formulace tvaru válce či koule, které mají menší poměr plochy/objemu než je tomu například u tvaru pyramidy, tvaru s poměrem plochy/objemu větším, tedy i rychlejším uvolněním léčivé látky. Za účelem inovace urychleného rozpouštění tablet bylo provedeno ještě několik změn např. v geometrii, složení tablet z několika podjednotek s užitím mezer mezi nimi, různé velikosti tablet, apod. Tvar a velikost tablety ovlivňují přijatelnost tablety od pacienta, zejména pokud se jedná o potíže s polykáním nebo i ohledně manipulace. Zkoumání vlivu různých tvarů tablet, tj. koule, disku, nakloněného diamantového tvaru, torusu a tobolky na pocity pacientů ukázalo, že nejsnazší polykání bylo ve tvaru koblíhy, ve srovnání se jedná o klasický známý tvar tablety.^[19]



Obrázek 2: Znárodnění 3D geometrie (krychle, pyramida, válec, koule, torus)^[20]

1.6.3 Proces vytlačování tavného vlákna s využitím dvou hlav

Základní princip metody zůstává stejný, jen s využitím dvou tiskových hlav vybavených dvěma samostatnými krokovými motory a vyhříváním prostorem, ve kterém je umožněno provedení procesu se dvěma materiály charakteristickými různou teplotou tání.^[19]

Dvouhlavé řešení extruze přispělo k výrobě dvouvrstvých modifikovaných tablet tzv. DuoTablet. Při studii byl vnější obal a jádro tablety vytištěno pomocí filamentu PVA naloženého danou léčivou složkou v odlišných poměrech. Následující rozpouštění tablety odhalily různé modifikace profilů uvolňování léku ve srovnání s tabletami potištěnými pouze jedním kompartmentem pro placebo. Tento přístup nám může nabídnout slibnou metodu se zaměřením na systém podávání léků s řízenou přípravou.^[19]

Dvousložková dávkovací jednotka je jednou z dalších lékových forem tvořená tímto tiskem. Jednotka je složená z dvoukomorové trubice potištěné nerozpustným PLA. Tisk je proveden ve dvou etapách. Během prvního tisku první části trubice, je proces pozastaven a trubice ručně vyplněna první léčivou látkou. Poté tisk pokračuje a nadále je pozastaven, až když je dokončena druhá část trubice, aby se vlákno obsahující druhou léčivou složku ručně naložilo. Na konci tisku je nutno dotisknout těsnící uzávěr tuby. Konstrukce takovéto jednotky zajišťuje oddělení neslučitelných částí API v ucelené formě dávky a odlišnost jednotlivých uvolňovacích profilů, které vykazují mírné zdržení díky užitému uzávěru.^[19]

Fascinující technologie 3D tisku nám nabízí řadu možností a potencionálního využití v budoucnu, kde v následujícím desetiletí způsobí revoluci ve farmaceutické a lékařské oblasti. Stále ale existuje mnoho dalších aplikací k objevování. Zavedením nových 3D tištěných léčivých přípravků v kombinaci s inovací tiskových technologií se změní prostředí léčby pacientů a zdravotní péče jako celku.^[21]

2 Tablety

Tablety jsou léčivými přípravky, pevné lékové formy, podávané převážně perorálně. Jejich odlišnosti jsou zejména ve tvaru, velikosti, tvrdosti, hmotnosti, rozpadu či rozpuštění, tloušťce a ve způsobu podání a výroby. Jsou zhotovovány pomocí vhodných farmaceutických přípravků. Tablety mohou mít různý tvar, jak už bylo řečeno, nejčastěji jsou však tvaru plochého či čočkovitého. Ploché ve tvaru nízkého válce s rovnými nebo zkosenými hranami s průměrem 5-20 mm, čočkovité ve tvaru válce v rozměrech 5-15 mm s vypouklými základnami.^[22]

Tablety mohou být i jiného tvaru, jako např. čtverce, trojúhelníka nebo i kosočtverce. Místo pro uvolnění léčivé látky z tablety se v gastrointestinálním traktu rozlišují dle liberace: v dutině ústní, v tenkém střevě a v žaludku.^[22]



Obrázek 3: Příklady tablet různých tvarů

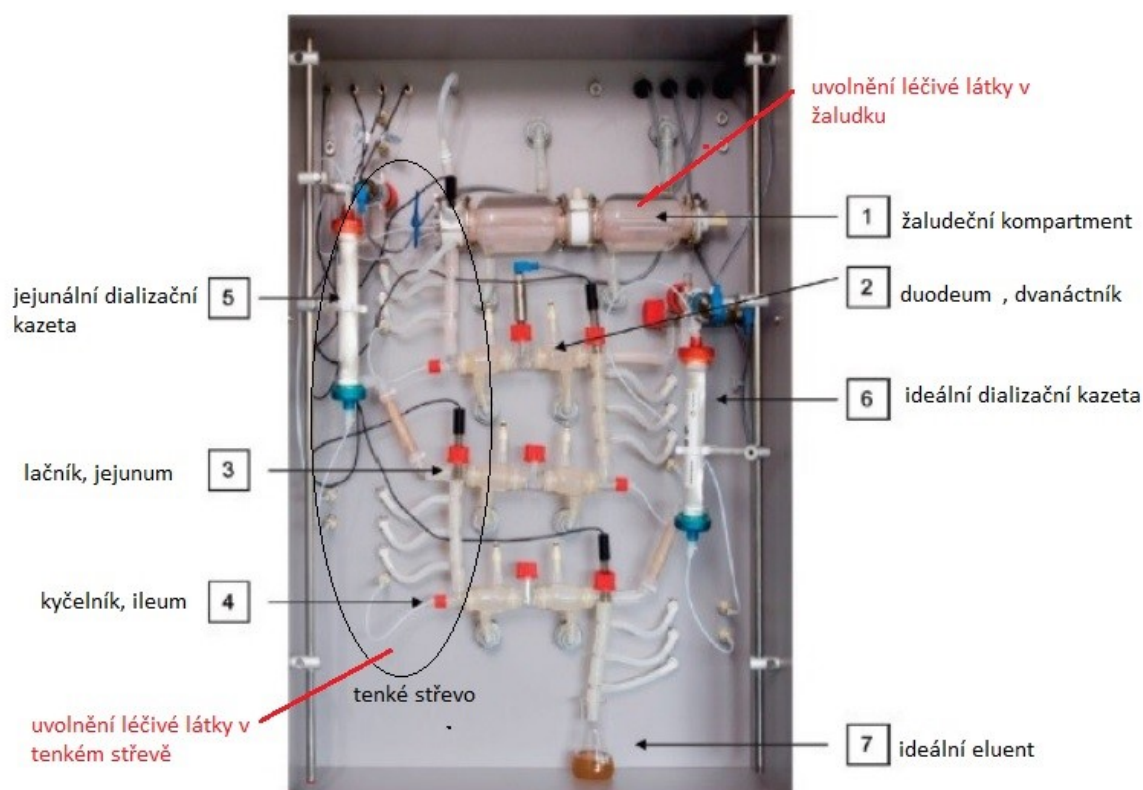
2.1 Vlastnosti a význam tablet

Každá léková forma musí splňovat požadovaná kvalitativní kritéria, která jsou volena tak, aby požadované vlastnosti byly maximálně splněny. To se týká složení tablet i jejich technologického zpracování. V první řadě se jedná o mechanickou odolnost, díky které tableta lépe snáší namáhání, manipulaci při balení a transport. Mechanická pevnost slouží k zabezpečení ve styku s trávicími šťávami, rychlému rozpadu či uvolnění léčiva. Pórovitost, která umožňuje vniknutí trávicích tekutin do výlisku tablety. Nakonec vlastnost jako stálost a odolnost proti vnějším vlivům (např. vzdušná vlhkost).

Díky dokonale zvládnuté automatizované technologii, přesnosti dávkování, dlouhodobé stálosti, skladovatelnosti, transportu, biologické dostupnosti, výroby léků s řízeným uvolňováním a s mnoha dalšími klady, jsou tablety velmi často užívanou formou léku. Určitou nevýhodou této perorální cesty je pomalý nástup účinku. Může se jednat nadále

i o zničení některých léků kyselou reakcí v žaludku nebo pomocí enzymů v gastrointestinálním traktu (GIT), možnost nepravidelné absorpce léků v závislosti na faktorech, jako je konstituční složení a množství, či typ potravy v GIT. Přesto je tato cesta nejpřirozenějším, pohodlným, bezpečným a nekomplikovaným způsobem podávání léčivého přípravku.^[22, 24]

Ke studiu chování perorálních lékových forem za fyziologických podmínek in vivo, stojí TIM zařízení, počítačem řízený systém simulující lidský GIT, převážně ke studii dynamických trávicích a fyziologických procesů v žaludku a tenkém střevě.^[23]



Obrázek 4: TIM systém^[24]

2.2 Rozdělení

Tablety si můžeme rozdělit do tří typů. V následujících odstavcích jsou jednotlivé typy blíže charakterizovány.^[22]

2.2.1 Orální tablety

Jedná se o tablety určené k podání na rozpuštění do úst. Vkládají se na jazyk, pod jazyk, žvýkají se, na dásně nebo se přilepují na sliznici. Orální tablety mohou buď obsahovat léčivé látky, které se vstřebávají, tzv. tablety se systémovým účinkem nebo působí přímo v dutině

ústní. Mezi orální tablety se dají zařadit i pastilky a tuhé léky obsahující jedno nebo více léčiv ve směsi s ochucovadly a pomocnými látkami.^[22]

Orální tablety můžeme dále rozdělit na podskupiny:

- Sublingvální

Tablety vkládané pod jazyk s rychlým nástupem účinku léčivé látky. Tato forma je využívána pro léčivo, jako je například glycerol-trinitrát. Při perorálním podání není tak rychle vstřebatelný jako při vstřebávání sliznicí dutiny ústní u podání suglignválního.^[22]

- Bukální

Tablety jsou ukládány za dásně, kde se přítomné léčivé složky pomalu vstřebávají sliznicí.^[22]

- Žvýkací

Tato léková forma je u nás poměrně málo rozšířena. Jedná se o tablety obsahující léčiva působící systémově (absorpce pomocí dutiny ústní), ale i gastrointestinálním traktem, kam se dostávají léčiva rozpuštěná pomocí slin.^[22]

- Léčivé žvýkací gummy

Základem tohoto typu orální tablety je guma přírodního nebo syntetického (elastomery) charakteru, převážně bez chuti a zápachu. Dle potřeby mohou nadále obsahovat zvláčňovadla, plniva, stabilizátory, ochucovadla, barviva, ... Jsou to jedno-dávkové léky, určené ke žvýkání, čímž se léčivo uvolňuje nebo disperguje ve slinách. Jejich účinek je místní, systémový, podobně jako u žvýkacích tablet, nebo po spolknutí slin v GIT.^[22]

- Mukoadhezivní bukální tablety

Tablety vyvíjené pro delší setrvávání v dutině ústní tím, že se tzv. přilepí na sliznici. Obsahují bioadhezivních polymery (např. hydroxypropylmethylcelulosu).^[22]

2.2.2 Perorální

Obsahující léčiva, která se po spolknutí liberují dle své povahy (kyselina, zásada, sůl) a vstřebávají se sliznicí tenkého střeva nebo v žaludku. Podskupinou této formy jsou i enterosolventní tablety, acidorezistentní, nesnášející prostředí žaludku, a proto je jejich vstřebávání posunuto až do dvanácterníku či tenkého střeva. Toho lze dosáhnout vhodným obalením tablety.^[22]

Mezi perorální tablety dále patří:

- Tablety rozpustné

Určené k rozpuštění ve vodě, před samotným užitím, za vzniku mírně zakaleného roztoku, způsobeného pomocnými látkami. [22]

- Tablety dispergovatelné

Fungují na stejném principu jako tablety rozpustné, ale místo roztoku tvoří suspenze. [22]

- Tablety šumivé

Tablety této povahy jsou hydroskopické a při styku s vodou se začínají rozpouštět a začíná šumivá reakce. Proto je důležité, aby tento typ tablet byl dobře chráněn před atmosférickou vlhkostí, pokud mají být po určitý čas stabilní. Toho dosáhneme hermeticky uzavřeným obalem složeným z vhodných materiálů, který po otevření obalu absorbuje vlhkost. Zaručíme tím i delší trvanlivost produktu. Šumivá tableta obsahuje složku zásaditou, většinou hydrogenuhličitan sodný, díky jeho snadné rozpustnosti ve vodě. Kyselou složkou mohou být anhydridy kyselin, kyselé soli a samy kyseliny vyhovující pro užití v potravinářství např. kyselina citrónová, vinná a jablečná. Kyseliny dostupné a dobře rozpustné, s bonusem ovocné chuti. Připravují se šumivé tablety s vitamínem C, vápenaté, hořečnaté, železnaté soli, paracetamol, Celaskon®, Acylpyrin®, aj. [22]

2.2.3 Tablety s řízeným uvolňováním

Tablety s léčivem, u nichž se modifikuje rychlost liberace léčivé látky nebo místo, na kterém dochází k uvolnění a následné absorpci léčivé látky v GIT. Tablety mohou být obalené či neobalené, vyráběné ze speciálních pomocných látek a postupů. Závisí na tom uvolňování léčiva, na které má vliv samotné složení, obsah tablety, společně i se samostatným postupem výroby. Ke změnám průběhu uvolňování přispívá i výběr pomocné látky. Český lékopis rozlišuje 3 typy řízeného uvolňování tablet: prodloužené, zpožděné a pulsni. [22]

S opakovaným užíváním léčiva u standardních tablet nebo tobolek, se dá snadno překročit terapeutická koncentrace, stejně jako stav, kdy hladina léčivé látky v krvi klesne pod potřebnou hodnotu. To vždy nemusí znamenat toxické účinky na organismus, ale mohou se projevit vedlejší účinky: bolest hlavy, únava, deprese, změna tlaku, atd. Stav kdy hladina léčiva je v krvi optimální s terapeutickou koncentrací je relativně krátký, a pokud je hladina léčiva pod terapeutickou koncentrací, neúčinkuje. Při aplikaci standardních léčivých přípravků se pacienti reálně léčí jen 40 – 60 % času, ve kterém se lék užívá. Formou tablet

s řízeným uvolňováním ale nastává zjednodušený systém aplikace, kdy se lék nemusí opakovaně denně užívat. Nadále tato aplikace zmenšuje zátěž orgánů a tkání, protože částečně plní úlohu řízené distribuce léčiva, po aplikaci k místu nebo na místo působení. Prodlužuje čas uvolňování léčivých přípravků a snižuje rizika nežádoucích, vedlejších účinků.^[22]

Teoreticky by se do formy přípravků s řízeným uvolňováním daly převést všechny perorální léky, ale z fyzikálně-chemického a biologického hlediska, se to vylučuje. Vlastnosti jako velikost dávky, rozdělovací konstanta, stálost léčiv, terapeutický index, absorpce, velikost molekuly, délka účinku, metabolismus a rozpuštění ve vodě nebo v gastrointestinálním traktu, jsou aspekty, které teoretickému hledisku zabraňují. Léčiva možná na převedení do této formy jsou zejména cytostatika, antihypertenziva, látky pro léčbu toxikomanie, léčiva pro onemocnění pohybového aparátu, antidiabetika a antimalarika.^[22]

Tabulka 1: Přehled uvedených typů tablet a příklady jejich farmaceutického využití

Tablety	Podání	Léčivý přípravek	Účinek	
šumivé	perorální	ZANTAC	úleva od žaludeční kyselosti	
		CELASKON	prevence proti onemocnění (vitamin C)	
dispergovatelné, rozpuštné		NUROFEN AKTIVE [22]	analgetikum, antipiretikum	
		ZOFRAN Zydys [29]	antiemetikum	
s řízeným uvolňováním		Volmax	Parkinsonova choroba	
		Voltaren	astma	
		Amoxicilin	úleva od bolestí kloubů a svalů	
bukální		orální	Fentanyl	antimykotikum
			Nitroglycerin	snížování krevního tlaku, záchvaty anginy pectoris
	Miconazol		antibiotikum	
sublingvální	Vitamin B12		role v krvetvorbě	
léčivé žvýkácké gummy	NICORETTE [22]		odvykání kouření	

2.3. Složení tablet

Kromě samotné léčivé složky obsahují tablety přísady farmaceutické povahy, bez kterých by ani zdaleka nedosahovaly požadovaných vlastností jako např. rozpouštění a rozpadavost tablet. Přísady tzv. pomocné látky se v technologii tablet rozdělují podle jejich funkcí.^[22]

- Plniva

Slouží k doplnění objemu léčiva na technologicky požadovanou hmotnost, vylepšují tak vnitřní strukturu celé jednotky. Využívány jsou tělu nezávadné suroviny, fyziologicky inertní, např. látky přírodní povahy jako laktóza a škrob.^[22]

- Maziva, kluzné látky, nepřilnavé látky

Způsobují zvýšení průtoku materiálu zabráněním zachycování tablety na stěnách matrice a razidel. Minimalizují opotřebení, tím že snižuje tření v tabletových lisech.^[22]

- Rozvolňovadla

Podporují rozpad a rozpouštění tablet po podání. Mohou reagovat s kyselým prostředím žaludku, čímž se naruší struktura tablety nebo mohou ve vodě bobtnat (škrob), tím dochází k rozpadu.^[22]

- Pojiva

Látky podporující přilnavost částic, umožňující granulaci a zároveň zachovávající integritu konečné tablety. ^[22,24]

- Doplnky

Adsorbenty, barviva, látky udržující minimální obsah vlhkosti, ochucovadla, atd.^[22,24]

- Dezintegranty

Činidla způsobující rozpad tablety a uvolňování léčivých látek při kontaktu s vlhkostí.^[24]

2.4 Specifikace a standardy kvality

Tablety, bez ohledu na to jak jsou vyrobeny, musí splňovat fyzikální specifikace a různé kvalitativní standardy. Zejména sem patří tato kritéria, převážně prováděna formou zkoušek:^[24]

- Stejnoměrnost hmotnosti
- Stejnoměrnost tloušťky, tvrdosti

- Obsahová stejnoměrnost
- Disoluční zkouška
- Rozpadavost

2.4.1 Hmotnostní stejnoměrnost

Celkovou hmotnost tablety tvoří její náplň, která zaujímá i její objem. Tento objem se po výrobě několika prvních tablet upravuje, aby se dosáhlo požadované hmotnosti tablety. Nesmíme zapomenout, že na celkovou hmotnost tablety se podílejí i farmaceuticky přidané pomocné látky (pojiva, plniva, ředidla). Ke stanovení jednotnosti lékové formy podle variability hmotnosti nám slouží tzv. UPS testy. Test proběhne za zvážení 10 jednotlivých tablet, ze kterých se následně vypočítá jejich průměrná hmotnost. Za předpokladu homogenní distribuce léčiva je obsah účinné látky vypočítán pro každou z tablet.^[25] Odchylka od průměrné hmotnosti by se měla odvíjet od hmotnosti tablet. (U tablet nad 250 mg je odchylka $\pm 5\%$, je tedy menší, než u tablet do 80 mg, s pravděpodobnou odchylkou $\pm 10\%$).^[23]

2.4.2 Tloušťka a tvrdost

Množstvím náplně povolené pro vstup matrice, průměrem matrice, silou, tlakem působícím při kompresních procesech a zhutnění výplňového materiálu je dána tvrdost tablety. Při výrobě tablet je nutno dosáhnout požadovaných vlastností během všech jednotlivých výrobních kroků je třeba dbát na použití stejných faktorů, převážně kritéria tlaku. Stupeň tlaku je faktor ovlivňující nejen tloušťku, ale i tvrdost tablety. Platí, čím tvrdší tablety, tím větší byl na ně vyvíjený tlak. Tablety určené k pomalému rozpuštění jsou tvrdšího charakteru, oproti tabletám pro okamžité uvolnění léčiva, které jsou měkké povahy. Obecně by měly být tablety dostatečně měkké, aby se po polknutí řádně rozpadaly, ale zároveň tak tvrdé, aby dokázaly odolat opotřebení při manipulaci a distribuci. Díky tvrdosti může docházet k ovlivnitelnosti rozpadu a rozpouštění tablety v organismu, je možné tedy tvrdit, že tvrdost je velmi důležitým kritériem.^[24]

Jedním ze schopných zařízení určovat tloušťku, tvrdost, průměr tablety a hmotnost je multifunkční automatizované zařízení.^[24]

2.4.3 Obsahová stejnoměrnost

Obsahová stejnoměrnost je hodnotící jakostní parametr, jehož princip spočívá ve stanovení obsahu léčivé látky v jednotlivých dávkovacích jednotkách tuhých forem léčivých přípravků.

Zkouška tohoto typu je velmi vyhovující u léčivých přípravků s nízkým obsahem léčivé látky. Požadavky na jednotnost obsahu jsou splněny, jestliže se hodnota přijatelnosti účinné látky v každé dávce pohybuje v uvedených mezích.^[24,25]

2.4.4 Disoluční zkouška

Ve farmaceutickém průmyslu se disoluční zkouška aplikuje nejen ve vývoji nových léčivých přípravků, ale poslouží i jako kontrolní metoda. Používá se pro pevné lékové formy s běžným uvolňováním, s prodlouženým a se zpožděným uvolňováním. Disoluce je zkouškou pro testování pevných lékových forem a definuje, jak se léčivá složka z lékové formy uvolňuje do organismu. Pro tuto zkoušku jsou využívána vhodná disoluční zařízení s automatickým odběrem vzorků v daných časových intervalech, ve kterých se pak následně vhodnými analytickými metodami určí obsah léčivé složky. V souladu s požadavky s ČL je pro praktické provedení disoluční zkoušky možné rozlišit 4 typy přístrojů: s pádlem, s košíčkem, s průtokovou celou a s vratným válcem. Výsledkem takové zkoušky je disoluční profil tj. závislost léčivé látky uvolněné do organismu na čase. Na tomto základě je zkouška zhodnocena pomocí 3 stupňových kritérií přijatelnosti uvedených v ČL, tzv. zda přípravek zkoušce vyhoví.^[25,26]

2.4.5 Rozpadavost

Zkouška založená na schopnosti tablet či jiných tuhých lékových forem se za daných experimentálních podmínek rozpadnout v kapalném médiu během stanovené doby ve vhodném zařízení (Přístroj ke zkoušce rozpadavosti), které simuluje rozpad tablety „jako v žaludku“.^[25]

2.5 Výroba

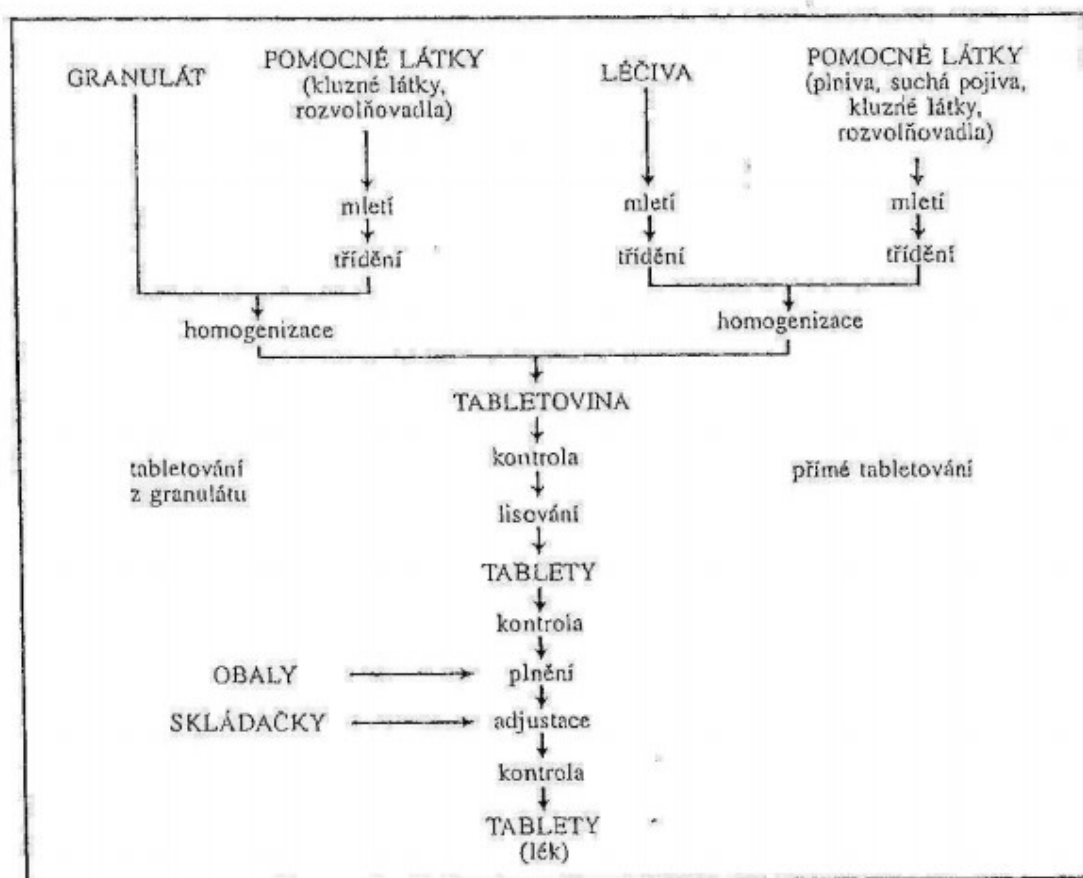
Byly uvedeny přísady a materiály zakomponované do celkové struktury tablety, kde na základě jejich vlastností se odvíjí i postup výroby. V první řadě se začíná výrobou práškové směsi připravované ke kompresi, která může být provedena ve třech formách jako přímá komprese, suchá nebo mokrá granulace. Granulace slouží především k zajištění správného průtoku prášku, neboli zvyšuje průtokové vlastnosti (stlačitelnost), protože některé materiály se stlačují lépe než jiné. Špatně komprimované materiály vytvářejí měkké tablety.^[27]

Odrazovým můstkem pro výrobu tablet je dobře zpracovaná prášková směs (tabletovina) vyrobená smícháním léčivých a pomocných látek v daném poměru, tzv. metoda přímé

komprese.^[23] Měla by odpovídat vlastnostem jako je stlačitelnost, kompaktnost a soudržnost. Jednoduchý proces zahrnující nejmenší množství manipulace s používaným materiálem. Provádí se smícháním vybraných přísad a jejich následným stlačením na lisu do uvedené formy tablety.^[27]

V současné době se tablety v prvním případě vyrábějí přímým lisováním směsi léčiva s pomocnými látkami, které je nejjednodušším a zároveň tím nejlevnějším postupem výroby. V druhém případě se jedná o přípravu tablet tzv. lisováním granulátu pomocí mokré či suché granulace. Touto přípravou dosáhneme rovnoměrnějšího složení a lepších mechanických vlastností tablet než u přímého lisování.

Tablety se lisují v rotačních (rotorových) a excentrických výstředníkových lisech s jednou nebo více matricemi. Matrice, z vysoce kvalitní nerezové oceli jsou vybaveny horními a dolními razníky (razidly, trny), které se plní práškovou směsí nebo granulátem. Tlakem horní a spodní části matrice se tableta slisuje, výlisek je vytlačen ven a celý proces se opakuje. Výlisek jako takový může sloužit přímo nebo jako polotovar pro zhotovení potahovaných tablet. Některé stroje jsou schopny vytvářet i vícevrstvé tablety.^[7,27]

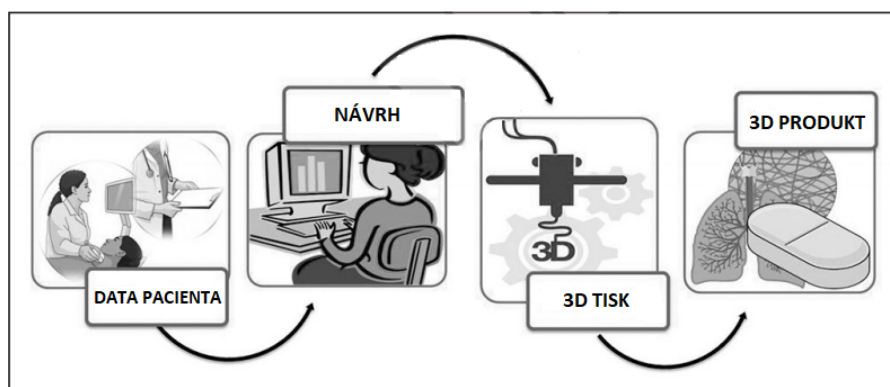


Obrázek 5: Obecné schéma výroby tablet ^[28]

3 Příprava tablet metodou 3D tisku

3.1 Personalizovaná medicína

Rozvíjející se technologická věda, s cílem poskytnout co nejlépe přizpůsobenou léčbu jednotlivým pacientům. Je známo, že mezi námi jednotlivci panují určité rozdíly, jak z pohledu po biologické stránce (genetika), fyzikální (váha, velikost) tak i po stránce zvyklostí a potřeb. Značné rozdíly může ovlivnit i životní prostředí kolem nás. Při volbě této léčby je nutno dbát na tyto rozdíly, které pak hrají roli u přizpůsobení léčby pro každého pacienta.^[30]



Obrázek 6: Schéma personalizované medicíny ^[31]

Ve farmaceutickém průmyslu jsou prodávány lékové přípravky pro určité typy nemocí, které si může zakoupit široká veřejnost, bez závislosti na definovaných rozdílech uvedených v předchozím odstavci. Tím se dostáváme k potřebě personalizovaného léku, který bude jasně definován pro unikátní typ léčby a člověka. Zavedením tohoto postupu budeme předcházet tomu, že léčivo bude účinkovat pro některé určité pacienty, ale pro další nikoliv. Pro potenciální výrobu s touto strategií je náročné vymyslet metody, které nejsou příliš komplikované, zároveň levné a učiní výrobu právě takového lékového přípravku (tablet) s požadovanými typy přizpůsobení. Obecně se jedná o dobu celkového uvolnění léčiva v organismu, uvolňovací profily, dávkování v závislosti na velikosti nebo stádiu fáze nemoci jednotlivce. Pro pacienty čelící více zdravotním problémům najednou, může přizpůsobení zahrnovat včlenění více léčivých složek do jediné tablety.^[30]

3.2 Přizpůsobitelné tablety

Tableta jako taková obsahuje tři složky: povrchově rozložitelnou matici obsahující léčivou složku, povrchově rozložitelnou matici neobsahující léčivou složku, rozložitelný obal chránící strany tablety, kromě tzv. otevřené strany, která je vystavena okolním vlivům

prostředí. Touto stranou dochází k biologické degradaci tablety vrstvou po vrstvě, v jednom směru, shora dolů. Tento děj probíhá pouze na základě uvolňovacího profilu odpovídající matrici erodující povrch s obsahem léčivé složky. S tímto předpokladem budeme schopni získávat jakékoli typy uvolňovacích profilů tablet pouhým vykonstruováním této matrice. Matrice je tedy důležitou nezanedbatelnou součástí přizpůsobitelných tablet. Jak už bylo zmíněno, matrice by měla svůj povrch erodovat vrstvou po vrstvě, protože hromadná eroze tablety neumožňuje rychlost uvolňování odpovídající tvaru tablety. S rychlostí se pojí i rozložitelnost matrice neobsahující léčivo. Ta by měla být na stejné úrovni jako matrice, která lék obsahuje. Právě stejná rychlost eroze obou matric má za důsledek degradaci lékové tablety vrstvou po vrstvě tak, aby uvolněné léčivo odpovídalo právě tvaru matrice.^[30]

Tablety plně přizpůsobitelné a bezpečné pro lidskou spotřebu vyžadují pozornost obzvláště ve vlastnostech používaných materiálů, které se při jejich výrobě nedají zanedbat. Uvažované je používání pouze takových materiálů a pomocných látek schválených úřadem FDA. Tímto omezením se nám výrazně snižuje rozsah materiálů použitelných ve výrobě. Příkladem můžou být pomocné látky s biokompatibilními vlastnostmi obsažených v tabletě, nacházející se na seznamu neaktivních složek schváleném FDA. Výroba vedená touto cestou by měla být bezpečná, levná, aby pro širokou veřejnost mohla být i dostatečně přístupná. Způsob výroby by měl být proveditelný v “jakémkoli“ prostředí, pro usnadnění přípravy tablety na místě.^[30]

Jmenované prvky v předchozích odstavcích (vysoká cenová dostupnost, uvolňovací profily, materiálové vlastnosti, individualita, lehká proveditelnost, atd.) hrají důležitou roli v celkové formě přizpůsobitelných tablet. Proto vývoj metod se zahrnutím těchto prvků a v porovnání s malovýrobou, pro tyto formy tablet, je tento proces technicky náročný, může být považován za nákladný, někdy dokonce únavný. Pro zjednodušení této poměrně náročné cesty se nám nabízí využití již známých metod 3D tisku, které jsou potenciálními technikami schopnými překonat problémy výroby malého rozsahu. Metody umožňující rychle a celkem snadno vytvářet různě specifické formy tablet zároveň s jejich požadovaným přizpůsobením jednotlivým pacientům.^[30,32]

3.2.1 Využitelné metody 3D tisku

Byly zmíněny metody 3D tisku, avšak ne všechny jsou pro tuto požadovanou výrobu potřebné. Stejně tak jako ostatní výrobní metody mohou čelit různým problémům.^[32]

První obtížně proveditelný tisk je tzv. přímý tisk. Tablety formulované 3D tisky, jsou obecně velmi viskózního charakteru, a protože tento typ tiskárny obsahuje malé trysky, mají tendenci se ucpávat. Během tisku může docházet k nesrovnalostem ovlivňující tvar tablety společně s uvolňovacími profily, narušení dávkování tablety a nakonec může docházet i k degradacím molekul léčiva obsažených v tabletě. Materiály použitelné pro tento přímý tisk jsou omezeného výběru. Z tohoto výčtu můžeme soudit, že pro personalizovanou medicínu tento výrobní princip nebude zřejmě vhodný.^[32]

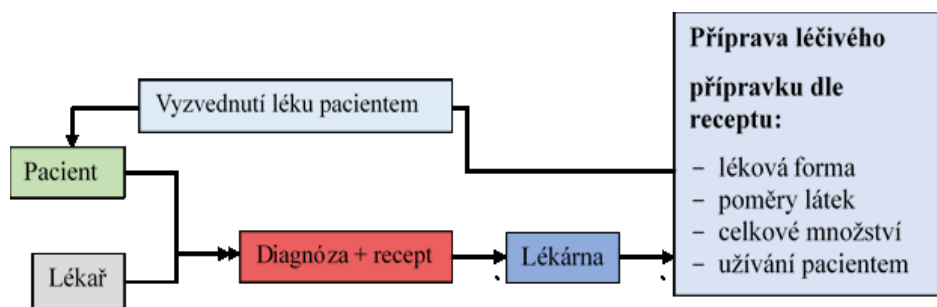
Z první kapitoly o 3D tisku, můžeme nadále zmínit i tisk stereolitografický, fungující na principu tvorby objektu (tablety, či jiného léčivého přípravku) vrstvou po vrstvě. Z hlediska již objasněných informací (podkapitola 3.2. Přizpůsobitelné tablety) by byl tento tisk vyhovující jako možná použitelná výrobní technika, avšak fotopolymerizovatelné chemické látky jsou značně toxické, pro organismus nebezpečné, a proto je nadále jejich využití pro personalizovanou medicínu neuvažované.

3D tiskárna, založená na práškovém potisku tvoří tabletu přilnutím vrstev prášku pomocí vstřikování kapalného pojiva s léčivou složkou. Analýza této metody prokázala, že rychlost uvolňování léčiva obsaženého v tabletě má tendenci s časem klesat. Není tak šance k dosažení požadovaných profilů uvolňování pro jednotlivé pacienty. Tablety vyrobeny touto metodou trpí i špatnou mechanickou odolností, trvanlivostí. Personalizovaná medicína se proto nevydává ani tímto směrem.^[33]

Porovnáním předchozích třech odstavců se dostáváme k závěru, že najít pro personalizovanou medicínu uskutečnitelnou 3D metodu a zároveň i jednoduše proveditelnou, se zdá být oříškem. Proto se nebudeme zabývat použitím přímo definovaných typů tiskáren pro 3D tisk. Předem si stanovíme šablonu pro daný typ lékové formy tablety a ten s pomocí 3D technologie vykonstruujeme. Říká se, že „v jednoduchosti je síla“, a proto si strukturu a celkový design smyšlených přizpůsobitelných tablet co nejvíce zjednodušíme.^[32,33]

3.3. Příprava a postup výroby tablet

Léčiva (tablety, masti, čípky, atd.) se mohou připravovat i vyrábět. V těchto termínech je ale značný rozdíl. Pokud lékař předepíše pacientovi lék přímo na míru, není tak dostupný v lékárnách a musí se připravit.



Obrázek 7: Stručné schéma přípravy tablet

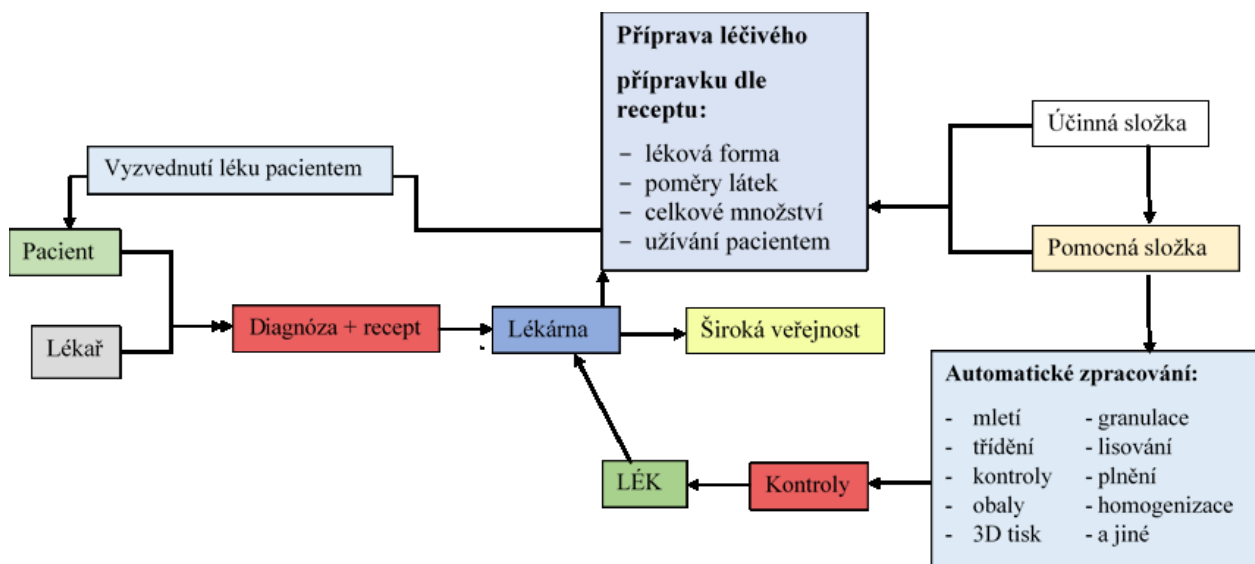
Příprava probíhá dle lékařem předepsaného receptu, ve kterém jsou uvedeny suroviny, jak účinné látky, tak i pomocné složky léčiva, ze kterých se přípravek bude skládat. Dále jsou zde uvedeny poměry, ve kterých se budou vybrané složky léčiva mísit, celkové množství léčiva a výsledná léková forma. Nakonec je důležité uvést, jak často se bude a smí lék pacientem užívat.^[34]

Pod pojmem výroby si můžeme představit obecné technologie na zpracování farmaceutických tablet za použití různých inovativních zařízení, jako například 3D tiskáren a dalších, které v jednodušším slova smyslu, odvedou kus práce za nás. Zejména se jedná o hromadnou výrobu léčivých přípravků. Nastává tak určité zjednodušení celého výrobního procesu. Odvedenou prací získáme velké množství přípravků, ušetříme čas, starosti, práci, atd. Takto hromadně vyrobené léky jsou do lékáren dodávány hotové, zabalené a připravené k výdeji. Avšak z druhé stránky se touto výrobní technologií nedostáváme zcela blízko k již zmiňované individualizaci léčivých přípravků.



Obrázek 8: Schéma technologické výroby

Společné prvky jmenovaných variant “přípravy“ a “výroby“ se mohou shodovat v počátcích, při navrhování šablon pro konečné vyhotovení lékových forem tablet, při užití stejných poměrů účinných a pomocných látek, jak ve velkovýrobě nebo i v laboratořích lékáren.



Obrázek 9: Znárodnění společných prvků

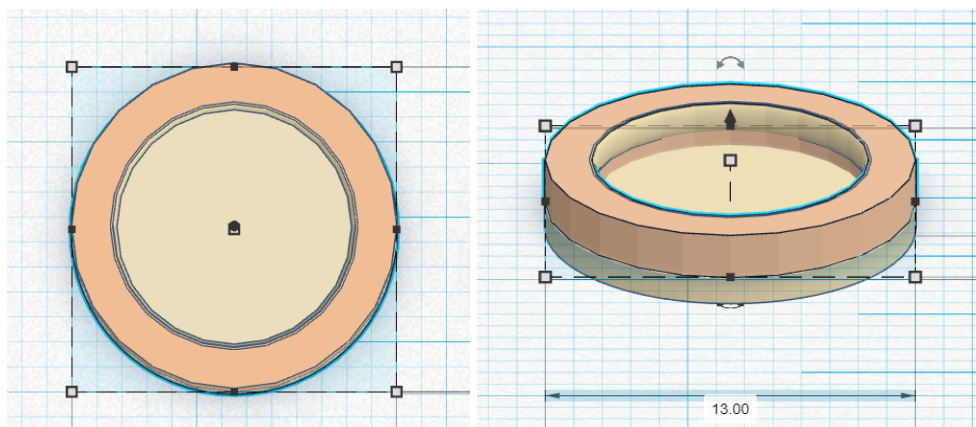
V následujících odstavcích je podrobněji popsán vývoj šablon přizpůsobitelných tablet.

Návrh formy tablety může být proveden v námi zvoleném softwaru, který je schopný tvořit vizuální trojrozměrné objekty. Pro nastínění návrhu tablety byla zvolena online verze tzv. Tinkercadu, který nemá tolik funkcí jako v úvodu zmiňované profesionální softwaru (CAD, 3D skener či fotogrammetrická procedura), ale k celkové vizualizaci struktury postačí.

Pro tabletu byl zvolen tvar válce, jedná se o základní, známou a snáze polykatelnou formu tablety. Tato struktura poslouží jako šablona pro tisk. Konkrétní rozměry tablety byly zvolené: průměr 13 mm a výška 3 mm. Tyto rozměry však nemusí být volené pro každou tabletu. U jiných léčivých přípravků se mohou rozměry pohybovat např. s průměrem okolo 15 – 17 mm, 5 – 8,65 mm, 6 – 8,65 mm a výškou v rozmezí 2 – 5 mm.

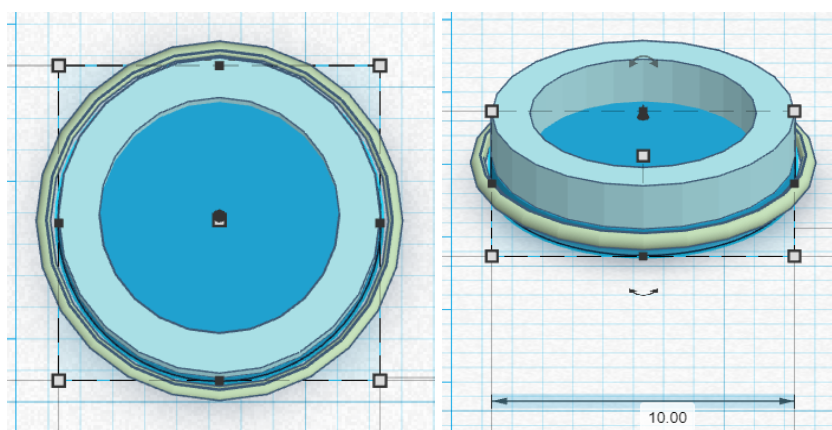
Léková tableta byla vytvořena ze dvou složek, znázorněných na obrázcích č. 10, 11. Obrázek č. 10 znázorňuje návrh povlaku tablety, který chrání strany matrice s obsahem léčivé složky. Strana matrice vystavená kapalnému médiu chráněna není, protože touto stranou následně dochází k biologické degradaci tablety.

Navržená šablona pro obal tablety, by využila realizaci 3D tiskem, po kterém by následovalo dovybavení vytištěné šablony o formu doplňkovou. Nejčastěji používanou doplňkovou formou je PDMS (poly(dimethylsiloxan) spadající do kategorie silikonu, kterého lze využít při biomateriálových aplikacích.^[35] Díky flexibilitě PDMS by byla snadnější příprava této formy obalu. Pomocí bílého vosku roztavením a následným plněním do dutiny doplňkové formy, by mohl být připravován nepropustný obal tablety. Bílý vosk je látka dostupná, biokompatibilní, pomalu biologicky rozložitelná a schválená úřadem FDA jako pomocný lék pro dodávku léků.^[32,33]



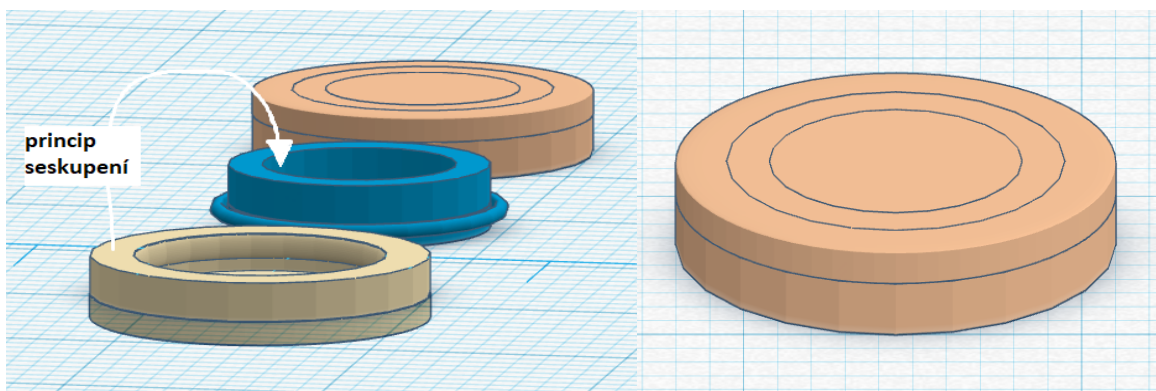
Obrázek 10: Povlak matricové tablety

Druhá část tablety tvoří matrice s obsahem léčivé složky (obrázek č. 11.). Stejně jako u obalu tablety, tak i šablona pro tuto druhou část by využila 3D tiskárnu. Následně by byla z PDMS vytvořena dutá forma doplňkového tvaru. Do této dutiny doplňkové formy, by mohla být rozpuštěním v isopropylalkoholu (IPA), v organickém těkavém rozpouštědle sloužícím k rychlému vysušení tablety, připravena směs.^[32]

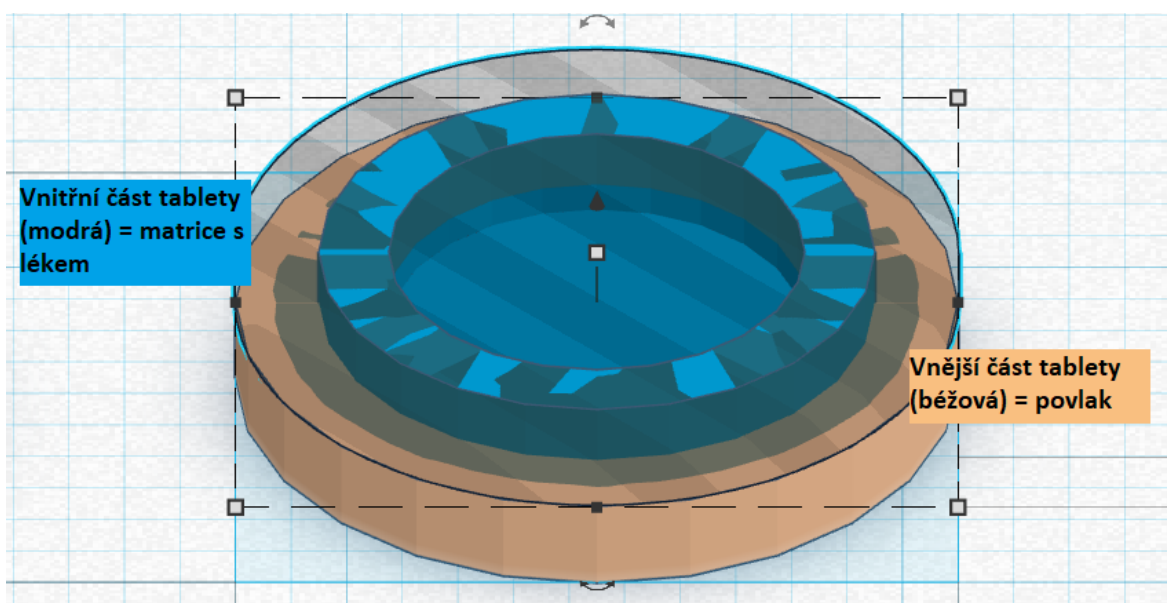


Obrázek 11: Druhá část navrhované tablety, matrice s léčivou složkou

Směs léčivé a pomocné látky, která ve vhodném poměru a dle požadavků by byla ještě před hromadným sestavením jednotlivých částí tablety, matrice a vnějšího obalu, nadávkována do její vnitřní duté části. Seskupením jednotlivých částí tablety by vznikl požadovaný tvar tablety. Náplň tablety může být sypká, tak i kapalného charakteru.^[32]



Obrázek 12: Princip seskupení tablety do jednoho celku



Obrázek 13: Tableta jako celek

Návrh byl původně vytvářen se záměrem vzniku tablety se šroubovacím uzávěrem. Problémem uskutečnění návrhu, by mohl být nejspíš samotný 3D tisk tablety z důvodu velké náročnosti na trysku 3D tiskárny. Zvolila jsem proto tabletu na principu zacvaknutí. Tableta se skládala tedy ze dvou částí, obalu a vnitřní části tablety, které do sebe měly zapadnout díky malému kruhovému výstupku na vnější straně vnitřní části tablety (obrázek č.13 modrá část). Velikost pro tisk takové tablety byla určena na 13 mm šířky/3 mm výšky.

Zkouška rozpadavosti tablet či tobolek se rozděluje na typ A a B dle užitého přístroje, pro tablety normální velikosti, takové, které nedosahují větších rozměrů než 18 mm a pro tablety rozměrů větších než 18 mm. Navrhovaná tableta, by tedy spadala do zkoušky rozpadavosti typu A.^[25]

Stanovenou velikostí tablety (13 mm na 3 mm), nebude úplně lehké dosáhnout zapadnutí jednotlivých částí tablet do sebe. Sama tableta není velkých rozměrů a výstupek v ní je rozměru ještě menšího. Výsledný tlak, který by byl vyvinut na uzavření tablety, by mohl způsobit buď uzavření neúplné, nedostatečné, kde by léčivá složka mohla při kontrolních zkouškách uniknout z tablety, nebo by dokonce mohlo dojít až k úplnému rozpadnutí tablety, díky nedostatečné pevnosti výstupku.

Další způsoby přípravy tablety metodou 3D tisku je tisk kompaktní tablety za pomoci vlákna se zakomponovanou účinnou složkou. Díky této variantě bychom tisk nemuseli rozdělovat do dvou struktur, zároveň by nemuselo dojít při kontrolních zkouškách k úniku léčivé složky do okolí nebo dokonce až k úplné destrukci tablety jako u předchozího případu.

Kombinace těchto dvou 3D tisků uvedených v předchozích odstavcích, by nám umožnila již zmiňovanou individualizaci léčby jednotlivým pacientům, tzv. personalizovaná medicína. Dovolila by nám vybírat si vhodné šablony pro zhotovení léčiva a také jakým způsobem, by je bylo vhodnější kombinovat i připravit. Jedna část tablety, například obal, by mohl být připraven 3D tiskem za pomoci vlákna s účinnou složkou, tzn. že léčivo bude mít zabudovanou léčivou složku již v obalu tablety. Druhá část tablety, vnitřní část může být připravena 3D tiskem pomocí šablon a následně upravována dle dalších pokynů (např. plněna pomocnými látkami, atd.)

3.4. Zhodnocení

Struktura navrhnuté tablety byla tvořena lékovou matricí povlečenou obalovou vrstvou propustnou po všech stranách, až na stranu otevřenou. Touto stranou se matrice dostane do styku s okolním médiem a je tak schopna dosahovat požadovaných profilů uvolňování např. s konstantním uvolňováním. Právě kombinace 3D tisku s jednoduchou strukturou tablety a vybraného postupu zhotovení, se zdá být tato technologie přesná, účinná, snáze reprodukovatelná, efektivní a rychlá. Lékař může předepsat lék se speciálními požadavky přímo ušitými na míru pacientovi a pomocí této metody, se dosáhne rychlého řešení. Zde se nachází potenciální schopnost realizovat personalizovanou medicínu. Předtiskuté šablony pro výrobu lékových tablet jsou navíc strukturálně trvanlivé a mohou posloužit i v jiných oblastech průmyslu.^[33]

Důležitým faktorem takto popisované výroby je již zmiňovaná schopnost tvorby přizpůsobitelných tablet s jakýmkoli profilem uvolňování. Dříve používané nosiče léků mohly ovlivňovat pouze jen několik typů uvolnění. Díky zakomponování 3D tisku byl tento problém poměrně zjednodušen. V pracovním postupu byl uveden návrh tablety s konstantním uvolňováním, neboli uvolňování, které by nemělo způsobovat vedlejší účinky a zároveň dosahovalo co nejširšího terapeutického účinku. Metodou se dají tvořit formy tablet i s jiným přizpůsobitelným uvolňováním např. s různou dobou uvolňování, s trvalým uvolňováním. Pomocí této vlastnosti můžou být tvořeny přizpůsobitelné tablety pacientům, kteří ze zdravotních důvodů berou více léčivých přípravků najednou. Namísto užívání léku několikrát denně si pacient vezme tabletu s dlouhotrvajícím uvolňováním po celý den. Nabízí se tím určitá pohodlnost pro pacienta a usnadnění s běžným dodržováním předepsané medikace.^[30,33]

Z těchto pár vyjmenovaných hledisek bych si odvážila říci, že pokud se tímto směrem bude dál pokračovat a technologie zaměřené na personalizovanou medicínu se budou stále zdokonalovat, je zde v tomto oboru určitý potenciál úspěš.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce věnovala převážnou část své pozornosti metodám 3D tisku uplatňujících se ve farmaceutickém průmyslu. V další části bakalářské práce byla stručně popsána realizace tablety a její postup při přípravě pomocí vhodné metody 3D tisku. Na základě získaných informací bylo zjištěno, že proveditelná metoda pro přípravu s následným postupem výroby tablety pouze 3D tiskem, není zdaleka tak spolehlivé řešení. Proto se nadále při návrhu a postupu výroby nezabývalo použitím přímo definovaných typů 3D tiskáren, ale jejich kombinací s běžnou technologickou výrobou tablet.

Navržená šablona tablety byla realizována ve dvou částech, matrice s léčivou složkou a její obal. Pro vytvoření těchto šablon, by byla zvolena 3D tiskárna. Následně by obě tyto části byly doplněny o formu doplňkovou, která je vytvořena pro nadávkování účinné směsi do tablety. Konečným seskupením jednotlivých částí by vznikl navrhovaný tvar tablety. Struktura a celkový design šablon přizpůsobitelných tablet byl záměrně zjednodušen kvůli následné modifikaci v praktických podmínkách.

V práci se předpokládá, že příprava přizpůsobitelných tablet bude realizována v lékárnách, které tím budou zodpovědné za farmaceutickou část personalizované medicíny. Její spojení s 3D tiskem při výrobě těchto typů léčivých přípravků nebo i jiných pevných lékových forem si žádá jistě dalších výzkumů a zkoušek, ze kterých se následně dají vyvozovat další závěry. Otázka, je-li samotný 3D tisk tímto směrem přijatelný či ne, byla v této práci také zodpovězena. Práškový potisk, stereolitografický tisk a přímý tisk jsou 3D techniky, které pro zmiňovanou personalizovanou medicínu nejsou považována za vybraná řešení. Důvodem může být např. použití zdraví škodlivého materiálu při jednom z uvedených tisků nebo mohou nastávat různé komplikace u samotných výrob, které při výrobě produktů určených pro lidskou potřebu nejsou žádoucí. Avšak jejich kombinace s běžnými výrobními technologiemi pevných lékových forem nabízí ve farmaceutickém průmyslu potenciál pro celkový vzrůst a vývoj takové technologie, která bude plně přizpůsobitelná pacientovi.

Výroba vedená tímto směrem by měla být bezpečná, levná, aby mohla být i dostatečně přístupná pro širokou veřejnost. Finanční stránka této technologie nebude úplně malého rozsahu, ale čím více se tento typ medicíny bude dostávat na povrch, tím větší je možnost využití různých typů finančních podpor pro ty, kteří tuto zdravotní péči opravdu potřebují, protože zdraví máme jen jedno.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Q. Li., H. Wen, D. Jia, X. Guan, H. Pan, Y. Yang, S. Yu, Z. Zhu, R. Xiang, W. Pan. Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 525 (1), 5 – 11
2. A.K. Nguven,, R. J. Narayan, A. Shafiee. 3D Printing in the Biomedical Field. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 2019, 275-280.
3. G. Z. Cheng. Three-dimensional Printing and 3D Slicer Powerful Tools in Understanding and Treating Structural Lung Disease. *CHEST Journal*, 2016, 149(5), 1136-1142.
4. Jiří Tlustoš. *Vývoj a příprava tabletek metodou 3D tisk*. Pardubice, 2020. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Katedra fyzikální chemie. Václav Lochař.
5. Tablety a kapsle. In: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze [online]. Aktualizováno: 9.2.2017, Praha. [cit. 28.2.2021]. Dostupné z: <https://www.vscht.cz/popularizace/doktorandi-pisou/tablety>
6. S. A. Khaled, J. C. Burley, M. R. Alexander. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 461 (1 – 2), 105-111.
7. Podávání léčiv a lékové formy. In: *Chemie léčiv*. [online]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/el/1431/jaro2008/C8790/Farm05.pdf>.
8. A. Ambrosi, M. Pumera. 3D-printing technologies for electrochemical applications. *Chemical Society Reviews*, 2016, 45(10), 2740-2755.
9. E. A. Clark, M. R. Alexander, D. J. Irvine, C. J. Roberts, M. J. Wallace, S. Sharpe, J. Yoo, R. J. M. Hague, Ch. J. Tuck, R. D. Wildmana. 3D printing of tablets using inkjet with UV photoinitiation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 529 (1 – 2), 523-530.
10. Petra Nejezchlebová. *Technologický postup přípravy výroby součástí pomocí kovového 3D tisku*. Ostrava, 2020. Bakalářská práce. Technická univerzita Ostrava. Fakulta strojní. Katedra obrábění, montáže a strojírenské metrologie.
11. 3D-printing process. In: *Chemical Society Reviews* [online]. © The Royal Society of Chemistry 2016 [cit. 24.2.2021]. Dostupné z: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/CS/C5CS00714C#!divAbstract>
12. Typy 3D tiskáren. *MARKERSLAB* [online]. Markerslab, © 2016 [cit. 24.2.2021]. Dostupné z: <https://makerslab.cz/typy-3d-tiskaren/>
13. G.Z. Cheng, R. S. J. Estepar, E. Folch, J. Onieva, S. Gangadharan A. Majid. Three-dimensional Printing and 3D Slicer. *CHEST® Journal*, 2016, 149 (5), 1136-1142.

14. G. Singhvi, S. Patil, V. Girdhal, D. K. Chellappan, K. Dua. 3D-printing: an emerging and a revolutionary technology in pharmaceuticals. *Panminerva Medica*, 2018, 60(4), 170-3.
15. S. Gaisford. 3D printed pharmaceutical products. *3D Printing in Medicine*, 2017, 155 - 166.
16. A. Goyanes, P.R. Martinez, A. Buanz, A. W. Basit, S. Gaisford. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 494 (2), 657-663.
17. A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, A. Foppoli, A. Gazzanig, L. Zema. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 509 (1-2), 255-263.
18. A. Govanes, A. Buanz, A. W. Basid, S. Gaisford. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 476(1-2), 88 - 92.
19. W. Jamróz, J. Szafraniec, M. Kurek, R. Jachowicz. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research* 35, 2018, (176).
20. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. In: Journals & Books [online]. *International Journal of Pharmaceutics*, © 2015 [cit. 10.3.2021]. Dostupné z: https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0378517315003890-gr1_lrg.jpg
21. D. Douromis. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – a New Era. *Pharmaceutical Research* 36, 2019, (42).
22. P. Komárek, M. Rabišková. Technologie léků: galenika. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, © 2006. ISBN 80-7262-423-7.
23. R. Milerová. Využití průtokové disoluční metody u léčivých přípravků s řízeným uvolňováním. Hradec Králové, 2017. Diplomová práce. Univerzita Karlova. Katedra farmaceutické technologie. Miloslava Rabišková.
24. L. V. Allen, N. G. Popovich, H. C. Ansel. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 9* - Introduction to drugs, drug dosage forms, and drug delivery Systems. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2011. ISBN 978-0-7871-7934-0.
25. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. *Český Lékopis 2009 – Doplněk 2012*. Praha: Grada Publishing a.s., 2012, str. 1-1112. ISBN: 978-80-247-5193-1.
26. M. Hofmanová. *Disoluce z mikrovlákných nosičů 1*. Hradec Králové, 2014. Diplomová práce. Univerzita Karlova. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Katedra farmaceutické technologie. Zdeňka Šklubalová.

27. R. I. Mahato, S. A. Narang. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. Pharmaci Education [pdf]. Second Edition. New York, Taylor & Francis Group, © 2012 [cit. 4.4.2021]. ISBN: 978-1-4398-4918-7. Dostupné z: file:///C:/Users/USER/Desktop/Pharmaceutical_Dosage_Forms_and_Drug_Del.pdf
28. P. Komárek, M. Rabišková. Schéma výroby tablet [pdf]. Technologie léků: galenika. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, © 2006, str. 124 [cit. 4.4.2021]. ISBN 80-7262-423-7.
29. M. Rabišková, D. Vetchý. Orálně dispergovatelné tablety. *Praktické lékárenství*, 2007, 183 (4).
30. Y. J. N. Tan, W. P. Yong, J. S. Kochhar, J. Khanolkar, X. Yao, Y. Sun, C. K. Ao, S. Soh. On-demand fully customizable drug tablets via 3D printing technology for personalized medicine. *Journal of Controlled Release*, 2020, 332, 42-52.
31. Application of 3D printing. In: *Panminerva Medica* [online]. EDIZIONI MINERVA MEDICA, © 2018 [cit. 3.3.2021]. Dostupné z: https://opus.lib.uts.edu.au/bitstream/10453/132891/1/Panminerva%20Med-3467_Proof%20in%20PDF_V1_2018-07-03.pdf
32. Y. J. N. Tan, W. P. Yong, H. R. Low, J. S. Kochhar, J. Khanolkar, T. S. E. Lim, Y. Sun, J. Z. En Wong, S. Soh. Customizable drug tablets with constant release profiles via 3D printing technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 598, 120370.
33. Y. Sun, S. Soh. Printing Tablets with Fully Customizable Release Profiles for Personalized Medicine. *Advanced Materials*, 2015, 27, 7848-7853.
34. L. Sobčáková. Příprava léků v lékárně. BENU Česká republika s.r.o. [online]. Praha, 2016 [cit. 10.6.2021]. Dostupné z: <https://www.benu.cz/priprava-leku-v-lekarne>
35. S. Willerth. Chapter 6 – Synthetic biomaterials for engineering neural tissue from stem cells. *Engineering Neural Tissue from Stem Cells*, 2017, 127-158.